الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأطفال

فعالية الميتيل بردنيزولون في علاج صرع التشنج الطفلي ومقارنة تأثيره مع الجرعات العالية من البردنيزولون

Comparative study of MP and prednisolone in treatment of infantile spasms epilepsy.

بحث علمي أعدّ لنيل شهادة الدّراسات العليا (الماجستير) في الأمراض العصبية عند الأطفال أعدّ في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق

بإشراف:

الأستاذ الدكتور

سمير بقلة

برئاسة:

الأستاذة الدكتورة

لينا خوري

إعداد طالبة الدراسات العليا:

فاطمة محمد عامر

٢٠٢٠/١٤٤١

إلى مشاعل النور في ظلمتنا .. أساتذتي جميعا .. أخص منهم عَلَم العِلم .. يا من نهلت من خُلُقِه قبل علمه .. و عرفتُ من صحبتي لقامته العلمية معانٍ متناهية القيمة في قواميس العلم و التعلم .. كنت أجهلها قبله .. إلى من كان استجابةً لدعوة أمي إثر سجودٍ في غسق ليلٍ أغرقَ موطئ ناصيتها دمعاً طاهراً .. فساقني الله توفيقاً إليه ..

أستاذي أ.د.سمير بقلة

بدايةً .. أعطرُ بحثي هذا بصلاةٍ على سيدي وحبيبي محمد بن عبد الله .. فإنها و الله لا ترقى البتة لأن تُهدى لمقامه الكريم .. إنما أزكيها من غرِّتها بذكره و الصلاة عليه .. بأبي هو و أمي.

ثمّ ..

من اذا نظرتُ إليه برقت عيناه .. و تمتمت شفتاه بدعواتٍ تحطُّ في قلبي أماناً كأنها قطراتُ غيثٍ تحطُ في تربةٍ عطشى فترتوي .. .. إلى مثلي و قدوتي . الحبُّ الأسمى. إلى معلمي الاول .. أبي الحبيب

إليكِ .. يامن لا توفيكِ كل لغات الأرض حقك ..و لن توفيك .. إليكِ يامن لو سمع الكون ضربات قلبك قلقاً عليَّ تارةً و شوقاً تارةً أخرى .. و حباً و حناناً و أملاً .. و مشاعر لا مجال لحصرها بالكلمات .. لضجَّ صخباً .. و لشهدت دعواتٌ غلفتها بدموعك الطاهرة ..إلى الحبّ الأنقى و الأثمن .. إليكِ .. أمي الغالية ..

إليكنّ .. يا رياحين القلب .. و استراحة الروح .. يا أشقاء القلب .. و منازل السكينة .. يا تفاصيل العمر .. يا أصدق الصداقات .. و انقى العلاقات .. يامن دمهن يجري في شرايني .. و قلبي يخفق في صدورهن .. يا بعضي و يا كلي .. يا همِّي و فرجتي .. يا حزني و فرحتي ..أخواتي

إليك يا صغيري مهما كبرت ..و يا سندي و عزوتي مهما صغرت .. يا استقامة ظهري .. أخي

إلى من شاركوني أياماً ما كانت لتمر بثقلها لولا مساعدتهن .. لمن شققنا سوياً طرقاً متعرجةٍ وعرة في أراض جدبة قاحلة .. فكانوا خضرتها و مياهها .. .. إلى من خطوا في دفتر حياتي ذكرياتٍ لا تُمحى و لن تمحى .. أصدقائي

وإن كان غريبا أن تهدى الجوامد.....ولكن أرى نفسي خجلة أمامها وقد شاركتني مغامراتي كاملة لايرافقني بها سواها:

إلى طريق الذهاب والإياب.....منعطفاته ...عقباته.....أشجاره.....أحجاره ....."مغادرون من حمص إلى دمشق".

إلى ذاك الطريق بين الجامعة والكلية والمشفى...حفظ عدد خطواتي و دمعاتي ومعاناتي، لا يدرك ماحلّ بي إلا هو.

إلى مشفى الأطفال ....حديقتها تشهد على أفراحنا و أتراحنا...مخبرها..أقسامها بعنايتها وحواضنها وذكرياتنا تارة مؤلمة وتارة جيدة.....إلى طوابقها (الثالث،الخامس،السادس) وماتشهده علينا بحلوه ومره .....إلى أطفال أمراض الدم الشعلة المضيئة والنور الهاديء.....من علمونا الأمل رغم ألمهم.....إلى طابقي تعلق قلبي به.....يعلم هول المشاهد وجمالها .....إلى ذكرياتنا في الغرفة الصغيرة ننهل علماً ونزداد فهماً علّنا نصل الهدف ....إلى جدرانه ونوافذه وأبوابه لاتنسانا وقد أدينا الأمانة.....إليكم جميعاً.....

إلى كلِّ من اصطادته تلك الحرب الضروس فسال دمه هدراً ..لا تعرفه إلا زهرةٌ نبتت مكانه .. ففاح عطرها و ضاع .. إلى من تمكن منه هذا الوباء الفتاك .. طاعناً إياه في مقتل .. أهديكم رسالتي يا شهداء الحرب و وباء الكورونا .

إلى كل ذرة تراب عطشى للأمان فيك .. إلى كل زهرة ياسمين يعلوها الحزن في أراضيك .. إلى كل تفاصيلك الحبيبة الحزينة .. إليك يا نازفاً ألماً و فقراً و شوقاً إلى ماضيك .. بلدي الجريح

فهرس المحتويات

فهرس المحتويات	٢
فهرس الجداول	٣
فهرس الأشكال	٤
الملخص	٥
Absrtract	٦
الدراسة النظرية	٨
مقدمة	٩
مصطلحات	٩
التشنج الطفلي	٩
لمحة تاريخية	٩
الوبائيات	١٠
الوراثة	١٠
الإمراضية	١٠
التصنيف	١١
الأسباب	١٢
المظاهر السريرية	١٢
التشخيص التفريقي	١٤
التشخيص	١٦
تخطيط الدماغ الكهربائي	١٦
الاستقصاءات الشعاعية	٢٠
الاستقصاءات المخبرية	٢١
التدبير	٢٢
الإنذار	٣٣
الممارسات الحالية والتوجهات المستقبلية	٣٥
الدراسة العملية	٣٦
استمارة البحث	٣٦
أهمية الدراسة	٣٨
التحليل الإحصائي	٤٠
الموافقة المستنيرة	٤١
النتائج	٤٣
دراسات المقارنة	٦٤
المناقشة	٦٦
الاستنتاجات	٧٠
محددات الرسالة	٧٠
التوصيات	٧١
المراجع	٧٢

فهرس الجداول

الجدول رقم(١)Treatment options in infantile spasms	٢٣
الجدول رقم(٢)Treatment with IM ACTH	٢٤
الجدول رقم(٣)Treatment of oral prednisolone UKiss protocol	٢٥
الجدول رقم(٤)Sample meal plan for one day	٣٢
الجدول رقم(٥)الإنذار	٣٣
الجدول رقم(٦)توزع المرضى حسب العمر والجنس	٤٣
الجدول رقم(٧)توزع المرضى حسب العمر في المجموعتين	٤٣
الجدول رقم(٨)الاختبار الإحصائي المطبق لدراسة الدلالة الإحصائية في المجموعتين من ناحية العمر	٤٤
الجدول رقم(٩)توزع المرضى حسب الجنس في المجموعتين	٤٥
الجدول رقم(١٠) الاختبارالإحصائي المطبق لدراسة الدلالة الإحصائية في المجموعتين من ناحية الجنس	٤٥
الجدول رقم(١١)أسباب التشنج الطفلي في دراستنا	٤٦
الجدول رقم(١٢)أسباب التشنج الطفلي في الدراستين	٤٧
الجدول رقم(١٣)توصيف نمط الاختلاج	٤٨
الجدول رقم(١٤)نمط الاختلاج في المجموعتين	٤٨
الجدول رقم(١٥)التطور الروحي الحركي	٤٩
الجدول رقم(١٦)التطور الروحي الحركي في المجموعتين	٤٩
الجدول رقم(١٧) الاختبار الإحصائي المطبق لدراسة الدلالة الإحصائية في المجموعتين من ناحية التطور الروحي الحركي	٥٠
الجدول رقم(١٨)تخطيط الدماغ الكهربائي في دراستنا	٥٠
الجدول رقم(١٩)تخطيط الدماغ الكهربائي في المجموعتين	٥١
الجدول رقم(٢٠) الاختبار الإحصائي المطبق لدراسة الدلالة الإحصائية في المجموعتين من ناحية تخطيط الدماغ الكهربائي	٥٣
الجدول رقم(٢١)نسبة التحسن في كلا الدراستين	٥٣
الجدول رقم(٢٢) الاختبار الإحصائي المطبق لدراسة الدلالة الإحصائية في المجموعتين من ناحية التحسن	٥٤
الجدول رقم(٢٣)الفترة الفاصلة بين بدء المعالجة والتحسن والمعالجة المطبقة	٥٥
الجدول رقم(٢٤)الاستجابة التخطيطية في المجموعتين	٥٥
الجدول رقم(٢٥) الاختبار الإحصائي المطبق لدراسة الدلالة الإحصائية في المجموعتين من حيث التحسن في تخطيط الدماغ الكهربائي	٥٦
الجدول رقم(٢٦)متوسط العمر عند بدء العلاج والمدة بين بدء النوب وبدء العلاج	٥٧
الجدول رقم(٢٧)علاقة التحسن بعمر التشخيص	٥٨
الجدول رقم(٢٨)التحسن حسب السبب في دراستنا	٥٨
الجدول رقم(٢٩)التحسن حسب السبب ثانوي أو خفي في المجموعتين	٥٩
الجدول رقم(٣٠)التحس حسب السبب بشكل مفصل في المجموعتين	٥٩
الجدول رقم(٣١)نسبة التحسن حسب الجنس في دراستنا	٦١
الجدول رقم(٣٢)تطور نوب صرعية لاحقة في المجموعتين	٦٢
الجدول رقم(٣٣)التأثيرات الجانبية	٦٣
الجدول رقم(٣٤)مقارنة دراستنا بالدراسات العالمية	٦٥

فهرس الأشكال

الشكل رقم(١)	١٦
الشكل رقم(٢)تخطيط دماغ كهربائي سوي	١٧
الشكل رقم(٣)النظم الفوضوي	١٨
الشكل رقم(٤)نظم فوضوي مع بؤر شاذة	١٨
الشكل رقم(٥)نظم فوضوي غير متناظر	١٩
الشكل رقم(٦)النظم Brust-suppression	١٩
الشكل رقم(٧)PET-Scan of glucose metabolism	٢١
الشكل رقم(٨)	٢١
الشكل رقم(٩)	٢٢
الشكل رقم(١٠)التركيب الكيميائي للميتيل بردنيزولون	٢٦
الشكل رقم(١١)	٢٧
الشكل رقم(١٢)تخطيط الدماغ في لينوكس غاستو	٣٤
الشكل رقم(١٣)توزع المرضى حسب العمر في المجموعتين	٤٤
الشكل رقم(١٤)توزع المرضى حسب الجنس في المجموعتين	٤٦
الشكل رقم(١٥)توزع المرضى حسب السبب في المجموعتين	٤٧
الشكل رقم(١٦)نمط الاختلاج في المجموعتين	٤٩
الشكل رقم(١٧)توزع المرضى حسب التطور الروحي الحركي في المجموعتين	٥٠
الشكل رقم(١٨)تخطيط الدماغ الكهربائي للمرضى عند التشخيص في المجموعتين	٥٢
الشكل رقم(١٩)نسبة التحسن في المجموعتين	٥٤
الشكل رقم(٢٠)نسبة تحسن تخطيط الدماغ الكهربائي في المجموعتين	٥٦
الشكل رقم(٢١)العلاقة بين متوسط العمر عند بدء العلاج والاستجابة السريرية	٥٧
الشكل رقم(٢٢)الفترة بين بدء النوب وبدء العلاج وعلاقتها مع الاستجابة السريرية	٥٧
الشكل رقم(٢٣)نسبة التحسن حسب العمر في دراستنا	٥٨
الشكل رقم(٢٤)نسبة التحسن حسب السبب في دراستنا	٥٩
الشكل رقم(٢٥)نسبة التحسن حسب السبب بشكل مفصل في المجموعتين	٦١
الشكل رقم(٢٦)نسبة التحسن حسب الجنس في دراستنا	٦٢
الشكل رقم(٢٧)تطور نوب صرعية لاحقة بعد تحسن نوب التشنج الطفلي	٦٣
الشكل رقم(٢٨)التأثيرات الجانبية المشاهدة في الدراستين	٦٤

الملخص

خلفية و هدف البحث: تُعَدّ متلازمة التشنج الطفلي من أسوء المتلازمات الصرعية إنذاراً ،لذلك هناك الكثير من الأبحاث التي تحاول إيجاد علاج فعال لها.

تهدف هذه الدراسة لمعرفة فعالية الميتيل بردنيزولون في علاج متلازمة التشنج الطفلي ومقارنته مع البردنيزولون بجرعات عالية من حيث السبب والتطور الروحي الحركي والتأثيرات الجانبية.

مواد و طرائق البحث: أجريت دراسة مستقبلية تجريبية على ٢٢ طفلاً مصابين بالتشنج الطفلي عولجوا بالميتيل بردنيزولون بجرعة ٣٠مغ/كغ لمدة ٣ أيّام تسريباً وريدياً خلال ساعتين متبوعاً ببردنيزولون فموي بجرعة ٢مغ/كغ لمدة أسبوعين في الفترة الواقعة بين ١-٣-٢٠١٩حتى ٢٩-٤-٢٠٢٠ ومقارنتها مع دراسة سابقة أجريت في مشفى الأطفال ما بين ١-١-٢٠١٥ حتّى ١-٤-٢٠١٦ على ٣١ طفلاً مصابين بالتشنج الطفلي وعولجوا بالبردنيزولون الفموي بجرعات عالية ٤مغ/كغ.

النتائج: هناك فروق إحصائية واضحة بين تطبيق الميتيل بردنيزولون والبردنيزولون بجرعات عالية من حيث التحسن السريري والتخطيطي والتطور الروحي الحركي و السبب. حدث زوال تامّ للنوب في ٣١.٨% في مجموعة الميتيل بردنيزولون و في ٧٧.٤% في مجموعة البردنيزولون بجرعات عالية بغض النظر عن السبب. كما وجدنا تفاوتاً في فعالية الدوائين حسب العامل المسبب، حيث تفوّق البردنيزولون في الأسباب الخفية والاستقلابية وخمج باطن الرّحم بينما تفوّق الميتيل بردنيزولون في التشوهات الدماغية و متلازمة إيكاردي. وكانت أعلى نسب للفشل في الميتيل بردنيزولون في الأسباب الخفية والاستقلابية بينما فشل البردنيزولون في التشوهات الدماغية والمتلازمات الخاصّة.

في كلتا المجموعتين كانت هناك علاقة بين التحسن والبدء الباكر للعلاج. أبدى الميتيل بردنيزولون أفضلية في منع تطور نوب صرعية لاحقة بنسبة ١٠٠% من الحالات التي تحسنت مقابل٨٥% في مجموعة البردنيزولون بجرعات عالية وكذلك كان للميتيل بردنيزولون أفضلية من حيث عدم حدوث نكس في جميع الحالات التي تحسنت بينما كانت نسبة النكس ٦.٥% في مجموعة البردنيزولون .تفوّق البردنيزولون في تحسين التطور الروحي الحركي التالي لتحسن النوب. حدثت التأثيرات الجانبية بنسبة أكبر في مجموعة الميتيل بردنيزولون.

الاستنتاجات: أظهرت الدّراسة أنّ الاستجابة السريرية أو التخطيطية كانت منخفضة عند مرضى التشنج الطفلي الذين عولجوا بالميتيل بردنيزولون مقارنة بالبردنيزولون بجرعات عالية الذي أبدى نسبة تحسن عالية تصل حتّى ٧٧.٤%.

كلمات مفتاحية: التشنج الطفلي، الميتيل بردنيزولون، البردنيزولون، التحسن، تفوّق.

Abstract

Background: Infantile Spasms Syndrome is one of the worst warning epileptic syndromes. There is a lot of research trying to find a cure treatment for infantile spasms.

This study aims to find the effective of methylprednisolone in treating infantile spasms and compare it with high dose of prednisolone in terms of treatment response, causes, psychomotor development and side effects.

Methode and Material: This is prospective experimental study of 22 patients with infantile spasms,who were treated with methylprednisolone at a dose of 30mg/kg for 3 days, followed by prednisolone at a dose 2mg/kg for two weeks in the period from 1-3-2019 to 29-4-2020, and compered with a pervious study conducted at the Children's Hospital of Damascus University from 1-1-2015 to 1-4-2016, in which 31 children with infantile spasms were treated with prednisolone at a dose of 4mg/kg.

Results: There are significiant differences between treatment with methylprednisolone and high doses of prednisolone in terms of treatment response,causes, psychomotor development and side effects. A complete disappearance of seizures was achieved in 31.8% in the methylprednisolone group and in 77.4% in high doses of prednisolone group regardless of the etiology of seizures. Also, we find a difference in the efficacy according to the cause of the syndrome. The prednisolone was more active in the cases resulted from cryptogenic cases, metabolic causes and intra-uterine infections, while the efficacy of methylprednisolone was prominent in the cases of cerebral malformation and Aicardi Syndrome.The methylprednisolone was principally failed in the cases of cryptogenic and metabolic causes,while the prednisolone was failed in cases of Aicardi Syndrome and cerebral malformation.In both groups there was a clear relation between the early treatment and the good improvement. the methylprednisolone was better than the prednisolone in preventing the further development of epileptic seizures (100% of cases that improved with the methylprednisolone, 86% with the prednisolone).Likewise, The methylprednisolone was better than the prednisolone in

preventing the recurrence .The high doses of prednisolone was better than the methylprednisolone in improving the psychomotor prognosis .side effects occurred more in methyl group.

Conclusion: The study showed that the clinical and EEG response was low in patients with infantile spasms who were treated with methylprednisolone compared to high doses of prednisolone which showed an improvement rate of up to 77.4%.

Key Words: Infantile Spasm, Methylprednisolone, Prednisolone, improvement, more active.

الدراسة النظرية

مقدمة:

تتصف الاضطرابات الانتيابية بالبدء الحاد المفاجئ والتكرر النمطي. عادة ماتكون واضحة عند الأطفال ومن أمثلتها:

الصرع، الشقيقة، الشلول الدورية، والاضطرابات الانتيابية الحركية.

تعد النوب الصرعية أشيع الاضطرابات الانتيابية عند الولدان وتشكل نسبة٨.١-٥.٣% من الولادات الحية في الولايات المتحدة الأميركية

كما تعدّ عرضاً هاماً وأساسياً في الأمراض العصبية.[١]

مصطلحات:

النّوبة(seizure) : هي اضطراب اشتدادي مفاجئ بسبب انفراغات كهربائيّة شاذّة متزامنة تحدث بشكل أساسي في القشر الدماغي.

قد تكون بؤريّة أو معممة أو غير مصنفة وقد تكون حسيّة أو حركيّة أو حواسيّة وقد تكون مع فقد وعي أو دون فقد وعي.

الاختلاج(convulsion): هي مجموعة تقلصات لا إرادية نجدها في النوب الحركيّة.

الصّرع(epilepsy): هو تكرر النّوب دون وجود عامل محرض(هذه النّوب قد تكون حركيّة أو حسيّة أو حواسيّة).

المتلازمات الصّرعية: هي اضطرابات تتحدد بتضافر مايلي:

شكل النّوبة، التطور الروحي الحركي، العمر، تخطيط الدماغ الكهربائي، الإنذار وسير المرض.[٢]

التّشنج الطفلي:

هو متلازمة صرعيّة متعلقة بالعمر تحدث خلال فترة الرّضاعة وتتميز بـ :

مجموعة من التشنجات مع تخطيط مميز بين النوب (يعرف بـ النظم الفوضوي)[٣]

لمحة تاريخية:

وصف التّشنج الطفلي لأول مرة العالم ويليام ويست عام ١٨٤١في رسالة أرسلها الى مجلة The lancet كتب فيها وصفاً لحال ابنه: ((طفل بعمر السّنة كان طبيعيّاً بعد الولادة حتى عمر ال ٤ أشهر حيث بدأت النوبات على شكل خفض الرأس ثم زاد تواترها ومدتها لتصبح أكثر من ٢٠نوبة خلال الهجمة...

وتابع قائلا:..... تحدث هذه النفضات أثناء الجلوس أو الاستلقاء حيث يكون الطفل قبلها بكامل حيويته وحركته ثم يصدر صوتاً غريباً وبعدها وبشكل مفاجئ يخفض رأسه ويرفع ركبتيه يبدو الطفل أثناء ذلك خائفا فيصرخ)).[٤]

اعتُمد مصطلح متلازمة ويست من قبل كل من العلماء غاستوت pampiglion Poirier, في بداية ستينات القرن العشرين.

وعُرِّفَت بأنّها ثلاثية الأعراض التالية: تشنج طفلي وتراجع تطور روحي حركي مع تخطيط دماغ كهربائي مميز(النظم الفوضوي).[٥]

الوبائيّات:

نسبة حدوث التشنج الطفلي حول العالم ٤.٣-٢.٩ لكل١٠٠٠٠ ولادة حية.[٦]

عمر حدوثه: ذروة حدوثه بين ال٤-٨أشهر من العمر ودائما قبل السنتين[٢].

نسبة الحدوث أعلى بشكل خفيف عند الذكور

الوراثة:

على الرّغم من كون التشنج الطفلي عرض لأمراض وراثية إلا أن معظم حالاته فرادية.

لكن مع تطور علم الجينات ،أصبحت الطفرات مفتاح تشخيص أغلب الأمراض العصبية، لذا قد تكون الطفرات التالية مسؤولة عن حدوث التشنج الطفلي:

ARX(على الذراع القصير للصبغي X)

CKDL5(cycline-dependent kinase-like protein 5)

FOXG1, GRIN1,GRIN2A, MAGI2, MEF2C, SCL25A22, SPTAN1

STXBP1 (البروتين الرابط للسيناكتين ١)[٣]

القصة العائلية إيجابية في ١-٧% من الحالات.

هناك عدة عوامل تلعب دورا هاما في تطور التشنج الطفلي جينية و بيئية.

الإمراضية:

يعتقد العلماء أن التشنج الطفلي يحدث بسبب التفاعل غير الطبيعي بين القشر وبنى جذع الدماغ.

سبب تكرر نوب التشنج الطفلي هو النضج غير الكافي للجهاز العصبي المركزي والذي يعدّ سبباً هاماً في إمراضية العديد من المتلازمات.

قد يصاب المحور الدماغي الكظري، حيث تنص إحدى النظريات أن تأثير الضغوطات المختلفة في الدماغ غير النّاضج يزيد إفراز الهرمون المطلق لموجهة قشر الكظر مسببا التشنج.[٧]

تُفسَّر الاستجابة للعلاج بالهرمون الموجه لقشر الكظر(ACTH) والستيروئيدات السكرية بتثبيط إنتاج CRH.

يعطينا وجود نموذج حيواني للتشنج الطفلي صورة أوضح للآليّة الإمراضيّة لهذا الاضطراب. حيث تم استخدام حاصرات قنوات الصوديوم وسم الافاعي(TTX) ووضعها فوق حصين الجرذ مما حرّض التشنجات لديه مع موجودات تخطيطية مشابهة لتلك الموجودة لدى الإنسان.[٨]

التصنيف:

كان التشنج الطفلي يُصَنّف إلى(عرضي، مجهول السبب،البدئي) سابقاً، لكن الهيئة الدولية لمكافحة الصرع استبدلت هذا التصنيف بتصنيف آخر وهو : جيني، بنيوي-استقلابي،مجهول السبب.[٥]

التشنج الطفلي مجهول السبب(cryptogenic) أو مايدعى (propably symptomatic):

يُتوقَّع وجود سبب للتشنج الطفلي لكنّه غير معروف. يشكل نسبة ٨-٤٢% وينتج هذا المجال الواسع عن استخدام تعاريف مختلفة، والسن الباكرللتشخيص مع صعوبة تقييم التطور الروحي الحركي.

معاييره:

١. تطور روحي حركي طبيعي قبل بدء الأعراض.
٢. لايوجد نمط آخر للنوب.
٣. الفحص السريري سوي
٤. الاستقصاءات الشعاعية سوية
٥. نظم فوضوي بين نوب التشنج الطفلي
٦. غياب الشذوذات التخطيطية البؤرية بين أو أثناء النوب.[٩]

ولكن هذا النمط وبسبب الاستقصاءات الشعاعية الحديثة قد يتحول إلى النمط العرضي.

التشنج الطفلي البدئي(الأساسي):

تشكل ٩-١٤%.

يشمل المرضى ممن ليهم مايلي:

١. تطور روحي حركي طبيعي قبل بدء الأعراض
٢. فحص سريري سوي واستقصاءات شعاعية سوية
٣. نموذج فوضوي على تخطيط الدماغ الكهربائي دون تغيرات تخطيطية بؤرية.

قد يكون لهذه المتلازمة أساساً جينياً.

في الدراسات التي تصنف التشنج الطفلي إلى عرضي و مجهول السبب فإن هذا النمط ينتمي إلى مجموعة مجهول السبب.

التشنج الطفلي العرضي:

نتيجة لاضطراب في الجهاز العصبي المركزي معروف أو مُحتمَل. ويشكل حوالي٧٠-٧٥%من الحالات وقد تزيد النسبة حتى ٩٠% باستخدام التقنيات الحديثة ومثالها الـPETscan.

الأسباب:

وتقسم إلى: أسباب قبل الولادة، أسباب حول الولادة ، أسباب بعد الولادة.

أسباب قبل الولادة: تشكل ١٠-٣٠%

- ✓ الأسباب الجينية: تشكل ٢٥% من الحالات[٦]
- ✓ الأسباب الصبغية: تثلث الصبغي٢١...
- ✓ التشوهات الدماغية: الاستسقاء الدماغي، الدماغ الأملس، كثرة التلافيف، عسر التصنع القشري.
- ✓ التصلب الحدبي.
- ✓ اعتلال الدماغ بنقص الأكسجة.
- ✓ الانتانات الخلقية-الرضوض.

أسباب حول الولادة:

- ✓ الاعتلال الدماغي بنقص الأكسجة.
- ✓ النزوف داخل القحف.
- ✓ التهاب السحايا.
- ✓ التهاب الدماغ.
- ✓ الرضوض.

أسباب بعد الولادة:

- ✓ عوز البيردوكسين
- ✓ أخطاء الاستقلاب الولادية (MSUD بيلة شراب القيقب،PKU بيلة الفينيل كيتون،عوز البيوتينداز، اضطرابات الليزوزم، فرط السكر اللاكيتوني).
- ✓ اعتلالات الدماغ المتقدرية.
- ✓ التهاب السحا.يا
- ✓ التهاب الدماغ.
- ✓ الرضوض.

المظاهر السريرية:

تتظاهر هذه المتلازمة في فترة نضج الدماغ حيث تكون ذروة حدوثها مابين الشهرين الرابع والثامن(٥٠-٧٠%)

كما أن غالبية الأطفال المصابين تقريبا ٩٠% تحت عمر السنة. نادرا مايحدث بعد عمر الـ ١٨ شهر.

ويتكون التشنج الطفلي من نوب تشنجية مميزة وتخطيط مميز مع تراجع تطور روحي حركي

التشنجات(spasm):

النموذج التقليدي للنوب في التشنج الطفلي كالتالي:

تقلصات قصيرة ثنائية الجانب متناظرة متزامنة تشمل عضلات العنق و الجذع والأطراف. هذه الفعالية العضلية تتألف من طورين: الأول يتكون من تقلصات مفاجئة تدوم أقل من ثانيتين يتبعها الطور الثاني الذي يتكون من تقلصات مقوية تدوم ٢-١٠ ثوان.[٣]

يوجد العديد من النماذج السريرية للنوب.

تحدث هذه التشنجات أثناء النوم أو الإرضاع وبعد فترة قصيرة من الاستيقاظ من النوم.[١]

هذه النوب أبطأ من النفضات الرمعية العضلية وأسرع من النوب المقوية.

تختلف مدة وشدة النوب من طفل لآخر، حيث تتراوح شدة النوب من تقلصات كتلية في العضلات الباسطة أو العاطفة للعنق والجذع والأطراف إلى تقلصات خفيفة سريعة الزوال في عضلات البطن أو إيماءات قصيرة في الرأس.

يمكن لوضعية الجسم أن تؤثر على نوع التشنجات.

يمكن أن يحدث توقف حركي أو غياب الاستجابة الحركية بعد النوبة وتستمر ٩٠ ثانية قد تكون هذه الأعراض تظاهرا للنوبة دون حدوث تشنجات حركية.

قد تترافق النوب مع انحراف العينين أو مع الرأرأة في ٥٥%من الحالات.[١٠]

تُشاهَد التشنجات غير المتناظرة بشكل خاص عند المرضى المصابين بأذيات دماغية بؤرية.

قد يتغير نمط التنفس أثناء نوبة التشنج لكن نادراً ماتتأثر نبضات القلب. كثيراً مايحدث بكاء أو صراخ بعد النوبة لكنها لاتُعَد جزءا من الاختلاج.

تحدث التشنجات في ٨٠% من الحالات بشكل عناقيد (٢-١٢٥ تشنجاً/د) ووسطياً ١٣تشنجاً في الدقيقة مع فترة راحة تدوم ٥-٣٠ثانية بين التشنجات. وبما أن التشنج يدوم من ٤-١٠ ثواني فإن عناقيد التشنج قد تستمرعدة دقائق.[١١]

لايُعَد كلاً من التحريض الضوئي، لمس الطفل، الإرضاع، الأصوات المرتفعة من محرضات حدوث النوبة مع أنها تبدو كذلك.

<u>أنماط التشنجات:</u>

<u>التشنجات العاطفة:</u>٣٤-٤٢%

تقلصات قصيرة في العضلات العاطفة للعنق والجذع والذراعين والساقين مع تقلص عضلات البطن مسببة نفضات قصيرة. تشبه حركة السلام الهندي لذا كان يُدعى صرع السلام(أو تشبه المعانقة الذاتية) وتترافق غالباً مع البكاء يسترخي الطفل بعد كل نفضة عضلية حيث تتكرر النفضات العضلية أكثر من مرة وتحدث على شكل عناقيد خلال اليوم وتستمر كل نوبة من أقل من دقيقة حتى ١٠-١٥دقيقة وقد تستمر أكثر من ذلك.

وهي الأفضل إنذاراً.

التشنجات الباسطة:

تقلصات في العضلات الباسطة حيث يحدث بسط مفاجئ للعنق والجذع مع بسط وتبعيد للأطراف. تترافق التشنجات الباسطة و التشنجات غير المتناظرة أو أحادية الجانب مع التشنج الطفلي العرضي.

تشكل ١٩-٢٣%.

التشنجات المختلطة:

وهو النّمط الأشيع، يحدث فيه عطف للعنق والذراعين وبسط للساقين و بشكل أقل شيوعا عطف الساقين وبسط الذراعين.

تشكل ٤٢-٥٠%.

التظاهرات الأخرى:

تأخر أو تراجع التطور الروحي الحركي: ونجده عند ٧٠-٩٥%من المرضى.

الأنماط الأخرى لنوب االاختلاج: نجدها عند ثلث إلى نصف المرضى، قد تكون بؤرية ، رمعيّة عضليّة، مقويّة، مقويّة رمعيّة.

السير السريري:

المرحلة الأولى: تكون التشنجات خفيفة ومعزولة ويلاحظ تراجع في التطور الروحي الحركي عند أطفال كانوا طبيعين سابقاً.

المرحلة التالية: هي المرحلة الأسوء، يزداد تواتر وشدة التشنجات لتصبح بشكل عناقيد حيث يصل تواتر التشنجات إلى المئات خلال ٢٤ساعة.

يكون تراجع أو توقف التطورالروحي الحركي بارزاً في هذه المرحلة.

المرحلة الثالثة: تتميز بتناقص مستمر وسريع في شدة وتواتر التشنجات مع ظهور أنماط اختلاجية أخرى.[١٢]

التشخيص التفريقي: [٥][١٠][١١] [١٣]

١. مغص الرضيع.
٢. القلس المعدي المريئي.
٣. الاستجابة المفرطة لمنعكس مورو.
٤. Hyperekplexia.
٥. النوب الانعكاسية المقوية خلال الطفولة الباكرة.
٦. الرمع العضلي السليم في الطفولة الباكرة.
٧. الرمع العضلي السليم خلال النوم عند حديثي الولادة.
٨. الصرع الرمعي العضلي مع نوب سقوط (Doose Syndrome).
٩. الصرع الرمعي العضلي الشديد عند الرضع(متلازمة Dravet)
١٠. اعتلال الدماغ الصرعي الرمعي العضلي الباكر(متلازمة Ohtahara) .

- الرمع العضلي السليم في الطفولة الباكرة:

حالة نادرة تتظاهر بـ سلسلة من تشنجات قصيرة غير صرعيّة تحدث خلال اليقظة. عادة ما تكون النوب مقويّة أو رمعيّة عضلية تصيب عضلات الأطراف والجذع. وقد تكون بشكل عطف أو بسط أو تبعيد الذراعين نادراً ماتشمل السّاقين. وقد تترافق بعطف أو بسط العنق مع حركات نفضيّة بالرأس.

وبعكس التشنج الطفلي، يكون الفحص العصبي وتخطيط الدّماغ الكهربائي و التطور الروحي الحركي طبيعياً عند الرضيع المصاب بالرمع العضلي السليم. تزول هذه النوب عفويا قبل السنتين من العمر دون أن تتطور لاختلاجات لاحقاً.

- الرمع السليم أثناء النوم:

يتظاهر بحركات نفضيّة تحدث خلال النوم. يكون الرّمع العضلي ثنائي الجانب متزامناً ومتكرراً ويصيب الأقسام البعيدة من الطرفين العلويين مسبباً عطفاً للأصابع و المعصم و المرفق ويترافق أحياناً بعطف ظهري للكاحل.

وبعكس التشنج الطفلي، تظهر هذه النّوب خلال الأسبوع الأول من الحياة ويكون الفحص العصبي و تخطيط الدماغ الكهربائي طبيعياً. تشفى عفوياً خلال السنة الأولى وغالباً خلال الأشهر الثلاثة الأولى دون عقابيل.

- النوب الانعكاسية المقوية خلال الطفولة الباكرة:

هو اضطراب حركي غير صرعي يظهر بين الشهر الأول والثالث من العمر. وهي نوب من تقلص مقوي معمم مع بسط لكل الأطراف تترافق مع توقف التنفس والزرقة وتدوم ٣-١٠ ثواني.

تحدث هذه النوب أثناء اليقظة وعندما يكون الطفل محمولاً بشكل شاقولي فقط.

نميّزه عن التّشنج الطفلي بتخطيط الدماغ الكهربائي الذي يكون طبيعياً أثناء وبين النوب. كما أنّ إنذاره جيد ويشفى عفوياً خلال شهر إلى شهرين.

- Hyperekplexia:

متلازمة عائليّة نادرة تتظاهر بـ استجابة مفرطة لأي صوت أو حركة أو لمس مفاجئ (برفيف العينين وتشنج الجسم) ،نوب فرط مقوية تزول أثناء النوم، حركات رمعية عضلية في السّاقين والذراعين، نوب توقف تنفس، منعكسات مشتدّة.

يكون تخطيط الدماغ الكهربائي طبيعياً. قد تكون طفرة الـ GLRA1 مسؤولة عن بعض الحالات كما بينت بعض الدّراسات.

يُعَدّ الكلونازيبام علاجاً نوعيّاً لهذه المتلازمة.[١٣]

الصرع الرمعي العضلي الشديد(داء Dravet):

في هذه المتلازمة: يوجد قصة عائلية للاختلاجات وعادةً ماتحدث بعد اختلاج حروري طويل.

تكـــون النّـــوب إمّـــا رمعّيـــةً أحاديـــة الجانـــب أو مقويّـــة رمعيّـــة معممـــة أورمعيّـــة عضـــلية. غالبـــاً ماتكون هذه النوب معنّدة على أدوية الاختلاج.

يكون الفحص العصبي غير طبيعي كما يحدث تراجع روحي بعد النوب.

نشـــاهد علـــى تخطـــيط الـــدماغ الكهربـــائي EEG انفراغـــات علـــى شـــكل ذروة-موجـــة أو عـــدة ذرا-موجة .يوجد في غالبية الحالات طفرة مسؤولة عن هذه المتلازمة هي SCN1A.[١]

- <u>الصرع الرمعي العضلي مع نوب سقوط (Doose Syndrome):</u>

متلازمـــة يحـــدث فيهـــا نـــوب رمعيـــة عضـــلية قصـــيرة مـــع نـــوب ســـقوط. يكـــون التطـــور الروحـــي الحركـــي قبـــل بـــدء النـــوب طبيعيـــاً، وتميـــل لأن تحـــدث بأعمـــار أكبـــر مـــن أعمـــار التشـــنج الطفلـــي (١-٦سنة).

أما الـ EEG فيبدي انفراغات على شكل ذروة-موجة أو عدة ذرا-موجة(٢-٥هرتز).

التشخيص:

كلمة الـSTOP تجمع الحروف الأولى لأساسيات تشخيص التشنج الطفلي

Know the signs to '**STOP**' Infantile Spasms

الشكل رقم(١) المصدر(AAP)

١. **<u>تخطيط الدماغ الكهربائي:</u>**

يـــتم تشـــخيص التشـــنج الطفلـــي ســـريريا أمـــا تأكيـــد التشـــخيص فيكـــون بـــإجراء تخطـــيط دمـــاغ كهربائي EEG[٦] والذي يجب أن يُجرى أثناء النوبة وأثناء كامل دورة النوم-اليقظة.

كمـــا يُوصـــى بـــإجراء تخطـــيط دمـــاغ كهربـــائي مـــع تصـــوير بالفيـــديو لمـــدة ٢٤ ســـاعة. وقـــد لايعطـــي الـــ EEG لمـــدة ٢٠ دقيقـــة صـــورة عـــن التشـــنج الطفلـــي فنضـــطر لإجرائـــه مـــدة ٢-٤ ساعات.[١٤]

الشكل رقم(٢) تخطيط دماغ كهربائي سوي المصدر(١٥)

النظم الفوضوي(Hypsarrythmia):

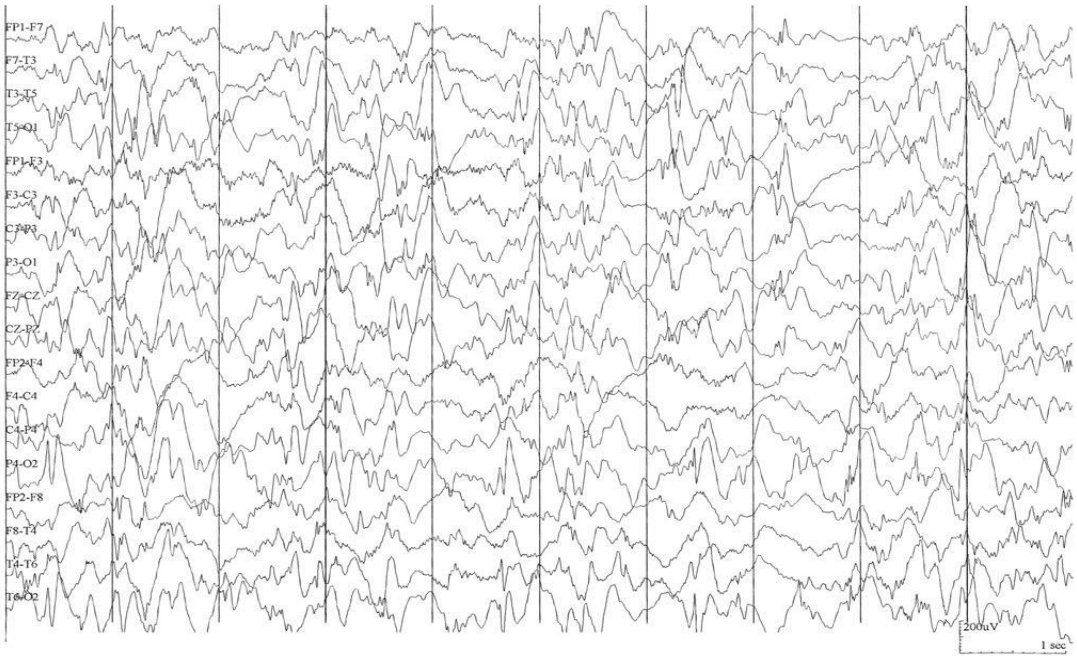
وصفه بادئ الأمر الدكتور Gibbs والذي عرّفه عام ١٩٥٢ كالتالي:

((عبارة عن ذرا وموجات بطيئة عالية الفولتاج(٥٠٠ميكروفولط) عشوائية، تختلف الذرا من لحظة لأخرى في المدة والمكان. حيث تظهر وكأنّها تنشأ من بؤرة دماغية ما وبعد عدة ثوان تبدو وكأنها تنشأ من عدة بؤر. تكون هذه الانفراغات معممّة لكنّها لا تتكرر بشكل دوري أو بشكل منتظم لذلك تختلط مع صرع الغياب أو أشكال صرع الغياب المختلفة. غالباً ماتكون هذه الشذوذات مستمرة على كامل التخطيط كما أنّها تكون واضحة أثناء اليقظة و أثناء النوم)).(٥)

عادة ما نرى النمط النموذجي للنظم الفوضوي في المراحل الباكرة للاضطراب وقد يظهر قبل بدء الأعراض، يشاهد في ٧٥% من المرضى.

يميل النظم الفوضوي للاختفاء خلال مرحلة الطفولة وقد يتحول لأشكال أخرى من الانفراغات(لينوكس غاستو).

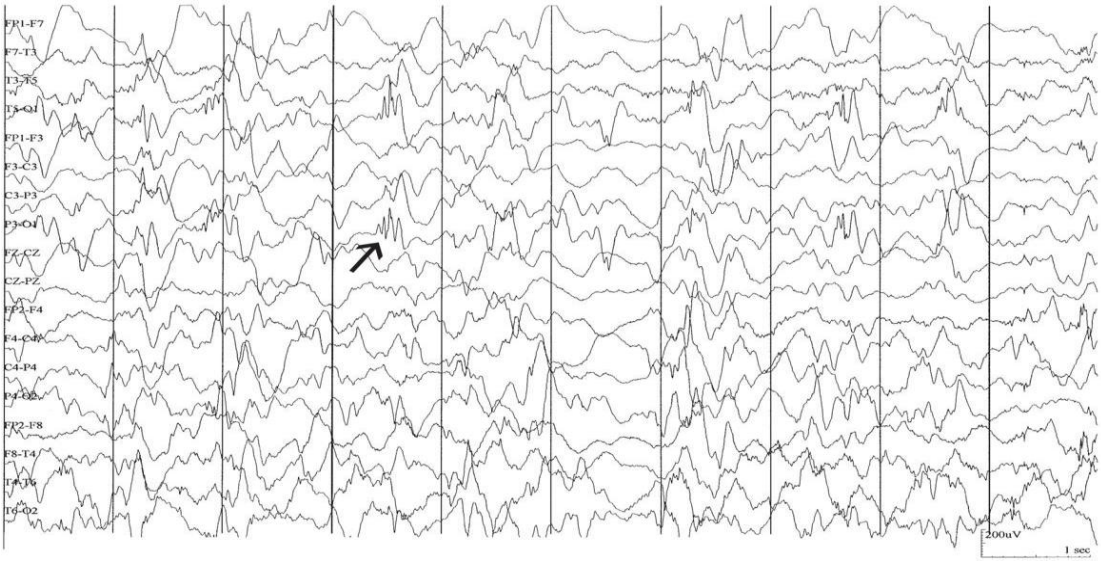
و يتغير بتغيّر حالة المريض كما يختلف فيما إذا كان الرّضيع مستيقظاً أو في مرحلة النوم الهادئ(مرحلة Non-REM) أو في مرحلة النوم الفعال(REM). غالباً مايكون النمط الوصفي صريحاً خلال مرحلة (Non-REM) التي يعاني الأطفال المصابين بالتشنج الطفلي من نقص مدتها ممّا يضطرنا للمراقبة التخطيطية طويلة الامد حتى يظهر النّظم الفوضوي. ينقص أو يغيب النظم الفوضوي في مرحلة الـ REM.



الشكل رقم(٣)النظم الفوضوي المصدر(١٥)

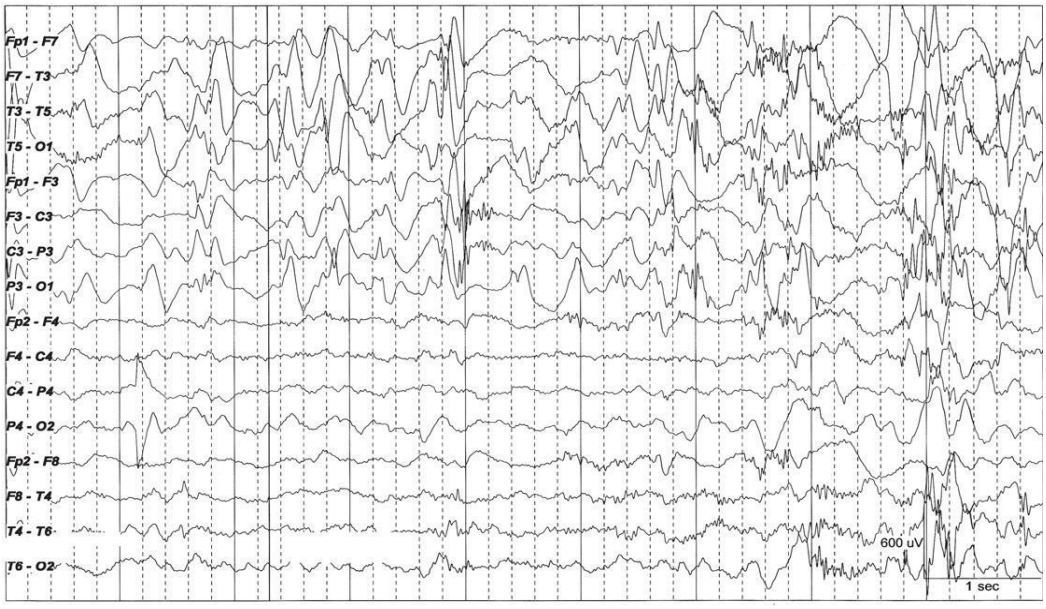
أنماط النظم الفوضوي حسب دراسة أجريت عام ١٩٨٤ من قبل العالم Hrachovy على٦٧ رضيع:[٥]

- نظم فوضوي مع تغيرات شاذّة بؤريّة(الشكل ٤)



الشكل(٤)نظم فوضوي مع بؤر شاذة المصدر(١٥)

- نظم فوضوي مع زيادة التّزامن بين نصفي الكرة المخية.
- نظم فوضوي يشمل موجات بطيئة عالية الفولتاج و ذرا صغيرة جداً أو موجات حادة.
- نظم فوضوي أحادي الجانب أو غير متناظر(الشكل٥).



الشكل رقم(٥)نظم فوضوي غير متناظر المصدر (١٥)

- نظم فوضوي مع نوب من نقص فولتاج معمم أو بؤري أو مناطقي والذي يعرف بالنظم (Burst-Suppression) هبات-تثبيط (الشكل٦)

الشكل رقم(٦) النظمBurst-Suppression المصدر(١٥)

تخطيط الدماغ بين النوب:

يعتبر النظم الفوضوي مميزا لتخطيط الدماغ الكهربائي بين النوب.

تخطيط الدماغ أثناء النوبة:

يظهر بشكل نموذجي موجات معممة عابرة بطيئة عالية الفولتاج متبوعة بتخامد تدريجي. تتراوح فترة هذه التغيرات على تخطيط الدماغ الكهربائي من أقل من ثانية واحدة حتى أكثر من دقيقة واحدة.

لـيس هنـاك علاقـة بـين نمـط الاختلاجات(عـاطف، باسـط، مخـتلط) وبـين التغيـرات الملاحظـة على تخطيط الدماغ الكهربائي أثناء النوبة.[٥]

٢. **الاستقصاءات الشعاعية:**

يجـب أن تُجـرى لكـل الأطفـال المصـابين بالتشـنج الطفلـي لمعرفـة الآفـات التـي قـد تكـون سـبباً لحدوثه والتدبير الملائم لكل حالة.

قـد نجـد فـي حـوالي ٧٠-٨٠% مـن الحـالات موجـودات شـاذّة بالدراسـة الشـعاعية لمرضـى التشنج الطفلي.

- **الطبقي المحوري:**

يكشف الشذوذات الدماغية التالية:

- ✓ الاستسقاء الدماغي
- ✓ موه انعدام الدماغ
- ✓ الدماغ المنقسم
- ✓ عدم تصنع الجسم الثفني
- ✓ التكلسات الدماغية (كتلك المشاهدة في التصلب الحدبي و إنتانات باطن الرحم).

ولأنّ دورَه محـدود فـي تشـخيص سـبب التشـنج الطفلـي، يفضّـل الـرنين المغناطيسـي عليـه لكونه يكشف تفاصيل أكبر ولا يعرّض الطفل للأشعة.

- **الرّنين المغناطيسي**:

يوصى بإجراء رنين مغناطيسي لكل طفل مصاب بالتشنج الطفلي.

كمـا يجـب اسـتخدام تقنيـات خاصّـة للأطفـال دون السـنة مـن العمـر بسـبب عـدم اكتمـال تغمـد النخاعين.

يجـرى الـرنين المغناطيسـي (بالمتواليـات الزمنيـةFLAIR, T_2, T_1, DW وبمقـاطع سـهمية و إكليلية و أفقية) قبل بدء العلاج. حيث يكشف مايلي:

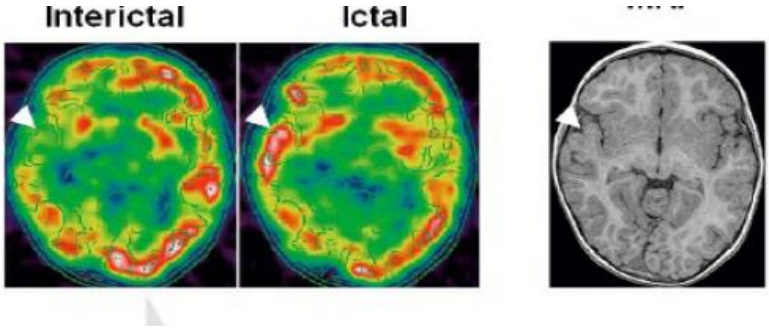
- ✓ التشوهات الدماغية.
- ✓ الضمور الدماغي.
- ✓ اضطرابات التغمد النخاعيني.
- ✓ والآفـات التـي لايمكـن مشـاهدتها بالتصـوير بـالطبقي المحوري(كإصـابات المـادة البيضاء)

كما يعطينا فكرة عن الإنذار ، عندما يكون الرّنين المغناطيسي طبيعياً يكون الإنذارأفضل.

ويفيد الرنين المغناطيسي الطيفي MRS في كشف الآفات الاستقلابية الولادية.[٥]

لكـن عنـدما يكـون الـرّنين المغناطيسـي طبيعيـاً يجـب إعادتـه بعـد ٦أشـهر وخاصـة فـي حـال التراجع السريري أو التعنيد على العلاج.

قـد يكـون للـ (PETscan of glucose metabolism) دوراً هامـاً فـي تشـخيص سـبب التشـنج الطفلـي إذا كـان الـرّنين المغناطيسـي طبيعيـاً وهنـاك شـك قـوي بوجـود سـبب مـا. ويمكـن أن نجريـه أثنـاء وبـين النـوب حيـث يبـدي منـاطق مـن نقـص الاسـتقلاب التـي تتعلـق بـتشوه دمـاغي غالبـاً. لايُجـرى هـذا الاستقصـاء بشـكل روتينـي ولكنّـه هـامّ عنـدما يكـون الـرنين طبيعياً والتخطيط يبدي نظم فوضوي غير متناظر أو شذوذات بؤرية.[٦]الشكل٧



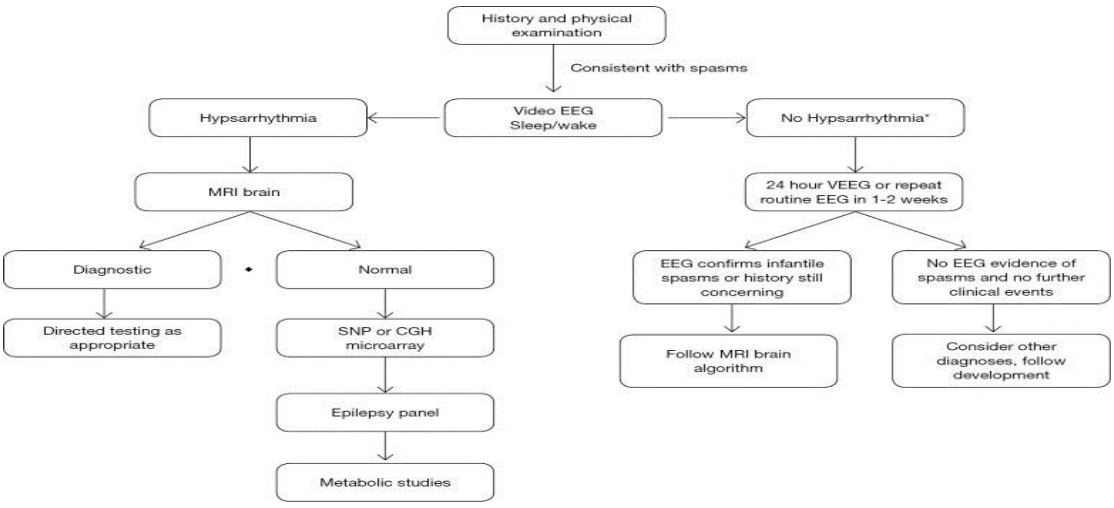
الشكل رقم(٧)PETscan of glucose metabolism المصدر(٦)

٣. الاستقصاءات المخبرية:

يجب وقبل البدء بالعلاج إجراء الاستقصاءات التالية:

- تعـداد دم وصـيغة، وظـائف كبـد، وظـائف كليـة، كالسـيوم، شـوارد، سـكر، مغنزيـوم، فوسفور، فحص بول، أضداد cmv
- مسـح اسـتقلابي(بمافيه السـكر ووظـائف الكبـد) :غـازات، لاكتـات، بيروفـات، أمونيـا، خلـون، رحـلان حمـوض أمينيـة فـي الـدم والبـول ، رحـلان حمـوض عضـوية فـي البول، معايرة بيوتينيداز المصل، معايرة البيردوكسين.
- زرع دم و بول وسائل دماغي شوكي في حال كان الانتان هو السبب.
- بـزل CSF وفحـص التـالي: تعـداد الخلايـا وصـيغتها، السـكر، البـروتين، لاكتـات ،بيروفات، الحموض الأمينية.
- الدراسة الصبغية
- الدراسة الجينية.

تجرى هذه التحاليل حسب الشك السريري، وفيما يلي توضيح لمقاربة التشنج الطفلي:



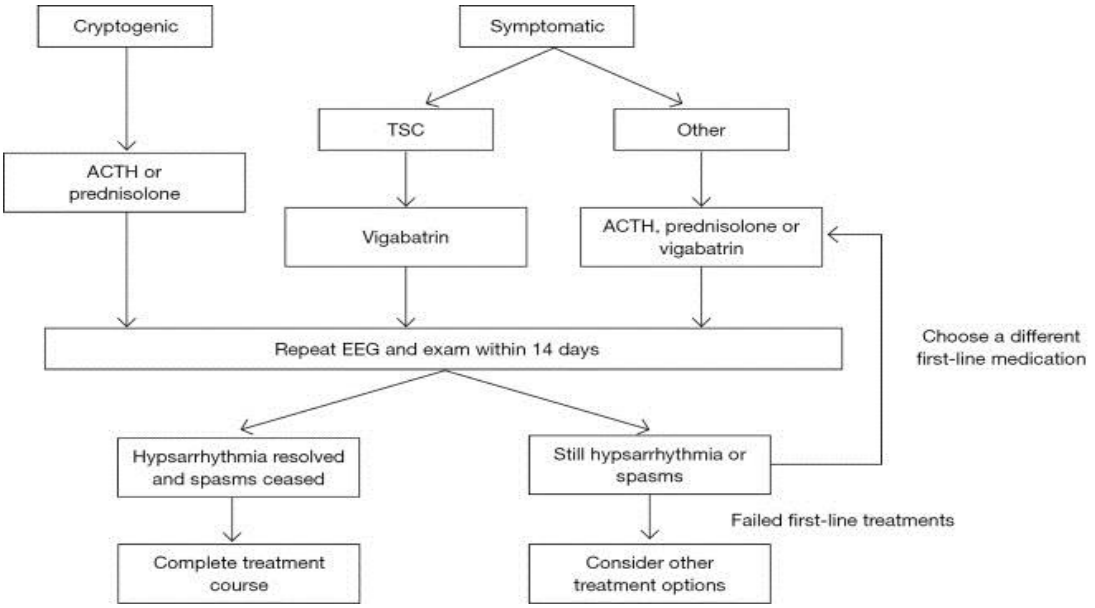
الشكل رقم(٨)المصدر(١٦)

التدبير:

غالبا ما تعند متلازمة التشنج الطفلي على العلاج. وقد تحتاج تكرارا للخطة العلاجية المتبعة أكثر من مرة.

هدف المعالجة هو التوقف التام للنوب السريرية المميزة للتشنج الطفلي مع تراجع النظم الفوضوي وعودة تخطيط الدماغ الكهربائي إلى الطبيعي.

الشكل٩ يوضح المقاربة العلاجية في التشنج الطفلي



الشكل رقم(٩)المصدر(١٦)

الخيارات العلاجية الرئيسة للتشنج الطفلي هي: المعالجة الهرمونية (الـACTH و الكورتيكوستيروئيد) و الفيغابترين.[٦]

يضاف إليها المعالجة بمضادات الاختلاج.

الجدول(١) يوضح الخط الأول والثاني في علاج التشنج الطفلي

Table 1

Treatment options in infantile spasms

Medication	Dose	Route	Time to effect	Duration of therapy	Side effects
First-line					
ACTH	150 units/m^2/day	IM	14 days	14 days, then taper	Hypertension, infection, weight gain, irritability
Prednisolone	8 mg/kg/day or 40-60 mg/day	PO	14 days	14 days, then taper	
Vigabatrin	50-150 mg/kg/day	PO	14 days	6-9 months, then taper	Visual field loss, MRI changes, irritability

Medication	Dose	Route	Time to effect	Duration of therapy	Side effects
Second-line					
Ketogenic diet	3:1-4:1 ratio	PO	1-3 months	At least 6 months	Constipation, nephrolithiasis, acidosis
Topiramate	4-20 mg/kg/day	PO	1+ months	Unclear	Anorexia, hypohidrosis, nephrolithiasis
Zonisamide	4-20 mg/kg/day	PO	Up to 3 weeks	Unclear	
Pyridoxine	100 mg	IV	Immediate	Once only	Cardiorespiratory depression
	Daily: 100-400 mg/day	PO	1-2 weeks	Lifelong	Neuropathy at high doses

الجدول رقم(١) المصدر[١٦]

المعالجة الهرمونية:

- ✓ **الـACTH:**

يعدّ الخط الأول في علاج التشنج الطفلي.

فـي عـام ١٩٥٨ أثبـت العالمـان Sorel and Dusaucy-Bauloye فعاليـة الـACTH في إيقاف النوب و تحسن تخطيط الدماغ الكهربائي عند بعض مرضى التشنج الطفلي.[٥]

أثبتـت العديـد مـن الدراسـات حـدوث اسـتجابة جيـدة عنـد العـلاج بالـACTH. تراوحـت نسـب الاسـتجابة بـين ٤٢%-٨٧% خـلال أسـبوعين مـن بـدء المعالجـة، حيـث أجهـض النـوب السـريرية كليـاً كمـا تراجـع الـنظم الفوضـوي علـى تخطـيط الـدماغ الكهربـائي عنـد ٢٠%-٩٠% من المرضى. أما معدّلات النكس بعد العلاج فقد شكلت ١٥-٣٣%.[٣]

التركيـب الـدوائي: يوجـد مركبـات محضـرة بشـكل طبيعـي فـي الولايـات المتحـدة وتكـون بشكل جيل(يسمى المركب HP ACTHAR) ويعطى إما عضلياً أو تحت الجلد.

كمـا يوجـد مركبـات صُـنعية مديـدة التـأثير(tetracosactide depot Synacthen Depot) في أوروبا وكندا.

تعـادل جرعـة ٠.٥مـغ مـن الكورتيكـوتروبين الصـنعي ٤٠حـدة مـن المركـب الطبيعـي وتعطـى عضـلياً كـل يـومين. لافـرق بـين فعاليـة المركبـات الصـنعية والطبيعيـة حسـبما نـرى لكـن لاتوجد دراسات تثبت ذلك بعد.

الجرعـة الأساسـية للـ ACTH غيـر معروفـة ولـذلك لأنّ الجرعـة الفعّالـة تختلـف مـن مـريض لآخر.

هنـــاك دراســـات تفضـــل الجرعـــة المنخفضـــة للـــACTH على الجرعـــات العاليـــة وذلـــك بســـبب زيـــادة حـــدوث التـــأثيرات الجانبيـــة عنـــد العـــلاج بجرعـــات عاليـــة أمّـــا التـــأثير الـــدوائي فـــي تراجـــع النوب والنظم الفوضوي نفسه في كلا الحالتين.

الجرعـــة المفضـــلة هـــي ٠.٠٢٥مـــغ/ كـــغ حقنـــة عضـــلية كـــل يـــومين لمـــدة أســـبوعين أي ٧جرعات وفي حال عدم الاستجابة يمكن رفع الجرعة حتى ٣مغ/ كغ تدريجيا.

الجرعة المتفق عليها بالوحدات مبينة في الجدول ٢[٣]

Treatment With Intramuscular (IM) ACTH

Days	**Dose—ACTH**
1–14	75 U/m^2 twice daily[(1)]
15–17	30 U/m^2 in the morning
18–20	15 U/m^2 in the morning
21–23	10 U/m^2 in the morning
24–29	10 U/m^2 every other morning (3 total doses)

[(1)]If there is no clinical response by day 14, consider alternative treatment.

الجدول رقم (٢)

هنـــاك بعـــض الدراســـات تقتـــرح إعطـــاء ٢٠-٣٠وحـــدة/يوم جرعـــة مطلقـــة بغـــض النظـــر عـــن الـــوزن ويعـــاد تقيـــيم الطفـــل بعـــد أســـبوعين فـــي حـــال عـــدم الاســـتجابة الســـريرية أو التخطيطيـــة يمكن رفع الجرعة لتصبح ٤٠وحدة/يوم.

<u>التأثيرات الجانبية</u>:

- ارتفـــاع التـــوتر الشـــرياني: أشـــيعها ،٢٥% مـــن المرضـــى .تعتمـــد علـــى الجرعـــة حيـــث يكـــون أشـــيع عنـــد تطبيـــق جرعـــات العاليـــة مـــن الـــACTH ، قـــد يصـــل الضـــغط حتـــى ١٤٠/ ٩٠ مم ز. لذا لابدّ من مراقبة الضغط قبل وأثناء المعالجة.
- اضـــطرابات شـــاردية: تعتمـــد علـــى الجرعـــة، حيـــث يحـــدث قـــلاء اســـتقلابي نـــاقص البوتاســـيوم عنـــد١٢% مـــن المرضـــى الـــذين تلقـــوا جرعـــات عاليـــة مـــن الـــACTH .بينما لاتلاحظ اضطربات شاردية عند الذين تلقوا جرعات منخفضة منه.
- تثبط مناعي
- إنتانات: يمكن أن تحدث عند ٦% من المرضى وقد يكون شديدا يؤدي للموت.
- اضطرابات الهضمية
- اعتلال عضلة قلبية ضخامي
- اضطرابات في النمو
- اضطرابات خثارية
- ارتفاع السكر
- ضـــمور دمـــاغي: قـــد يتلـــو صـــغر حجـــم الـــدماغ المعالجـــة بالـــACTH كمـــا تزيـــد المســـافات تحـــت العنكبوتيـــة مـــع زيـــادة حجـــم البطينـــات ممـــا يســـبب ضـــمور دمـــاغي .قـــد تستمر هذه التبدلات حتى بعد ايقاف المعالجة.
- كثافات عينية
- ســـحنة كوشـــينغ(عابرة ومحـــدودة)، هيـــاج، شـــعرانية هـــذه التـــأثيرات تتراجـــع بعـــد قطـــع العلاج.

- اضطرابات النوم: تنقص فترة مرحلة النوم السريع(الـREM) عند مرضى التشنج الطفلي أصلا لذلك قد يكون سبب اضطرابات النوم التشنج الطفلي نفسه أكثر من المعالجة الهرمونية.[١٧][١٨]

لذا يجب مراقبة الشوارد والسكر والضغط قبل وأثناء العلاج

✓ **<u>الستيروئيدات القشرية:</u>**

تعد من أول العلاجات المستخدمة في التشنج الطفلي، وهي بديل فعال منخفض التكلفة وأسهل استخداماً من الـACTH.

معظم الدراسات التي أجريت للمقارنة بين الستيروئيدات القشرية والـACTH وجدت فعالية متساوية في السيطرة على التشنج الطفلي. (كما في دراسة أجراها أ.د.سمير بقلة في مشفى الأطفال للمقارنة بين فعالية الدوائين)[٤١]

كما أثبتت الستيروئيدات فعاليتها في ضبط الاختلاجات ومنها(البردنيزون البردنيزولون الديكساميتازون، الميتيل بردنيزولون) وكانت فعاليتها أفضل في التشنج الطفلي مجهول السبب مقارنة بالعرضي منه.

جرعة البردنيزولون هي ٢مغ/ كغ لمدة أسبوعين مع تخفيض تدريجي خلال أسبوعين.

هناك دراسات طبقت البردنيزولون بجرعات ٤-٨مغ/كغ لمدة أسبوعين(دراسة د.مجد غليون)[١٩].

كما يطبق البردنيزولون بجرعات عالية مطلقة(٤٠-٦٠مغ/يوم) بغض النظر عن الوزن وفق بروتوكول الجمعية البريطانية للصرع وهو موضح في الجدول (٣)[٣]

Treatment With Oral Prednisolone UKISS Protocol

Days	**Dose—prednisolone**
1–14	10 mg oral 4 times daily*#
15–19	10 mg oral 3 times daily*
20–24	10 mg oral 2 times daily
25–29	10 mg oral daily

*If there is no clinical response after day 7 (i.e., no 24-hour period free of infantile spasms), the dose can be increased to 20 mg three times daily. If done, the taper schedule from day 15 to 19 would be 10 mg 4 times daily and then proceed as in the table beginning on day 20.
#If no clinical response by day 14,consider alternative treatment [3]

الجدول رقم(٣)

يتوفر بأنماط دوائية في سوريا:

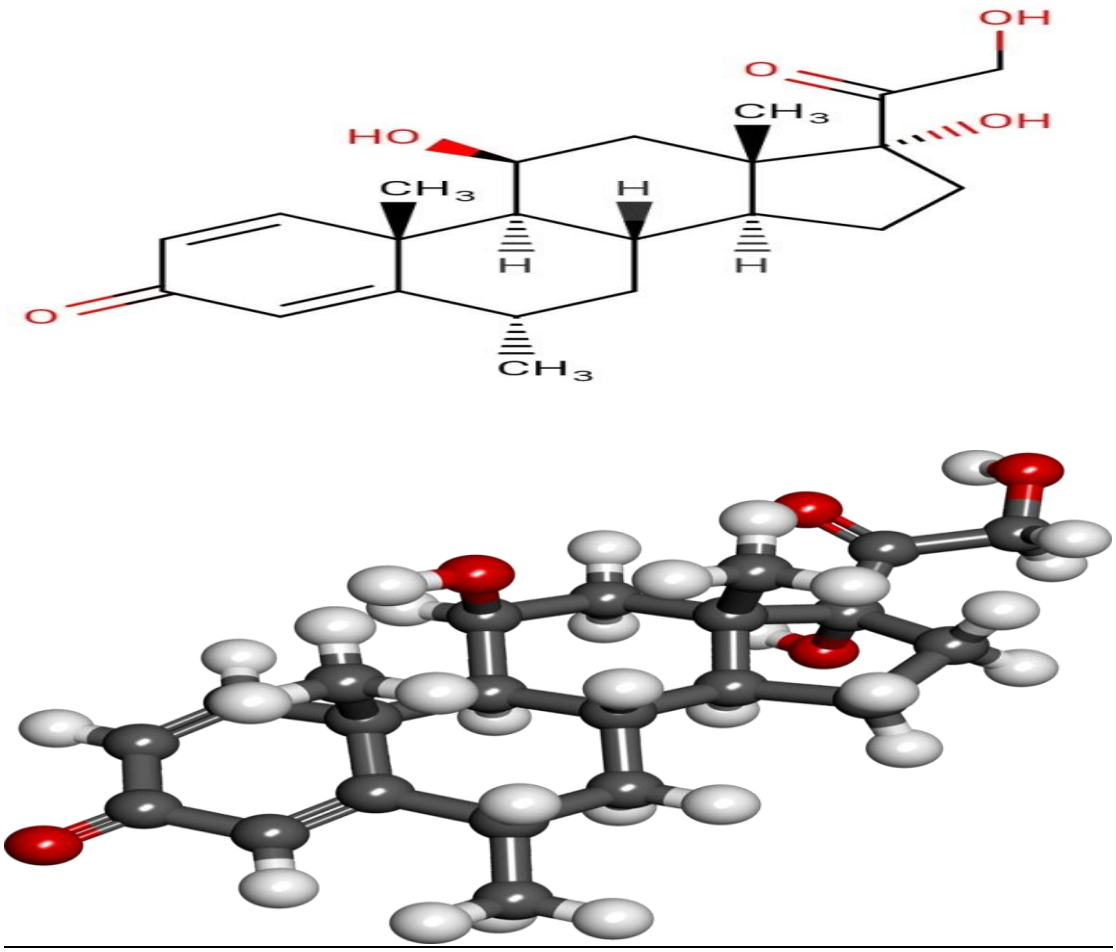
- ✓ شراب فموي بتركيز ٥مغ/٥مل من الدواء.
- ✓ أقراص فموية بتراكيز ٥مغ و ٢٠مغ.
- ✓ محلول وريدي.

❖ **الميتيل بردنيزلون:**

هو مشتق اصطناعي من عائلة الستيروئيدات القشرية، له تأثير مضاد التهابي كما له خواص معدّلة للمناعة. يربط ويفعّل المستقبلات النووية النوعية مسبباً تغييراً في التعبير المورثي وتثبيطاً لإنتاج السيتوكينات الالتهابية مما ينقص عدد اللمفاويات في الدوران الدموي و يزيد الاختلافات بين الخلايا كما يحفز الموت الخلوي للخلايا الورمية.

استقلابه كبدي بداية ثم في النسيج الكلوي، عمره النصفي ٢.٣ساعة، يبدأ تأثيره خلال ساعة و يصل لتأثيره الأعظمي خلال ٣-٤ ساعات، يطرح مع البول خلال ١٢ ساعة بشكل رئيسي لكن هناك كمية قليلة جداً تُطرَح مع البراز.

صيغته الكيماوية($C_{22}H_{30}0_5$) وكتلته الجزيئية ٣٧٤.٤٧١ غرام/مول.



التركيب الكيميائي للميتيل بردنيزولون-الشكل رقم(١٠)

آليته الدوائية: تعبر الستيروئيدات القشرية السكرية غير المرتبطة الغشاء الخلوي وتربط المستقبلات النوعية في سيتوبلازما الخلية بألفة عالية كما يعدّل التعبير الجيني للدواء ويصنّع البروتينات، وبذلك تقوم الستيروئيدات بتثبيط ارتشاح الكريات البيض في مكان الالتهاب وتتدخل بحيث تعدل الاستجابة الالتهابية وتكبح الاستجابة المناعية الخلطية.

يُعتقد أن التأثير المضاد للالتهاب للستيروئيدات القشرية يتضمن البروتينات المثبطة للفوسفوليباز A_2 والليبوكورتين والتي تتحكم بالتصنيع الحيوي لمعدلات المناعة القوية كالبروستاغلاندينات و اللوكوترينات.

أشكاله الدوائية: منه الوريدي والعضلي والفموي.

الشكل رقم(١١)

استطباباته:

الأمراض الجلدية: الحمامى عديدة الأشكال- التهاب الجلد والعضلات-داء ستيفن جونسون

الأمراض الهضمية: أدواء الأمعاء الالتهابية- حروق المري بالكاويات

الأمراض التحسسية: الربو- التأق- الوذمة العصبية

الأمراض الصدرية:

الأمراض الغرائية: التهاب المفاصل الرثياني- التهاب المفاصل المقسط- الذئبة الحمامية

الأمراض العصبية: التصلب العديد- التهاب النخاع المستعرض- ADEM

الأمراض الدموية: IT

تأثيراته الجانبية:

ارتفاع الضغط- ارتفاع السكر-عدم تحمل السكر- سحنة كوشينغ- وذمات – خمج جهازي –قرحات معدية- اضطرابات طمثية- العد- تثبيط كظري-صداع- اضطرابات شاردية -كسب وزن- اعتلالات عضلية- كبح النمو- تأخر اندمال الجروح

الجرعة الدوائية:

تتغير الجرعة حسب المرض وحسب الحالة السريرية.

في الأمراض العصبية :تكون الجرعة ٢٠-٣٠مغ/ كغ مدة ٣-٥أيام

هناك دراسة أجريت في إيران من قبل الدكتور حسان زادة طبق فيها الميتيل بردني زولون لـ٢٠طفلاً مصاباً بالتشنج الطفلي وكانت نسبة الاستجابة عليه تساوي ٦٠% حيث هجعت النوب بشكل كامل لديهم.[٢٠][٢١]

مضادات الاختلاج المستخدمة في التشنج الطفلي:

الفيغابترين:

يمكن أن يُستخدَم كعلاج وحيد للأطفال المصابين بالتشنج الطفلي وخاصة ممن لديهم تصلب حدبي. حيث يعتبر الخط الأول عند مرضى التشنج الطفلي والتصلب الحدبي.

آليته غير معروفة جيداً. دواء مثبط انتقائي غير عكوس للغاما أمينو بيوتيريك ترانس أميناز(GABA-T). GABA-T يستقلب الـ GABA،وهو ناقل عصبي مثبط، ممايزيد مستوى الـGABA في الجهاز العصبي المركزي.[١٧]

تمت الموافقة عليه من قبل الـ FDA في آب من عام ٢٠٠٩ لعلاج التشنج الطفلي. لكن استخدامه بدأ في أوروبا منذ ثمانينات القرن الماضي وفي كندا عام ١٩٩٤.

توافره الحيوي ٦٠-٨٠%، عمره النصفي الأعظمي ١-٢ساعة ويصل لتأثيره الأعظمي خلال ١-٢يوم.إطراحه كلوي ١٠٠% .[١٧]

الجرعة الدوائية: ٥٠-١٥٠مغ/كغ قد تزاد حتى ٢٥٠مغ /كغ. تحدث الاستجابة العلاجية خلال ٧أيام من بدء العلاج وقد تتأخر حتى شهر. عندما لايستجيب المريض للعلاج بالفيغابترين خلال ٣أشهر يُفضَل أن يتم سحب الدواء تجنباً لحدوث عيوب الساحة البصرية.

مدة العلاج ٦-٩أشهر ثم نبدأ بالتخفيض التدريجي، قد يحدث النكس بنسبة ١٦-٢١%بعد إيقاف العلاج.[١٧]

أشكاله الدوائية: بشكل كبسول عيار ٥٠٠مغ أو مسحوق للحل يحوي الظرف ٥٠٠مغ.

تأثيراته الجانبية:

عيوب الساحة البصرية ٣٠%:لذلك يُطلب إجراء فحص للساحة البصرية وتخطيط كهربائي للشبكية كل ٦أشهر مع تقييم شهري للفائدة من العلاج والآثار الجانبية للدواء، ويجب أن تستمر المراقبة لمدة ١٠سنوات بعد إيقاف الفيغابترين.[٦]

تبدلات شعاعية على الرنين المغناطيسي للدماغ: ارتفاع إشارة على الزمن الثاني والفلير في المهادين والجسم الشاحب و النوى القاعدية وجذع الدماغ والجسم الثفني، هذه التبدلات عكوسة بعد إيقاف المعالجة كما أنّها لاترافق مع تظاهرات سريرية. نسبة حدوثها٢٠-٣٠%.[٦]

الشفع، الرأرأة.

له تأثير مسكن، الصداع، الرنح

اضطرابات سلوكية ومعرفية.

الألم البطني، الغثيان.

التعب والوهن

الرخاوة ، الهياج وكسب الوزن

يفضَّل تجنّبه في نوب الغياب لأنه يحرض حدوث حالة صرعية.[١٧]

أدوية الاختلاج الأخرى :

الفالبروات Valproate:

هو مضاد اختلاج واسع الطيف، ربما يكون له فعالية عند مرضى التشنج الطفلي .وقد يفيد كخط ثاني في العلاج بعد الـACTH والردنيزولون والفيغاباترين.

هناك دراسة هندية لـ **Surabhi Chandra** أجريت على ٩١ طفلاً مصابين بالتشنج الطفلي وتم تطبيق فالبروات الصوديوم كعلاج وحيد استجاب منهم ٤٠% على المعالجة بعد أسبوعين من البدء بالفالبروات.[٢٢]

الجرعة الدوائية ٢٠-٦٠مغ/كغ وقد نصل لجرعات أعلى في التشنج الطفلي.

التأثيرات الجانبية:

أهمها الاعتلال الكبدي الذي يحدث عند الأطفال تحت عمر السنتين خاصّة.

تثبط التعداد بما فيها نقص الصفيحات.

تساقط الشعر.

ستيفن جونسون.[١٧]

الزونيزاميد Zonizamide:

حاصر جزئي لقنوات الصوديوم الشاردية ولقنوات الكالسيوم من النمط T.[١٧]

يستخدم كخط ثان في علاج التشنج الطفلي .هناك دراسة أجريب في اليابان عام ١٩٩٧ من قبل Suzuki Y على أطفال مصابين بالتشنج الطفلي وطبق الزونيزاميد بجرعة ٤-٦مغ/كغ كعلاج وحيد بعد فشل العلاج بالبيريدوكسين حيث تحسنت النوب عند أقل من نصف الأطفال كما اختفى النظم الفوضوي،ونكس نصف المتحسنين بعد٤-٦أسابيع ولم تشاهد أي آثار جانبية.[٢٣]

وكذلك هناك دراسة أجريت في كوريا من قبل Yum MS عام ٢٠٠٧ حيث تم تطبيق الزونيزاميد عند الأطفال المصابين بالتشنج الطفلي بجرعات عالية تصل ل٢٨مغ/كغ تحسن فيها٤٠%من الأطفال تقريبا بعد ٨أيام من المعالجة ونكس أقل من نصف المتحسنين.[٢٤]

الجرعة الدوائية:نبدأ ٢مغ/كغ تزاد كل أسبوعين لنصل إلى ٨-١٢مغ/كغ وهي جرعة الصيانة وقد نصل عند الرضع إلى جرعة ٢٠مغ/كغ. معدل الاستجابة ٢٦-٤١% خلال ١٩يوم.[٢٥][٢٦]

التأثيرات الجانبية:

نقص شهية، نقص التعرق، حصيات كلوية،النعاس ، طفح تحسسي.[١٧]

التوبيرامات Topiramate:

مضاد اختلاج واسع الطيف، يثبط قنوات الصوديوم عن طريق تثبيط نشاط الناقل العصبي GABA كما يثبط الغلوتامات.[١٧]

الجرعة الدوائية: ٣-١٠مغ/كغ ولكن يمكن أن نصل إلى ٣٠مغ/كغ في التشنج الطفلي.

معدل الاستجابة ١٠-٤٨%

هناك دراسة أجريت لرضع مصابين بالتشنج الطفلي وطبق لهم توبيرامات ٢٧مغ/كغ حيث تحسن الأطفال في الشهرين الأوليين بنسبة ٤١%.[٢٧]

التأثيرات الجانبية:

تعب ووهن عام

نقص وزن

حماض استقلابي

رؤية مزدوجة

حصيات كلوية

نقص تعرق مما يسبب ارتفاع حرارة.[١٧]

ليفيتيراسيتامLevetiracetam:

يثبط قنوات الكالسيوم من النمط N ويعدّل مستقبلات الغلايسين والـGABA ويربط بروتينات الـ SVA_2.

مضاد اختلاج واسع الطيف.

الجرعة الدوائية: ٣٠-٩٠مغ/كغ

هناك عدة دراسات أجريت على أطفال مصابين بالتشنج الطفلي طبق لديهم ليفيتراسيتام بجرعة ٣٠-٨٠مغ/كغ تحسن منهم ٥٠-٧٥% حيث نقصت الاختلاجات لديهم دون توقف كامل.

التأثيرات الجانبية: لايوجد تأثيرات كثيرة مذكورة.[١٧]

لاموتريجينlamotrigine:

يثبط إطلاق الغلوتامات كما يثبط قنوات الصوديوم.

الجرعة الدوائية:١-١٥مغ/كغ وتتعلق الجرعة بالمشاركات الدوائية.

التأثيرات الجانبية:

طفح دوائي-ستيفن جونسون- رنح[١٧]

البنزوديازبينات:

كلونازيبام:

يعتبر خط ثان لعلاج التشنج الطفلي، نسبة الاستجابة ٢٥-٣٠%[٦]

الجرعة الدوائية: ٠.٠٢-٠.٢مغ/كغ

التأثيرات الجانبية:

تسكين، نعاس، فرط إلعاب، تثبط تنفس.

ومنها الكلوبازام- نترازيبامNitrazepam.

هناك دراسة عشوائية أجريت لتطبيق النترازيبام كعلاج للتشنج الطفلي فكانت فعاليته مشابهة لفعالية الـACTH لكن تأثيراته الجانبية المهددة للحياة حدت من استخدامه.[٦]

علاجات أخرى للتشنج الطفلي:

البيريدوكسين:

هو الفيتامين **B_6**، وهو عبارة عن كوأنزيم لـ دي كربوكسيلاز حمض الغلوتاميك ويعزز تضنيع الـGABA. هناك تقارير ذكرت وجود مستويات منخفضة من الـ GABA في السائل الدماغي الشوكي عند المصابين بالتشنج الطفلي. ويعدّ الخيار العلاجي الأول في اليابان عند مرضى التشنج الطفلي.

يمكن أن نبدأ بالعلاج الوريدي بـ٥٠-١٠٠مغ من البيريدوكسين أثناء إجراء تخطيط دماغ كهربائي للطفل، فإذا تحسن الـEEG بشكل ملحوظ،غالباً ما يكون التشخيص الاختلاجات المعتمدة على البيريدوكسين.

الخطوة الثانية، البدء بعلاج فموي طويل الأمد وبجرعات عالية غالباً.

هناك بعض الدراسات وجدت أنّ الاستجابة للعلاج بفوسفات البيريدوكسين عند مرضى التشنج الطفلي تقدّر بـ١٣-٢٩% بجرعات ٣٠-٤٠٠مغ /اليوم.[٢٨][٢٩]

الجرعة الدوائية ٥٠-١٠٠مغ/كغ

التأثيرات الجانبية: صداع، غثيان، خدرونمل.[١٧]

الحمية المولدة للكيتون:

حمية عالية الدّسم، سوية البروتين، منخفضة السّكريات تستخدم لعلاج الصرع المعنّد عند الأطفال منذ عام ١٩٢١. تستعمل كخط ثاني أو ثالث للعلاج في التشنج الطفلي، وقد تستخدَم كخط أول في حالات محددة.[٣٠]

في دراسة أجريت على ١٠٤ أطفال من قبلAmanda M. Hong عولجوا بالحمية المولدة للكيتون تحسن حوالي٦٤-٧٧%خلال أول سنتين واختفت النوب عند ٣٧% منهم كما تحسن التطور الروحي الحركي عند ٦٢%منهم وتحسن التخطيط الدماغي الكهربائي عند٣٥% كمانقصت الحاجة لأكثر من مضاد اختلاج في ٢٩%.[٣١]

بعد البدء بالعلاج بالحمية المولدة للكيتون يجب أن يراقب الطفل كل ٣أشهر لمدة سنة ثم كل ٦أشهر. عند الرضع دون عمر السنة يراقب كل ٢-٤ أسابيع.

آلية التأثير: تعتمد على زيادة الكيتون في الدم إذ تُصنَّع الأجسام الكيتونية في الكبد(الأسيتون،أسيتوأسيتات، بيتاهدروكسي بيوترات) من الحموض الدسمة طويلة أو متوسطة السلسلة التي تعبر الحاجز الدموي الدماغي وتحل محل الغلوكوز لإنتاج الطاقة.[٣٠]

التأثيرات الجانبية:[٣٢]

أعراض هضمية:الإمساك خاصة،القلس المعدي المريئي،أشيع التأثيرات الجانبية.

نقص السكر: في ٢٥%

اضطرابات شاردية ومخبرية:ارتفاع حمض البول، نقص المغنزيوم الصوديوم، حماض استقلابي

حصيات كلوية: في ٧%

فشل نمو.

عوز الكارنيتين و السيلينيوم: في أقل من ٢٠%

يحتاج الطفل في اليوم لـ١٥٠٠كيلو كالوري وتكون الوجبات مقسمة إلى ٣ وجبات صغيرة و٣ وجبات خفيفة.[٣٣]

مثال عن حمية مولدة للكيتون: الجدول(٤)[٣٣]

Sample meal plan for one day

Meal	Menu idea	Ingredients
Breakfast	Egg with bacon	• 28 g egg (about half an egg) • 11 g bacon (about half a slice) • 37 g of 36% heavy whipping cream • 23 g butter • 9 g slice of apple
Morning snack	Peanut butter ball (serving size: 0.5 ounce)	• 6 g peanut butter • 9 g butter
Lunch	Tuna salad	• 28 g tuna fish • 30 g mayonnaise • 10 g celery • 36 g of 36% heavy whipping cream • 15 g lettuce (one large leaf)
Afternoon snack	Keto yogurt (serving size: 1.3 ounces)	• 18 g of 36% heavy whipping cream • 17 g sour cream • 4 g strawberries (about half of one small strawberry) • artificial sweetener
Dinner	Cheeseburger (no bun)	• 22 g minced (ground) beef • 10 g American cheese • 26 g butter • 38 g cream • 10 g lettuce (one medium leaf) • 11 g green beans (one spoonful)
Evening snack	Keto custard (serving size: 1.2 ounces)	• 25 g of 36% heavy whipping cream • 9 g egg • Pure, unsweetened vanilla flavouring

الجدول رقم(٤)المصدر[٣٣]

هناك مشاركات دوائية :

الـ ACTH مع الفيغابترين: في دراسة على ٩مرضى حصلت الاستجابة عند جميع المرضى خلال أسبوع ونكس طفل واحد بعد ٩أشهر.[٣٤]

الهدروكورتيزون مع الفالبروات: تحسن ٧٧%من الـ ٩٤ طفل الذين أجري عليهم الدراسة خلال أسبوعين.[٣٥]

سلفات المغنزيوم مع الـ ACTH: حسب دراسة أجريت في الصين تم فيها مقارنة فعالية علاج التشنج الطفلي بسلفات المغنزيوم مع الـACTH مع العلاج بالـ ACTH وحده وكانت النتائج كالتالي: توقفت نوب التشنج الطفلي واختفى النظم الفوضوي بنسبة٢.٦٣% مقابل ٣.٥٢% في عينة الشاهد خلال ٢٤ أسبوعا.[٣٦]

أجريت دراسة عن فائدة الغلوبولين المناعي في التشنج الطفلي[٣٧]

العلاج الجراحي:

يعد العلاج الجراحي خياراً مفيداً لعلاج الصرع المعند أو المستمر ويعتقد أطباء الجراحة العصبية أنّه كلما كان البدء به أبكر كانت النتائج أفضل وتحسَّنَ التطور الروحي الحركي.

هناك القليل من الدراسات حول فائدته عند مرضى التشنج الطفلي.

حيث بعض الدراسات اقترحت العلاج الجراحي كحل ناجع عند مرضى التشنج الطفلي الذين لديهم آفة بؤرية على مرنان الدماغ أو الـPET Scan وذلك بعد فشل العلاج بالمعالجة الهرمونية أو الفيغابترين علماً أن الانفراغات الكهربائية على تخطيط الدماغ الكهربائي في مكان البؤرة في الدماغ.

من الإجراءات الجراحية المقترحة: استئصال نصف الكرة المخية- استئصال نصف الكرة المخية الوظيفي-قطع الجسم الثفني.

يجرى العمل الجراحي في مراكز متخصصة وبأيدٍ خبيرة حتى تتحقق نسبة نجاح عالية.[٦]

الإنذار:

كما هو موضح في الجدول التالي:[٣٨]

Suppression of spasms (in response to treatment)	50 to 90 percent
Development of other seizure types	50 to 70 percent (intractable in 40 to 50 percent)
Evolution into the Lennox-Gastaut syndrome	20 to 50 percent
Learning difficulties (usually moderate or severe)	70 to 90 percent
Psychiatric (including autistic) dysfunction	20 to 40 percent
Mortality	5 to 30 percent (of which 50 percent are disease, and 50 percent treatment-related)

الجدول رقم(٥)المصدر(٣٨)

الإنذار على المدى الطويل سيء جدا. يكون إنذار التشنج الطفلي المجهول السبب أفضل من إنذار التشنج الطفلي العرضي. حوالي ١٤% من المصابين بالتشنج الطفلي العرضي يكون التطور الروحي الحركي طبيعي أو على الحد الأدنى. مقارنة مع ٢٨-٥٠% من المصابين بالتشنج الطفلي المجهول السبب.

تأخر التطور الروحي الحركي موجود عند ٧٠% من المرضى، إضافة للمشاكل النفسية كالتوحد وفرط النشاط.

تطور أنماط جديدة من الاختلاجات بنسبة ٥٠-٧٠%

تتطور متلازمة لينوكس غاستو بنسبة ٢٠-٥٠%.

يكون الإنذار أفضل إذا:

- ❖ كان خفيا أو مجهول السبب.
- ❖ البدء بعمر ≤ ٥ أشهر.
- ❖ غياب الاختلاجات اللانموذجية والبؤرية.
- ❖ غياب الشذوذات غير المتناظرة على تخطيط الدماغ الكهربائي.
- ❖ البدء بالعلاج خلال فترة قصيرة من بدء الأعراض.
- ❖ استجابة جيدة و مبكرة للعلاج.

متلازمة لينوكس غاستو:[٦]

سريريا:

عمر البدء: قبل ٨سنوات ، و ذروة حدوثها ٣-٥سنوات.

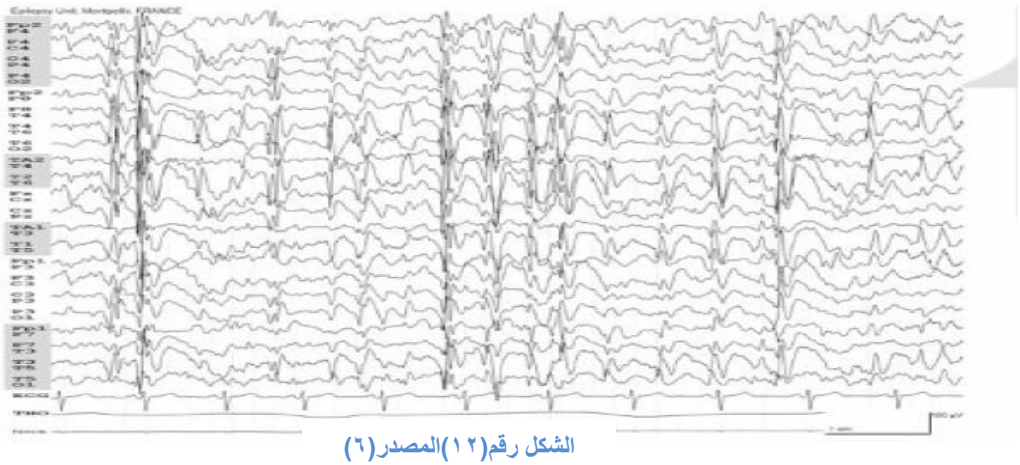
تحدث أنماط عديدة من الاختلاجات وخاصة المقوية وفقدان المقوية ونوب الغياب اللانموذجية وأحيانا نوب رمعية عضلية. وقد تتطور عند ٩٠% إلى حالة صرعية.

تأخر تطور روحي حركي، اضطرابات معرفية ونفسية.

قد تتطور متلازمة التشنج الطفلي إلى لينوكس غاستو دون أو بوجود فترة فاصلة بينهما. خلال هذه الفترة يكون الطفل قد تحسن سريريا وتخطيطيا.

تخطيطياً:

هبات معممة بطيئة لـ ذروة- موجة أو عدة ذرا- موجة بتردد ٢-٢.٥ هرتز كما في الشكل(١٢):



الشكل رقم(١٢)المصدر(٦)

معدل الوفيات عند المصابين بالتشنج الطفلي يصل إلى ٥-٣١%.

تم متابعة ٢١٤ من المرضى المصابين بالتشنج الطفلي مدة ٢٠-٣٠ عاماً(وسطياً ٢٥ عاماً):

توفي ٦١% من الأطفال قبل عمر الـ ١٠سنوات.

بينما توفي ١٠% فقط بعد عمر الـ ٢٠سنة.

الممارسات الحالية و التوجهات المستقبلية:[٦]

هناك اختلافات واسعة حول العالم للخيار الذي يعدّ الخط الأول في علاج التشنج الطفلي، لكن هناك اتفاق على شيئين أساسين في العلاج وهما زوال النوب والحفاظ على تطور روحي حركي سوي وإنذار جيد.

الخيارات العلاجية:

يفضل الفيغابترين في التصلب الحدبي وعسر التصنع بينما تفضل المعالجة الهرمونية في التشنج الطفلي الخفي أو المسبب بنقص الأكسجة.

من جهة أخرى لكل معالجة مما سبق تأثيرات جانبية هامة فالفيغابترين يسبب عيوب في الساحة البصرية مع تغيرات عابرة على المرنان. والمعالجة الهرمونية تسبب وفيات بنسبة ٢%.

ولا زالت الدراسات مستمرة لإيجاد علاج فعّال للتشنج الطفلي.....

الدراسة العملية:

استمارة البحث:

اسم الطفل: **رقم الإضبارة:**

العمر: **الجنس:**

العنوان: **رقم الهاتف:**

تاريخ المراجعة: **تاريخ بدء العلاج:**

العلاجات السابقة:

الشكوى الرئيسة والقصة المرضية:

قصة الحمل وما حول الولادة:

التطور الروحي الحركي:

الفحص السريري:

١. مناسب الطفل:(الطول الوزن محيط الجمجمة)
٢. فحص سريري كامل.
٣. فحص عصبي مفصل .

القصة العائلية(صرع- مرض استقلابي.....)

شكل الاختلاج و عدد المرات يوميا:

التشخيص:

- ✓ تشنج طفلي أساسي:
- ✓ تشنج طفلي خفي المنشأ:
- ✓ تشنج طفلي عرضي:

التقييم المخبري قبل وبعد المعالجة:

- ✓ شوارد
- ✓ سكر

الفحوص المتممة: كلس، مغنزيوم . رحلان حموض عضوية في البول، رحلان حموض أمينية في الدم، المسح الاستقلابي الوليديTMS.....

الضغط والوزن قبل وبعد تطبيق الميتيل بردنيزولون:

تخطيط الدماغ الكهربائي:

- ✓ قبل العلاج:
- ✓ بعد تطبيق الميتيل بردنيزولون:

الآثار الجانبية المشاهدة:

التطور السريري للطفل:

تطور روحي حركي:

نكس الاختلاجات:

اختلاجات بنماذج أخرى:

أهمية الدراسة:

يعد استخدام البردنيزولون من البروتوكولات المستخدمة في علاج التشنج الطفلي، كما أنّه من أهم البروتوكولات إن لم يكن أولها حيث هناك دراساتٍ كثيرة أثبتت الفعالية المتشابهة بين البردنيزولون و الـ ACTH في علاج التشنج الطفلي.

لتطبيق البردنيزولون بجرعات ٢مغ/كغ لمدة أسبوعين فعالية جيدة في ضبط النوب وتحسن تخطيط الدماغ الكهربائي، يمكن إعادة الشوط العلاجي أكثر من مرة. وقد أثبتت دراساتٍ هامّة أنّ تطبيق جرعات عالية من البردنيزولون أكثرفعالية في ضبط النوب سريرياً وتخطيطياً .

ولأنّ الميتيل بردنيزولون(أحد الأشكال الصيدلانية للبردنيزولون) أكثر فعالية وتأثيراً منه كما أنه متوفر بسعر مقبول بالنسبة لـ ACTH وبسبب بعض الحالات المعندة على العلاج فإنه يُعتبَر خياراً مناسباً وفعالاً كما ذكرت بعض الدراسات.

أهداف الدراسة:

تهدف الدراسة الى معرفة فعالية تطبيق الميتيل بردنيزولون في علاج التشنج الطفلي وتحديد مدى الاستجابة سريرياً وتخطيطياً ومقارنتها مع المعالجة بالجرعات العالية للبردنيزولون.

مكان و زمان الدراسة:

مشفى الأطفال الجامعي في دمشق في الفترة الممتدة من ١-٣-٢٠١٩ حتى ٣٠-٤-٢٠٢٠.

تصميم الدراسة:

دراسة تجريبية غير معشاة لـ ٢٢ مريضاً مشخصاً لديهم تشنج طفلي.

تم تطبيق ميتيل بردنيزولون بجرعة ٣٠مغ/كغ تسريباً وريدياً لمدة ٣أيام متبوعاً ببردنيزولون فموي مدة أسبوعين على ٢٢مريضاً(بدءاً من١-٣-٢٠١٩) و مقارنة فعاليته السريرية والتخطيطية مع مجموعة أخرى مؤلفة من ٣١ مريضاًعولجوا بالبردنيزولون الفموي بجرعات عالية ٤مغ/كغ خلال فترة(مابين ١-١-٢٠١٥حتى ١-٤-٢٠١٦)

في دراسة سابقة أجريت في مشفى الأطفال مع مقارنة الآثار الجانبية والتطور الروحي الحركي للمرضى في المجموعتين.

مجموعة الدراسة:

مجموعة الاشتمال: مجموعة الأطفال المشخص لهم تشنج طفلي بناء على الموجودات السريرية والتخطيطية و الشعاعية بين عمر شهر و ٢٤ شهراً بعد أخذ موافقة الأهل على تطبيق الدواء التجريبي.

مجموعة الاستبعاد: حيث تم استبعاد كلا ممايلي:

- عدم تأكيد التشخيص.
- الحالات التي تعذرت متابعتها لاحقاً.
- الأطفال فوق عمر السنتين عند التشخيص.

طريقة الدراسة:

تحديد الأطفال المصابين بالتشنج الطفلي و المحققين لمجموعة الاشتمال.

تم تطبيق الميتيل بردنيزولون(SUCCIMED®)بجرعة ٣٠مغ/كغ لـ٣ أيام تسريباً وريدياً خلال ساعتين متبوعاً ببردنيزولون فموي بجرعة ٢مغ/كغ مدة أسبوعين ثم تخفيضه تدريجياً خلال أسبوعين.

يعاد بعدها التقييم السريري مع إعادة تخطيط الدماغ الكهربائي بعد أسبوعين من بدء العلاج ويحدد مدى الاستجابة السريرية والتخطيطية. مع المتابعة المستمرة أثناء المراجعات المتكررة للمريض إلى المشفى.

تتم مقارنة النتائج مع المجموعة الثانية (الأطفال الذين عولجوا ببردنيزولون فموي بجرعة ٤مغ/كغ) و ذلك حسب دراسة سابقة.

تم ملء استمارة خاصة للطفل تتضمن:

اسم الطفل جنسه عمره

تاريخ التشخيص تاريخ بدء المعالجة

تخطيط الدماغ الكهربائي عند التشخيص وبعد ١٤ يوماً من بدء العلاج(أو بعد ٢٨ يوماً في حال عدم مراجعته بعد أسبوعين)

نمط الاختلاج

التطور الروحي الحركي قبل وأثناء وبعد العلاج.

موجودات الفحص السريري(خلال المراجعات المتكررة).

الإجراءات التشخيصية.

الآثار الجانبية للعلاج.

تم تصنيف وجود تحسن سريري لنوب الاختلاج كما يلي:

تحسن تام: إذا حدث توقف تام للنوب.

تحسن جزئي: إذا انخفض تواتر النوب بنسبة أكثر من ٥٠%.

عدم تحسن: إذا انخفض تواتر النوب بنسبة أقل من ٥٠%.

تم تصنيف وجود تحسن في التخطيط الدماغ الكهربائي كما يلي:

تحسن تام: إذا عاد التخطيط طبيعيا.

عدم تحسن: إذا لم تتحسن الموجودات التخطيطية السابقة أو تبقى موجات وذرا متعددة البؤر

التحليل الإحصائي:

تم ترتيب النتائج ضمن جداول ،ثم تحويلها إلى مخططات مناسبة حسب نوع العينة، ومن ثم تطبيق الاختبارات الإحصائية المناسبة لدراسة الفرضية الإحصائية مثل Chi-Square Test عند مستوى الدلالة الإحصائية ٠.٠٥ وهو المستوى المعتمد عالمياً في تقييم الدراسات.

وهكذا فإن أي قيمة الـ P value (Significance) أعلى من ٠.٠٥ يعتبر الفرق المشاهد من أجلها محض صدفة (أي لا يوجد فروق إحصائية معنوية هامة) ،والعكس بالعكس ،حيث أن أي قيمة ل P value (Significance) أقل من ٠.٠٥ يعتبر الفرق حقيقي (أي الفروق الإحصائية واضحة وذات دلالة معنوية).

الاعتبارات الأخلاقية :

- عدم التسبب بأي أذية للمرضى المشاركين في الدراسة.
- عدم إجراء أي تحليل أو تداخل غير ضروري.
- أخذ موافقة الأهل على تطبيق العلاج التجريبي.
- الحرص على عدم تكلفة الاهل ماديا نظراً لتوافر الدواء المستخدم في الدراسة في المستشفى.
- سرية جمع المعلومات.

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

فعالية الميتيل بردنيزولون في علاج صرع التشنج الطفلي ومقارنة تأثيره مع الجرعات العالية للبردنيزولون.

أنا الطبيبة فاطمة محمد عامر في قسم الأطفال في كلية الطب البشري– جامعة دمشق،أنفذ هذا البحث وهو يهدف إلى دراسة تطبيق الميتيل بردني زولون عند أطفال التشنج الطفلي

١– أخذ قصة مرضية مفصلة .

٢– إجراء فحص سريري كامل للطفل،

٣– إجراءالاجراءات الطبية المشخصة .

أتوجه إليكم أنتم أهل الطفل، وأؤكد أن موافقتكم على إشراك طفلكم في بحثنا هذا يعني تزويدنا بمعلومات هامة عن مدى أهمية تطبيق الميتيل بردني زولون عند أطفال التشنج الطفلي ومقارنته بالجرعات العالية للبردنيزولون.

وأود أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين والمشاركات (إعطائهم أرقام دون ذكر أسماء) كذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة الطفل وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تداخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

كما أود أن أشير إلى أن المشاركين من الأطفال لن يحصلوا على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات، وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة.
وعليه المشاركة ليست إلزامية ولكم كامل الحرية في إشراك طفلكم في الدراسة من عدمها، ويحق لكم الانسحاب متى شئتم، فمن يرغب بإشراك طفله في الدراسة فليسجل اسم طفله مع توقيع ولي الأمر أسفل هذه الاستثمارة مشكوراً.

المخاطر والفوائد:

الفوائد.

١.تحديد مدى فائدة تطبيق الميتيل بردنيزولون في التشنج الطفلي

المخاطر : لا يوجد

الموافقة على المشاركة

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على أن يكون طفلي مشاركاً في هذا البحث، وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة، كما وأملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء دون أن يعرض ذلك طفلي لأي ضرر وعليه أوقع:

الرقم المتسلل للطفل المشارك

توقيع ولي الأمر:

التاريخ: / /

ملاحظة: بالنسبة لأهالي الأطفال الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، تم شرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من أفراد عائلتهم.

النتائج:

شملت الدراسة ٢٢مريضاً في مشفى الأطفال الجامعي،عولجوا بالميتيل بردنيزولون بجرعة ٣٠مغ/كغ تسريباً وريدياً خلال ساعتين مدة ٣أيام متبوعاً ببردنيزولون فموي ٢مغ/كغ لأسبوعين ثم تخفيضه تدريجياً خلال أسبوعين ومقارنتها مع دراسة سابقة تم فيها تطبيق البردنيزولون الفموي بجرعة ٤مغ/كغ لـ ٣١ مريضا.[٤٢]

كانت النتائج كما يلي:

١. **<u>توزع المرضى حسب العمر والجنس:</u>**

في دراستنا:

الجدول رقم(٦) توزع المرضى حسب العمر والجنس

العمر	الجنس		المجموع	النسبة المئوية
	ذكر	أنثى		
1-6شهر	2	6	8	36.4%
7-12شهر	6	4	10	45.5%
13-18شهر	0	2	2	9.1%
19-24شهر	1	1	2	9.1%

- **العمر:**

الجدول رقم(٧)توزع المرضى حسب العمر في المجموعتين

المجموعة			العدد	النسبة المئوية
مجموعةالبردنيزولون ٤مغ/كغ/يوم	العمر	1-6شهر	10	32.3%
		7-12شهر	13	41.9%
		13-18شهر	5	16.1%
		≤19شهر	3	9.7%
	العدد كاملا		31	100%
مجموعة الميتيل بردنيزولون	العمر	1-6شهر	8	36.4%
		7-12شهر	10	45.5%
		13-18شهر	2	9.1%
		≤19شهر	2	9.1%
	العدد كاملا		22	100%

المجموع	العمر	1-6شهر	18	34%
		7-12شهر	23	43.4%
		13-18شهر	7	13.2%
		≤19شهر	5	9.4%
	العدد كاملا		53	100%

المصدر: من إعداد الباحثة باستخدام برنامج spss

وكانت نتيجة تطبيق اختبار كاي سكوير:

Chi-Square Tests			
	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2.403[a]	2	.301
Likelihood Ratio	2.582	2	.275
N of Valid Cases	53		

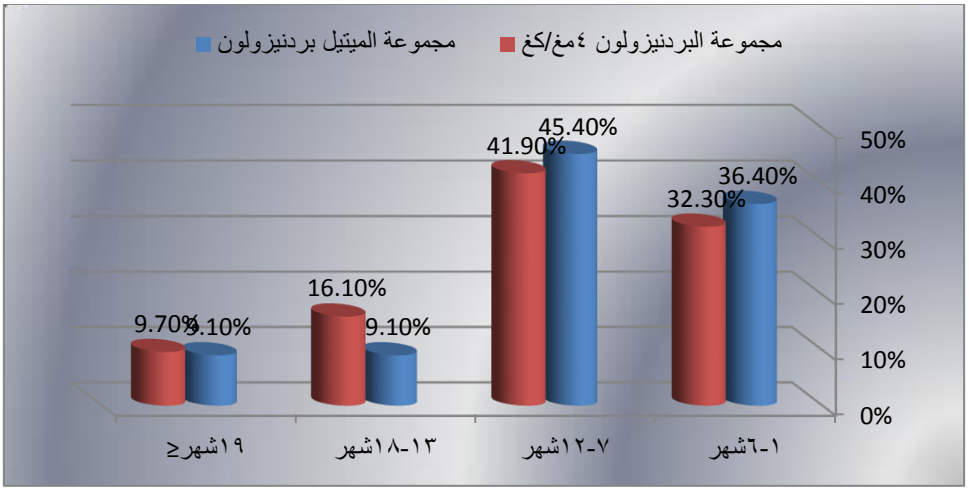
المصدر: من إعداد الباحثة باستخدام برنامج spss

الجدول رقم (٨) يبين الاختبار الإحصائي المطبق لدراسة الدلالة الإحصائية (الفرق) بين المجموعتين من ناحية العمر

نلاحظ أن:

P-Value=0.301>0.05

أي لا توجد فروق معنوية بين الدراسة الحالية والدراسة السابقة بالنسبة إلى الفئات العمرية



الشكل رقم(١٣)توزع المرضى حسب العمر في المجموعتين

الجنس :

الجدول رقم(٩)توزع المرضى حسب الجنس في الدراستين

			نوع الدواء		Total
			مجموعة الميتيل بردنيزولون	مجموعة البردنيزولون ٤مغ/كغ	
الجنس	ذكر	Count	**9**	**18**	27
		% within الجنس	33.3%	66.7%	100.0%
		% within نوع الدواء	**40.9%**	**58.1%**	50.9%
	أنثى	Count	**13**	**13**	26
		% within الجنس	50.0%	50.0%	100.0%
		% within نوع الدواء	**59.1%**	**41.9%**	49.1%
Total		Count	22	31	53
		% within الجنس	41.5%	58.5%	100.0%
		% within نوع الدواء	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

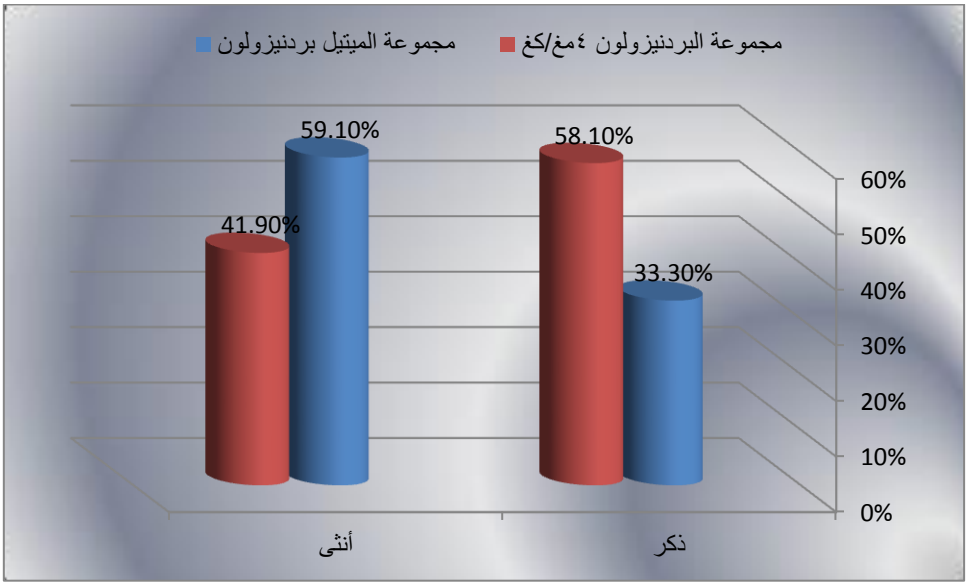
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.515[a]	1	.218		
Continuity Correction[b]	.907	1	.341		
Likelihood Ratio	1.522	1	.217		
Fisher's Exact Test				.271	.171
N of Valid Cases	53				

المصدر: من إعداد الباحثة باستخدام برنامج spss

الجدول رقم (١٠) يبين الاختبار الإحصائي المطبق لدراسة الدلالة الإحصائية (الفرق) بين المجموعتين من ناحية الجنس

نلاحظ أن:

P-Value=0.218>0.05 أي لا توجد فروق معنوية بين الدراسة الحالية والدراسة السابقة بالنسبة إلى جنس الطفل.



الشكل رقم(١٤) توزع المرضى حسب الجنس في المجموعتين

٢. الأسباب:

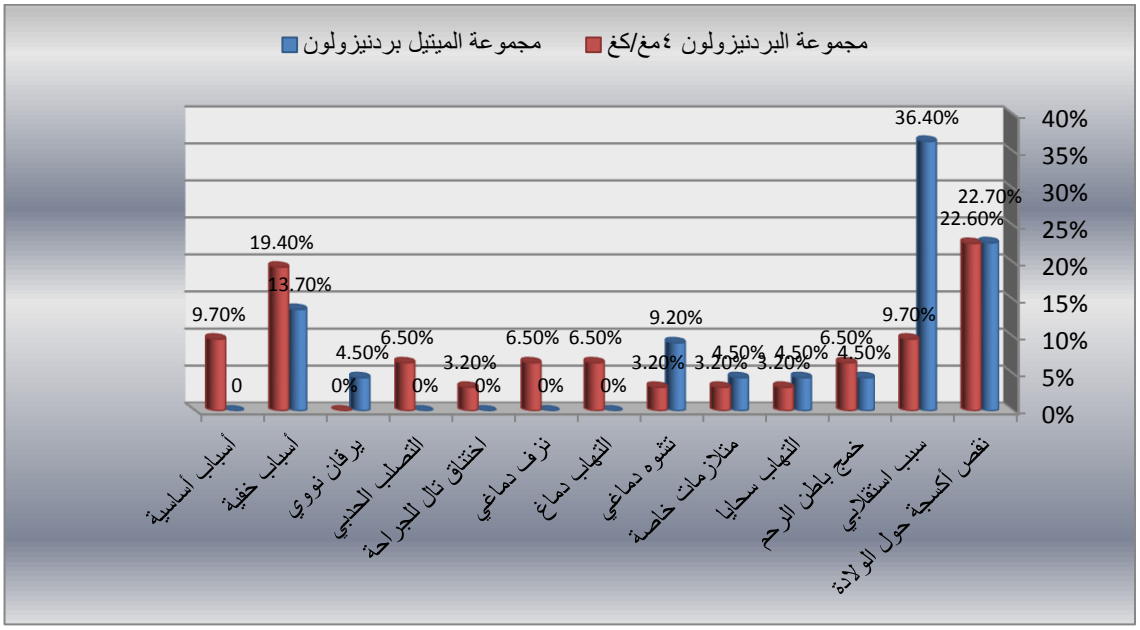
الجدول رقم(١١) أسباب التشنج الطفلي

الأسباب	العدد	النسبةالمئوية
نقص أكسجة حول الولادة	5	22.7
سبب استقلابي	8	36.4
يرقان نووي	1	4.5
خمج باطن الرحم	1	4.5
التهاب سحايا	1	4.5
متلازمات خاصة	1	4.5
تشوه دماغي	2	9.2
أسباب خفية	3	13.7
أسباب أساسية	0	0

الجدول رقم(١٢)أسباب التشنج الطفلي في الدراستين

الأسباب	مجموعة الميتيل بردنيزولون 30مغ/كغ		مجموعة البردنيزولون 4 مغ/كغ		المجموع	
	العدد	النسبة%	العدد	النسبة%	العدد	النسبة%
نقص أكسجة حول الولادة	5	22.7	7	22.6	12	22.6
سبب استقلابي	8	36.4	3	9.7	11	20.7
خمج باطن الرحم	1	4.5	2	6.5	3	5.6
التهاب سحايا	1	4.5	1	3.2	2	3.8
متلازمات خاصة	1	4.5	1	3.2	2	3.8
تشوه دماغي	2	9.2	1	3.2	3	5.6
التهاب دماغ	0	0	2	6.5	2	3.8
نزف دماغي	0	0	2	6.5	2	3.8
اختناق تال للجراحة	0	0	1	3.2	1	1.9
التصلب الحدبي	0	0	2	6.5	2	3.8
يرقان نووي	1	4.5	0	0	1	1.9
أسباب خفية	3	13.7	6	19.4	9	17
أسباب أساسية	0	0	3	9.7	3	5.6
المجموع	22	100	31	100	53	100

المصدر: من إعداد الباحثة باستخدام برنامج spss



الشكل رقم(١٥)توزع المرضى حسب السبب في المجموعتين

٣. **نمط الاختلاج:**

الجدول رقم(١٣) توصيف نمط الاختلاج

	نمط الاختلاج		
	انعطافي	انبساطي	مختلط
العدد	15	3	4
النسبة المئوية	68.2%	13.6%	18.2%

الجدول رقم(١٤)نمط الاختلاج في المجموعتين

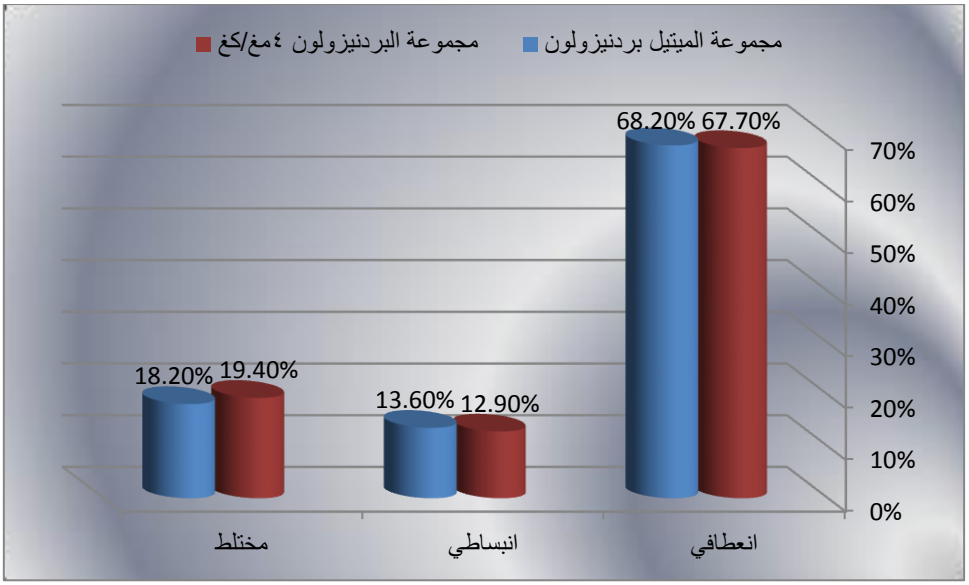
نوع الدواء المطبق			نمط الاختلاج			
			انعطافي	انبساطي	مختلط	المجموع
نوع الدواء المطبق العدد الكلي	البردنيزولون 4 مغ/كغ	العدد	21	4	6	31
		النسبة	67.7%	12.9%	19.4%	100.0 %
		النسبة بين المجموعتين	58.3%	57.1%	60.0%	58.5%
	ميتيل بردنيزولون بجرعة 30 مغ/كغ	العدد	15	3	4	22
		النسبة	68.2%	13.6%	18.2%	100.0 %
		النسبة بين المجموعتين	41.7%	42.9%	40.0%	41.5%
العدد الكلي		العدد	36	7	10	53
		النسبة	67.9%	13.2%	18.9%	100.0 %
		النسبة بين المجموعتين	100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %

المصدر: من إعداد الباحثة باستخدام برنامج spss

حيث كانت نتيجة الـ

P-Value=0.993 >0.05 أي

لا توجد فروق معنوية (ذات دلالة إحصائية)



الشكل رقم(١٦)نمط الاختلاج في كلا المجموعتين

٤. **التطور الروحي الحركي:**

تمت دراسة التطور الروحي الحركي أثناء وقبل وبعد العلاج:

الجدول رقم(١٥) التطور الروحي الحركي

التطور الروحي الحركي	تأخر	تراجع	طبيعي
العدد	16	5	1
النسبة المئوية	72.7%	22.7%	4.5%

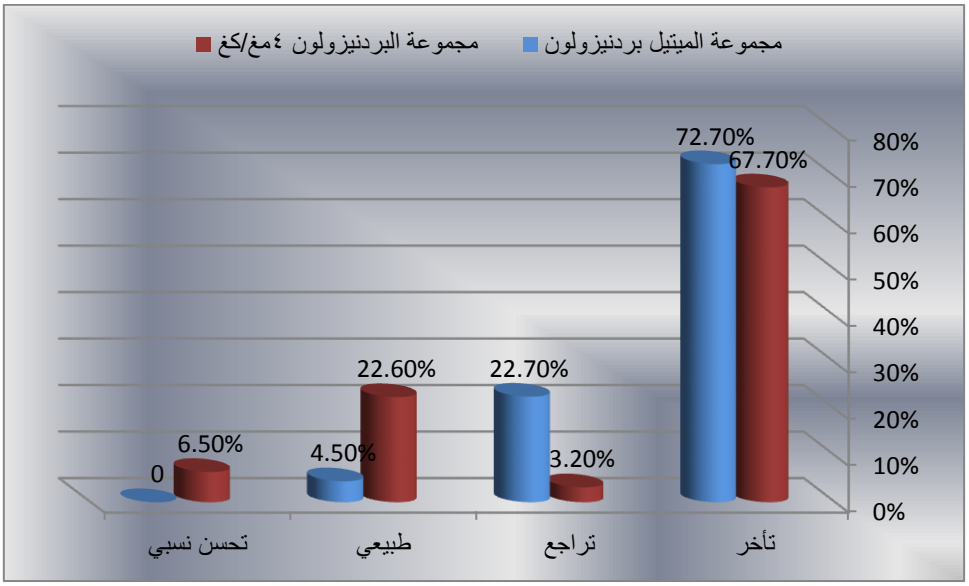
دراسة الفروق في التطور الروحي الحركي بين الدراستين:

الجدول رقم(١٦) التطور الروحي الحركي في المجموعتين

الدواء المطبق			التطور الروحي الحركي			
			تأخر	تراجع	طبيعي	تحسن نسبي بعد العلاج
نوع الدواء المطبق	البردنيزولون بجرعة 4 مغ/كغ	العدد	21	1	7	2
		النسبة	67.7%	3.2%	22.6%	6.5%
		النسبة بين المجموعتين	56.8%	16.7%	87.5%	100.0%
	الميتيل بردنيزولون بجرعة 30 مغ/كغ	العدد	16	5	1	0
		النسبة	72.7%	22.7%	4.5%	0.0%

		النسبة بين المجموعتين	43.2%	83.3%	12.5%	0.0%
العدد الكلي(53)		العدد	37	6	8	2
		النسبة	69.8%	11.3%	15.1%	3.8%
		النسبة بين المجموعتين	100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0%

المصدر: من إعداد الباحثة باستخدام برنامج spss



الشكل رقم(١٧)توزع المرضى حسب التطور الروحي الحركي في المجموعتين

وكانت نتيجة اختبار كاي سكوير كما يلي:

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	8.561[a]	3	.036
Likelihood Ratio	9.888	3	.020
N of Valid Cases	53		

الجدول رقم (١٧) يبين الاختبار الإحصائي المطبق لدراسة الدلالة الإحصائية (الفرق) بين المجموعتين من ناحية التطور الروحي الحركي(المصدر:من إعداد الباحثة باستخدام برنامج spss)

نلاحظ أنّ :P-Value=0.036<0.05

أي يوجد فروق معنوية ذات دلالة إحصائية بين الدراستين بالنسبة للتطور الروحي الحركي

٥. **تخطيط الدماغ الكهربائي:**

الجدول رقم(١٨) تخطيط الدماغ الكهربائي في دراستنا

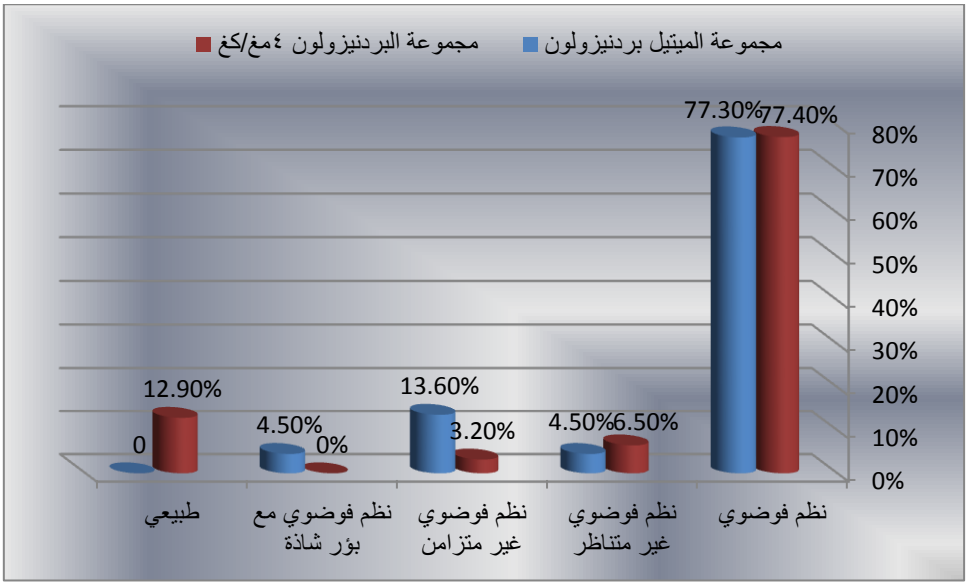
تخطيط الدماغ الكهربائي	العدد	النسبةالمئوية
النظم الفوضوي	17	77.3%
نظم فوضوي مع بؤر شاذة	1	4.5%
نظم فوضوي غير متناظر	1	4.5%
نظم فوضوي غير متزامن	3	13.6%

الجدول رقم(١٩)تخطيط الدماغ الكهربائي في المجموعتين

			مجموعة البردنيزولون 4 مغ/كغ	مجموعة الميتيل بردنيزولون 30مغ/كغ	العدد الكلي
تخطيط الدماغ الكهربائي	نظم فوضوي	Count	24	17	41
		% within تخطيط الدماغ الكهربائي	58.5%	41.5%	100.0%
		% within نوع الدواء	77.4%	77.3%	77.4%
	نظم فوضوي مع بؤر شاذة	Count	0	1	1
		% within تخطيط الدماغ الكهربائي	0.0%	100.0%	100.0%
		% within نوع الدواء	0.0%	4.5%	1.9%
	نظم فوضوي غير متناظر	Count	2	1	3
		% within تخطيط الدماغ الكهربائي	66.7%	33.3%	100.0%
		% within نوع الدواء	6.5%	4.5%	5.7%

	نظم فوضوي غير متزامن	Count	1	3	4
		% within تخطيط الدماغ الكهربائي	25.0%	75.0%	100.0%
		% within نوع الدواء	3.2%	13.6%	7.5%
	غياب النظم الفوضوي	Count	4	0	4
		% within تخطيط الدماغ الكهربائي	100.0%	0.0%	100.0%
		% within نوع الدواء	12.9%	0.0%	7.5%
Total		Count	31	22	53
		% within تخطيط الدماغ الكهربائي	58.5%	41.5%	100.0%
		% within نوع الدواء	100.0%	100.0%	100.0%

المصدر: من إعداد الباحثة باستخدام برنامج spss



الشكل رقم(١٨) تخطيط الدماغ الكهربائي للمرضى عند التشخيص في كلا المجموعتين

ويكون اختبار كاي سكوير كما يلي

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	6.241[a]	4	.182

Likelihood Ratio	7.993	4	.092
N of Valid Cases	53		

المصدر: من إعداد الباحثة باستخدام برنامج spss

الجدول رقم (٢٠) يبين الاختبار الإحصائي المطبق لدراسة الدلالة الإحصائية بين المجموعتين من ناحية تخطيط الدماغ

P-Value =0.182 >0.05

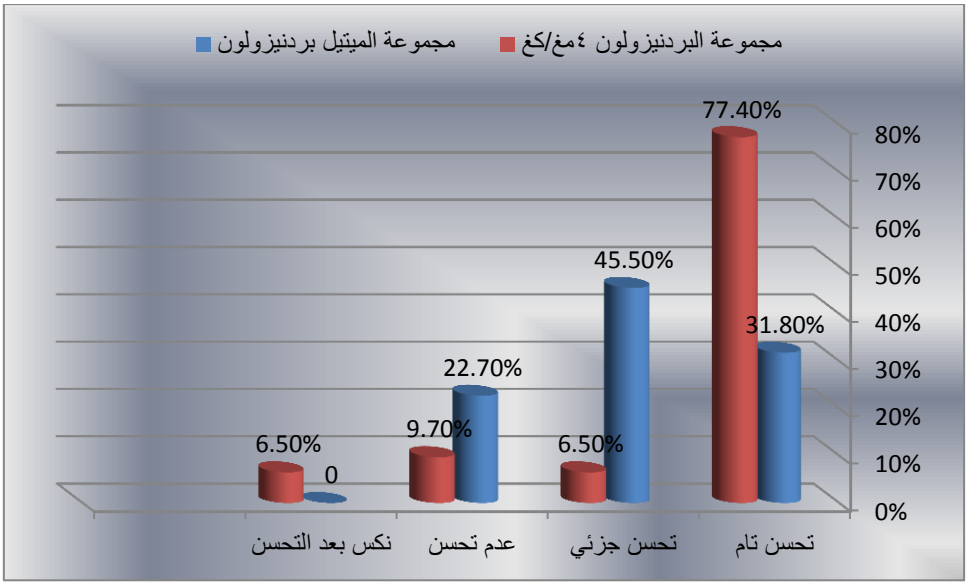
أي لا توجد فروق معنوية بين الدراسة الحالية والدراسة السابقة بالنسبة إلى التخطيط الدماغي .

٦. **التحسن:**

- **الاستجابة للمعالجة:**

الجدول رقم(٢١)نسب التحسن في كلا الدراستين- المصدر: من إعداد الباحثة باستخدام برنامج spss

			نمط التحسن				
			تحسن تام	تحسن جزئي	نكس بعد التحسن	عدم تحسن	المجموع
نوع الدواء	مجموعة البردنيزولون 4 مغ/كغ	Count	24	2	2	3	31
		% within نوع الدواء	77.4%	6.5%	6.5%	9.7%	100.0%
	مجموعة الميتيل بردنيزولون 30 مغ/كغ	Count	7	10	0	5	22
		% within نوع الدواء	31.8%	45.5%	0%	22.7%	100.0%
Total		Count	31	12	2	8	53
		% within نوع الدواء	58.5%	22.6%	3.8%	15.1%	100.0%



الشكل رقم(١٩)نسب التحسن للمرضى في المجموعتين

وتكون نتيجة اختبار كاي سكوير كما يلي:

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	11.188[a]	2	.004
Likelihood Ratio	11.483	2	.003
N of Valid Cases	53		

المصدر: من إعداد الباحثة باستخدام برنامج spss

الجدول رقم (٢٢) يبين الاختبار الإحصائي المطبق لدراسة الدلالة الإحصائية بين المجموعتين من ناحية التحسن

نلاحظ وجود فروق معنوية ذات دلالة إحصائية بين الدراستين :

بالنسبة للتحسن التام :نجد أن الـ P-Value تقدَّر بـ 0.01 وهي أقل من 0.05 وهذا يدل على وجود فروق معنوية ذات دلالة إحصائية عند العلاج بالبردنيزولون بجرعة ٤مغ/كغ مقارنة بالميتيل بردنيزولون.

وبالنسبة للتحسن الجزئي: نجد أن الـ P-Value تقدر بـ 0.006 وهي أقل من 0.05 و هذا يدل على وجود فروق معنوية ذات دلالة إحصائية عند العلاج بالميتيل بردنيزولون مقارنة بالجرعات العالية للبردنيزولون.

- **الفترة الفاصلة بين بدء المعالجة والتحسن:**

الجدول رقم(٢٣)الفترة الفاصلة بين بدء المعالجة والتحسن والأدوية المطبقة

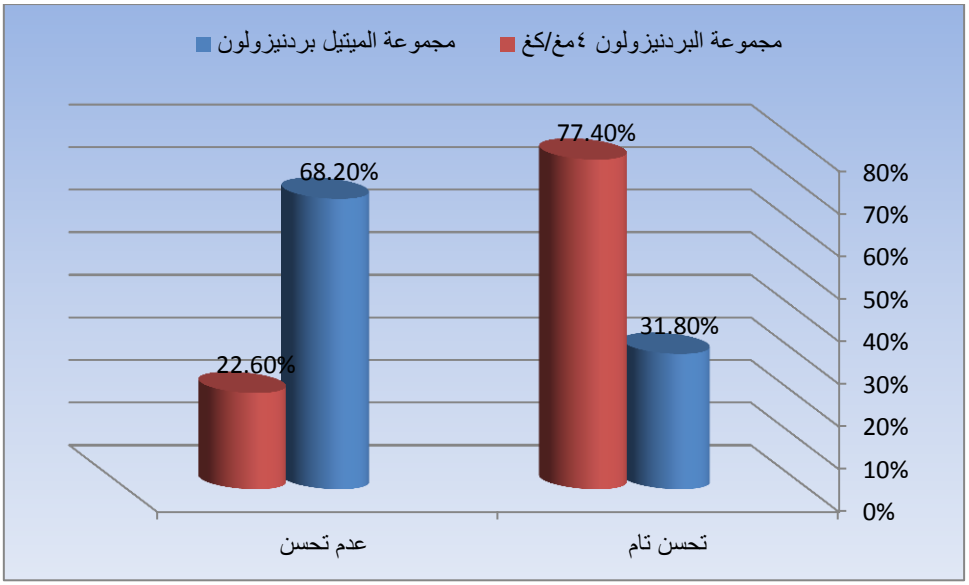
المريض	العمر	السبب	الفترة بين بدء المعالجة والتحسن(الأيام)	المعالجة
١	١٥شهر	التهاب سحايا	٥أيام	MP+أدوية أخرى
٢	٥شهر	تشوه دماغي	٢يوم	MP
٣	٩شهر	نقص أكسجة حول الولادة	٧أيام	MP+أدوية أخرى
٤	٦شهر	استقلابي	٥أيام	MP
٥	١٢شهر	نقص أكسجة حول الولادة	١٥يوم	MP+أدوية أخرى
٦	٥.٥شهر	يرقان نووي	١٠أيام	MP+أدوية أخرى
٧	٧شهر	متلازمات خاصة(ايكاردي)	٥أيام	MP

- **الاستجابة التخطيطية:**

الجدول رقم(٢٤)الاستجابة التخطيطية في المجموعتين

			الاستجابة التخطيطية		Total
			تحسن	عدم تحسن	
نوع الدواء	مجموعة البردنيزولون 4 مع/كغ	Count	24	7	31
		within %نوع الدواء	77.4%	22.6%	100.0%
		within %الاستجابة التخطيطية	77.4%	31.8%	58.5%
	مجموعة الميتيل بردنيزولون 30 مع/كغ	Count	7	15	22
		within %نوع الدواء	31.8%	68.2%	100.0%
		within %الاستجابة التخطيطية	22.6%	68.2%	41.5%
Total		Count	31	22	53
		within %نوع الدواء	58.5%	41.5%	100.0%
		within %الاستجابة التخطيطية	100.0%	100.0%	100.0%

المصدر: من إعداد الباحثة باستخدام برنامج spss



الشكل رقم(٢٠)نسبة تحسن تخطيط الدماغ الكهربائي في المجموعتين

ويكون نتيجة اختبار كاي سكوير كما يلي:

Chi-Square Tests					
	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	11.021[a]	1	.001		
Continuity Correction[b]	9.223	1	.002		
Likelihood Ratio	11.298	1	.001		
N of Valid Cases	53				

المصدر: من إعداد الباحثة باستخدام برنامج spss

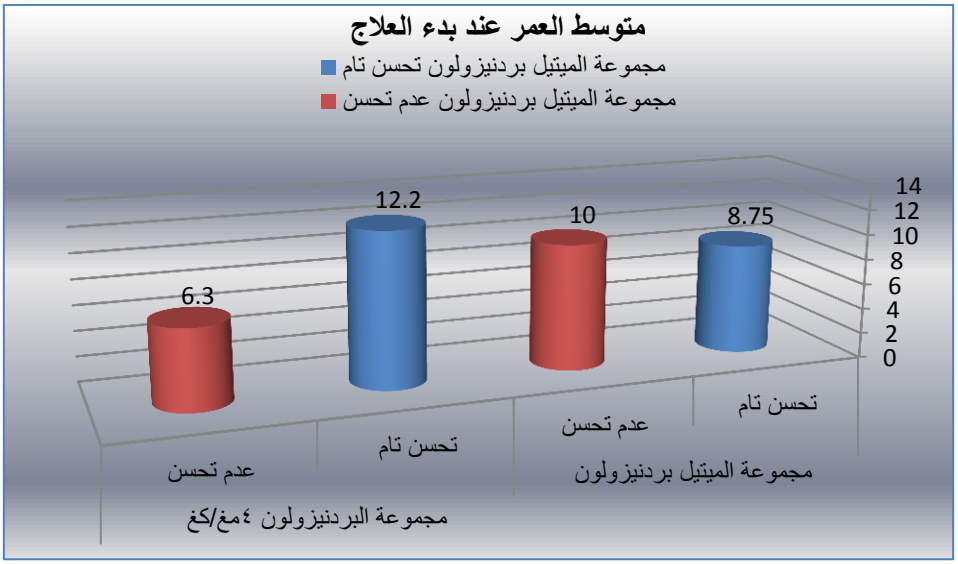
الجدول رقم (٢٥) يبين الاختبار الإحصائي المطبق لدراسة الدلالة الإحصائية بين المجموعتين من ناحية التحسن في تخطيط الدماغ الكهربائي

توجد فروق هامة ذات دلالة إحصائية بين الدراستين،ترجح استخدام البردنيزولون.

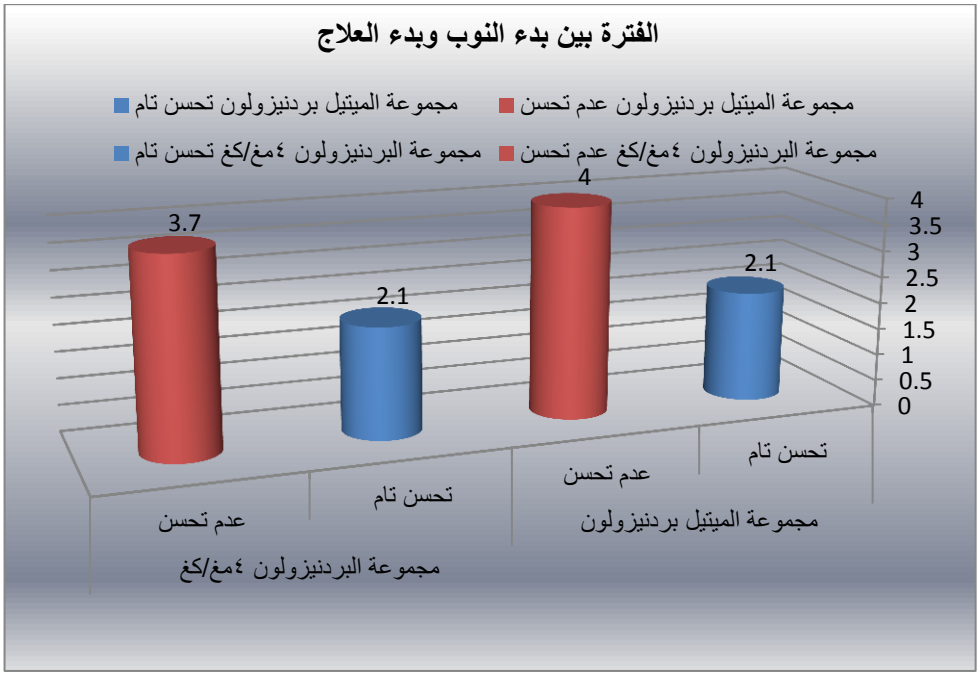
- **متوسط العمر عند بدء العلاج والمدة بين بدء النوب و بدء العلاج:**

	مجموعة الميتيل بردنيزولون		مجموعة البردنيزولون ٤ مغ/كغ	
	تحسن تام	عدم تحسن	تحسن تام	عدم تحسن
متوسط العمر عند بدء العلاج	8.75شهر	10شهر	12.2شهر	6.3شهر
الفترة بين بدء النوب وبدء العلاج	2.1شهر	4شهر	2.1شهر	3.7شهر

الجدول رقم(٢٦) متوسط العمر عند بدء العلاج والمدة بين بدء النوب و بدء العلاج



الشكل رقم(٢١)العلاقة بين متوسط العمر عند بدء العلاج والاستجابة السريرية في المجموعتين

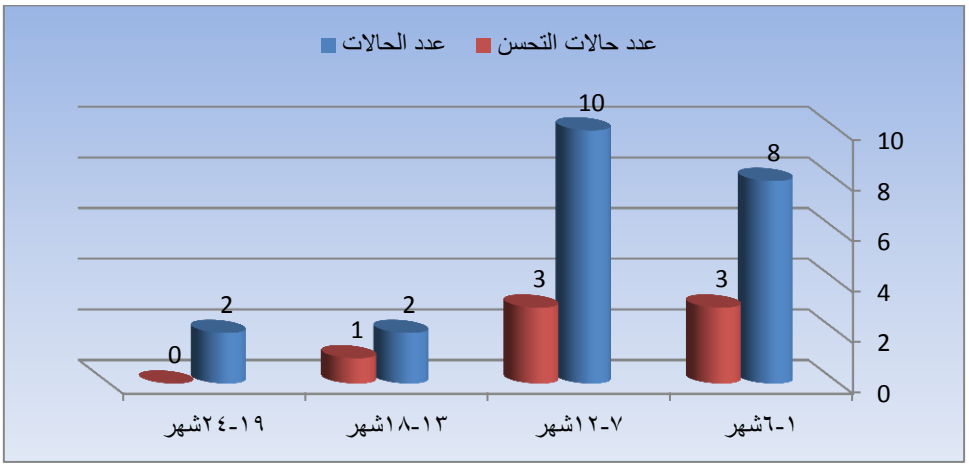


الشكل رقم(٢٢)المدة بين بدء النوب وبدء العلاج و علاقتها مع الاستجابة السريرية في الدراستين

- **علاقة التحسن بعمر التشخيص:**

الجدول رقم(٢٧) علاقة التحسن بعمر التشخيص

العمر	العدد	عدد حالات التحسن	النسبة
1-6شهر	8	3	37.5%
7-12شهر	10	3	30%
13-18شهر	2	1	50%
19-24شهر	2	0	0%

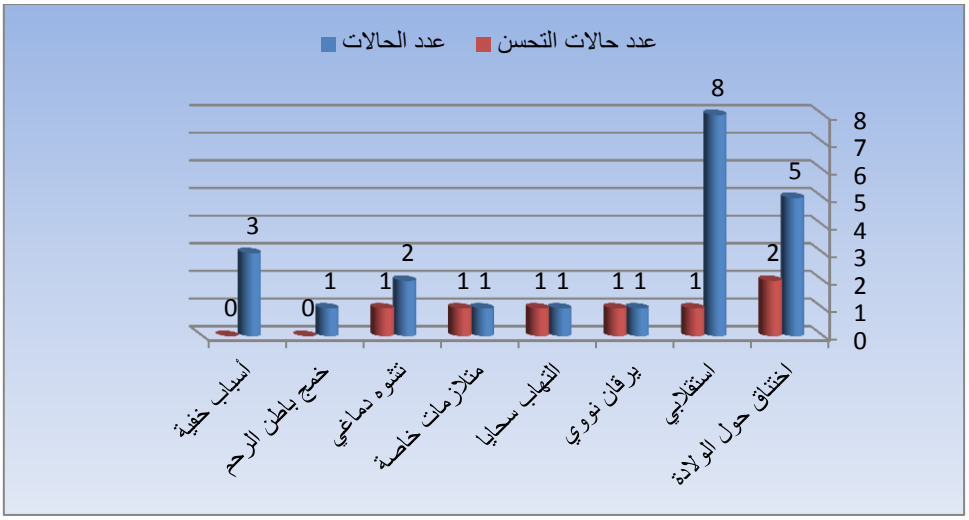


الشكل رقم(٢٣)نسبة التحسن حسب العمر

- **التحسن حسب السبب:**

الجدول رقم(٢٨) التحسن حسب السبب

	العدد	المتحسنون	النسبة
اختناق حول الولادة	5	2	40%
استقلابي	8	1	12.5%
يرقان نووي	1	1	100%
التهاب سحايا	1	1	100%
متلازمات خاصة	1	1	100%
تشوه دماغي	2	1	50%
خمج باطن الرحم	1	0	0%
أسباب خفية	3	0	0%



الشكل رقم(٢٤)نسبة التحسن حسب السبب في دراستنا

إذا قسّمنا الأسباب إلى أسباب ثانويّة و أسباب خفية(تشمل الأسباب الأساسية والخفية) تكون النتائج كالتالي:

الجدول رقم(٢٩)التحسن حسب السبب ثانوي أو خفي في المجموعتين

	مجموعة الميتيل بردنيزولون			مجموعة البردنيزولون 4مغ/كع		
	العدد	الحالات التي تحسنت	النسبة%	العدد	عدد الحالات التي تحسنت	النسبة%
الأسباب الثانوية	19	7	36.8%	22	14	36.6%
الأسباب الخفية	3	0	0%	9	9	100%

الجدول رقم(٣٠)التحسن حسب السبب بشكل مفصل في المجموعتين

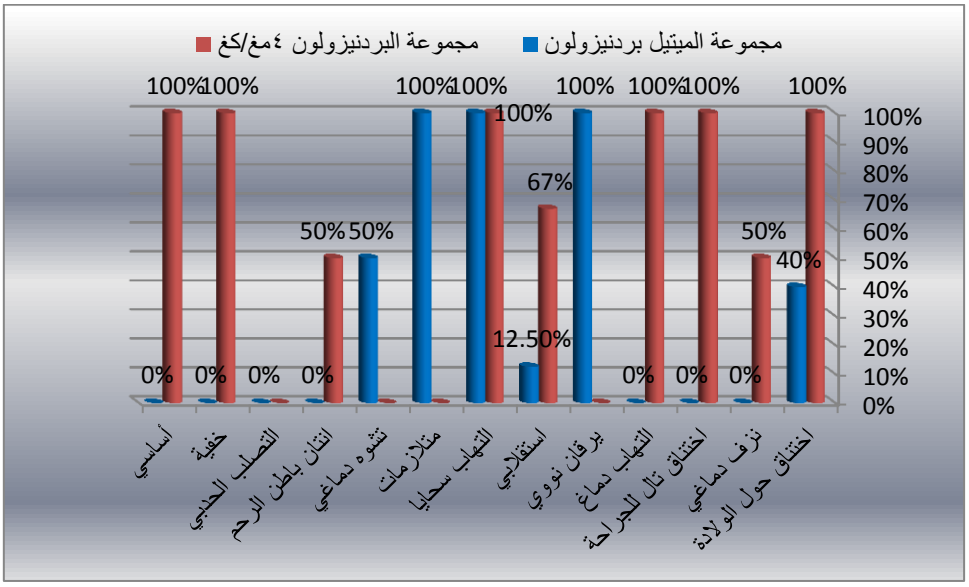
			نوع الدواء		Total
			مجموعة البردنيزولون 4مغ/كغ	مجموعة الميتيل بردنيزولون	
نسبة التحسن حسب الأسباب	اختناق ماحول الولادة	عدد الحالات	7	5	12
		عدد حالات التحسن	7	2	9
		النسبة	100%	40%	75%
	نزف دماغي	عدد الحالات	2	0	2
		عدد حالات التحسن	1	0	1
		النسبة	50%	0.0%	50%

	اختناق تال للجراحة	عدد الحالات	1	0	1
		عدد حالات التحسن	1	0	1
		النسبة	100	0.0%	100%
	التهاب دماغ	عدد الحالات	2	0	2
		عدد حالات التحسن	2	0.0%	2
		النسبة	100	0.0%	100%
	يرقان نووي	عدد الحالات	0	1	1
		عدد حالات التحسن	0	1	1
		النسبة	0.0%	100%	100%
	استقلابي	عدد الحالات	3	8	11
		عدد حالات التحسن	2	1	3
		النسبة	67%	12.5	27.3%
	التهاب سحايا	عدد الحالات	1	1	2
		عدد حالات التحسن	1	1	2
		النسبة	100%	100%	100
	متلازمات	عدد الحالات	1	1	2
		عدد حالات التحسن	0	1	1
		النسبة	0.0%	100%	50%
	تشوه دماغي	عدد الحالات	1	2	3
		عدد حالات التحسن	0	1	1
		النسبة	0.0%	50%	33.3
	خمج باطن الرحم	عدد الحالات	2	1	3
		عدد حالات التحسن	1	0	1
		النسبة	50%	0.0%	33.3
	التصلب الحدبي	عدد الحالات	2	0	2
		عدد حالات التحسن	0	0	0
		النسبة	0.0%	0.0%	0.0%
	خفية	عدد الحالات	6	3	9
		عدد حالات التحسن	6	0	6
		النسبة	100%	0.0%	33.3
	أساسي	عدد الحالات	3	0	3
		عدد حالات التحسن	3	0	3
		النسبة	100%	0.0%	100

Total	العدد	31	22	53
	عدد حالات التحسن	24	7	31
	النسبة	77.4	31.8	58.5

المصدر: من إعداد الباحثة باستخدام برنامج spss

وبتطبيق اختبار كاي سكوير نجد أن P-value=0.010<0.05 أي توجد فروق معنوية ذات دلالة إحصائية من حيث السبب عند العلاج بالبردنيزولون بجرعات عالية مقارنة بالميتيل بردنيزولون.

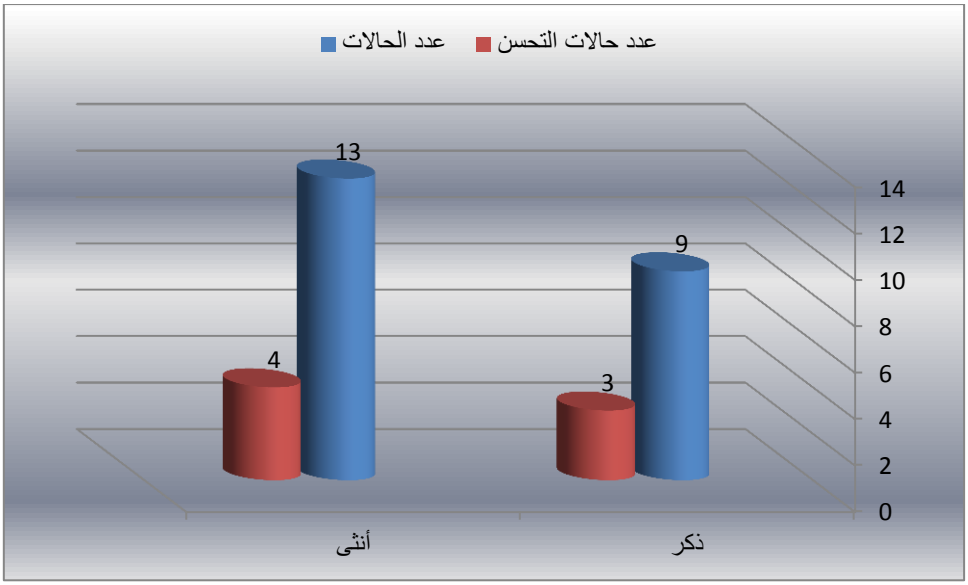


الشكل رقم(٢٥)نسبة التحسن في المجموعتين حسب السبب

- **التحسن حسب الجنس:**

الجدول رقم(٣١) نسب التحسن حسب الجنس في دراستنا

الجنس	العدد	عدد حالات التحسن	النسبة
ذكر	9	3	33.3%
أنثى	13	4	30.8%
المجموع	22	7	31.8%

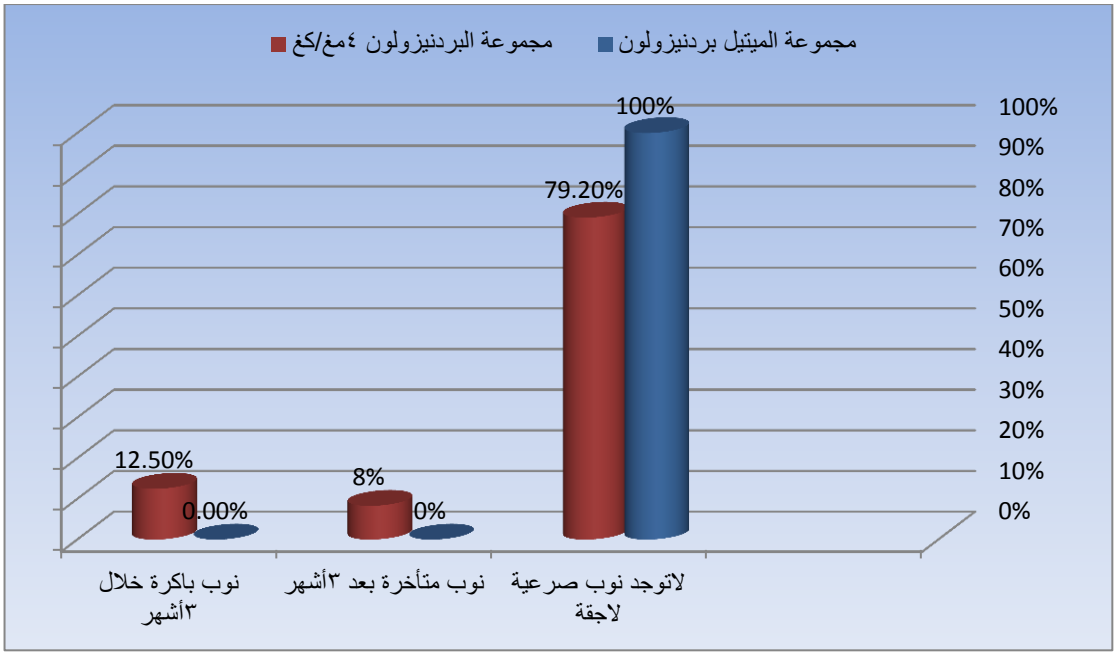


الشكل رقم(٢٦) التحسن حسب الجنس

٧. **تطور نوب صرعية لاحقة بعد التحسن في الدراستين**

الجدول رقم(٣٢) تطور نوب صرعية لاحقة في المجموعتين

المجموعة				
مجموعة الميتيل بردنيزولون	مجموعة البردنيزولون 4مغ/كغ			
0	3	العدد	نوب باكرة خلال 3 أشهر من انتهاء العلاج	تطور نوب لاحقة بعد تحسن نوب التشنج
0	12.5%	النسبة%		
0	2	العدد	نوب متأخرة بعد 3 أشهر من انتهاء العلاج	
0	8.3%	النسبة%		
7	19	العدد	لا توجد نوب لاحقة	
100	79.2%	النسبة%		

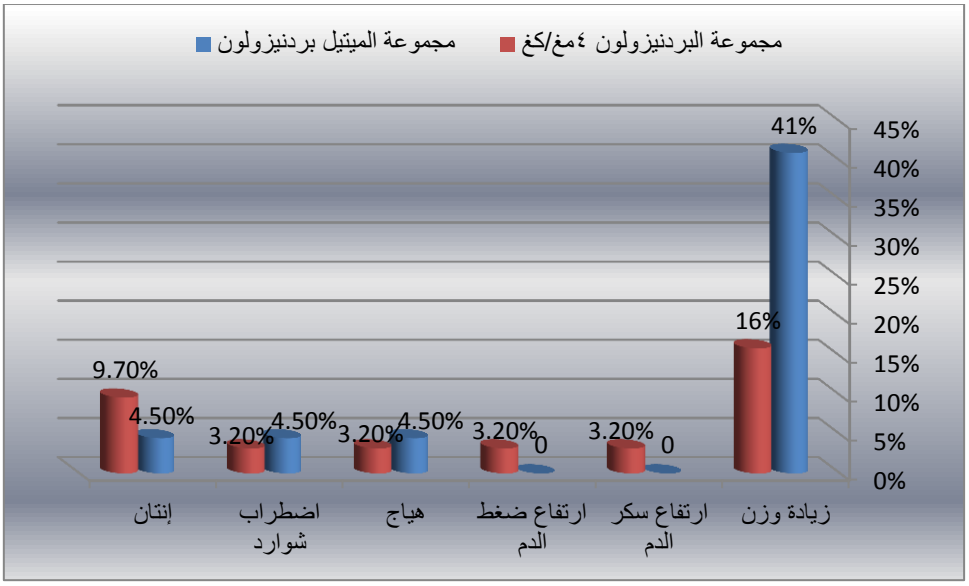


الشكل رقم(٢٧)تطور نوب صرعية لاحقة بعد تحسن نوب التشنج الطفلي

٨. **التأثيرات الجانبية:**

الجدول رقم(٣٣) التأثيرات الجانبية

			المجموعة	
			مجموعة البردنيزولون 4مغ/كغ	مجموعة الميتيل بردنيزولون
التأثيرات الجانبية	زيادة وزن	العدد	5	9
		النسبة%	16.1%	40.9
	انتان	العدد	3	1
		النسبة%	9.7%	4.5
	ارتفاع سكر الدم	العدد	1	0
		النسبة%	3.2%	0
	ارتفاع الضغط	العدد	1	0
		النسبة%	3.2%	0
	هياج	العدد	1	1
		النسبة%	3.2%	4.5%
	اضطراب شوارد	العدد	1	1
		النسبة%	3.2%	4.5%



الشكل(٢٨)التأثيرات الجانبية المشاهدة في الدراستين

دراسات المقارنة:[٢٠][٢١][٤٠]

تمت المقارنة مع:

- دراسة حسان زادة الإيراني والتي جاءت بعنوان علاج التشنج الطفلي بالميتيل بردنيزولون والمجراة بين(٢٠١١-٢٠١٤) في مشفى 17-Shahrivar Hospital,Rasht حيث تم تطبيق الميتيل بردنيزولون على ٢٠مريضا بجرعة ٢٠مغ/كغ لمدة ٣أيام متبوعاً ببردنيزلون فموي لمدة٥٦يوماً.[٢٠]
- دراسة يونغ يانغ الصيني والتي جاءت بعنوان تأثير الجرعات العالية من الميتيل بردنيزولون على التشنج الطفلي والمجراة بالفترة بين(٢٠٠٢-٢٠١٢) في مشفى TheThird Affiliated Hospital of Zhengzhou University على ٦٦ مريضا حيث تم تطبيق الميتيل بردنيزولون بجرعة ٢٠مغ/كغ لمدة ٣لـ٥ أيام متبوعاً ببردنيزولون فموي لمدة٣-٦أسابيع.[٤٠]
- دراسة Hye-Ryun Yehالكوري والتي جاءت بعنوان التأثير القصير الأمد للميتيل بردنيزلون الوريدي على التشنج الطفلي والمجراة في مركزيين جامعيين في كوريا على ١٤ مريضاً حيث تم تطبيق الميتيل بردنيزولون بجرعة٣٠ مع/كغ لمدة ٣أيام متبوعاً ببردنيزولون فموي لمدة أسبوعين لـ٤أسابيع.[٢١]

الجدول رقم(٣٤)مقارنة دراستنا بالدراسات العالمية

	دراستنا	دراسة د.حسان زادة (الايرانية)	دراسة يونغ يانغ(الصينية)	دراسة Hye-Ryun Yeh(الكورية)
عدد المرضى	22	20	66	14
العمر	24-1شهر	تحت السنة		11-2شهر
االشيوع حسب الجنس	الإناث59.1% الذكور40.9%	الإناث55% الذكور45%		
أشيع الأسباب	الثانوية86.4% الخفية13.6%	الخفية60%	الثانوية75.7% والخفية24.4%	الثانوية85.7%
نسبة التحسن	31.8%	التحسن الباكر60% التحسن المتأخر15%	التحسن الباكر77.2% التحسن المتأخر42.4%	التحسن الباكر64.3% التحسن المتأخر55.5%
الاستجابة التخطيطية	31.8%	65%		64.3%
التحسن حسب السبب	الأسباب الثانوية 36.8%	الأسباب الخفية 58.3%	الأسباب الثانوية78% الأسباب الخفية75%	
النكس	لايوجد	35%	10.3%	
التأثيرات الجانبية	زيادة وزن40.9% الانتان4.5% الهياج4.5%	زيادة وزن25% الانتان5% الهياج5%	قليلة جدا	زيادة وزن28.6% الانتان28.6% الهياج28.6%
تطور نوب صرعية لاحقة	لايوجد	50%		

المناقشة:

و لمّا كان التشنج الطفلي من أسوء المتلازمات الصرعية إنذاراً، لذلك تمّ ولأول مرّة في مشفى الأطفال الجامعي تطبيق الميتيل بردنيزولون كعلاج ، حيث تمّ تطبيقه بجرعة ٣٠مغ/كغ لـ ٣أيام تسريباً وريدياً متبوعاً ببردنيزولون فموي بجرعة ٢مغ/كغ لأسبوعين ثم تخفيضه خلال أسبوعين وذلك لـ ٢٢ طفلاً مشخصاً لديهم تشنج طفلي وقورنت النتائج مع دراسة سابقة أجريت في مشفى الأطفال الجامعي تم فيها تطبيق البردنيزولون الفموي بجرعات عالية ٤مغ/كغ.

في مجموعة البردنيزولون٤مغ/كغ كان عدد الذكور١٨ و عدد الإناث ١٣ بينما في مجموعة الميتيل بردنيزولون كان العدد ١٣أنثى مقابل ٩ذكور، يوجد اختلاف بين الدراستين من حيث توزع المرضى حسب الجنس حيث كان أشيع عند الذكور في مجموعة البردنيزولون كان أشيع عند الإناث في مجموعة الميتيل بردنيزولون هذا يتطابق مع دراسة حسان زادة المجراة في إيران حيث كانت نسبة الإناث ٥٥% والذكور ٤٥%.[٢٠]

والشريحة العمرية الأعلى عند التشخيص كانت بين ٧-١٢ شهر في كلا الدراستين حيث شكلت نسبة ٤١.٩% في دراسة البردنيزولون ٤مغ/كغ و في دراسة الميتيل بردنيزولون شكلت٤٥% تتلوها الشريحة العمرية ١-٦شهر التي شكلت في الدراسة الأولى نسبة٣٢.٢%وفي الثانية٣٦.٦% وهذا يتطابق مع العمر المفضل للتشنج الطفلي.

كما أن أغلب المرضى كانوا تحت عمر السنة عند التشخيص بنسبة٧٤.٢% لدراسة البردنيزلون و ٨١.٨% لدراسة الميتيل بردنيزلون.

أما **الأسباب** :فكانت الأسباب الثانوية هي الأشيع في الدراستين شكلت نسبة ٧٠.٩% في دراسة البردنيزولون و ٨٦.٣% في دراسة الميتيل بردنيزولون وهذا يتوافق مع دراسة يونغ يانغ الصينية والتي شكلت الأسباب الثانوية فيها ٧٥.٧% ودراسة**Hye-Ryun Yeh** الكورية التي شكلت أيضا نسبة ٨٥.٧% مخالفة بذلك دراسة حسان زا دة الإيرانية التي جاءت الأسباب الخفية بنسبة أعلى ٦٠% والأسباب الثانوية بنسبة ٤٠%.[٢٠][٢١][٤٠]

وكان الاختناق حول الولادة هو الأشيع (٢٢.٦%) في دراسة البردنيزولون يتلوها الأسباب الخفية(١٩.٤%) ثمّ الاستقلابية(٩.٧%) أمّا في دراسة الميتيل بردنيزولون حلّت الأسباب الاستقلابية في المرتبة الأولى مشكلةَ نسبة (٣٦.٤%) يتلوها الاختناق حول الولادة بنسبة(٢٢.٧%) ثم الأسباب الخفية(١٣.٧%).

وفي دراسة **نمط الاختلاج** كانت النتائج متقاربة في الأنماط الثلاثة ليكون النمط الانعطافي هو الأشيع بنسبة ٦٧.٧% في مجموعة البردنيزولون مقابل ٦٨.٢% في مجموعة الميتيل بردنيزولون ، يتلوه النمط المختلط

بنسبة(١٩.٤% في المجموعة الأولى مقابل١٨.٢%في المجموعة الثانية)، ثم النمط الانبساطي بنسبة (١٢.٩% للأولى مقابل ١٣.٦% للثانية).

بالنسبة **للتطور الروحي الحركي** قبل و أثناء وبعد العلاج الذي يعدّ أهم النتائج البعيدة المحددة للإنذار:

لوحظ أن أغلب المرضى لديهم تأخر تطور روحي حركي في كلا الدراستين(شكلت نسبة٦٧.٧% في مجموعة البردنيزلون بينما شكلت ٧٢.٧% في مجموعة الميتيل بردنيزولون وهي نسب متقاربة جداً، كما شكل المرضى الذين لديهم تراجع تطور روحي حركي نسبة ٣.٢% في المجموعة الأولى لتكون النسبة في مجموعة الميتيل بردنيزولون ٢٢.٧% (٥مرضى) ربما يعود السبب لكون الأسباب الاستقلابية هي الأشيع في دراستنا.

وكان التطور الروحي الحركي طبيعيًا عند ٧مرضى من٣١ مريضا(٢٢.٦%)في المجموعة الأولى بينما كان طبيعياً عند طفل واحد في المجموعة الثانية(٤.٥%).

وقد حدث تحسن نسبي بعد تطبيق العلاج عند اثنين من المرضى(٦.٥%) في مجموعة البردنيزولون دون حدوث أي تحسن في مجموعة الميتيل بردنيزولون.

وبدراسة الفروق المعنوية بين الدراستين لوحظ وجود فروق معنوية ذات دلالة إحصائية من ناحية التطور الروحي الحركي غالباً بسبب التشنج الطفلي نفسه.

وكانت دراسة **تخطيط الدماغ الكهربائي** في المجموعتين قبل و بعد العلاج كالتالي:

جاءت نسبة النظم الفوضوي ٧٧.٤% في مجموعة البردنيزولون مقاربة لـ مجموعة الميتيل بردنيزولون بنسبة ٧٧.٣% وكان النظم الفوضوي غير متزامن في حالة وحيدة بالمجموعة الأولى(٣.٢%) وثلاث حالات (١٣.٦%) في المجموعة الثانية .

كما كان النظم الفوضوي غير متناظر بين نصفي الكرتين المخيتين في حالتين في المجموعة الأولى(٦.٥%) وفي حالة واحدة في المجموعة الثانية(٤.٥%).

شوهد نظم فوضوي مع بؤر شاذة في حالة وحيدة في المجموعة الثانية فقط(٤.٥%).

وغاب النظم الفوضوي عند١٢.٩% في المجموعة الأوللى فقط.

و عند إعادة التخطيط بعد ١٤يوماً أو ٢٨ يوماً(حسب مراجعة الأهل)لوحظ أن الاستجابة التخطيطية في المجموعة الأولى كانت واضحة بشكل كبير بنسبة(٧٧.٤%) أمّا مجموعة الميتيل بردنيزولون شكلت الاستجابة التخطيطية نسبة الثلث تقريباً فقط(٣١.٨%) مقابل غياب الاستجابة عند ثلثي المرضى(٦٨.٢%).وهذا مخالف

لدراسة حسان زادة الايرانية التي شكلت نسبة الاستجابة التخطيطية (٦٥%) و دراسة**Hye-Ryun Yeh** الكورية التي كانت نسبة الاستجابة التخطيطية فيها ٦٤.٣%.

لذلك لاحظنا وجود فروق معنوية ذات دلالة إحصائية بين الدراستين وبشكل كبير لصالح دراسة البردنيزولون بجرعات عالية.

بالنسبة **<u>للتحسن السريري</u>**:

لوحظ حدوث تحسن تامّ دون نكس بنسبة أعلى في مجموعة البردنيزولون ٤مغ/كغ (٢٤مريضاً من أصل ٣١ وبنسبة٧٧.٤%) مقابل (تحسن سبعة مرضى من أصل ٢٢مريضا بنسبة الثلث ٣١.٨%) في مجموعة الميتيل بردنيزولون، وبإجراء اختبار كاي سكوير لوحظ وجود فروق معنوية ذات دلالة إحصائيةعند العلاج بالبردنيزولون بجرعة ٤مغ/كغ مقارنة بالعلاج بالميتيل بردنيزولون

في دراسة حسان زادة الإيرانية والذي قسم الاستجابة السريرية لتحسن باكر وتحسن متأخر كانت النسب بالترتيب٦٠%-١٥%[٢٠]

أمّا في دراسة يونغ يانغ الصينية جاءت النسب كالتالي:٧٧.٢% للتحسن الباكر و ٤٢.٤%للتحسن المتأخر.[٤٠]

وفي دراسة **Hye-Ryun Yeh** الكورية كانت النسب: ٦٤.٣%للتحسن الباكر و ٥٥.٥% للتحسن المتأخر.[٢١]

لم يحدث أي تحسن في دراسة البردنيزولون٤مغ/كغ عند ثلاثة مرضى(٩.٧%)مقابل ٥مرضى في دراسة الميتيل بردنيزولون أي بنسبة ٢٢.٧%، لايوجد فارق معنوي بين الدوائين في حالات الفشل التام.

وكانت نسبة التحسن الجزئي في المجموعة الأولى٦.٥% (٤مرضى من أصل ٣١) مقابل ٤٥.٥% في المجموعة الثانية (١٠مرضى من أصل ٢٢)وهذا يدلّ على وجود فروق معنوية ذات دلالة إحصائية بين الدراستين لصالح تطبيق الميتيل بردنيزولون بالنسبة للتحسن الجزئي، وهذا لا أهمية له كما لو كان في التحسن التام.

بالنسبة **للتحسن حسب السبب**:وجدنا فرقا في فعالية الدواء حسب العامل المسبب للمتلازمة حيث تفوق البردنيزولون بجرعات عالية في ضبط النوب الناجمة عن نقص الأكسجة حول الولادة وانتانات باطن الرحم والحالات خفية السبب والأساسية و الأسباب الاستقلابية بالنسب التالية على التوالي(١٠٠%-٥٠%-١٠٠%-١٠٠%-٦٧%)

بينما تفوق الميتيل بردنيزولون في ضبط النوب الناجمة عن متلازمات خاصة و التشوه الدماغي بالنسب التالية(١٠٠%-٥٠%).

وكانت الاستجابة ١٠٠% في التهاب السحايا في كلا المجموعتين.

أي توجد فروق معنوية ذات دلالة إحصائية من حيث السبب عند العلاج بالبردنيزولون بجرعات عالية مقارنة بالميتيل بردنيزولون.

في دراسة حسان زادة كانت نسب التحسن الباكرفي الأسباب الخفية ٥٨.٣% والتشوه الدماغي ٦٦.٦% والمتلازمات الخاصة والأسباب الاستقلابية ١٠٠% و انتان باطن الرحم بنسبة ٥٠% بينما لم تحدث استجابة في الاختناق حول الولادة، وكان سبب التشنج الطفلي عند الثلاثة الذين استجابوا استجابة تامة خلال سنتين خفياً.

في دراسة يونغ يانغ الصينية تحسن ٧٨%من مرضى التشنج الطفلي لسبب ثانوي و ٧٥%من مرضى التشنج الطفلي لسبب خفي.

أمّا بالنسبة **لمتوسط العمر عند بدء العلاج**: لوحظ أن متوسط العمر عند بدء العلاج عند الحالات التي تحسنت بشكل تام في دراسة البردنيزولون بجرعات عالية هو ١٢.٢شهر وكان المتوسط في مجموعة الميتيل بردنيزولون ٨.٧٥ شهر، وفي الحالات التي لم تتحسن كان متوسط العمر ٦.٣شهر في المجموعة الأولى و ١٠شهر في المجموعة الثانية.

كما كانت **الفترة بين بدء النوب وبدء العلاج**: بالبردنيزولون والميتيل بردنيزولون هي ٢.١ وشهر بالنسبة للحالات التي تحسنت تحسن تام، أمّا الحالات التي لم تتحسن كانت ٣.٧شهر للبردنيزلون و ٤شهور للميتيل بردنيزلون.

وهذا يبين أنّ نسبة التحسن تكون أعلى عند البدء بالعلاج بوقت أبكر في كلا المجموعتين. ويكون التحسن أفضل كلما صغر سن العلاج في المجموعة المعالجة بالميتيل بردنيزولون ولم يلاحظ ذلك في مجموعة البردنيزولون.

بعد المتابعة مدة سنة كاملة للأطفال الذين تحسنوا بشكل تام :لم تشاهد **نوب صرعية لاحقة** في المجموعة المعالجة بالميتيل بردنيزولون في حين تطورت نوب صرعية لاحقة باكرة بنسبة ١٢.٥% وأخرى متأخرة بنسبة٨.٣% في المجموعة المعالجة بالجرعات العالية للبردنيزولون ولم يطوروا نوب صرعية لاحقة بنسبة ٧٩.٢%.

في دراسة حسان زادة الإيرانية كانت نسبة النوب الصرعية اللاحقة ٥٠%.

لم يحدث نكس في دراستنا بعد التحسن التام وكانت نسبة حدوث نكس في مجموعة البردنيزولون٦.٥%، أي أنّ نسبة التحسن أقل لكن نسبة النكس أيضاً تكاد تكون معدومة عند تطبيق الميتيل بردنيزولون.

ومن ناحية **التأثيرات الجانبية**: شوهدت زيادة الوزن بنسبة١٦.١% في المجموعة المعالجة بالبردنيزولون بينما كانت النسبة ٤٠.٩% في المجموعة المعالجة بالميتيل بردنيزولون. شكل كلا من الهياج واضطراب الشوارد وارتفاع الضغط الشرياني وارتفاع سكر الدم نسبة ٣.٢%،أمّا الانتان فشكل نسبة ٩.٧% في المجموعة الأولى وفي المجموعة الثانية كانت نسبة الانتان والهياج واضطراب الشوارد ٤.٥% ولم يشاهد ارتفاع ضغط الدم الشرياني أو ارتفاع سكر الدم.

تراجعت هذه التأثيرات الجانبية خلال فترة وجيزة. واضطراب الشوارد تراجع بالعلاج المحافظ.

لم تشاهد تأثيرات جانبية تستدعي إيقاف العلاج.

في دراسة حسان زادة كانت نسبة حدوث زيادة وزن ٢٥% والانتان ٥% والهياج ٥%، وفي دراسة يونغ يانغ الصينية كانت الاختلاطات قليلة جداً لاتذكر،أمّا في دراسةHye-Ryun Yeh الكورية كانت نسب زيادة الوزن والانتان والهياج متشابهة وتقدر بـ٢٨.٦%.

الاستنتاجات:

- تم تشخيص معظم حالات التشنج الطفلي في دراستنا قبل عمر السنة.
- أشيع أسباب التشنج الطفلي هي الأسباب الثانوية.
- نسبة التحسن التام أقل عند العلاج بالميتيل بردنيزولون مع وجود فرق معنوي واضح عند العلاج بالبردنيزولون بجرعات عالية نسبة للميتيل بردنيزولون.
- هناك فرق معنوي واضح من حيث التحسن حسب السبب وخاصة في الأسباب الخفية والأساسية عند العلاج بالبردنيزولون بجرعات عالية مقارنة بالميتيل بردنيزولون حيث وصلت نسبة التحسن فيها إلى ١٠٠%
- في الاستجابة التخطيطية هناك فرق معنوي واضح عند العلاج بالبردنيزولون بجرعات عالية مقارنة بالميتيل بردنيزولون.
- تكون نسبة التحسن أعلى عند البدء بالعلاج بوقت أبكر.
- تبدي الجرعات العالية من البردنيزولون تحسناً نسبياً في التطور الروحي الحركي مما يجعلها أفضل إنذاراً من الميتيل بردنيزولون.
- نسبة النكس تكاد تكون معدومة عند العلاج بالميتيل بردنيزولون في الحالات التي تحسنت.

محددات الدراسة:

- حجم العينة قليل.
- كون الدراسة تجريبية غير معشاة حيث قورنت نتائج دراسة مستقبلية بنتائج دراسة قديمة أجريت في مشفى الأطفال في وقت سابق.
- الفترة الزمنية قصيرة لا تكفي لمراقبة التطور الروحي الحركي وخاصة في الظروف التي نعيشها إذ لم يتسنى لنا المراقبة الجيدة الحثيثة للأطفال.
- نوعية مركب الميتيل بردنيزولون(Methylprednisolone Sodium Succinate for injection USP(SUCCIMED®)) ربما ساهم بهذه النتيجة السلبية.

- كانت نسبة المرضى الذين يعانون من تشنج طفلي لسبب استقلابي تشكل أكثر من ثلث المرضى المدروسين ممّا قد يفسّر نسبة التحسن القليلة عند تطبيق الميتيل بردنيزولون.
- من خلال الملاحظة السريرية لمرضى التشنج الطفلي الذين طبقوا الكثير من الأدوية بهدف التحسن، كان هناك نسبة تعنيد كبيرة على معظم الأدوية.

الخلاصة والتوصيات:

- أظهرت الدّراسة أنّ الاستجابة سواء السريرية أو التخطيطية عند مرضى التشنج الطفلي الذين طبقوا الميتيل بردنيزولون كانت قليلة مقارنة مع الجرعات العالية للبردنيزولون.
- يمكن علاج التشنج الطفلي بجرعات عالية من البردنيزولون كخيار جيد ورخيص و ذو فعالية أفضل من الجرعات الاعتيادية.
- لا بدّ من توفير العلاج الهرموني بأشكاله حيث يعدّ الأكثر فعالية في ضبط نوب التشنج الطفلي–عدا التشنج الطفلي الناجم عن التصلب الحدبي والذي يحتل الفيغابترين الخط الأول في علاجه–و يبقى البحث جارياً حول دوره في تحسين التطور عند المرضى الذين ليس لديهم مرض مستبطن كمسبب للتشنج الطفلي وهذا يستدعي إجراء دراسات واسعة عن دراسة المقارنة ودراسة العقابيل طويلة المدى من حيث التطور والاختلاجات.
- كلما كان التشخيص و العلاج أبكر ما يمكن، كلما كانت النتائج ونسبة التحسن والإنذار أفضل.
- الحاجة لدراسات متعددة بأكثر من مركز طبي للحصول على عينات كبيرة من المرضى ولفترات زمنية أطول وبخبرات عديدة وبطرق إحصائية دقيقة مع متابعة تفصيلية للمتغيرات وبنسبة مطاوعة أفضل من الأهل.
- كما لا بدّ من إجراء دراسة تجريبية معشاة .
- تطوير الأساليب التشخيصية المخبرية والشعاعية للمساعدة في كشف الأسباب الخفية في متلازمة التشنج الطفلي.
- ضرورة إجراء توعية وتثقيف حول المرض وعقابيله وضرورة المتابعة الدورية وعدم التأخر في مراجعة الأخصائي .

References:المراجع

1. Eric, J.,& Fenichel, G. M.(2019). Fenichel's Clinical Pediatric Neurology: A Signs and Symptoms Approach(P20-21). Elsevier Saunders.

2.RM,K.(2019). Nelson textbook of pediatrics.ed. Philadelphia, MO:(P3086-3088) Elsevier.

3. Swaiman,K.F.,Ashwal, S., Ferriero, D. M., Schor,N. F., Finkel, R. S., &Shevell,M.(2017). Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice.(P:539-542). Elsevier Health Sciences.

4. Eling,P.,Renier,W. O., Pomper,J.,&Baram, T.Z.(2002). The mystery of the Doctor’s son, or the riddle of West syndrome. Neurology, 58(6),953-955.

5. Pellock,J.M.(2016). Pellock's Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy.(p:432-444). Springer Publishing Company,4.

6. Michelle, B., Pierre, G.,&Charlotte, D.(2019). Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.(p:180-199). John Libbey Eurotext.

7.Wang,J., Zhang,Y., Yang,G.,Shang,A.J.,&Zou,L.P.(2014). Proteomic analysis on infantile spasm and are prenatal stress. Epilepsy research,108(7),1174-1183.

8.Stafstorm,C.E.(2008) Animal models of infantile spasms: is the holy grail finally in sight?. Epilepsy currents, 8(5), 131-133.

9.Commission on classification and terminology of the international league Against Epilepsy. Epilepsia,1992;33:195

10.Kellaway, P., Hrachovy, R. A, Frost Jr, J.D.,& Zion,T.(1979). Precise characterization and quantification of infantile spasms. Annals of Neurology:official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society,6(3)214-218..

11.Hrachovy,R.A.,& Frost Jr,J.D.(2003). Infantile epileptic encephalopathy with hyparrhythemia(infantile spasms/West syndrome). Journal of clinical neurophysiology, 20(6)408-425.

12. Lacy, J.R, Penry, J.K.(1976) Infantile spasms, Raven Pr.

13.James, W.W.(2013)Epilepsy in Children and Adolescent .(p136-271)

14. Gaily, E., Liukkonen, E., Paetau, R., Rekola,M.,& Granstrom, M.L.(2001). Infantile spasms: diagnosis and assessment of treatment response by video-EEG. Devlopmental Medicine& Child Neurology, 43(10) 658-677.

15.Laoprasert,P.(2011). Atlas of Pediatric EEG, McGraw-Hill,2011:Atlas of Pediatric EEG.Bukupedia,(p27-543-557-560)

16.Nelson, G. R.(2014). Mangement of infantile spasm. Translation pediatrics,4(4),260.

17.Patsolas, P.(2010). The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs.Cambridge University Press.

18. Partikian, A.,&, Mitchell, W.G.(2007). Major adverse events associated with treatment of infantile spasms. Journal of Child Neurology, 22(12),1360-1366.

19.Kumar,A., Malik,S.,Chopra,S.,&Prakash,A.(2018).Experience with very high dose (8mg/kg,maximum 60mg/day) prednisolone for West Syndrome in a resource limited setting. Sri lanka journal of Child Health,47(2), 137-140.

20.Rad, A. H.,& Aminzadeh, V.(2017). Infantile Spasms Treated with Intravenous Methypredinsolone Pulse. Iranian journal of child neurology, 11(2),8.

21.Yeh, H.R., Kim,M.J.,Ko,T.S.,Yum,M.S.,& You,S.J.(2017). Short-term outcome of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with infantile spasms. Pediatric neurology, 71, 50-55.

22.Chandra,S.,Bhave,A., Bhargava,R.,& kumar,R.(2012). West syndrome: response to valproate. Frontiers in neurology, 3,166.

23.Suzuki,Y.,Nagai,T.,One,J.,Imai,K.,Qtani,K.,Tagawa,T.,…&Okada,S.(1997). Zonsamide monotherapy in newly diagnosed infantile spasms. Epilepsia, 38(9),1035-1038.

24.Yum, M.S.,& Ko, T.S.(2009). Zonsamide in West syndrome: an open label study. Epileptic Disorder, 11(4)339-344.

25. Yanai, S., Hanai, T.,& Narazaki, O.(1999). Treatment of infantile spasms with zonisamide. Brain Dev,21(3),157-161.

26. Lotze, T.E.,&, Wilfong A.A.(2004). Zonisamide treatment for symptomatic infantile spasms. Neurology, 62(2)296-298.

27.Hosain,S. A., Merchant,S.,Solomon, G.E.,&Chutorian,A.(2006). Topiramate for the treatment of infantile spasms. Journal of child neurology,21(1),17-19.

28.Ohtsuka,Y., Matsuda, M., Ogino, T.,Kobayashi,K.,& Ohtahara,S.(1987). Treatment of the West syndrome with high-dose pyridoxal phosphate. Brain Dev, 9(4),418-421.

29.Pietz, J., Benninger ,C., Schäfer, H.,&Rating,D.(1993). Treatment of infantile spasms with high-dosage vitamin B6. Epilepsia, 34(4)757-763.

30.Kossoff, E.H., Zupec-Kania, B.A., Amark, P.E.,... & Donner,E.J.(2009) . Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Epilepsia, 50(2)304-317.

31.Hong, A. M.,Turner,Z.,Hamdy,R.F.,& Kossoff,E.H.(2010). Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants. Epilepsia, 51(8), 1403-1407.

32.Kang, H.C., Chung, D.E., Kim, D.W.,& Kim, H.D.(2004). Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. Epilepsia, 45(9)1116-1123.

33.Turner, Z.,& Kaossof, E. H.(2006) The ketogenic and Atkins diets: recipes for seizure control. Practical Gastroenetrology, 30(6),53.

34. Zafeiriou, D.I.,Kontopouios,E.E., &Tsikoulas,I.G.(1996) Adrenocorticotropic hormone and vigabatrin treatment of children with infantile spasms underlying cerebral palsy. Brain and Development.18(6),450-452.

35.Schlumberger, E.,& Dulac, O,(1994). A simple effective and well-tolerated treatment regime for West syndrome. Developmental Medicine & Child Neurology. 36(10)863–872..

36.Zou, L.P., Wang,X., Dong,C.H.,Zhao,W.,& Zhoe,R.Y.(2010). 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(4)692-700.

37. Echenne, B., Dulac, O., Parayre-Chanez ,M.J.,...&Baldy-Moulinier,M.(1991). Treatment of infantile spasms with intravenous gamma-globulins. Brain and Development,13(5)313–319.

38. Appleton, R. E.(2001). West syndrome: long-term prognosis and social aspects. Brain and Development , 23(7)688-691.

39.Maria, B. L.(2009). Current management in child neurology. PMPH-USA,(p:153-158).

40.Yang,Q.,Jia,T., Zou,l., & Zhang,X.(2014). High-dose methylprednisolone effect on infantile spasms. Chinese pediatric Emergency Medline,21(4),225-227.

المراجع العربية:

٤١. أ.د.سمير بقلة:مقارنة بين فعالية البردنيزولون و الـACTH في علاج صرع التشنجات الطفلية،مجلة جامعة دمشق للعلوم الصحية ،المجلد الرابع والعشرون-العدد الثاني-٢٠٠٨.

٤٢. د.مجد غليون: فعالية جرعة عالية من البردنيزولون ٤مغ/كغ/يوم في علاج صرع التشنج الطفلي.