



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم طب الأطفال

دراسة عوامل خطر نكس الاختلاج بعد سحب مضادات الاختلاج لدى أطفال الصرع

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا "الماجستير" التخصصية
في طب الأمراض العصبية عند الأطفال

إعداد طالبة الدراسات العليا
يازي عايد الجدوع

بإشراف
الأستاذ الدكتور

سمير بقله

كلية الطب البشري - جامعة دمشق

CONTENTS:(فهرس المحتويات)

الصفحة	العنوان
1	• الملخص
2	• الجزء التمهيدي (الإطار العام)
3	أولاً-المقدمة
3	ثانياً-الإشكالية والتساؤلات البحثية
3	ثالثاً-هدف البحث وأهميته
4	رابعاً-حدود البحث
4	خامساً-مناهج البحث وأدواته
5	سادساً-مكونات البحث
6	سابعاً-الدراسات العالمية المرجعية
7	• الجزء الأول (أدبيات البحث-المراجعة النظرية)
8	Terminology and definitions(مصطلحات وتعريف)
9	Introduction(الفصل الأول-المقدمة)
9	Epidemiology(الفصل الثاني-الوبائيات)
10	الفصل الثالث-التصنيف
12	Etiologies(الفصل الرابع-الأسباب)
15	الفصل الخامس-التشخيص:
15	1. القصة السريرية
16	2. دراسة جانب سريرية (تخطيط الدماغ الكهربائي)
18	3. الاستقصاءات الشعاعية
19	4. الاستقصاءات المخبرية
21	Differential diagnosis(الفصل السادس-التشخيص التفريقي)
22	Management:(الفصل السابع-التدبير)
25	1. آلية عمل مضادات الاختلاج
28	2. جرعة الأدوية المضادة للاختلاج
29	3. مدة العلاج الدوائي
29	4. مراقبة المستوى المصلي للدواء
30	5. التأثيرات الجانبية لمضادات الاختلاج

CONTENTS:(فهرس المحتويات)

الصفحة	العنوان
31	6. فشل المعالجة الدوائية
33	الفصل الثامن-نكس الاختلاجات وعوامل الخطورة المتعلقة بها
35	الفصل التاسع-مضاعفات الصرع واضطرابات السلوك المرافقة
37	• الجزء الثاني (منهج البحث وإجراءاته-الدراسة العملية)
38	(Materials and Methods-الفصل الأول-مواد وطرائق البحث)
38	1. تصميم البحث
38	2. مكان البحث وزمانه
38	3. جمهرة البحث
38	4. عينة البحث
39	5. طريقة البحث
39	6. الدراسة الإحصائية
40	7. الاعتبارات الأخلاقية والموافقة المستنيرة
41	(Results-الفصل الثاني-النتائج)
41	▪ الإحصاء الوصفي
41	• توزيع العينة حسب الجنس
41	• توزيع العينة حسب العمر
43	• توزيع العينة حسب موجودات تخطيط كهربائية الدماغ عند بدء الاختلاج
45	• توزيع العينة حسب نمط الاختلاج السريري
45	• توزيع العينة حسب العامل المسبب للاختلاج
46	• توزيع العينة حسب عدد مضادات الاختلاج
46	• توزيع العينة حسب موجودات رنين الدماغ المغناطيسي
47	• توزيع العينة حسب المدة الزمنية التي تم السيطرة فيها على الاختلاج
47	• توزيع العينة حسب وجود قصة عائلية للصرع
48	• توزيع العينة حسب وجود تأخر تطور روحي حركي
48	• توزيع العينة حسب موجودات تخطيط كهربائية الدماغ قبل سحب الأدوية
49	• توزيع العينة حسب وجود نكس
50	• توزيع مرضى النكس حسب زمن النكس بعد سحب الأدوية

CONTENTS:(فهرس المحتويات)

الصفحة	العنوان
51	▪ الإحصاء الاستدلالي: دراسة عوامل خطورة النكس
51	• دراسة علاقة النكس مع الجنس
52	• دراسة علاقة النكس مع العمر الحالي
52	• دراسة علاقة النكس مع عمر الطفل عند بدء الاختلاج
53	• دراسة علاقة النكس مع موجودات تخطيط كهربائية الدماغ عند بدء الاختلاج
55	• دراسة علاقة النكس مع نمط الاختلاج السريري
56	• دراسة علاقة النكس مع عدد مضادات الاختلاج
57	• دراسة علاقة النكس مع موجودات رنين الدماغ المغناطيسي
58	• دراسة علاقة النكس مع المدة الزمنية التي تم السيطرة فيها على الاختلاج
59	• دراسة علاقة النكس مع وجود قصة عائلية للصرع
60	• دراسة علاقة النكس مع وجود تأخر تطور روعي حركي
61	• دراسة علاقة النكس مع موجودات تخطيط كهربائية الدماغ قبل سحب الأدوية
63	(Discussion- الفصل الثالث- المناقشة)
68	○ محددات وصعوبات الدراسة
68	(Conclusions- الفصل الرابع- الاستنتاجات)
69	-الفصل الخامس-المقترحات والتوصيات (Suggestions and Recommendations(
70	• المراجع (References)
75	• الملاحق (Appendices)
77	• Abstract

قائمة الجداول (LIST of TABLES) :

الصفحة	العنوان
11	جدول (1): تصنيف سريري لنوب الاختلاجات حسب الرابطة الدولية لمكافحة الصرع
21	جدول (2): النوب المقلدة للاختلاج حسب العمر
24	جدول (3): تصنيف الأدوية المضادة للاختلاج حسب الطيف العلاجي المعتمد على شكل البدء للنوبة
28	جدول (4): تصنيف مضادات الاختلاج حسب آلية عملها
41	جدول (5): توزيع أفراد عينة الدراسة حسب الجنس
41	جدول (6): توزيع أفراد عينة الدراسة حسب العمر
43	جدول (7): توزيع العينة حسب عمر الطفل عند بدء الاختلاج
43	جدول (8): توزيع أفراد عينة الدراسة حسب موجودات تخطيط كهربائية الدماغ عند بدء الاختلاج
44	جدول (9): توزيع العينة حسب الموجودات الشاذة بالتخطيط عند بدء الاختلاج
45	جدول (10): توزيع أفراد عينة الدراسة حسب نمط الاختلاج السريري
45	جدول (11): توزيع أفراد عينة الدراسة حسب العامل المسبب للاختلاج
46	جدول (12): توزيع أفراد عينة الدراسة حسب عدد مضادات الاختلاج
46	توزيع أفراد عينة الدراسة حسب موجودات رنين الدماغ المغناطيسي
47	جدول (14): توزيع أفراد عينة الدراسة حسب المدة الزمنية التي تم السيطرة فيها على الاختلاج
47	جدول (15): توزيع أفراد عينة الدراسة حسب وجود قصة عائلية للصرع
48	جدول (16): توزيع أفراد عينة الدراسة حسب وجود تأخر تطور روعي حركي
48	جدول (17): توزيع أفراد عينة الدراسة حسب موجودات تخطيط كهربائية الدماغ قبل سحب الأدوية
49	جدول (18): موجودات تخطيط كهربائية الدماغ الشاذة قبل سحب الأدوية
49	جدول (19): توزيع أفراد عينة الدراسة حسب وجود نكس
50	جدول (20): توزيع مرضى النكس حسب زمن النكس بعد سحب الأدوية
51	جدول (21): دراسة علاقة حدوث النكس مع الجنس
52	جدول (22): دراسة علاقة النكس مع العمر الحالي

قائمة الجداول (LIST of TABLES) :

الصفحة	العنوان
52	جدول (23):دراسة علاقة النكس مع عمر الطفل عند بدء الاختلاج
53	جدول (24): دراسة علاقة النكس مع موجودات تخطيط كهربائية الدماغ عند بدء الاختلاج
54	جدول (25):دراسة نسبة النكس حسب الموجودات الشاذة بالتخطيط عند بدء الاختلاج
55	جدول (26):دراسة علاقة النكس مع نمط الاختلاج السريري
56	جدول (27):دراسة علاقة النكس مع عدد مضادات الاختلاج
57	جدول (28): دراسة علاقة النكس مع موجودات رنين الدماغ المغناطيسي
58	جدول (29): دراسة علاقة النكس مع المدة الزمنية التي تم السيطرة فيها على الاختلاج
59	جدول (30): دراسة علاقة النكس مع وجود قصة عائلية للصرع
60	جدول (31): دراسة علاقة النكس مع وجود تأخر تطور روعي حركي
61	جدول (32): دراسة علاقة النكس مع موجودات تخطيط كهربائية الدماغ قبل سحب الأدوية
62	جدول (33): دراسة نسبة النكس حسب الموجودات الشاذة في التخطيط قبل سحب الأدوية
66	جدول (34): مقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية

قائمة الأشكال (LISTS of FIGURES) :

الصفحة	العنوان
25	شكل (1):آلية عمل مضادات الاختلاج على قنوات الصوديوم
26	شكل (2):آلية عمل مضادات الاختلاج على قنوات الكالسيوم
27	شكل (3): آلية عمل مضادات الاختلاج التي تنشط GABA

28	شكل (4): آلية عمل مضادات الاختلاج التي تثبط الغلوتامات
----	--

قائمة الصور (LIST of PICTURES)

الصفحة	العنوان
12	صورة (1): الأعراض والعلامات السريرية لنوب الاختلاج
18	صورة (2): موجودات تخطيط كهربائية الدماغ حسب شكل النوبة
23	تعليمات المساعدة الأولية أثناء حدوث النوبة صورة (3):
30	صورة (4): التأثيرات الجانبية لمضادات الاختلاج

قائمة المخططات (LIST of CHARTS):

الصفحة	العنوان
42	مخطط (1): المدرج التكراري للعمر الحالي عند المرضى
42	مخطط (2): المدرج التكراري لعمر المرضى عند بدء الاختلاج

قائمة (LIST of ABBREVIATIONS):

الاختصارات

EEG	Electroencephalogram
ECG	Electrocardiogram
MRI	Magnetic resonance imaging
MRS	Magnetic resonance spectroscopy
CT	Computed tomography
WES	Whole exome sequencing
CSF	Cerebrospinal fluid
NDL	Neurodevelopmental lesions
ADHD	Attention deficit hyperactivity disorder
SUDEP	Sudden unexpected death in epilepsy
KDT	Ketogenic dietary therapy
ILAE	International league against epilepsy
t1-t2	time1-time2

الملخص

المقدمة: يعدُّ الصرع أشيع اضطراب عصبي مزمن عند الأطفال. تتضمن معالجة الصرع إعطاء الأدوية المضادة للاختلاج بشكل منتظم ولفترةٍ طويلةٍ، ومع ذلك فإنه بعد تحقيق فترة كافية خالية من الاختلاجات يتم اتخاذ قرار إيقاف الأدوية على الرغم من خطر نكس الاختلاج، إذ لا يوجد معايير متفق عليها عامةً للتنبؤ بالإيقاف الآمن عند الأطفال.

الأهداف: تهدف هذه الدراسة إلى تحديد معدل خطر النكس للاختلاج وعوامل الخطورة المرتبطة به عند مرضى الصرع من الأطفال بعد سحب مضادات الاختلاج.

الطرائق: تمت الدراسة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق في الفترة الممتدة من حزيران 2019 حتى كانون الثاني 2021. شملت مرضى الصرع من عمر شهر حتى عمر 13 سنة والذين تمت مراقبتهم لمدة سنة على الأقل بعد سحب الأدوية. تمّ تصنيف المرضى ضمن مجموعات حسب عوامل الخطورة المرتبطة بالنكس.

النتائج: شملت الدراسة 61 مريضاً (28 ذكور، 33 إناث) وكان معدل العمر الوسطي عند بدء الاختلاج 4.98 سنة. حدث النكس بنسبة 44.3% في أكثر من نصف الحالات خلال الـ 5 أشهر الأولى من السحب الدوائي، وكانت نسبة النكس عند الإناث (48.5%) أعلى من الذكور (39.3%). ترافقت كل من تسجيلات الشاذة وتأخر التطور الروحي الحركي وموجودات رنين الدماغ المغناطيسي الشاذة مع معدل أعلى EEG (معظم مرضى النكس كانت النوبات جزئية (54.8%)، لم نجد أي $p\text{-value} < 0.05$ لحدوث النكس حيث) اختلاف هام بين المجموعتين بالنسبة لوجود قصة عائلية للصرع.

الاستنتاج: نقترح فترة خالية من الاختلاجات مدة 3 سنوات على الأقل مع المعالجة بمضادات الاختلاج، ويجب أن نكون حذرين عند مرضى تأخر التطور الروحي الحركي والمرضى الذين لديهم موجودات شاذة في رنين الدماغ المغناطيسي، وكذلك المرضى اللذين لديهم موجودات شاذة في تخطيط كهربائية الدماغ قبل سحب مضادات الاختلاج.

الكلمات المفتاحية: سحب الأدوية المضادة للاختلاج، الأطفال، الصرع، النكس.

الجزء التمهيدي

(الإطار العام)

أولاً-المقدمة:

يُعدُّ الصرع أشيع اضطراب عصبي مزمن في الدماغ عند الأطفال، إذ يتميز بنوبات اختلاجية متكررة مع وجود مسببات عدة له، وتختلف كل من المسببات والمظاهر السريرية وخطة العلاج من مريض لآخر، ويتم السيطرة على هذه النوبات عن طريق مضادات الاختلاج الفموية طويلة الأمد بشكل أساسي، إذ يستمر المرضى في تناول مضادات الاختلاج لعدد معين من السنوات، ويلعب هذا دوراً في زيادة العبء الاقتصادي، علاوةً على الآثار الجانبية لهذه الأدوية التي تؤثر في نمو الصحة البدنية والعقلية عند الأطفال، ويُعدُّ التنبؤ الدقيق بمخاطر انتكاس النوبات بعد السحب الدوائي أمراً صعباً، وهذا بدوره يستدعي العديد من الدراسات لتحديد أهم مخاطر انتكاس النوبات لتحقيق سحب آمن.

ثانياً-الإشكالية والتساؤلات البحثية:

هناك العديد من الدراسات العالمية السابقة عن مخاطر انتكاس النوبات عند الأطفال بعد سحب مضادات الاختلاج في ضوء الآثار السلبية لاستخدامها على المدى الطويل، إذ لا يوجد حتى الآن اتفاق عام على تحديد هذه المخاطر، لذلك صُمِّمت هذه الدراسة لتحديد أهم عوامل الخطورة المرتبطة بحدوث النكس للاختلاج عند الأطفال وتحقيق سحب آمن.

ثالثاً-هدف البحث وأهميته:

يهدف هذا البحث لتحديد نسبة خطورة النكس للصرع عند الأطفال وعوامل الخطورة المتهمة بإحداثه بعد تحقيق فترة زمنية كافية خالية من النوبات.

رابعاً-حدود البحث:

صغر حجم العينة المدروسة نسبياً (وماله من تأثير سلبي على النتائج الإحصائية المرجوة) وإجراء الدراسة في مركز وحيد هو مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، وهذا يقتضي إجراء دراسات أخرى متعددة المراكز لزيادة القيمة الإحصائية للنتائج التي يحصل عليها.

خامساً-مناهج البحث وأدواته:

1. تصميم البحث:

عبارة عن دراسة حشدية راجعة مستقبلية في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، في الفترة الممتدة من بداية شهر حزيران لعام 2019 وحتى نهاية شهر كانون الثاني لعام 2021، ويشمل جميع الأطفال المراجعين لمشفى الأطفال الجامعي بدمشق والعيادة العصبية المشخص لهم صرع، وذلك بعد سحب مضادات الاختلاج وفق معايير الإدخال والاستبعاد الآتية:

■ معايير الإدخال:

جميع الأطفال من عمر شهر حتى عمر 13 سنة المشخص لهم صرع بناءً على الموجودات السريرية والقصة المرضية والدراسة الشعاعية، وذلك بعد سحب مضادات الاختلاج الفموية تدريجياً وتحقيق فترة خالية من الاختلاجات مدتها سنتان على الأقل، وكذلك أخذ الموافقة المستنيرة لأهل الطفل أو أوليائه.

■ معايير الاستبعاد:

مرضى الآفات الاستقلابية والمرضى غير الملتزمين بالعلاج والمدة الزمنية اللازمة، وكذلك المرضى الذين تم سحب العلاج لديهم بشكل مفاجئ.

2. طريقة البحث:

تمت متابعة الأطفال في عينة الدراسة سريرياً، ومخبرياً، وشعاعياً كل مريض حسب حالته، وذلك بعد إعلام الأطفال وذوهم حول هدف الدراسة وأخذ موافقتهم المكتوبة على المشاركة. وقد سجلت القصة المرضية والسوابق المرضية والنتائج على استمارات خاصة بالدراسة. تمت معالجة البيانات باستخدام برنامج Microsoft-Excel 2019، ودراساتها إحصائياً باستخدام برنامج SPSS إصدار رقم (25). وأخيراً عُرضت وفق جداول ومخططات إيضاحية ملائمة، ومناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات العالمية.

سادساً-مكونات البحث:

- الجزء الأول: وهو القسم النظري ويتضمن المراجعة النظرية لموضوع البحث. ويتحدث عن الصرع عند الأطفال (التعريف، الأسباب، التقييم، والتدبير)، ثم عن نكس الاختلاجات بعد سحب مضادات الاختلاج وعوامل الخطورة المرتبطة بها، وذلك ليكون لدى القارئ الإلمام الوافي لمعظم أدبيات البحث.
- الجزء الثاني: وهو القسم العملي ويتضمن منهج البحث وإجراءاته، والدراسة العملية المتبعة للوصول للنتائج النهائية للبحث. ويشمل الفصول الآتية:
 - مواد وطرائق البحث: وتتضمن تصميم البحث، مكان وزمان البحث، عينة البحث، طريقة البحث، الدراسة الإحصائية المتبعة، والاعتبارات الأخلاقية للبحث والموافقة المستتيرة.
 - نتائج البحث: وتتضمن نتائج الدراسة الإحصائية الوصفية والتحليلية.
 - المناقشة: وتتضمن استعراض النتائج التي توصلنا إليها، إضافة لمحددات الدراسة وصعوباتها، ومقارنة نتائج دراستنا مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.
 - الاستنتاجات: وتتضمن تلخيصاً لنتائج البحث والاستنتاجات المستقاة منها.

- المقترحات والتوصيات: وتتضمن التوصيات المستقبلية والمقترحة على ضوء نتائج دراستنا والمعوقات التي واجهتنا.

سابعاً-الدراسات العالمية المرجعية:

مراجعة نتائج دراستين مشابھتين للدراسة الحالية، الدراسة الأولى في تركيا نُشرت في عام 2014،

قام Faruk Incecik وزملاؤه بدراسة راجعة لنسبة النكس وعوامل الخطورة المرتبطة بحدوثه لدى 308

طفلٍ مشخص لهم صرع بعد سحب مضادات الاختلاج، إذ تمَّت متابعة الأطفال لمدة سنة على الأقل بعد سحب

العلاج، وتمَّ استبعاد مرضى الآفات الاستقلابية والمرضى الذين بدأت النوبات عندهم بعمر الوليد. أمَّا الدراسة

الثانية كانت دراسة بنغلاديشية نُشرت في عام 2019، حيث قام Mizanur Rahman وزملاؤه بهذه الدراسة

الراجعة عند 100 طفلٍ بعد سحب مضادات الاختلاج وفترة متابعة لا تقل عن سنة، تمَّت متابعة المرضى في

كل من الدراستين وتسجيل المعلومات الخاصة بكل مريض وهي (العمر - الجنس - عمر بدء الاختلاج عند

الطفل - التطور الروحي الحركي - قصة عائلية للصرع - شكل نوبة الاختلاج السريري - موجودات MRI

BRAIN - موجودات EEG قبل العلاج وبعده - عدد مضادات الاختلاج - فترة النكس بعد سحب العلاج).

الجزء الأول

(أدبيات البحث-المراجعة النظرية)

مصطلحات وتعريف (Terminology and definitions):

- **النوبة Seizure:** نشاط انتيبي غير طبيعي متقطع وعادة ما يكون محدود ذاتياً ينجم عن شذوذ مفرط أو متزامن في وظيفة كهربائية الدماغ محدثاً (نشاطاً حركياً شاذاً -اضطراباً حسيّاً-اضطراباً سلوكياً-تدنياً في مستوى الوعي أو فقدانه) ويستمر من عدة ثوانٍ إلى بضع دقائق، وتصنف إلى:
 - ✓ نوب عرضية حادة acute symptomatic seizures: هي نوب تحدث بارتباط زمني وثيق مع أذية دماغية أو مرضٍ جهازى حاد (نقص صوديوم الدم-نقص كالسيوم الدم-ارتفاع درجة حرارة الجسم-النزف الدماغي-التهاب السحايا الجرثومي)، ولا تصنف النوبات على أنها نوب صرعية إلا إذا أصبحت نوب متكررة دون علاقة مع المرض الحاد^[1].
 - ✓ نوب غير محرضة unprovoked seizures: هي نوب تحدث في غياب حالة سريرية يحتمل أن تكون مسؤولة عنها، وقد تحدث في سياق آفة دماغية موجودة مسبقاً أو في سياق اضطراب في الجهاز العصبي مترقٍ بعد انتهاء الفترة الزمنية المحددة للنوبة الحادة ذات الأعراض.
- **الصرع Epilepsy:** نوب اختلاجية غير محرضة أو نوب انعكاسية (reflex seizures) تحدث نتيجة محرض نوعي خارجي (الضوء) أو داخلي (الانفعالات)^[2]، إذ تتكرر هذه النوب مرتين أو أكثر بفاصل 24 ساعة أو أكثر.
- **المتلازمة الصرعية Epileptic Syndrome:** اضطراب يتميز بوجود مجموعة معينة من الأعراض والعلامات تشمل نمط اختلاج نوعي ضمن فئة عمرية معينة مع وجود شذوذات نوعية في تخطيط كهربائية الدماغ والفحص العصبي، والذي يلعب دوراً مهماً في تحديد الإنذار.

• الحالة الصرعية Status epilepticus: أكثر حالات الطوارئ الطبية العصبية المهددة للحياة

شيوياً في مرحلة الطفولة، وهي عبارة عن نوبة اختلاج واحدة مطولة مدتها أكثر من t2 أو سلسلة

من نوبات الاختلاج لا يستعيد فيها المريض الوعي وتتجاوز مدتها t1، وحسب الرابطة الدولية

لمكافحة الصرع ILAE 2015 تم تحديد المدة الزمنية t1-t2 حسب شكل النوبة:

○ نوب معممة t1 (5 دقائق) - t2 (30 دقيقة).

○ نوب بؤرية t1 (10 دقائق) - t2 (60 دقيقة).

○ نوب غياب t1 (10 دقائق) - t2 (15 دقيقة).

الفصل الأول-المقدمة (Introduction):

يختلف الأطفال المصابون بالصرع ولاسيما الرضع عن البالغين، ليس فقط في المظاهر السريرية لنوباتهم

ولكن أيضاً في وجود أنماط تخطيط كهربائية الدماغ النوعية ومسببات المرض وكذلك في الاستجابة للأدوية

المضادة للصرع؛ إذ يختلف الدماغ غير الناضج خاصة عند حديثي الولادة والرضع عن دماغ البالغين في الآليات

الأساسية لتكوين الصرع وانتشار النوبات؛ حيث يكون دماغ الطفل أكثر عرضة للنوبات مع احتمالية أكبر

لاختفائها مع نموه.

الفصل الثاني-الوبائيات (Epidemiology):

يتراوح معدل حدوث الصرع في الطفولة نحو 0.5-8% لكل 1000 شخص^[3]، ما يقدر بنحو 0.5-

1% من الأطفال سيعانون من نوبة واحدة غير حرورية على الأقل في فترة المراهقة مع أرجحية أعلى لمعدلات

الإصابة عند الذكور منها عند الإناث ولا توجد فروق عرقية كبيرة^[4]، كما تعد النوبات الجزئية مع أو دون غياب

وعي هي أكثر النوبات شيوعاً في جميع الفئات العمرية، وتمثل أكثر من 50% من جميع النوبات عند الأطفال،

ومن بين جميع الأطفال سيعاني 3-5% من نوبة حموية واحدة في السنوات الخمس الأولى من العمر و30%

منهم سيصابون بنوبات حموية إضافية، في حين 3-6% منهم سيطور نوبات لا حرورية أو صرع لاحقاً.

الفصل الثالث-التصنيف:

تمّ تصنيف النوبات والصرع حسب الرابطة الدولية لمكافحة الصرع (ILAE) اعتماداً على الموجودات السريرية وموجودات تخطيط كهربائية الدماغ إلى أربع مجموعات أساسية^[6,5]:

1) النوب البؤرية (focal seizures): تعدّ الأشيع وتشكل نسبة 55-60% من الاختلاجات عند

مرضى الصرع؛ إذ تنشأ النوب البؤرية ضمن نصف كرة مخية واحد وقد تكون موضوعة بشكل منفصل أو موزعة على نطاق واسع من نصف الكرة المخية، واعتماداً على درجة الوعي قد تترافق هذه النوبات مع غياب وعي (عدم القدرة على الاستجابة بشكل طبيعي للمحفزات الخارجية) وتسمى نوبات جزئية معقدة أو يبقى الوعي محافظاً عليه وتسمى نوبات جزئية بسيطة^[7]، كما يتم تقسيم هذه النوبات بناءً على العلامات والأعراض السريرية إلى:

✓ نوب حركية motor seizures: نشاط حركي بؤري (انحراف العينين-حركات شاذة بالرأس أو الجذع أو الأطراف).

✓ نوب حسية sensory seizures: أعراض شمية-أعراض سمعية-خدر وتتميل بالأطراف-ظواهر بصرية مثل الأضواء الومضة.

✓ نوب ذاتية autonomic seizures: أعراض اضطراب في الجملة الذاتية (غثيان-إقياء-شحوب-تبدلات حدقة العين-سلس البول أو البراز).

2) النوب المعممة (generalized seizure): تشكل نسبة 40% من الاختلاجات عند مرضى

الصرع، وهي نوب تنشأ عن ان فراغات شاذة منتشرة في نصفي الكرة المخية تشمل هذه النوب كامل الجسم، قد تترافق مع غياب وعي، وقد يكون هو المظهر الأولي للنوبة.

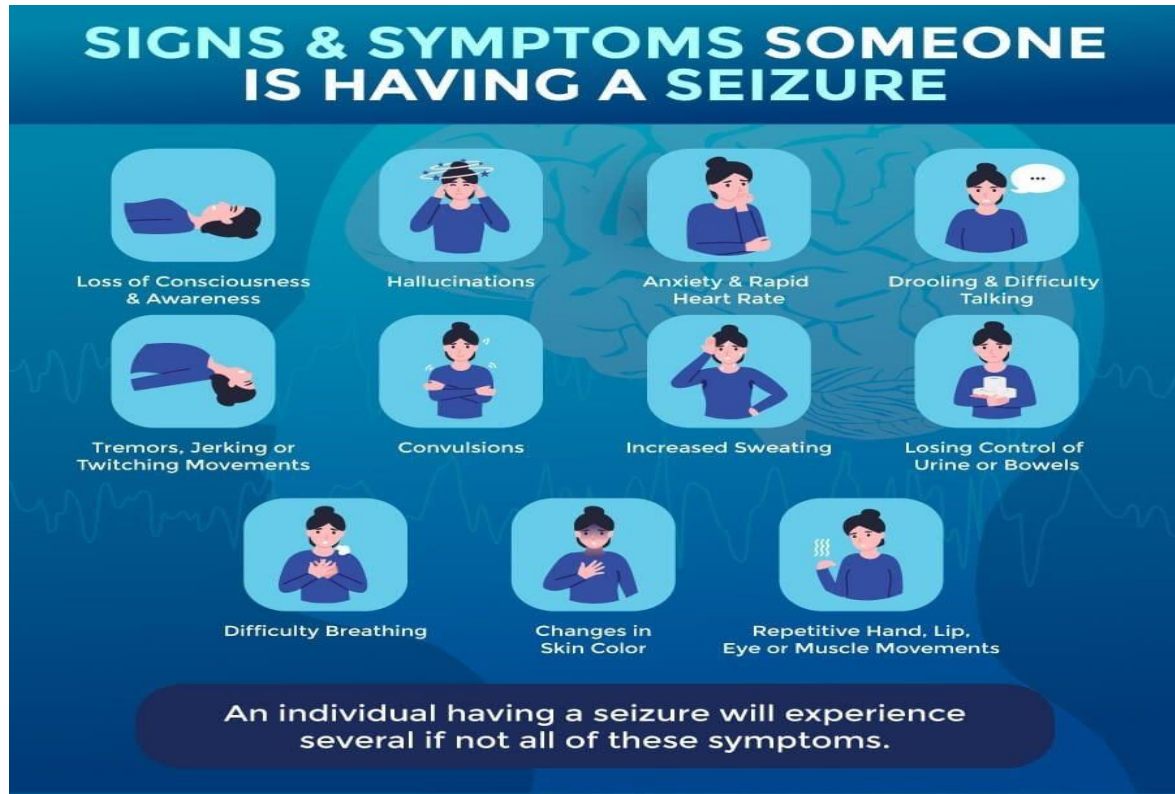
3) نوب غير معروفة البدء (unknown seizures): هي نوب لا يمكن تحديد بدايتها بوضوح

على أنها معممة أو حركية وتشنجات الصرع مثال رئيسي عنها مثل نوبات التشنج الطفلي.

(4) نوب غير مصنفة (unclassified seizures): بسبب عدم كفاية المعلومات أو عدم القدرة على التصنيف.

الجدول (1): تصنيف سريري لنوب الاختلاجات حسب الرابطة الدولية لمكافحة الصرع (ILAE)

نوبة معممة البدء	
حركية	غير حركية (الغياب)
مقوية رمعية	نموذجي
رمعية	غير نموذجي
مقوية	رمعي عضلي
رمعية عضلية	رمعي عضلي للأجفان
فقد مقوية	
نوبة جزئية البدء	
حركية	غير حركية
من دون غياب وعي	من دون غياب وعي
مع غياب وعي	مع غياب وعي
مقوية رمعية	ذاتية
رمعية	اضطراب سلوك
مقوية	اضطراب حسي
رمعية عضلية	اضطراب عاطفي
فقد مقوية	
نوبة غير معروفة البدء	
تشنجات الصرع	اضطراب سلوكي



الصورة (1): الأعراض والعلامات السريرية لنوب الاختلاج.

Etiologies: (الفصل الرابع-الأسباب)

(إلى 6 ILAE تمّ تصنيف الصرع اعتماداً على الأسباب حسب الرابطة الدولية لمكافحة الصرع)

مجموعات وهي:

- جينية
- بنوية
- استقلابية
- مناعية
- إنتانية
- غير معروفة السبب

1. **جينية:** وفيها كان يسمى سابقاً الصرع مجهول السبب، وهو نوع شائع نسبياً لدى الأطفال والمراهقين تكون فيه النوب عادةً معممة، ويرجع السبب لوجود شذوذ في قنوات الشوارد أو عيب في المستقبلات على مستوى الخلية، يشمل الصرع الوراثي الجيني متلازمات الصرع جيدة الإنذار مثل صرع الغياب الطفلي وصرع الغياب الشبابي والصرع الرمعي العضلي عند الشباب، وعادةً يكون التقييم العصبي طبيعي فيها وتستجيب معظم حالات الصرع السابقة إلى الأدوية المضادة للاختلاج بشكل جيد، بالإضافة إلى ذلك هناك متلازمات أكثر حدة، والتي غالباً ما ترتبط بإعاقة في تطور الجهاز العصبي مثل متلازمة درايفت Dravet Syndrom، وتكون هذه الحالات سيئة الإنذار في الاستجابة على العلاج الدوائي [8].
2. **بنوية:** وفيها أي أذية للقشرة الدماغية يمكن أن تسبب نوبة اختلاج، قد تحدث النوب بشكل عرضي حاد أي ناجمة عن اضطراب في القشر الدماغي مؤقت بعد (رض على الرأس-احتشاء دماغي-نزف دماغي)، أو يمكن أن تنتج نوب الصرع عن اضطراب مزمن في وظيفة الخلايا العصبية ناجم عن أذية دماغية سابقة مثل نقص الأكسجين بعد الولادة، أو عن تشوهات خلقية في الجملة العصبية المركزية؛ إذ زاد التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ (MRI) بشكل ملحوظ من القدرة على التعرف على آفات النمو العصبي (Neurodevelopmental Lesions (NDL والتي كان الصرع موجوداً فيها بنسبة 75% من الحالات، قد تكون هذه الاضطرابات معممة مثل (الدماغ الأملس Lissencephaly- تشخن التلافيف Pachygyria) أو قد تكون بؤرية مثل (عسر تصنع القشر الدماغي Cortical Dysplasia -انشقاق الدماغ Schizencephaly) أو قد تشمل نصف كرة مخية (متلازمة سترج ويبر Sturge-Weber).
3. **استقلابية:** يرتبط عدد من الاضطرابات الاستقلابية بزيادة كبيرة في خطر الإصابة بالصرع، ومن الأمثلة على ذلك (عوز ناقل الجلوكوز Glucose Transport Deficiency -اعتلالات

المتقدرات (Mitochondrial cytopathies)؛ إذ قد تحدث نوبات الاختلاج بسبب اضطراب استقلابي عابر في وظيفة الخلايا القشرية العصبية مثل (ارتفاع درجة الحرارة-نقص كلس الدم-نقص صوديوم الدم).

4. **مناعية:** قد يسبب التهاب الجهاز العصبي المركزي المناعي المنشأ الصرع مثل التهاب الدماغ

راسموسن Rasmussen Encephalitis والتهاب الدماغ المتوسط بمستقبلات NMDA (N-)

(Methyl-D-Aspartat).

5. **إنتانية:** وتعد العدوى الإنتانية السبب الأكثر شيوعاً لحدوث الصرع في العالم مثل (داء الكيسات

المدنبة العصبية - السل - الملاريا - عقابيل التهاب السحايا - التهاب الدماغ السابق).

-كما تم تقسيم الصرع حسب تصنيف مبسط اعتماداً على عاملين، وهما: احتمال وجود استعداد عائلي

أنواع: 5 واحتمال وجود آفة بنوية بؤرية إلى

1. **صرع عائلي Familial epilepsy:** ويمثل الصرع العائلي نسبة صغيرة من الأطفال المصابين

بالصرع وعادةً ما تكون النوبات بؤرية وموجودات تخطيط كهربائية الدماغ طبيعية، نمط الوراثة

يكون فيه جسدي سائد ويملك هذا النوع من الصرع إنذاراً جيداً في المعالجة وضبط الاختلاج، من

الأمثلة (الصرع العائلي الحميد لحدوثي الولادة-الصرع الطفلي العائلي الحميد-صرع الفص الجبهي

السائد وراثياً-صرع الفص الصدغي العائلي السائد جسدياً).

2. **صرع معمم جيني Genetic generalized epilepsy.**

3. **صرع محدود ذاتيا Self-limited epilepsy:** من أشيع الأنماط التي تصيب الأطفال وتختلف

الموجودات السريرية حسب العمر، ويتميز تخطيط كهربائية الدماغ بانفراغات شاذة بؤرية أو متعددة

البؤر، ويميل نمط الوراثة فيه إلى أن يكون جسدياً سائداً، ويتميز هذا النوع من الصرع بإنذار جيد

فيما يتعلق بضبط النوب على الرغم من أن بعض الأطفال المصابين قد يعانون من ضعف في

الإدراك، من الأمثلة على ذلك الصرع القفوي الحميد في الطفولة-متلازمة Gastaut -

متلازمة Panayiotopoulos-الصرع الرولاندي الحميد.

4. **صرع مرافق لاعتلال دماغي:** ويعدُّ هذا النوع من أكثر الحالات شدة؛ إذ تكون معندة الاستجابة

على المعالجة الدوائية بمضادات للاختلاج، ويتميز تخطيط كهربائية الدماغ بوجود بطء معمم في نظم

التخطيط بالإضافة إلى ان فراغات شاذة متعددة البؤر، ومن أسباب هذا النوع من الصرع التشوهات

البنوية والشذوذات الاستقلابية والجينية، مثل متلازمة Dravet ومتلازمة West ومتلازمة

Lennox-gastaut واعتلال الدماغ الصرعي الباكر واعتلال الدماغ الصرعي المتأخر.

5. **صرع بنوي بؤري:** ويتميز هذا النوع بوجود نوب اختلاج جزئية، وتكون موجودات تخطيط

كهربائية الدماغ ان فراغات شاذة بؤرية ناجمة عن أذية بؤرية في الدماغ، ويرشح الأطفال في الحالات

الشديدة المعندة على العلاج الدوائي لجراحة الصرع الاستئصالية.

الفصل الخامس-التشخيص:

➤ **القصة السريرية:** قد نجد لدى معظم الأطفال المصابين بالصرع فحص وتصوير عصبي طبيعي

لذلك تلعب القصة السريرية والوصف الدقيق لحالة الطفل قبل النوبة وفي أثناءها وبعدها حجر

الأساس في التشخيص، وقد يتطلب هذا تصوير الطفل "فيديو" في أثناء النوبة فمثلاً قد يسبق النوبة

المقوية الرمعية المعممة ارتعاش قصير في جانب واحد من الوجه مع اضطراب لغوي عابر وخلل

في النطق، وهذا يدعم تشخيص نوبة بؤرية في نصف كرة مخية واحد مع تعمم ثانوي وليس نوبة

معممة، كذلك لوصف لون الطفل في أثناء النوبة دور في تمييز النوب الصرعية والتي يصبح لون

المريض فيها أزرق عن النوب غير الصرعية حيث يجب مراعاة السبب القلبي إذا تم وصف

الطفل على أنه شاحب الوجه أثناء النوبة، عادة ما تكون النوب نمطية كل نوبة تشبه سابقتها،

وعشوائية يمكن أن تحدث في أي وقت من اليوم ونادراً ما تسبب تبدلات نفسية، ومع ذلك هناك

استثناءات عديدة؛ إذ يعاني بعض الأطفال من نوبات صرع أثناء النوم فقط، وبعضهم عند الاستيقاظ من النوم، وبعضهم يتبع منبهات معينة (أصوات-وميض ضوء)، لذلك فإن الاستجواب الدقيق للمريض ومرافقيه يساعد في الكشف عن المراحل الأولى لبداية النوبة والتي تسمى نسمة النوبة، ويساعد الطبيب في تشخيص إصابة الطفل بمتلازمة صرعية معينة وتدبيرها بعلاج محدد، بالإضافة إلى ذلك يجب الحصول على معلومات كافية عن التطور الروحي الحركي للطفل مع القصة العائلية للصرع إن وجدت، والقصة المرضية السابقة للطفل، إذا كان قد عانى سابقاً من مرض له علاقة بالنوبة الحالية (التهاب سحايا-رض على الرأس-اعتلال دماغي بنقص الأكسجة)، ودرجة القرابة بين الوالدين التي تساعد في تشخيص الصرع الجيني ذي النمط الجسدي السائد.

➤ دراسة جانب سريرية تخطيط الدماغ الكهربائي **Electroencephalogram**: يعد تخطيط

كهربائية الدماغ اختبار تشخيصي مهم في تقييم المريض المصاب بالصرع؛ إذ يساعد في تصنيف متلازمات الصرع الأساسية ويوجه للعلاج الأمثل^[9]، ومع ذلك فإن حساسية مخطط كهربائية الدماغ للكشف عن الانفراغات الشاذة الصرعية عند مرضى الصرع منخفضة؛ إذ تتراوح النسبة من 20-50% ويمكن زيادة هذه النسبة عند تسجيل التخطيط لفترة أطول أو بعد الحرمان من النوم أو عند تكرار التخطيط^[10]، وعلى الرغم من ذلك فإن تخطيط كهربائية الدماغ الطبيعي لا يستبعد الإصابة بالصرع حتى مع تكرار التخطيط أو استخدام تقنيات خاصة، حيث تقدر نسبة السلبية الكاذبة عند مرضى الصرع بنحو 10-20% أي لن يكون لديهم انفراغات شاذة صرعية على التخطيط.

➤ متى نجري تخطيط كهربائية الدماغ؟ يجب الحصول على EEG في أسرع وقت ممكن

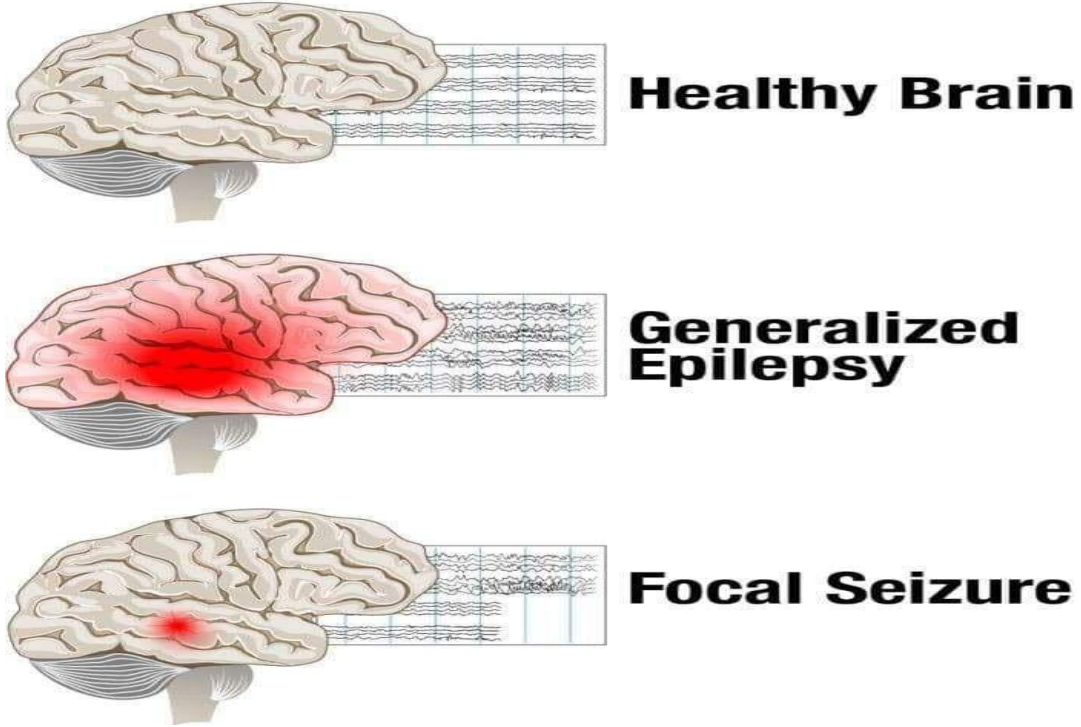
بعد النوبة، في معظم المرضى تكون نسبة حدوث الانفراغات الصرعية الشاذة أعلى مستوى لها في أول 24 ساعة بعد النوبة، ومع ذلك قد نجد موجودات EEG طبيعية أو تباطؤ في نظم التخطيط عند بعض الأطفال دون وجود نشاط صرعي واضح، لذلك في هذه الحالات

التي يكون فيها التشخيص موضع تساؤل بعد التخطيط الكهربائي الأولي للدماغ يجب إعادة التخطيط لاحقاً، حيث وجدت إحدى الدراسات أن احتمال أن يكون أول EEG يُجرى بعد النوبة طبيعياً بنسبة 44% ومع تكرار EEG وإجراء مناورات خاصة تم الحصول على شذوذات صرعية بنسبة 35%، لذلك يجب بذل محاولات للحصول على تخطيط كهربائية الدماغ المتكرر في وقت يكون فيه الطفل أكثر عرضة للنوبة، مثلاً يجب إجراء EEG في الصباح إذا كانت النوبات تحدث في وقت مبكر من اليوم كما في الرمع العضلي عند الشباب، وإذا كانت النوبات ليلية ينبغي النظر في تسجيل EEG مطول أثناء النوم في الليل كما في صرع الفص الجبهي والصرع الرولاندي السليم، ويفضل السماح للطفل بالنوم بشكل طبيعي في أثناء إجراء التخطيط مع إمكانية إبقاء الطفل مستيقظاً لجزء كبير من الليل؛ إذ يزيد ذلك من احتمالية اكتشاف الشذوذات الصرعية.

➤ دور تخطيط كهربائية الدماغ في تحديد العلاج الدوائي: يساعد النشاط الصرعي الشاذ

الموجود في EEG في تحديد نمط متلازمة الصرع، من ثم يساعد في تحديد فئة الأدوية المضادة للاختلاج المستخدمة في العلاج على سبيل المثال نستخدم (Carbamazepine، Oxcarbazepin) في علاج الصرع البؤري ونستخدم (Valproic acid، Lamotrigine، Ethosuximide) في علاج الصرع المعمم، ومع ذلك لا ينبغي استخدام شذوذات EEG بوصفها معياراً أساسياً ووحيداً لاتخاذ قرارات العلاج؛ إذ يملك الوصف السريري التفصيلي لسلوك الطفل أثناء النوبة أهمية التخطيط نفسها إن لم يكن أكثر في تحديد مضاد الاختلاج المناسب للحالة.

EPILEPSY



الصورة (2): موجودات تخطيط كهربائية الدماغ حسب شكل النوبة

➤ الاستقصاءات الشعاعية: تعتمد ضرورة دراسة التصوير العصبي وتوقيتها واختيارها للمرضى

الذين يشتبه في نوباتهم على الموجودات السريرية، ومن هذه الاستقصاءات الشعاعية التي نطلبها:

➤ : Computed Tomography

ويُشار إلى التصوير العصبي العاجل للرضع والأطفال الذين يعانون من نوبات جديدة بؤرية مع شذوذات بؤرية في الفحص العصبي أو تبدل مطوّل في الحالة العقلية بالتصوير المقطعي للرأس؛ إذ يمكن إجراؤه من دون تخدير، وكذلك بوساطته يمكن كشف التكتلات الدماغية المرتبطة بعدوى إنتان باطن الرحم (cytomegalovirus-toxoplasmosis) وبعض المتلازمات العصبية الجلدية مثل التصلب الحديبي.

➤ **Magnetic Resonance IMAGING:**

يُشار إلى التصوير العصبي بالرنين المغناطيسي للدماغ MRI لأولئك الأطفال الذين يعانون من نوب صرع مع تأخر في التطور الروحي الحركي، أو موجودات بؤرية على تخطيط كهربائية الدماغ مع تاريخ مرضي سابق ذي عامل خطورة (ورم دماغي-احتشاء دماغي-تشوهات قلبية) وكذلك الأطفال المصابين بالصرع الذين يكون تصنيفهم موضع شك، ومن أكثر الشذوذات البنيوية شيوعاً في MRI هي التشوهات الخلقية والمتلازمات الجلدية العصبية والأورام ورضوض الرأس وكذلك إنتانات الجملة العصبية المركزية ونقص الأكسجة الدماغية الإقفاري، في إحدى الدراسات التي شملت 150 طفلاً أصيبوا بنوبة اختلاج غير محرضة لأول مرة كانت نسبة التشوهات في MRI بحدود 16% ووجود هذه التشوهات كان له دور كبير بزيادة خطر تكرار النوبات فيما بعد، وقد يكون التصوير ب MRI طبيعى عند بعض الأطفال الذين تقل أعمارهم عن عامين مع نوبات صرع مستمرة، وهنا تسمح دراسة المتابعة بعد عمر 30 شهراً في كشف بعض الحالات مثل خلل التنسج القشري؛ إذ يصبح التملين في الدماغ أكثر نضجاً، ويضيف مرنان الدماغ الطيفي Magnetic Resonance Spectroscopy قيمة تشخيصية هامة عند بعض المرضى الذين يكون التشخيص عندهم موضع شك على سبيل المثال التمييز بين الأورام وخلل التنسج^[11].

➤ وهناك بعض الحالات التي لا يكون التصوير العصبي ضرورياً فيها مع وجود قصة عائلية للاختلاجات؛ إذ يكفي بالتشخيص اعتماداً على موجودات EEG النموذجية، والتي تمثل متلازمة صرعية سليمة، كما في (صرع الغياب في الطفولة-صرع الغياب الشبابي -الصرع الرولاندي الحميد-الصرع الرمعي العضلي الشبابي).

➤ **الاستقصاءات المخبرية:** هناك العديد من الفحوصات المخبرية التي يتم تحريها في البحث عن الأسباب في النوبة الحادة، لاسيما أولئك الذين يعانون من تأخر في التطور وفحص عصبي غير طبيعى، تتضمن هذه الفحوصات:

- سكر الدم-كالمسيوم الدم -مغنزيوم الدم-شوارد الدم-وظائف الكبد والكلية-فحص البول.
- غازات الدم الشرياني.
- بزل السائل الدماغي الشوكي csf-لاكتاتcsf-سكرcsf.
- أضداد مناعية في الدم والسائل الدماغي الشوكي مثل anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies.
- (أمونيا -لاكتات-بيروفات) المصل في حال الشك بأفة استقلابية بالإضافة إلى رحلان حموض أمينية في الدم ورحلان حموض عضوية في البول.
- Chromosomal analysis: يمكن لجميع متلازمات الشذوذات الصبغية تقريباً أن تسبب نوب اختلاج، ففي متلازمة Fragile-x-syndrom يعاني نحو 20% من الذكور المصابين من نوبات اختلاج، وقد نحتاج إلى تحاليل أكثر تعقيداً مثل chromosomal microarrays لتشخيص بعض المتلازمات الوراثية غير الموجودة في نمط التحليل الوراثي الصبغي مثل متلازمة Angelman syndrome.
- Genetic testing: يتوفر هذا الاختبار بشكل متزايد للعديد من المتلازمات الوراثية على أمل تحديد التشخيص الأساسي لدى الطفل المصاب بالصرع لسبب غير معروف، ومن المرجح أن يكون العائد التشخيصي للاختبارات الجينية أعلى عند الأطفال المصابين بالصرع ولاسيما حديثي الولادة وفي المراحل المبكرة من الطفولة^[12] ، يختلف نوع الاختبارات الجينية وفق الموجودات السريرية، وهي:

1) Target gene testing : نستخدم هذا الاختبار إذا كان هناك اشتباه سريري كبير

لاضطراب واحد محدد، على سبيل المثال يُجرى اختبار الجين Tsc1-Tsc2 عند الرضيع الذي يعاني من تشنجات طفلية وبقع جلدية ناقصة الصباغ لكن تصوير الرنين المغناطيسي غير حاسم من أجل تأكيد تشخيص التصلب الحدبي.

- (2) Epilepsy gene panels: يفيد هذا الاختبار عند الأطفال الذين يعانون من متلازمات صرعية معينة، والتي قد يوجد لها عدد من المسببات الجينية المختلفة مثل نوبات الاختلاج الصرعية عند حديثي الولادة والتشنجات الطفلية عند الرضع دون وجود سبب واضح لها سواء في القصة المرضية أو الفحص السريري أو التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ.
- (3) Whole exome sequencing: ويعدُّ هذا التحليل الجيني الأكثر شمولية؛ إذ يمكن استخدامه عند الرضع الذين يعانون من نوبات الصرع دون أي أدلة على المسببات الكامنة^[13].

الفصل السادس-التشخيص التفريقي (Differential diagnosis):

يشمل التشخيص التفريقي لنوبات الصرع عند الأطفال مجموعة متنوعة من الظواهر الفيزيولوجية السليمة وكذلك بعض الحالات المرضية، وتساعد المظاهر السريرية لهذه الأحداث على تمييزها عن نوبات الصرع، وفي الحالات الصعبة المشتبه بها قد نحتاج إجراء تخطيط كهربائي الدماغ ولاسيما Video EEG monitoring للتمييز بينها، ويبين الجدول الآتي تصنيفاً لبعض النوب المقلدة للاختلاج حسب العمر:

الجدول (2): النوب المقلدة للاختلاج حسب العمر.

فترة الطفولة	فترة الرضاعة	فترة حديثي الولادة
(1) نوب حبس النفس	(1) نوب حبس النفس	(1) Apnea نوب توقف التنفس
(2) الغشي المبهمي	(2) الرمع العضلي السليم عند الرضيع	(2) الرمع العضلي السليم الوليدي
(3) الشقيقة	(3) الصعر السليم عند الرضيع	(3) Hyperkplexia
(4) الدوار الانتيابي السليم	(4) هجمات الارتعاد	فرط الاستثارة Jitterness (4) النقرزة

Management: الفصل السابع-التدبير)

يتم اتخاذ قرار العلاج الدوائي بمضادات الاختلاج اعتماداً على عدّة عوامل (مدة النوبة-عدد النوبات-

غير EEG الأسباب الكامنة للنوبة-فحص عصبي غير طبيعي-تصوير عصبي غير طبيعي-موجودات

طبيعية-قصة عائلية للصرع)، في جميع الحالات يكون القرار فردياً، بحيث يوازن بين مخاطر النوبات

المتكررة والمخاطر والفوائد المحتملة للعلاج الدوائي بمضادات الاختلاج، وتلعب صفات النوبة الأولى الدور

الأكبر في تحديد خطة العلاج، حسب ما يلي:

- نوبة أولى غير محرّضة: الطفل الطبيعي من الناحية العصبية، والذي ليس لديه تاريخ مرضي

سابق لإصابة عصبية، ولديه نوبة وحيدة غير مبررة مع عدم وجود سبب حاد واضح يكون

احتمال تكرار النوبة في العام القادم بنسبة 25% ويرتفع معدل التكرار إلى نسبة 45-50%

خلال السنوات الثلاث القادمة، وهنا يفضل حسب توصيات الرابطة الدولية لمكافحة الصرع

(ILAE) عدم البدء بالعلاج الدوائي ومراقبة الطفل والانتظار حتى تكرار النوبة الثانية^[14].

- **نوبة ثانية غير محرضة:** وهنا عند تكرار النوبة الثانية للاختلاج عند الطفل دون عامل

محرض، يفضل البدء بالعلاج الدوائي؛ إذ يشير تكرار النوبة أنّ المريض لديه خطر متزايد

لحدوث نوبات إضافية؛ إذ ترتفع نسبة التكرار بعد النوبة الثانية إلى 80-90%.

- **نوبة عرضية حادة:** الأطفال الذين يعانون من نوبة عند الإصابة بمرض حاد (اضطراب

شاردي-عدوى إبتانية - رض على الرأس) لديهم مخاطر منخفضة لتكرار النوبة مقارنة

بالأطفال الآخرين الذين يعانون من نوبة وحيدة غير مفسرة، عندما ترتبط النوبة بمسببات أساسية

محددة فمن المحتمل تكرار النوبة فقط في حال تكرار المسببات، لذلك تصحيح الاضطراب الذي

سبب النوبة في المرحلة الحادة يلعب دوراً هاماً في ضبط النوب وإمكانية عدم تكرارها، باستثناء

بعض الحالات التي تحتاج قبولاً مشفويّاً وتحملاً وريدياً لمضادات الاختلاج ثم صيانة، فقد تبقى

عليها لمدة تصل من عدة أيام إلى أسبوعين ولكن عادةً ما يتم إيقاف العلاج قبل الخروج من

المستشفى، في حين يكون الأطفال الذين يعانون من نوبات حادة بسبب التهاب السحايا أو التهاب

الدماغ أكثر عرضة للبقاء على مضادات الاختلاج لفترات أطول بعد الخروج من المستشفى،

والأطفال الذين يعانون من نوبة حادة بعد رض بسيط على الرأس لا يحتاجون في كثير من

الأحيان أي مضاد اختلاج، في حين قد يتلقى الأطفال المصابون برض دماغي شديد يتطلب قبول

عناية مركزة تغطية دوائية بمضادات الاختلاج بغض النظر عما إذا حدث لديهم نوب اختلاج أم

لا.

- **نوبة حرورية:** الأطفال الذين يعانون من نوبة اختلاج حرورية لأول مرة لديهم احتمال الإصابة

بنوبة حرورية أخرى بنسبة 30-35% في مرحلة الطفولة المبكرة، وعلى الرغم من أنّ الأدوية

المضادة للاختلاج تقلل من خطر النوبات الحرورية المتكررة إلا أنه نظراً للإنذار الجيد للنوبات

الحرورية، فإنَّ مخاطر الآثار الجانبية لمضادات الاختلاج يفوق الفوائد عند معظم المرضى، لذلك يمكن التريث بقرار البدء بالعلاج للنوبات الحرورية إلّا إذا كانت تحدث على شكل نوب مطولة بفترات متقاربة قد يؤثر هذا على التطور العصبي للطفل وهنا يفضل البدء بالعلاج.



الصورة (3): تعليمات المساعدة الأولية أثناء حدوث النوبة.

- يعتمد الاختيار الأمثل للأدوية المضادة للاختلاج على نوع النوبة التي يتعرض لها الطفل، وإن كانت تمثل متلازمة صرعية أم لا، والعلاج بمضاد اختلاج واحد هو الهدف الأساسي؛ إذ يرتبط العلاج الأحادي بمطاوعة أفضل، وتأثيرات جانبية أقل، وكذلك كلفة مادية أقل من المعالجة الدوائية المتعددة.

الجدول(3): تصنيف للأدوية المضادة للاختلاج حسب الطيف العلاجي المعتمد على شكل البدء للنوبة.

TABLE 11-1

Spectrum of Efficacy of Select Antiepileptic Drugs

Antiepileptic Drug	Focal Seizures	Generalized Tonic-Clonic Seizures	Generalized Absence Seizures	Generalized Myoclonic Seizures	Lennox-Gastaut Syndrome/Infantile Spasms/Dravet Syndrome ^a
Phenobarbital	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Not effective	Class IV evidence	
Phenytoin	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Not effective	Not effective	
Carbamazepine	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Not effective	Not effective	
Oxcarbazepine	Class I trials	Unknown	Not effective	Not effective	
Eslicarbazepine acetate	Class I trials	Unknown	Not effective	Not effective	
Valproate	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials
Ethosuximide	Not effective	Not effective	Class I trials	Not effective	
Clobazam	Suggested, but not proven in Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Class I trials Lennox-Gastaut syndrome
Felbamate	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Unknown	Unknown	Class I trials Lennox-Gastaut syndrome
Gabapentin	Class I trials	Not effective	Not effective	Not effective	
Pregabalin	Class I trials	Not effective	Not effective	Not effective	

CONTINUED ON PAGE 511

1. آلية عمل مضادات الاختلاج **Mecanism of action**: تحتوي الأدوية المضادة للاختلاج على

العديد من الخصائص الدوائية المختلفة ترتبط هذه الخصائص بأنواع النوبات التي تكون أكثر فعالية ضدها؛ إذ تشارك كل من الخلايا العصبية والدبقية وقنوات الشوارد والمشابك العصبية والمستقبلات الخاصة في تطور نوب الاختلاج، ومن هذه الآليات:

➤ **الأدوية التي تعمل على مستوى قنوات الصوديوم في الخلية:** إذ توجد هذه القنوات في

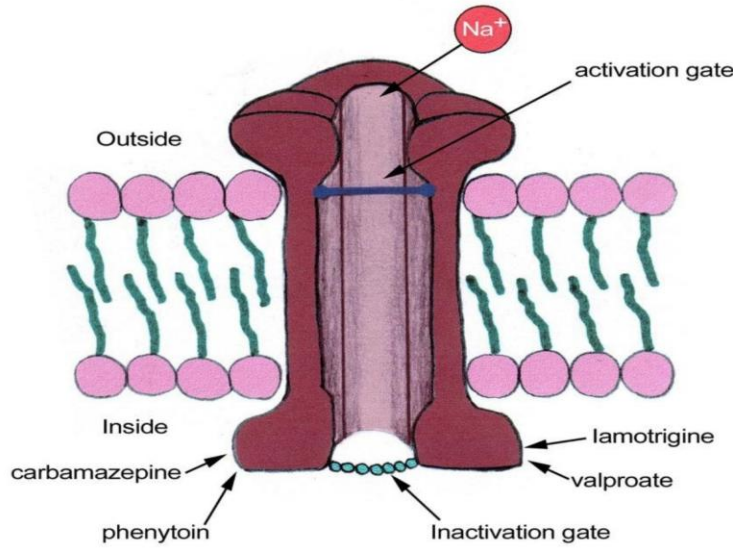
الخلية في 3 حالات:

- حالة الراحة وتسمح بها القناة بعودة الصوديوم إلى داخل الخلية.

- حالة النشاط وتسمح بها القناة بزيادة تدفق الصوديوم إلى داخل الخلية.
- الحالة غير النشطة ولا تسمح فيها القناة بتدفق الصوديوم إلى داخل الخلية.

وهنا يأتي دور مضادات الاختلاج التي تستهدف قنوات الصوديوم عن طريق تثبيتها في الحالة غير النشطة، وهذا يمنع الإطلاق المتكرر للمحاور العصبية، ومن ثم يمنع حدوث الاختلاج وتعد هذه الآلية الأكثر شيوعاً، ومن هذه الأدوية (Carbamazepine)، Phenytoin، Topiramate، وShiوعاً، ومن هذه الأدوية

Enhanced Na⁺ Channel Inactivation



(آلية عمل مضادات الاختلاج على قنوات الصوديوم. 1 الشكل)

➤ الأدوية التي تعمل على مستوى قنوات الكالسيوم في الخلية: توجد قنوات الكالسيوم في

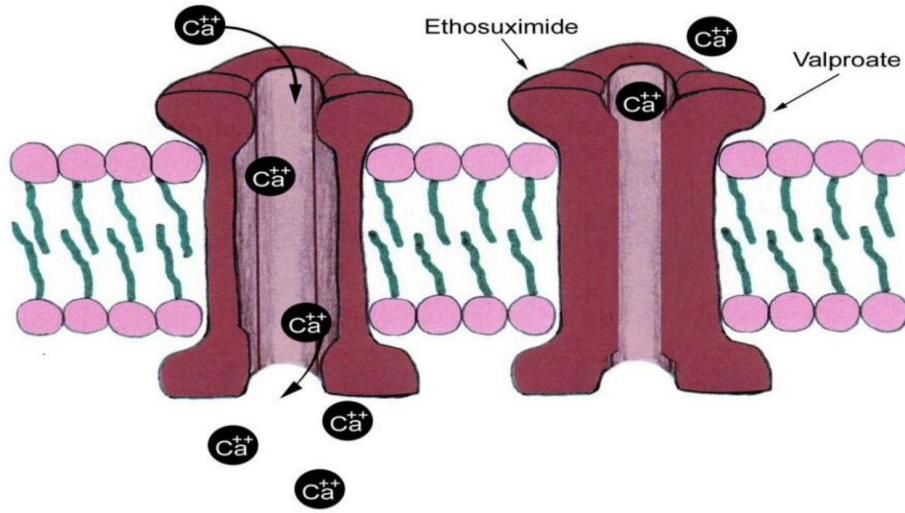
الدماغ البشري في 3 أشكال معروفة (N،T،L) هذه القنوات صغيرة ويتم تعطيلها بسرعة،

تلعب قنوات T-calcium دوراً في حدوث انفراغات spike-wave التي تحدث في نوب

الغياب، لذلك تعمل مضادات الاختلاج على تعطيل عمل هذه القنوات للسيطرة على النوب،

ومن الأمثلة على هذه الأدوية Ethosuximide.

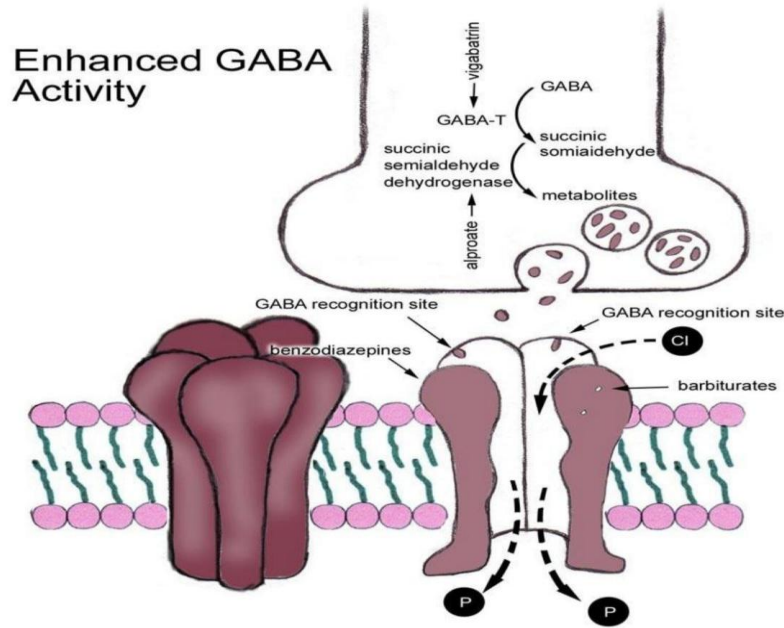
Reduced Current through T-Type Calcium Channels



الشكل (2): آلية عمل مضادات الاختلاج على قنوات الكالسيوم.

➤ الأدوية التي تؤثر على نشاط GABA (Gamma-aminobutyric acid): وهو

ناقل عصبي يتم توزيعه على نطاق واسع في جميع أنحاء الجهاز العصبي المركزي ويمارس تثبيط ما بعد مشبكي، تحوي مستقبلات هذا الناقل على مواقع خاصة للارتباط فيه وبالبنزوديازيبينات والفينوباربيتال، ويعتمد تصنيع هذا الناقل على أنزيم غلوتاميك أسيد ديكاربوكسيلاز (GAD) والذي يتطلب البيريدوكسين كمساعد في هذه العملية، لذلك الرضع الذين لديهم عوز بيريدوكسين يفقدون القدرة على تصنيع GABA، وبالتالي يكونون عرضة للنوبات، تعمل مضادات الاختلاج على زيادة تنشيط هذا الناقل العصبي إما عن طريق زيادة إنتاجه أو خفض استقلابه بواسطة غاما أمينو بوتيريك ترانسفيراز أو تقليل إعادة امتصاصه، على سبيل المثال يرتبط الفينوباربيتال بمستقبلات GABA (A) وتسرع من عملية ربط هذا الناقل مع مستقبلاته وحدوث التثبيط ما بعد مشبكي.



الشكل (3): آلية عمل مضادات الاختلاج التي تنشط GABA.

➤ الأدوية التي تؤثر على مستقبلات الغلوتامات: الغلوتامات هو الناقل العصبي الأكثر انتشاراً

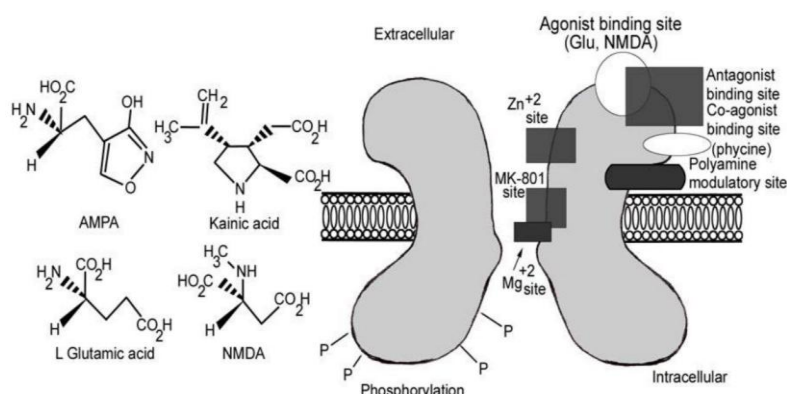
في الجملة العصبية المركزية، وهناك نوعان من المستقبلات الخاصة فيه-N-methyl-d

aspartate و alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole يلعب هذان

المستقبلان دوراً في توليد النوبات وانتشارها، ومن هنا يأتي دور مضادات الاختلاج؛ حيث

يلعب perampanel دور مضاد لمستقبلات الغلوتامات نوع AMPA بينما

Felbamate و Topiramate يعملان جزئياً ضد مستقبلات ^[15]NMDA.



Glutamate receptor agonists:
1-Glutamic acid; AMPA ((s)-a-amino-3-hydroxy-5-methyl-1-4 isoxazolepropionic acid); Kainic acid; and NMDA (N-methyl D-aspartic acid).

Schematic representation of the NMDA receptor.

(: آلية عمل مضادات الاختلاج التي تثبط الغلوتامات.4الشكل)

الجدول (4): تصنيف مضادات الاختلاج حسب آلية عملها.

Classification of Anticonvulsants

Action on Ion Channels	Enhance GABA Transmission	Inhibit EAA Transmission
Na⁺: Phenytoin, Carbamazepine, Lamotrigine Topiramate Valproic acid Ca⁺⁺: Ethosuximide Valproic acid	Benzodiazepines (diazepam, clonazepam) Barbiturates (phenobarbital) Valproic acid Gabapentin Vigabatrin Topiramate Felbamate	Felbamate Topiramate

2. جرعة الأدوية المضادة للاختلاج : يجب أن تبدأ بنسبة نحو 15-25% من جرعة الصيانة

المخطط لها بشكل عام، وزيادة الجرعة تكون على فترات متباعدة للسماح لمستوى الدواء في الدم

بالاستقرار بين كل زيادة في الجرعة، وفي حال تكرار النوبات فقد يتم تسريع رفع الجرعة مع

المعايرة الدوائية لتحقيق فائدة علاجية مع احتمال زيادة الآثار الجانبية؛ إذ تُزاد الجرعة حتى تتوقف النوب أو تحدث تأثيرات جانبية في الجسم أو تصل مستويات المصل إلى نطاق عالٍ أو فوق علاجي دون تأثير كبير في تكرار النوبات أو بما يتناسب مع زيادة وزن الجسم، ويمكن تجاوز مستويات المصل العلاجي في حال غياب الآثار الجانبية، قد يحتاج بعض المرضى إلى جرعات أكبر من المعتاد من الأدوية للوصول إلى المستويات العلاجية، وغالباً ما تكون المستويات المنخفضة من الدواء عند الجرعات العالية ناتجة عن زيادة الاستقلاب للأدوية المضادة للاختلاج في الجسم.

3. **مدة العلاج الدوائي:** يُسحب العلاج بالأدوية المضادة للصرع عند معظم الأطفال الذين يحققون فترة خالية من الاختلاج على الأقل 24 شهراً بغض النظر عن مسببات النوبة^[16]، وكذلك يمكن سحب الدواء عند الأطفال الذين يعانون من شذوذات عصبية في حال وجود فترة طويلة من الوقت خالية من الاختلاج، على الرغم من أن وجود عجز حركي أو اضطراب معرفي عند الطفل يعد من عوامل الخطورة الهامة لنكس الاختلاج، وتُسحب الأدوية تدريجياً من الجسم على مدى عدة أسابيع إلى عدة أشهر لتجنب خطر نكس النوب.

4. **مراقبة المستوى المصلي للدواء:** يختلف النطاق العلاجي لكل مريض حسب مستوى مضاد الاختلاج في المصل، فقد يحقق العديد من المرضى السيطرة على النوبات بمستويات مصلية أقل من النطاق الموصى به وبعضهم قد يتطلب مستويات مصلية أعلى، لذلك من المفيد الحصول على مستوى مصل لمضاد الاختلاج المستخدم بوصفه قيمة قاعدية بمجرد الوصول إلى السيطرة على النوبات، والذي يمكن مقارنته بالمستوى الجديد الذي نحصل عليه بعد تكرار النوبات، وذلك لتحديد فيما إذا كان السبب هو انخفاض المستوى المصلي للدواء، والذي يتأثر بعوامل عدة (تداخلات دوائية- نقص الامتصاص كما في حالات الإسهال والإقياء)، وفي حال وصول مستوى المصل إلى النطاق العلاجي بالحد الأعلى مع استمرار حدوث النوبات يمكن عندها زيادة الجرعة الدوائية طالما لا يوجد تأثيرات جانبية.

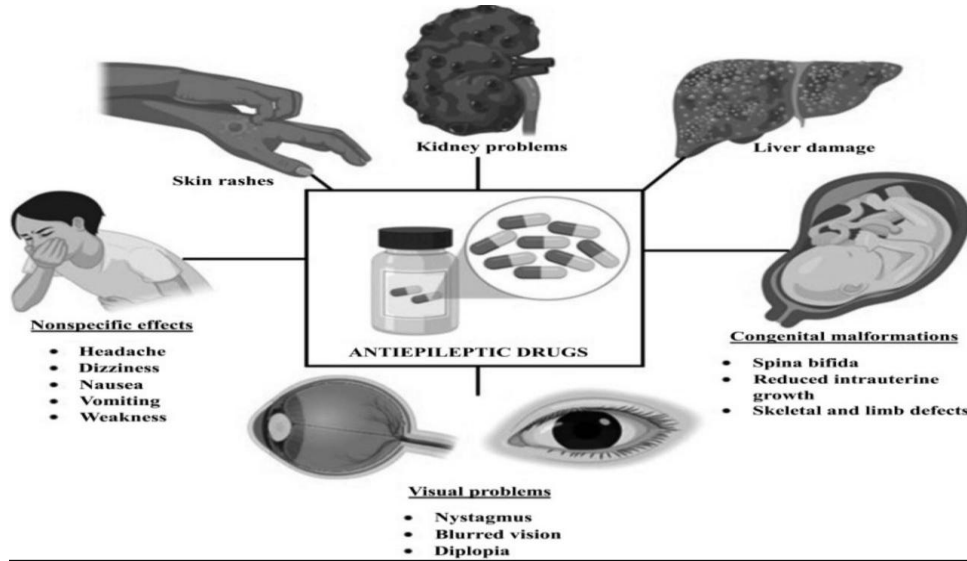
5. **التأثيرات الجانبية لمضادات الاختلاج:** قد يصاب بعض المرضى بالعديد من الآثار الجانبية والتي

قد تؤدي إلى وقف العلاج وتدهور إضافي في نوعية الحياة، ومن هذه التأثيرات (أذية كبدية-التهاب

بنكرياس-صداع-غثيان-دوخة) بالإضافة إلى شذوذات مخبرية والتي تسببها خاصةً الأدوية المحفزة

للأنزيم مثل الفينيتوين والفينوباربيتال والكاربامازيبين ومن هذه الشذوذات:

- نقص صفيحات.
- فقر دم.
- فرط شحميات الدم.
- انخفاض حمض الفوليك.
- انخفاض فيتامين B12.
- فرط هوموسيستئين الدم^[17].
- عوز فيتامين D.



الصورة (4): التأثيرات الجانبية لمضادات الاختلاج.

• فشل المعالجة الدوائية: يحقق معظم الأطفال المصابين بالصرع تحكماً جيداً في ضبط النوبات

من خلال العلاج الأحادي أو العلاج المتعدد بمضادات الاختلاج، لكن بعضهم يكون مقاوماً للعلاج على الرغم من تعدد الأدوية، غالباً ما يظهر فشل العلاج الدوائي في وقت مبكر من مسار الخطة العلاجية، وفي هذه الحالات تكون الإحالة إلى مركز الصرع Comprehensive epilepsy center مناسبة لاستكشاف خيارات علاجية إضافية، ومنها:

✓ الحمية الكيتونية Ketogenic dietary therapy : لقد أثبتت هذه الحمية فعالية

كبيرة في علاج بعض حالات الصرع المعند على المعالجة الدوائية؛ إذ تحدث انخفاضاً في النوبات بنسبة تزيد عن 50% في نحو 38-60% من المرضى بغض النظر عن العمر، وتعتبر الحمية الكيتونية خياراً علاجياً جيداً عند المرضى الذين فشلوا في الاستجابة على المعالجة الدوائية بدوائين على الأقل، والنظام الغذائي الكيتوني هو عبارة عن نظام غني بالدهون مع محتوى بروتيني كافٍ (1غرام/كغ) ومحتوى منخفض من الكربوهيدرات، يحدث هذا النظام تغيرات استقلابية في الجسم في كل من الغلوكوز والغلوكاغون والأنسولين والحموض الدسمة الحرة مرتبطة بحالة الجوع في غضون ساعات من بدء النظام الغذائي بآلية متعددة العوامل^[18]، ومن الحالات المرضية التي يمكن تطبيق هذا النظام الغذائي فيها:

• متلازمة Doose

• متلازمة Dravet

• متلازمة Lennox Gastaut

• متلازمة Landau-kleffner

• متلازمة West

وتتم مراقبة المرضى عن كثب لتعديل أدوية KDT ومضادات الاختلاج إذا لزم

الأمر لتحسين السيطرة على النوبات وتقليل الآثار الجانبية الضارة، ومن الآثار الجانبية

الهامة لKDT (نقص سكر الدم - إمساك - إسهال - غثيان - إقياء - عوز كارنيتين - فشل نمو - حصيات كلوية)^[19]، وعادةً ما تظهر فعالية KDT في الأشهر الثلاثة الأولى من بدء الحمية؛ فإذا تم تحقيق السيطرة على النوبات يمكن سحب مضادات الاختلاج عندها بالتدريج، ويعتبر العلاج ب KDT فاشلاً بعد مرور ثلاثة أشهر على العلاج دون تحقيق فائدة سريرية لذلك يوصى بالتوقف عن المعالجة ب KDT بعد استخدامه مدة 3 أشهر على الأقل دون فائدة، ولا يجب أن تزيد هذه المدة عن عامين في حال الاستجابة، إذ توقف الحمية بعدها تدريجياً.

✓ **جراحة الصرع Surgical epilepsy:** ينبغي التوجه لجراحة الصرع بغض النظر عن العمر عند الأطفال الذين يعانون من نوبات مستمرة معندة على العلاج الدوائي، والتي لها تأثير سلبي في حياة الطفل؛ إذ يتداخل ذلك مع نموه المعرفي والنفسي، ويُخصص نوع الجراحة التي يكون الطفل مؤهلاً لها بناءً على تقييم شامل الصرع (فحص سريري - اختبار عصبي نفسي - تخطيط كهربائي الدماغ - تصوير رنين مغناطيسي بالإضافة إلى تقنيات تصوير متقدمة أخرى) لتحديد المنطقة المولدة للصرع وتحديد مدى إمكانية استئصالها بأمان، ومن الحالات المرشحة:

- Rasmussen disease
- Sturge weber syndrome
- Polymicrogyria

✓ **تحفيز العصب المبهم Vagus nerve stimulation therapy:** يعدّ خياراً علاجياً

لمرضى الصرع المعند دوائياً، والذين يكونون غير مرشحين لجراحة الصرع بالإضافة إلى أولئك الذين يختارون عدم الخضوع للجراحة أو الذين استمرت نوباتهم بعد جراحة الصرع. VNS هو عبارة عن جهاز يعمل بالبطارية يشبه جهاز تنظيم ضربات القلب، حيث يتم وضع خيوط التحفيز جراحياً حول العصب المبهم الأيسر في غمد الشريان السباتي؛ إذ يلعب هذا دوراً هاماً في ضبط نوب الاختلاج.

الفصل الثامن-نكس الاختلاجات وعوامل الخطورة المتعلقة بها:

يميل الإنذار على المدى الطويل لتوقف نوب الاختلاج عند الأطفال أفضل من البالغين ولاسيما إذا لم¹، في إحدى الدراسات تم ضبط النوب بشكل تام²⁰ يكن هناك أي أذية بؤرية في الجهاز العصبي المركزي¹ دون نكس عند نصف الأطفال المصابين بالصرع دون ترافق مع متلازمة صرعية، مع ذلك تقدر نسبة نكس الاختلاجات عند مرضى الصرع بعد تحقيق فترة خالية من الاختلاج مدة 2 سنة على الأقل بنحو 30-40%؛ حيث أثبتت الدراسات أن التوقف المبكر قبل عامين من العلاج بمضادات الاختلاج يترافق مع زيادة خطر¹، خاصة عند الأطفال المصابين بالصرع البؤري أو الذين لديهم موجودات شاذة على تخطيط²¹ حدوث النكس¹ كهربائية الدماغ، ارتبطت الفترات الأطول الخالية من النوبات بحدوث نكس أقل قليلاً، لذلك فإن فترات سنوات غير مضمونة للحد من النكس، وحسب الدراسات المجراة سابقاً تمّ المراقبة الأطول أكثر من 2-3¹، وهي²² تحديد عوامل عدة تشير لزيادة احتمال حدوث نوبات متكررة بعد التوقف عن العلاج¹

➤ وجود شذوذ حركي أو اضطراب معرفي.

➤ موجودات تخطيط كهربائية الدماغ: لوحظ معدل نكس أعلى في المرضى الذين لديهم

موجودات EEG شاذة قبل سحب العلاج الدوائي، حيث يرفع ذلك من نسبة النكس إلى

41% خلال السنة الأولى من سحب العلاج و56% خلال الـ3 سنوات القادمة، لذلك يفضل

إجراء EEG في هذه الحالة بعد سحب الأدوية للمتابعة^[23].

➤ الشذوذات البنيوية في موجودات تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي: حيث يعد وجود

نتائج غير طبيعية في MRI BRAIN (أورام الدماغ-تشوهات الدماغ-الضمور الدماغية)

عامل خطر هام لنكس النوب بعد سحب العلاج.

➤ فترة العلاج القصيرة: إذ تلعب مدة العلاج القصيرة من 6-12 شهراً عامل خطر هام

لحدوث النكس.

➤ المشاركة الدوائية: باستخدام أكثر من مضاد اختلاج في العلاج.

➤ **عمر البدء المتأخر للصرع:** إذ يكون معدل النكس بعد سحب العلاج الدوائي أقل عند

المرضى الذين بدأت عندهم النوب في مرحلة الطفولة مقارنة بمرحلة البلوغ والمراهقة.

➤ **متلازمات الصرع المجهولة:** تختلف نتائج سحب الأدوية المضادة للاختلاج اختلافاً كبيراً

عند المرضى الذين يعانون من متلازمات صرعية؛ إذ تكون مخاطر النكس أقل عند الأطفال

الذين يعانون من متلازمات الصرع الحميد (صرع الغياب الطفلي-الصرع الرولاندي

الحميد) مقارنة بالمرضى الذين يعانون من (صرع الغياب الشبابي-الصرع الرمعي العضلي

الشبابي)؛ إذ يكون معدل النكس عندهم أعلى.

➤ **نمط النوبة السريري:** إذ يلعب الصرع البؤري عامل خطر هام للنكس مع أو دون نوبات

معجمة مقارنة بالصرع المعمم.

➤ **قصة عائلية للصرع.**

حول سحب مضادات 2021 وحسب توصيات الأكاديمية الأمريكية لطب الأعصاب

الاختلاج، والتي توصلت للاستنتاجات الآتية:

➤ لا يوجد خطر في تكرار النوبات عند المرضى الذين حققوا فترة 2 سنة خالية من الاختلاج

مقارنة مع الذين حققوا فترة غياب تتجاوز 4 سنوات.

➤ لا يؤدي سحب العلاج النموذجي بمضادات الاختلاج إلى زيادة خطر تكرار النوبات.

➤ إذا لم يظهر EEG نشاط صرعي قبل سحب الدواء، يمكن تقديم فترة سحب الدواء بمعدل لا

يزيد عن 25% كل 10-14 يوماً.

الفصل التاسع-مضاعفات الصرع واضطرابات السلوك المرافقة:

قد يعاني الأطفال المصابون بالصرع من مشاكل نفسية وسلوكية ومعرفية واجتماعية ناجمة عن نوباتهم أو عن مرضهم العصبي المزمن بغض النظر عن النوبات ومن هذه الاضطرابات:

1. **الاكتئاب والقلق:** ينتشر كل من الاكتئاب والقلق بشكل أكبر عند الأطفال المصابين بالصرع

مقارنةً بعموم السكان، ويقدر معدل الانتشار ب 12-14%، وهذا الخطر من المحتمل أن تشاركه

جميع مضادات الاختلاج، لذلك يجب مراقبة المرضى الذين يتناولون مضادات الصرع بانتظام

لمراقبة ظهور أي أفكار انتحارية أو اكتئاب^[24].

2. **فرط النشاط قلة الانتباه ADHD:** وللتعرف على اضطرابات فرط النشاط قلة الانتباه عند

الأطفال المصابين بالصرع أمر هام، وذلك لارتباطه بانخفاض جودة الحياة المرتبطة بالصحة

العامة لدى أطفال الصرع، لذلك توصي الرابطة الدولية لمكافحة الصرع ILAE بالفحص

السنوي لاضطرابات Adhd عند الأطفال بدءاً من سن السادسة أو عند تشخيص الصرع، مع

إعادة التقييم بعد تغيير مضاد الاختلاج^[25].

3. **اضطرابات النوم:** تعد اضطرابات النوم أكثر شيوعاً عند الأطفال المصابين بالصرع مقارنة

بالأطفال الطبيعيين، حتى بين أولئك الذين لا يعانون من نوبات صرع ليلية، ويمكن أن يكون

لبعض مضادات الاختلاج تأثير ضار على النوم بما في ذلك الفينوباربیتال والفينيتوئين

وفالبروات الصوديوم.

4. **صحة العظام:** ترتبط أدوية الصرع بآثار ضارة على صحة العظام؛ لذلك تعتبر مكملات

الكالسيوم وفيتامين D من التدخلات منخفضة المخاطر المقترحة للأطفال الذين يتلقون علاج

طويل الأمد.

5. الإصابات الرضية والوفيات: يتعرض الأطفال المصابون بالصرع لخطر متزايد للإصابات

غير المميتة وكذلك خطر الوفاة المبكرة مقارنة بالأطفال غير المصابين بالصرع، تشمل الأسباب

المهمة للوفاة التي تُعزى مباشرةً للصرع الحالة الصرعية والموت المفاجئ في الصرع^[26].

6. الموت المفاجئ غير المتوقع عند مرضى الصرع Sudden unexpected death of epilepsy

:epilepsy

تحدث الوفاة المفاجئة غير المتوقعة عند مرضى الصرع بنسبة 2-18% من إجمالي الوفيات عند

¹؛ إذ يقدر معدل الإصابة بنسبة 0.1-0.2 من أصل²⁷ المرضى وتشكل نسبة أعلى عند الأطفال¹

هو نوبات الصرع SUDEP طفل بالسنة مصاب بالصرع، ويعد أهم عامل خطر لحدوث 1000

المعممة المقوية الرمعية؛ إذ أنَّ معظم الحالات تحدث في سياق النوبة مع وجود عوامل فيزيولوجية

¹،²⁸ مرضية أخرى (اضطراب نظم القلب-صعوبات تنفس محرضة بالنوبة-الاكتئاب العصبي)

وتلعب الوراثة دوراً هاماً في حدوث الموت المفاجئ لذلك يجب تقييم مخطط كهربائية القلب

عند مرضى الصرع، حيث له دوراً مهماً في التقييم الأولي وكذلك تشخيص النوبة، فوجود ECG

المطولة قد يشير إلى استعداد وراثي لاضطراب نظم القلب وهذا يعطي فرصة للمتابعة والوقاية QT

¹، ومع ذلك لا توجد إستراتيجيات واضحة أثبتت قدرتها على الحد من مخاطر الموت²⁹ فيما بعد¹

المفاجئ، إذ يوصى بشكل عام بالسيطرة المطلقة على النوبات والالتزام بالمعالجة الدوائية والنظر في

الوقت المناسب لإجراء جراحة الصرع في الحالات المعنّدة على العلاج الدوائي.

الجزء الثاني

(منهج البحث وإجراءاته-الدراسة العملية)

الفصل الأول- مواد وطرائق البحث (MATERIALS AND METHODS):

1. تصميم البحث:

عبارة عن دراسة حشدية راجعة مستقبلية.

2. مكان البحث وزمانه:

الإسعاف والعيادات والإقامة المؤقتة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق. في الفترة الممتدة من بداية شهر حزيران لعام 2019 وحتى نهاية شهر كانون الثاني لعام 2021.

3. جمهرة البحث:

جميع الأطفال المراجعين لمشفى الأطفال الجامعي بدمشق والعيادة العصبية المشخص لهم صرع، وذلك بعد سحب مضادات الاختلاج مع مراعاة معايير الإدخال والاستبعاد التالية:

■ معايير الإدخال:

جميع الأطفال من عمر شهر حتى عمر ال 13 سنة المشخص لهم صرع بناءً على القصة المرضية والموجودات السريرية والدراسة الشعاعية، وذلك بعد سحب مضادات الاختلاج الفموية تدريجياً وتحقيق فترة خالية من الاختلاجات مدة سنتين على الأقل، وكذلك أخذ الموافقة المستنيرة لأهل الطفل أو أوصيائه.

■ معايير الاستبعاد:

مرضى الآفات الاستقلابية والمرضى غير الملتزمين بالعلاج والمدة الزمنية اللازمة وكذلك المرضى الذين تم سحب العلاج لديهم بشكل مفاجئ.

4. عينة البحث:

شملت عينة البحث 61 طفلاً من مرضى الصرع الذين تم تشخيصهم حسب الموجودات السريرية والشعاعية وعلاجهم بمضادات اختلاج فموية لمدة سنتين على الأقل، مع ضبط سريري لنوب الاختلاج خلال هذه المدة ثم سحب تدريجي للعلاج بعدها.

5. طريقة البحث:

تمّت متابعة الأطفال المشخص لديهم صرع سابقاً بعد سحب المعالجة الدوائية بمضادات الاختلاج تدريجياً وتحقيق فترة خالية من الاختلاجات مدة سنتين على الأقل، حيث تمّ جمع العينات وتصنيفها ضمن مجموعات اعتماداً على العوامل التالية:

- ✓ عمر الطفل عند بدء الاختلاج.
- ✓ موجودات تخطيط كهربائية الدماغ عند بدء الاختلاج وقبل سحب الدواء.
- ✓ العامل المسبب للاختلاج إن وجد.
- ✓ نمط الاختلاج السريري (بؤري- معمم- المتلازمة الصرعية)
- ✓ عدد مضادات الاختلاج.
- ✓ موجودات مرنان الدماغ الكهربائي.
- ✓ المدة الزمنية التي تم السيطرة فيها على الاختلاج.
- ✓ وجود قصة عائلية للصرع.
- ✓ وجود قصة تأخر تطور روحي حركي.
- ✓ زمن النكس بعد سحب الأدوية في حال حدوثه.

6. الدراسة الإحصائية:

تمّت الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج Statistical Package for Social Sciences (SPSS) رقم (25)، وذلك بعد أن تمّت معالجة البيانات باستخدام برنامج Microsoft Excel 2019. وقد استعرضت الإحصائيات الوصفية للمتغيرات الكمية على شكل المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى، وللمتغيرات الكيفية على شكل نسب مئوية، وأجريت الاختبارات الإحصائية الموافقة لكل متغير عند الحاجة لذلك؛ إذ تم اللجوء لاختبار Student t-test لمقارنة المتوسطات الحسابية للمتغيرات الكمية،

وتم اللجوء لاختبار Chi square test لمقارنة المتغيرات مع اعتبار الفروق الإحصائية ذات قيمة هامة إحصائياً عندما تكون قيمة $p\text{-value} < 0.05$.

7. الاعتبارات الأخلاقية والموافقة المستنيرة:

نفذت الدراسة دون التسبب بأي أذية للمرضى المشاركين في الدراسة، مع سرية جمع المعلومات وأخذ الموافقة المكتوبة على المشاركة. وبالنسبة لأهالي الأطفال الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، شُرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم بحضور فرد من أفراد عائلتهم. الشفعية

الفصل الثاني-النتائج (RESULTS):

شملت الدراسة 61 مريضاً مشخصاً لهم صرع وتطبق عليهم معايير الاشتمال السابقة؛ إذ بلغ عدد حالات النكس 27 مريضاً، وتم تقسيمها ضمن مجموعات حسب عوامل الخطورة.

الإحصاء الوصفي:

• توزيع العينة حسب الجنس:

الجدول (5): توزيع أفراد عينة الدراسة حسب الجنس

الجنس	العدد	النسبة
ذكور	28	45.9%
إناث	33	54.1%
المجموع	61	100%

54.1% بنسبة 33 وعدد الإناث 45.9% مريض بنسبة 28 بلغ عدد الذكور.

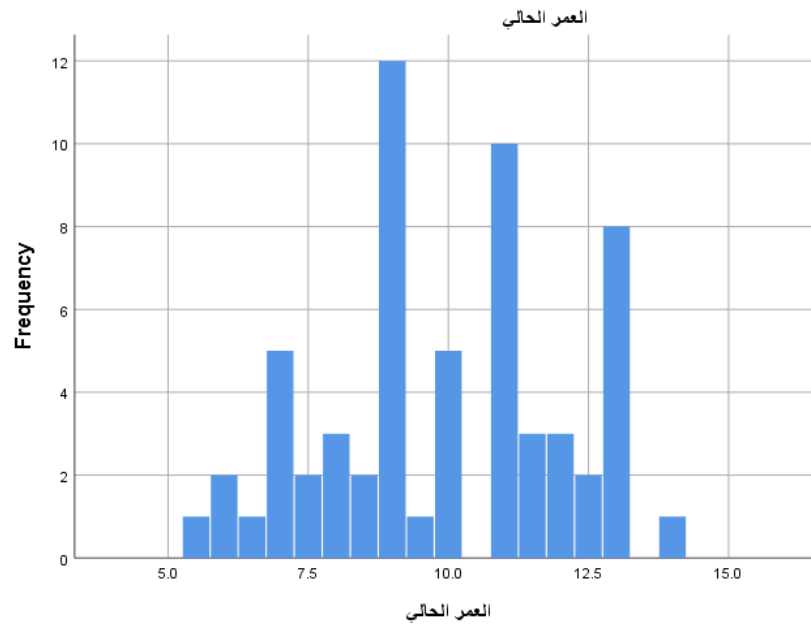
• توزيع العينة حسب العمر:

الجدول (6): توزيع أفراد عينة الدراسة حسب العمر

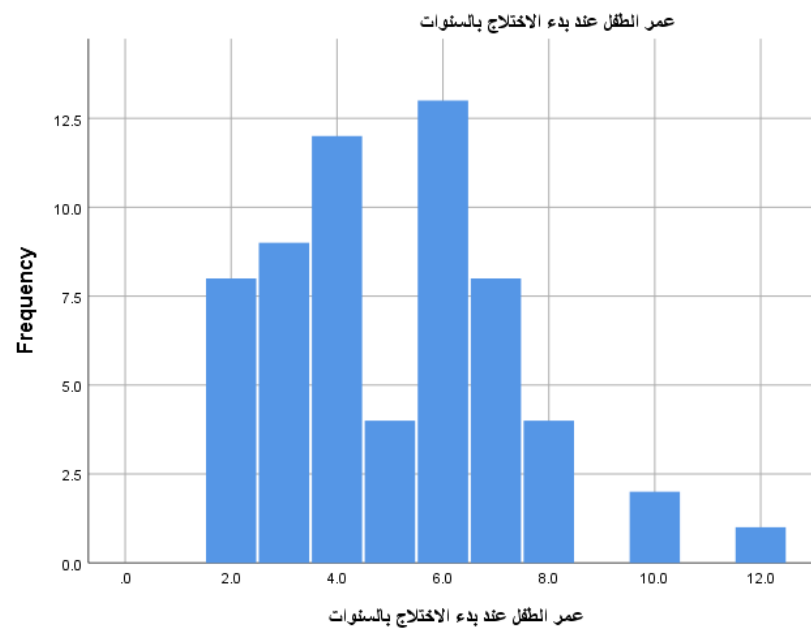
	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أصغر قيمة	أكبر قيمة
العمر الحالي	9.93	2.16	5.5	14
العمر عند بدء الاختلاج	4.98	2.25	2	12

سنة، في 14 و 5.5 سنة، وتراوحت الأعمار بين 9.93 ± 2.16 بلغ متوسط العمر الحالي للمرضى

سنة. 12 و 2 سنة، وتراوحت أعمار البدء بين 4.98 ± 2.25 حين بلغ متوسط العمر عند بدء الاختلاج



مخطط (1): المدرج التكراري للعمر الحالي عند المرضى



مخطط (2): المدرج التكراري لعمر المرضى عند بدء الاختلاج

تم تقسيم العينة إلى فئتين حسب العمر عند بدء الاختلاج:

الجدول (7): توزيع العينة حسب عمر الطفل عند بدء الاختلاج

عمر الطفل عند بدء الاختلاج	العدد	النسبة
من 2 ل 5 سنوات	33	54.1%
أكبر من 5 سنوات	28	45.9%
المجموع	61	100%

• توزيع العينة حسب موجودات تخطيط كهربائية الدماغ عند بدء الاختلاج:

الجدول (8): توزيع أفراد عينة الدراسة حسب موجودات تخطيط كهربائية الدماغ عند بدء الاختلاج

موجودات تخطيط كهربائية الدماغ عند بدء الاختلاج	العدد	النسبة
طبيعية	6	9.8%
شاذة	52	85.2%
لم يُجرَ	3	4.9%
المجموع	61	100%

حيث تم إجراء تخطيط كهربائية الدماغ عند بدء الاختلاج ل 58 مريضاً فقط كما هو مبين بالجدول

السابق، وكان هنالك 3 مرضى لم يُجرَ لهم تخطيط دماغ (بنسبة 4.9%).

وبلغ عدد حالات الموجودات الشاذة 52 حالة بنسبة 85.2% وعدد الموجودات الطبيعية 6 حالات

فقط بنسبة 9.8%.

وتوزعت هذه الحالات الشاذة كما في الجدول التالي:

الجدول (9): توزيع العينة حسب الموجودات الشاذة بالتخطيط عند بدء الاختلاج

النسبة	العدد	الموجودات الشاذة عند بدء الاختلاج
5.8%	3	انفراغات جبهية
11.5%	6	انفراغات جدارية
7.7%	4	انفراغات جدارية قفوية
9.6%	5	انفراغات صدغية
11.5%	6	انفراغات صدغية مركزية
21.2%	11	انفراغات قفوية
1.9%	1	انفراغات قفوية + صدغية مركزية
1.9%	1	انفراغات مركزية
19.2%	10	انفراغات معممة
9.6%	5	بطء نظم معمم
100%	52	المجموع

كانت النسبة الأعلى من الانفراغات الشاذة في التخطيط عند بدء الاختلاج للانفراغات القفوية عند 11 مريض من أصل 52 بنسبة 21.2%.

• توزيع العينة حسب نمط الاختلاج السريري:

الجدول (10): توزيع أفراد عينة الدراسة حسب نمط الاختلاج السريري

النسبة	العدد	نمط الاختلاج السريري
50.8%	31	بؤري
49.2%	30	معمم
100%	61	المجموع

يبين الجدول السابق أن عدد حالات النمط البؤري 31 حالة بنسبة 50.8% وعدد حالات النمط المعمم 30 حالة بنسبة 49.2%.

• توزيع العينة حسب العامل المسبب للاختلاج:

الجدول (11): توزيع أفراد عينة الدراسة حسب العامل المسبب للاختلاج

النسبة	العدد	العامل المسبب للاختلاج
1.6%	1	اختلاج حروري
1.6%	1	التهاب دماغ مناعي ذاتي
1.6%	1	التهاب سحايا فيروسي
3.3%	2	رض على الرأس
1.6%	1	صغر رأس
1.6%	1	نقص أكسجة
88.5%	54	مجهول
100%	61	المجموع

• توزيع العينة حسب عدد مضادات الاختلاج:

الجدول (12): توزيع أفراد عينة الدراسة حسب عدد مضادات الاختلاج

عدد مضادات الاختلاج	العدد	النسبة
1	45	73.8%
2	15	24.6%
3	1	1.6%
المجموع	61	100%

ويبين الجدول (12) أنَّ النسبة الأعلى من الأطفال في دراستنا تناولوا مضاد اختلاج واحد 45 مريضاً بنسبة 73.8%، و 15 مريضاً تناولوا مضادين اختلاج بنسبة 24.6% ومريض واحد تناول ثلاثة مضادات اختلاج بنسبة 1.6%.

• توزيع العينة حسب موجودات رنين الدماغ المغناطيسي:

الجدول (13): توزيع أفراد عينة الدراسة حسب موجودات رنين الدماغ المغناطيسي

MRI BRAIN موجودات	العدد	النسبة
طبيعية	49	80.3%
شاذة	4	6.6%
لم يُجرَ	8	13.1%
المجموع	61	100%

تمَّ إجراء رنين دماغ مغناطيسي ل 53 مريضاً (86.9%)، في حين لم يُجرَ على 8 مرضى (13.1%)، إذ بلغ عدد الموجودات الشاذة 4 حالات فقط بنسبة 6.6% والباقي طبيعي 49 حالة بنسبة 80.3%.

• توزيع العينة حسب المدة الزمنية التي تم السيطرة فيها على الاختلاج:

الجدول (14): توزيع أفراد عينة الدراسة حسب المدة الزمنية التي تم السيطرة فيها على الاختلاج

أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	المدة الزمنية التي تم السيطرة فيها على الاختلاج (بالسنوات)
4	2	0.67	2.46	

بلغ متوسط المدة الزمنية للسيطرة على الاختلاج 2.46 ± 0.67 سنة، وتراوحت المدة بين 2 و4 سنوات.

• توزيع العينة حسب وجود قصة عائلية للصرع:

الجدول (15): توزيع أفراد عينة الدراسة حسب وجود قصة عائلية للصرع

النسبة	العدد	قصة عائلية للصرع
63.9%	39	لا يوجد
36.1%	22	يوجد
100%	61	المجموع

يبين الجدول السابق أن عدد الحالات التي وُجد فيها قصة عائلية للصرع في دراستنا كان 22 حالة بنسبة

36.1%.

• توزيع العينة حسب وجود تأخر تطور روعي حركي:

الجدول (16): توزيع أفراد عينة الدراسة حسب وجود تأخر تطور روعي حركي

النسبة	العدد	تأخر تطور روعي حركي
91.8%	56	تطور روعي حركي طبيعي
8.2%	5	تأخر تطور روعي حركي
100%	61	المجموع

بلغ عدد الحالات التي يوجد فيها تأخر تطور روعي حركي 5 حالات بنسبة 8.2%.

• توزيع العينة حسب موجودات تخطيط كهربائية الدماغ قبل سحب الأدوية:

الجدول (17): توزيع أفراد عينة الدراسة حسب موجودات تخطيط كهربائية الدماغ قبل سحب الأدوية

النسبة	العدد	موجودات تخطيط كهربائية الدماغ قبل سحب الأدوية
54.1%	33	طبيعية
45.9%	28	شاذة
100%	61	المجموع

بلغ عدد الحالات التي يوجد فيها موجودات شاذة بالتخطيط قبل سحب الأدوية 28 حالة بنسبة

45.9% وعدد الحالات التي موجوداتها كانت طبيعية 33 حالة بنسبة 54.1%.

وتوزعت هذه الحالات الشاذة كما في الجدول التالي:

الجدول (18): موجودات تخطيط كهربائية الدماغ الشاذة قبل سحب الأدوية:

النسبة	العدد	الموجودات الشاذة قبل سحب الأدوية
3.6%	1	انفراغات جبهية
3.6%	1	انفراغات جدارية قفوية
3.6%	1	انفراغات جدارية
17.9%	5	انفراغات صدغية
14.3%	4	انفراغات صدغية مركزية
50%	14	انفراغات قفوية
7.1%	2	انفراغات معممة
100%	28	المجموع

يبين الجدول السابق أن النسبة الأعلى كانت للانفراغات القفوية يليها الصدغية ثم الصدغية المركزية.

• توزيع العينة حسب وجود نكس:

الجدول (19): توزيع أفراد عينة الدراسة حسب وجود النكس

النسبة	العدد	النكس
55.7%	34	لا يوجد
44.3%	27	يوجد
100%	61	المجموع

بلغ عدد الحالات التي نكست في دراستنا 27 حالة بنسبة 44.3%.

• توزيع مرضى النكس حسب زمن النكس بعد سحب الأدوية:

الجدول (20): توزيع مرضى النكس حسب زمن النكس بعد سحب الأدوية

النسبة	العدد	زمن النكس بعد سحب الأدوية
55.6%	15	من 1 ل 6 أشهر
44.4%	12	أكثر من 6 أشهر
100%	27	المجموع

بلغ عدد الحالات التي حدث فيها النكس خلال أول 6 أشهر بعد سحب العلاج 15 حالة بنسبة 55.6% في حين نكست النسبة الأقل من الحالات 44.4% بعد 6 أشهر من سحب العلاج.

الإحصاء الاستدلالي:

دراسة عوامل خطورة حدوث النكس:

• دراسة علاقة النكس مع الجنس:

الجدول (21): دراسة علاقة حدوث النكس مع الجنس

الجنس / النكس	لا يوجد	يوجد	المجموع
ذكور	17 (60.7%)	11 (39.3%)	28 (100%)
إناث	17 (51.5%)	16 (48.5%)	33 (100%)
المجموع	34 (55.7%)	27 (44.3%)	61 (100%)

كانت نسبة النكس عند الإناث (48.5%) أكبر منها عند الذكور (39.3%)، ولمعرفة الأهمية

الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square حيث:

$$P\text{-value} = 0.471 > 0.05$$

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين، أي لا يوجد تأثير هام للجنس على النكس.

$$\text{Odd ratio (with 95\% CI)} = 1.46 (0.52 - 4.04)$$

أي إذا كان الجنس أنثى يزداد رجحان حدوث نكس 1.46 مرة مقارنة بالذكور، لكن بقيمة غير هامة

إحصائياً.

• دراسة علاقة النكس مع العمر الحالي:

الجدول (22): دراسة علاقة النكس مع العمر الحالي

العمر الحالي	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
لا يوجد نكس	34	9.63	2.01
يوجد نكس	27	10.32	2.32

كان متوسط عمر مرضى النكس (10.32) أكبر منه عند عدم حدوث نكس (9.63) , ولمعرفة

الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار Independent Samples T-test حيث:

$$P\text{-value} = 0.223 > 0.05$$

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في العمر بين المجموعتين، أي لا يوجد تأثير للعمر الحالي على النكس.

$$\text{Odd ratio (with 95\% CI)} = 1.16 (0.91 - 1.48)$$

أي مع كل تقدم في العمر سنة واحدة يزداد رجحان حدوث نكس 1.16 مرة، لكن بقيمة غير هامة إحصائياً.

• دراسة علاقة النكس مع عمر الطفل عند بدء الاختلاج:

الجدول (23): دراسة علاقة النكس مع عمر الطفل عند بدء الاختلاج

عمر بدء الاختلاج / النكس	لا يوجد	يوجد	المجموع
من 2 ل 5 سنوات	21 (63.6%)	12 (36.4%)	33 (100%)
أكبر من 5 سنوات	13 (46.4%)	15 (53.6%)	28 (100%)
المجموع	34 (55.7%)	27 (44.3%)	61 (100%)

كانت نسبة النكس عند عمر البدء الأكبر من 5 سنوات (53.6%) أكبر منها عند عمر البدء الأقل من 5 سنوات (36.4%) ، ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار Pearson Chi-Square:

$$P\text{-value} = 0.178 > 0.05$$

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين، أي لا يوجد تأثير هام لعمر بدء الاختلاج على النكس.

$$\text{Odd ratio (with 95\% CI)} = 2.02 (0.72 - 5.64)$$

أي إذا كان عمر بدء الاختلاج أكبر من 5 سنوات يزداد رجحان حدوث نكس 2.02 مرة مقارنة بعمر البدء الأقل من 5 سنوات، لكن بقيمة غير هامة إحصائياً.

• دراسة علاقة النكس مع موجودات تخطيط كهربائية الدماغ عند بدء الاختلاج:

الجدول (24): دراسة علاقة النكس مع موجودات تخطيط كهربائية الدماغ عند بدء الاختلاج

المجموع	يوجد	لا يوجد	موجودات تخطيط الدماغ عند بدء الاختلاج / النكس
6 (100%)	1 (16.7%)	5 (83.3%)	طبيعية
52 (100%)	24 (46.2%)	28 (53.8%)	شاذة
58 (100%)	25 (43.1%)	33 (56.9%)	المجموع

كانت نسبة النكس عند وجود موجودات شاذة في تخطيط الدماغ عند بدء الاختلاج (46.2%) أكبر منها عند

الموجودات الطبيعية (16.7%) ، ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار Pearson Chi-Square:

Square

$$P\text{-value} = 0.222 > 0.05$$

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين، أي لا يوجد تأثير هام لموجودات تخطيط

كهربائية الدماغ عند بدء الاختلاج على النكس.

$$\text{Odd ratio (with 95\% CI)} = 4.29 (0.47 - 39.27)$$

أي عند وجود موجودات شاذة في تخطيط كهربائية الدماغ عند بدء الاختلاج يزداد رجحان حدوث

نكس 4.29 مرة، لكن بقيمة غير هامة إحصائياً.

وتوزعت نسبة النكس حسب الموجودات الشاذة كما يلي:

الجدول (25): دراسة نسبة النكس حسب الموجودات الشاذة بالتخطيط عند بدء الاختلاج

موجودات EEG الشاذة عند بدء الاختلاج	لا يوجد	يوجد	المجموع
انفراغات جبهية	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (100%)
انفراغات جدارية	4 (66.7%)	2 (33.3%)	6 (100%)
انفراغات جدارية قفوية	4 (100%)	0 (0%)	4 (100%)
انفراغات صدغية	3 (60%)	2 (40%)	5 (100%)
انفراغات صدغية مركزية	4 (66.7%)	2 (33.3%)	6 (100%)
انفراغات قفوية	1 (9.1%)	10 (90.9%)	11 (100%)
انفراغات قفوية + صدغية مركزية	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
انفراغات مركزية	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
انفراغات معممة	6 (60%)	4 (40%)	10 (100%)
بطء نظم معمم	3 (60%)	2 (40%)	5 (100%)
المجموع	28 (53.8%)	24 (46.2%)	52 (100%)

يبين الجدول السابق أنَّ النسبة الأعلى للنكس كانت في الانفراغات القفوية والانفراغات الصدغية المركزية.

• دراسة علاقة النكس مع نمط الاختلاج السريري:

الجدول (26): دراسة علاقة النكس مع نمط الاختلاج السريري

نمط الاختلاج السريري / النكس	لا يوجد	يوجد	المجموع
بؤري	14 (45.2%)	17 (54.8%)	31 (100%)
معمم	20 (66.7%)	10 (33.3%)	30 (100%)
المجموع	34 (55.7%)	27 (44.3%)	61 (100%)

كانت نسبة النكس عند حالات الاختلاج البؤري (54.8%) أكبر منها عند حالات الاختلاج المعمم

(33.3%) , ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار Pearson Chi-Square:

$$P\text{-value} = 0.091 > 0.05$$

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين، أي لا يوجد تأثير هام لنمط الاختلاج السريري على النكس.

$$\text{Odd ratio (with 95\% CI)} = 2.43 (0.86 - 6.85)$$

أي إذا كان نمط الاختلاج بؤري يزداد رجحان حدوث نكس 2.43 مرة مقارنة بالنمط المعمم، لكن

بقيمة غير هامة إحصائياً.

• دراسة علاقة النكس مع عدد مضادات الاختلاج:

الجدول (27): دراسة علاقة النكس مع عدد مضادات الاختلاج

عدد مضادات الاختلاج / النكس	لا يوجد	يوجد	المجموع
1	23 (51.1%)	22 (48.9%)	45 (100%)
2 أو 3	11 (68.8%)	5 (31.3%)	16 (100%)
المجموع	34 (55.7%)	27 (44.3%)	61 (100%)

كانت نسبة النكس عند وجود مضاد اختلاج واحد (48.9%) أكبر منها عند وجود مضادين أو 3

(31.3%) , ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار Pearson Chi-Square:

$$P\text{-value} = 0.222 > 0.05$$

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين، أي لا يوجد تأثير هام لعدد مضادات الاختلاج

على النكس.

• دراسة علاقة النكس مع موجودات رنين الدماغ المغناطيسي:

الجدول (28): دراسة علاقة النكس مع موجودات رنين الدماغ المغناطيسي

موجودات رنين الدماغ المغناطيسي / النكس	لا يوجد	يوجد	المجموع
طبيعية	29 (59.2%)	20 (40.8%)	49 (100%)
شاذة	0 (0%)	4 (100%)	4 (100%)
المجموع	29 (54.7%)	24 (45.3%)	53 (100%)

كانت نسبة النكس عند وجود موجودات شاذة في رنين الدماغ المغناطيسي (100%) بينما كانت عند

الموجودات الطبيعية (40.8%) , ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار Pearson Chi-

:Square

$$P\text{-value} = 0.036 < 0.05$$

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين، أي يوجد تأثير هام لموجودات رنين الدماغ

المغناطيسي على النكس حيث عند وجود موجودات شاذة يزداد حدوث نكس.

• دراسة علاقة النكس مع المدة الزمنية التي تم السيطرة فيها على الاختلاج:

الجدول (29): دراسة علاقة النكس مع المدة الزمنية التي تم السيطرة فيها على الاختلاج

المدة الزمنية التي تم السيطرة فيها على الاختلاج/النكس	لا يوجد	يوجد	المجموع
>3 سنوات	20(51.1%)	19(48.9%)	39(100%)
≤3 سنوات	14(68.8%)	8 (31.3%)	22(100%)
المجموع	34 (55.7%)	27(44.3%)	61(100%)

كانت نسبة النكس عند وجود معالجة بمضادات الاختلاج لمدة زمنية أقل من 3 سنوات (48.9%)

أكبر منها عند وجود معالجة لمدة زمنية 3 سنوات أو أكثر (31.3%) ، ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا

الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square:

$$P\text{-value} = 0.222 > 0.05$$

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في المدة الزمنية التي تم السيطرة فيها على الاختلاج بين

المجموعتين، أي لا يوجد تأثير هام للمدة الزمنية التي تم السيطرة فيها على الاختلاج على النكس.

أي مع كل تقدم في المدة الزمنية التي تم السيطرة فيها على الاختلاج سنة واحدة ينقص رجحان

حدوث نكس 0.76 مرة، لكن بقيمة غير هامة إحصائياً

$$\text{Odd ratio (with 95\% CI)} = 0.76 (0.35 - 1.68)$$

• دراسة علاقة النكس مع وجود قصة عائلية للصرع:

الجدول (30): دراسة علاقة النكس مع وجود قصة عائلية للصرع

قصة عائلية للصرع / النكس	لا يوجد	يوجد	المجموع
لا يوجد	22 (56.4%)	17 (43.6%)	39 (100%)
يوجد	12 (54.5%)	10 (45.5%)	22 (100%)
المجموع	34 (55.7%)	27 (44.3%)	61 (100%)

كانت نسبة النكس عند وجود قصة عائلية للصرع (45.5%) أكبر منها عند عدم وجود قصة عائلية

للصرع (43.6%) ، ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار Pearson Chi-Square:

$$P\text{-value} = 0.888 > 0.05$$

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين، أي لا يوجد تأثير هام لوجود قصة عائلية

للصرع على النكس.

$$\text{Odd ratio (with 95\% CI)} = 1.08 (0.38 - 3.09)$$

أي عند وجود قصة عائلية للصرع يزداد رجحان حدوث نكس 1.08 مرة، لكن بقيمة غير هامة

إحصائياً.

• دراسة علاقة النكس مع وجود تأخر تطور روحي حركي:

الجدول (31): دراسة علاقة النكس مع وجود تأخر تطور روحي حركي

تأخر تطور روحي حركي / النكس	لا يوجد	يوجد	المجموع
تطور روحي حركي طبيعي	34 (60.7%)	22 (39.3%)	56 (100%)
تأخر تطور روحي حركي	0 (0%)	5 (100%)	5 (100%)
المجموع	34 (55.7%)	27 (44.3%)	61 (100%)

كانت نسبة النكس عند وجود تأخر تطور روحي حركي (100%) أكبر منها عند عدم وجود تأخر

تطور روحي حركي (39.3%) , ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square:

$$P\text{-value} = 0.014 < 0.05$$

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين، أي يوجد تأثير هام لوجود تأخر تطور روحي

حركي على النكس، إذ يزداد حدوث النكس عند وجوده.

• دراسة علاقة النكس مع موجودات تخطيط كهربائية الدماغ قبل سحب الأدوية:

الجدول (32): دراسة علاقة النكس مع موجودات تخطيط كهربائية الدماغ قبل سحب الأدوية

موجودات تخطيط الدماغ قبل سحب الدواء / النكس	لا يوجد	يوجد	المجموع
طبيعية	25 (75.8%)	8 (24.2%)	33 (100%)
شاذة	9 (32.1%)	19 (67.9%)	28 (100%)
المجموع	34 (55.7%)	27 (44.3%)	61 (100%)

كانت نسبة النكس عند وجود موجودات شاذة في تخطيط الدماغ قبل سحب الدواء (67.9%) أكبر منها

عند الموجودات الطبيعية (24.2%) , ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار Pearson Chi-

:Square

$$P\text{-value} = 0.001 < 0.05$$

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين، أي يوجد تأثير هام لموجودات تخطيط كهربائية

الدماغ قبل سحب الدواء على النكس، حيث وجود موجودات شاذة يزيد من حدوث النكس.

$$\text{Odd ratio (with 95\% CI)} = 6.60 (2.14 - 20.30)$$

أي عند وجود موجودات شاذة في تخطيط كهربائية الدماغ قبل سحب الدواء يزداد رجحان حدوث

نكس 6.60 مرة، وبقيمة هامة إحصائياً.

وتوزعت نسبة النكس حسب الموجودات الشاذة كما يلي:

الجدول (33): دراسة نسبة النكس حسب الموجودات الشاذة في التخطيط قبل سحب الأدوية

موجودات EEG الشاذة قبل سحب الدواء / النكس	لا يوجد	يوجد	المجموع
انفراغات جبهية	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
انفراغات جذارية قفوية	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
انفراغات جذارية	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
انفراغات صدغية	3 (60%)	2 (40%)	5 (100%)
انفراغات صدغية مركزية	1 (25%)	3 (75%)	4 (100%)
انفراغات قفوية	3 (21.4%)	11 (78.6%)	14 (100%)
انفراغات معممة	0 (0%)	2 (100%)	2 (100%)
المجموع	9 (32.1%)	19 (67.9%)	28 (100%)

يبين الجدول السابق أنَّ النسبة الأعلى للنكس كانت في الانفراغات الجبهية والمعممة والقفوية والصدغية المركزية.

الفصل الثالث-المناقشة (DISCUSSION):

يشكل الصرع عائقاً هاماً أمام حياة الطفل المصاب به؛ إذ يأمل أهالي المرضى بعد الالتزام بالعلاج الدوائي لفترة معينة وتحقيق مدة كافية خالية من النوبات، في التوقف عن العلاج لتجنب الآثار الجانبية الضارة له، ومع ذلك فإنَّ سحب الأدوية المضادة للاختلاج له مخاطر معينة يصعب التنبؤ بها.

اعتمدت العديد من الدراسات العالمية السابقة في السنوات الماضية على مجموعات دراسة غير متجانسة حول تحديد عوامل خطورة نكس الصرع عند الأطفال بعد سحب مضادات الاختلاج؛ إذ لا يوجد حتى الآن اتفاق عام على معايير التنبؤ بالإيقاف الآمن لهذه الأدوية، لذلك تمَّ تصميم هذه الدراسة لتحديد مخاطر النكس وعوامل الخطر ذات الصلة بعد سحب مضادات الاختلاج عند الأطفال بهدف توفير مرجع آمن للسحب الدوائي في الممارسة السريرية.

شملت دراستنا (61) طفلاً مشخص له صرع ممّن حققوا معايير الاشتمال السابقة؛ إذ بلغ عدد الذكور 28 بنسبة (45.9) وعدد الإناث (33) بنسبة (54.1)، وكان متوسط عمر المرضى في أثناء إجراء الدراسة (9.9) سنة بانحراف معياري (2016) سنة وتراوحت الأعمار بين (5.5-14) سنة، وكان متوسط عمر المرضى عند بدء الاختلاج (4.98) سنة بانحراف معياري (2.25) سنة وتراوحت الأعمار من (2-12) سنة.

بلغ عدد حالات النكس التي حصلت في أثناء الدراسة 27 حالة بنسبة (44.3%) وهو ما يتوافق مع معظم الدراسات السابقة حيث يتراوح خطر تكرار النكس من (30-56%) حيث كانت نسبة النكس الأعلى عند الإناث (16) حالة بنسبة (48.5%) أكبر منها عند الذكور (11) حالة بنسبة (39.5%) وهذا يتوافق أيضاً مع معظم الدراسات السابقة التي وجدت أنَّ الجنس الأنثوي عامل خطر هام لحدوث النكس، وعلى الرغم من وجود فروق بين الجنسين في دراستنا إلا أنها غير هامة إحصائياً.

حدث النكس في دراستنا في أغلب الحالات في الأشهر الخمسة الأولى بنسبة 55.6% وهو ما يتوافق

مع معظم الدراسات السابقة؛ إذ وجدت دراسات عدة في البحوث الطبية البريطانية أن زيادة مخاطر النكس للصرع عند الأطفال بعد سحب العلاج تقتصر على أول عامين بعد التوقف عن العلاج^[30]، ويعتبر عمر الطفل عند بدء الاختلاج عاملاً تنبؤياً مثيراً للجدل؛ إذ وجدت بعض الدراسات أنه كلما كان عمر الطفل أصغر عند بدء الاختلاج كان الإنذار أفضل، وهذا يتوافق مع ما وجدناه في دراستنا أن السن الأكبر لبداية الاختلاج مرتبط بحدوث النكس لكن بفرق غير هام إحصائياً لدينا.

أظهرت بعض الدراسات أن وجود قصة عائلية للصرع عند الطفل يعتبر عامل خطر هام لحدوث النكس، وهذا ما لم يتم العثور عليه في دراستنا، وهو يتوافق مع كل من الدراسة التركية والبنغلاديشية. بالنسبة لنوع نوبة الاختلاج أفادت بعض الدراسات أن نوع النوبة هو عامل خطر هام لحدوث النكس؛ إذ وجدت أن المرضى الذين يعانون من نوبات جزئية بسيطة أو معقدة أو جزئية مع تعميم ثانوي هم الأكثر لحدوث النكس لاحقاً، وفي دراستنا كانت نسبة النكس الأعلى عند مرضى الاختلاج البؤري (54.8%) بقيمة غير هامة إحصائياً وهو ما يتوافق مع الدراسة التركية أيضاً.

أما بالنسبة للعلاقة بين النكس وعدد مضادات الاختلاج فقد وجدت العديد من الدراسات أن مخاطر انتكاس النوبات أعلى عند الذين عُولجوا بأكثر من مضاد اختلاج مقارنة بالذين خضعوا للعلاج الأحادي، لكن على العكس في دراستنا كان عدد المرضى الذين خضعوا للعلاج الأحادي أعلى؛ إذ وجدنا أن خطر النكس بوجود أكثر من مضاد اختلاج أقل من وجود مضاد اختلاج وحيد بقيمة غير هامة إحصائياً، قد يكون هذا نتيجة أن أغلب الحالات في دراستنا كانت صرع مجهول السبب بنسبة 88.5%، والتي كانت مطاوعة للعلاج بمضاد اختلاج وحيد.

وحول العلاقة بين النكس ومدة المعالجة الدوائية بمضادات الاختلاج كانت نسبة النكس في دراستنا أعلى عند وجود مدة معالجة أقل من 3 سنوات، وهذا ما يتوافق مع الدراسة التركية أيضاً، لكن بقيمة غير هامة إحصائياً في دراستنا.

وعن علاقة النكس مع وجود تأخر تطور روعي حركي ذكرت العديد من الدراسات أنه له علاقة هامة بحدوث النكس، وهذا ما وجدناه في دراستنا؛ إذ كانت نسبة النكس 100% بخمس حالات تأخر تطور روعي حركي (3 مجهول السبب و 1 نقص أكسجة و 1 Microcephaly) مع دلالة هامة إحصائياً.

وبالنسبة للعلاقة بين النكس وموجودات رنين الدماغ المغناطيسي الشاذة فقد أكدت العديد من الدراسات حول العلاقة الهامة لحدوث النكس والتي وجدناها أيضاً في دراستنا؛ إذ كانت نسبة النكس 100% ب 4 حالات (1 التهاب دماغ مناعي ذاتي، 1 نقص أكسجة، 2 رض على الرأس) مع دلالة هامة إحصائياً، ويتوافق هذا مع كل من الدراسة التركية والبنغلاديشية.

كما أجرينا خلال هذه الدراسة تحليلاً لنتائج موجودات تخطيط كهربائية الدماغ EEG عند التشخيص وقبل سحب المعالجة الدوائية؛ إذ كانت نسبة النكس عند وجود موجودات EEG شاذة قبل سحب العلاج 67.9% مع فرق هام إحصائياً، بينما كانت النسبة أقل عند وجود موجودات EEG شاذة عند التشخيص 46.2% بفرق غير هام إحصائياً، على الرغم من أن كل من الدراسة التركية أظهرت أن موجودات EEG الشاذة قبل سحب العلاج لا يمكن أن تعطي تنبؤاً هاماً للنكس إلا أننا وجدنا العكس في دراستنا وهذا ما أكدته بعض الدراسات العالمية^[31].

وبالعودة للدراسات العالمية المنشورة حتى الآن نذكر من هذه الدراسات:

❖ دراسة (Faruk Incecik et al) في تركيا عام 2014^[32] وهي الدراسة الأقرب لرسالتنا شملت

هذه الدراسة 308 طفلاً كانت نسبة الذكور 58.1% بينما كانت نسبة الإناث 41.9%، وكان متوسط

العمر الوسطي لبدء الاختلاج في هذه الدراسة (2-142) شهراً، حدث النكس عند 73 طفلاً بنسبة

23.7%، ومعظم حالات النكس كانت خلال أول 6 أشهر بنسبة 61.7% ولم يكن في هذه الدراسة علاقة لحدوث النكس بالجنس أو بشكل النوبة؛ إذ كانت أهم عوامل الخطورة المرتبطة بحدوث النكس (تأخر التطور الروحي الحركي - موجودات EEG شاذة عند بدء التشخيص - شذوذات تصوير MRI BRAIN - تعدد المعالجة الدوائية).

❖ دراسة (Mizanur Rahman et al) في بنغلاديش عام 2019^[33] شملت هذه الدراسة 100 طفلاً كان الذكور بنسبة 62% في حين كانت نسبة الإناث 38%، حدث النكس بنسبة 38% خلال أول 5 أشهر في أكثر من نصف الحالات، إذ كان الذكور أكثر عرضة للنكس ولم يكن هناك علاقة هامة بين شكل النوبة وحدوث النكس خلال هذه الدراسة، وكانت أهم عوامل الخطورة المرتبطة بحدوث النكس في هذه الدراسة هي (تأخر التطور الروحي الحركي - وجود موجودات EEG شاذة قبل سحب العلاج - المدة الزمنية الخالية من الاختلاجات قبل سحب العلاج الدوائي).

الجدول (34): مقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية السابقة

		دراستنا	الدراسة التركية	الدراسة البنغلاديشية
النكس		27(44.3%)	73(23.7%)	38(38%)
الجنس	ذكور	11(39.3%)	22.3%	26(68.4%)
	إناث	16(48.5%)	25.6%	12(31.6%)
عمر الطفل عند بدء الاختلاج	>5 سنة	12(36.4%)	20.3%	30(78.9%)
	≤5 سنة	15(53.6%)	27.1%	8(21.1%)
نمط الاختلاج	بؤري	17(54.8%)	26.5%	18(47.4%)
	معمم	10(33.3%)	20.4%	20(52.6%)
قصة عائلية للصرع	يوجد	10(45.5%)	20.9%	2(5.3%)
	لا يوجد	17(43.6%)	24.9%	36(94.6%)

الدراسة البنغلاديشية	الدراسة التركية	دراستنا		
22(57.9%)	33.9%	5(100%)	يوجد	تأخر تطور روعي حركي
16(42.1%)	21.4%	22(39.3%)	لا يوجد	موجودات EEG عند بدء الاختلاج
9(23.7%)	11.7%	1(16.7%)	طبيعية	موجودات MRI BRAIN
29(76.3%)	27.7%	24(46.2%)	شاذة	عدد مضادات الاختلاج
31(81.6%)	18.7%	20(40.8%)	طبيعية	مدة المعالجة الدوائية
7(18.4%)	46.4%	4(100%)	شاذة	زمن النكس بعد سحب الأدوية
13(34.2%)	19.4%	22(48.9%)	1	موجودات EEG قبل سحب العلاج
25(65.8%)	37%	5(31.3%)	2≤	
23(60.5%)	21.9%	19(48.9%)	>3 سنوات	
15(39.5%)	32.7%	8(31.3%)	≤3 سنة	
23(60.5%)	56(61.7%)	15(55.6%)	>6 أشهر	
15(39.5%)	17(38.3%)	12(44.4%)	≤6 أشهر	
31(81.6%)	90%	8(24.2%)	طبيعية	
7(18.4%)	10%	19(67.9%)	شاذة	

○ محددات وصعوبات الدراسة:

صغر حجم العينة المدروسة نسبياً بالإضافة إلى إجراء الدراسة في مركز وحيد هو مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

الفصل الرابع-الاستنتاجات (CONCLUSIONS):

وفي ضوء دراستنا يمكننا أن نستنتج ما يلي:

- (1) خطر نكس الاختلاجات بعد سحب مضادات الاختلاج يكون مرتفعاً خلال أول 6 أشهر بعد سحب الأدوية.
- (2) الصرع الذي يبدأ في مرحلة الطفولة المبكرة له إنذار أفضل من الصرع في أعمار >10 سنوات؛ إذ يرتفع خطر النكس.
- (3) أهم عوامل الخطورة المرتبطة بحدوث النكس التي وجدناها في دراستنا هي (تأخر التطور الروحي الحركي - موجودات MRI BRAIN الشاذة -موجودات EEG الشاذة قبل سحب العلاج الدوائي).
- (4) كانت نسبة الانفراغات الشاذة قبل سحب العلاج الدوائي في دراستنا أعلى في كل من الصرع القفوي يليه الصرع الرولاندي.
- (5) لم يكن هناك دور هام لكل من الجنس وعدد مضادات الاختلاج المعالج بها والقصة العائلية للصرع في حدوث النكس في دراستنا.
- (6) المدة الزمنية الخالية من النوبات في أثناء العلاج بمضادات الاختلاج يجب ألا تقل عن 3 سنوات.

الفصل الخامس-المقترحات والتوصيات

:SUGGESTIONS & RECOMMENDATIONS

- نقترح فترة خالية من النوبات لا تقل عن 3 سنوات في أثناء العلاج بمضادات الاختلاج.
- المتابعة الدقيقة للمرضى الذين لديهم موجودات EEG شاذة قبل الانسحاب الدوائي ولأسيما مرضى الصرع (القفوي-الرولاندي-الجبهي).
- يقترح بمتابعة EEG بعد سحب الأدوية عند كل من مرضى تأخر التطور الروحي الحركي والمرضى الذين لديهم موجودات شاذة في MRI BRAIN.
- إجراء بحوث مستقبلية (على عينات أكبر) تشمل مراقبة مرضى الصرع من الأطفال بعد سحب المعالجة الدوائية لمدة 3 سنوات على الأقل.

REFERENCES:(المراجع)

1. Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Jr, Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M., & Wiebe, S. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
2. Okudan, Z. V., & Özkara, Ç. (2018). Reflex epilepsy: triggers and management strategies. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 14, 327–337. <https://doi.org/10.2147/NDT.S107669>
3. Aaberg, K. M., Gunnes, N., Bakken, I. J., Lund Søråas, C., Berntsen, A., Magnus, P., Lossius, M. I., Stoltenberg, C., Chin, R., & Surén, P. (2017). Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics*, 139(5), e20163908. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3908>
4. Cui, W., Kobau, R., Zack, M. M., Helmers, S., & Yeargin-Allsopp, M. (2015). Seizures in Children and Adolescents Aged 6-17 Years - United States, 2010-2014. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 64(43), 1209–1214. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6443a2>
5. Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., van Emde Boas, W., Engel, J., French, J., Glauser, T. A., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D., Plouin, P., & Scheffer, I. E. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 51(4), 676–685. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x>
6. Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. E., & Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 522–530. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>
7. Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y. H., & Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>

8. Kim, S. H., Korff, C. M., Kim, A. J., & Nordli, D. R., Jr (2015). A practical, simple, and useful method of categorizing interictal EEG features in children. *Neurology*, 85(5), 471–478. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001805>
9. Chen, H., & Koubeissi, M. Z. (2019). Electroencephalography in Epilepsy Evaluation. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 25(2), 431–453. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000705>
10. Baldin, E., Hauser, W. A., Buchhalter, J. R., Hesdorffer, D. C., & Ottman, R. (2014). Yield of epileptiform electroencephalogram abnormalities in incident unprovoked seizures: a population-based study. *Epilepsia*, 55(9), 1389–1398. <https://doi.org/10.1111/epi.12720>
11. Rincon, S. P., Blitstein, M. B., Caruso, P. A., González, R. G., Thibert, R. L., & Ratai, E. M. (2016). The Use of Magnetic Resonance Spectroscopy in the Evaluation of Pediatric Patients With Seizures. *Pediatric neurology*, 58, 57–66. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.013>
12. Ream, M. A., & Patel, A. D. (2015). Obtaining genetic testing in pediatric epilepsy. *Epilepsia*, 56(10), 1505–1514. <https://doi.org/10.1111/epi.13122>
13. Zou, D., Wang, L., Liao, J., Xiao, H., Duan, J., Zhang, T., Li, J., Yin, Z., Zhou, J., Yan, H., Huang, Y., Zhan, N., Yang, Y., Ye, J., Chen, F., Zhu, S., Wen, F., & Guo, J. (2021). Genome sequencing of 320 Chinese children with epilepsy: a clinical and molecular study. *Brain : a journal of neurology*, 144(12), 3623–3634. <https://doi.org/10.1093/brain/awab233>
14. Pellino, G., Faggioli, R., Madrassi, L., Falsaperla, R., & Suppiej, A. (2022). Operational diagnosis of epilepsy in children at undetermined risk: A meta-analysis of prognostic factors for seizure recurrence. *Epilepsy & behavior : E&B*, 127, 108498. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108498>
15. Rogawski M. A. (2011). Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy currents*, 11(2), 56–63. <https://doi.org/10.5698/1535-7511-11.2.56>
16. Strozzi, I., Nolan, S. J., Sperling, M. R., Wingerchuk, D. M., & Sirven, J. (2015). Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015(2), CD001902. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001902.pub2>

17. Chandrasekaran, S., Patil, S., Suthar, R., Attri, S. V., Sahu, J. K., Sankhyan, N., Tageja, M., & Singhi, P. (2017). Hyperhomocysteinaemia in children receiving phenytoin and carbamazepine monotherapy: a cross-sectional observational study. *Archives of disease in childhood*, 102(4), 346–351. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311436>
18. Kossoff, E. H., Zupec-Kania, B. A., Auvin, S., Ballaban-Gil, K. R., Christina Bergqvist, A. G., Blackford, R., Buchhalter, J. R., Caraballo, R. H., Cross, J. H., Dahlin, M. G., Donner, E. J., Guzel, O., Jehle, R. S., Klepper, J., Kang, H. C., Lambrechts, D. A., Liu, Y., Nathan, J. K., Nordli, D. R., Jr, Pfeifer, H. H., ... Practice Committee of the Child Neurology Society (2018). Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group.
19. *Epilepsia open*, 3(2), 175–192. <https://doi.org/10.1002/epi4.12225>
20. Lin, A., Turner, Z., Doerr, S. C., Stanfield, A., & Kossoff, E. H. (2017). Complications During Ketogenic Diet Initiation: Prevalence, Treatment, and Influence on Seizure Outcomes. *Pediatric neurology*, 68, 35–39. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.007>
21. Berg, A. T., Testa, F. M., & Levy, S. R. (2011). Complete remission in nonsyndromic childhood-onset epilepsy. *Annals of neurology*, 70(4), 566–573. <https://doi.org/10.1002/ana.22461>
22. Ayuga Loro, F., Gisbert Tijeras, E., & Brigo, F. (2022). Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1(1), CD005003. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005003.pub4>
23. Strozzi, I., Nolan, S. J., Sperling, M. R., Wingerchuk, D. M., & Sirven, J. (2015). Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015(2), CD001902. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001902.pub2>
24. Yao, J., Wang, H., & Xiao, Z. (2019). Correlation between EEG during AED withdrawal and epilepsy recurrence: a meta-analysis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 40(8), 1637–1644. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03855-x>

25. Mula, M., & Sander, J. W. (2015). Suicide and epilepsy: do antiepileptic drugs increase the risk?. Expert opinion on drug safety, 14(4), 553–558. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1010506>
26. Auvin, S., Wirrell, E., Donald, K. A., Berl, M., Hartmann, H., Valente, K. D., Van Bogaert, P., Cross, J. H., Osawa, M., Kanemura, H., Aihara, M., Guerreiro, M. M., Samia, P., Vinayan, K. P., Smith, M. L., Carmant, L., Kerr, M., Hermann, B., Dunn, D., & Wilmschurst, J. M. (2018). Systematic review of the screening, diagnosis, and management of ADHD in children with epilepsy. Consensus paper of the Task Force on Comorbidities of the ILAE Pediatric Commission. *Epilepsia*, 59(10), 1867–1880. <https://doi.org/10.1111/epi.14549>
27. Levira, F., Thurman, D. J., Sander, J. W., Hauser, W. A., Hesdorffer, D. C., Masanja, H., Odermatt, P., Logroscino, G., Newton, C. R., & Epidemiology Commission of the International League Against Epilepsy (2017). Premature mortality of epilepsy in low- and middle-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 58(1), 6–16. <https://doi.org/10.1111/epi.13603>
28. Mu, J., Liu, L., Zhang, Q., Si, Y., Hu, J., Fang, J., Gao, Y., He, J., Li, S., Wang, W., Wu, J., Sander, J. W., & Zhou, D. (2011). Causes of death among people with convulsive epilepsy in rural West China: a prospective study. *Neurology*, 77(2), 132–137. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318223c784>
29. Sveinsson, O., Andersson, T., Mattsson, P., Carlsson, S., & Tomson, T. (2020). Clinical risk factors in SUDEP: A nationwide population-based case-control study. *Neurology*, 94(4), e419–e429. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008741>
30. Bagnall, R. D., Crompton, D. E., Petrovski, S., Lam, L., Cutmore, C., Garry, S. I., Sadleir, L. G., Dibbens, L. M., Cairns, A., Kivity, S., Afawi, Z., Regan, B. M., Duflou, J., Berkovic, S. F., Scheffer, I. E., & Semsarian, C. (2016). Exome-based analysis of cardiac arrhythmia, respiratory control, and epilepsy genes in sudden unexpected death in epilepsy. *Annals of neurology*, 79(4), 522–534. <https://doi.org/10.1002/ana.24596>
31. Yao, J., Wang, H., & Xiao, Z. (2019). Correlation between EEG during AED withdrawal and epilepsy recurrence: a meta-analysis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 40(8), 1637–1644. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03855-x>

32. Incecik, F., Herguner, O. M., Altunbasak, S., Mert, G., & Kiris, N. (2014). Risk of recurrence after discontinuation of antiepileptic drug therapy in children with epilepsy. *Journal of pediatric neurosciences*, 9(2), 100–104. <https://doi.org/10.4103/1817-1745.139262>
33. Mizanur Rahman, Sufia Khatun Sumi, Kanij Fatema. 2019; Recurrence of Seizure after Antiepileptic Drug Withdrawal in Children with Epilepsy.

Abstract

Introduction: Epilepsy is a common chronic neurological disorder in children. The treatment of epilepsy includes regular and long-term administration of antiepileptic drugs; however, after a reasonable seizure free period, discontinuation of antiepileptic drugs is usually decided in epileptic patients despite the risk of seizure recurrence. There is still no general agreement on the criteria to predict safe discontinuation in children.

Objectives: The aim of the study is to determine the incidence and risk factors of seizure recurrence in children with epilepsy after withdrawal of antiepileptic drugs.

Methods: The study took a place in Children's University Hospital in Damascus between June 2019 and January 2021. It included epileptic patients between 1 month and 13 years of age who were followed at least 1 year after drug withdrawal. Patients were classified into groups according to defined risk factors for recurrence.

Results: The study included 61 patients (28 boys, 33 girls) and the mean age at the seizure onset was 4.98 years. Recurrence rate was 44.3%, more than half of these patients relapsed while reducing the AED within first five months of withdrawal, girls were more likely to have recurrence (48.5%) than boys (39.3%), Abnormal EEG recordings before withdrawal, mental retardation and MRI brain abnormalities were associated with the highest risk of seizure recurrence(p -value<0.05). Most of patients with seizure recurrence had partial seizures (54.8%), We did not find any significant difference between groups according to familial history of epilepsy.

Conclusion: We suggest a seizure-free period at least 3 years under AED medication and must be cautious in patients with mental retardation, MRI brain abnormalities and abnormal EEG before AED withdrawal.

Keywords: Antiepileptic drugs Withdrawal; Childhood; Epilepsy; Recurrence;

الملاحق (APPENDICES):

ملحق رقم (1): نموذج استمارة المشاركين بالدراسة:

استمارة خاصة بمرضى الصرع من الأطفال بعد سحب مضادات الاختلاج

رقم الاستمارة:

العمر:

الجنس:

عمر الطفل عند بدء الاختلاج:

موجودات EEG عند بدء الاختلاج:

العامل المسبب للاختلاج إن وجد:

نمط الاختلاج السريري:

موجودات MRI BRAIN :

عدد مضادات الاختلاج:

المدة الزمنية التي تم السيطرة فيها على الاختلاج:

قصة عائلية للصرع:

تأخر تطور روجي حركي:

موجودات EEG قبل سحب الدواء:

نكس:

زمن النكس بعد سحب الأدوية:

ملحق رقم (2): الموافقة المستنيرة للمشاركين في الدراسة



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري - قسم طب الأطفال

الموافقة المستنيرة على البحث الذي عنوانه:

دراسة عوامل خطر نكس الاختلاج بعد سحب مضادات الاختلاج لدى أطفال الصرع

أنا الطبيبة يازي عايد الجدوع في قسم الأطفال في كلية الطب البشري-جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث وهو يهدف إلى دراسة عوامل خطورة نكس الاختلاجات عند مرضى الصرع من الأطفال بعد سحب العلاج الدوائي، ويتضمن هذا البحث ما يلي:

1. أخذ قصة مرضية مفصلة.
 2. إجراء فحص سريري كامل للطفل.
 3. إجراء الفحوص المخبرية والاستقصاءات الشعاعية المشخصة.
- أتوجه إليكم أنتم أهل الطفل، وأؤكد أن موافقتكم على إشراك طفلكم في بحثنا هذا يعني تزويدنا بمعلومات مهمة عن عوامل خطورة نكس الاختلاجات عند الأطفال بعد سحب الأدوية وذلك لتأمين مرجع آمن للانسحاب الدوائي عند مرضى الصرع.
- وأود أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية، ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيرمز المشاركون والمشاركات (إعطاؤهم أرقاماً من دون ذكر أسماء) كذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة الطفل، وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تدخل 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 الاستمارة مشكوراً.

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 أملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء دون أن يعرض ذلك طفلي لأي ضرر وعليه أوقع:

التاريخ:

توقيع ولي أمر الطفل:

**Syrian Arab Republic
Ministry of High Education
And Scientific Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Pediatrics**



The Study of Risk Factors of Seizure Recurrence after Antiepileptic Drugs Withdrawal in Childhood Epilepsy

**A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the
degree of Master in Pediatric Neurology**

**By
Yazi Ayed Al Jadoaa**

**Supervisor
Prof.Dr.Sameer Baqleh
Head of the Department of Pediatrics
Faculty of Medecine, Damascus University**

2023