الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

مشفى الأطفال الجامعي

# دراسة فعالية التوبيرامات الفموي كعلاج بديل عن الفينوباربيتال والفنتوئين في اختلاجات الوليد

# Study of Topiramate Efficacy as an Alternative therapy to Phenobarbital and Phenytoin in Neonatal Seizures

**بحث أعد لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية الفرعية في الأمراض العصبية عند الأطفال**

**إعداد**

**د.احمد محمد صالح احمد**

**إشراف**

**الاستاذ الدكتور**

**سمير بقلة**

**رئيس قسم الأطفال**

**الاستاذ الدكتور**

**سمير سرور**

**2018م**

**الاهداء**

**أنت الأمل والحياة**

**أنت البداية والنهاية**

**ابتسامتك رسمت طريق حياتي**

**..... أمي**

**الكلمات لن تعطيك حقك**

**كنت و ستبقى القدوة**

**شكرا على كل شيء**

**..... أبي**

**كنتم الى جانبي دائماً**

**اعطيتموني الحب والنصيحة**

**لكم الشكر والتقدير**

**.....أخوتي**

**كنتم وستبقون**

**جزءاً من حياتي**

**شكراً على كل لحظة معكم**

# .....أصدقائي

## مخطط القسم النظري :

أولاً : المقدمة .

ثانيا : مميزات الجملة العصبية المركزية عند الوليد .

ثالثاً: السببيات :

1- الاختناق حول الولادة .
2- النزف داخل القحف و أذية الجملة العصبية المركزية .
3- الاضطرابات الاستقلابيّة .
4- الأسباب الانتانيّة .
5- الاسباب الدوائيّة .
6- أخطاء الاستقلاب الخلقيّة .

رابعاً: التصنيف :

1- الاختلاجات الدقيقة subtle seizure .
2- النوب الرمعيّه البؤريّة .
3- النوب الرمعيّه متعدّدة البؤر .
4- النوب الرمعيّه العضليّة .
5- النوب المقويّة .

خامساً : الاضطرابات الحركيّة الغير صرعيّة عند الوليد :

1- الرمع العضلي الليلي الوليدي السليم.
2- نوب توقف التنفس .
3- داء الجفلان العائلي .
4- **Jitteriness**

سادساً: المتلازمات الصرعيّة عند الوليد :

1- اختلاجات الوليد العائليّة السليمة .
2- اختلاجات الوليد الاساسيّة الحميدة ( اختلاج اليوم الخامس ).
3- الاعتلال الدماغي الرمعي العضلي الباكر.
4- متلازمة اوتاهارا.

سابعاً: التقييم والتشخيص :

1- القصة السريرية .
2- الفحص السريري .
3- الدراسة المخبرية .
4- الدراسة الشعاعية .

**ثامنا : التدبير :**

1- التدبير النوعي السببي .
2- الأدوية المضادة للاختلاج .
   - القرار ببدء العلاج .
   - مدّة المعالجة بالأدويّة المضادّة للاختلاج .
3- أهم الأدوية المضادة للاختلاج :
   - الفينتوئين .
   - الفينوباربيتال .
   - التوبيرامات .
   - الديازيبام .
   - اللورازيبام .

# القسم العملي .

**أولاً : الهدف من الدراسة .**

**ثانياً : مكان ومدة الدراسة .**

**ثالثاً : طريقة الدراسة و الإجراء .**

## رابعاً : النتائج :

### 1- توزع الحالات حسب الاستجابة على العلاج بالتوبيرامات :

1-1 التوزع حسب الاستجابة الكلية للعلاج .

2-1 توزع الحالات حسب زمن الاستجابة .

**2- الدراسة حسب الجنس :**

2-1 توزع الحالات حسب الجنس .
2-2 العلاقة بين الاستجابة للدواء والجنس .

**3- حسب عمر بدء النوب :**

3-1 توزع الحلات حسب عمر بدء الاختلاج .
3-2 العلاقة بين عمر بدء النوب و الاستجابة للعلاج .
3-3 العلاقة بين الاستجابة وجرعة الدواء المطبقة حسب عمر البدء .

**4- حسب شكل النوب :**

4-1 توزع الحالات حسب شكل النوب .
4-2 العلاقة بين الاستجابة للدواء و شكل النوب .
4-3 العلاقة بين الاستجابة وجرعة الدواء المطبق حسب شكل النوب .

**5- حسب سبب النوب :**

**5-1** توزع الحالات حسب سبب الاختلاج .
5-2 العلاقة بين سبب النوب والاستجابة على التوبيرامات .
5-3 العلاقة بين الاستجابة وجرعة الدواء المطبقة حسب سبب النوب .

**6- حسب موجودات تخطيط الدماغ :**

6-1 توزع الحالات حسب موجودات تخطيط الدماغ الكهربائي .
6-2 العلاقة بين موجودات تخطيط الدماغ والاستجابة على العلاج .
6-3 العلاقة بين الاستجابة و جرعة الدواء المطبقة من حيث موجودات EEG .

**7- توزع الحالات والاستجابة حسب العمر الحملي .**

**8- الاستجابة على التوبيرامات حسب الجرعة .**

**خامساً : الخلاصة والتوصيات .**

**سادساً : المراجع .**

# المصطلحات الطبية :

**ACTH :** adrenocorticotropic hormone .

**AED : antiepileptic drugs .**

**AMP : adenosine monophosphate .**

**CMV : cytomegalovirus .**

**CSF :** cerebrospinal fluid .

**CT :** computed tomography .

**EEG :** Electroencephalogram

**FDA : food and drug administrasion .**

**GABA: gaba - aminobutyric acid .**

**HIE :** Hypoxic ischaemic Encephalopathy .

**ILAE : international league against epilepsy .**

**IVH :** intraventricular hemorrhage .

**MSUD: maple syrup urine disease .**

**PCR :polymerase chain reaction .**

**PKU :phenylketonuria .**

**PVL :** periventricular leukomalacia .

**SIADH : syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion .**

# المقدمة :

الاختلاج هو اضطراب انتيابي عند الوليد , معدل الحدوث 1،8- 3,5 لكل ألف ولادة حية وقد يحدث عند ناقصي وزن الولادة . ويشكل تظاهرة هامة للأمراض العصبية عند الوليد , وتساهم النوب الاختلاجية الغير المعالجة لحدوث أذية دماغية لاحقاً , حيث يتناقص سكر الدماغ خلال النوب المتطاولة وتتحرر حموض أمينية استثارية تتداخل مع اصطناع DNA الدماغ .[1]

التحدّي بالنسبة للطبيب هو التمييز بين الفعّالية الاختلاجية عن حركات الوليد الطبيعيّة والحركات الشاذة المسبّبة باليات أخرى . ويكون سبب الاختلاج هو المحدّد الأساسي للإنذار, والإنذار طويل الامد هو أفضل عند الوليد تمام الحمل منه عند الخدج .

ويبدو إن الدماغ غير الناضج أكثر عرضة للاختلاج من الدماغ الناضج , والاختلاجات أكثر شيوعا في فترة الوليد منه في أي مجموعة عمرية أخرى , وتترافق مع نسبة عالية من الوفيات والعقابيل .2

معظم الحالات تحدث خلال اليوم الاول من الحياة و 7% من كل الحالات في النهاية تكون مشخصة في اليوم الرابع .

وقد حدد LANSKA و زملاؤه عام 1995 أنه هناك خطورة لحدوث الاختلاجات بنسبة 4,4 % لكل 1000 ولادة حية بشكل عام , وهذه تختلف بصورة عكسية تبعا لوزن الولادة وفقا لما يلي :

* 57,5 لكل 1000 ولادة حيّة للولدان الذين يقل وزن ولادتهم عن 1500 غ .

* 4,4 لكل 1000 ولادة حيّة للولدان الذين وزن ولادتهم ما بين 1500-2499غ .

* 2,8 لكل 1000 ولادة حيّة للولدان الذين يتراوح وزن ولادتهم ما بين 2500 - 3999 غ .

* 2 لكل 1000 ولادة حيّة للولدان الذين يتجاوز وزن ولادتهم أكثر من 4000غ

## مميّزات الجملة العصبية عن الوليد :

يزن دماغ الوليد تمام الحمل 330-335 غ , وهو أكبر سعة نسبياً من جسمه كما انه أسرع نمواً , وإن الجملة العصبية للوليد بحالة تطور مستمر يكون على حساب نمو الخلية العصبية وتكامل شكلها وازدياد في عدد و أنواع الخلايا الدبقية التي تساعد في زيادة حجم اللحمة العصبية .

إن الوحدات العصبية neurons عند الوليد هي قليلة الاستطالات الهيولية التي بدورها تؤمن الاتصال ما بين الوحدات العصبية , وبالتالي فإن الوحدات العصبية للوليد قليلة الاتصال فيما بينها , وإن هذه التشابكات synaps بين الخلايا العصبية تأخذ بالتكامل مع نمو الطفل .

ويكون غمد النخاعين عند الوليد ناقصاً جدا في تلافيف الدماغ والحزمة الهرمية , و يزداد طرداً مع تقدّم العمر كما يزداد ثخانة مع ازدياد قطر المحور الاسطواني , ومن المعروف إن سرعة السيالة العصبيّة تزداد مع ازدياد ثخانة غمد النخاعين .ويتجلى نقص التغمد سريرياً بفرط المقويّة العضليّة .

إنّ وظيفة الجملة العصبيّة هي بلا جدال متعلقة بدرجة نضجها , ويتجلى ذلك بوضوح بالاختلافات الوظيفية بين الخديج والوليد السليم بتمام الحمل .ويلعب الدماغ الناضج في الحالة الطبيعية دوراً مثبطاً و معدلاً للأفعال الانعكاسيّة و للأجوبة الحركية على المنبهات الحسيّة و الحواسيّة المختلفة . وإنّ المنعكسات الذاتية والتي هي : ( منعكس مورو – منعكس المص- منعكس الإطباق – منعكس المشي الذاتي ) كلها تدل على عدم نضج الجملة العصبيّة عند الوليد , إلا انها تدلّ في نفس الوقت على سلامتها , لذلك يجب ان تكون موجودة في كل وليد طبيعي , وإن غياب بعضها او كلها يدلّ على وجود حالة مرضيّة .

أمّا الاستقلاب الدماغي للوليد فهو يختلف عنه في الأطفال الأكبر , فالوليد هو أكثر مقاومة لنقص الأكسجين و يبدو قادراً على استخدام الأجسام الكيتونيّة بالإضافة إلى قدرته على استقلاب الغلوكوز استقلاباً لا هوائياً كمصدر للطاقة .

## السبّبيات :

إنّ معظم اختلاجات الوليد هي حادة وعرضية مع أسباب نوعيّة متوقعة , ونسبياً القليل من الاختلاجات تكون أساسيّة أو جزء من متلازمة صرعية محددة بشكل واضح .

والجدول التالي يوضح أهم أسباب اختلاج الوليد حسب تواترها :[3]

| السبب | التواتر |
|---|---|
| • اعتلال الدماغ بنقص الأكسجة | % 53-30 |
| • النزف داخل القحف | % 17- 7 |
| • الاحتشاء الدماغي | %17 – 6 |
| • التشوهات الدماغية | %17 – 3 |
| • التهاب السحايا/انتان الدم | %14 – 2 |
| • استقلابية : | |
| - نقص سكر | %5 – 0,1 |
| - نقص كالسيوم الدم, نقص مغنزيوم الدم , نقص أو فرط صوديوم الدم | %22 – 4 |
| - اخطاء الوليد الاستقلابية | %4 – 3 |
| - اليرقان النووي | %1 |
| • سحب الأدوية الأمومي | %4 |
| • مجهول السبب | %2 |
| • اختلاجات الوليد الأساسية السليمة | %1 |
| • المتلازمات الصرعية عند الوليد | |
| • الأخماج الخلقية | >1% |
| | >1% |

- ويكون وقت بدء الاختلاج الأول مؤشراً للسبب المحتمل , فالاختلاجات التي تحدث خلال 24 ساعة الاولى ( وخاصة أول 12 ساعة الأولى ) يكون عادة بسب اعتلال الدماغي الإقفاري بنقص الأكسجة HIE ويأتي بعدها الإنتان , التهاب السحايا , والنزف تحت العنكبوت من حيث التواتر , ومن ثم الانتان داخل الرحم والرض .

السبب الأكثر شيوعا للاختلاج خلال فترة ما بين 24-72 ساعة بعد الولادة هي النزف داخل البطينات عند الخدج و تكدم الدماغ عند الوليد تمام الحمل العرطل ,والانتان و التهاب السحايا في كل المراحل .

يكون الوليد المصاب باضطراب استقلابي خاملاً مع ضعف رضاعة قبل بدء الاختلاج ومن النادر جداً حدوث الاختلاج أولا .

جدول : التشخيص التفريقي لاختلاجات الوليد حسب ذروة البدء : [5]

| | |
|---|---|
| 24 الساعة الأولى :<br>• انتان الدم والتهاب السحايا الجرثومي<br>• اعتلال الدماغ الإقفاري- نقص الأكسجة<br>• الانتان داخل الرحم<br>• عوز البيريدوكسين<br>• النزف تحت العنكبوت<br>• النزف داخل البطينات عند تمام الحمل<br>• تمزق خيمة المخيخ أو المنجل<br>• التأثير الدوائي المباشر<br><br>72-24 ساعة :<br>• انتان الدم و التهاب السحايا الجرثومي<br>• النزف داخل البطينات عند الخدج<br>• السحب الدوائي<br>• عسر تصنع المخ<br>• تكدم دماغي مع نزف تحت الجافية<br>• اعتلال الدماغ بالغليسين<br>• عوز البيريدوكسين<br>• النزف تحت العنكبوت<br>• عوز اصطناع الغليكوجين<br>• قصور جارات الدرق – نقص الكلس<br>• خثار الأوردة الدماغية الأساسي<br>• سلس الصباغ<br>• النزف الدماغي<br>• التصلب الحدبي<br>• اضطرابات حلقة البولة | 72 ساعة الى أسبوع :<br>• عسر تصنع الدماغ<br>• اختلاجات الوليد العائلية<br>• قصور جارات الدرق<br>• النزف الدماغي<br>• خثار الأوردة الدماغية الأساسي<br>• اليرقان النووي<br>• ميتيل مالونيك اسيديميا<br>• نقص الكلس التغذوي<br>• بروبيونيك اسيديميا<br>• التصلب الحدبي<br>• اضطرابات حلقة البولة<br><br>4-1 أسابيع :<br>• حثل المادة البيضاء الكظري الوليدي<br>• عسر تصنع الدماغ<br>• داء غوشر نمط 2<br>• داء الغانغليوزيد نمط 1<br>• التهاب الدماغ الحلئي<br>• فرط سكر الدم الخلوني<br>• داء بيلة شراب القيقب الوليدي<br>• التصلي الحدبي<br>• اضطرابات حلقة البولة |

نسلط الضوء على أسباب اختلاج الوليد :

## 1- الاختناق حول الولادة :[5+6]

لايزال التصنيف الذي وضعه sarnat عام 1976 هو المعتمد في وصف درجات الاختناق حول الولادة وقد عدل هذا التصنيف من قبل volpe عام 1995 . درجات الاختناق هي خفيفة , متوسطة , شديدة .

- **الاختناق الخفيف الدرجة :**

يتميز الاعتلال الدماغي بفرط النعاس والهياج و منعكسات الشد ومورو غير مجاوبة وتستغرق < 24 ساعة . الاعصاب القحفيّة سليمة و المنعكسات الوترية العميقة مشتدّة غالباً , والمنعكسات الذاتية سليمة غالباً واحياناً يكون منعكس مورو ارجاجي قليلاً .الميزة الهامة عدم وجود اختلاجات في هذه المرحلة .

- **الاختناق متوسط الدرجة :**

الاعتلال الدماغي يترقى الى تبلد الاحساس مع نقص المقويّة و نقص الحركات العفويّة وغالباً ما يكون الرمع موجوداً . و يكثر حدوث الاختلاجات خلال أول 24 ساعة من العمر .

- **اعتلال دماغي شديد :**

يصبح الوليد مذهولاً ورخواً مع تثبط استجابة جذع الدماغ والاختلاجات . يكون تثبط المنعكسات و شلول الاعصاب القحفية شائعاً . لا يلاحظ مظاهر فرط المقوية و الهياج عموماً حتى الاسبوع الثاني من العمر .
إن العقابيل العصبية للولدان الذين لديهم اعتلال دماغي اقفاري بنقص الاكسجة تتعلق بصورة اساسيّة مع درجة شدّة الاعتلال الدماغي .

## 2- النزف داخل القحف و أذية الجملة العصبية المركزية : [6+7]

- **النزف تحت العنكبوت :**

تحدث عند الولدان الذين تعرضوا لنقص الأكسجة أو الرض أثناء الولادة وقد تحدث بدون رض واضح . تحدث الاختلاجات غالباً في اليوم الثاني بعد الولادة , ويبدو الوليد بحالة جيدة بين النوب الاختلاجية و الإنذار جيد عموماً .

- **النزف ضمن البطينات :**

تحدث عادة عند الخدج و في الأيام الثلاثة الأولى من العمر . وتترافق مع اختلاجات دقيقة أو وضعية فصل المخ أو النوب المقوية المعممة .

- **النزف تحت الجافية :**

تنجم عن تمزق في المشول أو الخيمة أو الأوردة القشريّة السطحيّة , وتميل للحدوث عند الولدان الضخمين ( large babies ) و المجيء المقعدي . تتميز بحدوث اختلاجات بؤريّة وعلامات عصبيّة بؤريّة .

## 3- الاضطرابات الاستقلابيّة :[6+7]

- **نقص سكر الدم :**

سكر الدم أقل من 40 مغ / دل يعتبر نقص سكر الدم بغض النظر عن العمر الحملي **[7]**. ويشاهد في نقص النمو داخل الرحم و وليد الام السكريّة و الاختناق حول الولادة و احمرار الدم و الصدمة و البرودة و فرط انسولين الدم و العوز الهرموني مثل هرمون النمو و ACTH , وبعض الاضطرابات الاستقلابية للسكريات مثل الغالاكتوزيميا و الفركتوزيميا وأدواء خزن الغليكوجين نمط 1 .

- **نقص كلس الدم : [6]+7**

يعتبر كلس الدم ناقصاً إذا كان تركيزه المصلي دون 7,5 مغ/ دل عند الولدان تمام الحمل , و دون 7 مغ / دل عند الخدج .

- نقص الكلس الباكر : يحدث عادة في اليومين الأوليين من العمر وتشاهد عند : الخدج – ولدان الأمهات السكريات – الولدان ناقصي وزن الولادة – الاختناق .....
- نقص الكلس المتأخر : يحدث عادة بين اليومين الخامس و العاشر من العمر , وعادة بعد إدخال التغذية الفموية بخاصة حليب البقر و إذ يفسر نقص الكلس بزيادة الوارد من الفوسفات الموجود في حليب البقر بكثرة .
- أسباب أخرى : فرط نشاط جارات الدرق عند الحامل – غياب جارات الدرق عند الوليد – نقص مغنيزيوم الدم – المعالجة الضوئية – عدم إعطاء الكلس أثناء تبديل الدم بدم مضاف اليه السترات .....الخ .

- **نقص مغنيزيوم الدم :[6]**

إن مقدار مغنيزيوم الدم الطبيعي عند الوليد هو 1,6 – 2,8 مغ / دل , وكل نقص عن 1,4 مغ / دل يعد نقص في مغنيزيوم الدم . أهم أسبابه :عقب تبديل الدم مضاف له السيترات – عند بعض ولدان الامهات السكريات – و مرافق لبعض حالات نقص الكلس . و هناك حالات خلقية نادرة من نقص المغنيزيوم البدئي يكون عادة نقص مغنيزيوم الدم فيها دون 0,8 مغ / دل وذلك بسبب خلل في امتصاصه .

- **نقص صوديوم الدم :[6+8]**

عندما يكون صوديوم الدم في المصل أقل من 135 مك / ل , ويحدث الاختلاجات عنما يكون نقص الصوديوم أقل من 120 مك / ل .أهم أسبابه : نقص صوديوم الدم التمددي – نقص الوارد من الصوديوم –أدوية : مثل المدرات , إندوميتاسين – SIADH .

- **الاختلاجات المعتمدة على البيريدوكسين :** [7]

الاختلاجات المعتمدة على البيريدوكسين تظهر بصورة نموذجيّة عند الولادة مباشرة أو بعد فترة قصيرة من الولادة , و يعتقد أن هذا الاضطراب يحدث اختلاجات داخل الرحم . الاختلاجات عادة رمعية و معممة وتستجيب بشكل دراماتيكي خلال دقائق من إعطاء 100مغ من البيريدوكسين وريدياً .

4- **الأسباب الانتانيّة :** [7]ومنها

- التهاب السحايا القيحي بما فيها خراجات الدماغ .
- فيروسيّة : كوكساكي – ايكو – حصبة المانية – CMV – الحلأ البسيط .
- التوكسوبلاسموز .
- انتان الدم وخاصة سلبيات الغرام .

## 5- الاسباب الدوائيّة :[7]

- **تناذر السحب الدوائي :** ويختلف زمن ظهورها تبعاً لنوع الدواء فمثلاً مع الهيروئين تحدث الاختلاجات خلال اليومين الاولين من سحبه , بينما في الباربيتورات و الميتادون تظهر خلال 1-2 أسبوع من سحبها . يمكن ان تحدث الاختلاجات مرافقة لسحب الكوكائين أو بتأثير مباشر له .
- **الثيوفيللين** يقود الى حدوث اختلاجات عندما يتجاوز مستواه المصلي الحدود السمية .

## 6- أخطاء الاستقلاب الخلقيّة :[6+7]

- **اضطراب استقلاب الحموض الأمينيّة** : قد تسبّب اختلاجات بعد اليوم الثاني من العمر , و يتم التشخيص بتحديد مستوى الحموض الأمينية في كل من المصل , والبول , والسائل الدماغي الشوكي . وقد نجد حماضاً استقلابياً مع ارتفاع في فجوة الصواعد . وأشيعها :

- **بيلة شراب القيقب (MSUD) :** تحدث الاختلاجات بعد البدء بالتغذية , ويترافق مع ضعف الرضاعة , و نقص المقوية , و تبدل بالوعي , ووضعية فصل المخ .

- **بيلة الفينيل كيتون ( PKU ) :** يغلب أن تحدث الاختلاجات بصورة متأخرة في فترة الوليد بعد الاسبوع الثالث أو الرابع من العمر .
- **فرط غليسين الدم اللاخلوني :** تبدأ عند غالبية المرضى خلال الأيام القليلة الأولى من العمر . الأعراض السريرية تتضمن : ضعف الرضاعة , و فشل منعكس المص , والوسن , و قد تتطور بسرعة إلى السبات العميق و توقف التنفس والموت . ومن الشائع حدوث الاختلاجات خاصة الرمعيه العضلية و كذلك الفواق .

- **اضطراب استقلاب حلقة البولة و فرط الامونيا :** تنجم الاعراض و العلامات بشكل رئيسي عن اضطراب الوظيفة الدماغية بسبب ارتفاع الامونيا , يكون المصاب طبيعياً عند الولادة لكنه يصبح عرضياً بعد ايام من التغذية البروتينية , و تعد الاختلاجات شائعة .
- **اضطرابات البيروكسيزومات :** وتتضمن متلازمة زيلويغر – و الحثل الكظري الابيض الوليدي . وهذه الاضطرابات تنتقل بصورة وراثيّة مرتبطة بالجنس باشكال قاهرة و مقهورة , و إن الاختلاجات في مرحلة الوليد شائعة الحدوث .
- **الحماض العضوي :** يتظاهر كل من حماض البروبيونيك و حماض الميثيل مالونيك بإقياءات , و ذهول . مخبرياً : حماض استقلابي عالي الفجوة , ارتفاع الامونيا , و يوضع التشخيص بكشف الحموض العضويّة بالبول والدم .
- **عدم تحمل الفركتوز الوراثي :** تحدث الاختلاجات والأعراض الأخرى بعد ادخال الأغذية الحاوية على الفركتوز .

## التصنيف :

من أهم الصعوبات التي تواجه الطبيب الممارس هو معرفة و تمييز اختلاجات الوليد السريريّة عن السلوك الطبيعي للوليد أو الحركات الشاذّة من منشأ غير صرعي .

هناك علاقة تبادليّة بين الاختلاجات من الناحية التخطيطيّة الكهربائيّة او سريرياً .في بعض الاحيان هناك تراكب مؤقت بين الاثنين ( يدعى الاختلاجات التخطيطيّة – السريريّة ELECTROCLINCAL SEIZURE ) . على أيّة حال قد تكون أكثر من 85% من الاختلاجات التخطيطيّة صامتة سريريّاً ( أي وجود فعاليّة اختلاجيّة على EEG دون أيّة حركات سريريّة مرافقة ) , تؤدي إلى قلّة تقدير هامّة لانتشار الاختلاجات و عواقبها .

لهذا السبب , فان المصطلحات الأوسع للاختلاج في هذه المجموعة العمريّة تحدد بشكل أفضل في :

- إما مصطلحات سريريّة كحادثة انتيابيّه شاذّة مع أو بدون فعاليّة اختلاجيّه تخطيطيّة .
- أو تخطيطيّة كتبدّل صرعي الشكل ثابت في EEG والتي ربما أو لا تكون مصاحبة لتبدلات انتيابيّة في الوظائف العصبيّة .

تختلف أسباب وتظاهرات اختلاجات الوليد عن الاختلاجات عند الاطفال الكبار والبالغين و وليس من السهل أن تتناسب مع تصنيف ILAE عام 1981 لأنماط الاختلاجات الصرعيّة أو لتصنيف ILAE عام 1989 للصرع والمتلازمات الصرعيّة .

وقد اقترحت تصنيفات عديدة لاختلاجات الوليد ولكن التصنيف الذي وضعه VOLPE[3] (حسب الموجودات السريريّة فقط ) أو تصنيف MIZRAHI و KELLAWAY[9+10] (حسب الإمراضية : من منشأ صرعي أو غير صرعي ) هي الأكثر استخداماً .

- **تصنيف اختلاجات الوليد:**

1- تصنيف مقتبس من VOLPE :[3]

| النمط | المميزات | شذوذات EEG أثناء النوبة |
|---|---|---|
| SUBTLE | حركات عينيّة , لسانيّة شدقيّة فمويّة , ذاتيّة autonomic , توقف تنفس , وضعية اطراف Limb posturing . | متنوّعة |
| رمعيّه | نفضات متكررة , تختلف عن النقرزة , وحيدة أو متعدّدة البؤر . | شائع |
| رمعيّه عضليّة | نفضات معزولة سريعة . بؤريّة أو متعدّد البؤر أو معمّمة . | شائعة اذا كانت معمّمة , وغير شائعة اذا كانت بؤريّة . |
| مقويّة | يبوسة Stiffening . وضعية فصل مخ . بؤريّة أو معممّة . | غير شائعة اذا كانت معمّمة . |

2- تصنيف **Mizrahi and Kellaway** :[9+10]

| النمط | المميزات | منشأ صرعي |
|---|---|---|
| رمعي بؤري | تقلصات عضليّة منتظمة | + |
| مقوي بؤري | وضعيّة ثابتة للطرف / الجذع | + |
| رمعي عضلي | تقلصات مفردة عشوائيّة | + |
| تشنجات | عاطفة أو باسطة . ± عناقيد | + |
| تخطيطي | لا يوجد مرافقات سريريّة | + |
| مقوي معمّم | وضعية ثابتة معمّمة | - |
| تلقائية حركيّة | عينيّة , لسانيّة – شدقيّة – فمويّة | - |

وسنتحدث بشيء من التفصيل عن هذه الانماط :

### 1- Subtle seizure: 4

هو النمط الاكثر شيوعاً بين انماط اختلاجات الوليد . وقد سميت بذلك لأن الموجودات السريرية . وهي تقلد الارتكاسات والسلوك الطبيعي للوليد السليم . وهي تشمل ما يلي :

- حركات عينيّة *Ocular movements* : تتراوح بين حركات عين دورانيّة و عشوائيّة إلى انحراف مقوي متصل ثابت مع أو بدون نفضات , قد يحدث رفرفة أو طرف الأجفان , دوران العينين للأعلى eyes rolling up , تثبيت الحملقة fixation of a gaze أو الرأرأة لوحدها أو مع موجودات الحادثة الأخرى .
- حركات لسانيّة – شدقيّه – فمويّة : ( مص sucking , تكشيرة smacking, مضغ و تبارز اللسان chewing and tongue protrusions ) .
- حركات متوالية *Progression movements* : rowing التجديف , swimming السباحة , pedaling الحركات الدواسيّة , bicycling حركات ركوب الدراجة , حركات المقاومة struggling movements .
- حركات غير هادفة معقدّة *complex purposeless movements* : إثارة مفاجئة مع بكاء و فرط فعالية أطراف دورية .

### 2- النوب الرمعيّه البؤريّة focal clonic seizure: 4

هي حركات بطيئة منتظمة متكررة (1-3 نفضات بالثانية تؤثر على طرف واحد او كلا الطرفين على جانب واحد من الجسم ) , ومن النادر ان تبقى هذه الحركات لفترات طويلة . يشير النوب الرمعيه البؤريّة دائماً عند وليد تمام الحمل سليم سابقاً إلى نزف أو احتشاء دماغي . أما عند الوليد مع تدنّي الوعي ربما يشير إلى احتشاء دماغي متراكب على اعتلال دماغ معمّم .

خلال النوبة يشير الEEG إلى بؤرة وحيدة الجانب لأمواج حادّة عاليّة السعة مجاورة للشقوق المركزيّة . يمكن أن تنتشر هذا الإنفراغ ليشمل المناطق المجاورة في نفس جهة نصف الكرة المخية .
يظهر EEG بين النوب بطء بؤري أو تناقص attenuation للسعة .
لا بدّ أن يقيّم كل وليد لديه نوب رمعيّه بؤريّة مباشرة بإجراء طبقي محوري للدماغ أو ايكو للدماغ لتحري النزف الدماغي . وفي حال كان الطبقي المحوري طبيعياً لا بدً من إجراء مرنان دماغ أو طبقي محوري معزّز بالحقن للبحث عن احتشاء دماغي .

### 3- النوب الرمعيّه متعدّدة البؤر multifocal clonic seizure [4]

هي حركات نفضيّة متنقلة تلاحظ في البداية في طرف واحد ومن ثم إلى طرف اخر وقد تشمل العضلات بشكل واضح . هذا الانتقال يكون عشوائياً ولا يتبع نمط معيّن متوقع لانتشار صرعي .
وقد تحدث أحياناً نوب متطاولة في طرف واحد ربما يقترح اختلاج بؤري أكثر منه متعدّد البؤر وتحديد طبيعتها المتعددة البؤر تأتي لاحقاً .
وهذا النمط من النوب ترافق بشكل أساسي مع اضطرابات دماغيّة معمّمة وشديدة مثلاً الاعتلال الدماغي الإقفاري بنقص الاكسجة .
يبدي تخطيط الدماغ عادة فعاليّة صرعيّة الشكل متعدّدة البؤر , إذا لم تظهر فإنّ إجراء مراقبة EEG لمدة 24 ساعة ضروريّاً .

## 4- النوب الرمعيّه العضليّة myoclonic seizure :[4]

تتميّز هذه النوب بحركات عاطفة و باسطة متكررة و قصيرة للذراعين والساقين أو كل الاطراف , وهو نمط اختلاجي غير شائع عند الوليد ولكن ظهوره يشير إلى اذية دماغيّة منتشرة شديدة .
ولا يترافق مع نمط تخطيطي مميّز عند الوليد , وتحدث غالباً عند ولدان الأمهات المدمنات دوائياً drug- addicted mother , وتكثر مشاهدته في الآفات الاستقلابيّة .

## 5- النوب المقويّة tonic seizure :[4]

التظاهرة النموذجيّة لهذه النوب هي بسط ويبوسة الجسم وعادة تترافق مع نوب توقف تنفس و انحراف العينين نحو الأعلى . الوضعية المقويّة دون التظاهرات الاخرى نادراً ما تكون صفة اختلاجيّة .
وهي أشيع عند الخدّج ويقترح عادة أذية دماغيّة بنيويّة أكثر منه اضطراب استقلابي .

# الاضطرابات الحركيّة غير الصرعيّة عند الوليد
# ( الحوادث الشبيهة للاختلاج )
# NON-EPILEPTIC MOVEMENT DISORDERS
# (SEIZURE-LIKE EVENTS)

## أولاً : الرمع العضلي الليلي الوليدي السليم :[11]

هي حالة غير صرعيّة شائعة تشخص بشكل خاطئ على إنّها نوب صرعيّة أو حتى احياناً تشنّج طفلي .
البدء عادة من اليوم الأول حتى الأسابيع الثلاثة الاولى من الحياة مع ذروة حدوث باليوم السابع . الحدوث عند الذكور والإناث متساو . نسبة الحدوث الدقيقة غير معروفة .
يحدث الرمع العضلي خلال non-rem sleep عند ولدان طبيعيين سابقاً .وتؤثّر بشكل أساسي على الأجزاء القاصيّة للطرفين العلويين , تكون العضلات المحوريّة والطرفين السفليين أقل تأثراً . النفضات الرمعيّة العضليّة تكون متزامنة أو غير متزامنة , وحيدة أو ثنائية الجانب , خفيفة أو عنيفة , وعادة تستغرق مدة 10-20 ثانية . بالإضافة لذلك فإنها قد تحدث في عناقيد متكررة تستغرق 2-3 ثوان لمدة 30 دقيقة أو أطول تقلد حالة صرعيّة رمعيّه عضليّة .
قد تصبح النوب الرمعيّه العضليّة أسوأ بالمقاومة الخفيفة . وبشكل نموذجي تتوقف بشكل مفاجئ عند الاستيقاظ . ولا يحدث اضطراب في النوم .
لا يكون هناك أي من الموجودات السريرية التي تكون مترافقة مع النوب الاختلاجية عند الوليد , على سبيل المثال : نوب توقف التنفس , اضطرابات الجملة الذاتية autonomic disturbances ,, التلقائية automatisms , انحراف العينين eye deviation , البكاء أو الحركات اللسانيّة الشدقيّة الفمويّة .
يكون التطور والحالة العقليّة العصبيّة طبيعياً .
السبب غير معروف والحالة لا تميل أن تكون عائليّة .ومن المحتمل أن يكون الرمع العضلي من منشأ جذع الدماغ .

يعتمد التشخيص على الموجودات السريريّة , وكل الدراسات المخبرية المتعلقة متضمنة sleep EEG خلال الرمع العضلي تكون طبيعيّة .
الإنذار ممتاز مع هجوع للرمع العضلي بعمر من 2-7 أشهر .
لا داع للعلاج ويوجد اعتقاد أنّ جرعات خفيفة من كلونازيبام مفيدة , بقية مضادات الاختلاج مضاد استطباب .

## ثانيا : نوب توقف التنفس APNEA :[12]

هو نمط تنفسي غير منتظم مع توقف متقطع ل 3-6 ثوان وغالباً يتلوها 10-15 ثوان من فرط التهوية , وهي شائعة الحدوث عند الولدان الخدج .هذا التوقف لا يترافق مع تبدّلات هامة في معدل ضربات القلب , ضغط الدم , حرارة الجسم , لون الجلد . سبب هذا النمط من التنفس هو عدم نضج مراكز التنفس في جذع الدماغ , و يسمى التنفس الدوري periodic breathing .
حدوث التنفس الدوري متعلق بشكل مباشر مع درجة الخداج .تكون النوب أكثر شيوعاً خلال النوم الفعّال منه خلال النوم الهادئ . تكون النوب لمدة 10-15 ثانية قابلة للتحديد في بعض الاوقات عند تقريباً كل الخدج و بعض الولدان تمام الحمل . نوب توقف التنفس من 10-20 ثانية تكون عادة مترافقة مع نقصان 20 % من معدل ضربات القلب . النوبات الأطول من توقف التنفس تترافق مع نقصان 40% أو أكثر من ضربات القلب . تواتر هذه النوب مرتبطة مع تغمد غمد النخاعين . حتى الأسبوع الحملي 40 الولدان الخدج يبقى لديهم حدوث عالي لهذه النوب أكثر من الوليد تمام الحمل . حدوث هذه النوب تتناقص بشكل واضح عند العمر الحملي 52 أسبوع .
البدء المفاجئ لهذه النوب و حالات تدنّي الوعي , خاصة عند الخدج , يقترح النزف داخل القحف مع انضغاط جذع الدماغ , وينبغي إجراء ايكو دماغ مباشرة .
هذه النوب على الأغلب ليست صفة اختلاجيّه إلا إذا ترافقت مع انحراف مقوي للعينين , يبوسة مقوية للجسم , حركات أطراف مميزة . على أية حال , نوب توقف التنفس دون تباطؤ قلب وبشكل خاص مع تسرع القلب هو اختلاج حتى يثبت العكس .
هذه الحالة لا تتطلب أي تداخل .

## ثالثاً : داء الجفلان العائلي[13] Famillial startle disease ( HYPEREKPLEXIA )

هذا الداء ذو وراثة جسميّة سائدة وبشكل أقل خلّة مقهورة . يحدث بسبب طفرات ضمن الجين GLRA1 على الصبغي 5q33-35 , يرمز تحت الوحدة الفا لمستقبل الغليسين .البدء يكون في الحياة داخل الرحم أو الولادة أو لاحقا في وقت من فترة الوليد حتى البلوغ . يحدث الإصابة عند كلا الجنسين بشكل متساو . هو اضطراب نادر حيث سجل تقريباً 150 حالة فقط .

يتميز سريرياً :

- استجابة جفلان مفرطة و مرضية لمنبه لمسي أو سمعي غير متوقع ( لمس , صوت , حركة مفاجئة ) .
- يبوسة معمّمة شديدة ( فرط مقوية في العطف والتي تختفي عند النوم ) .

يتميّز استجابة الجفلان startle response بصمل عضلي معمّم مفاجئ .

اختبار نقر الانف هو المشخّص الأفضل , حيث أن النقر على ذروة أنف الطفل السليم سيحرض استجابة على شكل طرف blink أو لا يحدث استجابة , بينما عند المصابين يحدث استجابة جفلان واضحة و التي قد تتكرر كلما تم نقر الأنف .

يكون تخطيط الدماغ الكهربائي طبيعياً .

الإنذار عموماً جيد عند المعالجين , أمّا غير المعالجين فيتعرضون لنوب توقف تنفس متكررة حتى عمر السنة . يستمر استجابة الجفلان المفرطة حتى البلوغ . فرط المقويّة يتناقص خلال السنة الاولى والثانية من الحياة , والمقوية غالباً يصبح طبيعياً عند السنة الثالثة .

يحدث استجابة واضحة عند العلاج بالكلونازيبام (0,2-0,1 مغ يومياً ) .

## رابعاً : Jitteriness : [12]

هو استجابة مفرطة للتنبيه , حيث يحرض اللمس أو الضجيج أو الحركة رعشة shaking عالية السعة منخفضة التواتر في الأطراف و الفك .
يحدث عادة عند الوليد مع نقص اكسجة حول الولادة والذين قد يتعرضون للاختلاج أيضاً . المراقبة بإجراء EEG , غياب حركات العين أو التبدلات في نمط التنفس , وغياب الفعاليّة المنبه يميّزها عن الاختلاج .
غالباً ما يكون ولدان الأمهات المدمنات و الولدان المصابون باضطراب استقلابي لديهم نقرزة jittery .

# المتلازمات الصرعيّة عند الوليد
# NEONATAL EPILEPTIC SYNDROMES

على الرغم من الحدوث العالي لاختلاجات الوليد , فإن المتلازمات الصرعيّة عند الوليد نادرة الحدوث , و من أهم المتلازمات :[14]

## أولا : اختلاجات الوليد العائليّة السليمة :[16+17]
## BENIGN FAMILIAL NEONATAL SEIZURES

هي متلازمة صرعيّة جسميّة سائدة نادرة تتميّز بحدوث نوبات قصيرة التواتر خلال الأيام الأولى من الحياة . البدء عادة في الأسبوع الأول من الحياة و بشكل أساسي في اليوم الثاني أو الثالث وقد تتأخر في ثلث الحالات حتى الأشهر الثلاثة الأولى من الحياة . يتساوى الذكور والإناث في الحدوث . تبدو هذه المتلازمة نادرة ولكن قد يكون ذلك بسبب الحالات غير المشخصة أو الحالات الغير معلنة من قبل العائلات التي تدرك الصفة الحميدة لهذه النوب من خلال تجاربهم السابقة . الحدوث هو 14,4 لكل 100000 ولادة حية . وفي عام 1989 تم وضع وصف جديد لهذه المتلازمة من قبل ILAE وهو BENIGN FAMILIAL NEONATAL CONVULSION وقد عرفا على الشكل التالي : ( هي حالة نادرة , ذات وراثة جسميّة سائدة غالباً تحدث خلال اليوم الثاني أو الثالث , مع نوب توقف تنفس أو رمعيه و دون وجود نمط مميز على EEG ولا تشير الاستقصاءات أو القصة إلى عوامل مسببة ) . تقريباً 14% منهم سيتطور لديهم صرع لاحقاً .

تحدث بشكل أساسي عند الوليد تمام الحمل بعد ولادة وحمل طبيعي ودون عوامل مؤهبة . تكون النوب قصيرة 1-2 دقيقة وربما تكون متكررة 20-30 مرة يومياً . تبدأ معظم النوب على شكل فعاليّة حركيّة مقويّة مع نوب توقف تنفس يتلوها أعراض عينيّة , ذاتيّة autonomic أخرى , مضغ chewing , وحركات رمعيّه معمّمة أو بؤريّة . يكون المركب الرمعيّ عادة غير متناظر و وحيد الجانب . تكون حالة ما بعد النوب قصيرة و بين النوبات يكون الوليد طبيعياً . وتعتبر النوب الموضعية أو الرمعيه الصرفة

نادرة . يحدث بسبب اعتلال اقنية محددة جينياً وهي طفرات في الجين KCNQ2 على الصبغي 20q13 و KCNQ3 على الصبغي 8q13 .
يكون التقييم المخبري و الدموي و المسح الاستقلابي وتصوير الدماغ طبيعياً . يكون EEG بين النوب طبيعياً . أما أثناء النوبة يشاهد تزامن synchronous و تسطح flattening ثنائي الجانب مترافقة مع نوب توقف التنفس و الفعالية الحركيّة المقويّة , يتلوها انفراغات ثنائيّة الجانب غير متناظرة على شكل ذرى و أمواج لمدة 1-2 دقيقة .
الإنذار : يحدث الهجوع بعد 1-6 أشهر من البدء , وفي 68% خلال الأسابيع الستّة الأولى . على أية حال قد يتطور لديهم لاحقاً أنماط أخرى من الاختلاجات الحروريّة و غير الحروريّة . الاختلاجات المعمّمة الأساسيّة أكثر شيوعاً و قد يكون على شكل صرع رولاندي . الخطر النهائيّ لحدوث اضطراب اختلاجي متكرر يعتمد على تطور اختلاج لاحقاً لدى الاقرباء المصابين . نسبة حدوث تخلف عقلي أو اضطراب التعلّم تقريباً 2,5 % وهو لا يختلف عن النسبة في المجموعات العامّة .
التدبير : الهجوع عفوي دون علاج . و استخدام مضادات الاختلاج لا يبدّل من المحصلة النهائيّة . الاختلاجات طويلة الامد قد تقصر مدتها أو تتوقف بإعطاء البنزوديازيبن أو الفينوباربيتال أو الفنتوئين .

**ثانياً :[14+15]**

## اختلاجات الوليد الاساسيّة الحميدة ( اختلاج اليوم الخامس ) :

***Benign idiopathic neonatal convulsions (fifth-day fits)***

هي متلازمة حميدة محددة لذاتها و قصيرة , تتميّز بنوبة وحيدة من اختلاجات متكرّرة طويلة , والتي قد تكون حالة صرعيّة رمعيّه .تبدأ النوب بين اليوم الأول والسابع من الحياة , مع نسبة حدوث عالية بين اليومين الرابع والسادس و لذلك سميّت باختلاج اليوم الخامس *fifth-day fits* .
إصابة الذكور أكثر من الإناث ( الذكور 62% ) . وتشكل 7% من اختلاجات الوليد , ولكنها تتناقص بشكل هام في السنوات الاخيرة .
**سريرياً :**

تكون على شكل نوبة واحدة من اختلاج طويل متكرر والتي تشكل حالة صرعيّة رمعيّه عند وليد تمام الحمل سليم سابقاً . وهذه النوبة تتألف من اختلاجات رمعيّه وحيدة الجانب متوالية تؤثر على الوجه والاطراف , وقد تصيب الجانب الاخر و بشكل أقل شيوعاً ثنائية الجانب . ومن الشائع أن تكون مترافقة بنوب توقف تنفس في ثلث الحالات . كل نوبة تستغرق 1-3 دقيقة و تتكرر بفواصل متوالية ومن ثم تتوقف أو تستمر كحالة صرعيّة رمعيّه . النوبة الكاملة تستغرق من 2-3 ايام مع مدة وسطيّة تقريباً 20 ساعة ولا تحدث ثانية . لا تترافق النوب المقويّة مع هذه المتلازمة .

**السبّبيات :**

السبب غير معروف, ولا يوجد خلفيّة وراثيّة . ومن المحتمل أن يكون بيئياً.

**تخطيط الدماغ الكهربائي EEG :**

**بين النوب :** يشاهد في نصف الحالات theta pointu alternant pattern' وهي هبّات من فعّاليّة موجة ثيتا مسيطرة من 4-7 هرتز متداخلة intermixed مع أمواج حادّة غالباً في الجانب المتناوب alternating . وهي لا تبدي أي ارتكاس للمنبهات العديدة . و قد تحدث أثناء النوم أو اليقظة . وقد تستمر لمدة 12 يوم بعد إيقاف الاختلاج .وهي غير نوعيّة وقد تسجّل في حالات أخرى مثل التهاب السحايا و نقص الكلس و واعتلال الدماغ بنقص الاكسجة والنزف تحت العنكبوت . وفي بعض الحالات الأخرى يظهر شذوذات غير نوعيّة متعدّدة البؤر أو بؤريّة , أو قد يظهر نمط discontinuous , ويكون طبيعياً في 10% من الحالات .

أثناء النوبة : تتألف من ذرى أو أمواج بطيئة منتظمة بشكل أساسي في المناطق الرولاندية . وقد تكون وحيدة الجانب أو معمّمة أو بؤرياً أولاً ثم تتعمّم .

مدة انفراغات النوبة هي 1-3 دقيقة و ربما يتلوها انفراغات تحت سريريّة لعدة ساعات .

الإنذار : ممتاز مع تطوّر طبيعي و عدم تكرار النوب . العيوب النفسيّة الحركيّة الخفيفة والاختلاجات الحروريّة والغير الحروريّة سجّلت في 0,5 % من الحالات .

التدبير : الهجوع عفوي عادة . الاختلاجات المديدة ربما تقصر أو تتوقف بإعطاء وريدي للبنزوديازبين , الفينوباربيتال , الفينتوئين . وهذه الأدوية تتوقف حالاً بعد هجوع الاختلاج .

**ثالثاً : الاعتلال الدماغي الرمعي العضلي الباكر :[14+17]**

## Early Myoclonic Encephalopathy

هو اعتلال دماغي صرعي مخيف , ولكنه لحسن الحظ نادر . يبدأ عادة في الأيام الأولى من الحياة , واحياناً مباشرة بعد الولادة . يبدأ أكثر من 60% من الحالات قبل الأيّام العشرة الأولى و نادراً بعد الشهر الثاني . يتساوى الذكور والاناث في الاصابة . الانتشار والحدوث غير معروف . يوجد هناك تقريباً 80 حالة مسجلة . وربما يعود لقلة التقدير بسبب الموت الباكر وعدم التمكن من التشخيص السريري التخطيطي .
سريريّاً : تتصف المتلازمة بوجود ثلاثي من الاختلاجات المعندة . يظهر الرمع الغير منتظم أولاً يتلوها اختلاجات بؤريّة بسيطة , ولاحقاً تشنجات (طفليّة ) صرعيّة مقويّة tonic epileptic (infantile) spasms .
يتميز تخطيط الدماغ الكهربائي بفعاليّة هبّات - التثبيط suppression burst والتي ربما تتطور الى نظم فوضوي Hypsarrhysemia .
مسار المرض شديد , وربما يحدث توقف التطور الروحي الحركي والموت في السنة الأولى . الحالات العائليّة متكرّرة ويقترح واحد أو أكثر من أخطاء الوليد الاستقلابيّة , ولكن لا يوجد نمط وراثي مميّز .
السببيات : هو داء متعدّد العوامل , مع حدوث عالي للحالات العائليّة . البعض قد يكون بسبب وراثة جسميّة مقهورة . أخطاء الوليد الاستقلابيّة هي السبب الأكثر شيوعاً ومنها : فرط غليسين دم غير خلوني , بروبيونيك أسيديميا , ميتيل مالونيك أسيديميا , غلوتاريك أسيديميا , داء مينكز , متلازمة زيلويغر .الأسباب الاستقلابيّة تفسّر الحدوث العالي عند الإخوة .
يكون عادة تصوير الدماغ طبيعياً عند البدء ولكن يتطور غالباً ضمور حول بطينات وقشري مترقي . ولابد من إجراء مسح استقلابي .
الإنذار : هو داء سيء الإنذار مخيف , حيث يموت أكثر من نصف المرضى خلال أسابيع و أشهر من بدء المرض والآخرون يتطوّر لديهم عيوب عصبيّة وعقليّة شديدة دائمة .

التدبير : لا يوجد علاج فعال . العلاج بواسطة ACTH و مضادات الاختلاج مثل ( كلونازيبام – فالبروات الصوديوم – فينوباربيتال ) لم يبد فائدة .
ربما يستفيد مرضى فرط غليسين الدم الغير خلوني من إنقاص الوارد من البروتين بإعطاء 120مغ/كغ من بنزوات الصوديوم يومياً .

## رابعاً : متلازمة اوتاهارا Ohtahara syndrome :[18]

البدء عادة في الأشهر الثلاثة الأولى , وبشكل أساسي الأيام العشرة الأولى , من الحياة وقد تحدث أحياناً أثناء الحياة الرحميّة , مع سيطرة خفيفة للذكور .الحدوث والانتشار غير معروف وقد سجلت تقريباً 100 حالة .
تتصف متلازمة اوتاهارا بمميّزات سريريّة و تخطيطيّة تشمل بشكل أساسي : تشنجات مقويّة متكرّرة على شكل عناقيد مع نمط suppression-burst على EEG وتحدث بشكل ثابت في حالات النوم واليقظة . هذه التشنجات المقويّة تتكوّن من عطف مقوي أمامي تستغرق من 1-10 ثوان والتي قد تكون مفردة أو على شكل عناقيد متطاولة 100-300 مرة باليوم , قد تصبح معمّمة ومتناظرة أو على جانب واحد . النوب الرمعيّه العضليّة نادرة . قد تحدث اختلاجات جزئيّة حركيّة .
السببيات : السبب الأشيع هي تشوهات في تطور الدماغ مثل : متلازمة ايكاردي Aicardi syndrome , ضخامة دماغ شقيّة hemimegalencephaly , porencephaly , عسر تصنع قشري بؤري , متلازمة الوحمة الزهميّة الخطيّة linear sebaceous naevus syndrome . لا يوجد حالات عائليّة .
الإنذار سيء جداً مع نسبة وفيات و عقابيل عالية جداً . الاختلاجات معندة على العلاج , ويوجد تخلف عقلي شديد . غالباً تتطور إلى متلازمة ويست west syndrome بعمر 4-6 أشهر , ولاحقاً لينوكس غاستو .
التدبير : لا يوجد علاج فعال . كل من مضادات الاختلاج و ACTH غير مفيد .

## التشخيص والتقييم :[6]

### القصة السريرية :[6]

على الرغم أنّه غالباً من الصعب أخد قصة شاملة من الوليد الذي انتقل إلى مراكز العناية المتقدمة من المشافي الأخرى , يجب على الممارس السريري أن يجتهد في أخد معلومات وثيقة متعلّقة بالقصة .

1- **القصة العائليّة :** تؤخذ القصة العائليّة عادة في اختلاجات الوليد في حالات الأخطاء الاستقلابية و اختلاجات الوليد العائليّة السليمة .
2- **القصة الدوائيّة عند الأم :** وهي أساسيّة في حالات متلازمة سحب المواد المخدرة narcotic withdrawal syndrome .
3- **الولادة :** تفاصيل الولادة تزود معلومات فيما يتعلق بتخدير الأم , طريقة و طبيعة الولادة , الحالة أثناء الوضع , مقاييس الانعاش المستخدمة . المعلومات المتعلّقة بالأخماج الأموميّة خلال الحمل تشير الى سبب الاختلاج لاحقاً عند الرضع .

## الفحص السريري :

1- الفحص العام : يجب أن تسبق الفحص العصبي وبشكل مفصّل وجيد. لتحديد ما يلي :
   - العمر الحملي .
   - ضغط الدم .
   - وجود آفات جلدية .
   - وجود ضخامة كبدية طحالية .
2- التقييم العصبي : ينبغي أن يتضمن مستوى الوعي , الأعصاب القحفيّة , الوظائف الحركيّة , منعكسات الوليد البدئية , و الوظائف الحسّية .بعض الموجودات النوعيّة التي ينبغي البحث عنها هي حجم و ملمس اليافوخ , النزوف الشبكية , التهاب الشبكية و المشيمية , حجم الحدقة والارتكاس للضوء , حركات العين الخارجيّة , تبدلات في المقوية العضليّة , و حالة المنعكسات البدئية .

3- وصف نمط الاختلاج : عند ملاحظة الاختلاج , ينبغي أن توصف في تفصيل يتضمن مكان البدء , الانتشار , الطبيعة , المدة , و مستوى الوعي . يتطلب معرفة الاختلاجات الدقيقة انتباه خاص .

**الدراسة المخبرية :**[6]

عند اختيار الاجراءات المخبرية , استخدم المعلومات المأخوذة من القصة و الفحص السريري للبحث عن الأسباب الشائعة و القابلة للعلاج .

1- التعداد و الصيغة : لتحري الانتان و احمرار الدم .
2- الدراسة المصلية : يجب اجراء تقدير مستويات سكر المصل و الكلس والصوديوم و البولة و المغنزيوم و غازات الدم , دراسة نزفية .
3- فحص السائل الدماغي الشوكي : يعتبر تقييم السائل الدماغي الشوكي اساسياً لأن نتيجة تأخر العلاج أو عدم معالجة التهاب السحايا الجرثومي تكون مميتة .وتحري PCR(CSF) فيروس الحلأ البسيط عند الشك .
4- الاضطرابات الاستقلابية : خاصة بوجود قصة عائلية لاختلاجات الوليد أو عدم تحمل الحليب أو حماض أو قلاء أو اختلاجات غير مستجيبة على مضادات الاختلاج , وينبغي تحري الأسباب الاستقلابية الاخرى .
   - مستوى أمونيا الدم .
   - الحموض الامينية : يجب ان تعاير في البول والمصل . و يجب تحري المواد المرجعة reducing substance في البول .

## الدراسة الشعاعية :

### 1- تخطيط الصدى للدماغ :[6]

يجرى لتحري النزف داخل البطينات ( IVH ) أو النزف حول البطينات .

### 2- الطبقي المحوري للدماغ ( CT ) :

يؤمن معلومات مفصلة عن الامراض داخل القحف . وهي وسيلة مفيدة في التحري عن الاحتشاء و النزف و التكلسات و التشوهات الدماغية . يقترح خبراء هذه التقنية انها تقدم معلومات ذات قيمة عند

الوليد تمام الحمل الذي لديه اختلاج خاصة عندما تكون الاختلاجات غير متناظرة .وتتميز بإجرائها في وقت قصير .

**3- التصوير بالرنين المغناطيسي :**

مرنان الدماغ هو الاختبار الاكثر حساسية لتحديد سبب الاختلاج عند الوليد . ولكن من الصعب اجراؤها عند الوليد غير المستقر , وهي تتطلب الكثير من الوقت .

**4- تخطيط الدماغ الكهربائي :**

تخطيط الدماغ الكهربائي المجراة أثناء النوبة عند الولدان تكون شاذة . أما إجراء التخطيط الدماغ الكهربائي بين النوب الاختلاجية ربما يكون طبيعياً . على أية حال القرار بإجراء تخطيط الدماغ الكهربائي أثناء النوبة ينبغي ألّا تتأخر عن الخطوات التشخيصية و العلاجية الأخرى , و ذلك لأن القيمة التشخيصية لتخطيط الدماغ الكهربائي تكون أفضل إذا تم إجرائها في الأيام القليلة الأولى حيث أن الانماط التشخيصية التي تنبئ بالإنذار السيء تختفي لاحقاً . لتخطيط الدماغ الكهربائي قيمة هامة في تأكيد وجود الاختلاجات عندما تكون التظاهرات غير واضحة أو عندما تم إعطاء عامل شال عصبي عضلي . من المهم معرفة حالة الوليد عند اجراء التخطيط ( مثلاً هل هو في حالة النوم أم اليقظة ) , وما هي الأدوية الموضوع عليها . ولكن يندر أن يكون له دور في تشخيص سبب الاختلاج إلا في حالات قليلة , كما هو الحال في الاختلاجات المعتمدة على البيريدوكسين حيث يكون لديهم موجات إنتيابية عميقة شاذة تعود للطبيعي عند حقن البيريدوكسين وريدياً . أما الدور الأهم لتخطيط الدماغ الكهربائي فيكمن في تحديد الإنذار .

يمكن إجراء مراقبة EEG بالفيديو عنما تكون الاختلاجات غير متكررة .

# التدبير :

قد يكون حدوث اختلاجات الوليد العلامة السريرية الاولى وربما الوحيدة لاضطراب الجملة العصبية المركزية عند الوليد , وقد تشير هذه الاختلاجات الى سبب قابل للعلاج . وينبغي اجراء تقييم مباشر لتحديد السبب والتي يساهم في العلاج النوعي السببي . بالإضافة الى ذلك , فإن الاختلاج بحد ذاته يتطلب تدبيراً اسعافياً , والذي قد يكون له تأثير سلبي على استقرار الرضيع أو ربما يساهم لحدوث أذية دماغية لاحقاً . بعض انماط اختلاجات الوليد تترافق مع حدوث عالي نسبياً للموت الباكر , والباقون لديهم حدوث عالي للتدهور العصبي و التأخر التطور الروحي الحركي و الصرع بعد فترة الوليد .

**التدبير النوعي السببي** : ETIOLOGY – SPECEFIC TREATMENT

يعتبر العلاج النوعي السببي اساسياً , لأنه ربما يمنع الاذية الدماغية لاحقاً . وله أهمية ذات قيمة خاصة في الاختلاجات المترافقة مع بعض الاضطرابات الاستقلابية ( مثل : نقص السكر , نقص الكلس , نقص المغنيزيوم ) , وأيضاً مع انتانات الجملة العصبية المركزية و الانتانات الجهازية . أضف الى ذلك , قد لا يضبط اختلاجات الوليد بشكل فعال بالأدوية المضادة للاختلاج ما لم يعالج السبب المستبطن .

**الاضطرابات الاستقلابية :**

هو السبب الاشيع القابل للعلاج لاختلاج الوليد .

**1- نقص سكر الدم :**

ينبغي أن يصحح مباشرة مع محلول غلوكوز 10% وريدياً ( 2مل/كغ ) , يمكن أن يصل جرعة الصيانة لتسريب الغلوكوز كحد أقصى 8 مغ / كغ / د . ويجب إيقاف محلول الغلوكوز الوريدي بصورة تدريجية خشية هبوط سكر الدم ثانية , هذا ويجب البدء بالتغذية الفموية بصورة مبكرة عندما تسمح حالة الوليد بذلك . وفي الحالات المعندة والتي يكون فيها فرط انسولينية يمكن أن يفيد إعطاء الكورتيزون أو ال ACTH أو الغلوكاغون أو السوماتوستاتين أو الديازوكسيد إضافة للمعالجة الأساسية .

**2 - نقص كلس الدم :**

يترافق نقص الكلس مع اختلاجات أو هيوجية عصبية عضلية شديدة , و نعالج بغلوكونات الكالسيوم 10 % ( 100 مغ / كغ أو 1مل / كغ ) تسريب وريدي . و يتم تسريب المحلول خلال 5 – 10 دقائق , بينما يراقب معدل ضربات القلب أثناء التسريب . بعد العلاج الحاد ينبغي ان يعطى جرعات صيانة من غلوكونات الكالسيوم . حيث يمكن تكرار الحقن الوريدي في ال24 ساعة التالية لثلاث أو أربع مرات إذا لزم الأمر , ثم يعطى مركب لاكتات أو غلوكونات الكالسيوم عن طريق الفم بمقدار 2-3 غرامات يومياً . عادة يصلح نقص الكلس العابر بسرعة خلال أيام , أما المتأخر فقد يحتاج إصلاحه لمدة 2-4 أسابيع . في الحالات المعندة يجب أن نتأكد من الاسباب الأخرى لنقص الكلس .

**3 – نقص المغنزيوم :**

يترافق نقص المغنيزيوم الوليدي غالباً مع نقص الكلس على الرغم أنها قد تحدث بشكل منفصل عنها . يتم العلاج بإعطاء محلول 50 % من سلفات المغنيزيوم حقناً عضلياً ( 0,25 مل / كغ أو 125 مغ / كغ ) , و يمكن اعادة الجرعة كل 12 ساعة حتى الوصول الى قيم مغنيزيوم دم سوية .

**4 – عوز البيريدوكسين :[19]**

ينبغي اعطاء البيريدوكسين Pyridoxine ( 100 مغ وريدي ) أو فوسفات بيريدوكسال pyridoxal phosphate و هو الشكل الفعال من البيريدوكسين ( VIT B6 ) 10 مغ / كغ وريدياً في الاختلاجات الغير مستجيبة على مضادات الاختلاج .

في حال عدم الاستجابة على البيريدوكسين , ربما اعطاء فولينيك اسيد FOLINIC ACID ( لوكوفيرين LEUCOVIRIN ) بجرعة 2,5 مغ وريدي في الاختلاجات المستجيبة على الفولينيك اسيد .

**5 – انتانات الجملة العصبية المركزية :**

هو سبب شائع نسبياً وتعالج بالصادات واسعة الطيف وبجرعات فعالة لعلاج التهاب السحايا .

## الأدوية المضادة للاختلاج :

عند التفكير باستخدام الادوية المضادة للاختلاج antiepileptic drug ( AEDs ) لا بد من الأخذ بعين الاعتبار النقاط التالية :[5]

- قرار البدء بالعلاج .
- اختيار الدواء المناسب .
- القرار الأساسي هو الاستمرار أو إيقاف العلاج و مدة العلاج .

وإن الأهداف المطلوبة في المقاربة العلاجية للاختلاجات عند الوليد تتضمن :

1- المحافظة على الاستقرار الجهازي .

2- إيقاف النوبة الاختلاجية بالأدوية المضادة للاختلاج .

3- معالجة السبب الكامن للاختلاج .

وبالرغم من وضوح هذه الأهداف إلا أنه أحياناً يكون من الصعوبة بمكان تحقيقها و ذلك لأسباب منها : صعوبة معرفة العامل المسبب , و عدم وضوح علاقته الأكيدة بالاختلاج منذ البداية , كما أن بعض نماذج التظاهرات السريرية للاختلاج لا تستجيب بصورة جيدة للأدوية المضادة للاختلاج . هناك عدة عوامل لا بدّ من أخذها بعين الاعتبار عند وضع خطّة تدبير الاختلاجات :

1- السبب أو عوامل الخطورة المرافقة .

2 – تصنيف و شكل الاختلاجات .

3- تحديد الآلية الإمراضية .

4 – تحديد مدة و شدّة الاختلاج .

5 – تقييم التأثيرات المتوقعّة لكلّ من الاختلاج , و الأدويّة المضادّة للاختلاج على التّطور الدّماغي .

وأحياناً لا تكون قائمة المعلومات السّابقة متوفرة بصورة كاملة , و مع ذلك فإن وجود أياً منها يقدّم أساسا عقلانياً , و منطقياً لتطبيق المعالجة المناسبة .

و عموماً – وكما ذكرنا سابقاً – بداية المعالجة تكون في تأمين طريق هوائي , و الحفاظ على الإرواء المحيطي , و هي أمور هامّة جداً نظراً للتغيرات الحاصلة في التنفس , معدل نظم القلب و الضغط الدموي بصورة مرافقة للاختلاجات أو كتأثير جانبي للمعالجة الدوائية , ومن ثمّ المعالجة السبّبيّة وهي شيء ضروري و أساسي أيضاً .

## **أولاً : القرار ببدء العلاج :** Decision to institute AED therapy

بعد التدبير البدئي بتأمين الدعم القلبي الدوراني و الطريق الهوائي , ومعرفة سبب الاختلاج إن وجد , على الطبيب الممارس أن يقرر فيما إذا عليه البدء بالعلاج ومن ثم القرار أي الادوية سيستخدم .

والعوامل التي تؤخذ بعين الاعتبار عند أخذ القرار ببدء العلاج هي نمط الاختلاج ( من منشأ صرعي أو غير صرعي ) , وإذا كان من منشأ صرعي : مدة الاختلاج وشدته .

- تستعمل الأدوية المضادة للاختلاج لتدبير اختلاجات الوليد من منشأ صرعي , وليس تلك الاختلاجات من منشأ غير صرعي .
- ليس من الضروري علاج كافة اختلاجات الوليد من منشأ صرعي , حيث أن بعضها قصيرة , غير متكررة , و محددة لذاتها ( تحدث فقط كارتكاس لأذية الجملة العصبية المركزية حاد ) .
- ومن ناحية أخرى , بعض اختلاجات الوليد تكون طويلة المدة , متكررة , وغير محددة لذاتها وهذه تعالج بشكل حاد و بعنف ل AEDs .

عنما يتم تطبيق الأدوية المضادة للاختلاج بالاعتماد على تخطيط الدماغ الكهربائي EEG أو EEG/Video monitoring فنحن أمام الاحتمالات التالية :

1- **اختلاجات سريرية مع موجودات تخطيطية على EEG :**وهي تتطلب معالجة بالأدوية المضادة للاختلاج .
2- **اختلاجات سريرية مع غياب موجودات تخطيطية على EEG :** وهذه الانماط الاختلاجية نجدها في الوضعية المقوية المعممة والتلقائية الحركية , وهي من الناحية السريرية تقترح المنشأ غير الصرعي للاختلاج , و غياب الموجودات التخطيطية على EEG يدعم الفكرة ويثبتها بأن الاختلاج ليس ذو منشأ صرعي , وبالتالي فإن هذه الحوادث الاختلاجية لا تتطلب علاجاً بالأدوية المضادة للاختلاج .
3- **فعالية كهربائية اختلاجية على EEG مع غياب الاختلاجات السريرية :** وهو اختلاج كهربائي دون فعالية سريرية , و يعالج بالأدوية المضادة للاختلاج , و أحياناً تكون الاستجابة ضعيفة و تحتاج لجرعات عالية و مشاركة دوائية واسعة .

## مدّة المعالجة بالأدويّة المضادّة للاختلاج : [5]

النقطة الهامة والتي هي محط تساؤل الكثيرين هي أنه إذا ما تمّ تطبيق المعالجة الدوائيّة المضادّة للاختلاج إلى متى نستمر بهذه المعالجة ؟
هناك آراء و ممارسات طبية عديدة فمنهم من يقرر إيقاف المعالجة الدوائيّة عندما تتوقف الاختلاجات السّريريّة , و منهم من يعتمد على تخطيط الدّماغ الكهربائي , وعنما تزول الفعاليّة الاختلاجيّة الكهربائيّة يتمّ إيقاف الأدويّة .
مع العلم أنّ الاختلاجات السريريّة ذات المنشأ الصّرعي تضبط بصورة جيدة بالمعالجة الدوائيّة المضادّة للاختلاج ( AED ) , بينما الفعاليّة الاختلاجيّة الكهربائيّة على EEG المرافقة للاختلاجات السريريّة يصعب السيطرة عليها عادة بسهولة , و تحتاج أحياناً لفترة طويلة من المعالجة , و لمشاركات دوائيّة متعددة , و هذا يقود إلى تأثيرات جانبية أكبر للأدوية , ومن هنا يتوجب على الطبيب المعالج الموازنة ما بين مخاطر التأثيرات الجانبية للأدويّة المتعددة , والفائدة الكامنة في إيقاف الاختلاجات .
لا يوجد خطوط أساسيّة محددّة في الممارسة العمليّة تبيّن قرار إيقاف المعالجة بعد السّيطرة على الاختلاجات السّريريّة .
و حالياً هناك اهتمام كبير و متزايد في المعالجة قصيرة المدّة بما يقارب حوالي أسبوعين بعد آخر اختلاج .

بعض المراجع تذكر أن اتخاذ قرار مدة المعالجة يعتمد على وجود عوامل خطورة لتكرار النوب الاختلاجيّة , و عوامل الخطر هي :

**1-** الآلية الإمراضيّة , أو السبّب الكامن وراء حدوث الاختلاجات .

**2-** موجودات تخطيط الدماغ الكهربائي .

**3-** الفحص العصبي للطفل .

على سبيل المثال , الولدان الذين يعود سبب الاختلاج لديهم لاضطراب استقلابي عابر ( نقص سكر الدم – نقص الكلس – نقص المغنيزيوم .....) لديهم خطورة قليلة لتكرار النوب الاختلاجية و هؤلاء لا داعي لتخريجهم على مضاد اختلاج .

نعطي لمحة عن أهم الأدوية المستخدمة :

**الفينوباربيتال : PHENOBARBITAL [7]**

له فعل مقلد أو مقوي للـ GABA- الّذي يفتح أقنية الكلور محدثاً فرط استقطاب بغشاء الخليّة العصبيّة. (الفعل المقلّد: تأثير مباشر على أقنية الكلور ممّا يؤدّي لتأثيرٍ مركّن قوي. أمّا الفعل المقوّي: فيعمل على إطالة مدّة فتح الأقنية ممّا يؤدّي لتأثيرٍ مركّن أقل).

الأشكال الدوائية : حبوب : 15 , 16, 30, 60, 90, 100 مغ .

حقن وريدي : 60, 65, 130 مغ/ مل .

و هو أهم الأدوية و يعتبر الخيار العلاجي الأول في اختلاجات الوليد . يعطى أثناء النوبة الاختلاجية بجرعة تحميل مقدارها 15 – 20 مغ/كغ تسريباً وريدياً خلال عدة دقائق , و تعاد الجرعة في حال تكرار النوبة بمقدار 10 مغ/كغ بعد 60 دقيقة , فإذا استمرت الاختلاجات تعطى جرعة تحميل من الفنتوئين .

في حال المعالجة بالفينوباربيتال و حدثت اختلاجات متكررة ( دون حالة صرعية ) هنا نعاير الفينوباربيتال , فإذا ما كان العيار المصلي 30-45 مكغ / مل هنا لابد من اعطاء ادوية أخرى مضادة للاختلاج . مع العلم أن جرعات التحميل العالية من الفينوباربيتال التي تفوق ال 20 مغ / كغ تتطلب مراقبة مستمرة للضغط الدموي و الوظيفة التنفسية خوفاً من حدوث هبوط ضغط و بصورة أقل توقف التنفس – يعزى هبوط الضغط إلى حدوث توسع وعائي محيطي و بدرجة أقل نقص في النتاج القلبي .

**جرعة الصيانة :** بشكل فموي أو وريدي

عند الوليد : 3-5 مغ / كغ /اليوم بجرعة واحدة أو مقسمة إلى جرعتين .

عند الرضع : 5-6 مغ / كغ/اليوم بجرعة واحدة أو مقسمة إلى جرعتين.

الأطفال :

من 1-5 سنوات : 6-8مغ/كغ/اليوم بجرعة واحدة أو جرعتين .

من 6-12 سنة : 4-6 مغ/كغ/اليوم بجرعة واحدة أو بجرعتين .

نصف عمره طويل , عند الوليد : 45 - 100 ساعة.

عند الرضع :20- 133 ساعة.

عند الأطفال : 37-73 ساعة .

المستوى العلاجي يتراوح بين 15 – 40 مكغ / مل . والهدف المطلوب دوماً هو تحقيق أدنى مستوى مصلي يسيطر على الاختلاج و عادة ما يكون ذلك ما بين 15-30 مكغ / مل .
**مضاد الاستطباب :** البورفيريا , الداء الرئوي الشديد مع عسرة تنفسية أو انسداد . ويستخدم بحذر في الداء الكلوي والكبدي .

**التأثيرات الجانبية :** النعاس , الفشل المعرفي , الرنح , هبوط الضغط , التهاب الكبد , طفح جلدي , تثبط تنفسي , توقف تنفس , فقر دم كبير الخلايا , متلازمة فرط الحساسية لمضادات الاختلاج . يمكن أن يسبب الفينوباربيتال تركيناً ورخاوة عند الولدان , كما أنه يزيد الحاجة من الثيوفيللّين عند الولدان الخدّج الذين لديهم نوب توقف تنفس .

**الفينتوئين : PHENYTOIN [7]**

يعمل من خلال حصار أقنية الصوديوم، وبالتّالي إنقاص تفعيل الخلايا العصبيّة . يعطى بجرعة تحميل 15 – 20 مغ / كغ تسريباً وريدياً ممدّاً على ألا يتجاوز سرعة التسريب 1 مغ / كغ . يستطب إعطاؤه في حال عدم الاستجابة على الفينوباربيتال , أو في حال وجود ضرورة لمراقبة مستوى الوعي عند المريض .
**جرعة الصيانة :** 5 – 8 مغ / كغ مقسمة على جرعتين أو ثلاثة , حيث أنّ الامتصاص الهضمي ضعيف ، ونصف عمره قصير جداً عند الولدان .
المستوى المصلي العلاجي : 10 – 20 مكغ / مل , على أن يعاير بعد ساعة على الأقل من الجرعة الوريدية , ونقول أنّ التركيز سمي عندما >20 مغ/ل .
**مضاد الاستطباب :** حصار قلبي أو تسرع قلب جيبي .
**التأثيرات الجانبية :** فرط تصنع اللثة , الشعرانية , رنح , التهاب الجلد , متلازمة شبيهة بالذئبة , ستيفن جونسون , اعتلال غدي لمفاوي , اذية كبدية , الرأرأة .

على الرغم من اعتبار الفينوباربيتال و الفنتوئين الدواءان الأساسيان والأكثر استعمالا في ضبط الاختلاجات في مرحلة الوليد , ولكن من مساوئ هذين الدواءين :

1. وجود نسبة مهمة من الاختلاجات لا تضبط عليهما تصل في بعض الدراسات حتى 50% .[20]
2. وجود أدلة من الدراسات على الحيوانات تشير إلى دور الفينوباربيتال في إحداث أذية عصبية , وملاحظات سريرية بتأثيره السلبي على الإدراك عند الأطفال .[22]

3-يحتاج الفينوباربيتال مدة طويلة نسبيا تصل حتى أسبوعين ليصل إلى المستوى المصلي الثابت .[22]

4- التأثيرات الجانبية بحاجة لمراقبة مصلية .

## التوبيرامات : TOPIRAMATE

تم الموافقة على التوبيرامات من قبل FDA في ديسمبر عام 1996 ,وقد وافق حديثاً على إعطائه للأطفال دون السنتين من العمر .[23]

آلية تأثيره : [23]

له عدة آليات منها : - حصار أقنية الصوديوم .

- مضاد لقدرة kinate لتفعيل kinate/AMP .
- وحديثاً تبيّن أن له تاثيراً مثبطاً لأقنية الكالسيوم .
- يبدو أن له تأثير واق للجملة العصبية خاصة بعد حالات نقص الأكسجة , وتخفيف حدوث (PVC) تلين المادة البيضاء .

الشكل الدوائي :

حبوب : 25 , 50, 100, 200 مغ .

الاستعمال :[23+24]

له طيف واسع ،حيث أتبتت الدراسات أنه فعال في :

- الاختلاجات الجزئية .[23+24]
- الاختلاجات الرمعيه المقوية المعممة .[23+24]
- متلازمة لينوكس غاستو .
- التشنج الطفلي .[25]

ففي دراسة أجريت في كلية الطب بجامعة INHA الكورية , تم تطبيق التوبيرامات عند الرضع المشخص لهم حديثاً التشنج الطفلي بين عامي 2011و 2013 وشملت الدراسة 20 طفلاً بين عمر 3 و 24 شهر , و كانت النتائج كالتالي : اصبح 6 (30% ) من المرضى خاليين من النوب تماماً بعد 22 الى 87 يوم من تطبيق العلاج , و كانت جرعات من 4مغ/كغ الى 12مغ/كغ باليوم . وتم تناقص تواتر النوب أكثر من 50% في تواتر التشنجات عند 8 (40%) من الحالات , حيث كانت جرعة الصيانة بين 9-12 مغ/كغ/اليوم . ولم تتغير النوب عند 4 (20%) من الرضع .

- الوقاية من الشقيقة .[26+27]

ففي دراسة أجريت في الهند عام 2012 , حيث تمت الدراسة على 22 طفل لديهم نوبات شديدة من الشقيقة ( 12-3 نوبة شهرياً ) على الأقل لمدة 6 أشهر , تم تطبيق جرعة التوبيرامات 15مغ

/اليوم مع جرعة عظمى 2 مغ /كغ/اليوم , وقد كانت نتائج الدراسة إن 18 طفلاً ( 77,7% ) من الأطفال حدث لديهم تحسن واضح في الأعراض وتناقص في شدة النوب والأعراض المرافقة .
وفي دراسة أخرى أجريت على 160 طفلاً , تم تطبيق جرعة 2مغ/كغ/اليوم وجد لديهم تناقص تواتر النوب بنسبة 75% من النوب .

- يستعمل التوبيرامات من قبل أطباء العصبية في ضبط اختلاجات الوليد المعندة على الأدوية التقليدية لكن هذه الممارسة تفتقد للدليل الداعم لها من الدراسات السريرية [25]. لم تظهر الدارسات على الحيوانات وجود أذية عصبية محدثة بالتوبيرامات [26], كما يتميز التوبيرامات بفترة أقصر من الفينوباربيتال للوصول للمستوى المصلي الثابت .

- ضبط الحالة الصرعية المعندة على الأدوية التقليدية :

وقد بيّنت دراسات عديدة فعالية التوبيرامات في الحالة الصرعية المعنّدة على مضادات الاختلاج التقليدية , فقد أجريت دراسة في جامعة اتلانتا الامريكية عام 2015 , حيث تم إعطاء التوبيرامات لثلاث مرضى مع حالة صرعية معنّدة على العلاج بأدوية الحالة الصرعية (على الأقل اثنين منهم ) و تم إعطاء التوبيرامات فموياً أو عبر الأنبوب الإنفي المعدي بجرعة 5مغ/كغ/اليوم مقسمة على جرعتين لمدة 48 ساعة وقد توقفت النوبة الصرعية بعد 21 ساعة من إعطاء التوبيرامات وبفاصلة خالية من الأعراض بعد شهرين من المتابعة .
وفي دراسة مماثلة أجريت في جامعة ميشيغن الامريكية عام 2013 على ثلاثة أطفال كانت لها نتائج مماثلة , حيث تم إعطاء التوبيرامات بجرعة 3مغ/كغ/اليوم مع رفعه تدريجياً , حيث توقفت النوب خلال 24 ساعة من البدء , و تم تخريج الاطفال على جرعة صيانة 4-5 مغ/كغ/اليوم مقسمة على جرعتين . وبالتالي للتوبيرامات فعالية في ضبط الحالة الصرعية المعندة . [28]

- وفي دراسة اجريت في مشفى مونريال للاطفال في شيكاغو عام 2009 , تبين أن اعطاء التوبيرامات بعد الاختلاجات التالية للاعتلال الدماغي الاقفاري بنقص الاكسجة تؤمن حماية من حدوث الصرع و التاثيرات المعرفية لاحقاً في فترة الطفولة الباكرة .[29]

**لمحة عن الحرائك الدوائية :**[23]

يمتص التوبيرامات بشكل سريع عبر السبيل المعدي المعوي , مع حدوث ذروة لتركيزه بعد ساعتين من تناوله . والتوفر الحيوي للتوبيرامات لا يتأثر بإعطائه مع الطعام , ويرتبط بالحد الأدنى مع بروتينات المصل و يطرح بشكل أساسي كدواء غير متبدل . يستقلب كبديا ويطرح عن طريق الكلية. حيث يستقلب 20-30 % من الجرعة . و للتوبيرامات ستة مستقلبات دوائية , و لكن ليس لها أية فعالية علاجية . ونصف العمر الوسطي : 18-25 ساعة . ويطرح التوبيرامات أسرع عند إعطائه مع الأدوية المحفزة إنزيمياً مثل الفينتوئين و الكاربامازبين . الجرعة البدئية 1 مغ / كغ / اليوم و ترفع تدريجياً لتصل إلى 10 مغ / كغ / اليوم .

**التأثيرات الجانبية :**

لايوجد مضادات استطباب مطلق للدواء عدا الحساسية للدواء او احد مكوناته.ومن أهم التأثيرات الجانبية للدواء :

التعب ( 9-16 % ) , الرنح (6-16 % ) , النزق أو العصبية (9-18% ) , المذل (1-11%) , اضطراب رؤية (2-13 %) , القلق ( 4-24 % ) , التخليط ( 4-11% ) , الغثيان (6-10% ) , اضطراب الكلام ( 2-13 % ) , وهناك تأثيرات أخرى مثل : فقدان الوزن , رجفان , جفاف الفم . ازدياد ضغط العين ,نعاس , احمرار العين ، الغثيان , اسهال , النعاس , فقدان الشعر , اضطرابات المزاج , حصيات كلوية , دم في البول , فقدان الشهية , عصبية , صعوبة أو الم اثناء التبول , وذمات , جلد شاحب , فقدان التحكم بالمثانة , سعال .الغشي وارتفاع الضغط والشحوب , اضطراب نظم القلب , احتقان الانف , تكلسات كلوية .

**الديازيبام : [7] DIAZEPAM**

يستخدم في الحالات الإسعافية لإيقاف الاختلاجات فقط .
الجرعة البدئية 0,1 – 0,3 مغ / كغ تعطى وريدياً و ببطء حتى تتوقف نوبة الاختلاج , ويمكن تكرار هذه الجرعة . ومن ميزاته أنه يعطى شرجياً بجرعة 0,5 مغ / كغ في حال تعذر الاعطاء الوريدي .
الديازيبام يتآزر مع الفينوباربيتال و يزيد من خطورة حدوث توقف التنفس . و يحتوي على بنزوات الصوديوم التي يمكن أن تتدخل بارتباط البيليروبين مع الألبومين .
مضاد استطباب : الوهن العضلي الوخيم , القصور التنفسي الشديد , القصور الكبدي الشديد , متلازمة توقف التنفس أثناء النوم . ويستخدم بحذر عند وجود سوء وظيفة كلوية و كبدية , الزرق , الصدمة .
كل من السيميدتين والاريثرومايسين و فالبروات الصوديوم يعزز من تأثيرات الديازيبام .

**اللورازيبام : LORAZEPAM [7]**

تأثيره المضاد للاختلاج يستمر لفترة أطول من الديازيبام و هو فعال عندما يعطى في الحالات الجادة . الجرعة 0,05 مغ / كغ في الجرعة تسريباً وريدياً خلال 2-5 دقائق , ويمكن تكرار الجرعة , والتأثيرات الجانبية هي نفسها للديازيبام .

# القسم العملي

**مبررات الدراسة :**

يعتبر الفينوباربيتال و الفنتوئين الدواءان الأساسيان والأكثر استعمالا في ضبط الاختلاجات في مرحلة الوليد. من مساوئ هذين الدواءين :

1- وجود نسبة مهمة من الاختلاجات لا تضبط عليهما تصل في بعض الدراسات حتى 50% .

2- وجود أدلة من الدراسات على الحيوانات تشير إلى دور الفينوباربيتال في إحداث أذية عصبية ,وملاحظات سريرية بتأثيره السلبي على الإدراك عند الأطفال[2] .

3- يحتاج الفينوباربيتال مدة طويلة نسبيا تصل حتى أسبوعين ليصل إلى المستوى المصلي الثابت .

4- التأثيرات الجانبية بحاجة لمراقبة مصلية .

و ق اثبتت العديد من الدراسات فعالية التوبيرامات في معالجة الصرع عند الكبار والأطفال الصغار وايضاً فعاليته في معالجة الشقيقة . مع وجود دراسات قليلة حول فعاليته بعمر الوليد[23+24+25+26] .

و من هنا تبرز الحاجة الى توسيع الخيارات العلاجية الممكنة في ضبط اختلاجات الوليد ,ومن مضادات الاختلاج المقترحة التوبيرامات.

## أولاً : الهدف من الرسالة :

توسيع الخيارات العلاجية في ضبط الاختلاجات عند الوليد و إثبات فعالية التوبيرامات في ضبط اختلاجات الوليد لوجود نسبة مهمة من اختلاجات الوليد معندة على الادوية التقليدية (الفينتوئين و الفينوباربيتال) ، ووجود أدلة على التأثير السلبي للفينوباربيتال على الإدراك عند الاطفال .

## ثانياً . طريقة إجراء الدراسة :

- الدراسة التي أجريت هي دراسة مستقبلية تداخلية .
- شملت الدراسة 30طفلاً من الأطفال المقبولين بمشفى الأطفال الجامعي بدمشق بشبعة حديثي الولادة بشكوى اختلاجات مشخصة سريريا أو عن طريق تخطيط الدماغ الكهربائي , وذلك خلال عام (2016-1-1 إلى 2017-1-1 م ) , والذين تراوحت أعمارهم بين (يوم الى شهر) . حيث تم الدراسة من خلال تطبيق التوبيرامات فموياً

بجرعة بدئية 1 مغ/كغ باليوم مقسمه على جرعتين ترفع تدريجيا , ويتم رفع الجرعة بمقدار 1مغ /كغ /اليوم في حال عدم ضبط الاختلاجات , حتى نصل إلى جرعة 10ملغ/كغ باليوم كدواء وحيد مع مراقبة الطفل في المشفى ليومين بعدها, ثم متابعة المرضى في العيادة العصبية مرة شهرياً لمدة ثلاثة أشهر . وتم متابعة فعالية الدواء من خلال متابعة الاطفال سريريا" ( تناقص تواتر الاختلاج او زوالها ) وتخطيطيا" (إعادة التخطيط بعد 3 اشهر من العلاج ) لكل الاطفال الموضوعيين على الدواء , و سيتم تقسيم الاستجابة للعلاج إلى ما يلي :

**استجابة تامة :** يعني توقف تام لكامل النوب (100% من النوب ) أثناء العلاج ,بعد ثلاثة أشهر من تطبيق العلاج .

**استجابة جزئية :** توقف أكثر من 50% من النوب أثناء العلاج .

**غير مستجيبة :** توقف أقل من 50% من النوب أثناء العلاج .

- **معاير إيقاف الدراسة (الخروج من الدراسة) :** يتم إيقاف التوبيرامات والعودة إلى الفينوباربيتال أو الفنتوئين في حال نكس الاختلاج بعد الوصول إلى الجرعة القصوى من التوبيرامات.
- **معاير الاستبعاد :** الولدان مع حالة صرعية , أو الموضوعين على جهاز التهوية الآلية , عند وجود مضاد استطباب لتناول الدواء الفموي .

## ثالثاً : مكان ومدة الدراسة :

تتضمن الدراسة جميع الأطفال المقبولين بمشفى الأطفال الجامعي بقسم الوليد و الحواضن بشكوى اختلاجات مشخصة سريريا أو عن طريق تخطيط الدماغ الكهربائي , وذلك خلال عام (1-1-2016 م إلى 1-1-2017 ) , والذين تراوحت أعمارهم بين (يوم الى شهر) .

# النتائج :

## 1- توزع الحالات حسب الاستجابة على العلاج بالتوبيرامات :

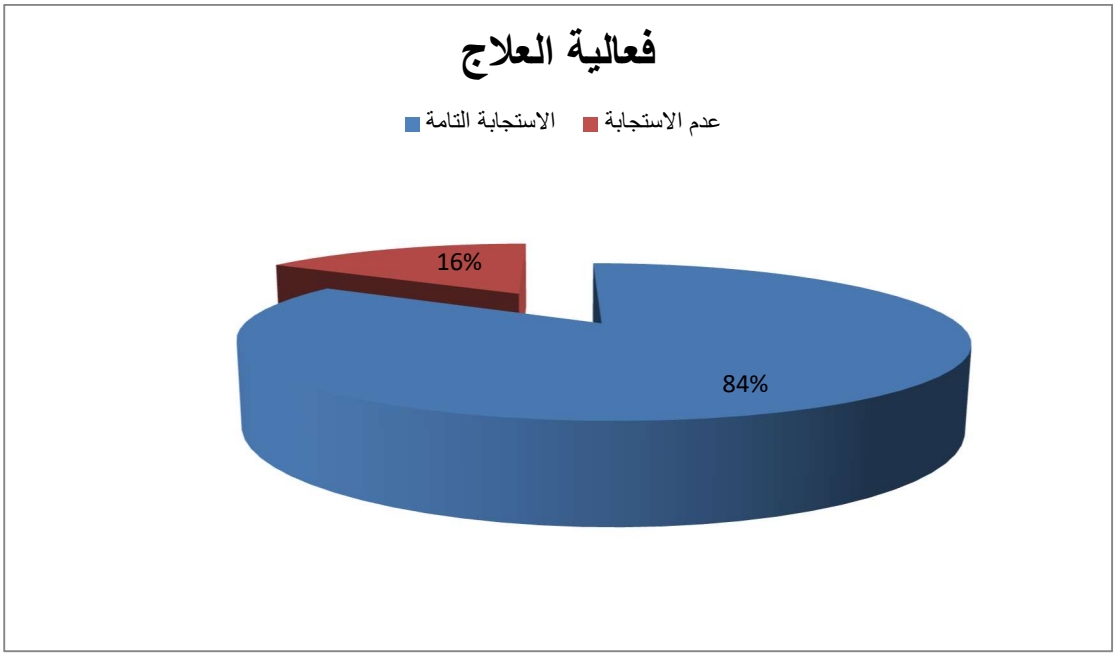
### 1-1 التوزع حسب الاستجابة الكلية للعلاج :

تضمنت الدراسة 30 حالة بعمر الوليد , حيث بلغت عدد حالات الاستجابة على العلاج 25حالة وذلك بنسبة 83,3% من الحالات وبالتالي فإن عدد الحالات غير المستجيبة على العلاج هي 5 حالات بنسبة 16,6% من الحالات . الجدول التالي يبين الاستجابة على العلاج :

| فعالية الدواء | الاستجابة الكلية | عدم الاستجابة |
|---|---|---|
| عدد الحالات | 25 | 5 |
| النسبة | %83,3 | %16,6 |

الجدول (1) يبين توزع الحالات حسب الاستجابة على العلاج بالتوبيرامات .

**المخطط التالي يوضح فعالية الدواء :**




الشكل (1) يبين فعالية العلاج بالتوبيرامات .

## 2-1 توزع الحالات حسب زمن الاستجابة :

تم مقارنة الحالات حسب زمن الاستجابة للعلاج , حيث تم متابعة الاستجابة أثناء القبول بالمشفى و عند التخريج من المشفى وخلال متابعة المرضى بالعيادة العصبية بعد شهر و شهرين و 3 أشهر من العلاج بالتوبيرامات و تم تقسيم الاستجابة للعلاج إلى ما يلي :

**استجابة تامة :** يعني توقف تام لكامل النوب (100%) من النوب ) أثناء العلاج .

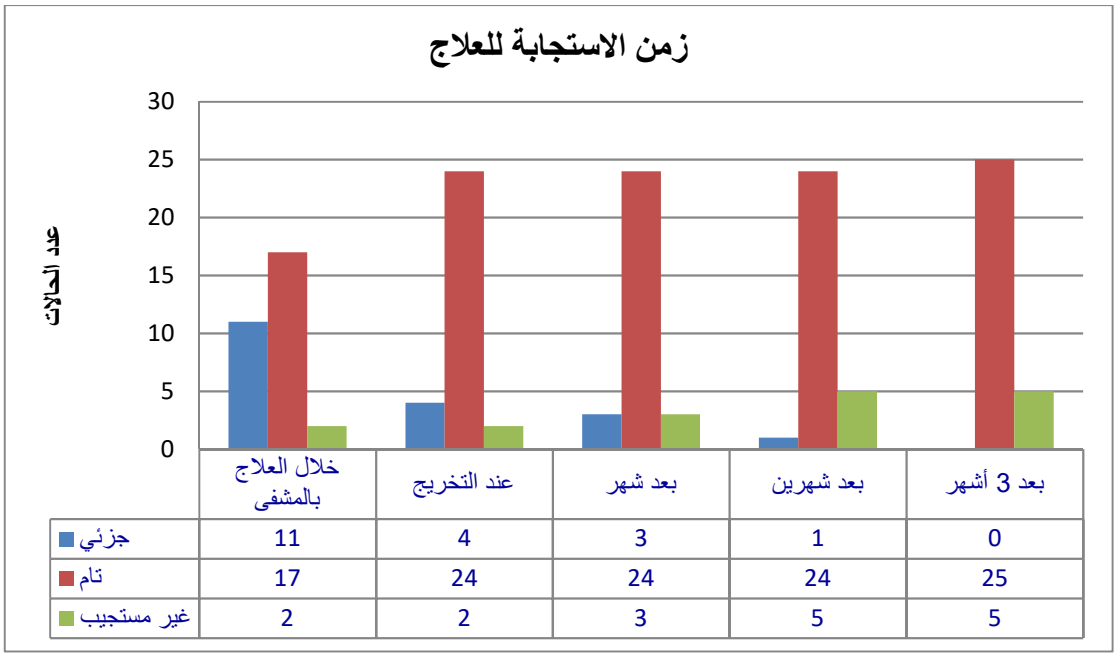
**استجابة جزئية :** توقف أكثر من 50% من النوب أثناء العلاج .

**غير مستجيبة :** توقف أقل من 50% من النوب أثناء العلاج .

والجدول التالي يوضح ما سبق :

| | خلال المشفى | | عند التخريج | | بعد شهر | | بعد شهرين | | بعد 3أشهر | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| الاستجابة | العدد | النسبة | العدد | النسبة | العدد | النسبة | العدد | النسبة | العدد | النسبة |
| جزئي | 11 | %37 | 4 | %13 | 3 | %10 | 1 | %3 | 0 | %0 |
| تام | 17 | %57 | 24 | %80 | 24 | %80 | 24 | %80 | 25 | %83 |
| غير مستجيب | 2 | %6 | 2 | %6 | 3 | %10 | 5 | %17 | 5 | %17 |

الجدول رقم (2) توزع الحالات حسب زمن الاستجابة .




الشكل رقم (2) توزع الحالات حسب زمن الاستجابة .

## 2- الدراسة حسب الجنس :

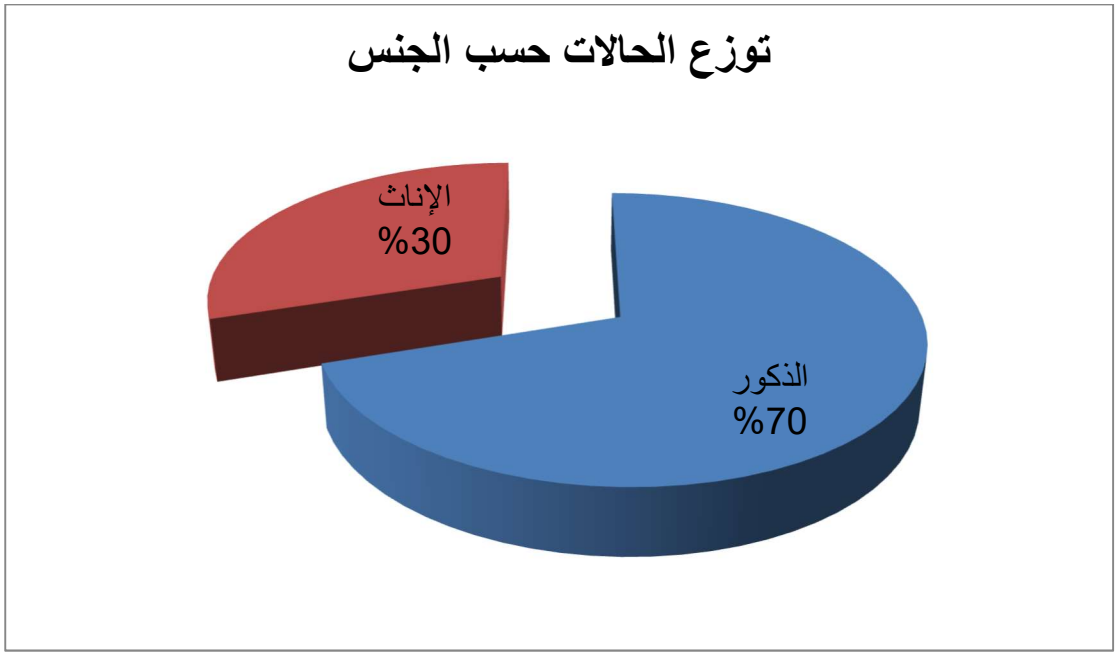
### 2-1 توزع الحالات حسب الجنس :

تضمنت الدراسة 30 مريضاً كانت فيها إصابة الذكور 21 طفلاً بنسبة 70% , مقابل 9 حالات عند الإناث بنسبة 30 % .الجدول التالي يوضح توزع الحالات :

| حسب الجنس | العدد | النسبة المئوية |
|---|---|---|
| الذكور | 21 | %70 |
| الإناث | 9 | %30 |
| المجموع | 30 | %100 |

**الجدول (3) يبين توزع الحالات حسب الجنس .**

والشكل البياني التالي يوضح توزع الحالات حسب الجنس .




**الشكل (3) يبين توزع الحالات حسب الجنس .**

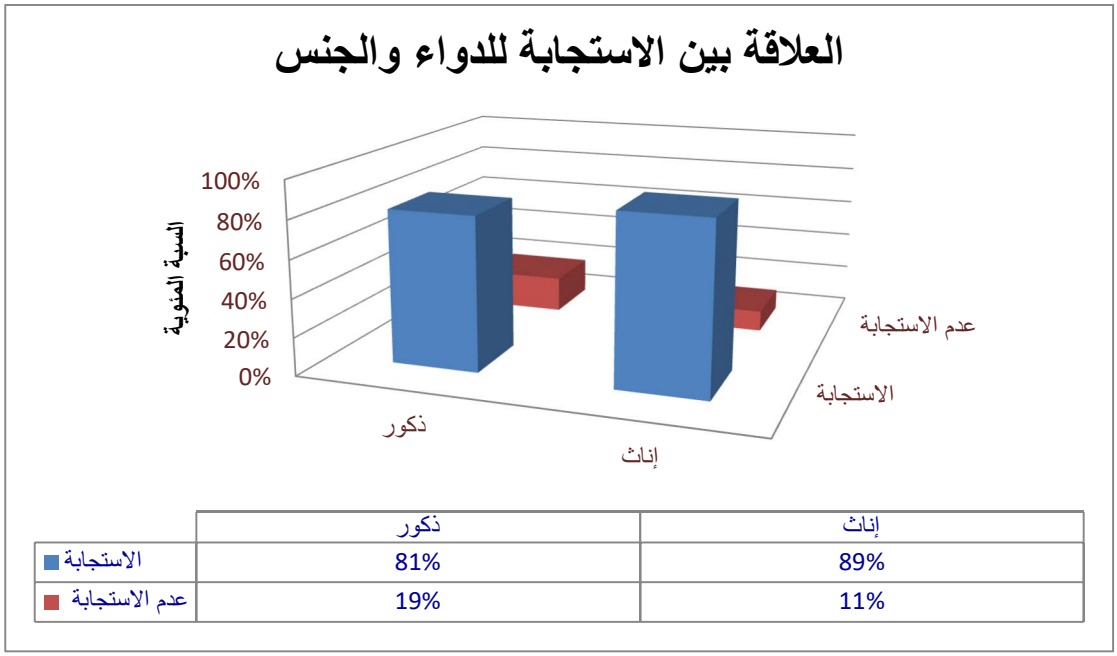
## 2-2 العلاقة بين الاستجابة للدواء والجنس :

تضمنت الحالات المستجيبة عند الذكور 17 حالة من أصل 21 حالة . بالمقابل عدد الحالات المستجيبة عند الإناث هي 8 حالات من أصل 9 حالات .والجدول التالي يبين الاستجابة حسب الجنس :

| | العدد الكلي | الاستجابة | | عدم الاستجابة | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | النسبة المئوية | | النسبة المئوية |
| الذكور | 21 | 17 | % 81 | 4 | %19 |
| الإناث | 9 | 8 | %89 | 1 | %11 |

| P value 0,593 > 0,05 |
|---|

**الجدول ( 4 ) العلاقة بين الاستجابة للدواء والجنس .**




الشكل ( 4) يبين العلاقة بين الاستجابة للدواء و الجنس

## 3- حسب العمر عند بدء النوب :

### 3-1 توزع الحلات حسب العمر عند بدء الاختلاج :

تم توزيع الحالات غلى أربع أقسام حسب العمر عند بدء الاختلاج – كما ذكر سابقاً في الدراسة النظرية – وتتضمن :

**المجموعة الأولى :** اليوم الأول من الحياة ( أول 24 ساعة ) .

**المجموعة الثانية :** اليوم الثاني والثالث من العمر ( 24 -72 ساعة ) .

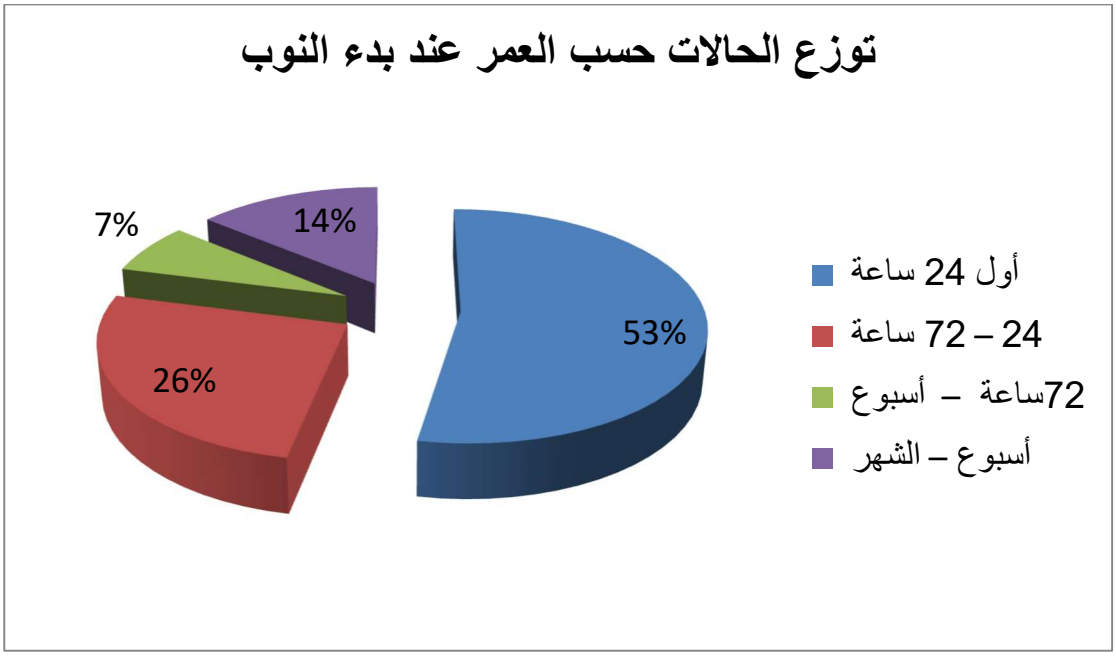
**المجموعة الثالثة :** من اليوم الثالث حتى عمر الأسبوع ( 72 –أسبوع ) .

**المجموعة الرابعة :** من أسبوع حتى الشهر من العمر .

تبين أن الايام الثلاثة الأولى من عمر الوليد هي الاشيع بعدد 24 حالة من أصل 30 حالة بنسبة 80 % ( أول 24 ساعة 16 حالة بنسبة 53% . اليوم الثاني والثالث ب 8 حالات وبنسبة 26 % ) . والجدول التالي يبين توزع الحالات حسب بدء العمر :

| حسب العمر عند بدء النوب | عدد الحالات | النسبة المئوية |
|---|---|---|
| أول 24 ساعة | 16 | % 53 |
| 24 – 72 ساعة | 8 | % 26 |
| 72ساعة – أسبوع | 2 | % 7 |
| أسبوع – الشهر | 4 | % 14 |
| المجموع | 30 | %100 |

الجدول ( 5 |) يبين توزع الحالات حسب عمر بدء النوب .



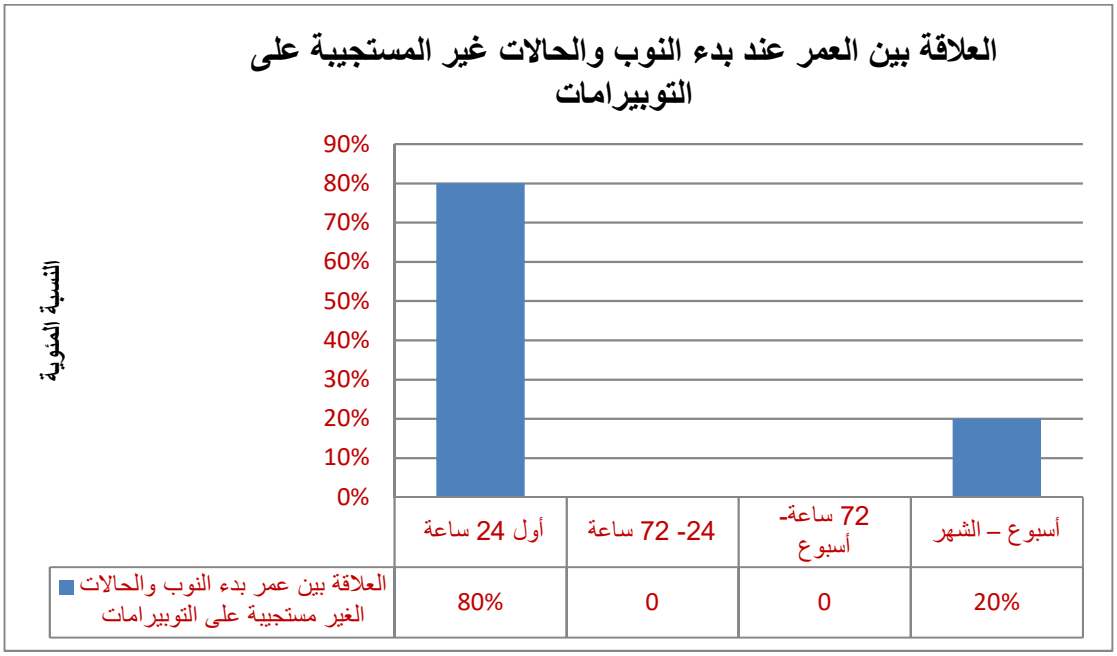

الشكل (5 ) يبين توزع الحالات حسب العمر عند بدء النوب .

## 2-3 العلاقة بين العمر عند بدء النوب و الاستجابة للعلاج :

معظم الحالات غير المستجيبة على العلاج كانت في اليوم الأول من العمر , حيث كانت 4 حالات من الحالات الخمس في اليوم الأول من العمر .

| العمر عند بدء النوب | عدم الاستجابة | النسبة المئوية |
|---|---|---|
| أول 24 ساعة | 4 | %80 |
| 24- 72 ساعة | 0 | 0 |
| 72 ساعة- أسبوع | 0 | 0 |
| أسبوع – الشهر | 1 | %20 |
| المجموع | 5 | %100 |

**الجدول (6) يبين العلاقة بين الاستجابة للعلاج و العمر عند بدء النوب .**




**الشكل ( 6 ) يبين العلاقة بين الاستجابة للعلاج و العمر عند بدء النوب .**

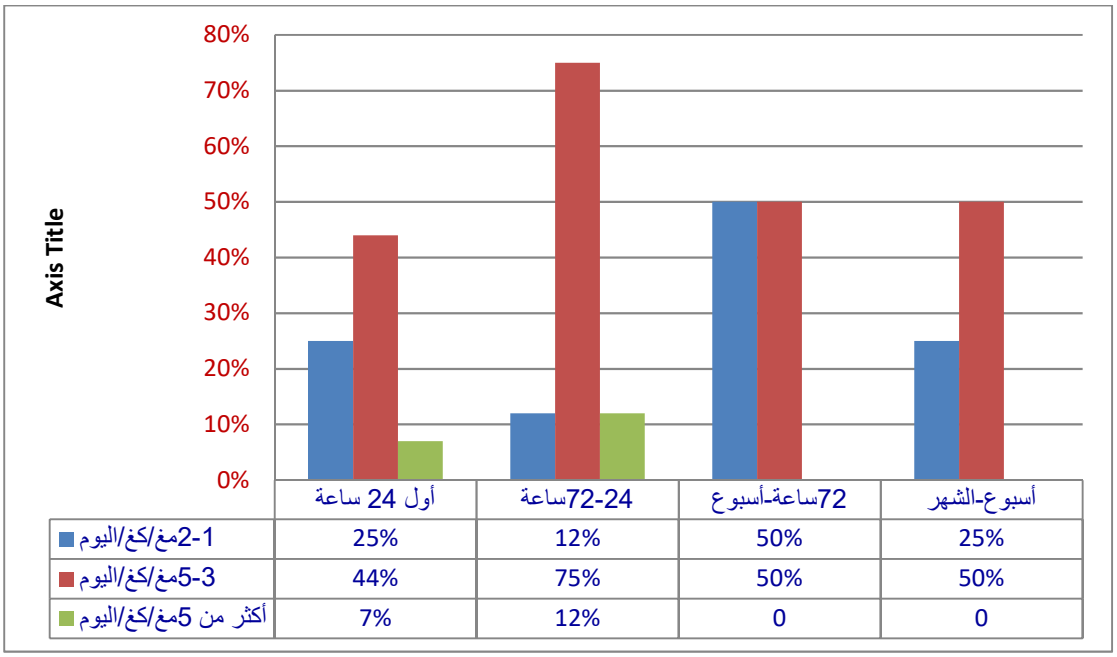
## 3-3 العلاقة بين الاستجابة وجرعة الدواء المطبقة حسب عمر البدء :

تم مقارنة الاستجابة عند المرضى بالجرعات المختلفة و ذلك حسب عمر بدء النوب عند المريض وقد تم ايضاحها بالجدول التالي :

| عمر البدء | عدد الحالات | جرعة الدواء | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-2 مغ/كغ/اليوم | | 3-5مغ/كغ/اليوم | | أكثر من 5 مغ/كغ/اليوم | | عدد حالات الاستجابة الكلية | النسبة من عدد حالات لنمط |
| | | الاستجابة | النسبة المئوية | الاستجابة | النسبة المئوية | الاستجابة | النسبة المئوية | | |
| أقل من 24 ساعة | 16 | **4** | %25 | 7 | %44 | 1 | %7 | 12 | %75 |
| 24-72 ساعة | 8 | 1 | %12,5 | 6 | **%75** | 1 | %12,5 | 8 | %100 |
| 72ساعة-أسبوع | 2 | 1 | %50 | 1 | %50 | 0 | %0 | 2 | %100 |
| أسبوع-الشهر | 4 | 1 | %25 | 2 | %50 | 0 | %0 | 3 | **%75** |
| المجموع | 30 | 7 | %23,3 | 16 | 53,3 % | 2 | %6,6 | 25 | **%83,3** |

P value 0,392 >0,05

**الجدول ( 7) يبين العلاقة بين الاستجابة وجرعة الدواء المطبقة حسب العمر عند البدء .**




**الشكل ( 7 ) يبين العلاقة بين الاستجابة وجرعة الدواء المطبقة حسب عمر البدء .**

## 4- حسب شكل النوب :

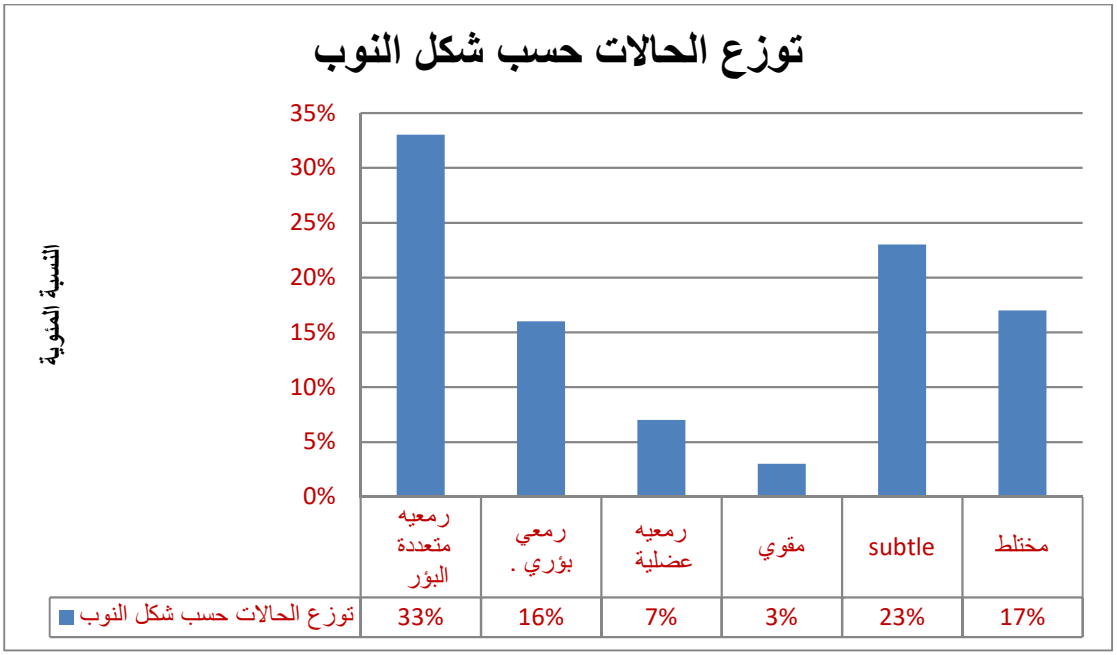
### 1-4 توزع الحالات حسب شكل النوب :

توزعت الحالات حسب نمط النوب إلى 6 مجموعات مميزة : رمعي متعدد البؤر – رمعيه بؤرية – مقوي – subtle – رمعيه عضلية – مختلطة ( نمطين او أكثر ) , والجدول التالي يبين توزع الحالات ونسبها :

| شكل النوبة | عدد حالات كل نمط | النسبة من عدد الحالات الكلية |
|---|---|---|
| رمعي متعدد البؤر | 10 | %33,3 |
| رمعي بؤري | 5 | %16,6 |
| رمعيه عضلية | 2 | %6,6 |
| مقوي | 1 | %3,3 |
| Subtle | 7 | %23,3 |
| مختلط | 5 | %16,6 |

**الجدول (8 ) توزع الحالات حسب شكل النوب .**

و نوضحها بالرسم البياني التالي :




**الشكل ( 8 ) يبين توزع الحالات حسب شكل النوب .**

## 2-4 العلاقة بين الاستجابة للدواء و شكل النوب :

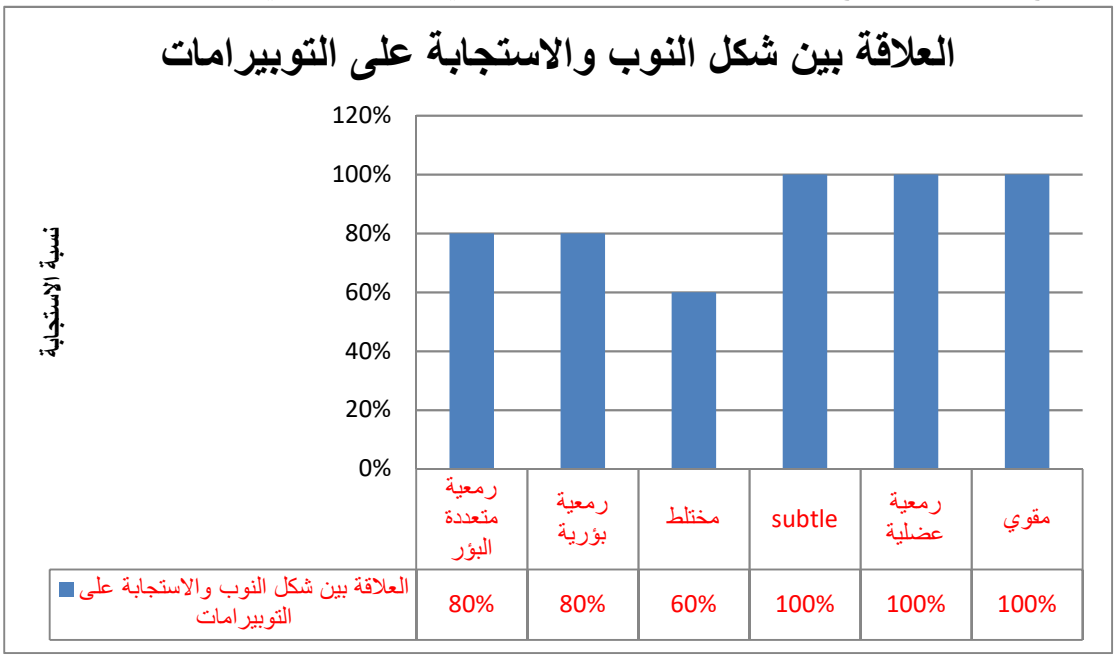
يظهر الجدول التالي توزع الاستجابة للعلاج بالتوبيرامات بعد 3 أشهر من العلاج حسب شكل النوب :

| شكل النوب | عدد الحالات | عدد الحالات المستجيبة على الدواء | النسبة من عدد حالات نمط النوب | النسبة من عدد الحالات الكلية |
|---|---|---|---|---|
| رمعيه متعددة البؤر | 10 | 8 | %80 | %26,6 |
| رمعيه بؤرية | 5 | 4 | %80 | %13,3 |
| رمعيه عضلية | 2 | 2 | %100 | %6,6 |
| Subtle | 7 | 7 | %100 | %23,3 |
| مقوية | 1 | 1 | %100 | %3,3 |
| مختلط | 5 | 3 | %60 | %10 |
| المجموع | 30 | 25 | | %83,3 |

| P value 0,538 > 0,05 |
|---|

**الجدول ( 9 ) يبين العلاقة بين الاستجابة للدواء و شكل النوب .**

ونوضح النتائج بالشكل البياني التالي :




الشكل ( 9 ) يبين العلاقة بين الاستجابة للدواء و شكل النوب .

## 3-4 العلاقة بين الاستجابة وجرعة الدواء المطبق حسب شكل النوب :

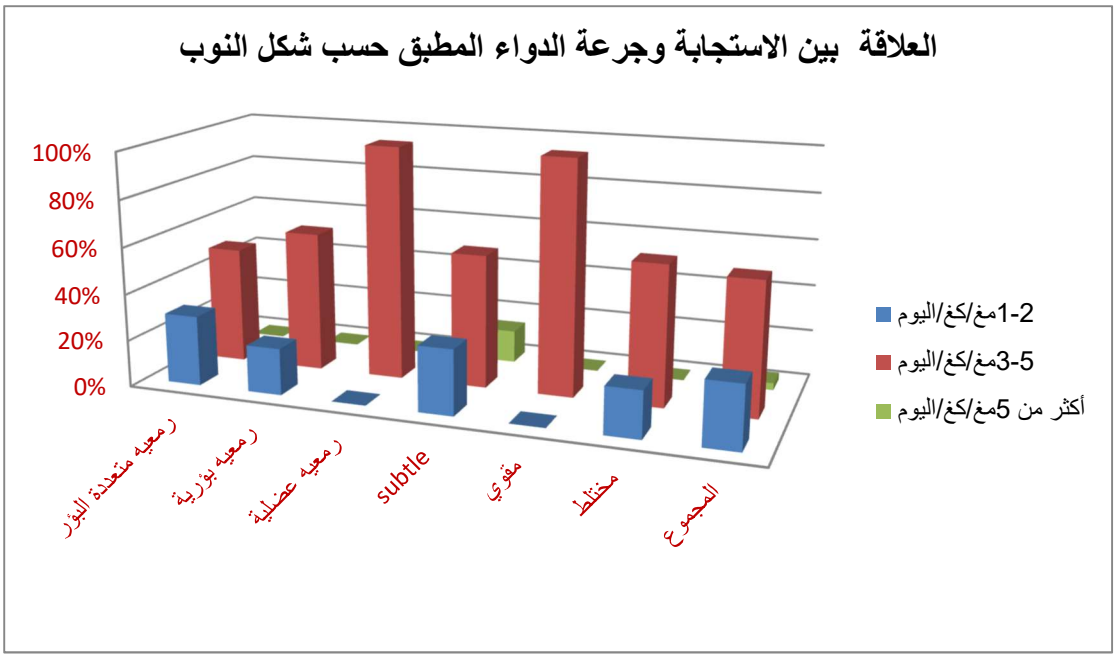
تم مقارنة الاستجابة عند المرضى بالجرعات المختلفة وذلك حسب نمط النوب عند المريض , وقد تم ايضاحها بالجدول التالي :

| شكل النوب | عدد الحالات | الجرعة | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-2مغ/كغ/اليوم | | 3-5مغ/كغ/اليوم | | أكثر من 5 مغ/كغ/اليوم | |
| | | الاستجابة | النسبة من عدد حالات النمط | الاستجابة | النسبة من عدد حالات النمط | الاستجابة | النسبة من عدد حالات النمط |
| رمعيه متعددة البؤر | 10 | 3 | %30 | 5 | %50 | 0 | %0 |
| رمعيه بؤرية | 5 | 1 | %20 | 3 | %60 | 0 | %0 |
| رمعيه عضلية | 2 | 0 | %0 | 2 | 100 % | 0 | %0 |
| Subtle | 7 | 2 | %28 | 4 | %57 | 1 | %14 |
| مقوي | 1 | 1 | 100 % | 0 | %0 | 0 | %0 |
| مختلط | 5 | 1 | %20 | 2 | %60 | 0 | %0 |
| المجموع | 30 | 8 | %27 | 17 | %57 | 1 | %3 |

P VALUE 0,805 > 0,05

**الجدول (10) يبين العلاقة بين الاستجابة وجرعة الدواء المطبق حسب شكل النوب**

ونوضح النتائج بالمخطط البياني التالي :




**الشكل (10) يبين العلاقة بين الاستجابة وجرعة الدواء المطبق حسب شكل النوب .**

## 5- حسب سبب النوب :

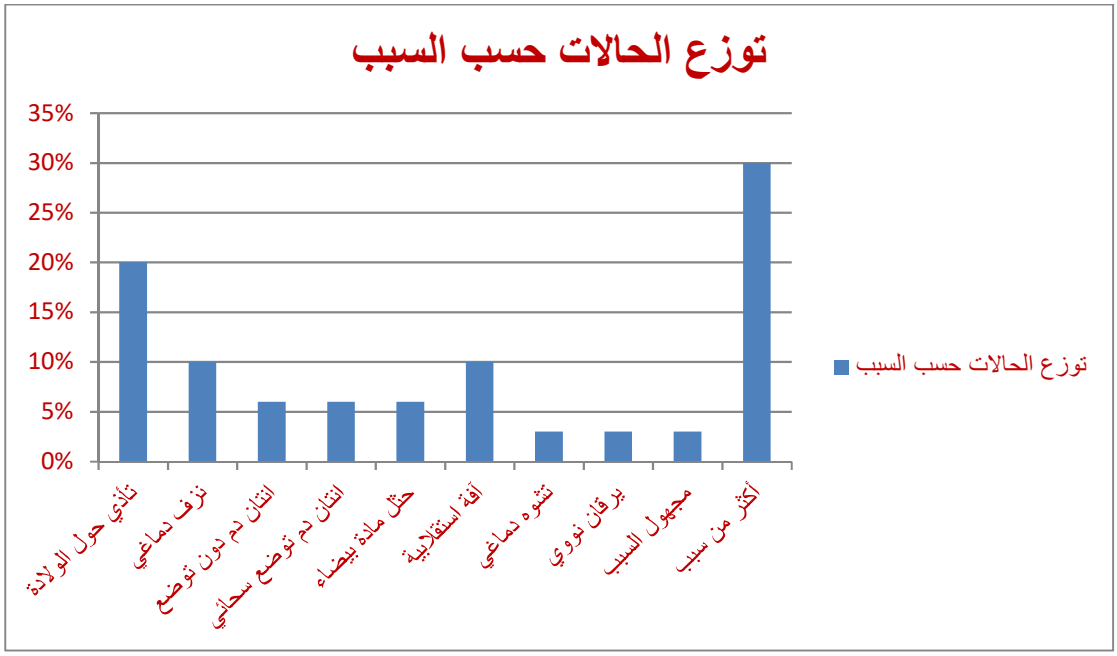
### 1-5 توزع الحالات حسب سبب الاختلاج :

توزعت الحالات حسب سبب الاختلاج الى مجموعات وهي : التأذي حول الولادة –تشوه دماغي – انتان دم توضع سحائي – انتان دم دون توضع – نزف دماغي – شك آفة استقلابية – اضطراب استقلابي - حثل مادة بيضاء – يرقان نووي – أكثر من سبب ( وجود اكثر من سبب للاختلاج مثلاً : تأذي حول الولادة + انتان دم أو إنتان دم مع اضطراب استقلابي .....الخ ) .
والجدول التالي يبين توزع الحالات :

| السبب | عدد الحالات | النسبة المئوية |
|---|---|---|
| تأذي حول الولادة | 6 | %20 |
| نزف دماغي | 3 | %10 |
| انتان دم | 2 | %6,6 |
| انتان دم توضع سحائي | 2 | %6,6 |
| حثل مادة بيضاء | 2 | %6,6 |
| آفة استقلابية | 3 | %10 |
| تشوه دماغي | 1 | %3,3 |
| مجهولة السبب | 1 | %3,3 |
| يرقان نووي | 1 | %3,3 |
| أكثر من سبب | 9 | %30 |
| المجموع | 30 | %100 |

**الجدول (11) يبين توزع الحالات حسب سبب الاختلاج .**

ونوضح النتائج بالرسم التوضيحي التالي :




**الشكل (11) يبين توزع الحالات حسب سبب الاختلاج .**

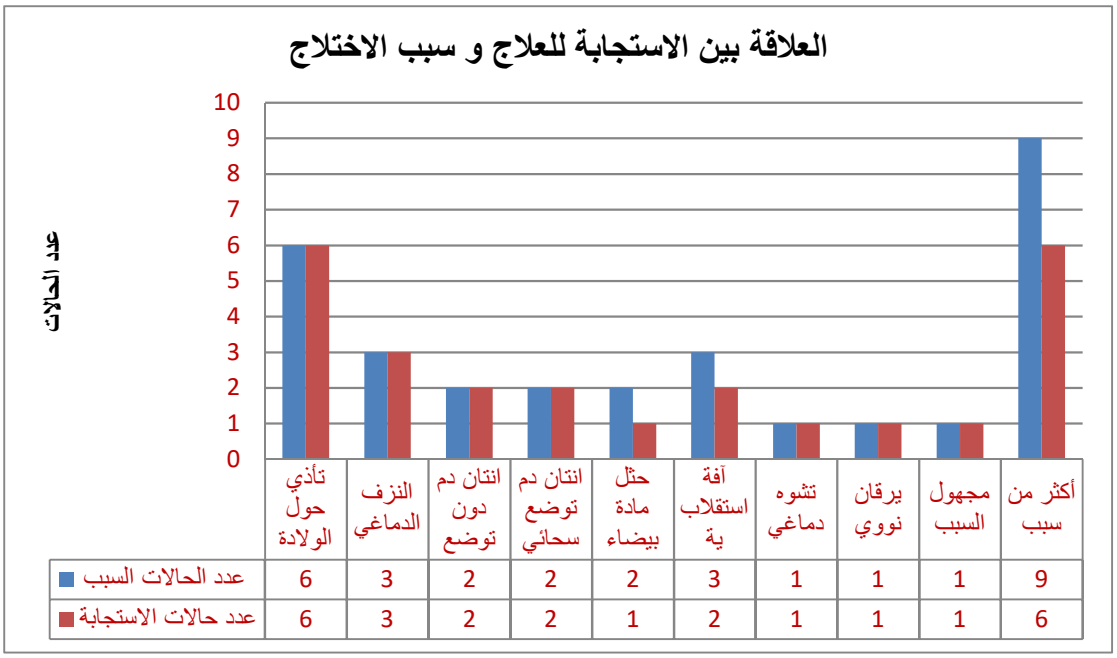
## 2-5 العلاقة بين سبب النوب والاستجابة على التوبيرامات :

يظهر الجدول التالي العلاقة بين الاستجابة على العلاج بالتوبيرامات حسب سبب الاختلاج :

| السبب | عدد الحالات | الاستجابة | النسبة من عدد حالات السبب | النسبة من عدد الحالات الكلية |
|---|---|---|---|---|
| التأذي حول الولادة | 6 | 6 | %100 | %20 |
| النزف الدماغي | 3 | 3 | %100 | %10 |
| انتان دم دون توضع | 2 | 2 | %100 | %6,6 |
| انتان دم توضع سحائي | 2 | 2 | %100 | %6,6 |
| حثل مادة بيضاء | 2 | 1 | %50 | %3,3 |
| آفة استقلابية | 3 | 2 | %66,6 | %3,3 |
| تشوه دماغي | 1 | 1 | %100 | %3,3 |
| يرقان نووي | 1 | 1 | %100 | %3,3 |
| مجهول السبب | 1 | 1 | %100 | %3,3 |
| أكثر من سبب | 9 | 6 | %66,6 | %3,3 |

الجدول ( 11 ) يبين العلاقة بين الاستجابة على العلاج حسب سبب الاختلاج .

ونوضح ذلك بالرسم البياني التالي :




**الشكل ( 11 ) يبين العلاقة بين الاستجابة على العلاج بالتوبيرامات حسب سبب الاختلاج .**

## 3-5 العلاقة بين الاستجابة وجرعة الدواء المطبقة حسب سبب النوب :

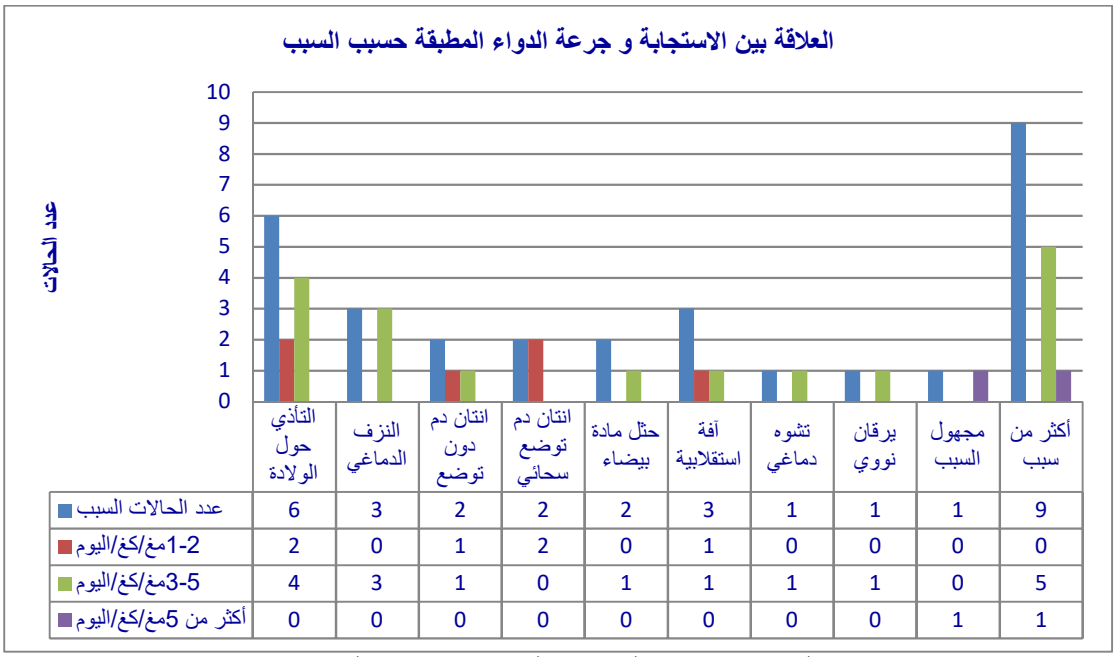
تم مقارنة الاستجابة عند المرضى بالجرعات المختلفة وذلك حسب سبب النوب عند المريض , وقد تم ايضاحها بالجدول التالي :

| السبب | عدد الحالات | جرعة الدواء | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 2-1 مغ /كغ/اليوم | | 5-3 مع/كغ/اليوم | | أكثر من 5 مع/كغ/اليوم | |
| | | الاستجابة | النسبة من عدد حالات السبب | الاستجابة | النسبة من عدد حالات السبب | الاستجابة | النسبة من عدد حالات السبب |
| التأذي حول الولادة | 6 | 2 | %33 | 4 | %66 | 0 | %0 |
| النزف الدماغي | 3 | 0 | %0 | 3 | %100 | 0 | %0 |
| انتان دم دون توضع | 2 | 1 | %50 | 1 | %50 | 0 | %0 |
| انتان دم توضع سحائي | 2 | 2 | %100 | 0 | %0 | 0 | %0 |
| حثل مادة بيضاء | 2 | 0 | %0 | 1 | %50 | 0 | %0 |
| آفة استقلابية | 3 | 1 | %33 | 1 | %33 | 0 | %0 |
| تشوه دماغي | 1 | 0 | %0 | 1 | %100 | 0 | %0 |
| يرقان نووي | 1 | 0 | %0 | 1 | %100 | 0 | %0 |
| مجهول السبب | 1 | 0 | %0 | 0 | %0 | 1 | %100 |
| أكثر من سبب | 9 | 0 | %0 | 5 | %56 | 1 | %11 |
| المجموع | 30 | 6 | %20 | 17 | %57 | 2 | %6 |

P value 0,590 > 0,05

**الجدول ( 12) يبين العلاقة بين الاستجابة وجرعة الدواء المطبقة حسب سبب النوب .**

ونوضح النتائج بالمخطط التالي :




| | التأذي حول الولادة | النزف الدماغي | انتان دم دون توضع | انتان دم توضع سحائي | حثل مادة بيضاء | آفة استقلابية | تشوه دماغي | يرقان نووي | مجهول السبب | أكثر من سبب |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| عدد الحالات السبب | 6 | 3 | 2 | 2 | 2 | 3 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| 1-2مغ/كغ/اليوم | 2 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3-5مغ/كغ/اليوم | 4 | 3 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 5 |
| أكثر من 5مغ/كغ/اليوم | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |

**الشكل ( 12 ) يبين العلاقة بين الاستجابة وجرعة الدواء المطبقة حسب سبب النوب**

.

## 6- حسب موجودات تخطيط الدماغ :

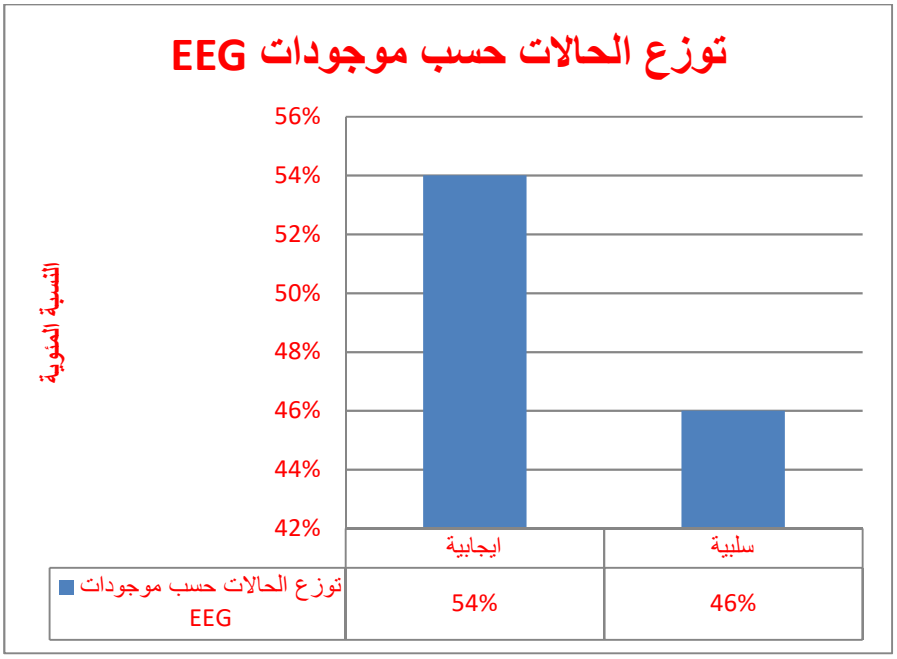
### 1-6 توزع الحالات حسب موجودات تخطيط الدماغ الكهربائي :

تم إجراء تخطيط الدماغ الكهربائي عند 28 حالة من العينات ال30 في دراستنا . حيث كان موجودات تخطيط الدماغ الكهربائي ايجابياً في 15 حالة أي بنسبة 54% , بينما كان تخطيط الدماغ الكهربائي طبيعياً في 13 حالة بنسبة 46% من الحالات . ولم يجرى في 2 من الحالات .

| موجودات EEG | عدد الحالات | النسبة من عدد الحالات المجراة |
|---|---|---|
| موجودات ايجابية | 15 | %54 |
| طبيعي | 13 | %46 |
| المجموع | 28 | %100 |

الجدول ( 13 ) تبين توزع الحالات حسب موجودات تخطيط الدماغ الكهربائي .

و نوضح ذلك بالمخطط التالي :




الشكل (13 ) يبين توزع الحالات حسب موجودات تخطيط الدماغ الكهربائي .

## 2-6 العلاقة بين موجودات تخطيط الدماغ والاستجابة على العلاج :

تم مقارنة الاستجابة على العلاج مع موجودات تخطيط الدماغ . حيث كان عدد حالات ايجابية تخطيط الدماغ الكهربائي 15 حالة منهم 11 حالة استجابة على العلاج و 4 حالات غير مستجيبة . وعدد حالات سلبية تخطيط الدماغ الكهربائي 13 حالة منها 12 حالة مستجيبة على العلاج و حالة واحدة غير مستجيبة .

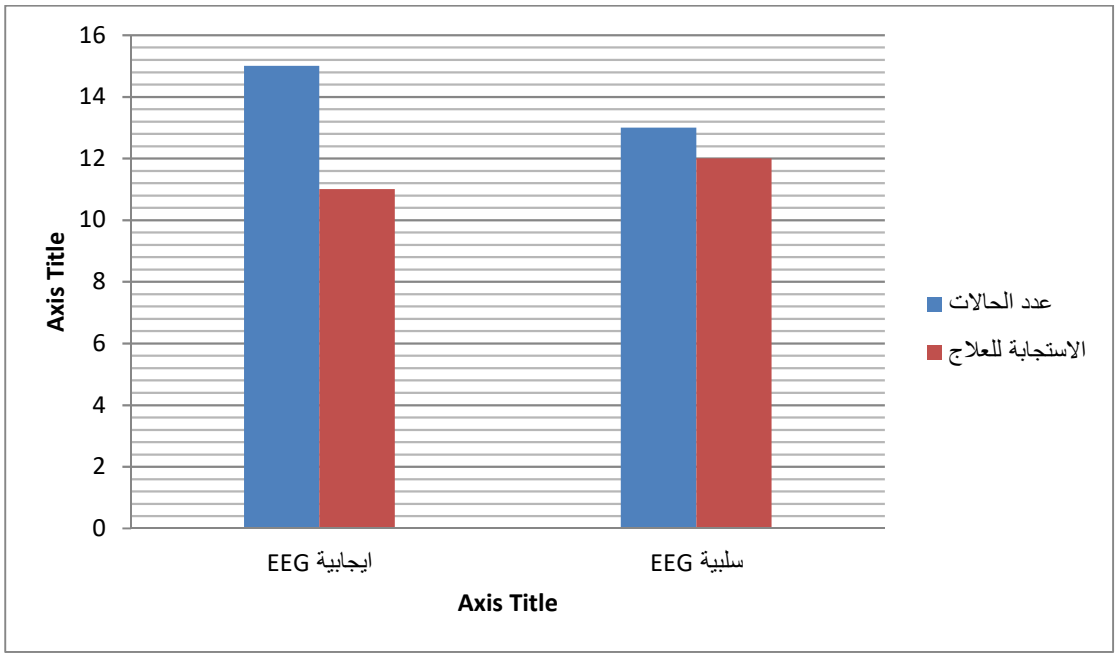
والجدول التالي يبين العلاقة بين موجودات تخطيط الدماغ والاستجابة على العلاج :

| موجودات EEG | عدد الحالات الكلية | عدد حالات الاستجابة | النسبة المئوية |
|---|---|---|---|
| ايجابية | 15 | 11 | %73 |
| سلبية | 13 | 12 | %92 |

P value 0,191 > 0,05

**الجدول (14 ) مقارنة الاستجابة على العلاج مع موجودات تخطيط الدماغ .**

و نوضح النتائج بالمخطط التوضيحي التالي :




الشكل ( 14 ) يبين مقارنة الاستجابة على العلاج مع موجودات تخطيط الدماغ

## 3-6 العلاقة بين الاستجابة و جرعة الدواء المطبقة من حيث موجودات EEG

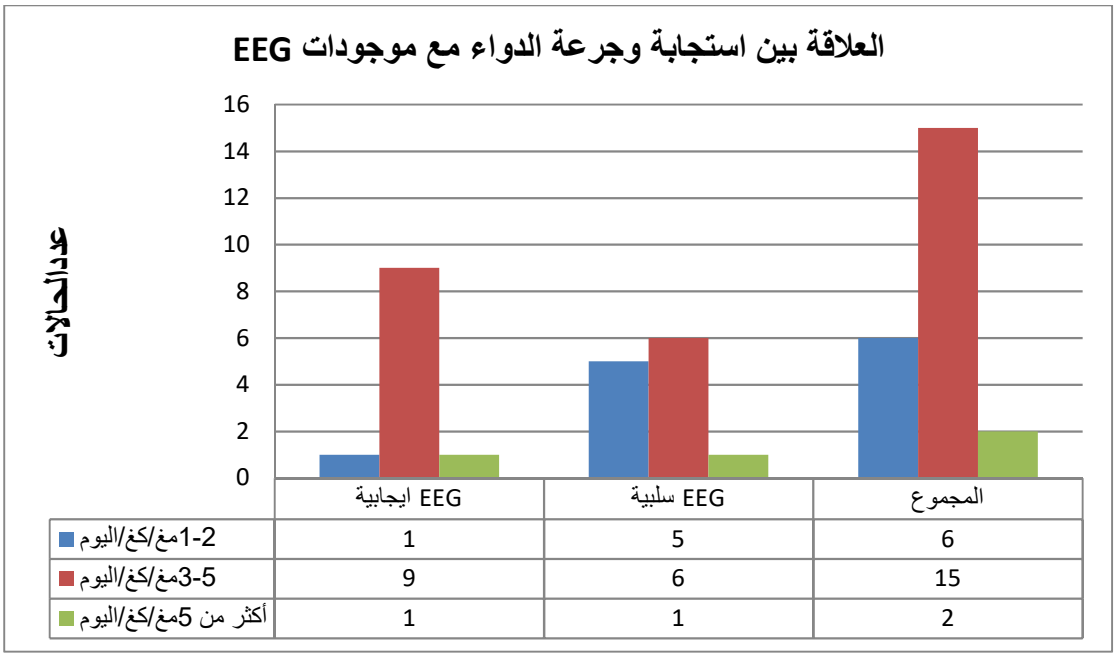
تم مقارنة الاستجابة عند المرضى بالجرعات المختلفة وذلك حسب سبب النوب عند المريض , وقد تم ايضاحها بالجدول التالي :

| موجودات EEG | عدد الحالات | الجرعة | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 -2مغ/كغ/اليوم | | 3-5مغ/كغ/اليوم | | أكثر من 5مغ/كغ/اليوم | |
| | | استجابة | النسبة | استجابة | النسبة | استجابة | النسبة |
| ايجابية | 15 | 1 | %6,6 | 9 | %60 | 1 | %6,6 |
| سلبية | 13 | 5 | %38 | 6 | %38 | 1 | %8 |
| المجموع | 28 | 6 | %21 | 15 | %50 | 2 | %7 |

P value 0,468 > 0,05

**الجدول ( 15 ) يبين العلاقة بين الاستجابة و جرعة الدواء المطبقة من حيث موجودات EEG .**

ونوضح النتائج بالشكل البياني التالي :




**الشكل ( 15 ) يبين العلاقة بين الاستجابة و جرعة الدواء المطبقة من حيث موجودات EEG .**

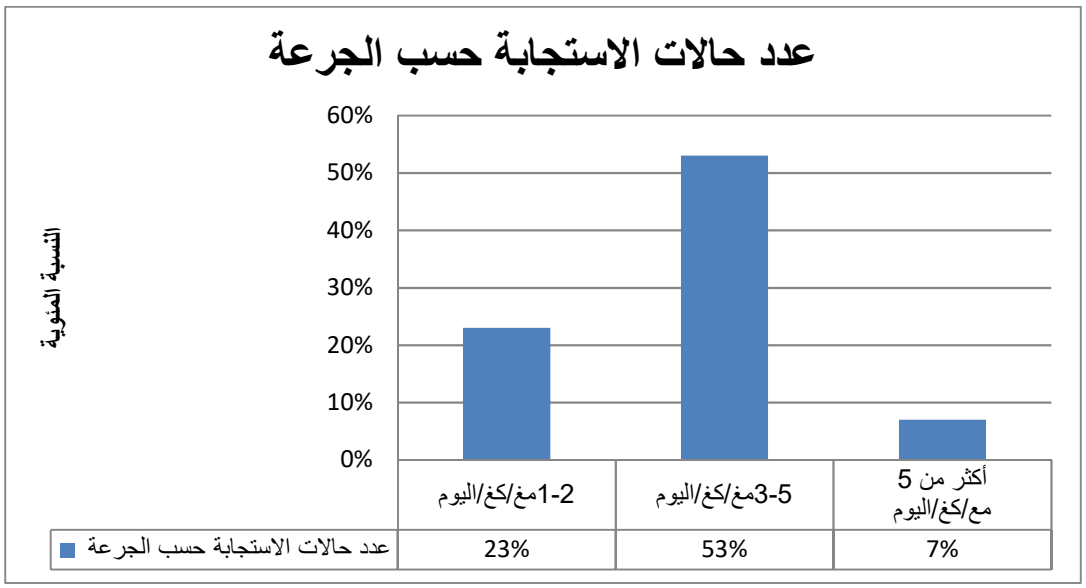
## 7- الاستجابة على التوبيرامات حسب الجرعة :

تم تقسيم المرضى حسب الاستجابة السريرية للمعالجة تبعاً للجرعة إلى 3 مجموعات :
**المجموعة الأولى :** الاستجابة للدواء بجرعة 1-2 مع /كغ / اليوم .
**المجموعة الثانية :** الاستجابة للدواء بجرعة 3 – 5 مع / كغ / اليوم .
**المجموعة الثالثة :** الاستجابة للدواء بجرعة أكثر من 5 مع / كغ / اليوم .
حيث تم اعتبار الاستجابة بالتوقف التام للنوب , وظهرت النتائج التالية :
توقفت النوب عند 7 مرضى عند الجرعة العلاجية 1-2 مع / كغ / اليوم , بنسبة 23,3% من الحالات الكلية للدراسة . وارتفع عدد الحالات بمقدار 16 حالة عند رفع جرعة الدواء إلى 3 – 5 مع / كغ / اليوم وبنسبة 53,3% , بينما رفع الجرعة أكثر من 5 مع / كغ / اليوم أحدثت استجابة عند 2 من الحالات بنسبة 6,6 % من الحالات الكلية . ولم تستجب على أي من الجرعات السابقة 5 حالات .
والجدول التالي يبين توزع الاستجابة حسب الجرعة الدوائية للتوبيرامات :

| جرعة الدواء | عدد حالات الاستجابة | النسبة من الحالات المستجيبة | النسبة من عدد الحالات الكلية |
|---|---|---|---|
| 1-2مغ/كغ/اليوم | 7 | %28 | %23,3 |
| 3-5مغ/كغ/اليوم | 16 | %64 | %53,3 |
| أكثر من 5مغ/كغ/اليوم | 2 | %8 | %6,6 |

P value 0,090 > 0,05

الجدول (16) يبين توزع الحالات الاستجابة للعلاج حسب الجرعة .
ونوضح النتائج بالشكل البياني التالي :




الشكل (16) يبين توزع الحالات الاستجابة للعلاج حسب الجرعة .

## 8- توزع الحالات حسب العمر الحملي :

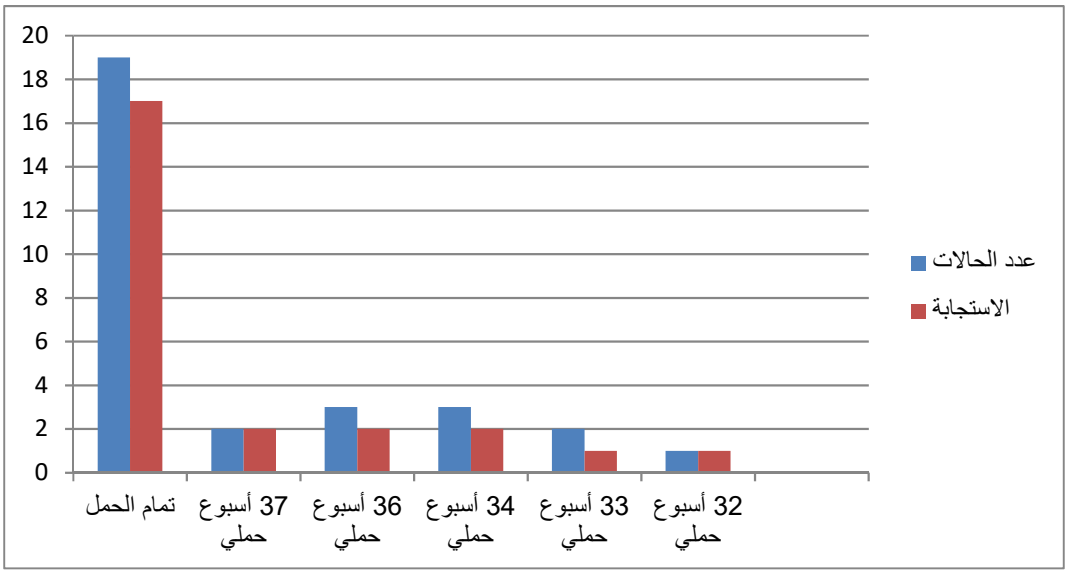
تم متابعة المرضى حسب العمر الحملي واستجابة المرضى للعلاج .

والدول التالي يوضح توزع الحالات حسب العمر الحملي :

| العمر الحملي | تمام الحمل | 37 أسبوع | 36 أسبوع | 34 أسبوع | 33 أسبوع | 32 أسبوع |
|---|---|---|---|---|---|---|
| عدد الحالات | 19 | 2 | 3 | 3 | 2 | 1 |
| الاستجابة | 17 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| النسبة | %89 | %100 | %66 | %66 | %50 | %100 |

الجدول رقم (17) يوضح توزع الحالات حسب العمر الحملي .

ونوضح ذلك بالشكل التالي :




**الشكل (17)** يوضح توزع الحالات والاستجابة حسب العمر الحملي .

## التأثيرات الجانبية للتوبيرامات :

لوحظ وجود نقص في الوزن في اربعة من الحالات التي طبقت عليهم توبيرامات وكانت من الحالات التي تجاوزت جرعة 5 مغ/كغ /اليوم , وقد يكون السبب هو المرض الأساسي لدى الطفل , حيث كان ثلاثة من تلك الحالات وجود أكثر من سبب لحدوث النوب , وكانت غير مستجيبة على العلاج . كانت مدة مراقبة التأثيرات الجانبية 3 أشهر فقط . وبالتالي هناك حاجة الى دراسة واسعة أكثر للتأثيرات الجانبية للتوبيرامات ولمدة زمنية أطول . وهناك صعوبات في متابعة العديد التأثيرات الجانبية لهذه الفئة العمرية مثل القلق و الغثيان والمذل و غيرها.....

## المناقشة والمقارنة :

- **التوزع حسب الاستجابة الكلية للعلاج :**

نلاحظ أن الاستجابة للعلاج بالتوبيرامات بلغت 83,3% من الحالات وبالتالي فإن التوبيرامات فعال في ضبط اختلاجات الوليد .

- **توزع الحالات حسب زمن الاستجابة :**

نلاحظ إن الاستجابة للعلاج عند التخريج من المشفى بلغت 24 حالة من أصل 25 حالة , أي بنسبة بلغت 95% من الحالات المستجيبة للعلاج . وهذا يؤكد فعالية العلاج عند الولدان .

- **توزع الحالات حسب الجنس :**

لاحظنا وجود أرجحية للذكور . بالنظر الى الاستجابة للعلاج حسب الجنس و عند حساب قيمة p-value وجد أن مستوى المعنوية بلغ 0,593 وتدل على عدم وجود علاقة بين الاستجابة للعلاج وجنس المريض وذلك لأن القيمة الاحتمالية أكبر من القيمة المعنوية ( نسبة الخطأ )/0,05/ .

- **توزع الحالات حسب العمر عند بدء النوب :**

بينت الدراسة شيوع الإصابة بعمر الوليد في اليوم الأول من العمر(24 ساعة الأولى ) , ويأتي بعدها اليوم الثاني و الثالث من العمر ( 72-24 ساعة ) , وهذا يتوافق مع الدراسات العالمية حول العمر عند بدء النوب .[5]

- **العلاقة بين الاستجابة للعلاج والعمر عند بدء النوب :**

نلاحظ أن معظم الحالات غير المستجيبة للعلاج كانت عند بدء النوب بعمر أول 24 ساعة من العمر .وهذا ما يشير الى دور عمر بدء النوب في تحديد الاستجابة للعلاج

- **العلاقة بين الاستجابة وجرعة الدواء المطبقة حسب العمر عند بدء النوب**

يبين توزع حالات الاستجابة للعلاج حسب الجرعة المعطاة وفقاً لعمر بدء النوب , نلاحظ ان الحالات المستجيبة للعلاج خلال اول 24 ساعة بجرعة 3-5 مغ /كغ/اليوم بلغت 44% من الحالات المستجيبة , والحالات التي بدأت بعمر (72 ساعة – أسبوع ) و ( أسبوع – شهر ) بلغت 50 % من الحالات , وبالتالي لم يلاحظ علاقة واضحة بين جرعة الدواء حسب عمر البدء في الحالات المستجيبة للعلاج .
ولتبيان وجود علاقة احصائية ذات قيمة تمَ حساب قيمة p-value وحيث نجد أن قيمة الاحتمالية هي 0,392 وهو أكبر من القيمة المعنوية , وهذا يدل على عدم وجود علاقة بين الاستجابة للعلاج وجرعة الدواء المطبقة حسب عمر بدء النوب .

- **توزع الحالات حسب شكل النوب :**

كان النط الأشيع للنوب في دراستنا هو النوب الرمعيه متعددة البؤر بنسبة 33,3% , يليها النوب الدقيقة subtle بنسبة 23,3% , يليها النوب المختلطة ( نمطين أو أكثر ) والنوب الرمعيه البؤرية بنسبة 16,6% .وهذا ما يؤكد لنا على اهمية التركيز على الاختلاجات الدقيقة بسبب شيوعها .

- **العلاقة بين الاستجابة للدواء و شكل النوب :**

نلاحظ إن النوب المختلطة هي الأقل استجابة للعلاج , وكانت نسبة الاستجابة الأكبر حسب شكل النوب للنوب الدقيقة و الرمعيه العضلية بنسبة 100% . ولتبيان وجود علاقة احصائية ذات قيمة تم حساب قيمة p-value وكانت 0,583 وهو أكبر من القيمة المعنوية , وهذا يدل على عدم وجود علاقة بين الاستجابة للعلاج حسب شكل النوب .

- **العلاقة بين الاستجابة وجرعة الدواء المطبق حسب شكل النوب :**

نلاحظ ان الاستجابة الأفضل للعلاج حسب شكل النوب كانت بجرعة 3-5 مع/كغ/اليوم . ولتبيان وجود علاقة احصائية ذات قيمة تم حساب قيمة p-value وكانت القيمة ( 0,805) وهي اكبر من القيمة المعنوية , وهذا يدل على عدم وجود علاقة بين الاستجابة للعلاج بين شكل النوب والاستجابة حسب جرعة الدواء .

- **توزع الحالات حسب سبب الاختلاج :**

كان السبب الأشيع في دراستنا هو وجود أكثر من سبب للنوب بنسبة 30% من الحالات , يليها التأذي حول الولادة بنسبة 20% من الحالات , ومن ثم النزف الدماغي بنسبة 10% من الحالات . وعند أخذ السبب الوحيد للنوب فيكون التأذي حول الولادة هو السبب الأشيع وهو يتوافق مع الدراسات العالمية .[3] وبالتالي لا بدّ من مراقبة مرضى التأذي حول الولادة بشدّة من ناحية تطور الاختلاجات وخاصة النوب الدقيقة .

- **العلاقة بين سبب النوب والاستجابة على العلاج بالتوبيرامات :**

تبين أن الاستجابة للعلاج كانت بنسبة 100 % في كل من حالات التأذي حول الولادة والنزف الدماغي وانتان الدم بدون توضع وانتان الدم بتوضع سحائي , بينما كانت الاستجابة في حالات حثل المادة البيضاء والآفات الاستقلابية 50% فقط , وعند وجود أكثر من سبب كانت نسبة الاستجابة 66% من الحالات . وبالنظر الى شيوع الحالات حسب الاستجابة فإن مرضى التأذي حول الولادة ذات استجابة جيدة على العلاج بالتوبيرامات وهي من أهم أسباب الاختلاج بعمر الوليد .كما أن حالات انتان الدم ذات استجابة جيدة على العلاج .

- **العلاقة بين الاستجابة وجرعة الدواء المطبقة حسب سبب النوب :**

نلاحظ أن 57% من الحالات استجابت على العلاج بجرعة 3-5 مغ/كغ/اليوم . وتصل النسبة الى 77% في حال شملت الجرة الاخف من ذلك . ونلاحظ إنه في حالة الأذي حول الولادة و عند وجو أكثر من سبب وهب السبب الأشيع في دراستنا كانت الجعة الفضل هي 3-5مغ/كغ/اليوم .ولتبيان وجود علاقة ذات قيمة تم حساب قيمة P-VALUE وكانت القيمة الاحتمالية ( 0,590 ) وهي أكبر من القيمة المعنوية ( 0,05 ) , وبالتالي لا يوجد علاقة بين الاستجابة وجرعة الدواء المطبقة حسب السبب .

- **توزع الحالات حسب موجودات تخطيط الدماغ :**

نلاحظ ان نسبة الاستجابة للعلاج بلغت 73% عند وجود موجودات على تخطيط الدماغ , بينما كانت النسبة 92% عند سلبية الموجودات .وبالتالي الاستجابة على العلاج أفضل عند سلبية التخطيط.

كما نلاحظ ان جرعة الاستجابة عند ايجابية التخطيط بلغت فقط حالة واحدة فقط من أصل 15 حالة أي بنسبة 6,6% من الحالات عند جرعة 1-2 مغ/كغ/اليوم , بينما بلغت 40% عند سلبية التخطيط .وبالتالي فإن الاستجابة له علاقة مع موجودات تخطيط الدماغ .

- **توزع الحالات والاستجابة حسب العمر الحملي :**

نلاحظ أن معظم الحالات هي تمام الحمل وبلغت 19 حالة وذلك بنسبة 63% من الحالات , وقد كان أصغر سن حملي هو 32 أسبوع حملي وكانت مستجيبة على العلاج . ونلاحظ من توزع الاستجابة أنه لا علاقة بين العمر الحملي والاستجابة للعلاج .

- **العلاقة بين الاستجابة على التوبيرامات حسب الجرعة :**

تم تقسيم الاستجابة على العلاج إلى المجموعات المذكورة السابقة , حيث تم اعتبار الاستجابة بالتوقف التام للنوب , ونلاحظ إن الاستجابة للعلاج على الجرعة العلاجية 1 -2مغ/كغ/اليوم كانت بنسبة 23,3% وارتفعت بعد رفع الجرعة العلاجية الى 3-5مغ/كغ/باليوم إلى 53,3% من مجمل الحالات , أي أن 76,6% من الحالات استجابت عند الوصول لهذه الجرعة . وعند حساب قيمة P-VALUE كانت القيمة الاحتمالية ( 0,046) وهي أقل من القيمة المعنوية , وهذا يدل على وجود علاقة بين الاستجابة للعلاج حسب الجرعة . وبالتالي فإن البدء بجرعة 3مغ /كغ/باليوم هي الجرعة البدئية الأفضل للعلاج .

- تم إجراء دراسة عالمية في Montreal children' hospital في عام 2011 , حيث أجريت الدراسة على 6 ولدان , كانت الاستجابة تامة عند 4 منهم بشكل تام , ,وكانت الاستجابة سيئة عند ال2 الأخرين .

وكانت الحالات كالتالي:

| | القصة | السبب | نمط النوبة | EEG | الاستجابة | التأثيرات الجانبية |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | ذكر تمام الحمل | تأذي حول الولادة | مقوي معمم | + | + | نقص وزن 5-10% |
| 2 | انثى تمام الحمل | نزف دماغي | دقيقة | + | - | - |
| 3 | ذكر تمام الحمل | تأذي حول الولادة | رمعي بؤري | + | + | - |
| 4 | انثى 37 اسبوع | تأذي حول الولادة | مختلط | - | + | نقص وزن 5-10% |
| 5 | انثى تمام الحمل | تأذي حول الولادة | دقيقة | + | + | نقص وزن 5-10 % |
| 6 | انثى تمام الحمل | مختلط | رمعية متعددة البؤر | + | - | نقص وزن <5th |

نلاحظ ما يلي

- ارجحية الاناث
- السبب الاشيع هو التأذي حول الولادة .
- نسبة الاستجابة 60% من الحالات .وكان التأذي حول الولادة هي السبب الاشيع للاستجابة للعلاج .

**الخلاصة والتوصيات :**

- التوبيرامات دواء آمن وفعال في ضبط اختلاجات الوليد , ويمكن استخدامه بفعالية كعلاج بديل للفينوباربيتال والفنتوئين .
- الجرعة البدئية الموصى بها هي جرعة 3 مغ / كغ / اليوم .
- له أثير فعال في ضبط الاختلاجات عند مرضى التأذي حول الولادة , خاصة بوجود تأثير فعال آخر للتوبيرامات يحمي من الأذية الدماغية بعد التعرض لنقص الاكسجة حول الولادة .
- إجراء تخطيط الدماغ خلال الأيام القليلة الأولى بعد الاختلاج لما له دور مهم في تحديد الإنذار .

**صعوبات الدراسة :**

- صعوبة التواصل مع الأهل , مع عدم استجابة الأهل لإجراء التقييم الكبدي الكلوي لمتابعة التأثيرات الجانبية .
- عدم توفر دراسات مقارنة مع عدد حالات مناسبة لدراستنا لإجراء المقارنة .

المراجع :


1- Silverstein FS, Jensen FE: Clinical pediatric neurology :a sings and symptoms approach . Neonatal seizures, Ann Neurol 62:112–120, 2007.
2- MILLER SP, WEISS J, BARNWELL A et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. Neurology; 58: 542-548 , 2012.
3- BERG A, JALLON P, PREUX P. The epidemiology of seizure disorders in infancy and childhood: definitions and classifications. In: O Dulac et al (Eds), Handbook of Clinical Neurology. Pediatric Neurology, Part 1 (3rd edition),pp 381-398. Elsevier, Amsterdam, Netherlands, 2013 .
4- GERALD.M FENICHEL , Clinical pediatric neurology :a sings and symptoms approach : chapiter1 " Paroxysmal Disorders 'p 4 , 2009 .
5- Jan coddord – finegold 'ELIM . Mizrahi and Rita T .lee Averys Diseases of the newborn Ninth edition , 2015.
.
6- Ambadas Pathak MD , M Douglas Cunningham ,LANGE clinical manual neonatology : management procedures , on- call problems , Diseases , and Drugs 7th edition ,2013.
7- Karl C.K.Kuban and James Filiano .Manual of Neonatal care sixth edition 2012 Neurology , Neonatal seizure , 2012.
8- Barbara J.Stoll and Robert M.Kliegman .NELSON text book of pediatrics , 2016 .
9- MIZRAHI EM, KELLAWAY P. Diagnosis and Management of Neonatal Seizures (1st edition). Philadelphia,Lippincott-Raven, 2015.
10- MIZRAHI EM, KELLAWAY P. Characterization and classification of neonatal seizures. Neurology; 37:1837-1844 .
11- Di Capua M, Fusco L, Ricci S, Vigevano F. Benign neonatal sleep myoclonus: clinical features and video-polygraphic recordings. Mov Disord.;8:191–4, 1993 .

12-Gerald M.Fenichel , Clinical pediatric neurology :a sings and symptoms approach : chapiter1 " Paroxysmal Disorders , Seizure-Like Events ,P3 ,2009.

13-Andermann F, Keene DL, Andermann E, Quesney LF. -12 Startle disease or hyperekplexia: further delineation of the syndrome. Brain.;103:985–97 2010.

14- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia. 1989;30:389–99 .

15- Plouin P. Benign familial neonatal convulsions and benign idiopathic neonatal convulsions. In: Engel J jr, Pedley TA, editors. Epilepsy. A comprehensive textbook. Lippincott-Raven; 1997. pp. 2247–55

16-. Ronen GM, Rosales TO, Connolly M, Anderson VE, Leppert M. Seizure characteristics in chromosome 20 benign familial neonatal convulsions. Neurology . 43:1355–60 , 2009.

17- Lombroso CT. Early myoclonic encephalopathy, early infantile epileptic encephalopathy, and benign and severe infantile myoclonic epilepsies: a critical review and personal contributions. J Clin Neurophysiol.;7:380–408 , 2011

18- Aicardi J, Ohtahara S. Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. Severeneonatal epilepsies with suppression-burst pattern: JohnLibbey & Co Ltd; Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, . London.:33–44, 2012.

19- Wang HS, Kuo MF, Chou ML, et al. Pyridoxal phosphate is better than pyridoxine for controlling idiopathic intractable epilepsy. Arch Dis Child; 90:512, 2005.

20- Painter MJ, Scher MS, Stein AD, Armatti S, Wang Z, Gardiner JC, Paneth N, Minnigh B, Alvin J.Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. N Engl J Med.; 341:485–9 , 2014.

21-Bittigau P, Sifringer M, Genz K, Reith E, Pospischil D, Govindarajalu S, Dzietko M, PesditschekS, Mai I, Dikranian K, Olney JW, Ikonomidou C. Antiepileptic drugs and apoptoticneurodegeneration in the developing brain. ProcNatlAcadSci U S A; 99:15089–94 , 2002.

22-Gerald M.Fenichel ,clinical pediatric neurology 6th edition,37-42.

23-Olin BR, ed. Drug Facts and Comparisons. St. Louis: Facts and Comparisons, Inc.:1037-40. 2001.

24-Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, et al. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. Neurology;52:1338-44, 2009

25- young-se kwon, yong-hoon jun, young-jin hong, and byong-kwan son :college of medicine, Inha university, korea 400-103 , 2014 .

26-. Winner P, Pearlman EM, Linder SL, Jordan DM, Fisher AC, Hulihan J; Topiramate Pediatric Migraine Study Investigators. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache.;45:1304-12 , 2005 .

27- . Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, LeCates S, Kabbouche M. Effectiveness of topiramate in the prevention of childhood headaches. Headache.;42:810-8, 2012.

28- Mustafa kahriman , Daniela minecan , ekram kutluay , linda selwa , and ahmed beydoun : university of Michigan health system , USA.

29- Sanchez RM, Koh S, Rio C, *et al*. Decreased glutamate receptor 2 expression and enhanced epileptogenesis in immature rat hippocampus after perinatal hypoxia-induced seizures. *J Neurosci* ;**21**: 8154 – 63,2013.

30 -Nelson textbook of pediatrics 19th edition ,neonatal seizure .

31-. Glier C, Dzietko M, Bittigau P, Jarosz B, Korobowicz E, Ikonomidou C. Therapeutic doses of topiramate are not toxic to the developing rat brain. Exp Neurol.; 187:403–9, 2004 .