

بررسی و مقایسه رخداد تشنج و عوامل مؤثر بر آن میان جانبازان و سایر بیماران مبتلا به صرع با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک

مهسا سعادت^۱، سقراط فقیه‌زاده^{۲*}، سهراب هاشمی فشارکی^۳، مرضیه قراخانی^۴

استاد گروه آمار زیستی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس،^۱ دانشجوی دکترای گروه آمار زیستی، دانشکده علوم پزشکی،
دانشگاه تربیت مدرس،^۳ متخصص مغز و اعصاب، مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا،^۴ پزشک و محقق مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا

*نویسنده پاسخگو: آدرس: تهران، تقاطع بزرگراه جلال آل‌احمد و چمران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده پزشکی، صندوق پستی: ۱۴۱۱۵-۳۳۱
تلفن: ۰۲۱۸۲۸۸۴۵۲۴ - ۰۹۱۲۱۳۰۰۴۶۵ Email: faghihz@modares.ac.ir

چکیده

مقدمه: صرع یکی از اختلالات عصبی شایع می‌باشد که ممکن است تمام عمر دوام یابد و مستلزم مراقبت طبی منظم است. یکی از دلایل ابتلا به این بیماری ضربات سر ناشی از حوادث مختلف است، برخی از جانبازان عزیز کشورمان در طول جنگ تحمیلی عراق علیه ایران، با ضربه سر مواجه و پس از آن به صرع مبتلا شده‌اند.

هدف: بررسی رخداد تشنج میان جانبازان و سایر بیماران مبتلا به صرع و بررسی عوامل مؤثر بر رخداد تشنج. مواد و روش‌ها: این مطالعه روی بیماران مرد مبتلا به صرع مراجعه‌کننده به مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا که طی سال‌های ۱۳۸۶ تا ۱۳۹۰ به این مرکز مراجعه نموده‌اند، انجام‌گرفته‌است. علت مراجعه این بیماران تشخیص نوع صرع، تشخیص اپی‌لپتیک یا غیر اپی‌لپتیک بودن حملات و یا ارزیابی‌های قبل از جراحی بوده‌است. کلیه بیماران شرکت‌کننده در این مطالعه تحت V-EEG قرار گرفته‌اند.

یافته‌ها: به منظور تحلیل داده‌ها از رگرسیون لجستیک استفاده‌شد. نتایج نشان‌دهنده آن است که در مدل برازش یافته، از میان کووریت‌های وضعیت جانبازی، نوع صرع، مدت زمان ابتلا به بیماری و IEDهای مشاهده‌شده، تنها حضور متغیر وضعیت جانبازی مورد تایید قرار گرفته و دارای اثری معنی‌دار بر روی رخداد تشنج است ($P < 0.05$). سایر کووریت‌ها دارای اثر معنی‌دار بر روی رخداد تشنج نمی‌باشند ($P > 0.05$).

بحث و نتیجه‌گیری: شانس رخداد تشنج برای جانبازان تقریباً ۴٫۲ برابر همین شانس برای غیرجانبازان می‌باشد.

کلیدواژه: صرع، تشنج، مجروح جنگی، رگرسیون لجستیک

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۶/۱۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۶/۳۰

مقدمه

داده شده‌است که حتی با گذشت چندین دهه از جنگ، خطر ابتلا به صرع به صورت معنی‌داری در میان سربازانی که با ضربه مغزی مواجه بوده‌اند افزایش یافته‌است (۶). از آنجا که برخی از جانبازان عزیز کشورمان در طول جنگ تحمیلی عراق علیه ایران، با ضربه سر مواجه شده‌اند و با توجه به اهمیت شناسایی نیازهای این قشر از افراد جامعه در این مطالعه به بررسی و مقایسه عوامل مؤثر بر رخداد تشنج میان جانبازان و بیماران مبتلا به صرع پرداخته شده‌است.

مواد و روش‌ها

الکتروانسفالوگرافی^V ابزار مهمی جهت تشخیص صرع با استفاده از ثبت الکتریکی امواج مغزی است (۷). معمولاً در تشخیص صرع اولین اقدام پاراکلینیک استفاده از EEG روتین با مدت زمان ۲۰ دقیقه می‌باشد (۸). تاکنون بررسی بصری الکتروانسفالوگرام توسط یک پزشک مجرب مرسوم‌ترین روش برای تشخیص صرع بوده‌است (۳). اما تنها ۷۵٪ بیماران با تشخیص قطعی صرع در اولین EEG روتین، VI IED را نشان خواهند داد (۸). بنابراین تعداد زیادی از بیماران به دلیل عدم قطعیت تشخیص مجبور به انجام چندین بار EEG بوده و یا حتی تحت VII V-EEG قرار می‌گیرند. V-EEG ابزاری است که جهت افتراق حملات صرعی و غیرصرعی، استاندارد طلایی محسوب می‌شود (۹). در طول مدت بستری این بیماران اغلب متغیرهای دیگری نیز به منظور کنترل و بررسی اثر آن‌ها ثبت و جمع‌آوری می‌گردد.

داده‌های استفاده‌شده در این مطالعه اطلاعات ۶۷ بیمار مرد مبتلا به صرع ارجاع‌شده به مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا جهت انجام V-EEG از سال ۱۳۸۶ تا سال ۱۳۹۰ می‌باشد. علت مراجعه این بیماران تشخیص نوع صرع، تشخیص اپی‌لپتیک یا غیراپی‌لپتیک بودن حملات و یا ارزیابی‌های قبل از جراحی بوده‌است. کلیه بیماران شرکت‌کننده در مطالعه افرادی هستند که تحت V-EEG قرار گرفته‌اند و در مجموع ۳۲ الکتروود شامل الکتروودهای معمول و الکتروودهای اضافه T9-10، P9-10، FT9-10، FT7-8 به سربیمار متصل شده‌است. EEG و وضعیت بالینی بیمار

صرع یکی از اختلالات عصبی شایع می‌باشد که ممکن است تمام عمر دوام یابد و مستلزم مراقبت طبی منظم است. بیماری صرع در جهان شیوع بالایی دارد (۱). سازمان بهداشت جهانی^I (WHO) میزان بیماران مبتلا به صرع را بین ۴۰ تا ۵۰ میلیون نفر برآورد کرده‌است (۲). میزان بروز صرع بین کودکان و افراد مسن بیشتر بوده و مردها اندکی بیش از زن‌ها به این بیماری مبتلا می‌شوند (۳).

اصطلاح صرع به حملات عودکننده‌ای اطلاق می‌شود که بیش از یک قرن پیش جکسون آن‌ها را به دیسشارژ^{II} متناوب ناگهانی و مفرط نورون‌های قشر مغز نسبت داد. درواقع صرع، عبارت است از اختلال موقت ناگهانی عملکرد مغز که می‌تواند با سایر اختلالات از جمله از دست‌دادن هوشیاری و یا بعضی از خصوصیات غیرطبیعی سیستم حرکتی، حسی، رفتاری و یا اتونوم همراه باشد که این امر، ناشی از پیدایش فعالیت غیرطبیعی در گروهی از نورون‌هاست. زمانی که اختلال عمل نورونی با علائم یاد شده بصورت مزمّن و تکراری درآید، واژه صرع برای بیان این حالت مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱).

دلایل ابتلا به این بیماری در ۷۰ درصد موارد نامشخص است؛ در ۳۰ درصد موارد می‌توان به عواملی نظیر تومور یا سکتة مغزی، ضربه سر (ناشی از تصادفات رانندگی، اصابت گلوله به سر، حوادث ورزشی و ...)، عفونت‌ها (مانند مننژیت، التهاب ویروسی مغز) و ... اشاره نمود (۴).

تاکنون، مطالعات بسیاری در بررسی رابطه میان ضربه سر و ابتلا به صرع انجام‌گرفته که در برخی از آن‌ها جامعه مورد مطالعه را مجروحان جنگی به خود اختصاص داده‌است. در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۸ توسط انگرس^{III} و همکارانش انجام‌گرفت، خطر ابتلا به حملات صرعی میان مجروحان جنگی که در طول جنگ به سر آن‌ها صدمه وارد شده‌بود حدود ۵۳ درصد اعلام شد و این درحالی است که خطر ابتلا به این بیماری در جامعه غیرنظامی بین ۱٫۸ تا ۵ درصد می‌باشد (۵). در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۸ توسط ریمونت^{IV} و همکارانش در آمریکا به منظور تعیین اثرات بلندمدت ضربه سر بر روی سربازان آمریکایی جنگ ویتنام انجام‌گرفت، نشان

^I World Health Organization

^{II} Interictal epileptiform discharge

^{III} Annegers

^{IV} Raymont

^V Electroencephalography

^{VI} Interictal epileptiform discharge

^{VII} Video EEG Monitoring

محدوده سنی بیماران حداقل ۹ و حداکثر ۵۶ سال با میانگین $33,8 \pm 11,9$ سال و مدت زمان ابتلا به بیماری به صورت میانگین $17,2 \pm 8,1$ سال بوده است. متوسط تعداد IEDهای مشاهده شده بین ساعات ۱۰ تا ۱۲ صبح روز دوم بستری حدود ۲۲ بوده که توسط پرسنل مجرب ثبت گردیده است. نوع صرع ۵۲ نفر از بیماران (۷۷,۶ درصد) partial و ۱۵ نفر (۱۵,۴ درصد) general بوده است. تا پایان روز دوم بستری، از میان ۶۷ بیمار تحت بررسی ۴۷ نفر (۷۰,۱ درصد) دچار تشنج شده و ۲۰ نفر (۲۹,۹ درصد) تشنج نکردند.

به منظور مقایسه رخداد تشنج در دو گروه جانبازان و سایرین، از رگرسیون لجستیک استفاده شده است. در این مدل رخداد تشنج را به صورت یک متغیر پاسخ دو حالتی (که دو مقدار $y=1$ اگر بیمار تشنج کند و $y=0$ اگر بیمار تشنج نکند) در نظر گرفته و متغیرهای وضعیت جانبازی، مدت زمان ابتلا به بیماری، نوع صرع و تعداد IED را به عنوان کووریت‌ها در مدل وارد نمودیم. نتایج حاصل از برازش این مدل که با استفاده از نرم‌افزار SPSS17 انجام گرفته در جدول (۱) نشان داده شده است.

نتایج نشان‌دهنده آن است که در مدل برازش یافته، تنها حضور متغیر وضعیت جانبازی مورد تایید قرار گرفته و دارای اثری معنی‌دار بر روی رخداد تشنج است ($P < 0,05$). سایر کووریت‌ها دارای اثر معنی‌دار بر روی رخداد تشنج نمی‌باشند ($P > 0,05$).

لازم به ذکر است در فرآیند مدلسازی برای متغیرهای چندسطحی، یکی از سطوح به عنوان طبقه مرجع در نظر گرفته شده و سایر گروه‌ها با این طبقه مقایسه می‌شوند.

همزمان به صورت ۲۴ ساعته توسط پرسنل آموزش دیده جهت فعالیت در این مرکز بررسی شده و حملات بیمار، دیسشارژها و موارد مشکوک توسط این افراد انتخاب و مجدداً توسط اتندینگ اپی‌لپتولوژیست مورد بررسی قرار می‌گیرد. جهت افزایش احتمال وقوع حملات، داروهای مصرفی تحت‌نظر نورولوژیست، در ساعت ۶ صبح روز بعد از بستری قطع و یا کاهش داده می‌شود. کاهش یا قطع داروها الگوی خاصی نداشته و در بیماران مختلف با در نظر گرفتن شرایط بیمار متفاوت می‌باشد.

متغیر پاسخ رخداد تشنج تا پایان روز دوم بستری به همراه عواملی نظیر تعداد کل IEDهای مشاهده شده در ساعت ۱۰-۱۲ روز دوم بستری، سن، مدت زمان ابتلا به بیماری (سال)، وضعیت جانبازی، نوع تشنج و ... که اثرشان بر روی پاسخ بررسی می‌شود برای هر یک از بیماران اندازه‌گیری شدند. به منظور مدلسازی، وضعیت تشنج را به صورت یک متغیر دو حالتی؛ $y=1$ اگر بیمار تشنج کند و $y=0$ اگر بیمار تشنج نکند، تعریف کرده و از مدل رگرسیون لجستیک به منظور تحلیل نتایج استفاده نموده‌ایم. رگرسیون لجستیک یکی از کاربردی‌ترین مدل‌های خطی تعمیم یافت است که برای تحلیل رابطه یک یا چند متغیر توضیحی (کووریت) بر متغیر پاسخ دو حالتی به کار می‌رود (۱۰).

یافته‌ها

از ۶۷ بیمار مرد مبتلا به صرع مراجعه‌کننده به مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، ۲۷ نفر (۴۰,۳ درصد) جانباز و ۴۰ نفر (۵۹,۷ درصد) را سایر بیماران تشکیل داده‌اند.

جدول ۱. نتایج برازش مدل رگرسیون لجستیک جهت مقایسه رخداد تشنج در دو گروه جانبازان و سایر بیماران مبتلا به صرع با تعدیل روی سایر کووریت‌ها

متغیرها	طبقه	برآورد \pm انحراف معیار	نسبت شانس	فاصله اطمینان نسبت شانس	P-Value
وضعیت جانبازی	جانباز جنگی هست	$1,442 \pm 0,668$	۴,۲۲۷	(۱,۱۴۱ و ۱۵,۶۵۸)	$< 0,031$
	جانباز جنگی نیست				
نوع صرع	General	۰,۷۶۳	۲,۴۴۴	(۰,۵۴۸ و ۱۰,۹۰۴)	$< 0,241$
	Partial				
طول مدت ابتلا به صرع (سال)		$0,027 \pm 0,038$	۱,۰۲۸	(۰,۹۵۴ و ۱,۱۰۷)	$< 0,470$
IED		$0,005 \pm 0,007$	۱,۰۰۵	(۰,۹۹۱ و ۱,۰۱۹)	$< 0,471$

نشان داده شد که ۴۴ درصد از سربازان جنگی که صدمه مغزی داشته‌اند حداقل ۳۵ سال زودتر از سایرین به PTE مبتلا می‌شوند و این در حالی است که ۱۳ درصد از افراد حاضر در مطالعه هیچ نشانه‌ای از PTE تا پیش از ۱۴ سال از صدمه مغزی نداشته‌اند. نوع تشنج این افراد در طول زمان تغییر کرده و یا شدیدتر شده‌است (۵).

با این‌که داروهای ضدصرع می‌تواند میلیون‌ها نفر از مبتلایان را درمان کند، حدود یک سوم از بیماران به درمان‌های دارویی پاسخ نمی‌دهند (۴). حساسیت این مسئله، از این لحاظ بیشتر است که تاکنون نتوانسته‌ایم پیش‌بینی کنیم که این حملات چه وقت رخ می‌دهد. غیرقابل پیش‌بینی بودن این حملات مشکل اصلی این بیماران است که بر روی درمان‌های دارویی و سایر روش‌های درمانی آن‌ها اثرگذار است.

لزوم بررسی وضعیت تشنج در میان جانبازان عزیز کشورمان و اهمیت شناسایی عوامل موثر بر رخداد تشنج به منظور یافتن روش‌های بهتر و موثرتر درمانی و با توجه به این‌که مشابه چنین مطالعه‌ای تاکنون در ایران انجام نگرفته، ما را بر آن داشت تا در مطالعه‌ای به بررسی این موارد بپردازیم.

نتایج نشان داد که در میان عوامل تعداد کل IEDهای مشاهده شده در ساعت ۱۰-۱۲ روز دوم بستری، مدت زمان ابتلا به بیماری، وضعیت جانبازی و نوع تشنج، تنها وضعیت جانبازی بیمار بر رخداد تشنج اثر معنی‌دار داشته به قسمی که شانس رخداد تشنج برای جانبازان تقریباً ۴٫۲ برابر همین شانس برای غیرجانبازان می‌باشد.

جهت بررسی متغیر وضعیت جانبازی، گروه "جانباز جنگی نیست" به عنوان طبقه مرجع در نظر گرفته شد و گروه "جانباز جنگی هست" با آن مقایسه گردید. برای متغیر نوع صرع، گروه صرع Partial به عنوان طبقه مرجع در نظر گرفته شد.

با توجه به نتایج بدست آمده از جدول (۱)، نسبت شانس ۴٫۲ برای گروه جانبازان جنگی بدین معنی است که شانس رخداد تشنج برای جانبازان تقریباً ۴٫۲ برابر همین شانس برای غیرجانبازان می‌باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

صرع یکی از بیماری‌های عصبی شایع در جهان است که بیش از ۴۰ میلیون نفر به آن مبتلا هستند (۲) و نشانه آن داشتن تشنج به صورت مزمن و عودکننده است (۱۱). با این‌که در بسیاری موارد علت ابتلا به صرع ناشناخته‌است، یکی از دلایلی که در متون مختلف به عنوان علت بوجود آمدن این بیماری بیان می‌گردد، ضربات سر ناشی از حوادث مختلف می‌باشد. از حوادث رانندگی گرفته تا جراحات جنگی سالانه ۳۰۰۰۰ نفر در آمریکا به علت ضربه سر ناشی از این حوادث به صرع مبتلا می‌شوند. مطالعات مختلف نرخ‌های بیشتری (۳۲-۴۳ درصد) را برای ابتلا به صرع پس-تروما^{VIII} (PTE) در میان جوامع ارتشی به علت جراحات جنگی که منجر به ضربات شدید منجر به خونریزی می‌شود گزارش کرده‌اند.

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۸ در آمریکا بر روی سربازان آمریکایی جنگ ویتنام صورت گرفت،

منابع

1. Maurice V, Allan H. Ropper. Epilepsy and other seizure disorders. Adams and Victor, Principles of Neurology, Seventh Edition, Vol (1), McGraw- Hill companies: USA, 2001.
2. World Health Organization, Epilepsy: Aetiology, Epidemiology, and Prognosis, 2001
3. Middeldorp C, Geerts A, Brouwer O, Peters A, Stroink H, Van Donselaar C, et al. Nonsymptomatic generalized epilepsy in children younger than six years: excellent prognosis, but classification should be reconsidered after follow-up: the Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia*. 2002; 43: 734-9.
4. Nicholas Fisher, Sachin Talathi, Alex Cadotte, and Paul R. Carney, Epilepsy Detection and Monitoring. 2008
5. Annegers J, Hauser A, Sharon P, Coan M, Walter A, Rocca M. A population-based study of seizures after traumatic brain injury. *The New England journal of medicine*. 1998; 20-24
6. Raymond V, Salazar A, Lipsky R, Goldman D, Tasick G and Graftman J. Correlates of post traumatic epilepsy 35 years following combat brain injury. *Neurology*. 2010; 75, 224-229

^{VIII} post-traumatic epilepsy

7. Pillai J, Sperling MR. Interictal EEG and the diagnosis of epilepsy. *Epilepsia*. 2006; 47:14-22.
8. Narayanan JT, Labar DR, Schaul N. Latency to first spike in the EEG of epilepsy patients. *Seizure*. 2008; 17:34-41.
9. Ribai P, Tugendhaft P, Legros B. Usefulness of prolonged video-EEG monitoring and provocative procedure with saline injection for the diagnosis of non epileptic seizures of psychogenic origin. *Journal of Neurology*. 2006; 253:328-332.
10. Agresti A, *Categorical data analysis*, Wiley 2002.
11. Faut E, Epilepsy case study. *Neurologic clinic*. 2006; 24:291-307.

Archive of SID