

## مقایسه اثر گاماگلوبولین وریدی با رژیم کتوزنیک در کودکان مبتلا به صرع مقاوم

دکتر محمد غفرانی\*، دکتر احمد طالبیان\*\*، پروین مستقیمی\*\*\*

### چکیده:

با توجه به اینکه در ۸۰ درصد بیماران اپی لپتیک تشنجات از دوران کودکی آغاز می گردد و ۲۰-۱۰ درصد از بیماران مقاوم به درمان هستند. این تحقیق به منظور مقایسه اثر گاماگلوبولین وریدی با رژیم کتوزنیک در درمان صرع مقاوم کودکان انجام گرفت.

این پژوهش یک مطالعه تجربی از نوع کار آزمایی بالینی است که بر روی ۴۰ کودک مبتلا به صرع مقاوم مراجعه کننده به بیمارستان کودکان مفید تهران در سال ۱۳۷۳ صورت گرفته است. بیماران بطور تصادفی پس از همانند سازی نسبی به دو گروه تقسیم شده که گروه مورد تحت درمان با گاما گلوبولین وریدی به میزان ۴۰۰ mg/kg/dose هر هفته برای ۶-۴ ماه و گروه شاهد تحت درمان با رژیم کتوزنیک از نوع مخلوط قرار گرفتند. تعداد و مدت تشنجات، تغییرات الکتروانسفالوگرافی و تغییرات رفتاری قبل و بعد از درمان ثبت و نتایج مورد ارزیابی قرار گرفت.

در گروه مورد ۵۲ درصد و در گروه شاهد ۶۴ درصد کاهش در میانگین تعداد تشنجات در ۲۴ ساعت مشاهده شد. اختلاف کاهش تعداد تشنجات در دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود در ۵ درصد بیماران گروه مورد و ۶۰ درصد گروه شاهد مدت تشنجات کاهش نشان داد.

نتیجه نهائی اینکه هر چند اثر بخشی دو رژیم درمانی تفاوت معنی داری نداشت ولی استفاده از گاماگلوبولین وریدی آسانتر و قابل تحمل تر بود، این روش میتواند بعنوان یک راه درمان صرع مقاوم بکار رود.

کلیدواژه ها: رژیم کتوزنیک / صرع - رژیم درمانی / گاماگلوبولین

### مقدمه:

در ۲۰-۱۰ درصد کودکان اپی لپتیک تشنجات مقاوم به درمان بوده یعنی به داروهای معمول ضد تشنج پاسخ نمیدهند (۲). در حال حاضر برای درمان تشنجات مقاوم روشهای مختلفی به کار میرود از جمله استفاده

حدود ۳/۵ درصد از کودکان تا سن ۱۵ سالگی حداقل یک نوبت دچار تشنج می شوند و ۱ درصد آنها مبتلا به تشنجات مکرر یا صرع (اپی لپسی) خواهند شد (۱).

\* استاد گروه کودکان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

\*\* استادیار گروه کودکان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

\*\*\* کارشناسی ارشد تغذیه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

درمان الکتروانسفالوگرام انجام شد ، تعداد دفعات تشنج ، مدت زمان آنها ، تغییرات الکتروانسفالوگرام و وضعیت رفتاری کودکان قبل و بعد از درمان در پرسشنامه ها ثبت ، سپس تغییرات آنها مورد ارزیابی قرار گرفت ، تغییرات الکتروانسفالوگرام به صورت بهبودی واضح ( کاهش بیشتر از ۵۰ درصد امواج غیر طبیعی) بهبودی نسبی (کاهش بین ۵۰-۲۵ درصد امواج غیر طبیعی ) بدون تغییر ( کاهش کمتر از ۲۵ درصد) تقسیم بندی شدند ، تغییرات رفتاری شامل وضعیت خلق و خوی و فعالیت بیش از حد فیزیکی است که قبل و بعد از درمان مورد مقایسه قرار گرفت .

### نتایج:

از نظر جنس در گروه مورد ۱۱ نفر پسر و ۹ نفر دختر در گروه شاهد ۹ نفر دختر و ۱۱ نفر پسر بودند. میانگین سنی بیماران گروه مورد  $3/1 \pm 8/2$  و در گروه شاهد  $3/1 \pm 5/3$  سال بود از نظر سن ، جنس ، تعداد دفعات تشنج در روز و نوع تشنجات بین دو گروه اختلاف معنی داری وجود نداشت. در گروه مورد قبل از درمان میانگین تعداد تشنجات در ۲۴ ساعت  $4/5 \pm 9/9$  و پس از آن  $5 \pm 4/7$  و میزان کاهش میانگین تشنجات ۵۲ درصد بود در گروه شاهد میانگین تعداد دفعات تشنج قبل از درمان در ۲۴ ساعت  $7/2 \pm 6/5$  و بعد از آن  $4/4 \pm 2/4$  و میزان کاهش میانگین تشنجات ۶۴ درصد بود. اختلاف کاهش میانگین تشنجات قبل و بعد از درمان دردو گروه مورد و شاهد از نظر آماری با استفاده از آزمون t معنی دار نبود ( $P=0/23$ ) (جدول ۱).

جدول ۱: میانگین تعداد تشنجات قبل و بعد از درمان و درصد کاهش آن در مبتلایان به صرع مقاوم در گروههای دریافت کننده کتوزنیک و گاماگلوبولین بیمارستان مفید

تهران سال ۱۳۷۳

شاخصها	میانگین تشنجات	میانگین تشنجات	درصد کاهش تشنجات
	قبل از درمان	بعد از درمان	
دریافت کننده رژیم کتوزنیک	$6/5 \pm 7/2$	$2/4 \pm 3/4$	۶۴
دریافت کننده IVIg	$9/9 \pm 4/5$	$4/7 \pm 5$	۵۲

در بیماران دریافت کننده رژیم کتوزنیک ، ۵۰ درصد کنترل کامل و ۲۵ درصد کاهش نسبی تشنجات ملاحظه

از استروئیدها و آدرنو کورتیکو تروپین ، رژیم غذایی کتوزنیک و داروهای جدید ضد تشنج (۳). یکی از روشهای نسبتاً جدید در درمان صرع مقاوم مصرف گاماگلوبولین وریدی است (۳) این دارو برای اولین بار در سال ۱۹۸۴ توسط Bedini و همکاران در درمان صرع مقاوم به کار رفت. مکانیزم اثر گاماگلوبولین در درمان صرع مقاوم مشخص نیست (۴). استفاده از روشهای متداول فعلی از جمله استروئید و رژیم کتوزنیک خالی از اشکال نبوده ، تحمل آنها مشکل و عوارضی در پی خواهند داشت (۳) . از طرف دیگر داروهای جدید ضد صرع اکثراً گران قیمت و بعضاً در مرحله تحقیقاتی هستند لذا با توجه به مطالب فوق در این تحقیق تاثیر گاماگلوبولین وریدی در کنترل تشنجات مقاوم کودکان ارزیابی و با اثرات رژیم غذایی کتوزنیک مقایسه گردید.

### روش کار:

این تحقیق یک مطالعه تجربی از نوع کارآزمایی بالینی است که بر روی ۴۰ کودک مبتلا به صرع مقاوم بر طبق تعریف (صرع مقاوم عبارتست از تشنجاتی که به داروهای معمول ضد تشنج با دوز مناسب و دوره کافی جواب ندهند) مراجعه کننده به بخش اعصاب کودکان بیمارستان مفید تهران طی سال ۱۳۷۳ صورت گرفت ، بیماران پس از همانند سازی نسبی (از نظر سن ، جنس ، تعداد دفعات و نوع تشنجات ) بطور تصادفی به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. در گروه مورد قبل از شروع درمان سطح ایمونوگلوبولین های سرم اندازه گیری شد و سپس تحت درمان با گاماگلوبولین وریدی از نوع ساندوگلوبولین به میزان  $400 \text{ mg/kg}$  در هر تزریق قرار گرفتند. فاصله بین تزریقات ۴-۳ هفته و تعداد تزریقات بطور متوسط ۶ عدد بود. در گروه شاهد قبل از درمان ، آزمایشات قند ، کلسیم ، کلسترول ، تری گلیسرید و اسید اوریک انجام و بمدت ۲ هفته در بیمارستان بستری و تحت درمان با رژیم غذایی کتوزنیک از نوع مخلوط قرار گرفتند ، در موارد با جواب مثبت ( کاهش یا قطع کامل تشنجات) با دستور ادامه رژیم کتوزنیک مرخص شدند ، بعد از ترخیص کودک ماهانه از نظر وجود کتون درادرار و کنترل بودن تشنجات به درمانگاه مراجعه ، همچنین آزمایشات کلسترول ، تری گلیسرید ، قند و اسید اوریک مجدداً انجام و برای عمده بیماران پیگیری شدند. در هر دو گروه قبل و بعد از

است در حالیکه در این مطالعه فقط دومورد مبتلا به سندرم فوق بودند دوم اینکه در مطالعه Illume همه بیماران عقب ماندگی ذهنی داشتند در حالیکه در مطالعه حاضر ۵ نفر عقب ماندگی ذهنی داشتند.

در مطالعه Stero و همکاران (یوگسلاوی ۱۹۹۰) اثر گاماگلوبولین وریدی در درمان تشنجات مقاوم ۷۰ درصد گزارش شده است (۶) در این مطالعه اشاره ای به بیماری زمینه ای، یافته های تصویر برداری مغزی و وضعیت بیماران نشده است به نظر میرسد عوامل فوق در اثر بخشی موثر بوده و لازم است مطالعاتی در این رابطه انجام شود.

در این تحقیق در ۶ بیمار بهبودی واضح و در ۵ مورد بهبودی نسبی از نظر تغییرات الکتروانسفالوگرام بدنبال مصرف گاماگلوبولین وریدی مشاهده شده در مطالعه Bedini و همکاران (ایتالیا ۱۹۸۴) بهبودی در این رابطه گزارش نشده است (۴) و در مطالعه Bernard (پاریس ۱۹۹۰) و مطالعه Stero (یوگسلاوی ۱۹۹۰) بهبودی ۵۰ درصد در تغییرات الکتروانسفالوگرام گزارش شده است (۶،۷) که با نتایج مطالعه اخیر قابل مقایسه است.

در این تحقیق در ۵ بیمار (۲۵ درصد) بهبودی رفتاری بدنبال مصرف گاماگلوبولین مشاهده شد در مطالعه Bedini و همکاران در تعدادی از بیماران بهبودی رفتاری گزارش شده است ولی درصد خاصی بیان نشده است (۴).

در مطالعه حاضر در بیماران دریافت کننده رژیم کتوژنیک کاهش ۶۴ درصد در میانگین تعداد تشنجات مشاهده شد. در ۵۰ درصد بیماران کنترل کامل و در ۲۵ درصد کنترل نسبی تشنجات را داشتیم. وسیعترین مطالعه در این رابطه توسط Livingston و همکاران در بیمارستان جان هاپکینز صورت گرفته که در دو تحقیق جداگانه حدود ۱۰۰۰ بیمار با صرع مقاوم را تحت درمان با رژیم کتوژنیک قرار دادند. ۷۵ درصد از بیماران به درمان جواب مناسب دادند و در ۵۰ درصد کنترل کامل تشنجات گزارش شده است (۸) که با نتایج مطالعه اخیر مشابه است.

در مطالعه دیگری که توسط Stephen و همکاران در سال ۱۹۹۲ در بیمارستان جان هاپکینز صورت گرفت ۵۸ بیمار مبتلا به صرع مقاوم تحت درمان با رژیم

شد. در این گروه ارتباطی بین نوع تشنجات و جواب به درمان وجود نداشت. از نظر تغییرات الکتروانسفالوگرام در گروه مورد ۶ نفر بهبودی واضح و ۵ مورد بهبودی نسبی و در گروه شاهد ۴ بیمار بهبودی واضح و ۵ مورد بهبودی نسبی نشان دادند و آزمون دقیق فیشر نشان داد که اختلاف بین دو گروه از نظر آماری معنی دار نیست ( $P=0/5$ ) (جدول ۲).

جدول ۲: توزیع فراوانی وضعیت EEG بعد از درمان

در بیماران مبتلا به صرع مقاوم در گروه های دریافت کننده رژیم کتوژنیک و گاماگلوبولین بیمارستان مفید تهران سال

۱۳۷۳

گروهها	تغییرات EEG		بهبودی واضح		بهبودی نسبی		بدون تغییر		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
دریافت کننده رژیم کتوژنیک	۴	۲۰	۵	۲۵	۱۱	۵۵	۲۰	۱۰۰	
دریافت کننده IVIg	۶	۳۰	۵	۲۵	۹	۴۵	۲۰	۱۰۰	

مدت تشنجات در گروه مورد در ۹ نفر و در گروه شاهد در ۱۲ نفر کاهش یافت، تفاوت تغییر مدت تشنجات در دو گروه از نظر آماری با استفاده از آزمون t معنی دار نبود. در بیماران دریافت کننده IVIg و ۷ بیمار دریافت کننده رژیم بهبود رفتاری مشاهده شد. در ۲ بیمار دریافت کننده IVIg بدنبال تزریق لرز حادث که با قطع دارو برطرف و با شروع مجدد و تدریجی آن عارضه تکرار نشد. ۱۰ درصد موارد از بیماران دریافت کننده رژیم کتوژنیک در فاز اولیه گرسنگی استفراغ عارض که با معیارهای ساده برطرف گردید در طول مدت پیگیری در هیچیک از دو گروه عارضه پایداری دیده نشد.

## بحث:

در این مطالعه استفاده از گاماگلوبولین وریدی باعث کاهش تشنجات به میزان ۵۲ درصد گردید. در این رابطه مطالعات قبلی نتایج متفاوتی را ارائه کرده اند. کمترین اثر مربوط به مطالعه Illume و همکاران (دانمارک ۱۹۹۰) میباشد که کاهش ۲۰ درصد تشنجات بدنبال مصرف گاماگلوبولین وریدی گزارش شده است (۵) به نظر میرسد تفاوت اثر این مطالعه با مطالعه حاضر مربوط به دوفاکتور باشد یک بیماری زمینه ای که در مطالعه فوق همه بیماران مبتلا به سندرم Lennox Gaustaute بودند و دیگری که حاوی تشنجات مختلف و مقاوم به درمان

5. Illum N, Heilman C, Smith T, et al. IVlg a single blind trial in children with Lennox Gaustaut syndrome. *Neuropediatric* 1990 ; 21:87-90.
6. Stero M, Gebauer E, Vucicevic G, et al. IVlg in the treatment of malignant epilepsy in children. *Wien Klin Wochenschr* 1990;102(8):230-33.
7. Echenne B, Dulac O, Chiron C, et al. Treatment of infantile spasm with IVlg. *Brain Dev* 1991; 13(5):313-15.
8. Livingston SL. Comprehensive management of epilepsy in infant, childhood and adolescence, 1972: 378-405.
9. Kinsman SL. Efficasy of Ketogenic diet for intractable seizure. *Epilepsia* 1992;33:1132-38.

کتوزنیک قرار گرفتند که در ۲۰ درصد بیماران بهبودی کامل و در ۳۸ درصد بهبودی نسبی گزارش شده است (۹).

در مطالعه Livingston اشاره شده که بیماران با صرع میوکلونیک بهترین پاسخ درمان را داشته اند. در تحقیق حاضر و مطالعه Stephen ارتباطی بین نوع تشنج و جواب به درمان وجود نداشت. شاید این اختلاف مربوط به کم بودن تعداد نمونه در مطالعه اخیر باشد.

در مطالعه حاضر در تعدادی از بیماران بدنبال مصرف رژیم کتوزنیک بهبود رفتاری دیده شد. در مطالعه Livingston این بهبود در ۳۰ درصد بیماران بوده است که علت این بهبود رفتاری نامشخص است ممکن است باعث قطع داروهای ضد تشنج باشد که بیمار مبتلا دریافت میکرده و یا ناشی از اثر مستقیم رژیم کتوزنیک روی مغز باشد در مطالعه Livingston بیماران با وضعیت هوشی خوب جواب بهتری به درمان داشته اند.

در این مطالعه نیز این مطلب ملاحظه شد لکن تایید آن نیاز به انجام مطالعه جداگانه ای دارد. از عوارض گزارش شده رژیم کتوزنیک در مطالعه Livingston بروز استفراغ در مرحله گرسنگی است که در مطالعه حاضر نیز چند مورد مشاهده شد که زودگذر بود، در رابطه با مصرف گاماگلوبولین در ۳ مورد لرز مشاهده شد، در مطالعات قبلی نیز از آن بعنوان عارضه زودگذر گزارش شده است.

نتیجه نهایی اینکه هر چند اثربخشی دو رژیم درمانی تفاوت معنی داری نداشت ولی استفاده از گاماگلوبولین وریدی راحت تر و عملی تر است لذا میتواند بعنوان یک روش در درمان صرع مقاوم کودکان بکار رود.

#### منابع:

1. Dadson EW. Ketogenic diet on pediatric epilepsy. 1st ed. New York: Demos, 1993: 45 - 57.
2. Holmes GL. Diagnosis and management of seizure in children Philadelphia: WB Saunders, 1987.
3. Livingston JH. Management of intractable epilepsy. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1454 - 6.
4. Bedini R, Orano R, Rocchi L. Effect of gammaglobuline therapy in severely epileptic children. *Epilepsia*. 1985;26(1):98-102.