

## Research Paper: Factors Affecting the Recurrence of Seizure in Children With Developmental Disorders Using Frailty Model for Recurrent Event and Considering Restraint Period



Saeed Ahangari Saryazid<sup>1</sup>, Mehdi Rahgozar<sup>2</sup>, \*Enayatollah Bakhshi<sup>2</sup>, Samaneh Hosseinzadeh<sup>3</sup>, Amin Shahrokhi<sup>4</sup>

1. MSc. Department of Biostatistics, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran.
2. Associate Professor, Department of Biostatistics, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran.
3. Assistant Professor, Department of Biostatistics, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran.
3. PhD. Pediatric Neurological Rehabilitation Center, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran.



**Citation** Ahangari Saryazid S, Rahgozar M, Bakhshi E, Hosseinzadeh S, Shahrokhi A. [Factors Affecting the Recurrence of Seizure in Children With Developmental Disorders Using Frailty Model for Recurrent Event and Considering Restraint Period (Persian)]. Archives of Rehabilitation. 2020; 20(4):360-375. <http://dx.doi.org/10.32598/rj.20.4.360>

<http://dx.doi.org/10.32598/rj.20.4.360>



Received: 06 Aug 2019

Accepted: 11 Nov 2019

Available Online: 01 Jan 2020

### ABSTRACT

**Objective** Seizure is the most common neurological disorder in pediatric medicine. This disorder is often chronic and requires continuous treatment. Developmental disorders are conditions that can occur due to abnormal development or damage to the brain and central nervous periods (out-of-hospital). However, in most studies, the severity of seizure relapse is mistakenly considered the same for each period. The present study aimed to identify factors related to the recurrence of seizure in children with developmental disorder.

**Materials & Methods** In this retrospective cohort study, 228 children with developmental disorder and a history of seizures referred to the emergency department of the Children's Hospital Medical Center in Tehran, Iran in 2016. Relapse times, admission duration and discharge time, age, sex, birth weight, type of delivery, parental relatives, maternal age during pregnancy, mother's history of medication use and disease during pregnancy, history of seizure with fever, family history of seizure, maternal delivery problems, length of pregnancy, history of admission to neonatal intensive care unit were recorded as factors affecting recurrence of seizure. Inclusion criteria were having developmental disorder and a history of seizure recurrence. The patients who were hospitalized for any reason other than seizure were excluded from the study. No intervention was performed in this study. Patients' information was recorded with their permission and based on ethical principles and the results were presented in the form of tables. Survival model was used to investigate the effect of risk factors on the seizure recurrence. If the seizure recurrence in children was controlled in hospital by medical staff, response variable (relapse time) was considered as censored. A frailty parameter was used to explain the correlation between recurrence of seizures in one subject, and a correlation parameter was used to justify the difference in the rate of correlation between seizures in a hospital and in somewhere other than hospital. The collected data were analyzed using frailty model for recurrent event by considering restraint period. To achieve an effective and flexible approximation for estimating base intensities, the piecewise constant intensity method was used. Estimation of the parameters was performed using the Gaussian quadrature method and by NLMIXED procedure in SAS V. 9.2 software.

**Results** Of 228 children, 125 (54.8%) were boys and half of them were under 3 years of old. The mothers of 200 children (87.72%) had age of 18-35 years at the time of pregnancy; 96 (41.67%) of these patients were admitted to neonatal intensive care unit during neonatal period. The birth weight of 199 (28.27%) children was about 2.5-4 kg and 119 did not experience any seizure during

\* **Corresponding Author:**

Enayatollah Bakhshi, PhD.

Address: Department of Biostatistics, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran.

Tel: +98 (21) 22180146

E-Mail: bakhshi@razi.tums.ac.ir

**Keywords:**

Seizure, Developmental disorder, Recurrent event, Frailty model, Restraint non-restraint period

the restraint period (in the hospital). The frequency of seizure recurrence in hospital ranged from 1 (25.88%) to 16 times (0.44%), while in out-of-hospital, it ranged from 1 (7.46%) to 11 times (0.44%). The duration of seizure recurrence was between 1 to 6196 days. Furthermore, children aged 1-2 years ( $P<0.001$ ) with a history of admission to neonatal intensive care unit ( $P<0.001$ ) whose mothers were 18-35 years of old during pregnancy ( $P=0.022$ ) experienced more out-of-hospital seizure recurrence, while children aged 1-2 years ( $P=0.007$ ) with a birth weight of 2.5-4 kg ( $P=0.037$ ) experienced less seizure recurrence in hospital.

**Conclusion** Considering the meaningful relationships and appropriate planning, the recurrence of seizure can be reduced in children with developmental disorder during hospitalization or after withdrawal.

## تعیین عوامل خطر مرتبط با زمان عود تشنج در کودکان دارای اختلالات تکاملی با استفاده از مدل بازگشتی دارای شکنندگی با در نظر گیری بازه‌های زمانی بازدارنده

سعید آهنگری سریزدی<sup>۱</sup>، مهدی رهگذر<sup>۲</sup>، عنایت‌الله بخشی<sup>۳</sup>، سمانه حسین‌زاده<sup>۴</sup>، امین شاهرخی<sup>۵</sup>

۱. کارشناس ارشد، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران.
۲. دانشیار، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران.
۳. استادیار، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران.
۴. استادیار، مرکز تحقیقات توانبخشی اعصاب اطفال، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران.

### چکیده

تاریخ دریافت: ۱۵ مرداد ۱۳۹۸  
تاریخ پذیرش: ۲۰ آبان ۱۳۹۸  
تاریخ انتشار: ۰۹ دی ۱۳۹۸

**اهداف:** تشنج شایع‌ترین اختلال نورولوژیک طب کودکان است. این اختلال غالباً مزمن بوده و نیازمند درمان مستمر است. اختلالات تکاملی، شامل وضعیت‌هایی است که ناشی از تکامل غیرطبیعی یا صدمه به مغز و سیستم عصبی مرکزی، حین نوزادی یا دوران کودکی است. شدت عود تشنج در بازه‌های زمانی بازدارنده (زمان بستری در بیمارستان) و غیربازدارنده (مکانی غیر از بیمارستان) تفاوت دارد. با این حال در اغلب مطالعات انجام‌شده، شدت عود تشنج در هر بازه زمانی به اشتباه یکسان در نظر گرفته می‌شود. پژوهش حاضر در جهت بررسی دقیق‌تر عوامل مرتبط با عود تشنج در کودکان دارای اختلالات تکاملی طرح‌ریزی شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه هم‌گروهی گذشته‌نگر، اطلاعات ۲۲۸ نفر از کودکان دارای اختلال تکاملی با سابقه تشنج که طی سال ۱۳۹۵ جهت درمان به بخش اورژانس بیمارستان مرکز طبی کودکان تهران مراجعه کرده و بستری شده بودند، جمع‌آوری شد. زمان عود تشنج به عنوان متغیر پاسخ و زمان‌های بستری و ترخیص، سن، جنسیت، وزن کودک به هنگام تولد، نوع زایمان مادر، نسبت فامیلی والدین، سن مادر به هنگام بارداری، بیماری و سابقه مصرف دارو توسط مادر در هنگام بارداری، سابقه تشنج همراه با تب، سابقه فامیلی تشنج، مشکلات زایمانی مادر هنگام تولد کودک، طول دوره بارداری، سابقه بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان به عنوان عوامل تأثیرگذار بر عود تشنج ثبت شدند. معیار ورود به مطالعه، تشخیص ابتلا به اختلال تکاملی و داشتن حداقل یک سابقه عود تشنج بود. همچنین پرونده بیمارانی که به هر علتی غیر از تشنج در بیمارستان بستری شده بودند، از مطالعه خارج شد. در این مطالعه هیچ گونه مداخله‌ای صورت نگرفت و تنها با کسب اجازه و رعایت موازین اخلاقی، اطلاعات بیماران ثبت و نتایج به صورت جدول ارائه شد. برای بررسی تأثیر عوامل خطر بر روی زمان‌های عود تشنج از مدل بقا استفاده شد. در صورت کنترل عودهای تشنج کودک توسط کادر پزشکی بیمارستان، متغیر پاسخ (زمان عود تشنج) به عنوان سانسور شده در نظر گرفته شد. برای تبیین همبستگی میان عودهای تشنج مربوط به یک فرد از یک پارامتر شکنندگی و برای توجیه تفاوت در میزان همبستگی تشنج‌ها در بیمارستان و جایی به جز بیمارستان از یک پارامتر همبستگی استفاده شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از مدل بازگشتی دارای شکنندگی، با در نظر گیری بازه‌های زمانی بازدارنده تحلیل شد. برای دستیابی به تقریبی مؤثر و منعطف جهت برآورد شدت‌های پایه، از روش شدت‌های تکه‌ای ثابت استفاده شد. برآورد پارامترها به روش مربع‌بندی گوسی و با استفاده از بسته NLMIXED در نسخه ۹/۲ نرم‌افزار SAS صورت گرفت.

**یافته‌ها:** از مجموع ۲۲۸ کودک مورد بررسی، ۱۲۵ نفر (۵۴/۸ درصد) پسر بودند و نیمی از آن‌ها کمتر از سه سال سن داشتند. سن ۲۰۰ نفر (۸۷/۷۲ درصد) از مادران این بیماران به هنگام بارداری بین ۱۸ تا ۳۵ سال بود. ۹۶ نفر (۴۱/۶۷ درصد) از این بیماران در دوران نوزادی در بخش مراقب‌های ویژه نوزادان بستری بودند. ۱۹۹ نفر (۸۷/۲۸ درصد) از این بیماران هنگام تولد وزنی در حدود ۲/۵ تا ۴ کیلوگرم داشتند. ۱۱۹ نفر از بیماران هیچ تشنجی را در بازه زمانی بازدارنده (بیمارستان) تجربه نکردند. دامنه عود تشنج در بیمارستان از یک مرتبه (۲۵/۸۸ درصد بیماران) تا ۱۶ مرتبه (۰/۴۴ درصد بیماران) و در جایی به جز بیمارستان از یک مرتبه (۷/۴۶ درصد بیماران) تا ۱۱ مرتبه (۰/۴۴ درصد بیماران) دفعه بود. همچنین دامنه تغییرات زمان‌های عود تشنج از ۱ تا ۱۹۶ روزگی بود. یافته‌های پژوهش نشان داد که کودکان دارای سن ۱ تا ۲ سال ( $P < 0/001$ )، دارای سابقه بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان ( $P < 0/001$ ) و دارای مادری با سن کمتر از ۱۸ یا بیشتر از ۳۵ سال در زمان بارداری ( $P = 0/022$ )، شدت عود تشنج‌های خارج از بیمارستانی بیشتری را تجربه کردند. همچنین کودکان ۱ تا ۲ سال ( $P = 0/007$ ) و دارای وزن ۲/۵ تا ۴ کیلوگرم به هنگام تولد ( $P = 0/037$ )، شدت‌های عود تشنج بیمارستانی کمتری را تجربه کردند.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به روابط معنی‌دار به‌دست‌آمده و با انجام برنامه‌ریزی‌های لازم، می‌توان بروز تشنج را در کودکان دارای اختلال حین بستری در بیمارستان و یا خارج از بیمارستان کاهش داد.

### کلیدواژه‌ها:

تشنج، اختلالات تکاملی، مدل بازگشتی، بازدارنده، غیر بازدارنده

\* نویسنده مسئول:

دکتر عنایت‌الله بخشی

نشانی: تهران، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، گروه آمار زیستی.

تلفن: ۰۲۱ ۲۲۱۸۰۱۴۶ (۲۱) ۹۸+

رایانامه: bakhshi@razi.tums.ac.ir

## مقدمه

تشنج همراه با تب، یک گروه خاص از اختلالات تشنجی هستند که غالباً در میان کودکان شش ماه تا پنج سال رخ می‌دهد. این نوع از تشنجه‌ها همراه با یک بیماری تب‌دار (۳۸ درجه و بالاتر) بوده و دلیل وقوع آن‌ها عفونت دستگاه عصبی مرکزی یا هر نوع اختلال الکترولیتی نیست [۸]. تشنج با تب شایع‌ترین نوع اختلالات تشنجی در کودکان است. یافته‌ها نشان می‌دهد میزان شیوع این نوع از تشنج دو تا پنج درصد میان کودکان شش ماه تا پنج سال است [۹].

تشنج با تب غالباً در جوامع آسیایی رخ می‌دهد، به عنوان نمونه این نوع از تشنج ۳/۴ تا ۹/۳ درصد کودکان ژاپنی و ۵ تا ۱۰ درصد کودکان هندی را تحت تأثیر قرار می‌دهد در حالی که این میزان در کودکان آمریکایی و اروپای غربی تنها دو تا پنج درصد گزارش شده است. همچنین بیشترین میزان شیوع تشنج با تب مربوط به گوام با ۱۴ درصد است [۱۰]. کودکانی که تشنج با تب برای آن‌ها رخ داده است با ریسک کمتری برای مواجهه با مرگ‌ومیر و عوارض جانبی روبه‌رو هستند. تکرار عود برای این دسته از بیماران امکان‌پذیر است با این حال تعداد معدودی از آن‌ها صرع را تجربه می‌کنند [۱۱]. تب و تشنج ساده معمولاً اختلال بی‌ضرری به حساب می‌آید. با این حال شواهد نشان می‌دهد تب و تشنج پیچیده آسیب‌های پایدار عصبی در هیپوکامپ<sup>۸</sup> ایجاد می‌کنند [۱۲].

تغییراتی که انسان در طول حیات در جهت ارتقای جسمی، ذهنی، گفتاری و اجتماعی کسب می‌کند را نمو یا تکامل<sup>۹</sup> می‌نامند. کودکان مهم‌ترین سرمایه‌های ملی هر جامعه‌ای هستند، آینده هر ملتی در دست آن‌هاست و نحوه رشد آن‌ها در دوران کودکی، یکی از مؤلفه‌های مهم سلامت در تمام طول زندگی آن‌ها محسوب می‌شود. امروزه اکثر متخصصان در مورد اهمیت رشد و تکامل انسان در دوران کودکی، اتفاق نظر دارند [۱۳]. تکامل انسان موضوعی پیچیده و بسیار عظیم است. اگر رشد را افزایش و تغییر در اندازه بدن و سایر بخش‌های مختلف آن در نظر بگیریم، تکامل را باید معادل تغییرات در عمل دانست که می‌تواند تحت تأثیر محیط کودک قرار بگیرد [۱۴].

اختلالات تکاملی، شامل وضعیت‌هایی مانند عقب‌ماندگی ذهنی، اختلالات رفتاری و فلج مغزی است که ناشی از تکامل غیرطبیعی یا صدمه به مغز و سیستم عصبی مرکزی حین نوزادی یا دوران کودکی است. این اختلالات اغلب به دلیل ابتلای زودرس و ناتوانی در زندگی، هزینه‌های شخصی، اجتماعی و اقتصادی گزافی را تحمیل می‌کند. بسیاری از علل اختلالات تکاملی (به‌خصوص در کشورهای با درآمد کم) شامل عوامل ژنتیکی و تغذیه‌ای، بیماری‌های عفونی و حوادث تروماتیک<sup>۱۰</sup> است [۱۵].

تشنج ناشی از تغییر ناگهانی در فعالیت‌های الکتریکی نورمال مغز است. هنگام تشنج سلول‌های مغز به طور غیرقابل کنترلی تا چهار برابر وضعیت طبیعی خود برانگیخته می‌شوند. این تغییرات در نوروها موقتاً رفتار، حرکات، تفکر و احساسات فرد را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این اختلال غالباً مزمن بوده و نیازمند درمان طولانی مدت است [۱].

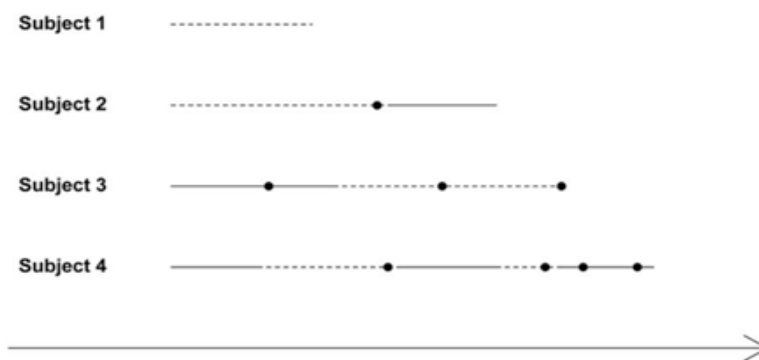
طی ۳۵ سال اخیر اصطلاح پارشیال<sup>۱</sup> و ژنرالیزه<sup>۲</sup> برای توصیف انواع تشنجه‌ها استفاده می‌شد [۲]. اما در سال ۲۰۱۷ اتحادیه جهانی مقابله با تشنج<sup>۳</sup> یک نسخه به‌روز و اصلاح‌شده را بر اساس محل شروع تشنجه‌ها، سطح آگاهی هنگام تشنج و ویژگی‌های دیگر تشنجه‌ها ارائه کرد. از دلایل ارائه نسخه جدید می‌توان به نبود دانش درباره منشأ شروع تشنجه‌ها، عدم پذیرش انجمن‌ها و درک عموم و عدم در نظرگیری بعضی از انواع مهم تشنجه‌ها اشاره کرد. در آخرین نسخه علاوه بر دسته‌بندی فوکال<sup>۴</sup> و ژنرالیزه، دو گروه تشنجه‌های نامشخص<sup>۵</sup> و پارشیال به دو جانب<sup>۶</sup> نیز اضافه شده‌اند. بنا به تعریف تشنجه‌های فوکال (پارشیال)، تغییرات کلینیکی و فعالیت الکتروانسفالوگرافی مؤید فعالیت گروهی از نوروهاست که همگی محدود به یک قسمت از یک نیم‌کره مغزی هستند (تشنجه‌ها در یک ناحیه یا یک قسمت مغز شروع می‌شوند) و در تشنجه‌های ژنرالیزه تغییرات بالینی و الکتروانسفالوگرافیک مشخص‌کننده درگیری هم‌زمان در تمام قسمت‌های دو نیم‌کره مغز است (تشنجه‌ها به طور هم‌زمان در دو ناحیه مغز شروع می‌شوند).

اگر منشأ و محل شروع تشنجه‌ها مشخص نباشد آن تشنج نامشخص لحاظ می‌شود. همچنین اگر تشنجه‌ها از یک قسمت یا بخش شروع شده و به دو ناحیه گسترش یابند، پارشیال به دو جانبه در نظر گرفته می‌شوند [۳]. نتایج حاصل از مطالعات مقطعی نشان می‌دهد میزان بروز تشنجه‌های فوکال در مقایسه با تشنجه‌های ژنرالیزه بیشتر است [۴، ۵]. همچنین میزان شیوع و بروز تشنج در کودکان کشورهای پیشرفته کمتر و در نواحی روستایی کشورهای در حال توسعه بیشتر گزارش شده است [۶].

صرع یک اختلال مغزی است که به عنوان گرایش پایدار به داشتن تشنج تعریف می‌شود. بنابر دلایل عملی و بررسی‌های اپیدمیولوژیک انجام‌شده معمولاً صرع به رخداد دو مرتبه یا بیشتر تشنج برانگیخته‌نشده<sup>۷</sup> در فاصله زمانی ۲۴ ساعت اطلاق می‌شود. صرع یک بیماری مزمن است که بار اجتماعی دارد. به عبارت دیگر صرع یک تشخیص پزشکی اجتماعی است [۷].

1. Partial
2. Generalized
3. The International League Against Epilepsy (ILAE)
4. Focal
5. Unknown onset
6. Focal to bilateral seizure
7. Unprovoked seizure

8. Hippocampus
9. Development
10. Traumatic



..... دوره زمانی غیربازدارنده

\_\_\_\_\_ دوره زمانی بازدارنده

● عود تشنج

توانبخشی

تصویر ۱. نمودار پیگیری افراد و عود تشنج در بازه‌های زمانی بازدارنده (بیمارستان) و غیربازدارنده (جایی به جز بیمارستان)

تعداد کل تشنج‌های رخ داده و نوع دارو مصرفی، وقوع تشنج حین درمان، وضعیت ذهنی و اولین و آخرین الکتروانسفاگرام را با استفاده از رگرسیون لجستیک در ۲۰۶ بیمار بررسی کردند [۱۹].

در مطالعات طولی این امکان وجود دارد که یک فرد چندین رخداد از یک نوع مشخص، مانند تشنج را تجربه کند. بعضی از کودکانی که دارای اختلالات تکاملی هستند، اغلب دچار تشنج می‌شوند. زمانی که کودکان در بیمارستان بستری هستند تحت مراقبت‌های ویژه پرستاران، متخصصان و امکانات ویژه و همچنین نظارت دقیق بر مصرف داروها قرار دارند و غالباً شدت<sup>۱۱</sup> عود تشنج کمتری را در مقایسه با زمانی که در جایی به جز بیمارستان قرار دارند، تجربه می‌کنند. در این مطالعه به زمانی که فرد در بیمارستان و تحت نظر قرار دارد، دوره زمانی بازدارنده<sup>۱۲</sup> و به زمانی که فرد در جایی به جز بیمارستان حضور دارد، دوره زمانی غیربازدارنده<sup>۱۳</sup> برای وقوع رخداد موردنظر (تشنج)، گفته می‌شود (تصویر شماره ۱).

با توجه به بررسی‌های انجام‌شده، روش‌های معمول به‌خوبی قادر به تحلیل این ساختار از داده‌ها نیستند و اغلب دوره‌های زمانی بازدارنده را نادیده می‌گیرند. به عبارت دیگر شدت وقوع رخداد مورد نظر طی هر بازه به اشتباه یکسان در نظر گرفته می‌شود. بنابراین در صورت عدم در نظر گرفتن دوره‌های زمانی بازدارنده، برآورد ضریب رگرسیونی یا ضرایب شدت پایه تحت تأثیر قرار خواهند گرفت و آریب می‌شوند [۲۰]. هدف اصلی این مطالعه به‌کارگیری مدل بازگشتی دارای شکنندگی است که عوامل مؤثر بر عود تشنج در بازه‌های زمانی با شدت‌های مختلف را در کودکان دارای اختلالات تکاملی بررسی کرده و برآورد دقیق‌تری از میزان تأثیر این فاکتورها را مشخص کند.

با توجه به اینکه تشنج شایع‌ترین اختلال نورولوژیکی در بحث بیماری‌های کودکان است، مطالعات اپیدمیولوژیک در این حوزه به این دلیل مهم هستند که با به‌کارگیری آن‌ها می‌توان شیوع، بروز، عوامل خطر و میزان تأثیر آن‌ها را شناسایی کرد. با توجه به شیوع بالای تشنج و بار و اثرات اقتصادی-اجتماعی آن، هنوز هم کمبودهایی در حوزه مطالعات انجام‌شده در رابطه با تشنج در کودکان دارای اختلالات تکاملی محسوس است.

از عوامل پیش‌آگاهی‌دهنده عود یا تکرار تشنج می‌توان به سن در زمان وقوع تشنج، جنسیت، سوابق پریناتال و خانوادگی، ویژگی‌ها و مشخصه‌های تشنج، وضعیت هشیاری بیمار (خواب یا بیداربودن هنگام تشنج) و الگوهای الکترومغناطیسی الکتروانسفالگرام اشاره کرد [۱۶]. همچنین صادقیان و همکارانش با بررسی ۶۹۹ بیمار که از آغاز سال ۸۶ تا پایان سال ۸۸ در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان حضرت فاطمه بیمارستان شاهرود بستری شده بودند، اثر متغیرهای جنسیت، سن در زمان بستری، وزن هنگام تولد، نمره آپگار، نوع زایمان، طول دوره بارداری، سن مادر و سابقه زایمان قبلی را به عنوان عوامل مرتبط با عود تشنج در نظر گرفتند [۱۷]. علاوه بر این سالیبا و همکاران با استفاده از رگرسیون لجستیک در حالت تک‌متغیره و چندمتغیره، ارتباط میان تشنج با عوامل خطری، مانند وزن هنگام تولد، جنسیت، قومیت مادر، محل تولد، سن مادر، نوع زایمان، سابقه زایمان، زایمان چندقلویی، محل تولد (بیمارستان یا خانه) و نوع بیمارستان تولد (دانشگاهی یا خصوصی) را بررسی کردند [۱۸].

ووروکو و همکاران با هدف تعیین عوامل خطر مرتبط با عود تشنج در کودکانی که به مدت دو سال مصرف دارو را کنار گذاشته بودند، ارتباط میان متغیرهای جنسیت، سابقه تب و تشنج، سابقه فامیلی تشنج، سن در زمان آغاز تشنج، نوع تشنج،

11. Intensity
12. Restraint
13. Non-restraint



## روش بررسی

استفاده می‌شود. در این مدل‌ها مخاطره به شرط متغیرهای تصادفی غیرقابل مشاهده یا غیرقابل اندازه‌گیری (شکندگی) تعریف می‌شود [۲۱]. در واقع شکندگی یک مؤلفه تصادفی برای توجیه تفاوت و ناهمگنی در متغیر پاسخ (زمان بقا)، به دلیل وجود عوامل نادیده گرفته شده یا غیرقابل مشاهده در آزمودنی مدنظر است. مدل بازگشتی دارای شکندگی، برای تحلیل عوامل خطر مرتبط زمان عود تشنج به صورت زیر است (فرمول شماره ۱):

۱.

$$\lambda_i(t) = \xi_i(t) \lambda_i^f(t) + \{1 - \xi_i(t)\} \lambda_i^d(t)$$

در این فرمول  $i=1,2,\dots,n$  نشان‌دهنده تعداد افراد پیگیری شده،  $x_i$  زمان سانسور مستقل ( $0 \leq t_{i1} \leq \dots \leq t_{im_i} \leq t_{i+1}$ ) و  $m_{id}$  و  $m_{if}$  به ترتیب تعداد تشنج‌ها در جایی که جز بیمارستان و در بیمارستان و تعداد  $m_i$  کل تشنج‌هایی است که فرد  $i$  ام در طول مدت پیگیری تجربه می‌کند. همچنین  $Z_i(t)$  و  $W_i(t)$  به ترتیب بردار متغیرهای کمکی در بازه زمانی غیربازدارنده و بازدارنده را نشان می‌دهد.

تابع شدت در زمان  $t$  به نوع بازه بستگی دارد. برای نمایش تابع شدت در بازه زمانی غیربازدارنده و بازدارنده به ترتیب از  $\lambda_i^d(t)$  و  $\lambda_i^f(t)$  استفاده شد. در واقع تابع شدت بسته به زمان وقوع تشنج (در بیمارستان یا جایی که جز بیمارستان) و با استفاده از متغیر نشانگر  $\xi_i(t)$  با یکی از دو مقدار  $\lambda_i^f(t)$  و  $\lambda_i^d(t)$  برابر است.  $\xi_i(t)=1$  زمانی است که فرد  $i$  ام در زمان  $t$  در بازه غیربازدارنده قرار دارد و  $\xi_i(t)=0$  زمانی است که فرد  $i$  ام در زمان  $t$  در بازه بازدارنده قرار دارد.

هدف اصلی مدل‌بندی‌های رگرسیون، بررسی میزان اثر یک یا چند متغیر کمکی بر روی متغیر پاسخ است. تحلیل بقا زیر مجموعه‌ای از مدل‌های رگرسیونی است که در آن متغیر پاسخ از جنس زمان است. معمولاً در مطالعات بقا، برای نمایش میزان تأثیر یک عامل خطر بر روی متغیر پاسخ (در اینجا زمان‌های عود تشنج) از عبارت نسبت مخاطره<sup>۱۶</sup> استفاده می‌شود. در این مطالعه برای بیان میزان تأثیر عوامل خطر بر روی زمان‌های عود تشنج از عبارت شدت عود تشنج استفاده شد. در واقع نسبت شدت<sup>۱۷</sup> و نسبت مخاطره معادل هستند ولی به منظور تأکید در مطالعاتی که هنگام ثبت و تحلیل داده از ساختار فرایند شمارشی<sup>۱۸</sup> استفاده می‌شود، عبارت نسبت شدت به کار برده می‌شود.

برای توجیه وابستگی میان دو تابع شدت  $\lambda_i^f(t)$  و  $\lambda_i^d(t)$  مربوط به شخص  $i$  ام، مدل توأم (فرمول شماره ۲ و ۳) به صورت زیر پیشنهاد می‌شود:

پژوهش حاضر یک مطالعه طولی گذشته‌نگر است. جامعه هدف در این مطالعه کودکان دارای اختلالات تکاملی هستند که سابقه تشنج داشته‌اند. جامعه آماری این مطالعه کودکان دارای اختلالات تکاملی هستند که به دلیل تشنج پس از مراجعه به اورژانس در بخش اعصاب بیمارستان مرکز طبی کودکان تهران بستری شده‌اند. نمونه آماری، کودکان دارای اختلالات تکاملی هستند که از فروردین تا اسفند سال ۱۳۹۵ به علت تشنج در بیمارستان مرکز طبی کودکان تهران بستری شده‌اند.

نمونه‌گیری به صورت در دسترس انجام شد. واحدهای نمونه‌گیری پرونده تمامی بیمارانی است که ویژگی نمونه آماری را داشته‌اند. معیار ورود به مطالعه تشخیص ابتلا به اختلال تکاملی و داشتن حداقل یک سابقه عود تشنج است. همچنین پرونده بیمارانی که به هر علتی غیر از تشنج در بیمارستان بستری شده بودند، از مطالعه خارج شد. اطلاعات ثبت شده از پرونده بیماران به صورت محرمانه و با کسب اجازه از رئیس بیمارستان و با نظارت مسئول بخش مدارک پزشکی صورت گرفته است و تنها نتایج حاصل به صورت جدول ارائه شده است.

زمان عود ثبت شده در پرونده بیماران به عنوان متغیر پاسخ و متغیرهای بازه زمانی عود (بیمارستان یا جایی که جز بیمارستان)، سن (دو حالتی: یک تا دو سال، کمتر از یک سال یا بیشتر از دو سال)، جنسیت، نوع زایمان مادر، نسبت فامیلی والدین، سن مادر به هنگام بارداری، وجود بیماری و مصرف دارو توسط مادر در هنگام بارداری، دوره بارداری مادر، مشکل زایمانی، سابقه بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان، وزن کودک به هنگام تولد، سابقه تشنج با تب، سابقه خانوادگی تشنج به عنوان متغیرهای مستقل در نظر گرفته شدند. به دلیل عدم هم‌گرایی جهت برآورد پارامترها، متغیر سن، به صورت یک متغیر کیفی دو حالتی وارد مدل شد. این پژوهش در کمیته اخلاق دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی به ثبت رسیده است.

مدل مخاطرات متناسب کاکس، برای مدل‌بندی داده‌های بقای تک‌متغیره کاربرد فراوانی دارد، ولی در عمل و در بسیاری از زمینه‌های پزشکی داده‌های بقای چندمتغیره موجود است؛ زمانی که پیشامد مطلوب به تعداد دو مرتبه یا بیشتر رخ می‌دهد یا زمانی که محقق، علاقه‌مند به تحلیل رخداد‌های یکسان مربوط به افراد با ویژگی‌های مشترک است (مانند اعضای یک خانواده یا دوستان یا دانش‌آموزان یک کلاس). با توجه به اینکه زمان‌های بقا درون گروه یا خوشه‌ها<sup>۱۴</sup> دارای همبستگی است، فرض استقلال زمان‌های بقا در حالت تک‌متغیره برآورده نخواهد شد. در این حالت از مدل‌های توسعه‌یافته‌ای مانند مدل شکندگی<sup>۱۵</sup>

16. Hazard Ratio (HR)  
17. Intensity Ratio (IR)  
18. Counting process

14. Cluster  
15. Frailty

۲. بسط به مدل‌های پیچیده‌تر اشاره کرد [۲۲]. تحلیل داده‌ها با استفاده از بسته NLMIXED در نسخه ۹/۲ نرم‌افزار SAS انجام شد. عوامل مرتبط با عود تشنج با استفاده از مدل بازگشتی یک بار به صورت تک‌متغیره و بدون در نظرگیری اثرات متغیرهای دیگر، مورد بررسی گرفت. سپس تمامی متغیرهای معنادار در حالت تک‌متغیره، جهت بررسی اثرات توأم وارد مدل پیشنهادی شدند.

با افزایش عود تشنج بیمار به بیمارستان مراجعه و بنا به صلاح دید پزشک بستری می‌شود و در صورت لزوم مدتی را در بیمارستان سپری می‌کند. تعداد عودهای بیمار بایستی افزایش یابد یا وضعیت حادی داشته باشد تا او در بیمارستان بستری شود، بنابراین ورود بیمار به بیمارستان (دوره زمانی بازدارنده) وابسته به عودهای گذشته است. همچنین بنا به وضعیت بیمار ممکن است عود تشنج در بیمارستان رخ دهد یا بدون عود تشنج (سانسور زمان عود تشنج) و سپری کردن مدت زمان غالباً کمتری مرخص شود.

### یافته‌ها

از مجموع ۲۲۸ کودک مورد بررسی، ۱۲۵ نفر (۵۴/۸ درصد) پسر و ۱۹۹ نفر (۸۷/۲۸ درصد) دارای وزن نرمال هنگام تولد بودند و ۹۵ کودک (۴۱/۶۷ درصد) سابقه بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان را در پرونده خود ذکر کرده بودند. ۲۰۰ نفر (۸۷/۲۲ درصد) از مادران این بیماران، در هنگام بارداری سن مناسبی (۱۸ تا ۳۵ سال) داشتند. میانگین سن بیماران حاضر در این مطالعه  $4/57 \pm 4/2$  سال بود. همچنین نیمی از این بیماران کمتر از سه سال سن داشتند. توزیع متغیرهای مورد مطالعه در جدول شماره ۱ ارائه شده است.

با توجه به اطلاعات استخراج شده از پرونده بیماران، ۱۱۹ نفر هیچ تشنجی را در بازه زمانی بازدارنده (بیمارستان) تجربه نکرده بودند. همچنین همان‌طور مشاهده می‌شود برای ۵۹ کودک تنها یک عود تشنج در بیمارستان و برای ۱۷ کودک تنها یک عود تشنج در خارج از بیمارستان رخ داده است. با این حال تقریباً تعداد تشنج‌های دو مرتبه و بیشتر بیمارستانی، در مقایسه با عودهای تشنج دو مرتبه و بیشتر خارج از بیمارستانی کمتر است (جدول شماره ۲).

با توجه به مدل پیشنهادی اثرات عوامل مرتبط با عود تشنج به صورت توأم و با در نظرگیری هر دو بازه زمانی (بازدارنده و غیربازدارنده) بررسی شد. با در نظر گرفتن بازه‌های زمانی بازدارنده، کودکان دارای سن یک تا دو سال ( $P < 0/01$ )، دارای سابقه بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان ( $P < 0/01$ ) و دارای مادری با سن کمتر از ۱۸ یا بیشتر از ۳۵ سال در زمان بارداری ( $P = 0/022$ )، شدت عود تشنج‌های خارج از بیمارستانی بیشتری را تجربه کردند. همچنین کودکان یک تا دو سال ( $P = 0/07$ )، دارای وزن نرمال به هنگام تولد ( $P = 0/037$ )، شدت‌های عود تشنج بیمارستانی کمتری را تجربه کردند (جدول شماره ۳).

درواقع به شرط ثابت بودن اثر سایر متغیرها، شدت عود تشنج

$$\lambda_i^f(t) = \lambda_0^f(t) \exp(\beta^T z_i(t) + v_i)$$

$$\lambda_i^d(t) = \lambda_0^d(t) \exp(\alpha^T w_i(t) + \rho v_i)$$

در این فرمول‌ها  $\lambda_0^f(t)$  و  $\lambda_0^d(t)$  به ترتیب تابع شدت پایه در بازه زمانی غیر بازدارنده و بازدارنده است. میزان تأثیر متغیرهای کمکی روی تابع شدت به ترتیب به وسیله ضرایب آلفا و بتا نشان داده شده است. با توجه به همبستگی میان عودهای تشنج مربوط به یک فرد، از یک پارامتر شکنندگی دارای توزیع نرمال استفاده شد ( $V_i$ ). برای توجیه تفاوت میزان همبستگی رخدادهای بازگشتی (عود تشنج) در بازه‌های زمانی بازدارنده و غیربازدارنده از یک پارامتر اضافی دیگر به نام  $\rho$  استفاده شد. به بیان دیگر  $\rho$  برای بیان همبستگی میان رخدادهای بازه‌های زمانی بازدارنده و غیربازدارنده نیز مورد استفاده قرار گرفت.

یکی از چالش‌های مهم در استفاده از مدل‌های بقا، انتخاب مخاطرات (یا شدت‌های) پایه است. روش تکه‌ای ثابت<sup>۱۹</sup> یکی از روش‌های پارامتری متداول جهت برآورد مخاطرات پایه است. در این روش شدت‌های پایه به بازه‌های مشخص تقسیم می‌شوند و شدت رخداد مد نظر در هر بازه مقدار ثابتی در نظر گرفته می‌شود. مطالعات پژوهشگران نشان می‌دهد این روش می‌تواند تقریبی مؤثر و منعطف جهت برآورد انواع تابع شدت‌های پایه ارائه کند [۲۰]. در این مطالعه نقاط برش<sup>۲۰</sup> توابع شدت پایه در بازه زمانی غیربازدارنده، چندک‌های بیستم رخدادهای بازگشتی (۱۵۷، ۵۲۱، ۱۲۹۳، ۲۵۵۶، ۶۱۹۶) در بازه زمانی غیربازدارنده در نظر گرفته شدند. با توجه به این نکته که تعداد رخداد بازگشتی در بازه زمانی بازدارنده نسبتاً کم است، از تابع شدت ثابت استفاده شد (فرمول شماره ۴).

$$\tilde{\lambda}_0^f(t) = \lambda_{0k}^f, t \in [t^{k-1}, t^k),$$

$$k = 1, \dots, 5, \tilde{\lambda}_0^d(t) \equiv \lambda_0^d$$

لگاریتم درست‌نمایی با استفاده از روش مربع‌بندی گوسی تقریب زده شد. از مزیت‌های این روش در مقایسه با روش‌های معمول نظیر درست‌نمایی تاوانیده جزئی<sup>۲۱</sup> و الگوریتم EM<sup>۲۲</sup> می‌توان به قابل استفاده بودن این تقریب برای مدل‌های شکنندگی پارامتری نرمال و غیرنرمال، قابلیت اجرای آسان (کدنویسی نرم‌افزاری)، عدم نیازمندی به ابزار تکرار نمونه‌گیری و ارائه مستقیم برآورد انحراف معیار و قابلیت

19. Piecewise constant
20. Cut points
21. Partial Penalized Likelihood (PPL)
22. Expectation-Maximization Algorithm

و واریانس  $\sigma^2$  استفاده شد. با توجه به مقدار  $7/060$  واریانس شکنندگی می‌توان گفت عودهای تشنج مربوط به یک فرد، از همبستگی نسبتاً بالایی برخوردار هستند. مقدار پارامتر همبستگی  $p = 0/067 -$  گزارش شده است و حاکی از همبستگی عکس عودهای تشنج مربوط به هر فرد در بازه‌های زمانی بازدارنده و غیربازدارنده است. بدین معنا که اگر کودکی در بازه زمانی غیربازدارنده (جایی به جز بیمارستان) عود تشنج را تجربه کند، لزوماً این عود تشنج برای او در بازه زمانی بازدارنده (بیمارستان) رخ نخواهد داد.

خارج بیمارستانی یک کودک در صورت مناسب بودن سن مادر در هنگام بارداری (۱۸ تا ۳۵ سال) تا ۷۳ درصد کاهش می‌یابد.  $(IR = \exp(-1.302) = 0.272)$  به همین ترتیب می‌توان عنوان کرد که شدت عود تشنج بیمارستانی یک کودک در صورت داشتن وزن نرمال به هنگام تولد (۲/۵ تا ۴ کیلوگرم) تا ۴۵ درصد کاهش خواهد یافت  $(IR = \exp(-0.605) = 0.546)$ .

برای بیان همبستگی میان عودهای تشنج مربوط به هر فرد از یک پارامتر شکنندگی دارای توزیع نرمال با میانگین صفر

جدول ۱. توزیع کودکان دارای اختلالات تکاملی مبتلا به تشنج بر حسب متغیرهای جمعیت شناختی و پیش‌آگهی دهنده ( $n=228$ )

متغیر	زیرگروه	تعداد (درصد)
جنسیت کودک	پسر	۱۲۵ (۵۴/۸)
	دختر	۱۰۳ (۴۵/۲)
سن کودک	۱ تا ۲ سال	۴۳ (۱۸/۸۶)
	سایر	۱۸۵ (۸۱/۱۴)
وزن کودک به هنگام تولد (کیلوگرم)	۲/۵ تا ۴	۱۹۹ (۸۷/۲۸)
	سایر	۲۹ (۱۲/۷۲)
سابقه بستری کودک در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان	بلی	۹۵ (۴۱/۶۷)
	خیر	۱۳۳ (۵۸/۳۳)
سابقه تشنج با تب	بلی	۱۰۸ (۴۷/۳۷)
	خیر	۱۲۰ (۵۲/۶۳)
سابقه تشنج در خانواده	بلی	۹۷ (۴۲/۵۴)
	خیر	۱۳۱ (۵۷/۴۶)
نحوه زایمان مادر	طبیعی	۸۶ (۳۷/۷۲)
	سزارین	۱۴۲ (۶۲/۲۸)
نسبت خانوادگی والدین	نسبت نزدیک	۹۹ (۴۳/۴۲)
	سایر	۱۲۹ (۵۶/۵۸)
سن مادر در زمان بارداری (سال)	۱۸ تا ۳۵	۲۰۰ (۸۷/۷۲)
	سایر	۲۸ (۱۲/۲۸)
وجود بیماری درمادر به هنگام بارداری	بلی	۵۰ (۲۱/۹۳)
	خیر	۱۷۸ (۷۸/۰۷)
مصرف دارو توسط مادر به هنگام بارداری	بلی	۳۴ (۱۴/۹۱)
	خیر	۱۹۴ (۸۵/۰۹)
طول دوره بارداری (هفته)	۳۲-۳۸	۲۰۱ (۸۷/۱۶)
	سایر	۲۷ (۱۱/۸۴)
وجود مشکل زایمانی	بلی	۴۹ (۲۱/۴۹)
	خیر	۱۷۹ (۷۸/۵۱)



جدول ۲. توزیع تعداد عود تشنج در کودکان دارای اختلالات تکاملی در بیمارستان مرکز طبی کودکان تهران (n=۲۲۸) برحسب بازه زمانی

بازه زمانی		
تعداد (درصد)		
بازدارنده	غیر بازدارنده	دفعات عود
۱۱۹ (۵۲/۱۹)	-	۰
۵۹ (۲۵/۸۸)	۱۷ (۷/۴۶)	۱
۲۸ (۱۲/۲۸)	۶۹ (۳۰/۲۶)	۲
۱۰ (۴/۳۸)	۶۰ (۲۶/۳۱)	۳
۳ (۱/۳۱)	۳۵ (۱۵/۳۵)	۴
۳ (۱/۳۱)	۱۹ (۸/۳۴)	۵
۳ (۱/۳۱)	۱۴ (۶/۱۴)	۶
-	۵ (۲/۱۹)	۷
۱ (۰/۴۴)	۵ (۲/۱۹)	۸
۴ (۰/۸۸)	۴ (۱/۷۵)	<۹
۲۲۴ (۱۰۰)	۲۲۴ (۱۰۰)	جمع کل

توانبخشی

آلتون باسک و همکاران به ترتیب نرخ ۳۰/۸ درصدی و ۱۳/۸ درصدی را برای عود تشنج در زنان و مردان گزارش کردند و جنسیت مؤنث را به عنوان عامل خطر برای عود تشنج در نظر گرفتند [۲۳]. با این حال، در این پژوهش ارتباط معناداری میان جنسیت و عود تشنج مشاهده نشد. نتایج مطالعات دیگر نیز این موضوع را تأیید می‌کند [۱۶، ۱۷، ۱۹، ۲۴]. یافته‌های ما (اگرچه نامعنی‌دار) نشان می‌دهد که شدت عود تشنج‌های خارج از بیمارستانی پسران تقریباً ۵۱ درصد کمتر از دختران است.

آفرینگا و همکارانش با استفاده از مدل کاکس، رابطه میان سن و عود تشنج را بررسی کردند. یافته‌های آن‌ها نشان می‌دهد حداکثر میزان خطر عود تشنج در میان کودکان یک تا دو سال اتفاق می‌افتد [۲۵]. همچنین امرسون و همکاران گزارش دادند که بیمارانی که اولین تشنج خود را تا قبل از دوسالگی تجربه کرده باشند، در مقایسه با کودکانی که اولین تشنج در آن‌ها بعد از دوسالگی رخ دهد، نرخ عود تشنج بیشتری را تجربه می‌کنند [۲۶].

یافته‌های ما نیز نشان می‌دهد کودکان یک تا دو سال، شدت عود تشنج بیشتری را در بازه‌های زمانی غیربازدارنده تجربه می‌کنند. با این حال شدت عود تشنج کودکان یک تا دو سال در بازه‌های زمانی بازدارنده (تشنج‌های داخل بیمارستان) ۰/۶ برابر کودکان کمتر از یک سال یا بیشتر از دو سال است. این یکی از نتایج چالش‌برانگیز و مغایر با مطالعات انجام‌شده است و نیازمند بررسی‌های دقیق‌تر برای علت و چرایی این یافته هستیم.

یافته‌های پژوهش حاضر در مورد عدم معنی‌داری ارتباط سابقه تشنج با تب و سابقه تشنج در خانواده با دیگر مطالعات انجام‌شده

با توجه به فرمول‌های ۲ و ۳ می‌توان گفت که تابع شدت از حاصل ضرب تابع شدت پایه و تابعی نمایی از متغیرهای کمکی تشکیل شده است. پس افزایش یا کاهش میزان شدت‌های پایه، در میزان تابع شدت تأثیرگذار است. با توجه به برآورد پارامتر  $\lambda^0=1$ ، 2, 3, 4, 5 روند افزایشی در شدت‌های پایه مشاهده می‌شود. این روند صعودی در بازه‌های چهارم و پنجم محسوس‌تر است. با توجه به اینکه عود تشنج در بیمارستان نسبتاً کم است، از تابع شدت پایه ثابت  $\lambda^0$  استفاده شد (جدول شماره ۳).

## بحث

با توجه به تفاوت در شدت تکرار، رخداد بازگشتی (عود تشنج) در بازه‌های زمانی بازدارنده (بیمارستان) و غیربازدارنده (جایی به جز بیمارستان) پژوهش حاضر در جهت بررسی دقیق‌تر عوامل مرتبط با عود تشنج در کودکان دارای اختلالات تکاملی طرح‌ریزی شد. یافته‌های پژوهش حاضر نشان می‌دهد متغیرهای سن کودک، سن مادر به هنگام بارداری، سابقه بستری در بخش مراقبت‌های ویژه با شدت عود تشنج‌های خارج بیمارستانی و سن کودک، وزن کودک به هنگام تولد با شدت عود تشنج‌ها حین بستری در بیمارستان، دارای ارتباط معنی‌داری است.

مطالعات انجام‌شده جهت برآورد بروز جمعیتی تشنج در کودکان زیر ۱۵ سال نشان می‌دهد که ۱ تا ۱/۷ درصد از این کودکان حداقل یک تشنج و ۰/۷ تا ۰/۸ درصد از آن‌ها حداقل یک عود تشنج را تجربه کرده‌اند [۱۹]. در سال‌های اخیر مطالعات گسترده‌ای به منظور تعیین عوامل تأثیرگذار بر روی عود تشنج صورت پذیرفته است.

جدول ۳. تعیین اثر متغیرهای مستقل بر روی زمان‌های عود به صورت توأم و با استفاده از مدل بازگشتی دارای شکنندگی با در نظر گیری بازه‌های زمانی بازدارنده (n=۲۲۸)

نسبت شدت عود	فاصله اطمینان ۹۵ درصد		مقدار احتمال	خطای معیار برآورد	برآورد پارامتر	پارامتر	نام متغیر (رده مرجع)
	کران پایین	کران بالا					
۰/۴۸۵	-۱/۴۳۹	۰/۰۰۲	۰/۰۵۱	۰/۳۶۸	-۰/۷۳۳	$\beta^*$	جنسیت کودک (دختر)
۹/۴۵۰	۱/۲۸۲	۳/۲۱	<۰/۰۰۱	۰/۴۸۹	۲/۲۴۶	$\beta$	سن کودک (کمتر از ۱ یا بیشتر از ۲ سال)
۰/۶۱۰	-۰/۸۵۴	-۰/۱۳۵	۰/۰۰۷	۰/۱۸۲	-۰/۴۹۴	$\alpha^{**}$	سن مادر به هنگام بارداری (کمتر از ۱۸ یا بیشتر از ۳۵)
۰/۳۷۳	-۲/۴۱۴	-۰/۱۸۹	۰/۰۲۲	۰/۵۶۵	-۱/۳۰۲	$\beta$	بیماری مادر به هنگام بارداری (ننارد)
۰/۷۴۵	-۰/۶۴۱	۰/۰۵۳	۰/۰۹۶	۰/۱۷۶	-۰/۲۹۴	$\alpha$	مصرف دارو توسط مادر به هنگام بارداری (ننارد)
۲/۸۲۶	-۰/۳۳۴	۲/۴۱۱	۰/۱۳۷	۰/۶۹۶	۱/۰۳۹	$\beta$	دوره بارداری (پست ترم یا پری مچور)
۱/۷۲۸	-۱/۰۳۳	۲/۱۲۸	۰/۴۹۶	۰/۸۰۲	۰/۵۴۷	$\beta$	سابقه بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان (ننارد)
۰/۳۳۲	-۲/۲۳۴	۰/۰۷۷	۰/۰۶۷	۰/۵۸۴	-۱/۰۷۳	$\beta$	وزن به هنگام تولد (کمتر از ۲/۵ یا بیشتر از چهار کیلو)
۳/۷۷۰	۰/۵۷۷	۲/۰۷۷	<۰/۰۰۱	۰/۳۲۸	۱/۳۳۷	$\beta$	شدت پایه در بازه غیربازدارنده اول (۰/۱۵۷)
۰/۷۶۵	-۱/۴۰۸	۰/۸۷۱	۰/۶۴۳	۰/۵۷۸	-۰/۲۶۸	$\beta$	شدت پایه در بازه غیر بازدارنده دوم (۱۵۷/۵۲۱)
۰/۵۴۶	-۱/۱۷۳	-۰/۰۲۸	۰/۰۳۷	۰/۲۸۸	-۰/۶۰۵	$\alpha$	شدت پایه در بازه غیر بازدارنده سوم (۵۲۱/۱۲۹۳)
-	-۰/۰۰۰۰۹	۰/۰۰۰۰۸	۰/۱۰۹	۰/۰۰۰۰۲	۰/۰۰۰۰۴	$\lambda_{01}^f$	شدت پایه در بازه غیربازدارنده چهارم (۱۲۹۳/۲۵۵۶)
-	-۰/۰۰۰۰۲	۰/۰۰۰۲۲	۰/۱۰۵	۰/۰۰۰۰۶	۰/۰۰۰۰۱	$\lambda_{02}^f$	شدت پایه در بازه غیربازدارنده پنجم (۲۵۵۶/۶۱۹۶)
-	-۰/۰۰۰۰۶	۰/۰۰۰۶۶	۰/۱۰۶	۰/۰۰۰۰۲	۰/۰۰۰۰۳	$\lambda_{03}^f$	شدت پایه در بازه زمانی بازدارنده
-	-۰/۰۰۰۰۳	۰/۰۰۰۳۵	۰/۱۱۰	۰/۰۰۰۰۸	۰/۰۰۰۱۶	$\lambda_{04}^f$	پارامتر همبستگی
-	-۰/۰۰۰۰۳۷	۰/۰۰۰۳۹	۰/۱۱۷	۰/۰۰۰۰۳	۰/۰۰۰۱۴۶	$\lambda_{05}^f$	واریانس شکنندگی
-	۰/۱۰۳	۰/۱۹۹	<۰/۰۰۱	۰/۰۰۰۳۴	۰/۱۵۱	$\lambda_0^f$	
-	-۰/۱۲۳	-۰/۰۱۱	۰/۰۱۹	۰/۰۰۰۲۸	-۰/۰۰۶۷	p	
-	۵/۳۸۲	۸۷۳۸	<۰/۰۰۱	۰/۸۵۱	۷/۰۶۰	$\sigma^2$	

توانبخشی

سطح معناداری پنج درصد در نظر گرفته شده و اعداد جدول تا سه رقم گرد شده‌اند.  
\* تأثیر متغیرهای مستقل بر روی تابع شدت به ازای بازه‌های زمانی غیربازدارنده  
\*\* تأثیر متغیرهای مستقل بر روی تابع شدت به ازای بازه‌های زمانی بازدارنده

به هنگام خواب و نتایج الکتروانسفاگرام غیرنرمال با رخداد تشنج جدید در کودکان در ارتباط است [۲۸].

داوود و همکارانش با پیگیری ۲۶۵ کودک اردنی، ریسک عود تشنج را با سابقه مثبت صرع در بستگان درجه یک بیمار در ارتباط دانسته‌اند. همچنین آن‌ها در مطالعه خود نسبت خانوادگی والدین را به عنوان عامل خطر احتمالی برای عود تشنج در نظر گرفتند. با این حال نتایج پژوهش آن‌ها حاکی از عدم ارتباط معنی‌دار بین تشنج و نسبت خانوادگی والدین است [۲۴]. یافته‌های این مطالعه نیز ارتباط معنی‌داری میان عود تشنج و نسبت فامیلی والدین

هم‌خوانی دارد [۱۹، ۱۶]. با این حال هاسر و همکارانش عوامل تشدیدکننده عود تشنج را بعد از اولین تشنج غیربرانگیخته بررسی کردند و سابقه (مثبت) تشنج در خانواده و سابقه تشنج با تب را از عوامل مرتبط معنی‌دار با عود تشنج معرفی کردند [۲۷].

مایا و همکاران، کودکانی که اولین تشنج صرعی خود را تجربه کرده بودند و طی سال‌های ۲۰۰۳ تا ۲۰۱۴ در بخش اطفال بیمارستان بستری شده بودند، را مورد مطالعه قرار دادند و ارتباط معنی‌داری میان عود تشنج با سن، طول مدت تشنج و سابقه فامیلی صرع نیافتند. با این حال نتایج مطالعه آن‌ها نشان می‌دهد که تشنج

از دیگر متغیرهای معنی‌دار در رابطه با عود تشنج در کودکان، سابقه بستری در بخش مراقبت‌های ویژه است. نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد، شدت عود تشنج در کودکانی که سابقه بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان را داشته‌اند تقریباً چهار برابر کودکانی است که این سابقه در پرونده پزشکی آن‌ها وجود ندارد.

### نتیجه‌گیری

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم ثبت دقیق زمان‌های عود تشنج و عدم یادآوری دقیق والدین از زمان وقوع تشنج‌ها نام برد. پژوهش حاضر یک مطالعه گذشته‌نگر است و این مطلب می‌تواند در دقت اطلاعات و نتایج تأثیرگذار باشد، بنابراین پیشنهاد می‌شود با انجام یک مطالعه طولی و پیگیری مداوم بیماران به اطلاعات کامل و ارزشمندتری جهت تحلیل دست پیدا کرد. با توجه به مطالعات انجام‌شده هنوز هم در بعضی موارد اتفاق نظری در رابطه با عوامل خطر مرتبط با عود تشنج در کودکان وجود ندارد. تفاوت در نتایج یافته‌ها غالباً به دلیل نوع تحلیل، حجم نمونه، تعیین متغیرهای مورد بررسی و رده‌بندی متفاوت آن‌هاست.

با توجه به روابط معنی‌دار به‌دست‌آمده و با انجام برنامه‌ریزی‌های لازم، می‌توان بروز تشنج را در کودکان دارای اختلال حین بستری در بیمارستان و یا خارج از بیمارستان کاهش داد.

### ملاحظات اخلاقی

#### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این پژوهش توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم بهزیستی و توان‌بخشی تهران طی صورت جلسه ۹۶/۰۷/۲۶ و با کد اخلاق (IR.USWR.REC.1396.182) مورد تأیید قرار گرفته است.

#### حامی مالی

مقاله حاضر برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد سعید آهنگری سریزدی در گروه آمار دانشگاه علوم بهزیستی و توان‌بخشی به راهنمایی آقایان دکتر مهدی رهگذر و دکتر عنایت‌الله بخشی است.

#### مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی: امین شاهرخی، عنایت‌الله بخشی و سعید آهنگری سریزدی؛ بررسی منابع: سعید آهنگری سریزدی؛ جمع‌آوری نمونه: امین شاهرخی و سعید آهنگری سریزدی؛ تحقیق و بررسی، روش‌شناسی و تحلیل: سعید آهنگری سریزدی و عنایت‌الله بخشی؛ ویراستاری و نهایی‌سازی: عنایت‌الله بخشی؛ مهدی رهگذر و سعید آهنگری سریزدی؛ نظارت: مهدی رهگذر و سمانه حسین‌زاده.

نشان نمی‌دهد. در مطالعه حاضر ارتباطی میان نحوه زایمان و عود تشنج مشاهده نشد. نتایج مطالعه صادقیان و همکاران [۱۷] و بیزانی و همکاران [۲۹] نیز این موضوع را تأیید می‌کند.

اندرسون و همکاران با بررسی کودکان دانمارکی که طی سال‌های ۱۹۷۸ تا ۲۰۰۶ به دنیا آمده بودند، اظهار داشتند که اختلالات عملکردی تیروئید (کم‌کاری<sup>۳۳</sup> و پرکاری<sup>۳۴</sup>) خطر تشنج در کودکان را افزایش می‌دهد. آن‌ها برای اثبات فرضیه خود با استفاده از مدل مخاطرات کاکس تأثیر اختلالات تیروئیدی را قبل، هنگام و بعد از بارداری روی خطر تشنج نوزادی، تشنج همراه با تب و صرع در کودکان بررسی کردند [۳۰]. یافته‌های مطالعه چونچاپیا و همکاران نشان می‌دهد شانس وقوع تشنج برای کودکانی که مادرانشان به بیماری‌های خودایمنی مبتلا هستند ۳/۸ برابر کودکانی است که مادران آن‌ها به بیماری‌های خودایمنی مبتلا نیستند [۳۱]. با این حال هم‌خوانی مطالعه حاضر در مورد معنی‌داری ارتباط میان بیماری مادر به هنگام بارداری و عود تشنج کودک، مشاهده نمی‌شود.

صادقیان و همکاران با استفاده از رگرسیون لجستیک چندگانه، کوتاه‌بودن دوره بارداری (کمتر از ۲۸ هفته) را یک عامل مهم برای پیش‌بینی وقوع تشنج در نوزادان ایرانی معرفی کردند [۱۷]. بیزانی و همکاران ارتباط میان طول دوره بارداری و وزن به هنگام تولد را با بروز تشنج معکوس دانستند. بدین معنا که بروز تشنج با کاهش طول دوره بارداری و کاهش وزن به هنگام تولد افزایش می‌یابد [۲۹].

با توجه به اینکه خطر تشنج برای کودکان نارس با بقیه متفاوت است، سالیبا و همکاران برای هر دو گروه (نارس و نرمال) عوامل خطر را به طور جداگانه مورد ارزیابی قرار دادند. یافته آن‌ها نشان داد که در هر گروه وزن کودک به هنگام تولد، یک عامل خطر معنی‌دار برای تشنج‌هاست. نتایج آن‌ها نشان می‌دهد خطر تشنج برای کودکانی که با توجه به دوره بارداری‌شان وزن مناسبی را نداشته‌اند تقریباً دو برابر کودکانی است که با توجه به دوره بارداری‌شان وزن مناسبی را داشته‌اند. علاوه بر این آن‌ها نشان دادند که خطر عود تشنج در کودکان با کاهش وزن افزایش می‌یابد [۱۸]. یافته‌های مطالعه ما نیز معنی‌داری ارتباط میان وزن به هنگام تولد و عود تشنج را تأیید می‌کند. با این حال در این مطالعه و با استفاده از مدل بازگشتی دارای شکنندگی و با در نظرگیری بازه‌های زمانی بازدارنده، این نتیجه به دست آمد که سن حاملگی یا طول دوره بارداری از عوامل خطر معنی‌دار با عود تشنج نیست.

در مطالعه سالیبا و همکاران سن مادر به هنگام بارداری به عنوان یک عامل خطر معنی‌دار برای تشنج گزارش شده است [۱۸]. یافته‌های مطالعه حاضر نیز گواه بر معنی‌داری این عامل خطر و تأثیر آن در کاهش شدت عود تشنج‌های کودک در صورت بارداری مادر در سن مناسب (۱۸ تا ۳۵ سال) است.

23. Hypothyroidism  
24. Hyperthyroidism

### تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از ریاست محترم بیمارستان مرکز طبی کودکان  
جناب آقای دکتر شروین بدو و مسئولین بخش اسناد پزشکی که  
در جمع‌آوری اطلاعات همکاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

## References

- [1] Fisher RS, Boas WVE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005; 46(4):470-2. [DOI:10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x]
- [2] Angeles D. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981; 22(4):489-501. [DOI:10.1111/j.1528-1157.1981.tb06159.x]
- [3] Fisher RS, Cross JH, D'souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017; 58(4):531-42. [DOI:10.1111/epi.13671] [PMID]
- [4] Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kisiel LC, Nickels KC. Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: A population-based study. *Epilepsy Research*. 2011; 95(1-2):110-8. [DOI:10.1016/j.eplesyres.2011.03.009] [PMID] [PMCID]
- [5] Durá-Travé T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes among children in Navarre, Spain: 2002 through 2005. *Journal of Child Neurology*. 2008; 23(8):878-82. [DOI:10.1177/0883073808314898] [PMID]
- [6] Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disorders*. 2015; 17(2):117-23. [DOI:10.1684/epd.2015.0736]
- [7] Gholami Jam F, Eghlima M, Arshi M, Rahgozar M. [The relationship between social stigma and life-style in people with epilepsy (Persian)]. *Quarterly Journal of Social Work*. 2014; 3(3):10-5.
- [8] Koushesh MR, Shahrokhi A, Vameghi R, Ashrafi MR, Gharib M. [Efficacy of early intervention with Liskantin or Primidone to decrease developmental delay in children with Drowet and GEFS+ Syndrome (Persian)]. *Archives of Rehabilitation*. 2014; 14(6):124-8.
- [9] Dougherty D, Duffner PK, Baumann RJ, Berman P, Green JL, Schneider S, et al. Febrile seizures: Clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics*. 2008; 121(6):1281-6. [DOI:10.1542/peds.2008-0939] [PMID]
- [10] Chung S. Febrile seizures. *Korean Journal of Pediatrics*. 2014; 57(9):384-95. [DOI:10.3345/kjp.2014.57.9.384]
- [11] Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. *Journal of Child Neurology*. 2002; 17(1-suppl):S44-S52. [DOI:10.1177/08830738020170010601]
- [12] Saeedi-Boroujeni MJ, Sazegar G, Hami J. [The effects of simple febrile seizure on apoptosis molecular alterations in hippocampus of rat neonates (Persian)]. *Archives of Rehabilitation*. 2013; 14(3):88-95.
- [13] Vameghi R, Marandi SA, Sajedi F, Soleimani F, Shahshahanipour S, Hatamizadeh N, et al. [Strategic analysis of the present situation in terms of early childhood development of Iranian children and recommended strategies and activities (Persian)]. *Social Welfare Quarterly*. 2010; 9(35):379-412.
- [14] Soleimani F, Karimi H. [The evaluation of effective risk factors in infant developmental disorder (Persian)]. *Archives of Rehabilitation*. 2005; 6(1):6-14.
- [15] Arshi M, Javadi SMH, Takaffoli M, Norouzi S. [Evaluating village kindergarten's services in province by IECD indexes (Persian)]. *Social Welfare Quarterly*. 2015; 15(57):205-29.
- [16] Mizorogi S, Kanemura H, Sano F, Sugita K, Aihara M. Risk factors for seizure recurrence in children after first unprovoked seizure. *Pediatrics International*. 2015; 57(4):665-9. [DOI:10.1111/ped.12600]
- [17] Sadeghian A, Damghanian M, Shariati M. Neonatal seizures in a rural Iranian district hospital: Etiologies, incidence and predicting factors. *Acta Medica Iranica*. 2012; 50(11):760-4. [PMID]
- [18] Saliba RM, Annegers FJ, Waller DK, Tyson JE, Mizrahi EM. Risk factors for neonatal seizures: A population-based study, Harris County, Texas, 1992-1994. *American Journal of Epidemiology*. 2001; 154(1):14-20. [DOI:10.1093/aje/154.1.14]
- [19] Vurucu S, Saldır M, Unay B, Akin R. Determination of risk factors associated with seizure relapse after antiepileptic drug withdrawal. *Central European Journal of Medicine*. 2010; 5(2):251-6. [DOI:10.2478/s11536-009-0049-y]
- [20] Li X, Chen Y, Li R. A frailty model for recurrent events during alternating restraint and non-restraint time periods. *Statistics in Medicine*. 2017; 36(4):643-54. [DOI:10.1002/sim.7150] [PMID]
- [21] Fan J, Jiang J. Non-and semi-parametric modeling in survival analysis. In *New Developments in Biostatistics and Bioinformatics*. Singapore: World Scientific; 2009. [DOI:10.1142/9789812837448\_0001]
- [22] Liu L, Huang X. The use of Gaussian quadrature for estimation in frailty proportional hazards models. *Statistics in Medicine*. 2008; 27(14):2665-83. [DOI:10.1002/sim.3077]
- [23] Altunbasak S, Artar Ö, Burgut R, Yildiztas D. Relapse risk analysis after drug withdrawal in epileptic children with uncomplicated seizures. *Seizure-European Journal of Epilepsy*. 1999; 8(7):384-9. [DOI:10.1053/seiz.1999.0330]
- [24] Daoud A, Ajloni S, El-Salem K, Horani K, Otoom S, Daradkeh T. Risk of seizure recurrence after a first unprovoked seizure: A prospective study among Jordanian children. *Seizure*. 2004; 13(2):99-103. [DOI:10.1016/S1059-1311(03)00137-7]
- [25] Offringa M, Bossuyt PM, Lubsen J, Ellenberg JH, Nelson KB, Knudsen FU, et al. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: A pooled analysis of individual patient data from five studies. *The Journal of Pediatrics*. 1994; 124(4):574-84. [DOI:10.1016/S0022-3476(05)83136-1]
- [26] Emerson R, D'Souza BJ, Vining EP, Holden KR, Mellits ED, Freeman JM. Stopping medication in children with epilepsy: predictors of outcome. *New England Journal of Medicine*. 1981; 304(19):1125-9. [DOI:10.1056/NEJM198105073041902]
- [27] Hauser WA, Rich SS, Annegers JF, Anderson VE. Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extended follow-up. *Neurology*. 1990; 40(8):1163-70. [DOI:10.1212/WNL.40.8.1163]



- [28] Maia C, Moreira AR, Lopes T, Martins C. [Risk of recurrence after a first unprovoked seizure in children (Portuguese)]. *Jornal de Pediatria*. 2017; 93(3):281-6. [DOI:10.1016/j.jpedp.2016.09.001]
- [29] Pisani F, Facini C, Bianchi E, Giussani G, Piccolo B, Beghi E. Incidence of neonatal seizures, perinatal risk factors for epilepsy and mortality after neonatal seizures in the province of Parma, Italy. *Epilepsia*. 2018; 59(9):1764-73. [DOI:10.1111/epi.14537]
- [30] Andersen SL, Laurberg P, Wu CS, Olsen J. Maternal thyroid dysfunction and risk of seizure in the child: A Danish nationwide cohort study. *Journal of Pregnancy*. 2013; 2013(636705):1-10. [DOI:10.1155/2013/636705] [PMCID]
- [31] Chonchaiya W, Tassone F, Ashwood P, Hessler D, Schneider A, Campos L, et al. Autoimmune disease in mothers with the FMR1 premutation is associated with seizures in their children with fragile X syndrome. *Human Genetics*. 2010; 128(5):539-48 [DOI:10.1007/s00439-010-0882-8] [PMCID]

This Page Intentionally Left Blank