

# بررسی فراوانی انواع MS در بیماران مبتلا به MS با و بدون تشنج استان گیلان از سال ۱۳۸۷ تا ۱۳۸۹

عالیا صابری<sup>۱</sup>

سیدعلی رودباری<sup>۲</sup>

حمیدرضا حاتمیان<sup>۱</sup>

شاهرخ یوسفزاده<sup>۳</sup>

ملیحه شهبازی اکبری<sup>۴</sup>

احسان کاظم نژاد<sup>۵</sup>

## چکیده

**سابقه و هدف:** مالتیپل اسکلروزیس (MS) یکی از بیماری‌های سیستم اعصاب مرکزی بوده، به ندرت با تشنج همراه است. هدف از این مطالعه تعیین فراوانی انواع MS در مبتلایان به MS با و بدون تشنج می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** یک مطالعه مقطعی توصیفی از سال ۱۳۸۷ تا ۱۳۹۰ بر روی مبتلایان به MS در گیلان انجام شد. مشخصات دموگرافیک و نوع MS بیماران جمع‌آوری و داده‌ها به روش‌های کای دو و T و لجستیک رگرشن در نرم‌افزار SPSS ۱۷ آنالیز شدند.

**یافته‌ها:** ۲۰۹ بیمار مبتلا به MS (۷۴/۱ درصد زن و ۲۵/۹ درصد مرد) که ۱۳ نفر (۶۹/۲ درصد زن و ۳۰/۸ درصد مرد) از آن‌ها تشنج بالینی هم داشتند در این مطالعه شرکت کردند. میانگین سن بیماران، سن شروع بیماری و EDSS در گروه‌های با و بدون تشنج بالینی به ترتیب ۳۴/۰±۸/۶ و ۳۳/۲±۹/۸ سال و ۲۶/۱۸±۱۱/۸۰ و ۲۷/۹۶±۸/۰۵ سال و ۴/۲±۲/۵ و ۴/۶±۱/۵ بدون هیچ‌گونه تفاوت آماری معنی‌داری بود. شیوع نوع عودکننده فروکش‌کننده (RRMS)، پیشرونده ثانویه (SPMS) و اولیه (PPMS) در بیماران بدون تشنج به ترتیب ۸۰/۱ درصد و ۱۱/۷ درصد و ۸/۲ درصد و در مبتلایان به تشنج به ترتیب ۳۸/۵ درصد و ۵۳/۸ درصد و ۷/۷ درصد بوده که تفاوت آماری معنی‌دار بود. تشنج شانس SPMS را ۸/۹۴ (۹۵ درصد CI: ۲/۵۱-۳۱/۷۷) برابر بیشتر و شانس RRMS را ۷/۰۴ (۹۵ درصد CI: ۱/۹۶-۲۸/۵۷) برابر کمتر می‌کند. همچنین SPMS نسبت به RRMS شانس بروز تشنج را ۱۰/۱۶ (۹۵ درصد CI: ۲/۶۵-۳۸/۸۸) برابر می‌کند.

**استنتاج:** نوع پیشرونده ثانویه MS در بیماران مبتلا به MS همراه با تشنج شایع‌تر است و تشنج یک پیش‌بینی‌کننده مثبت برای پیشرفت بیماری MS می‌باشد.

**واژه‌های کلیدی:** مالتیپل اسکلروزیس، تشنج، عودکننده فروکش‌کننده، پیشرونده اولیه، پیشرونده ثانویه

## مقدمه

میلین‌زدا در ماده سفید شناخته می‌شود و یکی از علل ایجادکننده ناتوانی در جوانان و بزرگسالان است.

بیماری مالتیپل اسکلروزیس یکی از بیماری‌های دستگاه عصبی مرکزی می‌باشد که بیشتر با ضایعات التهابی

E-Mail: a\_saberi@gums.ac.ir

**مؤلف مسئول:** عالیا صابری - رشت - بیمارستان پورسینا ن

۱. گروه نورولوژی، مرکز تحقیقات تروما، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

۲. گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

۳. گروه نوروسرجی، مرکز تحقیقات تروما، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

۴. پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

۵. گروه آمار و اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات تروما، دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

تاریخ دریافت: ۹۰/۶/۱۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۰/۷/۲۹ تاریخ تصویب: ۹۰/۱۱/۱۱

این بیماری تظاهراتی نظیر علائم حسی، کاهش بینایی، دویی، ضعف یا فلج اندام‌ها و اختلال تعادل مخچه‌ای دارد. یکی از معضلات و نیازها در بیماری MS چه برای پزشک و چه برای بیمار و بستگان وی پیش‌بینی سیر و غایت این بیماری است و متغیرهای مختلفی اعم از سن و جنس و علایم شروع بیماری و یافته‌های تصویربرداری و بیومارکرها را به عنوان پیش‌گویی‌کننده‌های پیشرفت بیماری معرفی کرده‌اند اما هیچ‌کدام از آن‌ها به تنهایی تعیین‌کننده نبوده، اغلب نتیجه‌گیری بر اساس فقدان و یا وجود جمیع آن‌ها صورت می‌گیرد و لذا هر چه متغیرهای تعیین‌کننده بیشتر باشد بهتر است. همان‌طور که می‌دانیم بیماری MS یا در تمام طول دوره خود به صورت عودکننده فروکش کننده (RRMS) است یا پس از مدتی از این حالت به صورت پیشرونده درآمده، ناتوانی‌های ایجاد شده بهبود نمی‌یابند و هر ناتوانی به ناتوانی‌های قبلی بیمار اضافه می‌شود که به این نوع MS پیشرونده ثانویه (SPMS) گفته می‌شود. گاهی نیز بیماری MS از همان ابتدای ظهور، سیر پیشرونده را در پیش می‌گیرد که به آن پیشرونده اولیه اطلاق می‌شود (PPMS). پس نوع MS در واقع گویای ماهیت و پیشرفت بیماری است (۱). نظر به اهمیت آگاهی از نوع و پیشرفت این بیماری ما نیز بر آن شدیم تا تأثیر متغیری جدید را در این خصوص ارزیابی کنیم. یکی از حوادث نورولوژیکی که ممکن است بیماری MS را همراهی کند تشنج است، به طوری که در بسیاری از مراجع و مطالعات نیز شیوع آن را بیش از جمعیت طبیعی از ۰/۵ تا ۱۰/۸ درصد در افراد مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس در مقابل ۲-۰/۵ درصد در جمعیت عمومی گزارش کرده‌اند (۲، ۳، ۴، ۵، ۶) و با چنین تظاهراتی اولین سئوالی که به ذهن می‌رسد این است که چگونه این بیماری با درگیری ماده سفید و سلامت ماده خاکستری مغز می‌تواند علامتی نظیر تشنج پیدا کند؟ از نظر آسیب‌شناختی به طور دقیق‌تر باید گفت که این

بیماری با نواحی چندکانونی تخریب میلین با حفظ نسبی نه کامل آکسون‌ها، از دست دادن اولیگودندروسیت‌ها و تشکیل اسکار آستروگلیال مشخص می‌شود. همچنین می‌دانیم که وجود پلاک‌های مجاور قشر مغز (ژوکستا کورتیکال) نیز از معیارهای تشخیصی این بیماری است (حتی گفته می‌شود آسیب آکسونال که بدان اشاره شد تا حدودی در ماده خاکستری مغز نیز دیده می‌شود) (۱). پس بروز تشنج در بیماری مالتیپل اسکلروزیس امری بدیهی به نظر می‌رسد. اما در مورد نوع و پیشرفت MS وقتی که با تشنج همراهی دارد و همین‌طور این که کدام‌یک از بیماران مبتلا به MS بیشتر مستعد تشنج هستند مطالعات کمی انجام شده است و نتایج آن‌ها نیز متناقض است (۷، ۸، ۹، ۱۰، ۱۱). لذا ما در این مطالعه تصمیم گرفتیم فراوانی انواع MS را در بیماران مراجعه‌کننده مبتلا به MS با و بدون تشنج از ابتدای سال ۱۳۸۷ تا پایان سال ۱۳۸۹ تعیین کنیم.

## مواد و روش‌ها

مطالعه به صورت مقطعی از ابتدای سال ۱۳۸۷ تا پایان سال ۱۳۸۹ به منظور تعیین فراوانی انواع MS در گروه بیماران مبتلا به MS با و بدون تشنج انجام شد. همچنین ما در حاشیه این تحقیق شیوع تشنج را در گروه‌های مبتلا به انواع مختلف MS با هم مقایسه کردیم. حجم نمونه براساس نتایج مطالعه ۹ با اطمینان ۹۵ درصد و قدرت آزمون ۹۰ درصد و با در نظر گرفتن شیوع MS پیشرونده در جمعیت مبتلایان به MS و تشنج به میزان ۷۵ درصد (۶ نفر از ۸ نفر) و در جمعیت مبتلایان به MS بدون تشنج به میزان ۱۹ درصد (۳ نفر از ۱۶ نفر) به تعداد حداقل ۱۲ نفر در هر یک از ۲ گروه برآورد شد. اما در این مطالعه کل بیماران مبتلا به MS که معیارهای ورود را داشتند (۲۰۹ بیمار) شامل ۱۳ بیمار مبتلا به تشنج بالینی و ۱۹۶ بیمار غیر مبتلا به تشنج بالینی وارد شدند.

## یافته ها

در این مطالعه ۲۰۹ بیمار مبتلاء به MS که شامل ۱۵۵ (۷۴/۱ درصد) زن و ۵۴ (۲۵/۹ درصد) مرد بودند شرکت کردند که ۱۳ نفر از آن‌ها علاوه بر MS مبتلا به تشنج بالینی و ۱۹۶ نفر آن‌ها غیر مبتلا به تشنج بالینی بودند. در هر ۱۳ بیمار مذکور، تشنج بعد از تشخیص بیماری MS رخ داده است. میانگین سنی بیماران  $34/0 \pm 8/7$  (حداقل ۱۷/۰ و حداکثر ۵۷/۰) سال، میانگین طول مدت گذشته از زمان تشخیص بیماری  $5/4 \pm 6/2$  (حداقل ۰/۱ و حداکثر ۲۳) سال، میانگین سن شروع بیماری  $27/8 \pm 8/3$  (حداقل ۹/۰ و حداکثر ۴۶/۰) سال، میانگین EDSS  $4/5 \pm 1/6$  (حداقل ۰/۵ و حداکثر ۱۰) بود. در میان بیماران مورد مطالعه ۷۷/۵ درصد مبتلا به MS عود کننده فروکش کننده، ۱۴/۴ درصد مبتلا به MS نوع پیشرونده ثانویه و ۸/۱ درصد مبتلا به MS پیشرونده اولیه بودند. در جمعیت مردان مبتلا به MS شیوع نسبی انواع MS مشابه جمعیت زنان مبتلا به MS بود ( $P=1/000$ ) (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی انواع MS به تفکیک جنس و در کل

کل	MS			تعداد
	PP	SP	RR	
۵۴	۴	۸	۴۲	تعداد
۱۰۰	۷/۴	۱۴/۸	۷۷/۸	درصد
۱۵۵	۱۳	۲۲	۱۲۰	تعداد
۱۰۰	۸/۴	۱۴/۲	۷۷/۴	درصد
۲۰۹	۱۷	۳۰	۱۶۲	تعداد
۱۰۰	۸/۱	۱۴/۴	۷۷/۵	درصد
	درصد	درصد	درصد	

( $P=1/000$ ) RR: عود کننده-فروکش کننده، SP: پیشرونده ثانویه، PP: پیشرونده اولیه

در میان مبتلایان به تشنج بالینی ۹ (۶۹/۲ درصد) زن و ۴ (۳۰/۸ درصد) مرد و در غیر مبتلایان به تشنج بالینی ۱۴۶ (۷۴/۵ درصد) زن و ۵۰ (۲۵/۵ درصد) حضور داشتند. میانگین سنی بیماران در گروه‌های فوق‌الذکر به

بیماران مبتلا به MS که در مدت زمان یاد شده به انجمن MS گیلان مراجعه و ثبت مشخصات کرده‌اند و یا در طی این مدت به کلینیک نورولوژی بیمارستان پورسینا مراجعه کرده‌اند و بیماریشان براساس معیارهای مک دونالد اصلاح شده سال ۲۰۰۵ تأیید شده است پس از کسب رضایت آگاهانه وارد این مطالعه شدند. بیمارانی که علل مشخصی برای تشنجات آن‌ها غیر از MS داشتند (نظیر تروما به سر، سابقه حوادث عروقی مغز، مالفورمسیون‌های عروقی، نئوپلازی‌ها و سایر ضایعات فضاگیر مغز و بیماری‌های نورولوژیک پیشرونده غیر از MS) و بیماران دارای سابقه فامیلی تشنج و آن‌هایی که معیارهای بین‌المللی تشخیص صرع ۱۹۸۹ (ILAE<sup>1</sup>) را قبل از تشخیص MS دارا بودند وارد مطالعه نشدند. تمامی این بیماران باید از قبل MRI داشته باشند و بیمارانی که مدارک ناکافی دارند نیز وارد مطالعه نشدند. ابتدا بخشی از متغیرها را که شامل اطلاعات دموگرافیک بیماران مشتمل بر جنس، سن، طول مدت گذشته از زمان تشخیص بیماری، سن شروع بیماری و داروهای مصرفی است از پرونده ایشان در انجمن MS یا کلینیک نورولوژی استخراج و در فرمی وارد کردیم. سپس به صورت تلفنی با این بیماران تماس برقرار و از آن‌ها دعوت شد که جهت تکمیل اطلاعات و معاینه به کلینیک نورولوژی بیمارستان پورسینا مراجعه کنند و با دریافت شرح حال کامل، شرح حال تشنج و معاینه کامل، سایر متغیرها شامل نوع MS و میزان EDSS بیماران را تعیین و نتیجه را در فرم مربوطه وارد کردیم. به منظور تجزیه تحلیل داده‌ها از آزمون‌های پارامتری کای دو و t-student (زمانی که متغیر از یک توزیع نرمال پیروی می‌کند) و آزمون غیر پارامتری Mann-Whitney (زمانی که متغیر از یک توزیع نرمال پیروی نمی‌کند) و مدل لجستیک رگرشن جهت حذف نقش عوامل مخدوشگر و تعیین شانس نسبی استفاده کردیم. این آنالیز توسط نرم‌افزار SPSS 17 انجام پذیرفت.

1- International League Against Epilepsy Classification Criteria

ترتیب  $34/0 \pm 8/6$  و  $33/2 \pm 9/8$  سال، میانگین طول مدت گذشته از زمان تشخیص بیماری  $6/5 \pm 4/9$  و  $6/9 \pm 11/4$  سال، میانگین سن شروع بیماری  $26/18 \pm 11/80$  و  $27/96 \pm 8/05$  سال، همچنین میانگین EDSS  $4/2 \pm 2/5$  و  $4/6 \pm 1/5$  بود که تفاوت معنی داری از نظر جنسی، سنی، طول مدت گذشته از زمان تشخیص بیماری، سن شروع بیماری و EDSS بیماران در دو گروه وجود نداشت (P.value به ترتیب  $0/749$ ،  $0/745$ ،  $0/325$  و  $0/491$ ).

شیوع MS عود کننده فروکش کننده، پیشرونده ثانویه و پیشرونده اولیه در دو گروه مبتلایان به تشنج بالینی و غیر مبتلا به تشنج بالینی دارای تفاوت معنی دار بوده ( $P=0/001$ ) و اکثریت گروه اول مبتلا به نوع پیشرونده ثانویه ( $53/8$  درصد) و اکثریت گروه دوم مبتلا به نوع عود کننده - فروکش کننده ( $80/1$  درصد) بودند. (جدول شماره ۲)

از نظر داروهای مصرفی بین دو گروه تفاوت معنی داری وجود داشت ( $P=0/001$ ) (جدول شماره ۳).

برای کنترل عوامل مخدوشگر کلیه متغیرهای با P.value کمتر از  $0/07$  وارد معادله لجستیک رگرشن شدند. مدل نهایی ضرایب با آنالیز multivariate نشان داد که تشنج یک پیش بینی کننده مثبت برای ایجاد MS پیشرونده ثانویه و یک پیش بینی کننده منفی برای ایجاد MS عود کننده فروکش کننده می باشد. به طوری که شانس ایجاد MS پیشرونده ثانویه را  $8/94$  برابر بیشتر و شانس ایجاد MS عود کننده فروکش کننده را  $7/04$  برابر کمتر می کند. اما بر MS پیشرونده اولیه تأثیری ندارد (جدول شماره ۴).

در گروه بیماران مبتلاء به MS عود کننده فروکش کننده، شیوع تشنج  $3/1$  درصد و در نوع پیشرونده اولیه  $5/9$  درصد و در نوع پیشرونده ثانویه  $23/3$  درصد می باشد که این اختلافات از نظر آماری معنی دار می باشند. براساس آنالیز multivariate نوع MS نیز نقش پیش بینی کننده در وقوع تشنج دارد. به طوری که نوع پیشرونده ثانویه نسبت به نوع عود

کننده فروکش کننده شانس بروز تشنج را  $10/16$  برابر می کند. اما نوع پیشرونده اولیه تأثیری بر احتمال تشنج ندارد (جدول شماره ۵).

جدول شماره ۲: فراوانی انواع MS در گروه‌های مبتلا به تشنج بالینی و غیر مبتلاء به تشنج بالینی

کل	نوع MS			تعداد	مبتلاء به تشنج بالینی
	PP	SP	RR		
۱۳	۱	۷	۵	۵	تعداد
درصد ۱۰۰	درصد ۷/۷	درصد ۵۳/۸	درصد ۳۸/۵	درصد ۳۸/۵	درصد
۱۹۶	۱۶	۲۳	۱۵۷	۱۵۷	تعداد
درصد ۱۰۰	درصد ۸/۲	درصد ۱۱/۷	درصد ۸۰/۱	درصد ۸۰/۱	درصد
۲۰۹	۱۷	۳۰	۱۶۲	۱۶۲	تعداد
درصد ۱۰۰	درصد ۸/۱	درصد ۱۴/۴	درصد ۷۷/۵	درصد ۷۷/۵	درصد

RR (P=0/001) عود کننده فروکش کننده، SP، پیشرونده ثانویه، PP، پیشرونده اولیه

جدول شماره ۳: فراوانی داروهای مصرفی در بیماران مبتلا به MS و به تفکیک گروه‌های مبتلاء به تشنج بالینی و غیر مبتلاء به تشنج بالینی

قطع شده	سیتوکس	آزوتکس	بلافرون	ریف	ریسون	میتوکسا ترون	سایر درمان‌ها	کل
۱۵	۱۱۳	۱۳	۳۳	۲۲	۷	۱	۲	۱۹۶
درصد ۷/۴	درصد ۵۷/۶	درصد ۶/۶	درصد ۱۱/۷	درصد ۱۱/۲	درصد ۳/۶	درصد ۰/۵	درصد ۱	درصد ۱۰۰
۳	۲	۱	۲	۳	۰	۱	۱	۱۳
درصد ۲۳/۰	درصد ۱۵/۴	درصد ۷/۷	درصد ۱۵/۴	درصد ۲۳/۰	درصد ۰/۰	درصد ۷/۷	درصد ۷/۷	درصد ۱۰۰
۱۸	۱۱۵	۱۴	۲۵	۲۵	۷	۲	۳	۲۰۹
درصد ۸/۶	درصد ۵۵/۰	درصد ۶/۷	درصد ۱۲/۰	درصد ۱۲/۰	درصد ۳/۳	درصد ۰/۹	درصد ۱/۴	درصد ۱۰۰

جدول شماره ۴: شانس نسبی انواع MS در همراهی با تشنج

B	S.E.	Wald	df	P	Exp(B)	برای (B) EXP	ضریب اطمینان ۹۵ درصد حد تحتانی	حد فوقانی
-۱/۹۵۳	۰/۶۵۳	۸/۹۳۸	۱	۰/۰۰۳	۰/۱۴۱	۰/۰۰۳	۰/۰۲۹	۰/۵۱۰
۲/۱۹۱	۰/۶۶۷	۱۱/۴۸۰	۱	۰/۰۰۱	۸/۹۴۵	۲/۵۱۸	۳/۱۷۷۴	۳۱/۷۷۴
۰/۰۱۱	۰/۰۳۱	۰/۱۲۶	۱	۰/۷۲۲	۱/۰۱۱	۰/۹۵۱	۱/۰۷۵	۱/۰۷۵

۱- با توجه به اینکه این مقادیر کمتر از ۱ هستند لذا شانس MS عود کننده - فروکش کننده =  $1/0.7 = 0.7$  برابر (-) کاهش می یابد

جدول شماره ۵: شانس نسبی تشنج در انواع پیشرونده MS در مقایسه با نوع عود کننده فروکش کننده

ضریب اطمینان ۹۵ درصد	Exp(B)	P	df	Wald	S.E.	B
EXP (B) برای						
حد تحتانی						
حد فوقانی						
عود کننده - فروکش کننده		۰/۰۰۳	۲	۱۱/۵۷۴		
پیشرونده ثانویه	۳۸/۸۷۶	۲/۶۵۵	۱۰/۱۵۹	۰/۰۰۱	۱۱/۴۶۴	۰/۶۸۵ ۲/۳۱۸
پیشرونده اولیه	۲۳/۶۷۲	۰/۳۶۱	۲/۴۸۳	۰/۴۲۹	۰/۶۲۵	۱/۱۵۰ ۰/۹۱۰

## بحث

در نتایج حاصل از مطالعه ما در گروه مبتلایان به تشنج بالینی شیوع MS عود کننده فروکش کننده ۳۸/۵ درصد، پیشرونده ثانویه ۵۳/۸ درصد و پیشرونده اولیه ۷/۷ درصد و در گروه غیر مبتلا به تشنج بالینی به ترتیب ۸۰/۱ درصد، ۱۱/۷ درصد و ۸/۲ درصد بوده که تفاوت آنها بین دو گروه معنی دار بود. تشنج یک پیش بینی کننده مثبت برای ایجاد MS پیشرونده ثانویه و یک پیش بینی کننده منفی برای ایجاد MS عود کننده فروکش کننده بود و شانس ایجاد MS پیشرونده ثانویه را ۸/۹۴ برابر بیشتر و شانس ایجاد MS عود کننده فروکش کننده را ۷/۰۴ برابر کمتر می کند. اما بر MS پیشرونده اولیه تأثیری ندارد. همچنین نوع MS نیز نقش پیش بینی کنندگی در وقوع تشنج دارد. به طوری که نوع پیشرونده ثانویه نسبت به نوع عود کننده فروکش کننده شانس بروز تشنج را ۱۰/۱۶ برابر می کند، اما نوع پیشرونده اولیه تأثیری بر احتمال تشنج ندارد.

در این مطالعه میانگین سن تشخیص یا به عبارتی سن تقریبی شروع بیماری در بیماران مبتلا به MS که تشنج داشتند و آنهایی که تشنجی را تجربه نکرده بودند تقریباً مشابه بود. اما در یک مطالعه که توسط Tsai و همکاران انجام شده است شیوع تشنج در میان بیمارانی که MS در سن پایین تری شروع شده بود بالاتر بود (۴). البته طبق برخی مراجع مالتیپل اسکلروزی که در سنین پایین تر شروع شود پیش آگهی بهتری دارد (۱۲) و قاعدتاً کمتر به سوی MS نوع پیشرونده پیشرفت می کند و طبق مطالعه ما کمتر باید با تشنج همراه باشد. البته رابطه ای که ما بین سن و تشنج برقرار کرده ایم رابطه

مستقیم و بدون واسطه ای نیست و نوع MS در این جا نقش محوری دارد و احتمال دارد که عوامل دیگری بر رابطه سن و تشنج تأثیر بگذارند.

در مطالعه ما شیوع تشنج در زنان مبتلا به MS، ۶ درصد (۴ زن از ۵۴ زن) و در مردان مبتلا به MS ۷ درصد (۹ مرد از ۱۵۵ مرد) بود که مشاهده می شود تفاوت جزئی بین دو جمعیت وجود دارد و در مطالعه ای که توسط Kruja و همکاران انجام شد دیده شد که تشنج در مردان مبتلا به MS شایع تر بود (۷).

در همه بیماران مطالعه ما وقوع اولین تشنج بعد از تشخیص MS بوده است اما در مطالعه ای که توسط Bernitsas روی ۸۵۵ بیمار انجام شده است ۲۱ نفر از آنها تشنج نیز داشته اند که ۱۴/۳ درصد آنان قبل از تشخیص MS صرع داشتند و ۱۹ درصد آنان نیز شروع تشنج به عنوان اولین تظاهر MS شان بوده است (۸). همچنین در مطالعه ای که Ganguly و همکارانش در طی یک دوره ۱۴ ساله بر روی ۷۰ بیمار با تشخیص قطعی MS انجام دادند و ۱۲ نفر از آنها به تشنج نیز مبتلا بودند، در ۵ بیمار اولین تشنج در طی حملات حاد MS رخ داد و فقط ۷ نفر از آنها (۱۰ درصد) تشنجشان پس از شروع علائم MS بوده است (۱۳). البته ما خود در این مطالعه فقط بیمارانی را وارد کردیم که وقوع تشنج در آنها بعد از تشخیص MS رخ داده است. Nyquist و همکارانش نیز در طی یک مطالعه ۸ ساله ۵۷۱۵ بیمار مبتلا به MS شناسایی شدند که ۵۱ بیمار (۰/۸۹ درصد) فعالیت تشنجی را تجربه کردند. در ۳۷ بیمار (۷۲/۵ درصد) تشنج تظاهر اولیه بعد از تشخیص MS بود. در ۱۴ بیمار (۲۷/۴ درصد) هر چند تشنج بعد از سایر علائم یا نشانه های این بیماری رخ داده بود اما همان تشنج منجر به تشخیص MS شده یا قبل از تشخیص MS وقوع یافته بود و علائم اصلی بیماری نادیده انگاشته شده بود (۶). اما طبق نظر Striano صرع معمولاً در دوره بیماری دیر ظاهر می شود اگرچه یک حمله تشنج یا یک دسته از حملات تشنجی می تواند علامت شروع MS یا

عود MS تظاهر کند (۱۰). از نظر داروهای مصرفی بین دو گروه بیماران ما تفاوت معنی داری وجود داشت که می تواند به علت تفاوت نوع MS در این ۲ گروه باشد که در ادامه بحث می شود.

بیماران مطالعه ما که تشنج داشتند به طور غالب (۶۱/۵ درصد)، MS از نوع پیشرونده (اولیه و ثانویه) داشتند، در حالی که در آنهایی که مبتلا به تشنج نبودند ارجحیت نوع MS با نوع عودکننده فروکش کننده بود (۸۰/۱ درصد). نتایج مشابهی در مطالعه Martinez و همکارانش روی ۱۲۲ بیمار با تشخیص قطعی MS به دست آمد که در میان بیماران آن ها ۸ بیمار (۶/۵ درصد) تشنج نیز داشتند که آن ها را با گروه دیگری که شامل ۱۶ بیمار مبتلا به MS بدون صرع بودند مقایسه کردند و مقایسه دو گروه از لحاظ آماری تفاوت قابل توجهی را نشان داد. آن ها دریافتند که اشکال پیشرونده چه اولیه (۴ بیمار) و چه ثانویه (۲ بیمار) در مقایسه با نوع عود کننده فروکش کننده (۲ بیمار) به طور قابل توجهی در میان بیماران مبتلا به صرع شایع تر بودند (۹). اما در مطالعه Kruja و همکارانش در میان ۴۱۲ بیماری که به سرویس نورولوژی مراجعه داشتند، ۱۱ بیمار مبتلا به تشنج و صرع (۲/۶۷ درصد) شناسایی شدند (۳ زن و ۸ مرد) که این ۱۱ بیمار همگی به نوع عود کننده فروکش MS مبتلا بودند (۷) و در مطالعه Ganguly که به آن اشاره شد از ۷ بیمار مورد نظر که تشنجشان پس از شروع علائم MS بوده است ۶ بیمار به نوع MS عود کننده فروکش کننده مبتلا بودند و فقط یک بیمار دچار MS از نوع پیشرونده اولیه بود (۱۳). نتایج مشابهی از مطالعه Engelsen و همکارش بر روی ۴۲۳ بیمار مبتلا به MS به دست آمد که ۱۷ بیمار (۴/۰۲ درصد) مبتلا به تشنج های صرعی را شناسایی کردند. از میان ۱۷ بیمار مبتلا به MS و تشنج ۱۴ بیمار به نوع MS عود کننده فروکش کننده (RRMS) و ۳ بیمار به نوع MS پیشرونده اولیه مبتلا بودند. از بیماران مبتلا به RRMS، ۴ بیمار به MS پیشرونده ثانویه (SPMS) تغییر فرم دادند (۱۱). همان طور که ملاحظه

می شود نتایج مطالعات مختلف، متفاوت است و طبق نظر Koch با توجه به کم بودن شیوع تشنج در MS، بررسی این که آیا تشنج عامل خطری برای ورود MS به مرحله پیشرونده است یا نه دشوار است (۱۴).

اما به هر حال با توجه به نتایج مطالعه ما که همراهی MS با تشنج را با پیشرونده بودن بیماری تا حدودی مرتبط دانسته است و با توجه به این که تشنج معمولاً در اثر ضایعات قشری و تحت قشری رخ می دهد و همان طور که Martinez و همکارانش اتیولوژی های محتمل تشنج در MS را ادم یا میلین زدایی در قشر مغز یا ماده سفید ناحیه مجاور قشری دانسته اند (۹) لذا انتظار می رود که در انواع پیشرونده بیماری MS درگیری قشری و تحت قشری بیشتر از انواع عود کننده فروکش کننده رخ داده باشد و آن چه که نخست به ذهن خطور می کند این است که علت پیشرونده بودن بیماری همین باشد. وجود درگیری قشری در این بیماران (مبتلاء به MS همراه با تشنج) تنها یک فرضیه ذهنی نیست و برخی مطالعات پرتو شناسی بافت شناسی آسیب شناسی وجود آن را تأیید کرده اند، Ghezzi و همکارانش از میان ۲۳۵۳ بیمار مبتلا به MS، ۴۰ بیمار را که دچار تشنج شدند، شناسایی کردند در ۱۲ بیمار MRI انجام شد که در ۳ بیمار پلاک هایی مجاور قشر مغز یافت شد (۵). Spatt و همکارانش در تحقیق خود تأکید اصلی شان را روی ارتباط مستقیم بین پدیده های ناگهانی و پلاک هایی که در حال حاضر توسط تکنیک های مدرن تصویربرداری قابل شناسایی هستند گذاردند. این تصویرها نشان دادند که تشنج های صرعی می توانند در اثر ضایعات قشری و تحت قشری به همراه ادم ایجاد شوند (۱۵). Thompson و همکارانش با بررسی بیوپسی مغزی و یافتن ضایعات التهابی محصولات شکست میلین تأیید کردند که علت تشنج ها درگیری قشری و تحت قشری بوده است (۱۶). در مطالعه Engelsen هم که قبلاً به آن اشاره شد از ۱۷ بیمار ۱۱ بیمار احتمالاً کانون های قشری و تحت قشری داشتند (۱۱). البته در مطالعه Kruja

نسبت به نوع عودکننده فروکش کننده شانس بروز تشنج را حدود ۱۰ برابر می کند.

در پایان نتیجه می گیریم نوع پیشرونده ثانویه MS در بیماران MS که به تشنج هم مبتلا هستند شایع تر است و تشنج می تواند یک پیش بینی کننده مثبت برای پیشرفت بیماری MS باشد. همچنین شانس بروز تشنج در بیماران مبتلا به نوع پیشرونده ثانویه بیماری نیز نسبت به سایر انواع MS بیشتر است.

### سپاسگزاری

با تشکر از سرکار خانم نجفی مسئول محترم انجمن ام اس گیلان، معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی گیلان، معاونت درمان دانشگاه علوم پزشکی گیلان، جناب آقای دکتر حسین زاده، مرکز تحقیقات ترومای دانشگاه علوم پزشکی گیلان و با سپاس ویژه از همه بیمارانی که ما را در اجرای این طرح یاری کردند. این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب در دانشگاه علوم پزشکی گیلان و یک پایان نامه دانشجویی در دانشکده پزشکی گیلان می باشد.

### References

1. Lublin FD, Miller AE. Multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, eds. Bradley: Neurology in Clinical Practice. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa: Butterworth-Heinemann Elsevier; 2008. p 2026-2042.
2. Olafsson E, Benedikz J, Hauser WA. Risk of epilepsy in patients with multiple sclerosis: a population-based study in Iceland. *Epilepsia* 1999; 40(6): 745-747.
3. Pantovic A, Pantovic V, Pantovic M, Pavicevic M, Ravarfic D, Milovanovic D. Tile seizures in

که با مطالعه ما اصلاً هم خوانی نداشت و همه بیماران تشنجی شان، مبتلا به MS از نوع عودکننده فروکش بودند فقط در ۲ بیمار شواهدی از پلاک های تحت قشری وجود داشت (۷)، که البته این مطالعه نیز ردکننده درگیری قشری و زیر قشری در انواع پیشرونده بیماری MS نیست و حتی به عبارتی تأییدکننده آن نیز می باشد. با همین منطقی و با در نظر گرفتن این که در قشر مغز میلین وجود ندارد و یا حداقل است و ضایعات قشری به احتمال زیاد آکسونال و در نتیجه غیر قابل برگشت هستند طبیعی است که وجود تشنج پیش بینی کننده پیشرفت بیماری و بازگشت ناپذیر بودن علائم بیماری باشد و همین طور پیشرونده شدن بیماری MS پیش بینی کننده تشنج باشد، چرا که احتمالاً ضایعه ای قشری رخ داده که مسبب پیشرفت بیماری بوده است و همین ضایعه می تواند تشنج نیز ایجاد کند. همان طور که نتایج مطالعه ما نیز دلالت بر این ادعا داشته است و دیده شد که تشنج شانس ایجاد MS پیشرونده ثانویه را حدوداً ۹ برابر بیشتر و شانس ایجاد MS عودکننده فروکش کننده را ۷ برابر کمتر می کند و همین طور نوع پیشرونده ثانویه MS

Multiple Sclerosis. Poster Abstracts 2005, 0605 November 8, received 2009.

4. Tsai C, Wang Y, Yu H. Coexistence of seizure disorders in patients with multiple sclerosis: a hospital-based study. Poster Abstracts 2005, 0606 November 8, received 2009.
5. Ghezzi A, Montanini R, Basso PF, Zaffaroni M, Massimo E, Cazzullo CL. Epilepsy in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1990; 30(4): 218-223.
6. Nyquist PA, Cascino GD, Rodriguez M. Seizures in patients with multiple sclerosis seen at Mayo Clinic, Rochester, Minn, 1990-1998. *Mayo Clin Proc* 2001; 76(10): 983-986.

- 
7. Kruja J, Kapisyzi M, Mijo S, Zllami B. Seizures and epilepsy in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 2009; 285(Supple 1): S251.
  8. Bernitsas E, Stosic M, Hutton GH, Rivera VM. Seizures in MS patients: A retrospective study. 23<sup>rd</sup> Annual Meeting in Atlanta, Georgia (May 27-30, 2009)
  9. Martínez-Juárez IE, López-Meza E, González-Aragón Mdel C, Ramírez-Bermúdez J, Corona T. Epilepsy and multiple sclerosis: Increased risk among progressive forms. *Epilepsy Res* 2009; 84(2-3): 250-253.
  10. Striano P, Orefice G, Brescia Morra V, Boccella P, Sarappa C, Lanzillo R, et al. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neurol Sci* 2003; 24(5): 322-328.
  11. Engelsens BA, Grønning M. Epileptic seizures in patients with multiple sclerosis. Is the prognosis of epilepsy underestimated? *Seizure* 1997; 6(5): 377-382.
  12. Simon RP, Aminoff MJ, Greenberg DA. *Clinical Neurology*. 7<sup>th</sup> ed, New York: McGraw Hill (Appleton & Long); 2009: 165-9.
  13. Ganguly G, Barma P, Das SK, Roy T. Seizures in multiple sclerosis in Eastern India. *Neurology Asia* 2006; 11: 123-127.
  14. Koch M, Uyttenboogaart M, Polman S, De Keyser J. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia* 2008; 49(6): 948-953.
  15. Spatt J, Chaix R, Mamoli B. Epileptic and non-epileptic seizures in multiple sclerosis. *J Neurol* 2001; 248(1): 2-9.
  16. Thompson AJ, Kermode AG, Moseley IF, MacManus DG, McDonald WI. Seizures due to multiple sclerosis: seven patients with MRI correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56(12): 1317-1320.

Archive of SID