

تعیین عوامل خطر بر فاصله زمانی وقوع امواج صرعی بین حملات (IED) در بیماران مبتلا به صرع^۱

سمانه حسین زاده^۱، سقراط فقیه زاده^{۲*}، سهراب هاشمی فشارکی^۳، مهدی رهگذر^۴، ابراهیم حاجی زاده،
^۲مرضیه قراخانی^۵

^۱ دانشجوی دکتری رشته آمار زیستی دانشگاه تربیت مدرس، ^۲ عضو هیات علمی دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده پزشکی ^۱، گروه آمار زیستی، ^۳ متخصص مغز و اعصاب، مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، ^۴ دانشیار دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، گروه آمار و کامپیوتر، ^۵ پزشک عمومی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا.

*نویسنده پاسخگو: آدرس: تهران، پل گیشا، دانشگاه تربیت مدرس، صندوق پستی: ۱۱۱-۱۴۱۱۵، دانشکده پزشکی ^۱، گروه آمار زیستی. تلفن: ۰۹۱۲۱۳۰۰۴۶۵۳ Email: faghihz@modares.ac.ir

چکیده

مقدمه: صرع یکی از شایع ترین بیماری های مغز است و با تشنج مزمن و عودکننده بروز می کند. یکی از روش های تشخیص صرع الکتروانسفالوگرافی است. در این روش با ثبت نوار مغزی، امواج صرعی بین حملات (IED) جهت تشخیص بیماری صرع و نوع آن بررسی می گردد.

هدف: مطالعات کمی در زمینه زمان وقوع امواج صرعی بین حملات (IEDs) به طور پیوسته و پشت سرهم در نوار مغزی بیماران مبتلا به صرع انجام شده است. هدف این مطالعه تعیین فاصله زمانی امواج صرعی بین حملات در بیماران مبتلا به صرع و عوامل خطر آن است.

مواد و روش ها: در این مطالعه کلیه بیماران مبتلا به صرع مراجعه کننده به مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا بیمارستان خاتم الانبیا در سال ۱۳۸۶ تا ۱۳۹۰ به صورت گذشته نگر مورد بررسی قرار گرفتند و زمان ظهور IED در نوار مغزی بیماران برای مدت نیم ساعت ثبت شد. تنها بیمارانی وارد مطالعه شدند که حداقل یک IED در این مدت داشتند لذا در نهایت ۵۶ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. جهت بررسی اثر عوامل خطر بر فاصله زمانی بین دیسشارژهای بیماران از مدل های حوادث بازگشتی استفاده شد.

یافته ها: در نمونه های مورد بررسی ۴۱ نفر (۷۳٪) مرد، ۱۹ نفر (۳۴٪) جانباز بودند. میانگین و انحراف معیار سن و مدت ابتلا بیماران به صرع به ترتیب (12.5 ± 3.4) و (17 ± 9) سال بود. مدل حوادث بازگشتی برازش شده نشان داد که فاصله زمانی بین IED با سن $(HR=0.97)$ و $(P=0.0124)$ و وضعیت جانبازی $(HR=3)$ و $(P=0.0007)$ رابطه دارد.

بحث: سن و وضعیت جانبازی دو عامل موثر و معنی دار بر فاصله زمانی بین امواج صرعی بین حملات تشنجی IED است. به نظر می رسد که با وجود چنین عوامل موثری، مدت زمان لازم جهت انجام EEG با توجه به شرایط بیمار می تواند متغیر باشد.

کلید واژه: حوادث بازگشتی، جانباز، سن، IED، مدل PWP.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۳/۷

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۵/۲۲

^۱ این مقاله برگرفته از رساله دانشجوی دکتری دانشگاه تربیت مدرس با عنوان "مدلسازی فواصل زمانی بین حوادث با استفاده از مدل شکنندگی وابسته به زمان و کاربرد کاربرد آن در داده های پزشکی" می باشد.

مقدمه

صرع^I یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مغز و یک اختلال عصبی است که به علت تخلیه غیرطبیعی انرژی الکتریکی در مغز رخ می‌دهد و تظاهرات آن تشنج‌های^{II} (تظاهراتی مثل وقفه کوتاه ذهنی تا بی‌هوشی همراه با حرکت‌های غیرعادی و اختلال‌های رفتاری، حسی و ادراکی) مزمن و عودکننده می‌باشد (۱ و ۲). بیماری صرع در جهان شیوع بالایی دارد. سازمان بهداشت جهانی (WHO^{III}) بیماران مبتلا به صرع را بین ۴۰ تا ۵۰ میلیون نفر برآورد کرده‌است. طی مطالعه‌ای در سال ۱۳۸۶ شیوع صرع در افراد بالای ۱۸ سال ۱.۸٪ تخمین زده شد که شیوع آن در زنان، افراد بیکار و تحصیل کرده بیشتر بود (۳). در کشورهای پیشرفته تشنج‌های صرعی سومین رتبه اختلالات عصبی را در افراد سالخورده دارد و بروز صرع دارای یک توزیع دو مدی با یک مد در سال‌های اول زندگی و مد دیگر در سال‌های بالاتر از ۶۵ سال با قله بلندتر است و سبب‌شناسی صرع به سن وابسته است (۴). در یک مطالعه کوهورت آینده‌نگر بر روی ۱۲۲۱ جانبازی که در جنگ ویتنام دچار ضربه عمیق به مغز شده بودند، ۵۳٪-۴۵٪ مبتلا به صرع بعد از ضربه (PTE^{IV}) شدند (۵). در یک مطالعه گذشته‌نگر (۲۰۰۰) از ۴۸۹ جانباز جنگ عراق-ایران با پیگیری ۶ تا ۱۵۴ ماه، ۳۲٪ به بیماری صرع مبتلا شدند (۶).

تقریباً ۲۰٪ افرادی که با تشنج به پزشک مراجعه می‌کنند، صرع ندارند و این تشنج‌ها علامت بیماری غیر از صرع است و در نتیجه باید درمان‌های دیگری استفاده کنند (۷). تشنج با عامل روانی که نشانه صرع نیست در جانبازان ۶.۷٪ می‌باشند (۸). ثبت نوار مغزی بیماران در تشخیص صرع و نوع آن و حتی پیش‌بینی زمان وقوع تشنج کاربرد دارد. بررسی‌ها نشان می‌دهند که از اطلاعات حاصله از نوار مغزی می‌توان برای پیش‌بینی تشنج استفاده نمود چرا که شاخص‌های محاسبه‌شده از نوار مغزی در فاصله بین دو تشنج با شاخص‌های محاسبه‌شده در زمان نزدیک به تشنج متفاوت هستند (۹ و ۱۰). یکی از ابزارهای استاندارد طلایی جهت افتراق حملات صرعی و غیرصرعی روش الکتروانسفالوگرافی

چندساعته^V V-EEG یا cEEG^{VI} است. در این روش بیماران برای مدتی (چند ساعت یا چند روز) تحت مراقبت قرار گرفته و امواج مغزی آن‌ها ثبت و حملات صرعی به طور مستقیم بررسی می‌گردند (۱۱ و ۱۲). یکی از علائم مهم در نوار مغزی دیسشارژها یا امواج صرعی بین حملات^{VII} IED است که نشان‌دهنده بیماری صرع و نوع آن می‌باشند (۱۳). روش V-EEG معیایی دارد، از آن جمله می‌توان به هزینه سنگین برای بیمار، نیاز به بستری شدن و محدود شدن فعالیت بیمار و امکان رخ‌ندادن حمله در طول مدت بستری اشاره کرد (۱۴). لذا از ابزارهای ارزان‌تر مثل الکتروانسفالوگرافی روتین^{VIII} استفاده می‌گردد که معمولاً در بیماران سرپایی به مدت زمان ۲۰ دقیقه انجام می‌شود. حساسیت این آزمون در تشخیص تشنج نسبتاً کم (۵۰٪) است ولی با تکرار آن به ۹۰٪ می‌رسد. ویژگی آن در افراد سالم در حالت بیداری بالاست ولی در افراد با اختلالات عصبی بدون تشنج و در افراد سالم در وضعیت‌های هوشیاری کم و خواب آلودگی یا خواب کاهش می‌یابد (۱۵). لذا تعداد زیادی از افراد به دلیل عدم قطعیت تشخیص مجبور به انجام مجدد EEG یا سرانجام انجام V-EEG می‌گردند (۱۶).

اکثر مطالعات انجام‌شده در بیماری صرع در مورد عوامل خطر وقوع مجدد تشنج بعد از اولین تشنج یا تعداد تشنج‌ها و عوامل موثر بر آن‌ها است و زمان وقوع آن‌ها آنالیز نشده‌است (۱۷). مطالعات کمی در مورد زمان ظهور IEDها در نوار مغزی بیماران مبتلا به صرع انجام شده‌است. مطالعات اکثراً اثر غیرعادی بودن نوار مغزی بر تشنج، تعداد IEDها در نوار مغزی بیماران یا فقط زمان وقوع اولین IED و تفاوت آن‌ها در انواع صرع یا وضعیت خواب و بیداری را بررسی نموده‌اند و زمان وقوع پشت سرهم چندین IED بررسی نگردیده‌است. زمان اولین IED در چندین تحقیق مورد بررسی قرار گرفته‌است. نارایانان^{IX} (۲۰۰۸) نشان داد که اولین IED در ۳۷٪ موارد در ۲۰ دقیقه اول و در ۸۹٪ موارد در ۲۴ ساعت اول مشاهده شده‌است. در ۸٪ موارد نیز حتی بعد از ۷۲ ساعت هیچ IED مشاهده نشده‌است (۱۸). لوسی^X (۲۰۰۸) زمان مشاهده اولین IED در ۵۳٪ موارد در طول

^V Video Electroencephalogram Monitoring^{VI} continuous electroencephalogram monitoring^{VII} Interictal Epileptiform Discharge^{VIII} Electroencephalogram^{IX} Narayanan^X Losey^I epilepsy^{II} seizure^{III} World Health Organization^{IV} posttraumatic epilepsy

حوادث است. منظور از زمان کل، فاصله بین زمان آغاز مطالعه برای فرد تا زمان وقوع حادثه مورد نظر است و فاصله زمانی حوادث برابر با زمان از حادثه بلافاصله قبلی تا حادثه بعدی است. در نظر گرفتن فواصل زمانی حوادث در مدل سازی اخیرا بیشتر مورد توجه قرار گرفته و جذاب تر است چرا که به بعضی سوالات جالب می تواند پاسخ بدهد مثل نحوه اثر درمان در به تاخیر انداختن وقوع حادثه دوم (مثل عفونت) بعد از حادثه اول (۲۵). برای آنالیز حوادث بازگشتی به دلیل وجود همبستگی در ساختار داده ها بایستی از روش های آماری مناسب استفاده گردد تا برآوردهای دقیق تر و استنباط های کاراتری بدست آید. مدل معروف خطرات متناسب کاکس^{VI} به خاطر پیش فرض استقلال داده ها در این حوادث قابل کاربرد نیست و منجر به برآورد واریانس اریب و در نتیجه استنباط های غلط می گردد (۲۶ و ۲۷). محققان اغلب از روش های ساده برای آنالیز استفاده می کنند مثل برازش مدل بر اساس فراوانی حوادث، زمان تا حادثه اول، زمان بقای کلی یا مدل های جداگانه برای هر حادثه به صورت مستقل که همگی باعث کم شدن توان آماری نتایج به دلیل عدم استفاده از تمام اطلاعات موجود در داده ها می گردند (۲۲ و ۲۷-۳۰). تاکنون مدل های مختلفی برای برازش حوادث بازگشتی پیشنهاد شده است. در این مدل ها وابستگی حوادث لحاظ شده و برآوردها به خصوص واریانس ها تصحیح می گردند (۳۱).

مواد و روش ها

مطالعه حاضر یک مطالعه طولی گذشته نگر است. نمونه های مورد بررسی در این طرح شامل کلیه بیماران مبتلا به صرع مراجعه کننده به مرکز علوم اعصاب شفا بیمارستان خاتم الانبیا در سال ۱۳۸۶ تا ۱۳۹۰ می باشند که جهت بررسی بیماری تحت V-EEG قرار داشتند. مرکز مورد نظر تنها مرکز موجود در استان تهران است که این خدمت را به بیماران ارائه می دهد. مدت زمان بستری بیماران با توجه به شرایط بیمار و تشخیص پزشک متخصص مغز و اعصاب بین یک تا چند روز بود. در مدت بستری تمامی حالات وی مونیتور و نوار مغزی به همراه اطلاعات مربوط به تشنج آنها به طور شبانه روزی ثبت گردیده است. اطلاعات جمع آوری شده شامل متغیرهای

۲۰ دقیقه اول، در ۷۱٪ موارد در ۳۰ دقیقه اول و در ۹۳٪ موارد در ۹۰ دقیقه اول ثبت EEG گزارش داد (۱۹). فالکر^I فالکر^I (۲۰۱۲) با بررسی نوار مغزی بیماران مبتلا به صرع بدون حذف داروهای ضدصرع آنها نشان داد که اولین IED در ۴۴٪ بیماران در ۴ ساعت اول، ۵۸٪ بیماران در ۸ ساعت و ۸۵٪ در ۲۴ ساعت و ۹۵٪ در ۴۸ ساعت مشاهده شده است (۲۰). نتایج متفاوت این مطالعات در مورد زمان ظهور اولین IED باعث اختلاف نظر بین متخصصان در مورد زمان لازم جهت انجام EEG به وجود آورده است. در این مطالعه فواصل زمانی^{II} بین IEDها که تاکنون تحلیل آماری در این زمینه انجام نگرفته است، بررسی می شود. بررسی فاصله زمانی بین دیسشارژها و عوامل موثر بر آن به پزشکان بالینی کمک می کند تا مدت زمان EEG بیماران را مطابق با مشخصات بیماران در نظر بگیرند. آنچه که در آنالیز این داده ها مهم است و باید در نظر گرفته شود این است که دیسشارژها به صورت تکراری و پشت سرهم در نوار مغزی بیماران به چشم می خورند که در آمار این گونه حوادث را حوادث بازگشتی^{III} می گویند.

فرآیند حوادث بازگشتی بخش مهم و وسیعی از تحقیقات پزشکی را شامل می شود (۲۱ و ۲۲). جنبه مشترک در حوادث بازگشتی این است که حوادث دارای ترتیب ذاتی بوده و در طول زمان به صورت دنباله مشخص و پشت سر هم رخ می دهند و همبسته هستند (۲۲ و ۲۳). در این داده ها بعضی افراد به خاطر عوامل معلوم یا نامعلوم، حادثه را کمتر یا بیشتر از دیگران تجربه می کنند که پراکندگی بین افراد را به همراه دارد و همچنین رخداد یک حادثه ممکن است احتمال حوادث بعدی را کمتر یا بیشتر کند. این وابستگی ممکن است به خاطر برخی مسائل بیولوژیکی یا عوامل نامعلوم و ناشناخته ای باشد و باعث می شود که زمان بین حوادث برای بعضی از افراد کوتاه تر یا طولانی تر از بقیه افراد باشد که همان (همبستگی درون-فردی)^{IV} است (۲۴). یکی از موضوعات در داده های داده های حوادث بازگشتی مقیاس زمان مورد استفاده به عنوان پاسخ در مدل است. مقیاس های زمانی که معمولا در آنالیز استفاده می شوند زمان کل^V و فاصله زمانی بین

^I Faulkner

^{II} Gap time

^{III} Recurrent events

^{IV} Within-subject correlation

^V Total time

^{VI} Cox proportional hazard model

اینصورت از مطالعه خارج شوند. علاوه بر موارد بالا در انتخاب نمونه‌ها شرایط دیگری نیز وجود داشت. شرایط خروج بیمار از مطالعه عبارتند از داشتن تشنج ناشی از علل دیگری غیر از بیماری صرع، نداشتن IED در فاصله ساعت ده تا ده و نیم و داشتن حمله صرع (تشنج) در این مدت. در ابتدا داده‌های ۱۰۰ بیمار جمع‌آوری گردید که در نهایت با توجه به شرایط مذکور تعداد نمونه‌ها به ۵۶ نمونه تقلیل یافت. شکل ۱ نمایی از فرآیند ثبت اطلاعات را نشان می‌دهد.

ملاحظات اخلاقی

در این مطالعه اطلاعات بیماران محرمانه بوده و نام آن‌ها برای محققان مشخص نبوده‌است. داروی بیماران با آگاهی آن‌ها و به صورت معمول برای انجام V-EEG قطع گردیده‌است و در تمام مدت بیماران زیر نظر متخصص جراح مغز و اعصاب بوده‌اند. این طرح در کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه تربیت مدرس با کد ۵۲/۳۴۳۲۴ تصویب شده است. جهت بررسی اثر عوامل خطر بر فاصله زمانی دیسشارژهای بیماران از مدل حوادث بازگشتی PWP^{II} استفاده شد. این مدل در نرم‌افزار SAS 9.1 برازش شد و سطح معنی‌داری ضرایب مدل ۰.۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در نمونه‌های مورد بررسی ۴۱ نفر (۷۳٪) مرد و ۱۹ نفر (۳۴٪) جانباز بودند. میانگین سن آن‌ها ۳۴ با انحراف معیار ۱۲.۵ سال بود. اکثر بیماران در گروه سنی ۲۰ تا ۴۰ سال (۴۸٪) بودند. نوع صرع اکثر بیماران از نوع جنرالیزه^{III} (۴۳٪) و بقیه از نوع کانونی^{IV} بود. اکثر (۷۸٪) سابقه این بیماری را در خانواده خود نداشتند. میانگین مدت ابتلا بیماران به صرع تقریباً ۱۷ با انحراف معیار ۹ سال بود. اکثر بیماران از داروی کاربامازپین^V استفاده می‌کردند (۶۸٪). هر بیمار به طور متوسط سه نوع دارو (دامنه یک تا پنج دارو) در زمان بستری مصرف می‌کرده‌است. اطلاعات مربوط به IED بیماران و زمان وقوع آن‌ها و فاصله زمانی بین آن‌ها در جداول ۱ تا ۴ ارائه شده‌است.

زمینه‌ای (سن، جنس و وضعیت جانبازی) و متغیرهای مربوط به بیماری (نوع داروی مصرفی، تعداد داروی مصرفی، نوع صرع، سابقه خانوادگی، مدت ابتلا) از پرونده بیماران و زمان وقوع IED در بیماران برای مدت نیم ساعت (بین ساعت ده تا ده و نیم) از نوار مغزی آن‌ها می‌باشد. بیماران در این مطالعه از نظر برخی متغیرهای مخدوش‌کننده در زمان طراحی مطالعه جور^I نشدند ولی با آنالیز آماری پیشرفته و واردکردن تمام متغیرها در مدل این مساله برطرف گردیده‌است. ثبت زمان وقوع IED توسط یک پزشک به صورت دستی و بصری انجام گرفت. به چند دلیل مدت زمان پیگیری برای بررسی IED نیم ساعت در نظر گرفته شده‌است. اول اینکه عموماً در نوار مغزی این بیماران تعداد IEDهای مشاهده‌شده زیاد بوده و گاهی تعداد آن به صدها می‌رسد که برازش مدل حوادث بازگشتی برای فاصله زمانی با تعداد زیاد دیسشارژ امکان‌پذیر نیست. دوم این که در کارهای بالینی اکثراً نوار مغزی بیماران برای مدت کوتاهی (۲۰ تا ۳۰ دقیقه) ثبت می‌شود و فقط در زمان بستری و V-EEG به مدت چند روز نوار مغزی آن‌ها ثبت می‌شود. لذا جهت بررسی فواصل زمانی وقوع IED مدت نیم ساعت در نظر گرفته شد. به دلایلی ساعت ده برای شروع جمع‌آوری اطلاعات انتخاب شد از جمله اینکه معمولاً داروهای مصرفی توسط بیماران یکی از عوامل مخدوش‌کننده در وقوع IED در نوار مغزی بوده و حتی باعث عدم ظهور آن‌ها می‌گردند (۳۲ و ۳۳). لذا برای رفع اثر مخدوش‌کنندگی آن، داروی بیماران توسط پزشک متخصص مغز و اعصاب در زمان بستری شدن قطع گردید تا اثر آن‌ها در بدن بیمار بعد از گذشت چند ساعت از بین برود و در نتیجه از اطلاعات IED بیماران در ساعت ده روز بعد از بستری شدن برای آنالیز استفاده شد. از طرف دیگر برای رفع اثر مخدوش‌کنندگی خواب و گرسنگی این ساعت به نظر مناسب می‌رسید چرا که بیماران تا این ساعت از خواب بیدار شده و صبحانه صرف کرده‌اند. در محاسبه زمان وقوع IED بین ساعت ده تا ده و نیم صبح روز بعد از بستری شدن بیمار، مبدا محاسبه زمان برابر با وقوع اولین IED بود (به عبارت دیگر مبدا ساعت ده صبح نبود). این نوع محاسبه باعث شد که فقط بیمارانی که در این مدت، IED داشته باشند وارد مطالعه گردند و درگیر

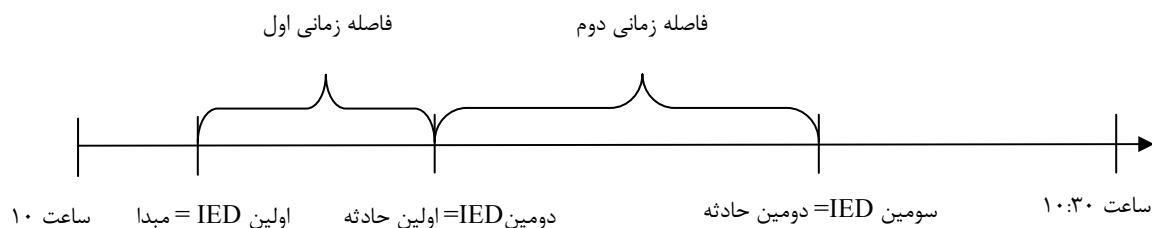
^{II} prentice, Williams, Peterson

^{III} generalized

^{IV} partial

^V Carbamazepin

^I matching



شکل ۱: فرآیند ثبت اطلاعات

جدول ۲: مشخصات فاصله زمانی بین IED مشاهده شده (بر حسب دقیقه)

فاصله زمانی	تعداد	انحراف معیار	میانگین	مینیمم زمان	ماکزیمم زمان
مبدا تا اول	۳۶	۶۰.۸	۷	۰.۱۰	۲۲.۲
اول تا دوم	۲۰	۴۰.۹	۳.۵	۰.۱۷	۱۶.۴
دوم تا سوم	۱۵	۳۶.۴	۳.۱	۰.۱۵	۱۲.۲
سوم تا چهارم	۱۳	۱.۹۵	۱.۹	۰.۱۸	۵.۹
چهارم تا پنجم	۱۱	۲.۹۹	۲.۸	۰.۳۷	۹.۴
پنجم تا ششم	۹	۱.۳۷	۱.۲	۰.۱۷	۴.۷
ششم تا هفتم	۹	۴.۴۹	۳.۶	۰.۶۵	۱۲.۸
هفتم تا هشتم	۵	۳.۵۳	۲.۶	۰.۱۵	۸.۵
هشتم تا نهم	۵	۵.۱۹	۳.۱	۰.۱۲	۱۲.۳
نهم تا دهم	۲	۰.۲۸	۰.۳	۰.۱۰	۰.۵

جدول ۱: توزیع فراوانی تعداد IED مشاهده شده

تعداد IED	تعداد نمونه ها	درصد
بدون IED	۲۰	۳۵.۷
۱	۱۶	۲۸.۶
۲	۵	۸.۹
۳	۲	۳.۶
۴	۲	۳.۶
۵-۶	۲	۳.۶
۷-۸	۴	۷.۱
۹-۱۰	۵	۹

جدول ۳: تعداد و میانگین فاصله زمانی بین IED مشاهده شده براساس گروه سنی

سن (سال)	تعداد نمونه	تعداد IED				فاصله زمانی (دقیقه)			
		میانگین	انحراف معیار	مینیمم	ماکزیمم	میانگین	انحراف معیار	مینیمم	ماکزیمم
۲۰ سال و کمتر	۸	۲.۶	۳.۴۲	۰	۹	۷.۶	۷.۷۱	۲.۵	۲۱.۵
۲۱-۴۰	۲۷	۱.۹	۲.۵۳	۰	۹	۷.۷	۵.۳۴	۱.۸	۲۲.۲
بیش از ۴۰	۲۱	۲.۵	۳.۴۷	۰	۱۰	۴.۷	۳.۶۲	۰.۴	۱۲.۴
کل	۵۶	۲.۲	۳	۰	۱۰	۶.۶	۵.۳۱	۰.۴	۲۲.۲

جدول ۴: تعداد و میانگین فاصله زمانی بین IED مشاهده شده براساس وضعیت جانبازی بیمار

جانباز	تعداد نمونه	تعداد IED				فاصله زمانی (دقیقه)			
		میانگین	انحراف معیار	مینیمم	ماکزیمم	میانگین	انحراف معیار	مینیمم	ماکزیمم
خیر	۳۷	۲	۲.۶۷	۰	۹	۷.۲	۵.۵۱	۱.۸	۲۲.۲
بلی	۱۹	۲.۷	۳.۶۱	۰	۱۰	۵.۵	۴.۹۲	۰.۴	۱۷.۳

مشاهده شده است، زمان بین مبدا تا اولین IED بین ۰.۱ تا ۲۲ دقیقه می باشد. زمان بین اولین و دومین دیسشارژ در ۲۰ بیمار بین ۰.۲ تا ۱۶ دقیقه است. طولانی ترین فاصله زمانی، فاصله زمانی بین مبدا و IED اول با میانگین هفت دقیقه است و IEDهای بعدی با فاصله کمتری از IED قبلی ظاهر شده اند (جدول ۲). میانگین

اکثر بیماران (۳۶٪) در مدت نیم ساعت پیگیری IED نداشتند (به جز اولین دیسشارژ که مبدا است و در شمارش محسوب نمی شود، IED دیگری نداشتند). ۱۶ بیمار (۲۹٪) فقط یک دیسشارژ، ۵ بیمار (۹٪) فقط دو دیسشارژ و فقط دو بیمار (۴٪) ده دیسشارژ را تجربه کرده اند (جدول ۱). در ۳۶ بیمار که IED اول در آنها

همراه با یا بدون هوشیاری مشخص می‌گردد (۳۴). در تشخیص این بیماری و نوع آن از تظاهرات بالینی، ثبت نوار مغزی یا به طور همزمان استفاده می‌شود (۲). عموماً در نوار مغزی، امواج صرعی بین حملات IED ظاهر می‌شود که در تشخیص صرع و نوع آن به پزشکان متخصص کمک می‌کند.

در این مطالعه فاصله زمانی بین دیسشارژها در نوار مغزی بیماران مبتلا به صرع و عوامل موثر بر طولانی‌شدن یا کوتاه‌شدن فاصله بین آن‌ها مورد بررسی قرار گرفته‌است. در بررسی این فواصل به خاطر ویژگی تکرار و وابستگی آن‌ها برای بیمار، از مدل حوادث بازگشتی در بقا استفاده شد. متوسط فواصل زمانی بین دیسشارژها در ۵۶ نمونه بررسی شده ۶.۶ دقیقه ($SD=0.89$) با مینیمم ۰.۴ و ماکزیمم ۲۲ دقیقه بود. در این مطالعه، تمامی نمونه‌ها حداقل یک دیسشارژ داشتند. میانگین این اولین دیسشارژ (که به عنوان مبدا برای محاسبه زمان وقوع دیسشارژهای بعدی در نظر گرفته شد و در مدل‌سازی به شمار نیامد) تقریباً یازده دقیقه ($SD=8.9$) بعد از ساعت ده بود. در مطالعه لوسی (۲۰۰۸) ۹۳٪ بیماران در ۹۰ دقیقه اول اولین دیسشارژ در نوار مغزی داشتند و متوسط زمان تا اولین IED بعد از شروع EEG ۳۲.۸ دقیقه بود (۱۹). در مطالعه فالکر (۲۰۱۲) میانه تا اولین IED برابر ۳۱۶ دقیقه بود (۲۰). البته بایستی ذکر شود که نمونه‌های بررسی‌شده در این مطالعه به شرط داشتن حداقل یک دیسشارژ وارد مطالعه شده‌اند لذا نتیجه این میانگین با میانگین مطالعاتی که در آن دیسشارژ ممکن است مشاهده شود یا نشود متفاوت است.

در مدل برازش شده متغیرهای مستقل نوع صرع، جنس و سابقه خانوادگی و طول مدت ابتلا اثر معنی‌داری نداشتند. همچنین نوع دارو نیز معنی‌دار نبود که نشان‌دهنده کنترل اثر مخدوش‌کنندگی آن است. لوسی (۲۰۰۸)، ناریانان (۲۰۰۸) و فالکر (۲۰۱۲) که زمان تا اولین IED را بررسی کردند، نشان دادند که این زمان در صرع جنرالیزه کوتاه‌تر از بقیه انواع صرع است (۱۸-۲۰). در مطالعه ما فاصله زمانی بین IEDها در انواع صرع تفاوت معنی‌داری مشاهده‌نشده و شاید به این دلیل است که نوع صرع در دو دسته کلی جنرالیزه و کانونی وارد مدل شده است و لازم است به زیرگروه‌های کوچک‌تر تقسیم شود که البته به خاطر حجم نمونه کم و تنوع نوع صرع، تعداد نمونه‌ها در زیرگروه‌ها کم و لذا این مورد

تعداد دیسشارژها تقریباً در گروه‌های کمتر از ۲۰ و بیش از ۴۰ سال یکسان است و در گروه ۲۰ تا ۴۰ سال کمتر از دو گروه دیگر است. با افزایش سن میانگین فواصل زمانی کمتر می‌شود. آزمون ناپارامتری کروسکال والیس تفاوت معنی‌داری را برای تعداد ($p=0.845$) و فاصله زمانی ($P=0.213$) نشان‌داد (جدول ۳). میانگین تعداد IED در گروه افراد جانباز بیشتر است. همچنین میانگین فواصل زمانی بین IEDها در گروه جانباز کمتر است. یعنی به طور متوسط فاصله بین IEDها در گروه جانباز کمتر و برابر ۶ دقیقه است. آزمون ناپارامتری من-ویتنی تفاوت معنی‌داری در تعداد ($p=0.774$) و میانگین فاصله زمانی ($P=0.344$) در دو گروه نشان نمی‌دهد (جدول ۴). مدل حوادث بازگشتی PWP جهت بررسی اثر عوامل خطر بر فاصله زمانی بین IEDها، برازش شد (رابطه ۱). دو عامل سن و وضعیت جانبازی بیمار از عوامل موثر بر فاصله زمانی به شرط وقوع حادثه قبلی هستند. رابطه معکوس سن با فاصله وقوع IED نشان می‌دهد به شرطی که IED قبلی رخ دهد، در سنین بالاتر خطر کوتاه بودن فاصله زمانی بین دیسشارژها بیشتر است. در وضعیت جانبازی به شرطی که IED قبلی رخ دهد، خطر کوتاه بودن فاصله زمانی بین وقوع IEDها در گروه جانبازان بیشتر است و تقریباً ۳ برابر گروه غیرجانباز می‌باشد (جدول ۵). متغیرهای مستقل دیگری که در مدل وارد شدند که معنی‌دار نبودند. از جمله جنس ($p=0.545$)، نوع صرع ($p=0.876$)، طول مدت ابتلا ($p=0.452$)، سابقه خانوادگی ($p=0.771$)، تعداد داروهای مصرفی ($p=0.729$)، والپاریک اسید^۱ ($p=0.346$) و بقیه داروهای داروهای صرع که آن‌ها نیز معنی‌دار نبودند.

$$\lambda_{ij}(t) = \lambda_{0j}(t - t_0)$$

جدول ۵: نتیجه برازش مدل PWP gap time

متغیرمستقل	برآورد ضریب	SE ضریب	P-value	Hazard ratio
سن	-۰.۰۳۲	۰.۰۱۳	۰.۰۱۲۴	۰.۹۶۹
جانباز	۱.۰۹۸	۰.۳۲۵	۰.۰۰۰۷	۲.۹۹۹

بحث

صرع به صورت اختلالی تعریف می‌شود که با تشنج‌های پشت سرهم با منشاء مغزی و تظاهرات حسی و فیزیکی

^۱ Valproic acid

است (۳۹). سیلانسکی^{VII} و همکاران (۲۰۱۱) با مقایسه تاخیر در تشخیص و تعداد داروها در جانبازان و غیرنظامیان دچار تشنجهای غیرصرعی با عامل روانی بیان نمودند که ۵۸٪ جانبازان دارای تشنجهای ناشی از PTE بودند. تاخیر از زمان ابتلا تا تشخیص با EEG در جانبازان و غیرنظامیان به ترتیب ۶۰.۵ و ۱۲.۵ ماه بود و تعداد داروهای ضدصرع برای جانبازان در مقایسه با غیرنظامیان ۴ برابر بیشتر بود که این نشان می‌دهد که تاخیر در تشخیص تشنجهای غیرصرعی عامل روانی در جانبازان در مقایسه با غیرنظامی‌ها بیشتر است و در نتیجه تعداد داروهای ضدصرع بیشتری دریافت می‌کنند (۴۰). ملاحظه می‌شود که درصد نوارهای مغزی غیرنرمال در جانبازان (۱۳٪ در مقابل ۷٪) بیشتر است و مطالعه حاضر نشان می‌دهد که فواصل زمانی بین IEDها در جانبازان کمتر از دیگر بیماران مبتلا به صرع و به طبع آن تعداد آنها بیشتر می‌باشد. همچنین خطر ابتلا به صرع در جانبازان بیشتر از افراد عادی است. با توجه به این مطالعات و مطالعه حاضر به نظر می‌رسد که جانبازان در گروه خطر بیماری صرع هستند و IEDهای بیشتری با فواصل کمتر در این گروه ملاحظه می‌شود لذا شاید به مدت کمتری برای ثبت نوار مغزی نیاز داشته باشند. سن رابطه معکوس با فاصله زمانی بین دیسشارژها دارد و نشان می‌دهد که با افزایش سن خطر کاهش این فاصله زمانی افزایش می‌یابد به عبارت دیگر در سنین بالاتر این فاصله زمانی کمتر است. مقاله مشابهی که در زمینه زمان وقوع IED انجام شود وجود ندارد تا با نتایج مقاله حاضر مقایسه گردد. بعضی از نتایج مقالات عبارتند از: جانسکی (۲۰۰۷) نشان داد که سن با تعداد IED ارتباط معنی‌داری دارد (۳۶) و اسلویتلی^{VIII} (۲۰۱۰) با بررسی ۱۲۹ بیمار مبتلا به صرع رابطه‌ای بین وجود یا عدم وجود IED یا تعداد IED و سن پیدا نکرد (۴۱). مک براید^{IX} (۲۰۰۲) نوار مغزی ۲۷ سالمند بالای ۷۰ سال را بررسی نمودند که ۷۶٪ سالمندان مبتلا به صرع دارای IED بودند. تشنجهای غیرصرعی در افراد سالمند بیشتر و معمولاً به راحتی قابل تشخیص از تشنجهای صرعی نیستند. وی از مطالعه خود نتیجه گرفت که ثبت IEDها در افراد سالمند برای تعیین نوع حوادث تشنجه‌ها ناکافی هستند (۴۲). با

امکان‌پذیر نبود. سابقه خانوادگی در مدل معنی‌دار نشد، در برخی انواع صرع جنبه ارثی وجود دارد اما تاثیر وراثت در اکثر سندرم‌های صرعی تایید نشده است (۲). ارگان^I (۲۰۰۰) با بررسی نوار مغزی ۲۸ بیمار مبتلا به صرع لب گیجگاهی^{II} نشان داد که تعداد IED با طول مدت ابتلا رابطه معنی‌داری ندارد (۳۵). ولی جانسکی^{III} (۲۰۰۵) با بررسی ۳۰۳ بیمار مبتلا به صرع لب گیجگاهی ارتباط معنی‌داری بین تعداد IED و طول مدت ابتلا پیدا نمود (۳۶). علت اختلاف شاید تعداد نمونه مورد بررسی در مطالعه باشد ولی هیچ کدام از این مطالعات زمان پی در پی IEDها را بررسی نکرده‌اند.

دو عامل سن و وضعیت جانبازی در این مدل بر فاصله زمانی بین دیسشارژها اثر معنی‌داری داشتند. رابطه با وضعیت جانبازی نشان می‌دهد که خطر کوتاه‌بودن فاصله زمانی IEDها در گروه جانباز بیشتر از گروه غیرجانباز است. مطالعات در مورد ثبت نوار مغزی جانبازان و تعداد IEDها و زمان وقوع آنها بسیار کم است. یکی از مطالعات که بر روی وضعیت نوار مغزی و نه زمان وقوع IEDها در جانبازان انجام شده است مطالعه بزرگ^{IV} و همکاران (۲۰۱۰) است که با بررسی ۶۶۳ نوار مغزی ثبت شده جانبازان مراجعه‌کننده به صورت سرپایی نشان دادند که ۱۳.۴٪ از EEGها غیرعادی بودند (۸). لادنکمپر^V و همکاران (۲۰۰۷) تعداد و نوع IED در نوارمغزی روتین و چندساعته مربوط به ۲۴۰۰۳ بیمار غیرنظامی مبتلا به صرع را در سمت راست و چپ مغز مقایسه نمودند. ۷٪ نوارهای مغزی دارای IED و غیرنرمال بودند (۳۷). افتخار و همکاران (۲۰۰۹) با بررسی ۱۸۹ جانباز دچار جراحی از ناحیه سر در جنگ عراق-ایران که از PTE رنج می‌بردند نشان دادند که احتمال تشنج (تکرار تشنج در ۲ سال اخیر) بعد از ۱۶ سال پس از جراحی ۸۶.۴٪ است (۳۸). سالادر^{VI} (۱۹۸۵) با بررسی جانبازان ویتنامی دچار ضربه به صرع و مقایسه آنها با افراد جامعه عادی که از نظر سن جور شده بودند، نشان داد که خطر نسبی ابتلا به صرع پیشرفته در جانبازان در سال اول بعد از جراحی ۵۸۰ برابر و در ده سال بعد ۲۵ برابر افراد جامعه عادی

^I Ergene^{II} Temporal lobe epilepsy^{III} Janszky^{IV} Bozorg^V Loddenkemper^{VI} Salazar^{VII} Salinsky^{VIII} Selvitelli^{IX} McBride

نتیجه‌گیری

سن و وضعیت جانبازی دو عامل موثر و معنی‌دار بر فاصله زمانی بین امواج صرعی بین حملات تشنجی IED است. البته این موضوع نیاز به تحقیقات بیشتر دارد ولی به نظر می‌رسد که با وجود چنین عوامل موثری، مدت زمان لازم جهت انجام EEG می‌تواند با توجه به مشخصات بیماران متغیر باشد.

تقدیر و تشکر

از پرسنل مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا در بیمارستان خاتم‌الانبیا که ما را در تهیه این مقاله یاری نمودند کمال تشکر را داریم.

توجه به اینکه سن یکی از عوامل مهم در وقوع تشنج است (۴۳ و ۴۴) و به خصوص در سنین بالا شیوع تشنج و بروز صرع افزایش می‌یابد (۴۲ و ۴۴) لذا دور از ذهن نیست که یک عامل خطر برای ظهور IED و زمان وقوع آن‌ها در نوار مغزی بیماران مبتلا به صرع باشد لذا گروه افراد سالخورده می‌توانند جزء گروه‌های پرخطر برای صرع باشند. به نظر می‌رسد عوامل موثری بر زمان ظهور IED در نوار مغزی بیماران وجود داشته‌باشد ولی این موضوع نیاز به تحقیق بیشتری دارد. پیشنهاد می‌شود که مطالعاتی با تعداد نمونه‌های بیشتری برای افزایش توان نتایج و بررسی عواملی مثل نوع بیماری صرع و سایر مشخصات بالینی صورت گیرد. همچنین از آنالیزهای پیشرفته‌تر حوادث بازگشتی در مدل‌سازی استفاده شود.

منابع

1. Faught, E. Epilepsy Case Study. *Neurologic Clinics* 2006; 24: p. 291-307.
2. Zandipour, T., Ranjbar, M. Rehabilitation Counseling (Familiarity with Epilepsy). Savalan. 2006.
3. Mohammadi, M.R., Ghanizadeh, A., Davidian, H., Mohammadi, M., Norouzian, M. Prevalence of epilepsy and comorbidity of psychiatric disorders in Iran. *Seizure* 2006; 15(7): p.476-82.
4. Lim, S.H. Epidemiology and Etiology of Seizures and Epilepsy in the Elderly in Asia. *Neurology Asia* 2004; 9 (1): p. 31 – 32.
5. Raymont, V., Salazar, A.M., Lipsky, R., Goldman, D., Tasick, G., Grafman, J. Correlates of posttraumatic epilepsy 35 years following combat brain injury. *Neurology* 2010; 75(3): p.224-9.
6. Aarabi, B., Taghipour, M., Haghnegahdar, A., Farokhi, M., Mobley, L. Prognostic factors in the occurrence of posttraumatic epilepsy after penetrating head injury suffered during military service. *Neurosurg Focus* 2000; 8(1): e.1.
7. Cascino, G.D. Clinical Indications and Diagnostic Yield of Video-Electroencephalographic Monitoring in Patients with Seizures and Spells. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: p. 1111-20.
8. Bozorg, A.M., Lacayo, J.C., Benbadis, S.R. The Yield of Routine Outpatient Electroencephalograms in the Veteran Population. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2010; 27 (3): p. 191-92.
9. Mormann, F., Kreuz, T., Rieke, C., Andrzejak, R.G., Kraskov, A., David, P., et al. On the Predictability of Epileptic Seizures. *Clin Neurophysiol* 2005; 116 (3): p. 569-87.
10. Martinerie, J., Adam, C., Quyen, M.L.V., Baulac, M., Clemenceau, S., Renault, B., et al. Epileptic Seizures Can Be Anticipated by Non-Linear Analysis. *Nature Medicine* 1998; 4 (10): p. 1173-76.
11. 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: p. 328-32.
12. Zhang, Y., Bromfield, E., Hurwitz, S. Comparison of Outcome of Video EEG Monitoring between Patients with Epileptic Seizure and Those with Psychogenic Nonepileptic Seizures. *Epilepsy & Behavior* 2009; 15: p. 303-07.
13. Pillai, J., Sperling, M. Interictal Eeg and the Diagnosis of Epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: p. 14-22.
14. Engel, J., Pedley, T. *Epilepsy: A Comprehensive Text Book*. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York. 2008.
15. Brigo, F. An Evidence-Based Approach to Proper Diagnostic Use of the Electroencephalogram for Suspected Seizures. *Epilepsy & Behavior* 2011; 21: p. 219–22.
16. Eisenman, L., Attarian, H., Fessler, A. Self-Reported Seizure Frequency and Time to First Event in the Seizure Monitoring Unit. *Epilepsia* 2005; 46: p. 664-68.
17. Pavlidou, E., Tzitziridou, M., Kontopoulos, E., Panteliadis, C.P. Which Factors Determine Febrile Seizure Recurrence? A Prospective Study. *Brain and Development* 2008; 30 (1): p. 7-13.
18. Narayanan, J.T., Labar, D.R., Schaul, N. Latency to First Spike in the EEG of Epilepsy Patients. *Seizure* 2008; 17 (1): p. 34-41.

19. Losey, T., Uber-Zak, L. Time to First Interictal Epileptiform Discharge in Extended Recording EEGs. *J Clinical neurophysiology* 2008; 25 (6): p. 357-60.
20. Faulkner, H.J., Arima, H., Mohamed, A. Latency to first interictal epileptiform discharge in epilepsy with outpatient ambulatory EEG. *Clin Neurophysiol* 2012; 123(9): p.1732-5.
21. Kelly, P., J., Lim, L.L.Y. Survival Analysis for Recurrent Event Data: An Application to Childhood Infectious Diseases. *Statistics in Medicine* 2000; 19 (1): p. 13-33.
22. Lim, H.J., Liu, J., Melzer-Lange, M. Comparison of Methods for Analyzing Recurrent Events Data: Application to the Emergency Department Visits of Pediatric Firearm Victims. *Accident Analysis and Prevention* 2007; 39: p. 290-99.
23. Wang, M.C., Qin, J., Chiang, C.T. Analysis Recurrent Event Data with Informative Censoring. *Journal of American statistical Association* 2001; 96 (455): p. 1057-65.
24. Wang, M.C., Chiang, C.T. Non-Parametric Methods for Recurrent Event Data with Informative and Non-Informative Censorings. *Statistics in Medicine* 2002; 21 (3): p. 445-56.
25. Huang, X., Liu, L. A Joint Frailty Model for Survival and Gap Times between Recurrent Events. *Biometrics* 2007; 63 (2): p. 389-97.
26. Amorim, L., D., Cai, J., Zeng, D., Barreto, M. L. Regression Splines in the Time-Dependent Coefficient Rates Model for Recurrent Event Data. *Statistics in Medicine* 2008; 27 (28): p. 5890-906.
27. King, T., M., Beaty, T.H., Liang, K.Y. Comparison of Methods for Survival Analysis of Dependent Data. *Genetic Epidemiology* 1996; 13 (2): p. 139-58.
28. Pons, O., Gasqui, P. A Mixture Point Process for Repeated Failure Times, with an Application to a Recurrent Disease. *Biometrical Journal* 2003; 45 (7): p. 798-811.
29. Vandebosch, A., Goetghebeur, E., Damme, L.V. Structural Accelerated Failure Time Models for the Effects of Observed Exposures on Repeated Events in a Clinical Trial. *Statistics in Medicine* 2005; 24 (7): p. 1029-46.
30. Wintrebert, C.M.A., Putter, H., Zwinderman, A.H., Van Houwelingen, J.C. Centre-Effect on Survival after Bone Marrow Transplantation: Application of Time-Dependent Frailty Models. *Biometrical Journal* 2004; 46 (5): p. 512-25.
31. Vu, H.T.V., Knuiman, M.W. A Hybrid ML-EM Algorithm for Calculation of Maximum Likelihood Estimates in Semiparametric Shared Frailty Models. *Computational Statistics & Data Analysis* 2002; 40 (1): p. 173-87.
32. Tezer, F., Sahin, G., Ciger, A., Saygi, S. Focal EEG Findings in Juvenile Absence Syndrome and the Effect of Antiepileptic Drugs. *Clinical EEG and Neuroscience* 2008; 39 (1): p. 33-8.
33. Verrotti, A., Morresi, S., Cutarella, R., Morgese, G., Chiarelli, F. Predictive Value of EEG Monitoring During Drug Withdrawal in Children with Cryptogenic Partial Epilepsy. *Neurophysiol Clin* 2000; 30: p. 240-5.
34. Sridharan, R. Epidemiology of Epilepsy. *CURRENT SCIENCE* 2002; 82 (6): p. 664-70.
35. Ergene, E., Shih, J.J., Blum, D.E., So, N.K. Frequency of bitemporal independent interictal epileptiform discharges in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41(2): p.213-8.
36. Janszky, J., Hoppe, M., Clemens, Z., Janszky, I., Gyimesi, C., Schulz, R., Ebner, A. Spike frequency is dependent on epilepsy duration and seizure frequency in temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord* 2005; 7(4): p. 355-9.
37. Loddenkemper, T., Burgess, R.C., Syed, T., Pestana, E.M. Lateralization of interictal EEG findings. *J Clin Neurophysiol* 2007; 24(5): p.379-85.
38. Eftekhari, B., Sahraian, M.A., Nouralishahi, B., Khaji, A., Vahabi, Z., Ghodsi, M., et al. Prognostic factors in the persistence of posttraumatic epilepsy after penetrating head injuries sustained in war. *J Neurosurg* 2009; 110(2): p. 319-26.
39. Salazar, A.M., Jabbari, B., Vance, S.C., Grafman, J., Amin, D., Dillon, J.D. Epilepsy after penetrating head injury. I. Clinical correlates: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology* 1985; 35(10): p.1406-14.
40. Salinsky, M., Spencer, D., Boudreau, E., Ferguson, F. Psychogenic nonepileptic seizures in US veterans. *Neurology* 2011; 77(10): p. 945-50.
41. Selvitelli, M.F., Walker, L.M., Schomer, D.L., Chang, B.S. The relationship of interictal epileptiform discharges to clinical epilepsy severity: a study of routine electroencephalograms and review of the literature. *J Clin Neurophysiol* 2010; 27(2): p.87-92.
42. McBride, A.E., Shih, T.T., Hirsch, L.J. Video-EEG monitoring in the elderly: a review of 94 patients. *Epilepsia* 2002; 43(2): p.165-9.
43. Lossius, M.I., Stavem, K., Gjerstad, L. Predictors for Recurrence of Epileptic Seizures in a General Epilepsy Population. *Seizure* 1999; 8: p. 476-79.
44. Ghacibeh, G.A., Smith, J.D., Roper, S.N., Gilmore, R., Eisenschenk, S. Seizure Recurrence Following Epilepsy Surgery: Is Post-Operative EEG Helpful? *Seizure* 2009; 18: p. 193-96.