

بررسی الگوی فصلی و ریتم شبانه‌روزی تب و تشنج در کودکان بستری شده در بخش اطفال بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)

چکیده

زمینه و هدف: تب و تشنج شایع‌ترین نوع تشنجات کودکی را تشکیل می‌دهد. علی‌رغم تحقیقات بیشماری که بر روی تب و تشنج از ابعاد مختلف از جمله زمینه ژنتیک، عوامل خطر ساز جهت تکرار تب و تشنج، احتمال بروز صرع و غیره در این کودکان انجام شده است، همچنان بسیاری از ابعاد آن ناشناخته مانده است؛ لذا هنوز تحقیق بر روی جزئیات این بیماری در مراکز مختلف در جریان می‌باشد. با توجه به اینکه گزارش‌های متعددی از شیوع بالاتر این نوع تشنج در فصلهای خاصی از سال و زمان‌های مشخصی از شبانه روز وجود دارد، هدف این مطالعه، یافتن الگوی فصلی و ارتباط ساعت بروز تشنج با ریتم داخلی شبانه‌روزی بدن (circadian rhythm) می‌باشد.

روش بررسی: در یک مطالعه توصیفی - مقطعی، پرونده‌های ۲۲۱ کودک ۶ ماه تا ۵ سال که با تشخیص تب و تشنج در بخش کودکان بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) بستری شده بودند، مورد بررسی قرار گرفت. سن، جنس، اتیولوژی، فصل و ساعت وقوع تشنج تعیین گردید. برای تعیین متغیرهای کمی مانند سن، از $Mean \pm SD$ و در قسمت تحلیلی، از آنالیزهای آزمون‌های t ، مجذور کای و One Way ANOVA استفاده شد.

یافته‌ها: میانگین سنی کودکان بستری شده، $29/09 \pm 18/64$ ماه بود. در ۳۹ کودک (۱۷/۶٪) تب و تشنج در فصل بهار، در ۵۸ نفر (۲۶/۳٪) در فصل تابستان، در ۴۷ نفر (۲۱/۳٪) در فصل پاییز و در ۷۷ نفر (۳۴/۸٪) در فصل زمستان رخ داده بود. بروز تب و تشنج به صورت معنی‌داری ($P=0/015$) در فصل زمستان و مخصوصاً در ماه دی بیش‌تر بوده است. در بررسی ریتم شبانه‌روزی مشخص گردید که رخداد تب و تشنج در بعدازظهر (۱۲ ظهر تا ۵/۵۹ بعدازظهر) و عصر (۶ عصر تا ۱۱/۵۹ شب) بطور معنی‌داری ($P<0/03$) بیش‌تر از شب (۱۲ شب تا ۵/۵۹ صبح) و صبح (۶ صبح تا ۱۱/۵۹ قبل از ظهر) بوده است.

نتیجه‌گیری: بروز موارد تب و تشنج در کودکان مورد مطالعه، در فصل زمستان بیش‌تر از سایر فصول سال بود و در ارتباط با وقت شبانه روز، تشنج بطور واضحی در هنگام عصر و شب بیش‌تر رخ داده بود.

کلیدواژه‌ها: ۱- تب ۲- تشنج ۳- الگوی فصلی

*دکتر فریبا خداپناهنده I

دکتر ناهید وحیدهرندی II

دکتر فاطمه اسماعیلی جزن‌آبادی III

مقدمه

سانتی‌گراد باشد تا یک تشنج بعنوان تب و تشنج تلقی گردد.^(۱)

علت تب و تشنج هنوز ناشناخته مانده و تا کنون حداقل سه دسته ژنهای اتوزمال غالب یافت شده که رخداد فامیلی تب و تشنج را توجیه می‌نمایند.^(۲)

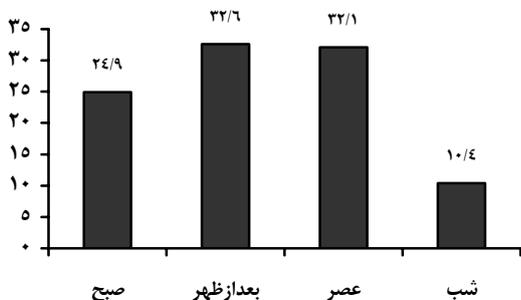
تب و تشنج، شایع‌ترین نوع تشنجات دوران کودکی را تشکیل می‌دهد و در ۵-۲٪ کودکان رخ می‌دهد. این تشنجهای در غیاب عفونت سیستم عصبی مرکزی بروز می‌نمایند و بیش‌تر از همه در بین سنین ۶ ماه تا ۳ سالگی دیده می‌شوند. حداقل دمای بدن باید بین ۳۷/۸ تا ۳۸/۵ درجه

این مقاله خلاصه‌ای از پایان نامه خانم دکتر فاطمه اسماعیلی جزن‌آبادی در مقطع پزشکی عمومی به راهنمایی خانم دکتر فریبا خداپناهنده و مشاوره خانم دکتر ناهید وحیدهرندی می‌باشد. (I) استادیار و فلوشیپ اعصاب کودکان، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران (*مؤلف مسؤول).

(II) استادیار و متخصص کودکان، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران. (III) پزشک عمومی.

ریتم شبانه‌روزی در افراد مورد مطالعه بررسی شد، برای این منظور کل زمان ۲۴ ساعته روز به چهار وقت شش ساعته شامل صبح (۶ صبح تا ۱۱:۵۹ قبل از ظهر)، بعدازظهر (۱۲ ظهر تا ۵:۵۹ بعدازظهر)، عصر (۶ عصر تا ۱۱:۵۹ شب) و شب (۱۲ شب تا ۵:۵۹ صبح) تقسیم گشت.

۵۵ مورد تشنج (۲۴/۹٪) در صبح، ۷۷ مورد (۳۲/۶٪) در بعدازظهر، ۷۱ مورد (۳۲/۱٪) در عصر و ۲۳ مورد (۱۰/۴٪) در شب اتفاق افتاده بود. بررسی آمارهای فوق مشخص می‌کند که درصد فراوانی رخداد تب و تشنج در بعدازظهر و عصر به طور قابل ملاحظه ($P < 0.03$) از صبح و شب بالاتر بوده است (نمودار شماره ۳).

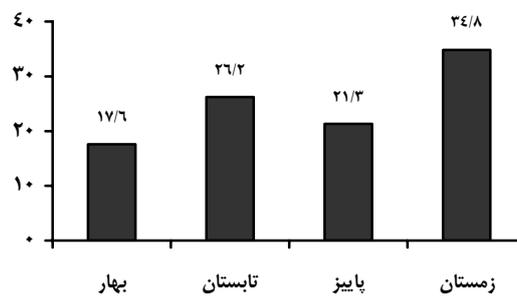


نمودار شماره ۳- فراوانی رخداد تشنج در اوقات مختلف شبانه‌روزی

در آنالیز تحلیلی صورت گرفته به تفکیک جنس، رخداد تب و تشنج در فصول مختلف سال و ساعات شبانه‌روز با آزمون مجذور کای (χ^2)، اختلاف آماری معنی‌داری حاصل نشد و در هر دو جنس از همان الگوی ذکر شده پیروی می‌نمایند. همچنین میانگین سنی کودکان بستری شده در فصول مختلف سال و ساعات شبانه‌روز با یکدیگر مقایسه شد که تفاوت آماری معنی‌داری بدست نیامد ($One\ way\ ANOVA, p > 0.05$)؛ بنابراین در این مطالعه الگوی فصلی و ریتم شبانه‌روزی رخداد تب و تشنج مستقل از عوامل سن و جنس می‌باشند.

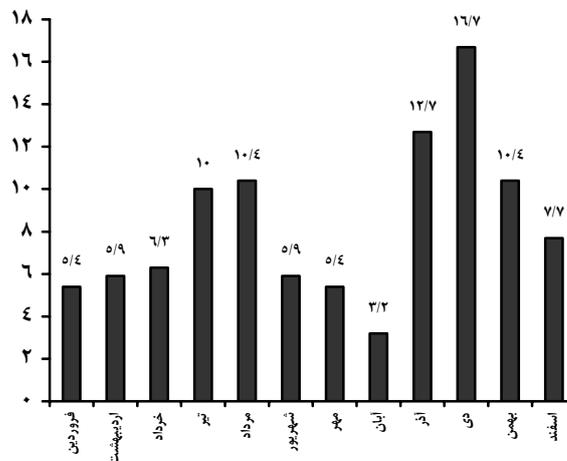
بیماری‌های ویروسی غیراختصاصی با درصد فراوانی ۸۲٪، شایع‌ترین اتیولوژی تب را در بیماران مورد مطالعه تشکیل می‌دادند. اوتیت میانی (۸٪)، پنومونی (۷٪) و عفونت ادراری (۳٪) سایر علل منجر به تب بودند.

میانگین سن کودکان بستری شده، $29/09 \pm 18/64$ ماه بود. ۱۲۲ کودک (۵۵/۲٪)، پسر و ۹۹ کودک (۴۴/۸٪)، دختر بودند. در ۳۹ کودک (۱۷/۶٪) تب و تشنج در فصل بهار، در ۵۸ نفر (۲۶/۳٪) در فصل تابستان، در ۴۷ نفر (۲۱/۳٪) در فصل پاییز و در ۷۷ نفر (۳۴/۸٪) در فصل زمستان رخ داده بود. بررسی الگوی فصلی نشان می‌دهد که بیش‌ترین موارد تب و تشنج در فصل زمستان رخ داده است و بروز تب و تشنج به صورت معنی‌داری ($P = 0.015$) در فصل زمستان بیش‌تر از سایر فصل‌ها بود (نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۱- فراوانی وقوع تب و تشنج در فصل‌های مختلف سال

وقوع تب و تشنج براساس ماه‌های مختلف سال مورد تحلیل قرار گرفت. بیش‌ترین موارد تب و تشنج به ترتیب در ماه دی (۱۶/۷٪) و سپس در ماه آذر (۱۲/۷٪) رخ داده بود. همچنین ماه مرداد (۱۰/۴٪) در بین ماه‌های تابستان بیش‌ترین تعداد را نشان داد. کمترین تعداد تب و تشنج در ماه آبان (۳/۲٪) بود (نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۲- وقوع تب و تشنج در ماه‌های مختلف سال

ریتم‌های شبانه‌روزی (circadian rhythms)، سیکل‌های بیست و چهار ساعته‌ای هستند که از داخل بدن هدایت می‌گردند و بر روی فعالیت‌های رفتاری و فیزیولوژیک فرد تأثیر می‌گذارند. با توجه به اینکه شواهد، نشان‌دهنده این هستند که تشنج‌های حاد و مزمن (صرع) در اوقات خاصی از شبانه‌روز بیشتر رخ می‌دهند، به نظر می‌رسد که وقوع تشنج‌ها تابع ریتم‌های شبانه‌روزی باشند. این ریتم‌ها و به تبع آن تغییرات ثانویه سیکلیک هورمون‌ها و دوره‌های خواب و بیداری، تأثیرات بالقوه‌ای بر روی ساعت بروز تشنج دارند.^(۱۱ و ۱۲) شواهد کلینیکی در مبتلایان به صرع دلالت بر این دارند که افزایش رخداد تشنج در این بیماران در ارتباط با افزایش شبانه‌روزی هورمون ملاتونین (melatonin) می‌باشد. اگر چه گزارش شده است که این هورمون استقامت مغز را در برابر محرک‌های ایجاد تشنج می‌افزاید، باید در نظر داشت که این مقادیر فارماکولوژیک نشانگر تأثیر هورمون تحت شرایط فیزیولوژیک داخل بدن نمی‌باشند، بلکه به نظر می‌رسد که ملاتونین آندوژن از طریق تأثیرات مهاری بر روی فعالیت سیستم دوپامینرژیک منجر به افزایش فعالیت‌های اپی‌لپتورژیک می‌گردد.^(۱۳ و ۱۴) دوپامین رل شناخته شده‌ای در کاهش فعالیت‌های تشنجی در گونه‌های مختلف از جمله انسان را دارا است. ملاتونین سطح دوپامین را در مناطقی از مغز که در کنترل تشنج رل دارند، پایین می‌آورد.^(۱۵)

بر طبق مطالعات متعدد نشان داده شده که خواب، فراوانی بروز و مدت زمان تشنج‌های اپی‌لپتورژیک را می‌افزاید همچنین منجر به ژنرالیزه شدن تشنج‌های موضعی می‌گردد.^(۱۶)

سایر مواد آندوژن از جمله آرژنین و وازوپرسین سبب تغییر در تنظیم پاسخ‌های حرارتی بدن (thermoregulatory responses) در حین تب می‌گردند که ممکن است رلی در تب و تشنج داشته باشند.^(۱۷) از سایر مواد آندوژن می‌توان به فراورده‌های متابولیک مسیر کینورینین (kynurenine) اشاره نمود که برخی از آنها خاصیت تحریک تشنج دارند، در حالی که گروهی دیگر تأثیرات ضد تشنجی از خود نشان می‌دهند. نشان داده شده که سطح این متابولیت‌ها در حین تشنج ناشی از تب و صرع (هر دو) تغییر می‌نماید.^(۱۸)

در مطالعات مختلف نشان داده شده که تشنج‌های ناشی از صرع در اوقات خاصی از شبانه‌روز بیش‌تر بروز می‌نمایند^(۱۹ و ۲۰) و اخیراً در مطالعه‌ای، Duckrow و همکاران با گرفتن interictal EEG monitoring از بیماران مبتلا به صرع‌های مقاوم، نشان داده‌اند که بیش‌ترین مقدار امواج غیرطبیعی در ساعات اولیه صبح، حدود ساعت ۵ و بعدازظهر، حدود ساعت ۱۵ بوده است که در این ساعات هم بیش‌ترین تعداد تشنج در بیماران رخ داده بود.^(۲۱)

گروهی از هورمون‌ها دارای تغییرات سیکلیک شناخته شده‌ای هستند که از بین رفتن یا تغییر در این سیکل‌ها می‌تواند موجب بروز بیماری شود. تأثیر تغییرات ریتمیک هورمون Luteinizing بر روی بروز صرع لب تمپورال بررسی شده و مشخص نموده‌اند که در بیماران مبتلا به این نوع صرع، تغییرات ریتمیک هورمون از بین رفته است.^(۲۲) از دیگر هورمون‌هایی که ترشح آنها دارای ریتم خاصی در شبانه‌روز می‌باشد، کورتیزول و دهیدرواپی آندروسترون (Dihydroepiandrosterone=DHEAS) می‌باشند. در بیماران مبتلا به تشنج‌های مکرر نشان داده شده که تغییراتی در استروئیدهای آدرنال بصورت افزایش کورتیزون و کاهش DHEAS رخ می‌دهد.^(۲۳)

ارتباط ریتم‌های شبانه‌روزی بدن و سایر بیماری‌ها بطور واضحی ذکر شده است، بطور مثال می‌توان از ارتباط بین ریتم فشار خون و زمان شروع وقایع قلبی - عروقی نام برد.^(۲۴) ارتباط تب و تشنج با ریتم شبانه‌روزی داخلی بدن در مطالعه Manfredini و همکاران نشان داده شده است^(۲۵)؛ بر طبق مطالعه این گروه، وقوع تشنج عصرها (evening) بین ساعات ۴ بعدازظهر تا ۸ شب بطور معنی‌داری بیش‌تر از سایر اوقات بوده است. در مطالعه کنونی رخداد تب و تشنج در بعدازظهر و عصر به طور قابل ملاحظه‌ای ($P < 0.03$) از صبح و شب بالاتر بوده است. با توجه به اینکه دمای بدن دارای ریتم شبانه‌روزی فیزیولوژیک شناخته شده‌ای است که افزایش تا ۰/۸ درجه سانتی‌گراد در بعدازظهر و عصر (afternoon & evening) را نشان می‌دهد^(۲۶) بنابراین امکان دارد که افزایش ناشی از تب در دمای بدن سبب رسیدن به آستانه‌ای شود که موجب تحریک تشنج در این گروه از کودکان می‌شود.^(۲۷ و ۲۸)

فهرست منابع

- 1- Paul S, Shinnar S. Febrile seizures. In: Maria BL, editors. Current management in child neurology. 2nd ed. London: Harcourt publishers; 2002. p. 90-95.
- 2- Waruiru C, Appleton R. febrile seizures: an update. *Archive Dis Child* 2004; 89: 751-6.
- 3- Manfredini R, Vergine G, Baori B, Faggioli R, Borgna-Pignatti C. Circadian and seasonal variation of first febrile seizures. *J Pdiatr* 2004; 145: 838-9.
- 4- Garcia J, Rosen G, Mahowald M. Circadian rhythms and Circadian rhythm disorders in children. *Semin Pediatr Neurol* 2001; 8(4): 229-40.
- 5- Quigg M. Circadian rhythms: interactions with seizures and epilepsy. *Epilepsy Res* 2000; 42 (1): 43-55.
- 6- pavlova MK, Shea SA, Bromfield EB. Day/Night patterns of focal seizures. *Epilepsy Behav* 2004;5(1):44-9.
- 7- Ishihara K. Development of body temperature rhythm: 6 years followup. *Psychiatry Cli Neurosci* 2001; 55(3): 229-30.
- 8- Carballo A M, Hoyos A, Cabeza TR, Castroviejo D A. Day night variation in melatonin secretion by pineal gland during febrile and epileptic convulsions in children. *Psychiatry research* 1994; 52(3): 273-84.
- 9- Kiviranta T, Tuomisto L, Jolkkonen J, Airaksinen EM. Vasopresin in the cerebrospinal fluid of febrile children with or without seizures. *Brain Dev* 1996; 18(2): 110-3.
- 10- Munoz-Hoyos A, Molina-Carballo A, Rodriguez-Cabeza T, Uberos-Fernandez J, Ruiz-Cozano C, Acana-Castroviejo D. Relationship between methoxyndole and kynurenin pathway metabolites in children suffering from febrile and epileptic seizures. *Clin endocrinol* 1997; 44: 667-77.
- 11- Torshin VI, Vlasova IG. Biorhythmologic aspects of seizure activity. *Bull Exp Biol Med* 2001; 132(5): 1025-8.
- 12- Yalynn O, Arman F, Erdogan F, Kula M. A comparison of the circadian rhythms and the levels of melatonin in patients with diurnal and nocturnal partial seizures. *Epilepsy Behav* 2006 May; 8 (3): 542-6.
- 13- Stewart LS. Endogenous melatonin and epileptogenesis: facts and hypothesis. *Int J Neurosci* 2001 Mar; 107 (1-2):77-85.
- 14- Bazil CW, Walczak TS. effects of sleep and sleep stages on epileptic and nonepileptic seizures. *Epilepsia* 1997; 38 (1): 56-65.

بیش‌ترین موارد تب و تشنج در این مطالعه در فصل زمستان و مخصوصاً دی ماه بود که در مطالعات دیگر هم این حالت وجود داشت^(۳۰، ۳۱)؛ این امر ناشی از شیوع عفونت‌های ویروسی دستگاه تنفسی در این فصل می‌باشد. ابتلا به آنفلونزا در فصل زمستان از عوامل مستعد کننده برای وقوع تب و تشنج ذکر شده است.^(۳۱ و ۳۲) پیک دیگری در رخداد تب و تشنج، در فصل تابستان در ماه‌های تیر و مرداد دیده شده است. در مطالعات متعدد دیگری که در این زمینه انجام شده، الگوی مشابه مشاهده شده است که از علل مهم تب و تشنج در تابستان را شیوع بالای آنتر ویروس‌ها بویژه ویروس کوکساکسی تیپ A ذکر نموده‌اند.^(۳۳) با توجه به اینکه در مطالعه کنونی هدف، یافتن ساعت و فصل وقوع تشنج بود که در تمامی پرونده‌های مورد بررسی موارد فوق ذکر شده بود، استخراج داده‌ها به آسانی و با اطمینان از پرونده‌های بیماران صورت گرفت و مطالعه با محدودیت خاصی مواجه نگردید.

نتیجه‌گیری

بروز موارد تب و تشنج در کودکان مورد مطالعه در فصل زمستان بیش‌تر از سایر فصول سال بود و در ارتباط با وقت شبانه‌روز، تشنج بطور واضحی در هنگام عصر و شب بیش‌تر رخ داده بود. تعیین تغییرات فصلی و ریتم شبانه‌روزی بیماری‌ها در تشخیص و درمان بیماری‌ها دارای اهمیت است. وقوع تشنج‌ها در اوقات خاصی از شبانه‌روز می‌تواند ناشی از تغییرات هورمونی باشد که از تغییرات سیکلیک شبانه‌روزی پیروی می‌کنند و با توجه به ناشناخته بودن علت تب و تشنج می‌تواند روزه‌ای به سوی یافتن اتیولوژی این بیماری مولتی فاکتوریال و راه‌گشای مطالعات بعدی باشد. اگر چه تب و تشنج بیماری خوش‌خیمی می‌باشد ولی سبب اضطراب شدید در والدین می‌گردد. بنابراین با آگاهی دادن به والدین در زمینه اوقات خاصی از شبانه‌روز که احتمال بروز تشنج زیاد است، می‌توان از معیارهای پروفیلاکتیک از جمله دیازپام خوراکی، در این مواقع سود جست. همچنین با آگاهی از وقوع بیش‌تر این تشنجات در فصل زمستان و ارتباط آن با بیماری‌های ویروسی سیستم تنفسی می‌توان به والدین در مورد اجتناب از مسایل محیطی که احتمال بروز این بیماری‌ها را می‌افزاید، آموزش داد.

15- Cotton MF, Donal PR, Albres C. Argenin vasopressin concentration in the cerebrospinal fluid of children. *Child Nerv Syst* 1999; 7(7): 399-401.

16- Duckrow RB, Tchong TK. Daily variation in an intracranial EEG feature in humans detected by a responsive neurostimulator system. *Epilepsia* 2007; 48(8): 1614-20.

17- Quigg M, Kiey JM, Johnson ML, Straum M, Bertrame EH, Evans WS. Interictal and postictal circadian and ultradian luteinizing hormone secretion in men with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47(9): 1452-9.

18- Galimberti CA, Magri F, Copello F, Arbasino C, Cravello L, Casu M, et al. Seizure frequency and cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) levels in epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46(4): 517-23.

19- Manfredini R, Gallerani M, portaluppi F, Fersini C. Relationships of the circadian rhythms of thrombotic ischemic and arrhythmic events to blood pressure rhythms. *Ann Acad Sci* 1996; 738: 141-58.

20- Tsuboi T, Okada S. Seasonal variation of febrile convulsions in Japan. *Acta Neurol Scand* 1984; 69(5): 285-92.

21- Van Zeijl JH, Mullart RA, Borm GF, Galama JM. Recurrence of febrile seizures in the respiratory season is associated with influenza A. *J Pediatr* 2004; 145: 800-805.

22- Chiu SS, Tse CY, Lau YL, Peiris M. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. *Pediatrics* 2001; 108 (4): 263-8.

23- Hosoya M, Sato M, Honzumi K, Katayose M, Kawasaki Y, Sakuma H, et al. Association of nonpolio enteroviral infection in the central nervous system of children with febrile seizure. *Pediatrics* 2001; 107(1): 112-16.

Evaluation of Seasonal Variation and Circadian Rhythm of Febrile Seizures in Children Admitted to the Pediatric Ward of Rasoul-e-Akram Hospital

*F. Khoda Panahandeh, MD^I N. Vahid Harandi, MD^{II}
 F. Esma'ili Jazanabadi, MD^{III}

Abstract

Background & Aim: Febrile seizures are the most common type of childhood seizures. Despite numerous researches which have been done on various aspects of the problem such as genetic ground, risk factors for the recurrence of seizures, probable development of epilepsy, etc., many aspects of it still remain obscure. Therefore, investigations are being conducted in different centers around the world. Considering many reports about the increased frequency of the occurrence of seizures in special seasons and parts of the day, we conducted this study to find whether any special pattern exists in the occurrence of this event.

Patients and Method: In a descriptive cross-sectional study, the medical files of 221 children aged 6 months to 5 years who were admitted with febrile seizure to the pediatric ward of Rasoul-e-Akram Hospital were reviewed. Patients' data including age, gender, etiology of fever, season and time of seizures were collected. Mean \pm SD was used to define quantitative variables. Chi-square, one-way ANOVA and t-tests were used to analyze the data.

Results: The mean age of the children was 29.09(\pm 18.64) months. The occurrence of febrile seizures was as follows: 39 children(17.6%) presented with febrile seizures in spring, 58(26.3%) in summer, 47(21.3%) in autumn, and 77(34.8%) in winter. The occurrence of febrile seizures was significantly more common in winter, especially in January ($p < 0.015$). Considering circadian rhythm, more seizures occurred in the afternoon(12 MD to 5:59 PM) and evening(6 PM to 11:59 PM) than at night(12 MN to 5:59 AM) and in the morning(6 AM to 11:59 AM).

Conclusion: In our study febrile seizures occurred more frequently in winter compared to other seasons of the year. In addition, the frequency of the occurrence of seizures in the evening and afternoon was significantly higher than other parts of the day.

Key Words: 1) Febrile 2) Seizure 3) Seasonal Variation

This article is an abstract of Ms. Esma'ili Jazanabadi's thesis advised by Dr. Khoda Panahandeh and read by Dr. Vahid Harandi in partial fulfillment of a medical doctor's degree.

I) Assistant Professor and Fellowship of Pediatric Neurology. Rasoul-e-Akram Hospital. Niayesh St., Sattarkhan Ave., Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran. (*Corresponding Author)

II) Assistant Professor of Pediatrics. Rasoul-e-Akram Hospital. Niayesh St., Sattarkhan Ave., Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

III) General Practitioner.