

بررسی غلظت سرمی تروپونین I در بیماران مبتلا به تشنج غیرعارضه دار صرعی سالم از نظر قلبی

چکیده

زمینه و هدف: سندرم مرگ ناگهانی پس از تشنج(Sudden unexpected death after epilepsy= SUDEP)، یکی از عوارض ناگهانی و کشنده تشنج محسوب می‌شود. پیشنهاد شده است که این عارضه می‌تواند به علت آریتمی و آسیب عضله قلبی به دنبال تشنج اتفاق بیفتد. از سویی یکی از اختصاصی‌ترین شاخص‌های قلبی برای بررسی آسیب عضله قلبی، غلظت سرمی تروپونین I می‌باشد؛ از این‌رو، این مطالعه با هدف اندازه‌گیری و بررسی غلظت سرمی تروپونین I در بیماران مبتلا به تشنج غیرعارضه دار صرعی سالم از نظر قلبی انجام گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه مقاطعی - تحلیلی(analytical cross-sectional)، بیمار در محدوده سنی ۱۲-۶۵ سال مبتلا به تشنج غیرعارضه دار صرعی و فاقد هرگونه سابقه قلبی از مشکلات قلبی در طی ۶ ساعت ای ۱۰ روز سپری شده از یک حمله تشنج، وارد مطالعه شدند و مورد معاینات قلبی شامل الکتروکاردیوگرافی(Electrocardiogram=ECG)، اکوکاردیوگرافی و اندازه‌گیری غلظت سرمی تروپونین I قرار گرفتند. علاوه بر این، متغیرهایی همچون تعداد دفعات حمله صرع، سن آغاز حملات و مدت زمان گذشته از آخرین حمله به همراه متغیرهای دموگرافیک از بیماران ثبت گردید. در آنالیز داده‌ها از آزمون‌های Mann-Whitney U-test Independent T-test و correlation coefficient استفاده شد.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران ۲۱/۱۸(SD=۰/۳۷) سال و نسبت جنسی مرد به زن معادل ۲/۲۶ بود. میانگین تعداد ساعت گذشته از تشنج اخیر نیز(SD=۵۲/۹۷) ۵۴ ساعت بود. سطح تروپونین I در تمامی بیماران در حد طبیعی(کمتر از ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر) با میانگین(۰/۰۷۶(SD=۰/۰۱۵) نانوگرم در میلی‌لیتر) گزارش شد. در حالی که میان سطح سرمی تروپونین I و تعداد دفعات حملات تشنج همبستگی مستقیم معنی‌داری وجود داشت($P<0/001$, Spearman = ۰/۷۴۲).

نتیجه‌گیری: نتیجه مطالعه حاضر نشان می‌دهد که سطوح تروپونین I قلبی در افراد ۱۲ تا ۶۵ ساله با تشنج‌های صرعی غیرعارضه دار بدون سابقه بیماری‌ها و اختلالات قلبی به دنبال وقوع تشنج، در حد طبیعی بود، در حالی‌که سطح سرمی این پروتئین در افراد دارای تشنجات مکرر(>3 مرتبه) افزایش یافته بود. به نظر می‌رسد انجام مطالعاتی با مونیتورینگ دقیق قلبی و مغزی بیماران تشنجی در طی فازهای مختلف حمله تشنج با اندازه‌گیری‌های مکرر سطوح تروپونین I تا چندین روز پس از بروز تشنج می‌تواند کمک قابل توجهی به بررسی این ارتباط نماید.

کلیدواژه‌ها: ۱- تروپونین I ۲- صرع ۳- سندرم مرگ ناگهانی پس از تشنج(SUDEP) ۴- آسیب میوکارد

مقدمه

صرع‌ها گروهی از اختلالات هستند که با تشنج‌های عودکننده مشخص می‌شوند و از عل شایع بروز حملات از دست دادن هوشیاری هستند. میزان بروز صرع در جمعیت عادی حدوداً ۳٪ است.^(۱)

این مقاله خلاصه‌ای از پایان نامه خانم دکتر شیلا افشاریان در مقطع تخصص بیماریهای داخلی به راهنمایی خانم دکتر شکوفه حاج صادقی و مشاوره آقای دکتر مهدی مقوسی می‌باشد.

I) استادیار و متخصص بیماری‌های قلب و عروق، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران(*مؤلف مسؤول).

II) دستیار بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.

III) دانشجوی پزشکی، کمیته پژوهشی دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.

IV) استادیار و متخصص بیماری‌های مغز و اعصاب، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.

در طی این مدت می‌توان آسیب میوکارد را شناسایی کرد.^(۱۷)

از طرف دیگر، بالا بودن سطح تروپونین I بدون شواهد آسیب قلبی (اختلالات حرکت دیواره‌ها و سپتوم در اکوکاردیوگرافی) می‌تواند پیشنهاد دهنده منبعی دیگر غیر از عضله قلبی برای این شاخص باشد که ممکن است اختصاصیت آن را برای آسیب میوکارد زیر سوال ببرد.^(۱۸-۲۲)

آخرًا پژوهشگران در مطالعه‌ای نشان دادند که سطح سرمی تروپونین در بیماران مبتلا به بیماری‌های حاد نورولوژیک ممکن است افزایش یابد که بیانگر آسیب میوکارد می‌باشد.^(۲۳) در این مطالعه که بر روی ۴ بیمار که تحت جراحی مغز و اعصاب قرار گرفته بودند و تشنج به عنوان یکی از اولین تظاهرات بیماری‌شان بود، سطح سرمی تروپونین افزایش یافته بود.^(۲۴)

از آنجایی که تاکنون اکثر مطالعاتی که به بررسی ارتباط حملات صرعی با سطح سرمی تروپونین I پرداخته‌اند اغلب به صورت گزارش موردي و گزارش سری بوده‌اند، تاکنون نتایج کاملاً روشنی در این زمینه بدست نیامده است. از سوی دیگر، به نظر می‌رسد توجه به درگیری احتمالی قلبی در بیماران صرعی و کنترل آن می‌تواند به کاهش موارد مرگ ناگهانی پس از حمله منجر شود. از این‌رو، این مطالعه با هدف بررسی غلظت سرمی تروپونین I در بیماران مبتلا به تشنج غیر عارضه دار صرعی و سالم از نظر قلبی به انجام رسید.

روش بررسی

این مطالعه به روش مقطعی - تحلیلی (cross - sectional) (Analytical) و بر روی بیماران مصروع و سالم از نظر قلبی مراجعه کننده به اورژانس یا درمانگاه نورولوژی بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص) شهر تهران در سال ۱۳۸۵ انجام گرفت.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: تشخیص قطعی تشنج غیر عارضه دار صرعی، سالم بودن از نظر قلبی و سن ۱۲-۶۵ سال. از سوی دیگر مواردی همچون اختلالات پیشرونده مغزی، تشنج کاذب (Pseudo seizure)، عقب ماندگی

برخی از بیماران مبتلا به صرع ممکن است پس از حمله دچار مرگ ناگهانی غیر قابل انتظار شوند که تحت عنوان مرگ ناگهانی پس از تشنج (unexplained Sudden SUDEP=) (۲) epilepsy after death شناخته می‌شود.

تاکنون مطالعات مختلف عوامل خطر متفاوتی را برای این عارضه مطرح کرده‌اند که از آن جمله می‌توان به مواردی همچون داشتن سن پایین در زمان بروز حمله صرع، تشنج‌های توئینیک-کلونیک جنرا لیزه و صرع غیر قابل کنترل اشاره کرد.^(۲-۵)

پژوهش‌ها حاکی از آن است که SUDEP عامل مرگ ۱۸-۲٪ از بیماران مبتلا به صرع می‌باشد.^(۶) بروز این مشکل با افزایش شدت صرع بیشتر شده و به ۰-۵٪ در سال در بیماران دارای حملات صرعی راجعه می‌رسد.^(۷) علل احتمالی این عارضه می‌تواند شامل مواردی چون آریتمی قلبی، آپنه‌ی مرکزی و ادم ریوی با منشا عصبی باشد.^(۷-۱۱)

این آسیب به صورت نورولوژیک و در اثر اختلال عملکرد اتونوم در طی فرآیند تشنج بروز می‌یابد که می‌تواند منجر به حالت Postictal neurogenic stunned myocardium شود.^(۱۲)

مطالعه‌ای که بوسیله مانیتورینگ قلبی ۱۹ بیمار دارای صرع راجعه و به مدت ۱۸ ماه به انجام رسید، برایکاردی و حتی اپیزودهایی از آسیستول را در ۴ نفر از بیماران ثبت کرد.^(۱۳) وجود این شواهد بیانگر این نکته است که آریتمی قلبی و آسیستول می‌توانند به عنوان یکی از دلایل اصلی SUDEP مطرح باشند که امکان پیشگیری از مرگ‌های به دنبال تشنج را فراهم می‌آورند.^(۱۴)

مطالعات دیگری نیز تغییرات ایسکمیک نوار قلبی را در بیماران صرعی پس از حمله و نیز تغییرات پاتولوژیک مطرح کننده آسیب میوکارد را نشان دادند که می‌تواند مرتبط با SUDEP باشد.^(۱۵-۱۰) بنابراین به نظر می‌رسد بررسی قلبی در بیماران تشنجی می‌تواند افراد مستعد را در طی تشنج‌های متعدد، شناسایی و از این عارضه کشنده جلوگیری کند.

از سویی، یکی از اختصاصی‌ترین شاخص‌های قلبی برای بررسی آسیب عضله قلبی، غلظت سرمی تروپونین I می‌باشد. سطح سرمی این شاخص ۶ ساعت پس از آسیب میوکارد بالا رفته و تا ۱۰ روز باقی می‌ماند که

پژوهشگران محفوظ بوده و محققین در تمامی مراحل این مطالعه به اصول عهدنامه هلسينکی پایبند بودند.

یافته ها

در این مطالعه ۴۹ بیمار مبتلا به تشنج غیر عارضه دار صرعی و سالم از نظر قلبی مورد بررسی قرار گرفتند. از این تعداد ۳۴ نفر (۶۹٪)، مرد و ۱۵ نفر (۳۰٪)، زن بودند. میانگین سنی بیماران مورد مطالعه، $8/37$ (SD=۸/۱۸) سال بود که در محدوده سنی ۱۵-۶۲ سال قرار داشتند. متغیرهای دموگرافیک و اصلی بیماران در جدول شماره ۱ آورده شده است. همانگونه که مشاهده می شود، میانگین مدت زمان گذشته از آخرین حمله صرعی در بیماران، $5/4$ (SD=۵/۹۷) ساعت بود و در محدوده $2-21$ ساعت قرار داشت. میانگین تعداد دفعات حمله نیز، $3/0/9$ (SD=۳/۰/۹) بار در بیماران مورد مطالعه بود؛ ضمن آنکه در ۱۷ نفر (۳۴٪) از افراد، حملات تشنج متعدد (بیش از ۳ بار) و در ۲۲ نفر (۴۵٪)، حملات کمتر از ۳ بار رخ داده بود. میانگین سنی شروع حملات نیز در بیماران مورد مطالعه، $10/83$ (SD=۱۰/۲۷) سال گزارش شد.

جدول شماره ۱- متغیرهای دموگرافیک و اصلی در بیماران مبتلا به تشنج غیر عارضه دار صرعی و سالم از نظر قلبی مورد بررسی

		متغیر
۲۱/۱۸ (SD=۸/۳۷)	سن (سال)	میانگین (SD)
۶۹/۴	مرد	توزیع جنسی (%)
۳۰/۶	زن	
۵/۴ (SD=۵/۹۷)	مدت زمان سپری شده از آخرین حمله تشنج (ساعت)	میانگین (SD)
۳/۰/۹ (SD=۳/۰/۹)	تعداد حملات تشنج (بار)	میانگین (SD)
۱۰/۸۳ (SD=۱۰/۲۷)	سن آغاز حملات تشنج (سال)	میانگین (SD)
۰/۰/۱۵ (SD=۰/۰/۲۶)	سطح سرمی تروپونین I (ng/ml)	میانگین (SD)

میانگین سطح سرمی تروپونین I نیز در بیماران مبتلا به تشنج غیر عارضه دار صرعی و سالم از نظر قلبی مورد

شدید ذهنی، حاملگی، هرگونه سابقه اختلال قلبی، سابقه تشنج-های غیرصرعی و هرگونه دستکاری جراحی قبلی برای درمان تشنج، منجر به خروج فرد از مطالعه می گردید.

همچنین نمونه گیری به روشن غیر احتمالی آسان (Convenience) انجام گرفت. برای این منظور از بیماران مصروفی که به اورژانس یا درمانگاه نورولوژی بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) به علت عود تشنج در ۶ ساعت الی ۱۰ روز قبل مراجعه کرده بودند، پس از پایدار شدن وضعیت جسمانی، شرح حال تشنج و مشکلات قبلی قلبی گرفته می شد. سپس برای کلیه بیماران الکتروکاردیوگرافی انجام می شد و افرادی که تشنج غیر عارضه دار داشتند و از نظر قلبی نیز هیچگونه مشکلی نداشتند، مورد مطالعه قرار می گرفتند که در نهایت ۴۹ بیمار وارد مطالعه شدند. یک نمونه سرمی به میزان ۲ میلی لیتر از بیمار گرفته می شد و در یک آزمایشگاه تخصصی، غلظت سرمی تروپونین I اندازه گیری می گردید. ضمناً افرادی که میزان تروپونین I سرمی شان بیشتر از $1/0.0$ نانوگرم در میلی لیتر گزارش می شد، مورد بررسی قلبی با اکوکاردیوگرافی، تست ورزش و آنژیوگرافی عروق قلبی قرار می گرفتند تا از نظر وجود مشکلات قلبی بطور کامل بررسی شوند.

علاوه بر تعیین غلظت سرمی تروپونین I، متغیرهای دیگری نیز همچون سن و جنس، مدت زمان سپری شده از آخرین حمله تشنج، تعداد دفعات تشنج و سن آغاز حملات تشنج هر یک از بیماران در فرمهای جمع آوری اطلاعات ثبت می گردید.

لازم به ذکر است که به منظور جلوگیری از بروز خطأ، تمامی نمونه ها جهت تعیین سطح سرمی تروپونین به یک مرکز آزمایشگاهی ارسال می شدند.

در نهایت کلیه اطلاعات به کمک نرم افزار آماری SPSS (version 13) تحت آنالیز آماری قرار گرفتند. در آنالیز توصیفی از شاخص های مرکزی درصد فراوانی و میانگین و شاخص پراکندگی انحراف معیار (deviation standard= SD) استفاده شد. همچنین در آنالیز تحلیلی داده ها از آزمون های آماری Mann-Whitney U-test، Independent T-test و Correlation بهره گرفته شد.

در مقایسه و تحلیل داده ها، سطح معنی داری معادل ۹۵٪ در نظر گرفته شد. ضمناً اطلاعات افراد مورد بررسی نزد

تشنج با سطح سرمی تروپونین I ارتباط آماری معنی داری بدست نیامد ($P=0.770$).

بحث

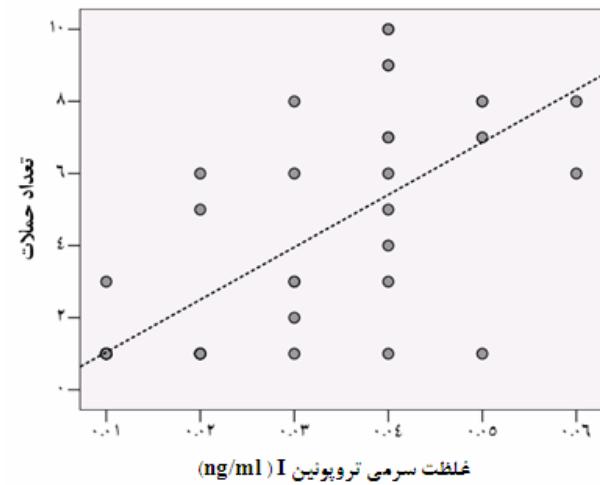
مطالعه حاضر به بررسی سطح سرمی تروپونین I در بیماران مبتلا به تشنج غیر عارضه دار صرعی و سالم از نظر قلبی پرداخته است. هرچند در این مطالعه سطوح سرمی تروپونین I در تمامی موارد مورد بررسی در محدوده نرمال قرار داشت، ولی ارتباط آماری معنی داری بین این غلظت با تعداد دفعات حملات تشنج صرعی و نیز سن شروع حملات در این بیماران بدست آمد؛ بدین صورت که هر چه تعداد دفعات حملات بیشتر و سن شروع آن کمتر بود، سطح سرمی تروپونین I قلبی نیز افزایش می یافتد. این یافته ها در مجموع بیانگر وجود ارتباط احتمالی بین حملات صرع با درگیری قلبی در این بیماران می باشد.

تاکنون مطالعات اندکی در این زمینه به انجام رسیده است.

براساس نتایج مطالعات محققان دانشگاه Aarhus دانمارک،^(۲۴) تشنج های صرعی می توانند باعث ایسکمی کانونی میوکارد شوند؛ که این حالت خود می تواند پاتوفیزیولوژی زمینه برای مرگ ناگهانی بدون توجیه در بیماران تشنجی (SUDEP) باشد. در این مطالعه ۱۷ بیمار که بطور همزمان تحت مونیتورینگ با الکتروآنسفالوگرافی (Electroencephalogram=EEG)، ویدئو و هولتر مونیتورینگ بودند، در عرض ۱ دقیقه بعد از حمله تشنج تکنیسیم $^{99m}\text{TcO}_9$ تزریقی دریافت کردند؛ به این ترتیب، اسکن های سینتی گرافی میوکاردیال در طی حمله تشنج از این بیماران بعمل آمد. در مقایسه با اسکن های میوکارد در حالت پایه، از بین ۱۷ بیمار، ۲ نفر (۵۱ و ۵۷ ساله) ضایعات کانونی جریانی در نواحی قدامی و انتروسپیتال قلب داشتند. هر ۲ بیمار نشانه های واضحی از ایسکمی میوکارد در مونیتورینگ هولتر در طی تشنج داشتند. محل شروع تشنج به نظر تاثیری در پیش بینی وقوع ایسکمی نداشت. هیچ کدام از این بیماران بیماری زمینه ای قلبی نداشتند و تست های استرس، treadmill و آنژیوگرافی قلبی در هر دوی این بیماران طبیعی بودند. محققان معتقدند که این پژوهش اولین مطالعه به روش توموگرافی کامپیوتری با تشعشع فوتون منفرد یا (Single photon emission computed

بررسی در این مطالعه ($SD=0.026$) / ۰.۰۱۵ نانوگرم در میلی لیتر بدست آمد که در محدوده ۰.۱-۰.۰۶ نانوگرم در میلی لیتر قرار داشت. بنابراین سطح سرمی تروپونین I در تمامی افراد در این مطالعه در محدوده نرمال گزارش شد.

آنالیز تحلیلی داده ها نشان می دهد که میان سطح سرمی تروپونین I و تعداد دفعات حملات تشنج همبستگی مستقیم معنی داری وجود داشت ($P<0.001$) که ضریب همبستگی اسپیرمن آن معادل ۰.۷۴۳ بود؛ به عبارتی هر چه تعداد دفعات حمله بیشتر باشد، غلظت سرمی تروپونین I نیز بیشتر می شود (نمودار شماره ۱). بررسی کیفی تعداد دفعات حمله نیز نشان می دهد در افرادی که تشنج های مکرر (بیش از ۳ بار) داشته اند در مقایسه با بیمارانی که تعداد حملات آنها حداقل ۳ مرتبه بوده است، غلظت سرمی تروپونین I به طور معنی داری بیشتر بود [$SD=0.041$] / ۰.۰۱۱ نانوگرم در میلی لیتر در برابر [۰.۰۱۸] / ۰.۰۱۱ نانوگرم در میلی لیتر. $[P<0.001]$.



نمودار شماره ۱- همبستگی آماری معنی دار بین غلظت سرمی تروپونین I و تعداد دفعات حملات تشنج صرعی ($r^{\text{Spearman}}=0.743$) $[P<0.001]$.

همچنین همبستگی آماری معنی دار و معکوسی بین سن شروع حملات تشنج با سطح سرمی تروپونین I وجود داشت ($P=0.004$) که ضریب همبستگی اسپیرمن آن معادل ۰.۴۲۲ بود؛ بدین صورت که هر چه حملات تشنج از سن پایین تری آغاز شده باشند، غلظت سرمی تروپونین I بیشتر می باشد. این در حالی است که بین مدت زمان گذشته از آخرین حمله

آنوریسم شریان ارتباطی قدامی چپ در ۸ سال قبل بود که پس آن دچار تشنج های مکرر، هیپوتیروئیدیسم و میگرن گاهگاهی شده بود. این بیمار به دنبال تصادف در حالت بدون حس به اورژانس آورده شده بود. قبل از مراجعته به اورژانس دچار ۲ بار تشنج تونیک - کلونیک شده و با بنزو دیازپین داخل وریدی کنترل شده بود. در روز دوم بستره دچار افزایش سطح تروپونین I شده بود و مناطق چند کانونه هیپوکینتیک در بطن چپ در اکوکاردیوگرافی دیده شد که در روز چهارم بستره تمامی این علائم و نیز کاهش خونرسانی جداری قلب برطرف شدند. در نهایت نویسندها مقاله Neurogenic stunned myocardium به دنبال تشنج می تواند به علت آزاد شدن کاتکول آمین ها و افزایش فعالیت مرکزی سمپاتیکی در طی حملات تشنج باشد.^(۲۶)

از دیگر شواهد مطرح کننده ارتباط بین تشنج صرعی با آسیب قلبی می توان به کالبد شکافی قلبی بعد از مرگ در افراد جوان مبتلا به تشنج های صرعی که از نظر بالینی مشکل دیگری نداشتند، اشاره کرد؛ که کانون های متعدد فیروز اطراف عروقی و بینایینی به همراه آتروفی فیبریل های عضلانی در غیاب بیماری شریان کرونری را نشان داده است.^{(۲۷) (۲۸)} بعلاوه، واکوئولیزاسیون میوسیت های بطنی و سپتال قلب به صورت چند کانونه که یک شکل بالقوه برگشت پذیر از آسیب میوکارد است، در بیماران با تشنج که دچار مرگ ناگهانی بدون توجیه شده اند، دیده شده است.^(۱۶)

مکانیسم احتمالی مرگ ناگهانی بدون توجیه در تشنج های صرعی (SUDEP)، آریتمی قلبی می باشد که توسط آسیب میوکارد، عدم تعادل نموی، عوارض آریتموژن داروهای ضد صرع یا ترکیبی از اشکالات ژنتیکی منجر به صرع و آریتمی ایجاد شده است.^(۲۹)

موارد دیگری از افزایش سطوح سرمی تروپونین I قلبی در بیماری های دیگر نیز گزارش شده است. تروپونین I قلبی می تواند در بد خیمی با آمیلوئیدوز قلبی،^(۳۰) فئوکروموسیتو ما،^(۳۱) سندروم کارسینوئید،^(۳۲) تشنج های جنرا لیزه،^(۳۳) سکته مغزی، شوک یا آمبولی حجمی ریوی^(۳۴) مثبت باشد.

نتایج مطالعه حاضر برخلاف مطالعاتی است که افزایش قابل توجه در مقادیر تروپونین I قلبی را در بیماران صرعی

= SPECT tomography است که ایسکمی قلبی در ارتباط با تشنج را مشخص کرده است.^(۲۴)

Greene-Chandos و همکاران^(۱۲) نتایج مطالعه ای را ارائه کردند که در آن بطور گذشته نگر میزان تروپونین I را در ۸۶ کودک که به علت تشنج های صرعی در بیمارستان بستری شده و هیچ سابقه ای از بیماری قلبی نداشتند، مورد بررسی قرار داده بودند. در ۱۷ بیمار (۱۹٪) از این ۸۶ کودک، مقادیر تروپونین بیشتر از ۲/۱ نانوگرم در میلی لیتر گزارش شد. سن، جنس، کانون تشنجی، داروهای مصرفی ضد تشنج، تعداد تشنج های قبل از خونگیری، وجود تشنج استاتوس، میزان فشار خون، ضربان قلب و درجه حرارت بدن در هنگام خونگیری در دو گروه تروپونین بیشتر از ۲/۱ نانوگرم در میلی لیتر و تروپونین کمتر یا مساوی ۲/۱ نانوگرم در میلی لیتر) تفاوتی نداشتند. Greene-Chandos و همکارانش بر اساس این مطالعه پیشنهاد کردند که تروپونین I می تواند به عنوان یک نشانگر برای خطر SUDEP مفید باشد.^(۱۲)

برای ارزیابی آسیب میوکارد در طی تشنج، Woodruff و همکاران^(۲۵) غلظت تروپونین T (cTnT) و تروپونین I (cTnI) قلبی را در ۱۱ بیمار قبل و بعد از تشنج حین مونیتورینگ اندازه گیری کردند. در این مطالعه افزایشی در میزان cTnT دیده نشد، اما افزایش cTnI قبل از تشنج مشاهده گردید. محققان این طرح تحقیقاتی نتیجه گیری کردند که اولاً، آسیب قلبی در طی تشنج های غیر عارضه دار رخ نمی دهد و ثانیاً، در بیماران با افزایش تروپونین بعد از تشنج باید در جستجوی یک بیماری قلبی زمینه ای باشیم.^(۲۵)

Chin و همکارانش^(۲۶) نیز در سال ۲۰۰۵ مورد بررسی را معرفی کردند. از این ۲ مورد، یکی مردی ۶۱ ساله با سابقه خونریزی مغزی در سمت راست به علت ترومبا به سر در سن ۵۱ سالگی و بدون سابقه قبلی از بیماری قلبی بود که دچار تشنج جنرا لیزه تونیک - کلونیک به دنبال کاهش سطح هوشیاری و پارزی بازوی چپ شده بود. افزایش سطوح سرمی تروپونین I به همراه هیپوکینزی جداری در بطن چپ در اکوکاردیوگرافی در روز اول پس از تشنج دیده شد. تمامی این اختلالات و نیز کاهش خونرسانی جداری بطن چپ نیز در روز ۶ پس از تشنج دوباره به مقادیر طبیعی برگشتند. مورد دوم یک خانم ۵۰ ساله با سابقه ترمیم پارگی

قلبی در این بیماران می باشند. به نظر می رسد انجام مطالعاتی با مونیتورینگ دقیق قلبی و مغزی بیماران تشنجی در طی یک فاز preictal – ictal – postictal با اندازه گیری های مکرر سطوح تروپونین I تا چندین روز پس از بروز تشنج می تواند کمک قابل توجهی به بررسی این ارتباط نماید، تا در صورت اثبات قوی تر ارتباط بین تشنج های صرعی و آسیب SUDEP، با کنترل آن از عوارض جبران ناپذیری چون قلبی، با این بیماران جلوگیری کرد.

فهرست منابع

۱- گرینبرگ د، امینف م، سیمون رپ. نوروولوژی بالینی امینف. مترجم: سیدیان م، خسروی خ. ویراست پنجم، ۲۰۰۲. تهران، تیمورزاده، چاپ اول، ۱۳۸۲؛ صفحه: ۲۶۶.

2- Annegers JF, Coan SP. SUDEP: overview of definitions and review of incidence data. Seizure 1999; 8: 347-52.

3- Leestma JE, Walczak T, Hughes JR, Kalelkar MB, Teas SS. A prospective study on sudden unexpected death in epilepsy. Ann Neurol 1989;26(2):195-203.

4- Nilsson L, Farahmand BY, Persson PG, Thiblin I, Tomson T. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. Lancet 1999; 353: 888-93.

5- Walczak TS, Leppik IE, D'Amelio M, Rarick J, So E, Ahman P, et al. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. Neurology 2001; 56(4): 519-25.

6- Ficker DM. Sudden unexplained death and injury in epilepsy. Epilepsia 2000; 41 Suppl 2: S7.

7- Terrence CF, Rao GR, Perper JA. Neurogenic pulmonary edema in unexpected, unexplained death of epileptic patients. Ann Neurol 1981; 9(5): 458-64.

8- Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. Neurology 1992; 42(9): 1727-32.

9- Langan Y, Nashef L, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: a series of witnessed deaths. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68(2): 211-13.

10- Nei M, Ho RT, Sperling MR. EKG abnormalities during partial seizures in refractory epilepsy. Epilepsia 2000; 41: 542-8.

نشان می دهد؛ هر چند در مطالعه حاضر نیز ارتباط آماری معنی داری بین سطح سرمی این پروتئین با تعداد دفعات حمله دیده شد. البته تعدادی از این مطالعات در حد گزارش موردی بوده و اکثرآ بر روی نمونه هایی با حجم نمونه پایین انجام شده اند. به طور مثال در مطالعه ای که توسط Brobbey و همکارش^(۲۲) در سال ۲۰۰۴ انجام گرفت، سطوح بالای تروپونین I در ۲ بیمار به دنبال صرع گراندماں گزارش شد که مقادیری در حد ۵/۵ و ۶/۳ نانوگرم در میلی لیتر داشتند. البته مورد دیگری که در اکثر این مطالعات نادیده گرفته شده است، سن بیماران بوده است که در مطالعه حاضر لاحاظ شده است.

همچنین در مطالعه حاضر بیماران با تشنج های غیر عارضه دار صرعی انتخاب شدند که دارای دوره های کوتاه مدت تشنج بودند. شاید عدم افزایش شاخص قلبی که در مطالعه مشهود است، به علت کوتاهی مدت تشنج بوده و در تشنج های طولانی مدت این افزایش دیده شود.^(۲۳)

از سوی دیگر در بعضی مطالعات افزایش مقادیر سرمی تروپونین I قلبی قبل از بروز تشنج گزارش شده است که بعد از تشنج به میزان طبیعی برگشته است.^(۲۴) در مطالعه حاضر اندازه گیری این شاخص در زمان قبل از تشنج به دلیل محدودیت های مالی و اخلاقی انجام نشده است ولی با توجه به این که در صورت وجود آسیب قلبی در طی حملات حاد تشنج افزایش مقادیر TnI در حدود ۶ ساعت پس از آسیب رخ داده و تا ۱۰ روز می تواند بالا باقی بماند و از طرف دیگر تمامی نمونه های وارد شده در مطالعه حاضر در این فاصله زمانی بعد از تشنج قرار داشتند، می توان احتمال بروز هر گونه آسیب قلبی در این بیماران را رد کرد.

نتیجه گیری

کسب نتایج ضد و نقیض در زمینه ارتباط سطح سرمی تروپونین I با حملات صرع، لزوم انجام پژوهش های بیشتر در این زمینه را می رساند. علی رغم آنکه در مطالعه حاضر سطوح سرمی تروپونین I در تمامی موارد بروزی در محدوده نرمال قرار داشت؛ ولی نشان داده شد که هر چه تعداد دفعات حملات بیشتر باشد، سطح سرمی تروپونین I قلبی نیز افزایش می یابد که این یافته ها در مجموع می توانند بیانگر وجود ارتباط احتمالی بین حملات صرع با درگیری

- 23- Dixit S, Castle M, Velu RP, Swisher L, Hodge C, Jaffe AS. Cardiac involvement in patients with acute neurologic disease: confirmation with cardiac troponin I. Arch Intern Med 2000; 160(20): 3153-8.
- 24- Dam M, Tigaran S, Rasmussen K, Rehling M, Molgaard H. Sudden unexpected death in epilepsy regional myocardial blood flow during seizure. Program and abstracts of the 53rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology; 2001 May 5-11; Philadelphia, Pennsylvania: Neurology; 2001; 56(Suppl.3): A233. Abstract S32. 002.
- 25- Woodruff BK, Britton JW, Tigaran S, Cascino GD, Burritt MF, McConnell JP, et al. Cardiac troponin levels following monitored epileptic seizures. Nuerology 2003; 60: 1690-2.
- 26- Chin PS, Branch KR, Becker KJ. Postictal neurogenic stunned myocardium. Neurology 2005; 64: 1977-8.
- 27- Falconer B, Rajs J. Post-mortem findings of cardiac lesions in epileptics: a preliminary report. Forensic Sci 1976; 8: 63-71.
- 28- Ptacek LJ. Channelopathies: ion channel disorders of muscle as a paradigm for paroxysmal disorders of the nervous system. Neuromuscul Disord 1997; 7: 250-5.
- 29- Zabernigg A, Schranzhofer R, Kreczy A, Gatteringer K. Continuously elevated cardiac troponin I in two patients with multiple myeloma and fatal cardiac amyloidosis. Ann Oncol 2003; 14: 1791.
- 30- Casazza F, Capozi A, Conconi B, Schiaffino E. Acute myocardial damage from a pheochromocytoma. Ital Heart J 2000; 1(Suppl.5): 686-9.
- 31- Meijer WG, Swaanenburg JC, van Veldhuisen D, Kema IP, Willemse PH, de Vries EG. Troponin I, troponin T, and creatinin kinase-MB mass in patients with the carcinoid syndrome with and without heart failure. Clin Chem 1999; 45: 2296-7.
- 32- Brobbey A, Ravakhah K. Elevated serum cardiac troponin I level in a patient after a grand mall seizure and with no evidence of cardiac disease. Am J Med Sci 2004; 328: 189-91.
- 33- Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. Ann Intern Med 2005; 142: 786-91.
- 34- Zijlmans M, Flanagan D, Gotman J. Heart rate changes and ECG abnormalities during epileptic seizures: prevalence and definition of an objective clinical sign. Epilepsia 2003; 43: 847-54.
- 11- So EL, Sam MC, Lagerlund TL. Postictal central apnea as a cause of SUDEP: evidence from near-SUDEP incident. Epilepsia 2000; 41(11): 1494-7.
- 12- Greene-Chandos DL, Hirsch R. Pediatric epilepsy patients without cardiac history show elevated troponin I levels. Program and abstracts of the 53rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology; 2001 May 5-11; Philadelphia, Pennsylvania: Neurology; 2001; 56(Suppl.3): A233. Abstract S32. 001.
- 13- Rugg-Gunn FJ, Simister RJ, Squirrell M, Holdright DR, Duncan JS. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. Lancet 2004; 364: 2212-9.
- 14- Hirsch LJ, Hauser WA. Can sudden unexplained death in epilepsy be prevented? Lancet 2004; 364: 2157-8.
- 15- Tigaran S, Molgaard H, McClelland R, Dam M, Jaffe AS. Evidence of cardiac ischemia during seizure in drug refractory epilepsy patients. Neurology 2003; 60(3): 492-5.
- 16- Natelson BH, Suarez RV, Terrence CF, Turizo R. Patients with epilepsy who die suddenly have cardiac disease. Arch Neurol 1998; 55(6): 857-60.
- 17- Jaffe AS, World Health Organization. The European Society of Cardiology, The American College of Cardiology. New standard for the diagnosis of acute myocardial infarction. Cardiol Rev 2001; 9: 318-22.
- 18- Lindahl B, Venge P, Wallentin L, for the FRISC Study Group. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. Circulation 1996; 93: 1651.
- 19- Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. N Engl J Med 2000; 343(16): 1139-47.
- 20- Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndrome. N Engl J Med 1996; 335(18): 1342-9.
- 21- James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. J Am Coll Cardiol 2003; 41(6): 916-24.
- 22- Kontos MC, Shah R, Fritz LM, Anderson FP, Tatum JL, Ornato JP. Implication of different cardiac troponin I levels for clinical outcomes and prognosis of acute chest pain patients. J Am Coll Cardiol 2004; 43(6): 958-65.

Evaluation of the Level of Serum Cardiac Troponin I (cTnI) in Non-Cardiac Uncomplicated Epileptic Patients

/ // ///
 * ***Sh. Hajsadeghi, MD*** ***Sh.Afsharian,MD*** ***S.M. Fereshtehnejad***
 IV
M.Moghaddasi,MD

Abstract

Background & Aim: Sudden Unexpected Death after Epilepsy (SUDEP) is one of potentially lethal side effects of the seizures. Cardiac arrhythmia and myocardial damage have been postulated as underlying causes. On the other hand, serum cardiac troponin I (cTnI) level is one of the most specific cardiac markers for myocardial damage. Therefore, the aim of the present study was to evaluate the level of troponin I in non-cardiac uncomplicated epileptic patients.

Patients and Method: This analytical cross-sectional study covered forty-nine 12-65-year-old patients with a history of uncomplicated epileptic seizures and no previous history of cardiac problems following an episode of ictal attack during recent 6 hours to 10 days. The subjects underwent cardiac evaluations including ECG, echocardiography, and serum cTnI level measurement. The number of seizures, the age at the onset of seizures, and the time past the last seizure were recorded as well as demographic variables.

Results: The mean age of the patients was 21.18(SD=8.37) with the male/female ratio of 2.26. The mean of hours past the recent seizure episode was 54(SD=52.97) hours. Serum cTnI values were reported as normal in all the patients with the mean of 0.026(SD=0.015) ng/ml. However, a significant correlation was found between the level of cTnI and the number of seizures ($r_{Spearman}=0.743$, $P<0.001$).

Conclusion: Our study showed normal values of serum cTnI following an episode of epileptic seizure attack in 12-65-year-old patients with uncomplicated epileptic seizures and no history of previous cardiac problems. However, the level of cTnI was increased in patients with frequent episodes (>3) of epileptic seizures. An experimental model may be suggested to clarify the correlation between serum cTnI levels and ictal states in uncomplicated epileptic seizures.

Key Words: 1) Troponin I 2) Epilepsy
 3) Sudden Unexpected Death after Epilepsy (SUDEP) 4) Myocardial Damage

This article is an abstract of Ms. Afsharian's thesis advised by Dr. Hajsadeghi and read by Dr. Moghaddasi in partial fulfillment of a medical doctor's degree in internal medicine.

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

II) Resident of Internal Medicine. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran

III) Medical Student. Member of Students' Research Committee. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

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