

## تعیین ارتباط سطح روی مایع مغزی- نخاعی با انواع تب تشنج

دکتر مهرداد میرزازرحیمی<sup>۱</sup>، دکتر محمد مازنی<sup>۲</sup>، حکیمه سعادت<sup>۳\*</sup>، دکتر آیدین بینازاده<sup>۴</sup>، دکتر افسانه انتشاری<sup>۵</sup>

تاریخ دریافت: ۲۳ خرداد ۱۳۹۰ تاریخ پذیرش: ۵ مرداد ۱۳۹۰

## چکیده

**پیش زمینه و هدف:** تب تشنج شایع‌ترین علل بستری شدن کودکان در بیمارستان می‌باشد. اتیولوژی آن دقیقاً مشخص نیست اما چندین ماکتور مانند عوامل ژنتیکی و تغییر در سطوح نوروترانسمیترها و عناصر کمیاب به عنوان پاتوژن این بیماری مطرح می‌باشد. این مطالعه جهت بررسی سطح روی مایع مغزی- نخاعی (CSF) در کودکان با نوع تب تشنج انجام شده است.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه، یک مطالعه توصیفی - تحلیلی می‌باشد که از شهریور ۱۳۸۷ تا مهر ماه ۱۳۸۸ بر روی ۲۶ بیمار (۶ ماه تا ۶ ساله) با تب و تشنج که اندیکاسیون انجام LP داشتند، انجام شد. بعد از جمع‌آوری نمونه‌ها سطح روی CSF (مایع مغزی- نخاعی) را با روش اسپکتروفتومتری جذب اتمی تعیین کردیم. داده‌ها جمع‌آوری شده با استفاده از آنالیز آماری سطح روی CSF را از نظر نوع تشنج و جنس کودکان مقایسه کردیم.

**یافته‌ها:** میانگین سطح روی مایع CSF به تفکیک نوع تب تشنج در موارد ساده و پیچیده به ترتیب  $۱/۵۶۵۵ \pm ۰/۱۰۸۱$  و  $۱/۵۷۵۵ \pm ۰/۲۳۳۹$  میکروگرم بر دسی‌لیتر بود که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P=۰/۰۱$ ). تفاوت معنی‌داری بین سطح روی مایع CSF از نظر جنس بیماران نبود ( $P=۰/۱۹$ ). **بحث و نتیجه‌گیری:** این یافته‌ها نشان دادند که سطح روی مایع CSF در بیماران با تب تشنج ساده بیشتر از سطح آن در بیماران با تب تشنج پیچیده است و غلظت روی مایع CSF بین دخترها و پسرها تفاوت معنی‌داری ندارد.

**کلید واژه‌ها:** تب تشنج ساده، تب تشنج پیچیده، مایع مغزی- نخاعی، روی

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و دوم، شماره چهارم، ص ۳۶۳-۳۵۹، مهر و آبان ۱۳۹۰

آدرس مکاتبه: اردبیل، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، گروه فیزیولوژی

Email: hsadat54@yahoo.com

## مقدمه

و مایع مغزی- نخاع (CSF) به‌عنوان پاتوژن بیماری تشنج ناشی از تب مطرح می‌باشد. از میان این عناصر می‌توان به عنصر روی اشاره کرد (۱). روی یکی از مهم‌ترین مواد معدنی در بدن بوده و عمل مهمی را می‌تواند در بدن انجام دهد. یک کوفاکتور مهم برای سنتز تعدادی از آنزیم‌های ضروری بدن می‌باشد همچنین روی نقش حیاتی در رشد نرمال تشکیلات سلولی و اعمال بیولوژیکی زیادی شامل سنتز پروتئین و متابولیسم اسیدهای نوکلئیک بازی می‌کند (۲). مطالعه دیگری اثرات تراژوژنیکی

تشنج ناشی از تب شایع‌ترین فرم تشنج در طول دوران کودکی است و یکی از شایع‌ترین علل بستری شدن کودکان ۵ ماه تا ۶ سال در بخش‌های کودکان می‌باشد که در آمار کشورهای خارجی شیوع ۳-۴ درصد گزارش شده است. تشنج ناشی از تب علت و پاتوژن مشخصی ندارد. مکانیسم ایجاد تب و تشنج هنوز ناشناخته است. ثابت شده است، ژنتیک نقش مهمی به عنوان عامل زمینه ساز در این نوع تشنج دارد. تئوری‌های مختلفی در مورد نقش نورورانس میتراها و عناصر کمیاب در سرم

<sup>۱</sup> استاد یار گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

<sup>۲</sup> استادیار بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

<sup>۳</sup> کارشناس ارشد فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل (نویسنده مسئول)

<sup>۴</sup> پزشک عمومی

<sup>۵</sup> متخصص داخلی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

جذب اتمی شعله‌ای با استفاده از مدل Specter AA-220 شرکت واریان انجام شد.

اطلاعات بدست آمده از سطح روی در مایع مغزی نخاعی به تفکیک نوع تشنج و جنسیت بیماران جدا و دسته‌بندی شدند. داده‌های جمع‌آوری شده با نرم افزار spss و استفاده از آزمون U Mann-Whitney آنالیز شدند و  $P < 0/05$  به عنوان سطح آماری معنی‌دار در نظر گرفته شده است. داده‌ها به صورت  $mean \pm SD$  بیان شده است. مهم‌ترین نکته اخلاقی در این مطالعه توجه به این نکته بود که هیچ کودکی که اندیکاسیون LP نداشت به هیچ عنوان صرفاً جهت مطالعه LP نشد. به همین خاطر نتوانستیم گروه کنترل برای مطالعه خود انتخاب کنیم. در ضمن از والدین بیماران جهت برداشت نمونه رضایت کسب شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه از ۲۶ بیمار دارای تب و تشنج ۱۷ مورد (۶۵ درصد) پسر و ۹ مورد (۳۵ درصد) دختر بودند. از این بیماران ۲۱ مورد (۸۱ درصد) با تب تشنج از نوع ساده و ۵ مورد (۱۹ درصد) با تب تشنج از نوع پیچیده بستری شده بودند.

در حدود ۱۵ درصد از بیماران مبتلا به تب تشنج سن بالای ۲ سال و حدود ۱۱/۵ درصد سن ۶ ماه تا ۹ ماه و اکثریت بیماران یعنی حدود ۷۴ درصد موارد سن بین ۶ ماه تا ۲ سال را داشتند.

میانگین سطح روی در مایع CSF بیماران تب تشنجی در این مطالعه  $2/056 \pm 0/5572$  میکروگرم بر دسی‌لیتر اندازه‌گیری شد که میانگین سطح روی در تب تشنج نوع ساده  $2/1081 \pm 0/5655$  و در نوع پیچیده  $1/575 \pm 0/2339$  میکروگرم بر دسی‌لیتر بود (جدول ۱).

میانگین روی در مایع CSF بیماران پسر با تب تشنج  $1/8284 \pm 0/4090$  و در بیماران دختر  $2/0994 \pm 0/6120$  میکروگرم بر دسی‌لیتر بود (جدول ۲).

کمبود روی را در موش‌های صحرایی بیشتر در سیستم عصبی مرکزی می‌داند (۳). عنصر روی برای رشد نرمال مغز ضروری می‌باشد. سطوح روی در سرم و CSF بیماران با تب تشنج کاهش می‌یابد (۴-۶). از طرفی نشان داده شده است، روی تنظیم‌کننده فعالیت آنزیم گلوتامیک اسید دکربوکس یلاز است. آنزیم فوق در سنتز گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) که از نوروترانسمیترهای مهاری در مغز است، نقش به سزایی دارد همچنین کاهش GABA در مایع مغزی - نخاعی کودکان مبتلا به تشنج ناشی از تب نیز نشان داده شده است (۷). در مطالعه دیگری غلظت روی مایع مغزی - نخاعی در کودکان دارای تب تشنج با گروه کنترل مقایسه گردیده است، نتایج مطالعه مذکور نشان داده است که غلظت روی مایع مغزی - نخاعی در کودکان تب تشنجی  $46/28 \pm 7/46$  میکروگرم در لیتر) در مقایسه با گروه کنترل  $111/28 \pm 19/11$  میکروگرم در لیتر) به‌طور معنی‌دار پایین می‌باشد (۸). همچنین ریسک پیشرفت صرع بعد از تب تشنج ساده پایین‌تر از تب تشنج پیچیده می‌باشد (۹). به همین خاطر ارائه راهکارهای مناسب جهت پیشگیری و درمان تشنج پیچیده نسبت به تشنج ساده در اولویت می‌باشد. مطالعه اخیر طرح‌ریزی گردید تا غلظت روی مایع مغزی - نخاعی در انواع تب تشنج (تب تشنج ساده با پیچیده) بررسی و مقایسه شود چون در مطالعات دیگر کم‌تر به تفاوت روی در مایع مغزی - نخاعی در انواع تشنج پرداخته است.

### مواد و روش کار

نوع مطالعه توصیفی - تحلیلی می‌باشد که از شهریور ماه ۱۳۸۷ تا مهرماه ۱۳۸۸ در بیمارستان بوعلی اردبیل انجام شد. در این مطالعه کودکانی (۶ ماه تا ۶ سال) که با بیماری تب تشنج بستری شده و اندیکاسیون LP داشتند وارد مطالعه شدند. از بیماران بستری شده ۲۶ مورد اندیکاسیون LP داشتند که برای مطالعه سطح روی مایع مغزی - نخاعی انتخاب شدند از نمونه LP این بیماران حدود  $0/2-0/5$  میلی‌لیتر جهت انجام مطالعه جدا و در دمای  $-70$  درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شدند. پس از جمع کردن کل نمونه‌ها، سطح روی مایع مغزی - نخاعی به روش اسپکتروفتومتری

جدول شماره (۱): مقایسه میانگین سطح روی مایع CSF به تفکیک نوع تشنج

P-value	میانگین روی ( $\mu\text{g/dl}$ )	نوع تب تشنج
0/01	$2/1081 \pm 0/5655$	ساده
	$1/575 \pm 0/2339$	پیچیده

داده‌ها بر اساس  $Mean \pm SD$  بیان شده است و  $P < 0/05$  سطح معنی‌داری در نظر گرفته شده است.

جدول شماره (۲): مقایسه میانگین سطح روی مایع CSF به تفکیک جنس بیماران

جنس	میانگین روی (μg/dl)	P-value
پسر	۲/۰۹۹۴±۰/۶۱۲۰	۰/۱۹
دختر	۱/۸۲۸۴±۰/۴۰۹۰	

داده ها بر اساس  $Mean \pm SD$  بیان شده است و  $P < ۰/۰۵$  سطح معنی داری در نظر گرفته شده است.

## بحث و نتیجه گیری

تشنج ناشی از تب از علل شایع مراجعه کودکان به بیمارستان‌ها می‌باشد. در سال‌های اخیر، فاکتورهای گوناگونی در بروز این نوع تشنج مورد بحث قرار گرفته و مطالعات زیادی جهت روشن شدن پاتوفیزیولوژی و اتیولوژی آن انجام شده است نقش تب و الکترولیت‌های سرم و سایتوکاین‌ها و ترکیبات CSF در ایجاد و توجیه حالات این بیماری قابل بحث و بررسی می‌باشد. از جمله کاهش سطح سرمی و CSF روی به عنوان تحریک کننده بروز این نوع تشنج به همراه تب مطرح شده است و نقش این عنصر در تحقیقات فراوانی در تب و تشنج کودکان نشان داده شده است.

در مطالعه حاضر میزان روی CSF را در بیماران با تب تشنج ساده و پیچیده بررسی کردیم. نتایج حاکی از آن بود که سطح روی مایع CSF در بیماران با تشنج پیچیده به‌طور معنی داری پایین‌تر از تشنج ساده می‌باشد. در تحقیقات دیگر نیز کاهش معنی داری در سطح روی CSF در بیماران با تب و تشنج در مقایسه با گروه کنترل (کودکان تب دار بدون تشنج) نشان داده شده است (۶۸،۱۰). مطالعات دیگر نشان داده‌اند که سطح سرمی روی در طول مدت عفونت کاهش می‌یابد و این کاهش در بیماران تب تشنجی در مقایسه با بیماران تب دار بدون تشنج و بیماران بدون تب و تشنج معنی دار می‌باشد (۱۲،۱۱). همچنین مطالعه دیگری بیان کرده است کودکان با تب تشنج سطح سرمی روی پایینی دارند و فراهم کردن روی برای کاهش بروز تب تشنج باید مورد بررسی قرار گیرد (۱۳) در صورتی که Gately و همکاران در مطالعه خود تفاوت معنی داری را در سطح روی CSF ما بین بیماران مبتلا به تب تشنج و گروه کنترل پیدا نکردند (۷). اما در هیچ کدام از این تحقیقات میزان روی مایع مغزی - نخاعی در انواع تشنج مورد بررسی قرار نگرفته است.

وی از مواد ضروری جهت اعمال دستگاه‌های بدن مخصوصاً CNS می‌باشد. این مواد علاوه بر تنظیم آنزیم مهار

کننده در سنتز گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) (۱۴) باعث تنظیم تمایل نوروترانسمیترهایی مانند گلوتامات به رسپتورهایش شده و اثرات مهارى کلسیم در رسپتورهای N متیل دی آسپاراتات (NMDA) را تسهیل کرده و از تخلیه نورونی جلوگیری می‌کند (۱۵). بنابراین کاهش میزان روی CSF رسپتورهای NMDA را تحریک کرده و باعث القاء تشنج در یک بیمار تب دار می‌شود (۱۶). مطالعه حاضر نیز نشان داده است که سطح روی مایع مغزی - نخاعی در تشنج پیچیده کم‌تر از تشنج ساده می‌باشد، پس می‌توان گفت که هر چه سطح روی مایع مغزی - نخاعی کاهش یابد تخلیه نورونی بیشتر خواهد شد.

در مطالعه‌ای در ترکیه به بررسی نقش سایتوکاین‌ها و پروستاگلاندین‌ها و سطح روی در سرم و CSF پرداختند. این اندازه‌گیری‌ها در فاز حاد و ساعات اول بعد از تشنج و همچنین طی روزهای بعد از آن تکرار شده است. نتایج حاکی از آن بود که در طی مراحل اولیه بعد از تشنج سطح سرمی IL-1β و سطح TNF-α در CSF بالا می‌رود. همچنین سطح روی سرم کاهش معنی داری داشته است ولی سطح روی مایع CSF در مقایسه با بیماران مننژیتی تفاوت معنی داری نداشته است (۱۷).

در مطالعه دیگری نیز سطح روی مایع مغزی - نخاعی در بچه‌های دارای تب تشنج با بچه‌های دارای بیماری آنسفالیت و مننژیت مقایسه شدند. نتایج این تحقیق حاکی از آن بود که تفاوت معنی داری بین غلظت روی مایع مغزی - نخاعی در کودکان دارای تب تشنج  $۱۱/۸ \pm ۶/۴$  میکروگرم در لیتر در مقایسه با بیماری آنسفالیت  $۵۳/۹ \pm ۲۸/۳$  میکروگرم در لیتر و مننژیت  $۵۵/۳ \pm ۲۲/۸$  میکروگرم در لیتر وجود داشت (۵).

در یک مطالعه برای فهم بیشتر نقش الکترولیت‌ها در پاتوژنز تب تشنج، مقدار سرمی و CSF روی، مس، منیزیم در بیماران مبتلا به تب تشنج، مننژیت باکتریال، عفونت ویروسی CNS و عفونت دستگاه تنفسی فوقانی با علائم تحریک مننژ ولی یافته‌های نرمال CSF اندازه گیری شد.

که این محدودیت در همه طرح‌های مشابه وجود دارد. محدودیت دیگر طرح عدم امکان معرفی یک گروه شاهد نرمال بود. به دلیل تهاجمی بودن LP و این‌که از نظر اخلاقی غیرقابل قبول است. هیچ گروه شاهد نرمالی برای مطالعه در نظر گرفته نشد و محدودیت بعدی در این مطالعه تعداد کم بیماران تب تشنجی بود.

نتیجه‌گیری: در مطالعه حاضر غلظت روی مایع CSF در بین بیماران با تب تشنج پیچیده نسبت به بیماران با تب تشنج ساده کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد. پس هر چه غلظت روی مایع مغزی-نخاعی کاهش یابد تخلیه نورونی در مغز بیشتر خواهد شد همچنین در این مطالعه سطح روی مایع CSF به تفکیک جنسیت بیماران تفاوت معنی‌داری نداشت.

نتیجه این تحقیق نشان می‌دهد که مقدار روی سرم و CSF در بیماران مبتلا به تب تشنج کاهش می‌یابد و کمبود روی می‌تواند نقشی در پاتوژنز ایجاد تب تشنج داشته باشد (۱۸).

طی نتایج مطالعه دیگری در بنگلادش سطح روی مایع CSF در بیماران تب تشنجی (۴۰/۱۹ میکروگرم در لیتر) در مقایسه با گروه کنترل (۷۴/۹۸ میکروگرم در لیتر) کم‌تر بوده است. ولی در این مطالعه رابطه معنی‌داری بین سن بیماران با تب تشنج، سطح روی مایع CSF، جنسیت بیماران و طول تشنج آن‌ها وجود نداشته است (۶). در مطالعه حاضر نیز سطح روی مایع CSF در بیماران تب تشنجی پایین‌تر می‌باشد و این مطالعه در راستای مطالعه ما می‌باشد.

یکی از محدودیت‌های اصلی در انجام این مطالعه عدم امکان دسترسی به حجم‌های بالاتر از مایع مغزی نخاعی بود

## References:

1. Kliegman BR, Nelson RM. Textbook of pediatrics. 17<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Saunders; 2004. P. 1815-16.
2. Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev* 1993; 73: 79-118.
3. Brenton DP, Jackson MJ, Young A. Two pregnancies in a patient with acrodermatitis enteropathica treated with zinc sulphate. *Lancet* 1981; 5;2( 8245):500-2.
4. Kuzuya T, Hasegawa T, Shimizu K, Nabeshima T. Effect of anti-epileptic drugs on serum zinc and copper concentrations in epileptic patients. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993; 31: 61-5.
5. Mishra OP, Singhal D, Upadhy RS, Prasad R, Atri D. Cerebrospinal fluid zinc, magnesium, copper and gammaaminobutyric acid levels in febrile seizure. *J Pediatr Neurol* 2007; 5:39-44.
6. Mollah MAH, Ranjan Dey P, Tarafdar SA, Akhter S, Ahmed S, Hassan T et al. Zinc in CSF of patients with febrile convulsion. *Indian J Pediatr* 2002; 69: 859-61.
7. Garty BZ, Olomucki R, Lerman-Sagie T, Nitzan M. Cerebrospinal fluid zinc concentration in febrile childrens. *Arch Dis Child* 1995; 73(4): 338-41.
8. Gunduz Z, Yavuz I, Koparal M, Kumandas S, Saraymen R. Serum and cerebrospinal fluid zinc level in children with febrile convulsion. *Acta Paediatr Jpn* 1996; 38(3): 237-41.
9. Hampers LC, Spina LA. Evaluation and management of pediatric febrile seizures in the emergency department. *Erg Med Clin North Am* 2011; 29(1): 83-93.
10. Amiri M, Farzin L, Moassesi ME, Sajadi F. Serum trace element levels in febrile convulsion. *Biol Trace Elem Res* 2010 Jun;135(1-3):38-44.
11. Ehsanipour F, Talebi-Taher M, Harandi NV Kani K. Serum zinc level in children with febrile convulsion and its comparison with that of control group. *Iran J Pediatr* 2009; 19(1): 65-8.
12. Ganesh R, Janakiraman L. Serum zinc levels in children with simple febrile seizure. *Clin Pediatr* 2008; 47:164-6.
13. Ganesh R, Janakiraman L. Serum zinc levels in children with simple febrile seizure. *Clin Pediatr* 2008; 47 (2): 164-6.
14. Itoh M, Ebadi M. The selective inhibition of hippocampal glutamic acid decarboxylase in zinc-induced epileptic seizures. *Neurochem Res* 1982; 7(10): 1287-98.

15. Peters S, Koh J, Choi W. Zinc selectively blocks the action of N-methyl-D-aspartate on cortical neurons. *Science* 1987; 236 (4801): 589-93.
16. Johnson DD, Wilcox R, Tucheck JM, Crawford RD. Experimental febrile convulsions in epileptic chickens: the anticonvulsant effect of elevated gamma-aminobutanic acid concentrations. *Epilepsia* 1985; 26(5): 466-71.
17. Tutuncuoglu S, Kutukculer N, Kepe L, Coker C, Berdeli A, Tekgul A. Proinflammatory cytokines, prostaglandins and zinc in febrile convulsions. *Pediatr Int* 2001; 43: 235-9.
18. Burhanoglu M, Tutancuogla S, Coker C, Tekgul H, Osgar T. Hypozincoemia in Febrile convulsion. *Eur J Pediatr* 1996; 155 (6) : 498-50 1.