

ارتباط تشنج و قاعدگی در خانم های مبتلا به صرع

نویسندگان:

دکتر مسعود اعتمادی فر، متخصص مغز و اعصاب، استاد دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

دکتر خاتره سپنج نیا، پزشک عمومی، انجمن صرع اصفهان

چکیده:

مقدمه: بیماری صرع یک بیماری مزمن است و شیوع آن در جامعه ۳-۵٪ می باشد. در زنان این بیماری ممکن است ناشی از تغییرات هورمون های جنسی طی سیکل ماهیانه باشد که به این نوع تشنج ها اصطلاحاً صرع کاتامنیال می گویند. هر چند وجود صرع کاتامنیال در کل پذیرفته شده، شیوع آن به طور متوسط ۱۵٪ می باشد که در شرایط بدون مصرف دارو متفاوت می باشد. هدف از مطالعه حاضر تعیین فراوانی نسبی صرع کاتامنیال در خانم های مبتلا به صرع در سنین باروری می باشد که به همراه شناخت زمینه های مستعد کننده تشنج می تواند راهگشای پیشگیری و درمان بهتر این بیماری باشد.

مواد و روش تحقیق: در این مطالعه که به صورت توصیفی در سال ۱۳۸۲ در اصفهان انجام شد ۳۵۶ خانم مبتلا به صرع در سنین باروری مراجعه کننده به کلینیک های نورولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، مورد بررسی قرار گرفتند تمام بیماران تحت درمان با داروهای ضدصرع بودند از بیماران خواسته شد که روز ابتدا و انتهای قاعدگی و وقوع تشنج ها را در هر سیکل و به مدت شش ماه متوالی ثبت نمایند. در این مطالعه مشخصات دموگرافیک بیماران، نوع تشنج، داروهای مصرفی و ارتباط تشنج ها با قاعدگی به دست آمد. این اطلاعات با نرم افزار SPSS بررسی شد.

یافته ها: در این بررسی از ۳۵۶ بیمار مبتلا به صرع ۲۶ نفر (۷/۳٪) تشنج های کاتامنیال داشتند. میانگین سن بیماران مبتلا به صرع کاتامنیال ۲۵/۷±۴۶/۲۴ سال بود. ۷۷٪ از مبتلایان به صرع کاتامنیال در گروه سنی ۴۰-۲۱ سال قرار داشتند. ۷۳٪ بیماران مبتلا به صرع کاتامنیال بیش از یک داروی ضد صرع دریافت می کردند.

بحث: شیوع قابل توجه صرع کاتامنیال (۷/۳٪) و وقوع قابل توجه آن در گروه سنی ۴۰-۲۱ سال می تواند نشان دهنده تأثیر تغییرات هورمونی در سیکل ماهیانه بر وقوع تشنج باشد. تعداد بیشتر داروهای مصرفی در بیماران با تشنج های کاتامنیال نشان دهنده کنترل سخت تر تشنج می باشد و نشان می دهد این بیماران در معرض خطر بیشتری در سیر بیماری خود بوده و نیازمند توجه بیشتر و مراقبت دقیق تر می باشند.

واژه گان کلیدی: قاعدگی، صرع، کاتامنیال.

مقدمه:

صرع از اختلالات شایع سیستم عصبی مرکزی است که مشخصه آن تشنج های عود کننده است [۱ و ۲]. انواع مختلفی از تشنج وجود دارد که هر کدام شامل اختلالات الکتروفیزیولوژیک قابل ثبت در الکتروانسفالوگرافی و آمیزه ای از حالات بالینی گوناگون است که بستگی به میزان درگیری کورتکس مغز، عملکرد ناحیه درگیر و الگوی انتشار امواج الکتریکی در مغز دارد. تشنج ها اساساً دو نوعند: ۱- ژنرالیزه که

دیسشارژهای الکتریکی از ابتدا به طور منتشر کل مغز را درگیر می کنند و ۲- پارشیل یا فوکال که شروع شان محدود به یک نیمکره مغز است. نوع پارشیل براساس هوشیاری به زیر گروه های ساده و پیچیده و نوع ژنرالیزه براساس تظاهرات حرکتی به زیر گروه های Absence میوکلونیک- تونیک- کلونیک و آتونیک تقسیم می شود [۲] در طب بالینی تشنج ها یکی از شایعترین بیماری های نورولوژیک می باشند که شیوع آنها ۳-۰/۵٪ است [۱]. عوامل گوناگون ممکن است محرک وقوع تشنج باشند. نوسان هورمون های جنسی در طول زندگی زنان در وقایعی مانند اولین قاعدگی در دختران، حاملگی و منوپوز ممکن است بر وقوع تشنج اثر بگذارند [۳و۴و۵و۶].

الگوی وقوع غالب تشنج یا تشدید دفعات آن مرتبط با سیکل قاعدگی به عنوان صرع کاتامنیال شناخته می شود [۷و۸]. استروژن و پروژسترون از طریق فعال کردن گیرنده های درون سلولی خاص بر عملکرد نورونی تأثیر گذاشته و اثر واضحی بر آستانه تشنج اعمال می کنند [۹و۱۰و۱۱و۱۲]. استروژن به شدت صرع را است. در مقابل، پروژسترون و متابولیت های آن فعالیت تشنجی را مهار می کنند که احتمالاً ناشی از اثر آن بر گیرنده های گابا است [۱۳و۱۴و۱۵و۱۶و۱۷]. هر چند وجود صرع کاتامنیال در کل پذیرفته شده، شیوع آن به طور متوسط ۱۵٪ می باشد که در شرایط بدون مصرف دارو و با مصرف دارو متفاوت می باشد. در مطالعات گوناگون بسته به تفاوت متدولوژیک از ۹٪ تا ۷۸٪ عنوان شده است. در مطالعات گوناگون بسته به تفاوت متدولوژیک مطالعه از ۷۸٪ تا ۹٪ عنوان شده است [۱۵و۱۸و۱۹].

در مطالعه Weatherford شیوع صرع کاتامنیال ۹٪ و در مطالعه Towanabut شیوع آن ۷۸٪ عنوان شده است [۱۸و۸]. هدف از این مطالعه تعیین شیوع صرع کاتامنیال بوده تا با کمک به شناخت زمینه های مستعد کننده تشنج راهگشای کنترل بهتر این بیماری در خانم های مبتلا به صرع در سنین باروری باشد.

مواد و روش تحقیق:

این مطالعه به صورت توصیفی در سال ۱۳۸۲ بر روی بیماران مؤنث مبتلا به صرع مراجعه کننده به کلینیک های مغز و اعصاب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در بیمارستان های خورشید و الزهرا انجام شد. افراد مورد بررسی خانم های ۴۵-۱۵ ساله مبتلا به صرع بودند که ابتلا آنان به صرع از نظر کلینیکی توسط نورولوژیست تأیید گردیده بود. از نظر بررسی های الکترونفسالوگرافیک نیز آن را تأیید می کردند. جهت آنکه وقوع تشنج و ارتباط آن با قاعدگی قابل بررسی باشد بیمارانی که به مدت دو سال بدون تشنج بوده و افرادی که داروی آنها در حال قطع شدن بود از مطالعه خارج شدند همچنین افراد مورد بررسی تحت درمان با داروهای ضدصرع بوده و در طول مطالعه نیز مصرف دارو را با دوز تجویز شده ادامه می دادند. افرادی که طی سه ماه اخیر قاعدگی نداشتند و زنان باردار و بیمارانی که سه ماه قبل از مطالعه مصرف هورمون های جنسی داشتند و یا قصد حاملگی داشتند از مطالعه خارج شدند. روش نمونه گیری به صورت غیر تصادفی آسان بود و اطلاعات مربوط به بیماران از طریق پرسشنامه ثبت روزانه جمع آوری شد.

بیماران وقوع تشنج ها و شروع و پایان هر سیکل قاعدگی را طی شش ماه متوالی در جدولی ثبت نمودند و الگوی کاتامنیال به صورت افزایش دفعات تشنج از ۴ روز تا ۶ روز پس از روز اول قاعدگی در نظر گرفته شد. اطلاعات به دست آمده با نرم افزار آماری SPSS بررسی گردید.

یافته ها:

از ۳۵۶ خانم ۱۵-۴۵ ساله مبتلا به صرع که مورد بررسی قرار گرفتند ۶۲ نفر یا (۷/۳٪) از آنان افزایش وقوع تشنج طی دوران قاعدگی را نشان دادند میانگین و انحراف معیار سن بیماران مبتلا به صرع کاتامنیال $24 \pm 25/46$ سال بود. از میان افراد مبتلا به صرع کاتامنیال ۷۷٪ متأهل و ۲۳٪ مجرد بودند. در این بررسی ۷۷٪ از مبتلایان به تشنج های کاتامنیال در گروه سنی ۲۰-۴۰ سال قرار داشتند و ۲۳٪ در گروه سنی ۲۰-۱۵ سال قرار داشتند که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0/05$). در گروه سنی بالای ۴۰ سال هیچ بیمار مبتلا به تشنج کاتامنیال وجود نداشت. از میان ۲۶ نفر مبتلایان به تشنج های کاتامنیال ۶۱/۵٪ تشنج های تونیک - کلونیک ژنرالیزه، ۲۷٪ تشنج های میوکلونیک و ۱۱/۵٪ تشنج های فوکال داشتند و هیچ یک از آنان تشنج های Absence نداشتند. بیشترین داروی مصرفی در مبتلایان به تشنج های کاتامنیال کاربامازپین بود که در ۸۸/۵٪ از بیماران استفاده می شد و ۳۴/۶٪ از آنان داروی استازولامید را در ترکیب با سایر داروها استفاده می کردند.

۲۷٪ از افراد مبتلا به تشنج های کاتامنیال یک دارو و ۷۳٪ آنها بیش از یک داروی ضدصرع مصرف می نمودند. در گروه غیر کاتامنیال ۷۱/۸٪ از بیماران تحت درمان با یک دارو بوده و ۲۸/۲٪ بیش از یک داروی ضدصرع می گرفتند که تفاوت تعداد داروی ضدصرع در این دو گروه به لحاظ آماری معنی دار بود ($P < 0/001$).

بحث:

همان طور که از نتایج این مطالعه به دست می آید صرع کاتامنیال در درصد قابل توجهی از خانم های مبتلا به صرع در سنین باروری دیده می شود. در بررسی Towanabut و همکاران در تابند که بر روی زنان ۵۰-۱۵ ساله مبتلا به صرع مراجعه کننده به کلینیک های نورولوژی انجام گرفت بیماران به مدت سه ماه پیگیری شدند. در این مطالعه ۹/۸٪ از بیماران تشنج های کاتامنیال داشتند که نزدیک به شیوع برآورده شده در مطالعه فعلی می باشد.

Dickerson و همکاران ۲۶۹ نفر از کسانی را که به علت بیماری صرع در بیمارستان پرونده داشتند، به مدت یک سال بررسی نمود. نتیجه مطالعه آنها نشان داد که ۱۰٪ این بیماران افزایش دفعات تشنج مرتبط با قاعدگی را نشان می دهند و Laid law در یک مطالعه گذشته نگر عنوان کرد ۷۲٪ از افراد مورد بررسی افزایش تشنج بلافاصله قبل از قاعدگی، طی آن یا پس از آن داشتند. همچنین در مطالعه Ansell و Clarke ، ۶۳٪ افراد مورد بررسی تشنج های بیشتری طی قاعدگی یا ۲۴ ساعت قبل از آن داشتند [۸]. به طور کلی صرع کاتامنیال را می توان به صورت تشنج هایی که مرتبط با قاعدگی رخ می دهند عنوان نمود.

اما اینکه تشنج‌ها فقط در دوران قاعدگی باشد یا قبل از آن هم در نظر گرفته شوند، در مطالعات متفاوت است. تعداد روزهایی نیز که مشمول این قالب زمانی می‌شود دقیقاً مشخص نشده است. مطالعات پیشین شیوع‌های متفاوتی از صرع کاتامنیال گزارش کرده‌اند که تا ۷۸٪ بیان شده است. بدون محاسبه عینی دفعات تشنج، زنان اغلب خودشان تشنج‌های را بیشتر تخمین می‌زنند. اکثر مطالعات انجام شده بر مبنای گزارش شخصی یا ثبت تشنج‌ها طی یک سیکل منفردند یا به بیماران بستری یا موارد مقاوم به درمان محدود می‌باشند. در اکثر موارد اطلاعات راجع به نوع تشنج و سندرم جمع‌آوری نشده است.

سیکل قاعدگی در انسان حاصل تعادل دینامیک غدد نورواندوکرین مغز و ارگان‌های تولید مثلی می‌باشد. نوسان آشکار استروئیدهای گنادی در یک سیکل قاعدگی اثر مستقیم بر عملکرد مغزی دارد [۱۵]. اگر چه مکانیسم‌های گوناگونی برای صرع کاتامنیال پیشنهاد شده ولی تأثیرات هورمونی بهتر ثابت شده‌اند [۱۲]. هم استروژن و هم پروژسترون اثر واضحی بر آستانه تشنج اعمال می‌کنند. گیرنده‌های خاص درون سلولی که نهایتاً بر نسخه برداری و سنتز پروتئین مؤثر هستند، بر عملکرد نورونی تأثیر می‌گذارند [۹ و ۱۰]. حداقل دو گیرنده استروژنی شناخته شده‌اند: گیرنده آلفا که به طور گسترده‌ای در سیستم عصبی مرکزی و ارگان‌های تولید مثلی مردان و زنان توزیع شده است و گیرنده بتا که به طور گسترده‌تری در مغز زنان یافت می‌شود از آنجا که نورواستروئیدها می‌توانند با تعداد متنوعی از گیرنده‌های غشاء سلول اعم از تحریکی یا مهارت تداخل داشته باشند ممکن است بر تحریک پذیری قسمت‌های خاصی از مغز تأثیر بگذارند. استروژن به شدت صرع‌زا است و اثرات انرژی دهنده و ضدافسردگی دارد. افزایش تأثیرات استروژنی منجر به اضطراب، بیقراری و تحریک پذیری می‌شود. پروژسترون و متابولیت‌های آن فعالیت تشنجی را مهار می‌کنند. آنها اثرات قوی ضداضطرابی دارند که احتمالاً ناشی از اثر آنها بر گیرنده‌های گابا است. اثر پروژسترون بر آستانه تشنج است [۶]. Backstorm سه دهه پیش ارتباط مثبتی بین دفعات صرع و نسبت استروژن و پروژسترون مشاهده کرد که در دوره پیش از قاعدگی و پیش از تخمک گذاری به حداکثر رسیده و در میانه فاز لوتال کاهش می‌یافت [۴]. درک پاتوفیزیولوژی ناشی از تغییرات هورمونی می‌تواند بیانگر تأثیر بالقوه درمان‌های هورمونی در این بیماران باشد. با توجه به شیوع قابل توجه صرع کاتامنیال می‌توان به زنان کمک نمود که پیشاپیش برای زمانی از ماه که احتمال تشنج در آنها بیشتر است آمادگی داشته باشند. در این مطالعه حداکثر شیوع صرع کاتامنیال در گروه سنی ۴۰-۲۱ سال بود که ۷۷٪ از مبتلایان به صرع کاتامنیال در این گروه قرار داشتند. در سایر مطالعات زیرگروه‌های سنی افراد مورد مطالعه بررسی نشده است. این مطالعه نشان می‌دهد آسیب پذیری نسبت به تشنج‌های کاتامنیال در دو سوی طیف سن باروری کمتر و در میانه آن حداکثر است.

از نظر نوع تشنج اکثر افراد مبتلا به صرع کاتامنیال تشنج تونیک-کلونیک ژنرالیزه داشتند که شبیه کل جمعیت مورد مطالعه بود. گرچه در درمان صرع کاتامنیال روش‌های گوناگونی چون درمان‌های هورمونی، افزایش داروهای ضدصرع در زمان‌های خاص، استفاده از استازولامید و درمان‌های دارویی خاص توصیه شده است [۱۷ و ۶]. لیکن در مطالعه ما کاربامازپین در ۸۸/۵٪ بیماران به عنوان داروی اصلی استفاده می‌شد. همچنین با توجه به اینکه ۷۳٪ بیماران بیشتر از یک نوع دارو مصرف می‌کردند ریسک بالاتر عوارض دارویی و نیز عوارض حملات صرع در این بیماران در مقایسه با سایر افراد مصروع بایستی مدنظر قرار گیرد.

REFERENCES:

- 1) Lewis P. Rowland (2001). Epilepsy. In: Merritt, Text book of Neurology, edited by Williams & Wilkins Philadelphia, P:8 13-832.
- 2) Tatum. WO, Liporace. J, Selim. R, Benbadis. SR, Kaplan PW (2004). Updates on the treatment of epilepsy in women. Archives of Internal med. 164(26):137- 45.
- 3) Backstrom. T, Andersson. A, Andree. L, Pathogenesis in menstrual cycle-linked CNS isorders. Ann N Y Acad Sci. 2003 Dec; 1007:42-53.
- 4) Herzog AG. (2000), Hormones and epliepsy, Acta neural Scand spuul, 102(175)29-31.
- 5) Herzog AG. (1999), Psychondoceine asectes of temporolimibie epilepsy: Part II: epilepsy and reproductive steroids, Psychosomatics, 40(2)102-8
- 6) Herzog. Ag, Kelein. P, Ransil. J (1997), Three Patterns of catmenial epilepsy, Epilepsia, 38(10): 1082-88.
- 7) Herzog Ag.(1999), Progesterone therapy in women with epilepsy: a Three-years follow up. Neurlogy. 52(9): 1917-19.
- 8) Weatherford KJ. (1999), Catamenial epilepsy: in search of a clinical ontity and prevalence, J Neurosci Nurs. 31(6):328-31.
- 9) Herzog AG.(1 999), Psychoneurondocrine aspects of temporolimbic epilepsy: Part 1: Brainreproductive steroids and emotions, Psychosomatics, 40:95-101.
- 10) Michael J Amino. (2001), Neuroendocrinology, In: Neurology in general Medicine edited by Williams & Wilkins, Philadephia, p:365-80.
- 11) Herzog AG.(1995), Progesterone therapy in women with complex partial and secondary generalized seizures, Meurology, 45(9): 1 669-62.
- 12) Batesburg. S, Stoffel. B, Bauer J. (2001), Neuroactive steroids and seizuresusceptibility, epilepsy res, 44: 1 4 1 - 153.
- 13) Mtchedlishvili. Z, Bertram. EH, Kapur J. (2001), Insight in to molecular mechanisms of cat menial epilepsy, J physiology, 537-435-67.
- 14) springer, ea, morrel. mj, giudice Ic. (1997), seizures distribution in women with localization-related epilepsy, epilepsi,38:233-35.
- 15) Foldvary-Schaefer. N, Falcone. (2003), Catamenial epilepsy: pathophysiohogy, diagnosis ,and

management. *Neurology*. 1;61(6 supp!2):S2-15.

16) Zahn C. (1999), Catamenial epilepsy, clinical aspects, *Neurology*, 53(4)s34-s37.

17) Lim. L, Foldvary. N, Mascha. E, lee J. (1999), Acetazikanude in women with epilepsy, *epilepsia*, 42(6):764-49.

18) Towanabut. S, Chulavatatol. S, Suthisisang. C, Wanakamane U. (1998), The period prevalence of catamenial epilepsy at Prasat Neurological Institue, Bangkok. *J Med Assoc Thai*. 81(12);970-7.