

تعیین میانگین سطح سرب مایع مغزی - نخاعی کودکان مبتلا به تشنج ایدیوپاتیک

چکیده

لادن افشار خاص^۱
آذردخت طباطبایی^۲
ثمیله نوربخش^{*۲}
عاطفه کارگزار^۱

۱- گروه مغز و اعصاب کودکان، بیمارستان حضرت علی اصغر (ع)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۲- مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان ستارخان، مجتمع رسول اکرم (ص)، طبقه چهارم، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان. تلفن: ۰۲۱-۶۶۵۱۶۰۴۹
E-mail: samileh_noorbakhsh@yahoo.com

مقدمه

تشنج نمایانگر بالینی دیس شارژهای غیر نرمال، همزمان و بیش از حد از نورون‌ها با منشأ کورتکس مغز می‌باشد. این فعالیت حمله‌ای غیر نرمال، موقتی و اغلب خود محدود شونده بوده و از چند ثانیه تا چندین دقیقه به طول می‌انجامد.^۱ تشنج ایدیوپاتیک به تشنجی گفته می‌شود که علل ساختمانی، الکترولیتی، متابولیک و خونریزی برای آن رد شده باشد. تشنج به انواع بالینی، مخفی و یا تحت بالینی تقسیم

دریافت: ۱۳۹۳/۰۷/۱۹ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۴/۰۶ آنالین: ۱۳۹۴/۰۶/۱۶

زمینه و هدف: تشنج از علل شایع بستری کودکان است. به‌علت سطح بالای سرب هوای شهر تهران، بررسی نقش احتمالی سرب در ایجاد و یا تسهیل تشنج‌های ایدیوپاتیک اهمیت زیادی دارد. هدف از این مطالعه، تعیین میانگین سطح سرب مایع مغزی- نخاعی کودکان مبتلا به تشنج ایدیوپاتیک در مقایسه با کودکان بدون تشنج (کنترل) بود. **روش بررسی:** یک مطالعه مورد-شاهدی در ۶۰ کودک (۳۰ نفر در دو گروه با و بدون تشنج) بستری در بیمارستان‌های رسول اکرم (ص) و علی‌اصغر تهران از اردیبهشت سال ۱۳۹۰ تا پایان اسفند ۱۳۹۱ انجام شد. ۱ ml مایع مغزی- نخاعی دریافت و سطح سرب به‌روش اتمی اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: میانگین سن بیماران با و بدون تشنج تفاوتی نداشت (۳۰/۱۸±۲۷/۳۶ در مقابل ۲۵/۴۶±۲۰/۵۶ ماه، $P=0/1$). میانگین سرب مایع نخاع بین دو گروه تفاوتی نداشت (۳/۴۳±۳/۰۷ در مقابل ۲/۷۸±۲/۷۷ $\mu\text{g/dl}$ گروه کنترل، $P=0/۳$). میانگین سرب به نوع تشنج ارتباطی نداشت ($P=0/۷$). میزان سرب مایع نخاعی سطح زیرمنحنی ROC ۰/۵۸۸ (۰/۴۳۳-۱، $P=0/۲$)، نقطه برش ۱/۶۵ $\mu\text{g/dl}$ داشت. حساسیت تست ۷۰٪، ویژگی ۴۶٪، ارزش اخباری مثبت و منفی ۵۶٪ و ۶۰٪ بود. **نتیجه‌گیری:** سطح خونی توکسیک سرب (۳/۵ $\mu\text{g/dl}$) است. حتی مقادیر ناچیز سرب مایع مغزی- نخاعی (۱/۶۵ $\mu\text{g/dl}$) کودکان مبتلا به تشنج ایدیوپاتیک از کودکان بدون تشنج و درگیری مغزی را توانست با حساسیت قابل قبول (۷۰٪) اما ویژگی کم (۴۶٪) افتراق دهد. اگرچه عوامل زمینه‌ای و ژنتیک نقش مهمی در تشنج ایدیوپاتیک ایفا می‌کند، اما شاید سطح بالای سرب در مایع نخاع کودکان بیماران را مستعد تشنج می‌نماید. بنابراین راهکارهای کاهش سطح سرب در شهر تهران ضروری است.

کلمات کلیدی: سطح سرب، تشنج، مایع مغزی نخاعی.

می‌شود.^{۲-۴} تشنج‌های بالینی بر اساس رفتارهای تشنجی و با در نظر گرفتن یافته‌های EEG خود به زیرگروه‌هایی تقسیم می‌گردند که از جمله این تقسیم‌بندی‌ها می‌توان به دو گروه عمده پارشیال و جنرالیزه اشاره کرد.^{۵-۷} تشنج ممکن است به‌علت اختلالات متابولیک از جمله تب بالا، هایپوکسی و هایپوناترمی، اختلالات کورتیکال موقتی به‌دنبال ترومای اندک، ایسکمی، تحریکات التهابی و شیمیایی به‌دنبال عفونت (مننژیت، انسفالیت و سپسیس) و یا خونریزی اشاره کرد.^{۸-۱۰} از سوی دیگر یک تشنج ممکن است نتیجه یک اختلال مزمن در عملکرد

علائم سیستم عصبی مرکزی به‌طور معمول در مواجهات شدید ایجاد شده و بیشتر در مسمومیت با سرب در اطفال مطرح می‌گردد.^{۲۷-۳۰} درگیری ارگان‌های دیگر در مسمومیت با سرب نیز گفته شده است. سطح سرمی مبین خوبی برای سطح سرب در ارگان‌های دیگر نمی‌باشد.^{۳۱-۳۴} تاثیر منفی سرب بر روی هوش و عملکرد مغزی کودکان حتی با سطوح کمتر از $10 \mu\text{g}/\text{dl}$ توسط بعضی از پژوهشگران عنوان شده است.^{۳۵}

در پژوهش مشهد نیز سطح سرب بالاتر از $10 \mu\text{g}/\text{dl}$ در کودکان ایرانی گزارش شده است.^{۳۶} با هدف جلوگیری از عوارض سرب استفاده از گازوییل، لوله‌های سربی و کنسروها را ممنوع کردند.^{۳۶-۳۸} پژوهش‌های فراوانی سطح توکسیک سرمی سرب را بررسی کرده‌اند.^{۳۹-۴۱}

بالا بودن سطح سرب در تهران از مشکلات مهم زیست محیطی است. با وجود گزارش‌های موردی تشنج ناشی از سرب در کشور تاکنون از سطح سرب (Cerebrospinal fluid, CSF) به‌عنوان عامل مرتبط با ایجاد تشنج استفاده نشده است. با توجه به شیوع بالای مواجهه با سرب در سطح کشور ایران و شیوع بالای تشنج،^{۴۲} به‌تازگی عوارض عصبی مانند آنسفالوپاتی^{۴۳،۴۴} و حتی شروع اختلالات لوله عصبی در نوزادان را ناشی از تماس داخل رحمی با سرب بالا دانسته‌اند.^{۴۴-۴۸}

دو مطالعه در کشور ما برای تعیین سطح سرب خون نوزادان^{۴۹} و نیز سطح سرب در خون کودکان مبتلا به تب و تشنج انجام شده است.^{۵۰}

بررسی اپیدمیولوژیک تشنج‌های ایجادشده و یا تسهیل‌شده به‌واسطه مسمومیت و مواجهه با سرب اهمیت بالایی دارد. این مطالعه با هدف تعیین سطح سرب در مایع مغزی-نخاعی کودکان مراجعه کننده با تشنج و مقایسه آن با گروه کنترل بدون تشنج، به بررسی نقش احتمالی این عنصر در ایجاد و یا استعداد به تشنج در کودکان می‌پردازد.

روش بررسی

این مطالعه مورد-شاهدی (Case-control) گذشته‌نگر در کودکان زیر ۱۴ سال که به‌علت تشنج در دو بیمارستان رسول اکرم (ص) و

نورون‌ها باشد که خود می‌تواند در اثر رخدادی در گذشته مانند آسفیکسی حوالی زایمان، مالفورماسیون‌های مغزی و سندرم‌های ژنتیکی و یا اینکه حاصل یک اختلال نورولوژیک پیشرونده از جمله تومورها و یا بیماری‌های نورودژنراتیو یا نورومتابولیک باشد.^{۱۱} از دیگر علل مطرح‌شده برای تشنج، مسمومیت با سرب بوده است. مسمومیت با سرب زمانی مطرح می‌گردد که سطح سرمی سرب در بدن افزایش یابد. این سطح در گذشته برای اطفال $10 \mu\text{g}/\text{dl}$ و هم‌اکنون $5 \mu\text{g}/\text{dl}$ بیان می‌شود.^{۱۲} این در حالی است که حتی سطوح پایین‌تر این فلز اثرات زیان‌باری داشته و هیچ سطح ایمنی برای آن وجود ندارد.^{۱۳-۱۵}

یکی از راه‌های شایع مسمومیت با سرب در اطفال رنگ‌های حاوی سرب می‌باشد که در بسیاری از خانه‌ها به‌کار رفته است.^{۱۶} همچنین از کتری‌های برقی و سماور به‌عنوان یک منبع مهم به‌ویژه در ایران یاد شده است.^{۱۷} کودکان در معرض خطر بیشتری برای مسمومیت با سرب می‌باشند، چرا که به‌علت جثه کوچک‌تر آنها در مقایسه با بزرگسالان سرب زودتر جذب می‌گردد که باعث آسیب‌های فیزیکی بیشتری در این گروه می‌گردد.^{۱۸}

علاوه بر این کودکان به‌خصوص کودکانی که در مرحله چهار دست و پا رفتن و آغاز راه رفتن هستند، به‌دلیل تماس بیشتر با کف زمین در معرض خطر بیشتری برای خوردن و استنشاق غبارهای محتوی سرب می‌باشند.^{۱۹}

ابزار اصلی تشخیص مسمومیت با سرب اندازه‌گیری سطح خونی سرب یا آزمایش ادرار می‌باشد. این در حالی است که سطح خونی سرب تنها بیانگر میزان سرب موجود در گردش خون بوده و برآوردی از میزان سرب ذخیره شده در بافت‌های بدن به‌دست نمی‌دهد.^{۲۰} مسمومیت با سرب می‌تواند منجر به علائم و نشانه‌های متنوعی گردد که این امر به تفاوت‌های فردی و مدت زمان تماس با سرب بستگی دارد.^{۱۸-۲۱}

در کودکان علائم انسفالوپاتی از جمله رفتارهای ناهنجار و آپاتی در سطوح بالای $70 \mu\text{g}/\text{dl}$ ایجاد می‌گردد. در مسمومیت حاد علائم نورولوژیک تبییک شامل درد، ضعف عضلانی، پاراستزی به‌ندرت علائم مرتبط با انسفالیت می‌باشد.^{۲۲} مسمومیت مزمن به‌طور معمول با درگیری ارگان‌های مختلف مانند علامت اصلی مشتمل بر علائم گوارشی، نوروماسکولار و نورولوژیک خود را نشان می‌دهد.^{۲۳-۲۶}

پونکسیون مایع نخاع داشته و با رضایت والدین انجام شده است. ۱ ml مایع مغزی-نخاعی در شرایط استریل از هر دو گروه دریافت و جهت سنجش سطح سرب به روش اتمی به آزمایشگاه فرستاده شد. از تمام بیماران داده‌هایی مطابق با چک‌لیست شامل سن، جنسیت، سابقه و نوع تشنج، نوع بیماری‌های زمینه‌ای و محل سکونت جمع‌آوری شد.

برای تمامی بیماران سطح سرب، CSF تعیین و ثبت شد. جهت توصیف داده‌ها از شاخص‌های مرکزی (میانگین و درصد فراوانی) و شاخص پراکندگی انحراف معیار (SD) و نیز از تست Kappa استفاده گردید. سطح اطمینان مطالعه ۹۵٪ و $P < ۰/۰۵$ معنادار در نظر گرفته شد. منحنی ROC رسم و برای تعیین حساسیت و ویژگی سطح سرب CSF، سطح زیرمنحنی ROC تعیین شد. از SPSS software, version 13.5 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) استفاده شد.

یافته‌ها

مشخصات بیماران و کنترل در جداول ۱ و ۲ مقایسه میانگین سطح سرب در گروه مورد تشنج (تشنج) با سایر متغیرها در جدول ۲ مقایسه شده است. از تعداد ۳۰ کودک مبتلا به تشنج، ۲۱ نفر (۷۰٪) سطح سرب CSF بالاتر از سطح نقطه برش ($1/65 \mu\text{g/dl}$) در مقایسه با ۱۶ نفر از ۳۰ کودک گروه کنترل (۵۳٪) داشتند. سطح زیرمنحنی ROC برای سطح سرب CSF بیماران $0/588$ ($1-0/443$)، $P=0/2$ بود. سطح نقطه برش براساس منحنی ROC، $1/65 \mu\text{g/dl}$ به دست آمد، حساسیت ۷۰٪، ویژگی ۴۶٪، ارزش اخباری مثبت ۵۶٪ و ارزش اخباری منفی ۶۰٪ گزارش گردید (نمودار ۱ و جدول ۳).

علی اصغر تهران از اردیبهشت سال ۱۳۹۰ تا پایان اسفند ۱۳۹۱ بستری بودند انجام شد. روش نمونه‌گیری به صورت غیر احتمالی (Convenience) بود. ورود گروه مورد و کنترل با کسب رضایت آگاهانه بود. کلیه اصول و مبانی اخلاقی (شامل شرکت داوطلبانه افراد در پژوهش، کسب رضایت‌نامه و خروج آزادانه افراد از مطالعه، رعایت محرمانه بودن اسرار، عدم تحمیل هزینه اضافی، آگاهی به افراد در مورد مطالعه و رعایت حقوق آنها و غیره) در حین پژوهش از سوی آزمایشگر یا پژوهشگر بر اساس بیانیه هلسینکی ویرایش سال ۲۰۰۸ بر روی آزمودنی رعایت شد.

حجم نمونه با استفاده از فرمول محاسبه میانگین (سطح سرب مایع مغزی-نخاعی) و حدود ۳۰ نفر تخمین زده شد.

کودکانی که تشنج ایدیوپاتیک داشته و علت شناخته‌شده برای تشنج شامل مننژیت، آنسفالیت، هیپوگلیسمی، اختلالات الکترولیتی، اختلالات ساختمانی مغز و اختلالات متابولیک نداشت، انتخاب شده و هر بیماری که تشنج با علت مشخص و یا غیر ایدیوپاتیک داشتند مانند بیماری‌هایی که تشنج ناشی از مننژیت، آنسفالیت، هیپوگلیسمی، اختلالات الکترولیتی، اختلالات ساختمانی مغز و اختلالات متابولیک داشته و یا سن بالای ۱۴ سال داشتند، از مطالعه حذف شدند.

۳۰ بیمار هم به عنوان گروه کنترل (بیماران بدون تشنج) انتخاب شدند که بدون سابقه تشنج بوده و به دلایل دیگر (وجود تب و رد کردن مننژیت و ...) تحت پونکسیون مایع مغزی-نخاعی قرار گرفته بودند مانند موارد بدون تشنج اما مشکوک به مننژیت به علت وجود علائم بالینی مانند بی‌قراری و تحریک‌پذیری و مانند آن و یا رد سیتی سمی و یا کاهش سطح هشجاری و یا موارد دیگری مانند گیلن‌باره و یا اختلالات عصبی دیگر (همگی بدون تشنج) که نیاز به انجام

جدول ۲: مقایسه میانگین سطح سرب با متغیرهای جنس و نوع تشنج در گروه مورد تشنج

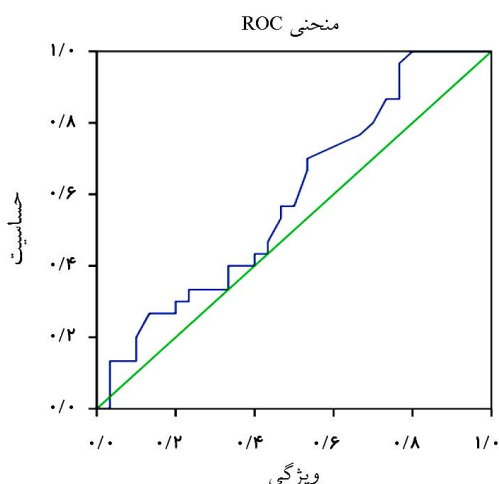
نوع متغیر	میانگین سطح سرب ($\mu\text{g/dl}$)	P
جنس		
مرد	$3/75 \pm 3/5$	۰/۴
زن	$2/88 \pm 2/19$	
نوع تشنج		
تونیک	$3/25 \pm 3/09$	۰/۷
تونیک کلونیک	$3/58 \pm 3/16$	

آزمون آماری مورد استفاده Student's t-test و $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۱: مقایسه متغیرهای سن و جنس بیماران بین دو گروه مورد و کنترل

متغیرها	گروه	بیمار	کنترل	P
جنس				
مرد	۱۹	۱۵	۰/۲	
زن	۱۱	۱۵		
میانگین سنی (ماه)	$34/9 \pm 32/46$	$25/46 \pm 20/56$	۰/۱	
میانگین میزان سرب ($\mu\text{g/dl}$)	$3/43 \pm 3/07$	$2/78 \pm 2/77$	۰/۳	

آزمون آماری مورد استفاده Student's t-test و $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.



نمودار ۱: منحنی ROC: تعیین سطح نقطه برش سرب در CSF (مورد و کنترل)

جدول ۳: ارتباط بین شاخص‌های آماری با سطح سرب مایع نخاع

شاخص آماری	سطح نقطه برش سرب مایع نخاع ($\mu\text{g/dl}$)
حساسیت	۰/۷۰
ویژگی	۰/۴۶
ارزش اخباری مثبت	۰/۵۶
ارزش اخباری منفی	۰/۶۰
میزان بزرگنمایی مثبت	۱/۲۹
میزان بزرگنمایی منفی	۱/۵۳
سطح زیر منحنی ROC	۰/۵۸۸
کاپا	۰/۱۷

بحث

سطح نقطه برش در مایع نخاعی مطالعه کنونی سرب ($10 \mu\text{g/dl}$) به‌طور تقریبی نصف میانگین سطح خونی گزارش شده در سایر مطالعات ایرانی است.^{۳۶، ۴۹، ۵۰} نتیجه مطالعه ۲۰۶ کودک (۶-۱ سال) در مشهد نشان داد که در $74/8\%$ آنان سطح سرب خون بالاتر از $10 \mu\text{g/dl}$ گزارش شد که بالاتر از میانگین مطالعه Gillian $2/195 \pm 3/354 \mu\text{g/dl}$ است.^{۳۶}

نتایج دو مطالعه اخیر در کودکان تهران بسیار نزدیک به مطالعه مشهد است.^{۴۹، ۵۰} اولین مطالعه نشان داد که سطح سرب خون بند ناف در $16/7\%$ نوزادان تهرانی بالاتر از سطح خطر $5 \mu\text{g/dl}$ است (میانگین $2/97 \pm 2/24$) که به محل زندگی مادران باردار (70% شهر و 30% در حومه شهر) وابستگی نداشت.^{۴۹} نتیجه مطالعه جدید دیگری نشان داد سطح خونی سرب (بالاتر از $3/5 \mu\text{g/dl}$) می‌تواند بیماران را مستعد تشنج نماید که حساسیت 60% و ویژگی 60% داشت در مطالعه ما سطح کمتری از سرب در مایع نخاع حساسیت بالاتری برای افتراق (70%) داشته است.^{۵۰}

Wolf و همکارانش سطح سرب بالاتر از $5 \mu\text{g/dl}$ را سمی محسوب کردند.^{۲۲} سطح سرب سرم کودکان یک تا پنج سال در آمریکا بررسی شد. مقادیر بالاتر از $10 \mu\text{g/dl}$ از $8/6\%$ در سال ۱۹۹۱-۱۹۸۶ به $1/4\%$ در سال ۲۰۰۶ کاهش داشت.^{۴۸} اما در مطالعه ما در تهران، مقادیر ناچیز سرب در مایع نخاع ($1/65 \mu\text{g/dl}$) در مبتلایان به تشنج ایدیوپاتیک حساسیت پذیرفتنی و بالاتر (70%) و ارزش اخباری مثبت (56%) داشته و با ارزش است اما ویژگی 46% کمی دارد.

ارزش اخباری منفی 60% آن هم تا حدی پذیرفتنی است. به‌احتمال، آلودگی هوا از عوامل اصلی افزایش سطح سرب در کودکان تهرانی در مقایسه با کودکان آمریکایی می‌باشد که حداقل $5-6$ برابر بیشتر است.

در پژوهش Rossi، سرب خون بیش از $10 \mu\text{g/dl}$ باعث کاهش هوش، حافظه کوتاه‌مدت و اختلال تمرکز شد اما سطح خونی سرب با سن بیماران و نیز وجود تب ارتباطی نداشت.^{۱۸} در مطالعه حاضر نیز میانگین سنی بین دو گروه از نظر آماری تفاوت معناداری نداشت ($P=0/1$).

Liop و همکاران نشان دادند تماس با سرب پسران را بیشتر از دختران تحت تاثیر قرار می‌دهد.^{۴۵} Wivanitkit و همکاران در تایلند هم برتری با جنس مرد را گزارش کردند.^{۴۶} Bijoor و همکاران نشان دادند حتی سطح پایین سرب در موش‌ها باعث تغییرات نوروترانسمیتری می‌شود و ایمن نیست.^{۲۱} مطالعه Canfield و همکاران نشان داد که سطح خونی سرب کمتر از $10 \mu\text{g/dl}$ با میزان بهره هوشی کودکان نسبت وارونه دارد و کاهش بهره هوشی بیشتر از غلظتی است که فکر می‌کردند.^{۳۵} بررسی Nevin در آمریکا نشان داد تغییرات در بهره هوشی و قدرت شناخت (به‌خصوص در کودکان زیر شش سال) با سطح سرب ارتباط دارد، همچنین سطح سرب با میزان جنایت و خشونت و حاملگی‌های ناخواسته ارتباط داشته است که خود با بهره هوشی رفتارهای اجتماعی کودکان در ارتباط بوده

درازمدت با سرب می‌تواند احتمالات عصبی- روانی مانند ADHD (اختلال تمرکز) و رفتارهای ضد جامعه را باعث شود.^{۳۳}

نتایج آخرین پژوهش‌ها استفاده موثر از مواد جاذب (چیلاتور) و راهکارهای جدید مانند نانوکپسولاسیون را برای محافظت مغز از اثرات توکسیک سرب نشان داده است.^{۵۱}

مطالعه تجربی با سرب در مغز حیوانات نشان داد که تماس با سرب (با افزایش اینترلوکین و انترفرون) موجب فعالیت میکروگلیا شده و صدمه به هیپوکامپ و نورون ایجاد می‌کند. استفاده از ماینوسیکلین با مهار میکروگلیا این تغییرات را برطرف کرده است.^{۵۲}

در مطالعه ما تمام کودکان ساکن تهران بودند و داده‌هایی در مورد سایر عوامل محیطی نداشتیم، بنابراین نتوانستیم نقش عوامل محیطی را روی سطح سرب CSF بررسی کنیم. با توجه به نقش احتمالی سرب در افزایش استعداد به تشنج کودکان، شاید بتوان با مطالعات تجربی آینده استفاده از داروهای چیلاتور و یا نانوکپسولاسیون را توصیه نمود. سطح خونی توکسیک سرب ($3/5 \mu\text{g/dl}$) است. حتی مقادیر ناچیز سرب در مایع مغزی- نخاعی کودکان ($1/65 \mu\text{g/dl}$) توانست کودکان مبتلا به تشنج ایدیوپاتیک را از کودکان بدون تشنج و درگیری مغزی با حساسیت پذیرفتنی (70%) اما ویژگی کم (46%) افتراق دهد. اگرچه عوامل زمینه‌ای و ژنتیک نقش مهمی در تشنج ایدیوپاتیک ایفا می‌کند، اما شاید سطح بالای سرب در CSF کودکان، آنها را مستعد تشنج می‌نماید. بنابراین راهکارهای کاهش سطح سرب در شهر تهران ضروری است.

سپاسگزاری: کلیه حقوق این طرح متعلق به مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان مجتمع رسول اکرم (ص) دانشگاه علوم پزشکی ایران می‌باشد.

است.^{۳۳} نتایج مطالعه Wright و همکارانش نشان داد زندگی در خانه‌های قدیمی، فقر، سن و نژاد سیاهپوست، ریسک ناشی از تماس با سرب را بالا می‌برند. عوامل محیطی نیز در مطالعات نقش مهمی دارد.^{۴۷} در مطالعه Bound و همکاران^{۴۸} و نیز Woolf و همکاران^{۴۹} سطح پایین سرب (کمتر از $10 \mu\text{g/dl}$) با صدمات عصبی به‌ویژه آنانسفالی بود. Fleece و همکاران میزان سرب، مس، روی و سلیوم را در القای سقط جنین ناشی از نقص سیستم عصبی موثر دانستند.^{۴۳} Gillian و همکارانش در کودک ۱۰ هفته‌ای تشنج ناشی از مسمومیت با سرب را گزارش کردند.^{۳۱}

مطالعه Sanders و همکاران تاییدکننده عبور سرب از سد خونی- مغزی کودکان و تأثیر سرب از طریق جایگزینی با یون کلسیم بود. در داخل مغز صدمات ناشی از سرب در کورتکس جلوی فرونتال مغز، هیپوکامپ و مخچه می‌تواند منجر به انواع اختلالات عصبی مانند صدمه مغزی، عقب‌ماندگی ذهنی، مشکلات رفتاری و به‌احتمال بیماری آلزایمر، پارکینسون و اسکیزوفرنی شود. در سطح مولکولی، سرب با اثر تنظیم‌کننده کلسیم در عملکرد سلول اختلال ایجاد نموده و فعالیت‌های بیولوژیکی درون سلول را مختل می‌کند.

مطالعات در حیوانات نیز نشان دادند که قرار گرفتن در معرض سرب ممکن است اثرات ژنوتوکسیک، به‌خصوص در مغز، مغز استخوان، کبد و سلول‌های ریه داشته باشد.^{۳۱} Meyer و همکارانش تأکید کرده‌اند که سرب می‌تواند منجر به تشنج، کما و مرگ کودکان شود و با هدف جلوگیری از این عوارض در درازمدت استفاده از گازوییل، لوله‌های سربی و کنسروها را ممنوع کرده‌اند.^{۳۸} مطالعه Staudinger نشان داد که عوارض کاهش شدید هوش و اختلال آکادمیک در سطوح کمتر از $10 \mu\text{g/dl}$ هم اتفاق می‌افتد. تماس در

References

- Bate L, Gardiner M. Genetics of inherited epilepsies. *Epileptic Disord* 1999;1(1):7-19.
- Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981;22(4):489-501.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51(4):676-85.
- Korff C, Nordli DR Jr. Do generalized tonic-clonic seizures in infancy exist? *Neurology* 2005;65(11):1750-3.
- Wyllie E. Developmental aspects of seizure semiology: problems in identifying localized-onset seizures in infants and children. *Epilepsia* 1995;36(12):1170-2.
- Acharya JN, Wyllie E, Lüders HO, Kotagal P, Lancman M, Coelho M. Seizure symptomatology in infants with localization-related epilepsy. *Neurology* 1997;48(1):189-96.
- Nordli DR Jr, Bazil CW, Scheuer ML, Pedley TA. Recognition and classification of seizures in infants. *Epilepsia* 1997;38(5):553-60.

8. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia* 1991;32(4):429-45.
9. Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Murakami N, Kobayashi K, Ogino T. Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan. *Epilepsia* 2006;47(3):626-30.
10. Murphy CC, Trevathan E, Yeargin-Allsopp M. Prevalence of epilepsy and epileptic seizures in 10-year-old children: results from the Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities Study. *Epilepsia* 1995;36(9):866-72.
11. Okubo Y, Matsuura M, Asai T, Asai K, Kato M, Kojima T, et al. Epileptiform EEG discharges in healthy children: prevalence, emotional and behavioral correlates, and genetic influences. *Epilepsia* 1994;35(4):832-41.
12. Low Level Lead Exposure Harms Children: A Renewed Call for Primary Prevention. United States Centers for Disease Control and Prevention Report of the Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention. [Internet] 2012 Jan 4 [cited 2015 Aug 15]. Available from: http://www.cdc.gov/nceh/lead/acclpp/final_document_030712.pdf
13. Dietrich KN, Krafft KM, Bornschein RL, Hammond PB, Berger O, Succop PA, et al. Low-level fetal lead exposure effect on neurobehavioral development in early infancy. *Pediatrics* 1987;80(5):721-30.
14. Barbosa F Jr, Tanus-Santos JE, Gerlach RF, Parsons PJ. A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: advantages, limitations, and future needs. *Environ Health Perspect* 2005;113(12):1669-74.
15. Ragan P, Turner T. Working to prevent lead poisoning in children: getting the lead out. *JAAPA* 2009;22(7):40-5.
16. Blood Lead Level Testing. Department of Ecology State of Washington, 2011.
17. Ng R, Martin DJ. Lead poisoning from lead-soldered electric kettles. *Can Med Assoc J* 1977;116(5):508-9.
18. Rossi E. Low level environmental lead exposure: A continuing challenge. *Clin Biochem Rev* 2008;29(2):63-70.
19. Goswami K. Eye cosmetic 'surma': hidden threats of lead poisoning. *Indian J Clin Biochem* 2013;28(1):71-3.
20. Landrigan PJ, Schechter CB, Lipton JM, Fahs MC, Schwartz J. Environmental pollutants and disease in American children: estimates of morbidity, mortality, and costs for lead poisoning, asthma, cancer, and developmental disabilities. *Environ Health Perspect* 2002;110(7):721-8.
21. Bijoor AR, Sudha S, Venkatesh T. Neurochemical and neurobehavioral effects of low lead exposure on the developing brain. *Indian J Clin Biochem* 2012;27(2):147-51.
22. Woolf AD, Goldman R, Bellinger DC. Update on the clinical management of childhood lead poisoning. *Pediatr Clin North Am* 2007;54(2):271-94, viii.
23. Staudinger KC, Roth VS. Occupational lead poisoning. *Am Fam Physician* 1998;57(4):719-26, 731-2.
24. Vedantam S. Research Links Lead Exposure, Criminal Activity. The Washington Post. [Internet] 2007 Jul 8 [cited 2015 Aug 15]. Available from: <http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2007/07/07/AR2007070701073.html>
25. Karri SK, Saper RB, Kales SN. Lead Encephalopathy Due to Traditional Medicines. *Curr Drug Saf* 2008;3(1):54-9.
26. Pearce JM, Burton's line in lead poisoning. *Eur Neurol* 2007;57(2):118-9.
27. Bellinger DC. Lead. *Pediatrics* 2004;113(4 Suppl):1016-22.
28. Lidsky TI, Schneider JS. Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. *Brain* 2003;126(Pt 1):5-19.
29. Needleman H. Lead poisoning. *Annu Rev Med* 2004;55:209-22.
30. Xu J, Yan HC, Yang B, Tong LS, Zou YX, Tian Y. Effects of lead exposure on hippocampal metabotropic glutamate receptor subtype 3 and 7 in developmental rats. *J Negat Results Biomed* 2009;8:5.
31. Sanders T, Liu Y, Buchner V, Tchounwou PB. Neurotoxic effects and biomarkers of lead exposure: A review. *Rev Environ Health* 2009;24(1):15-45.
32. Zheng W, Lu YM, Lu GY, Zhao Q, Cheung O, Blaner WS. Transthyretin, thyroxine, and retinol-binding protein in human cerebrospinal fluid: effect of lead exposure. *Toxicol Sci* 2001;61(1):107-14.
33. Morgan RV, Moore FM, Pearce LK, Rossi T. Clinical and laboratory findings in small companion animals with lead poisoning: 347 cases (1977-1986). *J Am Vet Med Assoc* 1991;199(1):93-7.
34. Lockitch G, Berry B, Roland E, Wadsworth L, Kaikov Y, Mirhady F. Seizures in a 10-week-old infant: lead poisoning from an unexpected source. *CMAJ* 1991;145(11):1465-68.
35. Canfield RL, Henderson CR Jr, Cory-Slechta DA, Cox C, Jusko TA, Lanphear BP. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microg per deciliter. *N Engl J Med* 2003;348(16):1517-26.
36. Farhat A, Sh, Pari Zadeh SMJ, Balali M, Khademi. Gh.R. The serum lead level of children in emergency ward. *Med J Mashad Univ Med Sci* 2006;48(90):408-5.
37. Nevin R. Understanding international crime trends: the legacy of preschool lead exposure. *Environ Res* 2007;104(3):315-36.
38. Meyer PA, McGeehin MA, Falk H. A global approach to childhood lead poisoning prevention. *Int J Hyg Environ Health* 2003;206(4-5):363-9.
39. Nevin R. How lead exposure relates to temporal changes in IQ, violent crime, and unwed pregnancy. *Environ Res* 2000;83(1):1-22.
40. Etchevers A, Bretin P, Lecoffre C, Bidondo ML, Le Strat Y, Glorenec P. Blood lead levels and risk factors in young children in France, 2008-2009. *Int J Hyg Environ Health* 2014;217(4-5):528-37.
41. Cordier MP, Gillet P, Boucherat M, Capdeville J, Rouzioux JM, François R. Lead poisoning revealed by severe encephalopathy: pica does exist in France (author's transl). *Arch Fr Pediatr* 1981;38(8):609-11.
42. Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Davidian H, Mohammadi M, Norouzian M. Prevalence of epilepsy and comorbidity of psychiatric disorders in Iran. *Seizure* 2006;15(7):476-82.
43. Fleece DM, Robinson NB. Encephalopathy in a newborn due to prenatal lead exposure. *J Paediatr Child Health* 2007;43(5):409-10.
44. Kanwal SK, Kumar V. High prenatal and postnatal lead exposure associated lead encephalopathy in an infant. *Indian J Pediatr* 2011;78(11):1420-3.
45. Llop S, Lopez-Espinosa MJ, Rebagliato M, Ballester F. Gender differences in the neurotoxicity of metals in children. *Toxicology* 2013;311(1-2):3-12.
46. Wiwanitkit V, Suwansakri J. Lead intoxication: a summary of the clinical presentation among Thai patients. *Biomaterials* 2006;19(4):345-8.
47. Wright RO, Tsaih SW, Schwartz J, Wright RJ, Hu H. Association between iron deficiency and blood lead level in a longitudinal analysis of children followed in an urban primary care clinic. *J Pediatr* 2003;142(1):9-14.
48. Bound J, Harvey P, Francis B, Awwad F, Gatrell A. Involvement of deprivation and environmental lead in neural tube defects: a matched case-control study. *Arch Dis Child* 1997;76(2):107-12.
49. Khosravi N, Khalesi N, Noorbakhsh S, Tabatabaei A, Ahmadi B, Asgarian R, et al. Serum lead levels of cord blood in newborn immediately after birth. *Tehran Univ Med J* 2014;72(8):540-5.
50. Khosravi N, Izadi A, Noorbakhsh S, Javadinia S, Tabatabaei A, Ashouri S. Assessments of blood lead levels in children with febrile convulsion. *Med J Islam Repub Iran* 2014;28:97.
51. Flora G, Gupta D, Tiwari A. Toxicity of lead: A review with recent updates. *Interdiscip Toxicol* 2012;5(2):47-58.
52. Liu MC, Liu XQ, Wang W, Shen XF, Che HL, Guo YY, et al. Involvement of microglia activation in the lead induced long-term potentiation impairment. *PLoS One* 2012;7(8):e43924.

Cerebrospinal fluid lead level in patients with idiopathic seizure

Ladan Afshar Khas M.D.¹
Azardokht Tabatabaei M.Sc.²
Samileh Noorbakhsh M.D.^{2*}
Atefeh Kargozar M.D.¹

1- Department of Pediatric Neurology, Hazrat Ali Asghar Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Research Center of Pediatric Infectious Diseases, Rasoul Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Research Center of Pediatric Infectious Diseases, Rasoul Akram Hospital, Niayesh St., Sattarkhan Ave., Tehran, Iran.
Tel: +98-21-66516049
E-mail: samileh_noorbakhsh@yahoo.com

Abstract

Received: 11 Oct. 2014 Accepted: 27 Jun. 2015 Available online: 07 Sep. 2015

Background: Convulsion is one of the common cause of hospital admission in children. Idiopathic seizure is when no anatomic, electrolytic, metabolic or hemorrhagic causes are found. Recently, lead poisoning, which is considered when serum lead levels are higher than the normal levels (previously 10 µg/dl changed to 5 µg/dl). Even lower levels of lead inflict harmful consequences in central nervous system (CNS) development in pediatric group. Due to air pollution and high lead level in air of Tehran, investigation the probable role of lead in producing or predisposing convulsion in children is very important. To determine the cerebrospinal fluid (CSF) lead level in children with idiopathic convulsion in compare with nonconvulsive ones (control).

Methods: A case-control study upon 60 children (30 convulsive and 30 nonconvulsive control) admitted in Rasoul Akram and Ali Asghar University Hospitals, Tehran, from 2012 to 2013 had done. One ml of CSF obtained and lead level determined by atomic absorption test.

Results: The mean age between cases and controls was not different (mean= 30.18±27.36 vs 25.46±20.56 months, P= 0.1). The CSF lead level (µg/dl) had not meaningful difference between 2 groups (3.43±3.07 vs 2.78±2.77, P= 0.3), and no related to type of convulsion in cases (P= 0.7), the area under the curve (AUC) was 0.588; 1-0.433, P= 0.2). The CSF lead cutoff was 1.65 µg/dl; sensitivity of 70%, specificity of 46%, PPV and NPV was 56% and 60% respectively.

Conclusion: The toxic blood level for lead is 3.5 µg/dl. The CSF lead level; even in little amount (1.65 µg/dl) is an acceptable sensitivity but lower specificity for differentiation the convulsive from nonconvulsive children. Although the role of genetic and other causes should be considered in idiopathic convulsion, probably, the high level of lead in CSF could predispose those children to convulsion. It can effect CNS development in children even in small amounts. Indeed, long-term effects of lead which continue to adulthood should be considered as well. Hence, it is paramount to rectify the ambient air lead pollution in Tehran.

Keywords: cerebrospinal fluid, lead, seizures.