

ศึกษาปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคลมชักในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะสมองพิการ: การศึกษาย้อนหลัง

ทิพาพร ทองมาก

บทคัดย่อ

บทนำ โรคลมชักเป็นโรคร่วมที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองพิการ และส่งผลต่อความรุนแรงของภาวะสมองพิการและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย การศึกษาเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคลมชักในผู้ป่วยภาวะสมองพิการ

วิธีการศึกษา การศึกษาข้อมูลแบบย้อนหลังในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองพิการที่อายุน้อยกว่า 15 ปี โรงพยาบาลหาดใหญ่ ตั้งแต่ 1 มกราคม ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 ใช้การวิเคราะห์แบบ logistic regression เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคลมชักในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองพิการ

ผลการศึกษา ผู้ป่วยที่มีภาวะสมองพิการในการศึกษา 131 ราย มีกลุ่มที่มีโรคลมชัก 56 ราย (ร้อยละ 42.75) และไม่มีโรคลมชัก 75 ราย (ร้อยละ 57.25) กลุ่มที่มีโรคลมชักมีรูปแบบสมองพิการแบบ spastic tetraplegia สูงสุด 38 ราย (ร้อยละ 67.86) แต่กลุ่มที่ไม่มีโรคลมชักมีรูปแบบสมองพิการแบบ spastic diplegia สูงสุด 28 ราย (ร้อยละ 37.33) เมื่อนำปัจจัยที่มีแนวโน้มว่าจะเกิดความเสี่ยงในการเกิดโรคลมชักมาวิเคราะห์ด้วยสถิติแบบ multivariate logistic regression พบว่า ประวัติการชักแรกเกิด (aOR 21.6, 95% CI 2.58-180.72, *p*-value 0.005) การติดเชื้อเยื่อหุ้มสมอง (aOR 13.82, 95% CI 2.44-78.12, *p*-value 0.003) และกลุ่มที่ไม่สามารถเคลื่อนที่ได้เองต้องใช้อุปกรณ์ช่วย (non-ambulation) (aOR 5.59, 95% CI 2.3-13.60, *p*-value <0.001) เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคลมชักอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้พบว่าลักษณะการชักที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองพิการคือ generalized 28 ราย (ร้อยละ 50) และคลื่นไฟฟ้าสมองแบบ focal 22 ราย (ร้อยละ 39.29)

สรุป ประวัติการชักแรกเกิด ประวัติการติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลางและกลุ่มที่ไม่สามารถเคลื่อนที่ได้เองต้องใช้อุปกรณ์ช่วย (non-ambulation) เป็นปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดโรคลมชักในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองพิการแบบมีนัยสำคัญทางสถิติ

คำสำคัญ ภาวะสมองพิการ โรคลมชัก ปัจจัยเสี่ยง

บทนำ

ภาวะสมองพิการ (Cerebral palsy) คือกลุ่มอาการที่มีความผิดปกติของการเคลื่อนไหวและท่าทาง ที่เกิดจากรอยโรคในสมองช่วงที่ยังพัฒนาไม่เต็มที่^{1,2} ความชุกของภาวะสมองพิการในประเทศเอเชียตะวันออกเฉียงใต้พบ 1.3 รายต่อเด็กเกิดรอด 1000 ราย³ ภาวะสมองพิการเกิดได้หลายสาเหตุ ทั้งช่วงก่อนคลอด (prenatal)

ได้แก่ การติดเชื้อของมารดา เช่น Toxoplasmosis, Herpes simplex, Cytomegalovirus ช่วงขณะคลอด (perinatal) เช่น การคลอดก่อนกำหนด การขาดออกซิเจนระหว่างคลอด (perinatal asphyxia) ช่วงหลังคลอด (postnatal) เช่น การติดเชื้อระบบประสาทส่วนกลาง การจมน้ำสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (ischemic stroke) นอกจากนี้ยังมี

สาเหตุจากความผิดปกติของสมองแต่กำเนิด (congenital anomaly) เช่น Schizencephaly, Septo-optic dysplasia, Hydrocephalus^{4,5}

ภาวะสมองพิการสามารถแบ่งลักษณะตามตำแหน่งของร่างกาย (topographic classification) ดังนี้ Diplegia คือความผิดปกติของทั้งแขนขา 2 ข้างแต่ขามากกว่าแขน Hemiplegia คือ ความผิดปกติของแขนขาข้างเดียว Tetraplegia หรือ Quadriplegia คือความผิดปกติของแขนขาทั้งสองข้างรวมถึงแกนกลางลำตัว นอกจากนี้สามารถแบ่งตามรูปแบบสรีรวิทยา (physiologic classification) ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง (spastic) ซึ่งพบเป็นส่วนใหญ่ การเคลื่อนไหวในท่าผิดปกติ (dyskinetic) เช่น dystonia, chorea, athetosis และการทรงตัวผิดปกติ (ataxia)^{7,8} การประเมินระดับความสามารถในการเคลื่อนย้ายที่ของผู้ป่วยภาวะสมองพิการใช้ Gross Motor Function Classification System (GMFCS) เป็นการประเมินตามความรุนแรงของอาการและจำแนกตามช่วงอายุคือน้อยกว่า 2 ปี, 2-4 ปี, 4-6 ปี, 6-12 ปี และ 12-18 ปี โดยแบ่งความรุนแรง 5 ระดับ ตั้งแต่ระดับ 1 คือ เดินได้โดยไม่มีข้อจำกัด ระดับที่ 2 มีข้อจำกัดด้านการเดิน ระดับที่ 3 คือเดินโดยใช้กายอุปกรณ์ ระดับที่ 4 คือมีข้อจำกัดในการเคลื่อนย้ายตัวเอง และระดับ 5 คือใช้รถเข็นในการเคลื่อนย้าย เพื่อประโยชน์ในการวางแผนการดูแลและจัดอุปกรณ์ให้กับผู้ป่วยกลุ่มนี้^{9,10,11}

ผู้ป่วยที่มีภาวะสมองพิการยังพบปัญหาอื่นๆ ในหลายระบบร่วมด้วย เช่น การมองเห็น การได้ยิน การสื่อสาร การทำงานผิดปกติของทางเดินอาหาร เช่น ปัญหาการกลืน ปัญหากรดไหลย้อน ปัญหาการเจริญเติบโตและภาวะโภชนาการ ปัญหาข้อกระดูกเคลื่อนหรือหลุด (subluxation or dislocation) ปัญหาพฤติกรรมและอารมณ์ และปัญหาความผิดปกติทางระบบประสาทซึ่งเป็นปัญหาที่สำคัญและพบบ่อยที่สุดในเด็กที่มีภาวะสมองพิการ คือ โรคลมชัก ที่พบร้อยละ 15-60^{11,12}

โรคลมชัก หรือ Epilepsy หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอาการที่เข้าได้กับอาการชักมากกว่า 2 ครั้ง โดยเกิดขึ้นห่างกันมากกว่า 24 ชั่วโมง และไม่มีปัจจัยกระตุ้นชัดเจน

(unprovoked seizure) หรือผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่ม epileptic syndromes¹³ ปัจจุบัน International League Against Epilepsy (ILAE) จำแนกอาการชักได้เป็นกลุ่มใหญ่คือ Generalized seizure, Focal seizure และ unknown¹⁴ เพื่อช่วยในการวางแผนดูแลผู้ป่วยทั้งการหาสาเหตุของโรคลมชัก การเลือกใช้ยากันชักและการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ เช่น การผ่าตัด การกินอาหารแบบคีโตเจนิค (ketogenic diet)

การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะสมองพิการพบโรคลมชักเป็นโรคร่วมร้อยละ 15-60^{11,12} ซึ่งสูงกว่าโรคลมชักที่พบในประชากรทั่วไปที่มีร้อยละ 0.5^{11,12,15,16} และโรคลมชักที่พบในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองพิการมักจะควบคุมอาการได้ยาก ใช้ยากันชักมากกว่าหนึ่งชนิด การนอนโรงพยาบาลบ่อยกว่า และส่งผลกระทบต่อความรุนแรงของพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อและการเรียนรู้ ทำให้การพยากรณ์โรคแย่ลง^{17,18,19} การทราบปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคลมชักในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จะช่วยทำให้แพทย์และผู้ดูแลช่วยในเฝ้าระวังในกลุ่มเสี่ยงในการวินิจฉัยโรคและวางแผนการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างรวดเร็วและเหมาะสม รวมถึงการเลือกยาที่เหมาะสมทั้งยาลดเกร็งและยากันชัก²⁰ เพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ผู้วิจัยจึงมีวัตถุประสงค์ในการหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับโรคลมชักของผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะสมองพิการรวมถึงลักษณะอาการชักและผลตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (electroencephalography) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

วิธีการศึกษา

การศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective cross-sectional study) โดยข้อมูลจากการลงวินิจฉัยใน ICD -10 และทบทวนข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะสมองพิการ (Cerebral palsy) ที่รักษาและติดตามอาการที่คลินิกเด็กและคลินิกเวชศาสตร์ฟื้นฟู โรงพยาบาลหาดใหญ่ตั้งแต่ 1 มกราคม ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562

เกณฑ์การคัดเข้า

- ผู้ป่วยเด็กที่อายุน้อยกว่า 15 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะสมองพิการโดยกุมารแพทย์โรงพยาบาลขนาดใหญ่

เกณฑ์การคัดออก

- ผู้ป่วยที่เกิดอุบัติเหตุสมอง
- ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการติดตามการรักษาที่โรงพยาบาลขนาดใหญ่

- ผู้ป่วยที่ไม่สามารถเข้าคูประวัติหรือประวัติแรกเกิดไม่ครบถ้วน

- ผู้ป่วยที่ทบทวนประวัติแล้วไม่ได้มีภาวะสมองพิการ

ผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยดังนี้

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ อายุเมื่อวินิจฉัยภาวะสมองพิการ เพศ

2. ประวัตินี้คาดว่าจะเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดโรคลมชักในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะสมองพิการ

- ประวัติการคลอด ได้แก่ อายุครรภ์, APGAR score แบ่งเป็น mild (7-10), moderate (4-6) และ severe (0-3), น้ำหนักแรกเกิด, การได้รับการช่วยชีวิตแรกคลอด (Resuscitation)

- ปัญหาทารกแรกเกิด ได้แก่ Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE), Intraventricular hemorrhage (IVH), Periventricular leukomalacia (PVL)

- ปัญหาที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยหลังคลอด ได้แก่ การติดเชื้อระบบประสาทส่วนกลาง (Central nervous system infection) ได้แก่ Meningitis, encephalitis, brain abscess, ภาวะสมองขาดออกซิเจน (Hypoxia), ภาวะสมองขาดเลือด (ischemic stroke), kernicterus

- ประวัติการตรวจทางรังสีวิทยาเช่น Ultrasound, CT, MRI

- ประวัตินี้ชักหลังคลอด (neonatal seizure)

3. ภาวะสมองพิการในเด็ก

- รูปแบบ ได้แก่ Hemiplegia, Diplegia, Tetraplegia, Dyskinetic, Ataxia

- แบบบันทึกจำแนกระดับความสามารถด้านการเคลื่อนไหวสำหรับผู้ป่วยภาวะสมองพิการโดยใช้ Gross Motor Functional Classification System Expanded and Revised (GMFCS – E&R) ตามช่วงอายุตั้งแต่ระดับ 1 ถึงระดับ 5 โดยระดับที่ 1-3 จัดในกลุ่มที่สามารถเดินได้เอง (ambulation) และระดับที่ 4-5 จัดอยู่ในกลุ่มที่ไม่สามารถเคลื่อนที่ได้เองต้องใช้อุปกรณ์ช่วย (non-ambulation)

4. ข้อมูลของโรคลมชัก ผู้ป่วยได้รับวินิจฉัยโดยกุมารแพทย์ในช่วงตั้งแต่ 1 มกราคม ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 โดยเก็บข้อมูล

- อายุที่ชักครั้งแรก

- ลักษณะอาการชัก ได้แก่ Focal, Generalized, Mixed type

- ผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง

- จำนวนยากันชักที่ใช้และระยะเวลาที่สามารถควบคุมอาการชัก

การวิเคราะห์ทางสถิติ

สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) แสดงผลในรูปความถี่ ร้อยละ และค่าเฉลี่ย ส่วนสถิติเชิงอนุมาน (analytical statistics) กำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติ ค่า $p\text{-value} < 0.05$ และใช้ความเชื่อมั่น (confidence intervals) ที่ 95% เปรียบเทียบค่าความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่มีโรคลมชักและไม่มีโรคลมชักใช้ Chi-square และ t-test และวิเคราะห์ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดโรคลมชักด้วยการวิเคราะห์แบบถดถอยโลจิสติก (logistic regression) แบ่งเป็นสองขั้นตอนคือการวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว (univariate logistic regression) และวิเคราะห์ต่อด้วยทีวีนามแบบพหุ (multivariate logistic regression) เพื่อควบคุมตัวแปรที่เกี่ยวข้องกัน

วิธีการคำนวณขนาดตัวอย่าง

ผู้วิจัยทำการศึกษานำร่องในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองพิการที่มีโรคลมชักและไม่มีโรคลมชักกลุ่มละ 10 รายโดยใช้ข้อมูลปัจจัยที่คาดว่าจะเป็นปัจจัยเสี่ยงทั้งหมดมาคำนวณหาขนาดตัวอย่าง โดยกำหนดสัดส่วนของแต่ละกลุ่มเท่ากับ 1 ต่อ 1 โดยใช้โปรแกรมทางสถิติ

โดยกำหนด power of study เท่ากับ 90% และความคลาดเคลื่อนที่ 0.05 ได้ขนาดตัวอย่างในแต่ละกลุ่มไม่น้อยกว่า 35 ราย

โครงการวิจัยได้รับการผ่านอนุมัติโดยคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย โรงพยาบาลหาดใหญ่ (รหัส 13/2564)

ผลการศึกษา

ข้อมูลจากเวชระเบียน โรงพยาบาลหาดใหญ่วันที่ 1 มกราคม 2562 ถึง 31 ธันวาคม 2562 พบว่าเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะสมองพิการจำนวน 213 ราย พบว่า 48 รายไม่ใช่ผู้ป่วยที่มีภาวะสมองพิการเนื่องจากการลงวินิจฉัยในเวชระเบียน (ICD 10) ผิดและ 30 รายมีข้อมูลในเวชระเบียนไม่ครบหรือไม่ได้ติดตามการรักษาที่โรงพยาบาลหาดใหญ่ ดังนั้นมีผู้ป่วยที่มีภาวะสมองพิการในการศึกษานี้จำนวน 131 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่มีโรคลมชัก 56 ราย (ร้อยละ 42.75) และกลุ่มที่ไม่มีโรคลมชัก 75 ราย (ร้อยละ 57.25) ดังรูปที่ 1

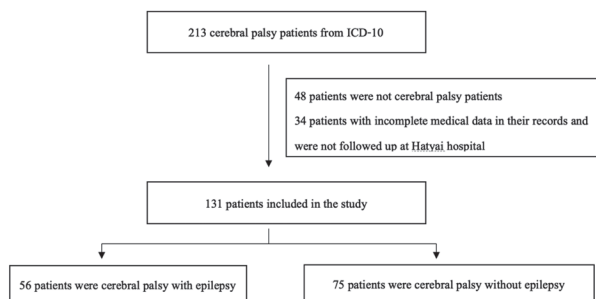


Figure 1 Flow diagram of recruitment of the study patients

ผู้ป่วยที่มีภาวะสมองพิการกลุ่มที่มีโรคลมชักได้รับการวินิจฉัยเมื่ออายุเฉลี่ย 12.68 ± 13.86 เดือน และกลุ่มที่ไม่มีโรคลมชักได้รับการวินิจฉัยเมื่ออายุเฉลี่ย 13.97 ± 9.69 เดือน น้ำหนักแรกเกิดในกลุ่มที่มีโรคลมชักรมีค่าเฉลี่ย 2657.70 ± 631.90 กรัม และกลุ่มที่ไม่มีโรคลมชักรมีน้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ย 2221.73 ± 815.44 กรัม ส่วนรูปแบบของภาวะสมองพิการพบว่าเป็นกลุ่มที่มี

โรคลมชักเป็นโรคร่วมพบรูปแบบ spastic tetraplegia สูงสุดร้อยละ 67.86 และกลุ่มที่ไม่มีโรคลมชักเป็นโรคร่วมพบรูปแบบ spastic diplegia สูงสุดร้อยละ 37.33 และกลุ่มที่มีโรคลมชักเป็นโรคร่วมมีความสามารถในการเคลื่อนไหวแบบ non-ambulation ร้อยละ 71.43 แต่กลุ่มที่ไม่มีโรคลมชักเป็นโรคร่วมความสามารถในการเคลื่อนไหวแบบ non-ambulation ร้อยละ 36.47 ดังตารางที่ 1

Table 1 Characteristics of study patients

Characteristic	CP with epilepsy		CP without epilepsy		p-value
	N=56	Per cent	N=75	Per cent	
Male	30	53.57	44	58.67	0.596
Median age at diagnosis of cerebral palsy, months	7.5 (4-15.5)		12 (6-18)		0.033
Mean age of diagnosis of cerebral palsy, months	12.68±13.86 Min1, Max 60		13.97± 9.69 Min 2, Max 42		
Age < 3 months at diagnosis of cerebral palsy	12	21.43	3	4	0.004
Mean birthweight, grams	12.68±13.86 Min1, Max 60		2221.73 ± 815.44 Min 800, Max 3985		0.001
Birthweight < 2500 gram	17	30.36	44	58.67	0.002
Gestational age at birth (GA)					
GA > 37 weeks	44	78.57	35	46.67	< 0.001
GA 29-36 weeks	10	17.86	25	33.33	
GA < 28 weeks	2	3.57	15	20	
APGAR score at 5 min					
Mild (7-10)	44	78.57	57	76.0	0.617
Moderate (4-6)	5	8.93	25	33.33	
Severe (0-3)	7	12.5	7	9.33	
Needed resuscitation at birth	20	35.71	33	44	0.372
Neonatal seizure	16	28.57	1	1.33	< 0.001

Characteristic	CP with epilepsy		CP without epilepsy		p-value
	N=56	Per cent	N=75	Per cent	
Type of cerebral palsy					
Spastic hemiplegia	11	19.64	20	26.67	< 0.001
Spastic diplegia	3	5.36	28	37.33	
Spastic tetraplegia	38	67.86	26	34.67	
Dyskinesia	4	7.14	1	1.33	
Head circumference					
Normal	21	37.5	51	68.0	0.001
Microcephaly	30	53.57	22	29.33	
Macrocephaly	5	8.93	2	2.67	
Potential risk factors of cerebral palsy					
Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE)	10	17.86	7	9.33	<0.001
Preterm	2	3.57	21	28.0	
CNS infection	10	17.86	2	2.67	
Congenital brain anomaly	8	14.29	11	14.67	
Other: IVH, PVL, submersion injury, stroke, kernicterus, unknown	26	46.43	34	45.33	
GMFCS					
GMFCS 1	5	8.93	19	25.34	
GMFCS 2	5	8.93	13	17.33	
GMFCS 3	6	10.71	16	21.33	
GMFCS 4	12	21.43	12	16	
GMFCS 5	28	50	15	20	
Ambulatory (GMFCS 1-3)	16	28.57	48	64	<0.001
Non-ambulatory (GMFCS 4-5)	40	71.43	27	36	

ปัจจัยที่น่าจะเป็นความเสี่ยงของการเกิดโรคลมชักในผู้ป่วยเด็กสมองพิการ นำมาทดสอบด้วยสถิติ Univariate logistic regression พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคลมชักในเด็กที่มีภาวะสมองพิการคือ อายุที่วินิจฉัยภาวะสมองพิการน้อยกว่า 3 เดือน น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 2500 กรัม ประวัติชักเมื่อแรกเกิด รูปแบบสมองพิการแบบ spastic diplegia และ spastic

tetraplegia ความผิดปกติของเส้นรอบศีรษะ ประวัติติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลาง และความสามารถในการเคลื่อนไหวแบบ non-ambulation (ดังตารางที่ 2)

Table 2 Univariate logistic regression analysis of potential risk factors for epilepsy in cerebral palsy patients.

Risk factors	Odds ratios	95% CI	p-value
Age < 3 months at diagnosis of cerebral palsy	6.55	1.75-24.49	0.005
Birthweight < 2500 grams	0.31	0.15-0.64	0.002
History of neonatal seizure	29.6	3.78-231.45	0.001
Preterm (GA < 28 week)	0.15	0.03-0.68	0.014
Type of cerebral palsy			
Spastic hemiplegia	0.67	0.29-1.55	0.351
Spastic diplegia	0.1	0.03- 0.33	<0.001
Spastic tetraplegia	3.98	1.91-8.3	<0.001
Dyskinesia	5.69	0.62-52.40	0.125
Abnormal head circumference	3.54	1.71-7.32	0.001
Potential risk factors of cerebral palsy			
HIE	2.11	0.75- 5.95	0.157
History of CNS infection	7.93	1.66- 37.85	0.009
Congenital brain anomaly	0.97	0.36-2.60	0.951
GMFCS: Non-ambulatory	4.71	2.22-9.97	<0.001

เมื่อนำปัจจัยเหล่านี้มาวิเคราะห์หาค่าด้วย Multivariate logistic regression เพื่อหาปัจจัยที่น่าจะเป็นความเสี่ยงโรคลมชักในเด็กที่มีภาวะสมองพิการ พบว่า ประวัติชักเมื่อแรกเกิดมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคลมชักเป็น 21.6 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีโรคลมชัก (95% CI 2.58-180.72, p-value 0.005) ประวัติการติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลางเป็น 13.82 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มไม่มีโรคลมชัก (95% CI 2.44-78.12, p-value 0.003) และความสามารถในการเคลื่อนไหวแบบ non-ambulation เป็น 5.59 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีโรคลมชัก 95% CI 2.3-13.60, p-value <0.001) (ดังตารางที่ 3)

Table 3 Multivariate logistic regression analysis of potential risk factors for epilepsy in cerebral palsy patients.

Risk factors	Full model			Reduce model		
	aOR	95%CI	p-value	aOR	95%CI	p-value
Age < 3 months at diagnosis of cerebral palsy	0.77	0.09- 6.66	0.812			
Birthweight < 2500 grams	0.48	0.17- 1.37	0.169			
History of neonatal seizure	24.68	1.85-329.53	0.015	21.60	2.58-180.72	0.005
Preterm (GA < 28 week)	0.55	0.09-3.29	0.509			
Type of cerebral palsy						
Spastic hemiplegia	0.30	0.02-4.31	0.378			
Spastic diplegia	0.05	0.01-0.83	0.036			
Spastic tetraplegia	0.15	0.01-2.15	0.161			
Spastic dyskinesia	1	-	-			
Abnormal head circumference	1.41	0.49-4.09	0.528			
Potential risk factors of cerebral palsy						
HIE	0.70	0.1-5.19	0.730			
History of CNS infection	11.53	1.80-73.68	0.01	13.82	2.44-78.12	0.003
Congenital brain anomaly	1.02	0.30-3.52	0.976			
GMFCS Non-ambulation	5.89	1.08-32.31	0.041	5.59	2.3-13.60	<0.001

ผู้ป่วยที่มีภาวะสมองพิการที่มีโรคลมชักร่วมด้วย จำนวน 56 ราย มีอายุที่เริ่มชักมีค่ากลาง (median) ที่ 7.5 เดือน (แรกเกิด- 137 เดือน) มีรูปแบบการชักแบบทั่วไป (generalized seizure) ได้แก่ generalized tonic-clonic และ generalized tonic seizure สูงที่สุดร้อยละ 50 และแบบเฉพาะที่ (focal seizure) ร้อยละ 32.14 แต่ผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองพบความผิดปกติแบบเฉพาะที่ (Focal) สูงสุดร้อยละ 39.29 และหลายตำแหน่ง (multifocal) รองลงมา มีผู้ป่วย 16 ราย (ร้อยละ 28.57) ต้องใช้ยากันชักมากกว่า 2 ชนิด และมีผู้ป่วย 12 ราย (ร้อยละ 21.43) ยังไม่สามารถควบคุมอาการชักได้หลังเริ่มรักษา 2 ปี (ตารางที่ 4)

Table 4 Seizure type and EEG pattern in cerebral palsy with epilepsy patients

Seizure type and EEG pattern	N = 56	Per cent
Seizure type		
Focal	18	32.14
Generalized	28	50
Combined	10	17.86
EEG pattern		
Normal	10	17.86
Focal	22	39.29
Multifocal	10	17.86
Generalized	4	7.14
Hypsarrhythmia	2	3.57
Not found the report	8	14.28

อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษาคั้งนี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่น่าจะสัมพันธ์กับการเกิดโรคลมชักของผู้ป่วยที่มีภาวะสมองพิการ พบว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองพิการมีโรคลมชักร่วมด้วยร้อยละ 42.75 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาในอดีตของประเทศอินโดนีเซีย โปแลนด์ ที่พบโรคลมชักร่วมด้วยร้อยละ 39 และ 44.2 ตามลำดับ^{17,21} นอกจากนี้พบว่ากลุ่มที่มีโรคลมชักร่วมด้วยมีรูปแบบ spastic tetraplegia สูงสุด (ร้อยละ 67.86) และ spastic hemiplegia (ร้อยละ 19.64) รองลงมา อาจเนื่องมาจากสาเหตุของกลุ่มที่มีโรคลมชักร่วมด้วยมีสาเหตุจากขาดออกซิเจนหลังคลอดและการติดเชื้อระบบประสาทส่วนกลางสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีโรคลมชักซึ่งพบรูปแบบ spastic diplegia สูงสุด น่าจะเกิดจากมีสาเหตุจากมีการก่อก่อนกำหนดในกลุ่มนี้สูง (ร้อยละ 55.33) โดยใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบรูปแบบของ spastic tetraplegia สูงกว่ารูปแบบอื่นๆ^{18,21,22} แต่ต่างกับการศึกษาในประเทศอินโดนีเซียที่พบในรูปแบบ spastic hemiplegia สูงสุด (ร้อยละ 50) และ spastic tetraplegia รองลงมา (ร้อยละ 38)¹⁷ นอกจากนี้การศึกษาในประเทศอิสราเอล และตุรกีพบว่า spastic tetraplegia มีโอกาสพบโรคลมชัก

สูงกว่ารูปแบบอื่นๆ 4.6 และ 2.99 เท่าตามลำดับ^{22,23} เมื่อเทียบกับรูปแบบอื่นๆ แต่การศึกษานี้พบว่ารูปแบบของภาวะสมองพิการไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคลมชัก อาจเกิดจากจำนวนของผู้ป่วยในแต่ละรูปแบบของภาวะสมองมีจำนวนไม่มากพอ

การชักในทารกแรกเกิดมีผลต่อการเรียนรู้ พฤติกรรมและการเกิดโรคลมชักในอนาคต²⁴ การศึกษาที่ผ่านมา ที่ประเมินผลลัพธ์ระยะยาวในผู้ป่วยที่มีประวัติการชักแรกเกิด พบภาวะสมองพิการร้อยละ 35 และโรคลมชักร้อยละ 34²⁵ การศึกษาครั้งนี้พบว่าประวัติการชักแรกเกิด (neonatal seizure) เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคลมชักในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองพิการร่วมกับโรคลมชัก 21.6 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีโรคลมชัก (95% CI 2.58-180.72, *p-value* 0.005) และใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมาในประเทศอิสราเอล, ตุรกี, โปแลนด์ มีปัจจัยเสี่ยงเป็น 12.55, 3.57 และ 3.04 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีโรคลมชักตามลำดับ^{19,22,26}

การศึกษาในครั้งนี้พบว่า ผู้ป่วยที่มีประวัติการติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลาง (CNS infection) เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคลมชักเพิ่มขึ้น 13.82 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีโรคลมชัก (95% CI 2.44-78.12, *p-value* 0.003) มีเพียงการศึกษาในประเทศอินโดนีเซียที่พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะสมองพิการร่วมกับโรคลมชักมีผู้ป่วยที่มีการประวัติติดเชื้อระบบประสาทส่วนกลางสูงกว่าผู้ที่มีภาวะสมองพิการและที่ไม่มีโรคลมชัก (prevalence ratio) 1.76 เท่า (95% CI 1.07-2.09)¹⁷

ผู้ป่วยภาวะสมองพิการกลุ่มที่มีโรคลมชักร่วม มีระดับความรุนแรงของโรคสูงเมื่อแบ่งการเคลื่อนไหวตาม GMFCS โดยระดับที่ 4-5 ซึ่งที่ต้องใช้อุปกรณ์ช่วย (non-ambulation) ร้อยละ 71.43 ซึ่งต่างกับกลุ่มที่ไม่มีโรคลมชักร่วมที่มีร้อยละ 34.67 ซึ่งน่าจะเป็นไปตามรูปแบบของภาวะสมองพิการในกลุ่มที่มีโรคลมชักมีรูปแบบ spastic tetraplegia สูงกว่า คล้ายกับการศึกษาในโปแลนด์ที่กลุ่มที่มีโรคลมชักมีระดับ GMFCS ที่ 5 สูงสุด (ร้อยละ 49)¹⁹ นอกจากนี้การศึกษานี้ยังพบว่าระดับ GMFCS ที่ 4-5 เป็นปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิด

โรคลมชัก 5.59 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีโรคลมชัก (95% CI 2.3-13.60, *p-value* <0.001) ซึ่งเหมือนกับการศึกษาในประเทศโปแลนด์ ที่ระดับความรุนแรงของภาวะสมองพิการระดับไม่สามารถเคลื่อนที่ได้เองต้องใช้อุปกรณ์ช่วย (non-ambulation) มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่ต่อโรคลมชัก²⁷

ปัญหาระหว่างคลอด (perinatal) เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะสมองพิการ เช่น ทารกคลอดก่อนกำหนด (preterm) น้ำหนักแรกเกิดน้อย (< 2500 กรัม) APGAR score ที่ 5 นานที่น้อยกว่า 7 และการขาดออกซิเจนหลังคลอด (HIE) ไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคลมชักในการศึกษาครั้งนี้ ซึ่งต่างกับการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 2500 กรัม เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคลมชักในภาวะสมองพิการ 1.88²⁷ ส่วน APGAR score ที่ต่ำเป็นปัจจัยของการเกิดโรคลมชักในประชากรทั่วไปในอนาคต^{28,29} นอกจากนี้พบว่า APGAR score ที่น้อยกว่า 3 (severe birth asphyxia) มีโอกาสเกิดโรคลมชักในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองพิการกว่ากลุ่มที่ APGAR score 4-6 (moderate birth asphyxia) และ 7-10 เป็น 4.41 เท่า²² ซึ่งต่างกับการศึกษาครั้งนี้ที่ APGAR score ของผู้ป่วยที่มีภาวะสมองพิการทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน

การศึกษาในประเทศตุรกี เส้นรอบศีรษะเล็กกว่าปกติในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองพิการ พบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคลมชักเพิ่มขึ้น 3.23 เท่าเมื่อเทียบกับเส้นรอบศีรษะปกติ²³ ซึ่งต่างกับการศึกษาในครั้งนี้และการศึกษาในประเทศอิสราเอลที่พบว่าความผิดปกติของเส้นรอบศีรษะไม่ใช่ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคลมชักในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองพิการ²²

การศึกษานี้ ผู้ป่วยที่มีภาวะสมองพิการและมีโรคลมชัก พบรูปแบบการชักคือ Generalized epilepsy (ร้อยละ 50) สูงกว่ารูปแบบอื่นๆ ซึ่งน่าจะเกิดจากมีจำนวน spastic tetraplegia สูง คล้ายกับกับการศึกษาในอดีตที่ผ่านมาของประเทศอินโดนีเซีย, บราซิลและอาหรับอิมเรตส์ ที่พบรูปแบบของ generalized epilepsy มากกว่ารูปแบบอื่นๆ ร้อยละ 83.70, 61.30, และ 39.3

ตามลำดับ^{17,18,30} นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยจำนวน 16 ราย (ร้อยละ 29) ต้องใช้ยักันชักมากกว่า 2 ชนิด มีจำนวน 5 ราย (ร้อยละ 8.93) ที่ใช้ยักันชักอย่างน้อยสองชนิด และไม่สามารถควบคุมอาการชักได้เป็นระยะเวลาอย่างน้อยสองปี แต่น้อยกว่าการศึกษาในประเทศตุรกี ที่พบโรคลมชักที่คล้ายกันชักร้อยละ 27.9³¹

ข้อจำกัดในการศึกษาครั้งนี้คือเป็นการศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียนทำให้ข้อมูลบางส่วนขาดหายไป และผู้ป่วยบางรายไม่ได้ตรวจภาพรังสีทางสมอง (brain imaging) ทำให้การประเมินสาเหตุโดยเฉพาะความผิดปกติของสมองแต่กำเนิดไม่ได้ทุกราย และรวมถึงไม่ได้เก็บปัจจัยเสี่ยงด้านประวัติโรคลมชักในครอบครัว หากมีการศึกษาในอนาคตที่มีการศึกษาไปข้างหน้า มีจำนวนผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้น มีการเก็บข้อมูลเป็นระบบมากขึ้น อาจพบข้อมูลที่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคลมชักในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองพิการเพิ่มขึ้น

สรุป

การศึกษาในครั้งนี้พบว่าประวัติการชักแรกเกิด ประวัติการติดเชื้ในระบบประสาทส่วนกลางและกลุ่มที่ไม่สามารถเคลื่อนที่ได้เองต้องใช้อุปกรณ์ช่วย (non-ambulation) เป็นปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดโรคลมชักในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองพิการแบบมีนัยสำคัญทางสถิติ ในผู้ป่วยที่มีโรคลมชักร่วมด้วยพบรูปแบบการชักแบบ Generalized สูงสุดและผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองแบบเฉพาะที่สูงสุด

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง ประภาศรี กุลาเลิศ ภาควิชาาระบาดวิทยาคณินิก มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์และแพทย์หญิงเก๋พงศัวัชรภรณ์ แผนกกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ ที่แนะนำการเขียนโครงร่างงานวิจัยและการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

เอกสารอ้างอิง

1. Eunson P. Aetiology and epidemiology of cerebral palsy. Paediatrics and Child Health.2012; 22; 361-66.
2. Shevell M, Dagenais L, Oskoui M. The epidemiology of cerebral palsy: New perspective from a Canadian registry. Seminar in Pediatric Neurology. 2013; 20; 60-4.
3. Lang T, Fuentes-Afflick E, Gilbert W, Newman T, Xing G, Wu Y. Cerebral palsy among Asian Ethnic subgroups. Pediatrics. 2012; 129; 992-98.
4. Korzeniewski S, Slaughter J, Lenski M, Haak P, Paneth N. The complex aetiology of cerebral palsy. Nat Rev Neurol. 2018; 14: 528-543.
5. Reddihough D, Collins K. The epidemiology and causes of cerebral palsy. Australian Journal of Physiotherapy. 2003; 49; 7-12.
6. Jan M. Cerebral Palsy: Comprehensive Review and Update. Ann Saudi Med. 2006; 26: 123-32.
7. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. Dev Med Child Neuro Suppl. 2007; 109: 8-14.
8. My child at cerebral palsy.org. Type of cerebral palsy.2019 (cited 2021 Jan 20). Available from <https://www.cerebralpalsy.org>
9. Cerebral palsy Alliance. Gross Motor Function Classification System (GMFCS). (cited 2021 Jan 20). Available from <https://research.cerebralpalsy.org.au/what-is-cerebral-palsy/severity-of-cerebral-palsy/gross-motor-function-classification-system/>
10. วันทนา ศิริธราธิวัตร, Thomas I. GMFCS- E&R Thai Translation. 2007 (cited 2021 January 20) Available from https://canchild.ca/system/tenon/assets/attachments/000/000/081/original/GMFCSER_Translation-Thai.pdf

11. ทิพวรรณ ทรราชกุมานชัย. โรคสมองพิการ (Cerebral Palsy) in Developmental Behavioral Pediatric. 2018 (cited 2021 Jan 21). Available form <http://www.thaipediatics.org/pages/Doctor/Detail/44/201>
12. Aisen M, Kerkovich D, Mast J, et al. Cerebral palsy: clinical care and neurological rehabilitation. *Lancet Neuro*.2011; 10: 844-52.
13. สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติโรคลมชักสำหรับแพทย์. กรุงเทพฯ : ธาราเพรส; 2559.
14. Fisher R, Cross H, D'Souza C, et al. Instruction manual for ILAE 2017 operational classification of seizure type. *Epilepsia*. 2017; 58: 531-42.
15. Wallace S. Epilepsy in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2001; 43: 713-7.
16. Carlsson M., Hagberg G & Olsson I. Clinical and aetiological aspects of epilepsy in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2003; 45: 371-376.
17. Rahmat D, Mangunatmadja I, Tridjja B, Tambunan T & Suradi R. Prevalence and risk factors for epilepsy in children with spastic cerebral palsy. *Paediatrica Indonesia*. 2010; 50: 11-17.
18. Gururaj A, Sztriha L, Bener A, Dawodu A, Eapen V. Epilepsy in children with cerebral palsy. *Seizure*. 2003;12: 110-14.
19. Sadowska M, Sarecka-Hujar B, Kopyta I. Evaluation of risk factors for epilepsy in pediatric patients with epilepsy. *Brain science*. 2020; 10:481.
20. Jekovec-Wrhoovsek M. Epilepsy in children with cerebral palsy. *Eastern Journal of Medicine*. 2012; 17: 166-70.
21. Kulak W, Sobaniec W, Smigielska-Kuzia J, Kubas B, Walecki J. A comparison of spastic diplegia and tetraplegia cerebral palsy. *Pediatr Neurol*. 2005; 32: 311-7.
22. Zelnik N, Konopnicki M, Bennett-Back O, Castel-Deutsch T, Tirosh E. Risk factors for epilepsy in children with cerebral palsy. *European Journal of Paediatric neurology*. 2010; 14: 67-72.
23. Gurkan F, Gokben S, Serin H, Yilmaz, Aktan G, Tekgul H. Determining Risk Factors of Epilepsy in Children with Cerebral Palsy: A retrospective study. *J Pediatr Res*. 2018; 5: 76-81.
24. Levene M. The clinical conundrum of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* . 2002; 86:75-7.
25. Ronen GM, Buckley D, Penny S, Streiner DL. Long-term prognosis in children with neonatal seizure: a population-based study. *Neurology*. 2007; 69: 1816-22.
26. Karatoprak E, Sozen G, Saltik S. Risk factors associated with epilepsy development in children with cerebral palsy. *Child's Nervous System*. 2019; 35: 1181-87.
27. Kulak W, Sobaniec W. Risk factors and prognosis of epilepsy in children with cerebral palsy in north-eastern Poland. *Brain & Development*. 2003; 27: 499-506.
28. Sun Y, Vestergaard M, Pedersen CB, Christensen J, Olsen J. Apgar scores and long-term risk of epilepsy. *Epidemiology*. 2006; 17: 26-8.
29. Ehrenstein V, Sorensen HT, Pedersen L, Larsen H, Holsteen V, Rothman KJ. Apgar score and hospitalization for epilepsy in childhood: a registry-based cohort study. *BMC Public Health*. 2006;6: 23.
30. Bruck I, Antoniuk S, Spessatto A, Schmitt de Bem R, Hausberger R, Pacheco C. Epilepsy in children with cerebral palsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001; 59: 35-9.
31. Hanci F, Türay S, Dilek M, Kabakuş N. Epilepsy and drug-resistant epilepsy in children with cerebral palsy: A retrospective observational study. *Epilepsy Behav*. 2020;112: 107357. doi:10.1016/j.yebeh.2020.107357

Investigation to risk factors for developing epilepsy in cerebral palsy: A retrospective study

Tipaporn Thongmak

Abstract

Objective: Epilepsy is the most common comorbidity in cerebral palsy patients, which has a detrimental effect on their quality of life. This study aimed to examine the risk factors for developing epilepsy in children with cerebral palsy.

Material and Method: This was a retrospective study enrolling children below 15 years of age diagnosed with cerebral palsy at Hatyai Hospital from 1 January to 31 December 2019. The children were divided into two groups, a cerebral palsy with epilepsy group and a cerebral palsy alone group. Logistic regression was used to identify the risk factors for developing epilepsy in these patients.

Result: A total of 131 cerebral palsy patients were enrolled and divided into a cerebral palsy with epilepsy group (56 patients, 42.75%) and cerebral palsy alone group (75 patients, 57.25%). Spastic tetraplegia was the most common form of cerebral palsy in the epilepsy group (67.86%) while spastic diplegia was the most common form in the cerebral palsy alone group (37.33%). The only statistically significant risk factors associated with epilepsy in cerebral palsy as indicated by univariate and multivariate logistic regression were neonatal seizure (aOR 21.6, *p*-value 0.005), history of central nervous system infection (aOR 213.82 *p*-value 0.003), and non-ambulatory (aOR 5.59, *p*-value <0.001). Generalized seizure was the most common seizure type and focal epileptiform discharge was the most common EEG pattern in cerebral palsy with epilepsy patients.

Conclusion: Neonatal seizure, history of central nervous system infection, and non-ambulatory were the only risk factors of epilepsy in cerebral palsy patients with statistical significance.

Keywords: Cerebral palsy, epilepsy, risk factors