

تأثیر ایبوپروفن بر حملات صرع مقاوم به درمان در کودکان

فرح اشرف زاده^۱، فرهاد حیدریان^۲، فاطمه بهمنش^۳، مهشید گودرزی^۴، حسن رخشنده^۵

^۱ فوق تخصص اعصاب کودکان، استاد دانشگاه علوم پزشکی مشهد

^۲ دانشیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی مشهد

^۳ فوق تخصص ایمونولوژی کودکان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی مشهد

^۴ پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

^۵ داروساز، مرکز تحقیقات دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

نشانی نویسنده مسؤول: مشهد، دانشگاه علوم پزشکی، بیمارستان قائم، بخش اعصاب کودکان، دکتر فرح اشرف زاده

E-mail: Ashrafzadehf@mums.ac.ir

وصول: ۸۸/۷/۳۰، اصلاح: ۸۸/۹/۳، پذیرش: ۸۸/۱۰/۲

چکیده

زمینه و هدف: به نظر می‌رسد در جریان تشنج، مسیرهای انتهایی برانگیخته شده، در بافت تشنجی مزمن باقی می‌ماند و می‌تواند حتی به حمله‌ای دیگر منجر شود. بر پایه همین فرضیه، مطالعات متعددی انجام شده و تأثیر داروهای ضدالتهایی غیر استروئیدی را در کنترل حملات تشنج بررسی نموده‌اند ولی نتایج متفاوتی گزارش شده است. لذا در این مطالعه، تأثیر ایبوپروفن بر کنترل حملات صرع مقاوم به درمان در کودکان بررسی شده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه کارآزمایی بالینی متقاطع و دوسوکور در طی سال‌های ۸۶-۱۳۸۵ بر روی ۳۰ بیمار (۳ الی ۱۳ ساله) مبتلا به صرع مقاوم به درمان صورت پذیرفت. ابتدا بیماران یک ماه تحت نظر قرار گرفتند، سپس به مدت دو ماه شربت ایبوپروفن با دوز mg/kg/day ۳۰ در سه دوز تجویز شده و سپس به مدت یک ماه شربت قطع و در پی آن به مدت دو ماه دارونما با دوز مشابه به بیماران داده شد. در طی مطالعه، بیماران داروهای ضدصرع قبلی را نیز دریافت می‌داشتند. در هر یک از مراحل فوق، تعداد حملات، طول مدت هر حمله و عوارض احتمالی ثبت و سپس با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های تی زوجی و مجذور کای مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: متوسط سن بیماران و سن شروع حملات تشنجی به ترتیب $7/22 \pm 3/22$ سال و $2/73 \pm 2/43$ سالگی بود. تعداد ۱۳ مورد (۴۳/۳ درصد) از بیماران تشنج پارسیل کمپلکس و ۱۷ بیمار (۵۶/۷ درصد) تشنج میوکلونیک داشتند. ایبوپروفن در ۸ بیمار (۲۶/۷ درصد) موجب کاهش تعداد حملات شد و حتی در ۴ مورد حملات قطع شده بود؛ در حالی که دارونما در ۴ مورد (۱۳/۳ درصد) موجب کاهش تعداد حملات شد، اما این تفاوت معنادار نبود ($p=0/434$).

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های این مطالعه بین ایبوپروفن و پلاسبو در کنترل حملات تشنجی، تفاوتی مشاهده نشد. (مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره ۱۶/شماره ۳/صص ۱۲۶-۱۲۱).

کلمات کلیدی: صرع مقاوم به درمان؛ کودکان؛ ایبوپروفن؛ دارونما؛ کنترل حملات.

مقدمه

در جریان انواع مختلف استرس‌ها مانند تشنج‌ها، عفونت‌ها، التهاب‌ها و ضربه‌های وارد به سیستم عصبی، واسطه‌های شیمیایی تحریکی آزاد می‌شوند که همراه با افزایش پروتئین انترلوکین (IL-1) می‌باشد. افزایش انترلوکین یک منجر به آزاد شدن سایر مکمل‌های پیش التهابی می‌شود. در ضمن تشنج، انترلوکین I ra که آنتاگونیست گیرنده انترلوکین یک است به‌عنوان یک ضد تشنج قوی و در جریان تشنج‌های ناشی از تب وابسته به انترلوکین یک، به‌عنوان یک ضد تب قوی عمل می‌کند (۱). در بررسی‌های ژنتیکی که بر روی بیماران مبتلا به صرع با سابقه‌ای از تشنج تب‌خیز انجام شده است، نشان داده شده است که پلی‌مورفیسم در ژن سازنده انترلوکین یک بتا دارند (۲). پاسخ ایمنی توسط سیتوکین‌های پیش التهابی و همچنین ضدالتهابی (انترلوکین I ra و انترلوکین ۱۰) تنظیم می‌گردد (۳). مهم‌ترین سیتوکین‌های پیش-التهابی انترلوکین یک، عامل نکروز توموری آلفا (TNF α) و انترلوکین ۶ هستند. افزون بر فعالیت پیش‌التهابی، انترلوکین یک و TNF α عملکرد تنظیم‌کننده را در مغز طبیعی ایفا می‌کنند و عامل بروز خواب‌آلودگی و بی-اشتهایی در جریان عفونت‌ها بوده و بر روی الکترو فیزیولوژی نورون‌ها نیز تأثیر دارند. ویرتا و همکاران ثابت کردند که تولید انترلوکین I از سلول‌های تک هسته‌ای تحریک شده توسط لیپوپلی ساکارید در بیماران مبتلا به تشنج ناشی از تب صورت می‌گیرد، در حالی که این ماده در گروه کنترل وجود ندارد (۴).

در مطالعه‌ای دیگر که ارتباط و تداخل احتمالی داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAID) و داروهای ضد تشنجی را در نمونه‌های حیوانی مورد آزمایش قرار دادند، مشخص گردید که هیچ‌کدام از داروهای گروه NSAID بر روی آستانه تشنج اثری نداشته و بر روی سطح کلی داروهای ضد تشنج نیز تأثیرگذار نیستند اما می‌توانند سبب افزایش اثرات ضد تشنجی

داروهای ضد صرع شوند (۵)، در حالی که در مطالعه‌ای دیگر درمان پیشگیرانه با ایبوپروفن، اثر قابل توجهی بر روی کاهش وابسته به دوز تشنجات القا شده توسط پنتترازول (PTZ) بر روی موش‌ها نداشت (۶).

ایبوپروفن از گروه داروهای NSAID می‌باشد که در چندین گروه شیمیایی قرار می‌گیرد. تفاوت‌های بسیاری در فعل و انفعالات آن‌ها وجود دارد، اما برخی ویژگی‌های مشترک نیز دارند؛ تمامی آن‌ها اسیدهای آلی ضعیفی هستند، اکثر آن‌ها به‌خوبی جذب شده و غذا تأثیر چندانی بر فراهمی زیست آن‌ها ندارند، مهم‌ترین راه دفع نهایی آن‌ها بر خلاف اکثر داروهای ضد تشنج کلیوی است. بیش از بیست نوع داروی NSAID وجود دارد که همه آن‌ها از طریق مهار بیوستز پروستاگلاندین‌ها، اعمال اثر ضد التهابی می‌کنند. با کم‌رنگ شدن استفاده از اسپرین در کودکان، ایبوپروفن از این گروه کاربرد بیشتری پیدا کرده است البته این دارو به‌غیر از تب‌بر، در درمان دردهای خفیف، متوسط و آرتریته‌ها نیز کارایی دارد (۷). از آنجایی که ۱۰ تا ۲۰ درصد کودکان مبتلا به صرع با وجود دریافت انواع داروهای ضد تشنج قدیمی و جدید، باز هم از حملات صرعی رنج می‌برند (۸)، مطالعات گسترده‌ای برای درمان این کودکان انجام می‌شود، از جمله بررسی اثر داروهای گیاهی بر حملات صرع مقاوم، رژیم کتوزنیک یا Atkin بر کنترل تشنجات و استفاده از تحریک عصب واگ (Vagus Nerve Stimulation) و در مواردی نیز عمل جراحی پیشنهاد می‌شود، که اغلب نه تنها تأثیر قابل توجهی بر کنترل حملات ندارد بلکه عوارض متعدد و هزینه‌های بالایی را به‌دنبال خواهد داشت، به همین دلیل تلاش برای ارائه درمان‌های جدید ادامه دارد (۹، ۱۰).

بر پایه همین مطالعات که نشان‌دهنده تأثیر مکمل‌های پیش‌التهابی در کنترل بروز حملات در نمونه‌های حیوانی می‌باشد (۳-۱)، تصمیم گرفته شد تا اثر این داروها بر مهار حملات صرع در کودکان مورد بررسی

چهارم، شربت B به مدت دو ماه به داروهای قبلی افزوده می‌شد. تجویز دارو و این‌که ابتدا کدام شربت داده شود، بر عهده همکار فارماکولوژیست طرح بود و دیگر همکاران طرح از تعداد حملات و از نوع شربت دریافتی بی‌اطلاع بودند.

از والدین درخواست شد که در تمام مراحل، تعداد و مدت حملات و بروز عوارض احتمالی را در برگه‌هایی وارد نمایند. سپس یادداشت‌های آنان در آخر هر مرحله وارد پرسشنامه می‌شد. از طرفی در پایان مرحله دوم و چهارم، آزمایش‌های فوق تکرار می‌شد.

شربت ایبوپروفن و پلاسبو در شیشه‌های مشابه با برچسب A و B توسط همکار فارماکولوژیست تهیه و در اختیار بیماران قرار می‌گرفت. غلظت شربت ایبوپروفن ۲۰۰ میلی‌گرم در ۱ سی‌سی تهیه شد و با دوز ۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز، منقسم در سه دوز تجویز می‌شد.

در پایان مطالعه دارو و دارونما مشخص شد و سپس یافته‌های مرحله دو با یک و مرحله چهار با سه مقایسه و با استفاده از نرم‌افزار SPSS ۱۱/۵ و آزمون تی زوجی و مجذورکای تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها

از ۳۰ کودک (۱۳-۳ ساله) مورد مطالعه، ۸ مورد دختر و ۲۲ نفر پسر بودند. متوسط سن بیماران $7/23 \pm 3/22$ سال بود. زمان بروز اولین حمله تشنجی به‌طور متوسط در $2/43 \pm 2/73$ سالگی بود. زودرس‌ترین شروع تشنج در سه روزگی و دیررس‌ترین آن در ده سالگی بود. وضعیت تکاملی - عقلانی در ۱۳ مورد (۴۳/۳ درصد) تأخیر داشت و در مابقی طبیعی بود. نوع تشنج مقاوم در ۱۳ مورد (۴۳/۳ درصد) پارسیل کمپلکس بود و در ۱۷ مورد (۵۶/۷ درصد) میوکلونیک بود. علت احتمالی صرع در ۱۲ نفر (۴۰ درصد) ایدیوپاتیک، در ۱۷ مورد (۵۶/۷ درصد) سمپتوماتیک و در یک مورد (۳/۳ درصد)

قرار گیرد و به این سؤال پاسخ داده شود که آیا داروهای ضد التهابی می‌توانند موجب کاهش یا قطع حملات تشنج در کودکان مبتلا به صرع مقاوم به درمان شوند؟ از آن‌جایی که داروی ایبوپروفن به‌عنوان تب‌بر در کودکان کاربرد وسیعی دارد، انتخاب گردید و همان دوز تب‌بر آن مورد استفاده قرار گرفت. این دارو به‌صورت اضافه شونده به داروهای ضد تشنج قبلی بیمار، تحت شرایط دو سو کور مورد ارزیابی قرار گرفت که اولین کاربرد آن به این منظور در نمونه‌های انسانی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به‌صورت کارآزمایی بالینی متقاطع و دو سو کور بر روی ۳۰ بیمار ۳ تا ۱۳ ساله مبتلا به صرع مقاوم به درمان، در طی یک سال (۱۳۸۶-۱۳۸۵) در بیمارستان قائم (عج) مشهد با روش غیر احتمالی در دسترس صورت پذیرفت. تمامی بیماران انتخاب شده بیش از یک سال از شروع تشنج آن‌ها می‌گذشت و علیرغم دریافت داروهای ضد تشنج هیچ‌گاه بیش از یک ماه بدون تشنج نبوده و هنگامی که وارد طرح شدند، علیرغم دریافت داروهای ضد تشنجی متعدد، هفته‌ای حداقل یک مرتبه دچار حمله می‌شدند؛ از طرفی مبتلا به بیماری پیشرونده مغزی نیز نبودند. برای بیماران و والدین آن‌ها در مورد چگونگی مراحل پژوهش توضیح داده شد و در صورت اخذ رضایت کتبی وارد طرح می‌شدند.

در مرحله اول، در حالی که بیماران داروهای ضد تشنج خود را ادامه می‌دادند به مدت یک ماه از نظر مدت، نوع و تعداد حملات تحت نظر بودند و آزمایش فرمول شمارش خون محیطی، اندازه‌گیری ترانس آمینازهای کبدی انجام و نوار مغز اخذ شد. در مرحله دوم، بیماران به مدت دو ماه شربت A را علاوه بر داروهای قبلی خود دریافت داشتند. در مرحله سوم، شربت A قطع می‌شد و بیمار به مدت یک ماه فقط داروهای ضد تشنج قبلی خود را مصرف می‌نمود (دوران پاک‌سازی). سپس در مرحله

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار حملات تشنجی در هفته قبل و بعد از درمان با ایبوپروفن

زمان	میزان حملات	
	انحراف معیار \pm میانگین	حداقل حملات
قبل از درمان	۴۲/۱ \pm ۴۹/۳۶	۷
بعد از درمان	۳۷/۶ \pm ۴۶/۰۴	۰

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار حملات تشنجی در هفته قبل و بعد از درمان با دارونما

زمان	میزان حملات	
	انحراف معیار \pm میانگین	حداقل حملات
قبل از درمان	۳۶/۴۶ \pm ۴۶/۵۳	۰
پس از درمان	۳۶/۹۳ \pm ۴۴/۶۱	۰

جدول ۳: مقایسه تأثیر ایبوپروفن و دارونما بر تعداد حملات تشنجی

اثر مداخله درمانی	گروه‌ها		دارونما	
	فرآوانی درصد	ایبوپروفن درصد	فرآوانی درصد	دارونما درصد
افزایش تعداد حملات	۵	۱۶/۷	۶	۲۰
عدم تغییر در تعداد حملات	۱۷	۵۶/۶	۲۰	۶۶/۷
کاهش تعداد حملات	۸	۲۶/۷	۴	۱۳/۳
جمع	۳۰	۱۰۰	۳۰	۱۰۰

کریپتوزنیک بود. مقایسه تعداد حملات تشنجی قبل و بعد از درمان با ایبوپروفن کاهش را نشان داد حتی در ۴ مورد تشنج‌ها کنترل شد (جدول ۱). در مقایسه با متوسط تعداد حملات در هفته در بیماران قبل و بعد از تجویز دارو پس از کنترل نرمالیت، تفاوت از نظر آماری معنادار نبود ($P=0/34$) اگر چه متوسط تعداد حملات کاهش یافته بود. در بررسی مقایسه‌ای میانگین تعداد حملات تشنجی قبل و بعد از درمان با دارونما، در هیچ موردی کنترل کامل حملات با دارونما گزارش نشد (جدول ۲).

در مقایسه تعداد حملات تشنجی قبل و بعد از درمان با دارونما تفاوت آماری معناداری مشاهده نشد ($P=0/89$)، اگر چه متوسط تعداد حملات در هفته افزایش یافته بود. در بررسی مدت زمان حملات تشنجی قبل و بعد از درمان با ایبوپروفن تفاوتی وجود نداشت. در بررسی عوارض دارویی متعاقب دریافت ایبوپروفن در ۲ مورد (۶/۷ درصد) بی‌قراری و خواب‌آلودگی گزارش شد.

نتایج آزمایش فرمول شمارش خون محیطی، اندازه‌گیری ترانس آمینازهای کبدی قبل، حین و بعد از تحقیق در حد طبیعی بود و تغییری مشاهده نشد. در بررسی مدت زمان حملات تشنجی قبل و بعد از دارونما تفاوتی مشهود نبود و عوارض متعاقب دریافت دارونما شامل تحریک‌پذیری و اختلال رفتاری بود که در سه مورد گزارش شد.

اما در مقایسه و اثرات مداخله‌درمانی با ایبوپروفن و دارونما بر روی تعداد حملات تشنجی، تفاوت آماری قابل توجه و معناداری مشاهده نشد ($P=0/43$)، اگر چه کاهش تعداد حملات در زمان مصرف ایبوپروفن مشاهده گردید (جدول ۳).

بحث

در این مطالعه تفاوت معناداری در کاهش تعداد حملات تشنجی در زمان اضافه شدن شربت ایبوپروفن (30 mg/kg/day) نسبت به دارونما بر داروهای قبلی مشاهده نشد، اما ۱۳/۳ درصد بیماران بدون تشنج شدند. میانگین تعداد حملات در هفته در زمان دریافت دارو کاهش یافت در حالی که در زمان دریافت دارونما حتی افزایش تعداد حملات نیز مشاهده شد و هیچ مورد توقف تشنج نیز وجود نداشت. از طرفی میانگین تعداد حملات در هفته قبل و بعد از دریافت ایبوپروفن، ۳۷/۶ در مقابل ۴۲/۱ بود در حالی که میانگین تعداد حملات در هفته، قبل و بعد از دریافت دارونما ۳۶/۹۳ در مقابل ۳۶/۴۶ بود.

کاهش تعداد حملات تشنج و حتی قطع تشنج در بیماران مورد مطالعه ما نیز می‌تواند به دلیل استفاده از داروی ضد التهاب باشد، به طوری که سانکر و همکارانش در مطالعه ای نشان دادند که تزریق ماده التهاب زا مانند لیپوپلی ساکارید به موش قبل از القای تشنج می‌تواند آسیب نورونی را وسعت دهد، در حالی که عدم تزریق این ماده در گروه کنترل با آسیب کمتری همراه بود (۱۱). رابوتزا و همکارانش نیز مسیرهای التهابی خاصی را در جریان صرع یافتند که در بافت مغزی باقی می‌ماند و به

مرور سبب عود حمله تشنج می شود (۱۲).

استفاده از ایبوپروفن به عنوان داروی ضد التهاب در مطالعه حاضر به دلیل استفاده وسیع این دارو به عنوان تب بر در کودکان است. دوز ضد التهاب آن بین ۹۰-۳۰ میلی گرم به ازای کیلو گرم وزن در روز است که در مطالعه حاضر از دوز حداقل آن (۳۰ mg/kg/day) استفاده شد ولی با به دست آوردن پاسخ نسبی می توان با دوزهای بالاتری هم تحقیقاتی انجام داد که اثرات ضد التهاب بیشتری ایفا نماید.

در مطالعه والنستاین درمان پیشگیرانه با داروهای مهارکننده ساخت پروستاگلاندین ها در تشنج های القا شده توسط پنتترازول در موش، سبب تأخیر در شروع اثر تشنج زایی PTZ شد (۶,۱۳). تأثیر داروهای ضد التهاب مانند ایبوپروفن در کنترل حملات تشنج از طریق سنتز پروستاگلاندین ها است زیرا در مطالعه ای که توسط کامیناسکی و همکاران انجام شد، به بررسی تداخل احتمالی NSAIDs و داروهای ضد تشنج پرداختند و نشان دادند که در سطح کلی پلاسمایی والپروات و سطح آزاد دیالتین در طول تجویز NSAIDs هیچ تغییری به وجود نیامد و عوارض دارویی خاصی نیز مشاهده نشد (۵). اگر چه در مطالعه حاضر نیز سطح خونی داروهای ضد تشنج به دلیل تنوع اقلام دارویی و عدم انجام وسیع این آزمایش در سطح شهر انجام نشد اما چون تنوع داروهای ضد صرع بیماران زیاد بود، تأثیر ایبوپروفن بر همه این داروها بعید به نظر می رسد.

استفاده از سایر روش های درمانی برای کودکان مبتلا به صرع مقاوم نیز از بهبودی اندک و محدودیت

هایی برخوردار است، به طوری که کاربرد رژیم کتوژنیک در مطالعه ای که توسط فرانسوا و همکاران انجام شد و ۲۹ بیمار را شامل شد، پاسخ نسبی در ۱۲ بیمار مشاهده شد (۱۴)، یا در مطالعه میدل کاهش تشنج ها در نتیجه دریافت رژیم کتوژنیک در ۲۷ درصد بروز کرد (۱۵). روش دیگری که در کودکان مبتلا به صرع مقاوم گاه مورد استفاده قرار می گیرد، تزریق ایمیون گلوبولین وریدی است که در تحقیق دیوز و همکاران بر روی ۳۷۳ کودک مبتلا به سندرم لنوگس گشتات انجام شد و پاسخ نسبی در ۱۷۴ بیمار مشاهده شد ولی این مطالعه گروه کنترل نداشت (۱۶).

درمان های جراحی متنوعی نیز در کودکان مبتلا به صرع مقاوم پیشنهاد می شود که نتایج متغیری نیز دارد ولی این اعمال علاوه بر هزینه بالا، عوارض متعددی در بر دارد (۱۷)، بنابراین ضرورت تحقیق در این مقوله به شدت احساس می شود. به طور کلی، بر اساس آزمون آماری اضافه نمودن ایبوپروفن بر داروهای ضد تشنجی در کودکان منجر به کاهش حملات صرعی نگردد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از آقای دکتر محمد خواجه دلویی که تجزیه و تحلیل داده ها را به عهده داشته اند سپاسگزاری می گردد. همچنین از همه بیماران و خانواده آن ها که در پژوهش شرکت کردند و در هر مرحله برای پیگیری مراجعه و با دقت، مشاهدات خود را ثبت و در اختیار محققان قرار دادند، تشکر و قدردانی می گردد.

References

1. Bartfai T, Sanchez-Alavez M, Andell-Jonsson S, Schultzberg M, Vezzani A, Danielsson E, et al. Interleukin-I system in CNS stress: Seizures, Fever and neurotrauma. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1113: 173-7.
2. Tilgen N, Pfeiffer H, Cobilanschi J, Rou B, Harrath S, Elger CE et al. Association analysis between the human interleukin 1 β (-511) gene polymorphism and susceptibility to febrile convulsions. *Neurosci Lett.* 2002; 334(1): 68-70.

3. Kira R, Torisu H, Takemoto M, Nomura A, Sakai Y, Sanefuji M et al. Genetic susceptibility to simple febrile seizure: Interleukin-1B promoter polymorphisms are associated with sporadic cases. *Neurosci Lett*. 2005; 384(3): 239-44.
4. Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased frequency of interleukin -1 Beta (-511) Alleles in febrile seizures. *Pediatr Neurol*. 2002; 26(3): 192-5.
5. Kaminski R, Kozicka M, Parada-turska J, Dziki M, Kleinrok Z, Turski WA, et al. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the anticonvulsive activity of valproate and diphenylhydantoin against maximal electroshock-induced seizures in mice. *Pharmacol Res*. 1998; 37(5): 375-81.
6. Wallenstein MC. Attenuation of epileptogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the rat. *Neuropharmacology*. 1991; 30(6):675-63.
7. Katzung BG, editor. *Basic and clinical pharmacology*. 10th ed. New York: Mc Grow Hill; 2007.
8. Kim DS, Yang KH, Kim TG, Chang JH, Chang JW, Choi JU, et al. The surgical effect of callosotomy in the treatment of intractable seizures. *Yonsei Med J*. 2004; 45(2): 233-40.
9. Ashrafzadeh F, Rakhshandeh H, Mahmoudi E. Rosa Damascena oil: an adjunctive therapy for pediatric refractory seizures. *Iranian Journal Of Child Neurology (IJCN)*. 2007; 1(4):13-17.
10. Karimzadeh P, Tabarestani F, Mahvelati SH, Tonkaboni M, Ghofrani M. Intractable seizure disorders: efficacy of the classic ketogenic diet. *IRANIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY (IJCN)*. 2009; 3(1): 15-20.
11. Sankar R, Auvin S, Mazarati A, Shin D.. Inflammation contributes to seizure-induced hippocampal injury in the neonatal rat brain. *Acta Neurol Scand*. 2007; 115(4 Suppl): 16-20.
12. Ravizza T, Gagliardi B, Noé F, Boer K, Aronica E, Vezzani A. Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizure: Evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2008; 29(1): 142-60.
13. Wallenstein MC, Differential effect of prostaglandin synthetase inhibitor pretreatment on phenylenetetrazol induced seizures in rat. *Arch int pharmacodyn Ther*. 1985; 275(1): 93-104.
14. Francois LL, Manel V, Rousselle C, David M. Ketogenic regime as anti-epileptic treatment: its use in 29 epileptic children. *Arch Pediatr*. 2003; 10(4): 300-6.
15. Maydell BV, Wyllie E, Akhtar N, Kotagal P, Powaski K, Cook K, et al.. Efficacy of ketogenic diet in focal versus generalized seizures. *Pediatr Neurol*. 2001; 25(3): 208-12.
16. Duse M, Notarangelo LD, Tiberti S, Menegati E, Plebani A, Ugazio AG.. Intravenous immune globulin in the treatment of intractable childhood epilepsy. *Clin Exp Immunol*. 1996; 104 Suppl 1:71-6.
17. Shimizu H. our experience with pediatric epilepsy surgery focusing on corpus callosotomy and hemispherectomy. *Epilepsia*. 2005; 46 Suppl 1:30-1.