

اثر فنوباربیتال در پیشگیری از عود تشنج در مرحله حاد بیماری تب دار در کودکان

محمد برزگر: گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

Email: mm_barzegar@yahoo.com

بابک صندوقچیان: گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
مهستی علیزاده: گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
ابوالقاسم جویبان: مرکز تحقیقات کاربردی علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
شمسی غفاری: گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۶/۱۲/۱۲، پذیرش: ۸۷/۶/۲۰

چکیده

زمینه و اهداف: تب و تشنج شایعترین اختلال تشنجی دوران کودکی می باشد. تب و تشنج ساده به تشنج ناشی از تب که ژنرالیزه بوده و کمتر از ۱۵ دقیقه طول بکشد و در طی ۲۴ ساعت تکرار نشود، اطلاق می شود. متأسفانه ۲۰ - ۱۵٪ موارد تشنج در ۲۴ ساعت اول همان بیماری تب دار تکرار می شود. هدف از این مطالعه تعیین میزان تاثیر و سالم بودن فنوباربیتال تزریقی و خوراکی در پیشگیری از تکرار تشنج در مرحله حاد بیماری تب دار در کودکان با تب و تشنج ساده بود.

روش بررسی: در این مطالعه کارآزمایی بالینی، کودکانی که از لحاظ عصبی سالم بوده و با تشخیص اولین حمله تب و تشنج ساده در بیمارستان کودکان بستری شدند در سه گروه، مورد ۱ (دریافت کننده فنوباربیتال عضلانی) و گروه مورد ۲ (دریافت کننده فنوباربیتال خوراکی) و گروه مقایسه (بدون فنوباربیتال) قرار گرفتند. برای گروه مورد ۱ (۵۳ نفر) در مرحله حاد بیماری تب دار ابتدا فنوباربیتال ۱۰ میلی گرم بازای هر کیلوگرم وزن بدن (حداکثر تا ۲۰۰ میلی گرم) بولوز به طریقه عضلانی و برای گروه مورد ۲ (۵۴ نفر) فنوباربیتال به میزان ۱۵ میلی گرم بازای هر کیلوگرم وزن بدن (حداکثر تا ۳۰۰ میلی گرم) بولوز به طریقه خوراکی داده شد و در هر دو گروه مورد فنوباربیتال به میزان ۵ میلی گرم بازای هر کیلوگرم به طریقه خوراکی، ۱۲ ساعت بعد از تجویز دوز بولوز، تا فروکش کردن تب داده شد. گروه مقایسه (۵۹ نفر) فنوباربیتال دریافت نکردند. میزان تکرار تشنج در طی مرحله حاد بیماری تب دار در دو گروه با هم مقایسه شد. عوارض جانبی فنوباربیتال در گروه ها ارزیابی شد.

یافته ها: گروه های مورد و مقایسه از نظر متغیرهای سن، جنس، سابقه بستری نوزادی، علل ایجاد کننده تب، میزان تب، سابقه خانوادگی تب و تشنج و صرع همگن بوده و اختلاف معنی دار نداشتند. در ۱۱ کودک (۱۸/۶٪) گروه مقایسه، تشنج در طی مرحله حاد همان بیماری تب دار تکرار شد. در حالی که در گروه های مداخله ۳ مورد (۲/۸٪) شامل یک مورد (۱/۸٪) در گروه تزریق عضلانی و ۲ مورد (۳/۷٪) گروه فنوباربیتال خوراکی، تشنج تکرار شد. اختلاف بین گروه های مداخله با گروه مقایسه از نظر تکرار تشنج معنی دار بود ($P=0/008$). اختلاف معنی داری بین فنوباربیتال خوراکی و تزریقی در پیشگیری از تشنج وجود نداشت. سطح خونی فنوباربیتال، ۲ ساعت بعد از دوز بارگیری در هر دو گروه مورد (تجویز عضلانی و خوراکی) در محدوده درمانی بود و اختلاف میانگین سطوح سرمی بین دو گروه مداخله معنی دار نبود. عارضه جدی ناشی از فنوباربیتال در گروه های مورد مشاهده نشد.

نتیجه گیری: نتایج حاصل از این مطالعه نشان می دهند که تجویز فنوباربیتال در مرحله حاد بیماری تب دار در کودکان با تب و تشنج ساده از تکرار تشنج در طی مرحله حاد بیماری تب دار پیشگیری می کند.

کلید واژه ها: تب، تشنج، فنوباربیتال، عود تشنج

مقدمه

تب و تشنج شایعترین اختلال تشنجی دوران کودکی است که در ۵-۲٪ کودکان رخ می‌دهد (۱). کمیت‌های خاصی که در سال ۱۹۸۰، به تعریف تب و تشنج پرداخت آن را چنین تعریف نمود که عبارت است از رویدادی که در شیرخوارگی و اوایل کودکی معمولاً در فاصله ۳ ماهگی تا ۵ سالگی حادث شده، با تب همراه بوده و شواهدی دال بر عفونت درون جمجمه یا علت مشخصی برای آن یافت نمی‌شود. تشنجات همراه با تب در کودکانی که قبلاً به تشنجات بدون تب گرفتار آمده‌اند از شمول این پدیده مستثنی است (۲).

از نظر بالینی تب و تشنج به دو گروه ساده و پیچیده تقسیم می‌شود: تب و تشنج ساده^۱ به تشنج ناشی از تب که ژنرالیزه بوده و کمتر از ۱۵ دقیقه طول بکشد و در طی ۲۴ ساعت تکرار نشود، گفته می‌شود، که ۸۵-۸۰٪ موارد تب و تشنج را شامل می‌شود. در صورتی که تشنج فوکال باشد، یا بیشتر از ۱۵ دقیقه طول کشیده یا در ۲۴ ساعت تکرار شود، تب و تشنج کمپلکس^۲ اطلاق می‌شود، که شامل ۲۰-۱۵٪ موارد تب و تشنج می‌باشد (۳). این تقسیم‌بندی از این نظر اهمیت دارد که عود تب تشنج در نوع کمپلکس بیشتر بوده (۴، ۵) و برای پیشگیری از عود تشنج، استفاده از داروهای ضد تشنج در تب و تشنج کمپلکس توصیه شده است (۴، ۵). اگرچه تب و تشنج ساده بخودی خود دارای پیش‌آگهی عالی بوده و موجب آسیب مغزی نمی‌شود، با وجود این، در صورت تکرار آن احتمال وقوع صرع پایدار تبی^۳ وجود دارد که بالقوه خطرناک بوده و می‌تواند موجب آسیب مغزی بشود. لذا با توجه به نکات فوق الذکر، منطقی بنظر می‌رسد که در حد امکان از تکرار تشنج، با استفاده از روش‌های سالم پیشگیری کرد. رژیم‌درمانی مورد اجماع برای این منظور وجود ندارد. بعضی از مولفین استفاده از شیاف دیازپام را توصیه نموده‌اند (۵). دیازپام بعد از تجویز به سرعت در چربی بدن توزیع شده و سطح خونی بعد از ۳۰-۱۵ دقیقه، به کمتر از سطح سرمی ضد تشنج آن کاهش یافته و امکان عود تشنج بالا می‌رود (۵). بنابراین، استفاده از داروی ضد تشنج سالم با نیمه عمر طولانی تر نظیر فنوباربیتال (با نیمه عمر ۱۰۰-۸۰ ساعت) (۶) منطقی بنظر می‌رسد. در این مطالعه تاثیر فنوباربیتال (خوراکی و عضلانی) بر میزان تکرار تشنج در طی همان بیماری تب دار در بیماران بستری شده با تب تشنج ساده و نیز عوارض ناشی از تجویز کوتاه مدت دارو و قطع سریع آن مورد مطالعه قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

نحوه انجام مطالعه بصورت کارآزمایی بالینی شاهددار بود. تمام کودکانی (در محدوده سنی ۶ ماه تا ۵ سال) که از نظر تکامل عصبی حرکتی سالم بوده و با اولین حمله تب و تشنج

ساده از اول تیر ماه ۱۳۸۴ تا آخر خردادماه ۱۳۸۵ در بخش اعصاب بیمارستان کودکان تبریز مراجعه و بستری شده بودند، وارد مطالعه شدند. تشخیص تب و تشنج ساده براساس شرح حال و با رد کردن سایر علل داده شد. در تمام کودکان زیر ۱۸ ماه و آنهایی که از نظر بالینی علائم تحریک مننژ داشتند، نمونه‌گیری مایع نخاعی جهت رد کردن عفونت سیستم عصبی مرکزی بعمل آمد. در کودکان زیر یکسال بطور روتین، سطح کلسیم، قند خون و سدیم خون اندازه‌گیری شد. در کودکان دچار اسهال و استفراغ نیز میزان سرمی سدیم اندازه‌گیری شد. تخصیص افراد به گروه‌های مختلف به صورت تصادفی بود.

یکصد و شصت و شش (۱۶۶) کودک با تشخیص تب و تشنج ساده وارد مطالعه شدند. برای گروه مورد ۱ (۵۳ نفر) در طی مرحله حاد بیماری تب‌دار علاوه بر تب بر (استامینوفن) و پاشویه جهت کاهش تب بیماران، فنوباربیتال (آمپول- ساخت کیمیدارو) با مقدار اولیه ۱۰ mg/kg (حداکثر تا ۲۰۰ mg/kg) بطریقه عضلانی و برای گروه مورد ۲ (۵۴ نفر) فنوباربیتال (قرص- تولید پارس دارو) به مقدار اولیه ۱۵ mg/kg (حداکثر ۳۰۰ میلی گرم) خوراکی و در هر دو گروه مورد فنوباربیتال به مقدار ۵ mg/kg روزانه منقسم در دو دوز مساوی، ۱۲ ساعت بعد از دوز اولیه، بطریقه خوراکی تا فروکش کردن تب داده شد و بعد از قطع تب، فنوباربیتال بطور ناگهانی قطع شد. در گروه مقایسه (۵۹ نفر) فقط تب بر (استامینوفن)، و پاشویه جهت کاهش تب استفاده شد و فنوباربیتال تجویز نگردید. تمام بیماران (گروه‌های مقایسه و مورد) به مدت سه روز بعد از بستری پیگیری شدند. برای تمام بیماران از فنوباربیتال (تزریقی و خوراکی) تولید یک کارخانه مشابه استفاده شد. دو ساعت بعد از دوز بارگیری فنوباربیتال، CC ۲ خون از ورید محیطی اخذ گردید، بعد از جداسازی سرم، نمونه‌ها تا انجام آزمایش اندازه‌گیری سطح سرمی فنوباربیتال در دمای $70^{\circ}C$ - نگهداری گردید سطح سرمی دارو با استفاده از روش $HPLC^4$ (فاز متحرک شامل بافر فسفات ۱۰ میلی مولار $PH=6$: استونیتریل: ایزوپروپانول، هر کدام به ترتیب ۶۳: ۲۲: ۱۵ درصد ستون Nova-Pak (C_{18}) به ابعاد $250 \times 4/6$ میلی متر، سرعت جریان ۱ میلی‌لیتر در دقیقه و دکتور UV با طول موج ۲۲۰ نانومتر) اندازه‌گیری شد. اطلاعات راجع به خصوصیات فردی و مشخصات تشنج و سابقه فامیلی در پرسشنامه مربوطه جمع‌آوری شد و از آزمون X^2 و آزمون t برای گروه‌های مستقل برای تجزیه و تحلیل نتایج استفاده شد. مقادیر $P < 0/05$ معنی‌دار تلقی شدند. از پدر یا مادر بیماران گروه‌های مورد، رضایت برای تجویز فنوباربیتال اخذ شد.

1. Simple febrile Seizure
2. Complex Febrile Seizure
3. Febrile Status Epilepticus
4. High-Pressure Liquid Chromatography HPLC

یافته ها

در طی مدت بررسی، ۱۶۹ کودک با تشخیص اولیه و اولین تب و تشنج ساده بستری شدند. سه بیمار با توجه به یافته های مایع مغزی نخاعی بعنوان عفونت سیستم عصبی مرکزی، از مطالعه کنار گذاشته شدند. در هیچ کدام از بیماران اختلال الکترولیتی توجیه کننده تشنج یافت نشد.

گروه های مورد (۲۰۱) و مقایسه از نظر متغیرهای سن، جنس، سابقه بستری نوزادی، مشخصات تشنج، سابقه فامیلی تب و تشنج یا تشنج بدون تب، علل ایجاد کننده تب و میزان تب همگن بودند و اختلاف معنی داری مابین فراوانی این متغیرها بین دو گروه مورد و مقایسه وجود نداشت (جدول ۱).

از ۱۰۷ بیمار گروه های مداخله، سه مورد (۲/۸٪) تکرار تشنج در طی همان بیماری تب دار داشتند. از ۵۳ نفر گروه مورد (دریافت کننده فنوباریتال عضلانی) فقط یک بیمار (۱/۸٪) و از ۵۴ نفر گروه مورد ۲ (دریافت کننده فنوباریتال خوراکی) نیز ۲ بیمار (۳/۷٪) دچار تشنج مجدد در بیمارستان شدند که بصورت تب و تشنج ساده بود و هر دو کودک بعد از یک روز با حال عمومی خوب مرخص شدند.

از ۵۹ نفر گروه مقایسه، در ۱۱ مورد (۱۸/۶٪) در طی مرحله حاد همان بیماری تب دار، تشنج تکرار شد که در یک مورد بصورت صرع پایدار تبی بود. مورد اخیر پسر ۳ ساله بود که با اولین حمله تب تشنج ساده بستری ولی در بیمارستان تشنج مجدد کودک بصورت صرع پایدار که مدت ۴۰ دقیقه طول کشید تکرار شد. خوشبختانه تشنج کودک کنترل شد و با حال عمومی خوب مرخص شد.

اختلاف بین گروه های مورد ۱ و ۲ با گروه مقایسه از نظر تکرار تشنج در طی مرحله حاد همان بیماری تب دار، معنی دار بود ($P=0/001$). این مشاهده به معنی آثار مفید فنوباریتال تجویز شده از راه عضلانی یا خوراکی بر جلوگیری از تکرار تشنج می باشد.

بحث

فنوباریتال از سال ۱۹۱۲ بعنوان داروی ضد تشنج مصرف می شود. این دارو نسبت به داروهای مشابه دیگر، با درصد بیشتری آثار ساداتیو و اختلالات رفتاری ایجاد می کند.

با وجود این مسمومیت سیستمیک پائین، نیمه عمر طولانی و قیمت مناسب از مزیت های عمده آن نسبت به سایر داروهای ضد تشنج می باشد. اثر ضد تشنجی فنوباریتال با تقویت اثر مهاري گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA یا گابا) اعمال می شود. این دارو روی گیرنده پس سیناپسی گابا و کانال کلرعمل کرده باعث می شود که بمدت طولانی این کانال ها بازمانده و یون های منفی بیشتری داخل سلول شده و منجر به هیپرپلاریزاسیون غشاء می شود (۶). حدود ۴۵٪ فنوباریتال به پروتئین های پلازما متصل شده و حدود ۲۵٪ آن بدون تغییر از طریق کلیه ها ترشح می شود و بقیه در کبد به پاراهیدروکسی فنوباریتون متابولیزه می شود که یک متابولیت غیرفعال (از نظر تشنجی) می باشد. مدت زمان لازم برای رسیدن به اوج غلظت پلاسمایی آن از ۶-۱۰ ساعت متغیر بوده و سطح خونی درمانی آن $30-100 \mu\text{g/ml}$ می باشد. عوارض جانبی خطر آن بصورت سندرم استیون جانسون و کم خونی مگالوبلاستیک در کمتر از ۱٪ بیماران دیده می شود (۶).

جدول ۱- مقایسه متغیرهای مورد بررسی در گروه های مقایسه و مورد ۱ و ۲

متغیر	گروه های مورد ۱ و ۲	گروه مقایسه	P
سن (متوسط ماه)	$24/9 \pm 13/2$	$22/4 \pm 11/5$	۰/۲۲
جنس	۵۹ (۵۵/۱٪) ۴۸ (۴۴/۸٪)	۳۵ (۵۹/۳٪) ۲۴ (۴۰/۷٪)	۰/۶۰
سابقه فامیلی صرع	۱۲ (۱۱/۲٪) ۹۵ (۸۸/۸٪)	۶ (۱۰/۲٪) ۵۳ (۸۹/۸٪)	۰/۸۳
سابقه فامیلی تب تشنج	۲۸ (۲۶/۲٪) ۷۹ (۷۳/۸٪)	۱۹ (۳۲/۲٪) ۴۰ (۶۷/۸٪)	۰/۴۰
سابقه بستری نوزادی	۲۳ (۲۱/۵٪) ۸۴ (۷۸/۵٪)	۱۲ (۲۰/۳٪) ۴۷ (۷۹/۷٪)	۰/۸۶
میزان تب (درجه سانتی گراد)	$38/4 \pm 0/5$	$38/3 \pm 0/4$	۰/۳۸
شایعترین علت تب (سرماخوردگی)	۴۱ (۳۸/۲٪)	۲۷ (۴۵/۵٪)	۰/۷۹

تشنج وجود داشت و این اختلاف معنی دار بود ($P < 0.001$). با وجود این در آن بررسی سطح خونی فنوباربیتال اندازه گیری نشده بود (۱۳). در مطالعه دیگر، Sopo و همکاران، نشان دادند که دادن فنوباربیتال با مقدار اولیه ۱۰ mg/kg بطریقه عضلانی و سپس ۵ mg/kg بطریقه خوراکی تا فروکش کردن تب، از تکرار تشنج در طی همان بیماری تب دار پیشگیری می‌کند. در این مطالعه سطح خونی دارو اندازه گیری نشده بود (۱۴). در مطالعه حاضر مقدار اولیه دارو با توجه به مطالعات فوق، برای طریقه عضلانی ۱۰ mg و برای طریقه خوراکی ۱۵ mg به ازای هر کیلوگرم وزن بدن محاسبه شد. با توجه به اینکه خونگیری مکرر برای کودکان ناراحت کننده بود، فقط یک نوبت خونگیری برای تعیین سطح خونی دارو، ۲ ساعت بعد از دوز بارگیری انجام گردید که در هر دو گروه مورد (۲ و ۱) سطح خونی دارو در محدوده درمانی (بالتر از ۱۰ μg/ml) بود، لذا این روش درمانی با ایجاد سطح خونی درمانی از تکرار تشنج پیشگیری کرده است و نتایج آن مشابه مطالعات مشابه فوق می‌باشد. خوشبختانه عارضه جانبی جدی در حین درمان و بعد از قطع ناگهانی آن در هیچ کدام از بیماران مشاهده نشد. و با توجه به اینکه عوارضی نظیر اختلال رفتاری و شناختی و احتمالاً کاهش بهره هوشی، ناشی از مصرف طولانی و مزمن دارو می‌باشد، در استفاده کوتاه مدت از این دارو، این عوارض اهمیت چندانی ندارد. اینکه آیا تجویز فنوباربیتال در مرحله حاد بیماری تب دار، تاثیری در راجعه شدن تب و تشنج و پیش آگهی دراز مدت آن دارد یا خیر، نیازمند به بررسی طولانی مدت می‌باشد. محدودیت اصلی این مطالعه اندازه گیری سطح سرمی فنوباربیتال در آزمایشگاه خارج از بیمارستان و تاخیر در جواب آزمایش بود.

نتیجه گیری

فنوباربیتال به مقدار اولیه ۱۰ mg/kg بطریقه عضلانی یا ۱۵ mg/kg بطریقه خوراکی سپس ۵ mg/kg روزانه تا فروکش کردن تب می‌تواند روش سالم و موثر برای پیشگیری از تکرار تشنج در مرحله حاد همان بیماری تب دار باشد.

تقدیر و تشکر

از کارکنان بخش داخلی A بخصوص سرکار خانم بزاز اقبالی به جهت مراقبت از بیماران و ایجاد هماهنگی در جمع آوری اطلاعات و خونگیری از بیماران و کارکنان آزمایشگاه در نگه داری نمونه ها و ارسال آن به مرکز تحقیقات کاربردی دارویی تشکر و قدردانی می شود. از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به جهت حمایت مالی از این مطالعه تشکر و قدردانی می شود.

یکی از موارد استفاده از فنوباربیتال، پیشگیری از عود تب و تشنج در کودکان می‌باشد، با وجود این باتوجه به اینکه مصرف طولانی مدت آن در کودکان عوارضی چون اختلال شناختی و ادراکی، بیش فعالی و کاهش بهره هوشی ایجاد می‌کند و با نظر به ماهیت و سیرخوش خیم تب تشنج ساده، استفاده طولانی از این دارو برای پیشگیری از عود تشنج معمول نمی‌باشد (۴، ۵). نتایج مطالعات نشان می‌دهند که تشنج در طی مرحله حاد بیماری تب دار در ۲۰-۱۵٪ موارد (۴، ۵) و حتی تا ۳۰٪ نیز مجدداً تکرار می‌شود (۷). با توجه به اینکه صرع پایدار تبی، یک چهارم (۱/۴) تمام موارد صرع پایدار کودکان را تشکیل می‌دهد و این حالت بالقوه خطرناک بوده و می‌تواند اثرات سوء ماندگار در مغز ایجاد نماید (۸)، منطقی بنظر می‌رسد که بطریقه سالم از تکرار تشنج در طی مرحله حاد همان بیماری تب دار پیشگیری کرد. در چندین بررسی، فنوباربیتال کوتاه مدت در پیشگیری از تشنج بعدی در مرحله حاد بیماری تب دار مورد استفاده قرار گرفته است. در یک مطالعه در سال ۱۹۷۷ توسط Pearce و همکاران، به کودکانی که با تب تشنج بستری شده بودند، فنوباربیتال به مقدار اولیه ۱۵ mg/kg بطریقه عضلانی یا خوراکی دادند، و مشاهده کردند که سطح درمانی دارو بعد از ۹۰ دقیقه حاصل شد (۹). در مطالعه دیگر Sternowsky و همکاران در سال ۱۹۸۱ به ۴۱ کودک که با تب و تشنج ساده بستری شده بودند فنوباربیتال به مقدار اولیه ۱۰ mg/kg یا ۱۵ mg/kg عضلانی دادند و بعد از ۱۲ ساعت از دوز اولیه فنوباربیتال به مقدار ۵ mg/kg روزانه تا فروکش کردن تب دادند، و نتیجه گرفتند که در صورتی که فنوباربیتال به مقدار اولیه ۱۵ mg/kg بطریقه خوراکی داده شود بعد از ۹۰ دقیقه سطح خونی درمانی بالای ۱۵ μg/ml ایجاد می‌کند. در صورتی که این مقدار دارو به طریقه عضلانی استفاده شود بعد از ۴۰ دقیقه این سطح خونی را ایجاد می‌کند (۱۰). در مطالعه انجام شده توسط Autret و همکاران نشان داده شده است که در صورتی که فنوباربیتال به طریقه عضلانی ۱۰ mg/kg داده شود بعد از ۹۰ دقیقه سطح خونی درمانی ایجاد می‌کند (۱۱). در مطالعه دیگر توسط Braqchet و همکاران، برای کودکان تب و تشنج ساده، فنوباربیتال به میزان ۱۵ mg/kg به مقدار اولیه داده شد و بعد از ۱۲ ساعت برای کودکان زیر یکسال به میزان ۵ mg/kg و برای کودکان بالای یکسال ۳ mg/kg روزانه به مدت ده روز ادامه یافت و هیچ موردی از عود تب تشنج مشاهده نشد و سطح خونی داروی بعد از یک ساعت از دوز اولیه در محدوده درمانی بود (۱۲). در مطالعه انجام گرفته توسط برزگر و همکاران، در ۱۰۰ کودک دریافت کننده فنوباربیتال عضلانی فقط در یک بیمار (۱٪) تشنج در طی مرحله حاد بیماری تب دار تکرار شد در حالی که در گروه شاهد ۱۵٪ موارد تکرار

References:

- Wallace SJ. Febrile seizures. In: Wallace sh ed. *Epilepsy in children*. 1st ed. London, Chapman & Hall medical, 1996; PP: 185 – 198.
- Consensus development conference on febrile seizures proceedings *Epilepsia* 1981; **2**: 377 – 381.
- Baumann RJ. Technical report: Treatment of the child with simple febrile seizure. *J pediatric* 1999; **103**(6): 86.
- Douching M, Febrile seizures. In: Wyllie E ed: *The Treatment of Epilepsy Principles and Practice*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins, 2001; PP: 601 – 607.
- Arzimanoglon A Consensus development conference on febrile seizures proceedings *Epilepsia* 1981; **2**: 377 – 381.
- Guerrini R, Aicardi J: *Aicardi's Epilepsy in Children*. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004; PP: 220 – 234, 255.
- Burgers M. Phenobarbital and Primdone. In Wyllie E ed. *The Treatment of Epilepsy Principles and Practice*. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001; PP: 869-879.
- Ling SG. Febrile convulsions: Acute seizures characteristics and anti-convulsion therapy. *Annals of tropical pediatr* 2000; **20**(9): 227 – 230.
- Majtal J, Shinnar S. Febrile status epilepticus. *J Pediatr* 1990; **86**: 611-616.
- Pearce JL, Sharman JR, Foster RM. Phenobarbital in the acute management of febrile convulsions. *J Pediatr* 1977; **60**(2): 569-572.
- Sternowsky HJ, Lagenstein I. Phenobarbital in febrile convulsions of children. *Dutch Med Wochenschr* 1981; **106**(2): 49 – 51.
- Autret E, Billard C, Gold F, Longer J, Breteau M. Use of Phenobarbital by the oral route in the acute and maintenance treatment of convulsions in children. *Arch Fr Pediatr* 1983; **40**(70): 579- 583.
- Brachet-Liermain A, Goutieres F, Aicardi J. Absorption of Phenobarbital after the intramuscular administration of single doses in infants. *J Pediatr* 1975; **87** (4): 624 – 626.
- Barzegar M, Kyvanchehr N. [Effect of Phenobarbital (short term) in the prevention of repeated seizures in the acute stage of disease in children with simple febrile convulsion]. *JTUMS* 2006; **28** (2): 33-36. (Persian)
- Sopo SM, Pearei MA, Celestine E, Stabile A: Short – term prophylaxis of febrile convulsion. *Actae pediatric Scandinavia* 1991; **8**: 248- 249.