

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
تأسیس ۱۳۳۸، شماره ۵۷ (۱۳۸۲)، صفحه ۴۸

## بررسی سرعت هدایت عصبی بیماران مبتلا به لوسمی لنفوسیتی حاد، قبل و بعد از دریافت وین کریستین

دکتر جمال عیوضی ضیائی<sup>۱</sup> دکتر محمدصادق صدیق مستوفی<sup>۲</sup> دکتر محمد انعامی علمداری<sup>۳</sup>  
دکتر حبیب افضلی فرد<sup>۴</sup>

### چکیده

**زمینه و اهداف:** یکی از داروهای انتخابی در درمان لوسمی لنفوسیتی حاد وین کریستین می باشد. ملاحظه شده است که مهمترین عامل محدود کننده تجویز وین کریستین ایجاد نوروپاتی محیطی می باشد. تاکنون ماده ای که بتواند به طور مؤثر از اثرات نورو توکسیسیته این دارو جلوگیری کند شناسایی نشده و نتایج حاصل از مطالعات حیوانی در انسان نتیجه بخش نبوده است و تنها راه، کاهش دوز دارو یا قطع دارو می باشد. بنابراین تشخیص به موقع نوروپاتی و تصمیم گیری برای ادامه درمان از اهمیت ویژه ای برخوردار است.

**روش بررسی:** این مطالعه بر روی ۱۵ بیمار مبتلا به لوسمی لنفوسیتی حاد به منظور بررسی و مقایسه سرعت هدایت عصبی قبل و بعد از دریافت وین کریستین صورت گرفته است.

**یافته ها:** آزمون ضریب همبستگی با  $p < 0/0005$  بین سرعت هدایت عصبی بیماران در اعصاب حسی و حرکتی اندام فوقانی قبل و بعد از دریافت وین کریستین ارتباط معنی داری را نشان داد.

**نتیجه گیری:** نتایج پژوهش نشان داد سرعت هدایت عصبی بیماران در اعصاب حسی و حرکتی اندامهای فوقانی و تحتانی بعد از دریافت وین کریستین کاهش یافته است.

**کلید واژه ها:** سرعت هدایت عصبی، لوسمی لنفوسیتی حاد، وین کریستین

- 
- ۱- استادیار گروه داخلی - دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز - نویسنده رابط
  - ۲- دانشیار طب فیزیکی و توانبخشی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز
  - ۳- استادیار طب فیزیکی و توانبخشی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز
  - ۴- دستیار طب فیزیکی و توانبخشی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

## مقدمه

به صورت زیر جلدی، روزانه دریافت کردند. در موشهایی که تنها با وین کریستین درمان شده بودند شواهدی از یک نوروپاتی حسی- حرکتی مشاهده گردید و در این گروه در مقایسه با گروه دیگر سرعت هدایت عصبی به طور بارزی کاهش یافته بود (۶).

این مطالعه بر روی ۱۵ بیمار مبتلا به لوسمی لنفوسیتی حاد به منظور بررسی و مقایسه سرعت هدایت عصبی قبل و بعد از دریافت وین کریستین صورت گرفته است و پژوهشگر امیدوار است نتایج حاصل از این پژوهش زمینه‌ای برای پژوهشهای بعدی در جهت شناسایی و کاهش اثرات ناخواسته شیمی درمانی باشد.

## مواد و روش تحقیق

این بررسی یک مطالعه تحلیلی آینده‌نگر بود. ابزار گردآوری داده‌ها چک لیست بود که شامل سه قسمت بود، بخش اول شامل مشخصات فردی نمونه‌ها، بخش دوم مربوط به معاینات عصبی و بخش سوم مربوط به ثبت سرعت هدایت عصبی در اندام فوقانی و تحتانی قبل و بعد از دریافت وین کریستین. در این مطالعه نمونه پژوهش شامل ۱۵ بیمار مبتلا به لوسمی لنفوسیتی حاد بود که در طی ۲۰ ماه به مرکز آموزشی درمانی شهید قاضی طباطبائی مراجعه کرده و نامزد دریافت وین کریستین شده بودند.

بیماران بعد از انجام معاینات نورولوژیک و اندازه‌گیری سرعت هدایت عصبی در اندامهای فوقانی و تحتانی، تحت درمان با وین کریستین قرار گرفتند. بیماران، هر هفته ۲ میلی‌گرم وین کریستین به صورت انفوزیون وریدی دریافت کرده و بعد از دریافت آخرین دوز، مجدداً تحت مطالعات سرعت هدایت عصبی قرار گرفتند. در این مطالعه به منظور اندازه‌گیری سرعت هدایت عصبی در عصب حرکتی میان یک تحریک توسط الکترود سطحی از مچ دست و تحریک دیگر از آرنج اعمال شده و از عضله ابدکتور پولیسس برویس (abductor pollicis brevis) ثبت گردید. در مورد عصب حرکتی اولنار نیز مشابه میان یک تحریک از مچ دست و تحریک دیگر از آرنج داده شده و از عضله ابدکتور دیژیتی مینی می (abductor digiti minimi) ثبت گردید. برای به دست آوردن سرعت هدایت عصبی در مورد عصب حسی میان تنها یک تحریک از مچ دست داده شده و از انگشت دوم، به فاصله ۱۴ سانتیمتر از محل تحریک ثبت گردید و در مورد عصب حسی اولنار نیز به همان ترتیب یک تحریک از مچ دست داده شده و از انگشت پنجم ثبت گردید.

لوسمی لنفوسیتی حاد از لحاظ بیولوژیکی و کلینیکی به گروهی از بیماریهای ناهمگون اطلاق می‌شود که با تکثیر سلولهای لنفوئید نارس در مغز استخوان و احتمال انتشار در خون، سیستم عصبی مرکزی و دیگر ارگانها مشخص می‌شود (۱).

میزان وقوع لوسمیها سالانه حدود ۱۳ مورد در هر یک صد هزار نفر است و لوسمیهای حاد تقریباً نیمی از تمامی لوسمیها را تشکیل می‌دهد (۲). شیوع جهانی لوسمی لنفوسیتی حاد بین ۶۵-۱۰ نفر در هر یک میلیون نفر می‌باشد. حداکثر شیوع لوسمی لنفوسیتی حاد بین سنین ۲ تا ۴ سالگی قرار دارد. لوسمی حاد در مردان شایعتر از زنان و در سیاه پوستان تقریباً نصف سفید پوستان می‌باشد (۱).

یکی از داروهای انتخابی در درمان لوسمی لنفوسیتی حاد وین کریستین می‌باشد. ملاحظه شده است که مهمترین عامل محدود کننده تجویز وین کریستین ایجاد نوروپاتی محیطی می‌باشد که در ونیک‌آلکالوئیدهای دیگر شیوع کمتری دارد. در مطالعات کلینیکی کاهش رفلکس تاندونی عمیق همراه با پارستزی در انتهای، فوت‌دراپ، کرامپهای عضلانی و در موارد شدید فلج اعصاب کرانیال و ضعف شدید در دستها و پاها گزارش شده است. همچنین ضعف عضلات خارجی چشم و حنجره نیز مشاهده شده است (۳). اختلال در سیستم عصبی خودکار ممکن است باعث یبوست شدید و حتی انسداد شود. در موارد نادر وین کریستین باعث سندرم ترشح نامناسب هورمون آنتی‌دیوریتیک می‌شود، این عوارض در اشخاص مسن‌تر شایعتر بوده و همراه با اختلالات عصبی می‌باشد. تاکنون ماده‌ای که بتواند به طور مؤثر از اثرات نورو توکسیسیته وین کریستین جلوگیری کند شناسایی نشده و نتایج حاصل از مطالعات حیوانی در انسان نتیجه بخش نبوده است. تنها راه، کاهش دوز یا قطع دارو می‌باشد و معمولاً بهبود نسبی تا کامل به دنبال قطع دارو حاصل می‌شود (۴). بنابراین تشخیص به موقع نوروپاتی و تصمیم‌گیری برای ادامه درمان از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. مطالعات سرعت هدایت عصبی در مشخص کردن پاتوفیزیولوژی اختلالات عصب محیطی از اهمیت بالایی برخوردار بوده و با تکنیکهای پیشرفته بافت‌شناسی برابری می‌کند (۵). مطالعات حیوانی سرعت هدایت عصبی نشان داده که به دنبال درمان با وین کریستین سرعت هدایت عصبی به طور بارزی کاهش می‌یابد. در یک مطالعه حیوانی، گروهی از موشها با وین کریستین با دوز ۱/۷ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم دو بار در هر هفته و به مدت ۱۰ هفته درمان شده و گروه دیگر علاوه بر وین کریستین فاکتور رشد I شبه انسولین نیز با دوز ۰/۳ یا ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم

یافته است. آزمون ضریب همبستگی پیرسون با  $p < 0/0005$  بین سرعت هدایت عصبی بیماران در اعصاب حسی و حرکتی اندام فوقانی قبل و بعد از تجویز وین کریستین ارتباط معنی داری را نشان داد ولی در مورد اعصاب حسی و حرکتی اندام تحتانی ارتباط معنی داری بین سرعت هدایت عصبی بیماران قبل و بعد از دریافت وین کریستین به دست نیامد.

## بحث

یافته‌های این پژوهش نشان داد که میانگین سرعت هدایت عصبی در اعصاب حسی و حرکتی اندام فوقانی قبل و بعد از تجویز وین کریستین ۱۰-۹ متر بر ثانیه از اندام تحتانی بیشتر است. کیمورا در سال ۱۹۸۹ می‌نویسد که سرعت هدایت عصبی در اعصاب حسی و حرکتی اندام تحتانی ۱۰-۷ متر بر ثانیه کمتر از اندام فوقانی است (۵) که با یافته‌های این مطالعه همخوانی دارد.

سرعت هدایت عصبی در بیماران بالای ۳۰ و زیر ۳۰ سال قبل و بعد از تجویز وین کریستین بررسی و مقایسه شد. علی‌رغم اینکه سرعت هدایت عصبی در بیماران بالای ۳۰ سال کاهش یافته بود اما آزمون آماری X<sup>2</sup> ارتباط معنی داری را نشان نداد.

کیمورا در سال ۱۹۸۹ می‌نویسد که سرعت هدایت عصبی از ۲۰ الی ۴۰ سالگی شروع به کاهش یافته اما مقادیر این افت کمتر از ۱۰ متر بر ثانیه در ۶۰ سالگی و حتی تا ۸۰ سالگی است (۵).

سرعت هدایت عصبی در بیماران زن و مرد قبل و بعد از تجویز وین کریستین بررسی و مقایسه شد که آزمون آماری X<sup>2</sup> ارتباط معنی داری را بین سرعت هدایت عصبی و جنسیت بیماران نشان نداد. دومیترو در سال ۱۹۹۶ می‌نویسد که سرعت هدایت عصبی در اندامهای فوقانی و تحتانی زنان در مقایسه با مردان اندکی بیشتر است که این اختلاف به کوتاه بودن طول اندامهای زنان نسبت به مردان مربوط می‌شود (۷).

نتایج پژوهش نشان داد که سرعت هدایت عصبی بیماران در اعصاب حسی و حرکتی اندام تحتانی و فوقانی بعد از دریافت وین کریستین کاهش یافته است. آزمون ضریب همبستگی پیرسون با  $p < 0/0005$  بین سرعت هدایت عصبی بیماران در اعصاب حسی و حرکتی اندام فوقانی قبل و بعد از تجویز وین کریستین ارتباط معنی داری را نشان داد. کالابرسی در سال ۱۹۹۱ می‌نویسد که وین کریستین می‌تواند باعث یک فرم پیشرونده نورو توکسیسیتی شود (۳). همچنین در یک مطالعه حیوانی که توسط کنتراس و همکاران در سال ۱۹۹۷ صورت گرفت، شواهدی

در مورد عصب حرکتی تیپال یک تحریک از مچ پا در پشت قوزک داخلی پا و تحریک دیگر از ناحیه پوپلیتئال داده شده و از عضله ابداکتور هالوسیس ثبت گردید. در مورد عصب حرکتی پرونتال عمقی یک تحریک از بالای مچ پا در قسمت قدامی و تحریک دیگر از زیر سر استخوان فیبولا داده شده و از عضله اکستانسور دیژیتوروم برویس ثبت گردید. در مورد عصب حسی سوراخ تنها یک تحریک از قسمت خلفی طرفی ساق پا داده شده و به فاصله ۱۴ سانتیمتر از محل تحریک در پشت قوزک خارجی پا ثبت گردید. تمامی موارد تحریک و ثبت به وسیله الکترودهای سطحی انجام گرفت و تمامی نمونه‌ها توسط یک دستگاه الکترو دیانگنوزیس مورد بررسی قرار گرفتند.

بعد از جمع‌آوری اطلاعات جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از روشهای آمار توصیفی و برای بررسی ارتباط بین متغیرها از آمار تحلیلی استفاده شد.

## یافته‌ها

نتایج پژوهش نشان داد که اکثریت بیماران مرد (۶۶/۷٪) بودند و مدت شروع بیماری بیشتر بیماران (۸۰٪) بین ۳-۱ ماه و میانگین سن بیماران ۳۵ سال بود.

در خصوص هدف اول پژوهش یعنی «تعیین سرعت هدایت عصبی بیماران قبل از دریافت وین کریستین» یافته‌ها نشان داد که میانگین سرعت هدایت عصبی بیماران در اعصاب حرکتی اندام تحتانی ۷/۷ متر بر ثانیه و در اعصاب حسی اندام تحتانی ۵/۴ متر بر ثانیه بود. همچنین میانگین سرعت هدایت عصبی در اعصاب حرکتی اندام فوقانی ۵/۳ متر بر ثانیه و در اعصاب حسی اندام فوقانی ۵/۸ متر بر ثانیه بود. میانگین سرعت هدایت عصبی در اعصاب حسی و حرکتی اندام فوقانی حدود ۹ متر بر ثانیه از اندام تحتانی بیشتر بود.

در مورد هدف دوم پژوهش یعنی «تعیین سرعت هدایت عصبی بیماران بعد از دریافت وین کریستین» نتایج پژوهش نشان داد که میانگین سرعت هدایت عصبی بیماران در اعصاب حرکتی اندام تحتانی ۵/۵ متر بر ثانیه و در اعصاب حسی اندام تحتانی ۴/۶ متر بر ثانیه بود. همچنین میانگین سرعت هدایت عصبی در اعصاب حرکتی اندام فوقانی ۵/۲ متر بر ثانیه و در اعصاب حسی اندام فوقانی ۵/۸ متر بر ثانیه بود.

در خصوص هدف سوم پژوهش یعنی «مقایسه سرعت هدایت عصبی بیماران قبل و بعد از دریافت وین کریستین» نتایج پژوهش نشان داد که سرعت هدایت عصبی بیماران در اعصاب حسی و حرکتی اندام تحتانی و فوقانی بعد از دریافت وین کریستین کاهش

از یک نوروپاتی حسی - حرکتی به دنبال تجویز وین کریستین مشاهده شد که همراه با کاهش بارز سرعت هدایت عصبی بود (۶).  
آزمون ضریب همبستگی پیرسون در اعصاب حسی و حرکتی اندام تحتانی ارتباط معنی دار آماری بین سرعت هدایت عصبی بیماران قبل و بعد از تجویز وین کریستین نشان داد که شاید به دلیل کم بودن حجم نمونه، اختلاف دمای محیط و یا خطاهای

تکنیکی در اندازه گیری سرعت هدایت عصبی باشد که از محدودیتهای این پژوهش بود. کیمورا در سال ۱۹۸۹ می نویسد که افزایش دمای بدن باعث انتقال سریعتر ایمپالسهای عصبی می شود. وی همچنین می افزاید که سرعت هدایت عصبی به ازای هر درجه سانتی گراد افزایش دما تقریباً  $2/4$  متر بر ثانیه یا  $5\%$  افزایش پیدا می کند (۵).

جدول ۱، توزیع فراوانی مطلق و درصدی سرعت هدایت عصبی واحدهای مورد پژوهش در اعصاب حسی اندام تحتانی قبل و بعد از تجویز وین کریستین

متغیر مستقل		قبل از تجویز وین کریستین		بعد از تجویز وین کریستین	
فراوانی		درصد	تعداد	درصد	تعداد
سرعت هدایت عصبی (متر بر ثانیه)					
۴۰-۴۴		۱۳/۳	۲	۴۶/۷	۷
۴۵-۴۹		۲۰	۳	۲۰	۳
۵۰-۵۴		۴۰	۶	۲۶/۶	۴
۵۵-۵۹		۲۰	۳	۶/۷	۱
۶۰-۶۴		۶/۷	۱	.	.
۶۵-۶۹		.	.	.	.
میانگین		$X=51/4$		$X=46$	
انحراف معیار		$SD=5/7$		$SD=5/3$	
نتیجه آزمون		ارتباط معنی دار آماری وجود نداشت. $r=0/42, p>0/05$			

جدول (۱) نشان می دهد که سرعت هدایت عصبی اکثریت بیماران (۴۰٪) در اعصاب حسی اندام تحتانی قبل از تجویز وین کریستین بین ۵۰-۵۴ متر بر ثانیه و سرعت هدایت عصبی

اکثریت بیماران (۴۶/۷٪) بعد از تجویز وین کریستین بین ۴۰-۴۴ متر بر ثانیه می باشد ولی آزمون ضریب همبستگی پیرسون با  $p < 0/05$  ارتباط معنی دار آماری نشان نداد.

جدول ۲، توزیع فراوانی مطلق و درصدی سرعت هدایت عصبی واحدهای مورد پژوهش در اعصاب حرکتی اندام تحتانی قبل و بعد از تجویز وین کریستین

متغیر مستقل		قبل از تجویز وین کریستین		بعد از تجویز وین کریستین	
فراوانی		درصد	تعداد	درصد	تعداد
سرعت هدایت عصبی (متر بر ثانیه)					
۴۰-۴۴		۲۰	۲	۴۰	۶
۴۵-۴۹		۷/۴۶	۷	۴۶/۷	۷
۵۰-۵۴		۳۳/۳	۵	۱۳/۳	۲
۵۵-۵۹		.	.	.	.
۶۰-۶۴		.	.	.	.
۶۵-۶۹		.	.	.	.
میانگین		$X=47/7$		$X=45/5$	
انحراف معیار		$SD=3/6$		$SD=3/7$	
نتیجه آزمون		ارتباط معنی دار آماری وجود نداشت. $r=0/27, p>0/05$			

جدول (۲) نمایانگر این است که سرعت هدایت عصبی اکثریت بیماران (۴۶/۷٪) در اعصاب حرکتی اندام تحتانی قبل و بعد از تجویز وین کریستین بین ۴۹-۴۵ متر بر ثانیه می باشد.

آزمون آماری ضریب همبستگی پیرسون با  $p < 0/05$  ارتباط معنی دار آماری نشان داد.

جدول ۳، توزیع فراوانی مطلق و درصدی سرعت هدایت عصبی واحدهای مورد پژوهش در اعصاب حسی اندام فوقانی قبل و بعد از تجویز وین کریستین

متغیر مستقل		قبل از تجویز وین کریستین		بعد از تجویز وین کریستین	
فراوانی		درصد	تعداد	درصد	تعداد
سرعت هدایت عصبی (متر بر ثانیه)					
۴۰-۴۴		۰	۰	۰	۰
۴۵-۴۹		۲	۱۳/۳	۳	۲۰
۵۰-۵۴		۱	۶/۷	۱	۶/۷
۵۵-۵۹		۳	۲۰	۵	۳۳/۳
۶۰-۶۴		۸	۵۳/۳	۵	۳۳/۳
۶۵-۶۹		۱	۶/۷	۱	۶/۷
میانگین		X=58/8		X=56/8	
انحراف معیار		SD=5/6		SD=5/5	
نتیجه آزمون		ارتباط معنی دار آماری وجود نداشت. $r=0/89, p>0/0005$			

جدول (۳) نمایانگر این است که سرعت هدایت عصبی اکثریت بیماران (۵۳/۳٪) در اعصاب حسی اندام فوقانی قبل از تجویز وین کریستین بین ۶۴-۶۰ متر بر ثانیه و سرعت هدایت عصبی

اکثریت بیماران (۶۶/۶٪) بعد از تجویز وین کریستین بین ۶۴-۵۵ متر بر ثانیه می باشد. آزمون ضریب همبستگی پیرسون با  $p < 0/0005$  ارتباط معنی دار آماری نشان داد.

جدول ۴، توزیع فراوانی مطلق و درصدی سرعت هدایت عصبی واحدهای مورد پژوهش در اعصاب حرکتی اندام فوقانی قبل و بعد از تجویز وین کریستین

متغیر مستقل		قبل از تجویز وین کریستین		بعد از تجویز وین کریستین	
فراوانی		درصد	تعداد	درصد	تعداد
سرعت هدایت عصبی (متر بر ثانیه)					
۴۰-۴۴		۰	۰	۰	۰
۴۵-۴۹		۰	۰	۰	۰
۵۰-۵۴		۳	۲۰	۵	۳۳/۳
۵۵-۵۹		۷	۴۶/۷	۷	۴۶/۷
۶۰-۶۴		۴	۲۶/۶	۲	۱۳/۳
۶۵-۶۹		۱	۶/۷	۱	۶/۷
میانگین		X=58/3		X=56/2	
انحراف معیار		SD=3/6		SD=4/1	
نتیجه آزمون		ارتباط معنی دار آماری وجود داشت. $r=0/83, p<0/0005$			

جدول (۴) نمایانگر آن است که سرعت هدایت عصبی اکثریت بیماران (۴۶/۷٪) در اعصاب حرکتی اندام فوقانی قبل و بعد از تجویز وین کریستین بین ۵۹-۵۵ متر بر ثانیه می باشد. آزمون

آماري ضریب همبستگی پیرسون با  $p < 0/0005$  ارتباط معنی دار آماری نشان داد.

## References:

1. Frankel SR, Herzig GP, and Bloomfield CD. Acute lymphoid leukemia in adults. In: Clinical Oncology. Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, et al(eds), 1<sup>st</sup> ed., Churchill Livingstone, New York, 1995, P: 1925-1928
2. Scheinberg DA, and Golde DW. The leukemias. In: Harrison's Principles of Internal medicine, Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al(eds.), 13<sup>th</sup> ed , McGraw-Hill, New York, 1994; P: 1764-1774
3. Calabresi P and Chabner BA. Antineoplastic agents. In: Gilman's Pharmacological basis of therapeutics. Gilman A, Rall W, Nies S, et al(eds.), 8<sup>th</sup> ed., Pergaman press, New York , 1991; P:1234-1240
4. Schwartzmann G, Dekker AW and Verhoef J. Complications of cytotoxic therapy. In: Oxford Textbook of Oncology. Peckam M, Pinedo H, and Veronesi U(eds.), 1<sup>st</sup> ed., Oxford University Press, Oxford, 1995; P 2318
5. Kimura J. Drug neuropathy. In: Electodiagnosis in diseases of nerve and muscle. Martin J, Pears M(eds.), 2<sup>nd</sup> ed., Davis, Philadelphia, , 1989; P:55-95
6. Contreras PC, Vaught JT, Graner JA, et al. Insulin-like growth factor-I prevents development of a vincristine neuropathy in mice. Brain Res 1997; 774 (1-2): 20-26
7. Dumitru D. Electrodiagnostic Medicine. In: Physical medicine and rehabilitation. Braddom RL(ed.), 1<sup>st</sup> ed., Saunders, Philadelphia,1996; P:105-130