

نقش واکنش پلک زدن در تشخیص نوروپاتی تحت بالینی اعصاب مغزی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

دکتر سید کاظم شکوری: استادیار گروه طب فیزیکی و توانبخشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط SKO531ir@yahoo.com
دکتر بهزاد داودی: دستیار گروه طب فیزیکی و توانبخشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۲/۱/۲۶، بازنگری: ۸۲/۵/۱۲، پذیرش: ۸۲/۵/۱۵

چکیده

زمینه و اهداف: یکی از عوارض مزمن بیماری دیابت نوروپاتی است که شایع ترین آن به صورت پلی نوروپاتی حسی متقارن و انتهایی بروز می کند. درگیری اعصاب مغزی هم یکی از عوارض کمتر شایع است که غالباً اعصاب ۳، ۵ و ۷ را درگیر می کند. از روشهای مهم تشخیصی این عوارض آزمون های الکترودیآگنوستیک (EDX) و واکنش پلک زدن (BR) است. هدف از این مطالعه بررسی نقش واکنش پلک زدن در تشخیص زودرس نوروپاتی اعصاب مغزی در بیماران دیابتی با نوروپاتی محیطی و ارتباط بین واکنش پلک زدن با شدت نوروپاتی و مدت دیابت بود.

روش بررسی: مطالعه روی افراد مبتلا به دیابت غیر وابسته به انسولین که نوروپاتی محیطی داشتند، انجام شد. افراد دارای سابقه فلج اعصاب مغزی و سایر علل نوروپاتی محیطی از قبیل بیماریهای مختلف و مصرف داروها از مطالعه خارج شدند. افراد پس از معاینه تحت بررسی مطالعات هدایت عصبی برای کشف نوروپاتی محیطی و سپس واکنش پلک زدن قرار گرفتند و نتایج حاصل بررسی شد.

یافته ها: چهل و شش فرد وارد مطالعه شدند و با گروه شاهد (۱۴۲ نفر) مقایسه شدند. واکنش پلک زدن در ۵۴/۴٪ افراد غیر طبیعی بود. پاسخهای R₁ و R₂ در طرف طولانی تر از گروه شاهد بود ($p < 0/001$). R/D در افراد دیابتی ارتباط معنی دار با گروه شاهد نداشت ($p = 0/201$). همچنین R₁ و R₂ها با مدت بیماری و شدت نوروپاتی محیطی ارتباط مستقیم و معنی داری داشت ($p < 0/005$) ولی با R/D این ارتباط یافت نشد ($p > 0/005$). بیشترین اختلال در موج R₁ بود (۶۹/۹ درصد).

نتیجه گیری: واکنش پلک زدن می تواند به عنوان آزمونی ساده، غیر تهاجمی و مفید در ارزیابی و تشخیص زودرس نوروپاتی تحت بالینی اعصاب مغزی در بیماران دیابتی به کار رود.

کلید واژه ها: الکترودیآگنوز، واکنش پلک زدن، دیابت، نوروپاتی اعصاب مغزی

مقدمه

۵ و ۱۰ کمتر درگیر می شوند. در بعضی منابع عصب زوج ۳ شایع ترین عصب درگیر از بین اعصاب مغزی ذکر شده است (۲). در بررسی این گونه نوروپاتی ها یکی از آزمون های مفید الکترودیآگنوستیک استفاده از واکنش پلک زدن است که برای بررسی اعصاب زوج ۵ به عنوان قوس آوران و زوج ۷ به عنوان قوس و ابران و پل مغزی و بخش خارجی بصل النخاع^۱ به کار می رود و تقریباً معادل بالینی آن واکنش قرینه است.

در این آزمون (BR) دو پاسخ R₁ (در سمت تحریک) و R₂ (هم در سمت تحریک و هم سمت مقابل آن) با تحریک عصب فوق حلقه ای و ثبت از عضله Orbicularis Oculi توسط الکترودهای خاص به دست می آید. با تعیین و تفسیر زمان تأخیر این موجها می توان آسیب اعصاب ۷ و ۵ و یا اختلالات پل مغزی و بصل النخاع را تشخیص و از هم افتراق داد.

در مطالعات دیگر بروز اختلالات خفیف BR در بیماران دیابتی توصیف شده است که بیشتر به صورت اختلال در پاسخ R₁ و با درجاتی کمتر در R₂ یا نسبت R/D (نسبت زمان تأخیر R₁ به زمان تأخیر پاسخ مستقیم عصب هفتم) گزارش شده است.

هدف از انجام این مطالعه بررسی نقش واکنش پلک زدن در تشخیص زودرس نوروپاتی اعصاب مغزی تحت بالینی در بیماران

دیابت از شایع ترین بیماریهای متابولیک با شیوع ۴-۱ درصد است که به چهار شکل کلی وابسته به انسولین (IDDM)، غیر وابسته به انسولین (NIDDM)، انواع اختصاصی و دیابت حاملگی تقسیم می شود. یکی از عوارض مزمن دیابت درگیری دستگاه عصبی محیطی به صورت نوروپاتی محیطی است که به اشکال مختلفی بروز می کند. شیوع نوروپاتی دیابتی مشخص نیست ولی در گزارشهای مختلف بین ۶۶-۵ درصد ذکر شده است. خطر بروز آن با مدت دیابت، کنترل قند خون، وجود رتینوپاتی و نفروپاتی ارتباط دارد. به طور کلی، شیوع انواع نوروپاتی در NIDDM کمتر از IDDM است. در کل بیماران ۶۶ درصد به صورت بدون علائم بالینی و ۲۰ درصد به صورت علامت دار دچار نوروپاتی هستند. شایع ترین نوروپاتی دیابتی نوروپاتی منتشر حسی دیستال (DSP) یا حسی - حرکتی متقارن است. یکی از روشهای تشخیصی مهم برای وجود نوروپاتی انجام آزمون های الکترودیآگنوستیک است که در مورد DSP در ۵۰ درصد افراد بدون علامت و ۸۰ درصد افراد علامت دار در بررسی الکترودیآگنوستیک یافته های غیر طبیعی وجود دارد (۱).

یکی دیگر از انواع نوروپاتی های دیابتی مونو نوروپاتی است که می تواند اعصاب مغزی را هم درگیر کند. شایع ترین درگیری مربوط به عصب حرکتی چشم و عصب زوج هفتم است. اعصاب زوج ۴،

افراد $0.8 \pm 0.9/5$ سال ($70 - 45$ سال) و مدت دیابت با میانگین 15.23 ± 1.0 سال ($23 - 5$ سال) بود.

از نظر شدت نوروپاتی محیطی ۱۴ نفر (30.4%) به صورت خفیف، ۲۲ نفر (47.8%) به صورت متوسط و ۱۰ نفر (21.8%) به صورت شدید درگیری داشتند.

میانگین پاسخها در دو طرف به صورت جداگانه محاسبه شد و بررسی با آزمون های آماری تفاوتی معنی دار برای تأخیر ($p=0.102$)، دامنه ($p=0.227$) R_1 ، ($p=0.71$) IR_1 ، ($p=0.498$) CR_1 ، ($p=0.480$) R_2 ، ($p=0.207$) بین دو سمت نشان نداد. بنابراین میانگین ها برای دو طرف باهم محاسبه شد (جدول ۱).

مقادیر فوق با مقادیر حاصل از مطالعه روی ۱۴۲ فرد طبیعی بین ۱۶-۶۸ سال در همین مرکز مقایسه شد (جدول ۲). حداکثر مقدار طبیعی برای تأخیر پاسخ مستقیم 4.3 میلی ثانیه برای R_1 12.8 میلی ثانیه برای IR_1 39.5 میلی ثانیه و برای CR_1 40.8 میلی ثانیه بود (میانگین $3+$ انحراف معیار). حداکثر اختلاف R_1 دو طرف 1.3 میلی ثانیه و حداکثر اختلاف IR_1 دو طرف 3.35 میلی ثانیه و برای CR_1 5.11 میلی ثانیه بود. محدوده طبیعی R/D هم بین $4/4 - 2/5$ در نظر گرفته شد.

با توجه به مقادیر طبیعی ذکر شده نتایج زیر به دست آمد: یازده نفر (23.9%) طولانی شدن تأخیر عصب هفتم را در یک سمت و ۳ نفر (7.50%) در هر دو سمت نشان دادند، ۳۲ نفر (79.6%) تأخیر در R_1 در یک طرف و ۱۴ نفر (34.3%) به صورت دو طرفه تأخیر R_1 داشتند، ۲۰ نفر (43.5%) طولانی شدن IR_1 در یک سمت و ۸ نفر (17%) این اختلال را به صورت دو طرفه نشان دادند، ۱۶ نفر (34.8%) اختلال یک طرفه CR_1 و ۴ نفر (8.7%) اختلال دو طرفه CR_1 داشتند. در ۳ نفر (7.5%) اختلاف IR_1 در دو طرف بیش از حد طبیعی بود. در مورد نسبت R/D ۸ نفر (17.4%) از محدوده طبیعی خارج و همگی بالاتر از حد طبیعی بودند. در کل، ۲۵ نفر (54.4%) اختلال در پاسخ BR داشتند و با احتساب نسبت R/D این تعداد به ۲۸ نفر (61%) افزایش می یابد. ضمناً در هیچ یک از افراد پاسخ BR یا پاسخ مستقیم عصب هفتم حذف شده وجود نداشت.

همچنین در بررسی جداگانه هر بیمار از نظر BR در ۸ نفر هر سه پاسخ R_1 ، IR_1 ، CR_1 به صورت یک طرفه یا دوطرفه تأخیر غیرطبیعی داشتند. (17.4%) در ۲ نفر از این ۸ نفر نوع اختلال بیشتر با درگیری مسیر آوران (حسی) واضحاً تطابق داشت و در بقیه ۶ نفر الگوی درگیری خاصی وجود نداشت و احتمال درگیری مسیر آوران (حسی)، مسیر مرکزی یا مسیر وبران (حرکتی) و ترکیبی از این سه بخش وجود داشت، ولی قابل افتراق نبود.

در بررسی های آماری میانگین های تأخیر پاسخ مستقیم عصب هفتم، R_1 ، IR_1 ، CR_1 در گروه دیابتی به صورت معنی دار بیشتر از افراد گروه شاهد بود ($p=0.000$) ولی نسبت R/D در دیابتی ها هر چند کمتر از گروه کنترل بود، تفاوت معنی داری را نشان نداد ($p=0.201$) (جدول ۲).

بررسی آماری ارتباط مستقیم و معنی داری بین مدت دیابت و شدت نوروپاتی محیطی (به ترتیب $p=0.000$ و $p<0.05$) با تأخیر پاسخ مستقیم عصب هفتم، R_1 ، IR_1 ، CR_1 نشان داد ولی بین دیابت شدت نوروپاتی محیطی با نسبت R_1 ارتباط معنی داری وجود نداشت (به ترتیب $p=0.187$ و $p=0.536$) (جدول ۳). از نظر شدت ارتباط هر یک از متغیرها در دو گروه دیابتی و شاهد بیشترین ارتباط R_1 ($\text{Eta} = 0.782$) سپس تأخیر

دیابتی که نوروپاتی محیطی هم دارند و بررسی نوع اختلال احتمالی در این افراد و وجود ارتباط نوروپاتی محیطی با اختلال BR بود.

مواد و روش ها

این مطالعه در بیماران مبتلا به دیابت نوع غیر وابسته به انسولین که دچار نوروپاتی محیطی همراه نیز بودند در بخش طب فیزیکی و توانبخشی بیمارستان شهدا تبریز انجام شد.

افراد وارد شده در مطالعه کلیه مردان و زنان با سابقه NIDDM بودند که از نظر آزمون های الکترودیگنوستیک دچار نوروپاتی محیطی منتشر حسی یا حسی - حرکتی با شدتهای متفاوت از خفیف (درگیری حسی در اندامهای تحتانی)، متوسط (درگیری حسی کلیه اندامها و درگیری حرکتی در پاها) تا شدید (درگیری حسی و حرکتی شدید در دستها و پاها) بودند.

افرادی که سابقه قبلی فلج اعصاب مغزی ۵ و ۷ یا سابقه سکته مغزی و کلیه بیماریهایی که احتمال درگیری دستگاه عصبی (به جز دیابت) داشتند و داروهایی مصرف می کردند که احتمال ایجاد نوروپاتی به عنوان عارضه جانبی دارند و کلاً هر گونه بیماری که دستگاه عصبی و عضلانی را درگیر می کند از مطالعه خارج شدند. سپس افراد انتخاب شده پس از کسب رضایت و ارایه توضیحات لازم در مورد نحوه کار مورد بررسی بیشتر شامل شرح حال و معاینات فیزیکی و معاینات دستگاه عصبی قرار گرفتند. بعد از این مرحله کلیه بیماران با استفاده از دستگاه الکترومیوگرافی Medelec/TEAC Sapphire II دو کاناله و توسط یک فرد بررسی شدند. در ابتدا مطالعات هدایت عصبی (NCS) در اندامهای تحتانی و فوقانی (پس از کنترل درجه حرارت در کف دست و پا) شامل CMAP اعصاب پروئیتال و تیبیال و مدیان و موج F آنها و نیز SNAP از اعصاب سوراخ و مدیان به صورت دو طرفه و با استفاده از روشهای معمول در منابع معتبر به عمل آمد (۳) و در صورت غیر طبیعی بودن این مطالعه و مسجل شدن وجود نوروپاتی محیطی این افراد وارد مطالعه اصلی، یعنی آزمون BR شدند.

نحوه انجام آزمون BR و مشخصات ثبت و تحریک دستگاه با استفاده از روشهای استاندارد انجام شد (۴). پس از به دست آمدن BR در دو سمت، پاسخ مستقیم عصب هفتم هم به صورت دو طرفه انجام و نتایج آنها برای تجزیه و تحلیل ثبت شد.

داده های جمع آوری شده بر اساس نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت، به طوری که برای مقایسه مقادیر به دست آمده در سمت راست و چپ از آزمون نمونه های مزدوج استفاده شد. برای مقایسه تأخیر پاسخ مستقیم عصب هفتم، R_1 ، IR_1 ، CR_1 و R/D در افراد دیابتی با گروه شاهد آزمون تفاوت میانگین گروههای مستقل به کار رفت. برای بررسی ارتباط مدت دیابت و شدت نوروپاتی محیطی با پاسخهای تأخیر، R_1 ، IR_1 ، CR_1 و R/D از ضریب همبستگی پیرسون و برای تعیین شدت ارتباط هر یک از متغیرهای فوق در گروه شاهد با گروه دیابتی از ضریب اتا (η) استفاده شد.

یافته ها

تعداد افراد مطالعه شده ۴۶ فرد دیابتی دچار نوروپاتی محیطی شامل ۲۶ نفر زن (56.5%) و ۲۰ نفر مرد (43.5%) بودند. میانگین سن

در مطالعه حاضر بیشترین درصد اختلال در R₁ با ۶۹/۶ درصد و سپس IR_۲ و CR_۲ و کمترین اختلال در R/D یافت شد. همچنین در این مطالعه مقایسه میانگین ها بین دیابتی ها با افراد طبیعی افزایش در CR_۲، IR_۲، R₁ و تأخیر در دیابتی ها معنی دار بود و R/D هم کاهش یافته بود که البته از نظر آماری معنی دار نبود. به هرحال، این کاهش نشان دهنده درگیری بیشتر قسمتهای انتهایی اعصاب در این نوع نورپاتی مزمن است. یکی از علل تفاوت میزان اختلال R₁ در مطالعات قبلی (۱۰ درصد) با مطالعه حاضر شاید به خاطر نحوه انتخاب نمونه هاست. در این مطالعه نوع اختلال BR در اکثر افراد (بجز ۲ مورد که بدرگیری مسیر آوران BR مطابقت می کرد) با درگیری محل خاصی در مسیر مطابقت نداشت و این نشان می دهد که احتمالاً اختلال BR به صورت منتشر در مسیرهای مختلف BR است و کلاً به نظر می رسد که طولانی شدن پاسخها بیشتر ناشی از درگیری مسیر حسی در BR یا اختلال منتشر در نواحی پل مغزی و بصل نخاع مثل بیماران دچار نارسایی مزمن کلیه است (۵ و ۷).

(Eta=۰/۵۸۲) و IR_۲ و CR_۲ (به ترتیب Eta=۰/۵۴۶ و Eta=۰/۵۲۸) نشان دادند و کمترین ارتباط مربوط به R/D (Eta=۰/۰۹۴) بود.

بحث

مطالعات نشان داده اند که میزان بروز فلج اعصاب مغزی در افراد دیابتی ۰/۹۷ درصد (۷/۵ برابر افراد غیر دیابتی) است. نازل و همکاران، اختلال BR را در ۵۵ درصد افراد دیابتی دچار نورپاتی محیطی نشان دادند که البته در آن مطالعه نسبت R/D محاسبه نشده بود و بیشترین اختلال در IR_۲، CR_۲ یافت شد ولی اختلاف R₁ معنی دار نبود. البته در آن مطالعه تعداد افراد دیابتی ۲۰ نفر و تعداد افراد شاهد ۱۵ نفر بودند (۵). در سایر مطالعات چنین ذکر شده است که بیشترین اختلال در دیابتی ها در R₁ دیده می شود و اختلاف IR_۲ و CR_۲ از نظر میانگین بیشتر است ولی از حد طبیعی تجاوز نمی کند. در ضمن، نسبت R/D هم در دیابتی ها کمتر از افراد طبیعی ذکر شده (میانگین) که این کاهش کمتر از سایر نورپاتی ها است. البته در این مطالعات افراد بررسی شده بدون در نظر گرفتن وجود یا عدم وجود نورپاتی محیطی ارزیابی شده اند (۴ و ۶).

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار واکنش پلک زدن و پاسخ مستقیم

R/D	واکنش پلک زدن			پاسخ مستقیم عصب هفتم		
	R ₂ طرف مقابل	R ₂ همان طرف	R ₁	زمان تأخیر (میلی ثانیه)	دامنه (میلی ولت)	
۳/۳۴ ± ۰/۵۱	۳۶/۷۶ ± ۴/۱۶	۳۶/۲۷ ± ۳/۹۹	۱۲/۳۶ ± ۱/۱۱	۳/۷۹ ± ۰/۴۶	۱/۷۷ ± ۰/۹۱	راست
۳/۴۰ ± ۰/۵۶	۳۶/۹۹ ± ۳/۹۰	۳۶/۱۰ ± ۳/۸۳	۱۲/۳۲ ± ۱/۰۴	۳/۷۲ ± ۰/۵۱	۱/۶۳ ± ۰/۸۳	چپ
۰/۲۰۷	۰/۴۸۰	۰/۴۹۸	۰/۶۱	۰/۱۰۲	۰/۲۲۷	P
۳/۳۷ ± ۰/۵۵	۳۶/۸۷ ± ۴/۱۲	۳۶/۱۸ ± ۳/۹۴	۱۲/۳۴ ± ۱/۱۰	۳/۷۵ ± ۰/۴۹	۱/۷۰ ± ۰/۸۴	مجموع

R/D = زمان تأخیر R₁ به زمان تأخیر پاسخ مستقیم

جدول ۲: مقایسه نتایج گروه دیابتی با گروه شاهد

P	T	گروه دیابتی ۴۶ (نفر)	گروه شاهد ۱۴۲ (نفر)	
۰/۰۰۰	-۹/۷۵۴	۳/۷۵ ± ۰/۴۹	۳/۱۰ ± ۰/۳۸	زمان تأخیر پاسخ مستقیم (میلی ثانیه)
۰/۰۰۰	-۱۲/۷۲۱	۱۲/۳۴ ± ۱/۱۰	۱۰/۶۷ ± ۰/۷۱	R ₁
۰/۰۰۰	-۸/۸۸۶	۳۶/۱۸ ± ۳/۹۴	۳۱/۹۵ ± ۲/۵۰	R ₂ همان طرف
۰/۰۰۰	-۸/۴۷۴	۳۶/۸۷ ± ۴/۱۲	۳۲/۶۴ ± ۲/۷۱	R ₂ طرف مقابل
۰/۲۰۱	۱/۲۸۴	۳/۳۷ ± ۰/۵۵	۳/۴۷ ± ۰/۴۶	R/D

R/D = نسبت زمان تأخیر R₁ به زمان تأخیر پاسخ مستقیم

جدول ۳: ارتباط مدت دیابت و شدت نورپاتی با واکنش پلک زدن و پاسخ مستقیم

شدت نورپاتی	مدت دیابت		
۰/۳۷۸	۰/۵۷۲	ضریب پیرسون	زمان تأخیر پاسخ مستقیم
۰/۰۱۰	۰/۰۰۰	P Value	
۰/۵۱۵	۰/۵۳۲	ضریب پیرسون	R ₁
۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	P Value	
۰/۵۸۲	۰/۶۹۸	ضریب پیرسون	R ₂ همان طرف
۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	P Value	
۰/۶۱۱	۰/۷۱۰	ضریب پیرسون	همان R ₂ مقابل
۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	P Value	
۰/۰۹۴	-۰/۱۹۸	ضریب پیرسون	R/D
۰/۵۳۶	۰/۱۸۷	P Value	

R/D = نسبت زمان تأخیر R₁ به زمان تأخیر پاسخ مستقیم

نتیجه گیری

آزمون واکنش پلک زدن روش ساده و سریع و در عین حال غیر تهاجمی و مفید برای بررسی مسیر اعصاب مغزی است و می توان از آن برای تشخیص زودرس درگیری تحت بالینی اعصاب مغزی در افراد دیابتی استفاده کرد. همچنین وجود و شدت نوروپاتی محیطی و مدت طولانی تر دیابت هم در پیش بینی احتمال درگیری اعصاب مغزی به عنوان عامل خطر مفید هستند. به هر حال، برای قطعی شدن این که آیا این یافته های الکترودیآگنوستیک تحت بالینی به آسیب بالینی اعصاب مغزینجر خواهند شد باید مطالعه دیگری با پیگیری طولانی مدت بیماران صورت گیرد. یکی از نواقص این مطالعه عدم امکان تعیین ارتباط میزان کنترل قند خون با اختلال BR به علت عدم دسترسی به آزمون HbA_{1c} (به عنوان شاخص کنترل قند خون) بود.

میزان بالای اختلال BR در افراد دیابتی بدون علامت بالینی یا به صورت تحت بالینی نشان دهنده درگیری منتشر در این آزمون و مسیرهای مربوطه است که این فقط با آزمون های الکترودیآگنوستیک قابل تشخیص است. همچنین مشاهده شد که اختلال BR با مدت ابتلا به دیابت و شدت نوروپاتی محیطی ارتباط واضحی دارد و افرادی که دچار نوروپاتی متوسط یا شدید هستند درگیری بیشتر و متشترتری در BR دارند. وجود و شدت نوروپاتی محیطی می تواند عامل خطری برای اختلال BR و درگیری نوروپاتی اعصاب مغزی باشد و آزمون BR هم می تواند برای تشخیص زودرس موارد تحت بالینی درگیری اعصاب مغزی به کار برود.

References

1. Dumitru D, Amato AA, Zwarts M: *Electrodiagnostic Medicine*, 2nd ed. Hanley & Belfus, Philadelphia, 2002; PP: 653-712
2. Braddom RL: *Physical Medicine and Rehabilitation*, 2nd ed, W.B.Saunders, Philadelphia, 2000; pp: 1024-44.
3. Johnson EW, Pease ES: *Practical Electromyography*, 3rd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1997; PP: 131-194.
4. Kimura J: *Electrodiagnosis in Diseases of Muscle and Nerve: Principles and practice*, 3rd ed. Oxford, New York, 2001; PP: 409-38.
5. Nazliel B, Yetkin I, Irkec c, Kocer B: Blink reflex abnormalities in diabetes mellitus, *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17(5): 396-400.
6. Aminoff MJ: *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*, 4th ed. Churchill Living Stone, Philadelphia, 1999; PP: 337-64.
7. Resende LAL, Caramori JCT, Kimaid PAT, Barrettip: Blink reflex in end-stage renal disease patients undergoing hemodialysis, *J Electromyogr kinesiol* 2002; 12:159-63.