مقاله
پژوهشی

# ارزیابی روند بلوغ و چاقی در کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) و لنفوم غیرهوچکین (NHL) تحت شیمی درمانی با و بدون پرتو درمانی توام

نصرت قائمی[1]، علی قاسمی[2]، عبدالله بنی هاشم[3]، ساقی علمی[4]*، حسین اخوان[5]

[1]فوق تخصص بیماریهای غدد و متابولیسم کودکان، دپارتمان اطفال در بیمارستان امام رضا مشهد، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[2]فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی کودکان، دپارتمان اطفال در بیمارستان دکتر شیخ مشهد، استاد یار دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[3]متخصص هماتولوژی کودکان، دپارتمان اطفال در بیمارستان دکتر شیخ مشهد، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[4]متخصص بیماریهای کودکان، دپارتمان اطفال در بیمارستان امام رضا مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[5]متخصص بیماریهای کودکان، دپارتمان اطفال در بیمارستان امام رضا مشهد ،دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
*نویسنده مسئول: مشهد، بیمارستان امام رضا مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
پست الکترونیک: saghi_elmi_106@yahoo.com

## چکیده

**زمینه و هدف:** *از جمله شایع ترین سرطانهای کودکان و نوجوانان، لوسمی لنفوبلاستیک حاد[1] (ALL) و لنفوم غیر هوچکین[2] (NHL) است. با توجه به درمانهای طولانی در بیماران ، عوارض ناشی از درمان از جمله اختلالات غدد مترشحه داخلی (اختلال رشد، بلوغ و تغییر در شاخص توده بدن[3] (BMI)) می باشد.*

**مواد و روش کار:** *در یک مطالعه مقطعی طی ۳ سال روی ۵۰ کودک مبتلا به ALL (n: ۲۵) و NHL (n: ۲۵) ۳ تا ۱۷ ساله در مرحله بهبودی که شیمی درمانی به تنهایی (n: ۲۵) و یا توام با پرتو درمانی (n: ۲۵) دریافت کرده بودند، معیارهای رشدو بلوغ بررسی شد. مقادیر زیر صدک پنج و بالای صدک نود و پنج غیر طبیعی در نظر گرفته شد.*

**یافته ها:** *اختلال بلوغ ( بلوغ زودرس و تاخیر در بلوغ ) در هیچ یک از بیماران مشاهده نشد. در ۶ نفر (۱۲٪) قد زیر صدک پنج و BMI در ۲ نفر (۴٪) بالای صدک ۹۵ و وزن در ۳ نفر (۶٪) بالای صدک ۹۵ و در ۶ نفر (۱۲٪) زیرصدک ۵ بود. مقایسه متغیرهای وزن، BMI پس از حذف عامل مخدوشگر سن، بین ۲ گروه با رژیم درمانی متفاوت تفاوت معنی داری نداشت. (به ترتیب p=۰/۱۶۱ p= ۰/۵۷۶ p). تفاوت قد بیماران در ۲ گروه ALL و NHL معنی دار بود. (p=۰/۰۰۷)*

**نتیجه گیری:** *نظر به اهمیت پایش رشد ( قدی و وزنی ) و بلوغ در کودکان و نوجوانان، توجه به روند رشد و بلوغ در کودکان و نوجوانان مبتلا به ALL و NHL نیاز به توجه ویژه دارد.*

**واژه های کلیدی:** *پرتودرمانی، لوسمی لنفوبلاستیک حاد، لنفوم غیر هوچکین، بلوغ.*

وصول: ۹۴/۹/۱۷
اصلاح:۹۴/۱۱/۱۱
پذیرش: ۹۵/۱۲/۱

1 -Acute Lymphoblastic Leukemia
2- Non -Hodjkin Lymphoma
3- Body Mass Index

***DOI:*** 10.18869/acadpub.jnkums.9.2.159
***Cite this article as:*** Ghaemi N, Ghasemi A, Banihashem A, Elmi S, Akhavan H. Assessment of puberty processand obesity in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and Non-Hodgkin lymphoma (NHL) receiving chemotherapy with or without radiotherapy combined . JNKUMS. 2017; 9 (2) :159-172

مجله دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی سال ۹۶؛ دوره ۹ (۲):۱۷۲-۱۵۹
Journal of North Khorasan University of Medical sciences 2017;9(2):159-172

[ Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15 ]

## مقدمه

اگرچه شیوع سرطان در افراد کمتر از ۱۹ سال زیاد نیست و از طرفی ، بقای ۵ ساله آنان از ۵۶٪ در سال ۱۹۷۴ به بیش از ۸۱٪ در سال ۲۰۰۰ رسیده است، با این حال هنوز بدخیمی ها دومین علّت مرگ (۱۲/۸٪) کودکان ۱تا ۱۴ سال در بسیاری از کشورها از جمله آمریکا می باشد [۱]. لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) شایع ترین بدخیمی دوران کودکی و لنفوم غیر هوچکین (NHL) شایع ترین بدخیمی دوران نوجوانی است. با پیشرفتهای ۳۰ ساله اخیر در تشخیص و درمان، بقای ۵ ساله در مورد ALL به ۸۰٪ و در مورد NHL به بیش از ۹۰٪ رسیده است [۲] ولی حدود ۸۰٪ کودکان بهبود یافته در سنین جوانی عوارض ناشی از درمان را بروز خواهند داد از جمله این عوارض اختلالات غدد مترشحه داخلی است که در مطالعات مختلف شیوع آن ۲۰-۵۰ ٪ گزارش شده است [۲] در این میان می توان به اختلالات رشد، عملکرد تیروئید، بلوغ و تغییر در شاخص توده بدن (BMI) اشاره کرد [۲] این عوارض بخصوص در همراهی با درمانهایی از قبیل کورتیکو استروئیدها، داروهای سیتوتوکسیک و پرتو درمانی به ویژه پرتو درمانی به جمجمه (cranial radiotherapy) با مقادیر بالا، پس از بهبودی، روی کیفیت زندگی این کودکان و نوجوانان تاثیر دارد [۳]. پس از پرتو درمانی به جمجمه سرعت رشد قدی در دوره نوجوانی کم می شود.در حالی که به دنبال شیمی درمانی بدون پرتو درمانی جمجمه ای، صرفاً پس از یک وقفه رشدگذرا، قد نهایی طبیعی خواهد شد [۴]. روند بلوغ کودکان ثانویه به بیماری مزمن آنها و نیز به دنبال اختلالات هورمونی ( شامل گنادی و تیروییدی و هیپوفیزی و غیره) متاثر می شود. با توجه به افزایش بقای این کودکان، به نظر می رسد که امروزه توجه بیشتری به کیفیت زندگی این افراد شود که خود متاثر از ذات بیماری و عوارض درمانهای مرتبط می باشد. از آنجا که در بیمارستان فوق تخصصی کودکان دکتر شیخ در مشهد تاکنون راجع به روند رشد و بلوغ این کودکان کمتر توجه شده بود بر آن شدیم تا برای اولین بار در این مرکز مطالعه ای با هدف بررسی بلوغ و معیارهای رشدقدی و وزنی در کودکان و نوجوانان مبتلا به ALL و NHL انجام دهیم بطوری که سن در ابتدای زمان تشخیص کمتر از ۱۴ سال باشد و تحت شیمی درمانی با و بدون پرتو درمانی قرار گرفته باشند.

## روش کار

این تحقیق، یک مطالعه مقطعی (cross-sectional) است که از سال ۱۳۸۹ تا ۱۳۹۲ در بیمارستان فوق تخصصی کودکان دکتر شیخ مشهد انجام شده است. ۷۰ بیمار برای ورود به این مطالعه در نظر گرفته شدند که ۳ نفر حاضر به شرکت در مطالعه نشدند، ۹ نفر پس از حضور اولیه در مطالعه، پیگیری را ادامه ندادند، متأسفانه ۴ نفر حین زمان مطالعه فوت شدند و ۴ نفر به علت عود بیماری از مطالعه حذف شدند و در نهایت بررسی روی ۵۰ بیمار با شرایط زیر انجام شد. از آنجا که روش درمانی لنفوم غیر هوچکین (شامل همه انواع بافت شناسی آن) با لوسمی حاد لنفوبلاستیک یکسان می باشد، لذا به منظور جلوگیری از عوامل مخدوشگر آماری از جزییات درمانی از قبیل مقدار پرتو درمانی و نوع و میزان داروهای بکار رفته در شیمی درمانی صرف نظر کردیم و به طور کلی بیماران را در ۲ گروه مساوی از نظر رژیم درمانی تقسیم کردیم به طوری که ۲۵ نفر فقط شیمی درمانی به تنهایی و ۲۵ نفر شیمی درمانی توام با پرتو درمانی دریافت کرده بودند. از طرفی همه این ۵۰ بیمار از نظر نوع بیماری به دو گروه تقسیم شدند به طوری که ۲۵ بیمار مبتلا به ALL و ۲۵ بیمار مبتلا به NHL بودند که پس از درمان در فاز رمیسیون قرار داشتند و به طور تصادفی از میان تمام بیماران، ۲۵ بیمار تحت شیمی درمانی به تنهایی و ۲۵ بیمار دیگر تحت شیمی درمانی به علاوهرادیو تراپی به طور همزمان، قرار گرفته بودند.

معیارهای ورود عبارت بودند از: سن بیماران بین ۳ تا ۱۷ سال بود و سن زمان تشخیص بیماری در تمامی آنان کمتر از ۱۴ سالبود (رجوع به جدول ۵ و ۶) و ضمنا فاصله زمانی بین اتمام شیمی درمانی تا ورود به مطالعه ما حداکثر ۵ سال در نظر گرفته شد.کلیه بیماران در فاز رمیسیون از نظر مغز استخوان بودند و در فاز های انتهایی درمان و یا اتمام درمان بودند.

معیارهای خروج عبارت بودند از: بدخیمی های ثانوی به درمانهای قبلی و اختلالات مادرزادی کروموزومی مانند

[ Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15 ]

آنمی فانکونی، سندرم Bloom، و سابقه پیوند مغز استخوان در این بیماران وجود نداشت بیماران از نظر معیارهای خون شناسی و بررسی نمونه مغز استخوان، در رمیسیون کامل قرار داشتند و پروتکل های شیمی درمانی و رادیوتراپی در آنان منطبق شده بود.

اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل سن، جنس، محل سکونت، وزن با وزنه SECA و قد در حالت ایستاده با استادیومتر سنجیده شد و شاخص توده بدن از فرمول زیر محاسبه شد

BMI= وزن(kg)/توان دوم قد ($cm^2$)

با توجه به اینکه عمده این بیماران در هنگام شروع بیماری در مرحله قبل از بلوغ قرار داشتند لذا در طی یک مرحله و در فاز رمیسیون پس از معاینه توسط یک متخصص اطفال مرحله بلوغ بر حسب جدول تانر (tanner) در کتاب نلسون ۲۰۱۱ ارزیابی گردید ( رجوع به شکلهای۱ و۲ و جداول الف وب ) و سپس با استفاده از منحنیهای رشد و BMI صدک وزن و قد و شاخص توده بدن به دست آورده شد . روایی و پایایی این نمودارهای رشد و جداول تانر مطابق استانداردهای جهانی می باشد. این داده ها در فرمهای تهیه شده ثبت می گردید. موارد اختلال رشد و بلوغ و چاقی به فوق تخصص غدد اطفال جهت درمان ارجاع شدند.

در بررسیهای آماری به گونه زیر عمل شد: از آزمون t (تی مستقل) برای بررسی متغیرهای با توزیع نرمال و از آزمون Mann – whitney برای بررسی متغیرهای با توزیع غیر نرمال استفاده شد. متغیرهای کیفی (رسمی و رتبه ای) نیز با آزمون cross – tab به صورت آزمون دقیق فیشر (fisher's exact test) و آزمون کای دو بررسی شد و در تمامی آزمونها Pvalue≤ ۰/۰۵، از نظر آماری معنادار بود.

## یافته ها

۹ نفر (۱۸ ٪) از بیماران مبتلا به ALL و ۱۶ نفر (۳۲٪) در گروه NHL علاوه بر شیمی درمانی، پرتودرمانی نیز دریافت کرده بودند که از نظر آماری، تفاوت معنی داری دراین مقادیر وجود داشت (P = ۰/۰۴۸). ۴۸ ٪ بیماران ALL و ۴۰ ٪ مبتلایان NHL، دختر بودند (P- =۰/۵۶۹ value). در گروهی که صرفا شیمی درمانی شده بودند، ۳۶ ٪ دختر بودند و در بیماران تحت شیمی درمانی توام با رادیوتراپی، ۵۲ ٪ دختر بودند که تفاوت معنی داری وجود نداشت. در بیماران تحت شیمی درمانی به تنهایی، میانگین سنی و انحراف معیار معادل ۸/۲۸±۴/۰۵ سال بود و در بیماران تحت شیمی درمانی و پرتو درمانیتوام، معادل ۸/۲۸±۳/۸۸ سال بود که تفاوتی وجود نداشت. میانگین سنی و انحراف معیارکل بیماران ۸/۲۸±۳/۹۳ سال بود بزرگترین بیمار ۱۷ ساله و کوچکترین بیمار، ۳ ساله بود. میانگین سنی در مبتلایان به ALL، ۷/۰۶±۳/۶۸ سال و در بیماران NHL، ۹/۵۰±۳/۸۶سال بود. (رجوع به جدول ۵ و ۶)

از نظر قدی: ۶ نفر (۱۲٪) در صدک کمتر یا مساوی ۵، ۴۳ نفر ( ۸۶٪ ) در صدک بین ۵ تا ۹۵ و ۱ نفر ( ۲٪) در صدک بیشتر از ۹۵ قرار داشتند. از نظر وزنی: ۶ نفر (۱۲٪) دارای صدک کمتر یا مساوی ۵، ۴۱ نفر ( ۸۲٪ ) صدک بین ۵ تا ۹۵ و ۳ نفر ( ۶٪) درصدک بیشتر از ۹۵ بودند.

BMI در ۴۸ نفر ( ۹۶٪) از بیماران در محدوده طبیعی قرار داشتند و در ۲ نفر ( ۴٪) از بیماران BMI افزایش یافته بود. در بررسی منحنی BMI: ۴ نفر (۸٪) صدک کمتر یا مساوی ۵، ۴۱ نفر ( ۸۲٪ ) صدک بین ۵ تا ۹۵ داشتند و ۵ نفر ( ۱۰٪) در صدک بیشتر از ۹۵ بودند.

از نظر بررسی مرحله بلوغ (tanner stage) نتایج به این صورت بود: ۲۸ نفر (۵۶٪) در مرحله یک یا قبل از بلوغ، ۱۰ نفر (۲۰٪) در مرحله ۲، ۸ نفر (۱۶٪) در مرحله سه و ۴ نفر (۸ ٪) در مرحله چهار بودند که در ۲ دختر عادت ماهانه شروع شده بود. ( جدول ۱) بلوغ زودرس و یا تاخیر بلوغ در هیچ کدام از بیماران دیده نشد و همه آنان در مرحله بلوغ متناسب با سن خودشان بودند. در بررسی معیارهای رشدی با نوع بیماری و نوع درمان نتایج زیر به دست آمد:

میانگین قد در گروه ALL، ۱۱۴/۸۴±۲۳ سانتی متر و در گروه NHL، ۱۳۳/۶۸±۱۹/۸۵ سانتی متر و در کل بیماران برابر با ۱۲۴/۲۶±۲۳ بود. میانگین وزن در گروه ALL ۲۴/۵۲±۱۶/۲۴ کیلوگرم و در گروه NHL، ۳۲/۶۰±۱۳/۳۱ کیلوگرم و میانگین کلی بیماران ۲۸/۵۶±۱۵/۲ کیلوگرم بود. میانگین BMI در گروه ALL معادل ۱۶/۴۵±۳/۴۹ و در گروه NHL معادل ۱۷/۷۸±۳/۳۸ و میانگین کلی، معادل ۱۷/۱۲±۳/۴۷ بود.

[ Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15 ]

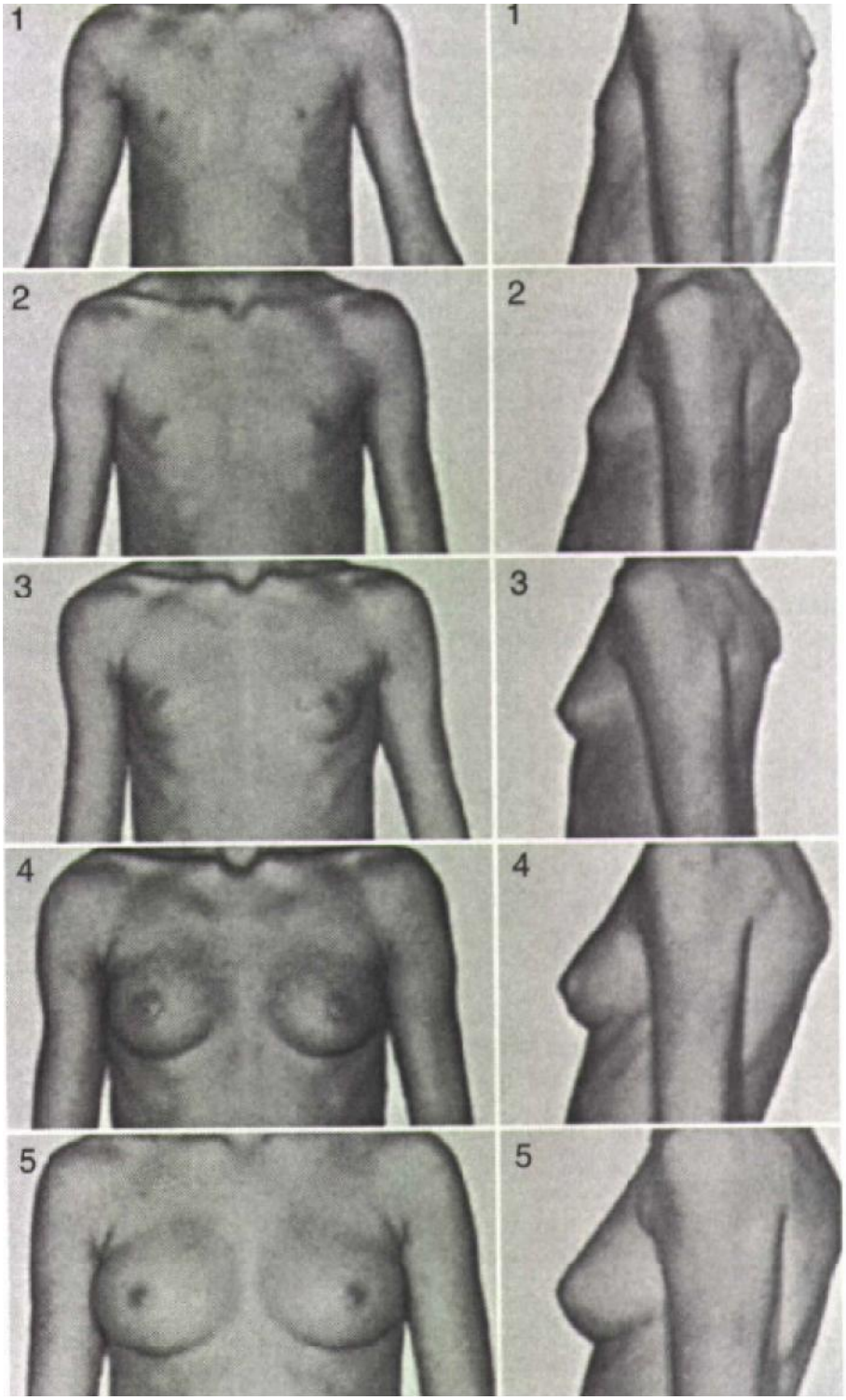
جدول الف: طبقه بندی مراحل بلوغ جنسی تانر در دختران

| مرحله بلوغ جنسی | موهای پوبیک | پستانها |
|---|---|---|
| ۱ | قبل بلوغ | قبل بلوغ |
| ۲ | کمی پیگمانته، بدون فر و پیچ، در حاشیه داخلی لبیاها | جوانه پستانی به صورت برآمدگی کوچک شده و قطر آرئول افزایش می یابد |
| ۳ | تیره تر، شروع فر دار شدن، افزایش مقدار | بزرگی پستان و ارئول از خود پستان مشخص تر می شود |
| ۴ | خشن، فری، متراکم، فراوان، ولی کمتر از بالغ | جوانه ثانویه از آرئول جدا می شود |
| ۵ | مثلث موهای فری مثل بالغ و گسترش موها به قسمت داخلی ران | مثل بالغ، برجسته شدن بارز نوک پستان و آرئوال از نسج پستان |

جدول ب: طبقه بندی مراحل بلوغ جنسی تانر در پسران

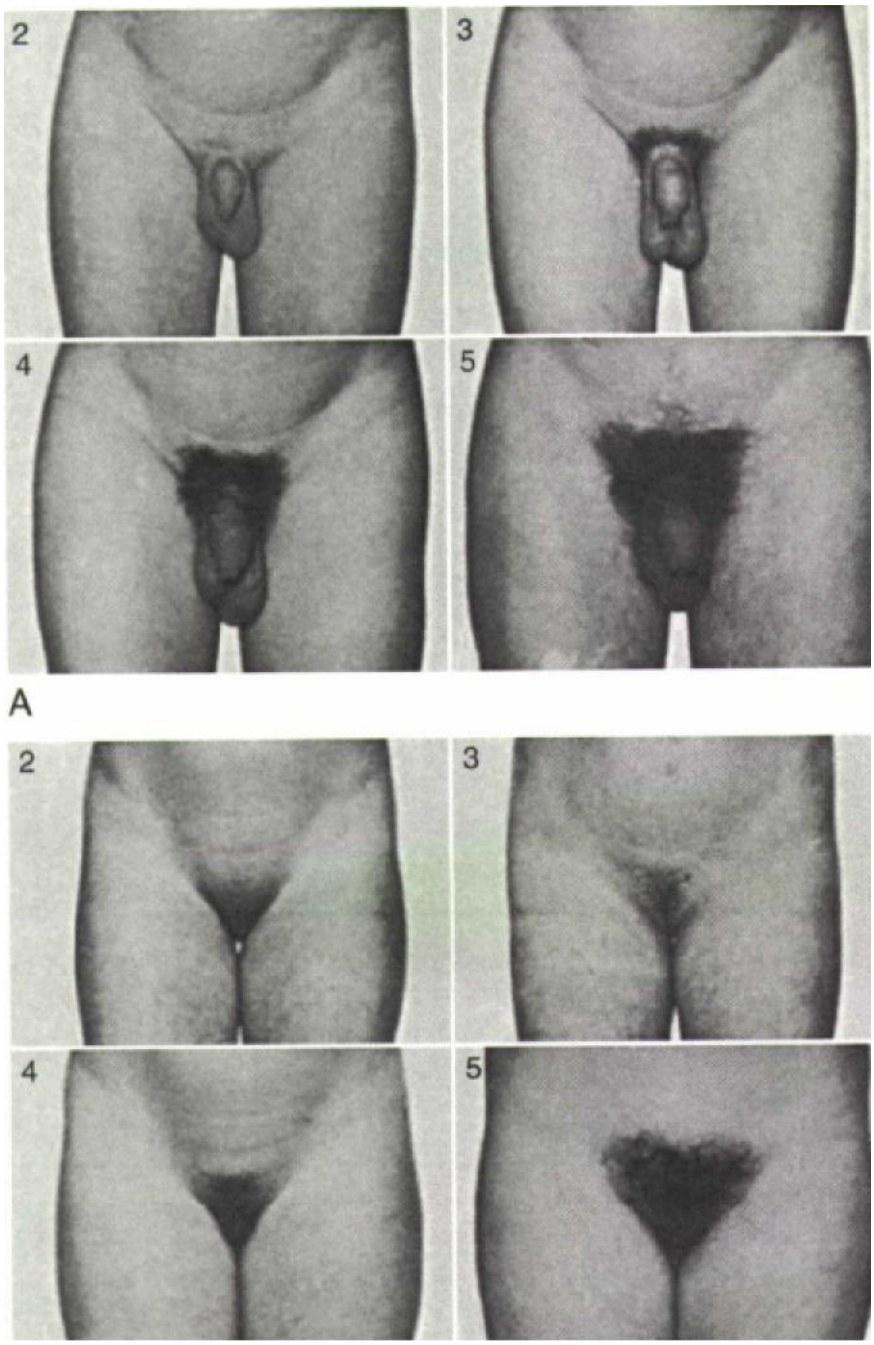
| مرحله بلوغ جنسی | موهای پوبیک | پنیس | بیضه ها |
|---|---|---|---|
| ۱ | هیچی | قبل بلوغ | قبل بلوغ |
| ۲ | نازک، بدون فر، کمی پیگمانته | تغییرات خفیف و کمی بزرگ شدن | اسکروتوم بزرگ و صورتی می شود و قوام بیضه ها تغییر می کند |
| ۳ | تیره تر شدن و شروع فردار شدن موها و کمی متراکم | بزرگتر می شود | بزرگتر می شوند |
| ۴ | شبیه بالغ ولی با مقدار کمتر ، خشن، فری | بزرگتر ،گلنس بزرگتر و پهن تر می شود | بزرگتر و اسکروتوم تیره تر |
| ۵ | توزیع مثل بالغ و موها به سطح داخلی ران گسترده می شوند | سایز بالغ | سایز بالغ |

[ Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15 ]




شکل۱: رتبه بندی های بلوغ جنسی (۱-۵) تغییرات پستان در دختران نوجوان

[ Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15 ]




شکل۲: رتبه بندی های بلوغ جنسی (۲-۵) تغییراتموهای پوبیس در نوجوانان دختر (A)، پسر (B)

[ Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15 ]

جدول۱: فراوانی مراحل مختلف بلوغ در بیماران مورد مطالعه

| بلوغ (tanner stage) | تعداد(درصد) |
|---|---|
| Stage یک | (۵۶)۲۸ |
| Stage دو | (۲۰)۱۰ |
| Stageسه | (۱۶)۸ |
| Stage چهار | (۸)۴ |
| کل | (۱۰۰)۵۰ |

جدول۲: رابطه متغیرهای قد و وزن و BMI برحسب نوع تشخیص در بیماران مورد مطالعه

| متغیرها | قد (cm) | وزن (kg) | BMI |
|---|---|---|---|
| | انحراف معیار±میانگین | انحراف معیار±میانگین | انحراف معیار±میانگین |
| نوع تشخیص | | | |
| ALL (n=۲۵) | ۱۱۴۰/۸۴±۲۳/۰۱ | ۲۴/۵۲±۱۶/۲۴ | ۱۶/۴۵±۳/۴۹ |
| NHL (n=۲۵) | ۱۱۳/۳۶±۱۹/۸۵ | ۳۲/۶۰±۱۳/۳۱ | ۱۷/۷۸±۳/۳۸ |
| مقایسه ۲ گروه بدون کنترل سن (t – test) | P value=۰/۰۰۳ t =۳/۰۹ | P value=۰/۰۶۰ t=۱/۹۲ | P value=۰/۱۷۹ t = -۱/۳۹ |
| مقایسه ۲ گروه با کنترل سنی (Regression) | P value =۰/۰۰۷ t =۲/۸۱ | P value=۰/۷۳۴ t =۰/۳۴۲ | P value=۰/۹۷۶ t =۰/۰۳۰ |

جدول۳: رابطه متغیرهای قد، وزن، BMI درگروههای مورد مطالعه با رژیمهای درمانی متفاوت

| متغیرها | قد (cm) | وزن (kg) | BMI |
|---|---|---|---|
| | انحراف معیار±میانگین | انحراف معیار±میانگین | انحراف معیار±میانگین |
| رژیم درمانی | | | |
| شیمی درمانی به همراه رادیوتراپی (n=۲۵) | ۱۲۳/۸۰±۲۲/۳۸ | ۲۷/۳۲±۱۳/۲۷ | ۱۶/۸۹±۳/۳۳ |
| شیمی درمانی به تنهایی (n=۲۵) | ۱۲۴/۷۲±۲۴/۶۴ | ۲۹/۸۰±۱۷/۱۹ | ۱۷/۳۴±۳/۶۵ |
| مقایسه ۲ گروه بدون کنترل سن (t-test) | P value=۰/۸۹۱ t=۰/۱۳۸ | P value=۰/۵۷۱ t=۰/۵۷۱ | P value=۰/۶۵۳ t=۰/۶۱۴ |
| مقایسه ۲ گروه با کنترل سنی (Regression) | P value =۰/۶۵۶ t=۰/۴۴۹ | P value=۰/۱۶۱ t=۱/۴۲ | P value=۰/۵۷۶ t=۰/۵۶۳ |

[ Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15 ]

جدول۴: عوارض مرتبط با درمان موثر روی گنادها [۲]

| عارضه | خطرات مرتبط با درمان | میزان ومدت اشعه روی گنادها |
|---|---|---|
| بیضه ها : | عوامل آلکیلان | عمدتا تحت بالینی است و اثر تجمعی ۷-۱۰ دارد |
| الف ) اختلال عملکرد سلولهای لایدیگ | رادیوتراپی<br>عوامل آلکیلان | با مقادیر بالای Gy۲۴ رخ می دهد و در دوز بالای ۳۳ Gy اثر تجمعی ۵۰٪ دارد |
| ب) نارسایی سلول های زایا | رادیوتراپی | دوز سیکلوفسفامید بیشتر از ۱۰ $mg/m^2$<br>مقادیر بالاتر از ۲ Gy، خطر بالاتری دارد (اثر تجمعی ۶۰-۴۰٪) |
| تخمدان ها:<br>الف) نارسایی حاد تخمدان<br>ب) یائسگی زودرس | عوامل آلکیلان و رادیوتراپی | هرچه سن بالاتر باشدخطر بیشتر است.<br>مقادیر بالاتر از Gy۲۰، اثر تجمعی ۷۰٪ دارد. |

جدول۵: توزیع سنی بیماران تحت مطالعه در گروه های مورد مطالعه با نوع بیماری متفاوت

| نوع بیماری<br>سن(سال) | ALL<br>(n=۲۵) | NHL<br>(n=۲۵) | کل<br>(n=۵۰) |
|---|---|---|---|
| انحراف معیار±میانگین | ۷/۰۶±۳/۶۸ | ۹/۵۰±۳/۸۶ | ۸/۲۸±۳/۹۳ |
| حداقل سنی | ۳/۰۰ | ۴/۵۰ | ۳/۰۰ |
| حداکثر سنی | ۱۷/۰۰ | ۱۷/۰۰ | ۱۷/۰۰ |

جدول۶: توزیع سنی بیماران تحت مطالعه در گروه های مورد مطالعه با جنس متفاوت

| جنس<br>سن بر حسب سال | دختر<br>(n=۲۲) | پسر<br>(n=۲۶) | کل<br>(n=۵۰) |
|---|---|---|---|
| انحراف معیار±میانگین | ۷/۹۵±۳/۲۵ | ۸/۵۳±۴/۴۳ | ۸/۲۸±۳/۹۳ |
| حداقل سنی | ۳/۰۰ | ۳ | ۳ |
| حداکثر سنی | ۱۵/۰۰ | ۱۷/۰۰ | ۱۷/۰۰ |
| نتیجه آزمون Mann-whitney | z = -۰/۰۲۹ | | P-value =۰/۹۷۷ |

[ Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15 ]

با توجه به اثر مخدوشگرانه سن روی قد و وزن و BMI. میانگین قد در بین دو گروه ALL و NHL چه به روش Regression (با حذف اثر سن) و چه به روش test – t محاسبه شد که در هر دو روش تفاوتی معنی دار بین دو گروه مشاهده شد. (به ترتیب p =۰/۰۰۷ و ۰ /۰۰۳ = p) ولی در مورد میانگین وزن و BMI، تفاوت معنی داری بین ۲ گروه ALL و NHL به ۲ روش Regression و T-test دیده نشد. ( جدول ۲) میانگین قد در گروهی که فقط شیمی درمانی شده بودند. ۱۲۳/۸۰±۲۴/۶۲ سانتی متر و در کل بیماران میانگین و انحراف معیار قد معادل ۱۲۴/۲۶±۲۳/۲ بود. میانگین وزن در گروهی که فقط شیمی درمانی شده بودند ۲۹/۸۰±۱۷/۹ کیلوگرم بود و در کسانی که رادیوتراپی هم دریافت کرده بودند ۲۷/۳۲±۱۳/۲۷ کیلوگرم و در کل بیماران ۲۸/۵۶±۱۵/۲۵ بود. میانگین BMI در گروهی که فقط شیمی درمانی شده بودند، ۱۷/۳۴±۳۶ و در گروهی که رادیوتراپی هم شده بودند ۱۶/۸۹±۳/۳ و در کل بیماران ۱۷/۱۲±۳/۴ بود.

از ۲ روش T-test ( بدون کنترل سن) و روش Regression و آزمون Anova با حذف اثر مخدوشگرانه سن استفاده کردیم که در هر ۲ روش هیچ تفاوت معنی داری بین قد و وزن و BMI در ۲ گروه درمانی دیده نشد. ( جدول ۳) با توجه به تاثیر طول مدت شیمی درمانی برقد و وزن و بلوغ، در آزمون من ویتنی، بین طول مدت شیمی درمانی با نوع بیماری (ALL و NHL) تفاوت معنی داری وجود نداشت (p= ۰/۱۲۸). در آزمون من ویتنی، بین طول مدت شیمی درمانی با نوع رژیم درمانی نیز و تفاوت معنی داری جود نداشت (p= ۰/۶۱۷)

## بحث

از ۵۰ کودک مورد مطالعه ما ،۹ نفر (۱۸ ٪) از بیماران مبتلا به ALL و ۱۶ نفر (۳۲٪) در گروه NHL علاوه بر شیمی درمانی ، پرتو درمانی نیز دریافت کرده بودند که از نظر آماری، تفاوت معنی داری در این مقادیر وجود داشت (P = ۰/۰۴۸). ۴۸/ ۰ ٪ بیماران ALL و۴۰/۰ ٪ مبتلایان NHL، دختر بودند (P-value =۰/۵۶۹). در گروهی که صرفا شیمی درمانی شده بودند، ۳۶/۰ ٪ دختر بودند و در بیماران تحت شیمی درمانی توام با رادیوتراپی سرو گردن، ۵۲/۰ ٪ دختر بودند که تفاوت معنی داری وجود نداشت. (P-value =۰/۲۵۴). از نظر بررسی مرحله بلوغ ( tanner stage) نتایج به این صورت بود: ۲۸ نفر (۵۶٪) در مرحله یک یا قبل از بلوغ، ۱۰نفر (۲۰٪) در مرحله ۲، ۸ نفر (۱۶٪) در مرحله سه و ۴ نفر (۸ ٪) در مرحله چهار بودند که در ۲ دختر عادت ماهانه شروع شده بود. ( جدول ۱) بلوغ زودرس و یا تاخیر بلوغ در هیچ کدام از بیماران دیده نشد. و همه آنان در مرحله بلوغ متناسب با سن خودشان بودند،

بروز ALL ۳-۴ در ۱۰۰۰۰۰ کودک، در آمریکا در سال می باشد. حداکثر میزان شیوع این بدخیمی در سنین ۲ تا ۵ سال است. لنفوم غیر هوچکین (NHL) ۸-۱۰٪ تمام بدخیمی های کودکان ۵-۱۹ ساله را شامل می شود و ۶۰٪ لنفوم ها در کودکان و نوجوانان از نوع NHL می باشد NHL در آمریکا سومین سرطان شایع با بروز سالانه ۷۵۰-۸۰۰ مورد در کودکان کمتر از ۱۹ سال می باشد [۵].

دوفنر[1] و همکارانش در سال ۲۰۰۴ [۶] نشان دادند که کودکان مبتلا به ALL با سابقه پرتو درمانی مساعد عوارض دیررس پس از درمان می باشند که شایعترین آنها اختلالات غدد درون ریز از جمله کوتاهی قد و اختلالات بلوغ می باشد [۶]. کمبود هورمون رشد (GHD) در بیماران بالغ منجر به کاهش توده بدن ( Lean Body Mass)، چاقی و کوتاهی قد می شود. البته در کوتاهی قد باید احتمال وجود هیپوتیروئیدی را نیز مد نظر قرار داد [۷].

بخش مهمی از مطالعه ما، بررسی معیارهای رشدی بود. بطوری که کسانی را که صدک قدی کمتر از ۵٪ داشتند به عنوان کوتاه قد در نظر گرفتیم که تعداد این بیماران ۶ نفر بود. ۴ نفر از این کودکان (۶۶/۶۶٪) مبتلا به ALL بودند و ۵ نفر (۸۳/۳۳٪) شیمی درمانی توام با رادیو تراپی دریافت کرده بودند. با رجوع به پرونده اولیه بیمار نو بررسی قد و وزن آنان متوجه شدیم که فقط ۲ نفر از این ۶ نفر در زمان تشخیص نیز صدک قدی و وزنی کمتر از ۵

1-Duffner

[ Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15 ]

بوده است و سایرین در زمان تشخیص صدک قد و وزن آنان بالاتر از ۵۰ بوده است.

در پیگیری ۵ ساله چاو[1] و همکارانش که در سال ۲۰۰۷ در نیویورک [۸] بر روی ۲۴۳۴ بیمار ALL انجام شد، عوامل خطر در مورد کوتاهی قد دراین مطالعه شامل این موارد بوده است: تشخیص ALL قبل از سن بلوغ، دوز بالاتری از پرتودرمانی به جمجمه (مساوی یا بیشتر از ۲۰ Gy)، هر گونه پرتودرمانی به نخاع و جنس مؤنث. بیماران این تحقیق که در سن پایین تری تحت پرتو درمانی قرار گرفته بودند، در سنین کمتر، قد کوتاه تری داشتند [۸] در مطالعه ما رابطه ای بین قد کودکان و نوع رژیم درمانی (شیمی درمانی به تنهایی و یا توأم با پرتوتراپی) پس از حذف اثر مخدوشگرانه سن، وجود نداشت (p = ۰/۶۵۶) ولی بین قد کودکان در ۲ گروه ALL و NHL، پس از حذف اثر مخدوشگرانه سن، تفاوت معنی داری یافت نشد. (p= ۰/۰۰۷) از آنجا که رادیوتراپی به نخاع تأثیر بیشتری روی کاهش قد دارد، خوشبختانه بیماران ما تنها تحت پرتودرمانی نخاع قرار نگرفته بودند. بر خلاف مطالعه فوق که جنس مؤنث را از عوامل خطر گزارش کرده است، در مطالعه ما، تفاوت معنی دار آماری بین جنس و وضعیت قدی وجود نداشت (p= ۰ /۲۱۱ ).

در مطالعات متعدد گزارش شده که بلوغ زودرس و حداکثر سرعت بلوغ ارتباط معکوس با سن بیمار در زمان پرتو درمانی به جمجمه دارد بطوری که هر چه سن کودکان در زمان پرتودرمانی کمتر باشد، روند بلوغ بیشتر مختل می شود که این اختلالات به صورت علایم بلوغ زودرس یا تاخیر در بلوغ نمایان می شود [۹،۱۰،۱۱] در جدول ۴ به آسیبهای غدد تناسلی اشاره شده است کودکانی که از سرطان زنده مانده اند، مشکلات عاطفی و روانی – اجتماعی زیادی مثل مشکلات یادگیری در مدرسه و کمبود اعتماد به نفس دارند که کیفیت زندگی شان را متاثر می سازد [۱۲] خوشبختانه در مطالعه ما هیچ یک از بیماران، تأخیری در بلوغ یا بلوغ زودرس نداشتند و حتی در ۶ موردی که صدک قدی کمتر از ۵ داشتند نیز، بلوغ زودرس دیده نشد.

1 -Eric-J Chow

بلوغ زودرس در کودکان تحت پرتودرمانی و مبتلا به کمبود هورمون رشد[2](GHD) رخ می دهد و زمان شروع درمان با هورمون رشد مخصوصاً در دختران مبتلا به این کمبود نیز درجلوگیری از بلوغ زودرس تاثیر بسزایی دارد. با دوزهای بالاتر از ۳۵ GY پرتو درمانی جمجه ای، نقص گنادوتروپین با بروز تجمعی ۱۰-۲۰٪ در ۵ تا ۱۰ سال بعد درمان وجود دارد [۱۳] خوشبختانه دختران مورد مطالعه ما چنین مقادیر بالایی از پرتو درمانی نگرفته بودند و ضمنا پرتو درمانی به گنادها انجام نشده بود ! لذا اختلال بلوغ در کودکان و نوجوانان مورد مطالعه ما رویت نشد.

روتر[3] و همکارانش [۱۴] در سال ۲۰۰۷، به بررسی اثرات پرتو درمانی بر روی عملکرد غدد درون ریز پرداختند. چاقی بعد از تومورهای کودکیبه دنبال آسیب هیپوتالاموس و عدم فعالیت و خواب آلودگی طی روز مطرح شد. ۶۰٪ خانم های بالغ بازمانده از سرطانهای دوران کودکی به سمت نارسایی تخمدان رفتند. عوامل خطرآسیب تخمدان شامل پرتودرمانی به تخمدانها و عوامل آلکالن در رژیم شیمی درمانی بیماران گزارش شد [۱۴].

کلینیکی[4] در سال ۱۹۹۸ [۱۵] اثرات دیررس شیمی درمانی و پرتو درمانی را در ۳۲ کودک مبتلا ALL که در فاز بهبودی بودند از ۱۹۸۴ تا ۱۹۹۶ بررسی کرد. در بررسی تکامل رشدی، بلوغ و عملکرد غدد درون ریز در ۲ مورد اختلال عملکرد این غدد دیده شد که هر ۲ آنها یک دوره درمان اضافی، به علت عود لوکال در رحم (دختر) و بیضه (پسر) دریافت کرده بودند. همه بیماران تحت پرتو درمانی جمجمه ای پیشگیرانه قرار گرفته بودند و در دختر مذکور رادیاسیون شکمی و در پسر مذکور رادیاسیون مستقیم به بیضه با دوز کلی ۲۴ Gy انجام شده بود. بعد از ۸ سال از اتمام درمان، دختر دچار اختلال اولیه تیرویید و کمبود هورمون رشد و هیپو گنادیسم هیپو گنادوتروپین شد و ۴ سال بعد از اتمام درمان در پسر مذکور علایم بیوشیمی هیپوگنادیسم (کاهش تستوسترون) رخ داد [۱۵]. در این مطالعه ۳۲ کودک مبتلا ALL به مدت ۱۲

2 -Growth Hormone Deficiency
3 -Rutter
4 -Kliniki

[ Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15 ]

سال پیگیری شده بودند. مطالعه ما شامل ۵۰ بیمار بود که ۲۵ نفر ALL و ۲۵ نفر NHL داشتند و به مدت ۳ سال تحت پیگیری قرار داشتند که شواهد اختلال بلوغ چه در دختران و چه در پسران رویت نشد و تنها در ۶ بیمار کوتاهی قد ثبت شد و خوشبختانه عود تومور در هیچ یک از این ۵۰ بیمار رخ نداد ولی به نظر می رسد که پیگیری طولانی مدت تری ضروری می باشد.

تحقیقات مرکز CCSS[1] نشان داد که رابطه ای بین شیمی درمانی به تنهایی و خطر چاقی یا تغییر در شاخص توده بدن (BMI) در کسانی که در کودکی ALL داشته اند، وجود ندارد ولی این افراد در معرض خطر بیشتری از افزایش چربی کلی بدن و چاقی احشایی هستند، حتی اگر BMI طبیعی داشته باشند [۱۶،۱۷] امروزه، در بین بدخیمی ها بازمانده های ALL با پرتودرمانی جمجمه ای، بیشترین گروهی هستند در معرض خطر چاقی ناشی از درمان می باشند که خصوصاً در خانم های جوان و با دوز متوسط 18 – 24 Gy، این چاقی بیشتر گزارش شدهاست [۱۸]. در مطالعه ما بر حسب تعاریف کیفی BMI، در ۴۸ نفر (۹۶٪)، BMI در محدوده طبیعی بود و فقط ۲ نفر (۴٪). در محدوده اضافه وزن قرار داشتند که یکی پسر ۱۷ ساله مبتلا به ALL بدون رادیوتراپی و یکی هم پسر ۱۷ ساله مبتلا به لنفوم با سابقه رادیوتراپی بود و ضمناً ۴۱ نفر (۸۲٪) از کل بیماران، صدک وزنی بین ۵-۹۵ داشتند و فقط ۳ نفر (۶٪) صدک بالای ۹۵ و ۶ نفر (۱۲٪) صدک وزنی کمتر از ۵ داشتند.

## نتیجه گیری

مطالعه ما بر روی ۵۰ کودک (۲۵ نفر مبتلا به ALL و ۲۵ نفرمبتلا به NHL) بین ۳ تا ۱۷ ساله انجام شد که تحت شیمی درمانی به تنهایی (n:۲۵) و یا شیمی درمانی به علاوه پرتو درمانی به طور همزمان (n:۲۵) قرار گرفته بودند. که به مدت ۳ سال پیگیری شدند و خوشبختانه شواهد اختلال بلوغ ( بلوغ زودرس و تاخیر در بلوغ ) در هیچ یک از دختران و پسران رویت نشد و همگی در مرحله بلوغ متناسب با سن شان بودند. در ۶ نفر (۱۲٪) کوتاهی قد اثبات شد که صدک قدی کمتر از ۵٪ داشتند.

بر حسب تعاریف کیفی BMI، در ۴۸ نفر (۹۶٪)، BMI در محدوده طبیعی بود و فقط ۲ نفر (۴٪). در محدوده اضافه وزن قرارداشتند و ضمناً ۴۱ نفر (۸۲٪) از کل بیماران، صدک وزنی بین ۵-۹۵ داشتند و فقط ۳ نفر (۶٪) صدک بالای ۹۵ و ۶ نفر (۱۲٪) صدک وزنی کمتر از ۵ داشتند ولی به نظر می رسد که پیگیری طولانی مدت تری ضروری می باشد.

در مقایسه وزن و BMI و قد با کنترل سنی در بین ۲ نوع رژیم درمانی تفاوت معنی داری را نشان نداد. (به ترتیب p =۰ /۱۶۱ ، p = ۰/۵۷۶، p = ۰ /۶۵۶ و از طرفی در مقایسه وزن و BMI با کنترل سنی در بین ۲ گروه ALL و NHL، تفاوت معنی داری دیده نشد (به ترتیب ۰ /۷۳۴ = p و p = ۰ /۹۷۶) ولی برای قد در بین ۲ گروه ALL و NHL این تفاوت معنی دار بود. (p= ۰/۰۰۷)

نظر به اینکه این مطالعه برای اولین بار در بیمارستان فوق تخصصی دکتر شیخ مشهد انجام می شد، لذا برخی از داده های اولیه در دسترس نبود و به جهت دستیابی به ارزیابی آماری صحیح مجبور شدیم از برخی متغیر ها صرف نظر کنیم. ضمنا به منظور حفظ مسایل اخلاقی برخی از بیماران اولیه مان از شرکت و یا ادامه مطالعه ما سر باز زدند و نیز مواردی از فوت بیماران اولیه ما سبب شد که جمعیت مورد مطالعه ما به ۵۰ نفر تقلیل یابد. جهت ارزیابی دقیق تر بیماران از نظر تامین اعتبار مالی با محدودیت مواجه شدیم. با توجه به اینکه عوامل متعددی از زمان تولد تا بلوغ کامل روی رشد و چگونگی بلوغ یک کودک تاثیر دارد لذا به خاطر حذف عوامل مخدوشگر آماری فقط تعداد مشخصی از این عوامل بررسی شدو انجام مطالعه گسترده تر نیاز به زمان طولانی تر و جمعیت مورد مطالعه بیشتر دارد. با توجه به عوارض دیررس درمان به ویژه پرتو درمانی جمجمه ای و نیز اثرات خود بیماری بدخیم روی رشد و بلوغ کودکان و نوجوانان سنجش وضعیت بیماران شامل قد، وزن، BMI و چگونگی بلوغ در بدو تشخیص و سپس به فواصل منظم حین درمان و پس از اتمام درمان به صورت پیگیری مدت طولانی پیشنهاد می شود تا کیفیت زندگی ایشان از نظر جسمانی و اجتماعی بهبود یابد. به نظر می رسد این مطالعه جرقه ای بود تا در راستای دسترسی به کیفیت زندگی بهتر، انجام

1 -Childhood cancer survivor study

[ Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15 ]

مطالعه ای جامع با در نظر گرفتن جمعیت بیشتری از بیماران و تکمیل پرونده های آنان از نظر عوامل خطر موثر در رشد و بلوغ شان مد نظر قرار بگیرد.

## تشکر و قدردانی

از حمایت و امکاناتی که دانشکده پزشکی مشهد در اختیار ما قرار داد و نیز از پرسنل زحمتکش بیمارستان فوق تخصصی کودکان دکتر شیخ مشهد و آزمایشگاه بهار و صدرا سپاسگزاری به عمل می آید.

[ Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15 ]

## References


1. Asselin BL, Epidemiology of childhood and adolescent cancer, In: Kliegman RM, Stanton BF, St.Geme JW, Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier. 2011. P. 1725-7
2. Sklar CA, Chemaitilly W, Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers, Endocr Relat Cancer, 2010 Jun 3;17(3):R141-59.
3. Benmiloud S, Steffens M, Beauloye V, Wandeleer AD, Devogelaer JP, Long-term effects on bone mineral density of different therapeutic shemes for acute lymphoblastic leukemia or non-hodjkin lymphoma during childhood, Horm Res Pediatr. 2010;74:241-250
4. Haddy TB, Mosher RB, Nunez SB, Reaman GH, Growth hormone deficiency after chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children who have not received cranial radiation, Pediatric blood cancer 2006;46:258-261
5. Lanzkowsky P, Manual of pediatric hematology and oncology, 5th ed. Philadelphia: Elsevier . 2011: P.518-50, 937-43.
6. Duffner PK, Long-term effects of radiation therapy on cognitive and endocrine function in children with leukemia and brain tumors, Neurologist, 2004 Nov; 10(6): 293-310
7. Pui CH, Howard SC, Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia, Blood Reviews, 2002Dec;16:225-243
8. Chow EJ, Friedman DL, Yasui Yutaka, Whitton JA, Decreased adult height in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia,J Pediatr, 2007 Apr;150(4):370-5, 375.e1.
9. Sklar C, Mertens A, Walter A, Mitchell D, Final height after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of no cranial irradiation with 1800 and 2400 centigrays of cranial irradiation, J Pediatr, 1993 Jul; 123(1): 59-64
10. Uruena M, Stanhope R, Chessells JM, Leiper AD, Impaired pubertal growth in acute lymphoblastic leukemia.Arch Dis Child, 1991 Dec;66(12): 1403-7
11. Cicongnani A, Cacciari E, Rosito P, Mancini AF, Longitudinal growth and final height in long-term survivors of childhood leukemia, Eur J Pediatr. 1994 Oct; 153(10): 726-30
12. Landolt MA, Vollrath M, Niggli FK, Gnehm HE, Health related quality of life in children with newly diagnosed cancer, Health Qual Life Outcomes, 2006 Sep 20;4:63.
13. Late Effects of Treatment for Childhood Cancer (PDQ®): Late Effects of the Endocrine System,[homepageonthe internet] 2012, Available at: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/lateeffects/HealthProfessional/page6. Accessed Apr 12, 2012.
14. RUtter MM, Rose SR, Long-term endocrine sequel of childhood cancer, Current opinion in pediatrics, 2007 Aug; 19(4): 480-7
15. Balserska A, Birkholz D, Late effects of chemo- and radiotherapy in two children treated for acute lymphoblastic leukemia, Wiad lek. 1998; 51(4): 289-95
16. Van der Sluis IM, van den Heuvel-eibrink , Hahlen K, Bone mineral density, body composition, and height in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood, Med Pediatr Oncol, 2000 Oct; 35(4):415-20
17. Boot AM, Engels MA, Boerma GJ, Krenning EP, Changes in bone mineral density, body composition and lipid metabolism during growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency,J Clin Endocrinol Metab, 1997 Aug; 82(8): 2423-8
18. Warner JT, Evans WD, Webb DK, Bell W, Relative osteopenia after treatment for acute lymphoblastic leukemia, Pediatr Res. 1999 Apr;45(4 Pt 1):544-51


[ Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15 ]

Original Article

# Assessment of puberty processand obesity in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and Non-Hodgkin lymphoma (NHL) receiving chemotherapy with or without radiotherapy combined

*Ghaemi N [1], Ghasemi A [2], Banihashem A[3] , Elmi S [4]*, Akhavan H [5]*

[1]Associate of pediatric endocrine and metabolism , Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[2]Assistant professor of pediatric hematology and oncology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
[3]Associateof pediatric hematology and oncology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[4]Saghi Elmi,Department of Pediatric Intensive Care Unit (PICU). Dr.Sheikh hospital.Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
[5]Hossein Akhavan. Department of Pediatric Intensive Care Unit (PICU),Dr.Sheikh pediatric hospital. Mashhad university of medical science.Mashhad,Iran.
*Corresponding Author : Dr.Sheikh hospital.Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
Email : Saghi_elmi_106@yahoo.com

## Abstract

**Background & Objectives:***Acute lymphoblastic leukemia (ALL) and Non-Hodgkin lymphoma (NHL) are the most common malignanciesamong the childhood and adolescent. According to their long-term treatment, common complicationssuch as endocrinedisorders (growth, puberty, and Body Mass Index (BMI) disorders) are observed.*

**Material & Methods:***During a three-year study,criteria of growth and puberty were evaluated in50 children with ALL (n: 25) &NHL (n: 25) who were 3 to 17 years old and were in remission period of disease and treated by chemotherapy (n: 25) or chemo-radiotherapy (n: 25). Less than 5$^{th}$ or more than 95$^{th}$ percentile values were considered as abnormal.*

**Results:***Precocious puberty and delayed puberty weren't found in the patients. Sixpatients (12%) had a height less than 5$^{th}$ percentile. BMI in twopatients (4%) was above the 95th percentile. Weight in threepatients (6%) wasmore than 95th and in sixpatients (12%) wasless than 5th percentile. After eliminating the confounding factor of age, in compression for variables of weight, BMI and height,there was no statistically significant differencebetween two groups with different therapeutic regimen (P=0.161, P=0.576, p=0.656, respectively). But there was a significant difference in the case of height between the twogroups ofALL and NHL.(P=0.007)*

**Conclusion:***Due to the importance of growthmonitoring (height, weight) and puberty in children and adolescents, more attention to the growth process is required in cases with ALL and NHL.*

**Keywords:***Radiotherapy, Chemotherapy, Acute lymphoblastic leukemia, Non-Hodgkin lymphoma, Puberty*

*Journal of North Khorasan University of Medical sciences 2017;9(2): 159-172*

Received: 8 Dec 2015
Revised: 31 Jan 2016
Accepted: 19 Feb 2017

[ Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15 ]