



The Cognitive Brain Functions in Adolescent Survivor of Lymphoblastic Leukemia

Mona Malekzadeh Moghani ¹, Fereshte Abbasi ², Omid Amani ^{3,*}

¹ Assistant Professor, Cancer Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² MSc in Psychology and Exceptional Children Education, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Tehran, Tehran, Iran

³ MSc in Child and Adolescent Clinical Psychology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

* **Corresponding author:** Omid Amani, MSc in Child and Adolescent Clinical Psychology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran. E-mail; O.amani69@yahoo.com

Received: 15 Nov 2017

Accepted: 31 Dec 2017

Abstract

Introduction: Neurocognitive executive functioning is an important construct which is associated with the psychological processes that control the consciousness, thinking and action, and indicate the capability of people for inhibiting, self-correcting, planning, organizing, problem-solving, and goal setting for doing tasks. The aim of this study was the evaluation of the cognitive functions in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia with a history of chemotherapy compared to healthy subjects.

Methods: This is a descriptive causal-comparative study. The statistical population of this research is all survived adolescents with leukemia in Tehran City. 50 survived adolescents were selected by using purposive sampling method during 2016-2017 from Mofid Children's Hospital and compared them to 50 healthy adolescents who were selected randomly from Tehran schools. Research data were gathered by continuous performance test (CPT), Wisconsin test and Tower of London test and analyzed by using multivariate variance analysis.

Results: The results were shown a significant relationship between survived adolescents from acute lymphoblastic leukemia and non-affected counterparts in the variables of number of moves, planning time, and thinking time in Tower of London Test; completed categories, perseveration, and number of correct answers in Wisconsin test; and Errors of omission and commission in CPT ($P < 0.05$), while there was no significant difference between the two groups in response time variable in CPT ($P > 0.05$).

Conclusions: Deep failures in the executive functioning of survived individuals from the leukemia can have significant effects on their life after the treatment, and endangers the probability of survival.

Keywords: Adolescents, Survivors, Acute Lymphoblastic Leukemia, Executive Functioning



بررسی کارکردهای شناختی مغز نوجوانان قطع درمان یافته از لوسمی حاد لنفوبلاستیک دوران کودکی

مونا ملک‌زاده مغانی^۱، فرشته عباسی^۲، امید امانی^{۳*}

^۱ استادیار، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
^۲ کارشناس ارشد روان‌شناسی و آموزش کودکان استثنایی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
^۳ کارشناس ارشد روان‌شناسی بالینی کودک و نوجوان، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
 * نویسنده مسئول: امید امانی، کارشناسی ارشد روانشناسی بالینی کودک و نوجوان، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران. ایمیل: O.amani69@yahoo.com

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۶/۰۸/۲۴

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۱۰/۱۰

چکیده

مقدمه: کارکردهای اجرایی عصب‌شناختی از جمله ساخت‌های مهمی هستند که با فرآیندهای روانشناختی مسئول کنترل هوشیاری، تفکر و عمل مرتبط بوده و توانایی افراد برای بازداري، اصلاح خود، برنامه‌ریزی، سازمان‌دهی، حل مساله، استفاده از حافظه کاری و هدف‌گذاری برای انجام تکالیف را نشان می‌دهد. هدف از پژوهش حاضر مقایسه کارکردهای شناختی مغز نوجوانان قطع درمان‌شده از لوسمی حاد لنفوبلاستیک دارای سابقه شیمی‌درمانی با هم‌تایان غیر مبتلا بود.

روش کار: طرح پژوهش حاضر توصیفی و از نوع علی‌مقایسه‌ای بود. جامعه آماری این پژوهش را کلیه نوجوانان بقاء‌یافته از لوسمی شهر تهران تشکیل داده که از این میان ۵۰ نفر از نوجوانان بقاء‌یافته از لوسمی به روش نمونه‌گیری هدفمند در طی سال‌های ۹۶-۹۵، از بیمارستان کودکان مفید انتخاب شده و در مقایسه با ۵۰ نفر از نوجوانان غیر مبتلا و سالم که به صورت تصادفی از مدارس شهر تهران انتخاب شده بودند قرار گرفتند. داده‌های پژوهش به وسیله آزمون عملکرد مداوم، ویسکانسین و برج لندن و به وسیله روش آماری تحلیل واریانس چند متغیره تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که بین دو گروه نوجوانان قطع درمان شده از لوسمی و هم‌تایان غیر مبتلا در متغیرهای تعداد حرکات، زمان برنامه‌ریزی و زمان تفکر در آزمون برج لندن، متغیرهای طبقات تکمیل شده، درج‌اماندگی و تعداد پاسخ‌های صحیح در آزمون ویسکانسین و متغیرهای خطای حذف و خطای ارتکاب در آزمون عملکرد مداوم تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($P > 0/05$). در حالی که تنها در متغیر زمان واکنش آزمون عملکرد مداوم بین دو گروه تفاوت معنی‌داری دیده نشد ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: وجود مشکلات عمیق در کارکردهای اجرایی افراد قطع درمان‌شده از لوسمی می‌تواند اثرات بسیاری را بر جریان زندگی پس از درمان برجای گذاشته و هرگونه مزیت افزایش بقاء را به خطر اندازد.

کلیدواژه‌ها: نوجوانان، قطع درمان شده، لوسمی حاد لنفوبلاستیک، کارکردهای اجرایی

تمامی حقوق نشر برای انجمن علمی پرستاری ایران محفوظ است.

مقدمه

جز اساسی درمان این بیماران شامل شیمی‌درمانی، پرتودرمانی و پیوند مغز استخوان می‌باشد که بسته به نوع و پیشرفت بیماری مورد استفاده قرار می‌گیرند [۴]. شیمی‌درمانی به عنوان یکی از روش‌های پرتنش درمان این بیماری به حساب می‌آید که در آن افراد بیمار داروهایی را به صورت خوراکی یا تزریقی به مصرف می‌رسانند. داروها در بدن فرد

لوسمی حاد لنفوبلاستیک به عنوان یکی شایع‌ترین بدخیمی‌های دوران کودکی و نوجوانی به حساب می‌آید [۱] که در حدود ۷۵ درصد از تمامی سرطان‌های نوع لوسمی را پوشش می‌دهد [۲]. با بهبود روند درمان و پیشرفت‌های صورت گرفته در علم پزشکی غالب افراد تشخیص داده شده به عنوان لوسمی زنده مانده [۳] و به بزرگسالی می‌رسند. سه

قطع درمان شده از سرطان‌های دوران کودکی همچون لوسمی، مطالعات خارجی صورت گرفته نیز بیشتر بر روی افراد مبتلا به لوسمی پرداخته‌اند و لزوم بررسی بیشتر بر روی افراد بقاء‌یافته احساس می‌شود. لذا این پژوهش به بررسی کارکردهای شناختی مغز نوجوانان قطع درمان شده از لوسمی حاد لنفوبلاستیک و مقایسه آن هم‌تایان سالم پرداخته است.

روش کار

طرح پژوهش حاضر در دسته مطالعات علی مقایسه‌ای قرار می‌گیرد. جامعه مورد مطالعه شامل کلیه نوجوانان ۱۲ تا ۱۸ ساله بقاء‌یافته از لوسمی حاد لنفوبلاستیک بودند که دارای پرونده پزشکی در بخش بایگانی بیمارستان فوق تخصصی کودکان مفید بوده و سابقه شیمی درمانی را نیز در روند درمانی خود داشتند. از این جامعه تعداد ۵۰ نفر از افراد قطع درمان شده به روش نمونه‌گیری هدفمند و بر اساس پرونده پزشکی انتخاب شده و با ۵۰ نفر از نوجوانان سالم بدون سابقه بیماری‌های پزشکی و روانپزشکی مزمین که به صورت تصادفی از مدارس شهر تهران انتخاب شده و به لحاظ سن، جنس و سطح تحصیلات نیز با گروه نخست هم‌تا شده بودند قرار گرفتند. معیارهای ورود به گروه بقاء‌یافته شامل قرار داشتن در طیف سنی ۱۸-۱۲ سالگی، دارای سابقه شیمی‌درمانی، گذشت حداقل ۶ ماه از آخرین دوره درمان، توانایی خواندن و نوشتن و کار با کامپیوتر و تکمیل فرم رضایت آگاهانه و معیارهای خروج در برگرفته وجود سابقه پرتودرمانی، وجود سابقه ضربه به سر، وجود سابقه بیماری‌های روانپزشکی، سابقه سوءمصرف سیگار و مواد مخدر، وجود هرگونه نقص در توانایی بینایی و شنوایی که مانع انجام صحیح آزمون‌ها گردد و عدم رضایت آگاهانه شرکت در پژوهش بود.

ابزار پژوهش

داده‌های پژوهش حاضر به وسیله پرسشنامه ویژگی‌های جمعیت شناختی به همراه آزمون سنجش رفتاری آخنباخ، آزمون عملکرد مداوم، آزمون ویسکانسین و آزمون برج لندن گردآوری و به وسیله روش آماری تحلیل واریانس چند متغیره (مانوا) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

سیاهه رفتاری کودکان: نظام سنجش مبتنی بر تجربه Achenbach معروف به «سیستم ارزیابی تجربه آخنباخ» و مدلی چند محوری است. در این مدل اطلاعات از سه منبع معلم، خود کودک یا نوجوان و والدین حاصل می‌شود، که در این پژوهش از فرم‌های نوجوان و والدین این پرسش‌نامه استفاده می‌شود. این پرسش‌نامه دارای ۱۱۳ عبارت در زمینه اختلالات رفتاری عاطفی است که با یک مقیاس سه درجه‌ای (۰ = نادرست است، ۱ = تاحدی درست است، ۲ = غالباً یا کاملاً درست است) می‌باشد و ۸ خرده مقیاس اضطراب/ افسردگی، گوشه‌گیری/ افسردگی، مشکلات جسمانی، شکایات جسمی، مشکلات تفکر، مشکلات توجه، رفتارهای قانون‌شکنانه و رفتارهای پرخاشگرانه را در بر می‌گیرد. این خرده مقیاس‌ها در دو گروه عمده مشکلات درونی‌سازی شده و برونی‌سازی شده قرار می‌گیرند و قدرت این پرسشنامه برای نشان دادن همین دو بعد می‌باشد در هنجاریابی این آزمون در ایران، ضرایب همسانی درونی مقیاس‌ها و زیرمقیاس‌های این پرسشنامه بین

به گردش افتاده و سلول‌هایی را که به سرعت تکثیر می‌یابند، از بین می‌برد. یکی از مشکلات شیمی‌درمانی این است که داروهای موجود، انواع خاصی از سلول‌های طبیعی را که به سرعت تقسیم می‌شوند، می‌کشند و گستره وسیعی از مشکلات مربوط به سلامتی را برای این گروه از بیماران به وجود می‌آورد [۵]. علی‌رغم اینکه درمان‌های به کار برده شده بر روی این بیماران موجب بهبودی معنی‌دار افراد مبتلا به لوسمی شده است [۶، ۷]. اما این درمان‌ها بدون هزینه نبوده و موجب به وجود آمدن مشکلات و عوارض جانبی متعددی در طی دوره درمان و سال‌ها پس از اتمام درمان می‌گردد [۸]. به طوری که امروزه موضوع مدیریت عوارض جانبی و بلندمدت درمان‌ها و تأثیرات آن بر کیفیت زندگی کودکان و نوجوانان درمان یافته از بیماری تمرکز بسیاری از پژوهش‌ها را به خود اختصاص داده است [۹]. یکی از مشکلات به وجود آمده در اثر به کار بستن درمان‌هایی همچون شیمی‌درمانی، مشکلات در کارکردهای اجرایی شناختی است [۸، ۱۰]. کارکردهای اجرایی عصب- شناختی از جمله ساختهای مهمی هستند که با فرآیندهای روانشناختی مسئول کنترل هوشیاری، تفکر و عمل مرتبط بوده و توانایی افراد برای بازداری، اصلاح خود، برنامه‌ریزی، سازمان‌دهی، حل مساله، استفاده از حافظه کاری و هدف‌گذاری برای انجام تکالیف را نشان می‌دهد [۱۱]. پژوهش‌های متعدد انجام یافته در رابطه با بررسی عملکردهای اجرای افراد مبتلا به لوسمی نیز بیشترین آسیب ایجاد شده در اثر به کارگیری اینگونه درمان‌ها را نقص در کارکردهایی چون توجه، حافظه فعال، سرعت پردازش اطلاعات و انعطاف شناختی ذکر کرده‌اند [۱۲، ۱۳] که وجود آنها می‌تواند تأثیرات عمیقی را بر روی کیفیت زندگی این گروه از بیماران برجای گذارد [۱۴].

علی‌رغم اینکه وجود اثرات شیمی‌درمانی بر کارکردهای شناختی مغز افراد مبتلا به لوسمی به خوبی اثبات شده و مطالعات خارجی متعددی در این حوزه نیز انتشار یافته است، اما ثبات این پدیده طی دوره قطع درمان محور مطالعات نبوده و محدود مطالعات صورت گرفته نیز به بررسی این پدیده در افراد تازه قطع درمان شده پرداخته‌اند که از جمله آن پژوهش Buizer و همکاران می‌باشد [۱۵]. این پژوهشگران در مطالعه خویش کارکردهای توجه را در ۳۶ کودک درمان یافته از سرطان خون کودکی که به طور میانگین ۱ سال از پایان آخرین دوره درمانی آنها گذشته بود به وسیله آزمون آمستردام مورد بررسی قرار دادند، در این پژوهش که کودکان درمان‌شده در مقایسه با گروه کودکان عادی و کودکان دارای تومور مغزی تحت شیمی‌درمانی قرار گرفتند، نشان داده شد که این کودکان ضعف شدید در کارکردهای توجه و پردازش اطلاعات را از خود نشان می‌دهند. Menes و همکاران نیز در پژوهش خویش که با هدف بررسی کارکردهای توجه و سرعت پردازش اطلاعات در بقایافتگان از سرطان خون کودکی درمان‌شده توسط شیمی‌درمانی انجام دادند، ۲۳ نفر از کودکان تازه قطع درمان شده از لوسمی را به وسیله مجموع آزمون‌های نوروپسیکولوژیک آمستردام و آزمون کامپیوتری توجه مورد ارزیابی قرار دادند، که نتایج پژوهش نشان‌دهنده وجود نقایص متعدد در ابعاد مذکور کودکان دارای سابقه لوسمی درمان‌شده در مقایسه با کودکان عادی هم‌تا شده به لحاظ سن و جنس بود [۱۶].

لذا با بررسی دقیق پیشینه پژوهش می‌توان دریافت که علاوه بر کمبود مطالعات انجام شده داخلی در حوزه کارکردهای اجرایی افراد مبتلا و

۰/۸۷ (برای مقیاس برونی‌سازی شده) و ۰/۷۳ (برای مشکلات اجتماعی) قرار دارد [۱۷].

آزمون برج لندن: برج لندن را نخستین بار Shallies برای ارزیابی یکی از کارکردهای اجرایی مغز، یعنی برنامه‌ریزی (که به عملکرد لوب پیش‌پیشانی حساس است) مطرح کرد و نگاشت کامپیوتری آن در سال ۱۹۹۳ طراحی شد [۱۸]. در این مطالعه نیز از نسخه رایانه‌ای این آزمون استفاده گردید. در نسخه رایانه‌ای آزمون از شرکت کنندگان خواسته می‌شود تا مجموعه‌ای از مهره‌های رنگی سوار شده بر سه میله عمودی را برای جور کردن با یک هدف مشخص جابه‌جا کنند. شرکت کنندگان می‌بایست با رعایت سه قانون زیر تمام مهره‌ها را از میله اول به میله سوم منتقل کنند: الف) جابه‌جایی فقط یک مهره در یک زمان معین؛ یعنی دو مهره را نمی‌توان همزمان حرکت داد. ب) یک مهره را نمی‌توان در حالی که مهره دیگر در حال جابه‌جا شدن است، جابه‌جا شده یا تکان داده شود. ج) قانون سوم و مهم‌ترین قانون این است که مهره بزرگتر در هیچ حالتی نباید روی مهره کوچک‌تر قرار گیرد. نتایج نهایی که در هر مرحله به وسیله رایانه ثبت می‌شود، به قرار زیر است: ۱) تعداد حرکات انجام شده به وسیله آزمودنی در هریک از چهار بخش، ۲) زمان برنامه‌ریزی که عبارت است از فاصله زمانی بین ارائه تکلیف روی صفحه و حرکت اولین حلقه به وسیله آزمودنی و ۳) زمان تفکر بعدی یا زمان اجرای آزمون، که عبارت است از فاصله زمانی بین اولین حرکت حلقه و تمام شدن تکلیف. زمان برنامه‌ریزی و زمان تفکر بعدی محاسبه شده و در نهایت میانگین تعداد حرکات، میانگین زمان برنامه‌ریزی و میانگین زمان تفکر ثبت و نشان داده می‌شود. این آزمون در پژوهش‌های داخلی بسیاری مورد استفاده قرار گرفته و روایی و پایایی آن در حد عالی گزارش شده است [۱۹].

آزمون ویسکانسین: این آزمون یکی از شاخص‌های اصلی تعیین عملکرد قطعه پیشانی مغز بوده و متداولترین آزمون برای ارزیابی کارکردهای اجرایی شناختی به حساب می‌آید. از این آزمون به منظور بررسی کارکردهای اجرایی همچون انعطاف پذیری شناختی، حل مسئله، شکل‌گیری مفهوم و توانایی غلبه بر تکرار و درجا زد استفاده می‌شود. در پژوهش حاضر نسخه رایانه‌ای این آزمون مورد استفاده قرار گرفت که در آن ۶۴ کارت غیر مشابه به صورت متوالی به آزمودنی ارائه می‌گردد. نمرات به دست آمده از این آزمون شامل ۱- تعداد پاسخ‌های صحیح، ۲- خطای ناشی از درج‌ماندگی، ۳- تعداد طبقات تکمیل شده می‌باشد. اعتبار این آزمون برای سنجش نارسایی‌های شناختی پس از آسیب مغزی در پژوهش لزاک (۲۰۰۴) بیش از ۰/۸۶ [۲۰] و پایایی آن در جمعیت ایرانی ۰/۸۵ گزارش شده است [۱۹].

آزمون عملکرد مداوم: آزمون معتبری است که از آن برای یافتن اختلال در عملکرد توجه پایدار و نقایص بازداری استفاده می‌شود [۲۱] که در آن یک سری اعداد با فاصله زمانی معین ظاهر شده و یک محرک به عنوان محرک هدف تعیین می‌شود. آزمودنی باید با مشاهده اعداد مورد نظر هر چه سریع‌تر کلید مربوطه را بر روی صفحه رایانه فشار دهد. محرک هدف نسبتاً کمیاب و نهفتگی ارائه شده نسبتاً کوتاه می‌باشد. متغیرهای مورد سنجش در این آزمون عبارتند از: ۱- خطای حذف (فشار ندادن کلید هدف در برابر محرک) ۲- خطای اعلام کاذب (فشار دادن کلید در برابر محرک غیر هدف) ۳- زمان واکنش (میانگین زمان واکنش پاسخ‌های صحیح در برابر محرک بر حسب هزارم ثانیه). در این

آزمون خطای حذف و زمان واکنش با نقصان توجه و خطای اعلام کاذب با تکانشوری در ارتباط هستند. همچنین سرعت پردازش اطلاعات با میانگین زمان واکنش و همسانی با تغییرپذیری زمان واکنش مرتبط می‌باشد، از این آزمون برای سنجش خطاهای توجه در طیف گسترده‌ای از اختلالات روانی استفاده شده است [۲۲]. حسنی و همکاران پایایی این آزمون را از طریق بازآزمایی برای قسمت‌های مختلف، بین ۰/۵۹ تا ۰/۹۳ گزارش کرده‌اند [۲۳].

روش اجرای پژوهش به این صورت بود که پس از ثبت طرح و اخذ نامه کمیته اخلاق از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، پژوهشگران از بهمن ۱۳۹۵ تا مرداد ۱۳۹۶ به بخش پایگانی بیمارستان کودکان مفید مراجعه کرده و پس از بررسی اولیه پرونده‌ها و لحاظ نمودن معیارهای ورود و خروج، تعداد ۸۰ نفر از نوجوانان دارای سابقه لوسمی درمان شده در بیمارستان دعوت به شرکت در پژوهش به عمل آمد. سپس در جلسه‌ای انفرادی که با هریک از آزمودنی‌ها برگزار شد در گام نخست مصاحبه بالینی توسط روانشناس بالینی کودک و نوجوان انجام شده و سیاهه رفتاری کودکان آخباخ تکمیل گردید. در قدم بعدی و پس از لحاظ نمودن نهایی معیارهای ورود و خروج تعداد ۵۰ نفر از آزمودنی‌ها انتخاب و به تکمیل آزمون‌های عصب‌شناختی که بر روی رایانه قابل حمل نصب شده بود اقدام نمودند.

یافته‌ها

گروه نوجوانان قطع درمان شده و شاهد هر کدام از ۵۰ نفر تشکیل شده بودند که در هر گروه تعداد ۲۳ نفر (۴۶٪) پسر و ۲۷ نفر (۵۴٪) دختر قرار داشتند. میانگین و انحراف معیار سنی به دست آمده در گروه قطع درمان شده $11/57 \pm 14/23$ و در گروه شاهد $11/55 \pm 14/05$ به دست آمد. همچنین میانگین و انحراف معیار طول دوره درمان در گروه قطع درمان شده $5/59 \pm 22/62$ ماه و مدت زمان قطع درمان نیز $12/44 \pm 26/32$ ماه بود. در جدول ۱ نیز میانگین و انحراف معیار آزمون‌های عصب‌شناختی اجرا شده بر روی هر دو گروه نشان داده شده است.

به منظور مقایسه دو گروه در کارکردهای توجه پایدار (آزمون عملکرد مداوم)، توجه انتقالی (آزمون ویسکانسین) و توانایی برنامه‌ریزی (آزمون برج لندن) از تحلیل واریانس چند متغیری استفاده شد. در ابتدا بررسی‌های لازم جهت اطمینان از عدم تخطی از مفروضه‌های انجام تحلیل فوق صورت گرفت که نشان دهنده عدم معناداری آزمون لون در متغیرهای آزمون بوده و نشان از برقراری مفروضه همگنی واریانس‌ها در مراحل تحت بررسی داشت. همچنین برای مفروضه برابری ماتریس واریانس‌ها نیز سطح معنی‌داری بالاتر از ۰/۰۰۱ بود که بیانگر عدم تخطی از مفروضه فوق می‌باشد. لذا نتایج حاصل از تحلیل واریانس چند متغیره در جدول ۲ نشان داده شده است.

همان‌طور که در **جدول ۲** نیز قابل مشاهده است، سطوح معنی‌داری همه آزمون‌ها قابلیت استفاده از تحلیل واریانس چند متغیری (مانوا) را مجاز می‌شمارند. این نتایج نشان می‌دهند که متغیرهای توجه پایدار، توجه انتقالی و برنامه‌ریزی در نوجوانان درمان یافته از لوسمی و هم‌تایان سالم بدون سابقه بیماری مزمن حداقل از نظر یکی از متغیرهای وابسته تفاوت معنی‌داری وجود دارد.

همان‌طور که نتایج **جدول ۳** نیز نشان می‌دهد، بین دو گروه نوجوانان درمان یافته از لوسمی حاد لنفوبلاستیک و هم‌تایان سالم بدون سابقه

بیماری‌های مزمن در متغیرهای تعداد حرکات، زمان برنامه‌ریزی و زمان تفکر در آزمون برج لندن، متغیرهای طبقات تکمیل شده، درجاماندگی و تعداد پاسخ‌های صحیح در آزمون ویسکانسین و متغیرهای خطای حذف و خطای ارتکاب در آزمون عملکرد مداوم تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($P > 0.05$). در حالیکه تنها در متغیر زمان واکنش آزمون عملکرد

مداوم بین دو گروه تفاوت معنی‌داری دیده نشد ($P < 0.05$). لذا با مراجعه به جدول ۱ می‌توان استنباط کرد که نوجوانان درمان یافته از لوسمی حاد لنفوبلاستیک نسبت به همتایان سالم خویش عملکرد ضعیف‌تری را در ابعاد یاد شده از خود نشان می‌دهند.

جدول ۱: شاخص‌های آماری کارکردهای اجرایی نوجوانان قطع درمان شده از لوسمی و همتایان سالم

متغیرها	نوجوانان درمان یافته از لوسمی	همتایان سالم
تعداد حرکات (برج لندن)	$14/08 \pm 3/04$	$10/70 \pm 1/89$
زمان برنامه‌ریزی (برج لندن)	$25/09 \pm 15/60$	$19/40 \pm 7/18$
زمان تفکر (برج لندن)	$109/24 \pm 74/85$	$67/90 \pm 25/33$
طبقات تکمیل شده (ویسکانسین)	$2/40 \pm 0/67$	$3/14 \pm 0/78$
درجاماندگی (ویسکانسین)	$21/14 \pm 7/61$	$17/00 \pm 4/98$
پاسخ‌های صحیح (ویسکانسین)	$27/16 \pm 5/46$	$35/02 \pm 6/90$
خطای حذف (عملکرد مداوم)	$106/58 \pm 6/03$	$102/86 \pm 5/80$
خطای ارتکاب (عملکرد مداوم)	$5/03 \pm 2/68$	$2/58 \pm 4/76$
میانگین زمان واکنش (عملکرد مداوم)	$1/18 \pm 0/27$	$1/24 \pm 0/16$

جدول ۲: آزمون معنی‌داری تحلیل واریانس چند متغیری در متغیرهای مورد مطالعه

متغیر وابسته	مقدار	F	سطح معنی‌داری
لامبدای ویلکز			
برج لندن	0/658	16/669	0/001
ویسکانسین	0/705	13/389	0/001
عملکرد مداوم	0/773	9/380	0/001

جدول ۳: نتایج تحلیل واریانس تفاوت گروه‌ها در متغیرهای پژوهش

متغیرهای وابسته	مجموع مجزورات	درجه آزادی	میانگین مجزورات	F	سطح معنی‌داری
شاخص آماری منابع تغییرات: گروه					
تعداد حرکات (برج لندن)	285/610	1	285/610	44/416	0/000
زمان برنامه‌ریزی (برج لندن)	809/382	1	809/382	5/486	0/021
زمان تفکر (برج لندن)	42727/895	1	42727/895	13/685	0/000
طبقات تکمیل شده (ویسکانسین)	13/690	1	13/690	25/790	0/000
درجاماندگی (ویسکانسین)	428/490	1	428/490	10/384	0/002
پاسخ‌های صحیح (ویسکانسین)	1544/490	1	1544/490	39/835	0/000
خطای حذف (عملکرد مداوم)	345/960	1	345/960	9/878	0/002
خطای ارتکاب (عملکرد مداوم)	151/167	1	151/167	8/334	0/005
میانگین زمان واکنش (عملکرد مداوم)	0/089	1	0/089	1/702	0/195

بحث

پژوهش حاضر با هدف سنجش کارکردهای اجرایی شناختی در نوجوانان قطع درمان شده از لوسمی حاد لنفوبلاستیک انجام گرفت. از میان کارکردهای اجرایی، سه مؤلفه اساسی و مهم توجه پایدار، انتقال توجه و برنامه‌ریزی که به نظر می‌رسد آسیب بیشتری را در نتیجه درمان‌های ارائه شده برای لوسمی متحمل شده‌اند اندازه‌گیری شد. نتایج به دست آمده از مطالعه نشان داد که در زمینه توجه پایدار، انتقال توجه و برنامه‌ریزی تفاوت معناداری بین دو گروه وجود داشته و افراد درمان یافته از لوسمی حاد لنفوبلاستیک ضعف معناداری را در کارکردهای اجرایی شناختی خود گزارش می‌کنند. این یافته‌ها را می‌توان همسو با مطالعات صورت گرفته توسط Rodgers و همکاران؛

Buizer و همکاران؛ Winter و همکاران؛ Ashford و همکاران و Walsh و همکاران دانست [24-27]. مطابق با مطالعات صورت گرفته، علت اصلی این نواقص در کارکردهای اجرایی، روش‌های درمانی به کار گرفته شده بر روی افراد مبتلا به لوسمی می‌باشد که از جمله آنها شیمی‌درمانی است [28]. جهت چگونگی اثرگذاری این نوع از درمان بر کارکردهای اجرایی، یافته‌های به دست آمده از مطالعات نوروپاتولوژی اطلاعات سودمندی را در اختیار می‌گذارد. در حالی که پرتودرمانی به تنهایی و یا همراه با شیمی‌درمانی با تغییرات بالایی در ماده سفید درون جمجمه‌ای، آسیب‌های عروقی و دیگر آسیب‌های عصب روان شناختی همراه می‌باشد. شیمی‌درمانی به تنهایی نیز می‌تواند اثرات بسیاری را ساختار مغزی برجای بگذارد [29].

نواقص توجه در درمان یافتگان از لوسمی با کوچک شدگی و غیر عادی بودن حجم ماده سفید نخاع مرتبط دانسته شده است [۱۵].

نتیجه‌گیری

مطابق با نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر می‌توان نتیجه گرفت که نوجوانان قطع درمان شده از لوسمی حاد لنفوبلاستیک دارای سابقه شیمی‌درمانی نسبت به همتایان سالم خود در کارکردهای اجرایی همچون توجه پایدار، توجه انتقالی و برنامه‌ریزی دارای نقایص متعددی هستند. همان‌طور که پیشتر نیز اشاره شد، این کارکردها از جمله مهم‌ترین کارکردهای مربوط به قسمت پیش پیشانی مغز می‌باشند. در نتیجه با تکیه بر یافته‌های پژوهش می‌توان این‌طور استنباط نمود که قسمت پیش پیشانی مغز نوجوانان درمان یافته از لوسمی نیز دارای نقایصی است. از جمله مهم‌ترین محدودیت‌های مطالعه حاضر، محدودیت در تعداد نمونه و تمرکز بر درمان یافتگان از بیماری لوسمی بود، لذا پیشنهاد می‌شود که مطالعات آینده ضمن احتیاط در تعمیم یافته‌ها، بر روی دیگر گروه‌های پژوهشی همچون افراد تحت درمان و درمان یافته از انواع سرطان‌های دوران کودکی تمرکز داشته و به بررسی کارکردهای اجرایی افراد مبتلا به لوسمی تحت شیمی‌درمانی نیز اقدام نمایند. همچنین پیشنهاد می‌شود که مطالعات آینده به بررسی مداخلات مبتنی بر توانبخشی شناختی جهت ارتقاء کارکردهای عصب‌شناختی افراد درمان یافته از لوسمی اقدام نموده و به بررسی اثرات این مداخلات بر سایر ابعاد روانی افراد درمان یافته بپردازند.

سپاسگزاری

نویسندگان از همکاری معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و مرکز تحقیقات بیماری‌های خونی مادرزادی بیمارستان مفید به دلیل حمایت‌های مالی و معنوی خود کمال تشکر را داشته و از کلیه کارکنان بخش خون و آنکولوژی بیمارستان فوق تخصصی کودکان مفید و کلیه شرکت کنندگان در پژوهش سپاسگزاری می‌نمایند.

کد اخلاق: IR.SBMU.RAM.REC.1394.165

بررسی‌های مروری و فراتحلیل‌های صورت گرفته در ارتباط با اثرات شیمی‌درمانی بر روی سیستم عصبی مرکزی در درمان یافتگان از لوسمی کودکی پیشنهاد می‌کنند که این اثرات مخرب و مضر در حیطه‌های چندگانه‌ای از عملکردهای نوروپسیکولوژی به وقوع می‌پیوندد [۱۳، ۳۰] و اغلب در بر گیرنده نقص در عملکردهای چون هوش و پیشرفت تحصیلی (خصوصاً مهارت‌های ریاضیات)، حافظه کلامی و غیر کلامی، ادراک کلامی، توجه، سرعت پردازش اطلاعات مهارت‌های دیداری-فضایی و نقص در عملکردهای اجرایی است [۳۱، ۳۲]. در این زمینه مطالعات انجام یافته بیانگر آن هستند که استفاده از داروهای شیمی‌درمانی غالباً به وجود آورنده مشکلاتی چون آتروفی مغزی، آسیب عروقی و آسیب به ماده سفید مغز و در اصطلاح پدیده لوکوآنسفالوپاتی (leukoencephalopathy) می‌باشد. شیوع لوکوآنسفالوپاتی که با استفاده از روش تصویربرداری تشدید مغناطیسی کارکردی مورد بررسی قرار می‌گیرد. در بیش از ۴۰ درصد افراد تکمیل کننده درمان، و بیش از ۸۶ درصد از افراد تحت درمانی که ۷ دوره متوترکسات (methotrexate) درون جمجمه‌ای را دریافت کرده‌اند، دیده شده است [۳۰، ۳۳]. در همین راستا Pako و همکاران در پژوهشی که با استفاده از تکنیک توموگرافی تک فوتون انجام گرفت، چنین نتیجه گرفتند که نقص در انتشار یا کوچکی مغز، پدیده‌ای رایج در میان بسیاری افراد درمان یافته از لوسمی می‌باشد [۳۴]. کوچک شدگی بافت و قشر سفید مغزی یکی از عوارض متأثر از داروهای شیمی‌درمانی است و به طور معنی داری با کاهش شدید در هوش، تحصیلات و کارکردهای اجرایی مرتبط می‌باشد [۳۳]. همچنین کاهش در حجم ماده سفید لوب پیش‌پیشانی در درمان یافتگان سرطان‌های دوران کودکی در مقایسه با گروه کنترل سالم مشاهده شده که این پدیده نیز با نقایص در کارکردهای اجرایی مرتبط می‌باشد [۳۵]. Bouzer و همکاران نیز نشان دادند که افزایش در دوز شیمی‌درمانی متوترکسات درون رویدی (Intravenous Methotrexate) غالباً با نقایص شدید شناختی خصوصاً نقص در توجه همراه هستند و این

References

- Anderson K, Lutz C, van Delft FW, Bateman CM, Guo Y, Colman SM, et al. Genetic variegation of clonal architecture and propagating cells in leukaemia. *Nature*. 2011;469(7330):356-61. doi: 10.1038/nature09650 pmid: 21160474
- Esparza SD, Sakamoto KM. Topics in pediatric leukemia-acute lymphoblastic leukemia. *MedGenMed*. 2005;7(1):23. pmid: 16369328
- Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2730-41. doi: 10.1056/NEJMoa0900386 pmid: 19553647
- Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013;381(9881):1943-55. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62187-4 pmid: 23523389
- Moore HC, Parsons MW, Yue GH, Rybicki LA, Siemionow W. Electroencephalogram power changes as a correlate of chemotherapy-associated fatigue and cognitive dysfunction. *Support Care Cancer*. 2014;22(8):2127-31. doi: 10.1007/s00520-014-2197-0 pmid: 24647490
- Armstrong GT, Chen Y, Yasui Y, Leisenring W, Gibson TM, Mertens AC, et al. Reduction in Late Mortality among 5-Year Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med*. 2016;374(9):833-42. doi: 10.1056/NEJMoa1510795 pmid: 26761625
- Pritchard-Jones K, Pieters R, Reaman GH, Hjorth L, Downie P, Calaminus G, et al. Sustaining innovation and improvement in the treatment of childhood cancer: lessons from high-income countries. *Lancet Oncol*. 2013;14(3):e95-e103. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70010-X pmid: 23434338
- Landier W, Armenian S, Bhatia S. Late effects of childhood cancer and its treatment. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1):275-300. doi: 10.1016/j.pcl.2014.09.017 pmid: 25435123

9. Campbell LK, Scaduto M, Van Slyke D, Niarhos F, Whitlock JA, Compas BE. Executive function, coping, and behavior in survivors of childhood acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr Psychol.* 2009;34(3):317-27. doi: [10.1093/jpepsy/jsn080](https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsn080) pmid: [18667478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18667478/)
10. Ness KK, Gurney JG, Zeltzer LK, Leisenring W, Mulrooney DA, Nathan PC, et al. The impact of limitations in physical, executive, and emotional function on health-related quality of life among adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008;89(1):128-36. doi: [10.1016/j.apmr.2007.08.123](https://doi.org/10.1016/j.apmr.2007.08.123) pmid: [18164342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18164342/)
11. Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry.* 1996;37(1):51-87. pmid: [8655658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8655658/)
12. Campbell LK, Scaduto M, Sharp W, Dufton L, Van Slyke D, Whitlock JA, et al. A meta-analysis of the neurocognitive sequelae of treatment for childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49(1):65-73. doi: [10.1002/pbc.20860](https://doi.org/10.1002/pbc.20860) pmid: [16628558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16628558/)
13. Peterson CC, Johnson CE, Ramirez LY, Huestis S, Pai AL, Demaree HA, et al. A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of chemotherapy-only treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;51(1):99-104. doi: [10.1002/pbc.21544](https://doi.org/10.1002/pbc.21544) pmid: [18322925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18322925/)
14. Hutchinson AD, Hosking JR, Kichenadasse G, Mattiske JK, Wilson C. Objective and subjective cognitive impairment following chemotherapy for cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(7):926-34. doi: [10.1016/j.ctrv.2012.05.002](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.05.002) pmid: [22658913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22658913/)
15. Buizer AI, de Sonnevile LM, van den Heuvel-Eibrink MM, Veerman AJ. Chemotherapy and attentional dysfunction in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: effect of treatment intensity. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;45(3):281-90. doi: [10.1002/pbc.20397](https://doi.org/10.1002/pbc.20397) pmid: [15806539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15806539/)
16. Mennes M, Stiers P, Vandenbussche E, Vercruysse G, Uyttebroeck A, De Meyer G, et al. Attention and information processing in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;44(5):478-86. pmid: [15918215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15918215/)
17. Minaei A. Adaptation and standardization of child behavior checklist, youth self-report, and teacher's report forms. *J Except Child* 2006;6(529-558).
18. Shallice T. Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1982;298(1089):199-209. pmid: [6125971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6125971/)
19. Tehrani Doost M, Azadi B, Sedigh A, Ashrafi M, Alaghband J. Impaired executive function in patients with phenylketonuria treated. 2005;17:25-35.
20. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*: Oxford University Press, USA; 2004.
21. Cornblatt BA, Malhotra AK. Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *Am J Med Genet.* 2001;105(1):11-5. pmid: [11424979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11424979/)
22. Riccio CA, Reynolds CR, Lowe PA. Clinical applications of continuous performance tests: Measuring attention and impulsive responding in children and adults: John Wiley & Sons Inc; 2001.
23. Karimi Ali Abadi T, Kafi S, Farrahi H. study of executive functions in bipolar disorders patients. *Adv Cogn Sci.* 2010;12(2):29-41.
24. Rodgers J, Horrocks J, Britton PG, Kernahan J. Attentional ability among survivors of leukaemia. *Arch Dis Child.* 1999;80(4):318-23. pmid: [10086934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10086934/)
25. Winter AL, Conklin HM, Tyc VL, Stancel H, Hinds PS, Hudson MM, et al. Executive function late effects in survivors of pediatric brain tumors and acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2014;36(8):818-30. doi: [10.1080/13803395.2014.943695](https://doi.org/10.1080/13803395.2014.943695) pmid: [25126830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25126830/)
26. Ashford J, Schoffstall C, Reddick WE, Leone C, Laningham FH, Glass JO, et al. Attention and working memory abilities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2010;116(19):4638-45. doi: [10.1002/cncr.25343](https://doi.org/10.1002/cncr.25343) pmid: [20572038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20572038/)
27. Walsh KS, Paltin I, Gioia GA, Isquith P, Kadan-Lottick NS, Neglia JP, et al. Everyday executive function in standard-risk acute lymphoblastic leukemia survivors. *Child Neuropsychol.* 2015;21(1):78-89. doi: [10.1080/09297049.2013.876491](https://doi.org/10.1080/09297049.2013.876491) pmid: [24428397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24428397/)
28. Kaiser J, Bledowski C, Dietrich J. Neural correlates of chemotherapy-related cognitive impairment. *Cortex.* 2014;54:33-50. doi: [10.1016/j.cortex.2014.01.010](https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.01.010) pmid: [24632463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24632463/)
29. Buizer AI, de Sonnevile LM, Veerman AJ. Effects of chemotherapy on neurocognitive function in children with acute lymphoblastic leukemia: a critical review of the literature. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(4):447-54. doi: [10.1002/pbc.21869](https://doi.org/10.1002/pbc.21869) pmid: [19061221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19061221/)
30. Anderson FS, Kunin-Batson AS. Neurocognitive late effects of chemotherapy in children: the past 10 years of research on brain structure and function. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(2):159-64. doi: [10.1002/pbc.21700](https://doi.org/10.1002/pbc.21700) pmid: [18680151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18680151/)
31. Halsey C, Buck G, Richards S, Vargha-Khadem F, Hill F, Gibson B. The impact of therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia on intelligence quotients; results of the risk-stratified randomized central nervous system treatment trial MRC UKALL XI. *J Hematol Oncol.* 2011;4(1):42. doi: [10.1186/1756-8722-4-42](https://doi.org/10.1186/1756-8722-4-42) pmid: [21996369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21996369/)
32. Jansen NC, Kingma A, Schuitema A, Bouma A, Veerman AJ, Kamps WA. Neuropsychological outcome in chemotherapy-only-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2008;26(18):3025-30. doi: [10.1200/JCO.2007.12.4149](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.4149) pmid: [18565888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18565888/)
33. Reddick WE, Shan ZY, Glass JO, Helton S, Xiong X, Wu S, et al. Smaller white-matter volumes are associated with larger deficits in attention and learning among long-term

- survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006;106(4):941-9. doi: 10.1002/cncr.21679 pmid: 16411228
34. Paakko E, Lehtinen S, Harila-Saari A, Ahonen A, Jauhiainen J, Tornainen P, et al. Perfusion MRI and SPECT of brain after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 2003;40(2):88-92. doi: 10.1002/mpo.10210 pmid: 12461791
35. Carey ME, Haut MW, Reminger SL, Hutter JJ, Theilmann R, Kaemingk KL. Reduced frontal white matter volume in long-term childhood leukemia survivors: a voxel-based morphometry study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(4):792-7. doi: 10.3174/ajnr.A0904 pmid: 18184841