

پیوند مغز استخوان و نتیجه حاصله در ده بیمار اعزام شده به خارج از کشور

دکتر داوود منادیزاده*، دکتر پروین شاهنده**، دکتر محمد مهدی زاهدی***

خلاصه

تا پانزده سال پیش پیوند مغز استخوان جنبه تجربی داشت ولی در سالهای اخیر، این مسئله در عالم پزشکی جایگاه ویژه‌ای پیدا کرده و امروزه به طور قطع باعث درمان بسیاری از بیماریها می‌باشد. در اواخر سال ۱۹۵۵ — یعنی زمانی که پیوند مغز استخوان برای نخستین بار در انسان به اجرا درآمد — آگاهی از پادگنهای پیوند اندک بود، و بکارگیری روشهای مراقبتی و محافظتی، از قبیل فرآورده‌های خون مراحل اولیه خود را طی می‌کرد و تعداد آنتی بیوتیکهای موثر بسیار محدود بود. با همه این دشواریها پژوهندگان آمریکای شمالی و اروپا برای پذیرش پیوند و ایجاد مقاومت تلاشهای فراوانی به عمل آوردند. مطالعات گسترده در حیوانات سبب شد که چند پیوند موفقیت آمیز در مورد دهنده و گیرنده در دو قلوها به دست آید و با کشف و آگاهی از مسائل ایمنی و HLA موفقیت این روش رو به فزونی نهاد.

اکنون مراکز متعددی در امریکا، اروپا و آسیا قادرند این نحوه درمان را با اطمینان بیشتر و کارایی بالاتر در بیماران انجام دهند. لزوم پیوند در هر یک از بیماران باید به طور اختصاصی و جداگانه بررسی و اجرا شود.

نتیجه، فایده، پیش آگهی، عوارض، نحوه و خرج درمان دقیقاً و به طور کامل باید به بیمار، دهنده و خانواده بیمار توضیح داده شود.

در ۱۵ سال اخیر در روش و نحوه نتیجه پیوند مغز استخوان پیشرفتهای بسیار زیادی حاصل شده است. امروزه نزدیک به ۷۰۰ پیوند از دهنده‌های غیر خویشاوند، در بیماران مختلف و در نقاط متعدد دنیا صورت گرفته است (ASH^۱, 1990). چنین پیشرفتی بی‌شک در سالهای آینده با تشکیل مراکز دیگر پیوند مغز استخوان و بکارگیری برنامه‌های بهتر ادامه خواهد یافت و نتایج بهتری به دست خواهد آمد.

به رغم مشکلات زیاد، عوارض متعدد و هزینه گزاف در حال حاضر پیوند مغز استخوان تنها وسیله درمان قطعی بعضی از بیماریهای خون می‌باشد.

مقدمه

در سالهای اخیر پیوند مغز استخوان در عالم پزشکی جایگاه ویژه‌ای پیدا کرده است و از زمان بکارگیری این روش جهت نجات مصدومان حادثه اتمی چرنوبیل، زمینه برای مطالعات کاربرد درمانی آن در بیماران سرطانی فراهم آمده است. در دهه اخیر، پیوند به عنوان یک وسیله تجربی تنها برای درمان بیماران بسیار بدحال مورد توجه قرار داشت ولی در حال حاضر، این عمل موارد استفاده فراوانی پیدا کرده است. در اواخر سال ۱۹۵۵ زمانی که برای اولین بار پیوند مغز استخوان در انسان صورت گرفت، اطلاعات در مورد پادگنهای پیوند اندک بود و بکارگیری روشهای مراقبتی و محافظتی، از قبیل تزریق گویچه سفید و پلاکت، مراحل اولیه خود را طی می‌کرد و فهرست آنتی‌بیوتیکهای موثر بسیار محدود بود. با همه این دشواریها محققان امریکای شمالی و اروپا برای پذیرش پیوند و ایجاد مقاومت تلاشهای فراوانی به عمل آورده، در مورد حیوانات مطالعات بسیار وسیعی انجام دادند؛ و نیز چند مطالعه بالینی موفقیت‌آمیز در مورد دهنده و گیرنده در دوقلوها انجام گرفت. ولی نتایج اولیه پیوند آلوزنیک بسیار مأیوس کننده بود و به مدت یک دهه این نوع پیوند مورد استفاده قرار نگرفت. از سال ۱۹۶۸ تا ۵ سال پیش عصر تازه‌ای آغاز شد که در این مدت حدود ۹۵۰۰ پیوند در ایالات متحده امریکا و اروپا انجام گرفت و در این راستا مراکز زیادی با کارکنان آموزش دیده و تسهیلات کافی بنیاد نهاده شد. سئوالی که امروزه مطرح است این نیست که آیا پیوند مغز استخوان باید انجام بگیرد یا نه، بلکه مسئله عمده این است که این عمل در چه مرحله از بیماری باید صورت بگیرد.

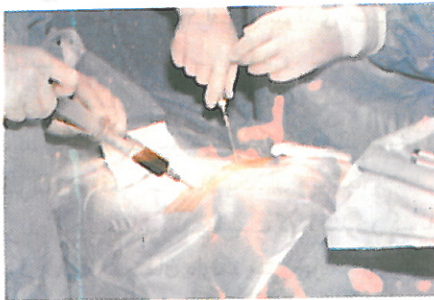
بیمارانی که برای پیوند مغز استخوان مناسب هستند

تعداد این بیماران دائماً رو به افزایش است و بیشترین پیوندها در مورد افرادی که دچار انواع سرطان خون، از قبیل لوسمی‌های حاد، لوسمی میلوژنیک مزمن، پره لوکمیا، بیماری هوجکین و لنفومهای غیرهوجکینی هستند، انجام می‌شود. در مورد بیماران غیر نئوپلازی از قبیل آنمی آپلاستیک، تالاسمی ماژور، بیماران با کمبود ایمنی شدید و بیمارانی که متابولیسم آنان به طور مادرزادی دچار اختلالاتی شدید هستند، هم پیوند انجام می‌شود. موفقیت پیوند مغز استخوان تا کنون در مورد ۳۶ بیماری ژنتیکی آزمینی گزارش شده است. رادیوشیمی تراپی با دوز بالا در مورد سایر بیماران مبتلا به سرطان ریه با سلولهای کوچک (Small Cells) سرطان متاستاتیک تخمدان، سرطان پستان و نوروبلاستوما هم مورد بررسی بوده، رژیمهای مقدماتی و نتایج حاصل از آنها نیز مورد بحث قرار خواهد گرفت.

دهنده پیوند

دوقلوها بهترین دهنده‌ها هستند چون از نظر ژنتیکی کاملاً مشابه بوده، عوارض دفع پیوند با بافت خارجی در آنان وجود ندارد. در سالهای اخیر تعداد قابل توجهی پیوند مغز استخوان در بیمارانی که از نظر (HLA) human leukocyte antigen با دهنده خود تجانس کامل داشته‌اند، انجام گرفته است و به موازات آن، مطالعات بسیار وسیعی در زمینه شناسایی سیستم پادگنی HLA صورت گرفته، مشخص گردید که این سیستم از تعدادی لوکوس بهم چسبیده روی کروموزوم شماره ۶ تشکیل شده است. با وجود این تا کنون نقش دقیق این لوکوسها کاملاً روشن نشده است (۶۷).

هر فرد خانواده، از والدین خود یک هاپلوتیپ به ارث می‌برد و در یک خانواده هر فرد در یک چهارم موارد این شانس را دارد که با بیمار HLA یکسان داشته باشد یعنی از نظر ژنوتیپیک HLA همانند دارند.



شکل (۱) نحوه توارث پادگنهای HLA در دهنده و گیرنده پیوند از پدر و مادر

در خیلی از مراکز پزشکی دنیا از دهنده‌گانی که با بیمار HLA کاملاً یکسان ندارند (یعنی تجانس نسبی دارند) با احتیاط استفاده می‌شود. در این زمینه، تیم دانشگاه واشنگتن سیاتل اخیراً بیش از ۲۰۰ مورد پیوند از این نوع را انجام داده است. در این دهنده‌گان خویشاوند یک هاپلوتیپ کاملاً مشابه با گیرنده پیوند و دولوکوس از سه لوکوس اصلی HLA-A, B, D/DR همانند به ارث رسیده است، ولی نتایج آن با دستاوردهای پیوندهایی که دارای HLA کاملاً یکسان بودند مشابه نبوده است. و این بیماران بعد از پیوند دچار عوارض شدیدتری شده‌اند. اخیراً در کشورهای اروپائی و امریکائی، در مورد بکارگیری دهنده‌های غیروابسته، توجه زیادی به عمل آمده است و همچنین امکان استفاده از دواطلبانی که فنوتیپ یکسان دارند نیز وجود دارد ولی این امر نیازمند به تجربه و بررسی بیشتری است.

(۵) کندی برگشت قدرت دفاع بدن؛ GVHD (۶)

آسپیراسیون مغز استخوان. مغز استخوان احتمالاً ساده‌ترین و در دسترس‌ترین محل برای انجام پیوند است. در افراد بالغ از استخوانهای لگن و گاهی جناغ سینه و بچه‌ها از استخوان درشت‌نی استفاده می‌شود. بیمار را به اتاق عمل برده و با رعایت استریلیته کامل و بیهوشی، از ستیغهای (Crests) قدامی و خلفی استخوان لگن آسپیره‌های متعدد تهیه کرده، برای جلوگیری از تشکیل لخته مقداری هپارین به آن می‌افزایند. با ۱۰۰ تا ۱۵۰ بار مکش (آسپیراسیون) مغز استخوان، حجمی حدود ۷۵۰ میلیلیتر تهیه کرده، به منظور جدا کردن تکه‌های استخوان و چربی و جدا شدن سلولها و تارهای فیبری از یکدیگر، از غربالهای فلزی ضد زنگ عبور می‌دهند. محلول تهیه شده را در کیسه‌های تزریق خون جمع‌آوری و از راه سیاهرگی به بیمار تزریق می‌کنند. (شکل ۱ و ۲ و ۳). سلولهای بنیادین در مغز استخوان دهنده پس از عبور از جریان خون ریوی و جایگزینی در مغز استخوان گیرنده پیوند شروع به تکثیر نموده، در عرض دو تا سه هفته به حد بلوغ می‌رسند (۴۶).



شکل ۲



شکل ۳

در بسیاری از مراکز پزشکی امریکا، کانادا، اروپا و ژاپن تشکیلاتی برای ثبت نام دهنده‌های داوطلب وجود دارد. تا ۵ سال پیش در تیم سیاتل ۱۲ بیمار از دهنده‌های غیروابسته، پیوند دریافت کرده‌اند که ۳ بیمار یک سال پس از پیوند به زندگی خود ادامه دادند، بدون آنکه آثاری از بیماری در آنان بروز کند. امروزه نزدیک به ۷۰۰ پیوند از دهنده‌های غیر خویشاوند در بیماران مختلف در نقاط گوناگون دنیا صورت گرفته است (ASH, 1990). در سالهای آتی با تشکیل مراکز پیوند مغز استخوان و بکارگیری برنامه‌های بهتر و با نتایج بهتری ادامه خواهد یافت. تنها خطری که دهنده را تهدید می‌کند خطر بیهوشی است. در تیم سیاتل از ۱۲۷۰ مکش (آسپیراسیون) مغز استخوان که در ۱۱۶۰ دهنده انجام گرفته بود، فقط در ۶ مورد عوارض تهدید کننده بروز کرد که همگی بدون عارضه بعدی با درمان برطرف شدند (۶۷).

تعریف انواع پیوند

- (۱) پیوند از خود به خود (اتوگرافت). پیوندی است که در آن، مغز استخوان بیمار درآورده می‌شود و پس از پرتودرمانی و شیمی‌درمانی به همان بیمار پیوند زده می‌شود.
- (۲) پیوند ایزوگرافت. پیوندی است که در آن دهنده و گیرنده — مانند دوقلوهای واقعی — کاملاً یکسان هستند.
- (۳) پیوند آلوژنیک. پیوندی است که دهنده و گیرنده اصلیت متفاوت ولی HLA یکسان دارند: مثل خواهر و برادر.

آمادگی بیمار. برنامه‌های مقدماتی و روش پیوند

برنامه‌های مقدماتی دو هدف را دنبال می‌کنند: اول، کاهش قدرت دفاعی بدن بیمار تا جایی که بافت خارجی را بخوبی بپذیرد؛ دوم، استفاده از پرتودرمانی به منظور ریشه‌کن کردن سلولهای بدخیم و ایجاد جای خالی برای رشد و تکثیر یاخته‌های پیوند شده. در بیماران سرطانی که مغز استخوان هیپرپلاستیک دارند، برنامه‌های اولیه شامل پرتوتابی به تمام بدن همراه با بکارگیری سیکلوفسفاماید بود، ولی رژیمهای جدید، شامل پرتودرمانی فراکسیونل با رادیوتراپی تمام بافت لنفوی بدن و استفاده از بوسولفان و سیتوزین آرابینوزاید را شامل می‌شود.

مواعی که در این زمینه وجود دارند عبارتند از:

- (۱) عوارض سمی داروها؛
- (۲) ناتوانی در از بین بردن قدرت دفاعی بدن فرد گیرنده؛
- (۳) ناتوانی در از بین بردن کلیه یاخته‌های سرطانی؛
- (۴) نگرستن پیوند؛

عوارض پیوند مغز استخوان

بیماری GVHD حاد، شیوع آن متفاوت بوده، بستگی به سن و نوع پیوند دارد. با وجود کوششهای فراوان این عارضه هنوز هم در نیمی از بیماران بروز می‌کند که ممکن است خفیف (راشهای پوستی مختصر) یا شدید (به صورت یک سندرم کشنده) باشد و به طور عمده، پوست، کبد و یا روده را گرفتار می‌کند. (شکل ۴ و ۵). رژیمهایی که برای پیشگیری از این عارضه به کار برده می‌شوند شامل تجویز متوترکسات است که در روزهای ۱، ۳، ۶، ۱۱ و ۱۸ و بعد از آن تا ۱۰۲ روز پس از پیوند، هفته‌ای یک بار داده می‌شود. در یک مطالعه که به منظور مقایسه رژیم استاندارد و متوترکسات و داروهای جدید کاهنده ایمنی، مانند سیکلوسپورین، به عمل آمد، از نظر پیشگیری و افزایش طول عمر بیمار بین این دو روش هیچ‌گونه تفاوتی دیده نشد. بعلاوه مطالعات تصادفی بعدی نشانگر آن بود که درمان کوتاه مدت متوترکسات در روزهای ۱، ۳، ۶ و ۱۱ بر سیکلوسپورین ارجح می‌باشد.



شکل ۴) بثورات اریتماتو ماکولوپاپولر و زخمی در GVHD حاد



شکل ۵) ضایعات اریتماتو منتشر، عارضه GVHD حاد در فردی که سوند هیگمن دارد

گیرنده پیوند. در بیماران مبتلا به کمبود ایمنی عمل پیوند مغز استخوان معمولاً از نوع آلوژنیک بوده و بدون آماده کردن گیرنده، درمان کاهنده ایمنی انجام می‌شود. در بیماران مبتلا به آنمی آپلاستیک درمان کاهنده ایمنی در پیوندهای آلوژنیک ضروری بوده، دستورالعمل آن عبارتست از تجویز سیکلوفسفامید ۵۰ میلیگرم، به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به مدت چهار روز. اخیراً از پرتودرمانی تمام بدن در افرادی که قبلاً خون و فرآورده‌های خونی زیاد گرفته‌اند، نیز استفاده می‌شود. در بیمارانی که بدخیمی نداشته و مغز استخوان فعالی دارند، مانند ویسکوت آلدريج، تالاسمی ماژور و سنگ استخوانی (استئوپتروز) سیکلوفسفامید همراه با بوسولفان خوراکی یا سیاهرگی مثل دی متیل بوسولفان به کار می‌رود. در بیمارانی که بدخیمی خونی دارند برای از بین بردن سلولهای بدخیم پیوند از درمان کاهنده ایمنی. شیمی درمانی و پرتودرمانی - همزمان استفاده می‌شود.

کنترل بیماری که مغز استخوان فاقد عملکرد است. پس از پیوند، سلولهای بنیادی شخص دهنده باید به حفره‌های مرکزی استخوان گیرنده نفوذ کنند و پس از تکثیر بالغ شوند که این عمل طی دو تا چهار هفته انجام شده، عناصر طبیعی ساخته می‌شوند؛ بعلاوه، تغذیه بیمارانی که برای پیوند مغز استخوان آماده می‌شوند کافی نبوده، و التهاب مخاطی که از عوارض درمان و گرانولوسیتوپنی است باعث می‌شود که بیمار تا چند هفته نتواند غذا بخورد و دچار بی‌اشتهایی و استفراغ می‌گردد. در این مدت، به طور معمول، از یک نوع سوند به نام سوند هیگمن (Hickman) استفاده می‌شود که از آن، جهت تغذیه بیمار به روش تغذیه زیاد (Hyperalimentation)، تجویز دارو و فرآورده‌های خونی و گرفتن نمونه‌های متعدد خونی استفاده می‌کنند و در تقریباً ۶۰ درصد از بیماران این سوند به مدت سه ماه در محل باقی می‌ماند.

نشانه‌های گرفتن پیوند. علائم گرفتن پیوند معمولاً عبارتند از افزایش تعداد گرانولوسیتها، پلاکتها و بروز رتیکولوسیتها. زمان متوسط برای رسیدن تعداد گویچه‌های سفید به ۱۰۰ عدد در هر میلیمتر مکعب ۱۶ روز و برای ۱۰۰۰ عدد ۲۶ روز است. تعداد پلاکتها معمولاً یک هفته دیرتر از گرانولوسیتها افزایش می‌یابد. برای اثبات گرفتن پیوند از شاخصهای توارث یاخته‌ای یا خونی استفاده می‌کنند تا ثابت شود که مغز استخوان در حال ترمیم، به دهنده تعلق دارد.

می مانند. (شکل ۶، ۷، ۸).



شکل ۷ ضایعات لب و زبان شبیه لیکن پلان در GVHD مزمن

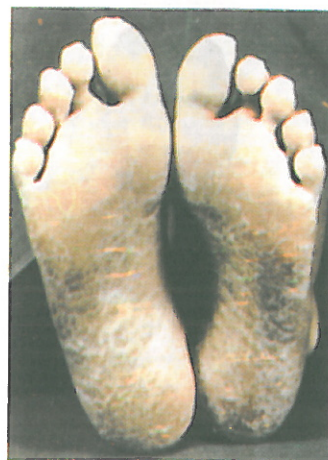


شکل ۸ ضایعات پوستی شبیه اسکلرودرمی با پوست ضخیم و پیگمانته در عارضه GVHD مزمن

عود لوسمی. یکی از علل شکست درمان در بیماران لوسمیک که پیوند دریافت می کنند، عود این بیماری است. احتمال عود در افرادی که در مرحله عود یا بهبودی ثانویه پیوند می باشند، ۶۵ درصد است. میزان عود در بیماران مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد، در مرحله بهبودی اولیه ۲۵ درصد است. امروزه تلاشهای پیگیری در جهت کاهش بیشتر میزان عود صورت می گیرد که از آن میان می توان به پرتودرمانی تمام بدن به صورت هیپرفراکسیونل و استفاده از مقادیر زیاد استروئید و بوسولفان اشاره کرد. در مصرف این داروها بایستی مسئله سمیت آنها را برای اعضای دیگر، از قبیل ریه و دستگاه گوارش، مدنظر قرار داد. بیمارانی که بیش از دو سال عمر می کنند ممکن است گرفتار عوارض ناباروری و کاتاراکت شوند. جهت درمان در مبتلایان به کاتاراکت، پیوند عدسی نتایج رضایت بخشی به همراه داشته است. پیدایش سرطانهای ثانویه (۴ مورد از هر ۲۰۰۰ پیوند) از دیگر مشکلات درمانی می باشد (۳۷). عود بیماران غیر مبتلا به GVHD ۲/۵ برابر بیمارانی است که دچار این عارضه می باشند (۳۴).

در زمینه پیشگیری، امروزه برای کاهش لنفوسیت های مغز استخوان - که به نظر می رسد مسئول این عارضه باشند - مطالعات وسیعی در دست انجام است (۵۱). این عمل بوسیله انکوباسیون مغز استخوان با ATG پادگنهای تک دودمانی (مونوکلونال) ضد T-Cell و یا Lectin agglutinin یا sedimentation یا sheep erythrocyte rosetting صورت می گیرد، که تحت عنوان تخلیه مغز استخوان توسط پادتنهای تک - دودمانی (Depleted marrow with monoclonal antibody) و یا تجویز مغز استخوان عاری از T.Cell نامیده می شود. این عارضه هنوز از مشکلات مهم این روش درمان است (۳۴) عیب تجویز مغز استخوان عاری از T.Cell عبارتست از: ۱) رد پیوند در ۱۰ - ۲۰ درصد موارد؛ ۲) شیوع بیشتر عود بیماری سرطانی.

بیماری GVHD مزمن. این عارضه در ۲۵ درصد از بیمارانی که بیش از ۱۰۰ روز پس از پیوند زنده می مانند، مشاهده می شود - حتی اگر پیوند از یک وابسته سببی گرفته شده باشد، تظاهرات این عارضه در پوست می تواند تا حد اسکلرودرمی پیشرفت نماید. التهاب مخاطها، کراتوکونژنکتیویت، بیماری مزمن کبدی، نارسایی ریوی، تنگی مری، گرفتاری روده های کوچک و بزرگ که منجر به نزاری (کاشکسی) می شود از علائم دیگر این عارضه به شمار می روند. این بیماران کمبود ایمنی داشته و عفونتهای باکتریائی در آنان شایع است. درمان این عارضه شامل استفاده از سیکلوفسفاماید، آزاتیوپرین و یا استروئید می باشد. اخیراً سیکلوسپورین A و تالیدومید نیز تجویز می شود. در حدود ۸۰ درصد از بیماران به این درمان پاسخ داده و ممکن است ۱ تا ۲ سال تحت درمان قرار بگیرند. کمتر از ۲۰ درصد این بیماران اگر درمان نشوند بدون عارضه و گرفتاری مهمی زنده



شکل ۶ ضایعات پوستی فلس شونده کف پا در عارضه GVHD مزمن

پیوند آلونژنیک دریافت کرده‌اند و عفونت ویروسی با تبخال ساده (هرپس سیمپلکس) و سیتومگالوویروس (CMV) که برای درمان آنها از Acyclovir استفاده می‌شود (شکل ۱۰ و ۱۱ و ۱۲) به مقدار ۲۰۰ میلیگرم هر ۸ ساعت از راه خوراکی تقریباً همیشه مانع از ایجاد تبخال می‌شود. عیب آن تاخیر در گرفتن پیوند مغز استخوان است. برای غلبه بر عارضه زونا (Herpes Zoster) باید از تزریق درون سیاهرگی به مقدار ۱۰ میلیگرم، برای هر کیلوگرم وزن بدن، هر ۸ ساعت یک‌بار استفاده کرد تا ضایعات پوستی کاملاً خشک شوند. بدترین عفونت در این بیماران،



شکل ۱۰) عفونت تبخال ساده لب که با تجویز هیدروکورتیزون به تمام دهان و بینی گسترش یافته است



شکل ۱۱) زخمهای زبان و دهان، شبیه آفت، در اثر عفونت هرپس



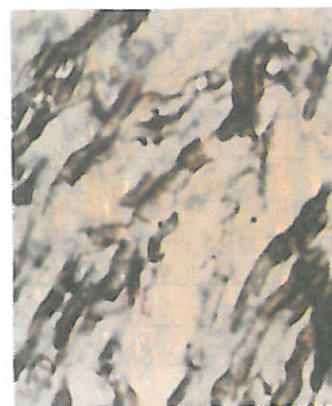
شکل ۱۲) A: عفونت شدید هرپس زوستر با عارضه کراتیت؛

پس زدن پیوند. پدیده‌ای است که در جریان آن، عملکرد مغز استخوانی که مدت کوتاهی فعالیت داشته، پس از چند روز یا هفته به طور ناگهانی کاهش می‌یابد و تکه برداری از مغز استخوان نشان‌دهنده خالی بودن آن از عناصر میلونید است: علت این امر حساس شدن فرد گیرنده در مقابل پادگنهای موجود در مغز استخوان دریافت شده می‌باشد. ناکافی بودن درمان کاهنده ایمنی سبب تسریع این واکنش می‌شود و شیوع آن در آنمی آپلاستیک بیش از لوسمی است و علل آن به شرح زیر می‌باشد: ۱) بیماران لوسمیک علاوه بر اینکه خود از نظر دفاع بدن کمبود دارند جهت درمان بیماری اصلی داروهای سایتوتوکسیک را گرفته‌اند؛ ۲) لوسمی، سیستم لنفوئید را گرفتار کرده، مانع از ایجاد حساسیت می‌شود؛ ۳) بیماران لوسمیک قبل از پیوند، رژیم کاهنده ایمنی شدیدتری می‌گیرند؛ ۴) سایر مکانیسمهای احتمالی مثل ناقص یا ناکافی بودن سلولهای بنیادین موجود در مغز استخوان، مقاومت آلونژنیک بدون ارتباط با HLA و اختلال مغز استخوان در نتیجه همان عاملی است که باعث آسیب مغز استخوان بیمار شده است.

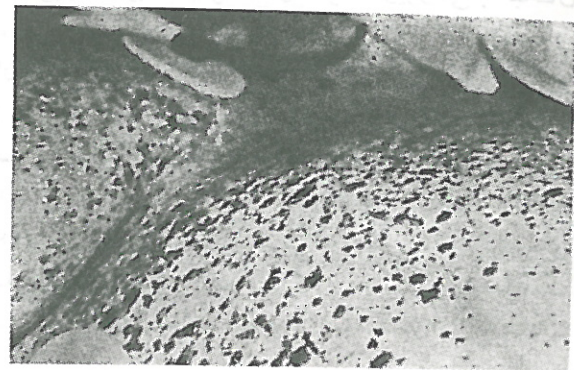
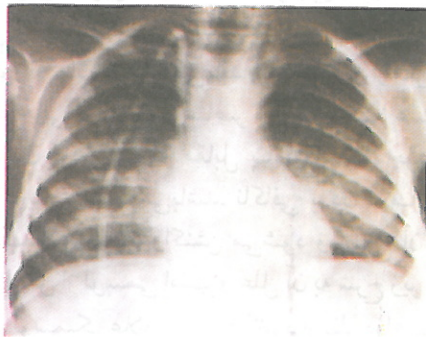
عفونت مهلک. بیماران معمولاً بعد از پیوند مغز استخوان پانسیتوپنیک می‌شوند و در صورت لزوم بایستی به آنان خون تزریق شود.

اقداماتی که به منظور حفاظت از بیمار در این مرحله انجام می‌شوند عبارتند از تغذیه به روش Hyperalimentation و آنتی‌بیوتیک تراپی پیش‌گیری‌کننده، حفظ محیط با - Laminary (airflow) و ضد عفونی کردن روده و پوست. اختلال شدید ایمنی ۴ تا ۵ ماه پس از پیوند در این بیماران ایجاد می‌شود.

عفونتهای شایع در این بیماران عبارتند از عفونتهای فرصت طلب شدید مثل عفونتهای قارچی (شکل ۹). در بیمارانی که

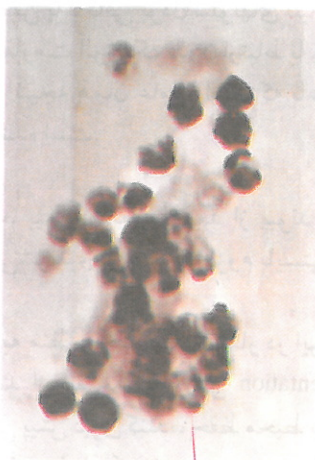


شکل ۹) آزمایش یاخته شناسی خلط از بیماری که به آسپرژیلوز ریوی مبتلا می‌باشد. شاخه‌های Hyphae آسپرژیلوز بخوبی نمایان است



(B): عفونت شدید هرپس زوستر، هفت روز پس از حمله بیماری

شکل ۱۴) عفونت پنومونی پنوموسیستیک بینایی به شکل بال
حفاش در بیماری که در بالای دهلیز راست خود، سوند هیگمن دارد



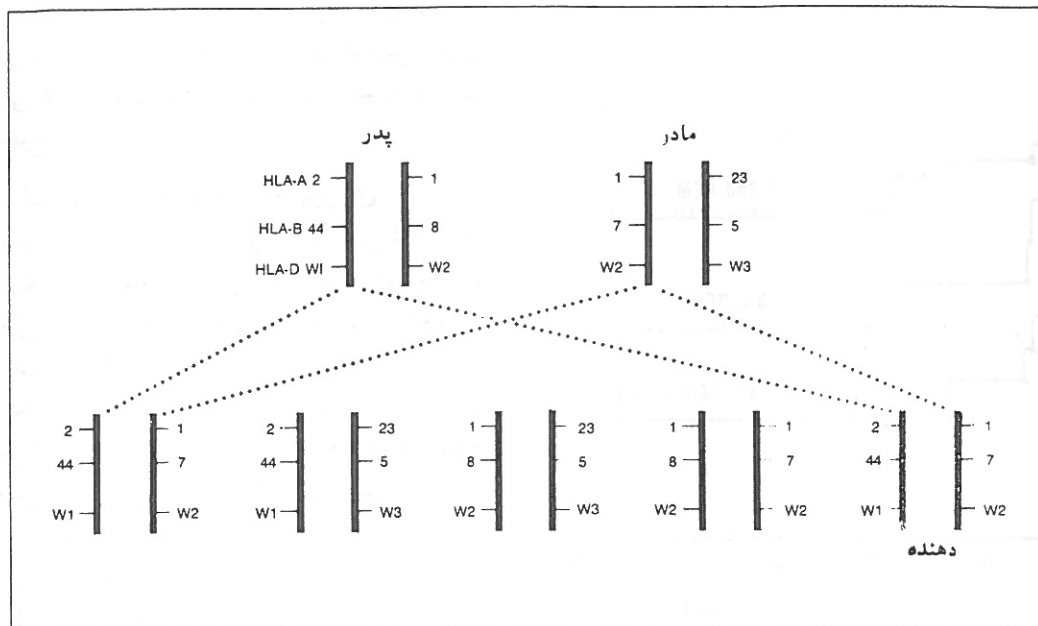
شکل ۱۳) آزمون یاخته شناسی خلط بیماری که به عفونت
سایتومگالوویروس مبتلا می باشد که نشانگر استحال یک سلول
بافت ریه می باشد. درون یاخته اجسام درشت ویروسی مشاهده
می شود

شکل ۱۵) تراکم سلولی در شستشوی برونشهای بیماری که گرفتار
عفونت پنوموسیستیک کارینی می باشد؛ این عفونت در داخل
سلولها بخوبی قابل رؤیت است

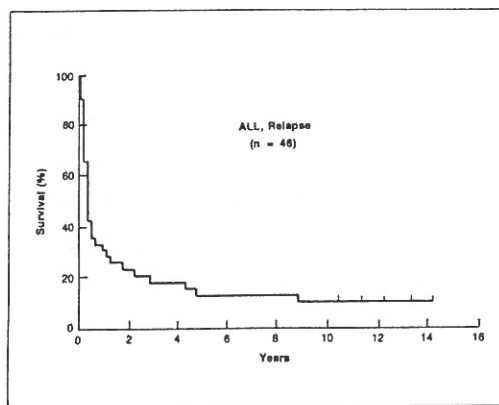
باکتریم در پنوموسیستیس کارینی می توان از پنتامیدین (Pentamidine) به مقدار ۴ میلیگرم در هر کیلوگرم، روزانه داخل عضله یا سیاهرگ به مدت ۲ - ۳ هفته استفاده کرد. حدود ۶۰ درصد از این پنومونی ها به علت CMV است که در ۵۰ درصد موارد کشنده است. (شکل ۱۳). حفظ ایمنی، عامل اصلی پیشگیری از این عارضه می باشد و در حال حاضر تنها راه پیشگیری از آن ایمونیزاسیون انفعالی، مصرف فرآورده های خونی - که از نظر CMV منفی باشند - و حذف دهنده های مغز استخوان که نسبت به CMV تست سرولوژیک مثبت دارند، می باشد.

تجویز ایمونوگلوبولین با اثر زیاد بر ضد CMV در کم کردن مرگ و میر این عارضه مؤثر بوده است. کشف 9-1,3 (DHPG)

پنومونی بینایی است که معمولاً در ۳۰ - ۱۰۰ روز پس از پیوند ظاهر می شود و شیوع آن در بیمارانی که پرتو درمانی شده اند (۴۰ - ۵۰ درصد) با مرگ و میر ۱۵ - ۳۵ درصد در بیمارانی که تنها از سیکلوفسفاماید استفاده کرده اند (۱۶ درصد) با مرگ و میر ۶ درصد همراه بوده است. علت ۱۰ درصد این پنومونی ها، پنوموسیستیس کارینی است که درمان پیشگیری کننده توسط باکتریم تا حد زیادی از شیوع آن کاسته است (شکل ۱۴ و ۱۵). در درمان پنومونی *Pneumocysts carinii* چهار آمپول در ۵۰۰ سانتیمتر مکعب سرم قندی ۵ درصد، هر ۶ ساعت یک بار به مدت ۲ - ۳ هفته به کار می رود. باکتریم را به منظور پیشگیری از این عارضه هر ۱۲ ساعت دو قرص، سه روز در هفته و به مدت یک سال تجویز می نمایند. این دارو جهت پیشگیری بعضی از عفونت های گرام منفی نیز به کار می رود ولی گاهی *E. Coli* به آن مقاوم می شود. در صورت ایجاد حساسیت و یا عدم تاثیر



نمودار ۱)

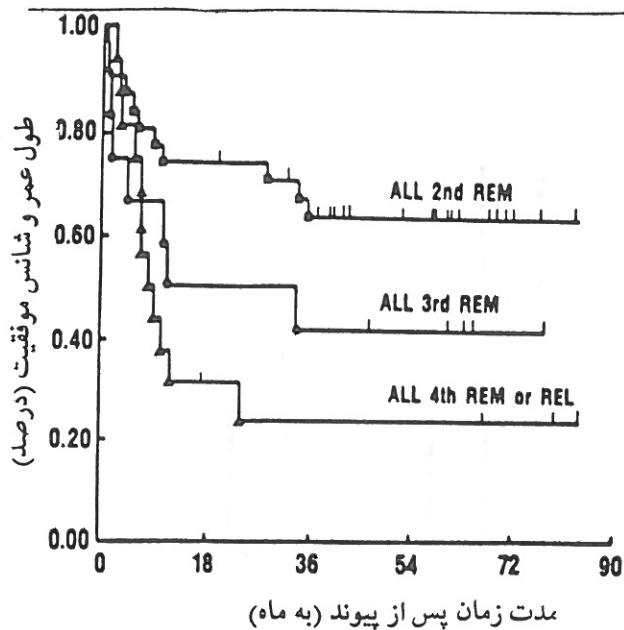


- نمودار ۲) درصد عمر طولانی بیمارانی که در مرحله نهایی عود بیماری پیوند شده‌اند، علائم، نشانگر سالهایی می‌باشد که بدون عود بیماری سپری شده است

نتایج پیوند آلونژیک در انواع سرطانها

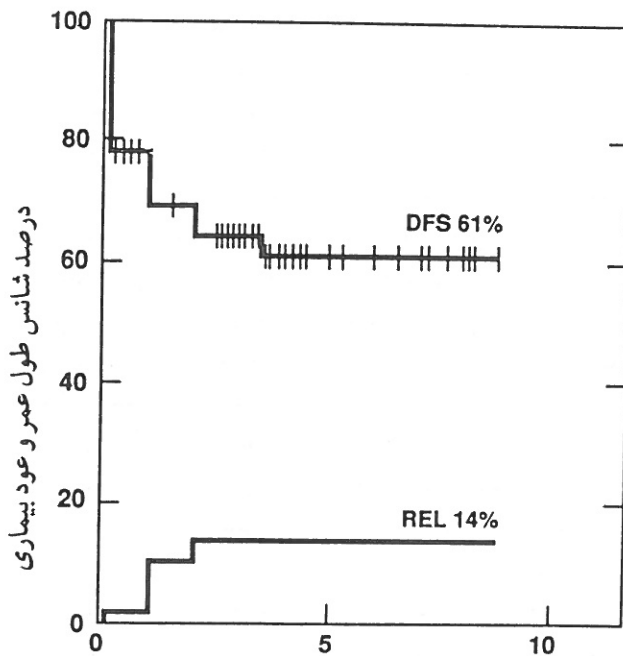
لوسمی لنفوبلاستیک حاد در مرحله عود. پیوند مغز استخوان برای بیمارانی که در مرحله عود ALL بودند در آغاز، تنها پس از نتیجه ندادن شیمی درمانی، انجام می‌گرفت (۶۹). اولین گروه بیماران (۴۶ نفر) که ابتدا در سیاتل تحت پیوند قرار گرفتند در مرحله نهایی عود لوسمی بودند (۶۷). ۵ بیمار این گروه پس از پیوند یک دوره زندگی ۱۱-۱۴ ساله را - بدون عود

dihyoxy2-propoxymethyl) guanine در این زمینه امیدوار کننده بوده که به مقدار ۵ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن، ۱۲ ساعت یک بار، در شروع پخش ویروس CMV موثر است ولی اگر ضایعه ریوی ایجاد شده باشد پیشرفت خواهد کرد. اثر سمی این دارو را در مغز استخوان و کلیه باید در نظر داشت. در ۲۰-۴۰ درصد موارد علت پنومونی انتروستیسیل مشخص نیست که ممکن است به علت صدمه‌های ناشی از پرتودرمانی باشد. مدت زمان لازم برای بهبود وضعیت ایمنی بیمارانی که به GVHD مبتلا نیستند معمولاً یک سال است که به صورت بازگشت واکنشهای پوستی و پاسخهای کمی و کیفی، احساس بهبود بالینی و عاری بودن از عفونت مشخص می‌شود (۴۰). در صورت ایجاد GVHD مزمن درگیرنده‌های آلونژیک، برگشت عملکرد ایمنی به تاخیر افتاده و این بیماران به طور مکرر به عفونت‌های باکتریال و پنوموکوکی مبتلا می‌شوند. پیشگیری عفونت‌های دیپلوکوک در بیمارانی که طحال آنان برداشته شده و یا سیستم دفاعی‌شان کاستی پیدا کرده با تجویز پنی‌سیلین و اریترومايسين در حد قابل توجهی نتیجه بخش بوده است. گرچه گاهی این عفونت‌ها موجب مرگ بیمار شده است، تجویز این داروها تا یک سال ضروری است. اثر واکسن پنوموکوک هنوز کاملاً بررسی نشده است، ولی تجویز آن توصیه می‌شود.



نمودار ۳

BMT FOR ALL IN FIRST CR
(n = 50)



سالهای بعد از پیوند
نمودار ۴

بیماری - سپری کردند (نمودار ۲). علت مرگ این بیماران عودلوسمی بود. در ۲۰ - ۴۰ درصد آنان عمر طولانی گزارش شده است، ولی عود لوسمی پس از پیوند هنوز هم به صورت یک مشکل مطرح است.

لوسمی حاد لنفوبلاستیک در مرحله بهبودی

شیمی درمانیهای رایج جهت ALL، بویژه در کودکانی که ریسک قابل قبولی دارند باعث بهبودی کامل و حتی در برخی بیماران باعث درمان کلی شده است، ولی وقتی که بیماری آنان عود کرد شانس داشتن عمر طولانی اصلاً وجود ندارد. بهمین علت تیم پیوند مغز استخوان سیاتل عموماً پیوند این بیماران را در زمان بهبودی به تعویق می اندازد و پیوند را در مرحله دوم و سوم بهبودی انجام می دهد. تجربه های مقدماتی این مرکز نشان داد که ۶ مورد از ۲۲ بیمار مورد مطالعه به مدت ۵ - ۹ سال بعد از پیوند سلامتی خود را بازیافتند (۶۷).

در یک مطالعه پیوند مغز استخوان و شیمی درمانی در کودکان مبتلا به ALL در دومین و سومین مرحله بهبودی با یکدیگر مقایسه شدند. گروهی از بیماران که دارای دهنده مناسب یا وابسته سببی بوده، توسط سیکلوفسفاماید (با دوز بالا) و پرتودرمانی تمام بدن تحت درمان و سپس پیوند قرار گرفتند؛ دسته دوم دهنده مناسب یا وابسته سببی نداشته، با رژیم شیمی درمانی مداوم شدند. تمام ۲۱ کودکی که فقط شیمی درمانی شدند، فوت کردند ولی عمر ۸ نفر از ۲۴ بیمار پیوند شده بین ۵ - ۹ سال - بدون داشتن بیماری - ادامه یافت. بنابراین، بیشتر افراد متبحر، پیوند مغز استخوان را برای داشتن زندگی طولانی افرادی که بیماری اصلی یک یا چند بار عود کرده باشد، تنها نقطه امید می دانند. نمودار ۳ طول عمر و شانس موفقیت را در مراحل ۲، ۳ و ۴ بهبودی این بیماری در Memorial Sloan Kettering که شیمی درمانی آنها ناموفق بوده است - نشان می دهد.

همان گونه که در نمودار ۳ آمده است طول عمر بیماران پیوند شده در دومین، سومین و چهارمین مرحله بهبودی به ترتیب ۶۴، ۴۲ و ۳۲ درصد بوده است (۱۶)؛ به عبارت دیگر، اثر شیمی درمانی شدید و پرتوتابی در سلولهایی که هنوز حساسیت بیشتری داشته اند موثرتر بوده است و برعکس عود بیماری ۱۳، ۲۵ و ۶۴ درصد گزارش گردیده است (۳۵). همانطور که قبلاً اشاره شد شیمی درمانی در ALL بویژه در کودکان، از AML موثرتر است.

این مطلب در مورد ALL بالغین صدق نمی کند. از طرفی نشانه هایی وجود دارد که بر بدی پیش آگهی ALL بچه ها دلالت می کند. این نشانه ها عبارتند از:

به روشنی مشخص است که بیماران در بهبودی اول (۲۲۹ نفر) بهترین نتیجه درمانی (یعنی ۴۶ درصد) را اخذ می نمایند و به ترتیب بهبودی دوم (یعنی ۴۹ نفر = ۲۸ درصد)، اولین عود درمان نشده (۵۳ نفر = ۳۰ درصد) و بالاخره اولین عود مقاوم به داروهای شیمی درمانی (۲۵ نفر = ۲۱ درصد) شانس طول عمر بدون داشتن بیماری بعد از ۵ سال - به عبارت دیگر - بهبودی قطعی خواهند داشت (۱۹). نتیجه درمان در افراد کمتر از ۴۰ سال و بویژه جوانتر بهتر خواهد بود.

افرادی که بیماری آنان عود می کند بهتر است پیش از بهبودی مجدد، بلافاصله پیوند شوند چون در غیر این صورت، تعدادی هنگام شیمی درمانی - به منظور بهبودی مجدد - از بین می روند و بقیه آنان، بیشترشان پیوند را تحمل نخواهند کرد. در برخی از مطالعات و مقاله ها از میان علائمی که دلالت بر پیش آگهی بدبیماری AML دارد، ازدیاد تعداد گویچه های سفید خون محیطی و انواع منوسیتیک و منوبلاستیک می باشد. جدول ۱ نتیجه پیوند مغز استخوان و طول عمر بیش از ۵ سال بیماران مبتلا به ANLL و در بیش از ۲۰۰۰ بیمار که در دو سازمان مهم جهانی و در مراحل مختلف تحقیق شده است را نشان می دهد. فقدان عود بیماری بعد از دو سال در این بیماران معمولاً بر بهبودی قطعی آنان دلالت دارد.

پیوند آلوزنیک در لوسمی میلوئید مزمن CML

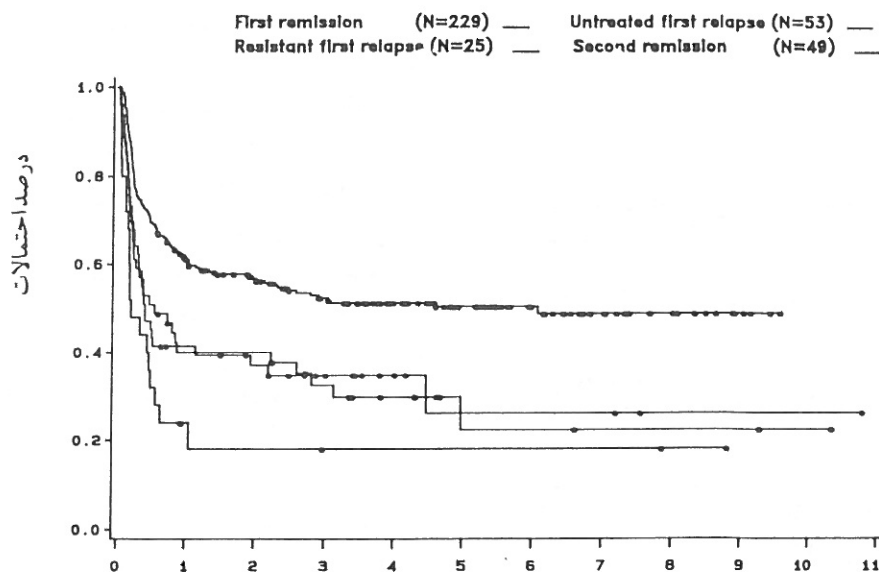
پیوند مغز استخوان در اوائل - یعنی حدود ۱۵ سال پیش - در مراحل پیشرفته بیماری صورت گرفت، ولی نتایج به دست آمده کوتاه مدت بود و بیشتر بیماران حدود ۱/۵ تا ۲/۵ ماه

سن بالاتر از ۳۰ سال، تعداد گویچه های سفید خون محیطی بیش از ۳۰،۰۰۰ در میلیتر مکعب. ناهنجاریهای سیتوزنیک شامل 9:21 Translocation وجود بیماری خارج از مغز استخوان نیاز به آن دارد که مداوا، بیش از شش هفته و با استفاده از داروهای تهاجمی، و تا بهبودی ادامه یابد (۱۲). با توجه به این مطالب امروزه در بیشتر افراد بالغ مبتلا به ALL و کودکانی که یک یا چند نشانه ذکر شده را داشته باشند (high risk) اگر برادر و خواهری که از نظر HLA تجانس داشته باشند را بعد از اولین بهبودی کاندید پیوند مغز استخوان می کنند. نمودار ۴ شانس بهبودی کامل و احتمال عود بیماری ۵۰ موردی که در City of hope and standford به مدت ۴ - ۶ سال پیگیری شده اند، را نشان می دهد.

پیوند بعد از اولین بهبودی در مطالعه دیگر در ۳۲ مورد اطفال مبتلا به High risk ALL با پیگیری ۷ تا ۸۲ ماه، ۲۷ نفر زنده عاری از بیماری (۸۴ درصد) و ۳ مورد عود مجدد بیماری داشتند (۱۴).

پیوند مغز استخوان در لوسمی میلو بلاستیک یا ANLL بررسیهای قبلی و مطالعات ابتدایی در این زمینه نشان داد که تعداد کمی از بیمارانی که مبتلا به AML هستند به تمام داروهای شیمی درمانی مقاوم بوده، ممکن است با پیوند آلوزنیک بهبود یابند و عمرشان طولانی شود و همین تعداد قلیل امید است برای رهایی از این بیماری. نمودار ۵ نتیجه موفقیت آمیز پیوند مغز استخوان را در ۳۶۳ مورد از این بیماران، در مراحل مختلف بیماری نشان می دهد.

AML THROUGH 1985 - SURVIVAL BY PHASE

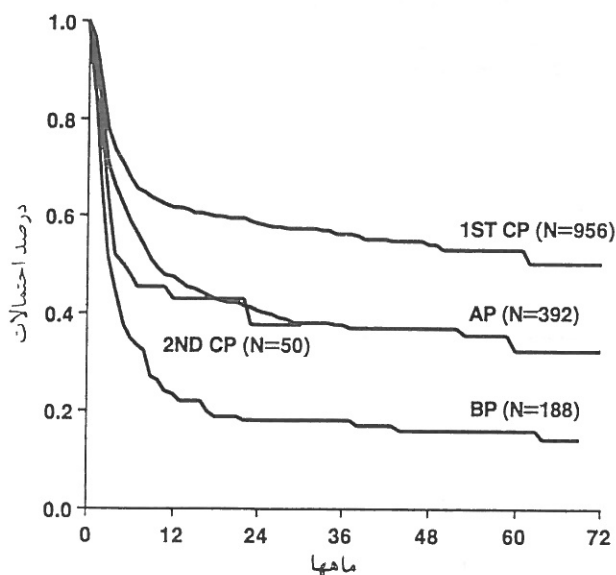


پیوند مغز استخوان در لو سمی غیر لنفوسیتیک حاد (ادامه حیات بدون عود بیماری به مدت ۵ سال)		
نحوه بهبودی	مرکز تحقیقات سرطان فرد هاتچسون در سیاتل (تعداد = ۵۸۰ نفر)	دفتر بین المللی پیوند مغز استخوان (تعداد = ۱۵۸۳ نفر)
پیوند مغز استخوان در نخستین مرحله بهبودی کامل	تعداد = ۲۷۹ نفر (۴۹ درصد)	تعداد = ۹۶۴ نفر (۵۰ درصد)
پیوند مغز استخوان در دومین مرحله بهبودی کامل	تعداد = ۵۸ نفر (۲۲ درصد)	تعداد = ۲۲۰ نفر (۲۹ درصد)
پیوند مغز استخوان در سومین مرحله بهبودی کامل یا عود	تعداد = ۲۴۳ نفر (۱۶ درصد)	تعداد = ۳۵۴ نفر (۱۶ درصد)

جدول ۱) نتیجه پیوند مغز استخوان و طول عمر بیش از ۵ سال (بدون عود بیماری) در بیش از ۲۰۰۰ بیمار مبتلا به ANLL در مراحل مختلف (گزارش از دو سازمان مهم جهانی)

(نمودار ۶)

PROBABILITY OF SURVIVAL FOR CML BY DISEASE STATUS AT TIME OF TRANSPLANT



بیشتر زنده نماندند و بهترین نتایج در این بیماران توسط توماس (E.D. Thomas) و دانی (Doney) در سال ۱۹۸۱ گزارش شد (۲۶). طول عمر این بیماران ۱-۳ سال گزارش گردید. علت مرگ این بیماران بیشتر ناشی از شکست در پیوند، عود بیماری و عفونت بود. و با وجودی که در آماده کردن بیماران - چه از نظر پرتودرمانی و چه از نظر مصرف داروهای شیمی درمانی - چون ARA C Etoposide و دوز بالای بوسولفان تغییراتی داده شد موفقیت در مراحل پیشرفته CML کم بود.

با توجه به این مطالب و بهبودی قابل توجه در تعداد زیادی از بیماران AML بعد از پیوند که شباهت زیادی به CML دارد از یک طرف و گزارشهای موفقیت آمیز ففر (A. Fefer) در پیوند سینژنیک در مرحله مزمن بیماران، CML از طرف دیگر، محققان را تشویق نمود تا پیوند مغز استخوان را در مراحل اول، یعنی مرحله مزمن (CP) بیماری شروع نمایند (۴۶). امروزه این درمان در اکثر مراکز پیوند مغز استخوان جهان در تعداد بسیار زیادی انجام گرفته است که انجمن بین المللی پیوند مغز استخوان (International Bone Marrow transplant registry) IBMTR نتایج آن را در بیش از ۱۵۰۰ بیمار گزارش کرده است (نمودار ۶) (۲۱).

این آمار نشان می دهد که: ۵۵ درصد بیماران CML در نخستین مرحله مزمن (CP) بعد از ۵ سال زنده ماندند. ۳۵ - ۴۰

می شدند بیماری آنان در مرحله پیشرفته ای بود و پیشینه عفونت و تزریق خون - به دفعات - داشتند و علت مرگ آنان در مراحل اولیه پیوند نیز عفونت و پس زدن پیوند بود. از ۱۳۶ بیماری که ابتدا توسط گروه سیاتل پیوند شده بودند تنها ۴۵ درصد عمر طولانی کردند. امروزه پیوند در مراحل اولیه بیماری انجام می شود و مطالعات انجام شده روی سگها نمایانگر این واقعیت است که تزریق خون باعث می شود که فرد گیرنده به پادگنهای مینور حساس گردد و در نهایت، دفع پیوند عارض شود. ۳۹ بیماری که قبل از تزریق خون پیوند شده بودند ۸۰ درصد آنان ده سال عمر کردند (۵۲)؛ در حالی که در بیمارانی که سابقه تزریق خون داشتند، این میزان ۷۵ درصد بود.

چنانچه پزشک با بیماری برخورد نماید که به آنمی آپلاستیک مبتلا باشد، اقدام ضروری که بایستی به فوریت انجام شود تعیین نوع HLA در بیمار، خانواده و خواهر و برادر او می باشد. در صورت وجود دهنده مناسب بهتر است که عمل پیوند روی وی انجام شود، ولی اگر دهنده مناسبی در دسترس نباشد درمان با ATG باعث می شود که حدود ۵۰ درصد بیماران از عمر طولانی برخوردار گردند (۲۲).

مرحله جدی پیوند در آپلازی مغز استخوان از سالهای ۱۹۷۲ - ۱۹۷۰ در سیاتل توسط تیم دکتر توماس شروع شد. مشکلات رد پیوند، GVHD حاد و مزمن بود که برای رفع آنها تحقیقات و زحمات زیادی کشیده شد و تغییراتی در نحوه درمان داده شد که ذکر جزئیات آن در این نوشتار نمی گنجد ولی نتایج عملی آن توسط Thomas P. Laughran J & Rainer Storb در سال ۱۹۹۰ گزارش شد که به اختصار به نظر خوانندگان محترم می رسد (۶۶).

در این مقاله اثر پیوند آلوزنیک مغز استخوان در ۲۷۵ بیماری که از فوریه ۱۹۷۰ تا ژوئیه ۱۹۸۸ در مرکز تحقیقی سرطان فرد هاجینسون (Fred Hutchinson) دانشگاه واشینگتن بررسی شده و حداقل یک سال بعد از پیوند پیگیری شدند گزارش شده است. فهرست بیماریهای آنان در جدول ۲ آمده است.

مطالعات سیتوژنتیک در همه این بیماران به عمل آمد تا عدم وجود پره لوکمیا (Preleukemia) محرز گردد، چون این بیماران بعد از آمادگی با سیکلوفسفاماید نیاز به پرتودرمانی پیدا می کنند که در غیر این صورت احتمال عود لوسمی در آنان زیاد است.

جهت غلبه به رد پیوند اضافه کردن در سلولهای Buffy Coat خون محیطی دهنده و تزریق آن به بیمار (معمولاً پس از روزهایی که تزریق مغز استخوان انجام می شود) و یا بجای آن تجویز داروهای کاهنده ایمنی بیشتر (ATG یا سیکلوسپورین) شامل پرتودرمانی، خطر رد پیوند را کاهش داده است. ولی Buffy

درصد بیماران در دومین مرحله مزمن بعد از ۳ سال به حیات خود ادامه دادند. ۳۵ درصد بیماران در مرحله Accelerated (AP) بعد از ۵ سال زنده ماندند. ۱۶ درصد بیماران در مرحله بلاستیک (BP) بعد از ۵ سال زنده مانده اند.

به طور خلاصه می توان گفت که پیوند استخوان تنها وسیله درمان بعضی از بیماران، مبتلا به بیماری کشنده استم سل CML است. هر چه سن بیمار در موقع پیوند کمتر باشد، نتیجه بهتر است. پیوند در سال اول تشخیص به مراتب مفیدتر از سالهای بعد از تشخیص خواهد بود. پیوند مغز استخوان دهنده ای که از سلولهای T تخلیه شده باشد گرچه شیوع GVHD حاد و مزمن را کم می کند ولی احتمال رد پیوند و عود بیماری اصلی را به مراتب افزایش می دهد (۲۹ - ۳۱، ۴۳ - ۴۵، ۶۲ و ۶۸).

سرطانهای دیگر

پیوند مغز استخوان با استفاده از مقدار زیاد مواد شیمی درمانی در درمان بیماری هوجکین و لنفومهای غیر هوجکینی نیز به کار گرفته شده است (۲). اغلب این بیماران پس از بی ثمر ماندن درمانهای استاندارد شیمی درمانی و پرتودرمانی تحت پیوند مغز استخوان قرار گرفته اند. همانند لوسمی های پیشرفته (مرحله آخر) طول عمر دراز مدت عاری از بیماری در این بیماران بین ۲۰ - ۳۰ درصد است (۲).

پیوند مغز استخوان در مورد بیماریهای غیر بدخیم

بیماریهایی که با کمبود ایمنی شدید همراه هستند Severe combined immuno deficiency (S.C.I.D) برای مطالعات اولیه پیوند مغز استخوان زمینه انتخابی خوبی بودند، (۳۳) زیرا به علت کمبود ایمنی شدید نیازی به داروهای کاهنده ایمنی نداشتند و در نتیجه احتمال ریسک شیمی درمانی و پرتوتابی با دوز بالا و عود بیماری در این بیماران کمتر بود. در صورتی که دهنده پیوند یک وابسته سببی با HLA یکسان باشد میزان طول عمر دراز مدت بیش از ۶۰ - ۷۰ درصد خواهد بود (۱۸).

آنمی آپلاستیک

بیماران مبتلا به آنمی آپلاستیک از نظر پیوند مغز استخوان با سایر بیماران تفاوتی دارند، زیرا مغز استخوان آنها کم سلول بوده و در مغز استخوان خود تجمع بدخیمی ندارند (۱۷). و ۲۰ درصد آنها با درمانهای معمول، از قبیل استروئید و آندروژن، تا دو سال زنده می مانند. در روزهای اول پیوند، جهت حفظ بیمار از استروئید و تزریق خون و جدا کردن (Ultraisolation) آنان استفاده می کردند. این بیماران هنگامی که جهت پیوند انتخاب

جدول ۲) سبب شناسی آنمی پلاستیک در ۲۷۵ بیمار که پیوند مغزاستخوان آنان در شهر سیاتل انجام شد

علت	تعداد بیماران
نامشخص	۱۹۷
هپاتیت	۱۷
فراورده های نفتی	۹
مواد شیمیایی دیگر	۱۲
کرامفنیکل	۵
طلا	۵
بعضی داروهای شیمیایی	۷
فانکونی (Fanconi)	۱۰
هموگلوبینوری حمله ای شبانه	۴
بارداری	۴
Blackfan - Diamond	۳
و غیره	۲

تالاسمی

اولین پیوند برای تالاسمی ماژور در سال ۱۹۸۱ با استفاده از دی متیل بوسولفان و سیکلوفسفاماید انجام گرفت (۶۶). سه مورد از پنج بیمار گیرنده پیوند پس از گذشت ۵۴ - ۳۹ ماه از پیوند بدون داشتن کوچکترین نشانه ای از بیماری زنده مانده، با بهبودی به زندگی خود ادامه می دهند. لوکارلی (Lucarelli) و همکارانش در پیسار و ایتالیا تعداد قابل توجهی پیوند در مورد این بیماران انجام دادند که در حدود ۷۵ درصد آنان بهبود یافته، در قید حیات می باشند (۱۸). درست است که پیوند مغز استخوان ۱۵ درصد خطر مرگ فوری همراه دارد ولی درمانهای متداول به وسیله تزریق خون و پیوند کنندگان آهن امیدی برای بهبودی کامل نداشته و علاوه بر آن خطر بروز عوارض ازدیاد آهن - از قبیل بیماری قلبی و عدم رشد کافی و تاخیر در خصوصیات جنسی ثانویه - نیز این بیماران را تهدید می کند. در هر صورت پزشک موظف است خانواده بیمار را از خطرهای فواید هر دو نوع درمان آگاه سازد تا بیمار و خانواده وی بتوانند در مورد نوع درمان آگاهانه تصمیم بگیرند.

پیوند اتولوگ مغز استخوان

استفاده از مغز استخوان خود بیمار به منظور حفاظت او از پرتوتابی و یا برای بازسازی مغز استخوان پس از شیمی درمانی وسیع، همیشه فکر متخصصان را به خود مشغول داشته است. زیرا این عمل، عوارضی مانند GVHD و نیز احتمال دفع پیوند را در پی نخواهد داشت و در صورت دسترسی به مغز استخوان بیمار می توان با شیمی درمانی یا پرتودرمانی (به میزان زیاد) سلولهای سرطانی را از بین برد و سپس مغز استخوان خود بیمار را به وی تزریق کرد. از حدود ۲۵ سال پیش نقش روشهای Cryopreserved در نگهداری از مغز استخوان بخوبی مشخص شده است. تحقیقات جدید در مورد پیوند اتولوگ بیشتر روی شناسایی بیماریهایی که با این روش قابل درمان هستند، متمرکز گردیده و برای ریشه کن کردن تومور در بیمار رژیمهای موثری برنامه ریزی شده و نیز جهت شناختن و خارج کردن توده حاوی مغز استخوان روشهایی ابداع گردیده است (۶۷).

تیمهای پیوند از این روش برای بیمارانی که مبتلا به ALL و ANLL، لنفوم، نوروبلاستوم، ملانوم، سرطان پستان و بیضه و دیگر تومورهای جامد هستند، استفاده می کنند. مغز استخوان بیماران مبتلا به لوسمی را در زمان بهبودی استخراج کرده، تا زمان عود بیماری نگهداری می کنند و در آن هنگام پس از انجام

coat شیوع GVHD مزمن را افزایش داده و پرتوتابی اثرات سمی مرحله آمادگی بیمار (Conditioning regimen) را زیاد کرده، عوارض دراز مدت را باعث می شود. تجویز متوترکسیت و سیکلوسپورین جهت پیشگیری از عارضه GVHD شیوع و شدت عارضه حاد را کم می کند ولی برای نوع مزمن آن موثر نمی باشد.

حدود ۶۰ تا ۷۰ درصد بیمارانی که سابقه تزریق خون داشته اند و از برادر یا خواهر خود پیوند گرفته اند، عمر طولانی داشته اند؛ در صورتی که به بیمارانی که به آنان خون تزریق نشده بود تا ۸۰ درصد حیات طولانی داشتند. ۹۰ درصد افرادی که سنشان کمتر از ۱۸ سال است و با برنامه فعلی این مرکز پیوند می شوند زنده و سالم هستند. مجدداً تاکید می شود بیماری که آپلازی مغز استخوان دارد باید برای احتمال پیوند با برادران و خواهران او فوراً HLA Typing انجام شود و اگر دهنده مناسب وجود داشت به مرکز پیوند معرفی شود. هنوز در این مرکز توصیه می شود در مورد بیمارانی که کمتر از ۴۰ سال دارند و دهنده مناسب نیز وجود داشته باشد، بهتر است پیوند شوند. در بیمارانی که دهنده مناسب ندارند و یا آنان که سنشان بیش از چهل سال می باشد بهتر است درمان کاهنده ایمنی ATG/ALG تجویز گردد. شانس بهبودی با این مواد ۳۵ تا ۶۰ درصد است ولی پیگیری این بیماران در دراز مدت نشان داده است که عوارض خونی از قبیل PNH میلودیسپلازی، ANL و عود آپلازی در آنان زیاد است. در تجویز مغز استخوان غیر خویشاوند و مغز

جدول ۳) نتیجه پیوند مغز استخوان در ده بیمار که به خارج اعزام شدند.

نام بیمار	سن (سال)	تاریخ و تشخیص بیماری	بافته‌های بالینی و آزمایشگاهی، نوع درمان	تاریخ و نوع پیوند مغز استخوان (دهنده)	عوارض بعد از پیوند	آخرین اطلاعات در مورد وضعیت بیمار
۱. وی	۲۲	۶۵/۳/۱۱ CML در مرحله مزمن	شروع کسالت یکسال قبل، اسپلنومگالی، نمای خون محیطی و مغز استخوان مطابق با CMI. بعد از اسپلنکتومی	۶۵/۲/۷ از خواهر بیمار	برق‌ان در اثر سیکلوسپورین GVHD متوسط، ترمبوز سیاهرگ باب، برطرف شدن این عوارض و بهبودی کامل	مرداد ۱۳۶۹ در سلامتی و بهبودی کامل
۲. ع. الف	۳۵	۶۸/۷/۲۱ ALL	سابقه MS از ۵ سال قبل، شروع کسالت ۳ ماه قبل با آنزالوی کاهش وزن، کم‌خونی، خون محیطی و مغز استخوان مطابق با ALL.	فروردین ۱۳۶۹ از خواهر	عارضه چشمی کتوکنیوت، مننژیت یکسال بعد با بهبودی کامل	تیرماه ۱۳۷۰، بهبودی ولی چند ماه پیش، مرگ در اثر عود بیماری
۳. ن. د	۲۵	۶۸/۱۱/۶ AML (M6)	آنمی پوریورا، هیپواتاسپلنومگالی، بعد از ۲ دوره درمان DRM-ARA.C.CCCNU بهبودی نسبی	۶۹/۵/۲۶ از خواهر	عارضه GVHD و عود بیماری سه ماه بعد	مرگ در تاریخ ۶۹/۱۲/۱۶
۴. ف. م	۱۵	۶۳/۸/۱۵ CML در مرحله مزمن	طحال بسیار بزرگ و نمای خون محیطی و مغز استخوان مطابق با CMI. و هیپاتومگالی، درمان با بوسولفان	۶۵/۹/۱۲ از خواهر	سه ماه بعد پان سیتوپنی، آبله مرغان ۶۸/۱/۲۱ آمنوره تحت درمان هورمون استروژن، پروسترون	فروردین ۱۳۷۰ سلامتی و بهبودی کامل
۵. ج. ق	۳۰	۶۷/۸/۲۲ AML (M5)	ضایعات انفیلتراتیو پستی، لنفادنوپاتی مختصر، اسپلنومگالی و لوکوسیتوز شدید تماماً متوبلاست، اولین بهبودی کامل تا ۶۸/۲/۲۶ عود بیماری در این زمان و بهبودی مجدد در ۶۸/۳/۲۰	اواخر مرداد ۱۳۶۸ از برادر	عارضه GVHD بسیار شدید و عفونت هرپس مقاوم	مرگ در تاریخ ۶۸/۶/۳۱
۶. آ. ق	۳۰	۶۵/۲/۲۷ AML (M5)	اسپلنومگالی، هیپرتروفی لته، لوکوسیتوز بسیار شدید بیش از ۱۴۰/۰۰۰ در میلیتر معکب تماماً متوبلاست و بهبودی کامل در ۶۵/۴/۱	پیوند در آبان ۱۳۶۵ از خود بیمار	عود بیماری در تاریخ ۶۶/۱/۲۶	مرگ بیمار چند هفته بعد
۷. ک. م	۳۴	۶۶/۷/۱۵ در مرحله AP یا شروع B.T	سابقه آپاندیسیت ۴ سال قبل با گویچه‌های سفید ۳۲۰۰۰، تب، کاهش وزن، طحال بزرگ در تاریخ تشخیص. درمان با Hydral، بهبودی نسبی ولی وجود تب و درد گرفتاری استخوان ترقوه	بهمن ۱۳۶۶ پیوند از غیر خویشاوند (بانک بین‌المللی)	عارضه GVHD شدید و عفونت VOD و آنسفالوپاتی کبدی و بالاخره برونکوپنومونی	مرگ در تاریخ ۶۷/۳/۱۹
۸. پ. د	۳۴	۶۳/۵/۸ Myelofibrosis Thalassemia Minor	آنمی، هیپاتواسپلنومگالی شدید، لوکوسیتوز و ترومبوسیتوز، تغییرات شدید مورفولوژی گویچه‌های سرخ با افزایش هموگلوبین ۸۲	اردیبهشت ۱۳۶۴ از برادری که آرتریت با سارکومیدوز داشت	لنفادنوپاتی گردن در اسفند ۱۳۶۴ نتیجه تکه برداری Transplant induced hyperimmune lymphadenopathy یک سال بعد آرتریت میج دست راست	اردیبهشت ۱۳۷۰ وضع بالینی بسیار خوب ولی تعداد پسلاکنه بالا رفته، احتمال عود M.F می‌رود
۹. ص. پ	۳۴	اسفند ۱۳۶۷ در مرحله مزمن	اسپلنومگالی، خون محیطی و مغز استخوان مطابق با CML	۱۳۶۸/۴/۲ پیوند آلوزنیک	زونا، عوارض پوستی هرپس و احتمالاً دهان و مری؛ سیتوزیت	اواخر خرداد ۱۳۷۰ سلامتی و بهبودی کامل
۱۰. ز. م	۳۳	فروردین ۱۳۶۷ AML	شروع بیماری سه ماه قبل، در معاینه، کبد و طحال بزرگ، پوریورهای وسیع، خون محیطی و مغز استخوان مطابق با AML، سابقه طولانی متانه نوروزنیک	۱۳۶۷/۷/۳ پیوند آلوزنیک از برادر	تحمل پیوند نسبتاً خوب و بدون عارضه مهم. عفونت ادراری در مهر ۱۳۷۰	اواخر مهرماه ۱۳۷۰ سلامتی کامل با مسئله متانه نوروزنیک

یاخته‌های خونی بسازند.

سعی و کوشش در کاهش مرگ و میر بیماران و کشف بهترین، مناسبترین و کمترین داروی کافی و موثر برای از بین بردن هر گونه انواع مختلف هیستولوژیک بیماری و انتخاب مناسب فرد بیمار می‌بایست ادامه یابد. بی شک پیوند اتولوگ مغز استخوان در سالهای آینده به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار خواهد گرفت.

مسائل اقتصادی، اجتماعی و روانی

پیوند مغز استخوان مستلزم صرف وقت و هزینه بوده و نیز اثرات ناخوشایند روحی در بیمار و خانواده او بر جای می‌گذارد. طول عمر متوسط اقامت بیمار در گروه سیاتل در بیمارستان یک ماه بود ولی در صورت ایجاد عوارض، طولانیتر نیز می‌شده است. پس از آن بیمار به یک مجتمع مسکونی در نزدیکی بیمارستان منتقل می‌شده، به مدت ۲ ماه به صورت سرپایی تحت مراقبت قرار می‌گرفت. طی این دوره سه ماهه معمولاً بعضی از افراد خانواده بیمار نیز حضور داشتند که برای تعدادی از بیماران این دوره اقامت اجباری به منظور جداسازی آنان از دوستان و افراد خانواده بیمار نیز حضور داشتند که برای تعدادی از بیماران این دوره اقامت اجباری به منظور جداسازی آنان از دوستان و افراد خانواده بوده و دوره استرس‌زا محسوب می‌شود. در حال حاضر اغلب بیمه شدگان پیوند را به عنوان یک مشکل درمانی پذیرفته‌اند. با این حال تعدادی از بیمارانی که به مراکز پیوند منتقل می‌شوند از پوشش بیمه خارج شده‌اند که در این موارد ممکن است هزینه بیمارستان به ۱۰۰ - ۱۵۰ هزار دلار برسد؛ بعلاوه مسکن و غذا نیز باید برای دیگر افراد خانواده در طول اقامت آنها در سیاتل تدارک دیده شود. گرچه ممکن است این هزینه‌ها بسیار بالا باشد ولی بایستی بخاطر داشت که شیمی درمانی استاندارد نیز روش پرهزینه‌ای است. مدت اقامت مبتلایان به آنمی آپلاستیک از بیماران لوسمیک کمتر است. به‌طور کلی هزینه پیوند کمتر از مراقبتهای درمانی دیگر، مانند تزریق خون، استروئید، آندروژن و آنتی بیوتیک می‌باشد. همچنین هزینه درمان در بیماران مبتلا به تالاسمی که سالهای متمادی بدون هیچ گونه امیدی به معالجه قطعی تحت تزریق خون و درمان با پیوند شونده‌های آهن قرار می‌گیرند نیز بالا بوده و برای این بیماران، پیوند مغز استخوان هزینه کمتری دربر دارد.

بحث

پیوند مغز استخوان برای طیف وسیعی از بیماریهای یک وسیله درمانی شناخته شده است. در حال حاضر جهت پیوند، مراکز متعددی در ایالات متحده امریکا و اروپا وجود دارند. هر بیمار را

شیمی درمانی با دوز بالا و تشعشع تمام بدن مغز استخوان خود بیمار را به او تزریق می‌کنند (۶). در یک گزارش تازه از دانشکده پزشکی جان هاپکینز، جهت حفظ و نگهداری مغز استخوان بیمار مبتلا به ANLL برنامه جدیدی ارائه گردیده که در آن، یکی از مشتقات سیکلوفسفاماید - به نام ۴ - هیدروکسی پراوکسی سیکلوفسفاماید - برای ریشه کن کردن یاخته‌های سرطانی به کار برده می‌شود. در این روش پس از آماده کردن بیمار با سیکلوفسفاماید و بوسولفان مغز استخوان اتولوگ، که در خارج از بدن بیمار درمان شده است، را به وی تزریق می‌کنند. میزان طول عمر عاری از بیماری ۵۱- ساله در این بیماران به ۳۵-۳۰ درصد می‌رسد.

پیوند اتولوگ در لنفوم از ده سال پیش شروع شده و طبعاً با گذشت زمان، نتایج بهتری به دست خواهد آمد (۷). محسنات، آماده سازی و درمان تهاجمی پیوند اتولوگ عبارتست از فقدان عارضه GVHD و اشکالات پیدا کردن دهنده مناسب. معایب آن شامل دو قسمت است.

(۱) در ۱۰ - ۲۰ درصد موارد پیوند رد می‌شود و یا خیلی دیر می‌گیرد؛

(۲) ۱۰ - ۲۰ درصد بیماران در جریان آماده سازی جان خود را از دست می‌دهند.

نتیجه این درمان بیشتر بستگی به درجه بیماری دارد.

پیوند اتولوگ برای لنفومهای درجه پایین (Low grade) مطالعه زیادی نشده است. پیگیری کوتاه است ولی نتایج مقدماتی نشان می‌دهد که ممکن است تعدادی از این بیماران بهبودی یافته باشند. در کنگره پیوند اعضا که در اردیبهشت ماه ۱۳۷۰ در شیراز تشکیل شد مطالبی ارائه گردید مبنی بر آنکه از ۴۰ بیمار مبتلا به CLL با به کار بردن این روش پیوند ۱۰ بیمار در بهبودی کامل بسر می‌برند.

بیش از یکسوم بیماران مبتلا به لنفوم درجه متوسط و بالا که به درمانهای معمولی جواب نمی‌دهند و یا نشانه‌هایی از پیش‌آگهی بدبیماری دارند طول عمر طولانی از ABMT می‌گیرند. همین گزارش در ۳۰ درصد از مبتلایان به هوجکین نیز صادق است (۱).

در افرادی که به علتی در مغز استخوان اختلال ایجاد شده و نمی‌توان مغز استخوان آنها را برای پیوند آسپیره کرد - مثلاً افرادی که شیمی درمانی می‌شوند - می‌توان توسط Cell Separator خون محیطی آنان را جمع‌آوری کرده و Stem cells آنها را بعد از درمان تهاجمی با کمک محرکهای رشد سلولی (CSF) به خودشان تزریق کرد (۱). این سلولها - همانند یاخته‌های مغز استخوان، قادرند که در زمانی معمولی و حتی سریعتر بدون اینکه در رشد و تکامل سلولهای خونی اشکالی پیش آید،

گذاشتن کاتتر هیکمن از اقدامهای کاملاً ضروری است. گاهی برخی از این بیماران، پیامد پرتودرمانی تمام بدن و استفاده از داروهای سیتوتوکسیک، بخصوص آنان که مبتلا به عارضه GVHD با گرفتاری دستگاه گوارش شده‌اند، دچار آن چنان عارضه گوارشی می‌شوند که ممکن است به علت اسهال شدید روزانه بیش از ۲۰ تا ۲۵ لیتر مایع از دست بدهند. در این گونه موارد چنانچه مایعات از دست رفته و اختلالات الکترولیتی ناشی از آن به گونه‌ای مطلوب جبران نگردد بدون شک بیمار در اثر این عارضه از دست خواهد رفت. در چنین شرایطی است که نقش مهم متخصصان علوم تغذیه آشکار می‌گردد. در این بیماران، روزانه می‌بایست در چندین نوبت آزمایشهای متعدد خونی - از جمله تعیین عیار برخی از داروها - انجام گیرد. بدون شک تغذیه این گونه بیماران و همچنین تأمین داروهای ضروری و فرآورده‌های خونی آنها باید از راه درون سیاهرگی انجام شود. این گونه اقدامها با روشهای ساده و معمولی امکانپذیر نبوده، مگر اینکه سوند دوشاخه‌ای هیکمن در مدخل دهلیز راست گذاشته شود.

در زمینه پیشگیری از عوارض عفونی و بخصوص عفونتهای فرصت طلب و قارچها، بویژه آسپرژیلوس، نه تنها می‌بایست اتاق این بیماران را مجهز به دستگاه Laminary Air Flow باشد، بلکه استفاده از داروهای نظیر Acyclovir، کوتریموکسازول، پنی‌سیلین و ایترومایسین، بخصوص در بیمارانی که طحال برداری شده‌اند، جنبه حیاتی دارد. و گاهی لازم می‌شود که مصرف آنها تا حدود یک سال ادامه یابد. این مطالب، فقط گوشه‌ای از روش درمانی پرخرج این گونه بیماران را بازگو می‌کند.

در اغلب موارد، علت عمده مرگ و میر در این بیماران را عوارض ریوی بخصوص پنومونی انتروستیسیل، عفونت با سیتومگالوویروس و پنوموسیستی کارینی تشکیل می‌دهد که برای کشف آنها علاوه بر آزمایشگاه مجهز انجام بیوپسی باز ریه مفید خواهد بود. بیش از نیمی از بیماران دچار عارضه GVHD حاد و مزمن خواهند شد که در بهبودی و تخفیف علائم آنها استفاده از سیکلوسپورین A ضروری خواهد بود.

سطح خونی این دارو بایستی در حد ثابتی نگهداشته شود؛ به عبارت دیگر، عیار آن باید هر چند وقت یک بار در خون اندازه‌گیری شود. بنابراین، در این زمینه باید وسیله مورد نیاز فراهم باشد.

این مطالب، خلاصه‌ای بود از روش درمان با پیوند مغز استخوان که لازم است به گونه‌ای جامع‌تر با خود بیمار و نیز همراهانش در میان گذاشته شود و فواید و خطرهای احتمالی و مشکلات اجتماعی و اقتصادی آن توضیح داده شود.

باید جداگانه ارزیابی نمود و خود بیمار، خانواده او و نیز دهنده را در جریان آثار سودمند و عوارض ناشی از این عمل قرار داد. در ده سال گذشته در این زمینه پیشرفتهای چشمگیری به عمل آمده است و بدون شک تا زمانی که این گونه مراکز در پی یافتن برنامه‌های جدید و مقایسه نتایج حاصله باشند، این پیشرفتها ادامه خواهد یافت. با وجود احتمال عوارض ناشی از آن، پیوند مغز استخوان هنوز هم در عده‌ای از بیماران که دارای اختلالات هماتولوژیک هستند به عنوان تنها راه درمانی شناخته می‌شود. همکاری که در این زمینه شرکت دارند بایستی علاوه بر داشتن دانش کافی در مورد این بیماران، در رابطه با طب داخلی، ایمنی شناسی، هماتولوژی، بیماریهای عفونی، گوارشی، ریوی، قلبی - عروقی و کلیوی اطلاعات جامعی برخوردار باشند تا بتوانند در صورت بروز هر گونه عارضه، در اولین فرصت آنرا تشخیص دهند و درمان کنند. در انجام موفقیت آمیز پیوند مغز استخوان، همکاری بسیار نزدیک و تنگاتنگ بخش پیوند با سازمان انتقال خون، متخصصان پرتودرمانی، جراح عروق، متخصص تغذیه، متخصص عفونی، آسیب شناس، دکتر داروساز، مددکار اجتماعی و از همه مهمتر پرستاران ماهر و مجرب و آشنا با عوارض متعدد درمان را طلب می‌نماید. برای هر بیماری که می‌بایست تحت درمان با پیوند مغز استخوان قرار گیرد، حداقل ۴ تا ۵ پرستار آموزش دیده و آشنا به مسائل مربوط به بخش مراقبتهای ویژه (ICU) می‌بایست در سه نوبت انجام وظیفه کنند، و در مواردی که هریک از آنان به علتی نتوانند حضور داشته باشند پرستار دیگری مسئولیت آنرا به عهده بگیرد. باید خاطرنشان شود که پیوند مغز استخوان همانند پیوند کلیه نیست: در مورد پیوند کلیه، از روز بعد از عمل، حال عمومی و وضعیت کلیوی بیمار روبه بهبودی می‌گذارد، ولی در بیماری که پیوند مغز استخوان می‌شود، پس از دریافت برنامه آمادگی (شیمی درمانی تهاجمی، پرتودرمانی تمام بدن، گذاشتن سوند هیکمن) و انجام پیوند مغز استخوان، تازه تمام مشکلات و عوارض قابل پیش‌بینی و زندگی بسیار سخت و مشقت‌بار - که گاهی بسیار غیرقابل تحمل می‌نماید - شروع می‌شود. بیمار با از دست دادن کلیه عوارض دفاعی خود، حتی اگر هیچ‌گونه عارضه عفونی (میکروبی، قارچی، ویروسی) و عارضه GVHD و VOD هم پیدا نکند - که عملاً غیر ممکن است - دست‌کم به مدت ۳ تا ۴ هفته می‌بایست با عوارض سمی داروهای سیتوتوکسیک و همچنین پرتودرمانی، نظیر التهاب شدید دهان، لوله گوارش و پوست و استعداد شدید برای ابتلا به هر نوع عفونت، حتی میکروبهای غیر بیمارزا که ناشی از فقدان گویچه‌های سفید و پلاکت‌ها می‌باشد، درگیر شود.

مراجع

- 1) Anne Kessinger, Auaypron Nademane, Stephen J Forman: Autologous BMT for Hodgkin's and Non-Hodgkin's Lymphoma. Hematology/Oncology Clinic of North America. Vol 4, NO.3, June 1990
- 2) Appelbaum FR, Thomas ED: Review of the use of marrow transplantation in the treatment of non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol 1: 440-447, 1983
- 3) Appelbaum FR, Clift RA, Buckner CD, et al: Allogeneic marrow transplantation for acute nonlymphoblastic Leukemia after first relapse. Blood 61: 949, 1983
- 4) Appelbaum FR, Dahlberg S, Thomas ED, et al: Bone marrow transplantation or chemotherapy after remission induction for adults with acute nonlymphoblastic leukemia. Ann Intern Med 101: 581, 1984
- 5) Appelbaum FR, Fisher ID, Thomas ED: Chemotherapy V marrow transplantation for adults with acute nonlymphocytic leukemia: A five-year follow - up. Blood 72: 179, 1988
- 6) Ahmed T, Ciavarella D, Feldman E, et al: High - dose, Potentially myeloablative chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with advanced Hodgkin's disease. Leukemia 3:19, 1989
- 7) Armitage JO: Bone marrow transplantation in the treatment of patients with lymphoma. Blood 73: 1749, 1989
- 8) Andrew M, Yeager, George W. Santos: Autologous Bone Marrow Transplantation. current Therapy in Hematology-Oncology.3 Brain/Carbone, 1988
- 9) Armitage JO, Gingrich RD, Klassen LW, et al: Trial of high-dose Cytarabine, cyclophosphamide, total-body irradiation and autologous marrow transplantation for refractory lymphoma. Cancer Treat Rep 70: 871, 1986
- 10) Brain R. Smith, Susan Leitman, and Robert Finberg: Bone Marrow Transplantation: Diagnosis and Management of GVHD and Acute Infection. Educational program. American society of Hematology ISH/ASH, 1990. Hematology/oncology Clinic of North America. Vol 4, No. 3, June 1990

مسئله دیگری که بایستی اشاره شود در زمینه نحوه شرکت همکاران در انجام پیوند مغز استخوان است. این همکاران باید مشغله دیگری نداشته و تمام سعی و دقت خود را در انجام صحیح این روش درمانی بکار گیرند و از طرح مسائلی، مانند اینکه بیشتر این بیماران به مرض کشنده‌ای دچار هستند و در بیشتر کشورها این روش درمانی مرسوم شده و ما چرا از آنها عقب باشیم، پرهیز کنند، تا با چنین بهانه‌هایی به انتخاب صحیح کاندید پیوند مغز استخوان لطمه وارد نشود و نیز به حیثیت و ملیت شخص خدشه وارد نگردد. بدون شک انجام پیوند مغز استخوان، بدون در نظر گرفتن مسائل فوق، از طریق بی‌راهه و میان‌بر، حذف مراحل مختلف لازم برای هر نوع پیوند - نظیر عدم آمادگی و درمان کامل بیمار، نگذاشتن کاتتر هیگمن، فقدان دهنده مناسب و پرستار کارآزموده و عدم رعایت مسائل مربوط به ایزولاسیون و جنبه‌های پیشگیری از عوارض عفونی نزد بیمار - عملی بیهوده خواهد بود و در این صورت بکارگیری کلمه پیوند مغز استخوان برای این گونه اقدامهای انجام شده صحیح نبوده. و از نظر وجدانی و عملی مسؤول خواهیم بود.

- 11) Blume KG, Beutler E, Bross KJ, et al: Bone-marrow ablation and allogeneic marrow transplantation in acute leukemia. *N Engl J Med* 302: 1041, 1980
- 12) Blume KG, Forman SJ, Snyder DS, et al: Allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia during first complete remission. *Transplantation* 43: 389, 1987
- 13) Blume KG, Snyder DS, Chao NJ, et al: Fractionated total body irradiation (FTBI) and high dose etoposide (VP-16) as preparation for allogeneic bone marrow transplantation (BMT) for patients with leukemia in first complete remission (CR). *Blood* 74: 203a, 1989
- 14) Bordigoni P, Vernant JP, Souillet G, et al: Allogeneic bone marrow transplantation for children with acute lymphoblastic leukemia in first remission: A cooperative study of the Group d'Etude de la Greffe de Moelle Osseuse. *J Clin Oncol* 7:747, 1989
- 15) Bostrom B, Brunning RD, McGlave P, et al: Bone marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia in first remission: Analysis of prognostic factors. *Blood* 65: 1191, 1985
- 16) Brochstein JA, Kernan NA, Groshen S, et al: Allogeneic bone marrow transplantation after hyperfractionated total-body irradiation and cyclophosphamide in children with acute leukemia. *N Engl J Med* 317:1618, 1987
- 17) Camitta BM, Storb R, Thomas ED: Aplastic anemia: Pathogenesis, diagnosis, treatment, and prognosis. *N Engl J Med* 306: 645-652, 712-718, 1982
- 18) Carl Lenarsky, Donald B Kohn, Kenneth I, Weinberg, and Robertson Parkman: BMT for Genetic Disease. *Hematology/Oncology Clinic of North America*. Vol 4, No.3 June 1990
- 19) Clift RA, Buckner CD, Thomas ED, et al: The treatment of acute non-lymphoblastic leukemia by allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2:243, 1987
- 20) Champlin RE, Horowitz MM, Van Bekkum DW, et al: Graft failure following bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. Risk Factors and treatment results. *Blood* 73: 606-613, 1989
- 21) Davids Snyder and Philip B. McGlave: Treatment of chronic Myelogenous Leukemia with BMT. *Hematology/Oncology Clinic of North America* Vol 4, No.3, June 1990
- 22) Doney K, Dahlberg SJ, Monroe D, et al: Therapy of severe aplastic anemia with antihuman thymocyte globulin and androgens: The effect of HLA-haploidentical marrow infusion. *Blood* 63: 342-348, 1984
- 23) Dinsmore R, Kirkpatrick D, Flomenberg N, et al: Allogeneic bone marrow transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 62: 381, 1983
- 24) Dinsmore R, Kirkpatrick D, Flomenberg N, et al: Allogeneic bone marrow transplantation for patients with acute nonlymphoblastic leukemia. *Blood* 62: 649 1984
- 25) Doney K, Buckner CD, Kopecky KJ, et al: Marrow transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia in first marrow remission. *Bone Marrow Transplant* 2: 355, 1987
- 26) Doney K, Buckner CD, Thomas ED, et al: Allogeneic bone marrow transplantation for chronic granulocytic leukemia. *Exp Hematol* 9: 966-971, 1981
- 27) Forman SJ, Krance RA, O'Donnell MR, et al: Bone marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia during first complete remission. *Transplantation* 43: 650, 1987
- 28) Forman SJ, O'Donnell MR, Nademanee AP, et al: Bone marrow transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 70: 587, 1987
- 29) Goldman JM: Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. *Hematol Oncol* 5: 265-279, 1987
- 30) Goldman JM, Apperley JF, Jones L, et al: Bone marrow transplantation for patients with chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 314: 202-207, 1986
- 31) Goldman JM, Baughan AS, McCarthy DM, et al: Bone marrow transplantation for patients in the chronic phase of chronic granulocytic leukemia. *Lancet* 2: 623-625, 1982

- 32) Goldman JM, Gale RP, Horowitz MM, et al: Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase: Increased risk for relapse associated with T cell depletion. *Ann Intern Med* 108: 806-814, 1988
- 33) Good RA, Bach FH: Bone marrow and thymus transplants: Cellular engineering to correct primary immunodeficiency. *Clinical Immunobiology*, Vol 2, New York, Academic Press, 1974, PP 63, 114
- 34) Georgia B, Vogelsang and John E Wagner: Graft-Versus-Host disease. *Hematology / Oncology Clinic of North America* Vol 4, No 3, June 1990
- 35) Herzig RH, Bortin MM, Barrett AJ, et al: Bone marrow transplantation in high risk acute lymphoblastic leukaemia in first and second remission. *Lancet* 1: 786, 1987
- 36) Hill RS, Mazza P, Amos D, et al: Engraftment in 86 Patients with lymphoid malignancy after autologous marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 4: 69, 1989
- 37) Joachim Deeg H: Delayed complication and long term effects after BMT. *Hematology / Oncology Clinic of North America* Vol 4, No. 3, June 1990
- 38) Hans A Messner: Allogeneic Bone Marrow Transplantation Current Therapy in *Hematology-Oncology*. 3 Brain/Carbone, 1988
- 39) Kersey JH, Ramsay NKC, Kim T, et al: Allogeneic bone marrow transplantation in acute nonlymphocytic leukemia: A pilot study. *Blood* 60: 400, 1982
- 40) Lawrence G. Lum: Immune Recovery After Bone Marrow Transplantation (BMT). *Hematology/Oncology Clinic of North America* Vol 4, No. 3, June 1990
- 41) McGlave PB, Haake RJ, Bostrom BC, et al: Allogeneic bone marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia in first remission. *Blood* 72: 1512, 1988
- 42) Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED: Nonbacterial Pneumonia after allogeneic marrow transplantation: A review of ten years experience. *Rev Infect Dis* 4: 1119, 1982
- 43) McGlave P, Arthur D, Haake R, et al: Therapy of chronic myelogenous leukemia with allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 5: 10033, 1987
- 44) McGlave PB, Arthur DC, Kim TH, et al: Successful allogeneic bone marrow transplantation for accelerating chronic granulocytic leukemia. *Lancet* 2: 625-627, 1987
- 45) McGlave PB, Arthur DC, Weisdorf D, et al: Allogeneic bone marrow transplantation as treatment for accelerating chronic myelogenous leukemia. *Blood* 63: 219-222, 1984
- 46) Monadizadeh D. M.D (BMT) Tehran. *Jahad-e-Daneshgahi Shaheed Beheshti University*. 1st Edition 1986
- 47) Monadizadeh D M D: (BMT) transplantation Seminar on Blood Transfusion problems. Tehran, Feb 25 - 27, 1991
- 48) Philips GL, Wollf SN, Herzig RH, et al: Treatment of progressive Hodgkin's disease with intensive chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Blood* 73: 2086, 1989
- 49) Patrick G. Beatty and Claudio Anasetti: Marrow Transplantation from Donors other than HLA Identical Siblings. *Hematology/Oncology Clinic of North America*. Vol 4, No. 3, June 1990
- 50) Reed EC, Bowden RA, Dandiker PS, et al: Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. *Ann Intern Med* 109: 783-788, 1988
- 51) Richard Champlin: T-Cell Depletion to prevent Graft-Versus-Host Disease after (BMT). *Hematology/Oncology Clinic of North America*. vol 4, NO. 3, June 1990
- 52) Storb R, Thomas ED, Buckner CD, et al: Marrow transplantation for aplastic anemia. *Semin Hematol* 21: 27 - 35, 1984
- 53) Stephen J, Forman and Karl Blume: Allogeneic Bone Marrow Transplant for Acute Leukemia. *Hematology/Oncology Clinic of North America* Vol 4, No. 3, June 1990
- 54) Saral R: Management of mucocutaneous herpes simplex virus infections in immunocompromised

- patients. *Am J Med* 85: 57-60, 1988
- 55) Schmidt GM, Zaia JA, Horak D, et al: Human cytomegalo-virus (HCMV) detection in routine bronchoalveolar lavage (BAL) specimen as a predictor for interstitial pneumonia (IP) in allogeneic bone marrow transplant (BMT) recipients. 30th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Antonio, TX, December 1988
 - 56) Sullivan KM: Intravenous immune globulin prophylaxis in recipients of a marrow transplant. *J Allerg Clin Immunol* 84 (suppl): 632-639, 1989
 - 57) Sharp IG, Armitage JO, Crouse D, et al: Autologous Bone Marrow Transplantation, Proceedings of the fourth International Symposium, Houston, University of Texas MD Anderson Cancer. Center 1989, p 421
 - 58) Storb R, Deeg HJ, Pepe M, et al: Graft versus host disease prevention by methotrexate combined with cyclosporine compared with methotrexate alone in patients given marrow grafts for severe aplastic anaemia: Longterm follow up of a controlled trial. *Br J Haematol* 72: 567-572 1989
 - 59) Storb R, Deeg HJ, Thomas ED, et al: Marrow transplantation for chronic myelocytic leukemia: A controlled trial of cyclosporine versus methotrexate for prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood* 66: 698-702, 1985
 - 60) Storb R, Prentice RL, Buckner CD, et al: Graft-Versus-host disease and survival in patients with aplastic anemia treated by marrow grafts from HLA-identical siblings. Beneficial effect of a protective environment. *N Engl J Med* 308: 302-307, 1983
 - 61) Storb R, Prentice RL, Thomas ED, et al: Factors associated with graft rejection after HLA-identical marrow transplantation for aplastic anaemia. *Br J Haematol* 55: 573-585, 1983
 - 62) Speck B, Bortin MM, Champlin R, et al: Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Lancet* 1: 655-668, 1984
 - 63) Storb R, Rudolph RH, Graham TC, et al: The influence of transfusions from unrelated donors upon marrow grafts between histocompatible canine siblings. *J Immunol* 107: 409-413, 1971
 - 64) Storb R, Weiden PL, Sullivan KM, et al: Second marrow transplants in patients with aplastic anemia rejecting the first graft: Use of a conditioning regimen including cyclophosphamide and antithymocyte globulin. *Blood* 70: 116-121, 1987
 - 65) Thomas ED, Buckner CD, Sanders JE, et al: Marrow transplantation for thalassaemia. *Lancet* ii: 227-229, 1982
 - 66) Thomas P, Loughran, JJ and Rainer Storb: Treatment of Aplastic Anemia. *Hematology / Oncology Clinic of North America* Vol 4, No. 3, June 1990
 - 67) Thomas ED, CA: A cancer Journal for clinicians. Vol 37, No. 5, September / October 1987
 - 68) Thomas ED, Clift RA, Fefer A, et al: Marrow transplantation for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Ann Intern Med* 104: 155-163, 1986
 - 69) Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, et al: One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation and allogeneic marrow transplantation. *Blood* 49: 511, 1977
 - 70) Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, et al: Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission. *N Engl J Med* 301: 597, 1979
 - 71) Vadhan-Raj S, Bueschet S, Broxmeyer HE, et al: Stimulation of myelopoiesis in patients with aplastic anemia by recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *N Engl J Med* 319: 1628-1634, 1988
 - 72) Wingard JR, Sostrin MB, Vriesendorp HM, et al: Interstitial pneumonitis following autologous bone marrow transplantation. *Transplantation* 46: 61, 1988
 - 73) Wade JC, Newton B, McLaren C, et al: Intravenous acyclovir to treat mucocutaneous herpes simplex virus infection after marrow transplantation. *Ann Intern Med* 96: 265-269, 1982

After these reports much concern has developed about using of scolical agents, In the other hand the high recurrence rate after operation of hydatid cysts (about 11% H, Mottaghian 1978) impress the surgeons to use them. We conducted an experimental animal study to see the effects of commonly used scolical agents upon liver and bile ducts. O. 5 %cc of either 2% formalin, O.5% certimide, O.5% silver nitrate and 10% sodium chloride or normal saline, as control, were injected into the common bile ducts of 240 Guinea. Pigs and their livers studied microscopically between 1 day and after 5 months.

The results showed that all these agents, except the control, caused fibrosis and stricture of bile ducts. Also formalin caused acute toxic damage of the liver in a large numbr of animals, this effect has mot been reported formerly, the rates of liver fibrosis were 40% for formalin, 18% for cetrinide; 7% for silver sitrate and 4% for hypertonic saline. Liver fibrosis didnot occur in the contbol group.

Conclusion: All of the scolical agents used in this study caused acute toxic and late irreverssible liver damage. This damage was higher for formalin than others.

The results of Bone marrow transplantations in 10 Iranian patients travelled and treated abroad are presented here

Monadizadeh D

Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

SUMMARY

Up to 15 years ago, bone marrow transplantation was experimental, but in the recent years it has gained an important role in the field of Medicine, and it has clearly been established as a therapeutic modality for a wide range of diseases.

During 1950-1955 when marrow transplant was first attempted in human, little was known about transplant antigens. Supportive care techniques such as blood products, effective new antibiotics were in their primitive state and quite limited. Despite these problems, investigators in North America and Europe made enormous efforts to induce tolerance and graft acceptance. Extensive studies were done in animals. Dr. E. Donall Thomas and other researchers made extensive experiments in canine and other lab animals for many years. Except for few successful transplant between identical twin donor - recipient, results of the early trials were uniformly disappointing, until the discovery of HLA antigen with

more knowledge in immunohematology, then progress started to be made.

There are now a number of centers in the USA, Europe and in the Asia with the capability of carrying out bone marrow transplants with good Standard.

Each patient must be evaluated individually and the patient, donor, the family must be fully informed about the benefits, costs and expected complications of this procedure.

In the last 15 years exellent progress has been made in the results and procedures of the bone marrow transplantation. Near to 700 unrelated donors for bone marrow transplantation were reported worldwide in ASH Meeting held in Boston December 1990. This progress will undoubtedly continue as more and compare results.

Despite of the hardships, risks, costs, complications, marrow transplantation still offers the only potential cure for many patients with hematologic disorders.