مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
سال چهارم، شمارهٔ ۱، صفحه‌های ۴۹ ـ ۴۱ (بهار ۱۳۸۱)

مقالهٔ پژوهشی

عملکرد تیروئید، پاراتیروئید، گناد و سلول‌های بتای پانکراس پس از پیوند مغز استخوان با رژیم آماده‌سازی شیمی درمانی

دکتر محسن خوش‌نیت، دکتر باقر لاریجانی، دکتر اردشیر قوام‌زاده، دکتر بابک بهار. دکتر عذرا طباطبایی ملاذی

چکیده

مقدمه: طول عمر بسیاری از بیماران پس از BMT افزایش می‌یابد. پس از پیوند، نیاز به پیگیری‌های طبی از جمله بررسی عملکرد غدد درون‌ریز به لحاظ بهبود کیفیت زندگی این بیماران، احساس می‌شود. اختلالات متعدد اندوکرین به خصوص درپی رژیم‌های آماده‌سازی با پرتوتابی تمام بدن، در این بیماران گزارش شده است. همچنین در بیمارانی که تحت رژیم‌های آماده سازی با داروهای ستیوتوکسیک قرار می‌گیرند نیز این اختلالات مشاهده می‌شود. دیده شده که دوز داروهای شیمی‌درمانی برای آماده‌سازی پیوند در میزان و نوع بروز اختلالات هورمونی مؤثر است. مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۴۶ بیمار (۱۲ زن و ۳۴ مرد) در محدودهٔ سنی ۴۹ – ۱/۵ سال (میانگین سنی ۱۵/۱ سال) از نظر عملکرد تیروئید (T_3، T_4، T_3RU، FTI، TSH، Antig Alb و Anti-Tpo Ab)، پاراتیروئید (Ca، P، Alkp و PTH)، گناد (LH، FSH،Prl، تستوسترون، استرادیول، پروژسترون و Semen Analysis در چهار بیمار مرد متأهل) بررسی شدند. عملکرد سلول‌های بتای پانکراس در ۱۲ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور به روش OGTT بررسی شد. تمامی این بررسی‌ها قبل از پیوند و ۳، ۶، ۱۲ و ۲۴ ماه پس از پیوند تکرار شد. یافته‌ها: مقایسهٔ نتایج معاینات بالینی و اندازه‌گیری‌های بیوشیمیایی در هیچ یک از بیماران قبل و پس از پیوند، اختلالی را در عملکرد تیروئید و پاراتیروئید و متابولیسم کلسیم نشان نداد. در ۱۱ بیمار مرد بالغ (G۵P۵) قبل و در فواصل ۳ و ۶ و ۱۲ ماه پس از پیوند، کارکرد سلول‌های لیدیگ طبیعی بود ولی آسیب اپی‌تلیوم ژرمینال (آزواسپرمی یا اولیگواسپرمی) قبل و تا ۱۲ ماه پس از پیوند دیده شد. سطح FSH سرم با آسیب اپی‌تلیوم ژرمینال رابطه‌ای نداشت. در پنج پسر که در مراحل اولیهٔ بلوغ (G۲P۲ یا G۳P۳) در زمان BMT بودند، پیشرفت بلوغ در یک سال پس از پیوند طبیعی بود. در ۴ زن بالغ مورد مطالعه (P۵B۵) درپی پیوند، هیپوگنادیسم اولیه ایجاد شد. در یک دختر ۱۴ ساله که قبل از پیوند عادت ماهیانهٔ منظمی داشت تا ۲ سال پس از پیوند نیز همچنان عادت ماهیانه‌اش منظم بود و در دختر دیگری که قبل از پیوند، نابالغ (P1B1) بود در یک سال پس از پیوند، افزایش LH و FSH (نارسایی تخمدان) مشاهده شد. کارکرد سلول‌های بتای پانکراس در بیماران تالاسمیک (با فریتین بالای ۱۰۰۰ قبل از پیوند) قبل و پس از پیوند طبیعی بود. نتیجه‌گیری: تا یک سال پس از پیوند مغز استخوان با رژیم آماده سازی شیمی‌درمانی (بدون پرتوتابی)، کارکرد تیروئید و پاراتیروئید تحت تأثیر واقع نشد، ولی این روش نارسایی تخمدان و آسیب سلول‌های ژرمینال بیضه را در پی داشت و بر سلول‌های لیدیگ تأثیری نداشت. پیوند مغز استخوان بر عملکرد سلول‌های بتای پانکراس اثری ندارد.

واژگان کلیدی: پیوند مغز استخوان، تالاسمی ماژور، تیروئید، پاراتیروئید، بلوغ جنسی، گلوکز

مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
آدرس مکاتبه: مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تهران
E-mail: emrc@sina.ac.ir

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]

مقدمه

پیوند مغز استخوان (BMT) به انفوزیون داخل وریدی سلول‌های پیش‌ساز خون به منظور برگرداندن عملکرد مغز استخوان در بیمار با مغز استخوان نارس یا منهدم شده به دلایل مختلف، اطلاق می‌گردد.[۱] این شیوهٔ درمانی برای بهبود بسیاری از بیماری‌های مختلف بدخیم و خوش‌خیم خونی و غیر خونی به کار می‌رود.[۱] استفادهٔ روز افزون از پیوند مغز استخوان، موجب افزایش تعداد کودکان و بزرگسالانی شده است که با وجود ابتلا به بیماری‌های بدخیم و غیر بدخیم خونی، طول عمر درازی پیدا کرده‌اند و از این رو توجه به کیفیت زندگی در این افراد روز به روز اهمیت بیشتری می‌یابد.[۲]

پیوند مغز استخوان در ایران از اسفند ماه سال ۱۳۶۹ در بیمارستان دکتر شریعتی تهران آغاز شد. این روش درمانی همانند هر روش درمانی دیگر بر روی سیستم‌های مختلف بدن تأثیر می‌گذارد و عوارض حاد و مزمنی را درپی دارد.[۳] از جمله ارگان‌های متأثر سیستم عصبی هورمونی[i] است.[۲]

میزان و شدت بروز عوارض پس از پیوند بر سیستم نوروآندوکرین، متأثر از رژیم آماده‌سازی قبل از پیوند است.[۲] رژیم‌های آماده‌سازی برای پیوند شامل پرتوتابی تمام بدن اغلب به همراه شیمی‌درمانی یا شیمی‌درمانی به تنهایی است.[۲] مطالعات قبلی نشان داده است که اختلال در عملکرد غدهٔ تیروئید و غدد جنسی در بیماران در سنین رشد به خصوص مبتلایان به تالاسمی ماژور[۴-۹] به طور عمده متأثر از رژیم آماده سازی پرتوتابی یا شیمی درمانی قبل از پیوند است. تا آنجایی که ما اطلاع داریم در مورد عملکرد غدهٔ پاراتیروئید و متابولیسم کلسیم درپی پیوند مغز استخوان، گزارشی منتشر نشده است. رژیم آماده‌سازی برای پیوند در بیماران مورد مطالعه، شیمی‌درمانی به تنهایی بود. پیوند مغز استخوان در این بیماران به دو روش اتولوگ و آلوژنیک، انجام گردید. بیشترین رژیم شیمی درمانی (بدون پرتوتابی تمام بدن[ii] یا TBI) قبل از پیوند مغز استخوان آلوژنیک استفاده از بوسولفان و سیکلوفسفاماید (Bu-Cy)[iii] است.[۱۰]

در یک روش سیکلوفسفاماید با دوز بالا (۲۰۰ mg/kg) همراه با بوسولفان (۱۶ mg/kg) استفاده می‌شود که اصطلاحاً روش "Big Bu-Cy" نامیده می‌شود.[۱۱] در حال حاضر در اکثر موارد دوزهای پایین سیکلوفسفامید (۱۲۰ mg/kg) به کار می‌رود که اصطلاحاً "Little Bu-Cy" نامیده می‌شود.[۱۱] در این مطالعه، بیماران با رژیم آماده‌سازی شیمی درمانی با دوز پایین، پیوند مغز استخوان شدند.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش توصیفی تحلیلی بر روی ۴۶ بیمار (۱۲ زن، ۳۴ مرد) در محدودهٔ سنی ۴۹ تا ۱/۵ سال (میانگین سنی ۱۵/۱ سال)، برای بررسی عملکرد تیروئید، پاراتیروئید و گنادها صورت گرفت. عملکرد سلول‌های بتای پانکراس در ۱۲ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور بررسی شد. تعداد بیماران به تفکیک نوع بیماری و رژیم شیمی‌درمانی مورد استفاده جهت آماده‌سازی برای پیوند در جدول (۱) آمده است. از این بیماران ۴ نفر در طی ۲ سال پس از پیوند فوت نمودند. قبل از انجام پیوند مغز استخوان، ابتدا پرسشنامه‌ای حاوی اطلاعات کامل در مورد مشخصات فردی، نوع بیماری و مشخصات پیوند مغز استخوان، علایم و نشانه‌های بیماری‌های تیروئید و پاراتیروئید و تعیین مرحلهٔ بلوغ براساس درجه‌بندی، مارشال ـ تانر، بر حسب جنسیت بیمار توسط دو پزشک تکمیل شد. شرح حال و معاینات در فواصل ۳، ۶، ۱۲ و ۲۴ ماه پس از پیوند مجدداً تکرار شد.

در بیماران تالاسمیک، برای بررسی متابولیسم گلوکز، آزمون تحمل گلوکز خوراکی (OGTT)[iv] به روش ۱/۷۵gr/kg (حداکثر ۷۵ گرم) گلوکز انیدروز، در حالت ناشتا و به صورت خونگیری در زمان‌های صفر و ۱۲۰ دقیقه صورت گرفت. برای بررسی نحوهٔ کارکردتیروئید، آزمایش‌های FT_4I، T_3RU، TSH، T_4، T_3 و اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌های ضد تیروگلبولین و ضد پراکسیداز تیروئیدی و برای بررسی

i- Neuroendocrine

ii- Total body irradiation (TBI)

iii- Busolphan - cyclophosphamide (Bu-Cy)

iv- Oral glucose tolerance test (OGTT)

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]

جدول ۱ـ رژیم آماده‌سازی ۴۶ بیمار مطالعه شده

نوع بیماری	تعداد بیماران مبتلا		نوع پیوند		رژیم استفاده شدهٔ شیمی درمانی
	مرد	زن	آلوژنیک	اتولوگ	
تالاسمی	۱۱	۷	۱۸	–	BU-Cy
لوکمی حاد لنفوبلاستیک (ALL)	۵	–	۳	۲	BU-Cy
لوکمی مزمن میلوئید (CML)	۴	۱	۵	–	BU-Cy
لوکمی حاد میوپلاستیک (AML)	۵	۱	۳	۳	BU-Cy
میلوم متعدد (MM)	۲	–	–	۲	Cy+ Vp16+ AL
کانسر پستان	–	۱	–	۱	Car+Cy+VP16
آنمی آپلاستیک	۴	۱	۵	–	Cy
سندرم فانکونی	۱	۱	۲	–	–
لنفوسارکوم	۱	–	–	۱	–
چدیاک هیگاشی	۱	–	۱	–	–

BU = بوسولفان، Cy = سیکلوفسفامید، AL = آلکران، Car = کاربوپلاتین، VP = وین پلاستین

محور پاراتیروئید، آزمایش‌های کلسیم، فسفر، آلکالن فسفاتاز و PTH درخواست شد. برای بررسی گنادها، بیماران زن از مرحله B۲P۲ (بر اساس معیار تانر) و بالاتر و بیماران مرد از مرحلهٔ G۲P۲ (معیار تانر) و بالاتر و نیز بیمارانی که تا سن ۱۲ سالگی وارد بلوغ نشده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. سپس آزمایش‌های هورمونی PRL، FSH، LH (برای همه)، تستوسترون (برای مردان) و استرادیول و پروژسترون (برای زنان) و آنالیز مایع منی (برای مردان متأهل) انجام شد. مشخصات کیت‌های آزمایشگاهی مورد استفاده در جدول (۲) آمده است.

رضایت شفاهی از همهٔ بیماران جهت انجام مطالعه گرفته شد. این پژوهش توسط کمیتهٔ اخلاق پزشکی معاونت پژوهشی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تأیید شد.

جهت آنالیز آماری اطلاعات به دست آمده در محورهای تیروئید و پاراتیروئید از روش آنالیز واریانس برای اندازه‌گیری‌های متعدد[i] و در بررسی محور جنینی و متابولیسم گلوکز از آزمون غیرپارامتریک ویلکوکسون[ii] استفاده شد. اختلاف آماری به میزان $p<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۱- *تیروئید*

در بررسی محور تیروئید، هیچ کدام از بیماران قبل و با فواصل زمانی مشخص شده پس از پیوند، علایم و نشانه‌های هیپو یا هیپرتیروئیدی نداشتند. در نتایج اندازه‌گیری‌های هورمونی محور تیروئید، اختلاف آماری معنی‌داری قبل و در زمان‌های ۳، ۶، ۱۲ و ۲۴ ماه پس از پیوند وجود نداشت.

۲- *پاراتیروئید*

در بررسی این محور، هیچ کدام از بیماران علایم هیپو یا هیپرکلسمی را نداشتند و در آزمایش‌های کلسیم، فسفر، آلکالن فسفاتاز و PTH قبل و در فواصل ۳، ۶ و ۱۲ ماه پس از پیوند، نتایج آزمایش‌ها طبیعی بود و اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت.

i- Repeated measure Anova

ii- Wilcoxon's rank

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]

جدول ۲ـ خصوصیات کیت‌های آزمایشگاهی مورد استفاده

ردیف	عنوان آزمایش	محدوده طبیعی	شرکت سازنده	کشور	واحد آزمون	اصول آزمایش
۱	T3	۸۰–۲۳۰	کاوشیار	ایران	ng/۱۰۰mL	RIA
۲	T4	۴/۵–۱۲/۸	کاوشیار	ایران	µg/۱۰۰mL	RIA
۳	TSH	۰/۲–۵	کاوشیار	ایران	µIU/mL	RIA
۴	T3RU	۲۵–۳۷	کاوشیار	ایران	%	RIA
۵	FTI	۱/۱۲–۴/۷	کاوشیار	ایران	-	RIA
۶	Antig-Ab	مثبت> ۱۵۰> منفی	IBL-GmbH	آلمان	IU/mL	Elisa
۷	AntiTPO-Ab	مثبت> ۶۰> منفی	TBL-GmBH	آلمان	U/mL	Elisa
۸	PTH (N-terminal)	۹–۶۵	Diasorin	آلمان	Pg/mL	RIA
۹	Cortisol (Am)	۵/۶–۲۶	Spectra	فنلاند	µg/dL	RIA
۱۰	GH (basal)	کمتر از ۱۰	Immunotech	جمهوری چک	ng/mL	RIA
۱۱	PRL	m: ۱/۳– ۱۸ f:۲/۹–۳۱	کاوشیار	ایران	ng/mL	RIA
۱۲	Testosterone	m:۲/۸–۸/۸ f:۰/۱ – ۰/۸	Spectra	فنلاند	ng/mL	RIA
۱۳	FSH	m:۱–۱۰ F: ۸–۲۵	کاوشیار	ایران	mIU/mL	RIA
۱۴	LH	m: ۱/۵–۱۰ F: ۱۵–۸۰	کاوشیار	ایران	mIU/mL	RIA
۱۵	پروژسترون	m:۰/۱ – ۰/۸۸ f:۱/۶۷–۲۷/۹	Spectra	ایتالیا	ng/mL	RIA
۱۶	استرادیول	m:۱۰–۴۰ F:۳۰–۵۰	Spectra	فنلاند	pg/mL	RIA
۱۷	گلوکز	۷۰–۱۱۰	پارس آزمون	ایران	mg/dL	رنگ سنجی

۳- غدد جنسی

مردان: در ۱۱ مرد بالغ (G_5P_5)، با محدودهٔ سنی ۵۰ تا ۱۶ سال (میانگین ۱۱±۳۲ سال) قبل و در فواصل ۳، ۶، ۱۲ ماه پس از پیوند، FSH، LH، تستوسترون و پرولاکتین همگی در محدودهٔ طبیعی بود و هیچ کدام از بیماران دچار هیپوگنادیسم اولیه یا ثانویه نشدند. در ۳ نفر از این بیماران که آنالیز مایع منی انجام شد، قبل و تا یک سال پس از پیوند، آزواسپرمی وجود داشت و در یک بیمار دیگر تعداد اسپرم از ۱۲ میلیون در قبل از پیوند به ۶ میلیون، در یک سال پس از پیوند رسید. در ۴ بیمار فوق، به جز یک مورد پس از پیوند، علیرغم الیگواسپرمی یا آزواسپرمی، FSH (چه قبل از پیوند و چه پس از آن) افزایش نیافته بود. در ۵ پسر در محدودهٔ سنی ۱۶ ـ ۱۲ سال (میانگین سنی ۲±۱۴ سال) که قبل از پیوند در مراحل G_2P_2 یا G_3P_3 بودند، تا یک سال پس از پیوند، سطح سرمی LH، FSH، تستوسترون و پرولاکتین طبیعی بود و پیشرفت بلوغ به صورت طبیعی انجام شد. در جداول (۵ و ۶) میانگین آزمایش‌های هورمونی جنسی مردان آمده است. در ضمن در آنالیز آماری اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد.

زنان: ۵ زن بالغ (B_5P_5) در محدودهٔ سنی ۴۰ـ۱۵ سال (میانگین سنی ۱۱±۲۵ سال) بررسی شدند. در ۴ نفر از زنان هیپوگنادیسم اولیه (افزایش FSH وLH) ۳ ماه پس از پیوند شروع شد و تا ۲ سال پس از آن ادامه داشت که ۲ نفر از آنان با قرص‌های خوراکی ضدبارداری درمان شدند. در یک

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]

جدول ۳ـ میانگین سطح سرمی آزمون‌های تیروئید

میانگین آزمون‌های تیروئید	قبل از پیوند	۳ ماه بعد از پیوند	۶ ماه بعد از پیوند	یک سال پس از پیوند	دو سال پس از پیوند*
(ng/dL)T3	۱۴۸±۴۵	۱۳۸/۵±۴۱	۱۶۱±۸۳	۱۶۳±۵۵	۱۴۵±۶۵
(µg/dL)T4	۱۰±۱۲/۵	۸±۱	۸±۲	۸±۲	۷/۸±۲
(µU/mL) TSH	۱/۵±۱	۲±۱/۵	۲±۱	۲/۵±۲	۳/۵±۲
(%)T3RU	۲۸/۵±۵	۲۸±۶	۲۷±۶	۲۸±۳	۲۸±۳/۵
(IU/mL)Antig-tg	–	۲۷±۲۰	۳۸±۱۹	۳۲±۱۵	–
(U/mL)Anti-TPO	–	۲۷±۱۴	۱۳±۱۰	۲۲±۲۱	–

* ۴ نفر † اختلاف آماری معنی‌داری در هیچ یک از فواصل مشاهده نشد

دختر ۱۴ ساله (B_5P_5) که قبل از پیوند عادت ماهانهٔ منظم داشت تا ۲ سال پس از پیوند همچنان عادت ماهانه‌اش منظم بود و PRL، FSH، LH، استرادیول و پروژسترون طبیعی باقی ماند. در یک دختر ۱۱ ساله که قبل از پیوند (P_1B_1) FSH و LH پایین بود، در ۶ و ۱۲ ماه پس از پیوند افزایش گنادوتروپین‌ها LH6m=11.8, LH12m=22.5, FSH6m=53, FSH12m=60 دیده شد که حاکی از ایجاد هیپوگنادیسم اولیه است.

۴- بررسی متابولیسم گلوکز

میانگین OGTT (تست تحمل گلوکز خوراکی) در ۱۲ بیمار مبتلا به تالاسمی (۵ دختر، ۷ پسر) که همگی قبل از پیوند، فریتین بالای ۱۰۰۰ داشتند و در محدودهٔ سنی ۱/۹۵ (میانگین ۴/۸ سال) بودند. در جدول (۷) آمده است.

جدول ۴ـ میانیگن سطح سرمی آزمون‌های پاراتیروئید

میانگین آزمون‌های پاراتیروئید	قبل از پیوند	۳ ماه بعد از پیوند	۶ ماه بعد از پیوند	یک سال پس از پیوند
(mg/dL) Ca	۹/۳±۱	۹±۳	۸±۳	۱۰±۰/۵
(mg/dL) P	۵±۱	۵±۱	۶±۲	۵±۰/۵
(mg/dL) Alkp	۳۰۹±۱۹۷	۴۹۸±۵۴۱	۵۶۴±۴۰۲	۵۰۲±۱۷۶
(pg/mL) PTH	۲۵±۱۵	۵۶±۲۶	۵۲±۲۱	۲۷±۱۴

اختلاف آماری معنی‌داری در هیچ یک از فواصل زمانی فوق دیده نشد.

جدول ۵ـ میانگین سطح سرمی آزمون‌های گناد مردان بالغ

میانگین آزمون‌های گناد	قبل از پیوند	۳ ماه بعد از پیوند	۶ ماه بعد از پیوند	یک سال پس از پیوند
(mIU/mL) LH	۷± ۳	۱۵±۱۹/۵	۳۹±۵۱	۱۲±۸
(mIU/mL) FSH	۹±۶	۱۷±۱۱	۴۲±۵۹	۱۵±۱۰
(ng/mL) PRL	۱۰±۶	۵±/۲	۱۰±۲	۱۶±۴
(ng/mL) Testosterone	۶±۲	۵±۲	۴±۱	۳±۱

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]

جدول ۶ـ میانگین سطح سرمی آزمون‌های گناد در پسران در مراحل بلوغ G۲P۲ یا G۳P۳

میانگین آزمون‌های‌گناد	قبل از پیوند	۳ ماه بعد از پیوند	۶ ماه بعد از پیوند
(mIU/mL) LH	۲±۱	۷/۵±۴	۶±۲
(mIU/mL) FSH	۲±۱	۱۰±۱۱	۱۱±۹
(ng/mL) PRL	۱۰±۹	۸±۶	۱۵±۹
(ng/mL) Testosterone	۵±۳	۳±۱	۵±۱

جدول ۷ـ میانگین سطح سرمی قندخون در آزمون تحمل گلوکز خوراکی در ۱۲ بیمار تالاسمیک

میانگین آزمون تحمل گلوکز	قبل‌ازپیوند*	۳ ماه بعدازپیوند*	۶ ماه بعد از پیوند*	یک سال بعد از پیوند*
(mg/dL) FBS	۸۴±۱۰	۷۸±۸	۷۶±۱۶	۸۱±۸
(mg/dL) BS2hp	۹۵±۱۷	۸۷±۱۶	۷۹±۱۶	۹۴±۱۸

* اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد در بیمارانی که با رژیم آماده‌سازی شیمی‌درمانی به تنهایی با دوز پایین سیکلوفسفامید ۱۲۰mg/kg پیوند مغز استخوان شده‌اند، عملکرد تیروئید و پاراتیروئید و متابولیسم کلسیم تا ۲ سال پس از پیوند مختل نمی‌شود. همچنین روند بلوغ در افراد مذکر مختل نشده، کارکرد سلول‌های لیدیگ طبیعی باقی می‌ماند، ولی آسیب اپی‌تلیوم ژرمینال بیضه تا یک سال پس از پیوند دیده می‌شود. البته در زنان نیز باعث آسیب جدی به تخمدان و ایجاد هیپوگنادیسم اولیه می‌شود. در ضمن هیچ اختلالی در کارکرد سلول‌های بتای پانکراس در بیماران تالاسمیک دیده نشد.

انواعی از اختلالات عملکرد تیروئید در بیمارانی که پیوند مغز استخوان می‌شوند، گزارش شده است. این اختلالات شامل هیپوتیروئیدیسم، تیروئیدیت خود ایمن، تومورهای تیروئید، بیماری پیوند علیه میزبان[i] و تیروتوکسیکوز گذرا پس از پیوند است. شیوع این اختلالات تا ۴۰٪ گزارش شده و به نظر می‌رسد با افزایش زمان پیگیری پس از BMT، شیوع این اختلالات افزایش بیشتری می‌یابد. ایجاد هیپوتیروئیدیسم بیشتر به پرتوتابی تمام بدن (جهت آماده‌سازی برای پیوند) نسبت داده شده، ولی پس از رژیم‌های آماده‌سازی با شیمی‌درمانی نیز گزارش شده است.[۱۲] بیشتر اختلالات تیروئید ۱ تا ۴/۲ سال پس از پیوند رخ می‌دهد. در یک مطالعه تغییرات زودرس در عملکرد تیروئید (در ۶ ماه اول پس از پیوند) به صورت سندرم بیماری غیر تیروئیدی[ii] در ۴۴٪ و تیروتوکسیکوز گذرا در ۱۶٪ بیماران گزارش شده است. در این مطالعه بیماران تحت رژیم آماده‌سازی با پرتوتابی تمام بدن یا شیمی درمانی با بوسولفان سیکلوفسفامید قرار گرفتند ولی از نظر نوع رژیم آماده سازی تفکیک نشدند. همهٔ بیماران تیروتوکسیک پس از مدتی دچار هیپوتیروئیدیسم شدند که نشانگر روند تیروئیدیت در این بیماران است.[۱۲] در بیماران مورد مطالعه که هیچ کدام قبل از پیوند اختلال عملکرد تیروئید نداشتند، تا ۲ سال پس از پیوند اختلالی در عملکرد یا ساختمان تیروئید دیده نشده است. البته بیماران در ۳ ماه اول پس از پیوند بررسی نشدند و احتمال دارد تغییرات گذرا مانند سندرم یوتیروئید بیمار در این زمان ایجاد شده باشد.

همچنان که قبلاً ذکر شد، بیشترین رژیم شیمی‌درمانی که برای آماده سازی قبل از پیوند به کار می‌رود، بوسولفان سیکلوفسفامید (Bu-Cy) است. اثرات این رژیم بر غدد جنسی توسط گروه سیاتل[iii] گزارش شده است.[۱۳] این گروه بوسولفان را با دوز ۱۶ mg/kg و سیکلوفسفامید را با دوز

i- GVHD

ii- Non-thyroidal illness syndrome (NTIS)

iii- Seattle

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]

۲۰۰mg/kg به کار بردند، که "Big Bu-Cy" نامیده می‌شود. در این گزارش تنها در یکی از ۷۳ زن، عملکرد محور جنسی پس از BMT برگشت نمود، گرچه متوسط سن این زنان نسبتاً بالا (۳۸ سال با محدودهٔ ۵۷ ـ۱۴ سال) و متوسط پیگیری ۲ سال بوده است. بهبود وضعیت بیضه‌ها (که به صورت LH، FSH و تستوسترون طبیعی همراه با شواهد تولید اسپرم تعریف شده است.) در ۸ بیمار از ۴۶ بیمار (۱۷٪) با متوسط سن ۳۴ سال (محدودهٔ ۵۶ ـ۱۳ سال) و متوسط پیگیری ۲ سال گزارش شده است.[۱۴] در حال حاضر اکثراً سیکلوفسفامید با دوز ۱۲۰mg/kg ـ که به اصطلاح "Bu-CyLittle" گفته می‌شود ـ به کار می‌رود. گریگ[i] با این نوع رژیم، عملکرد تخمدان‌ها را در ۱۹ زن و عملکرد بیضه‌ها را در ۴۷ مرد ۲ تا ۵ سال پس از پیوند بررسی کرده است. در این مطالعه ۸۴٪ مردان درجاتی از بهبود اسپرماتوژنز را نشان دادند. او خاطر نشان کرده است که GVHD[ii] مزمن می‌تواند اثرات زیانبار بر تعداد اسپرم داشته باشد. بهبود عملکرد تخمدان در هیچ یک از زنان دیده نشد.[۱۵]

اضافه کردن انفوزیون مداوم VP16 به رژیم Bu-Cy "Little" تأثیر منفی بر روی گناد ندارد. با گذشت زمان احتمال بهبود اسپرماتوژنز بیشتر می‌شود. گریگ[۱۵] نشان داد که اندازه‌گیری FSH و LH معیار قابل اطمینانی برای اثبات وجود اسپرماتوژنز یا تعداد اسپرم نیست، ولی Inhibin B رابطهٔ خوبی با تعداد اسپرم دارد، گرچه نمی‌تواند وجه افتراق خوبی بین افراد آزوسپرمیک با غیر آزوسپرمیک باشد. ترکیب FSH و Inhibin B گرچه در یک مطالعه ارزش بیشتری دارد، در مطالعهٔ گریگ حساسیت بیشتری برای وضعیت اسپرماتوژنز نداشته است. گریگ توصیه می‌کند که بررسی مایع منی تنها روش مطمئن برای ارزیابی اسپرماتوژنز است. Inhibin B هورمونی است که از سلول‌های سرتولی ترشح شده باعث سرکوب ترشح FSH می‌شود. سلول‌های لیدیگ نسبت به اپی‌تلیوم ژرمینال در مقابل شیمی‌درمانی کمتر حساسند. در مطالعهٔ گریگ ۱۲٪ مردان تستوسترون کمتر از طبیعی داشتند و این افراد علایم کاهش تستوسترون به خصوص کاهش میل جنسی و نعوظ را دارا بودند. در مطالعهٔ وینگارد[۱۳] که رژیم "Big Bu-Cy" در آن به کار برده شده است، تستوسترون پایین تنها در یک بیمار از ۴۲ بیمار گزارش شده است ولی کاترجی[۱۶] کاهش عملکرد سلول‌های لیدیگ را پس از BMT گزارش نموده و خاطر نشان کرده است که در مردان مسن‌تر از ۴۵ سال، احتمال کاهش تستوسترون بیشتر است. اخیراً کاهش قابل توجه ولی گذرای سطح تستوسترون سرم در ۶ ماه اول پس از پیوند گزارش شده است که می‌تواند در کاهش تراکم استخوان مؤثر باشد.[۱۷] در بیماران ما کاهش عملکرد سلول‌های لیدیگ مشاهده نشد، ولی آزوسپرمی در ۴ بیمار که آزمایش مایع منی انجام دادند تا یک سال پس از پیوند مشاهده شد. همچنین FSH در تمامی موارد ـ بجز یک مورد ـ قبل و پس از پیوند در بیماران آزوسپرمیک افزایش نیافت. این موضوع مؤید این مطلب است که جهت بررسی وضعیت اسپرماتوژنز بر خلاف نظر کروزر[۱۸] و کلارک[۱۹] نمی‌توان بر اندازه‌گیری FSH تکیه نمود و لازم است آزمایش مایع منی انجام شود. جهت پاسخ به این سؤال که آیا اسپرماتوژنز پس از پیوند مغز استخوان قابل برگشت است یا نه، نیاز به مطالعهٔ طولانی‌تری است، چرا که احتمال بازگشت اسپرماتوژنز با گذشت زمان بیشتر می‌شود. همچنین در این مطالعه کاهش تستوسترون سرم در ۳ و ۶ ماه پس از پیوند دیده نشد.

در مطالعهٔ گریگ[۱۵] و گروه سیاتل[۱۳] بر خلاف شیوع بالای بهبود عملکرد غدد جنسی در مردان، در هیچ یک از زنان، عملکرد تخمدان به حالت طبیعی برنگشت. در واقع استفاده از دوزهای پایین‌تر سیکلوفسفامید همانند دوز بالاتر اثرات غیرقابل برگشتی بر تخمدان می‌گذارد. در رژیم‌های شیمی درمانی که در درمان بیماری هوچکین به کار می‌روند، مانند MOPP، برگشت عملکرد غدد جنسی در زنان بیش از مردان است.[۱۹] همچنین گزارش‌هایی در مورد حاملگی پس از رژیم سیکلوفسفامید همراه پرتوتابی تمام بدن وجود دارد.[۱۳] حاملگی پس از استفاده از رژیم‌های شیمی‌درمانی BEAM، CBU (سیکلوفسفامید، BCNU، Etoposide) و ملفالان با دوز بالا نیز دیده شده است.[۱۵] در این مطالعه در ۵ مورد، ۴ زن بالغ و یک دختر که قبل از پیوند نابالغ بود، هیپوگنادیسم اولیه از سه ماه پس از پیوند شروع شد (FSH و LH هر دو افزایش یافت) و آمنوره تا ۲ سال پس از پیوند که بیماران پیگیری می‌شدند وجود داشت و در ۲ بیمار قرص ضدبارداری خوراکی شروع شد، ولی در یک دختر ۱۴ ساله با تشخیص آنمی‌آپلاستیک که قبل از پیوند عادت ماهیانهٔ منظم داشت تا ۲ سال پس از پیوند همچنان عادت ماهانه

i- Grigg

ii- Graft versous host disease (GVHD)

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]

منظم و FSH و LH طبیعی بود. عدم برگشت عملکرد طبیعی تخمدان پس از پیوند در اکثر بیماران اهمیت درمان و جایگزینی بموقع با استروژن و پروژسترون را جهت جلوگیری از استئوپروز و عوارض دیگر کمبود این هورمون‌ها گوشزد می‌نماید.

هیپرپرولاکتینمی پس از BMT با رژیم پرتوتابی تمام بدن یا در بیماران با سابقه پرتوتابی جمجمه به علت آسیب هیپوتالاموس دیده شده است.[۲۰،۲۱] در BMT با رژیم شیمی‌درمانی گزارشی از هیپرپرولاکتینمی پس از پیوند وجود ندارد و در بیماران مورد مطالعه نیز مشاهده نشد. همچنین وضعیت پاراتیروئیدها و متابولیسم کلسیم پس از BMT تغییر نیافت و علایمی از هیپوکلسمی و هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه در هیچ یک از بیماران مشاهده نشد. گرچه در بیماران تالاسمی، بهبود عملکرد سلول‌های بتای پانکراس پس از BMT به علت کاهش انباشتگی و رسوب آهن در پانکراس گزارش شده است، در این بیماران عملکرد سلول‌های بتای پانکراس قبل و پس از پیوند طبیعی بود. البته جهت بررسی دقیق‌تر لازم است در طی انجام OGTT، انسولین و پپتید-C همزمان با گلوکز پلاسما، اندازه‌گیری شوند و شاید درجاتی از مقاومت به انسولین در این بیماران قبل از پیوند وجود داشته باشد که پس از پیوند کاهش می‌یابد. البته لازم به ذکر است که مطالعه با حجم نمونهٔ بیشتر در بیماران تالاسمی لازم است تا مشخص شود که اگر اختلالی در متابولیسم گلوکز قبل از پیوند وجود داشته باشد، پس از پیوند بهبود می‌یابد یا خیر.

References

1. Lazarus Hillard M. Allogenic and Autologous BMT. In: Michael B; Paul C (eds.) Current therapy in Hemahtology-oncology, Philadelphia, B. C Decker 1992; PP: 442-53.
2. Shalet SM, Didi M, Ogilvy-Stuart AL, Schulga J, Donaldson MD. Growth and endocrine function after bone marrow transplantation. Clin Endocrinol (Oxf). 1995; 42:333-9.
3. Lowrey Gy. Growth and development of children. Chicago. Year Book Medical. 1986.
4. Withold W, Wolf HH, Kollbach S, Heyll A, Schneider W, Reinauer H. Monitoring of bone metabolism after bone marrow transplantation by measuring two different markers of bone turnover. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1996; 34:193-7.
5. Michel G, Socie G, Gebhard F, Bernaudin F, Thuret I, Vannier JP, Demeocq F, everger G, Pico JL, Rubie H, Mechinaud F, Reiffers J, Gratecos N, Troussard X, Jouet JP, Simonin G, Gluckman E, Maraninchi D. Late effects of allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: the impact of conditioning regimen without total-body irradiation--a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle. J Clin Oncol. 1997; 15:2238-46.
6. Keilholz U, Max R, Scheibenbogen C, Wuster C, Korbling M, Haas R. Endocrine function and bone metabolism 5 years after autologous bone marrow / blood-derived progenitor cell transplantation. Cancer. 1997; 79:1617-22.
7. Legault L, Bonny Y. Endocrine complications of bone marrow transplantation in children. Pediatr Transplant. 1999; 3:60-
8. Schimmer AD, Quatermain M, Imrie K, Ali V, McCrae J, Stewart AK, Crump M, Derzko C, Keating A. Ovarian function after autologous bone marrow transplantation. J Clin Oncol. 1998; 16: 2359-63
9. Hovi L, Tapanainen P, Saarinen-Pihkala UM, Siimes MA. Impaired androgen production in female adolescents and young adults after total body irradiation prior to BMT in childhood. Bone Marrow Transplant. 1997; 20:561-5.
10. Wingard JR, Plotnick LP, Freemer CS, Zahurak M, Piantadosi S, Miller DF, Vriesendorp HM, Yeager AM, Santos GW. Growth in children after bone marrow transplantation: busulfan plus cyclophosphamide versus cyclophosphamide plus total body irradiation. Blood. 1992; 79:1068-73.
11. Chatterjee R, Mills W, Katz M, McGarrigle HH, Goldstone AH. Prospective study of pituitary-gonadal function to evaluate short-term effects of ablative chemotherapy or total body irradiation with autologous or allogenic marrow transplantation in post-menarcheal female patients. Bone Marrow Transplant. 1994; 13:511-7
12. Lenarsky C, Weinberg K, Kohn DB. Bone marrow transplantation for children with acute lymphoblastic leukemia with busulfan and cyclophosphamide. Blood 1991; 78: 239.
13. Sanders JE, Hawley J, Levy W, Gooley T, Buckner CD, Deeg HJ, Doney K, Storb R, Sullivan K, Witherspoon R, Appelbaum FR. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. Blood. 1996; 87:3045-52.
14. Wingard JR, Miller DF, Santos GW. Testicular function after busulfan (Bu) plus cyclophosphamide (Cy). J cell Biochem 1992; 16A: 215 (Abstr. D618).
15. Grigg AP, McLachlan R, Zaja J, Szer J. Reproductive status in long-term bone marrow transplant survivors receiving busulfan-cyclophosphamide (120 mg/kg) .Bone Marrow Transplant. 2000; 26:1089-95.
16. Chatterjee R, Goldstone AH .Gonadal damage and effects on fertility in adult patients with haematological malignancy undergoing stem cell

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]

transplantation. Bone Marrow Transplant. 1996; 17:5-11.
17. Valimaki MJ, Kinnunen K, Volin L, Tahtela R, Loyttyniemi E, Laitinen K, Makela P, Keto P, Ruutu T. A prospective study of bone loss and turnover after allogeneic bone marrow transplantation: effect of calcium supplementation with or without calcitonin. Bone Marrow Transplant. 1999; 23:355-61.
18. Kreuser ED, Hetzel WD, Heit W, Hoelzer D, Kurrle E, Xiros N, Heimpel H. Reproductive and endocrine gonadal functions in adults following multidrug chemotherapy for acute lymphoblastic or undifferentiated leukemia J Clin Oncol. 1988; 6:588-95.
19. Clark ST, Radford JA, Crowther D, Swindell R, Shalet SM. Gonadal function following chemotherapy for Hodgkin's disease: a comparative study of MVPP and a seven-drug hybrid regimen. J Clin Oncol. 1995; 13:134-9.
20. Samaan NA, Vieto R, Schultz PN, Maor M, Meoz RT, Sampiere VA, Cangir A, RiedHL, Jesse RH Jr. Hypothalamic, pituitary and thyroid dysfunction after radiotherapy to the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1982; 8:1857-67.
21. Constine LS, Rubin P, Woolf PD, Doane K, Lush CM. Hyperprolactinemia and hypothyroidism following cytotoxic therapy for central nervous system malignancies. J Clin Oncol. 1987; 5:1841-51.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]