

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 ملادی

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 در پی رژیم‌های آماده‌سازی با پرتوتابی تمام بدن، در این بیماران گزارش شده است. همچنین در بیمارانی که تحت رژیم‌های آماده‌سازی با داروهای سیتو توکسیک قرار می‌گیرند نیز این اختلالات مشاهده می‌شود. دیده شده که دوز داروهای شیمی درمانی 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 محدوده سنی ۴۹ – ۱/۵ سال (میانگین سنی ۱۵/۱ سال) از نظر عملکرد تیروئید (T₃, T₄, FSH, LH, Alkp, P, Ca), پاراتیروئید (Anti-Tpo Ab و Antig Alb, TSH, FTI, T₃RU, T₄), گناد (Prl) تستوسترون، استرادیول، پروژسترون و Semen Analysis در چهار بیمار مرد متأهل) بررسی شدند. عملکرد سلول‌های بتای پانکراس در ۱۲ بیمار مبتلا به تالاسمی مژوز به روش OGTT بررسی شد. تمامی این بررسی‌ها قبل از پیوند و ۳، ۶، ۱۲ و ۲۴ ماه پس از پیوند تکرار شد. **یافته‌ها:** مقایسه نتایج معاینات بالینی و اندازه‌گیری‌های بیوشیمیابی 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 (G5P5) قبل و در فواصل ۳ و ۶ و ۱۲ ماه پس از پیوند، کارکرد سلول‌های لیدیگ طبیعی بود ولی آسیب اپی‌تلیوم ژرمینال (آزواسپرمی یا اولیگوسپرمی) 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 اولیه بلوغ (G2P2) یا (G3P3) در زمان BMT بودند، پیشرفت بلوغ در یک سال پس از پیوند طبیعی بود. در ۴ زن بالغ مورد مطالعه (P5B5) در پیوند، هیپوگنادیسم اولیه ایجاد شد. در یک دختر ۱۴ ساله که قبل از پیوند عادت ماهیانه منظمی داشت تا ۲ سال پس از پیوند نیز همچنان عادت ماهیانه اش منظم بود و در دختر دیگری که قبل از پیوند، نابالغ (P1B1) بود در یک سال پس از پیوند، افزایش LH و FSH (نارسایی تخدمان) مشاهده شد. کارکرد سلول‌های بتای پانکراس در بیماران تالاسمیک (با فربین بالای ۱۰۰۰ قبل از پیوند) قبل و پس از پیوند طبیعی بود. **نتیجه‌گیری:** تا یک سال پس از پیوند مغز استخوان با رژیم آماده‌سازی شیمی درمانی (بدون پرتوتابی)، کارکرد تیروئید و پاراتیروئید تحت تأثیر واقع نشد، ولی این روش نارسایی تخدمان 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 مژوز، تیروئید، پاراتیروئید، بلوغ جنسی، گلوکز

تمام بدنⁱⁱ یا TBI) قبل از پیوند مغز استخوان آلوژنیک استفاده از بوسولفان و سیکلوفسفاماید (Bu-Cyⁱⁱⁱ) است.^۱

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 سیکلوفسفاماید "Little Bu-Cy" (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 محدوده 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 مژادر بررسی شد. تعداد بیماران به تفکیک نوع بیماری و رژیم شیمی درمانی 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 مرحله بلوغ براساس درجه‌بندی، مارشال - تائز، بر حسب جنسیت بیمار توسط دو پزشک تکمیل شد. شرح حال و معاینات در فواصل ۳، ۶، ۱۲ و ۲۴ ماه پس از پیوند مجدد تکرار شد.

در بیماران تالاسمیک، برای بررسی متابولیسم گلوكز، آزمون تحمل گلوكز خوراکی (OGTT)^{iv} به روشن ۱/۷۵gr/kg (حداکثر ۷۵ گرم) گلوكز انیدروز، در حالت ناشتا و به صورت خونگیری در زمان‌های صفر و ۱۲۰ دقیقه صورت گرفت. برای بررسی نحوه کارکرد تیروئید، آزمایش‌های T_4 , T_3 , TSH, T_3RU و اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌های ضد تیروگلوبولین و ضد پراکسیداز تیروئیدی و برای بررسی

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 شیوه درمانی برای بهبود بسیاری از بیماری‌های مختلف بدخیم و خوش‌خیم خونی و غیر خونی به کار می‌رود.^۱ استفاده 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 مزمتی را در پی دارد.^۲ از جمله ارگان‌های متأثر سیستم عصبی هورمونی^v است.^۲

میزان و شدت بروز عوارض پس از پیوند بر سیستم نورواندوکرین، متأثر از رژیم آماده‌سازی قبل از پیوند است.^۲ رژیمهای آماده‌سازی برای پیوند شامل پرتوتابی تمام بدن اغلب به همراه شیمی درمانی یا شیمی درمانی به تنها یی است.^۲ مطالعات قبلی نشان داده است که اختلال در عملکرد غده تیروئید و غدد جنسی در بیماران در سنتین رشد به خصوص مبتلایان به تالاسمی مژادر^{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 غده پاراتیروئید و متابولیسم کلسیم در پیوند مغز استخوان، گزارشی منتشر نشده است. رژیم آماده‌سازی برای پیوند در بیماران مورد مطالعه، شیمی درمانی به تنها یی بود. پیوند مغز استخوان در این بیماران به دو روش اتولوگ و آلوژنیک، انجام گردید. بیشترین رژیم شیمی درمانی (بدون پرتوتابی

ii- Total body irradiation (TBI)

iii- Busolphan - cyclophosphamide (Bu-Cy)

iv- Oral glucose tolerance test (OGTT)

i- Neuroendocrine

جدول ۱- رژیم آماده سازی ۴۶ بیمار مطالعه شده

نوع بیماری	تعداد بیماران مبتلا			نوع پیوند	رژیم استفاده شده
	مرد	زن	آلوژنیک		شیمی درمانی
تالاسمی	۱۱	۷	۱۸	-	BU-Cy
لوكمی حاد لنفوپلاستیک (ALL)	۵	-	۳	۲	BU-Cy
لوكمی مزمن میلوئید (CML)	۴	۱	۵	-	BU-Cy
لوكمی 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 فانکوئی	۱	۱	۲	-	-
لنفوسارکوم	۱	-	۱	۱	-
چدیاک هیگاشی	۱	-	۱	-	-

BU = بوسلوفان، Cy = سیکلوفسقامید، AL = آلکران، Car = کاربوبلاستین، VP = وین پلاستین

یافته ها

۱- تیروئید

در بررسی محور تیروئید، هیچ کدام از بیماران قبل و با فواصل زمانی مشخص شده پس از پیوند، عالیم و نشانه های هیپو یا هیپرتیروئیدی نداشتند. در نتایج اندازه گیری های هورمونی محور تیروئید، اختلاف آماری معنی داری قبل و در زمان های ۳، ۶، ۱۲ و ۲۴ ماه پس از پیوند وجود نداشت.

۲- پاراتیروئید

در بررسی این محور، هیچ کدام از بیماران عالیم هیپو یا هیپرکلسیمی را نداشتند و در آزمایش های کلسیم، فسفر، آکالن فسفاتاز و PTH قبل و در فواصل ۳، ۶ و ۱۲ ماه پس از پیوند، نتایج آزمایش ها طبیعی بود و اختلاف آماری معنی داری وجود نداشت.

محور پاراتیروئید، آزمایش های کلسیم، فسفر، آکالن فسفاتاز و PTH در خواست شد. برای بررسی گنادها، بیماران زن از مرحله ۲B2P2 (بر اساس معیار تانر) و بالاتر و بیماران مرد از مرحله G2P2 (معیار تانر) و بالاتر و نیز بیمارانی که تا سن ۱۲ سالگی وارد بلوغ نشده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. سپس آزمایش های هورمونی LH، FSH (برای همه)، تستوسترون (برای مردان) و استرادیول و پروژسترون (برای زنان) و آنالیز مایع منی (برای مردان متاهل) انجام شد. مشخصات کیت های آزمایشگاهی مورد استفاده در جدول (۲) آمده است.

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

جهت آنالیز آماری اطلاعات به دست آمده در محور های تیروئید و پاراتیروئید از روش آنالیز واریانس برای اندازه گیری های متعددⁱ و در بررسی محور جنینی و متابولیسم گلوكز از آزمون غيرپارامتریک ویلکوکسونⁱⁱ استفاده شد. اختلاف آماری به میزان $p < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

i- Repeated measure Anova

ii- Wilcoxon's rank

جدول ۲- خصوصیات کیت‌های آزمایشگاهی مورد استفاده

ردیف	عنوان آزمایش	حدوده طبیعی	شرکت سازنده	کشور	واحد آزمون	اصول آزمایش
۱	T3	۸۰-۲۳۰	کاوشیار	ایران	ng/۱۰۰ mL	RIA
۲	T4	۴/۵-۱۲/۸	کاوشیار	ایران	µg/۱۰۰ mL	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)	کتر از ۱۰	Immunotech	جمهوری چک	ng/mL	RIA
۱۱	PRL	m: ۱/۲-۱۸ 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	گلوكز	۷۰-۱۱۰	پارس آزمون	ایران	mg/dL	رنگ سنجی

۳- غدد جنسی

۱۶- ۱۲ سال (میانگین سنی 14 ± 2 سال) که قبل از پیوند در مراحل G_1P_2 یا G_2P_2 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_{H}) در محدوده سنی ۱۵-۴۰ سال (میانگین سنی 25 ± 11 سال) بررسی شدند. در ۴ نفر از زنان هیپوگنادیسم اولیه (افزایش FSH و LH) ۲ 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

مردان: در ۱۱ مرد بالغ ($G_{\text{H}}P_{\text{H}}$), با محدوده سنی ۵۰ تا ۱۶ سال (میانگین سنی 32 ± 11 سال) قبل و در فواصل ۳، ۶، ۱۲، ۲۴ ماه پس از پیوند، LH، FSH، تستوسترون و پرولاکتین همگی در محدوده طبیعی بود و هیچ کدام از بیماران دچار هیپوگنادیسم اولیه یا ثانویه نشدند. در ۳ نفر از این بیماران 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 محدوده سنی

جدول ۳- 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*
۱۴۵±۶۵	۱۶۲±۵۵	۱۶۱±۸۳	۱۲۸/۵±۴۱	۱۴۸±۴۵	(ng/dL)T3
۷/۸±۲	۸±۲	۸±۲	۸±۱	۱۰±۱۲/۵	(μg/dL)T4
۲/۵±۲	۲/۵±۲	۲±۱	۲±۱/۵	۱/۵±۱	(μU/mL) TSH
۲۸±۳/۵	۲۸±۳	۲۷±۶	۲۸±۶	۲۸/۵±۵	(%)T3RU
-	۳۲±۱۵	۳۸±۱۹	۲۷±۲۰	-	(IU/mL)Antig-tg
-	۲۲±۲۱	۱۳±۱۰	۲۷±۱۴	-	(U/mL)Anti-TPO

† اختلاف آماری معنی‌داری در هیچ یک از فواصل مشاهده نشد

* ۴ نفر

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 محدوده سنی ۱/۹۵ (میانگین ۴/۸ سال) بودند. در جدول (۷) آمده است.

دختر ۱۴ ساله (B₅P₅) که قبل از پیوند عادت ماهانه منظم داشت تا ۲ سال پس از پیوند همچنان عادت ماهانه‌اش منظم بود و FSH, PRL, LH، استرادیول و پروژسترون طبیعی باقی ماند. در یک دختر ۱۱ ساله که قبل از پیوند (P₁B₁) FSH و LH پایین بود، در ۶ و ۱۲ ماه پس از پیوند افزایش LH6m=11.8, LH12m=22.5, FSH6m=53, گادوتروپین‌ها

جدول ۴- میانگین 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	
۱۰±۰/۵	۸±۳	۹±۳	۹/۳±۱		(mg/dL) Ca
۵±۰/۵	۶±۲	۵±۱	۵±۱		(mg/dL) P
۵۰.۲±۱۷۶	۵۶۴±۴۰.۲	۴۹۸±۵۴۱	۳۰.۹±۱۹۷		(mg/dL) Alkp
۲۷±۱۴	۵۲±۲۱	۵۶±۲۶	۲۵±۱۵		(pg/mL) PTH

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

جدول ۵- 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	
۱۲±۸	۳۹±۵۱	۱۵±۱۹/۵	۷±۳		(mIU/mL) LH
۱۵±۱۰	۴۲±۵۹	۱۷±۱۱	۹±۶		(mIU/mL) FSH
۱۶±۴	۱۰±۲	۵±۲	۱۰±۶		(ng/mL) PRL
۳±۱	۴±۱	۵±۲	۶±۲		(ng/mL) Testosterone

جدول ۶- میانگین سطح سرمی آزمون‌های گناد در مراحل بلوغ G2P2 یا G3P3

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

جدول ۷- میانگین سطح سرمی قندخون در آزمون تحمل گلوكز خوراکی در ۱۲ بیمار تالاسمیک

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

* اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد.

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 سنتردم بیماری غیر تیروئیدی^{۱۰} در ۴۴٪ و تیروتوكسیکوز گذرا در ۱۶٪ بیماران گزارش شده است. در این مطالعه بیماران تحت رژیم آماده‌سازی با پرتوتابی تمام بدن یا شیمی‌درمانی با بوسولفان سیکلوفسفامید قرار گرفتند ولی از نظر نوع رژیم آماده‌سازی تفکیک نشدن. همه بیماران تیروتوكسیک پس از مدتی چهار هیپوتیروئیدیسم شدند که نشانگر روند مطالعه که هیچ کدام قبل از پیوند 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 نشدن و احتمال دارد تغییرات گذرا مانند سنتردم یوتیروئید بیمار در این زمان ایجاد شده باشد.

همچنان که قبلًا 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^{۱۰} گزارش شده است.^{۱۳} این گروه بوسولفان را با دوز kg/۱۶ mg با دوز پیوند می‌دانند و سیکلوفسفامید را با دوز

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد در بیمارانی که با رژیم آماده‌سازی شیمی‌درمانی به تنها ی با دوز پایین سیکلوفسفامید ۱۲۰ mg/kg پیوند مغز استخوان شده‌اند، عملکرد تیروئید و پاراتیروئید و متابولیسم کلسیم تا ۲ سال پس از پیوند مختل نمی‌شود. همچنانی روند بلوغ در افراد ذکر 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 تخدمان و ایجاد هیپوگناندیسم اوپریه 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 میزان^{۱۰} و تیروتوكسیکوز 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

ii- Non-thyroidal illness syndrome (NTIS)

iii- Seattle

i- GVHD

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 - بجز یک مورد - قبل و پس از پیوند در بیماران آزوسپرمیک افزایش نیافت. این موضوع مؤید این مطلب است که جهت بررسی وضعیت اسپرماتوژن 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 اسپرماتوژن پس از پیوند مغز استخوان قابل برگشت است یا نه، نیاز به مطالعه طولانی‌تری است، چرا که احتمال بازگشت اسپرماتوژن با گذشت زمان بیشتر می‌شود. همچنین در این مطالعه کاهش تستوسترون سرم در ۳ و ۶ ماه پس از پیوند دیده نشد.

در مطالعه گریگ^{۱۵} و گروه سیاتل^{۱۳} بر خلاف شیوع بالای بهبود عملکرد غدد جنسی در مردان، در هیچ یک از زنان، عملکرد تخدمان به حالت طبیعی برنگشت. در واقع استفاده از دوزهای پایین‌تر سیکلوفسفامید همانند دوز بالاتر اثرات غیرقابل برگشتی بر تخدمان 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 شیمی درمانی 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 آنمی آپلاستیک که قبل از پیوند عادت ماهیانه منظم داشت تا ۲ سال پس از پیوند همچنان عادت ماهانه

۲۰۰ mg/kg به کار بردن، 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 محدوده ۱۴-۵۷ 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 (محدوده ۱۲-۵۶ سال) و متوسط پیگیری ۲ سال گزارش شده است.^{۱۴} در حال حاضر اکثرآ سیکلوفسفامید با دوز ۱۲۰ mg/kg^{۱۷} که به اصطلاح "Bu-CyLittle" گفته می‌شود - به کار می‌رود. گریگ^{۱۰} با این نوع رژیم، عملکرد تخدمان‌ها 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 اسپرماتوژن را مشاهده کردند. او خاطر نشان کرده است که GVHDⁱⁱ مزمن می‌تواند اثرات زیانبار بر تعداد اسپرم داشته باشد. بهبود عملکرد تخدمان در هیچ یک از زنان دیده نشد.^{۱۵}

اضافه کردن انفوژیون مداوم VP16 به رژیم Bu-Cy "Little" تأثیر منفی بر روی گثاد ندارد. با گذشت زمان احتمال بهبود اسپرماتوژن بیشتر می‌شود. گریگ^{۱۰} نشان داد که اندازه‌گیری FSH و LH معیار قابل اطمینانی برای اثبات Inhibin B وجود اسپرماتوژن یا تعداد اسپرم نیست، ولی رابطه خوبی با تعداد اسپرم دارد، گرچه نمی‌تواند وجه افتراق خوبی بین افراد آزوسپرمیک با غیر آزوسپرمیک باشد. ترکیب Inhibin B و FSH گرچه در یک مطالعه ارزش بیشتری دارد، در مطالعه گریگ حساسیت بیشتری برای وضعیت اسپرماتوژن نداشته است. گریگ توصیه می‌کند که بررسی مایع منی تنها روش مطمئن برای ارزیابی اسپرماتوژن است. Inhibin B هورمونی است که از سلول‌های سرتولی ترشح شده باعث سرکوب ترشح FSH می‌شود. سلول‌های لیدیگ نسبت به اپیتلیوم ژرمینال در مقابل شیمی درمانی کمتر حساس است. در مطالعه گریگ ۱۲٪ مردان تستوسترون کمتر از طبیعی داشتند و این افراد عالیم کاهش تستوسترون به خصوص کاهش میل جنسی و نعوظ را دارا بودند. در مطالعه وینگارد^{۱۳} که رژیم "Big Bu-Cy" در آن به کار برده شده است، تستوسترون پایین نهان در یک

i- Grigg

ii- Graft versus host disease (GVHD)

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 پیتید- C همزمان با گلوکز پلاسمای اندازه‌گیری شوند و شاید درجهاتی 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 نمونه 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.

منظم و LH و FSH طبیعی بود. عدم برگشت عملکرد طبیعی تخدمان پس از پیوند در اکثر بیماران اهمیت درمان و جایگزینی موقع 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 هیپوکلسیمی و هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه در هیچ یک از بیماران مشاهده

References

- Lazarus Hillard M. Allogenic and Autologous BMT. In: Michael B; Paul C (eds.) Current therapy in Hematology-oncology, Philadelphia, B. C Decker 1992; PP: 442-53.
- 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.
- Lowrey Gy. Growth and development of children. Chicago. Year Book Medical. 1986.
- 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.
- 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, Maraninch 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.
- 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.
- Legault L, Bonny Y. Endocrine complications of bone marrow transplantation in children. Pediatr Transplant. 1999; 3:60-
- 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
- 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.
- 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.
- 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 allogeneic marrow transplantation in post-menarcheal female patients. Bone Marrow Transplant. 1994; 13:511-7
- Lenarsky C, Weinberg K, Kohn DB. Bone marrow transplantation for children with acute lymphoblastic leukemia with busulfan and cyclophosphamide. Blood. 1991; 78: 239.
- 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.
- Wingard JR, Miller DF, Santos GW. Testicular function after busulfan (Bu) plus cyclophosphamide (Cy). J cell Biochem 1992; 16A: 215 (Abstr. D618).
- 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.
- Chatterjee R, Goldstone AH. Gonadal damage and effects on fertility in adult patients with haematological malignancy undergoing stem cell

- transplantation. Bone Marrow Transplant. 1996; 17:5-11.
17. Valimaki MJ, Kinnunen K, Volin L, Tahtela R, Loytyniemi 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, Kurrale 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, Ried HL, 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.