دوفصلنامه طب جنوب
مرکز پژوهش‌های سلامت خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکي و خدمات بهداشتي درماني بوشهر
سال هشتم، شماره ۲، صفحه ۱۳۳ – ۱۲۶ (اسفند ۱۳۸۴)

عملکرد محور جنسي بدنبال پيوند مغز استخوان با رژيم آماده‌سازي بوسولفان- سيکلوفسفامايد با دوز پايين

دکترمحسن خوش‌نيت نيکو*[۱]، دکتر بافر لاريجاني[۲]، دکتر عذرا طباطبايي ملاذي[۳]، دکتر اردشير قوام‌زاده[۴]

[۱] استاديار غدد درون ريز و متابوليسم، مرکز تحقيقات غدد درون‌ريز و متابوليسم، دانشگاه علوم پزشکي تهران
[۲] استاد غدد درون ريز و متابوليسم، مرکز تحقيقات غدد درون‌ريز و متابوليسم، دانشگاه علوم پزشکي تهران
[۳] پزشك عمومي، پژوهشگر، مرکز تحقيقات غدد درون‌ريز و متابوليسم، دانشگاه علوم پزشکي تهران
[۴] استاد بيماري‌هاي خون و سرطان، مرکز تحقيقات خون و پيوند مغز استخوان، دانشگاه علوم پزشکي تهران

چکيده

زمينه: پيوند مغز استخوان بدليل استفاده از داروهاي شيمي درماني و عوارض همراه آن بر عملکرد گنادها تأثير مي‌گذارد. اين مطالعه تغييرات محور گناد بدنبال پيوند مغز استخوان با رژيم بوسولفان- سيکلوفسفامايد با دوز پايين (۱۲۰ ميلي‌گرم بر کيلوگرم) را بررسي کرده است.

مواد و روش‌ها: در اين مطالعه آينده نگر، تعداد ۴۸ بيمار (۲۵ مرد بالغ و ۲۳ زن بالغ) از نظر کارکرد محور گناد بررسي شدند. اطلاعات از طريق پرسشنامه و معاينه فيزيکي، سنجش LH، FSH، استرادیول E2، پروژسترون، تستوسترون، پرولاکتين و آناليز مايع مني در قبل، ۶ و ۱۲ ماه بعد از پيوند بدست آمد.

يافته‌ها: از ۲۵ مرد بالغ در محدوده سني ۴۵-۱۲ سال (۹±۲۴/۵)، ۱۶ بيمار (۶۴ درصد) داراي محور گناد طبيعي در قبل از پيوند بودند که در ۶ بيمار (۳۷ درصد آنان) تا پايان مطالعه طبيعي ماند. در ۱۰ نفر باقيمانده (۶۳ درصد) محور گناد در ۶ ماه بعد از پيوند، مختل شد و تا انتهاي مطالعه ادامه داشت. در ۳۱ درصد اختلال اسپرماتوژنز، ۲۵ درصد کاهش تستوسترون و در ۱۲/۵ درصد در هر دو قسمت، اختلال يافت شد. از ۲۳ زن بالغ در محدوده سنّي ۴۳-۱۳/۷۵ سال (۱۰±۲۸)، ۲۰ نفر (۸۷ درصد) داراي محور گناد طبيعي در قبل از پيوند بودند که در ۲ نفر (۱۰ درصد) تا پايان مطالعه طبيعي ماند ولي ۱۸ نفر باقيمانده (۹۰ درصد) تا ۶ ماه بعد از پيوند، دچار هيپوگنادیسم اوليه شدند.

نتيجه‌گيري: اختلال کارکرد گناد (به خصوص در جنس مؤنث) پس از پيوند مغز استخوان شايع مي‌باشد؛ لذا توصيه مي‌شود حداقل هر ۶ ماه تا ۲ سال اول بعد از پيوند و سپس سالي يکبار، محور گناد بررسي شود.

واژگان کليدي: پيوند مغز استخوان، شيمي درماني، گناد، تخمدان‌ها، اسپرماتوژنز
دريافت مقاله: ۸۴/۴/۲ - پذيرش مقاله: ۸۴/۱۲/۲۰

* تهران، خيابان کارگر شمالي، بيمارستان دکتر شريعتي، طبقه پنجم، مرکز تحقيقات غدد درون ريز و متابوليسم،
دانشگاه علوم پزشکي و خدمات بهداشتي درماني تهران
Email: emrc@sina.ac.ir

مقدمه

در سال‌هاي اخير، پيوند اتو و آلوژنيك مغز استخوان منجر به بهبودي بسياري از بيماري‌هاي بدخيم خوني و غير خوني و در نتيجه افزايش طول عمر بسياري از اين بيماران گرديده است (۱ و ۲). بهبودي از اين بيماري‌ها همراه با برخي عوارض جانبي زودرس و تأخيري مي‌باشد كه از آن جمله آسيب به گنادها است. از عوامل شناخته شده و دخيل در آسيب به گناد و نيز بر روند بهبودي پس از آسيب بدنبال پيوند مي‌توان به موارد زير اشاره نمود (۱، ۹-۳). رژيم آماده سازي با استفاده از عوامل آلكيله (نظير سيكلوفسفامايد) تابش اشعه به كّل بدن (TBI)، سن بيمار در زمان پيوند، جنس بيمار، مرحله بيماري زمينه‌اي در زمان پيوند، وضعيت بلوغ، بيماري اوليه، نوع پيوند دريافتي، سابقه دريافت شيمي درماني قبل پيوند مغز استخوان و بروز Graft Versus Host Disease بعد از پيوند.

رژيم آماده‌سازي براي پيوند در بيماران مورد مطالعة ما، شيمي درماني به تنهايي مي‌باشد. پيوند مغز استخوان در اين بيماران به دو روش اتولوگ و آلوژنيك انجام شده و رژيم شيمي درماني مورد استفاده (بدون TBI) در بيماران با پيوند آلوژنيك، بوسولفان- سيكلوفسفامايد با دوز پايين (Little BU-CY) به ميزان ۱۲۰ ميلي‌گرم بر كيلوگرم سيكلوفسفامايد و ۱۶ ميلي‌گرم بر كيلوگرم بوسولفان مي‌باشد (۱۰ و ۱۱).

ما در مطالعة خود، تأثير رژيم آماده‌سازي Little BU-CY بر وضعيت گناد بيماران تحت پيوند مغز استخوان را به مدت يك‌سال پس از پيوند بررسي نموديم.

مواد و روش كار

اين مطالعه به روش آينده نگر بر روی ۴۸ بيمار كه بدليل ابتلا به بيماري‌هاي بدخيم خوني و غير خوني، پيوند مغز استخوان شده بودند، انجام گرفت. از ۴۸ بيمار فوق، ۲۵ بيمار مرد بالغ و ۲۴ بيمار زن بالغ بودند. تعداد بيماران به تفكيك نوع بيماري و رژيم شيمي درماني مورد استفاده جهت آماده سازي براي پيوند در جدول شماره ۱ آمده است.

جدول ۱- رژيم آماده‌سازي شيمي درماني در ۴۸ مورد پيوند مغز استخوان

نوع بيماري	تعداد بيماران مبتلا	نوع پيوند		رژيم شيمي درماني استفاده شده
		آلوژنيك	اتولوگ	
CML	۱۳	۱۳	----	BU-CY
AML	۱۳	۱۲	۱	BU-CY
A LL	۷	۷	----	BU-CY
AA	۸	۸	----	CY
MM	۴	----	۴	CY+VP 16+AL
سرطان پستان	۱	----	۱	Car+ CY+ VP 16
MDS	۱	۱	----	BU-CY
هوچكين	۱	----	۱	CEAM

علايم اختصاري: AML (لوسمي ميلوئيدي حاد)، CML (لوسمي ميلوئيدي مزمن)، ALL (لوسمي لنفوستيك حاد)، AA (آنمي آپلاستيك)، MM (مولتيپل ميلوما)، MDS (سندرم ميلوديسپلاستيك)، BU (بوسولفان)، CY (سيكلوفسفامايد)، AL (آلگران)، Car (كاربوپلاتين)، C (سيتوزين)، E (اتوپساید)، A (آرابينوزيد)، M (ملفالان).

اطلاعـات از طريـق پرسـشنامه و معاينـه فيزيکـي (توسـط پزشـك همجـنس)، سـنجش LH، FSH، استرادیول، پروژسترون، تستوسترون و آنالیز مـایع مني در زمان‌هاي قبل از پيوند، ۶ و ۱۲ ماه بعـد از پيوند بدست آمد.

رضايت شفاهي از همة بيماران جهت انجام مطالعه گرفتـه شـد. ايـن پـژوهش توسـط كميتـه اخـلاق پزشكي معاونت پژوهشي وزارت بهداشت، درمـان و آموزش پزشكي تأييد شد.

جهـت آنـاليز آمـاري اطلاعـات بدسـت آمـده در بررسـي محـور گنـاد از آزمـون تـي تـست زوج (Paired T-Test) استفاده شد. اختلاف آماري بـه ميزان $P\leq ۰/۰۵$ به عنـوان معنـي‌دار در نظـر گرفتـه شد.

يافته‌ها

در بررسي محور جنسي در دو قسمت بيماران مـرد و بيماران زن يافته‌هاي زير بدست آمد:

الف- محور جنسي مردان:

۲۵ مرد بـالغ در محـدودة سـني ۴۵-۱۲ سـال (ميـانگين ± انحراف معيار استاندارد: ۹ ± ۲۴/۵) بودنـد. ميـانگين سـطح سرمي آزمايشات محور جنسي مردان در جـدول شـماره ۲ نشان داده شده اسـت. تعـداد ۱۶ بيمـار (۶۴ درصـد) داراي محور گناد طبيعي در قبل از پيـوند بودند كه در ۶ بيمار (۳۷ درصد) تا پايان مطالـعه طبيـعي ماند. در ۱۰ نفـر باقيـمانده (۶۳ درصد) محور گناد در ۶ ماه بعد پيـوند، مختـل شـد و تا انتـهاي مطالعه ادامه داشت. در ۳۱ درصد مـوارد اخـتلال اسپرماتوژنز، در ۲۵ درصد كـاهش تـستوسترون و در ۱۲/۵ درصد اختلال در هر دو قسمت بود.

جدول ۲- سطح سرمي هرمون‌های محور جنسي در مردان بالغ در زمان‌های مختلف پيوند مغز استخوان

	قبل از پيوند	۶ ماه بعد پيوند	يكسال بعد پيوند	P value قبل با ۶ ماه	P value قبل بايكسال
LH (mIU/ml)	۴ ± ۳	۶ ± ۳	۷ ± ۴	۰/۰۰۱*	۰/۰۲۸*
FSH (mIU/ml)	۶ ± ۷	۱۳ ± ۸	۱۳ ± ۸	۰/۰۰۰*	۰/۰۱۴*
پرولاكتين (ng/ml)	۱۰ ± ۶	۱۲ ± ۷	۱۳ ± ۵	۰/۰۵۸	۰/۰۰۲*
تستوسترون (ng/ml)	۵ ± ۲	۵ ± ۲	۴ ± ۲	۰/۹۸۵	۰/۱۱۷

* $P<۰/۰۵$

آناليز مايع مني نشان داد كه آزواسپرمي تـا يـك‌سـال پس از پيوند باقي ماند. از اين بيمـاران، فقـط در يـك مورد پس از پيوند، عليرغم تـداوم آزواسـپرمي، FSH پس از پيونـد افـزايش يافتـه بـود. يـک بيمـار پيونـد اتولوگ و بقيه پيونـد آلوژنيـك شـدند. تعـداد ۹ نفـر GVHD پيدا كردند كه در اين ۹ نفر (۳۶ درصد كـل بيمـاران) ۱۱ درصـد كـاهش ميـل جنـسي و اخـتلال نغوظ، ۱۱ درصد نيز اخـتلال تـوأم در اسـپرماتوژنز و كاهش سطح تستوسترون داشـتند. در مـابقي بيمـاران (۶۴ درصد كل) كه GVHD پيدا نـشد، كـاهش ميـل جنسي و اختلال نغوظ هم نبود. در اين عده از بيماران در ۳۱ درصد مـوارد اسـپرماتوژنز مختـل، ۲۵ درصـد كاهش تستوسترون و در ۱۲/۵ درصد اخـتلال در هـر دو قسمت بود.

ب- محور جنسي زنان:

۲۳ زن مورد مطالعه، بالغ و در محدودة سني ۴۳-۱۳/۷۵ سال (۱۰ ± ۲۸ميانگين ± انحـراف معيـار اسـتاندارد) بودند. ميانگين سطح سرمي آزمايشات محـور جنـسي زنان در جدول شماره ۳ نشان داده شده اسـت. از ۲۰ نفر (۸۷ درصد) داراي محور گنـاد طبيعـي در قبـل از

پیوند، تنها دو نفر (۱۰ درصد) تا پایان مطالعه طبیعي ماندند، ولي ۱۸ نفر باقیمانده (۹۰ درصد) تا ۶ ماه بعد از پیوند دچار هیپوگنادیسم اولیه شده بودند و تا انتهاي مطالعه نیز تنها همان دو نفر طبیعي ماندند. ۹۰ درصد بیماران تا ۱۲ ماه بعد پیوند، هیپوگنادیسم اولیه داشتند. ۷ بیمار پیوند اتولوگ و ۱۶ نفر پیوند آلوژنیك دریافت نمودند. ۱۱ نفر GVHD پیدا کردند که در این ۱۱ بیمار(۴۸ درصد کل)، ۷۳ درصد آمنوره ثانویه، ۱۸ درصد اولیگومنوره و۶۴ درصد گرگرفتگي داشتند. در مابقي بیماران (۵۲ درصد کل) که GVHD پیدا نکردند، ۸۳ درصد آمنوره ثانویه، ۸ درصد اولیگومنوره و ۵۰ درصد گرگرفتگي داشتند.

جدول ۳- سطح سرمي هورمون‌های محور جنسي در زنان بالغ در زمان‌های مختلف پیوند مغز استخوان

	قبل از پیوند	۶ ماه بعد پیوند	یکسال بعد پیوند	P value قبل با ۶ ماه	P value قبل با یکسال
LH (mIU/ml)	۱۱ ± ۱۸	۶۷ ± ۴۱	۶۰ ± ۳۸	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۲*
FSH (mIU/ml)	۱۱ ± ۲۴	۷۸ ± ۴۱	۷۴ ± ۵۴	۰/۰۰۰*	۰/۰۰۱*
پرولاکتین (ng/ml)	۲۰ ± ۴۶	۱۳ ± ۱۷	۳۰ ± ۱۴	۰/۳۶۶	۰/۸۳۰
پروژسترون (ng/ml)	۲ ± ۴	۰/۴ ± ۰/۲	۰/۴ ± ۰/۳	۰/۱۳۰	۰/۲۵۰
استرادیول (pg/ml)	۱۰۱ ± ۷۷	۲۰ ± ۱۹	۵۵ ± ۵۹	*۰/۰۰۲	۰/۰۷۹

* P<۰/۰۵

بحث

از بین بیماران مورد مطالعه ما که داراي محور گناد طبیعي در قبل از پیوند بودند، ۶۳ درصد (بیش از دو سوم مردان) دچار کاهش کارکرد محور جنسي شدند که در اکثریت این افراد، به صورت اختلال در اسپرماتوژنز بود. در صورتي که در زنان، بیش از ۹۰ درصد آنان اختلال و کاهش عملکرد تخمدان از خود نشان دادند. نارسایي زودرس تخمدان (Premature Ovarian Failure) یافتة شایعي است که در درازمدت پس از شیمي درماني (۱۸-۱۲) دیده مي‌شود. آسیب سلولي در بافت‌هاي با سرعت تقسیم بالا، نظیر مغز استخوان، تیموس و لوله معدي-روده‌اي، قابل برگشت (۱۷ و ۱۹) ولي در تخمدان که محدودیت سلول‌هاي زرم سل وجود دارد، پیشرونده و غیر قابل برگشت مي‌باشد (۱۷-۱۲).

گزارش‌هاي متفاوتي در مورد میزان بروز POF در محدوده صفر تا صددرصد بسته به رژیم شیمي درماني متفاوت ارائه شده است. در اغلب اطلاعات بدست آمده، آسیب گناد ۱۲ ماه بعد از آغاز درمان بود (۲۰). یافته‌هاي نارسایي تخمدان در این زنان به صورت آمنوره، سطوح بالاي گناد و تروپین‌هاي سرم و یافته‌هاي بافت‌شناسي مشابه یافته‌هاي بافت‌شناسي مشاهده شده بعد از اشعه درماني، کاهش تعداد تخمك‌ها و فولیکول‌هاي پري موردیال همراه با فیبري شدن استروما مي‌باشد.

همچنان که قبلاً ذکر شد بیشترین رژیم شیمي درماني جهت آماده سازي قبل از پیوند در این مطالعه، BU/CY بود.

عوامل آلکیله، شایع‌ترین عامل شیمي درماني هستند که همراه با آسیب به گناد مي‌باشند (۱۴، ۲۴-۲۰). مطالعات انساني نشان داده که افزایش دوز سیکلوفسفاماید سبب تخریب پیشرونده اووسیت و فولیکول‌ها (۱۲، ۲۰ و ۲۵) مي‌شود. عوامل آلکیله سبب اختلال طولاني و نه مداوم، در کارکرد بیضه‌ها نیز مي‌شوند. اثر سمي سیکلوفسفاماید بر گناد، به هنگام ترکیب با بوسولفان بیشتر مي‌شود (۳).

اثرات رژیم ترکیبي BU/CY بادوز ۲۰۰ میلي‌گرم بر کیلوگرم بوسولفان و ۱۶ میلي‌گرم بر کیلوگرم

سیکلوفسفامايد، در مطالعه ساندرز و همکاران گزارش شده است (۶). در اين مطالعه تنها در يکي از ۷۳ بيمار زن مورد مطالعه، عملکرد محود جنسي پس از پيوند مغز استخوان (Bone Marrow Transplantation) برگشت نمود، البته متوسط سن اين زنان ۳۸ سال با محدوده سنّي ۵۷-۱۴ سال و متوسط پيگيري دو سال بود. در مطالعة وينگارد (۲۶)، بهبود وضعيت بيضه‌ها (که به صورت LH، FSH و تستوسترون طبيعي همراه با شواهد توليد اسپرم است) در ۸ نفر از ۴۶ بيمار (۱۷ درصد) در پيگيري دو ساله گزارش شد.

بهبودي کارکرد گناد بدنبال پيوند مغز استخوان در يکسري از بيماري‌ها و تحت شرايط خاصي گزارش گرديده است. با رژيم آماده سازي شيمي درماني سيکلوفسفامايد به تنهايي که براي بيماران مبتلا به فرم شديد آنمي آپلاستيك استفاده شده بود، اين بهبودي گزارش گرديده است.

از ساير عوامل دخيل، سن، جنس، وضعيت بلوغ، بيماري زمينه‌اي، نوع پيوند وسابقه شيمي درماني مي‌باشند که هم بر ميزان آسيب به گناد، هم بر ميزان و احتمال بهبودي پس از آسيب تأثير مي‌گذارند (۳).

تأثير سن در ميزان بهبودي پس از آسيب گناد در مردان به نسبت زنان از اهميت کمتري برخوردار است (۲۷ و ۲۸). بهبودي وضعيت زايايي مردان پس از پيوند مغز استخوان در افرادي که در دهة سوم و چهارم زندگي خود پيوند شده‌اند، گزارش گرديده است (۲۲، ۲۹ و ۳۰). در زنان برگشت پذيري نارسايي تخمدان با سن بيمار و دوز کلّي سيکلوفسفامايد دريافتي ارتباط دارد (۳۱ و ۱۹). در مطالعه شايمر ميزان بهبودي در زنان کمتر از ۲۵ سال سن در زمان پيوند اتولوگ، ۷۹ درصد بود (۳۲). البته شايمر در مطالعه خود که با حداقل ۴۸ ماه پيگيري همراه بود، براي اکثر بيماران درمان جايگزيني با هورمون را آغاز کرده بود. در مطالعه ساندرز و اسپينلي نيز ۸۰ درصد زناني که بهبودي کارکرد تخمدان بعد پيوند آلوژنيك داشتند، سن زمان پيوند کمتر از ۲۵ سال داشتند (۲۷ و ۳۳).

نوع پيوند نيز بر ميزان بهبودي کارکرد تخمدان مؤثر مي‌باشد، بطوري که در مطالعة شايمر ۲۹ درصد بيماران بعد از پيوند اتولوگ در مقايسه با ۲۹-۱۴ درصد بيماران بعد از پيوند آلوژنيك (۱۱، ۲۷ و ۳۴) بهبودي کارکرد تخمدان داشتند.

هيچکدام از زنان مورد مطالعة ما، بهبودي کارکرد تخمدان بعد از پيوند اتو يا آلوژنيك نداشتند. دو بيماري که قبل و بعد از پيوند محور گناد طبيعي داشتند، هر دو پيوند اتولوگ شده و در سنين ۴۰ سال و ۲۳ سال قرار داشتند.

از آنجايي که با افزايش سن در زنان، اووسيت‌هاي بيشتري از بين مي‌روند (۳۵ و ۳۶) اين امر مؤيد اين مطلب است که زنان مسن‌تر کمتر تمايل به بهبودي کارکرد تخمدان بعد از شيمي درماني يا اشعه و به دليل کاهش ذخايرشان (۳۵ و ۳۷) دارند. ناگفته نماند که در مطالعة شايمر ميزان افراد يائسه شده در حين مطالعه ۴۴ درصد بود و اين بيش از ميزان گزارش شده در پيوند آلوژنيك (۵-۳%) مي‌باشد (۱۱ و ۲۷). علّت اين امر تا حدي به دليل آن است که افرادي که تحت پيوند اتو BMT قرار مي‌گيرند، مسن‌تر از آلو BMT شده‌ها مي‌باشند. در بيماران ما ۸ نفر پيوند اتولوگ دريافت نمودند که يك نفر از مردان (۴ درصد) و ۴ نفر از زنان (۱۷/۵ درصد) اختلال کارکرد گناد بعد از پيوند در مدت يك‌سال پيگيري داشتند (مجموعاً ۱۰/۵ درصد کل بيماران).

از عوامل دخيل ديگر، بروز GVHD مزمن مي‌باشد که حتي در عدم حضور TBI (۳۸)، منجر به کاهش تعداد شمارش اسپرم در مرداني که رژيم BU/CY دريافت نموده و مدت طولاني زنده مانده‌اند، شده است (۳۹).

گريك (۳۹) در رژيم شيمي درماني با دوز ۱۲۰ ميلي‌گرم بر کيلوگرم سيکلوفسفامايد، عملکرد

تخمدان‌ها را در ۱۹ زن و عملکرد بیضه‌ها را در ۴۷ مرد به مدت ۵-۲ سال پس از پیوند مغز استخوان بررسي نمود. در اين مطالعه ۸۴ درصد بيماران مرد، درجاتي از بهبودي اسپرماتوژنز را نشان دادند ولي بهبودي عملكرد تخمدان در هيچيك از زنان ديده نشد. بنظر وي GVHD مزمن اثرات زيانباري بر تعداد اسپرم دارد. در مطالعة ما نيز مردان (۳۰ درصد)، درجاتي از بهبودي اسپرماتوژنز را نشان دادند ولي بهبودي عملكرد تخمدان در هيچيك از زنان ديده نشد.

گريك (۳۹) نشان داد كه اندازه‌گيري LH و FSH معيار قابل اطميناني براي اثبات وجود اسپرماتوژنز يا تعداد اسپرم نيست ولي Inhibin B رابطه خوبي با تعداد اسپرم دارد، گرچه نمي‌تواند وجه افتراق خوبي بين افراد آزواسپرميك با غير آزواسپرميك باشد. گريك توصيه مي‌كند كه بررسي مايع مني تنها روش مطمئن براي ارزيابي اسپرماتوژنز است. در مطالعة گريك ۱۲ درصد بيماران تستوسترون كمتر از حد طبيعي داشتند و نيز علائم كاهش تستوسترون بخصوص كاهش ميل جنسي و نعوظ را داشتند. كاهش ميل جنسي و يا اختلال در نعوظ در تقريباً ۲۵ درصد بيماران مرد گزارش شده (۴۳-۴۰) و در مطالعة ما ۱۱ درصد بود. كاترجي كاهش عملكرد سلول‌هاي ليديگ را پس از پيوند مغز استخوان گزارش نموده و خاطر نشان كرده است كه در مردان مسن‌تر از ۴۵ سال، احتمال كاهش تستوسترون بيشتر است (۳).

در بيماران ما FSH در تمامي موارد به جز يك مورد قبل و پس از پيوند در بيماران آزواسپرميك افزايش نيافت. اين موضوع مؤيد اين مطلب است كه جهت بررسي وضعيت اسپرماتوژنز بر خلاف نظر كروزر (۱۶) و كلارك (۴۴) نمي‌توان بر اندازه‌گيري FSH تكيه نمود و لازم است آزمايش مايع مني انجام شود. جهت پاسخ به اين سؤال كه آيا اسپرماتوژنز پس از پيوند مغز استخوان قابل برگشت است يا نه؟ نياز به مطالعة طولاني‌تر و با حجم نمونه بيشتري است. براساس گزارشات مختلف فاصله زمان پيوند تا بهبودي كاركرد گناد در مرداني كه TBI دريافت ننموده‌اند ۱۵ و ۱۹ ماه بعد از پيوند (۴۵ و ۴۶) بوده، در صورتي كه مدت مطالعه ما ۱۲ ماه بيشتر نبود.

با توجه به مطالعات فوق و گزارشات متعددي كه در مورد بروز آسيب گناد پس از شيمي درماني، بخصوص در بيماران زن پيوند شده مغز استخوان وجود دارد، اقدامات متعددي جهت حفظ و نگهداري خاصيت باروري زنان جوان تحت شيمي درماني شده است (۴۷ و ۴۸). از جمله اين اقدامات تجويز GnRH-a به موازات سيكلوفسفامايد (۴۷) است كه به طور بارزي سبب كاهش ميزان تخريب روزانه فوليكول‌ها و تعداد كلي فوليكول‌هاي از دست رفته طي درمان شيمي درماني در مقايسه با سيكلوفسفامايد به تنهايي مي‌شود. اين اقدام در زنان مؤثرتر از مردان است. توصيه ديگر تشكيل بانك اووسيت (۴۸) جهت حفظ صفت زايش زنان جوانتر و يا دختران قبل از آغاز درمان سرطان مي‌باشد.

تشكر و قدرداني:

نويسندگان مقاله از زحمات پزشكان محترم خانم بندريان و آقايان اديبي و خليلي فر و نيز پرسنل محترم بخش‌هاي پيوند مغز استخوان بيمارستان شريعتي كه در اجراي طرح نهايت همكاري را مبذول داشتند، سپاسگزاري مي‌نمايند.

References:

1. Shalet SM, Didi M, Oglivy – Stuart AL, et al. Growth and endocrine function after bone Marrow transplantation. Clinical Endocrinology 1995; 42: 333 – 9.

2. Kolb HJ, Socie G, Duell T, et al. Malignant neoplasm in long – term survivors of bone marrow Transplantation. Ann Intern Med 1999; 131: 738 – 44.

3. Chatterjee R, Goldstone AH. Gonadal damage and effects on fertility in adult patients with Hematological malignancy undergoing stem cell transplantatoion. Bone Marrow Transplant 1996; 17: 5-11.
4. Schubert MA, Sullivan KM, Schubert MM, et al. Gynecological abnormalities following Allogenic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1990; 5: 425-30.
5. Couto-Silva AC, Trivin C, Thibaud E, et al. Factors affecting gonadal function after bone Marrow transplantation during childhood. Bone Marrow Transplant 2001; 28: 67-75.
6. Sanders JE, Buckner CD, Amos D, et al. Pregnancies following high dose cyclophos – phamide With or without high – dose busulfan or total – body irradiation and bone marrow transplantion. Blood 1996; 87: 3045-52.
7. Afify A, Shaw PJ, Calvano – Harding A, et al. Growth and endocrine function in children With acute myeloid leukemia after bone marrow transplantation using busulfan / Cyclophosphamide. Bone Marrow Transplant 2000; 25: 1087-92.
8. Sklar CH, Boulad F, Small T, et al. Endocrine complications of pediatric stem cell Transplantation. Front Biosci 2001; 6: 17 – 22.
9. Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, et al. Chronic graft – versus – hast – disease and other late Complications of bone marrow transplantation. Semin Hematol 1991; 28: 250-9.
10. Wingard JR, Plotnick LP, Freemer CH, et al. Growth in children after bone marrow Transplantation: busulfan plus cyclophosphamide versus cyclophosphamide plus total body Irradiation. Blood 1992; 79 Suppl 4: 1068-73.
11. Chatterjee R, Mills W, Katz M. 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 postmenarcheal female patients. Bone Marrow Transplant 1994; 13: 511-7.
12. Blumenfeld Z, Avivi I, Ritter M, et al. Preservation of fertility and ovarian function and Minimizing chemotherapy-induced gonadotoxicity in young women. J Soc Gynecol Invest 1999; 6: 229-39.
13. Chapman RM, Sutcliffe SB, Maipas JS. Cytotoxic induced ovarian failure in women with Hodgkin's disease. I: Hormonal function. J AM Med Assoc 1979; 242: 1877-81.
14. Chapman RM. Effect of cytotoxic therapy on sexuality and gonadal function. Semin Oncol 1982; 9: 84-93.
15. Devita VT. Jr, Simon RM, Hubbard SM, et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with Chemotherapy. Ann Intern Med 1998; 92: 587-95.
16. Kreuser ED, Xirus N, Hetzel WD, et al. Reproductive and endocrine gonadal capacity in Patients treated with copp chemo therapy of Hodgkin's disease. J Cancer Ros Clin Oncol 1987; 113: 260-6.
17. Oktay K, Kan MT, Rosenwaks Z. Recent progress in oocyte and ovarian tissue Cryopreservation and transplantation. Curr Opin Obstet Gyncol 200l; 13: 263 – 8.
18. Rivkees SA, Crawford JD. The relationship of gonadal damage. J Am Med Assoc 1988; 259: 2123-5.
19. Ataya K, Rao LV, Laurence E, et al. Luteinizing hormone – releasing hormone agonist Inhibits cyclophosohamide. Biol Reprod 1995; 52: 365-72.
20. Averette HE, Boyce GM, Girl MA. Effects of cancer chemotherapy on gonadal function and Reproductive capacity. 1990; 40: 199-209.
21. Gradishar WJ, Schilsky RL. Ovarian function following radiation and chemotherapy for Cancer. Semin Oncol 1989; 16: 425-36.
22. Morgenfeld MC, Goldberg V, Parisier H, et al. Ovarian Lesions due to cytostatic agents during The treatment of Hodgkin's disease. Surg Gynecol Obstet 1972; 134: 826-8.
23. Schilsky RL, Lewis BJ, Sherins RJ, et al. Gonadal dysfunction in patients receiving Chemotherapy for cancer. Ann Intern Med 1980; 93: 109-14.
24. Warne GL, Fairley KF, Hobbs JB, et al. Cyclophosphamide-induced ovarian failure. New Engl J Med 1973; 289: 1159-62.
25. Blumenfeld Z, Haim N. Prevention of gonadal damage during cytotoxic therapy. Ann Med 1997; 29: 199-206.
26. Wingard JR, Miller DF, Santos GW. Testicular function after busulfan (BU) plus Cyclophosphamide. J Cell Biochem 1992; 16 A: 215, Abstr D 618.
27. Sanders JE, Buckner CD, Amos D, et al. Ovarian function following marrow transplantation for Aplastic anemia or leukemia. Clin Oncol 1988; 6: 813-7.
28. Hinterberger-Fischer M, Kier P, Kalhs P, et al. fertility, pregnancies and offspring Complications after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1991; 7: 5-9.
29. Jacob A, Goodman A, Holmes J. Fertility after bone marrow transplantation following Conditioning with cyclophosphamide and total body irradiation. Bone Marrow Transplant 1995; 15: 483-5.
30. UIdall PR, Kerr DNS, Tacchi D. Sterility and cyclophosphamide. Lancet 1972; 1: 693-4.

31. Sanders JE, Buckner CD, Leonard JM, et al. Late effects on gonadal function of Cyclophosphamide, total body irradiation, and marrow transplantation. Transplantation 1983; 36: 252-5.
32. Schimmer AD, Quatermain M, Imrie K, et al. Ovarian function after autologous bone marrow Transplantation. J Clin Oncol 1998; 16: 2359-63.
33. Spinelli S, Chiodi S, Bacigalupo A, et al. ovarian recovery after total – body irradiation and Allogeneic bone marrow transplantation: Long – term follow – up of 79 females. Bone Marrow Transplant 1994; 14: 373-80.
34. Cohen A, Van – Lint MT, Lavagetto A. Pubertal development and fertility in children after Bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1991; suppl 8: 16-20.
35. Wallace WH, Shalet SM, Hendry JH. Ovarian Failure following abdominal irradiation in Childhood radiosensitivity of the human oocyte. Br J Radiol 1989; 62: 995-8.
36. Baker T. Radiosensitivity of mammalian oocytes with particular reference to the human Female. Am J Obstet Gynecol 1971; 110: 746-61.
37. Damewood MD, Grochow LB. Fertility after chemotherapy / radiation. Fertil Steril 1989; 45: 443-9.
38. Tauchmonova L, Selleri C, De Rosa G, et al. High prevalence of endocrine dysfunction in long – Term survivors after allogeneic bone marrow transplantation for hematological diseases. Cancer 2002; 95: 1076-84.
39. Grigg AP, MC Lach Lan R, Zaga J, et al. Reproductive status in long – term bone marrow Transplant survivors receiving busulfan – cyclophosphamide (120 mg/kg). Bone Marrow Transplant 2000; 26: 1089-95.
40. Heimpel H, Arnold R, Hetzel D, et al. Gonadal function after bone marrow transplantation in Adult male and female patients. Bone Marrow Transplant 1991; 8 suppl 1: 21-4.
41. Mertens AC, Ramsay NKC, Kouris S, et al. Patterns of gonadal dysfunction following bone Marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1998; 22: 345-50.
42. Wingard JR, Curbow B, Baker F, et al. Sexual satisfaction in survivors of bone marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant 1992; 9: 185-90.
43. Syrjala KL, Roth-Roemer SL, Abrams JR. Prevalence and predictors of sexual dysfunction in long – term survivors of marrow transplantation. J Clin Oncol 1998; 16: 3148-57.
44. Clark ST, Radford JA, Crowther D, et al.Gonadal function following chemotherapy for Hodgkin's disease: a comparative study of MVPP and a seven-drug regimen. J Clin Oncol 1995; 13: 134-9.
45. Sanders JE and the Seattle Marrow Transplant Team. The impact of marrow transplant Preparative regimens on subsequent growth and development. Semin Haematol 1991; 28: 24-9.
46. Brice P, Pautier P, Marolleau JP.Pregnancy after autologous stem cell transplantation for Malignant lymphomas. Proceedings of the 20th Meeting of the EBMT. Bone Marrow Transplant 1994; 460A.
47. Ataya KM, Mckanna JA, Weintraub AM, et al. Prevention of chemotherapy – induced ovarian Follicular loss in rats. Cancer Res 1985; 45: 3651-6.
48. Blumenfeld Z. Preservation of fertility and ovarian function and minimalization of Chemotherapy associated gonadotoxicity and premature ovarian failure: the role of inhibin – A and B – as markers. Mol Cell Endocrinol 2002, 187: 93-105.