

تغییرات تراکم استخوان بعد از پیوند مغز استخوان در ۶۳ بیمار مبتلا به لوسمی و لنفوم

چکیده

زمینه و هدف: پیوند مغز استخوان (BMT) درمان بسیاری از بیماریهای بدخیم و غیربدخیم است و عوارض دراز مدت آن مثل استئوپوروز باید در نظر گرفته شود. هدف از این مطالعه بررسی کاهش تراکم استخوان بعد از BMT در بیماران مبتلا به لوسمی یا لنفوم است. **روش بررسی:** در این مطالعه همگروهی آینده‌نگر، ۶۳ بیمار که به دلیل لوسمی حاد و مزمن و لنفوم تحت پیوند مغز استخوان قرار می‌گرفتند وارد مطالعه و در پایان تعداد ۲۸ نفر بررسی شدند. چگالی معدنی استخوان (BMD) قبل از پیوند، شش و ۱۲ ماه پس از آن اندازه‌گیری شد. استئوکلسین و آلکالین فسفاتاز و تلویپتید C- ترینال کلارژن نوع I و غلظت سرمی کلسیم، فسفر، ویتامین D، PTH و هورمونهای جنسی نیز به همین ترتیب بررسی شدند. **یافته‌ها:** BMD در گردن فمور از $0/13 \pm 1/01$ گرم بر سانتی‌متر مربع در زمان پیوند به $0/13 \pm 0/96$ گرم بر سانتی‌متر مربع در ماه ششم رسید که با $P < 0/001$ افت معنی‌دار داشت. سطح آلکالین فسفاتاز در ماه دوازدهم به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ($P = 0/007$). در خصوص استئوکلسین، اختلاف مشاهده شده در دوره‌های زمانی مختلف از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P = 0/15$). نوسانات افزایشی متوسط ICTP معنی‌دار شده است ($P = 0/04$). سطح کلسیم در ماه ششم و سطح فسفر در ماه دوازدهم با $P = 0/002$ و $P = 0/04$ افزایش معنی‌دار داشت. سطح ویتامین D و پاراتورمون از ماه ششم تا ماه دوازدهم با $P = 0/04$ و $P = 0/01$ به‌طور معنی‌داری کاهش داشت. کاهش استروژن در خانم‌ها در ماه ششم از نظر آماری معنی‌دار بود ($P = 0/01$) و در سایر شرایط، نوسانات آن از نظر آماری معنی‌دار نبود. به‌طور کلی تغییرات تستوسترون نیز در مردان از نظر آماری معنی‌دار نبود. **نتیجه‌گیری:** خطر تحلیل استخوان در هر دو نوع پیوند اتولوگ و آلوژن در ناحیه گردن استخوان ران بیشتر از مهره‌های کمری است و این امر، در شش ماه نخست پس از پیوند رخ می‌دهد. راهکارهای پیشگیری و درمان باید مورد توجه قرار گیرند.

کلمات کلیدی: استئوپوروز، پیوند مغز استخوان، لوسمی، لنفوم.

علی اصفهانی*

مسعود ابروانی^۱

محسن خوش نیت^۲

زهره قریشی^۳

احمد رضا شمشیری^۴

زهره مقدم^۵

محمد جهانی^۱

اردشیر قوام زاده^۱

۱. مرکز تحقیقات هماتولوژی انکولوژی و پیوند

مغز استخوان

۲. گروه غدد، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم

۳. گروه تغذیه دانشگاه بهداشت

۴. اپیدمیولوژیست، مرکز تحقیقات هماتولوژی و

انکولوژی و پیوند مغز استخوان

۵. لیسانس پرستاری

دانشگاه علوم پزشکی تهران

*نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات هماتولوژی و

انکولوژی، بیمارستان شهید قاضی طباطبایی، دانشگاه

علوم پزشکی تبریز

تلفن: ۰۴۱۱-۵۴۵۱۶۰۲

email: ali_sfn@yahoo.com

مقدمه

می‌آید که از نظر آماری عبارت است از میزان انحراف معیار از متوسط تراکم استخوان افراد جوان و طبیعی. بر همین اساس تراکم طبیعی استخوان عبارت است از T-score بین -۱ تا +۲/۵، استئوپنی به T-score بین -۱ تا -۲/۵ و استئوپوروز به T-score کمتر از -۲/۵- اطلاق می‌شود.^۱ در بیماران مبتلا به سرطان، استئوپوروز در مقایسه با خود سرطان اهمیت کمی دارد ولی در بیمارانی که تحت درمان قرار می‌گیرند، این وضعیت باعث ناخوشی مزمن و مرگ و میر می‌گردد. برای مثال شکستگی هیپ ناشی از استئوپوروز باعث بی‌حرکی

پیوند مغز استخوان درمان انتخابی بسیاری از بیماریهای بدخیم و یا غیربدخیم خونی می‌باشد.^۱ همچنان که طول عمر این بیماران بیشتر می‌شود عوارض دیررس آن از جمله کاهش توده استخوان نیز افزایش می‌یابد.^۱ بر اساس معیار سازمان بهداشت جهانی استئوپوروز بر اساس سنجش تراکم استخوان تشخیص داده می‌شود. این تشخیص بر اساس مقایسه تراکم استخوان بیمار با متوسط تراکم استخوان یک فرد جوان از همان جنس و نژاد حاصل می‌شود و از این مقایسه T-score به‌دست

استخوان و مرکز غدد و متابولیسم بیمارستان شریعی انجام شد. محل انجام مطالعه بخشهای پیوند مغز استخوان بیمارستان شریعی تهران بوده است. اطلاعات مورد نیاز با استفاده از پرسشنامه، معاینه بالینی و داده‌های پاراکلینیک (تراکم استخوان و یافته‌های آزمایشگاهی) جمع‌آوری گردید. سنجش تراکم استخوان توسط دستگاه Lunar به روش جذب دوگانه اشعه ایکس (DXA) در مرکز سنجش تراکم استخوان بیمارستان شریعی انجام گرفت و با واحد گرم بر سانتی‌متر مربع بیان گردید. مقادیر سرمی پارتورمون، کلسیم، فسفر، LH، FSH، C-terminal telopeptides of type I collagen (ICTP)، فسفاتاز استخوانی، استئوکلسین، تستوسترون و استروژن در آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اندازه‌گیری شد. بررسیهای فوق‌الذکر قبل از پیوند، شش ماه و یکسال بعد از آن به‌صورت رایگان و پس از گرفتن رضایت‌نامه کتبی از بیماران انجام شد. برای گزارش متغیرهای کیفی از فراوانی نسبی (درصد) و برای متغیرهای کمی از میانگین و انحراف معیار استفاده شد. برای بررسی تغییرات در دوره‌های زمانی مورد مطالعه از آزمون Repeated measure ANOVA استفاده شد. آنالیز آماری با استفاده از نرم افزار SPSS ویراست ۱۱/۵ انجام شد و بالاخره سطح معنی‌داری در آزمونها $\alpha = 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه همگروهی آینده‌نگر ۶۳ بیمار وارد مطالعه شدند و در پایان مطالعه ۲۸ نفر در هر سه مقطع مورد بررسی قرار گرفتند. اکثر بیماران مبتلا به AML بودند (۵۲/۴٪) و ALL (۱۷/۵٪) و CML (۱۲/۷٪) در جایگاه بعدی قرار داشتند. کمترین بیماری زمینه‌ای CLL بود که تنها در یک مورد (۱/۶٪) وجود داشت. اطلاعات کلی بیماران در جدول ۱ بیان شده است. در این مطالعه، دانسیته استخوانی در ناحیه گردن فمور و مهره‌های کمری، نوسانات کلسیم، فسفر، آلکالین فسفاتاز، استئوکلسین، ویتامین D، پارتورمون، ICTP و هورمونهای وابسته به جنس بر اساس نوع پیوند، جنس و نمایه توده بدنی بررسی و مقایسه شدند.

تغییرات چگالی معدنی استخوان: سطح چگالی معدنی استخوان (BMD) در ناحیه گردن فمور از $0/13 \pm 1/01$ گرم بر سانتی‌متر مربع در زمان پیوند به $0/13 \pm 0/96$ گرم بر سانتی‌متر مربع در ماه ششم و $0/12 \pm 0/95$ گرم بر سانتی‌متر مربع در ماه دوازدهم رسید. سطح

طولانی مدت شده و شرایط زندگی بیمار را دچار محدودیت می‌کند.^۲ ۵۰٪ این بیماران نیاز به کمک در کارهای روزانه دارند و ۲۵٪ به مراقبت‌های طولانی مدت نیاز پیدا می‌کنند. به‌علاوه افراد مسن که دچار شکستگی هیپ ناشی از استئوپوروز می‌شوند ۱۲٪ تا ۳۷٪ دچار مرگ و میر در عرض یک‌سال می‌گردند. بنابراین تشخیص زودرس و درمان استئوپوروز باید یکی از اجزای پیگیری بیمارانی باشد که تحت پیوند مغز استخوان قرار گرفته و زنده هستند.^۳ عوامل خطر استئوپوروز در پیوند مغز شامل عوامل خطر عمومی (مثل سن بالا و لاغری)، عوامل خطر مرتبط با بیماری زمینه‌ای^{۴-۶} و عوامل خطر مرتبط با پیوند مغز استخوان^۵ و عوارض آن مثل استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها،^۶ سیکلوسپورین^۷ کاهش هورمونهای جنسی،^{۸،۹} مصرف فاکتور رشد گرانولوسیتی (G-CSF)^۱ و پرتودرمانی کل بدن (TBI)^۹ می‌باشد. در ایران پیوند مغز استخوان از سال ۱۳۶۹ در بیمارستان دکتر شریعی تهران آغاز شد و تاکنون حدود ۱۹۰۰ بیمار تحت پیوند مغز استخوان قرار گرفته‌اند. از آنجائی‌که پیشگیری از بروز پوکی استخوان و شناخت هر چه سریع‌تر آن به‌منظور درمان به‌موقع و مناسب در بیماران پیوند شده مغز استخوان ضروری است بدین منظور، اندازه‌گیری دانسیته استخوان (BMD) قبل و بعد از پیوند مغز استخوان در تمام بیماران یک اقدام اساسی و ضروری است.

روش بررسی

این مطالعه از نوع همگروهی آینده‌نگر است و یک مطالعه بنیادی-کاربردی محسوب می‌شود و در بیمارستان شریعی تهران با ۶۳ بیمار (۴۵ مرد و ۱۸ زن) تحت پیوند مغز استخوان (۲۱ اتولوگ و ۴۲ آلوژن) و مبتلا به یکی از انواع لوسمی‌های حاد میلوئیدی (AML) و لنفوییدی (ALL)، لوسمی‌های مزمن میلوئیدی (CML) و لنفوییدی (CLL) یا لنفوم هوچکین (HL) و غیر هوچکین (NHL) آغاز شد. معیارهای خروج از مطالعه عود و بروز عوارض شدید مرتبط با پیوند مغز استخوان در نظر گرفته شد. حجم نمونه براساس فرمولهای آماری حداقل ۲۲ مورد تعیین گردید، ولی تعداد بیماران مورد مطالعه به ۶۳ مورد یعنی حدود سه برابر تخمین اولیه افزایش یافت تا احتمال تورش و ریزش ناشی از فوت و یا عود جبران گردد و در نهایت تعداد ۲۸ نفر از بیماران در هر سه مقطع زمانی مورد بررسی قرار گرفتند. این تحقیق با همکاری مشترک مرکز خون و پیوند مغز

بودند. سطح آلکالن فسفاتاز از $171/16 \pm 264/04$ واحد بر لیتر در زمان پیوند به $325/83 \pm 315/32$ واحد بر لیتر در ماه ششم پس از پیوند و $333/12 \pm 447/86$ واحد بر لیتر در ماه دوازدهم افزایش یافت. سطح آن از زمان پیوند تا ماه ششم افزایش داشته که از نظر آماری معنی دار نیست. ($P=0/65$). سپس از ماه ششم به ۱۲ نیز افزایش پیدا کرد که از نظر آماری تا حدودی معنی دار بود ($P=0/08$) ولی به طور کلی متوسط سطح آلکالن فسفاتاز در ماه دوازدهم نسبت به آغاز مطالعه به طور معنی داری بیشتر بود ($P=0/007$). متوسط سطح استئوکلسین از $32/62 \pm 34/51$ نانوگرم بر میلی لیتر در زمان پیوند به $34/79 \pm 46/86$ نانوگرم بر میلی لیتر در ماه ششم پس از پیوند و $36/37 \pm 50/04$ نانوگرم بر میلی لیتر در ماه دوازدهم افزایش یافت. با وجود روند افزایشی متوسط سطح استئوکلسین، اختلاف مشاهده شده در دوره های زمانی مختلف از نظر آماری معنی دار نبود ($P=0/15$). در خصوص ICTP، سطح آن از $0/58 \pm 0/92$ نانوگرم بر سانتی متر مکعب در زمان پیوند به $0/91 \pm 1/56$ نانوگرم بر سانتی متر مکعب در ماه ششم پس از پیوند و $0/67 \pm 1/41$ نانوگرم بر سانتی متر مکعب در ماه دوازدهم افزایش یافت. اگرچه در مقایسه دو به دو ارتباط معنی داری بدست نیامد، نوسانات افزایشی متوسط آن معنی دار شده است ($P=0/04$). سطح هورمون پاراترومون از $13/66 \pm 22/77$ پیکوگرم بر سانتی متر مکعب در زمان پیوند به $19/14 \pm 23/22$ پیکوگرم بر سانتی متر مکعب در ماه ششم افزایش یافت که از نظر آماری معنی دار نیست ($P=1$) ولی از ماه ششم تا ماه ۱۲ بطور معنی داری افت داشته است ($P=0/01$). (در پایان ماه دوازدهم به $4/38 \pm 11/78$ پیکوگرم بر سانتی متر مکعب رسید). سطح کلسیم از زمان پیوند تا ماه ششم کاهش داشت (از $1/45 \pm 9/91$ میلی گرم بر دسی لیتر به $1/02 \pm 9/34$ میلی گرم بر دسی لیتر رسید) که از نظر آماری معنی دار نیست ($P=0/71$) ولی در پایان ماه دوازدهم به $0/72 \pm 10/45$ میلی گرم بر دسی لیتر رسید و بدین ترتیب از ماه ششم تا ماه ۱۲ به طور معنی داری افزایش داشته است ($P=0/002$). سطح فسفر هم از $0/84 \pm 3/33$ میلی گرم بر دسی لیتر در زمان پیوند به $0/72 \pm 3/71$ میلی گرم بر دسی لیتر در ماه ششم و $1/06 \pm 3/59$ میلی گرم بر دسی لیتر در ماه دوازدهم افزایش یافت ولی هیچکدام از نظر آماری به ترتیب با $P=0/25$ و $P=0/78$ معنی دار نیستند ولی متوسط آن در ماه ۱۲ نسبت به زمان پیوند طور معنی داری بیشتر بود

BMD از زمان پیوند تا ماه ششم افت معنی دار داشت (با درجه آزادی ۲، آماره آزمون $23/3$ و $P<0/001$) ولی از ماه ششم تا ماه ۱۲ دیگر تفاوت معنی داری مشاهده نشد ($P=1$). سطح BMD در ناحیه مهره های کمری از $0/14 \pm 1/13$ گرم بر سانتی متر مربع در زمان پیوند به $0/14 \pm 1/12$ گرم بر سانتی متر مربع در ماه ششم رسید که تا ماه دوازدهم همین مقدار باقی ماند. سطح BMD در ناحیه مهره های کمری با درجه آزادی ۲، آماره آزمون $0/79$ و $P=0/49$ در هیچ مقطع زمانی تغییرات معنی داری نشان نداده است. دانسیته استخوانی گردن فمور در دو جنس مذکر و مؤنث از زمان پیوند در آغاز مطالعه تا پایان ماه دوازدهم با درجه آزادی ۲، آماره آزمون $19/26$ و $P<0/001$ بطور معنی داری افت داشت ولی بین زنان و مردان اختلاف معنی داری یافت نشد (درجه آزادی ۲، آماره آزمون $0/45$ و $P=0/51$). دانسیته استخوانی گردن فمور در دو نوع پیوند آلوزن و اتولوگ در طی زمان با درجه آزادی ۲، آماره آزمون $14/61$ و $P<0/001$ به طور معنی داری افت داشت. با این حال، BMD گردن فمور در بیماران تحت هر دو نوع پیوند اختلاف معنی داری نداشت (درجه آزادی ۱، آماره آزمون $0/98$ و $P=0/33$). دانسیته استخوانی گردن فمور در دو گروه دارای نمایه توده بدنی (BMI) بالا (کیلوگرم بر مترمربع $BMI>25$) و BMI پایین (کیلوگرم بر مترمربع $BIM\leq 24/9$) در طی زمان با درجه آزادی ۲، آماره آزمون $19/55$ و $P<0/001$ بطور معنی داری افت داشت. البته بین این دو گروه نیز از نظر BMD گردن فمور اختلاف معنی داری وجود داشت به طوری که افت تراکم استخوان این ناحیه در گروه دارای BMI بالاتر کمتر بود (درجه آزادی ۱، آماره آزمون $5/18$ و $P=0/03$). به طور کلی دانسیته استخوانی مهره های کمری از زمان پیوند در آغاز مطالعه تا پایان ماه دوازدهم در هر دو جنس مذکر و مؤنث، هر دو نوع پیوند آلوزن و اتولوگ و در هر دو گروه با BMI بالا و پایین به ترتیب با درجه آزادی ۲، آماره های آزمون $1/16$ ، $0/65$ ، $2/28$ و $P=0/32$ ، $P=0/53$ و $P=0/11$ افت معنی داری نداشت ولی BMD مهره های کمری در دو گروه دارای BMI بالا و پایین با هم اختلاف معنی داری داشتند (درجه آزادی ۱، آماره آزمون ۸ و $P=0/009$). مقایسه درصد بروز استئوپنی و استئوپوروز در پیوند آلوزن و اتولوگ به ترتیب در جداول ۲ و ۳ آورده شده است.

نشانه های بیوشیمیایی تغییر شکل استخوان شامل نشانگرهای ساخت (آلکالن فسفاتاز و استئوکلسین) و جذب استخوان (ICTP)

مردان بود ($P=0/01$) ولی بین دو جنس مذکر و مؤنث اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ($P=0/47$). سطح ICTP در هر دو نوع پیوند اتولوگ و آلوزن در طول زمان افزایش معنی‌دار داشت (از زمان پیوند تا ماه ششم با $P=0/05$) ولی بین دو نوع پیوند اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ($P=0/6$). ICTP در دو گروه با BMI بالا و پایین در طی زمان به‌طور معنی‌داری افزایش نداشت ($P=0/1$) ولی افزایش ICTP در گروه دارای BMI کمتر به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ($P=0/02$). سطح هورمون پاراتورمون در طی زمان در دو جنس مذکر و مؤنث، در دو نوع پیوند آلوزن و اتولوگ و در دو گروه با BMI بالا و پایین به‌طور معنی‌داری افت داشت ($P=0/03$ ، $P=0/01$ و $P=0/02$). در عین حال بر اساس نوع جنس، نوع پیوند و مقدار BMI تفاوتی بین گروه‌ها مشاهده نشد ($P=0/42$ ، $P=0/52$ و $P=0/88$).

هورمون‌های جنسی: روند تغییرات FSH در زنان صعودی بوده به‌طوری‌که از $15/17 \pm 24/75$ واحد بر لیتر در زمان پیوند به $49/41 \pm 80/83$ واحد بر لیتر در ماه ششم پس از پیوند و $52/02 \pm 104/5$ واحد بر لیتر در ماه دوازدهم رسید. بدین ترتیب میانگین زمان صفر نسبت به ماه شش و از ماه شش به ماه ۱۲ به‌ترتیب با $P=0/08$ و $P=0/03$ معنی‌دار بود. سطح LH نیز از $18/69 \pm 13/86$ واحد بر لیتر در زمان پیوند به $18/66 \pm 48$ واحد بر لیتر در ماه دوازدهم رسید. روند صعودی LH از زمان پیوند تا ماه ۱۲ با $P=0/03$ معنی‌دار بود سطح استرادیول در زنان از $44/01 \pm 51/77$ پیکومول بر لیتر در آغاز پیوند به $8/82 \pm 20/99$ پیکومول بر لیتر در ماه ششم پس از پیوند و $9 \pm 28/66$ پیکومول بر لیتر در ماه دوازدهم پس از پیوند رسید که در هیچ مقطع زمانی تغییرات معنی‌داری نداشته است. تراکم استخوان در بیماران مونثی که دچار هیپوگنادیسم بودند در ماه ششم ۱/۱ گرم بر سانتی‌متر مربع در مقابل $1/23$ در افراد مونث نرمال بود و در ماه دوازدهم این مقادیر به‌ترتیب $0/9$ و $1/04$ بود. سطح FSH در مردان از $6/14 \pm 7/53$ واحد بر لیتر در زمان پیوند به $41/93 \pm 38/76$ واحد بر لیتر در ماه دوازدهم رسید و روند تغییرات FSH در مردان از زمان صفر نسبت به ماه ۱۲ با $P=0/02$ از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد. ولی سیر نوسانات LH علیرغم صعودی بودن با $P=0/11$ معنی‌دار نیست $3/06 \pm 6/73$ واحد بر لیتر در زمان پیوند، $9/51 \pm 10/32$ ماه ششم پس از پیوند و $15/94 \pm 13/05$ در ماه دوازدهم سطح تستوسترون در مردان نیز با درجه‌آزادی ۲ و آماره آزمون $1/56$ و $P=0/22$ در هیچ

($P=0/04$). از نظر سطح ویتامین D، اختلاف معنی‌داری بین زمان صفر (زمان پیوند) و ماه شش وجود ندارد (از $15/55 \pm 40/79$ نانوگرم بر سانتی‌متر مکعب به $31/12 \pm 42/76$ نانوگرم بر سانتی‌متر مکعب رسید) ولی از ماه ششم تا ماه دوازدهم متوسط سطح ویتامین D به $35/89 \pm 22/01$ نانوگرم بر سانتی‌متر مکعب رسید و به این ترتیب به‌طور معنی‌داری افت پیدا کرد ($P=0/04$). بین زنان و مردان از نظر نوسان سطح کلسیم اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (درجه آزادی ۱، آماره آزمون $0/36$ و $P=0/56$) ولی سطح کلسیم در هر دو نوع پیوند آلوزن و اتولوگ از آغاز مطالعه تا ماه ششم با $P=0/01$ افزایش معنی‌دار داشت ولی بین دو نوع پیوند تفاوت چشمگیری مشاهده نشد (درجه آزادی ۱، آماره آزمون $3/43$ و $P=0/08$). لازم به ذکر است که نوسان کلسیم در دو گروه با BMI بالا و پایین از ماه شش به ۱۲ افزایش معنی‌داری داشت ($P=0/002$). با وجود افزایش میزان فسفر در طول زمان، تغییرات فسفر با جنس برهمکنش داشتند یعنی افزایش فسفر در گروه زنان بیشتر از مردان بود (درجه آزادی ۲، آماره آزمون $5/97$ و $P=0/005$). سطح فسفر در هر دو نوع پیوند و در دو گروه BMI بالا و پایین در طول زمان به‌طور معنی‌داری افزایش داشت ($P=0/01$ و $P=0/06$). در عین حال سطح فسفر در دو جنس، دو نوع پیوند و دو گروه با BMI بالا و پایین اختلاف معنی‌داری نداشت ($P=0/07$ ، $P=0/39$ و $P=0/16$). در عوض سطح آلکالن فسفاتاز در طول زمان نه تنها در هر دو جنس، بلکه در هر دو نوع پیوند اتولوگ و آلوزن و در هر دو گروه با BMI بالا و پایین نیز به‌طور معنی‌داری افزایش داشت ($P=0/002$ ، $P=0/02$ و $P=0/02$) ولی بر اساس نوع جنس، نوع پیوند و مقدار BMI تفاوتی بین گروه‌ها مشاهده نشد ($P=0/58$ ، $P=0/21$ و $P=0/15$). در مورد استئوکلسین نیز بین زنان و مردان و در هر دو گروه پیوند اتولوگ و آلوزن تفاوتی بین گروه‌ها مشاهده نشد ($P=0/90$ و $P=0/98$). در خصوص ویتامین D باید ذکر کرد اگرچه سطح آن در طی زمان در دو جنس مذکر و مؤنث کاهش معنی‌داری نداشت ($P=0/15$)، در دو نوع پیوند اتولوگ و آلوزن و در دو گروه با BMI بالا و پایین به‌طور معنی‌داری افت پیدا کرد ($P=0/02$) البته در خصوص این ویتامین نیز بر اساس نوع جنس، نوع پیوند و مقدار BMI تفاوتی بین گروه‌ها مشاهده نشد ($P=0/54$ ، $P=0/16$ و $P=0/81$). با وجود افزایش سطح ICTP در طول زمان تغییرات این متغیر با جنس برهمکنش داشتند یعنی افزایش آن در زنان بیشتر از

معنی داری افزایش داشت ($P < 0/001$). اگرچه سطح این هورمون در دو جنس تفاوت معنی دار داشت (در زنان بیشتر از مردان بود $P < 0/001$)، در دو نوع پیوند و در دو گروه با BMI بالا و پایین اختلاف معنی داری وجود نداشت به ترتیب با $P = 0/15$ و $P = 0/49$. لازم به ذکر است که در بیماران سطح LH تغییراتی مشابه FSH داشت. نکته قابل ذکر در خصوص استروژن این است که کاهش آن در خانم‌ها از زمان پیوند تا ماه ششم از نظر آماری معنی دار بود ($P = 0/01$) و در سایر شرایط، نوسانات آن از نظر آماری معنی دار نبود. تغییرات تستوسترون نیز در مردان از نظر آماری معنی دار نبود.

بحث

پیوند مغز استخوان (BMT) درمان انتخابی برای بسیاری از بیماریهای بدخیم و غیربدخیم است همچنانکه طول عمر این بیماران افزایش می‌یابد، عوارض درازمدت پیوند مثل استئوپوروز باید در نظر گرفته شود چرا که با مرگ و میر بیماران ارتباط مستقیم دارد. بیشترین محل کاهش تراکم استخوان در گردن فمور مشاهده شد. این مسئله در اکثر مطالعات قبلی نیز گزارش شده بود.^۱ بیشترین زمان کاهش تراکم استخوان در شش ماه اول ایجاد شد که در بررسی‌های انجام شده در مورد پیوند سایر اعضا نیز تایید شده بود.^{۱۲} مجموع استئوپوروز و استئوپنی در مهره‌های کمری از ۵۱/۲٪ بعد از یک سال به ۵۶/۵٪ افزایش یافت ولی در ناحیه گردن فمور از مجموع ۲۶/۸٪ به ۴۶/۸٪ رسید که نشان می‌دهد بیشترین کاهش تراکم استخوان در گردن فمور رخ می‌دهد.^{۱۳،۱۴} نکته جالب توجه کاهش معنی دار BMD هم در ناحیه گردن فمور و هم در ناحیه مهره‌های کمری در گروه دارای BMI پایین‌تر (کمتر از ۲۵) بود که اثر BMI را به‌عنوان یک عامل مؤثر مستقیم بر دانسیته استخوانی مورد تاکید قرار می‌دهد. نشانگرهای ساخت یعنی آلکالن فسفاتاز و استئوکلسین بعد از پیوند نسبت به قبل از پیوند به‌میزان قابل توجهی افزایش داشت درحالی‌که انتظار داریم بعد از پیوند میزان ساخت استخوان کاهش یابد. بیشترین کاهش ساخت استخوان در چهار تا شش هفته اول رخ می‌دهد و سپس میزان ساخت افزایش می‌یابد^{۱۵} از آنجایی‌که در این مطالعه در فاصله چهار تا شش هفته اول بررسی صورت نگرفته است لذا افزایش نشانگرهای ساخت در پایان ماه دوازدهم قابل توجیه می‌باشد. به‌طور کلی سطح ICTP در بیماران ما افزایش یافت که این افزایش در زنان بیشتر از

جدول-۱: اطلاعات کلی بیماران

| مشخصات دموگرافیک | (طیف) عدد |
|--------------------------------------|------------------|
| تعداد بیماران (بیمار) | ۶۳ |
| متوسط سن (سال) | ۲۵(۱۸-۵۵) |
| جنس (زن/ مرد) | ۲/۵/۱ |
| وزن (کیلوگرم) | ۶۸/۸ (۴۴-۱۲۰) |
| نمایه توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع) | ۲۳/۸ (۱۵/۶-۳۵/۴) |
| مرتب‌بندی ریمسیون اول | ۵۲ |
| پیوند آلوژن به اتولوگ | ۲/۱ |
| تعداد روزهای بستری | ۴۵/۵ (۳۰-۱۱۰) |

جدول-۲: مقایسه درصد استئوپنی و استئوپوروز در پیوند آلوژن

| قبل از پیوند | مهره‌های کمری (%) | | | گردن فمور (%) | | |
|--------------|-------------------|----------|------------|---------------|----------|------------|
| | نرمال | استئوپنی | استئوپوروز | نرمال | استئوپنی | استئوپوروز |
| ۶ ماه بعد | ۴۸/۸ | ۴۶/۳ | ۴/۹ | ۷۳/۲ | ۲۶/۸ | ۰ |
| ۱۲ ماه بعد | ۴۱/۴ | ۵۵/۲ | ۳/۴ | ۶۲/۱ | ۳۴/۵ | ۳/۴ |
| ۱۲ ماه بعد | ۴۳/۵ | ۵۲/۲ | ۴/۳ | ۵۲/۲ | ۳۹/۱ | ۸/۷ |

جدول-۳: مقایسه درصد استئوپنی و استئوپوروز در پیوند اتولوگ

| قبل از پیوند | مهره‌های کمری (%) | | | گردن فمور (%) | | |
|--------------|-------------------|----------|------------|---------------|----------|------------|
| | نرمال | استئوپنی | استئوپوروز | نرمال | استئوپنی | استئوپوروز |
| ۶ ماه بعد | ۶۵ | ۳۰ | ۵ | ۶۰ | ۲۵ | ۱۵ |
| ۶ ماه بعد | ۷۵ | ۱۸/۸ | ۶/۳ | ۶۲/۵ | ۱۸/۸ | ۱۸/۸ |
| ۲ ماه بعد | ۵۰ | ۵۰ | - | ۵۰ | ۳۷/۵ | ۱۲/۵ |

مقطع زمانی تغییرات معنی داری نداشته است ($2/48 \pm$ پیکومول بر لیتر $3/81$ در زمان پیوند، $4/71 \pm 2/33$ ماه ششم پس از پیوند و $5/11 \pm 2/96$ پیکومول بر لیتر در ماه دوازدهم). با وجود افزایش میزان FSH در طول زمان، تغییرات آن با جنس برهمکنش داشتند. افزایش FSH در گروه زنان بیشتر از مردان بود ($P = 0/004$). سطح این هورمون در طی زمان در دو جنس مذکر و مؤنث، هر دو نوع پیوند آلوژن و اتولوگ و در هر دو گروه با BMI بالا و پایین به‌طور

توجهی کاهش می‌یابد. همچنین بیشترین کاهش تراکم استخوان در ناحیه گردن فمور و بخصوص در شش ماه اول بعد از پیوند ایجاد می‌شود. هیپوگنادیسم خصوصاً در زنان به‌صورت قابل توجهی ایجاد شد. عواملی که با کاهش تراکم استخوان رابطه مستقیم داشتند هیپوگنادیسم در زنان و BMI بود. مطالعات دیگر در خصوص بررسی اثر مصرف کورتیکواستروئیدها بر تراکم استخوان در این بیماران ضروری به‌نظر می‌رسد. با توجه به اینکه در بیماران پیوند شده مغز استخوان شکستگی در مقادیر بالاتری از چگالی استخوان رخ می‌دهد،^{۱۹-۲۱} لذا توصیه می‌کنیم راهکارهای پیشگیری از استئوپوروز از جمله تجویز کلسیم و ویتامین D، آموزش ورزشهای تحمل‌کننده وزن^{۲۲} داشتن وزن مناسب و جایگزینی هورمونی برای بیماران مونث اتخاذ گردد. در بیماران مذکر نیز کنترل تستوسترون به‌عمل آید و در صورت کاهش آن جایگزینی هورمونی مناسب انجام شود. مطالعات بعدی در این مرکز درباره مداخلات درمانی از جمله استفاده از بیس فسفاتها^{۲۳} بعد از پیوند مغز استخوان در حال برنامه‌ریزی و شروع می‌باشد و در صورت نتایج مطلوب تجویز آن در بیماران پیوند شده در نظر گرفته می‌شود.

سپاسگزاری:

با تشکر از مرکز تحقیقات هماتولوژی-انکولوژی و پیوند مغز استخوان و مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران که با مساعدت همه جانبه ایشان این مطالعه به انجام رسید.

مردان بود. همچنین افزایش آن در گروه دارای BMI پایین‌تر بیشتر بود و نیز در بیماران تحت هر دو نوع پیوند اتولوگ و آلوژن افزایش معنی‌دار داشت. از آنجا که ICTP نشانگر جذب استخوان است، افزایش آن در بیماران پیوندشده نمایانگر تحلیل استخوان در آنها است. همانطور که ملاحظه می‌شود افزایش ICTP در بیماران دارای BMI کمتر، بیشتر است و همچنین کاهش تراکم استخوان نیز در این بیماران بیشتر می‌باشد، بنابراین داشتن وزن مناسب برای قد در این بیماران و اصلاح آن در صورت لزوم قبل از انجام پیوند ضروری به‌نظر می‌رسد. درباره هورمونهای جنسی در زنان میزان LH و FSH به‌میزان قابل‌ملاحظه‌ای افزایش و استرادیول در طول این مدت کاهش یافت. در ماه ششم ۶۲ درصد و در ماه ۱۲، ۸۷٪ بیماران از نظر تغییرات هورمونی و بروز آمنوره دچار هیپوگنادیسم شده بودند. میزان تراکم استخوان در افراد مونثی که دچار هیپوگنادیسم شدند در ماه ششم ۹/۸٪ و در ماه دوازدهم ۱۴٪ کمتر از بیماران مونثی بود که دچار هیپوگنادیسم نشده بودند در بسیاری از مطالعات نارسایی گنادها یک عامل مهم کاهش توده استخوان شناخته شده است^{۱۶-۱۸} ولی در بیماران مذکر تغییرات هورمونهای جنسی با ارزش نبودند. قبل از پیوند کمترین تراکم استخوان در گروه لنفوم مشاهده شد که احتمالاً به‌دلیل شیمی درمانی‌های متعدد این بیماران قبل از پیوند است که اکثراً همراه کورتیکواستروئید هستند. به‌طور کلی این مطالعه نشان می‌دهد که تراکم استخوان بعد از پیوند مغز استخوان به‌صورت قابل

References

1. Lawrence GR. Metabolic bone disease. Larsen PR, Kronenberg HR. Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. Philadelphia: Sanders; 2003; p. 1373-410.
2. Taube T, Beneton MN, McCloskey EV, Rogers S, Greaves M, Kanis JA. Abnormal bone remodelling in patients with myelomatosis and normal biochemical indices of bone resorption. *Eur J Haematol* 1992; 49: 192-8.
3. Holmes SJ, Whitehouse RW, Clark ST, Crowther DC, Adams JE, Shalet SM. Reduced bone mineral density in patients with adult onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 669-74.
4. Melhus H, Michaelsson K, Kindmark A, Bergstrom R, Holmberg L, Mallmin H, et al. Excessive dietary intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 1998; 129: 770-8.
5. Holler E, Kolb HJ, Moller A, Kempeni J, Liesenfeld S, Pechumer H, et al. Increased serum levels of tumor necrosis factor alpha precede major complications of bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75: 1011-6.
6. Ebeling PR, Thomas DM, Erbas B, Hopper JL, Szer J, Grigg AP. Mechanisms of bone loss following allogeneic and autologous hemopoietic stem cell transplantation. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 342-50.
7. Barton CH, Vaziri ND, Martin DC, Choi S, Alikhani S. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in renal transplant recipients receiving cyclosporine. *Am J Med* 1987; 83: 693-9.
8. Schimmer AD, Quatermain M, Imrie K, Ali V, McCrae J, Stewart AK, et al. Ovarian function after autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2359-63.
9. Schimmer AD, Ali V, Stewart AK, Imrie K, Keating A. Male sexual function after autologous blood or marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7: 279-83.
10. Takamatsu Y, Simmons PJ, Moore RJ, Morris HA, To LB, Levesque JP. Osteoclast-mediated bone resorption is stimulated during short-term administration of granulocyte colony-stimulating factor but is not responsible for hematopoietic progenitor cell mobilization. *Blood* 1998; 92: 3465-73.
11. Stern JM, Sullivan KM, Ott SM, Seidel K, Fink JC, Longton G, et al. Bone density loss after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7: 257-64.

12. Shane E, Rivas M, McMahon DJ, Staron RB, Silverberg SJ, Seibel MJ, et al. Bone loss and turnover after cardiac transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1497-506.
13. Valimaki MJ, Kinnunen K, Volin L, Tahtela R, Loytyniemi E, Laitinen K, et al. 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.
14. Castañeda S, Carmona L, Carvajal I, Arranz R, Díaz A, García-Vadillo A. Reduction of bone mass in women after bone marrow transplantation. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 343-7.
15. Kang MI, Lee WY, Oh KW, Han JH, Song KH, Cha BY, et al. The short-term changes of bone mineral metabolism following bone marrow transplantation. *Bone* 2000; 26: 275-9.
16. MacAdams MR, White RH, Chipps BE. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 1986; 104: 648-51.
17. Reid IR. Glucocorticoid-induced osteoporosis: assessment and treatment. *J Clin Densitom* 1998; 1: 65-73.
18. Schulte C, Beelen DW, Schaefer UW, Mann K. Bone loss in long-term survivors after transplantation of hematopoietic stem cells: a prospective study. *Osteoporos Int* 2000;11: 344-53.
19. Kauppila M, Irjala K, Koskinen P, Pulkki K, Sonninen P, Viikari J, et al. Bone mineral density after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 885-9.
20. Luengo M, Picado C, Del Rio L, Guanabens N, Montserrat JM, Setoain J. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osteoporosis: a comparative study. *Thorax* 1991; 46: 803-6.
21. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 305-11.
22. Braith RW, Mills RM, Welsch MA, Keller JW, Pollock ML. Resistance exercise training restores bone mineral density in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1471-7.
23. Shane E, Thys-Jacobs S, Rivas M, McMahon DJ, Staron RB, Seibel MJ, et al. Antiresorptive therapy prevents bone loss after cardiac transplantation (CTX). *Bone Min Res* 1996; 11: 340.

Bone densitometric changes after bone marrow transplantation in 63 patients with leukemia and lymphoma

Abstract

Esfahani A. *¹
Iravani M.¹
Khoshnyat M.²
Ghoreishi Z.³
Shamshiri A R.¹
Moghadam Z.⁴
Jahani M.¹
Ghavamzadeh A.¹

1- Hematology, Oncology and Bone Marrow Transplantation Research Center

2- Endocrinology and Metabolism Research Center

3- Department of Nutrition and Biochemistry

4- Head nurse of Bone Marrow Transplantation Clinic

Tehran University of Medical Sciences

* Corresponding author: Hematology and Oncology Research Center, Ghazi Tabatabaee Hospital, Tabriz, Iran.
Tel: +98-411-3343811-3
email: ali_sfhn@yahoo.com

Background: Bone marrow transplantation (BMT) is the treatment of choice for many patients with malignant and nonmalignant diseases. Long-term complications such as osteoporosis should be considered, because it is directly associated with the morbidity and mortality. The purpose of this study is to assess the bone mineral density after allogenic or autologous bone marrow transplantation in patients with leukemia or lymphoma.

Methods: We prospectively investigated 63 patients undergoing BMT for acute and chronic leukemia and lymphoma. At the end of the study, a total of 28 patients were assessed. Bone mineral density (BMD) was measured prior BMT, and 6 and 12 months after BMT. Osteocalcin, bone alkaline phosphatase and C-terminal telopeptides of type 1 collagen (ICTP) were assessed. Serum concentration of calcium, phosphorous, vitamin D, PTH and sex hormones (FSH, LH, testosterone and estradiol) were also measured.

Results: There was a significant decrease in the bone mineral density of the femoral neck six months after BMT ($p < 0.001$), $1.01 \pm 0.13 \text{ g/cm}^2$ prior to BMT and $0.96 \pm 0.13 \text{ g/cm}^2$ at six months, but no considerable changes were seen in lumbar vertebrae. Bone loss between the 6th and 12th months was not observed. The levels of ICTP and phosphorus increased significantly by the 12th month ($p = 0.04$). The level of calcium was higher at the 6th month ($p = 0.002$) but the level of vitamin D and PTH decreased by the end of the study ($p = 0.04$ and $p = 0.01$, respectively) and the average of osteocalcin did not increase significantly. In women, the level of estradiol decreased by the 6th month ($p = 0.01$), but the testosterone changes were not significant.

Conclusion: The risk of bone loss in both allogenic and autologous BMT is higher in the femoral neck than the lumbar vertebrae, occurring mainly in the first six months after BMT. Preventive and clinical procedures should be considered.

Keywords: Osteoporosis, bone marrow transplantation, leukemia, lymphoma.