

اثرات کایمریسم بر بیماری پیوند علیه میزبان، عود بیماری و بقا پس از پیوند مغزاستخوان آلوژن در ایران

دکتر حمیداله غفاری^۱، دکتر کامران علی مقدم^۲، دکتر فروغ فروغی^۳، بهرام چهاردولی^۴،
دکتر زهره صنعت^۵، دکتر بابک بهار^۶، دکتر اسداله موسوی^۷، دکتر مسعود ایروانی^۸، دکتر اردشیر قوام زاده^۹

چکیده

سابقه و هدف

حضور هم‌زمان سلول‌های خون‌ساز گیرنده و دهنده در بدن شخص گیرنده پس از پیوند آلوژن مغزاستخوان، کایمریسم مختلط (mixed chimerism) نامیده می‌شود. تحلیل کایمریسم روش بسیار ارزشمندی برای ارزیابی رژیم‌های آماده‌سازی مختلف، GVHD، رژیم‌های پیشگیرانه و سلول درمانی برای افزایش موفقیت پیوند است. مطالعه حاضر در کشور به منظور بررسی اثرات کایمریسم بر بیماری پیوند علیه میزبان، عود بیماری و بقا پس از پیوند مغزاستخوان، انجام شد.

مواد و روش‌ها

مطالعه انجام شده هم‌گروهی و آینده‌نگر بود. در این مطالعه ارتباط کایمریسم مختلط با بیماری پیوند علیه میزبان حاد، عود بیماری، بقا، و بقای بدون عود در ۹۱ بیمار دریافت‌کننده پیوند از مغزاستخوان (۱۲ نفر) یا از خون محیطی (۷۹ نفر) بررسی شد. ارزیابی کایمریسم با استفاده از روش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز توالی‌های تکراری کوتاه (STR-PCR) صورت گرفت. جمعیت مورد مطالعه شامل بیماران مبتلا به تالاسمی، AML، ALL، CML و سایر موارد و شامل ۳۸ زن (۴۱/۸٪) و ۵۳ مرد (۵۸/۲٪) با میانه سنی ۲۱ سال (۳-۵۰) بودند. میانه زمان پیگیری ۱۳ ماه بود. تحلیل داده‌ها در نرم‌افزار آماری SPSS با آزمون t و کای‌دو (Chi-square) صورت گرفت.

یافته‌ها

در روز ۳۰ بعد از پیوند، کایمریسم مختلط در ۱۵ بیمار (۱۶/۵٪)، کایمریسم کامل دهنده در ۷۲ بیمار (۷۹٪) و فقدان کایمریسم در ۴ بیمار (۴/۵٪) مشاهده شد. میزان بروز GVHD حاد به طرز قابل توجهی در بیماران با کایمریسم مختلط پایین‌تر از بیماران با کایمریسم کامل بود ($p=0/01$) ولی تفاوت معنی‌داری در شدت GVHD حاد (درجه ۱، ۲ در مقابل ۳، ۴) بین دو گروه مشاهده نشد. میزان عود ۱۷/۶٪، بقای کلی بیماران ۸۸/۹٪ و بقای بدون عود ۸۰/۲٪ بود که تفاوت معنی‌داری بین بیماران با کایمریسم مختلط و کایمریسم کامل مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری

پیش‌بینی نتیجه نهایی کایمریسم می‌تواند به انتخاب مداخلات درمانی مناسب و پیگیری از عود یا رد پیوند در بیماران کمک کند.

کلمات کلیدی: پیوند مغزاستخوان، آلوژن، کایمریسم، واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز

تاریخ دریافت: ۸۳/۱۱/۲۴

تاریخ پذیرش: ۸۴/۶/۲۲

۱- PhD ژنتیک- استادیار مرکز تحقیقات خون، انکولوژی و پیوند مغزاستخوان بیمارستان دکتر شریعتی

۲- فوق تخصص خون- استادیار مرکز تحقیقات خون، انکولوژی و پیوند مغزاستخوان بیمارستان دکتر شریعتی

۳- مؤلف مسؤول: پزشک عمومی- مرکز تحقیقات خون، انکولوژی و پیوند مغزاستخوان بیمارستان دکتر شریعتی- صندوق پستی ۱۴۱۱۴

۴- کارشناس ارشد هماتولوژی- مرکز تحقیقات خون، انکولوژی و پیوند مغزاستخوان بیمارستان دکتر شریعتی

۵- فوق تخصص خون- مرکز تحقیقات خون، انکولوژی و پیوند مغزاستخوان بیمارستان دکتر شریعتی

۶- فوق تخصص خون- استاد مرکز تحقیقات خون، انکولوژی و پیوند مغزاستخوان بیمارستان دکتر شریعتی

مقدمه

طی سه دهه گذشته، استفاده از پیوند مغزاستخوان به طور وسیعی برای درمان بیماران مبتلا به بیماری‌های بدخیم یا غیربدخیم خونی گسترش یافته است. یکی از اهداف اصلی پیگیری پس از پیوند، پیش‌بینی عوارض منفی این درمان شامل عود بیماری، رد پیوند و بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD)^۱ به منظور تعیین درمان‌های پیشگیرانه است. در این زمینه، ارزیابی کایمریسم مختلط به عنوان یک روش مهم در پیگیری نتایج، پس از پیوند پیشنهاد شده است (۱). اصطلاح کایمریسم به حضور سلول‌های خون‌ساز با منشا غیرمیزبان اطلاق می‌شود. کایمریسم کامل به معنی جایگزینی کامل خون‌سازی گیرنده توسط سلول‌های خون‌ساز دهنده و کایمریسم مختلط به معنی حضور هم‌زمان سلول‌های خون‌ساز دهنده و گیرنده می‌باشد (۲). افزایش تعداد سلول‌های گیرنده پس از پیوند قویاً به نفع خطر عود بیماری است و به همین دلیل، تشخیص زودرس، جنبه مهمی از پیش آگهی است چون بیمارانی را که دچار عود می‌شوند می‌توان با تزریق لنفوسیت دهنده (DLI)^۲ وارد رمیسیون دوم نمود. تحلیل کایمریسم روش بسیار ارزشمندی برای ارزیابی رژیم‌های آماده‌سازی مختلف، GVHD، رژیم‌های پیشگیرانه و سلول درمانی برای افزایش موفقیت پیوند است (۳). مطالعات اولیه در زمینه پیوند سلول‌های خون‌ساز اهمیت کایمریسم را نشان می‌دهد (۴). محققین در ابتدا از روش‌هایی مثل تعیین فنوتیپ گلبول‌های قرمز، تحلیل ایزوتایپ ایمونوگلوبولین‌ها و ژنتیک سلولی برای بررسی حضور کایمریسم استفاده می‌کردند (۵-۷، ۳). این روش‌ها غیرحساس و محدود بود و نیاز به عدم هماهنگی جنس دهنده و گیرنده داشت. امروزه مفیدترین و حساس‌ترین روش مورد استفاده در ارزیابی کایمریسم، روش‌های ژنتیک مولکولی مانند واکنش زنجیره‌ای پلیمراز مبتنی بر نشان‌گرهای مینی یا میکروستلایت چند شکل است که تعداد بسیار کم سلول‌های دهنده و گیرنده را نیز مشخص می‌کند (۸-۱۳). به دست آوردن این اطلاعات می‌تواند به انتخاب مداخلات مناسب درمانی در بیماران در معرض خطر عود یا رد پیوند کمک کند. هدف این

مطالعه ارزیابی اثرات کایمریسم مختلط بر GVHD حاد، عودبیماری، بقا و بقای بدون عود پس از پیوند آلوزن مغزاستخوان در ایران بود.

مواد و روش‌ها

مطالعه انجام شده هم‌گروهی و آینده‌نگر بود. ارتباط کایمریسم مختلط با GVHD حاد، عود بیماری، بقا و بقای بدون عود در ۹۱ بیمار دریافت کننده پیوند از مغزاستخوان (۱۲ نفر) یا از خون محیطی (۷۹ نفر) در مرکز تحقیقات خون، انکولوژی و پیوند مغزاستخوان بیمارستان شریعتی تهران بررسی شد. هم‌چنین ارتباط کایمریسم با سن، جنس، نوع رژیم پیشگیری GVHD، نوع رژیم آماده‌سازی، نوع سلول پیوندی و تعداد سلول تزریقی نیز بررسی شد. مشخصات بیماران در جدول ۱ آورده شده است. میانه زمان پیگیری بیماران ۱۳ ماه بود.

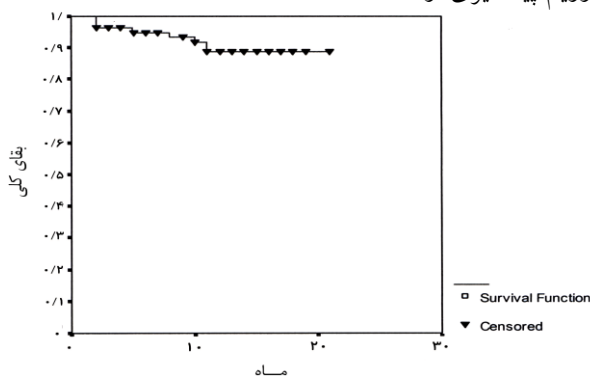
جدول شماره ۱: مشخصات بیماران دریافت کننده پیوند از مغزاستخوان یا خون محیطی

جنس	تعداد	درصد
مرد	۵۳	۵۸/۲
زن	۳۸	۴۱/۸
تشخیص اولیه		
ALL	۲۰	۲۱/۹
AML	۲۹	۳۱/۸
CML	۱۸	۱۹/۷
تالاسمی	۱۹	۲۰/۸
آنمی فانکونی	۲	۲/۱
سایر موارد	۳	۳/۲
رژیم آماده‌سازی		
بوسولفان + سیکلوفسفاماید	۳۴	۳۷/۴
بوسولفان + فلودارابین	۵۱	۵۶
بوسولفان + فلودارابین + آنتی تیموسیت گلبولین	۶	۶/۶
پیشگیری از GVHD		
سیکلواسپورین A	۵۲	۵۷/۱
سیکلواسپورین A + متوترکسات	۳۹	۴۲/۹

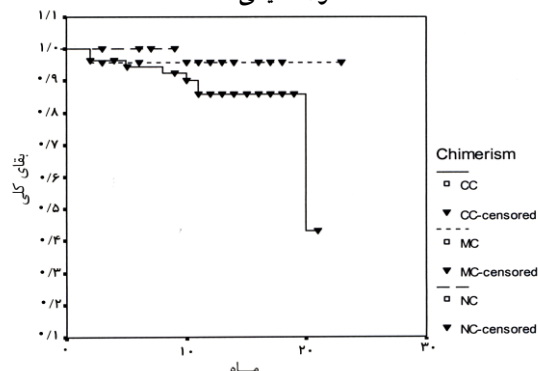
1- Graft Versus Host Disease

2- Donor Lymphocyte Infusion

۵۸/۲٪ بود که به طور معنی داری در بیماران با کایمریسم مختلط کمتر از بیماران با کایمریسم کامل بود ($p=0/01$). ولی هیچ تفاوت معنی داری در شدت GVHD حاد (درجه ۱، ۲ در مقابل ۳، ۴) بین دو گروه مشاهده نشد، به این معنی که شدت GVHD حاد به درجه کایمریسم ارتباطی نداشت. ۱۶ بیمار (۱۷/۶٪) دچار عود شدند؛ تفاوت قابل ملاحظه‌ای در میزان عود بین بیماران دو گروه مشاهده نشد. بقای کلی بیماران ۸۸/۹٪ بود و مجدداً تفاوت آماری معنی داری در بقای کلی بیماران با کایمریسم مختلط و بیماران با کایمریسم کامل مشاهده نشد (به ترتیب ۹۵/۶٪ در مقابل ۸۵/۱٪)، (شکل ۱ و ۲). بقای بدون عود بیماران بدون هیچ تفاوتی میان دو گروه ۸۰/۲٪ بود. ارتباطی بین درجه کایمریسم و سن دهنده و گیرنده، جنس دهنده و گیرنده، هماهنگی جنسی بین دهنده و گیرنده، رژیم آماده سازی، نوع سلول پیوندی، تعداد سلول تزریقی و نوع رژیم پیشگیری از GVHD مشاهده نشد.



شکل ۱: بقای کلی بیماران دریافت کننده پیونداز مغزاستخوان یا خون محیطی



شکل ۲: بقای کلی در بیماران دریافت کننده پیونداز مغزاستخوان یا خون محیطی با کایمریسم کامل، کایمریسم مختلط و فاقد کایمریسم

آماده سازی DNA: آنالیز DNA روی نمونه های DNA به دست آمده از لکوسیت های خون محیطی بیمار و دهنده صورت گرفت. سلول های تک هسته ای و گرانولوسیت های خون محیطی با روش فایکول جدا شد و DNA با روش salting out استخراج شد. غلظت DNA با اسپکتروفتومتری در طول موج ۲۶۰ نانومتر اندازه گیری شد.

تحلیل کایمریسم: روش مورد استفاده برای ارزیابی کایمریسم، روش واکنش زنجیره ای پلیمراز توالی های تکراری کوتاه^۱ با استفاده از ۱۲ شاخص STR با قدرت افتراق بسیار بالا بین افراد بود. در این روش سه لوکوس اتوزوم چهار نوکلئوتیدی با طول آللی غیرهم پوشان تکثیر شد. این لوکوس ها شامل ADA، ARA، D4S2366، D16S539، FES/FPS، F13A1، D13S317، D7S820، D16S539، TH01، TPOX، CSF1PO، VWA بود. همه شاخص ها تحت شرایط PCR یکسان تکثیر شده سپس روی ژل پلی اکریل آمید برده شدند. ارزیابی درجه کایمریسم بر اساس درصد سلول های حاوی لوکوس های دهنده و گیرنده صورت گرفت (۱۰-۱۳).

کایمریسم در مطالعه ما بدین گونه تعریف شد؛ کایمریسم کامل هنگامی که بیش از ۹۵٪ سلول ها در بیمار مربوط به دهنده باشد و فقدان کایمریسم هنگامی که کمتر از ۵٪ سلول های بیمار مربوط به دهنده باشد.

تحلیل آماری: تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS انجام شد. بقای کلی و بقای بدون بیماری با روش کاپلان-مایر تعیین شد. ارتباط میان کایمریسم و فاکتورهای مثل سن و جنس دهنده و گیرنده، نوع رژیم آماده سازی، نوع رژیم پیشگیری از GVHD، نوع پیوند و تعداد سلول تزریقی با استفاده از آزمون های آماری t و کای دو بررسی شد.

یافته ها

در روز ۳۰ پس از پیوند، میانگین کایمریسم در بیماران ۹۰٪ با مدیان ۱۰۰٪ بود. کایمریسم مختلط در ۱۵ بیمار (۱۶/۵٪) و کایمریسم کامل در ۷۲ بیمار (۷۹٪) مشاهده شد و ۴ بیمار (۴/۵٪) هیچ گونه کایمریسمی نشان ندادند. در روز ۶۰ پس از پیوند، میانگین کایمریسم در بیماران ۷۹٪ با مدیان ۹۵٪ بود. میزان بروز GVHD حاد در بیماران

1- Polymerase Chain Reaction-Short Tandem Repeats (STR-PCR)

بحث

اهمیت تحلیل کایمریسم بعد از پیوند آلوژن مغزاستخوان، در پیشگویی نتایج پیوند و به‌کارگیری مداخلات زودرس درمانی کمک‌کننده است. اندازه‌گیری کایمریسم پس از طی مراحل تحقیقات آزمایشگاهی به ابزار بالینی مهمی تبدیل شده است (۱، ۲).

در این مطالعه ما برای تحلیل کایمریسم از نمونه خون محیطی استفاده کردیم چون با توجه به مطالعات قبلی، سلول‌های خون محیطی برای این منظور بهتر از سلول‌های مغزاستخوان هستند و نمونه‌گیری از آن برای بیمار نیز راحت‌تر است (۱۴).

در سال ۲۰۰۱، برنامه ملی اهداکنندگان مغزاستخوان^۱ و ثبت بین‌المللی پیوند مغزاستخوان^۲ به‌منظور بررسی تحلیل کایمریسم پس از پیوند آلوژن کارگاهی برگزار کردند. هدف این کارگاه ارایه توصیه‌های کاربردی در مورد روش‌های آزمایشگاهی، نوع نمونه مورد استفاده و تناوب اندازه‌گیری بود (۱۴).

در این مطالعه از روش STR-PCR به عنوان دقیق‌ترین و حساس‌ترین روش تحلیل کایمریسم استفاده شد. درصد کایمریسم مختلط و کامل در بیماران ما مشابه تعدادی از مطالعات دیگر بود ولی گزارش‌هایی مبنی بر این که در بیماران با کایمریسم مختلط، خطر عود بیماری افزایش می‌یابد وجود داشت (۱۵).

در این بررسی تفاوت معنی‌داری در میزان بقا و عود میان بیماران با کایمریسم مختلط و بیماران با کایمریسم کامل مشاهده نشد. وان لوون و همکارانش نیز در مطالعه‌ای مشابه، ارتباطی میان کایمریسم مختلط و عود در کودکان نیافتند (۱۶).

از نظر منطقی انتظار داریم که میزان عود در بیماران با کایمریسم مختلط بیش از بیماران با کایمریسم کامل باشد چون میزان بروز GVHD حاد در بیماران با کایمریسم کامل بیشتر است و از آنجایی که GVHD حاد میزان عود را کاهش می‌دهد، از نظر منطقی باید میزان عود در بیماران با کایمریسم مختلط که GVHD حاد کم‌تری را تجربه کرده بودند بیشتر می‌بود (۱۷). به‌نظر می‌رسد علت این باشد که

در بیماران با کایمریسم مختلط، درصد کایمریسم بین ۸۰٪ تا ۹۵٪ بود که بسیار به درصد آن در بیماران با کایمریسم کامل در این مطالعه نزدیک است؛ بنابراین نتیجه نهایی تقریباً شبیه به یکدیگر شده است.

می‌توان گفت با توجه به میانگین کایمریسم در بیماران که در اکثر موارد نزدیک کایمریسم کامل است، تعریف عملی کایمریسم مختلط باید تغییر کند و حد فوقانی آن به عددی کمتر از ۹۵٪ برسد.

علت دیگر ممکن است تناوب اندازه‌گیری باشد. به‌نظر می‌رسد افزایش تعداد اندازه‌گیری‌ها پس از پیوند، داده‌های ارزشمندتری برای تشخیص زودتر عود و انجام مداخله مناسب به‌دست بدهد. براساس نتایج به‌دست آمده پیشنهاد می‌شود: (۱) تحلیل کایمریسم با استفاده از تکنیک‌های حساس و دقیق صورت گیرد. در حال حاضر روش STR-PCR مناسب‌ترین رویکرد است، (۲) تعداد دفعات اندازه‌گیری افزایش یابد؛ بررسی در ماه‌های ۱، ۳، ۶ و ۱۲ منطقی است، (۳) الگوهای کایمریسم در مراحل اولیه می‌تواند پیش‌گویی‌کننده GVHD (افزایش کایمریسم دهنده) یا شکست پیوند (کاهش کایمریسم دهنده) باشد؛ در صورت شکست پیوند، استفاده از تزریق لنفوسیت دهنده (DLI) باید مدنظر قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

روش STR-PCR روی نمونه سلول‌های خون محیطی در حال حاضر دقیق‌ترین و حساس‌ترین روش تحلیل کایمریسم است که با استفاده از آن می‌توان نتیجه پیوند را پیشگویی کرد و به موقع مداخله لازم را انجام داد. علاوه بر این به‌نظر می‌رسد افزایش تعداد دفعات اندازه‌گیری پس از پیوند بتواند عود را در مراحل زودتری تشخیص دهد.

1- National Marrow Donor Program

2- International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR)

References :

- 1- Storb R, Yu C, Sandmaier B, *et al.* Mixed hematopoietic chimerism after hematopoietic stem cell. Transplant Proc. 1999; 31: 677-678.
- 2- Bertheas MF, Lafage M, Levy P, *et al.* Influence of mixed chimerism on the results of allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. Blood. 1991; 78: 3103-3106.
- 3- Walker H, Singer CR, Patterson J, *et al.* The significance of host haemopoietic cells detected by cytogenetic analysis of bone marrow from recipients of bone marrow transplants. Br J Haematol. 1986; 62: 385-391.
- 4- Mathe G, Amiel JL, Schwartzberg L, *et al.* Successful allogeneic bone marrow transplantation in man: chimerism, induced specific tolerance and possible anti-leukemic effects. Blood. 1965; 25: 179-195.
- 5- Lawler SD, Harris H, Millar J, *et al.* Cytogenetic follow-up studies of recipients of T-cell depleted allogeneic bone marrow. Br J Haematol. 1987; 65: 143-150.
- 6- Witherspoon RP, Schanfeld MS, Storb R, *et al.* Immunoglobulin production of donor origin after marrow transplantation for acute leukemia or aplastic anemia. Transplantation. 1978; 26: 407-408.
- 7- Dewald G, Stallard R, Al Saadi A, *et al.* A multicenter investigation with interphase. Fluorescence in situ hybridization using X- and Y- chromosome probes. Am J Med Genet. 1998; 76: 318-326.
- 8- Frankel W, Chan A, Corringham RE, *et al.* Detection of chimerism and early engraftment after allogeneic peripheral blood stem cell or bone marrow transplantation by short tandem repeats. Am J Hematol. 1996; 52(4): 281-7.
- 9- Elmaagacli AH, Beelen DW, Becks HW, *et al.* Molecular studies of chimerism and minimal residual disease after allogeneic peripheral blood progenitor cells of bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1996; 18: 397-403.
- 10- Alizadeh M, Bernard M, Danic B, *et al.* Quantitative assessment of hematopoietic chimerism after bone marrow transplantation by real-time quantitative polymerase chain reaction. Blood. 2002; 99(12): 4618-4625.
- 11- Bader P, Beck J, Frey A, *et al.* Serial and quantitative analysis of mixed hematopoietic chimerism by PCR in patients with leukemias allow the prediction of relapse after allogeneic BMT. Bone Marrow Transplant. 1998; 21: 487-495.
- 12- Thiede C, Florek M, Bornhauser M, *et al.* Rapid quantification of mixed chimerism using multiplex amplification of short tandem repeat marker and fluorescence detection. Bone Marrow Transplant. 1999; 23: 1055-1060.
- 13- Thiede C, Bornhauser M, Ehninger G. Evaluation of STR informativity for chimerism testing=comparative analysis of 27 STR systems in 203 matched related donor recipient pairs. Leukemia. 2004; 18(2): 248-54.
- 14- Antin JH, Childs R, Filipovich A.H, *et al.* Establishment of complete and mixed donor chimerism after allogeneic lymphohematopoietic transplantation: Recommendations from a workshop at the 2001 tandem meetings. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2001; 7: 473-485.
- 15- Park SJ, Min WS, Yang IH, *et al.* Effects of mixed chimerism and immune modulation on GVHD, disease recurrence and survival after HLA-identical marrow transplantation for hematologic malignancies. Korean J Intern Med, 2000; 15(3): 224-31.
- 16- Van Leeuwen JE, Van Tol MJ, Joosten AM, *et al.* Mixed T-lymphoid chimerism after allogeneic bone marrow transplantation for hematologic malignancies of children is not correlated with relapse. Blood. 1993; 82(6): 1921-1928.
- 17- Bertheas MF, Lafage M, Levy P, *et al.* Influence of mixed chimerism on the results of allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. Blood. 1991; 78: 3103-3106.

Effects of chimerism on graft-versus-host disease, disease recurrence and survival after HLA-identical marrow transplantation in Iran

Ghaffari H.¹ (PhD), Alimoghaddam K.¹ (MD), Foroughi F.¹ (MD), Chahardouli B.¹ (MS), Sanaat Z.¹ (MD), Bahar B.¹ (MD), Mousavi A.¹ (MD), Iravani M.¹ (MD), Ghavamzadeh A.¹ (MD)

¹Hematology, Oncology and BMT Research Center, Dr. Shariati Hospital

Abstract

Background and Objectives

The co-existence of recipient's and donor's hematopoietic systems after allogeneic marrow transplantation is called mixed chimerism. Chimerism analysis provides a national method of assessing the ability of different conditioning regimens, graft-versus-host disease (GVHD), prophylactic regimens, and cellular therapy to promote engraftment.

Materials and Methods

The association of mixed chimerism with acute graft-versus-host disease (GVHD), disease recurrence, survival, and relapse free survival was investigated in 91 patients 12 and 79 of whom underwent either bone or peripheral blood HLA-identical marrow transplantation respectively. Chimerism was assessed using multiplex amplification of shorty tandem repeats (STR-PCR). Cases included thalassemics (19 subjects), AML (29), ALL (20), CML (18) and others (5). Median age was 21 (age range of 3-50). There were 38 females (41.8%) and 53 males (58.2%). Conditioning was busulfan plus cyclophosphamide in 34 patients, busulfan plus fludarabin in 51 patients and busulfan plus fludarabin plus anti-thymocyte globulin in 6 patients. Median time of follow up was 13 months. Data was analyzed using SPSS statistical software.

Results

On day 30 after transplantation, mixed chimerism (MC) was observed in 15 patients (16.5%), complete donor chimerism (CC) in 72 patients (79%), and no chimerism in 4 patients. The incidence of acute GVHD was significantly lower in mixed chimeras than in complete chimeras ($p=0.01$) but there was no significant difference in acute GVHD grade (I, II vs. III, IV) between two groups. The incidence of relapse and overall survival were 17.6% and 88.9% respectively showing no significant difference between MC and CC. Relapse free survival was 80.2% and not significantly different between two groups.

Conclusions

Despite some previous reports, we found no significant difference in survival and relapse rate between MC and CC.

Key words: Allogenic, Bone Marrow Transplantation, Chimerism, PCR
SJIBTO 2005; 2(5):139-144

Received: 12 Feb 2005

Accepted: 13 Sep 2005

Correspondence: Foroughi F., MD, Hematology, Oncology and BMT Research Center
P.O.Box: 14114, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 88029390; Fax : (+9821) 88004140
E-mail: foroughf@yahoo.com