**مراکز پذیره نویسی اهداکنندگان بزرگسال سلول های بنیادی خون ساز به غیر خویشاوند: در جهان و ایران**

چكيده:

بیش از پنج دهه است که پیوند سلول های بنیادی خون ساز برای درمان بیماران مبتلا به بدخیمی های خونی, اختلالات متابولیکی و نقایص ایمنی مقدور است. پیوند سلول های بنیادی از گیرنده با HLAمشابه ارجح است و معمولا اولین انتخاب خواهر و برادر بیمار می باشند. در صورت عدم وجود اهداکننده خویشاوند , اهداکننده غیرخویشاوند قابل لحاظ است.

مقاله حاضر با استفاده از 29 منبع مختلف به بررسی اهمیت مراکز پذیره نویسی از اهداکنندگان غیر خویشاوند(Unrelated Donor Registries)؛ بیان برخی قوانین مربوطه پرداخته و پیشینه پیوند سلول های بنیادی خون ساز((HSCT و تشکیلات مرتبط ؛ اهمیت و ضرورت شباهت HLA بین دهنده و گیرنده به منظور جلوگیری از بروز بیماری پیوند علیه میزبان؛ برخی معیار های انتخاب اهداکننده ؛ ضرورت تاسیس مراکز پذیرش اهداکنندگان در جهان و ایران ؛ را به منظور معرفی این مراکز به علاقمندان به موضوع مطرح می سازد.

مراکز پذیره نویسی از اهداکنندگان غیر خویشاوند بر احساسات مثبت اهداکنندگان در اهدای نوع دوستانه جهت نجات جان بیماران متکی هستند. مراکز کشور های مختلف به یکدیگر پیوسته و گروه ها و مجامع جهانی و بین المللی اهداکنندگان را به منظور تسهیل یافتن اهداکننده مناسب و ارتقای نتایج پیوند از غیر خویشاوند تشکیل داده اند.

از اولین پیوندسلول های بنیادی خون ساز تاکنون پیشرفت های شگرفی برای نجات جان بیماران انجام شده که مرهون پیشگامان این علم, همکاری های گروهی, و تبادل سلول های بنیادی تحت فعالیت تشکیلات بین المللی است که پیرو استانداردهای خاصی می باشند.

**كلمات كليدي**: پیوند سلول های بنیادی خون ساز ، اهداکننده غیرخویشاوند , ایران , Registry

**Unrelated Stem Cell Donor Registries: In the world and Iran**

It is more than 5 decades that hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has been used for treatment of hematologic malignancies, Metabolic disordes and immunodeficiencies. (HLA)-matched HSCT is commonly the preferred type of transplantation, with HLA-matched sibling donors usually the first choice. If there is no related HLA-matched donor, unrelated matched donors are considered.

 The present article shows the importance of unrelated Stem cell donor Registries , related regulations and policies, HSCT history, importance of donor-recipient HLA matching to GVHD inhibition, several donor selection measures, establishment requirements of such registries in the world and Iran, using 29 different references in order to introduce these centers to interested researchers.

These Registries rely on positive feelings of unrelated donors to altruistic donation to save patients. Registries from different countries joined and established world and international donor associations and groups to facilitate finding a suitable donor and improve the HSCT outcomes from unrelated donors.

Huge progress has been made since the first HSCT to save many patients indebted to the efforts of a few pioneers, group collaborations and international exchanges of stem cell under activities of international organizations which follows definite standards.

**Key words:** Stem cell donor Registry , HSCT, Unrelated donors, Iran

**مقدمه (تاریخچه پیوند سلول های بنیادی خون ساز):**

پیوند سلول های بنیادی خون ساز (Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT) قبل از دهه 60 میلادی و برای درمان بیماران مبتلا به اختلالات خونی/ متابولیکی/ نقایص ایمنی و بیماری های خود ایمن و به دنبال فعالیت پیشگامان این پیوند, انجام گرفت(**1**). HSCT بر اساس منشای سلول های پیوندی به چند نوع تقسیم می شود: پیوند سلول های بنیادی خون ساز اتولوگ با استفاده از سلول های منجمد شده خود فرد به دنبال دوز بالای درمان سیتوتوکسیک در بیماری های هماتولوژی/انکولوژی و بیماری های خود ایمنی انجام می شود. پیوند سلول های بنیادی خون ساز سین ژنیک: پیوند بین افراد با شباهت ژنی (نظیر پیوند بین دوقلوهای یک تخمی) و پیوند سلول های بنیادی خون سازآلوژن یا HSCT : Allo- پیوند بین افراد فاقد شباهت ژنی(نظیر پیوند بین خواهر-برادر یا غیر خویشاوندان) را شامل میشود**( 2)**.

انفجار بمب اتمی در ژاپن و اختلالات ناشی از تابش پرتوهای اتمی؛ برخی محققین را بر آن داشت تا به عنوان افرادی پیشرو ؛ روش هایی برای درمان آسیب دیدگان ناشی از اشعه ابداع کنند. در سال 1956 اثر درمانی پیوند مغز استخوان برای آسیب دیدگان از اشعه, مطرح گردید. لوئیتیت (Louitit) و همکاران به دنبال پیوند سلول های طحال در موش اثرات ضد لوکمیایی آن را مشاهده نموده و متوجه شدند میزان مرگ و میر حیوانات آزمایشگاهی یه علت بیماری پیوند علیه میزبان (Graft Versus Host Disease, GVHD)در مدل های پیوند آلوژنیک مغز استخوان در مقایسه با پیوند سین ژنیک؛ بیشتر است. دکتر توماس اولین پیوند مغز استخوان را پس از تابش دوز بالای اشعه در سگ ها انجام داد و وان بکیوم(Van Bekkum) مدل تجربی این پیوند را در میمون ها ایجاد نمود **(1)** . او و همکاران نشان دادند که تزریق داخل وریدی سلول های مغز استخوان در جایگزینی سلول ها در فضای موجود موثر می باشند **(3)** در ادامه تحقیقات گزارشاتی مبنی بر جایگزینی رده های سلول های خونی در بیماران مبتلا به لوکمیای حاد, طی انتقال سلول های مغز استخوان و تحت تابش اشعه ارائه شدند. اولین تزریق سلول های مغز استخوان در انسان توسط دکتر توماس و همکاران در سال 1957 انجام شد**(2**) وی دو بیمار مبتلا به لوکمیای حاد لنفوبلاستیک پیشرفته را پس از تابش دوز بالای اشعه با پیوند سین ژنیک درمان نمود. جایگزینی پیوند (Engraftment) انجام گرفت اما بیماران به علت عود بیماری پس از چند ماه فوت کردند. ماته (Mathe) پیوند آلوژنیک را برای چند بیمار که به طور تصادفی در معرض تابش اشعه قرار گرفته بودند؛ انجام داد. وی پس از اولین پیوند موفق از خواهر و برادر (sibling) به علت وقوع کایمریسم, تحمل و اثر ضد لوکمیایی پیوند را توضیح داد. در سال 1970 بورتن (Bortin) گزارش کرد در فاصله زمانی 1958 تا 1968 دویست و سه بیمار را پیوند کرده که فقط سه بیمار در زمان ارائه گزارش زنده بوده و نارسایی پیوند, وقوع GVHD و عود بیماری اولیه از علل اصلی مرگ سایر بیماران بودند. به دنبال گزارش این نتایج مایوس کننده اولیه, مراکز اندکی انجام این پیوند را ادامه دادند و تعداد HSCT آلوژن کاهش یافت. اما به دنبال کشف سیستم آنتی ژن های سازگاری بافتی Human Leukocyte Antigen, HLA ) ) توسط ون رود (Van Rood)پیشرفت اصلی حاصل گردید. انتخاب خواهر و برادر با HLA مشابه ؛ خطر رد پیوند و وقوع GVHD را کاهش داد. شباهت HLA لازمه انجام HSCT می باشد. شانس شباهت HLA بین خواهر و برادر 25% می باشد و درکل 30% از بیماران نیازمند HSCT در بین خویشاوندان خود, فرد مطابقی را از نظر آنتی ژن های HLA پیدا می کنند(**1**).

 با مصرف متوترکسات و تابش اشعه به کل بدن (Total Body Irradiation, TBI) در مدل های تجربی در سال1957؛ استورب (Storb) روند جلوگیری از GVHD روند HSCT را بهبود بخشید. سانتوز(Santos) در مدل های موشی نشان داد که سیکلوفسفامید می تواند منجر به سرکوب ایمنی شود. او هم چنین اولین بار استفاده از بوسولفان را به جای TBI گزارش نمود. اولین پیوند آلوژن موفق بین خواهر و برادر در سال 1968 توسط گاتی (Gatti) گزارش شد. بیمار به نقص ایمنی مختلط مبتلا بود . ابتدا تصور شد که اهداکننده با وی سازگاری کامل دارد اما در تعیین مجدد HLA مشخص شد که یک مورد عدم سازگاری وجود دارد. متعاقبا دو بیمار دیگر با همین بیماری بدون دریافت داروی سرکوبگر ایمنی, پیوند HSC را دریافت داشتند وهر سه بیمار تا 25 سال بعد از پیوند نیز در قید حیات بودند **(4).**

با کشف سیکلوسپورین قابل تولید از یک قارج و مشخص شدن خواص مهار فعالیت لنفوسیتT و سرکوب ایمنی توسط آن استفاده از این دارو در سال 1969 آغاز گردید**(3-4)**. امروزه مصرف سیکلوسپورین همراه با متوترکسات هنوز روش استاندارد طلایی در آماده سازی بیماران برای پیوند محسوب می شود. نگه داری بیماران در اتاق های ایزوله با جریان هوای موازی, توسعه و کاربرد آنتی بیوتیک های وسیع الطیف منجر به ارتقای وضعیت پیوند و سلامتی بیماران پیوندی شد. با استفاده از داروهای جدیدتر ضدویروسی/ضد قارچی/ ضد باکتریایی (نظیر استفاده از آسیکلوویر برای عفونت های هرپسی, گان سیکلوویر برای CMV و آمفوتریسینB برای عفونت های کاندیدیایی) درمان مناسب تر عوارض عفونی پیوند مقدور گردید. توسعه روش های پیشرفته در تعیین HLA , جداسازی HSC از خون محیطی با استفاده از فاکتور رشد گرانولوسیتی (Granulocyte Colony Stimulating Factor, G-CSF), دستیابی به منایع جدید HSC با استفاده از خون بند ناف تازه و منجمد شده و پیوند از خویشاوندان با شباهت هاپلوتیپی, پیوند اتولوگ سلول های بنیادی, روش های جدید پیشگیری از GVHDاز طریق حذف سلولT و استفاده از آنتی بادی مونوکلونال ضد سلولT, استفاده از لنفوسیت های اهداکننده برای درمان بیماری عود بیماری, کاهش شدت رژیم دارویی آماده سازی قبل از پیوند و کاهش مرگ و میر پس از پیوند**(4)** از پیشرفت های حاصله در زمینه ارتقای نتایج پیوند می باشند.

 اولین پیوند خون بند ناف از یک خواهر به برادر وی که به آنمی فانکونی مبتلا بود؛ در سال 1988 توسط گلوکمن در فرانسه انجام شد. به دنبال آن گزارشات متعددی از پیوند خون بند ناف بین خویشاوندان و غیر خویشاوندان با HLA نامشابه ارائه شدند. در سال 1993 بانک خون بند ناف از غیر خویشاوند در نیویورک شروع به کار کرد(**5**). اولین پیوند با شباهت هاپلوتیپی (haploidentical) در سال 1981 انجام گرفت**.** نتایج اولیه این نوع پیوند به علت بروزGVHDشدید و عفونت پس از پیوند رضایت بخش نبودند(**6**) .

علیرغم مرگ و میر بالا به دنبال HSCT گزارشاتی از بقای طولانی مدت برخی بیماران مبتلا به AMLپیشرفته, ادامه روند پیوند را ممکن ساخته و HSCT به عنوان درمان قابل قبول بیماری های بدخیم مطرح گردید. به دنبال درمان یک بیمار مبتلا به آنمی آپلاستیک (Aplastic Anemia) توسط توماس در سال 1972, وی پیشرو استفاده از این پیوند برای سایر بیماری های غیر سرطانی نیز گردید. در ابتدا بقای پیوند برای بیمارانی که پس از دریافت خون و درمان های رایج مبادرت به انجام پیوند کرده بودند 40% گزارش گردید. اما به دنبال استفاده از سیکوسپورین و متوترکسات و سرم آنتی گلوبین انسانی نتایج پیوند بهبود یافتند. اولین مورد پیوند در درمان تالاسمی توسط توماس در سال 1982 و سیکل سل آنمیا توسط جانسون (Johnson) در سال 1984 انجام گرفتند. با جداسازی سلول های +CD34 از مغز استخوان و موثر بودن آن ها در درمان و کاربرد سایر منابع سلول های +CD34, اصطلاح پیوند مغز استخوان به پیوند سلول های بنیادی خون ساز تغییر یافت. در سال 1988 توسط کسینگر (Kessinger) و همکاران, استفاده از خون محیطی جایگزین پیوند مغز استخوان در بیمارانی شد که به علت قرار گرفتن ناخواسته در معرض اشعه؛ مغز استخوان آن ها قادر به استفاده در پیوند اتولوگ نبود. در سال های 1987 و 1989 مشخص شد تعداد سلول های در گردش با مصرف G-CSF افزایش می یابند**(3)**.

 فن آوری های پیشرفته منجر به افزایش آمار HSCT و ارتقای ایمنی این پیوند و بهبود نتایج پیوند آلوزن شدند و با توجه به عدم یافتن اهداکننده خویشاوند برای همه بیماران, نیاز به اهداکننده غیر خویشاوند بیشتر احساس گردید.

**اهداکنندگان غیر خویشاوند:**

اولین گام برای یافتن اهداکننده مناسب برای یک بیمار نیازمند HSCT, تعیین HLA بین خواهر/برادر بیمار و سایر خویشاوندان وی است. در صورت عدم وجود اهداکننده خویشاوند, اهداکننده غیرخویشاوند با شباهت یا تطابق HLA قابل جایگزینی می باشد. بیماران فاقد اهداکننده خویشاوند با HLA مشابه (Matched Related Donor, MRD) نیازمند دریافت این پیوند از اهداکننده ای غیرخویشاوند با HLA مشابه MURD) Matched Unrelated Donor,) و یا واحد خون بند ناف (Cord Blood Unit, CBU) و یا اهداکننده با شباهت هاپلوتیپی می باشند( **8 و4 و 1**).

به دنبال موفقیت اولین HSCT بین افراد غیر خویشاوند توسط اسپک(Speck) در سال 1973, تلاش شرلی نولان (Shirley Nolan) برای نجات بیماران فاقدMRD در کشور انگلستان آغاز گردید. پسر وی آنتونی ( مبتلا به سندرم ویسکوت آلدریچ) به علت نداشتن خویشاوند مناسب برای دریافت پیوند؛ نیازمند اهداکننده غیرخویشاوند با HLA مشابه بود**(4).** خانم نولان در نهایتتشکیلات نیکوکارانه ای را به نام آنتونی نولان(http://www.anthonynolan.org) برای نجات جانبیماران فاقدMRD تاسیس نمود.

در ایالات متحده نیز سرگذشت دختر 10 ساله ای به نام لورا گریوز ((Laura Graves مبتلا به ALL با ایجاد مرکز ملی پذیره نویسی از اهداکنندگان غیرخویشاوند در آن کشور گره خورد. در سال 1979 وی پیوند دریافت نمود؛ پیوند جایگزین شد اما وی دو سال بعد به علت عود بیماری درگذشت. در سال 1981 پدر لورا موسسه ای را به نام بنیاد لورا گریوز تاسیس نمود و توجه مردم را به اهدای سلول های بنیادی به غیر خویشاوندان جلب نمود. در نهایت در سال 1986 برنامه ملی پذیره نویسی اهداکنندگان داوطلب اهدای HSC به غیر خویشاوند(National Marrow Donor Program, NMDP) در آن کشور شروع به کار نمود و اولین پیوند از غیر خویشاوند در این مرکز در سال 1987 انجام شد. داستان های مشابه دیگری منجر به تاسیس مرکز پذیره نویسی (Registry) داوطلبان اهدای سلول های بنیادی خون ساز به غیر خویشاوند در کشور های مختلف دنیا گردید**(9)**.

**برخی تشکیلات بین المللی مرتبط با مراکز پذیره نویسی اهداکنندگان بزرگسال:**

در طی گذر زمان و توسعه علم و فن آوری تشکیلات و انجمن های متعددی ایجاد شدند که بیشتربر جمع آوری نتایج پیوند و اطلاعات بیماران تمرکز می کنند.

CIBMTR (Center for International Blood & Marrow Transplant Research ) : مرکز جهانی تحقیقات خون و پیوند مغز استخوان (http://www.cibmtr.org)اولین بار در سال **1972** توسط بورتن در میلواکی آغاز به کار نمود. موسسین انجمن به اهمیت مشارکت و کار گروهی پی بردند. در آن زمان حدود 13 مرکز برای HSCT وا تعدادی کمتر از 50 پیوند در سال فعالیت داشتند. مدیر گروه هوروویتز (Horrowitz) بانک اطلاعاتی مربوط به اسن نوع پیوند در سراسر جهان را ایجاد نمود. اطلاعات بیش از 330,000 پیوند اتولوگ/ خویشاوند و غیرخویشاوند در آن مرکز وجود دارد.

EBMT**(**European Bone Marrow Transplantation**) :** انجمن اروپایی پیوند مغز استخوان (http://www.ebmt.org) در سال **1974** آغاز به کار نمود. وان رود و اسپک اولین جلسه را به منظور به اشتراک گذاشتن تجارب در HSCT در سنت موریتس با حضور سه گروه ؛ گروه لیدن با حضور وزن (Vosen) و وان رود, گروه بازل با حضور اسپک, گروه پاریس با حضور گلوکمن ((Gluckman و همکاران, و با حضور 10 نفر شرکت کننده برگزار نمود**(4)** ادامه روند فعالیت تیمی این سه گروه منجر به تشکیل EBMTشد. طبق گزارش سال 2012 این مرکز 4264 نفر از 570 مرکز در 57 کشور مختلف به عضویت این مرکز درآمده اند و اطلاعات بالینی مربوط به تعداد 110و440 پیوند مختلف در مرکز اطلاعاتی این انجمن ثبت شده اند.

در سال 2006 اعضای EBMT تشکیلات غیر انتفاعی و علمی دیگری را به نام گروه شبکه جهانی خون و پیوند مغز استخوان

 (WBMT = Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group)به منظور ارتقایپیوند و سلول درمانی و تشویق اهدای سلول های بنیادی به عنوان یک فضیلت انسانی ایجاد نمودند.

(The Asia Pacific Blood and Marrow Transplantation ) APBMT: تشکیلاتی وابسته به EBMT و CIBMTR

که به پزشکان آسیایی امکان می دهد تا تجربیات خود را در مورد HSCT به اشتراک گذارند. این تشکیلات در سال 2006 آغاز به کار نمود.

درسال**1988** کمیته اعتباربخشی مجمع بین المللی درمان های تکمیلی International Society for complementary Therapies, ISCT ) ) و EBMT به یکدیگر ملحق شده و به منظور ارزیابی و اعتباربخشی نتایج پیوند مجموعه ای به نام ( JACIE؛The **J**oint **A**ccreditation **C**ommittee-**I**SCT & **E**BMT ) را تشکیل دادند. هدف اولیه این مجمع ارتقای کیفیت در زمینه نگهداری از بیمار, خدمات آزمایشگاهی, جمع آوری سلول ها و خدمات مراکز پیوند از طریق یک سیستم شناخته شده بین المللی است.

**مراکز پذیره نویسی در جهان :**

مراکز جهانی پذیره نویسی اهداکنندگان سلول های بنیادی به غیر خویشاوند عمدتا بر روند جذب اهداکنندگان داوطلب ؛ سلامت این افراد و آمار اطلاعات آن ها تمرکز می کنند.

BMDW (Bone Marrow Donor Worldwide): معمولا اهداکنندگان؛ اهدای HSC را در کشور خود انجام می دهند. اما گاه تبادلات بین المللی نیز ضروری هستند. همکاری های بین المللی از طریق تشکیلات غیر انتفاعی؛ عامل کلیدی مهمی در گسترش و توسعه HSCT شمرده می شود**(9)**. پس از تاسیس مراکز مختلف پذیره نویسی از اهداکننده داوطلب در اوایل دهه 70 ,به زودی مشخص شد که شانس یافتن MURD برای یک بیمار با به کارگیری ساز و کارهایی برای تجسس بین اهداکنندگان سایر کشورها افزایش می یابد و مرکز جهانی اهداکنندگان مغز استخوان (BMDW)در سال **1988** ؛به عنوان بخشی از کار گروه ایمونوبیولوژی انجمن اروپایی انتقال خون و پیوند؛ به این منظور تشکیل گردید. دفتر مرکزی آن در لیدن هلند می باشد. با توسعه این تشکیلات یک بانک اطلاعاتی متمرکز شامل اطلاعات فنوتیپی کلیه اهداکنندگان بالغ و اکثر واحد های خون بند ناف فراهم شد که امکان تجسس برای یافتن اهداکننده مطابق را جهت هر یک از اعضا, در مرکز واحدی ممکن نمود(**4**). در سال 1989 اولین نسخه اطلاعاتی این تشکیلات شامل 000و155 اهداکننده داوطلب از 8 کشور منتشر شد.آمار تعداد اهداکنندگان بزرگسال و خون بند ناف همواره در صفحه اول وبگاه اختصاصی این مرکز به نشانی(http://www.bmdw.org) اعلام می گردد.

WMDA (World Marrow Donor Association): انجمن جهانی اهداکنندگان مغز استخوان (http://www.worldmarrow.org/) در مارس **1988** در قالب کمیته ای به منظور مشارکت بین المللی برای شناسایی اهداکنندگان غیر خویشاوند شروع به کار کرد. موسسین این مرکز پروفسور ون رود, پروفسور گلدمن و پروفسور توماس بودند. از سال 1994 این انجمن به عنوان یک تشکیلات داوطلبانه به نمایندگی از مراکز پذیره نویسی اهداکنندگان سلول های بنیادی, بانک های خون بند ناف و افراد علاقمند به HSCT فعالیت می کند. در حال حاضر171 مرکز پذیره نویسی, 140 بانک خون بند ناف, 350 مرکز اهدا کننده و 1259 مرکز پیوند بیمارستانی از 48 کشور مختلف در بانک اطلاعاتی این مرکز وجود دارند. عضویت در این مرکز ساده تر است مراحل آن شامل ارسال درخواست به دفتر مرکزی این تشکیلات در هلند؛معرفی مرکز پذیره نویسی و تکمیل فرم های مربوطه و ارسال مستندات لازم برای عضویت می باشد. اعضای این مرکز ملزم به ارائه آمار سالیانه فعالیت های مرکز پذیره نویسی طبق معیار های آن انجمن می باشند. این مرکز نیز استانداردهایی برای فعالیت و معیارهایی برای تایید مراکز تحت پوشش خود ارائه می نماید **(9).** از دیگر فعالیت های این مرکز وضع استانداردهای لازم برای ارتقای فعالیت های مرتبط با جذب داوطلبان غیر خویشاوند می باشد.این استانداردها شامل قوانینی در مورد (تشکیلات کلی مرکز پذیره نویسی, معیارهای اهداکنندگان, فن آوری اطلاعات, تسهیل درخواست های تجسس, اهدای اولیه و ثانویه, جمع آوری /پردازش/حمل و نقل سلول های بنیادی, پیگیری بیمار/اهداکننده, مسئولیت مالی/قانونی) می باشند.( **8**و **10**).

با تشکیل مراکز پذیره نویسی در کشور های مختلف ؛ درک ضرورت ایجاد شبکه اطلاعاتی؛ رعایت استانداردهای مشابه و ایجاد مراکز بین المللی مربوطه پیشرفت شگرفی در پیوند از غیر خویشاوند تحقق یافت و تعداد این پیوند در طی سالیان متمادی افزایش یافت.

شکل-1 افزایش تعداد پیوند از غیر خویشاوند طی سال 1990 تا 2011 طبق آمار ثبت شده در EBMT را نشان میدهد .



شکل 1- افزایش تعداد HSCT از غیر خویشاوند در مقایسه با پیوند از خویشاوند (**11**)

طبق آمار ارائه شده در سایت BMDW در حال حاضر ( تا ژانویه 2014) اطلاعات 645و1590و23 اهداکننده ( شامل329و558و22 اهداکننده بزرگسال و 316و601 واحد خون بند ناف) از 72 مرکز پذیده نویسی از 52 کشور و 48 بانک خون بند ناف از 33 کشور عضو در بانک این مرکز وجود دارد که اطلاعات HLA آن ها در بانک اطلاعاتی این مرکز متمرکز شده اند. آمار تعداد اهداکنندگان برخی از کشورهای عضو این مرکز در جدول1 قید شده اند.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **كشور**  | **داوطلبان اهدای سلول هاي بنيادي** | **كشور**  | **داوطلبان اهدای سلول هاي بنيادي** |
| **ایالات متحده** (مرکز ملی اهداکنندگان) | 114 و 062و7 | **فرانسه** | 730 و 214 |
| **آلمان** | 293 و 043و5 | **تایوان** | 128 و 310 |
| **برزیل** | 249 و 065و3 | **تایلند** | 588 و 141 |
| **چین** | 475 و 494 | **هنگ کنگ** | 023 و 77 |
| **آنتونی نولان**  | 772 و 488 | **ارمنستان** | 438 و 22 |
| **ژاپن** | 187 و 433 | **ترکیه (استانبول)** | 460 و 27 |
| **ایتالیا** | 850 و 340 | **هند**  | 263 و21 |
| **بریتانیا** | 208 و 327 | **ترکیه (آنکارا)** | 142 و 10 |
| **کانادا** | 500 و320 | **قبرس** | 638 و 5 |
| **استرالیا** | 130 و 237 | **امارات متحده عربی**  | 45 |

جدول 1- تعداد اهداکنندگان سلول های بنیادی به غیر خویشاوند در برخی از کشور های جهان تا اوت 2013 ( منبع : سایت http://www.bmdw.org )

**ضرورت وضع استانداردها و قوانین در مراکز پذیره نویسی :**

علیرغم تعداد رو به افزایش اهداکنندگان و مراکز پذیره نویسی رو به گسترش در کشورهای مختلف تعداد زیادی از بیماران ( مثلا به علت داشتن آنتی ژن های نادر ( HLA قادر به یافتن اهداکننده مناسب در کشور خود نیستند(**1**). وجود ارتباط بین مراکز کشورهای مختلف بر طبق اصول معین و رعایت قوانین خاص, امکان دسترسی به اهداکننده مناسب را افزایش می دهد.

 رعایت اصول معین, استاندارد سازی و ارزیابی فعالیت این مراکز حائز اهمیت می باشد لذا هر کشوری می بایست استانداردها, اصول و قوانین و سیاست هایی برای تسهیل فعالیت مرکز پذیره نویسی خود**(8)** متناسب با قوانین کلی کشور مربوطه بنا نهدکه با استانداردها و قوانین مورد توافق بین المللی که به وسیله BMDW و WMDA وضع شده اند, سازگار می باشند.این قوانین و سیاست ها به منظور اطمینان از سلامت اهداکننده و فرآورده سلول های بنیادی تعیین می شوند و مراکز مختلف تشویق به رعایت آن ها می شوند. سه اصل رعایت شان و مقام اهداکننده ؛ حفظ سلامت اهداکننده و قرار ندادن وی در معرض آسیب های غیر ضروری طی روند اهدای سلولی؛ و محرمانه بودن هویت اهداکننده از اصول اولیه و مهم مراکز پذیره نویسی هستند. لذا هر مرکز پذیره نویسی باید تمهیدات لازم برای جلوگیری از سرقت رفتن اطلاعات و نیز فاش شدن هویت اهداکننده را به کار بندد. پس از ارائه آموزش های لازم در مرکز اهدای (Donor Center) تحت پوشش یک مرکز پذیره نویسی, جو و فرهنگ حاکم بر آن مرکز نباید به نحوی باشد که فشار و یا جهت گیری خاصی را در فرد داوطلب القا نماید. هم چنین اگر قرار است اطلاعات افراد برای اهداف تحقیقاتی استفاده شوند, در هنگام عضویت اهداکنندگان در مرکز پذیره نویسی باید موافقت نامه دریافت شود**(9)**.

هر مرکز پذیره نویسی برای ارزیابی اهداکنندگان باید دارای اصول و مقررات مستندی باشد. ارزیابی اهداکننده و بررسی های لازم قبل از پیوند از جنبه های مهمی است که بر سلامت روند اهداء اثر می گذارد. WMDA توصیه هایی در این زمینه دارد و دو کارگروه بالینی و تضمین کیفیت در توسعه این راهکارها در این مرکز جهانی مشغول فعالیت هستند. هدف از این توصیه ها آماده سازی مراکز پذیره نویسی برای جذب صحیح اهداکنندگان بالقوه میباشد. از مهمترین وظیفه یک مرکز پذیده نویسی اهداکنندگان غیر خویشاوند, ایجاد پرونده اطلاعاتی از اهداکنندگانی است که به صورت صحیحی انتخاب شده اند و مناسب ترین اهداکننده احتمالی برای یک بیمار خاص خواهند بود(**10**). هدف اولیه جذب یک اهداکننده تعیین میزان سلامت وی به منظور پرهیز از آسیب های احتمالی طی روند اهدای سلولی (برای مثال دریافت مغز استخوان از فردی که بیماری های مهره ای دارد, توصیه نمی شود) و حفظ سلامت گیرنده پیوند از بیماری های عفونی است. گزینش اهداکننده امر مهمی تلقی می گردد. از الزامات ضروری در مرکز پذیره نویسی آن است که فقط افرادی اهداکننده بالقوه سلول های بنیادی خون ساز تلقی گردند که در سطح بهداشتی و سلامتی مناسبی هستند و معیار های لازم برای طی روند اهدای سلولی (از طریق مغز استخوان و یا خون محیطی) را دارند. لذا در مرکز پذیره نویسی باید معیار های خاصی بر طبق قوانین جهانی و ملی برای سن, وزن و حتی قد اهداکنندگان وجود داشته باشند. باید توجه نمود که برخی بیماری های عفونی و ژنتیکی و بدخیمی ها از اهداکننده به گیرنده قابل انتقال هستند. لذا در مرکز اهداء پس از ارائه اطلاعات مقتضی در مورد HSCT و سودمندی آن, و دریافت رضایت نامه کتبی , باید پرسشنامه ای به منظور اطمینان از روند سلامتی داوطلبان تکمیل شود و اطلاعاتی در موارد: (عدم ابتلاء به بیماری های شدید قلبی/ آنژین/آریتمی های شدید, بیماری های عفونی نظیر هپاتیت و ایدز, ارتباطات جنسی, آسم و یا بیماری های روحی/روانی نیازمند درمان, کم خونی های شدید, بدخیمی های خونی, برخی بیماری های خودایمن منتشر و نظایر آن و حتی برخی سوابق خانوادگی بیماری ها از داوطلب) از اهداکننده پرسش و مستند شوند. در صورت ابتلاء به برخی بیماری های نیازمند درمان, افراد داوطلب از اهدای سلول معاف می گردند. اطلاع از سابقه فرد برای آلرژی به لاتکس (به علت اطلاع از وقوع واکنش های احتمالی و پیشگیری از آن ها در هنگام نمونه گیری و اهدای سلول ها و کاهش خطرات بیهوشی) ضروری هستند. وجود فهرستی از بیماری هایی که منجر به معافیت های موقت و دائم از اهدای سلول می گردند, در هر مرکز مهم است(**10** و **12**). برای مثال مواردی چون سرماخوردگی باعث معافیت چند روزه, ابتلای به عفونت های منطقه ای و حاملگی باعث معافیت چند ماهه, آسم /افسردگی و آریتمی های شدید قلبی نیازمند درمان منجر به معافیت دائم می باشند.

درصورت وجود چند اهداکننده با HLA مشابه برای یک بیمار, عوامل غیر HLAنظیر (سن, جنس, وضعیت سرولوژیک CMV, نوع ABO, نژاد اهداکننده) باید مورد توجه قرار گیرند. برای مثال برای گیرنده سرونگاتیو برای CMVیک اهداکننده مثبت منجر به افزایش خطر عفونت با ویروس سایتومگال می شود(**7**).

گرچه برای دریافت **HSCT** محدودیت سن قید نشده است (**13**) لیکن بقای بیماران مسن تر کمتر است. اما سن اهداکننده عامل خطری برای گسترش GVHD حاد و مزمن محسوب می شود. شیوع این عارضه در بیمارانی که اهداکننده مسن تری دارند بیشتر است(**14**). مطالعه کولمن (Colman) و همکاران در بازه زمانی 1987 تا 1999 بر روی بیش از 7000 پیوند از غیر خویشاوند نشان داد سن اهداکننده با ادامه حیات با عدم وجود بیماری گیرندگان پیوند همبستگی شدیدی دارد. با افزایش سن اهداکنندگان از محدوده سنی 18-30 سال به 45 - 31 سال و بالاتر از 45 سال بقای عاری از بیماری در گیرندگان پیوند به ترتیب از 33% به 29% و 25% کاهش و بروز GVHD II-V از 30%به 34% ( در دو گروه سنی آخر) افزایش می یابد. وقوع GVHD مزمن در گیرندگان پیوند از اهداکنندگان با گروه های سنی ذکر شده نیز به ترتیب 44% , 48% و 49% می باشد. اختلاف نژاد بین گیرنده و دهنده پیوند تاثیری بر نتایج پیوند نداشت. به طور خلاصه کاهش وقوع GVHD حاد و مزمن و افزایش بقای بیمار با لحاظ اهداکننده جوان تر دیده می شوند و سن ( انتخاب اهداکننده جوان تر از سایرین) در هنگام تطابق اهداکننده باید لحاظ شوند(**15**). طبق استانداردهایWMDA سن اهداکننده نباید از 60 سال بیشتر باشد(**16** )در بسیاری از مراکز پذیره نویسی محدوده های سنی16 یا 18 سال الی 45 یا50 سال در حین ثبت نام و عضویت قابل قبول هستند.

 باید توجه داشت که عدم جذب افراد بیش از 45 سال ( تا محدوده مجاز قید شده در استانداردها) ممکن است شانس یافتن اهداکننده احتمالا مناسب برای یک بیمار(به ویژه بیماران با آنتی ژن های HLAنادر ) را کمتر نماید. افراد جوان تر از اهداف اختصاصی جذب هستند زیرا به مدت طولانی تری در فهرست اهداکنندگان باقی می مانند اما صرف جذب افراد جوان تر به تنهایی کارآمد نیست بلکه کیفیت روند جذب نیز مهم می باشد. ادراک و آگاهی افرادی که مبادرت به جذب داوطلبان می نمایند برای حفظ طولانی مدت اهداکننده مهم است. لذا ضمن تداوم افزایش تعداد داوطلبان, به کارگیری افراد ماهر و آموزش دیده برای جذب آن ها نقش کلیدی دارد. WMDA پیشنهاد می کند جذب داوطلبان باید تحت راهنمایی افراد با تجربه در: امرجذب اهداکنندگان, فعالیت های مدیریتی و غربالگری های بهداشتی/پزشکی صورت گیرد. این افراد باید معیار ها و شایستگی های لازم را داشته باشند و به صورت دوره ای نیز تحت آموزش قرار گیرند(**17**).

برخی از مراکز پذیره نویسی گیرند نظیر مرکز پذیره نویسی بریتانیا (British Bone marrow Registry ,BBMR) صرفا اهداکنندگان خون را به عنوان گروه هدف برای ارائه آموزش های لازم و عضویت در نظر میگیرند , اما دربسیاری از کشور ها علاوه بر این گروه سایر افراد جامعه با داشتن معیارهای معین سلامتی به عنوان اهداکنندگان بالقوه HSC قابل لحاظ هستند.

علیرغم توسعه مراکز و افزایش تعداد داوطلبان در جهان هنوز کمتر از 50% از تجسس ها منجر به شناسایی اهداکننده مناسب می شوند. تلاش های روز افزون جذب اهداکنندگان به علت ریزش تعداد آن ها ضروری می باشد. از دلایل ریزش می توان به موارد زیر اشاره نمود: افزایش سن و عدم دسترسی به اهداکنندگان بعلت تغییر نشانی یا تغییر اسم, کاهش انگیزه با گذشت زمان, تغییر وضعیت سلامتی داوطلبان, و یا مرگ آن ها. NMDP گزارش نموده که حدود 30% از داوطلبان ثبت نام شده در زمان درخواست برای اهدای سلول در دسترس نمی باشند(**5و17**).

مرکز اهداکنندگان علاه بر جذب آن ها, مدیریت جمع آوری نمونه های خونی جهت آزمایش های تاییدی HLA و عفونی را نیز بر عهده دارد. به طور کلی فعالیت مرکز اهداکنندگان, برای اطمینان از روند اهداء, بیمه کردن سلامت داوطلبان و محرمانه ماندن اطلاعات آن ها حیاتی می باشد. (**9**). از دیگر فعالیت هایی که برای مراکز اهداء , طبق استانداردها وجود دارد پیگیری کوتاه مدت و بلند مدت وضعیت سلامتی اهداکنندگان پس از اهدای سلول می باشد(**18**). طبق استانداردهای جهانی؛ تعیین HLA به روش مولکولی باید حداقل برای HLA-A, -B, -DRB1 انجام گیرد؛ که این آازمایش نیز پس از جذب و آموزش داوطلبان می توانند در تشکیلات مرکز پذیره نویسی انجام شوند.

**تطابق HLA بین دهنده غیر خویشاوند و گیرنده پیوند :**

در طی روندHSCT از اهداکننده غیرخویشاوند, وقوع GVHD و عفونت هم چنان مهمترین سدهای حصول نتایج موفق می باشند**(7)**. غلبه برعوارضی چون GVHDو (Graft Versus Leukemia) GVLو جلوگیری از رد پیوند از ضروریات یک پیوند موفق HSC می باشد. این امر مستلزم تطابق بهینه گیرنده و دهنده از نظر HLA نوع I و نوع II می باشد(**19**). به عبارتی اصلی ترین عامل تعیین کننده نتیجه HSCTمیزان تطابق یا شباهت HLA بین گیرنده و دهنده پیونداست. این مجموعه ژنی شدیدا چند شکلی (پلی مرفیسم) است به نحوی که برای بسیاری از بیماران تعداد بسیار نادری فرد با سازگاری HLA به عنوان اهداکننده وجود دارد(**1**). حدود 13% از بیماران فاقد خواهر/برادر با شباهت HLA قادر به یافتن یک اهداکننده خویشاوند با یک عدم تطابق هستند. مطرح شده نتایج دریافت پیوند از این افراد مشابه دریافت پیوند از MURD می باشد. اما روش های مولکولی تعیین HLA باعث بهبود نتایج پیوند از MURD شده اند**(20**). طی مطالعه ای در سال 2009 درNMDP احتمال تطابق HLA بین دو فرد سفید پوست غیر خویشاوند 11000/1 تخمین زده شده است.(**21**).

شباهت 6/6 در HLA-A, -B ,-DRB1 حداقل تطابق ژنتیکی قابل قبول در پیوند سلول های بنیادی خون ساز است. در صورت پیوند از MURD در حال حاضر شباهت 10/10 در آنتی ژن های HLA-A, -B , -C, -DRB1 , -DQB1 استاندادر طلایی است. در مطالعه ای بر روی 3857 بیمار تحت پیوند مشخص گردید در تعیین آنتی ژن های HLA با تفکیک پذیری بالا برای بررسی HLA-A, -B , -C, -DRB1 ,-DQA1,-DQB1, -DPB1 تطابق 8/8 درHLA-A, -B , -C, -DRB1 حداقل شباهت ژنتیکی همراه با حداکثر بقاء گزارش شد(**2**). خطر بروز GVHDدر صورت عدم شباهت HLA نوع II بیشتر از عدم تطابق HLA نوع I است(**8**) . در صورت یک مورد عدم تطابق در یکی از آنتی ژن های HLA-A, -B , -C, -DRB1 ( تطابق 8/7) , میزان مرگ و میر 52% و بقای یکساله 43% می باشد(**7**). یک مورد عدم شباهت در HLA-B یا HLA -Cبهتر از عدم شباهت در HLA-A یا HLA -DRB1 می باشد اما در مورد اثر عدم شباهت HLA-C بر نتایج پیوند گزارشات متناقضی وجود دارد(**2**). aGVHD متوسط تا شدید و یا GVHD مزمن شدید با کاهش کیفیت زندگی و بقای گیرنده پیوند همراه است. aGVHDبا شدت II تا IV در 70- 43% از موارد پیوند MURD و در 95- 63% از موارد با یک مورد عدم تطابق دیده شده است. شیوع وقوع موارد مزمن در صورت تطابق کامل 55% و با یک مورد عدم تطابق 80% می باشد(**5**).

شیوع و شدت GVHD علاوه بر عدم شباهت HLA بین اهداکننده و گیرنده, به رژیم دارویی مهار ایمنی پس از پیوند نیز بستگی دارد(**7**).

علاوه بر ژن های HLA , وضعیت بیماری فرد و ژنوتیپ KIR (**K**iller **I**mmunoglobulin-like **R**eceptors) بر بقای پس از پیوند موثر هستند(**7-6**) . پلی مرفیسم ژن های برخی سایتوکایین ها و پذیرنده های آن ها ( نظیر TGF-β , IL-1 , IL-10 , IL-6 , TNF-α) بر نتایج پیوند اثر دارد وبا بروز GVHD همراه می باشند(**22**)

**مراکز پذیره نویسی درایران :**

اولین پیوند مغز استخوان در ایران در اسفند 1370 ( سوم مارس 1991) در بخش هماتولوژی و پیوند بیمارستان شریعتی (که ضمن توسعه یافتن به مرکز تحقیقات هماتولوژی/انکولوژی/پیوند سلول های بنیادی تغییر نام داده) انجام شد. در کشور ما سه بانک خون بند ناف در بیمارستان دکتر شریعتی, مرکز تحقیقات موسسه رویان و سازمان انتقال خون ایران (**27-24**) وجود دارند.

 سال 1386 سازمان انتقال خون ایران با توجه به تجربیات حرفه ای و علمی در امر جذب اهداکنندگان, درخواست تاسیس مرکز پذیره نویسی داوطلبان اهدای سلول های بنیادی به غیر خویشاوند را نمود تا بتواند از بین اهداکنندگان خون مراجعه کننده به مراکز اهدای خون پس از ارائه آموزش های لازم, کسب رضایت نامه و معاینات فیزیکی اولیه مبادرت به جذب داوطلبان مایل به اهدای سلول خون ساز به غیر خویشاوند نماید. نهایتا در اسفند 1387 چنین مرکزی در این سازمان با نام مرکز سپاس تاسیس و آغاز به کار نمود(http://www.iscdr.ibto.ir) که از تیر 1390 به عضویت WMDAدر آمده است. تعداد افراد ثبت نام شده ( مرکز سپاس) بیش از 3200 نفر تخمین زده می شوند (گزارش چاپ نشده / مهر 1392). پذیرش بیماران جهت تجسس برای یافتن اهداکننده غیر خویشاوند مناسب در سازمان انتقال خون ایران از پاییز 1389 انجام شد. در صورت تشابه 6/6 آنتی ژن های DQA/B/DRB1 بین اهداکننده و بیمار بر حسب درخواست پزشک HLA-C و DQ- HLA نیز, طبق استانداردهای جهانی به روش مولکولی انجام می شوند.

 پس از ارائه طرح تاسیس بانک افراد اهداکننده در سال 1388 در بیمارستان دکتر شریعتی و با حمایت د.ع.پ تهران (**28),** مرکز پذیره نویسی دیگری آغاز به فعالیت نمود که هم اکنون عضو WMDA و BMDW می باشد(<http://iscdp.tums.ac.ir>) است. طی خبر منتشر شده در سایت این مرکز تحت عنوان (news/General News ؛ 12 ژانویه 2014)؛ بیش از 3000 اهداکننده در این مرکز ثبت نام و تعیین HLA شده اند. در این مرکز افراد داوطلب در محدوده 18 تا 60 سال و بدون سابقه : سرطان / بیماری های هپاتیت و ایدز/آسم حاد / و بیماری های اتوایمیون پذیرفته می شوند. طبق اطلاعات اعلام شده در سایت این مرکز چنانچه داوطلبان قبلا ازمایش تعیین HLA را انجام داده اند؛ نیاز به تکرار آن ندارند.

.

**چالش های پیش رو :**

با وجود تعداد بیش از 20 میلیون نفر داوطلبان اهدای **HSC** در جهان (مشتمل بر داوطلبان بالغ و واحد های خون بند ناف), همه بیماران نیازمند قادر به یافتن اهداکننده مناسب نیستند.در سال 2011 از پنجاه هزار فرد در انتظار پیوند کمتر از بیست هزار نفر پیوند دریافت کرده اند. بررسی دلایل پیشگیرانه این امر نیز از دیگر چالش های این مقوله می باشند.

هزینه زیاد پیوند از غیر خویشاوند (بزرگسال و یا خون بند ناف) حتی در کشور های ثروتمند نیز از مشکلات این نوع پیوند هاست. کاهش قیمت ها از گزینه های این امر است که نیاز به بررسی دارد.

وجود پروتوکل های متعدد در مورد پیوند های اتولوگ, آلوژن خویشاوند و غیرخویشاوند, خون بند ناف و اهدای ثانویه مشکل ساز می گردد. پیشنهاد می شود بیمارستان های درگیر در امر پیوند شبکه ارتباطی ایجاد نموده و بیماران به بیمارستان هایی که در آن نوع پیوند خاص تجربیات کافی دارند, ارجاع شوند.

پیگیری مناسب بیماران پیوندی باید انجام شود. بررسی ها نشان داده اند با بقای کلی 50% , حدود 20% از بیماران درقید حیات از cGVHD رنج می برند. هم چنین اطلاعات کمی در مورد اثر اهداء بر اهداکنندگان وجود دارد(**29**) و پیگیری سلامت آنان نیز در دوره های زمانی کوتاه و بلند مدت قابل توصیه هستند.

نتیجه گیری:

از اولین پیوند سلول های بنیادی خون ساز تا کنون پیشرفت های شگرفی صورت گرفته و بیماران زیادی از مرگ رهایی یافته اند که مرهون تلاش گسترده پیشگامان این فن آوری می باشند. درک فعالیت گروهی بین پزشکان, پرستاران, متخصصین آزمایشگاهی و کارکنان بانک خون, رادیولوژیست ها, پژوهشگران و پردازش اطلاعات منجر به نجات جان بیماران گردیده است. همکاری بین مراکز پیوند و مراکز پذیره نویسی در کشور یافتن اهداکنندگان را تسهیل می نماید. متمرکز سازی اطلاعات بانک های متعدد در وزارت بهداشت/درمان و آموزش پزشکی رعایت قوانین منطبق با استانداردهای جهانی, پرهیز از رقابت و تبلیغات نامناسب, برقراری ارتباط مناسب بین مراکز جذب اهداکنندگان و مراکز پیوند, منجر به تسهیل پبداکردن اهداکننده مناسب غیر خویشاوند برای بیماران به در کشور می شود.

**منابع:**

1- Michael Boo, Suzanna M. van Walraven, Jeremy Chapman, Brian Lindberg, Alexander H. Schmidt, Bronwen E. Shawet al : Remuneration of hematopoietic stem cell donors: principles and perspective of the World Marrow Donor Association. Blood 2011 117: 21-25

2- Okas.M: Novel Immunothrapeutical strategies in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Karolinska Institute 2010: 9, Thesis for doctoral ( PhD) degree

3- Thomas .E.D : A history of hematopoietic cell transplantation.British Journal of Haematology, 1999, **105**, 330–339

4- Gluckman.E: A brief History of Haematopoietic Stem Cell Transplantation.Eurocords documents 2011 : Chapter 1.P:1-4 (<http://www.eurocord-ed.org/download_docs_embed/_PARTNERS_> FOLDER\_ /chapter1gluckmaneshebmt2012.pdf)

5- Satkiran S. Grewal, Juliet N. Barker, Stella M. Davies and John E. Wagner : Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: marrow or umbilical cord blood? Blood 2003 ;101: 4233-4244

6- T. Wu : Alternative donor hematopoietic stem cell transplantation: current concepts. ISBT Science Series 2011; 6: 328–331

7- Lia Elena Perez : Outcomes From Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Cancer Control. 2011, Vol. 18, No. 4: 216-221

8- - Chell.J.W : HSC donor Registries. In: Thomas.E.D , Blum.K.G , Forman.G, Appelbaum.F.R : Thomas' ematopoietic Stem Cell Transplantation. Blackwell publishing, 2004, 3ed edition, : chap:49; 624-635

9- CK Hurley and C Raffoux: World Marrow Donor Association: international standards for unrelated hematopoietic stem cell donor registries. Bone Marrow Transplantation 2004; 34, 103–110

10- J. Apperley, A. Keating : Stem cell transplant organizations. In: EBMT-ESH Handbook on Haemopoietic Stem Cell Transplantation.2012, Chapter 1: 19-33

11- N Sacchi, P Costeas, L Hartwell, CK Hurley, C Raffoux, A Rosenmayr et al: Haematopoietic stem cell donor registries: World Marrow Donor Association recommendations for evaluation of donor health.Bone Marrow Transplantation 2008; 1–6

12- WORLD MARROW DONOR ASSOCIATION INTERNATIONAL STANDARDS FOR

UNRELATED HEMATOPOIETIC STEM CELL DONOR REGISTRIES. (CODE: 20120101-STND-WMDA Standards0 – Version: January 1, 2012, p:10; Standard 4.05

 (Standards0 – Version: January 1, 2012, **p:9**; Standard Item: 3.07.1) http://www.worldmarrow.org/fileadmin/Handbook/20140101-STDC-WMDA\_Standards.pdf)

13- LL Popplewell and SJ Forman : Is there an upper age limit for bone marrow ransplantation? Bone Marrow Transplantation (2002) 29, 277–284

14- Amin M. Alousi, Jennifer Le-Rademacher, Rima M. Saliba, Frederick R. Appelbaum, Andrew Artz,, Jonathan Benjamin et al: Who is the better donor for older hematopoietic transplant recipients: an older-aged sibling or a young, matched unrelated volunteer? Blood 2013 121: 2567-2573

15- Kollman C, Howe CW, Anasetti C, Antin JH, Davies SM, Filipovich AH et al: Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. Blood. 2001;98(7):2043

16- WORLD MARROW DONOR ASSOCIATION INTERNATIONAL STANDARDS FOR

UNRELATED HEMATOPOIETIC STEM CELL DONOR REGISTRIES. (CODE: 20120101-STND-WMDA

17- AH Schmidt, B Amer, M Halet, S Hildebrand , and N Sacchi: Qualifications and training of adult stem cell donor recruiters:recommendations by the World Marrow Donor Association. Bone Marrow Transplantation 2013; 48: 148–150

18- WORLD MARROW DONOR ASSOCIATION INTERNATIONAL STANDARDS FOR

UNRELATED HEMATOPOIETIC STEM CELL DONOR REGISTRIES. (CODE: 20120101-STND-WMDA Standards0 – Version: January 1, 2012, **p:15**; Standard Item: 9

19- E.W. Petersdorf , C. Anasetti , P.J. Martin, J.A. Hansen : Tissue typing in support of unrelated hematopoietic cell transplantation. *Tissue Antigens* 2003 61: 1–11

20- [Valcárcel D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Valc%C3%A1rcel%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20674756), [Sierra J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Sierra%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20674756), [Wang T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Wang%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20674756), [Kan F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kan%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20674756), [Gupta V](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Gupta%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20674756), [Hale GA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hale%20GA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20674756), et al: One-antigen mismatched related versus HLA-matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation in adults with acute leukemia: Center for International Blood and Marrow Transplant Research results in the era of molecular HLA typing. [Biol Blood Marrow Transplant.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674756) 2011 May;17(5):640-8.

 21- Ted C. Bergstrom , Rod Garratt , Damien Sheehan-Connor : One Chance in a Million: Altruism and the Bone Marrow Registry. American Economic Review: Vol. 99 No. 4: 1-41

22- A.M. Dickinson : Non-HLA immunogenetics and role in transplant outcome. In: EBMT-ESH Handbook on Haemopoietic Stem Cell Transplantation.2012, Chapter 3: 79-91

23- Helen Baldomero , Jakob Passweg: Hematopoetic Stem Cell Transplantation In Europe:

Data and trends in 2011. EBMT Annual Report 2012: 4-5

24- Shaiegan M. Stem cell therapy and research status in Iran: at A glance. Iranian Journal of Blood and Cancer (IJBC) 2010; 2(3): 99-100

25- Shaiegan M, Yari F, Abolghasemi H, Bagheri N, Paridar M , Heidari A et al: Allele Frequencies of HLA-A, B and DRB1 among People of Fars Ethnicity Living in Tehran. IJBC 2011;4: 55-59

26- Shaiegan M, Abolghasemi H, Yari F, Paridar M, Maghsudlu M, Kashani Sh et al: Comparison of Human Leukocyte Antigen Frequency in Iranian unrelated Stem cell donors during 2011-2012. Faslnameh Khoon. Under publication . [Farsi]

 27- Abroon.S: Cord Blood Banks, since ever. Faslnameh Khoon. Under publication . [Farsi]

28- 20-Heidari Y : Stem cell donation, Barrier to incurable disease. Iran Newspaper (2012 July 1); p. 14. [Farsi]

29- van Rood. J : Feature article: Global medicine Past, Present and Future Challenges. EBMT Annual Report 2012: 4-5