مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره۲٦، شماره٤ ،زمستان ۱۳۸۷: ۵۷۱-۵٦٤

● **گزارش موردی** کد مقاله:۰۶۱

گزارش سه مورد بیمار برگر قبل و بعد از پیوند سلولهای بنیادی اتولوگ رهاشده از مغزاستخوان پس از تحریک با G-CSF[1]

دکترحبیب اله پیروی۱
دکتر شاپور شاه قاسم پور۲*
دکتر آرش محمدی توفیق۳
دکتر افشین فتحی۴
الهه احمد زاده ۵
عبدالرضا بختیاری۶

۱. استاد جراحی عمومی و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲. استادیار ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۳. استادیار جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
٤.دستیار جراحی ، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۵.کارشناس ارشد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
٦.کارشناس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

زمینه: ترومبوآنژئیت اوبلیتران TAO (Thromboangiitis Obliterans) یا بیماری برگر با انسداد سگمنتال والتهاب در شریانهای متوسط و کوچک و وریدهای سطحی مشخص می شود[۳و۲و۱]. این بیماری بیشتر در مردان ۲۰-۵۰ سال رخ داده و ارتباط تنگاتنگ با مصرف تنباکو دارد.TAO درسراسرجهان دیده می شوداما پراکندگی آن درآسیای جنوب شرقی و خاور میانه به مراتب بیشتر از اروپا و آمریکای شمالی است [۱و۲و۳و٤و۵]. روشهای درمانی TAO وپاسخ این بیماری به روش های درمانی رایج ، محدود بوده وعود بیماری شایع می باشد. مطالعات اخیر نشان داده که آنژیوژنز راه حلی جدید و موثر برای این دسته از بیماران می باشد[٦و۷] در مطالعه حاضر، سلولهای بنیادی تهیه شده از خون محیطی پس از تحریک مغز استخوان با G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)، در درمان بیماری برگراستفاده گردیده ومیزان تاثیر آن ارزیابی شده است.

روش کار: مطالعه حاضر به روش تجربی (Experimental) و از نوع قبل و بعد می باشد. در این مطالعه سه بیمارمبتلا به برگر با درد درحال استراحت و زخم اندام، که به درمان های اولیه طبی و جراحی پاسخ مناسب نداده، کاندید دریافت سلولهای بنیادی اتولوگ شدند. برای هر بیمار G-CSF نوترکیب به صورت زیر جلدی با دوز ۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم، روزانه تجویز شد. تا سلولهای Stem یا پیش ساز(Progenitor Cells) از مغز استخوان رها شو ند. سلولها در روز هفتم از خون محیطی جمع آوری و در نقاط متعدد و مشخص از عضلات اندام تحتانی درگیر، تزریق شدند.

یافته ها: در طول مطالعه، مهمترین یافته ها عبارتند از: بهبود آشکار در اندازه زخم در مورد اول و سوم و بهبود کامل در مورد دوم. دمای سطحی دیستال اندام مبتلا ۱ تا۱/۵درجه سانتیگراد افزایش داشت. اشباع اکسیژن عروقی (O_2 Saturation) در مورد اول ۱۷٪، در مورد دوم ۱۱٪ و درمورد سوم ٤٪ افزایش یافت. پالس اکسی متری از میزان غیر قابل

Archive of SID

[Downloaded from jmciri.ir on 2025-11-01]

www.SID.ir

بررسی در اندام مبتلای هر سه مورد تا میزان قابل توجهی در دو موردافزایش یافت. محدودیت مسافت طی شده[۲] در هر سه مورد از بین رفت. شواهد رادیولوژیک به نفع تشکیل عروق کولترال در اندام تحتانی درگیر بود.

نتیجه گیری: این مطالعه Pilot نشان می دهد که تزریق سلولهای بنیادی خون محیطی به بیماران برگری که پس از تحریک مغز استخوان با G-CSF به دست می ایند، روش درمانی موثر، در دسترس و قابل انجام وبدون عارضه جانبی خاص می باشد.

کلمات کلیدی : برگر،سلولهای بنیادی،اتولوگ،G-CSF

تاریخ دریافت مقاله:۸۷/۸/۲۵ تاریخ اصلاح نهایی:۸۸/۱/۳۱ تاریخ پذیرش مقاله:۸۸/۲/۹

*نشانی نویسنده مسئول: تهران ، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان طالقانی، مرکز تحقیقات مهندسی بافت و پزشکی نانو

تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۹۸۴۷

نمابر: ۰۲۱-۲۲۴۳۹۸۴۸

نشانی الکترونیکی:

Sgasempour@yahoo.com

۱-Granulocyte-Colony Stimulating Factor

۲ -Intermittent Cludication

مقدمه

ترومبوآنژئیت اوبلیتران (TAO) یا بیماری برگر با انسداد سگمنتال و اغلب با ضایعات التهابی متعدد در شریانهای متوسط و کوچک و وریدهای سطحی مشخص می شود [۳و۲و۱]. در فاز حاد بیماری، ترومبوز ناشی از تجمع سلولی، التهاب حاد تمام دیوارهٔ عروقی دیده می شود که موجب دسته بندی TAO در ردیف بیماری های واسکولیتی می گردد. به علاوه با توجه به یافته های گوناگون و غیر اختصاصی پاتولوژیک می توان TAO را جدا از واسکولیت ها در نظر گرفت، چرا که این بیماری بیشتر در مردان ۲۰-۵۰ سال رخ داده و ارتباط تنگاتنگ با مصرف تنباکو دارد. و همچنین به دلیل نداشتن علائم سیستمیک خاص و ابتلا به صورت ترومبوز سلولی با مناطق بدون درگیری و سالم عروقی و عدم مثبت شدن تستهای فاز حاد التهابی و نداشتن مارکرهای خاص ایمونولوژیک، می توان آن را نوع ویژه ای از سایر انواع واسکولیتها در نظر گرفت[۴و۵].

هر چند TAO درسراسرجهان دیده می شود، اما پراکندگی آن در خاور میانه و آسیای جنوب شرقی به مراتب بیشتر از اروپا و آمریکای شمالی می باشد. در اروپا از میان بیماران بستری به علت بیماری شریان، حدود ۰/۵ تا ۵٪ را بیماران TAO تشکیل می دهند [۱و۲و۳و۴و۵]. این آمار در کشور پیشرفته ژاپن حدود ۱۶٪ موارد را شامل می شود. روشهای درمانی TAO وپاسخ این بیماری به روش های درمانی دارویی محدود بوده وعود بیماری شایع می باشد [۵و۶و۷]. وقتی انسداد عروقی، ابعاد وسیعی از عروق را درگیر کند، ترمیم عروقی(Revascularization) در مبتلایان تقریباً غیر ممکن است. از سوی دیگرمداخله جراحی شامل بای پس عروقی کمک چندانی به مبتلایان نمی کند ونهایتا به قطع عضو درگیر منجر می شود.

مطالعات اخیر نشان داده که آنژیوژنز راه حلی جدید و موثر برای این دسته از بیماران می باشد[۶و۷]. به طوری که با کاشت سلولهای مونونوکلئر مغز استخوان و یا سلولهای مونونوکلئر رها شده از مغز استخوان با تحریک G-CSF، در اندام ایسکمیک عروق کولترال تشکیل گردیده است [۸و۹و۱۰و۱۱و۱۲و۱۳].

درسال 2002 برای اولین بار Tateishi گزارشی حاکی از استفاده از سلولهای اتولوگ مغز استخوان در درمان بیماران مبتلا به ایسکمی شدید اندام را ارائه کرد. پژوهشگران دیگری نیز استفاده از stem cell therapy را در کاهش درد اندام مبتلا در بیماران برگری گزارش کردند [۱۴]. در این مطالعات نشان داده شده است که استفاده ازسلولهای مغز استخوان یا سلولهای مشتق از مغز استخوان، محرک خوبی برای آنژیوژنزبوده ومنجر به اصلاح گردش خون در اندامهای ایسکمیک در شرایط in vivo می گردند [۱۴و۱۵و۱۶و۱۷و۱۸و۱۹و۲۰].

در مطالعه حاضر، سلولهای بنیادی تهیه شده از خون محیطی پس از تحریک مغز استخوان، در درمان بیماری برگراستفاده گردیده ومیزان تاثیر آن ارزیابی شده است.

روش کار

این مطالعه بر روی سه موردمبتلا به بیماری برگر، به روش تجربی

Archive of SID

[Downloaded from jmciri.ir on 2025-11-01]

www.SID.ir

از نوع قبل و بعد انجام شده است. مورد اول آقای ۳۶ ساله با زخم شست پای چپ و گانگرن بند دیستال آن و زخم کف همان پا که در معاینه اندام چپ فقط نبض فمورال ملموس بود و اندام دیگر نبض فمورال و پوپلیتئال داشت. سابقه مصرف p/y[1] ۲۲ سیگار تا دو ماه قبل از سلول درمانی داشته و دو ماه قبل از مداخله تحت عمل جراحی لومبار سمپاتکتومی چپ قرار گرفته بود ولی زخمها بهبودی نداشته است.

بیمار دوم آقای ۴۲ ساله با زخم روی پای راست با سابقهٔ مصرف سیگار p/y ۲۲ و سمپاتکتومی لومبارراست دو ماه قبل در معاینه نبض های دیستال هر دو اندام تحتانی را نداشت. سیگار را دو ماه پیش ترک کرده بود.

بیمارسوم آقای ۳۵ ساله با سابقه زخم روی انگشت سوم پای چپ از یک سال ونیم پیش از مراجعه که علیرغم درمانهای گوناگون طبی و نیز تعبیه استنت عروقی در دیستال شریان فمورال سطحی چپ، بهبودی زخم نداشته و ازدرد شدید هنگام استراحت شاکی بود.این بیمار شش ماه پیش سمپاتکتومی لومبار چپ شده بود واز همان زمان سیگار را ترک کرده بود اما زخم همچنان پابرجا مانده بود.

در این مطالعه شاخص ها و متغیرهایی که قبل وبعد از مداخله درمانی ارزیابی شده اند عبارتند از: درد هنگام استراحت، مسافت طی شده تا هنگام ایجاد درد در اندام مبتلا، مشخصات زخم اندام(اندازه، ترشح...) دمای سطحی دیستال اندام مبتلا، اشباع اکسیژن عروقی و پالس اکسی متری دیستال اندام مبتلا، وضعیت عروقی اندامها با مطالعات رادیولوژیک، شمارش WBC، Hb، Plt، اندازه گیری تروپونین، آنزیم های کبدی، تستهای بیوشیمی و تعیین درصد سلول های $CD3^+$، $CD4^+$، $CD8^+$، $CD14^+$، $CD34^+$ ، $CD19^+$، $CD16+56^+$، $CD45^+$.

به بیماران G-CSF زیر جلدی روزانه تزریق گردید. پس از آخرین تزریق G-CSF، سلولهای Stem خون محیطی با استفاده از دستگاه (Gambro Cobas Spectra Cell Separator, USA) جمع آوری شدندکه بلا فاصله سلولهای MNCs (Mononuclear cells) موجود درآن شمارش و درصد سلولهای $CD3^+$،$CD4^+$،$CD8^+$،$CD14^+$،$CD19^+$،$CD34^+$، $CD45^+$ به روش فلوسیتومتری تعیین گردید (جدول ۱و۲). سلولهای بنیادی جمع آوری شده به صورت سوسپانسیون به حجم ۸۰-۶۰ سی سی رسانده شده و این سوسپانسیون با سرنگ ۲۳G در نقاط مختلف اندام تحتانی مبتلا در واحدهای۱-۰/۵ سی سی در شرایط استریل اتاق عمل، تحت بیهوشی جنرال تزریق شد. بیماران پس از تزریق به مدت ۴۸-۲۴ ساعت تحت مراقبت بودند.

نتایج

بیماران علیرغم ترک سیگار و سمپاتکتومی لومبار(دو مورد پس از دو ماه و یک مورد پس از شش ماه) از درد شدید حین استراحت و زخم در دیستال اندام تحتانی شاکی بودند که پس از مداخله ، درد هنگام استراحت در دیستال اندام مبتلا در دو بیمار از بین رفته ودر بیمار سوم کاهش یافت . محدودیت مسافت طی شده تا ایجاد درد ناحیه عضلانی (Intermittent claudication)، پس از یک ماه در موارد مبتلا از بین رفت. در مورد اول پس از طی ۳۰±۱۵۰ متر دچار درد شدید عضلانی ساق پای چپ می شد و در مورد دوم با طی ۵۰±۲۸۰ متر دچار درد عضلات ساق پای راست می شد که در هر دو مورد با گذشت حدود یک ماه از درمان با سلولهای بنیادی ،این محدودیت برطرف گردید. در مورد سوم درد عضلات ساق چپ با طی ۵۰±۲۵۰ متربوده که بر طرف شده است.

اندازه زخم: در مورد اول بهبود التهاب و اریتم شست و اطراف آن تا حد ۸۰٪ (به جز بند آخر که گانگرن بود) و در مورد دوم بهبود تقریباً کامل زخم ایجاد شد. مورد سوم نیز بهبود نسبی درحد ۵۰٪ درزخم داشت(شکل -۱).

ارزیابی شاخص های رادیولوژی: در سونوگرافی کالر داپلر مورد اول، قبل از درمان cut off شریان فمورال سطحی چپ در حدود ۵ سانتیمتر بالای ناحیه پوپلیته با تنگی شریانهای خلفی و قدامی تیبیال گزارش شد به طوری که بررسی موج دیستال آنها مقدور نبود. در حالی که پس از مداخله شریان تیبیال خلفی در انتهای مسیر خود، در پشت مالئول داخلی چپ، دارای فلوی شریانی همراه با موج Low Resistant بود که نشان دهنده ی پر شدن شریان تیبیال خلفی چپ با عروق جانبی[2] بود. در CT آنژیوگرافی کنترل پس از مداخله نیز، تشکیل عروق جانبی در ساق پای چپ تایید شد.

در بیمار دوم سونوگرافی کالرداپلر شریانی اندام مبتلا ، قبل وبعد مداخله انجام شد . درشریان تیبیال خلفی شاخص مقاومت[3] پیش از مداخله ۸۶٪ بود که به ۶٪ کاهش یافت . از طرفی حداکثرسرعت جریان خون شریانی[4] آن از۴۲ به ۴۸/۸درواحد cm/s افزایش نشان داد که حاکی از خون گیری بیشتر این شریان بود.

۱- Pack Years
۲-Collatral
۳-Resistance Index
۴- peak systolic velocity

Archive of SID
www.SID.ir
[Downloaded from jmciri.ir on 2025-11-01]

بحث

موثر بودن سلولهای بنیادی در آنژیوژنز به ویژه در بیماران برگری در چند سال اخیر گزارش شده است [۱۰،۱۳،۱۴،۱۶،۱۷]. از عواملی که در آنژیوژنز دخیل هستند می توان به فاکتورهای رشد ،ژنهای آنژیوژنیک، سلولهای بنیادی شامل سلولهای پیش ساز آندوتلیال و سلولهای مزانشیمال اشاره کرد(۸). سلولهای مغز استخوان دارای سلولهای نابالغ بسیار و نیز سلولهای پیش ساز آندوتلیال می باشد. در این مطالعه ۵۰۰ سی سی سلولهای رها شده(PB- (mobilized MNCs از بیماران جمع آوری و به حجم۸۰-۶۰ سی سی تغلیظ شد. این سلولهای تغلیظ شده در نقاط مختلف عضله گاستروکنمیوس تزریق گردیدند. این سه بیمار با توجه به قطع سیگار و لومبار سمپاتکتومی و عدم کاندید بودن برای عمل جراحی bypass عروقی، در صورت عدم مداخله درمان با سلولهای بنیادی با توجه به درد هنگام استراحت و عدم بهبودی زخم دیستال اندام مبتلا کاندید آمپوتاسیون عضو می شدند.

این مطالعه نشان داد که بازسازی عروق خونی و جلوگیری از تخریب و انسداد بیشتر آنها با استفاده از سلولهای بنیادی اتولوگ به طور کامل و چشمگیر وهمچنین درد هنگام استراحت بیماران را از بین برده و زمان بهبودی زخم را به طور فاحشی کاهش می دهد. هر چند مکانیسم دقیق بهبود و درد هنگام استراحت ، ناشناخته مانده است ، مکانیسمهای پیشنهادی این است که سلولهای پیش ساز آندوتلیال تزریق شده، شروع به آنژیوژنز می کنند. پر واضح است که عروق تازه تشکیل شده ، ظریف بوده و مجموعاً موجب گردش خون کولترال می شوند. گفتنی است هیچگونه عارضه ای هنگام تزریق G-CSF و بعد از تزریق سلولهای $CD34^+$ در این سه بیمار مشاهده نگردید. به نظر می رسد استفاده از سلولهای بنیادی خون محیطی ،آسان، سریع، ارزان و بدون هیچگونه خطری است.

هر چند این مطالعه فعلاً در سه مورد بیمارمبتلا به بیماری برگر انجام شده است ولی نتایج بدست آمده به صورت یکنواخت رضایت بخش است. لازم به یاد آوری است که این نوع مطالعه جزو نخستین مطالعه های استفاده از سلولهای بنیادی اتولوگ در درمان بیماری برگر در کشورمان می باشد.

سپاسگزاری: از شرکت دارویی پویش دارو که با در اختیار گذاشتن رایگان G-CSF در اجرای این تحقیق ما را یاری رساند، کمال تشکر را داریم.

Archive of SID

[Downloaded from jmciri.ir on 2025-11-01]

www.SID.ir

جدول شماره۱: معیارها و ارزیابی بالینی سه بیمار شرح داده شده قبل و بعد از دریافت Stem cell								
اندازه گیری دمای پوست بر حسب درجه سانتیگراد		اکسیژن ساچوریشن		پالس اکسی متری		سابقه مصرف سیگار / سال	سال/ سن	بیمار
بعد از درمان	قبل از درمان	بعد از درمان	قبل از درمان	بعد از درمان	قبل از درمان			
۳۶/۵	۳۵	%۸۴/۷	%۶۷	%۹۸	غیر قابل اندازه گیری	>۲۰	۳۶	۱
۳۷	۳۶	%۹۱/۵	%۸۰	%۹۹	غیر قابل اندازه گیری	>۲۲	۴۲	۲
۳۶/۵	۳۵/۵	%۹۵/۱	%۹۱	%۸۳	غیر قابل اندازه گیری	>۱۵	۳۵	۳

ND=Not detectable

جدول شماره۲: درصد لنفوسیتها ، مونونوکلئورها، +CD34 در بیماران، قبل و بعد از دریافت Stem Cell																	
Case #	MNCs Count 10^8/Kg	$CD3^+$%		$CD4^+$%		$CD8^+$%		$CD19^+$%		$CD13^+$%		$CD14^+$%		$CD34^+$%		$CD45^+$%	
	Injection Day	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
۱	۸/۴۹	۷۶	۷۸/۳	۴۰/۹	۳۴/۸	۳۶/۵	۳۶/۹	۱۵/۰	۱۳/۵	۴۰/۳	۲۸/۱	۷/۷	۸/۸	۷/۸	۲/۵	۹۳/۵	۱۰۰/
۲	۷/۹۸	۶۵/۲	۴۸/۲	۳۸/۹	۳۳/۱	۱۷/۲	۱۸/۹	۱۳/۰	۱۲/۰	۴۴/۱	۳۲/۱	۱۷/۱	۱۱/۲	۸/۵	۰/۶	۹۸/۵	۹۹/۸
۳	۷/۴۵	۷۹/۲	۶۹/۵	۳۷/۸	۴۱/۲	۳۶/۵	۳۶/۲	۱۰/۲	۹/۲	۴۶/۳	۳۷/۸	۲۷/۴	۸/۷	۴/۹	۰/۳	۹۹/۲	۹۹/۶

B=Before ، A=After

www.SID.ir

[Downloaded from jmciri.ir on 2025-11-01]

استفاده از سلولهای بنیادی در درمان بیماری برگر

بیمار ۱

[Downloaded from jmciri.ir on 2025-11-01]

www.SID.ir

بیمار۲

بیمار ۳

www.SID.ir

[Downloaded from jmciri.ir on 2025-11-01]

مراجع

1- Puechal X, Fiessinger JN. Thromboangiitis obliterans or Buerger's disease: challenges for the rheumatologist. Rheumatology 2006;

2- Nielubowicz J, Rosnowski A, Pruszynski B, et al. Natural history of Buerger's disease. J Cardiovasc Surg 1980;21:529-40.

3- Yutaka Saito, Ken-ichiro Sasaki, Yousuke Katsuda, et al. Effects of Autologous Bone-Marrow Cell Transplantation on Ischemic Ulcer in Patients with Buerger's Disease. Circ J 2007;71:1187-1192.

4- Adar R, Papa MZ, Halpren Z et al. Cellular sensitivity to collagen in thromboangiitis obliterans. N Engl J Med 1983;308:1113-1116.

5- Hagen B, Lohse S. Clinical and radiologic aspects of Buerger's disease. Cardiovasc Intevent Radiol 1984;7:283-293.

6- Shionoya S, Ban I, Nakata Y et al. Diagnosis, pathology and treatment of Buerger's disease. Surgery 1974;75:695-700.

7- Koji Miyamoto, Kazuhiro Nishigami, Noritoshi Nagaya , et al. Unblinded pilot study of autologous transplantation of bone marrow mononuclear cells in patients with thromboangiitis obliterans. Circulation 2006;114:2679-2684.

8- Isner J, Asahara T. Angiogenesis and vasculogenesis as therapeutic strategies for ponatal neovascularization. J Clin Invest 1999;103:1231-1236.

9- Yukihito Higashi, Masashi Kimura, Kieko Hara, et al. Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation improves endothelium-dependent vasodilation in patients with limb ischemia. Circulation 2004;109:1215-1218.

10- Wester T, Jorgensen JJ, Stranden E, et al. Treatment with autologous bone marrow monuclear cells in patients with critical lower linb ischemia. A pilot study. Scandinavian Journal of Surgery 2008;97:56-62.

11- Kudo FA, Nishibe T, Nishibe M et al. Autologous transplantation of peripheral blood endothelial progenitor cells (CD34+) for therapeutic angiogenesis in patients with critical limb ischemia. Intl Angiol 2003;22:344-348.

12- Masahiro Kagiguchi, Takahisa Kondo, Hideo Izawa, et al. Safety and efficacy of autologous progenitor cell transplantation for therapeutic angiogenesis in patients with critical limb ischemia. Circ J 2007;71:196-201.

13- Takashi Saigawa, Kiminori Kato, Takuyo Ozawa, et al. Clinical application of bone marrow implantation in patients with arteriosclerosis obliterans, and the association between efficacy and the number of implanted bone marrow cells. Circ J 2004;68:1189-1193.

14- Tateishi Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomized control trial. Lancet 2002;360:427-435.

15- Durdu S, Ruchan Akar A, Arat M, et al. Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation for patients with Rutherford grade II-III thromboangiitis obliterans. J Vasc Surg 2006;44:732-739.

16- Dong-Ik K, Mi-Jung K, Jin-Hyun J, et al. Angiogenesis facilitated by autologous whole bone marrow stem cell transplantation for Buerger's disease. Stem Cells 2006;24:1194-1200.

17- Sung-Whan K, Hoon H, Gue-Tae C, et al. Successful stem cell therapy using umbilical cord blood-derived multipotent stem cells for Buerger's disease and ischemic limb disease in animal model. Stem Cells 2006;24:16201626.

18- Sepulveda P, Martinez-Leon J, and Garcia-Verdugo JM. Neoangiogenesis with endothelial precursors for the treatment of ischemia. Transplantation Proceedings 2007;39:2089-2094.

19- Bin Zhou, Peng Xia Liu, Hai Feng Lan, et al. Enhancement of Neovascularization with mobilized blood cell transplantation: Supply of angioblasts and angiogenic cytokines. Journal of Cellular Biochemistry 2007;102:183-195.

20- Boda Z, Udvardy M, Farkas K, et al. Autologous bone marrow-derivrd stem cell therapy in patients with severe peripheral arterial disorder. Orv Hetil 2008;149:531-540.

Archive of SID

[Downloaded from jmciri.ir on 2025-11-01]

www.SID.ir