

## ● گزارش موردی کد مقاله: ۶۱.



# گزارش سه مورد بیمار برگر قبل و بعد از پیوند سلولهای بنیادی اتولوگ رهاشده از مغز استخوان پس از تحریک با 'G-CSF'

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[۱ و ۲]. این بیماری بیشتر در مردان ۵۰-۲۰ سال رخ داده و ارتباط تنگاتنگ با مصرف تنباکو دارد. TAO در سراسر جهان دیده می شوداما پراکندگی آن در آسیای جنوب شرقی و خاور میانه به مراتب بیشتر از اروپا و آمریکای شمالی است [۱ و ۲ و ۳ و ۴ و ۵]. روشهای درمانی TAO و پاسخ این بیماری به روش های درمانی رایج، محدود بوده و عود بیماری شایع می باشد. مطالعات اخیر نشان داده که آنتیبیوتیک راه حلی جدید و موثر برای این دسته از بیماران می باشد[۶ و ۷] در مطالعه حاضر، سلولهای بنیادی تهیه شده از خون محیطی پس از تحریک مغز استخوان با (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) G-CSF، در درمان بیماری برگر استفاده گردیده و میزان 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 بیمار مبتلا به برگر با درد در حال استراحت و زخم اندام، که به درمان های اویله 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 شوند. 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 تا/۱۰ درجه سانتیگراد افزایش داشت. اشباع اکسیژن عروقی ( $O_2$  Saturation) در مورد اول ۱۷٪، در مورد دوم ۱۱٪ و در مورد سوم ۴٪ افزایش یافت. پالس اکسی متري از میزان غیر قابل

دکتر حبیب الله پیروی ۱

دکتر شاپور شاه قاسم پور ۲\*

دکتر آرش محمدی توفیق ۳

دکتر افشین فتحی ۴

الله احمد زاده ۵

عبدالرضا بختیاری ۶

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

۴. دستیار جراحی، دانشگاه علوم پزشکی

شهید بهشتی

۵. کارشناس ارشد، دانشگاه علوم پزشکی

شهید بهشتی

۶. کارشناس، دانشگاه علوم پزشکی شهید

بهشتی

بررسی در اندام مبتلای هر سه مورد تا میزان قابل توجهی در دو مورد افزایش یافت. محدودیت مسافت طی شده<sup>۲</sup> در هر سه مورد از بین رفت. شواهد رادیولوژیک به نفع تشکیل عروق کولتال 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 تحیریک مغز استخوان با G-CSF به دست می ایند، روش درمانی موثر، در دسترس و قابل انجام و بدون عارضه جانبی خاص می باشد.

**كلمات کلیدی :** برگر، سلولهای بنیادی، اتو لوگ، G-CSF

تاریخ پذیرش مقاله: ۸/۲/۹

تاریخ اصلاح نهایی: ۸/۱/۳

تاریخ دریافت مقاله: ۸/۷/۲۵

<sup>۱</sup>-Granulocyte-Colony Stimulating Factor

<sup>۲</sup>-Intermittent Cludication

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

تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۹۸۴۷

نمبر: ۰۲۱-۲۲۴۳۹۸۴۸

نشانی الکترونیکی:

Sgasempour@yahoo.com

## مقدمه

ممکن است از سوی دیگر مداخله جراحی شامل با پس عروقی کمک چنانی به مبتلایان نمی کند ونهایتاً به قطع عضو درگیر منجر می شود.

مطالعات اخیر نشان داده که آثربویزنر راه حلی جدید و موثر برای این دسته از بیماران می باشد<sup>[۶]</sup>. به طوری که با کاشت سلولهای مونونوکلئر مغز استخوان و یا سلولهای مونونوکلئر رها شده از مغز استخوان با تحیریک G-CSF، در اندام ایسکمیک عروق کولتال تشکیل گردیده است<sup>[۸،۹،۱۰ و ۱۱]</sup> و<sup>[۱۲ و ۱۳]</sup>.

در سال 2002 برای اولین بار Tateishi گزارشی حاکی از استفاده از سلولهای اتو لوگ مغز استخوان در درمان بیماران مبتلا به ایسکمی شدید اندام را ارائه کرد. پژوهشگران دیگر نیز استفاده از stem cell therapy را در کاهش درد اندام مبتلا در بیماران برگری گزارش کردند<sup>[۱۴]</sup>. در این مطالعات نشان داده شده است که استفاده از سلولهای مغز استخوان یا سلولهای مشتق از مغز استخوان، محرك خوبی برای آثربویزنز بوده و منجر به اصلاح گردش خون در اندامهای ایسکمیک در شرایط in vivo می گرددند<sup>[۱۴ و ۱۵ و ۱۶ و ۱۷ و ۱۸ و ۱۹ و ۲۰]</sup>.

در مطالعه حاضر، سلولهای بنیادی تهیه شده از خون محیطی پس از تحیریک مغز استخوان، در درمان بیماری برگر استفاده گردیده و میزان تاثیر آن ارزیابی شده است.

## روش کار

این مطالعه بر روی سه مورد مبتلا به بیماری برگر، به روش تجربی

تروموبوآنژیت 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 [۳ و ۲۰]. در فاز حاد بیماری، ترومبووز ناشی از تجمع سلولی، التهاب حاد تمام دیواره 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 ۵۰-۲۰ سال رخ داده و ارتباط تنگاتنگ با مصرف تباکو دارد. و همچنین به دلیل نداشتن علائم سیستمیک خاص و ابتلا به صورت ترومبووز سلولی با مناطق بدون درگیری و سالم عروقی و عدم مثبت شدن تستهای فاز حاد التهابی و نداشتن مارکرهای خاص ایموونولوژیک، می توان آن را نوع ویژه ای از سایر انواع واسکولیتها در نظر گرفت<sup>[۴ و ۵]</sup>.

هر چند TAO در سراسر جهان دیده می شود، اما پراکنده‌گی 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 ۰/۵٪ را بیماران TAO تشکیل می دهند [۱ و ۲ و ۳ و ۴ و ۵]. این آمار در کشور پیشرفته ژاپن حدود ۱۶٪ موارد را شامل می شود. روشهای درمانی TAO و پاسخ این بیماری به روشهای درمانی دارویی محدود بوده و عود بیماری شایع می باشد [۵ و ۶]. وقتی انسداد عروقی، ابعاد وسیعی از عروق را درگیر کند، ترمیم عروقی (Revascularization) در مبتلایان تقریباً غیر

## 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 و در 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  $150 \pm 30$  متر دچار درد شدید عضلانی ساق پای چپ می شد و در مورد دوم با طی  $280 \pm 50$  متر دچار درد عضلات ساق پای راست می شد که در هر دو مورد با گذشت حدود بک ماه از درمان با سلولهای بنیادی، این محدودیت برطرف گردید. در مورد سوم در عضلات ساق چپ با طی  $250 \pm 50$  متر بود که بر طرف شده است.

**اندازه زخم:** در مورد اول بهبود التهاب و ارتیم شست و اطراف آن تا حد  $80\%$  (به جز بند آخر که گانگرن بود) و در مورد دوم بهبود تقریباً کامل زخم ایجاد شد. مورد سوم نیز بهبود نسبی در حد  $5\%$  درز خم 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 پوپلیتیه با تنگی شریانهای خلفی و قدامی تبیال گزارش شد به طوری که بررسی موج دیستال آنها مقدور نبود. در حالی که پس از مداخله شریان تبیال خلفی در انتهای مسیر خود، در پشت مالٹول داخلي چپ، دارای فلوی شریانی همراه با موج Low Resistant بود که نشان دهنده ای پر شدن شریان تبیال خلفی چپ با عروق جانبی<sup>۲</sup> بود. در CT آنژیوگرافی کنترل پس از مداخله نیز، تشکیل عروق جانبی در ساق پای چپ تایید شد.

در بیمار دوم سونوگرافی کالر داپلر شریانی اندام مبتلا، قبل و بعد مداخله انجام شد. در شریان تبیال خلفی شاخص مقاومت<sup>۳</sup> پیش از مداخله  $8\%$  بود که به  $6\%$  کاهش یافت. از طرفی حداکثر سرعت جریان خون شریانی، آن از  $42/48$  cm/s در واحد افزایش نشان داد که حاکی از خون گیری بیشتر این شریان بود.

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 پوپلیتال داشت. سابقه مصرف<sup>۱</sup> p/y 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 زخمهای بهبودی نداشته است.

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

بیمار سوم آقای ۳۵ ساله با سابقه زخم روی انگشت سوم پای چپ از یک سال و نیم پیش از مراجعه که علیرغم درمانهای گوناگون طبی و نیز تعییه استنت عروقی در دیستال شریان فمورال سطحی چپ، بهبودی زخم نداشته و از درد 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 و بعد 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 متري دیستال اندام مبتلا، وضعیت عروقی اندامها با مطالعات رادیولوژیک، شمارش Plt, Hb, WBC، اندازه گیری تروپوینین، آنزیم های کبدی، تستهای بیوشیمی و تعیین درصد سلول های CD3<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD34<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>, CD16+56<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>.

به بیماران G-CSF زیر جلدی روزانه تزریق گردید. پس از آخرین تزریق G-CSF، سلولهای Stem خون محیطی با استفاده از دستگاه Gambo Cobas Spectra Cell Separator، (MNCs) (USA) جمع آوری شدنده که بلا فاصله سلولهای Mononuclear cells) موجود در آن شمارش و درصد سلولهای CD34<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>، CD45<sup>+</sup> به روش فلوریسمتری تعیین گردید (جدول ۱). سلولهای بنیادی جمع آوری شده به صورت سوسپانسیون به حجم  $60-80$  سی سی رسانده شده و این سوسپانسیون با سرنگ  $23G$  در نقاط مختلف اندام تحتانی مبتلا در واحدهای  $1-5/0$  سی سی در شرایط استریل اتاق عمل، تحت بیهوشی جنرال تزریق شد. بیماران پس از تزریق به مدت  $24-48$  ساعت تحت مراقبت بودند.

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

## بحث

مکانیسمهای پیشنهادی این است که سلولهای پیش ساز آندوتیال تزریق شده، شروع به آنزیوژن می‌کنند. پر واضح است که عروق تازه تشکیل شده، ظریف بوده و مجموعاً موجب گردش خون کولتزال می‌شوند. گفتنی است هیچگونه عارضه‌ای هنگام تزریق مشاهده نگردید. به نظر می‌رسد استفاده از سلولهای بنیادی خون محیطی، آسان، سریع، ارزان و بدون هیچگونه خطری است. هر چند این مطالعه فعلاً در سه مورد بیمار مبتلا 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 مطالعه‌های استفاده از سلولهای بنیادی اتو لوگ در درمان بیماری برگر در کشورمان می‌باشد.

**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.

موثر بودن سلولهای بنیادی در آنزیوژن به ویژه در بیماران برگری در چند سال اخیر گزارش شده است [۱۰، ۱۳، ۱۴، ۱۶، ۱۷]. از عواملی که در آنزیوژن دخیل هستند می‌توان به فاکتورهای رشد، ژنهای آنزیوژنیک، سلولهای بنیادی شامل سلولهای پیش ساز آندوتیال و سلولهای مزانشیمال اشاره کرد(۸). سلولهای غمز استخوان دارای سلولهای نابلغ بسیار و نیز سلولهای پیش ساز آندوتیال می‌باشد. در این مطالعه ۵۰۰ سی سی سلولهای رها شده (mobilized) PB- MNCs از بیماران جمع آوری و به حجم ۸۰-۶۰ سی سی تغییظ شد. این سلولهای تغییظ شده در نقاط مختلف مخ汰ه گاسترولکتومیوس تزریق گردیدند. این سه بیمار با توجه به قطع سیگار و لمبار 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 می‌شدند.

این مطالعه نشان داد که بازسازی عروق خونی و جلوگیری از تخریب و انسداد بیشتر آمها با استفاده از سلولهای بنیادی اتو لوگ به طور کامل و چشمگیر و همچنین درد هنگام استراحت بیماران را از بین برده و زمان بهبودی زخم را به طور فاحشی کاهش می‌دهد. هر چند مکانیسم دقیق بهبود و درد هنگام استراحت، ناشناخته مانده است،

**جدول شماره ۱: معیارها و ارزیابی بالینی سه بیمار شرح داده شده قبل و بعد از دریافت Stem cell**

بیمار	سال / سن	سابقه مصرف سیگار / سال	پالس اکسی مترا		اکسیژن ساچوریشن		اندازه گیری دمای پوست بر حسب درجه سانتیگراد	
			قبل از درمان	بعد از درمان	قبل از درمان	بعد از درمان	قبل از درمان	بعد از درمان
۱	۳۶	>۲۰	غیر قابل اندازه گیری	%۹۸	%۶۷	%۸۴/۷	۳۵	۳۶/۵
۲	۴۲	>۲۲	غیر قابل اندازه گیری	%۹۹	%۸۰	%۹۱/۵	۳۶	۳۷
۳	۳۵	>۱۵	غیر قابل اندازه گیری	%۸۳	%۹۱	%۹۵/۱	۳۵/۵	۳۶/۵

ND=Not detectable

**جدول شماره ۲: درصد لنفوسيتها ، مونونوكلئورها ، CD34+ در بیماران، قبل و بعد از دریافت Stem Cell**

Case #	MNCs Count $10^8/\text{Kg}$	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	۸/۴/۸	۷۸/۳	۴۰/۹	۳۴/۴	۳۶/۵	۳۶/۹	۱۵/۰	۱۳/۵	۴۰/۳	۲۸/۱	۷/۷	۸/۸	۷/۸	۲/۵	۹۳/۵	۱۰۰/	
۲	۸/۷/۷	۳۸/۲	۲۳/۱	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	۷/۴/۷	۳۷/۰	۱۱/۲	۳۶/۵	۳۶/۲	۱۰/۲	۹/۲	۳۷/۳	۲۷/۸	۴/۷	۰/۳	۹۹/۲	۹۹/۶				

B=Before ، A=After

گزارش سه مورد بیمار برگر قبل و بعد از پیوند سلولهای بنیادی..... ۵۶۹

استفاده از سلولهای بنیادی در درمان بیماری برگر

بیمار ۱



بیمار ۲



بعد از درمان



بیمار ۳



بعد از درمان



## 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, Halpern 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 Intervent 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 postnatal 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, Strandén E, et al. Treatment with autologous bone marrow mononuclear cells in patients with critical lower limb 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;24:1620-1626.
- 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, Udvárdy M, Farkas K, et al. Autologous bone marrow-derived stem cell therapy in patients with severe peripheral arterial disorder. *Orv Hetil* 2008;149:531-540.