

دور وفعالية العلاج الخلوي وزرع الخلايا الجذعية الدموية عند الأطفال في المركز الوطني للخلايا الجذعية (حياة)

ماجد احمد خضر^{1*}

^{1*} أستاذ مساعد في قسم طب الأطفال، كلية الطب البشري، جامعة دمشق.
maged.kheder73@damascusuniversity.edu.sy

الملخص:

الخلفية: زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم (HSCT) هي طريقة علاجية ذات معدل شفاء مرتفع للأورام الخبيثة الدموية، واعتلالات الهيموغلوبين، ونقص المناعة وأمراض أخرى. بدأ زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم للأطفال مؤخرًا في سوريا منذ عام 2021 فيما يتعلق بالأزمة. في هذه الدراسة، هدفنا إلى تقييم خصائص المرضى الأطفال الذين ينثرون زرع الخلايا الجذعية ونتائج العلاج في أول مركز زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم للأطفال في سوريا.

الطريق: هذه الدراسة عبارة عن تحليل رجعي في مركز واحد لـ 25 مريضاً من الأطفال الذين خضعوا لعملية زرع الخلايا الجذعية تحت سن 14 عاماً في المركز الوطني للخلايا الجذعية (حياة) في دمشق خلال الفترة 2021-2023. تم إنشاء قواعد البيانات بناءً على البيانات التي تم جمعها من السجلات الطبية للمريض.

النتائج: كانت نسبة الوفيات المرتبطة بالزرع (TRM) لدى مرضى الزرع الذاتي 0% بينما كانت لدى مرضى الزرع الخيفي 5.5% (18/1).

كانت نسبة البقاء على قيد الحياة خالية من المرض 16 (88%) لدى مرضى الزرع الخيفي و 3 (42.8%) لدى مرضى الزرع الذاتي. عانى 4 (57%) من مرضى الزرع الذاتي من انتكاسة المرض، ومن بينهم مريض واحد توفي أثناء فترة المتابعة و 3 (42.8%) من المرضى على قيد الحياة تحت نوع من التنبير والعلاج حسب بروتوكولات الخط الثاني.

الخلاصة: كان الهدف من هذه الدراسة تقييم نتائج مرضى زرع الخلايا الجذعية الدموية للأطفال الذين تم زرعهم حتى الآن. وبما أن زرع الخلايا الجذعية للأطفال بدأت مؤخرًا في سوريا، فإن بياناتنا قابلة للمقارنة ومتماطلة مع مراكز زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم العالمية من حيث المضاعفات ونتائج العلاج، على الرغم من كل التحديات والأزمات في بلدنا.

الكلمات المفتاحية: زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم، الأطفال، زرع نقي العظم الخيفي، زرع نقي العظم الذاتي.

تاريخ الإيداع: 2024/3/5

تاريخ القبول: 2024/12/2

حقوق النشر: جامعة دمشق - سوريا، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب

ISSN: 2789-7214 (online)

<http://journal.damascusuniversity.edu.sy>



The role and effectiveness of cellular therapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children at the National Stem Cell Center (Hayat).

Maged Ahmad Kheder*¹

*¹ Assistant Professor in Department of Pediatric Medicine, Faculty of Medicine, Damascus University.
maged.kheder73@damascusuniversity.edu.sy

Abstract:

Background: hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a treatment method with a high cure rate for hematologic malignancies, hemoglobinopathies, immune deficiencies and other diseases. A pediatric hematopoietic stem cell transplantation has been started recently in Syria since 2021 regarding the crisis.

In this study, we aimed to evaluate the characteristics of pediatric patients receiving stem cell transplant and the treatment outcome in the first pediatric HSCT center in Syria.

Methods: This study is a single-center retrospective analysis of 25 pediatric patients who underwent HSCT under age of 14 years in the national stem cell center (HAYAT) in Damascus within the period 2021–2023. The databases were created based on data collected from patient medical records.

Results: A transplant related mortality (TRM) in autologous patients was 0% while, in allogeneic patients it was 5.5%. (1/18)

Disease free survival was 16 (88%) in allogeneic patients and 3 (42.8%) in autologous patients.

4 (57%) of the autologous transplant patients had disease relapse, out of whom one patient died during the course of follow-up and 3 (42.8%) patients are alive under some sort of second line management.

Conclusions: The aim of this study was to evaluate the outcome of pediatric HSCT patients transplanted so far. As a pediatric stem cell transplantation has recently been started in Syria, our data is comparable to international hematopoietic stem-cell transplantation centers in terms of complications and outcomes of treatment, despite all challenges and crisis in our country.

Keywords: Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Pediatric, Allogeneic Bone Marrow Transplantation, Autologous Bone Marrow Transplantation.



المقدمة:

مركز حياة هو أول مركز لزرع الخلايا الجذعية المكونة للدم للأطفال في سوريا. تم تأسيسه في عام 2021. في هذه الدراسة، هدفنا إلى تقييم خصائص المرضى الذين يتلقون عملية زرع الخلايا الجذعية ونتائج العلاج في مركزنا. وشملت هذه البيانات الديموغرافية، وجرعة الخلايا الجذعية $CD34^+$ المزروعة، وأنظمة التكيف المستخدمة، والمضاعفات المرتبطة بالزرع وغير المرتبطة به، وتأثير تغيير هذه المضاعفات على نجاح عملية الزرع.

المرضى والطرق:

هذه الدراسة عبارة عن تحليل رجعي لمركز واحد لـ 25 مريضاً من الأطفال الذين خضعوا لعملية زرع الخلايا الجذعية تحت سن 14 عاماً في المركز الوطني للخلايا الجذعية (حياة) في مستشفى الأطفال الجامعي في دمشق خلال الفترة من يوليو 2021 إلى يوليو 2023.

تم الحصول على موافقة مستنيرة لكل مريض، نظراً للطبيعة الاسترجاعية للدراسة وتم إجراء جميع الإجراءات كجزء من الرعاية الروتينية.

تم جمع السجلات الطبية للمرضى من خلال الحصول على كل من الوثائق الورقية والإلكترونية، وقواعد البيانات التي تم إنشاؤها من هذه السجلات. يتم تقديم خصائص المرضى في الجدول 1.

زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم (HSCT) هو طريقة علاج ذات معدل شفاء مرتفع للأورام الخبيثة الدموية، واعتلالات الهيموجلوبين، ونقص المناعة وأمراض أخرى. [1]

يتضمن زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم إعطاء العلاج الكيميائي الإشعاعي المكثف لتنبيط وإماء النقي متبعاً بإيقاز أو تعويض الخلايا الجذعية. تتم عمليات الإنقاذ هذه إما باستخدام زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم الذاتي أو زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم الخيفي. بمرور الوقت، أدى التقدم في أنظمة التكيف، وتصنيف مستضد الكريات البيضاء البشرية (HLA)، والوقاية من وعلاج الانتانات الخطيرة إلى تعزيز معدل نجاح نتائج عملية الزرع بشكل كبير. [2]

يرتبط هذا الإجراء بمجموعة من المضاعفات المبكرة والمتاخرة. تتأثر نتيجة زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم بعوامل مختلفة، بما في ذلك عمر المتألق، ونوع المتبرع، ودرجة تطابق مستضد الكريات البيضاء البشرية، ونظام التكيف، ومصدر الخلايا الجذعية، والعلاج الداعم، والعلاج المثني للمناعة. [3]

في دول مثل سوريا، تؤدي الكثافة السكانية العالية وزواج الأقارب والعوامل البيئية إلى زيادة عدد حالات الاضطرابات الوراثية القاتلة مثل الثالاسيميا بيتا الكبرى وفقر الدم الالاتسجي المكتسب مجهول السبب والتي يتم تشخيصها كل عام.

الجدول 1: صفات وخصائص المرضى والبيانات الخاصة بالزرع الذاتي والخيفي		
الزرع الخيفي	الزرع الذاتي	الصفات والخصائص
18	7	العدد الكلي
7.5 years (13.5- 1.7 Years)	6 years (14-2 years)	متوسط العمر عند الزرع
9:9	3:4	الجنس
TM=11 SAA n=2 Relapse AML n=3 Relapse ALL n=2	Neuroblastoma n=6 Hodgkin's lymphoma n=1	استطباب الزرع
$10^6 / \text{kg}$ (4.7* 10^6 -10.5 * 10^6) 6.5 خلية	$10^{6/\text{kg}}$ (3.6 * 10^6 - 7.2 * 10^6) 5 خلية	متوسط جرعة الخلايا (cd34) الجذعية المزروعة
كل المرضى من الدم المحيطي	كل المرضى من الدم المحيطي	مصدر الخلايا الجذعية
Sibling n=17 Father n=1	-	نوع المتبرع
Full Matched Donor 10/10 n=18	-	تطابق الانسجة

تم تشخيص التهاب المثانة النزفي بناءً على نتائج البيلة الدموية في الفحص السريري والبول. تم إجراء اختبار تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) لفيروس المضخم الخلايا (CMV) مرتين أسبوعياً بعد HSCT في جميع المرضى. إذا وجد أن معدل تفاعل البوليميراز المتسلسل لفيروس المضخم للخلايا يزداد بعد النسخ في اختبارين متتاليين أو كانت النتائج السريرية والمخبرية دالة على تشيط الفيروس، فإن العلاج بغانسيكلوفير أو فوسكارنرت يكون مناسباً. [6]

تم اعتبار وفاة المرضى في غضون 100 يوم بعد زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم بمثابة وفاة مرتبطة بالزرع (TRM). [7] التحليل الإحصائي تم تحليل البيانات باستخدام برنامج Microsoft Excel وبرنامج SPSS (الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية) نظام 15.0. تم حساب المتغيرات الرقمية كالمتوسط والمتوسط الحسابي والمجال.

البيانات الديموغرافية للمرضى والمتبرعين لهم، والأمراض الكامنة، وأنظمة التكثيف المستخدمة، ونوع عملية الزرع (خيفي أو ذاتي)، ومصادر الزرع (نقى العظم، أو الدم المحيطي أو دم الحبل السري)، وكمية الخلايا الجذعية المزروعة، والوقت المستغرق للتطعيم وأخذ الطعم، والمضاعفات وتدييرها وتم تقييم الخطورة والإذار لدى جميع المرضى. تم تعريف انغراس العدلات على أنها اليوم الأول من ثلاثة أيام متتالية حيث كان عدد العدلات المطلوب 500 (ANC) خلية / مل 3 أو أكثر، في حين تم تعريف انغراس الصفيحات الدموية على أنها العثور على عدد الصفائح الدموية 20.000 / مل 3 أو أكثر في سبعة أيام متتالية دون دعم من نقل الصفيحات الدموية. [3] تم تعريف حالات الطعم ضد المضييف GVHD التي تتطور في غضون 100 يوم بعد HSCT بأنها حادة، في حين تم تعريف الحالات التي تحدث بعد 100 يوم بأنها مرض الطعم ضد المضييف المزمن. [4]

تم تعريف مرض الانسداد الوريدي أو متلازمة الانسداد الجببية في وفقاً لمعايير سيائل المعدلة. [5]

النتائج:**البيانات الديموغرافية:**

هذا تحليل رجعي لأول 25 مريضاً متالياً خضعوا لعملية زرع في مركزنا في سوريا، 18 مريضاً زرع خيفي و 7 مرضى زرع ذاتي بنسبة ذكور: إناث = 12: 13. كان متوسط عمر مرضى زرع نقي العظم ذاتي 6 سنوات مع مجال من (2-14 سنة) في كان المتوسط لدى مرضى زرع نقي العظم الخيفي 7.5 سنة (13.5-1.7 سنة).

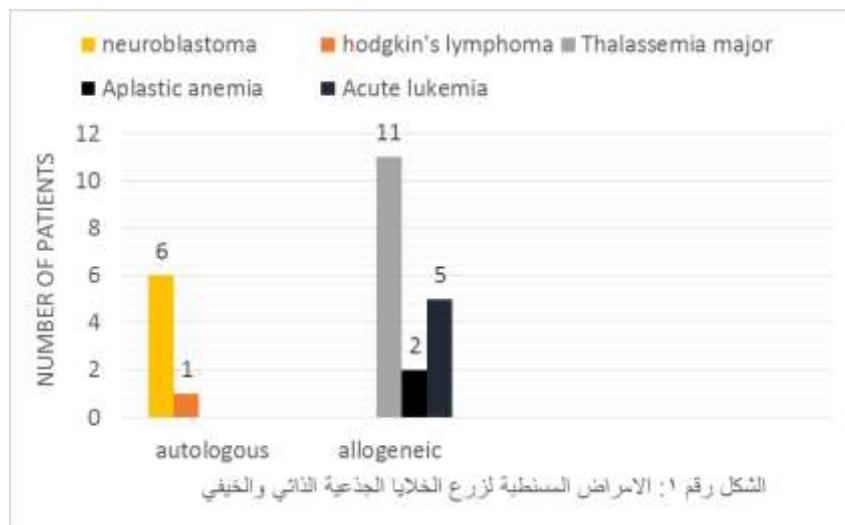
تم متابعتهم بمتوسط 12 شهراً (5-20 شهراً) لتحديد معاييرهم بدقة. تم الحصول على البيانات بعناية من السجلات الطبية للمركز، وتم تحليلها إحصائياً. نستقبل مرضى يعانون من أمراض

الدم والأورام الخبيثة التي تتطلب زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم. تظهر خصائص المرضى الأساسيين في الجدول 1.

كانت الاستطبابات العامة لزرع الخلايا الجذعية الذاتية هي الورم الأرومي العصبي (n=6؛ 86٪)، ورم الغدد الليمفاوية هودجكين (n=1؛ 14٪). تم إجراء زرع الخلايا الجذعية الخيفي في المرضى المصابين بالتلسيميا الكبري (n=11؛ 61٪)، وسرطان الدم الملفاوي الحاد الناكس (n=3؛ 16.6٪)، وسرطان الدم النقوي الحاد (n=2؛ 11٪)، وفقر الدم الالاتسجي الشديد (n=2؛ 11٪).

بدأنا زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم في عام 2021. من يوليو 2021 إلى أبريل 2023، توالت أعداد عمليات الزرع بالزيادة تدريجياً وفي المجموع أكملنا 25 عملية زرع على الرغم

من جميع التحديات في بلدنا. الشكل 1



جرعات وأنواع الخلايا الجذعية التي تم تسريبها: تم جمع الخلايا الجذعية بعد العلاج بالتحريض الذي يتكون من عامل تحفيز مستعمرات الكريات البيض G-CSF بجرعة 10 ميكروجرام / كجم / يوم لمدة 4-5 أيام.

الجرعة المتوسطة من الخلايا الجذعية (خلايا CD34 / كغ) المطلوبة لزرع الخلايا الجذعية المشتقة من الخلايا الجذعية هي 6.5×10^6 - 4.7×10^6 (10.5×10⁶) خلية لمرضى زرع الخلايا الخيفي و 5×10^6 - 3.6×10^6 (7.2×10⁶) خلية لمرضى زرع الخلايا الذاتي.

كان مصدر عملية الزرع في جميع المرضى هو الدم المحيطي، وكان جميع مرضى زرع الخلايا الجذعية الخيفي لدينا 10/10 من مستضدات HLA مطابقة وفقاً للبروتوكولات القياسية [5] مع الأشقاء، باستثناء مريض واحد، تطابق مع والده.

تم قبول جميع الأطفال أثناء عملية الزرع في غرف خاصة للزرع ذات ضغط إيجابي ومجهزة بمرشحات HEPA وشروط صارمة للتعقيم.

الوريدية المركزية لجميع المرضى. يصف الجدول 2 أنظمة

التكيف الرئيسية لدينا وفقاً للبروتوكولات القياسية. [8]

يتكون نظام التكيف الأكثر استخداماً من بوسولفان + سيكلوفوسفاميد + الغلوبيولين مضاد للخلايا الليمفاوية (ATG).

الجدول 2

بروتوكولات تكيف عملية الزرع:

تم إعطاء جميع المرضى علاجاً كيميائياً تكيفياً لاجتثاث النقي العظمي دون استخدام إشعاع الجسم بالكامل (Total body irradiation). تم إعطاء العلاج الكيميائي من خلال القطرة

الجدول 2 نظم التكيف المستخدمة في الزرع الذاتي والخيفي

البروتوكول	الاستطباب	نظم التكيف
الزرع الذاتي		
-4Day cyclophosphamide: 2.5 g/m2 -3 day: Carmustine BCNU (300mg/m2) -3, -2 day: Cytarabine (400mg/m2), Etoposide: (200mg/m2) -1day: Melphalan :(140mg/m2)	Hodgkin's lymphoma	HD Cyclophosphamide – BEAM regimen
-3 to-1 day: Carboplatin (400mg/m2) -3 to-1 day: etoposide 200mg/m2 -2 to-1 day: Melphalan 75mg/m2	Neuroblastoma	Carboplatin, Etoposide, Melphalan (CEM)
الزرع الخيفي		
-8 to -5 day: Busulfan (16mg/kg) -4to-1day: Cyclophosphamide (200mg/kg) -1, -2 day: ATG (2,5 mg/KG)	T.M	Cyclophosphamide, Busulfan, ATG
-2 to-4 day: ATG (2.5 mg/Kg) -4to-1day: Cyclophosphamide: 200 mg/kg	Acquired S.A. A	ATG, Cyclophosphamide
-6 to -3 Days: Busulfan: 4 mg/kg/day IV -2 to -1 Days: Cyclophosphamide 60 mg/kg/day	AML, ALL	Bu Cy Regimen (Cyclophosphamide, Busulfan)

الخلايا الجذعية الخيفي 13 يوماً مع مجال (8-29 يوماً)

باستثناء مريض زرع الخلايا الجذعية الخيفي الذي تأخر الانغراس لديه بسبب فشل الطعام الشديد.

الوقاية من مرض الانسداد الوريدي (VOD) ومرض الطعام تجاه المضييف (GVHD):

لقد استخدمنا حمض أورسو ديوкси كولييك للوقاية من مرض الانسداد الوريدي(VOD). بينما تم استخدام السيكلوسبورين والميثوتريكسات للوقاية من مرض الطعام تجاه المضييف (GVHD) بالتفصيل في الجدول 3.

الانغراس:

كان متوسط الفترة اللازمة لانغراس العدلات (عدد العدلات < 500 لمرة ثلاثة أيام متتالية) لمرضى زرع الخلايا الجذعية الذاتي 11 يوماً مع مجال (9-12 يوماً). بينما كان متوسط الفترة لانغراس الصفيحات الدموية (انغراس الصفيحات الدموية هو عدد الصفيحات الدموية < 20000 لمدة سبعة أيام متتالية بدون أي دعم بنقل الصفيحات) لمرضى زرع الخلايا الجذعية الذاتي 12.5 يوماً مع مجال (5-17 يوماً).

كان متوسط الفترة اللازمة لانغراس العدلات لمرضى زرع الخلايا الجذعية الخيفي 14 يوماً مع مجال (11-17 يوماً). بينما كان المتوسط لانغراس الصفيحات الدموية لمرضى زرع

الوقاية من الانتان:

يتلقى جميع المرضى علاجاً مضاداً للفطريات والفيروسات

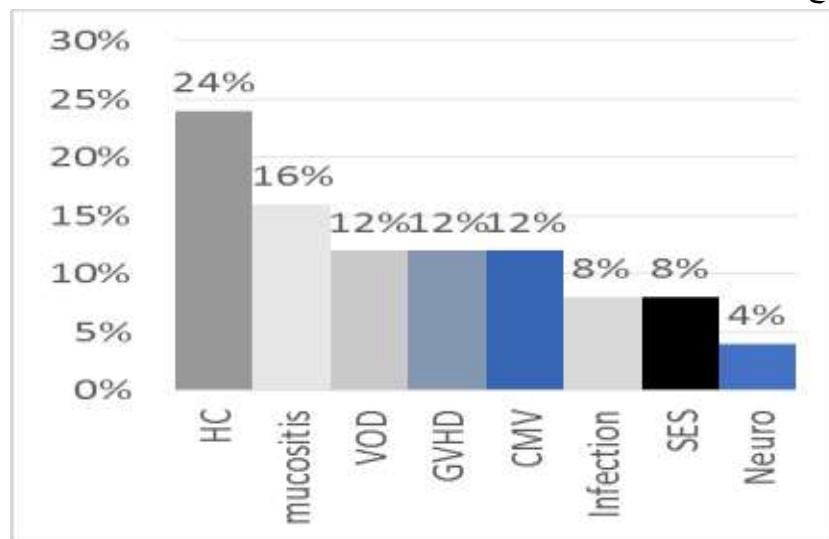
للوقاية من الأمراض الفيروسية والفطرية. علاوة على ذلك، تم التسريب الوقائي الغلوبولينات المناعية (IVIG) عن طريق الوريد للمرضى بعد زرع الخلايا الجذعية مرة كل 3 أسابيع كنقطة للعناية الأساسية لمنع الانتانات الفيروسية ومرض الطعم ضد المضيف (GVHD). [9].

الجدول رقم 4 a): الاختلالات المرتبطة بالزرع

الزرع الخيفي (18 مريض)	الزرع الذاتي (7 مرضى)	خلال فترة القبول
N=3 (16.6%)	N=1 (14%)	التهاب المخاطيات
N=3 (16.6%)	-	داء مسد الوريد
N=1 GI (5.5%) N=2 SKIN (11.1%) (I-II)	-	داء الطعم ضد الثوي الحاد
N=2 (11.1%)	N=1 (14%)	إعادة تفعيل CMV
N=6 (33.3%)	-	التهاب مثانة نزفي متوسط
N=2 (11.1%)	-	متلازمة أخذ الطعم شديدة

في حين كان التهاب المثانة النزفية المعتدل المضاعفة الأكثر شيوعاً أثناء الاستشفاء (N=6) (33.3%). على الرغم من أن 4، الشكل 2،3

المرضى الذين تلقوا علاج بالسيكلوفوسفاميد تلقوا امامهه وريدية



الشكل رقم 2 الاختلالات خلال فترة الزرع

الجدول رقم 3 الوقاية من داء الطعم ضد الثوي

النظام التكيفي	اليوم
سيكلوسوبورين 5.1 مغ/كغ مرتبين بالاليوم ماعدا حالتين استخدم التاكروليومس	-2 to 7+
سيكلوسوبورين 3 مغ/كغ مرتبين بالاليوم ثم 5 مغ/كغ فموي بعد التخريج	+7 حتى التخريج
ميتوتركسات 10 مغ/م ² في اليوم + 6 مغ/م ² في بقية الايام	11+, 6+, 3+, 1+

الناتج عن السيكلوسوبورين، لذلك قمنا بسحب السيكلوسوبورين واستبداله بالتاكروليومس.

تطور مرض الانسداد الوريدي (VOD) لدى 3 أطفال (16.6%). تم علاجه دون اختلالات بمدرات البول الخفيفة وحمض أوروسوديوكسي كوليوكسيليمارين.

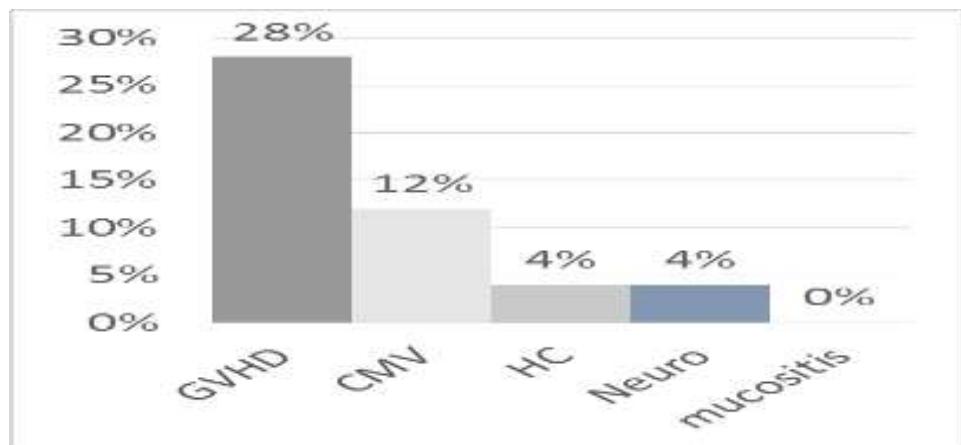
تم تسجيل حدوث الانتان لدى طفلين (11.1%) أثناء الاستشفاء على الرغم من استخدام المضادات الحيوية الوقائية. وتم علاجها بنجاح باستخدام المضادات الحيوية واسعة الطيف.

تطور التهاب الغشاء المخاطي لدى أربعة أطفال (16%). لوحظ تنشيط الفيروس المضخم للخلايا في 6 حالات

(24%)؛ تم علاجه بنجاح باستخدام غانسيكلوفير أو فوسكارنت وفالغانسيكلوفير عن طريق الفم. تلقى جميع المرضى العلاج الوقائي باستخدام عامل مضاد للاختلاج. على الرغم من ذلك، حدث اختلاج رمعي معتم في حالتين (8%). تم تشخيص إداهاما بمتلازمة اعتلال الدماغ العكسي الخلقي (PRES)

الجدول رقم (b) 4: الاختلالات المرتبطة بالزرع

فتره ما بعد الزرع	الزرع الذاتي (7 مرضى)	الزرع الاصطناعي (18 مريض)
التهاب المخاطيات	-	-
داء مسد الوريد	-	-
داء الطعم ضد الثوي الحاد	-	N=3 GI (16.6%) I-III N=4 SKIN (22.2%) I-III
إعادة تفعيل CMV	N=0	N=3 (16.6%)
التهاب مثانة نففي متوسط	N=0	N=2 (11%)
اختلالات عصبية	N=0	N=1 (5.5%)



الشكل رقم 3 الاختلالات بعد الزرع

إحصائيات الوفيات والبقاء على قيد الحياة وحالة المرض: الجدول 5، الشكل 4،5

بياناتنا قابلة للمقارنة ببعض البيانات المنشورة على المستوى العالمي [10].

كان متوسط مدة انغراس العدلات في مرضانا 14 يوماً لزرع نقي العظم الخيفي وكان متوسط مدة انغراس الصفيحات الدموية 13 يوماً وهو ما يضاهي دراسات أخرى 12 يوماً لانغراس العدلات و 15 يوماً لانغراس الصفيحات الدموية لدى مرضى زرع نقي العظم الخيفي الذين تلقوا خلايا جذعية من الدم المحيطي [11]. تأخر انغراس الصفيحات الدموية لدى مريض زرع نقي العظم الخيفي واحد فقط بسبب فشل الطعم. على الرغم من أننا استخدمنا بروتوكول التكيف المكثف والعنيف على النقي كما هو الحال في مرضانا الذين أجروا

عمليات زرع من متبرع مطابق تطابق تام لـ HLA.

يسبب الفيروس المضخم للخلايا في أغلب الأحيان الالتهاب الرئوي وأمراض الجهاز الهضمي لدى مرضى زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم. لوحظ تنشيط الفيروس المضخم للخلايا في 24٪ من حالاتنا (6 حالات)، ومع ذلك، لم يصاب أي منهم بمرض الفيروس المضخم للخلايا. في حين أظهرت دراسة VildanGüngörer وزملائهما التي أجريت في عام 2019 وشملت 44 حالة من حالات زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم الخيفي أن معدل إعادة تنشيط الفيروس المضخم للخلايا بلغ 20.4٪ [12].

بعد مرض الطعم ضد المضييف من بين المضاعفات الأكثر أهمية لزرع الخلايا الجذعية المكونة للدم الخيفي. ومن المعروف أنه كلما انخفض التوافق بين مستضدات الكريات البيضاء البشرية (HLA) لدى المتناثق والمتبرع، كلما كانت الاعراض السريرية لمرض GVHD أكثر شدة [13]. لاحظنا حدوث مرض GVHD لدى 40٪ من مرضانا. بينما أظهر Ali- cia معدل GVHD بلغ 59٪ [14].

كانت الوفيات بعد 100 يوم من فترة الزرع، والمعروفة أيضاً باسم الوفيات المرتبطة بالزرع (TRM) لدى مرضى الزرع الذاتي 0٪ بينما كانت لدى مرضى الزرع الخيفي 5.5٪ (18/1). التفاصيل موضحة في الجدول 5، الشكل 4،5

كانت نسبة البقاء على قيد الحياة الحالية من المرض بعد 18 شهراً من الزرع (88٪) لدى 16 مريض من مرضى الزرع الخيفي بينما كانت (42.8٪) لدى 3 مرضى من مرضى الزرع الذاتي. حدث نكس المرض لدى 4 مرضى (57٪) من مرضى الزرع الذاتي، ومن بينهم مريض واحد توفي أثناء فترة المتابعة بينما بقي على قيد الحياة 3 المرضى (42.8٪) حيث خضعوا لعلاج كيماوي من الخط الثاني بعد الزرع.

المناقشة:

قمنا في هذه الدراسة بدراسة متغيرات مختلفة مثل الامراض الأساسية المستطببة للزرع، والبيانات الديموغرافية، وجرعة الخلايا الجذعية المنقوله، وأنظمة التكيف المستخدمة، والاختلاطات التي لوحظت وتدبرها، ووقت انغراس العدلات والصفيحات الدموية وانذارها لدى الأطفال الذين خضعوا لزرع الخلايا الجذعية.

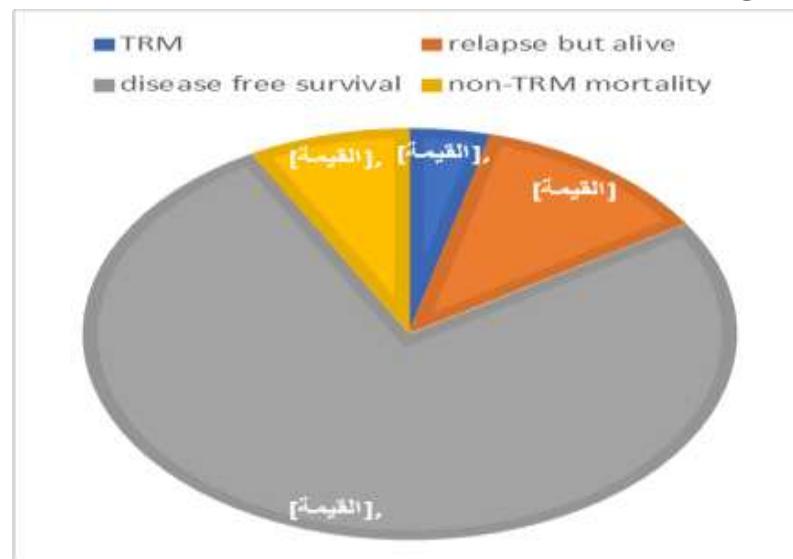
منذ عام 1986، لم يتم استخدام نقي العظم فقط، بل وأيضاً الدم المحيطي بشكل متزايد كمصدر للخلايا الجذعية باستخدام عوامل نمو الدم [1].

مركز حياة هو أول مركز لزرع الخلايا الجذعية المكونة للدم للأطفال في سوريا. تم إجراء أول عملية زرع ذاتية ناجحة في عام 2021، لطفل يبلغ من العمر ثمانى سنوات مصاب بورم الخلايا الأرورمية العصبية، وفي غضون عامين تم علاج ما مجموعه 25 مريضاً بزرع الخلايا الجذعية في مركز حياة. تم جمع وقطع الخلايا الجذعية لكافحة المرضى من الدم المحيطي بعد التحرير بـ G-CSF. تمت متابعة المرضى لمدة 12

الجدول رقم 5 الوفيات والبقاء على قيد الحياة		
الزرع الخيفي (18 مريض)	الزرع الذاتي (7 مرضى)	نتائج مرضى الزرع
N=1 (5.5%)	N=0 (0%)	الوفيات المرتبطة بالزرع
N=1(5.5%) نكس للمرض	N=1(14.2%) نكس للمرض	الوفيات غير المرتبطة بالزرع
(%) N=0	N=3 (42.8%)	نكس لكن على قيد الحياة
N=16 (88.8%)	N=3 (42.8%)	هجوع تام
N=16 (88.8%)	N=6 (85.7%)	البقاء الكلية
N=16 (88.8%)		البقاء دون مرض

معدل حدوث التهاب المثانة النزفي بلغ 30.4% في دراستهم التي أجريت في مركز واحد والتي شملت 161 حالة لدى البالغين [17]. في حين أن معدل حدوث التهاب المثانة النزفي في دراستنا كان (33.3%).

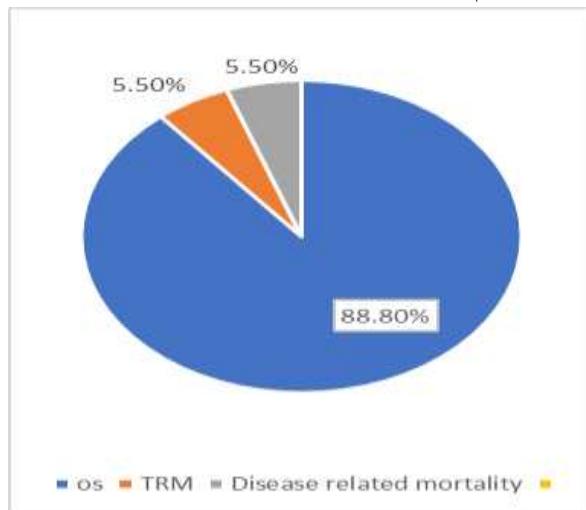
يعتبر التهاب المثانة النزفي (HC) بعد الزرع من الاختلالات الشائعة أيضا حيث بيت الدراسات بأن نسبة حدوثه تراوحت بين 70% و 35% لدى مرضى زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم بدون أو مع الاماهة الوريدية والوقاية بالبوروميتكسان، على التوالي [15,16]. وعلاوة على ذلك، أفاد بينيريل وزملاؤه أن



الشكل رقم 4: نتائج الزرع للمرضى المزروعين الذاتي والخيفي

أظهرت دراستنا معدل وفيات مماثل للدراسات الأخرى الانتنان (23.8% الخيفية، 14.8% ذاتية)، و GvHD (19.0% 12,10,18). كانت الأسباب الرئيسية للوفاة في مرضانا هي الخيفية فقط) السبب الرئيسي للوفاة [18]. بلغ معدل الوفيات المرتبطة بالزرع(TRM) في دراستنا 5.5% (18/1) من مرضى زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم الخيفي من الزرع الخيفي (38.7%) والزرع الذاتي (64.5%)، يليها و4% (25/1) من مرضى زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم

جميع علامات السرطان استجابة للعلاج ولا يعني دائمًا أن السرطان قد تم شفاؤه [20].



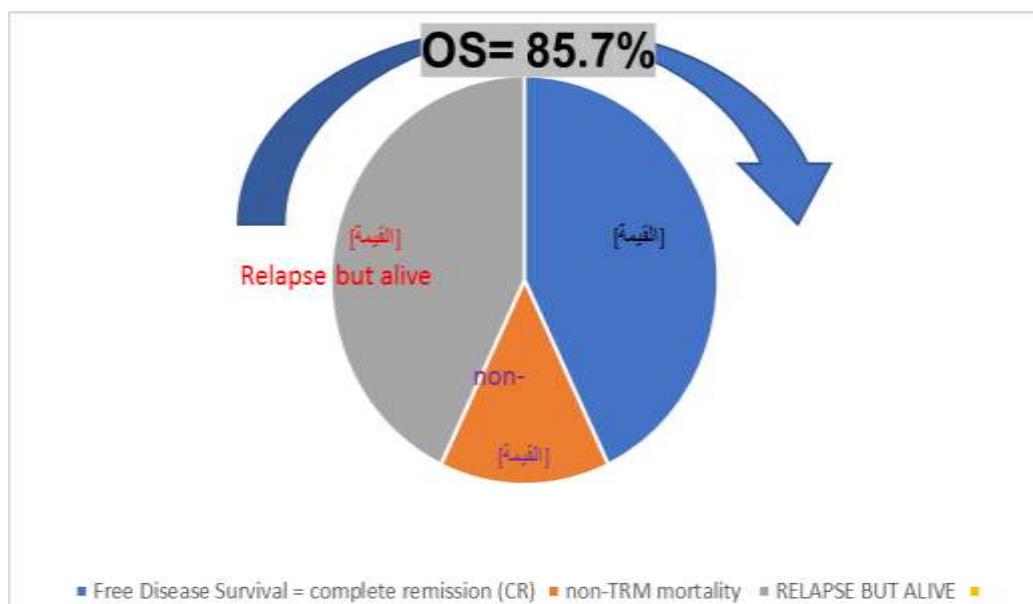
الشكل رقم (a) نتائج مرضى الزرع الخيفي

في سوريا، يعد مركزنا أول مركز لزرع الخلايا الجذعية الدموية لدى الأطفال. ستساعد هذه الدراسة في مشاركة نتائجها مع اختصاصي أمراض الدم والأورام الآخرين وستشجع المراكز الأخرى في البلدان النامية على البدء في إجراء عمليات زرع الخلايا الجذعية.

الخيفي والذاتي. في حين أن معدل الوفيات المرتبط بالزرع في دراسة ميانو وزملائه كان 11.3% [19]. في دراسة أخرى قام بها ماتيوس وزملاؤه تم خلاها تحليل نتائج الدراسة لـ 136 عملية زرع خلايا جذعية في ثلاث فترات متتالية مدتها 8 سنوات، حيث أظهرت انخفاض معدل الوفيات المرتبطة بالزرع من 33% إلى 5% [10]. بحكم التعريف، فإن معدل الوفيات المرتبطة بالزرع يعني الوفيات التي تحدث خلال أول 100 يوم بعد الزرع بسبب مضاعفات عملية الزرع.

في حالتنا (25/1) كان فشل الطعم هو سبب الوفاة [7]. في حين كانت نسبة الوفيات غير المرتبطة بزرع الخلايا الجذعية بعد فترة الزرع في مرضانا هي نكس المرض بنسبة 8% (25/2).

كان معدل البقاء الإجمالي لمرضى زرع الخلايا الجذعية الذاتي والخيفي لدينا 85.7% و 88.8% على التوالي. 42.8% من مرضى الزرع الذاتي و 88.8% من مرضى الزرع الخيفي لدينا في هجوع تام. بقيا حالة من المرض بعد متوسط فترة متابعة لمدة 12 شهراً وهو ما يضاهي العديد من مراكز زرع النقي العالمية [10,12]. بحكم التعريف، يعني الهجوع التام اختفاء



الشكل رقم 5(b) نتائج مرضى الزرع الذاتي

الخلاصة:

الجذعية المكونة للدم العالمية من حيث المضاعفات ونتائج العلاج، على الرغم من كل التحديات والأزمات في بلدنا. كان الهدف من هذه الدراسة تقييم نتائج زرع الخلايا الجذعية للأطفال الذين أجريت لهم عمليات زرع حتى الآن. وبما أن إن القيود التي تواجه دراستنا هي قلة عدد المرضى المشمولين وندة المتابعة. إن عدد حالات زرع النقي في مركزنا يتزايد كل يوم، ونتائجنا مهمة بما يخص التدابير التي يجب اتخاذها والدراسات التي يجب إجراؤها في المستقبل.

التمويل: هذا البحث ممول من جامعة دمشق وفق رقم التمويل (501100020595).

References:

1. Körbling M, Freireich EJ. Twenty-five years of peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. Jun 16 2011;117(24):6411-6. doi:10.1182/blood-2010-12-322214
2. Hierlmeier S, Eyrich M, Wölfl M, Schlegel PG, Wiegering V. Early and late complications following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients - A retrospective analysis over 11 years. *PloS one*. 2018;13(10):e0204914. doi:10.1371/journal.pone.0204914
3. Servais S, Porcher R, Xhaard A, et al. Pre-transplant prognostic factors of long-term survival after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with matched related/unrelated donors. *Haematologica*. 2014/03// 2014;99(3):519-526. doi:10.3324/haematol.2013.089979
4. Allen RD, Staley TA, Sidman CL. Differential cytokine expression in acute and chronic murine graft-versus-host-disease. *European journal of immunology*. Feb 1993;23(2):333-7. doi:10.1002/eji.1830230205
5. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Annals of internal medicine*. Feb 15 1993;118(4):255-67. doi:10.7326/0003-4819-118-4-199302150-00003
6. Jakharia N, Howard D, Riedel DJ. CMV Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Prevention and Treatment Strategies. *Current treatment options in infectious diseases*. 2021;13(3):123-140. doi:10.1007/s40506-021-00253-w
7. Schimmer AD, Jamal S, Messner H, et al. Allogeneic or autologous bone marrow transplantation (BMT) for non-Hodgkin's lymphoma (NHL): results of a provincial strategy. *Bone Marrow Transplantation*. 2000/10/01 2000;26(8):859-864. doi:10.1038/sj.bmt.1702625
8. Nagler A SACICE, Dufour C, Mohty M, et al. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]*. 7th ed. Cham (CH): Springer; 2019; 2019.
9. Foster JH, Cheng WS, Nguyen NY, Krance R, Martinez C. Immunoglobulin prophylaxis in pediatric hematopoietic stem cell transplant. *Pediatric blood & cancer*. Dec 2018;65(12):e27348. doi:10.1002/pbc.27348
10. Mateos MK, O'Brien TA, Oswald C, et al. Transplant-related mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: 25-year retrospective review. *Pediatric blood & cancer*. Sep 2013;60(9):1520-7. doi:10.1002/pbc.24559
11. Hutt D. Engraftment, Graft Failure, and Rejection. In: Kenyon M, Babic A, eds. *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses: Under the Auspices of EBMT*. Springer International Publishing; 2018:259-270.
12. GÜNgÖRer V, Yilmaz KeskiN E, FiŞgin T. Retrospective Evaluation Of Children After Stem Cell Transplantation: Single Center Experience. *Journal of Contemporary Medicine*. December 2019;9(4):359-364. doi:10.16899/jcm.605404
13. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *The New England journal of medicine*. Mar 20 1986;314(12):729-35. doi:10.1056/nejm198603203141201
14. Rovó A, Daikeler T, Halter J, et al. Late altered organ function in very long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a paired comparison with their HLA-identical sibling donor. *Haematologica*. Jan 2011;96(1):150-5. doi:10.3324/haematol.2010.030874
15. Leung AY, Suen CK, Lie AK, Liang RH, Yuen KY, Kwong YL. Quantification of polyoma BK viruria in hemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Blood*. Sep 15 2001;98(6):1971-8. doi:10.1182/blood.v98.6.1971
16. Seber A, Shu XO, Defor T, Sencer S, Ramsay N. Risk factors for severe hemorrhagic cystitis following BMT. *Bone Marrow Transplant*. Jan 1999;23(1):35-40. doi:10.1038/sj.bmt.1701523

17. Yenerel MN, Kalayoglu-Beşşik S, Perdeci O, Gürses N, Tunç M, Sargin D. Hyperbaric Oxygen: an important treatment modality in severe hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology*. Dec 5 2009;26(4):176-80. Hiperbarik oksijen: allogeneik hematopoietik kök hücre nakli sonrası gelişen ağır hemorajik sistit olgularında önemli bir tedavi seçeneği.
18. Styczyński J, Tridello G, Koster L, et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone Marrow Transplantation*. 2020/01/01 2020;55(1):126-136. doi:10.1038/s41409-019-0624-z
19. Miano M, Labopin M, Hartmann O, et al. Haematopoietic stem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the paediatric diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. Jan 2007;39(2):89-99. doi:10.1038/sj.bmt.1705550
20. National cancer Institute. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/complete-remission?redirect=true>