

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 مؤخراً في سوريا منذ عام 2021 فيما يتعلق بالأزمة.

في هذه الدراسة، هدفت إلى تقييم خصائص المرضى الأطفال الذين يتلقون زرع الخلايا الجذعية ونتيجة العلاج في أول مركز زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم للأطفال في سوريا.

الطرائق: 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 للمرضى.

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 والتدبير 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 مؤخراً في سوريا، فإن بياناتنا قابلة للمقارنة ومتماثلة 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 القبول: 2024/3/5

تاريخ الإيداع: 2024/12/2

حقوق النشر: جامعة دمشق - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب CC BY-NC-SA

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 were 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:

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 لتنشيط وإمحاء النقي متبوعاً بإنقاذ 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 التكييف، 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 والمتأخرة. تتأثر نتيجة زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم بعوامل مختلفة، بما في ذلك عمر المتلقي، ونوع المتبرع، ودرجة تطابق مستضد الكريات البيضاء البشرية، ونظام التكييف، ومصدر الخلايا الجذعية، والعلاج الداعم، والعلاج المثبط للمناعة. [3]

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

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 التكييف المستخدمة، والمضاعفات المرتبطة بالزرع وغير المرتبطة به، وتأثير تدبير 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 مستتيرة 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.

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
$6.5 \times 10^6 / \text{kg}$ ($4.7 \times 10^6 - 10.5 \times 10^6$)	$5 \times 10^6 / \text{kg}$ ($3.6 \times 10^6 - 7.2 \times 10^6$)	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 بعدد النسخ في اختبارين متتاليين أو كانت النتائج السريرية والمخبرية دالة على تنشيط الفيروس، فإن العلاج بغانسيكلوفير أوفوسكارنت 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 التحليل الإحصائي للعلوم (الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية) نظام 15.0. تم حساب المتغيرات الرقمية كالمتوسط والمتوسط الحسابي والمجال.

البيانات الديموغرافية للمرضى والمتبرعين لهم، والأمراض الكامنة، وأنظمة التكيف المستخدمة، ونوع عملية الزرع (خيفي أو ذاتي)، ومصادر الزرع (نقي العظم، أو الدم المحيطي أو دم الحبل السري)، وكمية الخلايا الجذعية المزروعة، والوقت المستغرق للتطعيم وأخذ الطعام، والمضاعفات وتديرها وتم تقييم الخطورة والإنذار لدى جميع المرضى. تم تعريف انغراس العدلات على أنها اليوم الأول من ثلاثة أيام متتالية حيث كان عدد العدلات المطلق (ANC) 500 خلية / مم³ أو أكثر، في حين تم تعريف انغراس الصفائح الدموية على أنها العثور على عدد الصفائح الدموية 20.000 / مم³ أو أكثر في سبعة أيام متتالية دون دعم من نقل الصفائح الدموية. [3]

تم تعريف حالات الطعم ضد المضيف 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 المضيف المزمن. [4]

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

النتائج:**البيانات الديموغرافية:**

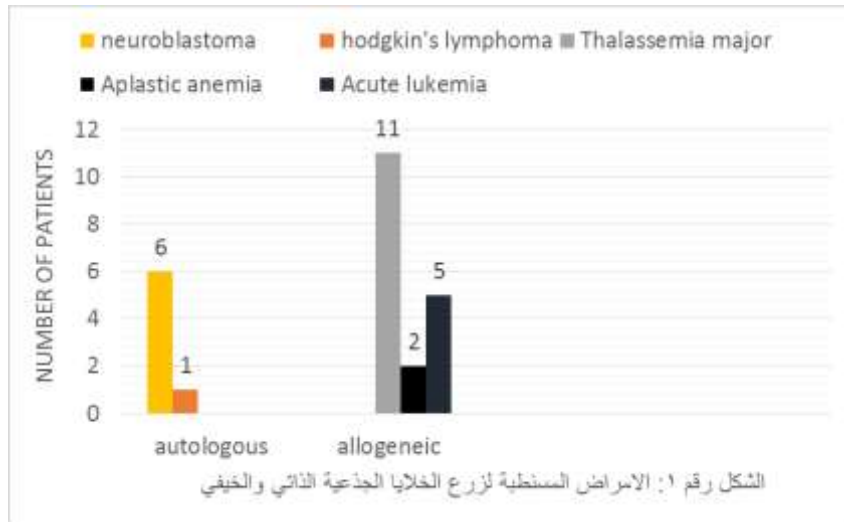
هذا تحليل رجعي لأول 25 مريضاً متتالياً خضعوا لعملية زرع في مركزنا في سوريا، 18 مريضاً زرع خيفي و 7 مرضى زرع ذاتي بنسبة ذكور: إناث = 12: 13. كان متوسط عمر مرضى زرع نقي العظم الذاتي 6 سنوات مع مجال من (14-2 سنة) في كان المتوسط لدى مرضى زرع نقي العظم الخيفي 7.5 سنة (13.5-1.7 سنة).

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 الاستطبانات العامة لزراعة الخلايا الجذعية الذاتية هي الورم الأرومي العصبي (n=6؛ 86%)، ورم الغدد الليمفاوية هودجكن (n=1؛ 14%). تم إجراء زرع الخلايا الجذعية الخيفي في المرضى المصابين بالتلاسيما الكبرى (n=11؛ 61%)، وسرطان الدم اللمفاوي الحاد الناكس (n=3؛ 16.6%)، وسرطان الدم النقوي الحاد (n=2؛ 11%)، وفقر الدم اللاتنسجي الشديد (n=2؛ 11%)

بدأنا زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم في عام 2021. من يوليو 2021 إلى أبريل 2023، توالى 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 لزراعة الخلايا الجذعية المشتقة من الخلايا الجذعية هي 6.5×10^6 (4.7×10^6 - 10.5×10^6) خلية لمرضى زرع الخلايا الخيفي و 5×10^6 (3.6×10^6 - 7.2×10^6) خلية لمرضى زرع الخلايا الذاتية.

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.

بروتوكولات تكيف عملية الزرع:

الوريدية المركزية لجميع المرضى. يصف الجدول 2 أنظمة

تم إعطاء جميع المرضى علاجًا كيميائيًا تكيفيًا لاجتثاث النقي العظمي دون استخدام إشعاع الجسم بالكامل (Total body irradiation). تم إعطاء العلاج الكيميائي من خلال القنطرة (ATG). يتكون نظام التكيف الأكثر استخدامًا من بوسولفان + سيكلوفوسفاميد + الغلوبولين مضاد للخلايا الليمفاوية (ATG).

الجدول 2

الجدول 2 نظم التكيف المستخدمة في الزرع الذاتي والخيفي

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

الانغراس:

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

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

الوقاية من مرض الانسداد الوريدي (VOD) ومرض الطعم

تجاه المضيف (GVHD):

لقد استخدمنا حمض أورسو ديوكسي كولييك للوقاية من مرض

الانسداد الوريدي (VOD). بينما تم استخدام السيكلوسبورين

والميثوتريكسات للوقاية من مرض الطعم تجاه المضيف

(GVHD) بالتفصيل في الجدول 3.

كان متوسط الفترة اللازمة لانغراس العدلات (عدد العدلات

<500 لمدة ثلاثة أيام متتالية) لمرضى زرع الخلايا الجذعية

الذاتي 11 يومًا مع مجال (9-12 يومًا). بينما كان متوسط

الفترة لانغراس الصفائح الدموية (انغراس الصفائح الدموية

هو عدد الصفائح الدموية <20000 لمدة سبعة أيام متتالية

بدون أي دعم بنقل الصفائح) لمرضى زرع الخلايا الجذعية

الذاتي 12.5 يومًا مع مجال (5-17 يومًا).

كان متوسط الفترة اللازمة لانغراس العدلات لمرضى زرع

الخلايا الجذعية الخيفي 14 يومًا مع مجال (11-17 يومًا).

بينما كان المتوسط لانغراس الصفائح الدموية لمرضى زرع

الوقاية من الانتان:

بيانات النتائج:

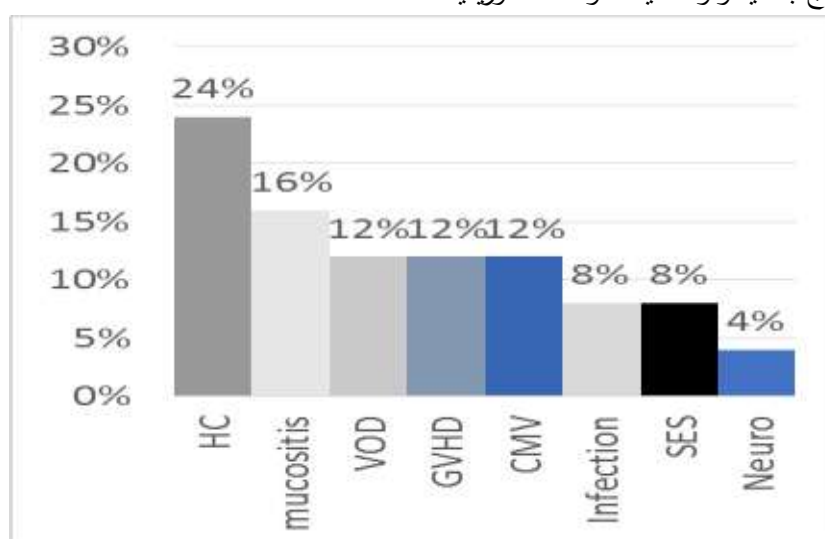
المضاعفات:

يتلقى جميع المرضى علاجًا مضادًا 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 كنمط للعناية الأساسية لمنع الانتانات الفيروسية ومرض الطعم ضد المضيف (GVHD). [9]

الجدول رقم 4 (a): الاختلالات المرتبطة بالزرع

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

في حين كان التهاب المئانة النزفية المعتدل المضاعفة الأكثر شيوعًا أثناء الاستشفاء (N=6) (33.3%). على الرغم من أن المرضى الذين تلقوا علاج بالسيكلوفوسفاميد تلقوا اماهة وريدية مكثفة ويوروميثكسان. تم عرض مضاعفات أخرى في الجدول 4، الشكل 2، 3.



الشكل رقم 2 الاختلالات خلال فترة الزرع

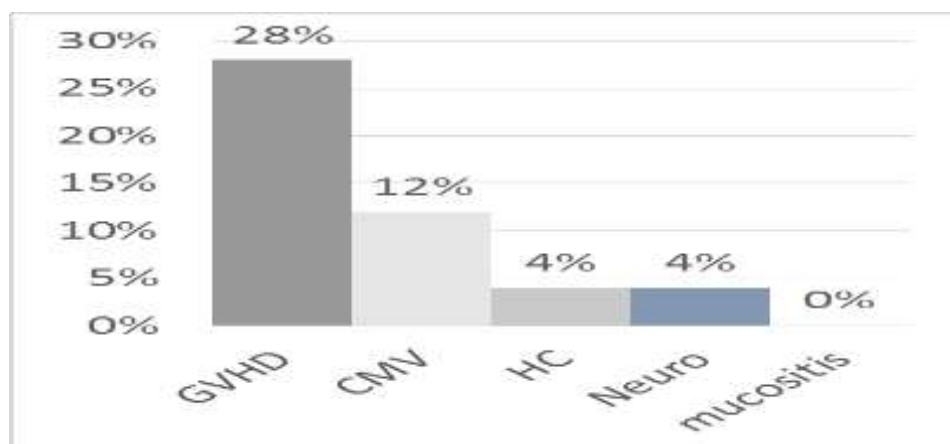
الجدول رقم 3 الوقاية من داء الطعم ضد الثوي

اليوم	نظام التكيف
-2 to 7+	سيكلوسبورين 1.5مغ/كغ مرتين باليوم ماعدا حالتين استخدم التاكروليموس
+7 حتى التخريج	سيكلوسبورين 3مغ/كغ مرتين باليوم ثم 5مغ/كغ فموي بعد التخريج
11+,6+,3+,1+	ميثوتركسات 10مغ/م ² في اليوم + 1م ² 6مغ/م ² في بقية الايام

تطور التهاب الغشاء المخاطي لدى أربعة أطفال N=4 الناجم عن السيكلوسبورين، لذلك قمنا بسحب السيكلوسبورين (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 معمم في حالتين (8%). تم تشخيص إحداها بمتلازمة اعتلال الدماغ العكسي الخلفي (PRES) والناجم عن السيكلوسبورين، لذلك قمنا بسحب السيكلوسبورين واستبداله بالتاكروليموس. تطور مرض الانسداد الوريدي (VOD) لدى 3 أطفال (16.6%). تم علاجه دون اختلاطات بمدرات البول الخفيفة وحمض أوسوديوكسي كولييك وسيليمارين. 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.

الجدول رقم (b) 4: الاختلاطات المرتبطة بالزرع

فترة ما بعد الزرع	الزرع الذاتي (7 مرضى)	الزرع الخيفي (18 مريض)
التهاب المخاطيات	-	-
الداء 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 نزفي متوسط	N=0	N=2 (11%)
اختلاطات عصبية	N=0	N=1 (5.5%)



الشكل رقم 3 الاختلاطات بعد الزرع

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

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 الخالية 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 كيميائي من الخط الثاني بعد الزرع.

المناقشة:

قمنا في هذه الدراسة بدراسة متغيرات مختلفة مثل الأمراض الأساسية المستتبة للزرع، والبيانات الديموغرافية، وجرعة الخلايا الجذعية المنقولة، وأنظمة التكيف المستخدمة، والاختلالات التي لوحظت وتبهرها، ووقت انغراس العدلات والصفائح الدموية واندازها 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 ثماني سنوات مصاب بورم الخلايا الأرومية العصبية، وفي غضون عامين تم علاج ما مجموعه 25 مريضاً بزرع الخلايا الجذعية في مركز حياة. تم جمع وقطف الخلايا الجذعية لكافة المرضى من الدم المحيطي بعد التحريض بـ G-CSF. تمت متابعة المرضى لمدة 12

شهراً. على الرغم من أن حجم العينة لدينا صغير ومدة المتابعة قصيرة، إلا أن

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 الصفائح الدموية 13 يوماً وهو ما يضاهاى دراسات أخرى 12 يوماً لانغراس العدلات و15 يوماً لانغراس الصفائح الدموية لدى مرضى زرع نقي العظم الخيفي الذين تلقوا خلايا جذعية من الدم المحيطي [11]. تأخر انغراس الصفائح 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.

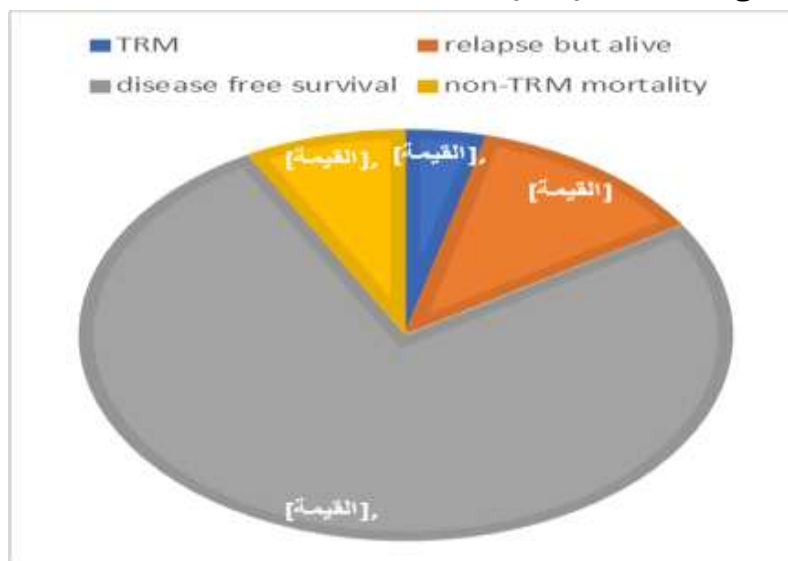
يسبب الفيروس المضخم للخلايا في أغلب الأحيان التهاب الرئوي وأمراض الجهاز الهضمي لدى مرضى زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم. لوحظ تنشيط الفيروس المضخم للخلايا في 24% من حالاتنا (6 حالات)، ومع ذلك، لم يصاب أي منهم بمرض الفيروس المضخم للخلايا. في حين أظهرت دراسة VildanGüngörer وزملائه التي أجريت في عام 2019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

يعد مرض الطعم ضد المضيف من بين المضاعفات الأكثر أهمية لزرع الخلايا الجذعية المكونة للدم الخيفي. ومن المعروف أنه كلما انخفض التوافق بين مستضدات الكريات البيضاء البشرية (HLA) لدى المتلقي والمتبرع، كلما كانت الاعراض السريرية لمرض GVHD أكثر شدة [13]. لاحظنا حدوث مرض GVHD لدى 40% من مرضانا. بينما أظهر Ali- cia وزملاؤه في دراستهم التي شملت 44 مريضاً أن معدل GVHD بلغ 59% [14].

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

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 الاختلاطات الشائعة أيضا حيث بيث الدراسات بان نسبة حدوثه تراوحت بين 5-35% لدى مرضى زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم بدون أو مع الاماهة الوريدية والوقاية باليوروميثكسان، على التوالي [15،16]. وعلاوة على ذلك، أفاد بينيريل وزملاؤه أن

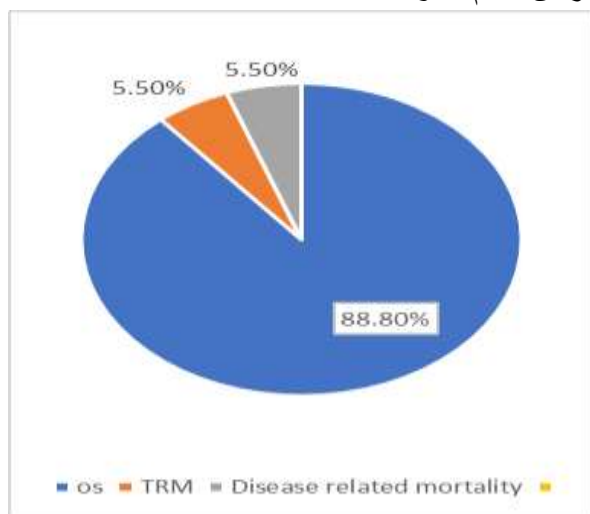


الشكل رقم 4: نتائج الزرع للمرضى المزروعين الذاتي والخيفي

أظهرت دراستنا معدل وفيات مماثل للدراسات الأخرى الاثنان (23.8% الخيفية؛ 14.8% ذاتية)، و GvHD (19.0% الخيفية فقط) السبب الرئيسي للوفاة [18]. بلغ معدل الوفيات المرتبط بالزرع (TRM) في دراستنا 5.5% (18/1) من مرضى زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم الخيفي و 4% (25/1) من مرضى زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم

18،10،12. كانت الأسباب الرئيسية للوفاة في مرضانا هي نكس المرض بعد الزرع الخيفي (5.5%) والزرع الذاتي (14.2%). بينما في دراسات أخرى كان نكس المرض بعد كل من الزرع الخيفي (38.7%) والزرع الذاتي (64.5%)، يليها

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



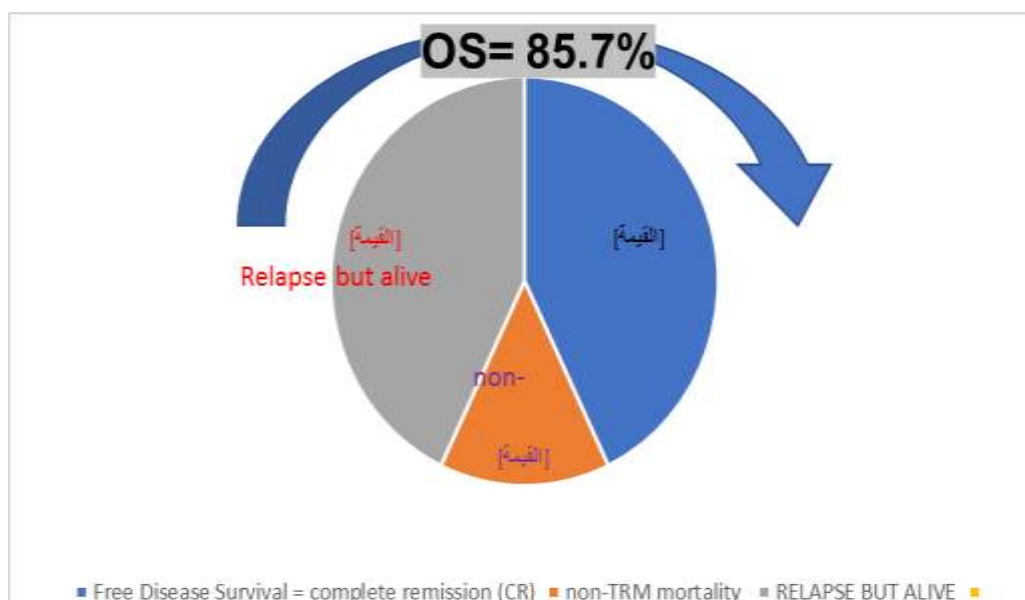
الشكل رقم 5(a) نتائج مرضى الزرع الخيفي

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 مانيوس وزملائه تم خلالها 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 خالية من المرض بعد متوسط فترة متابعة لمدة 12 شهراً وهو ما يضاهي العديد من مراكز زرع النقي العالمية [12، 10]. 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. إن القيود التي تواجه دراستنا هي قلة عدد المرضى المشمولين ومدة 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.

كان الهدف من هذه الدراسة تقييم نتائج زرع الخلايا الجذعية للأطفال الذين أجريت لهم عمليات زرع حتى الآن. وبما أن زرع الخلايا الجذعية للأطفال بدأت مؤخرًا في سوريا، فإن نتائجنا جيدة ومشجعة وقابلة للمقارنة بنتائج مراكز زرع الخلايا

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 KeskİN E, FiŞGİN 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-Beşışık S, Perdecı O, Gürses N, Tunç M, Sargın 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: allojeneik 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>