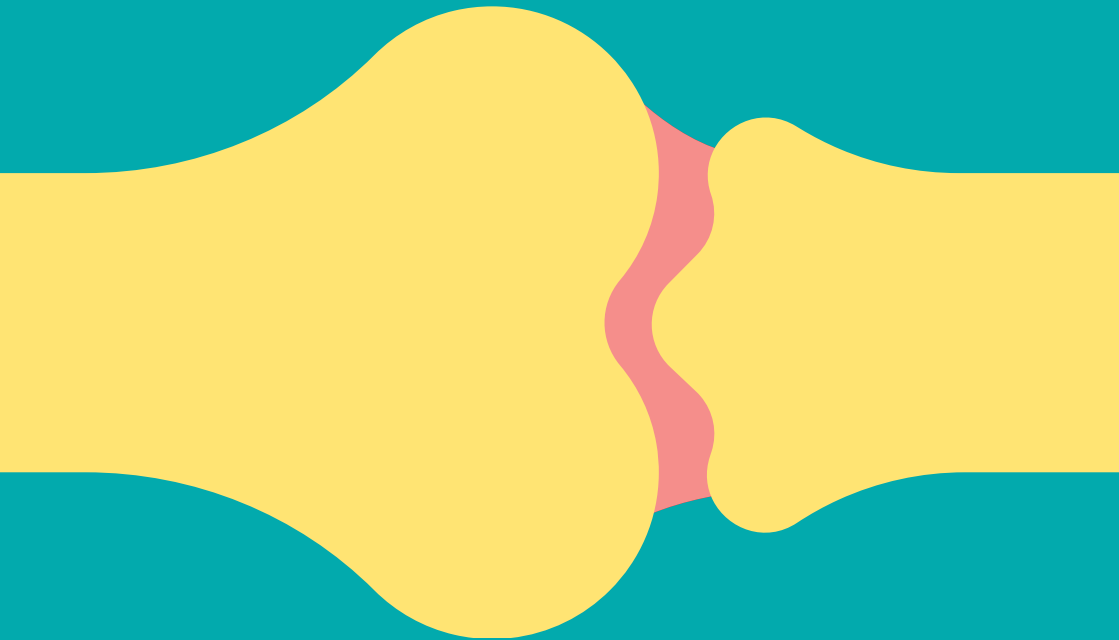


# زراعة نخاع العظم من متبرع

البروفيسور رون رام، قسم زرع نخاع العظام والعلاج  
الخلوي، مركز سوراسكي الطبي، تل أبيب



## ما هو نخاع العظام وما هي الخلايا الجذعية؟

يوجد نخاع العظم في جميع العظام الطويلة في أجسامنا (مثل عظام الأطراف والحوض) وهو المكان الذي تتشكل فيه خلايا جهاز الدم لدينا. تتكون خلايا الدم في جسمنا من ثلاث مجموعات رئيسية - الخلايا الحمراء التي تحمل الأكسجين من خلال الهيموجلوبين، والخلايا البيضاء التي تسمى أيضًا خلايا الجهاز المناعي - وهي مهمة لمكافحة الالتهابات المختلفة، والصفائح الدموية المرتبطة بتخثر الدم ومنع النزيف. كل هذه الخلايا تتكون من الخلايا الجذعية. ترافقنا هذه الخلايا من الحياة الجنينية وطوال سنوات حياتنا. تنشط خلايا الجهاز المناعي، الخلايا البيضاء التي تتشكل أيضًا من الخلايا الجذعية، بالإضافة إلى دورها في مكافحة الالتهابات المختلفة، أيضًا ضد الخلايا التي خضعت لتغيرات غير طبيعية (تسمى هذه التغيرات طفرات) والتي مع مرور الوقت يمكن أن تتحول إلى خلايا سرطانية. لذلك فإن نشاط خلايا الجهاز المناعي يمنع تطور العملية السرطانية ويحفظها حتى وإن كانت في بدايتها.

## لماذا يتطور سرطان جهاز الدم مثل اللوكيميا؟

هناك العديد من أنواع سرطانات جهاز الدورة الدموية - وتشمل هذه الأنواع أمراض التكاثر اللمفاوي مثل سرطان الغدد الليمفاوية وسرطان الدم الليمفاوي المزمن والورم النخاعي وأمراض النخاع الشوكي مثل سرطان الدم النخاعي المزمن وأمراض التكاثر النقوي (مثل التليف النقوي) وسرطان الدم الحاد. الفرضية المقبولة هي أنه في هذه الأمراض، وخاصة في اللوكيميا الحادة، لم يتعرف الجهاز المناعي على الطفرات في الخلايا السرطانية وبالتالي يتطور السرطان.

## ما هي زراعة نخاع العظم من متبرع وكيف تساعد في علاج السرطان؟

زراعة نخاع العظم هي عملية يتم فيها استبدال خلايا نخاع العظام الأصلية بخلايا جذعية جديدة. تنمو هذه الخلايا الجذعية وتنقسم داخل النخاع العظمي للمريض، وتنتج جميع خلايا الدم، بما في ذلك خلايا الدم البيضاء التي تشمل

خلايا الجهاز المناعي التي من المفترض أن تتعرف على الخلايا السرطانية وتنتج استجابة مناعية ضدها. تسمى هذه الظاهرة بتأثير الطعم ضد الورم (Graft vs Malignancy). عندما تنشأ الخلايا الجذعية الجديدة من متبرع، تسمى العملية زراعة نخاع العظم من متبرع.

## متى يتم إجراء عمليات زرع النخاع العظمي من متبرع؟

يوصى بزراعة نخاع العظم من متبرع كعلاج لسرطان الدم النخاعي الحاد بمستوى تصنيف عالٍ وأحياناً أيضاً بمستوى خطورة متوسط بعد العلاج الأولي (الحث). عندما لا يتم إجراء عملية زرع في المرحلة الأولى، إذا عاد سرطان الدم، سيتم إجراء عملية زرع نخاع العظم في هذه المرحلة. حتى في حالات سرطان الدم النخاعي الحاد التي لا تستجيب بشكل جيد للعلاج الكيميائي، سيتم إجراء عملية زرع نخاع العظم. حتى قبل سنوات قليلة، في سرطان الدم الليمفاوي الحاد، كان يتم إجراء عملية زرع نخاع العظم في معظم الحالات، ولكن اليوم، من المقبول اتخاذ القرار بإجراء عملية زرع نخاع العظم اعتماداً على استجابة المرض للمرض. غالباً ما يتم إجراء العلاج وزرع نخاع العظم من متبرع، فقط في حالات سرطان الدم حيث لن تكون هناك استجابة كاملة للعلاج. يتم إجراء زراعة نخاع العظم من متبرع أيضاً في متلازمة خلل التنسج النقوي والورم الليمفاوي والورم النخاعي وأمراض التكاثر النقوي مثل التليف النقوي - ومع ذلك، في المرضى الذين يعانون من هذه الأمراض، هنالك عدة اعتبارات معقدة ولن يتم في كل الحالات إجراء عملية زرع نخاع العظم من متبرع. يتم إجراء عمليات زرع نخاع العظم من المتبرع أيضاً في أمراض المناعة الخلقية وأمراض الاختزان لدى الأطفال.

## ما هي مصادر الخلايا لعملية زرع نخاع العظم وكيف يتم الفحص للملائمة المتبرع؟

توجد في معظم خلايا الدم لدينا مواقع بروتينية تسمى HLA وتسمح لخلايا الجهاز المناعي بمهاجمة أو عدم التفاعل ضد الخلايا التي تعبر عن هذه البروتينات. الجهاز المناعي، الذي سيتعرف على مواقع HLA المألوفة لديه، لن يهاجم الخلايا التي يتم التعبير عن هذه المواقع فيها. عندما تكون جميع مواقع

البروتين هذه متطابقة، يكون المتبرع ملائم تماماً للمريض. عندما تكون بعض المواقع فقط متطابقة، يتطابق المتبرع تطابق جزئي. المتبرع المثالي في أي عملية زرع سيكون أماً أو أختاً لديه تطابق كامل لـ HLA. حتى المتبرع الغريب، الموجود في قواعد البيانات الدولية والذي تتطابق مواقع HLA الخاصة به بشكل كامل سيكون أيضاً متبرعاً مفضلاً. في السنوات الأخيرة، ومع تطور تكنولوجيا زراعة الأعضاء، وجد أن المتبرع من أفراد الأسرة الذي لديه تطابق جزئي (عادة نصف تطابق) هو أيضاً متبرع مفضل. عندما لا يتم العثور على متبرع مناسب، يمكن التفكير في زراعة الخلايا الجذعية من الحبل السري.

في الماضي، كان يتم جمع الخلايا الجذعية عن طريق حصادها (استخراجها) مباشرة من نخاع عظم المتبرع. كان يتم هذا الإجراء في غرفة العمليات تحت التخدير واستمر عدة ساعات. اليوم، يتم تجميع معظم الخلايا الجذعية من المتبرع من الدم المحيطي بعد تلقي حقن عوامل النمو (GCSF) التي تحرك الخلايا الجذعية من نخاع العظم إلى الدم المحيطي. يمر دم المتبرع عبر آلة فصل (فصادة) ويتم فصل الخلايا الجذعية عن الدم. مصدر آخر للخلايا الجذعية هو دم الحبل السري. الميزة المهمة للخلايا الجذعية المشتقة من دم الحبل السري هي حقيقة أن المطابقة الكاملة غير مطلوبة ويمكن إجراء عملية الزرع حتى من متبرع لديه تطابق جزئي فقط.

## ما هي فحوصات التقييم التي يتم إجراؤها قبل الزرع؟

قبل الزرع، يخضع المريض والمتبرع لتقييم يتضمن مراجعة للأُنظمة لتحديد الأمراض المسببة، وفحص عام واختبارات الدم لفصيلة الدم والأجسام المضادة والتعرف على الفيروسات والعوامل المعدية المختلفة. تشير هذه العوامل المعدية في معظم الحالات إلى وجود عدوى في سن مبكر. غالباً ما تسبب الفيروسات المختلفة، مثل الفيروس المضخم للخلايا (CMV) وفيروس إبشتاين بار (EBV)، مرضاً خفيفاً في سن مبكرة (مثل مرض التقبيل)، ولكنها تظل مخفية في الجسم، وقد تسبب مرضاً خطيراً عندما تصبح نشطة مرة أخرى. يؤثر وجود هذه الفيروسات أحياناً على اختبار المتبرع. سيخضع المريض أيضاً لمخطط صدى القلب، ووظائف الرئة، وتقييم الأسنان، وتقييم الحاجة إلى الحفاظ على الخصوبة،

واختبارات إضافية لتقييم وظيفة الأعضاء قبل الزرع.

## كيف يتم إجراء زراعة نخاع العظم من متبرع؟

يتضمن الإجراء عدة خطوات. تتمثل الخطوة الأولى في العلاج العلاجي الذي يشمل أحياناً الإشعاع الكلي للجسم. يمكن أن يكون هذا العلاج قوياً حيث يدمر الخلايا في نخاع العظم تماماً (استئصال النخاع) أو بجرعة علاجية مخفضة (جرعة مخفضة أو غير استئصال نقوي). يعتمد قرار اختيار بروتوكول العلاج على عمر المريض والأمراض الخاملة ونوع المرض وما إذا كان في حالة خمود المرض أم لا، ونوع المتبرع المختار. هذه المرحلة تستمر عدة أيام. في نهاية هذه المرحلة، سيتم إجراء زرع الخلايا الجذعية من المتبرع. عادة ما يتم إعطاء الخلايا عن طريق الوريد من خلال التسريب المركزي (بيكلين أو هيكلمان) ويستمر بضع ساعات. لا تنطوي على آثار جانبية. المرحلة الثانية هي الفترة الزمنية من إجراء عملية الزرع وحتى زيادة تعداد الدم. خلال الأسابيع التي تلي الزرع، ستبدأ الخلايا الجذعية للمتبرع في الانقسام والنمو في نخاع عظم المريض حتى تحل محل الخلايا السابقة تماماً. خلال هذه الأسابيع، من الشائع ظهور آثار جانبية، أهمها الالتهابات البكتيرية والفطرية، والتهاب الغشاء المخاطي (التهاب الأغشية المخاطية للجهاز الهضمي)، واختلال وظائف الكبد، وتساقط الشعر. مع تطور الرعاية الداعمة، حدث تحسن كبير في علاج جميع الآثار الجانبية والوقاية من المضاعفات. وفي الحالات القصوى، قد تؤدي هذه الآثار الجانبية إلى تعريض حياة المريض للخطر. تحدث المرحلة الثالثة بعد نمو الخلايا الجذعية للمتبرع وزيادة تعداد الدم. في هذه المرحلة، ينخفض خطر الإصابة بالعدوى، وغالباً ما يتم إخراج المريض في هذه المرحلة إلى المنزل لمواصلة المراقبة الدقيقة كجزء من العلاج اليومي/الاستشفاء.

## ما هو مرض الطعم ضد المضيف؟

عندما تنجح الزراعة وترتفع أعداد الدم، سيكون هناك نشاط مفرط للزرعة ضد أنسجة جسم المريض في حوالي نصف المرضى. تسمى هذه الظاهرة مرض الطعم ضد المضيف (GRAFT vs. HOST DISEASE – GVHD). تحدث هذه الظاهرة في حوالي 50% من المرضى وهي عامل مهم في الإصابة بالأمراض

والوفيات بعد زراعة نخاع العظم من متبرع. نميز بين مرض الطعم ضد المضيف في شكله الحاد (ACUTE GRAFT vs. HOST DISEASE) والذي يظهر في الأشهر الأولى بعد عملية الزرع ويمكن أن يشمل الأمعاء والجلد والكبد، ومرض الطعم ضد المضيف في شكله المزمن (CHRONIC GRAFT vs. HOST DISEASE) الذي يظهر عادة بعد 4-6 أشهر من الزرع ويمكن أن يشمل العديد من أنسجة الجسم (الأكثر شيوعاً هي العيون والفم والجلد والأنسجة تحت الجلد وفي النساء - المهبل). في الواقع، فإن مرض الطعم ضد المضيف في شكله المزمن له مجموعة واسعة للغاية من الأعراض السريرية، تذكرنا بشدة بأمراض "المناعة الذاتية" (مثل مرض الذئبة أو أمراض المفاصل المزمنة). المرض المرتبطة بمرض الطعم ضد المضيف في شكله المزمن لها عواقب صحية واقتصادية كبيرة للغاية. على سبيل المثال، يتراوح متوسط الوقت اللازم لعلاج المريض بين عامين وثلاثة أعوام، وفي الواقع يحتاج حوالي 15% من المرضى إلى علاج دوائي طويل الأمد يتجاوز سبع سنوات. في هؤلاء المرضى، تكون نسبة حدوث الالتهابات وشدها أعلى مقارنة بالمرضى المزروعين الذين لم يصابوا بالمرض. يؤدي مرض الطعم ضد المضيف الشديد إلى انخفاض جودة الحياة، وانخفاض كبير في القدرات الوظيفية للمرضى، وزيادة في معدلات الإصابة بالأمراض المرتبطة بالزرع. ومع ذلك، فإن مرض الطعم ضد المضيف في شكله المزمن له تأثير مفيد من حيث تقليل معدلات تكرار المرض الخبيث الأساسي بعد الزرع، مقارنة بالمرضى الذين لم يصابوا بمرض الطعم ضد المضيف.

إلى جانب نقل الطعوم من المتبرع، يتلقى المريض علاجاً يهدف إلى منع ظهور مرض الطعم ضد المضيف أو على الأقل تقليل شدته. يعتمد هذا العلاج على مجموعة من الأدوية مثل السيكلوسبورين والتاكروليموس والميثوتريكسات والسالسبت. الاحتمال الآخر للوقاية من المرض هو عند تسريب السيكلوفوسفاميد بعد الزرع. يعتمد علاج المرض على المنشطات، وإذا لم تكن هناك استجابة سريعة، فيتم استخدام أدوية مثل دوجميثروكسوليتينيب (جاكوبي)، وبليموسديل (رازوروك)، وإبروتينيب (إمبروفيتشا)، وفحص الخلايا الليمفاوية (ECP). يوجد حالياً العديد من العلاجات البحثية مثل الأدوية التي تمنع نشاطاً معيناً لخلايا الطعوم وعلاجات خلوية محددة مثل خلايا اللحمية المتوسطة التي يتم اختبار

فعاليتها في مرض الطعم ضد المضيف.

## ما هي الالتهابات الشائعة أثناء زراعة نخاع العظم من متبرع؟

تعتبر العدوى شائعة خلال عملية الزرع بأكملها، ولكن من المعتاد أن تظهر عوامل معدية مختلفة في أوقات مختلفة بعد عملية الزرع. بعد ضخ الخلايا وحتى ارتفاع تعداد الدم، تكون العدوى البكتيرية والفطرية (مثل المبيضات) شائعة. ولذلك، فمن الشائع إعطاء العلاج الوقائي بالمضادات الحيوية والعلاج المضاد للفطريات. تعتبر العدوى الفيروسية نادرة في هذه المرحلة، ولكن في هذه المرحلة يتم إعطاء العلاج الوقائي باستخدام الأسيكوفير لمنع ظهور عدوى الهربس وعدوى القوباء المنطقية (أو جدري الماء).

في المرضى الذين يعانون من مرض الطعم ضد المضيف، تكون الالتهابات الفيروسية والفطرية نموذجية في المرحلة الأولية، والالتهابات البكتيرية هي أيضاً نموذجية في المرحلة المزمنة. العدوى الفيروسية الشائعة لدى هؤلاء المرضى هي الفيروس المضخم للخلايا. العدوى الشائعة الأخرى بين السكان هي الفيروسات الموسمية مثل فيروس الأنفلونزا والفيروس الأنفي وغيرها.

## ما هو الفيروس المضخم للخلايا وما هي العلاجات المختلفة؟

ما يصل إلى 70% من سكان إسرائيل مصابون بالفيروس المضخم للخلايا (CMV). كما ذكرنا، أثناء تثبيط جهاز المناعة أثناء عملية الزرع، يتغير الفيروس من الحالة القديمة (الخامدة) إلى الحالة النشطة (النشيطة). نحن نميز بين عدوى الفيروس المضخم للخلايا (CMV) عندما يكون هناك زيادة في مستويات الفيروس في الدم، والمرضى - عندما تظهر الأعراض الجهازية أيضاً في نفس وقت زيادة مستويات الفيروس في الدم. بدءاً من الأسابيع الأولى بعد الزرع، تتم مراقبة الفيروس في الدم عن طريق فحص دم بسيط من أجل بدء علاج مخصص في حالة وجود عدوى، وحتى قبل ظهور المرض.

اليوم، يتلقى المرضى الذين يخضعون لزراعة نخاع العظم علاجاً وقائياً لظهور الفيروس في الأشهر الأولى بعد عملية الزرع باستخدام عقار لاترامافير (بيريميس). يمنع هذا العلاج الإصابة بالفيروس خلال الأشهر الثلاثة الأولى

بعد عملية الزرع. ومع ذلك، عند إيقاف العلاج بعد حوالي ثلاثة أشهر، يجب الاستمرار في مراقبة مستويات الفيروس في الدم، لأنه قد يستمر في الظهور. أظهرت الأعمال التي أجريت في السنوات الأخيرة ميزة كبيرة في البقاء على قيد الحياة بعد الزرع لدى المرضى الذين تلقوا العلاج الوقائي. وتجري حالياً دراسات إضافية لتمديد فترة استخدام هذا العلاج للأشهر الستة الأولى بعد عملية الزرع. ليس للدواء أي آثار جانبية ملحوظة، ولكن هناك تفاعلات دوائية ويجب على الطبيب تغيير جرعة الأدوية الإضافية التي يتم إعطاؤها أثناء عملية الزراعة.

عند ظهور عدوى فيروسية، يكون العلاج الدوائي المحتمل باستخدام غانسيكلوفير لوريد، أو فالجيسيكلوفير في شكل أقراص أو فلوريد فوسكرينت. مدة العلاج عدة أسابيع، مع مراقبة مستويات الفيروس في الدم وإيقاف العلاج بعد حوالي أسبوع من انخفاض مستويات الفيروس. هذه الأدوية لها آثار جانبية كبيرة - جانسيكلوفير وفالجانسيكلوفير يسببان انخفاضاً في تعداد الدم، ويسبب فوسكارانت خللاً كلياً وتغيرات في أملاح الدم. الدواء الجديد الذي من المتوقع أن يدخل حيز الاستخدام في المستقبل القريب هو Maribvir. يتم استخدام هذا الدواء عندما لا يستجيب الفيروس لأدوية أخرى أو عند ظهور آثار جانبية كبيرة للأدوية المذكورة أعلاه.

عندما لا يكون الأمر مجرد عدوى، بل مرض يتضمن تلفاً في الأعضاء (مثل الجهاز الهضمي والعينين والجهاز العصبي والكبد)، يتم تمديد العلاج الدوائي لعدة أسابيع وأحياناً حتى أشهر. يعتبر حدوث مرض CMV أمراً نادراً اليوم، ولكن عندما يكون موجوداً، فإنه يسبب مرضاً مصاحبة كبيرة وحتى وفيات.

### **كيف يتم إجراء المتابعة طويلة الأمد بعد زراعة نخاع العظم؟**

يوجد في كل مستشفى وحدة للمتابعة طويلة المدى لعمليات زرع نخاع العظم من المتبرعين. وفي هذا الإطار يتم رصد المجالات التالية -

أ. المرض الأساسي - يتم إجراء فحص تسلسلي لنخاع العظم كل بضعة أشهر وفحوصات تصوير وفقاً للمرض الأساسي الذي تم إجراء عملية زرع نخاع



العظم له. الغرض من المتابعة هو اكتشاف تكرار المرض في مرحلة مبكرة من أجل التدخل في الوقت المناسب بالتدابير الطبية.

ب. وظيفة الطعوم - كل بضعة أشهر، يتم إجراء مراقبة وظيفية الطعوم، والتي تشمل، إلى جانب التحكم الروتيني في تعداد الدم، مراقبة النسبة المئوية لخلايا المتبرع وخلايا المريض (فحص الخيمر) وفحص مورفولوجي روتيني لنخاع العظم للتأكد من أن جميع خطوط الدم تتطور بشكل صحيح.

ج. مراقبة العدوى والتطعيمات - في السنوات الأولى، وخاصة في المرضى الذين يصابون بمرض الطعم ضد المضيف، تكون حالات العدوى المختلفة شائعة. وبعد حوالي عام من إجراء عملية الزراعة، يتم تحويل المريض حسب إجراءات وزارة الصحة لإجراء برنامج التطعيم الروتيني. يوصى بشدة بأخذ لقاحات الأنفلونزا الموسمية والالتهاب الرئوي للمرضى. مع توقف العلاج الدوائي الوقائي (للفيروس المضخم للخلايا)، يحدث أحياناً ظهور الفيروس مرة أخرى في الدم، الأمر الذي يتطلب المراقبة وأحياناً العلاج الدوائي أيضاً.

د. وظيفة الغدد الصماء - تعد الاضطرابات في الغدة الدرقية ونظام الكالسيوم والعظام في الجسم شائعة بعد عملية زرع نخاع العظم. ضعف الوظيفة الجنسية ليس من غير المألوف أيضاً. غالباً ما يتم رصد هذه المضاعفات بالتعاون مع عيادة الغدد الصماء المحلية.

هـ. الاضطرابات الأيضية - بسبب العلاج الذي يثبط جهاز المناعة والعلاج بالستيرويدات، فإن تطور مرض السكري والاضطرابات الأيضية التي تشمل اضطرابات الدهون في الدم وأمراض الأوعية الدموية المختلفة أمر شائع. التشخيص المبكر والتدخل العلاجي في هذه الأمراض مهم جداً.

و. تقديم الرعاية الداعمة التي تشمل الاستشارة النفسية والغذائية والاجتماعية واستشارات العلاج الطبيعي لتمكين التكيف وإلقاء نظرة شاملة على المشاكل وحلها.

ز. إشارة خاصة إلى الجهاز التناسلي الأنثوي - يتم الجمع بين الضرر الذي يلحق به بسبب التغيرات الهرمونية وبسبب مرض الكسب غير المشروع

مقابل المضيف. من المهم جداً إجراء فحص روتيني من قبل أخصائي يعرف المضاعفات المختلفة بعد عملية زرع نخاع العظم.

تعتبر المتابعة طويلة المدى بعد عملية الزراعة أمراً مهماً للغاية، وذلك من أجل تشخيص الآثار الجانبية المرتبطة بعملية الزراعة والوقاية منها وعلاجها، وبالتالي تحسين نوعية حياة المريض وعمره.



חליל האור  
رؤية للشفاء، ورسالة للمساعدة  
[بیت مرضی السرطان في إسرائيل]

تم إنتاج كتيب المعلومات هذا من قبل جمعية حليل هأور [بیت مرضی أمراض الدم في إسرائيل] وهو جزء من  
وأعراض الدم ذات الصلة MPN كتيبات عن سرطان الدم [اللوكيميا] سرطان الغدد الليمفاوية  
[الليمفوما]

يمكن الحصول على نسخ من هذا الكتيب من جمعية حليل هأور عن طريق الاتصال بنا. جمعية حليل هأور هي جمعية غير ربحية تعتمد على التبرعات والدعم المجتمعي. الرجاء دعم عملنا.

يمكنكم التبرع عن طريق:  
تحويل إلى حساب الجمعية بنك هبوعليم، فرع ٤٥٩، على حساب رقم ٥٦٦٦٠  
أو إرسال شيك إلى العنوان أدناه عند الاتصال بنا.

للإتصال بنا:

هاتف: ٥٤-٦٠٦٠٤٢٢

شارع إيهود مانور ٥، شقة ٢٧٠٣، נתانيا، ٤٦٥٢١٠٠

INFO@HALIL.ORG.IL WWW.HALIL.ORG.IL