

Relation between Age, Gender, Number of Blood Products Received and Diagnosis with Engraftment and Length of Hospital Stay in Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation

Mahshid Mehdizadeh¹,

Hossein Bonakchi²,

Farzaneh Tavakoli³,

Maryam Nikoonezhad⁴,

Abbas Hajifathali⁵,

Masoud Soleimani⁵

¹ Associate Professor, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² PhD Student in Biostatistics, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ PhD Student in Hematology, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ PhD Student in Immunology, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁵ Professor, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received April 14, 2021 ; Accepted October 11, 2021)

Abstract

Background and purpose: Autologous hematopoietic stem cell transplantation may be one of the best treatment options for some patients with hematological malignancies. The process of stem cell homing in the bone marrow and the production and proliferation of denovo cell populations is called engraftment and could be considered as one of the key factors in the success of stem cell transplantation. The aim of this study was to investigate the main success factors in stem cell transplantation.

Materials and methods: In this retrospective research, patients undergoing autologous stem cell transplantation (between 2009 and 2019) with lymphoma and multiple myeloma were included and the factors affecting engraftment time and the hospital length of stay were studied using patients' records.

Results: In patients with Hodgkin's diagnosis, myeloid engraftment took longer than that in patients with multiple myeloma ($P=0.06$). One-unit increase in platelet transfusion led to late myeloid engraftment ($P=0.09$). Patients diagnosed with Hodgkin lymphoma also had a later platelet engraftment than patients diagnosed with multiple myeloma ($P=0.008$) and increase in unit of platelets transfused caused later platelet engraftment ($P=0.05$). Significant risk factors in multivariate analysis were entered into multiple models, among which only the number of packed cells transfusion was associated with duration of hospitalization ($P<0.0001$).

Conclusion: Myeloid and platelet engraftment are associated with numbers of transfusions and transfusion support should be provided for patients at the correct rate to avoid hospital length of stay.

Keywords: autologous stem cell transplantation, engraftment, hospitalization

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31 (203): 163-172 (Persian).

* **Corresponding Author: Masoud Soleimani** - Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran (E-mail: hema.197049@gmail.com)

رابطه فاکتورهای سن، جنس، تعداد فرآورده‌های دریافتی و نوع بیماری با پیوندپذیری و طول مدت بستری در بیماران تحت پیوند سلول‌های بنیادی خونساز اتولوگ

مهشید مهدیزاده^۱

حسین بنکچی^۲

فرزانه توکلی^۳

مریم نیکونژاد^۴

عباس حاجی فتحعلی^۵

مسعود سلیمانی^۵

چکیده

سابقه و هدف: پیوند سلول‌های بنیادی خونساز اتولوگ یکی از بهترین گزینه‌های درمانی برای برخی بیماران مبتلا به بدخیمی‌های خونی محسوب می‌شود. روند لانه‌گزینی سلول‌های بنیادی در مغز استخوان و تولید و تکثیر جمعیت جدید سلول‌ها که پیوندپذیری نامیده می‌شود، از مهم‌ترین فاکتورهای موفقیت در پیوند سلول‌های بنیادی در نظر گرفته می‌شود. هدف از این مطالعه یافتن عوامل مؤثر در زمان پیوندپذیری و بستری بیماران تحت پیوند می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه گذشته‌نگر، بیماران تحت پیوند سلول‌های بنیادی اتولوگ مبتلا به لنفوم و مالتیپل میلوما که طی سال‌های ۸۸ الی ۹۸ به بیمارستان آیت‌اله طالقانی تهران مراجعه کرده بودند وارد مطالعه شده و بررسی عوامل مؤثر در زمان پیوندپذیری و طول مدت بستری بیماران با استفاده از اطلاعات موجود در پرونده بیماران صورت گرفت.

یافته‌ها: بیماران با تشخیص هوچکین نسبت به بیماران با تشخیص مالتیپل میلوما پیوندپذیری میلوئیدی دیرتری داشتند ($P=0/06$) و به ازای یک واحد افزایش در تعداد تزریق پلاکت، پیوندپذیری میلوئیدی دیرتر رخ می‌دهد ($P=0/09$). بیماران با تشخیص هوچکین نسبت به بیماران با تشخیص مالتیپل میلوما که میزان پیوندپذیری پلاکتی دیرتری داشتند به ازای یک واحد افزایش در تعداد تزریق پلاکت، پیوندپذیری پلاکتی دیرتر رخ می‌دهد ($P=0/05$). عوامل خطر معنادار در تجزیه و تحلیل تک متغیره وارد مدل چندگانه شدند که در میان آن‌ها تعداد تزریق کیسه خون با مدت زمان بستری در ارتباط بود ($P<0/001$). **استنتاج:** پیوندپذیری میلوئیدی و پلاکتی با میزان دریافت فرآورده‌های خونی در ارتباط می‌باشند و حمایت‌های ترانسفیوژن می‌بایست به میزان صحیح و نه بیش از حد برای بیمار صورت گیرد. زیرا ممکن است طول مدت بستری بیماران را افزایش دهد.

واژه‌های کلیدی: سلول‌های بنیادی اتولوگ، پیوندپذیری، طول مدت بستری

مقدمه

مالتیپل میلوما (MM)، دومین بدخیمی رایج از لحاظ شیوع می‌باشد. خط درمانی نخست برای اکثر بیماران شامل دریافت شیمی درمانی اولیه متشکل از داروهای مهارکننده پروتئازوم، دریافت ملفالان با دوز بالا و پیوند سلول‌های

E-mail: hema.197049@gmail.com

مؤلف مسئول: مسعود سلیمانی - تهران: دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی خونساز

۱. دانشیار، مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی خونساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲. دانشجوی دکتری آمار زیستی، مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی خونساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۳. دانشجوی دکتری خون‌شناسی و بانک خون، مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی خونساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۴. دانشجوی دکتری ایمنی شناسی، مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی خونساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۵. استاد، مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی خونساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۲/۲۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۰/۴/۱ تاریخ تصویب: ۱۴۰۰/۷/۱۹

بنیادی اتولوگ (auto-HSCT) و درمان نگهدارنده پس از پیوند می باشد (۱). لنفوم ها تومور سیستم ایمنی می باشند که از تکثیر کلونال لنفوسیت ها تشکیل می شوند و هر ارگان از بدن را می توانند تحت تاثیر قرار دهند (۲-۴). بیماران مبتلا به لنفوم که به شیمی درمانی مقاوم بوده و یا دچار عود بیماری شده اند، کاندید دریافت پیوند سلول های بنیادی اتولوگ می باشند (۵). طی دهه اخیر مطالعات نوین در زمینه های سلول درمانی پیشرفت های رضایت بخشی کسب نموده اند (۶). پیوند سلول های بنیادی خونساز یکی از دیرینه ترین روش های سلول درمانی برای بسیاری بیماری های خونساز محسوب می شود. پیوند سلول های بنیادی اتولوگ، برای تعداد بسیاری از بیماران مبتلا به لنفوم و مالتیپل میلوما قابل انجام بوده و می تواند با کم ترین عوارض؛ نتایج مقبولی را در فرآیند درمان رقم بزند (۷). در این نوع پیوند، پس از پاک سازی مغز استخوان از سلول های بدخیم، سلول های بنیادی خونساز با داروهای مویلاز به خون محیطی بسیج و جمع آوری شده و به بیمار تزریق می گردند. این سلول ها راه خود را به نیچ خونساز می یابند و با لانه گزینی در ریز محیط خونساز مغز استخوان، موجب بهبود بیماری می شوند (۸). یکی از مهم ترین مراحل در انجام یک پیوند موفقیت آمیز این است که فرآیند لانه گزینی و تکثیر سلول ها و تولید رده های خونی به درستی انجام شود تا پیوند پذیری رخ دهد. پیوند پذیری موجب می شود تا جمعیت سلول های خونی که طی شیمی درمانی کاهش یافته اند، با سلول های سالم، جایگزین شوند (۹). در صورت شکست در این پروسه، بیمار به مدت طولانی نیازمند تزریق فرآورده های خونی بوده و همچنین ضعیف بودن سیستم ایمنی به علت تعداد اندک گلبول های سفید، بیمار را در خطر قابل توجه عفونت ها قرار می دهد (۱۰). یکی دیگر از عواملی که در پیوند سلول های بنیادی تا حدی مبهم است طول مدت بستری می باشد. اغلب بیماران قبل از ورود به بخش پیوند سلول های بنیادی، در مورد طول مدت زمانی که در این بخش بستری خواهند بود پرسش

می کنند با این حال پاسخ مشخصی نخواهند داشت. زیرا عوامل مختلفی می توانند در این زمینه تعیین کننده باشند. مدت بستری طولانی موجب می شود بیمار در خطر بیش تری برای ابتلا به برخی از عفونت های فرصت طلب قرار گیرد و شرایط طاقت فرسایی برای بیمار ایجاد کرده و موجب تاخیر در توانبخشی اجتماعی می گردد (۱۱). از طرفی در بسیاری مراکز پیوند به شکل غیر بستری در بیمارستان در حال انجام است و با استقبال بیماران و نتایج مطلوب همراه بوده است (۱۲). بنابراین برای بیمارانی که می بایست در بخش ویژه تحت پیوند قرار گیرند، تلاش جهت کاهش تعداد روزهایی که بیمار در بخش پیوند سلول های بنیادی حضور دارد می تواند سودمند باشد. تاکنون مطالعات مختلفی به شناسایی فاکتورهای موثر در پیوند پذیری پرداخته و عوامل مختلفی را معرفی نموده اند. با این حال سنجش و کنترل برخی از این فاکتورها مقدور نمی باشد. در صورتی که بتوان عوامل تاثیر گزار از جمله مشخصه های دموگرافیک مرتبط با پیوند پذیری را شناسایی نمود، دیدگاه صحیح تری در مورد شرایط بیمار پس از پیوند خواهیم داشت. بنابراین در این مطالعه ارتباط عوامل مرتبط با پیوند پذیری و طول مدت بستری مورد بررسی قرار گرفته اند.

مواد و روش ها

بیماران

در این مطالعه، خوانش پرونده های بیماران تحت auto-HSCT مبتلا به لنفوم (هوچکین یا غیر هوچکین) و MM صورت گرفت. جهت افزایش همگن بودن جمعیت مورد بررسی، تنها بیمارانی که اولین پیوند اتولوگ خود را تجربه می کردند، وارد مطالعه شدند.

پیوند سلول های بنیادی اتولوگ

قبل از بستری، وضعیت کلیه بیماران توسط متخصصان قلب، ریه، گوش و حلق و بینی، روانشناس و دندانپزشک بررسی شد. برای تأیید عدم وجود عفونت های فعال، از

طول مدت بستری از روز تزریق سلول های بنیادی (روز صفر) تا روز ترخیص در نظر گرفته شد.

تزریق پلاکت و فرآورده خون

در بخش پیوند مغز استخوان بیمارستان طالقانی، آستانه تزریق فرآورده فشرده گلبول قرمز (packed cell) هموگلوبین پایین تر از ۸ گرم/دسی لیتر و برای تزریق پلاکت، پایین تر از 10×10^9 در نظر گرفته می شود. قابل ذکر است که کلیه فرآورده های پلاکتی اشعه دیده می باشند.

روش آماری

جهت توصیف متغیرها، متغیرهای رسته ای با استفاده از فراوانی ها و درصدها، متغیرهای کمی با توزیع نرمال به صورت $Mean \pm SD$ و متغیرهای کمی ناپارامتری به صورت میانه ها و دامنه های ساده بیان شدند. پیامدهای مطالعه پیوندپذیری پلاکت، پیوندپذیری میلوئیدی و مدت زمان بستری بودند. تجزیه و تحلیل تک متغیره و چند متغیره زمان تا رخداد پیوندپذیری با استفاده از مدل مخاطرات متناسب کاکس انجام شد. فرض مخاطرات متناسب به وسیله نمودار score process و آزمون Kolmogorov-type supremum انجام شد ($P=0/05$). تجزیه و تحلیل تک متغیره و چند متغیره مدت زمان بستری بیماران با استفاده از مدل رگرسیون خطی صورت گرفت. سطح معناداری برای تجزیه و تحلیل تک و چند متغیره به ترتیب ۲۰ درصد و ۵ درصد در نظر گرفته شد. محاسبات با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ صورت گرفت.

یافته ها

مشخصات بیماران

در مجموع ۱۰۳ بیمار که پیوند مغز استخوان اتولوگوس انجام داده بودند، در مطالعه وارد شدند که مشخصات بالینی آن ها در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. میانگین سن بیماران $41 \pm 42/57$ سال بود. میانه پیوندپذیری های میلوئیدی و پلاکت به ترتیب (۶۶-۱۱)

جمله توکسوپلاسموز، عفونت با ویروس اپشتاین بار (EBV)، ویروس واریسلا زوستر (VZV)، هپاتیت B (HBV) و ویروس هپاتیت C (HCV) و عفونت CMV، تست های مربوطه بر روی نمونه های خون محیطی همه بیماران انجام شد. نمره عملکرد بیماران از لحاظ رتبه بندی کارنوفسکی حداقل ۷۰ بود که به این معنی است که آن ها توانایی مراقبت از خود را دارند. فاکتور تحریک کننده کلونی گرانولوسیت (G-CSF) به صورت زیر جلدی با دوز ۵-۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز، به مدت ۴-۵ روز متوالی داده شد. شمارش سلول های خون محیطی $CD34+$ با فلوسیتومتری (Attune NxT، USA) در روز پنجم پس از تجویز G-CSF انجام شد. شمارش با استفاده از آنتی بادی ضد $CD34$ انسانی کونزوگه با PE (EXBIO, Czech Republic) انجام شد. روز بهینه برای انجام آفرز، از طریق شمارش سلول های بنیادی خون محیطی انجام شد. HSC های محیطی با استفاده از دستگاه آفرز Spectra Optia (Terumo BCT, Lakewood, CO) صورت گرفت. پس از جداسازی سلول های بنیادی، رژیم مهیاسازی تجویز شد. بیماران مالتیپل میلوما ملفالان را یک روز پیش از تجویز سلول های بنیادی (۱-) دریافت نمودند. بیماران لنفوم رژیم CEAM (CCNU)، سیتوپوزاید، سائتوزار و ملفالان را طی روزهای ۴- الی ۱- دریافت نمودند. دوز داروها با توجه به شرایط بالینی بیمار از جمله سن، سطح کراتینین و... تعدیل شد.

پیوندپذیری میلوئیدی و پلاکتی و طول مدت بستری

پیوندپذیری میلوئیدی، اولین روز از سه روز متوالی که گلبول های سفید بیمار بالاتر از $10^9 \times 1$ باشد و پیوندپذیری پلاکتی، اولین روز از سه روز متوالی که پلاکت های بیمار بدون دریافت فرآورده پلاکتی، بالاتر از $10^9 \times 20$ باشد، در نظر گرفته شد (۱۳). از آنجایی که اقامت در بیمارستان قبل از پیوند وابسته به عوامل مختلف مانند بیماری، پروتکل شیمی درمانی و... است (۱۴)،

جدول شماره ۲: ارتباط عوامل خطر با پیوندپذیری میلوئیدی در بیماران پیوند اتولوگوس

متغیرها	HR (80% CI)	سطح معنی داری	AHR (95% CI)	سطح معنی داری	چند گانه
سن	۱/۰۱ (۰/۹۹-۱/۰۳)	۰/۲۱			
جنس		۰/۱۳			۰/۳۷
مرد	۰/۶۷ (۰/۴۸-۰/۹۴)	۰/۱۳*	۰/۷۱ (۰/۳۳-۱/۵۱)	۰/۳۷	
زن (سطح مرجع)	-	-	-	-	-
نوع بیماری		۰/۱۹			۰/۳۹
هوچکین	۰/۵۵ (۰/۴۸-۰/۸۳)	۰/۰۶*	۰/۵۹ (۰/۲۵-۱/۴۰)	۰/۲۳	
غیر هوچکین	۰/۸۷ (۰/۴۸-۱/۳۶)	۰/۶۹	۱/۰۸ (۰/۴۰-۲/۹۲)	۰/۸۷	
مالتیپل میلوما (سطح مرجع)	-	-	-	-	-
فاصله زمانی تشخیص بیماری تا پیوند (روز)	۱ (۰/۹۹-۱/۰۰۱)	۰/۹۸			۰/۱۰
تعداد تزریق پلاکت	۰/۷۶ (۰/۶۲-۰/۹۳)	۰/۰۹*	۰/۷۶ (۰/۵۴-۱/۰۵)	۰/۰۹	
تعداد تزریق کیه خون	۰/۸۷ (۰/۷۴-۱/۰۲)	۰/۲۸			

AHR: میزان مخاطره تعدیل شده * معنی داری در سطح ۰/۲

پیوندپذیری پلاکت

همان‌طور که در جدول شماره ۳ مشاهده می‌شود، ارتباط فاکتورهای مختلف با پیوندپذیری پلاکت بررسی شده است. براساس آنالیز تک متغیره، سن و نوع بیماری بر روی پیوندپذیری پلاکت تاثیر گزار بودند. بیماران هوچکین نسبت به بیماران مالیتیل میلوما به میزان ۶۴ درصد پیوندپذیری پلاکت دیرتری داشتند [HR: 0.36, 80%CI:(0.22-0.59); P=۰/۰۰۸] به ازای یک واحد افزایش در تعداد تزریق پلاکت، پیوندپذیری پلاکت میزان ۴۴ درصد دیرتر رخ می‌دهد [HR: 0.56, 80%CI:(0.38-0.82); P=۰/۰۵] خطر معنی دار در آنالیز تک متغیره وارد مدل چند گانه شدند و هیچ کدام با پیوندپذیری پلاکت در ارتباط نبودند.

جدول شماره ۳: ارتباط عوامل خطر با پیوندپذیری پلاکت در بیماران پیوند اتولوگوس

متغیرها	HR (80% CI)	سطح معنی داری	AHR (95% CI)	سطح معنی داری	چند گانه
سن	۱/۰۲ (۱/۰۰۷-۱/۰۳)	۰/۰۵*			۰/۳۶
جنس		۰/۶۴			۰/۹۷ (۰/۹۲-۱/۰۲)
مرد	۰/۸۸ (۰/۵۱-۱/۵۱)	۰/۶۴			
زن (سطح مرجع)	-	-	-	-	-
نوع بیماری		۰/۰۲			۰/۲۹
هوچکین	۰/۳۶ (۰/۲۲-۰/۵۹)	۰/۰۰۸*	۰/۲۹ (۰/۰۶-۱/۳۷)	۰/۲۴	
غیر هوچکین	۰/۷۴ (۰/۴۶-۱/۱۸)	۰/۴۱	۰/۳۷ (۰/۰۷-۱/۹۷)	۰/۱۲	
مالیتیل میلوما (سطح مرجع)	-	-	-	-	-
فاصله زمانی تشخیص بیماری تا پیوند (روز)	۰/۹۹ (۰/۹۹-۱/۰۰۱)	۰/۲۱			۰/۰۹
تعداد تزریق پلاکت	۰/۵۶ (۰/۳۸-۰/۸۲)	۰/۰۵*	۰/۶۲ (۰/۳۵-۱/۰۹)	۰/۰۹	
تعداد تزریق کیه خون	۰/۷۹ (۰/۶۰-۱/۰۳)	۰/۲۶			

AHR: میزان مخاطره تعدیل شده * معنی داری در سطح ۰/۲

و (۷۷-۱۲۸) روز بود. میانگین مدت زمان بستری بیماران $9/15 \pm 18/14$ روز بود. به ترتیب (۵۴/۴ درصد) ۵۶ و (۴۵/۶ درصد) ۴۷ بیمار مرد و زن بودند. (۳۰/۱ درصد) ۳۱، (۲۰/۴ درصد) ۲۱ و (۴۹/۵ درصد) ۵۱ بیمار به ترتیب با بیماری هوچکین، لنفوم غیر هوچکین و MM تشخیص داده شدند.

جدول شماره ۱: اطلاعات بالینی بیماران پیوند اتولوگوس

متغیرها	میانگین (دامنه ساده) / N=۱۰۳	انحراف استاندارد $\pm$ میانگین / تعداد (درصد) /
سن	۴۲/۵۷ $\pm$ ۱۳/۴۱	
جنس		
مرد	۵۶ (۵۴/۴)	
زن	۴۷ (۴۵/۶)	
نوع بیماری		
هوچکین	۳۱ (۳۰/۱)	
غیر هوچکین	۲۱ (۲۰/۴)	
مالیتیل میلوما	۵۱ (۴۹/۵)	
فاصله زمانی تشخیص بیماری تا پیوند (روز)	۴۲۴۵ - ۴۱۶	
تعداد تزریق پلاکت	۲ (۱-۸)	
تعداد تزریق کیه خون	۲ (۱-۱۳)	
زمان پیوندپذیری پلاکت	۱۲ (۱۱-۱۵)	
زمان پیوندپذیری میلوئیدی	۱۱ (۸-۱۴)	
مدت زمان بستری	۱۸/۱۴ $\pm$ ۹/۱۵	

پیوندپذیری میلوئیدی

همان‌طور که در جدول شماره ۲ مشاهده می‌شود، ارتباط عوامل خطر با پیوندپذیری میلوئیدی بررسی شده است. براساس تجزیه و تحلیل تک متغیره، فاکتورهای جنس، نوع بیماری و تعداد تزریق پلاکت بروی پیوندپذیری میلوئیدی تاثیر گزار بودند. مردان نسبت به زنان به میزان ۳۳ درصد پیوندپذیری میلوئیدی دیرتری داشتند [HR: 0.67, 80%CI:(0.48-0.96); P=۰/۱۳] بیماران با تشخیص هوچکین نسبت به بیماران با تشخیص مالیتیل میلوما به میزان ۴۵ درصد پیوندپذیری میلوئیدی دیرتری داشتند [HR: 0.55, 80%CI:(0.48-0.83); P=۰/۰۶]. به ازای یک واحد افزایش در تعداد تزریق پلاکت، پیوندپذیری میلوئیدی به میزان ۲۴ درصد دیرتر رخ می‌دهد [HR: 0.76, 80%CI:(0.62-0.93); P=۰/۰۹]. متغیرهای معنادار در تجزیه و تحلیل تک متغیره وارد مدل چند گانه شدند که هیچ کدام از آنها با پیوندپذیری میلوئیدی در ارتباط نبودند.

مدت زمان بستری

جدول شماره ۴: ارتباط عوامل خطر با مدت زمان بستری در بیماران

متغیرها	تک متغیره		چند گانه	
	Beta (80% CI)	سطح معنی داری	Beta (95% CI)	سطح معنی داری
سن	-۰/۱۵ (-۰/۲۳ - -۰/۰۶)	۰/۰۲*	۰/۱۳ (-۰/۱۴ - ۰/۴۲)	۰/۳۲
جنس		۰/۱۵*		۰/۰۷
مرد	۲/۶۰ (۰/۱۶ - ۴/۹۵)	۰/۱۵	۴/۹۳ (-۰/۵۳ - ۱۰/۴۰)	۰/۰۷
زن (سطح مرجع)	-	-	-	-
نوع بیماری		۰/۰۷*		۰/۱۱
هوچکین	۴/۵ (۱/۸۴ - ۷/۱۷)	۰/۰۳	۸/۸۵ (-۰/۴۴ - ۱۸/۱۵)	۰/۰۶
غیرهوچکین	۳/۴۳ (۰/۴۶ - ۱/۱۸)	۰/۱۴	۷/۹۰ (-۱/۵۷ - ۱۷/۳۸)	۰/۰۹
مالتیپل میلوما (سطح مرجع)	-	-	-	-
فاصله زمانی تشخیص بیماری تا پیوند (روز)	-۰/۰۰۰۲ (-۰/۰۰۱ - ۰/۰۰۴)	۰/۶۸		
تعداد تزریق پلاکت	۳/۶۴ (۲/۸۴ - ۴/۳۳)	<۰/۰۰۰۱*	۰/۸۶ (-۰/۸۶ - ۲/۶۰)	۰/۳۱
تعداد تزریق کیسه خون	۳/۳۷ (۲/۸۳ - ۳/۹۱)	<۰/۰۰۰۱*	۲/۸۳ (۱/۶۰ - ۴/۰۷)	<۰/۰۰۰۱**

*: معنی داری در سطح ۰/۰۵ ***: معنی داری در سطح ۰/۰۰۱

بحث

در این مطالعه گذشته‌نگر فاکتورهای موثر در سه عامل مهم در پیوند اتولوگ شامل پیوندپذیری پلاکتی و گلبول‌های سفید و طول مدت بستری مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج این مطالعه نشان داد که تزریق پلاکت می‌تواند موجب تاخیر در پیوندپذیری پلاکتی و گلبول‌های سفید شود. علاوه بر این مشخص شد که تزریق گلبول‌های قرمز با طول مدت بستری ارتباط مستقیم دارد. آنالیز تک متغیره در این مطالعه نشان داد که تزریق یک واحد پلاکت با پیوندپذیری گلبول‌های سفید ارتباط معنی‌دار دارد. از دلایل این ارتباط می‌تواند شرایط ممانعت و رفتار کتوری باشد. تزریق پلاکت با ورود آنتی‌بادی‌ها ممکن است شرایط را جهت پیوندپذیری سخت نماید. برخلاف داده‌های مطالعه حاضر، در یک مطالعه به روی ۹۰ بیمار تحت پیوند اتولوگ شامل ۳۰ نفر لنفوم، ۳۰ نفر مالتیپل میلوما و ۳۰ نفر لوسمی میلوئیدی حاد، ترانسفوژن پلاکت از فاکتورهایی بود که بیش‌ترین تاثیر را به روی پیوندپذیری نوتروفیل در بیماران لوسمی میلوئیدی حاد نشان داد (۱۵). این نکته جالب توجه است زیرا ماهیت بیماری لوسمی میلوئیدی حاد متفاوت بوده و در جمعیت بیماران مطالعه حاضر تنها لنفوم و مالتیپل میلوما بررسی شده‌اند. شاید بتوان نتیجه گرفت از عواملی که می‌تواند در نقش

ارتباط عوامل خطر با مدت زمان بستری بیماران در جدول شماره ۴ بررسی شده‌اند. طبق آنالیز تک متغیره عوامل خطر سن، جنس، نوع بیماری و تعداد تزریق‌های پلاکت و کیسه خون بیماران بر روی مدت زمان بستری تاثیرگذار بودند. با یک سال افزایش در سن بیمار، انتظار داریم مدت زمان بستری به میزان ۰/۱۵ روز کاهش پیدا کند [Beta: -0.15, 80%CI: (-0.23-0.06); P=۰/۰۲]. انتظار می‌رود مردان نسبت به زنان تقریباً به مدت ۳ روز زمان بستری بیش‌تری داشته باشند [Beta: 2.60, 80%CI: (0.26-4.95); P=۰/۱۵]. انتظار داریم بیماران با تشخیص هوچکین نسبت به بیماران با تشخیص مالتیپل میلوما تقریباً به مدت ۵ روز زمان بستری بیش‌تری داشته باشند [Beta: 4.50, 80%CI: (1.84-7.17); P=۰/۰۳]. همچنین انتظار داریم بیماران با تشخیص لنفوم نسبت به بیماران با تشخیص مالتیپل میلوما به مدت ۳ روز زمان بستری بیش‌تری داشته باشند [Beta: 3.43, 80%CI: (0.46-1.18); P=۰/۱۴]. با افزایش یک واحد در تعداد تزریق پلاکت انتظار داریم به مدت ۴ روز مدت زمان بستری بیماران افزایش پیدا کند [Beta: 3.64, 80%CI: (2.84-4.33); P<۰/۰۰۰۱]. همچنین با افزایش یک واحد در تعداد تزریق کیسه خون انتظار داریم به میزان ۳ روز مدت زمان بستری افزایش پیدا کند [Beta: 3.37, 80%CI: (2.83-4.91); P<۰/۰۰۰۱]. فاکتورهایی که در آنالیز تک متغیره، معنی‌دار بودند وارد مدل چند گانه شدند که در میان آن‌ها تنها تعداد تزریق کیسه خون با مدت زمان بستری در ارتباط بود، بنابراین انتظار داریم با افزایش یک واحد در تعداد تزریق کیسه خون تقریباً به میزان ۳ روز مدت زمان بستری افزایش پیدا کند [Beta: 2.83, 95%CI: (1.60-4.07); P<۰/۰۰۰۱].

ترانسفوژن بر پیوندپذیری اثر گزار باشد، بیماری زمینه‌ای اولیه باشد (۱۵).

در مطالعه‌ی حاضر یک واحد تزریق پلاکت بیش‌تر با پیوندپذیری پلاکتی پایین‌تر ارتباط معنی‌داری در آنالیز تک‌متغیره نشان داد. در همین راستا در مطالعه‌های در سال ۲۰۰۴ در بیماران آلوزن، بیان شد که تزریق متناوب پلاکت موجب مهار تولید پلاکت توسط پیش‌سازهای پلاکتی‌دهنده و بنابراین طولانی شدن نیاز به فرآورده می‌گردد (۱۶). به‌طور متناقض در مطالعه‌ای که در فوق نیز به آن اشاره شد نشان داده شد که تزریق پلاکت رندم بر پیوندپذیری پلاکتی اثر مثبت دارد و موجب بهبود آن می‌گردد (۱۵). تزریق پلاکت در پیوند سلول‌های بنیادی همواره مبحث چالش برانگیزی بوده و مطالعات مختلفی در این زمینه انجام شده است. از طرفی در طب انتقال خون، فرآورده‌ی پلاکتی کمیاب‌ترین و پرهزینه‌ترین محصول خونی محسوب می‌شود (۱۷). از سوی دیگر ممکن است در بیماران، به تزریق پلاکتی حالت مقاومت ایجاد شود. تزریق پلاکت ممکن است با عوارض ناگوار خفیف تا متوسط شامل تب ولرز و کهیر همراه شود (۱۸) در حال حاضر استراتژی مورد تایید برای تزریق پلاکت در پیوند آلوزن، استراتژی پیشگیرانه است. برخلاف این، سودبخشی تزریق پلاکت پروفیلاکتی در پیوند اتولوگ تایید نمی‌شود و استراتژی پیشگیرانه برتری نسبت به استراتژی درمانی ندارد (۱۹). در یک مقاله مروری سیستماتیک که در سال ۲۰۱۵ صورت گرفت، عنوان شد که تجویز پلاکت با در نظر گرفتن سطح آستانه استاندارد ($10 \times 10^9/L$) در شرایطی که ریسک فاکتور خونریزی وجود ندارد، منطقی می‌باشد (۲۰). با در نظر گرفتن این که پیوندپذیری اولین نشانه ریکآوری مغز استخوان است (۲۱)، مطالعات مختلفی به بررسی فاکتورهای اثر گزار بر پیوندپذیری در پیوند اتولوگ و آلوزن پرداخته‌اند. مطالعه‌ی انجام شده بر ۲۶۲ بیمار دریافت‌کننده پیوند آلوزن نشان داد پاسخ کامل پس از شیمی درمانی اولیه (قبل پیوند) و میزان بالای سلول‌های

CD34+ و سلول‌های CD3+ T می‌تواند موجب پیوندپذیری سریع گردد (۲۲).

مطالعه صورت گرفته در سال ۲۰۱۳ به روی ۲۸۶ بیمار آلوزن و ۲۵۹ نفر بیمار تحت پیوند اتولوگ، نشان داد که نوع پیوند، نوع ارتباط‌دهنده با بیمار و شدت رژیم شیمی درمانی اثر معنادار بر پیوندپذیری نوتروفیلی و پلاکتی دارد (۲۳).

مطالعه Turk و همکاران بر بیماران پیوند اتولوگ نشان داد که سابقه‌ی رادیوتراپی، نوع فاکتورهای رشدی که برای مویلیزاسیون مورد استفاده قرار می‌گیرد و دز سلول‌های CD34 تزریقی بر پیوندپذیری نوتروفیلی و سابقه‌ی رادیوتراپی بر ریکآوری پلاکتی اثر گذار است. قابل ذکر است که جمعیت بیماران در این مطالعه شامل ۱۰۰ بدخیمی هماتولوژی و ۱۲۸ نفر تومور توپر بودند (۲۴). در یک مطالعه بر ۹۱ بیمار پیوند اتولوگ عوامل تاثیر گزار بر پیوندپذیری شامل جنسیت، سن، تشخیص و سلول‌های CD34+، فاصله‌ی زمانی بین تشخیص و پیوند، تعداد آفرز، رژیم مهیاسازی و روز آغاز فاکتور رشد، شناسایی شدند. اگرچه در آنالیز چند متغیره، هیچ کدام معنی‌داری نداشتند (۲۵).

مطالعه دیگری روی ۱۳۱ بیمار تحت پیوند اتولوگ نشان داد که تعداد سلول‌ای CD34+ و دز فاکتور رشد تزریقی و همچنین شیمی درمانی پیشین می‌تواند در زمان پیوندپذیری اثر گزار باشند (۲۶).

یکی دیگر از پیامدهای مورد بررسی قرار گرفته در این مطالعه؛ طول مدت بستری می‌باشد که با پیوندپذیری همبستگی دارد. بدین شکل که هر دو پیوندپذیری میلوئیدی و پلاکتی قبل از ترخیص، ضروری می‌باشد (۱۴).

در مطالعه حاضر سن بیمار با میزان بستری کوتاه‌تر ارتباط معناداری نشان داد. برای توضیح این نتیجه، می‌توان وضعیت بیماران را مد نظر قرار داد. یکی از استراتژی‌های انتخاب بیماران در کمیته پیوند این بخش برای بیماران با سن بالاتر دارا بودن وضعیت کلی

بررسی دقیق تر جهت فاکتورهای مؤثر بر پیوندپذیری نیازمند مطالعات جامع تر می باشد، با این حال با در نظر گرفتن نتایج مطالعات حاضر می توان اذعان داشت پیوندپذیری میلوئیدی و پلاکتی با میزان دریافت فرآورده های خونی در ارتباط می باشند و حمایت های ترانسفیوژن می بایست به میزان صحیح و نه بیش تر برای بیمار صورت گیرد. زیرا ممکن است طول مدت بستری بیمار را افزایش دهد.

سیاسگزاری

از ریاست و پرسنل محترم مرکز تحقیقات سلول های بنیادی خون ساز و بخش پیوند مغز استخوان بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تشکر و قدردانی می گردد که امکان انجام این مطالعه را فراهم آوردند. این مطالعه دارای کد اخلاق IR.SBMU.REC.1398.149 می باشد.

(performance) خوب می باشد. بنابراین این موضوع می تواند موجب شود که این بیماران اقامت کوتاه تری در بخش داشته باشند. همان طور که در نتایج مطالعه Karnchanasorn و همکارانش مشخص شد که طول مدت بستری با وضعیت فیزیکی (physical status) بیماران ارتباط معنی دار دارد. هر چند قابل ذکر می باشد در مطالعه آنان، سن بیماران رابطه ای با زمان بستری نشان نداد (۱۴). از آن جایی که قبل از پیوندپذیری، مغز استخوان فعالیت هماتوپوئز نداشته و نیازمند حمایت های فراوان می باشد، پیشگویی زمان آن می تواند برای پزشکان ارزشمند باشد. بنابراین، درک شفاف از وضعیت پیوندپذیری بیمار، به ویژه مدت ریکاوری هر کدام از فاکتورهای خونساز به صورت تفکیک شده (میلوپوئز، اریتروپوئز و ترومبوپوئز)، می تواند بسیار سودمند بوده تا کادر درمان تنها زمانی از مراقبت های حمایتی استفاده نمایند که به آن ها نیاز می باشد (۲۷).

References

1. Bazarbachi AH, Al Hamed R, Malard F, Harousseau J-L, Mohty M. Relapsed refractory multiple myeloma: a comprehensive overview. *Leukemia* 2019; 33(10): 2343-2357.
2. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-hodgkin lymphoma. *Lancet* 2017; 390(10091): 298-310.
3. Matasar MJ, Zelenetz AD. Overview of lymphoma diagnosis and management. *Radiol Clin North Am* 2008; 46(2): 175-198.
4. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-hodgkin lymphoma. *Lancet* 2012; 380(9844): 848-857.
5. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proc* 2015; 90(11): 1574-1583.
6. Kolb HJ. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapy. *HLA* 2017; 89(5): 267-277.
7. Ungerstedt J, Watz E, Uttervall K, Johansson B, Wahlin B, Näsman P, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma and lymphoma: an analysis of factors influencing stem cell collection and hematological recovery. *Med Oncol* 2012; 29(3): 2191-2199.
8. Sharma M, Afrin F, Satija N, Tripathi RP, Gangenahalli GU. Stromal-derived factor-1/CXCR4 signaling: indispensable role in homing and engraftment of hematopoietic stem cells in bone marrow. *Stem Cells Dev* 2011; 20(6): 933-946.
9. ahng J, Yahng S-A, Lee JW, Kim Y, Kim M, Oh E-J, et al. Novel markers of early neutrophilic and monocytic engraftment after hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Lab Med* 2014; 34(2): 92-97.

10. Tan Y, Fu H, Luo Y, Shi J, Ye X, Zheng Y, et al. Haploidentical allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as salvage therapy for engraftment failure after unrelated and autologous stem cell transplantation: a case report and review of the literature. *J Int Med Res* 2011; 39(3): 950-959.
11. Seto A, Atsuta Y, Kawashima N, Ozawa Y, Miyamura K, Kiyoi H. Impact of hospital length of stay on the risk of readmission and overall survival after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2018; 108(3): 290-297.
12. Shah N, Cornelison AM, Saliba R, Ahmed S, Nieto YL, Bashir Q, et al. Inpatient vs outpatient autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2017; 99(6): 532-535.
13. Neumann T, Schneidewind L, Thiele T, Schulze M, Klenner AF, Busemann C, et al. Reduced platelet transfusions and earlier platelet engraftment using alemtuzumab-based conditioning regimen in allogeneic stem cell transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142(5): 1091-1097.
14. Karnchanasorn R, Malamug L, Jin R, Karanes C, Chiu K. Association of hyperglycemia with prolonged hospital stay but no effect on engraftment after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Endocr Pract* 2012; 18(4): 508-518.
15. Grubovic RM, Georgievski B, Cevreska L, Genadieva-Stavric S, Grubovic MR. Analysis of factors that influence hematopoietic recovery in autologous transplanted patients with hematopoietic stem cells from peripheral blood. *Open Access Maced J Med Sci* 2017; 5(3): 324-331.
16. Diedrich B, Remberger M, Shanwell A, Svahn BM, Ringdén O. A prospective randomized trial of a prophylactic platelet transfusion trigger of 10×10^9 per L versus 30×10^9 per L in allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant recipients. *Transfusion* 2005; 45(7): 1064-1072.
17. Nevo S, Fuller AK, Hartley E, Borinsky ME, Vogelsang GB. Acute bleeding complications in patients after hematopoietic stem cell transplantation with prophylactic platelet transfusion triggers of 10×10^9 and 20×10^9 per L. *Transfusion* 2007; 47(5): 801-812.
18. Desborough M, Estcourt LJ, Doree C, Trivella M, Hopewell S, Stanworth SJ, et al. Alternatives, and adjuncts, to prophylactic platelet transfusion for people with haematological malignancies undergoing intensive chemotherapy or stem cell transplantation. *Cochrane Database Sys Rev* 2016(8): CD010982.
19. Alcaina PS. Platelet Transfusion: And Update on Challenges and Outcomes. *J Blood Med* 2020; 11: 19-26.
20. Estcourt LJ, Stanworth SJ, Doree C, Hopewell S, Trivella M, Murphy MF. Comparison of different platelet count thresholds to guide administration of prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in people with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 11: CD010983.
21. Morkis I, Farias M, Rigoni L, Scotti L, Gregianin L, Daudt L, et al. Assessment of immature platelet fraction and immature reticulocyte fraction as predictors of engraftment after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Lab Hematol* 2015; 37(2): 259-264.
22. Lee HS, Park LC, Lee EM, Shin SH, Kim YS, Moon J-H, et al. Predictive factors for rapid neutrophil and platelet engraftment after allogenic peripheral blood stem cell

- transplantation in patients with acute leukemia. *Ann Hematol* 2013; 92(12): 1685-1693.
23. Liesveld J, Pawlowski J, Chen R, Hyrien O, Debolt J, Becker M, et al. Clinical factors affecting engraftment and transfusion needs in SCT: a single-center retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(5): 691-697.
24. Turk HM, Komurcu S, Arpacı F, Özet A, Kılıç S, Kuzhan O, et al. Factors affecting engraftment time in autologous peripheral stem cell transplantation. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11(3): 697-702.
25. Ergene Ü, Çağırğan S, Pehlî M, Yılmaz M, Tombuloğlu M. Factors influencing engraftment in autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation (PBSCT). *Transfus Apher Sci* 2007; 36(1): 23-29.
26. Carral A, De La Rubia J, Martin G, Martinez J, Sanz G, Jarque I, et al. Factors influencing hematopoietic recovery after autologous blood stem cell transplantation in patients with acute myeloblastic leukemia and with non-myeloid malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29(10): 825-832.
27. Yahng SA, Lee JW, Kim Y, Kim M, Oh EJ, Park YJ, et al. New proposed guidelines for early identification of successful myeloid and erythroid engraftment in hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Lab Anal* 2014; 28(6): 469-477.