

An Overview of the Problems and Changes in Guidelines with a View to the Future of Bone Marrow Transplantation during an Outbreak of COVID-19

Maria Tavakoli Ardakani¹, Maryam Nikoonezhad², Sedigheh Sadat Akhlaghi³, Mehdi Amini Neysiani⁴, Mohammad Reza Moshari⁵, Masoud Soleimani⁶

Received: 20.09.2021

Accepted: 16.11.2021

Published: 05.01.2022

Abstract

Background: Patients undergoing bone marrow transplantation (BMT) are high-risk during the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak. Viral infections are a common complication in transplanted patients. Since BMT is a definitive line treatment for many hematological malignancies, the BMT unit should provide therapy services during the COVID-19 outbreak. According to studies over the past two years, following the COVID-19 prevention guidelines recommended by the World Health Organization (WHO) and European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) has made it possible to carry out this high-risk treatment. This review article presents the experiences and challenges of BMT centers during the outbreak of COVID-19.

Methods: The present study is a review article based on searching in medical-scientific databases, including PubMed, Scopus, MEDLINE, and Google Scholar, from 2020 to 2021. All articles were evaluated, and 30 articles were selected as the primary sources of study.

Conclusion: Regarding the stability and new strains emergence of coronavirus over the last two years, as well as the importance of BMT as the last-line treatment in some hematological malignancies, COVID-19 prevention is the first pivotal step for immunity of BMT donor and recipient. Training medical service personnel and patients will effectively prevent virus contagiousness and spread. Moreover, regular screening of medical staff can inhibit viral transmission to admitted patients. Stick to home quarantine in patients pre-and post-BMT restricts the risk of COVID-19 contamination.

Keywords: Hematopoietic stem cell transplant, Bone marrow transplant, COVID-19.

Citation: Tavakoli Ardakani M, Nikoonezhad M, Akhlaghi SS, Amini Neysiani M, Moshari MR, Soleimani M. **An Overview of the Problems and Changes in Guidelines with a View to the Future of Bone Marrow Transplantation during an Outbreak of COVID-19.** J Zabol Med Sch 2022; 4(4): 169-77.

1- Associate Professor, Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Ph.D Student in Immunology, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- BS of Nursing, Ayatollah Taleghani Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5- Assistant Professor of Anesthesiology, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

6- Professor of Hematology, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Masoud Soleimani, **Email:** hema.197049@gmail.com



تأثیر همه‌گیری ویروس کووید-۱۹ بر پروسه‌های درمانی بخش‌های پیوند

مغز استخوان (سلول‌های پروژنیاتور خون محیطی): مقاله مروری

ماریا توکلی اردکانی^۱، مریم نیکونژاد^۲، صدیقه سادات اخلاقی^۳، مهدی امینی نیسانی^۴،
محمدرضا مشاری^۵، مسعود سلیمانی^۶

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۶/۲۹

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۸/۲۵

تاریخ چاپ: ۱۴۰۰/۱۰/۱۵

مقدمه: در دوران شیوع کووید-۱۹، یکی از گروه‌های پرخطر، بیماران تحت پیوند مغز استخوان هستند. از آنجایی که ابتلا به عفونت ویروسی از عوارض شایع پیوند است و پیوند مغز استخوان آخرین خط درمان در بسیاری از بدخیمی‌های خونی است، فعالیت بخش‌های پیوند ضروری می‌باشد. بر طبق مطالعات دو سال گذشته، رعایت دستورالعمل سازمان جهانی بهداشت و انجمن پیوند مغز استخوان اروپا و آمریکا برای پیشگیری ابتلا به کووید-۱۹؛ انجام این درمان پرخطر در دوران شیوع کووید-۱۹ را امکان‌پذیر گردیده است. این مقاله مروری بر تجربیات و راهکارهای مراکز پیوند مغز استخوان دنیا در دوران شیوع ویروس کرونا را ارائه می‌دهد.

شیوه‌ی مطالعه: مطالعه‌ی حاضر از نوع مروری و بر پایه‌ی جستجوی اینترنتی در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus، Medline و Google Scholar در سال ۲۰۲۰ تا ۲۰۲۱ است. تمامی مقالات بررسی و ۳۰ مقاله به عنوان منابع اصلی انتخاب شدند.

نتیجه‌گیری: نظر به پایداری و ظهور سوش‌های جدید ویروس کووید-۱۹ در طول دو سال اخیر و حیاتی بودن پیوند مغز استخوان به عنوان آخرین خط درمانی در برخی بیماران؛ در شرایط حاضر پیشگیری از ابتلاء به کووید-۱۹ در اهداکنندگان و بیماران کاندید پیوند، قبل از پیوند، اولین قدم حیاتی است. آموزش کادر درمان و بیماران در جلوگیری از انتقال ویروس، مؤثر خواهد بود. همچنین غربال‌گری دوره‌ای کادر درمانی می‌تواند از انتقال ویروس به بیماران بستری جلوگیری نماید. رعایت قرنطینه‌ی خانگی در بیماران قبل و بعد از پیوند، خطر آلودگی با کووید-۱۹ را در بیماران کم می‌کند.

کلمات کلیدی: پیوند مغز استخوان، کووید-۱۹، پیوند سلول‌های بنیادی خون محیطی پروژنیاتور.

ارجاع: توکلی اردکانی ماریا، نیکونژاد مریم، اخلاقی صدیقه سادات، امینی نیسانی مهدی، مشاری محمدرضا، سلیمانی مسعود. تأثیر همه‌گیری ویروس کووید-۱۹ بر پروسه‌های درمانی بخش‌های پیوند مغز استخوان (سلول‌های پروژنیاتور خون محیطی): مقاله مروری. مجله دانشکده پزشکی زابل ۱۴۰۰؛ ۴(۴): ۱۷۷-۱۶۹.

مقدمه

۵ میلیون نفر در سراسر دنیا گزارش کرده است (۱، ۲).
فرم شدید عفونت کووید-۱۹ با سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS)، پنومونی باکتریایی ثانویه، عوارض ترومبوتیک، میوکاردیت، و درگیری گوارشی مشخص می‌شود و در مبتلایان به بیماری‌های زمینه‌ای مانند پرفشاری خون، دیابت، سرطان، اختلالات مزمن کلیوی و سنین بالای ۷۰ سال شایع‌تر است (۳، ۴). ابتلا به

سندرم تنفسی حاد (SARS-COV2) ایجاد شده توسط ویروس کووید-۱۹، اولین بار در چین کشف شد و در سراسر جهان گسترش یافت. در حال حاضر، هیچ درمان قطعی برای این بیماری تأیید نشده است. مطالعات انجام شده بعد از دو سال میزان ابتلای به این بیماری را ۲۹۵ میلیون نفر و مرگ و میر ناشی از آن را بیش از

۱- دانشیار، گروه داروسازی بالینی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- دانشجوی دکتری ایمنی‌شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی خون‌ساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- استادیار، گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، بیمارستان آیتاله طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۴- کارشناس پرستاری، بیمارستان آیتاله طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۵- استادیار، گروه بهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۶- استاد خون‌شناسی و بانک خون، مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی خون‌ساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

نگرانی‌های مهم در بیماران پیوند مغز استخوان در رابطه با بیماران دارای بدخیمی‌های سلول B است، این گروه از بیماران به دلیل نقص در پاسخ‌های ایمنی هومورال به واکسن‌های کووید-۱۹ کمتر پاسخ می‌دهند و بنابراین در خطر بالاتر ابتلا به عفونت با کووید-۱۹ هستند.

در برخی مطالعات مشاهده شده است که کووید-۱۹، عامل یک عارضه‌ی شدید در دریافت‌کنندگان HCT با مرگ و میر در حدود ۲۵ درصد بوده است. البته نرخ مرگ و میر موردی در طول موج اول در برخی از کشورهای اروپایی و ایالات متحده در این بیماران، ۴ تا ۱۰ درصد گزارش شده است. همچنین در مطالعه‌ای روی ۱۰۷ بیمار سرطانی در چین با میانگین سنی ۶۶ سال، مرگ و میر ۲۱/۵ درصد گزارش شده بود (۱۷). بر اساس گزارش‌های منتشر شده، میزان بقای کلی کووید-۱۹ در ایالات متحده ۹۵-۹۹ درصد است. در حالی که خطر عوارض شدید کووید-۱۹ و مرگ ناشی از آن در بیماران سرطانی حدود دو برابر بیشتر است. در این مطالعه، نرخ بقای ۳۰ روزه برای گیرندگان پیوند پس از ابتلا به کووید-۱۹ حدود ۷۰ درصد بود (۱۷).

در دوران همه‌گیری کووید-۱۹، خطر ابتلا به این بیماری گیرندگان و دهنده‌گان پیوند و همچنین تیم درمانی را تهدید می‌کند (۱۸). در ابتدای همه‌گیری کووید-۱۹، عدم اطمینان از نتایج پیوند، عوارض ناشی از پیوند مثل واکنش پیوند علیه میزبان (GVHD)، نحوه تجویز داروهای سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی، کمبود فرآورده‌های خونی و حتی درگیری عاطفی بیماران و کادر درمان، بخشی از چالش‌هایی بود که بیماران تحت پیوند و اعضای تیم پیوند مربوطه با آن مواجه بودند (۱۹). همچنین باید ذکر کرد که داده‌های گزارش شده از مقالات به دلیل ناهمگونی جمعیت، و تنوع در نوع سرطان خون، امکان تحلیل دقیق اثرات بالقوه داروهای ضد ویروسی یا ضدالتهابی در مورد نتیجه‌ی پیوندپذیری را نمی‌داد. مداخلات انجام شد نیز دستیابی به برآوردهای قابل اعتماد از اثرات درمانی بالقوه را بسیار دشوار می‌کرد.

امروز پس از گذشت نزدیک به دو سال از شروع این همه‌گیری، تجربیات مراکز مختلف پیوند مغز استخوان و نیز دپارتمان‌های عفونی توانسته است آرامش را به بیماران و کارکنان بخش‌های درمانی برگرداند. در این مقاله سعی شده است مشکلات و تجربیات مراکز پیوند مغز استخوان در دوران پاندمی کووید-۱۹ جمع‌آوری شود و نیز توصیه‌های ارائه شده به بیماران و نیز دهنده‌گان پیوند ذکر گردد.

کووید-۱۹ به نوبه‌ی خود با عوارض متعددی همراه است که می‌تواند تشخیص بیماری‌های زمینه را با اختلال مواجه کند و روند درمان آن‌ها را به تأخیر اندازد (۵، ۶). جهش‌های متعدد این ویروس و ظهور سویه‌های جدید همچون دلتا و امیکرون از دیگر معضلات در مدیریت بیماران خاص بویژه بیماران سرطانی و پیوندی است (۷).

گرچه تاکنون دستاوردهای فراوانی در مدیریت کووید-۱۹ حاصل شده است، اما مرگ و میر به ویژه در بیماران دارای عوامل خطر، همچنان بالاست. البته در یک سال اخیر برنامه‌های واکسیناسیون گسترده‌ای برای کنترل انتقال و کاهش عوارض و مرگ و میر این همه‌گیری صورت گرفته است که در کاهش انتقال ویروس و مرگ و میر ناشی از آن نقش بسزایی داشته است.

پیوند مغز استخوان، یک پروسه‌ی درمانی پیشرفته و پرخطر است که با هدف درمان بسیاری از بدخیمی‌های خونی و غیرخونی و نیز بیماری‌های مادرزادی ژنتیکی مختلف انجام می‌شود (۸، ۹). این روش درمانی یک کار تیمی است و نیازمند همکاری تیم درمان، بیمار و خانواده‌ی او است. با این حال، عوامل زیادی وجود دارد که بر نتیجه‌ی پیوند، بقای بیمار و کیفیت زندگی بیماران تأثیر می‌گذارد (۱۰).

این بیماران بدلیل نقص سیستم ایمنی بعد از پیوند با انواع عفونت به ویژه عفونت‌های ویروسی مواجهه هستند (۱۱، ۱۲). شیمی‌درمانی قبل از پیوند (رژیم مهیاسازی) که با هدف حذف باقی‌مانده‌ی سلول‌های بدخیم انجام می‌شود، منجر به حذف سلول‌های فعال سیستم ایمنی می‌گردد (۱۳) و همچنین داروهایی که برای پیشگیری از واکنش پیوند علیه میزبان و مهار سیستم ایمنی گیرنده در پیوند آلوژنیک استفاده می‌شود، باقی‌مانده‌ی سلول‌های سیستم ایمنی را غیرفعال می‌نماید. در نهایت بیماران تحت پیوند مغز استخوان را در معرض خطر ابتلا به عفونت‌های ویروسی قرار می‌دهند و بر اساس مطالعات، عفونت سایتومگالوویروس و اشتاین بار ویروس در نیمی از دریافت‌کنندگان پیوند دیده می‌شود و به همین دلیل این بیماران بیشتر از سایر افراد جامعه در خطر ابتلا به کووید-۱۹ می‌باشند (۱۴-۱۶).

مطالعات نشان داده‌اند، بیماران که تحت پیوند سلول‌های بنیادی خونساز (HSCT) قرار گرفته‌اند و مبتلا به کووید-۱۹ شده‌اند، میزان بقای کلی ضعیفی دارند، و این اهمیت نظارت دقیق و اقدامات پیشگیرانه در برابر کووید-۱۹ را در این بیماران نشان می‌دهد (۱۱). یکی از

مشکلات بخش پیوند مغز استخوان در همه‌گیری کووید-۱۹

طبق استانداردهای تعیین شده، اتاق‌های بخش‌های پیوند مغز استخوان به صورت تک نفره و دارای سیستم‌های تهویه‌ی فشار منفی و یا فیلتر هپا هستند. کلیدی کارکنان مراقبت‌های بهداشتی موظف‌اند، قبل از تماس مستقیم با بیمار از ماسک جراحی استفاده نمایند و در ورودی بخش‌ها باید دست‌ها شسته شود. اما قدرت سرایت بالای ویروس کووید-۱۹ و ناقل بودن کادر درمان از جمله عواملی هستند که می‌تواند باعث عبور ویروس از این سدها شود. کاهش رفت و آمد غیر ضروری مانند منع حضور دانشجویان در مراکز آموزشی-درمانی و نیز آموزش کادر درمان از جمله مواردی بود که توانست ورود ویروس به اتاق بیماران را کنترل نماید (۲۰).

از دیگر معضلات بخش‌های پیوند مغز استخوان در دوران شیوع کووید-۱۹، کمبود خون و فرآورده‌های خونی به دلیل کاهش تعداد اهداءکننده‌گان داوطلب بود. در این راستا اجرای اقداماتی مانند استفاده منطقی از فرآورده‌های خونی، لغو جراحی‌های انتخابی و افزایش آگاهی عمومی به طور قابل ملاحظه‌ای کمبود فرآورده‌های خونی را کنترل کرد. این اقدامات برای بیماران پیوندی که به مقادیر زیادی خون و فرآورده خونی نیاز دارند، بسیار حیاتی بود (۲۱).

بیماران کاندید دریافت پیوند مغز استخوان در چندین سطح در معرض خطر ابتلا به کووید-۱۹ هستند؛ قبل از پیوند، حین پیوند (انتقال از اهداءکننده یا کادر درمان) و در نهایت پس از پیوند.

در دوران همه‌گیری کووید-۱۹ بخش‌های بیمارستانی از جمله بخش پیوند از یک طرف با کمبود کادر درمان به دلیل افزایش بستری بیماران در بیمارستان به دلیل ابتلا به کووید-۱۹ مواجهه بود و از طرف دیگر خروج نیروی درمانی فعال در صورت ابتلای به کووید-۱۹ حداقل به مدت ۱۴ روز منجر به سخت‌تر شدن مدیریت بخش پیوند شده بود. تنها راه حل در این دروان، آموزش کادر درمان، در نظر گرفتن سختی کار در این شرایط و حمایت‌های روحی با کمک تیم‌های مشاوره بوده است (۲۲).

الزامات حمایتی و درمانی مناسب با شرایط همه‌گیری**کووید-۱۹ در بیماران دریافت‌کننده‌ی سلول‌های بنیادی****خونساز (سلول‌های پروژنیاتور خون محیطی)**

بر طبق مطالعات، خطر ابتلا به کووید-۱۹ در بیماران

مبتلا به بدخیمی‌های خونی بالاتر از سایر بدخیمی‌ها است (۲۴، ۲۳). شیمی‌درمانی‌های متعدد و ضعف سیستم ایمنی به دنبال شیمی‌درمانی منجر به افزایش مرگ و میر ناشی از کووید-۱۹ در بیماران مبتلا به بدخیمی‌های خونی می‌شود (۱۴، ۲۵). همچنین در مقالات اخیر مشاهده شده است که ترومبوسیتوپنی، افزایش d-dimers و لنفوسیتوپنی با پیش‌آگهی ضعیف در این بیماران همراه است. لازم به ذکر است که این بیماران به دلیل پاتوفیزیولوژی بیماری خود دارای اختلالات هماتولوژیک زیادی هستند. از این رو، اکثر اوقات پیش‌بینی شدت بیماری در این زیرمجموعه از بیماران بر اساس داده‌های آزمایشگاهی دشوارتر است.

در راستای اختلالات شدیدی که ذکر شد، بهتر است معاینات حضوری بیماران در دوران پاندمی کووید-۱۹ به حداقل برسد و در صورت لزوم به صورت غیرحضوری و از طریق فضای مجازی انجام شود (۲۱). همچنین لزوم رعایت قرنطینه‌ی خانگی در دوران شیوع ویروس کرونا، می‌تواند منجر به مشکلات فیزیکی و کاهش توانایی جسمانی بیماران گردد، بنابراین در کنار مراقبت‌های درمانی، حمایت‌های روانشناسی و فیزیکی نیز برای این بیماران ضرورت پیدا می‌کند (۲۶).

در دوران بستری در بخش پیوند از جمله موارد اساسی در این بیماران، عدم امکان حضور ملاقات‌کننده در واحدهای پیوند می‌باشد که می‌تواند شرایط روحی بیمار را تحت تأثیر قرار دهد. به نظر می‌رسد روش‌های جدید ارتباط میان بیماران و بستگان مانند تماس تلفنی تصویری و روزانه می‌تواند راه کار مفیدی برای به حداقل رساندن میزان انتقال عفونت به بیمار و بهبود شرایط روحی بیماران باشد. در مورد کودکان بستری در بخش پیوند، ممکن است استثناهایی برای ملاقات با والدین وجود داشته باشد. در این موارد افراد باید قبل از ورود به بخش، آزمایش PCR کووید-۱۹ را انجام دهند و در صورت منفی بودن نتیجه، امکان حضور در بخش را پیدا کنند.

از زمانی که بیمار کاندید دریافت پیوند می‌شود تا زمانی که در بخش پیوند بستری گردد با دو خطر عمده مواجه است؛ از طرفی این بیماران در معرض خطر عود مجدد بیماری هستند و از سوی دیگر به دلیل دریافت دوره‌های متعدد شیمی‌درمانی و نقص سیستم ایمنی در معرض خطر ابتلا به کووید-۱۹ قرار دارند (۵). با توجه به اینکه انجام پیوند مغز استخوان در دوران پاندمی

مراقبت‌های حمایتی امری پیچیده است و برای غلبه بر این بحران لازم است به توصیه‌های ارائه شده توسط جوامع علمی عمل شود.

نقص ایمنی بعد از پیوند مغز استخوان می‌تواند زمینه‌ساز ابتلا به انواع عفونت به ویژه عفونت‌های ویروسی شود. چرا که سلول‌های T که سلول‌های اصلی دفاع علیه ویروس‌ها هستند، سه ماه بعد از پیوند به بلوغ می‌رسند (۲۸).

بازسازی سیستم ایمنی ذاتی، ۱۴ روز بعد از پیوند مغز استخوان آغاز می‌شود (۳) و سیستم ایمنی معمولاً به ۶ تا ۱۲ ماه برای تکامل کامل نیاز دارد. لنفوسیت‌ها به ویژه سلول‌های T سیتوتوکسیک که در دفاع ضد ویروسی نقش مهمی دارند، سه ماه بعد از پیوند در جریان خون قابل شناسایی هستند (۲۹). بنابراین بهبودی پس از پیوند مغز استخوان زمان‌بر است. مصرف داروهای مهارکننده سیستم ایمنی از جمله عوامل خطر ساز در ابتلا به کووید-۱۹ در بیماران تحت پیوند آلوژن است. از سوی دیگر فرایند پیوند همراه با بیماری زمینه‌ای و درمان آن می‌تواند منجر به عوارض جانبی شود که بر عملکرد و سلامت اعضای بدن تأثیر گذارد. فاکتورهایی همچون مرد بودن، سن بالای ۵۰ سال و ابتلا به کووید-۱۹ در ۱۲ ماه پس از پیوند از دیگر عوامل مرتبط با افزایش خطر ابتلا به کووید-۱۹ شدید یا مرگ در بیماران پیوندی است (۳۰).

در پیوندهای سلول‌های بنیادی خونساز آلوژن (allo-HSCT)، دریافت‌کنندگانی که تحت درمان فعال با داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی هستند در صورت ابتلا به عفونت در معرض خطر عوارض جدی هستند و در دسته‌ی افراد پرخطر قرار می‌گیرند. لازم به ذکر است این خطر بدون توجه به سن آن‌ها در زمان انجام پیوند در نظر گرفته می‌شود. به طور مشابه، بیماران تحت پیوند اتولوگ نیز در ۶ ماه اول پس از پیوند در معرض خطر بالای ابتلا به کووید-۱۹ هستند (۳۰).

نتایج بررسی اولیه پیامدهای پاندمی کووید-۱۹ روی بیمارانی که بطور متوسط ۱۷ روز بعد از پیوند مغز استخوان به عفونت کووید-۱۹ مبتلا شده بودند؛ نشان داد سن بالای ۴۰ سال، مصرف داروهای استروئیدی در زمان تشخیص عفونت کووید-۱۹ و ابتلا به کووید-۱۹ در یک‌سال بعد از پیوند مغز استخوان با افزایش مرگ و میر در اثر ابتلا به کووید-۱۹ همراه است (۲۷). در ادامه ارزیابی‌ها دیده می‌شود که حتی بیمارانی که بیش از یک سال از پیوند آن‌ها می‌گذرد در معرض خطر بالای مرگ

کووید-۱۹، نیازمند مراقبت‌های خاص است. به همین دلیل، بنابر توصیه انجمن پیوند مغز استخوان اروپا پیوندهای مغز استخوان به ویژه پیوندهای آلوژنیک، پیوند در بیمارانی که با احتمال عود کمتر مواجه هستند و پیوند بیماری‌های غیربدخیمی خونی مانند تالاسمی بهتر است در شرایط همه‌گیری به تعویق افتد (۲۵).

در بیماران مبتلا به بیماری پرخطر، پیوند سلول‌های بنیادی باید تا زمانی که تعویق بیفتد که بیمار بدون علامت باشد. پیش از انجام فرایند پیوند و بستری در بخش باید دو آزمایش PCR از طریق سوپ نازوفارنکس با حداقل ۲۴ ساعت فاصله از بیمار گرفته شود. در صورت مثبت بودن تست، فرایند درمان باید حداقل ۱۴ روز و ترجیحاً ۲۱ روز به تعویق انداخته شود. توصیه می‌شود قبل از شروع شیمی‌درمانی یا به عبارت دیگر رژیم مهیاسازی از بیمار آزمایش PCR مجدد گرفته شود. در بیماران مبتلا به بیماری کم خطر، تعویق ۳ ماهه پیوند توصیه می‌شود (۲۰، ۲۷).

اگر بیمار بستری در بخش پیوند دارای کووید-۱۹ مثبت باشد، نباید در اتاق‌هایی با جریان هوای آرام یا اتاق‌های دیگر (HEPA) با فشار مثبت درمان شود، مگر اینکه تهویه را بتوان خاموش کرد. همه بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در دستگاه تنفسی فوقانی باید تحت تصویربرداری از قفسه‌ی سینه، ترجیحاً با CT و ارزیابی اختلالات اکسیژن‌رسانی قرار گیرند. اگر آزمایش PCR کووید-۱۹ بیماری مثبت باشد، با توجه به خطر انتقال در بین کارکنان مراقبت‌های بهداشتی؛ شستشوی معمول برونش آلوئولار توصیه نمی‌شود، مگر اینکه مشکوک به عفونت مشترک باشد. علاوه بر این تمامی عوامل بیماری‌زای مورد احتمال باید ارزیابی و در صورت لزوم درمان شوند (۲۷).

بیمارانی که کاندید بستری در بخش پیوند هستند باید از سفر خودداری کنند و در صورت لزوم به سفر، توصیه می‌شود از خودرو شخصی به جای هر سیستم حمل و نقل عمومی از جمله قطار، اتوبوس یا هواپیما در صورت امکان استفاده شود.

پیامدهای پیش روی بیماران پس از پیوند مغز استخوان در همه‌گیری کووید-۱۹

با گذشت دو سال از آغاز پاندمی کووید-۱۹، مطالعات کمی در زمینه‌ی ابتلا بیماران پیوندی به کووید-۱۹ انجام شده است. به نظر می‌رسد، مدیریت درمان بیماران و انجام

ویروس مجدد تجویز شوند، نه تنها GVHD بلکه می‌توانند در کنترل پیامدهای ناشی از ابتلا به کووید-۱۹ نیز تأثیرگذار باشد (۳۲، ۳۳). داروی مایکوفنولات، سیکلوسپورین و Ruxalitinib از جمله داروهایی هستند که کنترل واکنش پیوند علیه میزبان نقش دارند و قطع موقت مصرف آن‌ها در زمان تشخیص کووید-۱۹ در بیماران تحت پیوند مغز استخوان، از گسترش عوارض ریوی در بیماران جلوگیری نموده است و روند بهبود بیماری را تسریع کرده است (۳۲).

دلیل شباهت علائم گوارشی و ریوی بیماری کووید-۱۹ با علائم GVHD، بیماران تحت پیوند آلوژنیک از نظر علائم GVHD باید با دقت بیشتری مورد بررسی قرار گیرند. در صورت مشاهده‌ی عوارض گوارشی مانند اسهال در بیماران تحت پیوند آلوژن علاوه بر GVHD، احتمال ابتلا به کووید-۱۹ را نیز باید در نظر گرفته شود.

رژیم‌های مهیاسازی (Conditioning regimen) می‌تواند یکی دیگر از عوامل مستعدکننده بیماران به کووید-۱۹ باشد. رژیم مهیاسازی Myeloablative علاوه بر پاک‌سازی مغز استخوان از سلول‌های بدخیم از واکنش سیستم ایمنی علیه سلول‌های بنیادی پیوندی جلوگیری می‌نماید، در نتیجه مهار سیستم ایمنی صورت گرفته منجر به مستعد شدن فرد برای ابتلا به کووید-۱۹ می‌گردد. این رژیم مهیاسازی به دلیل ایجاد آسیب‌های بافتی بیشتر در مقایسه با سایر رژیم‌های مهیاسازی احتمال بروز GVHD را نیز افزایش می‌دهد (۲۷، ۲۳).

بیمارانی که پس از پیوند آلوژنیک دچار GVHD شده و کمتر از یکسال از پیوند آن‌ها می‌گذرد بیشتر در معرض خطر ابتلا به کووید-۱۹ هستند. بیماران پیوندی که در زمان تشخیص عفونت کووید درگیر عارضه‌ی GVHD حاد (acute GVHD) بوده و داروهای استروئیدی دریافت می‌کنند در معرض احتمال مرگ و میر بالاتری قرار دارند. در این موارد قطع داروهای استروئیدی اولین اقدام درمانی است. در بیمارانی که در زمان تشخیص عفونت کووید درگیر عارضه‌ی GVHD مزمن (chronic GVHD) بوده و داروهای غیراستروئیدی مهارکننده‌ی سیستم ایمنی را مصرف می‌کنند، قطع موقت مصرف داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی توصیه شده است و بعد از ایجاد یک پاسخ اولیه مجدداً مصرف دارو باید ادامه یابد تا از عوارض طوفان سایتوکاینی ویروس کووید-۱۹ و آسیب ریوی آن جلوگیری شود (۳۰).

میر ناشی از کووید-۱۹ قرار دارند. این خطر همچنین برای گیرندگان پیوندی که داروهای سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی دریافت نمی‌کردند نیز بالا است.

سرکوب طولانی‌مدت سیستم ایمنی، بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) و زمان سپری شده از پیوند از عوامل بالقوه‌ای هستند که می‌توانند گیرندگان HSCT را مستعد ابتلا به عفونت کووید-۱۹ کنند. دریافت‌کنندگان پیوند آلوژن که بیش از ۲ سال از زمان پیوند آن‌ها می‌گذرد و سابقه‌ی بروز GVHD و مصرف سرکوب‌کننده‌های سیستم ایمنی ندارند، سطح خطری مشابه با جمعیت عمومی دارند. به طور مشابه، برای گیرندگان پیوند اتولوگ، ۶ ماه پس از HSCT، با توجه به صلاحیت ایمنی، هم سطح افراد معمول جامعه در خطر ابتلا به عفونت کووید-۱۹ قرار دارند (۳۰).

تازه‌ترین مطالعه مشخص کرده است که سرکوب طولانی‌مدت ایمنی قبل از HSCT، استفاده از رژیم‌های مهیاسازی سرکوب‌کننده‌ی رده‌ی میلوئیدی (Myeloablative regimen) و طولانی شدن مدت بستری در بیمارستان با خطر بالای ابتلا به عفونت همراه است. جالب توجه است، بیمارانی که پس از پیوند داروی سیکلوفسفامید (PTCy) برای پیشگیری از GVHD دریافت کردند، هنگام ابتلا به عفونت کووید علائم خفیف‌تری داشتند (۲۹).

واکنش پیوند علیه میزبان (GVHD) از دیگر فاکتورهای خطر ابتلا به کووید-۱۹ در بیماران تحت پیوند مغز استخوان است (۳۱). سلول‌های ایمنی اهداءکننده که در بافت اهدایی (گرفت) باقی می‌مانند، گیرنده (میزبان) را به عنوان خارجی (غیر خود) تشخیص می‌دهند. گلبول‌های سفید موجود در بافت پیوند شده سپس به سلول‌های بدن گیرنده حمله می‌کنند که منجر به GVHD می‌شود. GVHD در بیماران تحت پیوند آلوژنیک منجر به طوفان سایتوکاینی می‌شود که به ارگان‌های داخلی مانند ریه آسیب می‌رساند و در نتیجه احتمال ابتلا به کووید-۱۹ را افزایش می‌دهد. از طرفی مصرف داروهای مهارکننده‌ی سیستم ایمنی در این بیماران منجر به ضعف سیستم ایمنی بیمار و افزایش خطر ابتلا به کووید-۱۹ می‌شود (۳۲). بنابراین نحوه‌ی تجویز داروهای مهارکننده‌ی سیستم ایمنی در بیماران تحت پیوند بسیار حایز اهمیت است و در صورتی که در ابتدای ابتلا به کووید-۱۹ قطع و بعد از ایجاد یک پاسخ اولیه به

بستری می‌شود و در صورت تماس نزدیک با فرد مبتلا به کووید-۱۹ بستری بیمار و یا اهداء سلول بهتر است ۱۴ روز به تعویق افتد. در صورت ابتلا بیمار و یا دهنده‌ی آن به کووید-۱۹ بستری و پیوند بیمار یک ماه به تعویق خواهد افتاد.

در بدو ورود به بخش انجام تست PCR بر روی سوآپ حلقی و سی‌تی‌اسکن ریه و منفی بودن نتایج آن از نظر ابتلا به کووید-۱۹ ضروری است. علاوه بر این اکثر بیماران قبل از بستری بخش پیوند دو دوز واکسن کووید-۱۹ را تزریق کرده‌اند که از ابتلا آن‌ها قبل از بستری جلوگیری می‌نماید.

بحث و نتیجه‌گیری

با شیوع همه‌گیری کووید-۱۹ در سراسر دنیا مشکلات متعددی در روند درمان بسیاری از بیماران از جمله بیماران مبتلا به انواع سرطان و نیازمند به اقدامات درمانی ویژه از جمله پیوند سلول‌های بنیادی خونساز به وجود آمده است. با توجه به اینکه در بسیاری از بیماران کاندید پیوند این پروسه آخرین و تنها روش درمان می‌باشد بنابراین به تعویق انداختن آن در شرایط همه‌گیری در بسیاری از موارد امکان‌پذیر نمی‌باشد. در این راستا انجمن‌های پیوند مغز استخوان و همچنین بخش‌های پیوند سراسر دنیا دستورالعمل‌های استاندارد را جهت انجام پیوند در شرایط همه‌گیری تدوین کرده‌اند. اولین و مهم‌ترین قدم در این راه آموزش بیماران و اعضاء کادر درمان در رابطه با رعایت اصول بهداشتی به منظور پیشگیری از ابتلا به عفونت کووید-۱۹ می‌باشد. بر اساس دستورالعمل‌های موجود پرسنل و بیماران بخش پیوند باید به صورت دوره‌ای از لحاظ عفونت کووید بررسی شوند تا افراد ناقل به سرعت شناسایی شده و از انتشار عفونت در بخش پیوند جلوگیری گردد. همچنین توصیه می‌شود انتخاب نوع رژیم مهیاسازی و تجویز داروهای پیشگیری کننده GVHD در بیماران با احتیاط بیشتری صورت گیرد. بر اساس دستورالعمل‌های موجود توصیه می‌شود بیمارانی که خطر عود بیماری در آن‌ها پایین است تا حد امکان فرایند پیوند در آن‌ها به تعویق بیوفتند. بنابراین با رعایت دستورالعمل‌های استاندارد و مدیریت صحیح شرایط موجود می‌توان شانس پیوند موفق با کم‌ترین احتمال خطر ابتلا به عفونت کووید-۱۹ در بیماران را افزایش داد.

واکسن‌های ویروس کشته شده‌ی کووید-۱۹ در دریافت‌کنندگان HSCT منع مصرف ندارند. برای سایر انواع واکسن کووید-۱۹، پیشنهاد می‌شود ۳ ماه پس از HSCT واکسیناسیون انجام شود. لازم به ذکر است پیگیری وضعیت بیمار پس از واکسیناسیون بسیار اهمیت دارد. اقدامات احتیاطی مستمر باید بر اساس وضعیت همه‌گیری در جامعه انجام شود. افرادی که قبل از HSCT واکسینه شده‌اند تقریباً به طور قطع پس از HSCT ایمنی محافظتی خود را از دست می‌دهند و ممکن است نیاز به واکسیناسیون مجدد داشته باشند. آزمایش‌های بالینی در بیماران HSCT برای ایجاد ایمنی و پاسخ ایمنی واکسن‌ها در برابر کووید-۱۹ مورد نیاز است (۳۴).

بخش‌های پیوند مغز استخوان ایران در همه‌گیری کووید-۱۹

با توجه به اینکه بعد از گذشت نزدیک به دو سال از زمان شیوع ویروس کرونا، هنوز درمان استاندارد برای آن وجود ندارد و پیشگیری از ابتلا بهترین راهکار است؛ بنابراین آموزش بیماران و کادر درمانی می‌تواند این شرایط را مدیریت نماید و به بهبود روند درمان بیماران کمک کند.

بخش‌های پیوند مغز استخوان ایران از ابتدای شروع پاندمی کووید-۱۹ بی‌وقفه در حال فعالیت هستند و تا به امروز نزدیک به هزاران بیمار را تحت پیوند اتولوگ و آلوژن قرار داده‌اند. برخی از این بیماران در زمان‌های پیک کووید-۱۹ و در فاز نوتروپنی به کووید-۱۹ مبتلا شده‌اند که با اقدامات کادر درمان و تیم متخصصین عفونی خوشبختانه بدون هیچ عارضه‌ی جانبی و با موفقیت پیوند را پشت سر گذاشتند.

تجربیات ما نشان داده است در دوران پیک کووید-۱۹ بدلیل اینکه ویروس کووید-۱۹، ناقلین بی‌علامت دارد، احتمال انتقال کووید-۱۹ از کادر درمان به بیماران وجود دارد که بر این اساس آموزش‌های لازم به کادر درمان داده شده است. در صورت ابتلاء یکی از اعضای خانواده‌ی کادر درمان به کووید-۱۹ تا منفی شدن نتایج PCR کووید-۱۹ می‌بایست از حضور در بخش خودداری نمایند.

در زمان نوشتن این مقاله، تمامی اعضای کادر درمان سه دوز واکسن کووید-۱۹ را دریافت نموده‌اند و نگرانی از بابت انتقال ویروس از آن‌ها به بیماران کاهش یافته است. همچنین در دوره‌های آموزشی قبل از بستری به بیماران و دهندگان آن‌ها توصیه به ۱۴ روز قرنطینه‌ی خانگی قبل از

References

1. Brissot E, Labopin M, Baron F, Bazarbachi A, Bug G, Ciceri F, et al. Management of patients with acute leukemia during the COVID-19 outbreak: practical guidelines from the acute leukemia working party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2020; 56(3): 532-5.
2. Hashemian SM, Shafigh N, Afzal G, Jamaati H, Tabarsi P, Marjani M, et al. Plasmapheresis reduces cytokine and immune cell levels in COVID-9 patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Pulmonology* 2020; 27(6): 486-92.
3. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; 21(3): 335-7.
4. Roshandel E, Kazemi MH, Dehaghi BK, Bonakchi H, Parkhideh S, Mehdizadeh M, et al. The Association of HScore parameters with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Iran J Med Sci* 2020; 46(5): 322-38.
5. Cattaneo C, Pagani C, Cancelli V, Imberti L, Roccaro AM, Notarangelo LD, et al. Reduction in the rate and improvement in the prognosis of COVID-19 in haematological patients over time. *Leukemia* 2020; 35(2): 1-3.
6. Núñez-Torrón C, García-Gutiérrez V, Tenorio-Núñez MC, Moreno-Jiménez G, López-Jiménez FJ, Herrera-Puente P. Poor outcome in patients with acute leukemia on intensive chemotherapy and COVID-19. *Bone Marrow Transplant* 2020; 56(1): 267-9.
7. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ* 2020; 27(5): 1451-4.
8. de La Morena MT, Gatti RA. A history of bone marrow transplantation. *Hematol Oncol Clin* 2011; 25(1): 1-15.
9. Szabolcs P, Cavazzana-Calvo M, Fischer A, Veys P. Bone marrow transplantation for primary immunodeficiency diseases. *Pediatr Clin North Am* 2010; 57(1): 207-37.
10. Kenyon M, Babic A. The European blood and marrow transplantation textbook for nurses: Under the auspices of EBMT. 1st ed. Berlin, Germany: Springer; 2018.
11. Nierengarten MB. Poor overall survival in bone marrow transplant patients with COVID-19. *Cancer* 2021, 127(21): 3919.
12. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. 7th ed. Berlin, Germany: Springer; 2019.
13. Greco R, Ciceri F, Noviello M, Bondanza A, Vago L, Oliveira G, et al. Immune monitoring in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a survey from the EBMT-CTIWP. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53(9): 1201-5.
14. Finelli C, Parisi S. The clinical impact of COVID-19 epidemic in the hematologic setting. *Adv Biologic Reg* 2020; 77: 100742.
15. Samaha R, Kattan J. Hematopoietic stem cell transplantation dilemma during the COVID-19 era. *Futur Med* 2020; 16(22): 1569-73.
16. Withers B, Blyth E, Clancy LE, Yong A, Fraser C, Burgess J, et al. Long-term control of recurrent or refractory viral infections after allogeneic HSCT with third-party virus-specific T cells. *Blood Adv* 2017; 1(24): 2193-205.
17. Ljungman P, de La Camara R, Mikulska M, Tridello G, Aguado B, Al Zahrani M, et al. COVID-19 and stem cell transplantation; results from an EBMT and GETH multicenter prospective survey. *Leukemia* 2021; 35(10): 2885-94.
18. Danziger-Isakov L, Blumberg EA, Manuel O, Sester M. Impact of COVID-19 in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2021; 21(3): 925-37.
19. Haroon A, Alnassani M, Aljurf M, Ahmed SO, Shaheen M, Hanbli A, et al. COVID-19 post hematopoietic cell transplant, a report of 11 cases from a single center. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2020; 12(1): e2020070.
20. Mousavi SA, Rad S, Rostami T, Vaezi M, Kamranzadeh Fumani H, Babakhani D, et al. Guidance for facing dilemmas of hematopoietic stem cell transplant clinicians in the COVID-19 pandemic: An Iranian Consensus. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2020; 12(1): e2020050.
21. Sahu KK, Jindal V, Siddiqui AD, Cerny J. Facing COVID-19 in the hematopoietic cell transplant setting: A new challenge for transplantation physicians. *Blood Cells Mol Dis* 2020; 83: 102439.
22. Akbulut G, Yesildemir O. Overview of nutritional approach in hematopoietic stem cell transplantation: COVID-19 update. *World J Stem Cells* 2021; 13(10): 1530-48.
23. Sahu KK, Cerny J. Managing patients with hematological malignancies during COVID-19 pandemic. *Expert Rev Hematol* 2020; 13(8): 787-93.
24. Gavillet M, Klappert JC, Spertini O, Blum S. Acute leukemia in the time of COVID-19. *Leuk Res* 2020; 92: 106353.
25. Dholaria B, Savani BN. How do we plan hematopoietic cell transplant and cellular therapy with the looming COVID-19 threat? *Br J Haematol* 2020; 189(2): 239-40.
26. Kabak VY, Uysal SA, Duger T. Screening supportive care needs, compliance to exercise program, quality of life, and anxiety level during the COVID-19 pandemic in individuals treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 2021; 29(7): 4065-73.
27. Ljungman P, Mikulska M, de la Camara R, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S, et al. The challenge of COVID-19 and hematopoietic

- cell transplantation; EBMT recommendations for management of hematopoietic cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55(11): 2071-6.
28. van den Brink MR, Velardi E, Perales MA. Immune reconstitution following stem cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015(1): 215-9.
29. Sahu KK, Siddiqui AD. A review on recipients of hematopoietic stem cell transplantation patients with COVID-19 infection. *Therap Adv in Infect Dis* 2021; 8: 20499361211013252.
30. Lia G, Butera S, Evangelista A, Tosti L, Comba L, Cena S, et al. Long-term thymic function and reconstitution of the T cell compartment after T cell-replete haplo-identical allografting. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25(3): S331.
31. Rauofi A, Hajifathali A, Karami S, Tavakoli F, Elham R, Bonakchi H, et al. The apheresis content analysis in Allo-HSCT represents reliable influential factors on graft-versus-host disease and overall survival. *Transfus Apher Sci* 2020; 60(2): 103009.
32. Russell B, Moss C, George G, Santaolalla A, Cope A, Papa S, et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19-a systematic review of current evidence. *Ecancermedicallscience* 2020; 14: 1022.
33. Saraceni F, Scortechini I, Mancini G, Mariani M, Federici I, Gaetani M, et al. Severe COVID-19 in a patient with chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplant successfully treated with ruxolitinib. *Transplant Infect Dis* 2020; 23(1): e13401.
34. Greco R, Alexander T, Burman J, Del Papa N, de Vries-Bouwstra, Farge D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases in the time of COVID-19: EBMT guidelines and recommendations. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56(7): 1493-508.