

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Radnay Zita Brigitta

**Az autológ haemopoetikus őssejttranszplantációt követő
fertőzőeses szövődmények, a megtapadási folyamat és a
haemostatikus aktivitás vizsgálata**

DEBRECENI EGYETEM

LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2023

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Az autológ haemopoetikus őssejttranszplantációt követő
fertőzőes szövődmények, a megtapadási folyamat és a
haemostatikus aktivitás vizsgálata**

Dr. Radnay Zita Brigitta

Témavezető: Prof. Dr. Kiss Attila



DEBRECENI EGYETEM

LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2023

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke.....	4
2. Bevezetés.....	7
3. Irodalmi áttekintés.....	8
3.1. A haemopoetikus őssejttranszplantáció.....	8
3.2. Az őssejtgyűjtés folyamata.....	8
3.3. A kondicionáló kezelés.....	9
3.4. A megtapadási folyamat (engraftment).....	10
3.5. Transzplantációs Központ a Debreceni Egyetemen	11
3.6. A HSCT utáni fertőzések megelőzése.....	12
3.7. A HSCT utáni fertőzőes szövődmények	13
3.8. A mucositis	16
3.9. A veleszületett immunrendszer és a mannóz-kötő lektin.....	17
3.10. A HSCT utáni véralvadási szövődmények	19
3.11. Az endothelsejt károsodás okai.....	21
3.12. A HSCT utáni véralvadási szövődményekkel kapcsolatos laboratóriumi markerek..	22
4. Célkitűzések.....	24
5. Betegek és módszerek.....	25
5.1. Az MBL szint és az autológ HSCT utáni fertőzőes szövődmények elemzése.....	25
5.1.1. A vizsgált betegek.....	25
5.1.2. Az MBL szint meghatározásának módszere.....	26
5.2. A HSCT során végzett haemostasis vizsgálatok és a HSCT utáni szövődmények elemzése.....	27
5.2.1. A vizsgált betegek.....	27
5.2.2. Laboratóriumi módszerek, mintavételi időpontok	29
5.3. Statisztikai elemzések.....	31
6. Eredmények.....	31
6.1. A HSCT utáni fertőzések és az MBL meghatározás eredményeinek összefüggése.....	31
6.2. A HSCT során végzett haemostasis vizsgálatok és a HSCT utáni szövődményekkel kapcsolatos eredmények.....	39
6.2.1. A betegek klinikai paraméterei.....	39
6.2.2. A thrombocyta szám, VWF szint, ADAMTS13 aktivitás és CRP érték időbeli alakulása a diagnózis szerint különválasztott betegcsoportok esetén.....	40
6.2.3. A thrombocyta szám, VWF, ADAMTS13 aktivitás és CRP értékek összefüggése a csontvelő regeneráció idején mért paraméterekkel.....	43

7. Megbeszélés.....	48
7.1. A HSCT-t követő fertőzőes szövődményekkel kapcsolatos megfigyeléseink megbeszélése	48
7.2. A HSCT-hez kapcsolódó endothel károsodás és véralvadási szövődményekkel kapcsolatos megfigyeléseink megbeszélése	51
8. Új megállapítások	55
9. Összefoglalás.....	56
10. Summary	57
11. Irodalomjegyzék.....	58
12. Köszönetnyilvánítás.....	77
13. Kulcsszavak, keywords.....	78
14. Függelék, közlemények.....	79

1. Rövidítések jegyzéke

ADAMTS13	a <u>d</u> isintegrin-like and <u>m</u> etalloproteinase with <u>t</u> hrombos <u>p</u> ondin type-1 motifs 13
ANC	abszolút neutrofil szám
ATIII	antithrombin-III
CMV	cytomegalovírus
CR	komplett remisszió
CRD	szénhidrát felismerő domén
CRP	C-reaktív protein
DMSO	dimetil szulfoxid
EBMT	Európai Csontvelő Transzplantációs Bizottság
EBV	Ebstein-Barr vírus
EC	endothelsejt
Fvs	fehérvérsejtszám
FRET	fluoreszcens rezonancia energia transzfer
GCP	good clinical practice
G-CSF	granulocyta kolónia stimuláló faktor
GI	gasztrointesztinális
GVHD	graft versus host betegség
HHV	humán herpeszvírus
HL	Hodgkin lymphoma
HLA	humán leukocyta antigén
HSCT	haemopoetikus őssejttranszplantáció
HSV	herpes simplex vírus

IQR	interquartile range
IVIG	intravénás immunglobulin
JACIE	Joint Accreditation Committee ISCT-EBMT
LMWH	kis molekulásúlyú heparin
log	logaritmikusan transzformált
NHL	non-Hodgkin lymphoma
NK	natural killer
MAC	myeloablatív kondicionálás
MASP	MBL-associated serine proteases
MBL	mannóz-kötő lektin
MM	myeloma multiplex
MUD	matched unrelated donor
OS	teljes túlélés
PAI-1	plazminogén aktivátor inhibitor-1
PC	protein-C
PCP	Pneumocystis carinii pneumonia
PCT	procalcitonin
PR	parciális remisszió
PTLD	post-transzplantációs lymphoproliferatív betegség
RIC	redukált intenzitású kondicionálás
ROC	receiver operating characteristic
SD	standard deviáció
TBI	teljes test besugárzás
TBS	Tris-buffered saline

Thr	thrombocyta szám
TLR	Toll-like receptor
TM	thrombomodulin
TMA	thrombotikus mikroangiopathia
TMB	tetrametil-benzidin dihidroklorid
tPA	szöveti plazminogén aktivátor
UL-VWFM	unusually large VWF multimer
VEGF	vascular endothelial growth factor
VGPR	nagyon jó parciális remisszió
VOD	veno-okkluzív betegség
vvt	vörösvérsejtszám
VWF	von Willebrand faktor
VWF:Ag	VWF antigénszint
VWF:CB	VWF kollagénkötő aktivitás
VZV	Varicella-zoster vírus

2. Bevezetés

A haemopoetikus őssejttranszplantáció (HSCT) során kemoterápiát és bizonyos esetekben sugárterápiát követően őssejteket juttatnak a recipiens szervezetébe, és a megtapadási folyamat (engraftment) eredményeképpen az új sejtvonalak benépesítik a csontvelői mikrokörnyezetet. A HSCT elsődleges célja a malignus hematológiai betegség eradikációja¹. A HSCT-hez kapcsolódó immunszupprimált állapot a fertőzőes szövődmények nagyobb kockázatát hordozza. A mannóz-kötő lektin (mannose-binding lectin, MBL) egy akut fázis fehérje, amely a veleszületett immunválaszban játszik szerepet. A szérumban MBL szintet genetikailag meghatározott és meglehetősen stabil². Irodalmi adatok szerint, a kisebb szérumban MBL koncentráció és a súlyos fertőzések között szignifikáns összefüggés észlelhető^{3,4}. A HSCT folyamata során több tényező miatt bekövetkező endothelsérülés thrombotikus szövődmények kialakulásához vezethet⁵. A súlyos fertőzések szintén hozzájárulhatnak a prothrombotikus állapot létrejöttéhez⁶. A véralvadási szövődmények elsősorban a vérlemezkék, a keringésben lévő von Willebrand factor (VWF) és specifikus proteáza, az ADAMTS13 közötti egyensúlyi állapot felborulásának következményei. A VWF szabályozza a sérült érfelszínnél a thrombocytáknak az adhéziót, aggregációt főként a kiserekben, és a lokális reakciók további érkárosodást és vérrögképződést eredményezhetnek^{7,8}. A HSCT-hez kapcsolódó endothel károsodás, a nem megfelelően működő véralvadási rendszer és gyulladás összefüggései, komplex kölcsönhatásaik intenzív kutatások tárgya.

Munkánk során az autológ HSCT-ben részesülő betegeknél az MBL szint és a HSCT utáni immunszupprimált időszakban tapasztalt fertőzőes szövődmények kialakulása, gyakorisága, súlyossága közötti kapcsolatot elemeztük, egyéb infekcióra utaló laboratóriumi paraméterekkel összefüggésben. Autológ HSCT-ben részesülő lymphomás és myeloma multiplex betegcsoportot összehasonlítva, prospektíven elemeztük a thrombocyták számát, VWF szintet, ADAMTS13 aktivitást és a C-reaktív proteint (CRP) értékeket terápia következtében bekövetkező változását, egymással összefüggését, a két csoport közötti különbséget és a HSCT utáni 100. naponál, a csontvelő regeneráció idején a remisszió állapottal észlelhető összefüggést. A HSCT utáni cytopeniás időszak és a megtapadás során zajló komplex folyamatok, diffúz endothelium károsodás követésére alkalmas haemostasis paraméterek és szolubilis markerek változását és klinikai jelentőségét vizsgáltuk.

3. Irodalmi áttekintés

3.1. A haemopoetikus őssejttranszplantáció

A haemopoetikus őssejttranszplantáció (HSCT) potenciálisan gyógyulást eredményező kezelése lehetszamos, az életet veszélyeztető daganatos és nem malignus megbetegedésnek^{9,10}. HSCT során magától a betegtől (autológ HSCT) vagy egészséges donortól (allogén HSCT) származó haemopoetikus progenitor sejteket alkalmaznak¹⁰. Az első HSCT elvégzése 1957-ben E. Donnell Thomas nevéhez fűződik¹¹. Az ezt követő évtizedek során drámai javulás, fejlődés volt tapasztalható és napjainkban már világszerte egy év alatt több mint 50000 HSCT-t végeznek¹. A HSCT-hez a megfelelő betegek kiválasztása, a transzplantációs technológia, a megelőzésre alkalmazott és a szupportív terápiák figyelemreméltó fejlődése eredményezi a korai és hosszútávú kimenetel jelentős javulását^{12,13}. Az évente elvégzett őssejttranszplantációk száma fokozatosan emelkedik a gyors fejlődésnek köszönhetően. A fejlődés része többek között allogén HSCT esetén az idősebb betegeknek a redukált intenzitású kondicionálás (RIC) lehetősége, a HSCT sürgősségi indikációinak figyelembe vétele és fontos, hogy szélesebb körű donor regiszterek állnak rendelkezésre. Több típusú graft forrás vált elérhetővé, mellyel közel az összes betegnél akinél allogén HSCT indokolt, sikerül megfelelő donort találni¹⁰.

3.2. Az őssejtgyűjtés folyamata

A nagy dózisu és őssejtekre toxikus hatású kemoterápiás kezelést megelőzően történő őssejtgyűjtés és a kondicionálást követően az őssejtek beadása nélkülözhetetlen az optimális időben történő megtapadáshoz. A hemopoetikus őssejtek felszínén CD34 expresszió mérhető, mely alapján a sejtek szeparálhatók. Az őssejtgyűjtést korábban a csípőcsontból többszöri aspirációval végezték, de ezt követően a kevésbé fájdalmas, perifériás vérből történő őssejtgyűjtés vált elterjedtté, amely esetén a megtapadási idő is kedvezőbb¹⁴. Az őssejtek perifériás vérbe történő mobilizációja kemoterápiát követően vagy önmagában alkalmazott granulocita-kolónia stimuláló faktor (G-CSF) adásával történhet. A „szóló” G-CSF adásával kiszámíthatóbb a gyűjtés ideje, nem szükséges kórházi bentfekvés, a kemoterápia toxicitása nem adódik hozzá a korábbi kezelésekhöz. Remisszióban lévő alapbetegség esetén kivitelezhető. Amennyiben a beteg még nincsen remisszióban, kemoterápiát is adnak a G-CSF elkezdése előtt az őssejtgyűjtéshez¹⁵. Myeloma multiplex esetén cyclophosphamid adásával, lymphomáknál a betegség-specifikus salvage kezelést követően indítják a perifériás vérbe történő mobilizációt^{15,16}. Allogén HSCT esetén az egészséges donortól G-CSF adása után

perifériás vérből történik az őssejtgyűjtés. A beadásig -70 C fokon fagyasztva tárolják az őssejteket dimetil szulfoxid (DMSO) hozzáadásával. A HSCT-hez szükséges minimális mennyiségű CD34+ őssejtszám 2×10^6 sejt/kg, de a kedvezőbb megtapadási időkhöz $4-6 \times 10^6$ sejt/kg mennyiségre kell törekedni^{15,17}. Az őssejtgyűjtést optimális esetben ≥ 20 CD34+ sejt/ μ l esetén kezdik el. Elégtelen mobilizáció, <10 CD34+ sejt/ μ l esetében (bizonyos esetekben $10-15$ CD34+ sejt/ μ l esetén is), a G-CSF mellett plerixafor adására is szükség van a gyűjtéshez¹⁷. A plerixafor CXCR4 receptor antagonistája. A CXCR4 receptor és a ligandja, a CXCL12 közötti kapcsolat nélkülözhetetlen a hemopoetikus őssejtek csontvelőben maradásához, visszatartásához, és a plerixafor általi receptor gátlás eredményeképpen az őssejtek gyorsan mobilizálódnak a csontvelőből¹⁸. Plerixafor hozzáadásával már az első apheresis során több őssejt gyűjthető, kevesebb apheresisre van szükség a megfelelő sejtmennyiség eléréséhez. Az elégtelen mobilizáció rizikótényezői a 60 év feletti életkor, az alapbetegség előrehaladott stádiuma, a korábban alkalmazott többvonalbeli kezelés, kis CD34+ sejtszám és vérlemezkeszám az apheresis elkezdése előtt¹⁷.

3.3. A kondicionáló kezelés

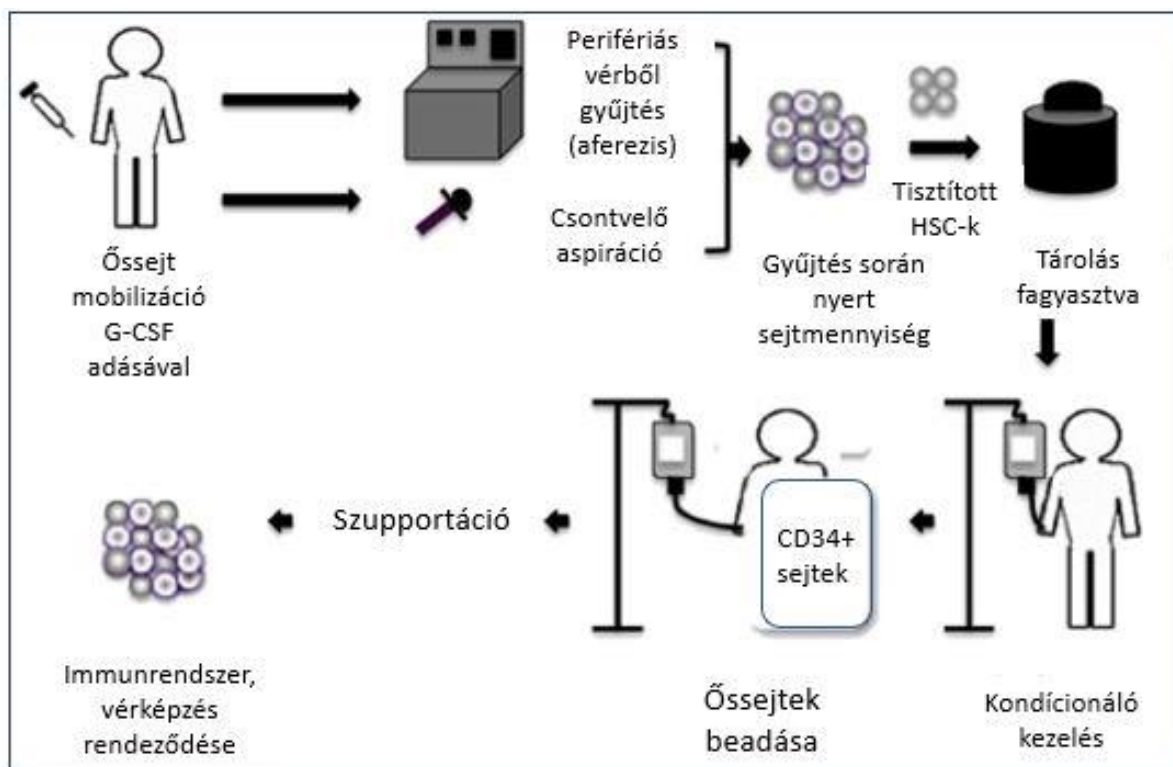
A HSCT folyamata során a betegek kondicionáló kezelést kapnak az őssejt graft beadását megelőzően. A kondicionálás célja hematológiai malignus betegség esetén a kóros sejtek eradikációja, a megfelelő immunszuppresszió biztosítása a megtapadáshoz és a rejekció illetve GVHD kivédéséhez, a csontvelőben fészkek (niche-k) kialakítása az új őssejtek számára⁹. A kondicionálás során alkalmazott szerek között szerepelnek myelo-depléciót okozók, melynek célpontjai a recipiens őssejtjei, és lympho-depléciót kiváltó szerek, melyek targetjei pedig a recipiens lymphoid sejtjei⁹. A kondicionálási protokollt a diagnózisnak, a betegség státuszának, a HSCT típusának, az őssejt donornak és a beteg állapotának, társbetegségeinek és korának megfelelően választják meg. A különböző kondicionáló kezelési protokollok nemcsak az alkalmazott szerekben, hanem az ütemezésben és adagokban is eltérőek⁹. Lymphoma esetén leggyakrabban a BEAM protokollt alkalmazzák, mely során használt szerek a BCNU, etopozid, Ara-C és melphalan⁹. Follikuláris lymphomás betegnél a kondicionálás részeként a korábbi években radioaktív izotóppal jelzett anti-CD20 monoklonális antitestet, itrium-90-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) szert is használtak, de alkalmazása visszaszorult, nem javította a teljes túlélést (OS)¹⁹. Myeloma multiplex esetén nagy dózisú melphalan kapnak a betegek kondicionáló kezelésként. A kondicionálás része lehet ritkább esetben a teljes test besugárzás (TBI) is⁹. Az allogén HSCT esetén a myeloablatív kondicionálást (MAC) vagy redukált intenzitású kondicionálást (RIC) végzik, betegtől függő

paraméterek és diagnózis, terápiás cél alapján, de ezeknek a protokolloknak a leírására jelenlegi munkánkban nem törekedtünk, mivel a vizsgálatunkban résztvevő betegek autológ HSCT-ben részesültek.

3.4. A megtapadási folyamat (engraftment)

A kondicionáló kezelést követően a megfelelő mennyiségű CD34+ őssejt infúziója kiemelkedően fontos a vérképzőrendszer optimális időben történő helyreállításához, a sejtvonalak megtapadási folyamatához, autológ és allogén HSCT esetén is. A HSCT során az egészséges őssejtek megtapadnak a csontvelői niche-kben, ott osztódnak és termelődnek a haemopoetikus sejtek. A folyamat sikerességének korai és releváns jelzője a fehérvérsejtek és thrombocyta számának növekedése. Stabil és hosszan tartó megtapadás elérése a legfőbb cél a HSCT folyamata során, a vérképzési rendszer működésének megfelelő alakulásához, az immunrendszer funkciójának helyreállításához. Az Európai Csontvelő Transzplantációs Bizottság (EBMT) meghatározása alapján a leukocita engraftmentet jelenti a harmadik nap a három egymást követő napból, amikor 0,5 G/l értéknél nagyobb abszolút neutrophil szám (absolute neutrophil count, ANC) mérhető. A thrombocita megtapadás ideje a 20 G/l értéket meghaladó thrombocita (Thr) számmal járó három egymást követő napból a harmadik nap^{20,21,22}. A vizsgálatunkban szereplő betegek esetén a Klinikánkon alkalmazott kritériumoknak megfelelően a neutrophil megtapadás idejének tekintettük azt a napot, amikor az ANC 0,5 G/l értéknél nagyobb, illetve thrombocita megtapadás esetén a napot, amikor a Thr 20 G/l, és ezt megelőzően két napon keresztül thrombocita transzfúzió nem volt szükséges vagy három egymást követő napon keresztül a Thr >20 G/l volt.

Az autológ HSCT folyamatának egymást követő lépései, az őssejtgyűjtés, a kondicionáló kezelés, az őssejtek beadása és a megtapadás folyamata, az immunrendszer rendeződése az *1. ábrán* szerepel.



1. ábra: Az autológ HSCT folyamatának lépései²³

G-CSF: granulocytá kolónia stimuláló faktor, HSC: haemopoetikus őssejt

3.5. Transzplantációs Központ a Debreceni Egyetemen

Debrecenben Magyarország 5. Haemopoetikus Össejt Transzplantációs Központja 2003 szeptemberében kezdte megműködését, az EBMT 648-as alközpontjaként. A plazmaferezishez 1997-ben szerezték be az első apheresis készüléket (Fresenius AS 104). 2002-ben a Debreceni Egyetemen a Sejterápia központban a good clinical practice (GCP) igényeinek megfelelő referencialaboratórium alakult, a klinikánkon pedig létrehozták az első autológtranszplantációs kórtermet. 2003 augusztusától történtek az első sikeres őssejtgyűjtések és 2003. szeptember 16-án került sor Debrecenben az első autológ HSCT elvégzésére. Főként myeloma multiplex (MM) és nagy számban lymphomás (non-Hodgkin lymphoma, NHL és Hodgkin lymphoma, HL) betegek esetén végeztünk autológ HSCT-t az évek során egyre növekvő számban. A betegeknek az indukciós kezelése, a HSCT-ig eljuttatása, a transzplantáció során a megfelelő terápia és szupportáció, valamint a HSCT utáni további követése nagyon átgondolt, jól szervezett, alapos terápiás és diagnosztikus döntéseket tesz szükségessé, melyhez elengedhetetlen a hematológus, transzplantációs és infektológus szakorvosok csapatmunkája²⁴. Transzplantációra alkalmas kórtermeink száma bővült, allogén HSCT végzésére megfelelő kórtermek is kialakításra kerültek. Nagyon sok előkészületet, megfelelő infrastruktúra kialakítását követően 2016-ban az allogén HSCT elvégzését is elkezdjük transzplantációs központunkban. Kezdetben humán

leukocytá antigén (HLA) -identikus testvérdonoros allogén HSCT-t végeztünk, majd a következő években egyre több matched unrelated donor (MUD) és haploidentikus allogén HSCT-vel kapcsolatos tapasztalatot is szereztünk. Magyarországon elsőként JACIE akkreditációt is szerzett központunk.

3.6. A HSCT utáni fertőzések megelőzése

A kórtermeknél protektív izoláció megvalósítása szükséges: óránként >12 alkalommal történő levegő átforgatás, nagy hatékonyságú részecskeszűrő (HEPA szűrő), irányított légáramlás (a szoba egyik oldalán a levegő beáramlása, az ellenkező oldalon a levegő kiáramlása történik), pozitív légnyomás különbség a kórterem és a folyosó között, szorosan lezárt kórtermek, folytonos nyomás monitorozás, a nyomáskülönbség folyamatos fenntartásához önzáródó ajtók alkalmazása. A transzplantációs részlegeken az izolációs és sterilitási protokollok szigorú betartása kiemelkedő jelentőségű. A higiénés kézfertőtlenítés és személyi védőfelszerelés használata (kesztyű, sebészi maszk, köpeny), a kórterembe belépés előtti zsilipelés fontos. Az invazív eszközök, centrális véna kanülök fertőzésének megelőzése is alapvető fontosságú. Szűrt és irradiált vérkészítmények adása indokolt. Klórhexidines fürdő ajánlott a fertőtlenítő tisztálkodáshoz. Neutropeniás étrend szükséges, nem szabad nyers és földdel érintkező zöldségeket és gyümölcsöket fogyasztani, csak UHT hőkezelt tej fogyasztható, a húsféléket alaposan átsütve kell elkészíteni²⁵.

Az autológ HSCT esetén a HSCT-t követően G-CSF alkalmazása ajánlott a neutropenia időtartamának csökkentéséhez²⁶. Antibakteriális, antivirális és antifungális profilaxisban részesülnek a betegek a HSCT folyamata során. Az antibiotikum profilaxisra korábban elterjedten fluorokinolonokat alkalmaztak, a helyi protokolloknak és antibiotikum rezisztencia adatoknak megfelelő profilaxis alkalmazása ajánlott. Ha az antimikrobiális terápiának toxikus hatásai is vannak, akkor a profilaxis helyett a pre-emptív terápiát is alkalmazhatjuk (pl. cytomegalovírus esetén rendszeres PCR vizsgálat a fertőzés korai felismerésére)²⁷. A *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) profilaxisához trimethoprim-sulphamethoxazol adása indokolt az immunszupprimált állapotban²⁸. Az intravénás immunglobulin (IVIG) rutinszerű alkalmazására nincsen ajánlás, nem mutatott jelentős hozzájárulást a túlélési eredmények javításához, az infekciók vagy egyéb szövődmények megelőzéséhez. Allogén HSCT-ben részesülő betegek esetén, amennyiben visszatérő fertőzések vagy súlyos infekció észlelhető, az IgG szint ellenőrzése indokolt, és 3-5 g/L (intézményenként eltérő) küszöbérték alatt IVIG alkalmazása javasolt, de a mennyiségre és gyakoriságra egyértelmű ajánlás nincsen²⁵.

Az immunrendszer helyreállítását követően, főként allogén HSCT esetén a védőoltások beadása és ismétlése fontos a védettség kialakulásához, mivel a recipiens a korábbi immunizációknak köszönhető, különféle patogének elleni védettségét a kondicionálás és HSCT-t követően elveszíti²⁹. Az immunrendszer helyreállítását követően, az mRNS alapú COVID-19 vakcinák alkalmazása ajánlott, valamint az immunszuppresszív terápiában részesülő betegeknél, akiknél nem várható megfelelő immunválasz a vakcina hatására, a tixagevimab-cilgavimab injekció adható a súlyos lefolyású fertőzés megelőzéséhez³⁰.

3.7. A HSCT utáni fertőzőes szövődmények

A fertőzések kockázata több tényező kölcsönhatásától függ: a kórokozó virulenciájától és az expozíció mértékétől, a beteg specifikus immunreakciójától és immunrendszerének működésétől, az immunszuppresszió mértékétől, valamint a szöveti és szervkárosodás fokától, invazív eszközök jelenlététől. A fertőzések kockázata mérséklődik a vérképző rendszer újjászerveződését, főként a veleszületett és szerzett sejtes immunválasz helyreállítását követően. Fertőzések fokozott kockázatával jár az idősebb életkor, több komorbiditás, a hematológiai alapbetegség miatti több ciklusból álló, nagyobb toxicitású kezelés, korábbi HSCT, korábbi fertőzések és ellenanyagok és a vas túlterhelés. A HSCT-hez kapcsolódó tényezők közül a fertőzések nagyobb kockázatát okozhatja a myeloablatív kondicionálás, allogén HSCT esetén a HLA eltérések (mismatch) mértéke és a haploidentikus transzplantáció, a T-sejt deplécio és az immunszuppresszív terápia. Immungenetikai tényezők és a hosszabb és nagyobb mértékű neutropenia szintén a fertőzések kialakulásának rizikóját emeli. A neutropenia hossza az alapbetegség, a korábban alkalmazott kezelések, az őssejt forrása és mennyisége, a kondicionáló kezelés és a graft minőségének függvénye. A bélflóra mikrobiomdiverzitásának csökkenése is a fertőzések valószínűségét növelő tényező. Allogén HSCT esetén az akut és krónikus GVHD, graft elégtelenség és immunmodulációt okozó vírusok (pl. CMV) is fertőzések fokozott esélyéhez vezethetnek^{31,32}.

A HSCT utáni időszakot a jellemzően előforduló fertőzések alapján három részre érdemes felosztani: a megtapadás előtti (pre-engraftment) időszak a HSCT és a neutrophil sejtvonal helyreállása közötti 20-30 napban, a korai post-engraftment (az engraftment és a 100. nap között) és a késői post-engraftment időszak (a 100. nap után). Allogén HSCT esetén mindhárom időszakban, autológ HSCT-nél az első két periódusban jellemző a fertőzések nagyobb száma. A fertőzőes szövődmények nagyobb kockázata nemcsak a neutropeniás időszakra jellemző, hanem az autológ HSCT esetén 6-12 hónapon keresztül, allogén HSCT-nél 12-24 hónapig, a B- és T-sejtes immunválasz helyreállásáig³¹.

A pre-engraftment időszakban a bőr és a nyálkahártya rétegek károsodása, a neutropenia és a fagocitáló képesség csökkenése a fertőzések kialakulása szempontjából fontos rizikótényezők³¹. A neutropeniás láz hátterében infekciót okozó góc csak az esetek 20-30%-ában igazolható. Gyakran a láz az egyetlen tünet. Neutropeniás láz esetén vett hemokulturákban 10-25%-nál észlelhető bakteriémia, aerob Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok főként³³. Pneumonia és gasztrointesztinális traktust érintő fertőzés (neutropeniás enterocolitis) is kialakulhat. A tüdőben lévő infiltrátumok lehetnek noduláris elhelyezkedésűek vagy diffúzak, és az engraftment szindrómaként említett, citokinek által vezérelt gyulladásos folyamatok is okozhatják³⁴. A neutropeniás időszakban alkalmazott antibiotikum profilaxis csökkenti a súlyosabb infekciós szövődmények előfordulását. A hosszan fennálló láz hátterében az adott antibiotikumra rezisztens baktérium, gombafertőzés vagy a szövetkárosodás miatti gyulladásos reakció állhat. A centrális véna kanülökhöz társuló fertőzések esetén a kanülből vett vérből, illetve a kanül bemeneti nyílásánál a bőrről vett minták szükségesek, Staphylococcus előfordulhat, de gyakran nem igazolódik kórokozó. A véráram fertőzések a centrális véna kanülökhöz vagy nyálkahártya sérülésekhez kapcsolódva alakulhatnak ki, Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok és Candida fertőzés is előfordulhat^{31,33}.

A Gram-pozitív coccusok felelősek a HSCT utáni véráram fertőzések többségéért. A leggyakoribb Gram-pozitív kórokozók a koaguláz-negatív Staphylococcus, Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus (methicillin rezisztens, MRSA), Enterococcus és Staphylococcus epidermidis^{35,36}. A fluorokinolon profilaxis csökkentette a Gram-negatív fertőzések arányát, de kisebb hatékonysága van a Gram-pozitív kórokozók ellen. A rezisztens Gram-negatív bakteriémia előfordulása növekszik az intravaszkuláris eszközök széleskörű alkalmazásával és a fluorokinolon profilaxis elterjedt alkalmazásának eredményeként^{37,38,39}. A Pneumocystis carinii pneumonia (PCP) előfordulása csökkent a trimethoprim-sulphamethoxazol profilaxisnak köszönhetően²⁸. A PCP diffúz pulmonális infiltrátumot, intersticiális pneumonitist hozhat létre, mely súlyos hypoxiához vezethet, magas lázzal, száraz köhögéssel jár. A PCP kialakulásának kockázati tényezői a hosszú időn keresztül alkalmazott immunszuppresszív terápia, szteroidok adása, krónikus GVHD, rituximab korábbi alkalmazása, csökkent T-lymphocyta szám és a relapszus⁴⁰.

A korai post-engraftment időszakban a fertőzések rizikófaktora a továbbra is fennálló mucositis, nyálkahártya barrier károsodások, neutropenia és allogén HSCT esetén az akut GVHD és az immunszuppresszív terápia⁴¹. A vírusfertőzések előfordulása a HSCT utáni 31-100. nap közötti időszakban jellemző, a leggyakoribb a cytomegalovírus (CMV) pneumonia és gasztrointesztinális érintettség. A CMV diffúz pulmonális infiltrátumot okozhat. A CMV

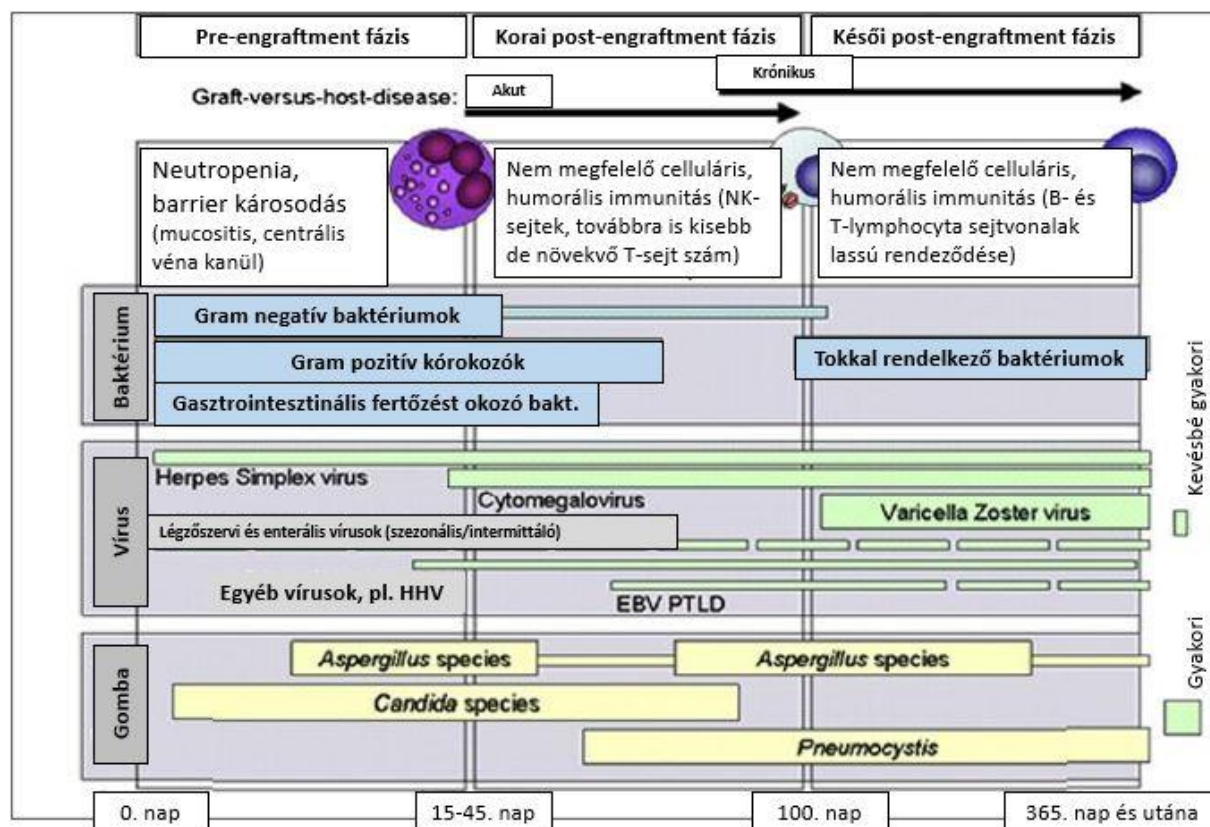
szeropozitív, allogén HSCT-ben részesülő betegek esetén, profilaxis alkalmazása nélkül, a CMV reaktiváció 70-80%-os valószínűséggel előfordul, és egyharmad részüknél CMV pneumonitist okoz. A reaktiváció rizikótényezője a GVHD és immunszuppresszív terápia, korábbi CMV virémia. Elengedhetetlen a CMV profilaxis vagy a preemptív terápiához a rendszeres szerológia, PCR vizsgálat, és CMV fertőzés esetén az azonnali kezelés és a terápia hatásának követésére a kópiaszám figyelése^{27,42}. A legáltalánosabban előforduló korai vírusfertőzés a herpes simplex vírus (HSV), gingivostomatitist okoz^{43,44,45}. A HSV reaktivációja az orális mucositis kialakulásában és rosszabbodásában is közrejátszhat³¹. A gyakori légúti vírusok felső- és alsó légúti tüneteket is okozhatnak. Az adenovírus fertőzés reaktivációja sok esetben fordul elő, de ritkán okoz súlyos megbetegedést. Felső légúti fertőzés, súlyos pneumonitis, hasmenés, haemorrhagiás colitis, nephritis és haemorrhagiás cystitis fordulhat elő⁴⁶. Az EBV reaktiváció és a csökkent T-lymphocyták szám szerepet játszik a post-transzplantációs lymphoproliferatív betegség kialakulásában, melynek tünetei a láz, nyirokcsomó megnagyobbodás, extranodális lymphoma proliferáció különböző szervekben (májban, tüdőben, csontvelőben, központi idegrendszerben)⁴⁷. Allogén HSCT esetén a korai post-engraftment időszakban fordulhat elő a BK polyomavírus által okozott haemorrhagiás cystitis. A BK vírus tartósan károsítja a vese tubuláris epithelialis sejteit és az urothel sejteket. Kialakulásában a myeloablatív kondicionálásnak, haploidentikus HSCT-nek, post-transzplantációs cyclophosphamid kezelésnek van szerepe⁴⁸.

A HSCT-t követő gombafertőzések előfordulását a fluconazol profilaxis csökkentette. A két leggyakoribb és klinikailag releváns kórokozó a Candida és Aspergillus. Az invazív gombafertőzések (IFI) a malignus hematológiai betegségek kezelését követően, különösen az allogén HSCT-t követően a leginkább életet veszélyeztető szövődmények közé tartoznak^{49,50,51,52,53}. Ritkábban előforduló, potenciálisan az életet veszélyeztető gombafertőzéseket okozhat a mucormycosis és Fusarium valamint egyéb opportunisták⁵⁴. A fertőzőes eredetű hasmenés gyakoribb kórokozói a Clostridium difficile, CMV, adenovírus és enterális vírusok (pl. rotavírus). Amennyiben mikrobiológiai vizsgálat kórokozót nem igazolt, és a hasmenés egyéb okai is kizárásra kerültek, metronidazol kezelés hatékony lehet. Az enterális fertőzésekre hajlamosító tényező a lymphopenia⁵⁵.

A késői post-engraftment időszakban főként allogén HSCT-t követően lehet különböző fertőzések előfordulására számítani, kockázatát fokozza a myeloablatív kondicionálás, a CMV szeronegatív donor és szeropozitív recipiens, a súlyos fokú krónikus GVHD és az immunrendszer késői helyreállása. Sinusitis, felső légúti fertőzések, pneumonia és meningitis háttérében sokkal rendelkező baktériumok állhatnak, bakteriémiát okozhatnak ezeken kívül

Staphylococcus és Gram-negatív baktériumok is⁵⁶. A baktériumfertőzés mellett CMV, Pneumocystis carinii és Aspergillus is előfordulhat. Varicella-zoster vírus (VZV) reaktiváció szintén a késői időszakban jellemző.

Az allogén HSCT-t követő időszakokban a jellemzően előforduló baktérium, vírus- és gombafertőzések az 2. ábrán összefoglalva szerepelnek.



2. ábra: Az allogén HSCT-ben részesülő betegek esetén a transzplantáció utáni fázisokban a gyakrabban előforduló opportunisták összefoglalása²⁵

NK-sejt: natural killer sejt, HHV: humán herpesvírus, EBV PTLD: Epstein-Barr vírus, post-transzplantációs lymphoproliferatív betegség

3.8. A mucositis

Az orális mucositis gyakori toxikus mellékhatás a nagy dózisú kemoterápiában és HSCT-ben részesülő betegek esetén⁵⁷. A kondicionáló kezelés a gyomor-bél rendszer nyálkahártya gyulladását és károsodását okozza. A myeloablatív kondicionálásban részesülő betegek kb. kétharmada esetén súlyos fokú mucositis alakul ki⁵⁸. A kezelés részeként alkalmazott melphalan III-IV. grádusú orális mucosist okozhat. A nagy dózisú kemoterápia megváltoztatja a kiserek strukturális integritását és a mucosa vérrellátása szabálytalanná, egyenetlenné válik a submucosában lévő kapillárisok perfúziójának csökkenésével⁵⁹. A mucositis patofiziológiája komplex, direkt szövetkárosodással, reaktív oxigénradikálok és

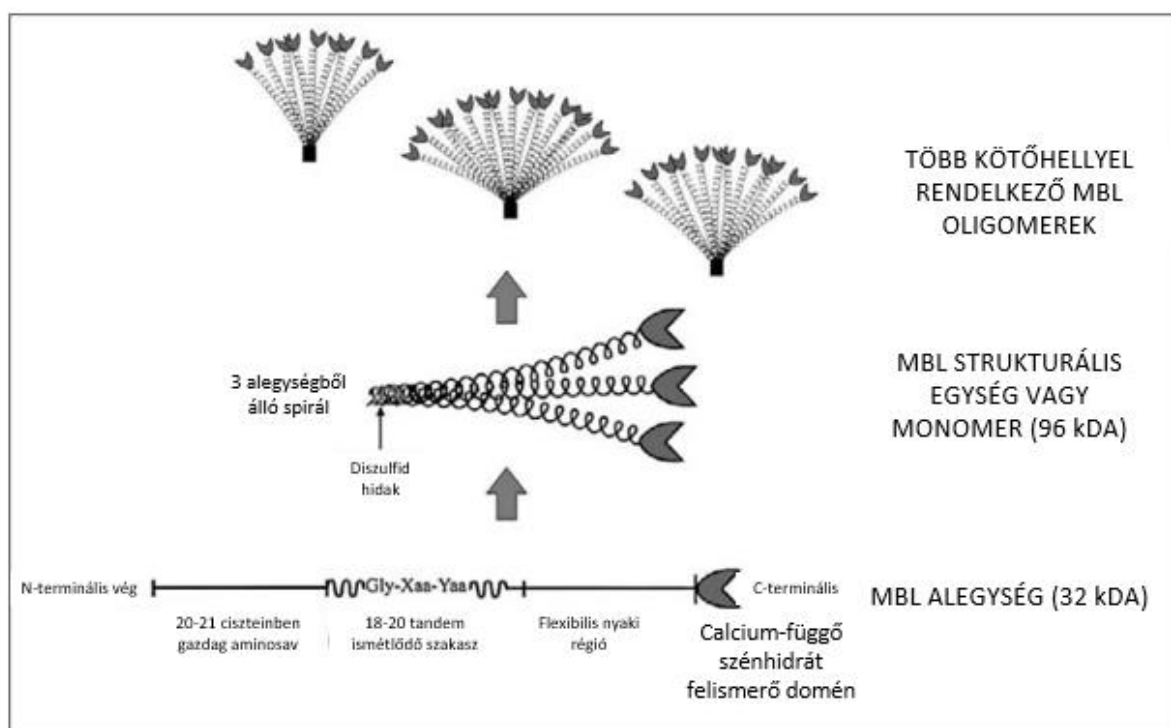
gyulladásban résztvevő citokinek képződésével, a mikrobiom megváltozásával jár⁶⁰. Az orális mucositis időbeli alakulására jellemző a HSCT utáni 6. és 12. nap közötti csúcspont, és a következő 7-14 napban a lassú fokozatos javulás⁶¹. Egy tanulmány szerint, autológ HSCT-ben részesülő lymphomás és MM betegek esetén, súlyos fokú orális mucositis a betegek 45%-ánál alakult ki, a kondicionáló kezelés kezdetéhez képest 12-15 nap múlva, 5,3-5,5 napos átlagos időtartamig, a beteg általános állapotától és a kezelés dózisével függően⁶². A tünetek csökkentésére lokális kezeléseket, helyi krioterápiát, fotobiomodulációt, palifermint alkalmaznak és súlyosabb esetekben fájdalomcsillapító kezelés is szükségessé válhat⁶¹. A mucositis miatti nagyfokú fájdalom a megfelelő mennyiségű folyadék- és kalóriabevitelt gátolja. Az orális mucositis nyelési nehezítettséget, fájdalmat, arcduzzanatot, a gasztrointesztinális rendszert érintő mucositis hányingert, hányást, hasmenést és hasi fájdalmat okozhat. A súlyos fokú mucositis a kezelés kimenetelét ronthatja a fertőzések kockázatának növelése által, az enterális vagy parenterális táplálás szükségessé tételével és a kórházi tartózkodás meghosszabításával⁵⁷.

3.9. A veleszületett immunrendszer és a mannóz-kötő lektin

A veleszületett immunválasz a fertőzésekkel szembeni azonnali védekezést jelent és aktiválja a szerzett specifikus immunválaszt⁶³. A veleszületett (innate) immunrendszer jelenti a fertőzésekkel szembeni elsődleges védelmet a szerzett immunválasz éretlen vagy csökkent működése esetén⁶⁴. A mannóz-kötő lektin (mannose-binding lectin, MBL) az innate immunitásban központi szereppel rendelkező C-típusú szérumban lektin. Az MBL a májban termelődik és akut fázis fehérjeként funkcionál^{2,65}. Akut fázis reakció esetén az MBL szint növekedése lassú (az indukáló esemény után 1-2 héttel) és mérsékelt (legfeljebb háromszoros emelkedés)^{2,63}.

Az MBL opszonizáló aktivitása elsőként 1968-ban immundeficienciához társulónan került leírásra⁶⁶. Az MBL a plazmában szerin proteázokkal (MBL-associated serine proteases, MASPs) komplexet alkot, a MASP-2 a C4 komplement faktor aktivációjához szükséges enzim⁶⁷. Az MBL alegységei egy N-terminális keresztkötő régióból, egy kollagén-szerű doménből, és egy C-terminális szénhidrát-felismerő doménből (CRD) állnak. Az oligomer konfigurációnak köszönhetően több CRD észlelhető^{68,69}. Az MBL szerkezeti felépítését a 3. ábrán mutatjuk be. Az MBL a kórokozók felszíni szénhidrát mintázatához kötődve, direkt módon valamint a lektin komplement útvonal aktivációján keresztül közvetít az opszonofagocitózis folyamatához^{70,71}. Az MBL tud kötődni a *Staphylococcus aureus* és a β -hemolizáló *Streptococcus A* csoport tagjaihoz, de több baktériumtípus esetén csak egy részük (*E. coli*,

Klebsiella, Haemophilus influenzae) mutatott szignifikáns kötődést, a tokkal rendelkező kórokozók pedig gátolják az MBL kötődést. Az MBL lehetővé teszi az opszonizációt az invazív gombafertőzések legfőbb kórokozói, az Aspergillus fumigatus, Candida albicans és Criptococcus neoformans esetén is^{71,72,73}. Az MBL részt vesz az apoptotikus és nekrotikus sejtek és az oxidatív stressz hatásnak kitett endothelium sejtek felismerésében. A malignus betegségek gyakran megváltozott sejtfelszíni glikozilációs mintázattal járnak, így az MBL felismerheti a kóros sejteket^{74,75,76}. Az MBL reaktív szénhidrát epitópok néhány daganatos sejtvonal felszínén is előfordulnak, így a malignus hematológiai betegségben szenvedőknél is lehetséges az MBL deficiencia nagyobb kimutathatósága a sejtfelszínhez kötődés miatt^{76,77}.



3. ábra: A mannóz-kötő lektin (MBL) szerkezeti felépítése, alegységei, a működőképes MBL oligomerek kialakulása⁶⁴

A kisebb MBL szérumszint oka a kisebb aktuális MBL koncentráció vagy a funkcionális aktivitás csökkent szintje lehet. Ha a MBL/MASP komplex aktivitásának, tehát az MBL útvonal aktivitásának megbecsülése a cél, akkor a felszínhez kötődő C4b mennyiségének meghatározásához anti-C4 antitestre van szükség. Ennek az assay-nek az eredménye korrelál az MBL mint antigénnel végzett assay eredményével, kivéve MASP-2 deficiencia esetén^{78,79,80}. A szérum MBL koncentráció 5 és 5000 ng/ml közötti, a génben és promoter régiójában lévő

genetikai mutációk következtében^{81,82}. Az általános populáció több mint 10%-a MBL deficiens. Az MBL-deficiens emberek többsége egészséges, fertőzések iránti nagyobb fogékonyság nélkül, de az immunrendszer további károsodása esetén fokozódhat a fertőzések kockázata^{63,83,84}. Szoros összefüggés van az MBL koncentráció és a genotípus között. Az azonos genotípusú egyének között az MBL szintben 10-szeres különbségek lehetnek. Az MBL2 genotípustól függ az MBL koncentráció növekedésének kapacitása lázas neutropenia ideje alatt^{4,85,86,87}. A normál MBL haplotípus akut fázis reakció során növekvő MBL koncentrációval jár, míg az 1-es exonban lévő mutációval rendelkező betegek többsége nem képes működő MBL szintézisére és akut fázis reakció során sem emelkedik a szérumban MBL szint^{87,88,89}. A monomer variánsoknak kisebb komplement kötő képessége van és nagyobb a turnover. A nem megfelelő polimerizáció kisebb MBL szintet és károsodott MBL funkciót okoz^{90,91}.

A nem megfelelő MBL funkció fertőzésekkel szembeni nagyobb fogékonysághoz vezethet^{3,4,92}. A kisebb MBL szint a myelosuppresszív kemoterápiában részesülő betegek esetén fertőzések kialakulásához rizikótényezőnek számít^{77,93}. A mikrobiológiailag bizonyított szisztémás és disszeminált fertőzések gyakoribbak azoknál a nagy dózisos kemoterápiában és autológ HSCT-ben részesülő betegeknél, akik MBL deficiens⁹⁴. A neutropenia időtartama és mélysége befolyásolja a fertőzések gyakoriságát és súlyosságát⁹⁵. Az MBL deficiens betegek esetén hosszabb ideig tarthat a lázas neutropenia⁸⁸. A neutropenia ideje alatt az MBL effektor funkciója súlyosan veszélyeztetett, mivel az MBL-indukált komplement aktivációt követően neutrophilok lennének szükségesek a fokozott fagocitózishoz⁹⁶. Néhány tanulmány szerint nem volt megfigyelhető az MBL deficiencia és láz előfordulása, lázas időszakok időtartama között összefüggés^{97,98,99}. Kilpatrick és munkatársai⁹⁹ nem találtak kapcsolatot az MBL szint és a kemoterápiához kapcsolódó fertőzések között. Rocha és kollégái¹⁰⁰ közleménye alapján nem észlelhető összefüggés az MBL2 gén mutációi és a HSCT utáni első fertőzés előfordulása között.

3.10. A HSCT utáni véralvadási szövődmények

Az autológ HSCT korai thrombotikus szövődmények kialakulásával járhat, mely a HSCT során bekövetkező endothelsejt (EC) aktivációval és sérüléssel függ össze⁵. Az endothelsejt aktiváció fontos szereppel bír a HSCT utáni véralvadási komplikációk, mint a májban lévő sinusoidokban kialakuló veno-okkluzív betegség (VOD), a mikroangiopathiás hemolízis és a thrombotikus mikroangiopathia (TMA) létrejöttében, amely a kis erekben keletkező, thrombocytában gazdag thrombusok révén egy potenciálisan életet veszélyeztető állapotot okoz^{101,102}.

A VOD egy fájdalmas májmegnagyobbodással, sárgasággal, ascitessel, folyadék felszaporodással és testtömeg gyarapodással járó klinikai szindróma. Többnyire a HSCT utáni +35. nap előtt következik be¹⁰³. A VOD patofiziológiája több tényezős, véralvadási, immunológiai, cytotoxikus és gyulladásos történéseket foglal magában¹⁰⁴. A VOD oka a sinusoidok endothelsejtjeinek és a májsejteknek az elsődleges, és a májacinusok hármasszónájában lévő centrális venulák következményes károsodása. A citokróm P450 és a glutathion-S-transzferáz enzimeken keresztül valósul meg a nagy dózisú alkiláló szerek és egyéb kemoterápiás szerek méregtelenítése a májban. A legkorábban észlelhető változás a venulákban és sinusoidokban történő fibrin felhalmozódás¹⁰⁵. A terminális májvenulák és sinusoidok koncentrikus szűkülése a szubendotheliális zóna oedema, fibrilláris szövet és fragmentált vörösvérsejtek által okozott kiszélesedésének következménye¹⁰⁶. A thrombus kialakulása a májvenulákban hyperbilirubinaemiához, hepatomegaliához és asciteshez vezet¹⁰³. A citokinek és a VWF felszabadulása stimulálja a vérlemezkék adhézióját és aggregációját¹⁰⁶. A VOD esetén gyakori a vérlemezke koncentrációmra refrakter thrombocytopenia, a lépben történő felhalmozódás és az endothelsejt károsodás miatti fokozott thrombocytá felhasználódás következtében¹⁰⁷. Súlyos esetben a folyamat portális hipertensiohoz, hepato-renalis szindrómához és többszervi elégtelenséghez vezethet¹⁰⁸.

A VOD kockázati tényezői a korábban fennálló májkárosodás, korábban már történt HSCT, a kondicionáló kezelés és citotoxikus terápia (nagy intenzitású kondicionálás idegen donoros HSCT esetén, cyclophosphamid, per os busulphan, dacarbazine, Mylotarg), TBI egyszeri nagy dózisa, korábban alkalmazott sugárterápia a hasi régióra főként, a HSCT típusa (allogén esetén nagyobb a VOD kockázata), hepato-nephrotoxikus szerek (vancomycin, acyclovir, amphotericin) a kondicionálás alatt, egyéb gyógyszerek HSCT során alkalmazva (norethisterone, kombinálva a cyclosporin és methotrexat GVHD prophylaxis céljából, ketoconazol, azathioprine), és genetikai tényezők (glutathion, TNF- α). A TNF- α szerepe a thrombomodulin, protein S down-regulációja, valamint a celluláris adhéziós molekulák up-regulációja lehet. A gyógyszerek maguk is lehetnek hepatotoxikusak, de jelzői is a májat érintő gyulladásos folyamat fennállásának^{109,110}.

A hepatikus VOD profilaxisa szükséges a kondicionáló kezelés kezdetétől a HSCT korai időszakán keresztül a neutrophil megtapadásig vagy a HSCT után 1-3 hónapig¹¹¹. Kis molekulásúlyú heparin (LMWH) vagy kis dózisú heparin antikoagulálás, és profilaktikus urzodezoxikólsav alkalmazás jótékony hatású¹⁰⁵. A VOD kezelésében egy oligonucleotid, a defibrotid olyan szer, amely modulálja az endothelsejt sérülést a vérzéses szövödmények kockázatának növelése nélkül, oly módon, hogy a citotoxikus terápia tumorellenes hatását nem

ellensúlyozza¹¹². A defibrotid fokozza a prosztaciklin, proszttaglandin E2, thrombomodulin (TM) és szöveti plazminogén aktivátor (tPA) felszabadulását az endothelből és mérsékli a thrombin generációt, szöveti faktor expressziót, plazminogén aktivátor inhibitor-1 (PAI-1) felszabadulást és endothelin aktivitást¹⁰⁸.

A HSCT-hez kapcsolódó TMA incidenciája változó, 0,5% és 70% közötti¹¹³. A TMA a HSCT utáni első 100 napban alakulhat ki, autológ HSCT-t követően kisebb gyakoriságú (legfeljebb 2,6%) mint allogén HSCT esetén (közel 10%)^{6,112}. Magas a mortalitás (60-90% közöttire becsülhető), és a kezelésre szerény lehetőségek vannak¹¹³. A TMA kockázati tényezői közül jelentős az allogén HSCT után GVHD megelőzésére alkalmazott cyclosporin, a sugárterápiát is tartalmazó kondicionáló kezelés és maga a GVHD kialakulása is^{114,115}. A CMV fertőzés, idegen donoros HSCT és az intenzív GVHD prophylaxis TMA nagyobb rizikójával jár¹¹⁶. Ezek a tényezők mikrovaskularis endothelsejt sérülések és apoptosis, leukocytá adhézió, thrombocyták és koagulációs faktorok aktivációjában és thrombus kialakulásához vezető folyamatok beindításában vesznek részt¹¹⁷. Az endothelsejt sérülés beindítja a mikrocirkulációban bekövetkező thrombosit és fibrin felhalmozódást⁶. A kiserekben kialakuló thrombosis felhasználódásos thrombocytopeniát eredményez, és a vörösvérsejteket is fragmentáló, jelentősen nagyobb shear stressz keletkezik. TMA jele lehet a thrombocytá szám elégtelen növekedési mértéke is¹¹⁸. A legfontosabb késői véralvadási komplikációk a korábban bekövetkező atherosclerosis és az artériás történések. A HSCT-t követően hamarabb fordulhatnak elő a normál populációhoz képest a késői artériás szövődmények^{119,120}.

3.11. Az endothelsejt károsodás okai

Az endothelsejt diszfunkció okai multifaktoriálisak. Az EC a HSCT során elsősorban a kondicionáló kezelés során a kemo-irradiáció alkalmazása következtében, majd a sérült szövetekből felszabaduló citokinek által sérülhet. A későbbiekben endothelkárosodást eredményeznek a gasztrointesztinalis traktus sérült falán keresztüli bakteriális endotoxin transzlokáció és az allogén HSCT-nél a GVHD megelőzésére használt calcineurin inhibitorok¹²¹. Az endothelsejt sérülés okai a direkt citotoxikus károsodás és az érendothelből csökkent mértékben felszabaduló növekedési faktor (VEGF) szint. A TBI és a fludarabin súlyosabb direkt endothelsérülést okozhat¹¹³. A kemoterápia, növekedési faktorok, intravénás katéterek és GVHD következtében kialakuló endothelsérülés és a jelentős thrombocytopenia fontos a véralvadási szövődmények kialakulásában. A prokoaguláns és antikoaguláns faktorok változását, a FVII, FX, protein-C (PC), antithrombin-III (ATIII) és plazminogén szintek csökkenését valamint a fibrinogén, von Willebrand faktor (VWF), PAI-1, tPA szint

növekedését figyelték meg¹⁰⁵. Közülük az endothelsejt sérülés mértékét néhány szolubilis marker, mint a TM, VWF és adhéziós molekulák mennyisége jól jellemzi¹²¹. A szisztémás fertőzések nagy incidenciája szintén közrejátszik a prokoaguláns állapot és a HSCT-t követő thrombotikus szövődmények létrejöttében⁶. A gyulladásos állapotokban a kapillárisok permeabilitása, az endothel barrier integritása is megváltozik¹⁰⁷. A proinflammatorikus citokinek szintén részt vesznek a kezdeti érsérülések kialakulásában¹⁰⁵.

Az irodalom szerint, a HSCT-t követő 14. napon a kondicionáló kezelés előtti naphoz képest szignifikáns mértékben nagyobb VWF expresszió észlelhető, mely ezt követően csökkenő tendenciát mutat. A megtapadás és a G-CSF is szerepet játszik a +14. napnál látott endothel sérülés kialakulásában¹²¹. A kemoterápia nagymértékben befolyásolja az endothelium és a vérlemezkék állapotát és működését, ezáltal emelve a bakteriális fertőzések, immunreakciók és véralvadási szövődmények kockázatát^{122,123,124}.

3.12. A HSCT utáni véralvadási szövődményekkel kapcsolatos laboratóriumi markerek

A vérlemezkék és a VWF érzékelik az áramlási erőhatásokat és aktivált állapotba kerülnek, a gyulladás fokozódik és a VWF-on keresztül a vérlemezkék és a sérült endothelsejtek közötti helyi reakciók további érkárosodást és vérrögképződést eredményeznek^{7,125,126}. A VWF multimer glikoprotein a megakaryocytákban és endothelsejtekben keletkezik és a vérlemezkék alfa granulumaiban valamint az endothelsejtekben lévő Weibel-Palade testekben tárolódik. Az endothelsejtek és thrombocyta stimulációja indukálja az aktív, nagy VWF multimerek felszabadulását⁸. A szekréciót követően, az ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type-1 motifs 13) proteolitikusan hasítja a nagy VWF multimereket¹²⁷. A keringésben a VWF multimer féléletideje 12,4+/-2,5 óra. A VWF szabályozza a thrombocyta adhéziót és aggregációt az érsérüléseknél a kiserekben⁸. Az ADAMTS13 és a VWF aktivitás egyensúlya feltétlenül szükséges a nagy VWF multimerek felhalmozódásának és a következményes vérlemezke aggregáció és vérrög képződésnek a megelőzéséhez¹²⁷.

A C-reaktív protein (CRP) májban történő *de novo* szintézise akut fázis stimulus hatására fokozódik és a plazmában akár 1000-szeresére is nőhet a szintje a normál, 5 mg/l-nél kisebb értékhez képest. A szintézis aránya határozza meg a keringésben lévő CRP szintet, így direkt módon reagál a patológias folyamatok intenzitására. A keringésben lévő CRP koncentráció rapidan csökken a stimulus megszűnését követően. A CRP féléletideje a plazmában 19 óra¹²⁸.

Az ADAMTS13 általi proteolitikus hasítás következményeként a szokatlanul nagy méretű (unusually/ultra large) VWF multimerek (UL-VWFM) kisebb méretű multimerekre darabolódnak. Az UL-VWF multimerek elégtelen fiziológias feldolgozási folyamata kedvez a vérlemezkék az erősen thrombogén multimerekhez történő adhéziójának, amely thrombocyta aggregációt és a kiserek elzáródását eredményezi¹²⁹. Irodalmi adatok szerint az ADAMTS13 aktivitás szignifikánsan csökkent mértékű a VOD előfordulása esetén, már a kondicionáló kezelés megkezdése előtt is, míg azoknál, akiknél VOD nem fordul elő, majdnem normál szintet tapasztaltak. Az UL-VWF multimerek jelen lehetnek a plazmában VOD előfordulása esetén és VOD nélkül is, a VWF antigénszint és aktivitás növekedésével együtt¹⁰³. A normál plazmában nincs jelen UL-VWFM. A HSCT utáni TMA esetén nem észlelhető súlyos ADAMTS13 deficiencia¹⁰⁵.

4. Célkitűzések

Az infekciók és a thrombotikus események a HSCT utáni időszak fenyegető veszélyei. Munkánk arra irányult, hogy ezen veszélyeket jelző markereket találjunk.

Infekciókra különösen fogékony esetekben fontos lenne az antimikrobiális terápia korábbi megkezdésének szükségességét jelző teszt. Az MBL szint meghatározása segítséget jelenthet az antibiotikus kezelés tervezésében, MBL-deficiencia esetén korábban megkezdett és erőteljesebb kezelés lehet indokolt. A szérumban MBL szint és a HSCT utáni időszakban kialakuló fertőzések közötti összefüggések vizsgálatát tűztük ki egyik célunkként, hogy választ kapjunk azokra a kérdésekre, hogy (1) az MBL deficiens csoportban az immunszupprimált, neutropeniás időszakban több súlyos fertőzésre számíthatunk-e, (2) a rutinszerűen használt CRP meghatározás mellett az MBL szint mérése indokolt lenne-e.

A primer haemostasis változása okozta thrombotikus események jelzői (thrombocytaszám, VWF, ADAMTS13) jónéhány közlemény témája, de a kezelési ajánlásokban nem szerepel ezek együttes elemzése. Ennek oka lehet, hogy sok ellentmondás van a korábbi irodalmi eredményekben. Célunk volt az ellentmondások okának feltárása. Autológ HSCT-ben részesülő lymphomás és myeloma multiplexes betegcsoport primer haemostasis paramétereit mértük öt reprezentatív időpontban meghatározva és az adatok összehasonlításával három kérdéscsoportra kerestük a választ: (1) hogyan változik a terápia következtében a thrombocytaszám, a VWF szint az ADAMTS13 aktivitással együtt, illetve a CRP szint, (2) ezek a paraméterek egymással összefüggést mutatnak-e és (3) a csontvelő regenerációjának idején a remisszió állapottal összefüggnek-e. Habár számos tanulmány már vizsgálta ezeknek az értékeknek a szerepét a HSCT folyamata során, egyik sem tanulmányozta és hasonlította össze külön-külön az autológ HSCT-ben részesülő lymphomás és MM betegcsoportokra bontva, a kezelés során több időponton keresztül a paraméterek közötti összefüggéseket, ami az ellentmondások egyik oka lehet.

5. Betegek és módszerek

5.1. Az MBL szint és az autológ HSCT utáni fertőzőes szövődmények elemzése

5.1.1. A vizsgált betegek

A Debreceni Egyetem Transzplantációs Központjában végzett autológ HSCT-t követően 186 betegnél a szérumban MBL szint és a HSCT utáni fertőzések gyakorisága, súlyossága és előfordulása közötti összefüggést vizsgáltuk. A helyi Etikai Bizottság engedélyével történt a vizsgálatba történő beválasztás (DE OEC RKEB/IKEB 3633-2012). A tudományos munka végzése során önálló munkám a témához kapcsolódó publikációk, irodalmi adatok áttekintése, a HSCT-ben részesülő betegektől a vérminták gyűjtésének szervezése, a minták előkészítése, tárolása és a vizsgálatok megtervezése, a betegek klinikai adatainak elemzése, kórtörténetük, paramétereik, vizsgálati eredményeinek ismerete, a betegek további sorsának követése. A CRP mérési időpontokat nem határoztunk meg, hanem klinikai döntésnek megfelelően történt a betegek esetén, és a HSCT utáni első 14 napban a legnagyobb CRP szintet vettük számításba. A fertőzések és az MBL/CRP arány összefüggését elemeztük.

Diagnózis szerinti alcsoportok, myeloma multiplex (MM), non-Hodgkin (NHL) és Hodgkin lymphoma (HL) különválasztása után hasonlítottuk össze a fertőzőes szövődményeket. A vizsgált betegek között, az NHL betegek száma 63 (nő/férfi: 25/38, kor (év, mean $\pm$ SD): 52 $\pm$ 11), HL 27 esetben (nő/férfi: 12/15, kor: 34 $\pm$ 9), és MM 94 esetben (nő/férfi: 55/39, kor: 56 $\pm$ 8). Két beteg egyéb diagnózissal szintén szerepelt a vizsgálatban. A kontroll csoport 296 korban és nem szerint illesztett egészséges egyénből állt (nő/férfi: 156/140, kor: 50 $\pm$ 16 év). A kontroll egyéneknek nem volt hematológiai vagy májbetegsége. Az egészséges kontroll csoport egyezett a Belgyógyászati Intézet gasztroenterológiai munkacsoportja által korábban publikált tanulmányban használt kontroll csoporttal¹³⁰. Összehasonlítottuk a szérumban MBL szintet és az MBL deficiencia előfordulását az egészséges és a hematológiai betegségben szenvedő egyének csoportjában.

Az abszolút neutrophil szám (ANC) >1 G/L elérését vettük figyelembe mint neutrophil engraftment (megtapadás) és a thrombocyta szám (Thr) >20 G/L elérését mint thrombocyta engraftment. Vizsgáltuk MBL szint alapján a mikrobiológiai eredmények megoszlását. Vizsgáltuk azt a hipotézist is, hogy HSCT-t követően a progresszió, relapszus kapcsolatban áll az MBL szinttel és a fertőzésekkel szembeni fogékonysággal, más paraméterek mellett.

5.1.2. Az MBL szint meghatározásának módszere

Az MBL szint tartománya az egészséges populációban 5 és 5000 ng/ml közötti, <100 ng/ml értékek MBL deficienciát jelentenek. Az MBL antigén szintet a HSCT után 100 nappal mértük, aktív fertőzéstől mentes időszakban. Az MBL szint genetikailag meghatározott és meglehetősen stabil. Az akut fázis reakció alatt kismértékű növekedés észlelhető². Néhány esetben az MBL koncentrációt a HSCT előtt és 100 nappal HSCT után megmértük, és majdnem egyenlő volt. A vizsgált betegek aláírták a tájékoztatott beleegyező nyilatkozatot. Vérminta vételét követően, a natív csöveket centrifugáltuk 15 percig 3000 RPM-en, ezt követően a szérummintákat -70 °C-on tároltuk kis aliquot-okban a mérésig.

Dupla monoklonális antitest szendvics ELISA rendszert használtunk, Minchinton és munkatársai módszere alapján az MBL szint meghatározáshoz^{85,130}. Az MBL assay-t a Debreceni Egyetemen a Klinikai Kutató Központban végeztük, a betegek klinikai információinak előzetes ismerete nélkül. Segítséggel végeztem az MBL meghatározást.

Röviden, microtiter lemezeket (Microlon, 96W, lapos alj, nagy kötő kapacitású, Greiner Bio-One, Mosonmagyaróvár, Magyarország) fedtünk egy éjszakán keresztül inkubálva nedves kamrában, +4 °C-on, 1 µg/ml egér eredetű monoklonális anti-humán MBL antitesttel Tris-buffered saline (TBS) oldatban (HYB clone 131-01, BioPorto Diagnostics A/S, Gentofte, Dánia). Alapos mosás után (TBS-TWEEN-20, TBS-T pufferrel) a lemezek mérőhelyeibe a beteg és a kontroll szérumokból háromféle hígítást (1/5, 1/25, 1/125) tettünk és inkubáltunk 90 percig +37 °C-on nedves kamrában az MBL standard sorozat hígításaival párhuzamosan (BioPorto Diagnostics A/S). Mosást követően a biotinilált Mab 131-01 antitestet adtuk a lemezhez, 1:8000 hígítva TBS-ben 0.05% Tween-20 és 0,25 µM EDTA (TBS-T-EDTA, pH 7,5) pufferrel és inkubáltuk 90 percig 37 °C-on. Mosás után az avidin-biotinilált-peroxidáz-konjugátum (Vectastain, Vector Laboratories Inc., Burlingame, Kalifornia, USA) 1:1000 hígításával inkubáltuk 30 percig, szobahőmérsékleten a lemezeket. Alapos mosást követően a peroxidáz aktivitást tetrametil-benzidin dihidroklorid (TMB, Sigma Aldrich, Schnelldorf, Németország) szubsztrát 20-25 perces végpontos reakcióval mértük, 2M H₂SO₄ hozzáadásával, Infinite 200 mikrolemez fotométerrel (Tecan Austria GmbH, Salzburg, Ausztria). Az eredmények számítását a Magellan szoftver programmal, Marquardt görbe illesztéssel végeztük. Az érzékelési küszöbérték 4,86 ng/ml volt. A standard hígítási sorozat 1000 AU értékét 3200 ng/ml oligomer szerkezetű MBL-lel megegyezőnek fogadtuk el, a gyártó általi megfogalmazás alapján.

5.2. A HSCT során végzett haemostasis vizsgálatok és a HSCT utáni szövődmények elemzése

5.2.1. A vizsgált betegek

Egyszáznégy beteg (45 lymphomás és 59 MM beteg) szerepelt a vizsgálatban, akik autológ HSCT-ben részesültek 2010 és 2013 között, a Debreceni Egyetemen, a CIC 648 számú Transzplantációs Részlegen. A helyi Etikai Bizottság engedélyével történt a vizsgálatba bevásztás (DE OEC RKEB/IKEB 3633-2012), írásos beleegyező nyilatkozatot követően. A HSCT folyamata az Európai Csontvelő Transzplantációs Társaság irányelveinek megfelelően történik⁹. Az őssejtgyűjtést perifériás vérből végeztük és ezt követően -70°C hőmérsékleten tároltuk. A lymphomás betegek esetén a kondicionáló kezelés BEAM protokoll szerint történt: egyszeri adagban 300 mg/m² intravénás (iv.) BCNU (carmustine) a második napon; 200 mg/m² etoposide naponta egyszer és Ara-C naponta kétszer adva iv. négy egymást követő napon át; és egyszeri adagban 140 mg/m² melphalan a hatodik napon. A follikuláris lymphomás betegek a kezelés kiegészítéseként kaptak ibritumomab tiuxetan-t is (n=8; Zevalin, Z-BEAM, CIS Bio International). A kondicionáló kezelés MM esetén egyszeri adagban 200 mg/m² melphalan (n=53), veseelégtelenség esetén 140 mg/m² adagra csökkentve (n=6). Minden MM beteg anti-angiogenesisis terápiában is részesült az indukciós kezelések során. A betegek a HSCT előtti napon a toxikus hatások csökkentése érdekében intravénás folyadékterápiát kaptak.

A HSCT folyamata során minden beteg profilaxisként LMWH-t kapott, szorosan monitorozott vesefunkció és vérlemezke szám szerinti adagolással. Amikor a thrombocyta szám 40 G/l alá csökken, az LMWH helyett folyamatos iv. Na-heparint alkalmazunk a megapadásig. A Na-heparint leállítottuk amikor a thrombocyta szám 20 G/l alá csökkent és vérzés vagy láz jelentkezett, vagy ha 10 G/l alá csökkent, amikor thrombocyta transzfúzió volt szükséges. Urzodezoxikólsavat folyamatosan adtunk a HSCT utáni naptól a megapadásig. A neutropeniás időszakban az összes beteg antibiotikum, antivirális és gombaelleni szereket kapott megelőzésként. A megapadás akkor következik be, amikor az ANC 0,5 G/l értéket eléri, vagy a Thr 20 G/l, és ezt megelőzően két napon keresztül thrombocyta transzfúzió nem volt szükséges vagy három egymást követő napon keresztül a Thr >20 G/l volt. A betegeket a megapadást követően a kórházból hazabocsátották (medián és IQR: 12 és 11-14 nap). Két-három hét elteltével kontrollra jelentkeztek a betegek a transzplantációs ambulancián. A HSCT után 100 nappal állapotfelmérés történt komplett vagy parciális remisszió (Cr/Pr) megítélése céljából, amely lymphoma esetén PET/CT vizsgálat eredményén alapult (Cheson kritériumok), MM esetén csontvelő vizsgálat és szérum fehérje elektroforézis készült (IMWG kritériumok),

valamint mindkét csoport esetén a csontvelő regeneráció laboratóriumi markerei (vérkép, CRP) kerültek meghatározásra. A statisztikai elemzésekhez, MM esetén a nagyon jó parciális remisszió (VGPR) és a parciális remisszió csoport együtt, parciális remisszió csoportként szerepelt^{131,132}. A vizsgálatban résztvevő betegek adatait, paramétereit az 1. táblázat tartalmazza részletesen.

	Lymphoma	Myeloma multiplex	Lymphoma	Myeloma multiplex
Tulajdonságok ^a	<i>Kondicionálás előtt vagy HSCT után</i>		<i>a 100. napon</i>	
Betegek száma	NHL: 34 HL: 11	59	NHL: 31 HL: 9	57
Nem (Nő/Férfi) [%]	42/58	61/39		
Vércsoport (0/A,B,AB) [%]	29/71	29/71		
Vérvkép Fehérvérsejt [G/l] Hemoglobin [g/l] Thrombocyta [G/l]	5,19 (3,33-7,02) 116 (102-128) 215 (172-280)	5,42 (3,57-6,67) 121 (113-131) 239 (171-300)	4,55(3,04-6,22) 118 (104-134) 160 (103-196)	5,33 (4,47-7,33) 123 (117-134) 180 (139-223)
Vesefunkció urea [mmol/l] kreatinin [μmol/l] GFR [ml/min/1,73m ²)	5,6 (4,4-6,3) 74,0 (55,5-89,7) 90 (67-90)	5,0 (4,0-6,1) 59,5 (50,7-79,0) 90 (83-90)		
Májfunkció tBil [μmol/l] GOT [U/l] GPT [U/l] GGT [U/l] AP [U/l] LDH [U/l]	8 (5,3-10,2) 19 (15,0-22,5) 16 (13,2-20,5) 27 (18-44) 88 (74-121) 240 (187-319)	7 (5,1-10,6) 19 (16,0-23,7) 19 (13,7-24) 23 (15-36) 79 (63-121) 206 (180-263)		
Véralvadási értékek PI [sec] INR APTI [sec] TI [sec]	10,0 (8,8-10,6) 0,98 (0,94-1,01) 29,0 (27,4-34,5) 17,7 (16,7-19,4)	10,3 (10,0-10,9) 1,00 (0,95-1,06) 32,6 (28,9-35,4) 17,2 (16,1-18,8)		
CRP [mg/l]	3 (1-14)	3 (1-7)	2 (2-13)	2 (2-3)
Kondicionáló kezelés # (%) Melphalan BEAM Z-BEAM	- 37 (82%) 8 (18%)	59 (100%) - -		
Össejtszám [x10 ⁶ /kg] ^b	5,8 (4,5-7,4)	6,1 (4,9-7,1)		

	Lymphoma	Myeloma multiplex	Lymphoma	Myeloma multiplex
Tulajdonságok ^a	<i>Kondicionálás előtt vagy HSCT után</i>		<i>a 100. napon</i>	
Kritikus sejtszám ideje (nap) ANC<0,5 ^c ANC=0,5 ^d Thr<20 ^c Thr=20 ^d	8 (7-9) 10 (9-11) 9 (7-11) 13 (11-15)	5 (5-6) 11 (11-12) 4 (3-5) 10 (9-11)		
HSCT-hez kapcsolódó szövődmények # (%) Fertőzések VOD vagy TMA ^e MVT ^e	10 (22%) 0 0	5 (8%) 0 0		
Cr/Pr ^f (betegszám)	20/25	18/41	26/14	40/17

1. táblázat: A betegek jellemzői és paraméterei

- alap- és meghatározó klinikai jellemzők és laboratóriumi paraméterek (medián és IQR)
- a HSCT során (D0) beadott őssejtszám, [$\times 10^6$ /testtömeg kg]
- kritikusan csökkent sejtszámokkal járó napok száma (neutropenia vagy thrombocytopenia, 0,5 G/l és 20 G/l határérték, respektíven)
- a HSCT-t követően a nap, amikor az ANC vagy thrombocyta szám eléri a kritikus sejtszámot (0,5 G/l és 20 G/l respektíven, jelezve a megtapadást)
- profilaxisban minden beteg részesült
- a statisztikai összehasonlításhoz, a nagyon jó (very good) parciális remisszió és a parciális remisszió eseteket együtt a parciális remisszió csoportba soroltuk MM esetén

GFR: glomeruláris filtrációs ráta, tBil: totál bilirubin, GOT: aszpartát transzamináz, GPT: alanin transzamináz, GGT: gamma-glutamil transzpeptidáz, AP: alkalikus foszfatáz, LDH: laktát dehidrogenáz, PI: prothrombin idő, INR: international normalized rate, APTI: aktivált parciális thromboplastin idő, TI: thrombin idő, Cr/Pr: komplett és parciális remisszió, MVT: mélyvénás thrombosis.

5.2.2. Laboratóriumi módszerek, mintavételi időpontok

A vérminta vételhez 3,2%-os Nátrium-citrátos, K₂EDTA, és natív csöveket használtunk (Becton-Dickinson Vacutainer Systems, UK). Centrifugálást követően (1500 g, szobahőmérsékleten, 15 percig) a plazma és szérum mintákat aliquot egységekben, -70°C hőmérsékleten tároltuk a mérés idejéig. A mintavétel időpontjai a következők voltak: a kondicionáló kezelés megkezdésének napja (preconditioning; Dpre, ami megfelel D-7 lymphoma és D-2 MM esetén); az őssejttranszplantáció napja (HSCT, D0); és a HSCT utáni

5±1 (D5), 11±1 (D11 vagy megtapadás=engraftment) és 100±5 napok (D100 vagy csontvelő regeneráció).

A vérkép, haemostasis értékek, vese- és májenzim értékek meghatározása a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében történt. A vérkép paraméterek, mint a vörösvérsejtszám (vvt), fehérvérsejtszám (Fvs), és thrombocytaszám (Thr) mérését XE-2100D Hematology Analyzer (Sysmex, Japán) automatával, a véralvadási értékek meghatározását automata koagulométerrel (BCS-XP, Siemens, Németország) végezték. A bio- és immunkémiai paraméterek méréséhez Integra 700 automata analizáló rendszert (Roche, Basel, Svájc) alkalmaztak.

A VWF antigénszint és kollagénekötő aktivitás (VWF:Ag és VWF:CB) mérését ELISA módszerrel végeztük, nyúl primer és szekunder antitestek használatával (DakoCytomation, Dánia). Humán kollagén III. típusával történt a “coating” VWF:CB ELISA során¹³³. A VWF:Ag ELISA lemezt (Rb)-aHu-VWF antitesttel fedtük, a VWF:CB lemezt pedig III. típusú kollagénnel. A standard, a kontroll és a betegektől származó plazma minták hígítása az ELISA lemezen (Microton, 96W, lapos alj, nagy kötő kapacitású, Greiner Bio-One, Mosonmagyaróvár, Magyarország) történt. A konjugátumot, (Rb)-aHu-VWF-HRP-t vittük a lemezre és inkubációt, majd mosást követően a TMB szubsztrátot mértük az ELISA lemezbe. A színreakciót H₂SO₄ oldattal állítottuk le. Az optikai denzitást Tecan Infinite 200M fotometerrel mértük, Magellan szoftver segítségével és négyparaméteres Marquardt görbe illesztéssel számoltattuk a VWF:Ag koncentrációt és a VWF:CB aktivitást. Segítséggel végeztem a VWF:Ag és VWF:CB mérést ELISA módszerrel, és az ADAMTS13 meghatározást.

ADAMTS13 aktivitás mérése fluoreszcens rezonancia energia transzfer (FRET) assay-vel történt Kokame et al. szerint, egy szintetikus 73-tagú peptid használatával (FRET-VWF73, Peptides International Louisville, KY, USA)^{134,135}. Az ADAMTS13 meghatározást a Semmelweis Egyetem III. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Kutató Laboratóriumában, Budapesten végeztük, a betegek Dpre és D11 napi mintáiból. A VWF:CB és az ADAMTS13 aktivitást VWF:Ag értékre normalizáltuk, és VWF:CB/Ag és AD13/VWF rövidítéssel jelöltük.

A módszerek variabilitása rutin körülmények között 5-12% közötti volt, a normál és a patológiás gyári kontroll plazmákkal¹³⁶. A rutin laboratóriumi módszereknél a gyártó által meghatározott referenciatartományt alkalmaztuk.

5.3. Statisztikai elemzések

A folytonos változókat átlag és standard deviáció (mean, SD) vagy medián és interquartilis range (median, IQR) értékekkel fejeztük ki és Mann-Whitney U-teszt vagy Student-féle T-teszt alkalmazásával hasonlítottuk össze. Kolmogorov-Smirnov és Chi-square tesztekkel használtunk a változók megoszlásának elemzéséhez. Több mint két csoport adatainak összehasonlításához Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks módszert alkalmaztunk. A változók összefüggését Spearman korrelációs teszttel elemeztük. A ROC görbe analízist használtuk az MBL küszöbérték (cut-off) meghatározásához. $P < 0,05$ értéket tekintettük szignifikáns változásként. A változókat normalitás és lognormalitás szempontjából is elemeztük. Mivel a távoleső értékek (outliers) a betegség állapotával függenek össze, így azok is szerepeltek az analízisekben. A változók közötti különbségek elemzéséhez one-way ANOVA és Bonferroni korrekciót; a változók összefüggéseinek vizsgálatához Pearson korrelációt és Benjamini és Hochberg módszert; a funkcionális kapcsolatok és prediktív szerep megítéléséhez lineáris és logisztikus regresszió módszert alkalmaztunk. A statisztikai elemzéshez és grafikus megjelenítéshez MedCalc, Microsoft Excel 16.16.24 (<https://office.microsoft.com/excel>) és GraphPad Prism 5.0 illetve 9.0.0. (<https://www.graphpad.com/>) programokat használtunk. A statisztikai analíziseket és mérési eredmények összegzését, elemzését szintén segítséggel végeztem.

6. Eredmények

6.1. A HSCT utáni fertőzések és az MBL meghatározás eredményeinek összefüggése

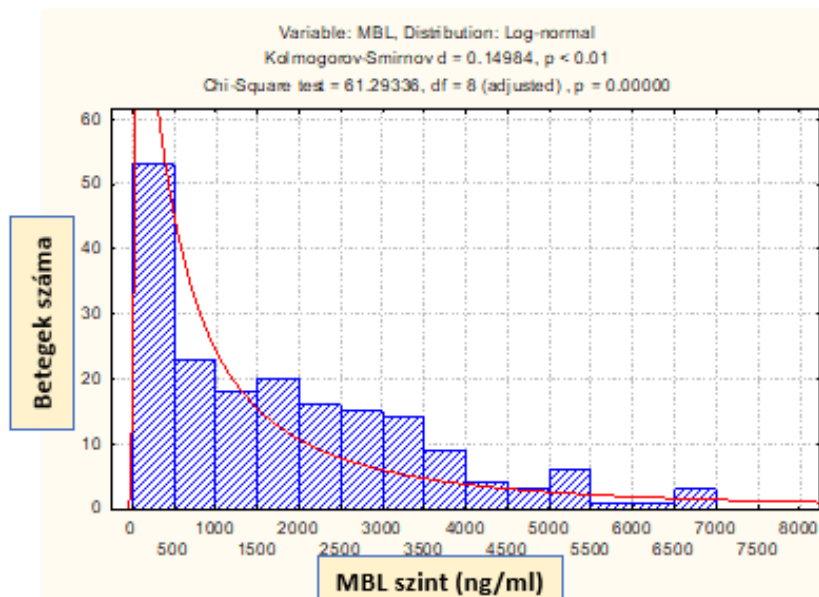
A 186 vizsgált, malignus hematológiai betegségben szenvedő egyén közül 21 beteg volt bizonyítottan MBL deficiens. Az MBL deficiens csoportban 51 fertőzések epizód (nagyobb CRP érték, láz, fertőzés klinikai tünetei) volt észlelhető, és a megfelelő MBL szinttel rendelkező csoportban pedig 372 fertőzést találtunk a HSCT-t követő első 360 nap során. A HSCT utáni első fertőzés kialakulásának medián ideje +7. nap [3-8] volt az MBL deficiens és +6. nap [4-8] a nem MBL deficiens betegek között (2. táblázat). Az MBL deficiens és MBL kompetens betegcsoportban a fertőzések szövődmények megoszlását a 2. táblázatban összegezzük.

	Teljes	MBL <100 ng/ml	MBL >100 ng/ml
betegek száma	186	21	165
betegek infekciókkal (szám)	168	19	149
betegek infekciókkal / összes beteg (%)	90,3	90,5	90,3
fertőzőses epizódok száma	423	51	372
fertőzőses epizód / beteg	2,274	2,429	2,248
első fertőzés kialakulási ideje (nap, medián, tartomány)	6 [4-8]	7 [3-8]	6 [4-8]
átlagos követési idő (nap)	331	343	329
Fertőzés típusa szerint a fertőzőses epizódok száma és %-os aránya a csoportban			
véráram-fertőzés	32 (7,6%)	3 (5,9%)	29 (7,8%)
láz, nagy CRP érték, súlyos fokú mucositis	106 (25,1%)	15 (29,4%)	91 (24,5%)
felső légúti fertőzés	47 (11,1%)	6 (11,8%)	41 (11,0%)
alsó légúti fertőzés	63 (14,9%)	12 (23,5%)	51 (13,7%)
orális mycosis	16 (3,8%)	1 (2,0%)	15 (4,0%)
herpes zoster	14 (3,3%)	1 (2,0%)	13 (3,5%)
HSV	7 (1,7%)	1 (2,0%)	6 (1,6%)
EBV	1 (0,2%)	0	1 (0,2%)
CMV	12 (2,8%)	1 (2,0%)	11 (3,0%)
GI traktus megbetegedés	56 (13,2%)	7 (13,7%)	49 (13,2%)
nagy CRP szint	42 (9,9%)	2 (3,9%)	40 (10,8%)
az urogenitális traktust érintő és egyéb fertőzés	27 (6,4%)	2 (3,9%)	25 (6,7%)

2. táblázat: A fertőzések előfordulása és megoszlása, MBL szint alapján csoportosítva

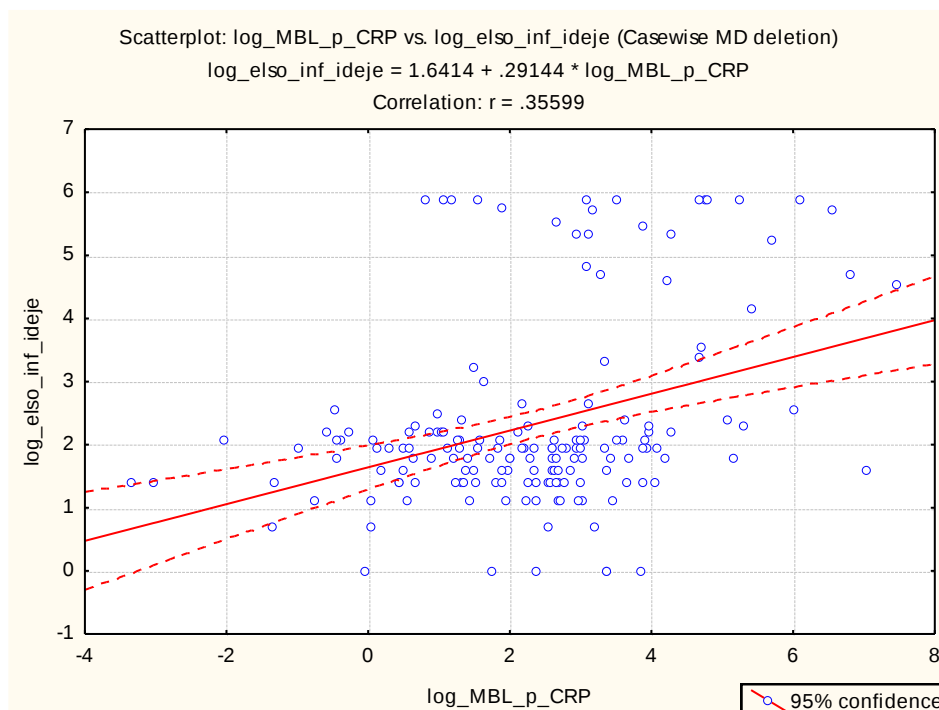
HSV: herpes simplex vírus, EBV: Epstein-Barr vírus, CMV: cytomegalovírus, GI: gasztrointesztinális

Az MBL szint és MBL/CRP arány megoszlása a betegek között log-normál, míg a CRP megoszlása normál, Kolmogorov-Smirnov és Chi-square tesztek alapján. A vizsgált betegek MBL értékeinek megoszlása az alábbi ábrán szerepel (4. ábra).



4. ábra: Az MBL szint megoszlása a vizsgált malignus hematológiai betegeknél

Spearman korrelációs teszttel összefüggést találtunk a logaritmikusan transzformált (log) MBL/CRP arány és az első fertőzés kialakulásának ideje között ($p=0,04$, és miután figyelembe vettük censoring variációként a fertőzés előfordulását, $p=0,0001$) (5. ábra), és a log CRP és a HSCT utáni első fertőzés ideje között ($p<0,05$). Az első fertőzés ideje nem korrelált az MBL szinttel sem és a log MBL értékkel sem ($p=0,35$). A log MBL és a log CRP közötti összefüggés majdnem szignifikáns ($p=0,052$), a log MBL és a log MBL/CRP arány közötti korreláció a vártan megfelelően szignifikáns volt ($p=0,001$).

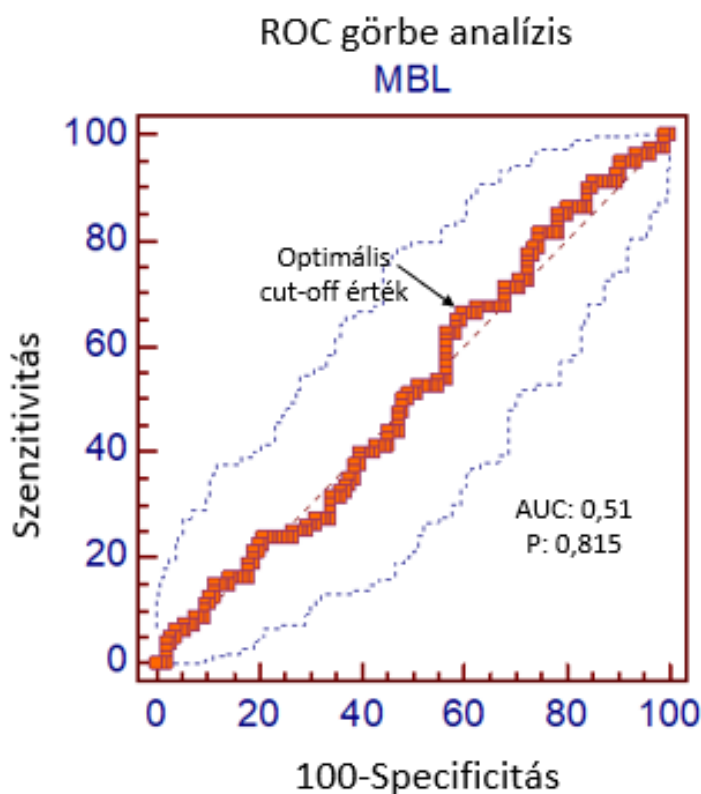


5. ábra: Az MBL/CRP arány és a HSCT utáni első infekció ideje közötti korreláció

A fertőzések előfordulása hasonló volt az MBL deficiens és MBL kompetens egyének között (2,429 [1,478-3,379] vs 2,248 [1,993-2,516] fertőzéses epizód/beteg). A HSCT utáni fertőzések száma összefüggést mutatott a CRP értékkel és az MBL/CRP aránnyal, de nem korrelált szignifikánsan az MBL szinttel (Spearman korrelációs teszt, $r=0,37$, $-0,17$ és $0,07$; $p=0,02$ és $0,34$, respektíven). Mann-Whitney U-teszt nem mutatott szignifikáns kapcsolatot az MBL szint és a HSCT utáni első fertőzés előfordulása között ($p=0,37$), valamint az MBL szint és a HSCT utáni első 14 napban és a HSCT utáni első 100 napban kialakult infekciók száma között. A log MBL szint valamint a fertőzések előfordulása az első 14 napban, a HSCT utáni 100 napban és az ANC >1,5 G/L elérése előtti időszakban nem volt szignifikáns összefüggésben páratlan T-teszt alapján. De szignifikáns volt a kapcsolat a log CRP, log MBL/CRP arány valamint a HSCT utáni 14 napban, a HSCT utáni 100 napban és a neutrophil engraftment előtti időszakban az első fertőzés előfordulása között.

Az MBL cut-off értéke a transzplantáció utáni időszakban súlyos fertőzések előfordulását figyelembe véve, ROC görbe analízis szerint meghatározva 823 ng/ml. Az elvégzett ROC görbe analízis AUC értéke 0,51, p -értéke 0,815 volt, a görbe a 6. ábrán került bemutatásra. Az MBL cut-off szerint elkülönített két betegcsoport értékei Spearman korrelációs tesztel voltak összehasonlítva. A fertőzéses epizódok száma ($p=0,0611$) és a HSCT utáni első fertőzés kialakulásának ideje ($p=0,0905$) közel szignifikánsan eltérő volt. A HSCT utáni fertőzések előfordulása ($p=0,0480$) és a HSCT utáni első év során a pre-engraftment időszakot

követően (a 14-360. nap közötti időszakban) a fertőzések előfordulása ($p=0,0389$) szignifikánsan különböző volt az MBL cut-off érték szerint különválasztott betegcsoportok esetén.



6. ábra: ROC görbe analízis a transzplantáció utáni időszakban súlyos fertőzések előfordulását figyelembe véve

Az optimális MBL cut-off értéket nyíllal jelöltük a görbén. A cut-off értékhez tartozó szenzitivitás 66,25% és specifititás 40,57%.

ROC: receiver operating characteristic, AUC: görbe alatti terület (area under the curve)

Érdekes módon, az MBL szérumkoncentráció szignifikánsan nagyobb volt a vizsgálatban résztvevő malignus hematológiai betegek esetén összehasonlítva az egészséges kontroll populációval (MBL medián, 1479 [380,8-2849] vs 1067 [253,5-2121], páratlan t-teszt, $p=0,005$, szignifikánsan különböző). Az abszolút MBL deficiencia előfordulása nem volt szignifikánsan különböző a hematológiai betegek és az egészséges kontrollok között (11,4% vs 13,9%). Az MBL deficiensek aránya a legnagyobb a HL betegek között volt (3. táblázat).

	Kontroll	Betegek	NHL	HL	MM
esetszám	296	184	63	27	94
MBL-deficiensek száma	41	21	7	5	9
medián MBL-szint (ng/ml)	1067 [253,5-2121]	1479 [380,8-2849]	1623 [406,2-2847]	1365 [322,3-2850]	1338 [324,6-2902]
MBL deficiens / teljes (%)	13,9	11,4	11,1	18,5	9,6

3. táblázat: Az MBL szérumszintjei, az MBL deficiencia aránya a vizsgált hematológiai betegek diagnózisok szerinti csoportjaiban és az egészséges kontroll populációban

Az MBL koncentrációt összehasonlítottuk a kontroll populációban és a vizsgált betegek között diagnózis szerint csoportosítva (NHL, HL, MM). A medián MBL szint a legnagyobb az NHL betegek között volt. Az első fertőzés kialakulása a HL betegek között volt a legkorábbi. A fertőzések epizódok megoszlását diagnózisok szerint csoportosítva a 4. táblázat tartalmazza. A leggyakoribb fertőzések a HSCT után a légúti fertőzések és a nagy CRP értékkel, lázzal és súlyos fokú mucositissal járó infekciók voltak.

	Teljes	NHL	HL	MM
betegszám	184	63	27	94
a fertőzőses epizódok száma	415	186	67	162
fertőzések / beteg	2,27	2,95	2,48	1,72
az első fertőzés kialakulása (nap, medián, tartomány)	6 [3-8]	4 [2,5-6]	4 [0-7]	8 [6-9]
mucositis grádus (átlag, mean)	1	2	2	1
MBL szint (ng/ml) (medián, tartomány)	1479 [380,8-2849]	1623 [406,2-2847]	1365 [322,3-2850]	1338 [324,6-2902]
átlagos követési idő (nap)	327	330	324	325
Fertőzés típusa szerint a fertőzőses epizódok száma és %-os aránya a csoportban				
véráram-fertőzés	30 (7,2%)	10 (5,4%)	7 (10,4%)	13 (8,0%)
láz, nagy CRP érték, súlyos fokú mucositis	95 (22,9%)	47 (25,3%)	16 (23,9%)	32 (19,8%)
felső légúti fertőzés	46 (11,1%)	18 (9,7%)	6 (9,0%)	22 (13,6%)
alsó légúti fertőzés	62 (14,9%)	26 (14,0%)	12 (17,9%)	24 (14,8%)
orális mycosis	16 (3,9%)	7 (3,8%)	1 (1,5%)	8 (4,9%)
herpes zoster	13 (3,1%)	5 (2,7%)	3 (4,5%)	5 (3,1%)
HSV, EBV, CMV	20 (4,8%)	10 (5,4%)	1 (1,5%)	9 (5,6%)
GI traktus megbetegedés	56 (13,5%)	30 (16,1%)	7 (10,4%)	19 (11,7%)
nagy CRP szint	51 (12,3%)	21 (11,3%)	10 (14,9%)	20 (12,3%)
húgyúti és egyéb fertőzés	26 (6,3%)	12 (6,5%)	4 (6%)	10 (6,2%)

4. táblázat: Az MBL szérumszintek összehasonlítása és a fertőzések alakulása, a fertőzések megoszlása diagnózis szerinti csoportosítással

A neutrophil engraftment ideje az MBL szinttel szignifikáns kapcsolatban áll az MM csoportban (Spearman korreláció, $p=0,024$). Jelentős összefüggés volt kimutatható a thrombocyta engraftment ideje és az MBL/CRP arány között HL betegek esetén ($p=0,003$). Az összejtszám és az engraftmentig eltelt idő jól korrelált ($p<0,001$). A Gram-pozitív és Gram-negatív baktérium típusok megoszlása a betegek centrális véna kanüljéből vett mintáiban és vérmintáiban az 5. és 6. táblázatban található. A centrális véna kanülből vett minták pozitív eredményei ($n=25$) függenek a log MBL és MBL/CRP aránytól, de az összefüggésük nem volt szignifikáns (t-teszt, $p=0,23$ és $0,15$).

centrális véna kanülből vett minta	Teljes	MBL <100	MBL >100
betegszám	100	17	83
pozitív eredmény a mintában	25 (100%)	7 (100%)	18 (100%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 (40%)	3 (42,9%)	7 (38,9%)
<i>Staphylococcus</i> , koaguláz negatív	3 (12%)	1 (14,3%)	2 (11,1%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (4%)	0	1 (5,6%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	5 (20%)	1 (14,3%)	4 (22,2%)
<i>Streptococcus</i> , alpha-hemolizáló	1 (4%)	1 (14,3%)	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (4%)	1 (14,3%)	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (4%)	0	1 (5,6%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (8%)	0	2 (11,1%)
<i>Bacillus</i>	1 (4%)	0	1 (5,6%)

5. táblázat: Centrális véna kanülből származó minták eredményei, a kimutatott kórokozók megoszlása, MBL szint alapján csoportosítva

Hemokultúra	Teljes	MBL<100	MBL>100
betegszám	186	21	165
pozitív eredmény a mintában	55 (100%) (43 beteg)	5 (100%) (4 beteg)	50 (100%) (39 beteg)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	17 (30,9%)	1 (20%)	16 (32%)
<i>Staphylococcus hominis</i>	5 (9,1%)	2 (40%)	3 (6%)
<i>Staphylococcus hemolyticus</i>	6 (10,9%)	1 (20%)	5 (10%)
<i>Staphylococcus</i> , koaguláz negatív	9 (16,4%)	0	9 (18%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (3,6%)	0	2 (4%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	4 (7,3%)	1 (20%)	3 (6%)
<i>Streptococcus</i>	3 (5,5%)	0	3 (6%)
<i>Propionibacterium acnes</i>	5 (9,1%)	0	5 (10%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (5,5%)	0	3 (6%)
egyéb, Gram-negatív	1 (1,8%)	0	1 (2%)

6. táblázat: A hemokultúrák eredményei, a kimutatott kórokozók megoszlása, MBL szint szerinti csoportosítással

Vizsgáltuk a progresszió, HSCT utáni relapszus összefüggését a betegek MBL szintjével. A relapszus előfordulása és a log MBL vagy log MBL/CRP arány között nem volt szignifikáns összefüggés (t-teszt, $p=0,9$ és $0,76$). A vizsgált betegek között 23 betegnél tapasztaltunk relapszust a HSCT utáni első év során és másik 45 beteg esetén később. A relapszusig eltelt idő nem állt összefüggésben az MBL szinttel és az MBL/CRP aránnyal.

6.2. A HSCT során végzett haemostasis vizsgálatok és a HSCT utáni szövődményekkel kapcsolatos eredmények

6.2.1. A betegek klinikai paraméterei

A betegek adatai, az alkalmazott kezelések, a laboratóriumi eredmények és a HSCT-hez kapcsolódó korai szövődmények a 1. táblázatban vannak összegezve. A 104 beteg (55 nő és 49

férfi) hematológiai malignus betegségei a következőképp oszlottak meg a csoportban: 34 NHL, 11 HL és 59 MM beteg. A vércsoportok megoszlása és a rutin laboratóriumi paraméterek (vérkép, vese- és májfunkció, véralvadási értékek, CRP) szerint a két csoport között statisztikai különbséget nem találtunk. A neutropenia és a súlyos thrombocytopenia időtartama hosszabb volt lymphoma esetén, mint MM-nél. A thrombocyta megtapadás eléréséhez több idő kell lymphoma esetén, mint myelománál, de a neutrophil engraftment eléréséhez szükséges idő egyforma volt a két csoportnál. Tíz lymphomás és öt MM beteg esetén alakult ki súlyosabb baktériumfertőzés, amely két lymphomás és egy myelomás beteg esetén halálos kimenetellel járt. Thrombotikus szövődmény nem igazolódott a betegeknek. Komplet vagy parciális remissziót sikerült elérni a HSCT utáni 100. napon végzett állapotfelmérés alapján mindkét betegcsoport esetén, a megnagyobbodott nyirokcsomók teljesen vagy részlegesen eltűntek az összes lymphomás beteg esetén.

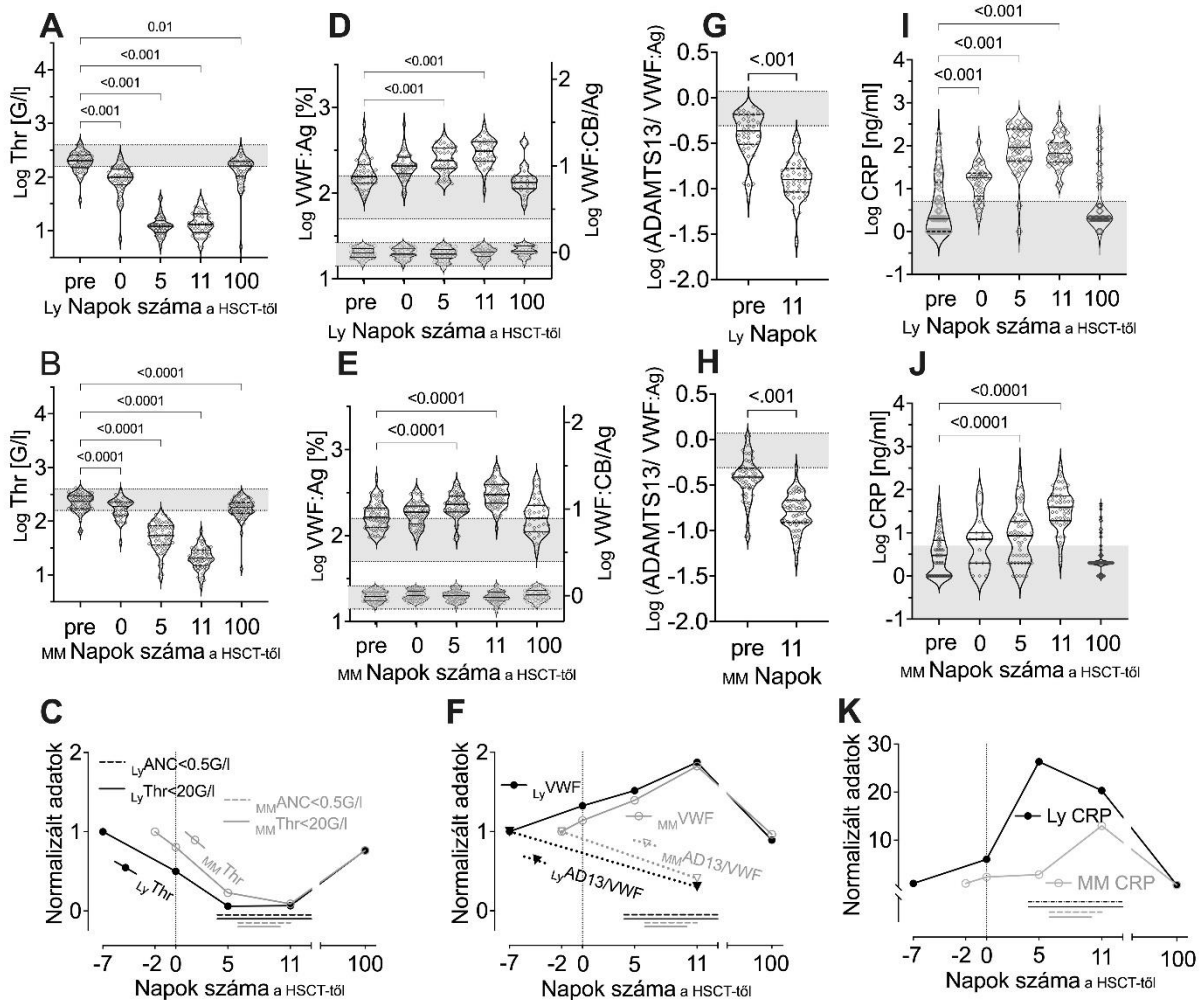
6.2.2. A thrombocyta szám, VWF szint, ADAMTS13 aktivitás és CRP érték időbeli alakulása a diagnózis szerint különválasztott betegcsoportok esetén

A vérlemezke szám és az ADAMTS13 aktivitás csökkent (7. ábra A-C és 8. ábra C,D), míg a VWF:Ag, VWF:CB és CRP szint nőtt HSCT-t követően (7. ábra D-K és 8. ábra A,B). A kondicionálás előtt a VWF:Ag és VWF:CB értékek mediánjai a referencia intervallum felső határán voltak (szürke tartomány a grafikonon). Ezzel ellentétben, az AD13/VWF arány mediánja a referencia tartomány alsó határa alá csökkent. A vérlemezke szám fokozatos csökkenése és a VWF valamint CRP érték emelkedése a kemoterápia első napjától kezdve megfigyelhető volt, és a HSCT utáni 100. napra minden érték visszatért a normál referencia tartományba. A VWF:CB aktivitás a VWF:Ag értékkel párhuzamosan nőtt, míg az arányuk (VWF:CB/Ag) állandó maradt mindvégig (7. ábra D,E, az X-tengelyhez közelebbi szórásponjtjai). Ezért a továbbiakban VWF-ként említve a VWF:Ag értékeket tárgyaljuk.

A változókat a kondicionálás előtti értékeikhez viszonyítva normalizáltuk, időbeli alakulásuk elemzéséhez (7. ábra C,F,K). Lymphomás betegeknek, a vérlemezke szám a kiindulási érték 50%-ára csökkent a HSCT időpontjára, és a kritikus szint (20 G/l érték) alá csökkent a HSCT utáni D4 és D13 közötti időtartamban. Ezzel ellentétben, MM betegeknek, a thrombocyta szám a HSCT időpontjakor a kezdeti érték 80%-a volt és 6 nappal a HSCT után csökkent a kritikus szint alá (7. ábra C).

A VWF fokozatosan nőtt és kétszeresére emelkedett a D11 napra mindkét betegcsoport esetén, míg az AD13/VWF arány a kezdeti érték 30-40%-ára csökkent ugyanebben az időszakban (7. ábra F). A CRP érték 26-szorosára nőtt a HSCT-t követően a D5 napra a

lymphomás betegcsoportban és 13-szorosára a D11 napra a MM csoportban, amely a kondicionálás CRP értékre gyakorolt hatását mutatja, mivel a kondicionálás kezdeti napjához képest egyformán 12-13 nap telt el a legnagyobb CRP érték eléréséig, mindkét csoport esetén (7. ábra K).



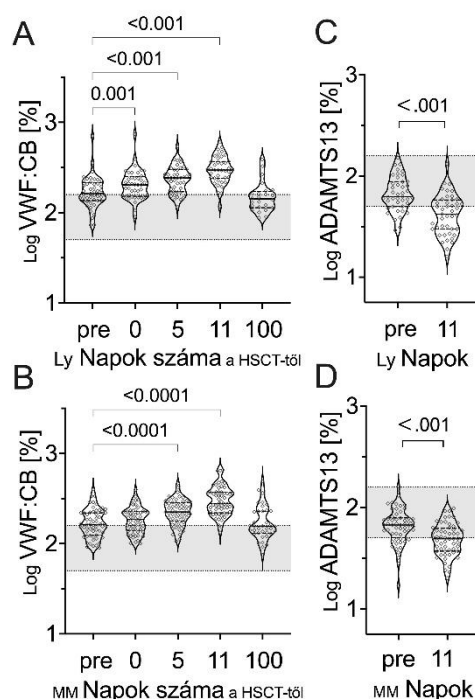
7. ábra. Hegedű szórásdiagram, leíró statisztika és a paraméterek időbeli változása

Hegedű szórásdiagram ábra mediánokkal és interquartilis tartományokkal a lognormál Thr, VWF:Ag, AD13/VWF és CRP a lymphoma- (A,D,G,I) és a myeloma multiplex betegcsoport esetén (B,E,H,J). A VWF:CB és VWF:Ag arány a VWF:Ag ábrán szerepel (jobb oldali Y-tengely). A referencia intervallumokat horizontális szürke sáv jelzi minden ábránál. A szignifikancia határértéke a $P < 0,05$ volt.

C, F, és K rész mutatja a paraméterek időbeli változását a kondicionálás előtti értékükhöz viszonyítva. A fekete kitöltött körök, háromszögek és vonalak a lymphoma és a szürke üres körök, háromszögek és vonalak a myeloma multiplex betegcsoportra vonatkoznak. Az X-tengellyel párhuzamos vonalak a

kritikus sejtszámok időtartamát mutatják: a thrombocytopeniás időszakot jelzi a folytonos vonal, a neutropeniás időszakot a szaggatott vonal. A különböző időpontok közötti vonalösszekötés segítséget jelent az áttekinthetőséghez.

AD13: ADAMTS13 aktivitás, VWF:CB/Ag és AD13/VWF: a VWF:CB és ADAMTS13 aktivitásnak és a VWF:Ag szintnek az aránya.



8. ábra. A VWF kollagénekötő aktivitása és az ADAMTS13 aktivitás

Hegedű szórásdiagram a mediánokkal és az interquartilis tartományokkal, a lymphoma (A,C) és myeloma multiplex (B,D) betegcsoportokban. A VWF:CB aktivitás az A,B, és az ADAMTS13 aktivitás a C,D részen került bemutatásra. A referenciatartományt horizontális szürke terület jelzi. Az értékeket a Dpre értékhez hasonlítottuk, a szignifikancia szintje a $P < 0,05$.

VWF:CB: von Willebrand faktor kollagénekötő aktivitása.

A lymphomás és MM betegcsoport összehasonlítása one-way ANOVA módszert követően Bonferroni korrekcióval történt (7. táblázat). A thrombocyta szám HSCT utáni csökkenése és a CRP érték emelkedése egymással párhuzamosan történt, és a változás szignifikánsan nagyobb volt a lymphoma csoportban, mint MM esetén. A VWF emelkedése és az AD13 aktivitás csökkenése egymáshoz hasonló mértékű volt a két csoport esetében.

Paraméterek	Lymphoma	Myeloma Multiplex	Bonferroni adjusted P érték
	Medián (IQR)		
Thr _{pre} [G/l]	200 (150-259)	236 (172-298)	=0,8125
Thr ₀ [G/l]	100 (73-143)	190 (127-226)	<0,0001
Thr ₅ [G/l]	12 (9-17)	54 (36-82)	<0,0001
Thr ₁₁ [G/l]	13 (9-20)	21 (15-29)	=0,0004
Thr ₁₀₀ [G/l]	153 (94-194)	180 (139-223)	=0,1505
VWF _{pre} [%]	157 (131-216)	165 (125-210)	>0,9999
VWF ₀ [%]	208 (169-264)	188 (137-221)	=0,2463
VWF ₅ [%]	238 (185-333)	230 (188-287)	>0,9999
VWF ₁₁ [%]	294 (232-393)	301 (238-392)	>0,9999
VWF ₁₀₀ [%]	140 (114-188)	159 (111-225)	=0,2445
AD13/VWF _{pre}	0,43 (0,31-0,63)	0,39 (0,29-0,48)	>0,9999
AD13/VWF ₁₁	0,13 (0,09-0,19)	0,16 (0,12-0,21)	=0,1040
CRP _{pre} [ng/ml]	3 (1-14)	3 (1-7)	=0,9345
CRP ₀ [ng/ml]	18 (6-23)	7 (2-10)	=0,0316
CRP ₅ [ng/ml]	79 (40-241)	9 (2-18)	<0,0001
CRP ₁₁ [ng/ml]	61 (40-115)	39 (19-71)	=0,0413
CRP ₁₀₀ [ng/ml]	2 (2-3)	2 (2-3)	=0,1397

7. táblázat: A thrombocyta szám, VWF és CRP szintek, AD13/VWF arány, összehasonlítva a lymphoma és myeloma multiplex betegcsoportok között one-way ANOVA és Bonferroni korrekció módszerrel.

A $P < 0,05$ értéket fogadtuk el statisztikailag szignifikánsként. A paraméterek index számai a mintavétel napját jelzik a HSCT-hez képest.

6.2.3. A thrombocyta szám, VWF, ADAMTS13 aktivitás és CRP értékek összefüggése a csontvelő regeneráció idején mért paraméterekkel

A thrombocyta szám, VWF, ADAMTS13 aktivitás és a CRP értékek időbeli alakulását egymással összehasonlítottuk, a különböző változók és a csontvelő regeneráció idején a remisszió státusz közötti összefüggések elemzéséhez, a kritikus sejtszámok és a remissziós státusz függvényében is. A korreláció szignifikáns, amikor a Pearson korrelációs koefficiens (r) +0,4 feletti vagy -0,4 alatti, és a q kisebb mint a küszöbérték P ($Q=5\%$), a Benjamini és Hochberg módszer alkalmazásával számolva (8. táblázat). Multivariációs regressziós analíziseket végeztünk a folytonos változók különböző kombinációi között, de a legjobb

eredményeket az univariábilis párok között észleltük, a 8. táblázatban ábrázoltuk. Dichotom függő változók esetén, az odds ratio (OR 95% konfidencia intervallummal) és a P értékek a szignifikáns eredményeknél a 9. táblázatban vannak ábrázolva. A lymphoma betegcsoportnál a VWF_{pre} negatív korrelációt mutatott a Thr_{100} , Hgb_{100} értékekkel, és pozitív összefüggést a CRP_{100} értékkel. A VWF_0 a Hgb_{100} értékkel, a CRP_{pre} pedig a CRP_{100} értékkel mutatott összefüggést. A MM betegcsoportban a Thr_{pre} szignifikáns összefüggést mutatott a Thr_{100} és Fvs_{100} értékekkel. Az ADAMTS13 aktivitásnak és ezeknek a változóknak az összefüggése nem volt szignifikáns. A Thr_{pre} és Fvs_{100} között találtunk mennyiségi kapcsolatot mindkét csoport esetén, de az ADAMTS13_{pre}, CRP_{pre} , és egyéb paraméterekkel nem találtunk. Logisztikus regresszió analízis alapján a lymphoma csoportban a VWF_{pre} a csontvelő regeneráció idején a remissziós státusszal is összefügg, MM esetén nem volt szignifikáns kapcsolat a remisszióval.

Folytonos változók	Lymphoma		Myeloma multiplex	
A-B ^a	r^b	q^c	r^b	q^c
Thr_{pre} - Fvs_{100}	0,411	0,01088	0,388	0,01194
Thr_{pre} - Thr_{100}	0,302	0,06135	0,564	0,00005
VWF_{pre} - Thr_{100}	-0,627	0,00001	-0,046	0,73750
VWF_{pre} - Hgb_{100}	-0,512	0,00072	-0,131	0,18393
VWF_0 - Hgb_{100}	-0,525	0,00084	-0,113	0,48209
VWF_{pre} - CRP_{100}	0,497	0,00109	0,315	0,04484
CRP_{pre} - CRP_{100}	0,569	0,00019	0,192	0,23582

8. táblázat: Korrelációk

Változók	Lymphoma			Myeloma multiplex		
A-B ^a	OR ^d	95% CI	P ^e	OR ^d	95% CI	P ^e
VWF_{pre} -Cr/Pr	0,987	0,973-0,997	0,034	0,447	0,01-15,8	0,655

9. táblázat: Logisztikus regressziók

^a. A-B: prediktor és folytonos (8. táblázat) vagy dichotom (9. táblázat) függő változók párai (prediktor-dependens)

^b. r: Pearson korrelációs koefficiens

^c. *q*: adjusted *P* érték a Benjamini és Hochberg módszerrel, mely alapján a küszöb *P* érték kisebb mint 0,04285 lymphoma és 0,02142 myeloma multiplex esetén, amikor a *P*=0,05 értéket használtuk a számolásokhoz.

^d. OR: Odds ratio a logisztikus regresszióhoz, Egyenlet: $Y \sim Y_{\text{intercept}} (\beta_0) + \text{Slope} (\beta) * X$

^e. *P*: Odds ratio szignifikancia értéke (*P*<0,05)

Cr/Pr: komplett vagy parciális remisszió. A félkövérrel írt számok jelzik a szignifikáns korrelációkat.

A megtapadás előtti és a megtapadás idején mért értékek összefüggését és regresszióját a 10. táblázatban ábrázoltuk. A kisebb AD13/VWF_{pre} arány hosszabb ideig tartó neutropeniás időszakot jelzett és a nagyobb GOT_{pre} májenzimérték pedig nagyobb CRP értéket a megtapadáskor. A HSCT idején észlelt kisebb thrombocyta szám összefüggésben állt hosszabb thrombocytopeniás időszakokkal.

A változók közötti korreláció a HSCT-től az engraftmentig a kritikus sejtszámok esetén volt csak szignifikáns (szürke háttérrel jelezve). Statisztikailag szignifikáns korreláció volt észlelhető a 11. napi thrombocyta szám és a thrombocytopeniás időszak között az MM betegcsoport esetén. A lymphoma csoportban, a 11. napi Thr szám összefügg a thrombocytopenia időszak hosszával és a kritikus Thr szám elérési idejével. Az utóbbi összefüggést mutatott a neutropenia időszak hosszával és az ANC küszöbérték elérésének idejével. A kritikus sejtszámok alakulása nem jelezte előre a csontvelő regeneráció idején a remissziós státuszt egyik csoportban sem.

Paraméterek	Lymphoma		Myeloma multiplex	
A-B ^a adatok	r ^b	q ^c	r ^b	q ^c
AD13/VWF _{pre} -ANC<0.5	-0,475	0,006	-0,169	0,280
GOT _{pre} -CRP ₁₁	0,742	0,004	-0,071	0,654
Thr ₀ -Thr<20	-0,434	0,015	-0,364	0,044
Thr ₁₁ -Thr<20	-0,570	0,004	-0,793	0,004
Thr ₁₁ -Thr=20	-0,570	0,004	-0,714	0,004
Thr=20-ANC<0.5	0,532	0,004	0,025	0,875
Thr=20-ANC=0.5	0,697	0,004	0,353	0,014
Thr ₁₁ -Hgb ₁₀₀	0,362	0,035	0,417	0,004

Paraméterek	Lymphoma		Myeloma multiplex	
A-B ^a adatok	r ^b	q ^c	r ^b	q ^c
Thr<20-Thr ₁₀₀	-0,249	0,134	-0,409	0,005
Thr=20-Thr ₁₀₀	-0,266	0,109	-0,401	0,005
Thr<20-Hgb ₁₀₀	-0,373	0,031	-0,461	0,004
Thr=20-Hgb ₁₀₀	-0,356	0,035	-0,485	0,004

10. táblázat: Az engraftment időszakban mért paraméterek és a vizsgált változók közötti korrelációk

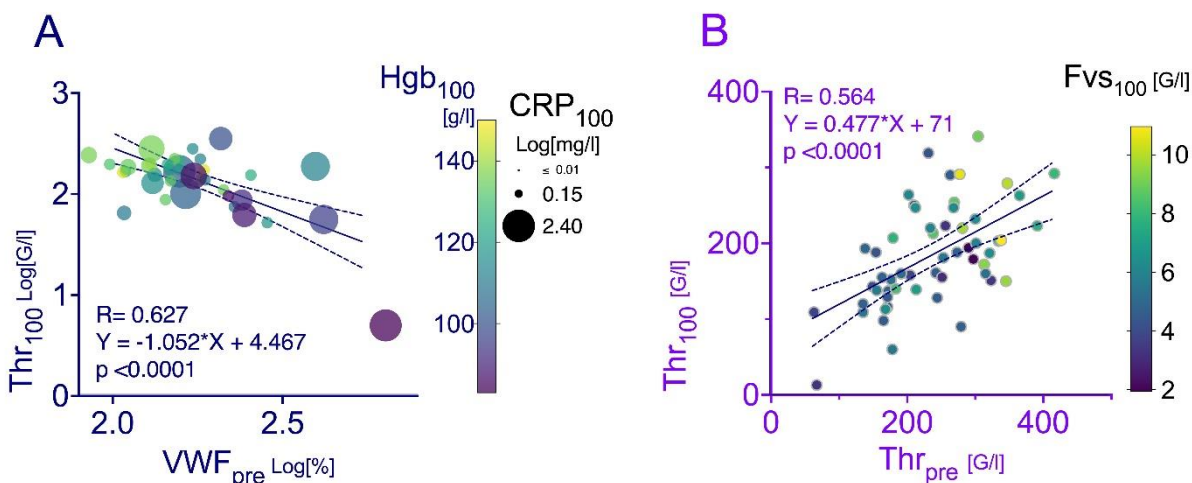
^a A= prediktor változó, B= dependens változó

^b r: Pearson korrelációs és regressziós koefficiens a lineáris regresszióhoz

^c q: a meredekség szignifikanciája Benjamini és Hochberg korrekciót követően (Küszöbérték: P érték kisebb mint Ly:0,036, MM:0,033, Q: 5%). A félkövérrel írt számok jelzik a szignifikáns korrelációkat. ANC<0,5 G/l [nap] és Thr<20 G/l [nap]: a kritikusan csökkent sejtszámok időtartama (neutropenia és thrombocytopenia)

ANC=0,5 G/l [nap] és Thr=20 G/l [nap]: a HSCT-t követően a nap, amikor az ANC vagy thrombocyta szám eléri a kritikus sejtszámot (0,5 G/l és 20 G/l respektíven, jelezve a megtapadást)

A VWF_{pre} negatív korrelációt mutatott a Thr₁₀₀ (R=-0,627), Hgb₁₀₀ (R=-0,512) értékekkel, és pozitív összefüggést a CRP₁₀₀ (R=0,497) értékkel a lymphoma betegcsoportnál (9. ábra A). A MM betegcsoportban, a Thr_{pre} szignifikáns összefüggést mutatott a Thr₁₀₀ (R=0,564) és Fvs₁₀₀ (R=0,388) értékekkel. (9. ábra B).



9. ábra: Buborék grafikon a regressziókról

A. rész: Lymphoma betegcsoport, lineáris regresszió a VWF_{pre} (X) és Thr_{100} (Y1, buborék helye), CRP_{100} (Y2, buborék mérete), és Hgb_{100} (Y3, a buborékok kék-zöld-sárga színei) értékek között. Egyenletek: Thr_{100} a grafikonra illesztve, $Hgb_{100} = -0,1 * VWF_{pre} + 134$, $R = 0,497$, $P < 0,0001$, $CRP_{100} = 1,88 * VWF_{pre} - 3,5$, $R = 0,498$, $P = 0,001$

B. rész: Myeloma multiplex betegcsoport, lineáris regresszió a Thr_{pre} (X), és Thr_{100} (Y1), Fvs_{100} (Y2, a buborékok kék-zöld-sárga színei) értékek között. Egyenletek: Thr_{100} a grafikonra illesztve, $Fvs_{100} = 0,013 * Thr_{pre} + 2,724$, $R = 0,462$, $P = 0,0003$

A paraméterek index számai a mintavétel napját jelzik a HSCT-hez képest.

A HSCT során beadott összejszám szignifikáns összefüggésben volt a thrombocytopeniás időszak időtartamával, a kritikus thrombocyta szám eléréséhez szükséges idővel, és a megtapadás idején mért thrombocyta számmal, mindkét betegcsoport esetén (11. táblázat). Másrészt, nem találtunk szignifikáns összefüggést az összejszám és a neutropenia időtartama valamint a csontvelő regeneráció idején a remissziós státusz között.

Univariábilis regresszió			
Prediktor változó- Dependens változó ^a	β^b Meredekség	R^c	P^d
Lymphoma			
össejszám- Thr_{11}	0,553	0,416	0,005
össejszám- #napok $Thr < 20$	-0,466	0,391	0,011
össejszám- nap $Thr = 20$	-0,303	0,417	0,005
össejszám- #napok $ANC < 0,5$	-0,0045	0,081	0,609
Myeloma multiplex			
össejszám- Thr_{11}	0,047	0,322	0,013
össejszám- #napok $Thr < 20$	-0,066	0,387	0,003
össejszám- nap $Thr = 20$	-0,018	0,321	0,014
össejszám- #napok $ANC < 0,5$	-0,026	0,294	0,025

11. táblázat: Regressziós analízis, az összejszám és a megtapadási idő közötti összefüggés

^a A változók egységei: összejszám [$\times 10^6/kg$], Thr és ANC [G/l]

^b Lineáris regresszió, Egyenlet: $Y = Y_{intercept} (\beta_0) + Slope (\beta) * X$

^c Regressziós koefficiens a lineáris regresszióhoz

^d A meredekség szignifikanciája ($P < 0,05$)

A fertőzések előfordulásával egyik paraméter sem mutatott statisztikusan szignifikáns összefüggést (az eredményeket nem mutatjuk be). Szintén nem találtunk szignifikáns összefüggést a kondicionálás előtt mért májfunkció paraméterek és a rutin véralvadási értékek valamint a HSCT-t követően vizsgált laborértékek illetve a csontvelő regeneráció idején észlelt státusz között.

7. Megbeszélés

7.1. A HSCT-t követő fertőzőes szövődményekkel kapcsolatos megfigyeléseink megbeszélése

A HSCT-t követően a megtapadás folyamatát és a haemopoesis helyreállítását betegről, betegségtől és kezeléstől függő változók befolyásolják¹³⁷. A megtapadás előtti időszakot a neutropenia, károsodások a muco-cutan barrieren és a beteg ellátásához szükséges invazív eszközök alkalmazása, míg a megtapadás utáni időszakot a nem megfelelően működő sejt-mediált immunitás jellemzi²⁷.

A komplement rendszer aktivációja a klasszikus, az alternatív és a lektin útvonalon keresztül történhet¹³⁸. Az MBL felismeri a sejt felszíni szénhidrát mintázatot¹³⁹. Az ismétlődően jelentkező baktérium fertőzések és autoimmun betegségek gyakran kapcsolatban állnak komplement deficienciával¹⁴⁰. Az MBL egy C-típusú szérum lektin, a szénhidrát-kötő régiók lehetővé teszik a kapcsolatot a kórokozók felszínén lévő ismétlődő szacharidokkal, de ritkán kapcsolódnak emlősöknél jelenlévő nagy mannóztartalmú struktúrákkal^{68,141}. Az MBL deficiencia a nem megfelelő szerkezetű és stabilitású multimerek eredménye¹⁴². Az MBL a Toll-like receptor (TLR) co-receptoraként is funkcionál, amely képessé teszi a molekulát a veleszületett immunrendszer koordinálására és szinkronizálására¹⁴³. A működőképes MBL szérumszintje összefügg az MBL2 genotípussal, a promoter régióban és a gén 1-es exonjában lévő polimorfizmusokkal^{144,145}.

Az irodalmi adatok szerint, az MBL deficiencia összefügg a fertőzésekkel szembeni fokozottabb fogékonysággal, főleg amikor a szerzett immunitás az optimális működésében gátolt (korai gyermekkorban vagy kemoterápiát követően)^{64,77,88,92,93}. Szignifikáns összefüggés volt kimutatható a kisebb MBL koncentráció és a kemoterápiához kapcsolódó súlyos fertőzések

között⁷⁷. Az MBL deficiensek esetén több súlyos fertőzés észlelhető és a HSCT után az első súlyos fertőzés korábban alakul ki, a nem MBL-deficiensekkel összehasonlítva⁹⁸. A kisebb MBL szint és a fertőzések közötti összefüggés független attól, hogy a betegek részesülnek-e antibiotikum profilaxisban illetve kapnak-e G-CSF-t vagy nem kapnak⁹⁸.

Az MBL szint tartománya 5 és 5000 ng/ml közötti, <100 ng/ml esetén MBL deficiencia észlelhető. A szérum MBL koncentráció meglehetősen stabil, kismértékben növekszik akut fázis reakció során². A vizsgálatban résztvevő 186 beteg közül 21 egyén volt MBL deficiens. A HSCT utáni első fertőzés kialakulásának ideje hasonló volt az MBL deficiensek és a nem MBL-deficiensek között. Az első fertőzés kialakulása nem függött össze szignifikánsan a log MBL értékkel, de jelentős összefüggés volt észlelhető a log MBL/CRP arány és a HSCT utáni első fertőzés ideje között. A fertőzések előfordulása hasonló volt az MBL deficiens és MBL kompetens csoportban. A HSCT utáni fertőzések száma az MBL/CRP aránnyal összefüggést mutatott, de az MBL szinttel nem korrelált. Az összefüggés a HSCT utáni első 14 napban és az első 100 napban első fertőzés előfordulása és a neutrophil engraftment előtti időszakban első fertőzés előfordulása valamint a log MBL érték között nem volt szignifikáns, de a log CRP és log MBL/CRP aránnyal szignifikáns volt. Az MBL szint és a fertőzések előfordulása, gyakorisága és ideje között nem találtunk szoros összefüggést. Ennek magyarázata lehet, hogy az MBL-indukált komplement aktivációt követő fokozott phagocytózishoz neutrophilok szükségesek, így a neutropeniás időszakban az MBL effektor funkciója súlyosan károsodott⁹⁶. ROC analízis alapján az MBL cut-off érték szerint különválasztott csoportok között a fertőzések száma és a HSCT utáni első fertőzés ideje közel szignifikánsan különböző volt. Az MBL cut-off érték szerint különválasztott betegcsoportok között szignifikánsan különbözött a fertőzések előfordulása a HSCT utáni első év során a pre-engraftment időszakot követően. A HSCT utáni időszakban a súlyos fertőzések előfordulását figyelembe véve az MBL cut-off értéke 823 ng/ml volt.

Az MBL szérumszint szignifikánsan nagyobb volt a vizsgált betegek esetén az egészséges kontroll populációval összehasonlítva. A HL betegek esetén volt az MBL deficiensek aránya a legnagyobb és a HSCT utáni első fertőzés kialakulása a legkoraibb. Az össejtszám és a megtapadásig eltelt idő szoros kapcsolatban volt egymással a vizsgált betegcsoportban. Az MM csoportban a neutrophil engraftment ideje az MBL szinttel, HL betegek esetén pedig a thrombocyta engraftment ideje az MBL/CRP arányával szignifikáns kapcsolatban állt.

A fertőzések gyakran előfordulnak és súlyossá válhatnak a nagydózisú kemoterápia és HSCT-t követően, és a kemoterápia halasztásához vagy adagok csökkentéséhez vezethetnek, a

terápia hatékonyságát ronthatják⁷⁷. A fertőzések az őssejtek megtapadását is késleltethetik, így megelőzésük és időben elkezdett kezelésük nagyon fontos. Az MBL szint mérése hasznos lehet az antibiotikum terápia meghatározásában, MBL deficiencia esetén hamarabb elkezdett és erőteljesebb antimikrobiális kezelés lehet indokolt. A leggyakoribb fertőzések HSCT-t követően a légúti fertőzések és a nagy CRP értékkel, lázzal és súlyos fokú mucositis-sel járó fertőzések. Az előforduló szepszisek többsége a centrális véna kanül bemeneti részének fertőzéséhez kapcsolódik¹⁴⁶. Legtöbbször Gram-pozitív baktérium típusok mutathatóak ki a vizsgált betegek centrális véna kanüljéből és véréből vett kultúrából. A centrális véna kanülből származó minták pozitív eredményei valamint a log MBL és MBL/CRP arány között nem találtunk szignifikáns összefüggést. A fertőzéseket megfelelő, célzott antibiotikum terápiával kezeljük és néhány esetben a centrális véna kanül eltávolítása is szükségessé válhat³⁹. A vizsgált betegeknél a relapszus és a log MBL vagy log MBL/CRP érték között nem találtunk szignifikáns kapcsolatot.

Az orális mucositis grádusa nem különbözött szignifikánsan az MBL deficiens és MBL kompetens betegek között a tanulmányunkban. A mucositis a teljes tápcsatornát érintheti, irodalmi adatok szerint az MBL deficiensek kevésbé képesek megakadályozni a baktériumok átjutását a bélből a keringésbe, összehasonlítva az MBL kompetens csoporttal¹³⁰. Az MBL2 gén extrahepatikus átíródása a vékonybélben is leírásra került^{147,148}. A gyulladt bélszövet mintákban fokozott az MBL2 transzkripció, a gyulladásban lévő bélfalat infiltráló immunsejtekben expresszálódik az MBL2 gén¹⁴⁹.

Az MBL2 genotípust nem határoztuk meg, mivel az ugyanazzal a genotípussal rendelkező egyéneknek az MBL szintjében 10-szeres különbség lehet⁸⁶. A szérumban MBL szint ELISA módszerrel történő mérése lehetővé teszi az *in vivo* MBL útvonal funkcionális aktivitásának megbízható mennyiségi követését¹⁵⁰. A vizsgálat idején a CRP szintet használtuk rendszeresen a fertőzőes szövődmények laboratóriumi monitorozására osztályunkon. A szepszis és súlyos fertőzések esetén a CRP érték mellett a procalcitonin (PCT) szinttel történő monitorozás a későbbi években vált a klinikai gyakorlat részévé, és az MBL koncentráció meghatározása is javasolt lenne a fertőzésekre fogékonyabb betegek megfelelő antimikrobiális terápiájának tervezéséhez.

7.2. A HSCT-hez kapcsolódó endothel károsodás és véralvadási szövődményekkel kapcsolatos megfigyeléseink megbeszélése

A HSCT előtti haemostasis paramétereknek, sejtes és szolubilis markereknek és a kondicionáló kezeléshez vagy a HSCT folyamatához kapcsolódó faktoroknak a HSCT-t követő thrombotikus szövődmények kialakulásával észlelhető összefüggése intenzív kutatási terület¹⁰⁷. A HSCT-t követő korai időszakban a VOD, TMA vagy főként a centrális vénás kanülöknél előforduló vénás thrombosis sok közlemény témája. A kondicionáló kezelés, főként teljes test besugárzással együtt, endothel sérülést okozhat, amely az endothelsejtek felszínét prokoagulánssá alakítja¹²⁰. A TMA a kiserekben az endothel sérülést okozó hatásokat követően fellépő szövetkárosodás eredményeként alakul ki. A TMA kiváltó tényezőiként vagy súlyosbításában a gyulladásos állapotban megváltozott kapilláris permeabilitás miatt a fertőzések és a komplement rendszer rendellenes működése is szerepet játszik^{107,151}. Azt is leírták, hogy a HSCT utáni nagyobb VWF antigén és aktivitás szereppel bír a mikroerekben a VOD és mikrothrombotikus szövődmények kialakulásában¹⁰⁵.

A célunk a thrombocyta szám, VWF szint, ADAMTS13 aktivitás, CRP érték és a remissziós státusz közötti összefüggések feltárása volt az autológ HSCT során, lymphomás és MM betegcsoportokat összehasonlítva, a kondicionálás kezdetétől a csontvelő regeneráció idejével bezárólag. Az eddigi közleményekhez képest munkánkban új a mért különböző paraméterek elemzése csak autológ HSCT esetén és betegcsoportokra bontva.

A lymphoma és MM csoportok között a vérlemezke szám, VWF és CRP időtől függő változásai közötti különbségek a neutropenia és thrombocytopenia időszak hosszának különbségéhez kapcsolódhatnak. A lymphoma betegcsoportban hosszabb volt a neutropeniás időszak három nappal és a thrombocytopenia időszaka öt nappal, a másik csoporthoz képest. A neutrophil megtapadás elérésének ideje a lymphoma betegcsoportnál hasonló volt a Karolinska study eredményeihez¹⁵². A thrombocyta megtapadáshoz szükséges idő rövidebb volt a mi betegcsoportunkban, összehasonlítva Ungerstedt és munkatársai publikációjában szereplővel, de az ő tanulmányukban a kritikus Thr szám 50 G/l volt transzfúzió nélkül¹⁵³.

A csontvelő regeneráció idején a vérlemezke- és fehérvérsejtszámok a kondicionálás előtti thrombocytaszámmal összefüggenek a MM csoportban, míg a remisszió státusz nem mutatott kapcsolatot a vizsgált paraméterekkel. A kezelés előtti thrombocyta szám az őssejt graft és a mikrokörnyezet minősége szempontjából egy meghatározó tényező²². A különböző kondicionáló kezelések következtében kialakuló jelentős fokú thrombocyta szám csökkenés megerősíti a korábban közölt eredményeket^{152,153}.

Fontos megfigyelésünk, hogy a lymphomás betegeknél, a kondicionálás előtti VWF szint negatív korrelációt mutatott a csontvelő regeneráció idején mért thrombocyta számmal és a hemoglobinszinttel, pozitív összefüggést mutatott a CRP értékkel. A kondicionálás előtti VWF szint a remisszió státusszal is kapcsolatban állt. A VWF, a thrombocyta adhézio kofaktora, az endothelsejtek sérülésének jól ismert markere⁸. A kondicionálás előtt mért nagy VWF szint, amely a HSCT-t követően további növekedést mutat lymphoma és MM betegcsoport esetén is, korábban is megfigyelésre került és a diffúz endothelium károsodáshoz kapcsolódik^{104,153,154,155,156,157,158}. Ezek a tanulmányok a hematológiai malignus betegségek és a transzplantáció típusa szerint nem elemezték csoportokra bontva a betegeket.

Az endothelsejtek sérülését a kemoterápia, a súlyos mértékű thrombocytopenia, a cytopeniás időszakban kialakuló súlyos fertőzések és az intravénás kanülök alkalmazása együttesen okozzák. Az erek tónusának és áteresztő képességének szabályozása, a thrombocyta aktiváció, a véralvadási kaszkád, thrombotikus és gyulladásos folyamatok és az erek képződése egymással összefüggő folyamatok, és a felhasználódás következményeként kialakuló thrombocytopeniát és a VWF szintjének emelkedését eredményezve, HSCT-hez kapcsolódó véralvadási szövődményekhez vezethetnek^{9,153,159,160,161,162}. Az autológ HSCT során az ADAMTS13 aktivitás és a VWF szint változása közötti fordított korrelációt a kemoterápia toxicitásához kötődő endothelium károsodás magyarázhatja, a korábbi megfigyeléseket alátámasztva^{5,151,163,164}. A HSCT előtt az átlagos ADAMTS13 aktivitás normál tartományon belül volt, az első hetekben a kezdeti aktivitásnak kevesebb mint felére csökkent. A HSCT utáni TMA nem áll összefüggésben súlyos ADAMTS13 deficienciával, a nagyobb VWF szint a diffúz endothel károsodással függ össze^{165,166}. Az ADAMTS13 aktivitás mérése nem szükséges a HSCT-t követő TMA esetén, mivel nem mutat összefüggést a betegség kialakulásával, súlyosságával és a terápiára adott válasszal¹¹².

A VWF növekedés üteme hasonló volt a HSCT során a lymphoma és MM csoportban, míg a thrombocyta szám csökkenése különböző kinetikájú volt. Az eredményeink indirekten mutatják, hogy a thrombocytákból származó VWF, amely a teljes VWF mennyiség kb. 25%-át jelenti a keringő vérben¹⁶⁷, a HSCT folyamata során nem járult hozzá a megváltozott plazma VWF szinthez, amely így a plazmában a VWF szint növekedés endothelsejt eredetét támasztja alá.

A MM betegek indukciós kezelése anti-angiogenetikus szereket is magában foglal, amelyek az endothelsejtek működését hosszútávon befolyásolhatják, így a VWF szintézist is^{110,168}. A transzplantációra készülő betegek esetén az indukciós kezeléssel remisszió állapotot és normál vérképzést igyekszünk elérni, és ebben a kedvező állapotban kezdjük el a HSCT-t,

azonban ezek a korábban alkalmazott terápiák befolyásolhatják a kondicionálás kezdetén észlelt állapotot és paramétereket¹⁶⁹. Az endothelium működési zavara, az angiogenesis és a thrombocyták működés egymással összefüggő folyamatok¹⁶⁹. A thrombocyták és a VWF termelődését valószínűsíthetően befolyásolja a megakaryocytákat illetve arteriolákat tartalmazó, specifikus csontvelői niche-k és a haemopoetikus őssejtek sejtvonalukhoz fűződő elkötelezettsége is¹²⁴. A lymphomás és myeloma multiplex betegcsoport között észlelhető különbség, miszerint lymphoma esetén a kondicionálás előtt mért VWF szint, myelománál pedig a kondicionálás előtti thrombocyták szám mutatott összefüggést a csontvelő regeneráció idején mérhető paraméterekkel, a diagnózisnak megfelelő, eltérő kondicionáló kezeléssel is magyarázható. Lymphománál BEAM és Z-BEAM, myeloma multiplex esetén pedig melphalan kondicionálást alkalmaztunk a vizsgálat idején. A lymphoma nagyon heterogén betegcsoport, főként a nyirokrendszer érintett, a csontvelőben is lehetnek daganatos sejtek. Myeloma multiplex esetén csontvelői érintettség jellemző. A két csoport között jelentős a különbség a csontvelői mikrokörnyezet, a citokinek és az immunmechanizmusok szabályozása között.

A fertőzések voltak a leggyakoribb HSCT-hez kapcsolódó szövődmények a tanulmányunkban, hasonlóan mások eredményeihez, azonban azokban az allogén és autológ HSCT-ben részesülő betegek nem voltak különválasztva^{20,22,157}. Az, hogy a VWF szint változásának kinetikája a CRP alakulásával nem mutatott összefüggést, arra utal, hogy a VWF növekedés nem kizárólag akut fázis reakció eredménye, ráadásul a VWF féléletideje a CRP féléletidőtől rövidebb is^{101,170}. A CRP érték fokozatos növekedés után, a kondicionálás kezdetéhez képest 11 nappal később érte el legnagyobb értékét mindkét csoport esetén. Ezek az eredmények a CRP növekedés és a kondicionáló terápia közötti kapcsolatot mutatják. A HSCT-t követően a CRP változás üteme és a diagnózis szerinti betegcsoportok között nem észleltünk összefüggést, az eredményeink a korábbi megfigyelésekhez hasonlóak^{171,172}. A CRP-t a májsejtek termelik, a proinflammatorikus IL-6 citokin szabályozása alatt, amelyet az endothelsejtek érzékelnek endothelium működési zavar idején¹⁶⁹.

A HSCT során beadott nagyobb mennyiségű őssejtszám összefüggésben állt a thrombocytopeniás időszak rövidebb időtartamával és a kritikus thrombocyták szám eléréséhez szükséges rövidebb idővel illetve a megtapadás idején mért nagyobb thrombocyták számmal mindkét betegcsoport esetén. A megfigyeléseink hasonlóak a korábbi irodalmi eredményekhez, és megerősítik az őssejtek thrombocyták képződési sejtvonalhoz fűződő elköteleződését^{22,158,173,174}. Ajánlott az apheresis időszakának meghosszabbítása, hogy elérjük az optimális mennyiségű CD34+ őssejt/kg dózist a megfelelő ütemű thrombocyták megtapadás biztosításához¹⁷⁵. Ezzel szemben, sem a neutropenia idejét, sem a remisszió státuszt nem jelezte

előre az összejtszám a vizsgált betegcsoportok esetén. A HSCT során a megfelelő mennyiségű és minőségű össejt beadására törekedni kell a megtapadási idők javításához és a fertőzőes szövdmények csökkentéséhez. Az irodalmi adatok is alátámasztják eredményeinket^{22,152,153,176,177,178}, egy kivételével, de ebben az utóbbi esetben nem fagyasztva tárolt össejteket alkalmaztak¹⁷⁹. A HSCT utáni túlélés a cytoreduktív terápia hatásai utáni felépülés ütemétől, az eredményes megtapadástól, a fertőzések és a thrombotikus szövdmények megelőzésétől és az alapbetegség eradikációjának sikerességétől függ¹⁰⁹. A nem megfelelő májfunkció direkt hatással bír a bél integritására, lehetővé téve így a baktériumokból származó termékek átjutását a portális keringésbe, ahol gyulladásos folyamatot indíthatnak el. A károsodott májműködés a baktériumok nem megfelelő clearance-t eredményezi, így a baktérium termékek és a citokinek prokoaguláns állapot kialakulásához vezethetnek¹⁰⁹.

A tanulmányunk limitáló tényezői voltak, hogy nem tudtunk elérni minden beteget a megfelelő időpontban, így az elemzett minták száma eltérő a különböző vizsgálati időpontokban, és HSCT utáni thrombotikus szövdményt nem tudtunk bizonyítani, habár májmegnagyobbodáshoz társuló hasi fájdalom, oedema, folyadékretenció miatti testsúly fokozódás előfordult, de ezeket az eseteket külön nem elemeztük.

8. Új megállapítások

Az autológ HSCT utáni első év során az első fertőzés kialakulásáig eltelt időtartam és a fertőzések száma nem különbözött az MBL deficiens valamint a normál/emelkedett MBL szintet mutató betegek között. A HSCT utáni fertőzések előfordulása és száma ugyanakkor az MBL/CRP aránnyal jól korrelált, így a fertőzőes szövődmények előrejelzésében lehet hasznos biomarker.

A HSCT utáni első évben a pre-engraftment időszakot követően a fertőzések előfordulása szignifikánsan különbözött az MBL 823 ng/ml-es cut-off értéke alapján, ezért a beavatkozás előtti, fertőzéstől mentes időszakban történő MBL szint meghatározás segítheti az antimikrobiális kezelés tervezését.

Autológ HSCT-t követően a lymphomás és myelomás betegcsoportban a vérlemezkék megtapadása emelkedett VWF szinttel, és egyidejűleg csökkent ADAMTS13 aktivitással járt együtt, ami jól követte a megtapadási folyamatot.

A lymphomás betegcsoportban a kondicionálás előtti VWF szint szignifikáns inverz összefüggést mutatott a csontvelő regeneráció idején mért thrombocyta számmal és hemoglobin koncentrációval, míg a 100. napon mért CRP-vel és a remisszió státusszal pozitív korrelációt jelzett. Ezzel szemben a myeloma multiplex csoportban a kondicionálás előtti thrombocyta szám a csontvelő regeneráció idején mérhető thrombocyta- és fehérvérsejt számmal mutatott szoros kapcsolatot.

9. Összefoglalás

A malignus hematológiai betegek esetén a potenciálisan gyógyulást eredményező HSCT folyamata során kiemelkedően fontos a fertőzőes szövődmények megelőzése, megfelelő időben kezdett terápiája. Már a HSCT előtti kezelések során szükséges a toxikus szerek mennyiségének figyelembe vétele a diffúz endothelium károsodás mérséklése és ezáltal a HSCT utáni, életet veszélyeztető thrombotikus szövődmények rizikójának csökkentése céljából.

A fertőzések iránti fokozott fogékonyság és a kisebb MBL szint között néhány korábbi tanulmányban észlelt kapcsolat, kevésbé kifejezett a betegekben, akiknél az intenzív kemoterápia eredményeként a fagocita aktivitás károsodott. Az MBL szint és a fertőzések előfordulása, gyakorisága és ideje között nem találtunk jelentős összefüggést. A log MBL/CRP arány a HSCT-t követően kialakult első fertőzés idejével jól korrelált. A kisebb MBL koncentráció hajlamosíthat súlyosabb fertőzésekre a legyengült immunrendszerrel járó állapotban. A fertőzések előfordulása a HSCT utáni első évben a pre-engraftment időszakot követően, szignifikánsan különböző volt az MBL cut-off szint alapján szétválasztott betegcsoportokban.

A kondicionálás előtti VWF szint a lymphomás és thrombocytá szám a myeloma multiplex betegek esetén a csontvelő regeneráció idején vizsgált paraméterekkel összefüggésben áll. Ez a kapcsolat jelezheti az arteriolákat illetve megakaryocyta tartalmazó különálló csontvelői niche-kben elhelyezkedő és ott szabályozás alatt álló őssejteknek a klinikai jelentőségét.

A kondicionálás előtt a thrombocytá szám, VWF és CRP érték meghatározása ajánlott a kezelés optimalizálásához és a HSCT lehetséges kockázatainak csökkentéséhez. Ezek a paraméterek összefüggnek a szisztémás gyulladással, az endothelium működési zavarral és a primer véralvadási rendszer aktivációjával. A HSCT folyamata során a VWF szint és aktivitás diagnosztikai értékének elemzéséhez további klinikai vizsgálatok szükségesek. A kezelőorvosoknak meg kell próbálni csökkenteni az endothel sérülés rizikótényezőit az összes HSCT-ben részesülő beteg esetén, melynek része az indukciós kezelések során alkalmazott májkárosító szerek minimalizálása is.

10. Summary

The HSCT procedure can potentially result in the recovery of the malignant hematologic disease. Prevention of infectious complications, antimicrobial therapy started at right time during the course of HSCT are extremely important. It is required to take into consideration the amount of toxic agents during previous treatments before HSCT, to decrease the diffuse endothelial damage and the risk of post-HSCT, life-threatening thrombotic complications.

The relationship between increased susceptibility to infections and low MBL levels was less pronounced in patients with suppression of phagocytic activity due to intensive chemotherapy. We could not find strong association between MBL level and incidence, frequency and time of infections. Log MBL/CRP ratio correlated well with the time of first infection following HSCT. Lower MBL concentration may predispose to severe infections in immunocompromised state. The occurrence of infections after the pre-engraftment period in the first posttransplant year was significantly different in patient groups separated by MBL cut-off level.

The preconditioning VWF levels in lymphoma and platelet count in case of multiple myeloma patients were in correlation with the markers of bone marrow regeneration. These correlations might indicate the clinical significance of the stem cells, which are located and regulated by separate bone marrow niches containing arterioles and megakaryocytes.

Determination of platelet count, VWF and CRP levels prior to conditioning is recommended to optimize the treatment and decrease the potential risks of HSCT. These parameters are associated with systemic inflammation, endothelial dysfunction and the activation of the primary hemostasis system. Evaluation of the diagnostic value of VWF level and activity during the course of HSCT needs further clinical examination. Clinicians should try to decrease the risk factors for endothelial damage in case of all patients undergo HSCT, partly by minimizing exposure to hepatotoxic agents during previous treatment courses.

11. Irodalomjegyzék

1. Bazinet A, Popradi G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Curr Oncol*. 2019;26(3):187-191. doi:10.3747/co.26.5033
2. Thiel S, Holmskov U, Hviid L, et al. The concentration of the C-type lectin, mannan-binding protein, in human plasma increases during an acute phase response. *Clin Exp Immunol*. 1992;90(1):31-35. doi:10.1111/j.1365-2249.1992.tb05827.x
3. Summerfield JA, Ryder S, Sumiya M, et al. Mannose binding protein gene mutations associated with unusual and severe infections in adults. *Lancet*. 1995;345(8954):886-889. doi:10.1016/S0140-6736(95)90009-8
4. Garred P, Madsen HO, Hofmann B, et al. Increased frequency of homozygosity of abnormal mannan-binding-protein alleles in patients with suspected immunodeficiency. *Lancet*. 1995;346(8980):941-943. doi:10.1016/S0140-6736(95)91559-1
5. Palomo M, Diaz-Ricart M, Carbo C, et al. Endothelial Dysfunction after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Role of the Conditioning Regimen and the Type of Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(7):985-993. doi:10.1016/j.bbmt.2010.02.008
6. Graf L, Stern M. Acute phase after haematopoietic stem cell transplantation: Bleeding and thrombotic complications. *Hamostaseologie*. 2012;32(1):56-62. doi:10.5482/ha-1176
7. Guo L, Rondina MT. The Era of Thromboinflammation: Platelets Are Dynamic Sensors and Effector Cells During Infectious Diseases. *Front Immunol*. 2019;10. doi:10.3389/fimmu.2019.02204
8. Mojzisch A, Brehm MA. The manifold cellular functions of von willebrand factor. *Cells*. 2021;10(9). doi:10.3390/cells10092351
9. Nagler A, Shimoni A. Conditioning. In: *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. ; 2018:99-107. doi:10.1007/978-3-030-02278-5_13
10. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood

- and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(11):1863-1869. doi:10.1016/j.bbmt.2015.07.032
11. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, et al. Intravenous Infusion of Bone Marrow in Patients Receiving Radiation and Chemotherapy. *N Engl J Med*. 1957;257(11):491-496. doi:10.1056/nejm195709122571102
 12. Hahn T, McCarthy PL, Hassebroek A, et al. Significant improvement in survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation during a period of significantly increased use, older recipient age, and use of unrelated donors. *J Clin Oncol*. 2013;31(19):2437-2449. doi:10.1200/JCO.2012.46.6193
 13. McCarthy PL, Hahn T, Hassebroek A, et al. Trends in Use of and Survival after Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in North America, 1995-2005: Significant Improvement in Survival for Lymphoma and Myeloma during a Period of Increasing Recipient Age. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(7):1116-1123. doi:10.1016/j.bbmt.2013.04.027
 14. Gertz MA. Current status of stem cell mobilization: Review. *Br J Haematol*. 2010;150(6):647-662. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08313.x
 15. Luo C, Wu G, Huang X, et al. Efficacy of hematopoietic stem cell mobilization regimens in patients with hematological malignancies: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1). doi:10.1186/s13287-022-02802-6
 16. Tuchman SA, Bacon WA, Huang LW, et al. Cyclophosphamide-based hematopoietic stem cell mobilization before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Apher*. 2015;30(3):176-182. doi:10.1002/jca.21360
 17. Mohty M, Hübel K, Kröger N, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: A position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(7):865-872. doi:10.1038/bmt.2014.39
 18. Fricker SP. Physiology and pharmacology of plerixafor. *Transfus Med Hemotherapy*. 2013;40(4):237-245. doi:10.1159/000354132
 19. Mondello P, Cuzzocrea S, Navarra M, et al. 90 Y-ibritumomab tiuxetan: A nearly

- forgotten opportunity. *Oncotarget*. 2016;7(7):7597-7609.
doi:10.18632/oncotarget.6531
20. Carreras E, Dufour C, Mohty M, et al. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies.*; 2018. doi:10.1007/978-3-030-02278-5
 21. Doescher A, Casper J, Kraemer D, et al. Platelet engraftment after allogeneic stem cell transplantation is monitored by digital polymerase chain reaction without interference by platelet support. *Exp Hematol*. 2018;68:21-29. doi:10.1016/j.exphem.2018.08.007
 22. Bernstein SH, Nademanee AP, Vose JM, et al. A multicenter study of platelet recovery and utilization in patients after myeloablative therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 1998;91(9):3509-3517.
 23. Bakhuraysah MM, Siatskas C, Petratos S. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: Is it a clinical reality? *Stem Cell Res Ther*. 2016;7(1).
doi:10.1186/s13287-015-0272-1
 24. Kiss A, Reményi G, Szász R, et al. One hundred fifty autologous peripheral haemopoietic stem cell transplantations and their lessons. *Orv Hetil*. 2009;150(27):1251-1257. doi:10.1556/OH.2009.28557
 25. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(10):1143-1238.
doi:10.1016/j.bbmt.2009.06.019
 26. Klumpp TR, Mangan KF, Goldberg SL, et al. Granulocyte colony-stimulating factor accelerates neutrophil engraftment following peripheral-blood stem-cell transplantation: A prospective, randomized trial. *J Clin Oncol*. 1995;13(6):1323-1327.
doi:10.1200/JCO.1995.13.6.1323
 27. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2001;33(2):139-144. doi:10.1086/321805
 28. Leung AN, Gosselin M V., Napper CH, et al. Pulmonary infections after bone marrow transplantation: Clinical and radiographic findings. *Radiology*. 1999;210(3):699-710.
doi:10.1148/radiology.210.3.r99mr39699

29. Chong PP, Avery RK. A Comprehensive Review of Immunization Practices in Solid Organ Transplant and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Ther.* 2017;39(8):1581-1598. doi:10.1016/j.clinthera.2017.07.005
30. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. LB5. PROVENT: Phase 3 Study of Efficacy and Safety of AZD7442 (Tixagevimab/Cilgavimab) for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Adults. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(Supplement_1):S810-S810. doi:10.1093/ofid/ofab466.1646
31. Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Overview of Infection Risks and Epidemiology. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011;25(1):101-116. doi:10.1016/j.hoc.2010.11.008
32. Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, et al. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother.* 2016;22(8):505-514. doi:10.1016/j.jiac.2016.05.006
33. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4). doi:10.1093/cid/cir073
34. Wingard JR, Hiemenz JW, Jantz MA. How I manage pulmonary nodular lesions and nodular infiltrates in patients with hematologic malignancies or undergoing hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2012;120(9):1791-1800. doi:10.1182/blood-2012-02-378976
35. Pawson H, Jayaweera A, Wigmore T. Intensive care management of patients following haematopoietic stem cell transplantation. *Curr Anaesth Crit Care.* 2008;19(2):80-90. doi:10.1016/j.cacc.2008.01.005
36. Poutsika DD, Price LL, Ucuzian A, et al. Blood stream infection after hematopoietic stem cell transplantation is associated with increased mortality. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40(1):63-70. doi:10.1038/sj.bmt.1705690
37. Cruciani M. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: A meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 1996;23(4):795-805. doi:10.1093/clinids/23.4.795
38. Cherif H, Kronvall G, Björkholm M, et al. Bacteraemia in hospitalised patients with

- malignant blood disorders: A retrospective study of causative agents and their resistance profiles during a 14-year period without antibacterial prophylaxis. *Hematol J*. 2003;4(6):420-426. doi:10.1038/sj.thj.6200334
39. Bonadio M, Morelli G, Mori S, et al. Fluoroquinolone resistance in hematopoietic stem cell transplant recipients with infectious complications. *Biomed Pharmacother*. 2005;59(9):511-516. doi:10.1016/j.biopha.2005.06.008
 40. De Castro N, Neuville S, Sarfati C, et al. Occurrence of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia after allogeneic stem cell transplantation: A 6-year retrospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(10):879-883. doi:10.1038/sj.bmt.1705149
 41. Almyroudis NG, Fuller A, Jakubowski A, et al. Pre- and post-engraftment bloodstream infection rates and associated mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2005;7(1):11-17. doi:10.1111/j.1399-3062.2005.00088.x
 42. Camargo JF, Komanduri K V. Emerging concepts in cytomegalovirus infection following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017;10(4):233-238. doi:10.1016/j.hemonc.2017.05.001
 43. Wah TM, Moss HA, Robertson RJH, et al. Pulmonary complications following bone marrow transplantation. *Br J Radiol*. 2003;76(906):373-379. doi:10.1259/bjr/66835905
 44. Enright H, Haake R, Weisdorf D, et al. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation: Risk factors and response to therapy. *Transplantation*. 1993;55(6):1339-1345. doi:10.1097/00007890-199306000-00024
 45. Soubani AO, Miller KB, Hassoun PM. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest*. 1996;109(4):1066-1077. doi:10.1378/chest.109.4.1066
 46. Lindemans CA, Leen AM, Boelens JJ. How I treat adenovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Blood*. 2010;116(25):5476-5485. doi:10.1182/blood-2010-04-259291
 47. Reddy N, Rezvani K, Barrett AJ, et al. Strategies to Prevent EBV Reactivation and Posttransplant Lymphoproliferative Disorders (PTLD) after Allogeneic Stem Cell Transplantation in High-Risk Patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(5):591-597. doi:10.1016/j.bbmt.2010.08.007
 48. Silva L de P, Patah PA, Saliba RM, et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic

- hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type. *Haematologica*. 2010;95(7):1183-1190. doi:10.3324/haematol.2009.016758
49. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A Controlled Trial of Fluconazole to Prevent Fungal Infections in Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation. *N Engl J Med*. 1992;326(13):845-851. doi:10.1056/nejm199203263261301
 50. Raman T, Marik PE. Fungal infections in bone marrow transplant recipients. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7(3):307-315. doi:10.1517/14656566.7.3.307
 51. De La Rosa GR, Champlin RE, Kontoyiannis DP. Risk factors for the development of invasive fungal infections in allogeneic blood and marrow transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2002;4(1):3-9. doi:10.1034/j.1399-3062.2002.00010.x
 52. Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation—a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis*. 1995;171(6):1545-1552. doi:10.1093/infdis/171.6.1545
 53. Martino R, Subirà M. Invasive fungal infections in hematology: New trends. *Ann Hematol*. 2002;81(5):233-243. doi:10.1007/s00277-002-0466-3
 54. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: Analysis of multicenter prospective antifungal therapy (PATH) alliance registry. *Clin Infect Dis*. 2009;48(3):265-273. doi:10.1086/595846
 55. Liakopoulou E, Mutton K, Carrington D, et al. Rotavirus as a significant cause of prolonged diarrhoeal illness and morbidity following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(8):691-694. doi:10.1038/sj.bmt.1705127
 56. Robin M, Porcher R, De Castro Araujo R, et al. Risk Factors for Late Infections after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation from a Matched Related Donor. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(11):1304-1312. doi:10.1016/j.bbmt.2007.07.007
 57. Milstein DMJ, te Boome LCJ, Cheung YW, et al. Use of sidestream dark-field (SDF) imaging for assessing the effects of high-dose melphalan and autologous stem cell

- transplantation on oral mucosal microcirculation in myeloma patients. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2010;109(1):91-97.
doi:10.1016/j.tripleo.2009.08.041
58. Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, et al. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *Br J Haematol*. 2000;110(2):292-299. doi:10.1046/j.1365-2141.2000.02202.x
 59. Wilder-Smith P, Hammer-Wilson MJ, Zhang J, et al. In vivo imaging of oral mucositis in an animal model using optical coherence tomography and optical Doppler tomography. *Clin Cancer Res*. 2007;13(8):2449-2454. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-2234
 60. Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, et al. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. *Support Care Cancer*. 2013;21(11):3233-3241. doi:10.1007/s00520-013-1900-x
 61. Bensinger W, Schubert M, Ang KK, et al. NCCN task force report: Prevention and management of mucositis in cancer care. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2008;6(SUPPL. 1). doi:10.6004/jnccn.2008.2001
 62. Blijlevens N, Schwenkglenks M, Bacon P, et al. Prospective oral mucositis audit: Oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy - European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(9):1519-1525. doi:10.1200/JCO.2007.13.6028
 63. Thiel S, Frederiksen PD, Jensenius JC. Clinical manifestations of mannan-binding lectin deficiency. *Mol Immunol*. 2006;43(1-2):86-96.
doi:10.1016/j.molimm.2005.06.018
 64. Eisen DP, Minchinton RM. Impact of Mannose-Binding Lectin on Susceptibility to Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2003;37(11):1496-1505. doi:10.1086/379324
 65. Super M, Lu J, Thiel S, et al. ASSOCIATION OF LOW LEVELS OF MANNAN-BINDING PROTEIN WITH A COMMON DEFECT OF OPSONISATION. *Lancet*. 1989;334(8674):1236-1239. doi:10.1016/S0140-6736(89)91849-7
 66. Miller M, Seals J, Kaye R, et al. A FAMILIAL, PLASMA-ASSOCIATED DEFECT OF PHAGOCYTOSIS. *Lancet*. 1968;292(7559):60-63. doi:10.1016/s0140-

67. Thiel S. A second serine protease associated with mannan-binding lectin that activates complement. *Immunol Lett.* 1997;56(1-3):18. doi:10.1016/s0165-2478(97)86907-6
68. Turner MW. Mannose-binding lectin: The pluripotent molecule of the innate immune system. *Immunol Today.* 1996;17(11):532-540. doi:10.1016/S0167-5699(96)80908-X
69. Bouwman LH, Roep BO, Roos A. Mannose-Binding Lectin: Clinical Implications for Infection, Transplantation, and Autoimmunity. *Hum Immunol.* 2006;67(4-5):247-256. doi:10.1016/j.humimm.2006.02.030
70. Neth O, Jack DL, Johnson M, et al. Enhancement of Complement Activation and Opsonophagocytosis by Complexes of Mannose-Binding Lectin with Mannose-Binding Lectin-Associated Serine Protease After Binding to Staphylococcus aureus . *J Immunol.* 2002;169(8):4430-4436. doi:10.4049/jimmunol.169.8.4430
71. Van Emmerik LC, Kuijper EJ, Fijen CAP, et al. Binding of mannan-binding protein to various bacterial pathogens of meningitis. *Clin Exp Immunol.* 1994;97(3):411-416. doi:10.1111/j.1365-2249.1994.tb06103.x
72. Neth O, Jack DL, Dodds AW, et al. Mannose-binding lectin binds to a range of clinically relevant microorganisms and promotes complement deposition. *Infect Immun.* 2000;68(2):688-693. doi:10.1128/IAI.68.2.688-693.2000
73. Jack DL, Klein NJ, Turner MW. Mannose-binding lectin: Targeting the microbial world for complement attack and opsonophagocytosis. *Immunol Rev.* 2001;180:86-99. doi:10.1034/j.1600-065X.2001.1800108.x
74. Nauta AJ, Raashou-Jensen N, Roos A, et al. Mannose-binding lectin engagement with late apoptotic and necrotic cells. *Eur J Immunol.* 2003;33(10):2853-2863. doi:10.1002/eji.200323888
75. Collard CD, Väkevä A, Morrissey MA, et al. Complement activation after oxidative stress: Role of the lectin complement pathway. *Am J Pathol.* 2000;156(5):1549-1556. doi:10.1016/S0002-9440(10)65026-2
76. Ma Y, Uemura K, Oka S, et al. Antitumor activity of mannan-binding protein in vivo as revealed by a virus expression system: Mannan-binding protein-dependent cell-mediated cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(2):371-375.

doi:10.1073/pnas.96.2.371

77. Peterslund NA, Koch C, Jensenius JC, et al. Association between deficiency of mannose-binding lectin and severe infections after chemotherapy. *Lancet*. 2001;358(9282):637-638. doi:10.1016/S0140-6736(01)05785-3
78. Super M, Levinsky RJ, Turner MW. The level of mannan-binding protein regulates the binding of complement-derived opsonins to mannan and zymosan at low serum concentrations. *Clin Exp Immunol*. 1990;79(2):144-150. doi:10.1111/j.1365-2249.1990.tb05170.x
79. Thiel S, Møller-Kristensen M, Jensen L, et al. Assays for the functional activity of the Manna-binding lectin pathway of complement activation. *Immunobiology*. 2002;205(4-5):446-454. doi:10.1078/0171-2985-00145
80. Stengaard-Pedersen K, Thiel S, Gadjeva M, et al. Inherited Deficiency of Mannan - Binding Lectin–Associated Serine Protease 2. *N Engl J Med*. 2003;349(6):554-560. doi:10.1056/nejmoa022836
81. Madsen H, Garred P, Thiel S, et al. Interplay Between Promoter and Structural Gene Variants Control. *J Immunol*. 1995;155(6):3013-3020.
82. Madsen HO, Garred P, Kurtzhals JAL, et al. A new frequent allele is the missing link in the structural polymorphism of the human mannan-binding protein. *Immunogenetics*. 1994;40(1):37-44. doi:10.1007/BF00163962
83. Tacx AN, Groeneveld ABJ, Hart MH, et al. Mannan binding lectin in febrile adults: No correlation with microbial infection and complement activation. *J Clin Pathol*. 2003;56(12):956-959. doi:10.1136/jcp.56.12.956
84. Dahl M, Tybjærg-Hansen A, Schnohr P, et al. A population-based study of morbidity and mortality in mannose-binding lectin deficiency. *J Exp Med*. 2004;199(10):1391-1399. doi:10.1084/jem.20040111
85. Minchinton RM, Dean MM, Clark TR, et al. Analysis of the relationship between mannose-binding lectin (MBL) genotype, MBL levels and function in an Australian blood donor population. *Scand J Immunol*. 2002;56(6):630-641. doi:10.1046/j.1365-3083.2002.01167.x
86. Steffensen R, Thiel S, Varming K, et al. Detection of structural gene mutations and

- promoter polymorphisms in the mannan-binding lectin (MBL) gene by polymerase chain reaction with sequence-specific primers. *J Immunol Methods*. 2000;241(1-2):33-42. doi:10.1016/S0022-1759(00)00198-8
87. Brouwer N, Frakking FNJ, van de Wetering MD, et al. Mannose-Binding Lectin (MBL) Substitution: Recovery of Opsonic Function In Vivo Lags behind MBL Serum Levels. *J Immunol*. 2009;183(5):3496-3504. doi:10.4049/jimmunol.0900445
 88. Neth O, Hann I, Turner MW, et al. Deficiency of mannose-binding lectin and burden of infection in children with malignancy: A prospective study. *Lancet*. 2001;358(9282):614-618. doi:10.1016/S0140-6736(01)05776-2
 89. Dean MM, Minchinton RM, Heatley S, et al. Mannose binding lectin acute phase activity in patients with severe infection. *J Clin Immunol*. 2005;25(4):346-352. doi:10.1007/s10875-005-4702-1
 90. Petersen S V., Thiel S, Jensenius JC. The mannan-binding lectin pathway of complement activation: Biology and disease association. In: *Molecular Immunology*. Vol 38. ; 2001:133-149. doi:10.1016/S0161-5890(01)00038-4
 91. Roos A, Garred P, Wildenberg ME, et al. Antibody-mediated activation of the classical pathway of complement may compensate for mannose-binding lectin deficiency. *Eur J Immunol*. 2004;34(9):2589-2598. doi:10.1002/eji.200324401
 92. Koch A, Melbye M, Sørensen P, et al. Acute respiratory tract infections and mannose-binding lectin insufficiency during early childhood. *JAMA*. 2001;285(10):1316-1321. doi:10.1001/jama.285.10.1316
 93. Summerfield JA, Sumiya M, Levin M, et al. Association of mutations in mannose binding protein gene with childhood infection in consecutive hospital series. *Br Med J*. 1997;314(7089):1229-1232. doi:10.1136/bmj.314.7089.1229
 94. Horiuchi T, Gondo H, Miyagawa H, et al. Association of MBL gene polymorphisms with major bacterial infection in patients treated with high-dose chemotherapy and autologous PBSCT. *Genes Immun*. 2005;6(2):162-166. doi:10.1038/sj.gene.6364165
 95. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1966;64(2):328-340. doi:10.7326/0003-4819-64-2-328

96. Bergmann OJ, Christiansen M, Laursen I, et al. Low levels of mannose-binding lectin do not affect occurrence of severe infections or duration of fever in acute myeloid leukaemia during remission induction therapy. *Eur J Haematol.* 2003;70(2):91-97. doi:10.1034/j.1600-0609.2003.00012.x
97. Mullighan CG, Heatley S, Doherty K, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphisms are associated with major infection following allogeneic hemopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2002;99(10):3524-3529. doi:10.1182/blood.V99.10.3524
98. Vekemans M, Robinson J, Georgala A, et al. Low mannose-binding lectin concentration is associated with severe infection in patients with hematological cancer who are undergoing chemotherapy. *Clin Infect Dis.* 2007;44(12):1593-1601. doi:10.1086/518171
99. Kilpatrick DC, McIntock LA, Allan EK, et al. No strong relationship between mannan binding lectin or plasma ficolins and chemotherapy-related infections. *Clin Exp Immunol.* 2003;134(2):279-284. doi:10.1046/j.1365-2249.2003.02284.x
100. Rocha V, Franco RF, Porcher R, et al. Host defense and inflammatory gene polymorphisms are associated with outcomes after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood.* 2002;100(12):3908-3918. doi:10.1182/blood-2002-04-1033
101. Collins PW, Gutteridge CN, O'Driscoll A, et al. von Willebrand factor as a marker of endothelial cell activation following BMT. *Bone Marrow Transplant.* 1992;10(6):499-506.
102. Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica.* 2007;92(1).
103. Park Y-D, Yoshioka A, Kawa K, et al. Impaired activity of plasma von Willebrand factor-cleaving protease may predict the occurrence of hepatic veno-occlusive disease after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29(9):789-794. doi:10.1038/sj.bmt.1703544
104. Villalón L, Avello AG, César J, et al. Is Veno-occlusive Disease a Specific Syndrome or the Exacerbation of Physiopathologic Hemostatic Changes in Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)? *Thromb Res.* 2000;99(5):439-446. doi:10.1016/S0049-

105. Nadir Y, Brenner B. Bone Marrow Transplantation Related Thrombotic and Hemorrhagic Complications: An Updated Review. *J Coag Disorders*. 2011;3(1):41-48.
106. Coppell JA, Brown SA, Perry DJ. Veno-occlusive disease: Cytokines, genetics, and haemostasis. *Blood Rev*. 2003;17(2):63-70. doi:10.1016/S0268-960X(03)00002-X
107. Cooke KR, Jannin A, Ho V. The Contribution of Endothelial Activation and Injury to End-Organ Toxicity following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(1 SUPPL.):23-32. doi:10.1016/j.bbmt.2007.10.008
108. Nadir Y, Brenner B. Hemorrhagic and thrombotic complications in bone marrow transplant recipients. *Thromb Res*. 2007;120 Suppl:S92-8. doi:10.1016/S0049-3848(07)70136-6
109. McDonald GB. Veno-occlusive Disease of the Liver and Multiorgan Failure after Bone Marrow Transplantation: A Cohort Study of 355 Patients. *Ann Intern Med*. 1993;118(4):255. doi:10.7326/0003-4819-118-4-199302150-00003
110. Salat C, Holler E, Kolb HJ, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 confirms the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease in patients with hyperbilirubinemia after bone marrow transplantation. *Blood*. 1997;89(6):2184-2188. doi:10.1182/blood.v89.6.2184
111. Cheuk DK. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: Prophylaxis and treatment controversies. *World J Transplant*. 2012;2(2):27. doi:10.5500/wjt.v2.i2.27
112. Cooke KR, Jannin A, Ho V. The Contribution of Endothelial Activation and Injury to End-Organ Toxicity following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(1 SUPPL.):23-32. doi:10.1016/j.bbmt.2007.10.008
113. Meyer R, Bussel JB. Consider thrombotic microangiopathy in pediatric and hematopoietic stem cell transplant patients. *Oncol (willist Park)*. 2011;25(10):920-921,924. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22010389>
114. Holler E, Kolb HJ, Hiller E, et al. Microangiopathy in patients on cyclosporine

- prophylaxis who developed acute graft-versus-host disease after HLA-identical bone marrow transplantation. *Blood*. 1989;73(7):2018 LP - 2024.
<http://www.bloodjournal.org/content/73/7/2018.abstract>
115. Miralbell R, Bieri S, Mermillod B, et al. Renal toxicity after allogeneic bone marrow transplantation: the combined effects of total-body irradiation and graft-versus-host disease. *J Clin Oncol*. 1996;14(2):579-585. doi:10.1200/jco.1996.14.2.579
 116. Daly AS, Hasegawa WS, Lipton JH, et al. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy is associated with transplantation from unrelated donors, acute graft-versus-host disease and venoocclusive disease of the liver. *Transfus Apher Sci*. 2002;27(1):3-12. doi:10.1016/S1473-0502(02)00020-4
 117. Kojouri K, George JN. Thrombotic microangiopathy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Oncol*. 2007;19(2):148-154. doi:10.1097/CCO.0b013e3280148a2f
 118. Tsai H-M. The molecular biology of thrombotic microangiopathy. *Kidney Int*. 2006;70(1):16-23. doi:10.1038/sj.ki.5001535
 119. Stussi G, Tsakiris DA. Late effects on haemostasis after haematopoietic stem cell transplantation. *Hamostaseologie*. 2012;32(1):63-66. doi:10.5482/ha-1184
 120. Tsakiris DA, Tichelli A. Thrombotic complications after haematopoietic stem cell transplantation: early and late effects. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009;22(1):137-145. doi:10.1016/j.beha.2008.12.002
 121. Palomo M, Diaz-Ricart M, Carbo C, et al. The Release of Soluble Factors Contributing to Endothelial Activation and Damage after Hematopoietic Stem Cell Transplantation Is Not Limited to the Allogeneic Setting and Involves Several Pathogenic Mechanisms. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(5):537-546. doi:10.1016/j.bbmt.2009.01.013
 122. Boscher J, Guinard I, Eckly A, et al. Blood platelet formation at a glance. *J Cell Sci*. 2020;133(20). doi:10.1242/jcs.244731
 123. Levi M, Sivapalaratnam S. An overview of thrombotic complications of old and new anticancer drugs. *Thromb Res*. 2020;191:S17-S21. doi:10.1016/S0049-3848(20)30391-1
 124. Pinho S, Frenette PS. Haematopoietic stem cell activity and interactions with the niche.

- Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019;20(5):303-320. doi:10.1038/s41580-019-0103-9
125. Stegner D, Vaneeuwijk JMM, Angay O, et al. Thrombopoiesis is spatially regulated by the bone marrow vasculature. *Nat Commun.* 2017;8(1). doi:10.1038/s41467-017-00201-7
 126. Lefrançois E, Looney MR. Platelet biogenesis in the lung circulation. *Physiology.* 2019;34(6):392-401. doi:10.1152/physiol.00017.2019
 127. Chen J, Chung DW. Inflammation, von Willebrand factor, and ADAMTS13. *Blood.* 2018;132(2):141-147. doi:10.1182/blood-2018-02-769000
 128. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1805-1812. doi:10.1172/jci18921
 129. Rieger M, Mannucci PM, Kremer Hovinga JA, et al. ADAMTS13 autoantibodies in patients with thrombotic microangiopathies and other immunomediated diseases. *Blood.* 2005;106(4):1262-1267. doi:10.1182/blood-2004-11-4490
 130. Altorjay I, Vitalis Z, Tornai I, et al. Mannose-binding lectin deficiency confers risk for bacterial infections in a large Hungarian cohort of patients with liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;53(3):484-491. doi:10.1016/j.jhep.2010.03.028
 131. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, et al. Multiple myeloma, version 3.2021. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2020;18(12):1685-1717. doi:10.6004/JNCCN.2020.0057
 132. Zelenetz AD, Gordon LI, Chang JE, et al. B-cell lymphomas, version 5.2021. Featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2021;19(11):1218-1230. doi:10.6004/jnccn.2021.0054
 133. Mendelbom Raviv S, Szekeres-Csiki K, Jenei A, et al. Coating conditions matter to collagen matrix formation regarding von Willebrand factor and platelet binding. *Thromb Res.* 2012;129(4). doi:10.1016/j.thromres.2011.09.030
 134. Kokame K, Nobe Y, Kokubo Y, et al. FRETs-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay. *Br J Haematol.* 2005;129(1):93-100. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05420.x
 135. Gombos T, Makó V, Cervenak L, et al. Levels of von Willebrand factor antigen and

- von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) activity predict clinical events in chronic heart failure. *Thromb Haemost.* 2009;102(9):573-580. doi:10.1160/TH09-01-0036
136. Palyu E, Harsfalvi J, Tornai T, et al. Major Changes of von Willebrand Factor Multimer Distribution in Cirrhotic Patients with Stable Disease or Acute Decompensation. *Thromb Haemost.* 2018;118(8):1397-1408. doi:10.1055/s-0038-1661393
 137. Kozłowska-Skrzypczak M, Gil L, Komarnicki M. Factors Affecting Neutrophil Recovery After Autologous Bone Marrow-Derived Stem Cell Transplantation in Patients With Acute Myeloid Leukemia. *Transplant Proc.* 2009;41(9):3868-3872. doi:10.1016/j.transproceed.2009.06.191
 138. Thiel S. Complement activating soluble pattern recognition molecules with collagen-like regions, mannan-binding lectin, ficolins and associated proteins. *Mol Immunol.* 2007;44(16):3875-3888. doi:10.1016/j.molimm.2007.06.005
 139. Beinrohr L, Dobó J, Závodszky P, et al. C1, MBL-MASPs and C1-inhibitor: novel approaches for targeting complement-mediated inflammation. *Trends Mol Med.* 2008;14(12):511-521. doi:10.1016/j.molmed.2008.09.009
 140. Botto M, Kirschfink M, Macor P, et al. Complement in human diseases: Lessons from complement deficiencies. *Mol Immunol.* 2009;46(14):2774-2783. doi:10.1016/j.molimm.2009.04.029
 141. Kilpatrick DC. Mannan-binding lectin: Clinical significance and applications. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj.* 2002;1572(2-3):401-413. doi:10.1016/S0304-4165(02)00321-5
 142. Holmskov U, Thiel S, Jensenius JC. Collectins and ficolins: Humoral lectins of the innate immune defense. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:547-578. doi:10.1146/annurev.immunol.21.120601.140954
 143. Ip EWK, Takahashi K, Alan Ezekowitz R, et al. Mannose-binding lectin and innate immunity. *Immunol Rev.* 2009;230(1):9-21. doi:10.1111/j.1600-065X.2009.00789.x
 144. Turner MW, Hamvas RMJ. Mannose-binding lectin: Structure, function, genetics and disease associations. *Rev Immunogenet.* 2000;2(3):305-322.

145. Garred P, Larsen F, Seyfarth J, et al. Mannose-binding lectin and its genetic variants. *Genes Immun.* 2006;7(2):85-94. doi:10.1038/sj.gene.6364283
146. Pearson ML, Hierholzer J, Garner JS, et al. Guideline for prevention of intravascular device-related infections. *Am J Infect Control.* 1996;24(4):262-277. doi:10.1016/S0196-6553(96)90058-9
147. Wagner S, Lynch NJ, Walter W, et al. Differential Expression of the Murine Mannose-Binding Lectins A and C in Lymphoid and Nonlymphoid Organs and Tissues. *J Immunol.* 2003;170(3):1462-1465. doi:10.4049/jimmunol.170.3.1462
148. Seyfarth J, Garred P, Madsen HO. Extra-hepatic transcription of the human mannose-binding lectin gene (mbl2) and the MBL-associated serine protease 1-3 genes. *Mol Immunol.* 2006;43(7):962-971. doi:10.1016/j.molimm.2005.06.033
149. Milanese M, Segat L, Marziliano N, et al. The expression of innate immunity genes in Italian Crohn disease patients. *Eur J Histochem.* 2007;51(3):199-202.
150. Petersen S V., Thiel S, Jensen L, et al. An assay for the mannan-binding lectin pathway of complement activation. *J Immunol Methods.* 2001;257(1-2):107-116. doi:10.1016/S0022-1759(01)00453-7
151. Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, et al. A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev.* 2015;29(3):191-204. doi:10.1016/J.BLRE.2014.11.001
152. Carlsten M, Jädersten M, Hellström A, et al. The Karolinska experience of autologous stem-cell transplantation for lymphoma: A population-based study of all 433 patients 1994-2016. *Exp Hematol Oncol.* 2019;8(1). doi:10.1186/s40164-019-0131-3
153. Ungerstedt JS, Watz E, Uttervall K, 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. doi:10.1007/s12032-011-0029-3
154. Nadir Y, Brenner B. Thrombotic complications associated with stem cell transplantation. *Blood Rev.* 2012;26(5):183-187. doi:10.1016/j.blre.2012.05.001
155. Corbacioglu S, Jabbour EJ, Mohty M. Risk Factors for Development of and Progression of Hepatic Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome.

- Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(7):1271-1280.
doi:10.1016/j.bbmt.2019.02.018
156. Xu Z, Luo C, Lai P, et al. von Willebrand Factor as a Predictor for Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Clin Appl Thromb.* 2020;26.
doi:10.1177/1076029619892684
 157. Elliott MA, Nichols WL, Plumhoff EA, et al. Posttransplantation thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience and a contemporary review. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(4):421-430. doi:10.4065/78.4.421
 158. Remberger M, Törlén J, Ringdén O, et al. Effect of total nucleated and CD34+ cell dose on outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(5):889-893. doi:10.1016/j.bbmt.2015.01.025
 159. Hegerova L, Bachan A, Cao Q, et al. Catheter-Related Thrombosis in Patients with Lymphoma or Myeloma Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(12):e20-e25. doi:10.1016/j.bbmt.2018.07.028
 160. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and Hematopoietic-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2006;354(10):1021-1030.
doi:10.1056/nejmoa053583
 161. Hoppe A, Rupa-Matysek J, Małeckki B, et al. Risk factors for catheter-related thrombosis in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Med.* 2021;57(10). doi:10.3390/medicina57101020
 162. Bradbury CA, Craig Z, Cook G, et al. Thrombosis in patients with myeloma treated in the Myeloma IX and Myeloma XI phase 3 randomized controlled trials. *Blood.* 2020;136(9):1091-1104. doi:10.1182/blood.2020005125
 163. Peyvandi F, Siboni SM, Lambertenghi Delilieri D, et al. Prospective study on the behaviour of the metalloprotease ADAMTS13 and of von Willebrand factor after bone marrow transplantation. *Br J Haematol.* 2006;134(2):187-195. doi:10.1111/j.1365-2141.2006.06126.x
 164. Hildebrandt GC, Chao N. Endothelial cell function and endothelial-related disorders following haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol.* 2020;190(4):508-519.
doi:10.1111/bjh.16621

165. Elliott MA, Nichols WL, Plumhoff EA, et al. Posttransplantation thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience and a contemporary review. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(4):421-430. doi:10.4065/78.4.421
166. Kentouche K, Zintl F, Angerhaus D, et al. von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in the course of stem cell transplantation. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32(2):98-104. doi:10.1055/s-2006-939765
167. McGrath RT, McRae E, Smith OP, et al. Platelet von Willebrand factor - Structure, function and biological importance. *Br J Haematol.* 2010;148(6):834-843. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.08052.x
168. Ribatti D, Vacca A. New insights in anti-angiogenesis in multiple myeloma. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7). doi:10.3390/ijms19072031
169. Milone G, Bellofiore C, Leotta S, et al. Endothelial Dysfunction after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Review Based on Physiopathology. *J Clin Med.* 2022;11(3). doi:10.3390/jcm11030623
170. Collins PW, Gutteridge CN, O'Driscoll A, et al. von Willebrand factor as a marker of endothelial cell activation following BMT. *Bone Marrow Transplant.* 1992;10(6):499-506.
171. Fassas ABT, Miceli MH, Grazzlutti M, et al. Serial measurement of serum C-reactive protein levels can identify patients at risk for severe complications following autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma.* 2005;46(8):1159-1161. doi:10.1080/10428190500086121
172. Sabioni B, Saul EE, Portugal R, et al. C-reactive protein in autologous stem cell transplantation: prediction of clinical complication. *J BONE MARROW Transplant Cell Ther.* 2021;2(2):p44. doi:10.46765/2675-374x.2021v2n2p44
173. Kamel AM, El-Sharkawy N, Mahmoud HK, et al. Impact of CD34 subsets on engraftment kinetics in allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35(2):129-136. doi:10.1038/sj.bmt.1704755
174. Ninan MJ, Flowers CR, Roback JD, et al. Posttransplant Thrombopoiesis Predicts Survival in Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Progenitor Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(8):895-904.

doi:10.1016/j.bbmt.2007.04.001

175. Wallington-Beddoe CT, Gottlieb DJ, Garvin F, et al. Failure to achieve a threshold bosc of CD34+CD110+ progenitor cells in the graft predicts delayed platelet engraftment after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(11):1386-1393. doi:10.1016/j.bbmt.2009.06.018
176. Pérez-Simón JA, Martín A, Caballero D, et al. Clinical significance of CD34+ cell dose in long-term engraftment following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1999;24(12):1279-1283. doi:10.1038/sj.bmt.1702066
177. Worel N, Fritsch G, Agis H, et al. Plerixafor as preemptive strategy results in high success rates in autologous stem cell mobilization failure. *J Clin Apher*. 2017;32(4):224-234. doi:10.1002/jca.21496
178. Fair C, Shanley R, Rogosheske J, et al. BEAM conditioning is well-tolerated and yields similar survival in obese and non-obese patients with lymphoma: no requirement for weight-based dose modifications. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(3):491-493. doi:10.1038/bmt.2016.316
179. Jeyaraman P, Borah P, Dayal N, et al. Adequate Engraftment With Lower Hematopoietic Stem Cell Dose. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2020;20(4):260-263. doi:10.1016/j.clml.2019.12.018

12. Köszönetnyilvánítás

Elsősorban szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Kiss Attila Professzor Úrnak, hogy már ötödéves hallgató koromban, TDK munkám témavezetőjeként felkeltette érdeklődésemet a haematológia és elsősorban az őssejttranszplantáció iránt, mely azóta is töretlenül megmaradt és tovább fokozódott. Köszönöm tanításait, kitartó támogatását és biztatását, érdeklődését az eddigi munkám és az elmúlt évek során.

Köszönöm szépen Illés Árpád Professzor Úrnak, hogy folyamatosan figyelemmel kíséri orvosi és tudományos tevékenységemet, és segítségére, tanácsaira mindig számíthatok.

Nagyon köszönöm Hársfalvi Jolán Tanárnő segítségét a laboratóriumi munka tervezésében és kivitelezésében, a statisztikai számítások végzésében, eredményeink összegzésében és a közlemény megírásában és javításában. Hálás vagyok a sok támogatásért amit a közös munkánk éveit során kaptam, és hogy kitartó és lelkiismeretes munkára biztatott mindvégig.

Köszönöm Udvardy Miklós Professzor Úrnak a tudományos munka megkezdésekor nyújtott iránymutatást és a további támogatást, és Papp Mária Professzornőnek a segítő tanácsait, ösztönzését és a tudományos tevékenység végzésének kiemelkedő példáját.

Köszönöm közleményeim társszerzőinek, munkatársaimnak és barátaimnak segítségüket és támogatásukat eddigi munkám során. Gergely Lajos Tanár úrtól és Szász Róbert adjunktus úrtól kapott támogatásért, haematológiával és HSCT-vel kapcsolatos tanításaikért, szakmai tanácsaikért különösen hálás vagyok, és köszönöm hogy mindig számíthatok a segítségükre. Köszönöm a Haematológiai Tanszéken és a Transzplantációs Részlegen dolgozó munkatársaimnak a mintavételekben nyújtott segítséget és a mindennapi támogatást.

Köszönöm a laboratóriumi tevékenységeim során Tömöri Jánosné Éva, Sándor Ágnes és Sinkovits György segítségét és tanítását. Szeretném megköszönni a statisztikai számításokban Hodosi Katalinnak és Karányi Zsoltnak a segítséget.

Hálásan köszönöm Családom minden tagjának, különösen Férjemnek, Szüleimnek és testvéremnek a sok támogatást, bátorítást és segítséget, mellyel tanulmányaim, munkám és tudományos tevékenységem során mindig kitartanak mellettem, szeretnek és biztatnak.

13. Kulcsszavak, keywords

autológ haemopoetikus őssejttranszplantáció, kondicionáló kezelés, mannóz-kötő lektin, fertőzőeses szövődmények, endothel károsodás, von Willebrand faktor

autologous hematopoietic stem cell transplantation, conditioning therapy, mannose-binding lectin, infectious complication, endothelial damage, von Willebrand factor

14. Függelék, közlemények



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/496/2022.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Radnay Zita
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Radnay, Z.**, Illés, Á., Udvardy, M., Prohászka, Z., Sinkovits, G., Csányi, M. C., Kellermayer, M., Kiss, A., Hársfalvi, J.: Von Willebrand Factor and Platelet Levels before Conditioning Chemotherapy Indicate Bone Marrow Regeneration following Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation.
Transplantation and Cellular Therapy. 28 (12), 830.e1-830.e7, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtct.2022.08.028>
IF: 5.609 (2021)*
2. **Radnay, Z.**, Udvardy, M., Papp, M., Hársfalvi, J., Rejtő, L., Pál, I., Illés, Á., Kiss, A.: Evaluation of Mannose-Binding Lectin is a Useful Approach to Predict the Risk of Infectious Complications Following Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation.
Transplant. Proc. 48, 3397-3405, 2016.
IF: 0.908



* A folyóirat előzménye: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* (ISSN 1083-8791), Impact Factor: 5.609 (2021).



További közlemények

3. Szász, R., **Radnay, Z.**, Telek, B., Molnár, S., Illés, Á.: Richter-transzformáció sikeres kezelése célzott hatásmechanizmusú szerekkel = Successful treatment of Richter syndrome with targeted drugs.
Hematol. Transzfuziol. 52 (3), 189-191, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/2068.2019.52.3.5>
4. Pál, I., Illés, Á., Gergely, L., Pál, T., **Radnay, Z.**, Szekanecz, Z., Zilahi, E., Váróczy, L.: The Impact of Drug Metabolism Gene Polymorphisms on Therapeutic Response and Survival in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients.
Isr. Med. Assoc. J. 20 (4), 217-221, 2018.
IF: 0.828
5. Pál, I., Zilahi, E., Illés, Á., Gergely, L., **Radnay, Z.**, Váróczy, L.: Gyógyszermetabolizmus-gének polimorfizmusának vizsgálata diffúz nagy B-sejtes lymphomás betegeinknél.
LAM. 24 (12), 577-583, 2014.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 7,345

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
6,517**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2022.12.13.

