

Association between CRP Level on Admission Day and Length of Hospitalization and Engraftment in Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Farzaneh Tavakoli¹,
Elham Roshandel²,
Hossein Bonakchi³,
Abbas Hajifathali⁴,
Sayeh Parkhideh⁵

¹ MSc Student in Hematology, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

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

³ MSc in Biostatistics, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Professor, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

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

(Received December 15, 2020 ; Accepted May 8, 2021)

Abstract

Background and purpose: Several studies investigated the role of C-reactive protein (CRP) during transplantation and inflammation, and clinical outcomes after stem cell transplantation. In this study, we examined the relationship between the earliest CRP level on admission day, and the first outcome after transplantation, myeloid and platelet engraftment, and the length of hospitalization in patients with Autologous hematopoietic stem cell transplantation (Auto-HSCT).

Materials and methods: In this retrospective study, using clinical records from 2014-2020, information including patients' demographic characteristics, CRP levels on admission day, white blood cell, and platelet counts were investigated. Engraftment day and duration of hospitalization were also recorded. To analyze the data, Cox regression, score process plot, Kolmogorov-type supremum test, and linear regression were performed.

Results: Results did not show a significant relationship between CRP level on first day of hospitalization, the day of myeloid and platelet engraftment, and duration of hospitalization (P values= 0.91, 0.68, 0.39 respectively).

Conclusion: Future studies, assessing changes in CRP levels, along with the impact of other inflammatory factors during conditioning chemotherapy or the day of stem cell injection, might improve our understanding of lymphoma and multiple myeloma treatment and management.

Keywords: Autologous stem cell transplantation, C reactive protein, engraftment, hospitalization

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31 (199): 162-168 (Persian).

* **Corresponding Author: Sayeh Parkhideh** - Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran (E-mail: s.parkhideh@sbmu.ac.ir)

ارتباط بین سطح CRP سرم در روز بستری با پیوندپذیری و طول مدت بستری در بیماران تحت پیوند اتولوگ سلول های بنیادی خونساز

فرزانه توکلی^۱الهام روشندل^۲حسین بنکچی^۳عباس حاجی فتحعلی^۴سایه پرخیده^۵

چکیده

سابقه و هدف: در مطالعات مختلفی نقش پروتئین واکنشی C (CRP) طی روزهای مختلفی از پیوند و در فرآیندهای التهابی و پیامدهای بالینی پس از پیوند سلول بنیادی مورد بررسی قرار گرفته است. در این مطالعه ما به بررسی ارتباط میزان CRP روز بستری، با اولین پیامد پس از پیوند، پیوندپذیری و همچنین طول مدت بستری در بیماران تحت پیوند اتولوگ سلول های بنیادی خونساز پرداختیم.

مواد و روش ها: در این مطالعه گذشته نگر طی سال های ۱۳۹۹-۱۳۹۳ استخراج داده ها شامل اطلاعات دموگرافیک بیماران، سطح CRP بدو ورود، شمارش گلبول های سفید و پلاکت برای محاسبه روز پیوندپذیری و محاسبه مدت زمان بستری صورت گرفت. جهت آنالیز داده ها، مدل مخاطرات متناسب کاکس، بررسی نمودار Score process، آزمون Kolmogorov-type supremum و مدل رگرسیون خطی انجام شد.

یافته ها: داده های حاصل از این مطالعه، رابطه معنی داری بین سطح CRP روز اول بستری و روز پیوندپذیری و همچنین طول مدت بستری نشان نداد.

استنتاج: بررسی های آتی شامل در نظر گرفتن روند تغییرات CRP، سطح CRP در کنار سایر فاکتورهای التهابی در روزهای شیمی درمانی مهیاسازی و یا روز تزریق سلول های بنیادی، ممکن است اطلاعات سودمندتری فراهم آورد.

واژه های کلیدی: پیوند سلول های بنیادی اتولوگ، پروتئین واکنشی C، پیوندپذیری، طول مدت بستری

مقدمه

پیوند سلول های بنیادی اتولوگ (auto-HSCT) فاکتورهایی است که پس از پیوند می تواند نشانه بقای بهتر باشد، زیرا نشان می دهد لانه گزینی سلول های بنیادی موفقیت آمیز است (۲).
درمانی استاندارد برای بیماران لنفوم و میلوما متعدد یا Multiple myeloma (MM) محسوب می شود (۱).
معمولاً پیوندپذیری با مدت بستری ارتباط دارد. هرچه پیوندپذیری کوتاه تر باشد، مدت بستری کوتاه تر
پیوندپذیری به هنگام (early engraftment)، از

مؤلف مسئول: سایه پرخیده^۵ - تهران: مرکز تحقیقات سلول های بنیادی خونساز (HSCRC)، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۱. کارشناسی ارشد خون شناسی و بانک خون، مرکز تحقیقات سلول های بنیادی خونساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲. دکترای خون شناسی و بانک خون، مرکز تحقیقات سلول های بنیادی خونساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳. کارشناسی ارشد آمار زیستی، مرکز تحقیقات سلول های بنیادی خونساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۴. استاد، مرکز تحقیقات سلول های بنیادی خونساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۵. استادیار، مرکز تحقیقات سلول های بنیادی خونساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۹/۲۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۹/۱۰/۱ تاریخ تصویب: ۱۴۰۰/۲/۱۸

می‌شود. پروتئین واکنشی c (CRP:C-reactive protein) پروتئین فاز حاد است و سطح آن طی ۲۴ ساعت از آسیب بافتی و عفونت افزایش می‌یابد (۳). مهار التهاب می‌تواند موجب تسریع بازسازی خونسازی (Hematopoietic reconstitution) و پیوندپذیری شود (۴). در این مطالعه ارتباط بین CRP در روز بستری با پیوندپذیری سلول‌های خونی و زمان بستری در بیماران auto-HSCT ارزیابی شد.

مواد و روش‌ها

بیماران

در این مطالعه گذشته نگر، خوانش پرونده بیماران auto-HSCT بین سال‌های ۱۳۹۹-۱۳۹۳ در بیمارستان طالقانی صورت گرفت. استخراج داده‌ها شامل اطلاعات دموگرافیک بیماران، سطح CRP بدو ورود، شمارش گلبول‌های سفید و پلاکت برای محاسبه روز پیوندپذیری و محاسبه مدت زمان بستری صورت گرفت. جهت آنالیز داده‌ها، مدل مخاطرات متناسب کاکس، بررسی نمودار Score process، آزمون Kolmogorov-type supremum و مدل رگرسیون خطی انجام شد. طبق اطلاعات درج شده در پرونده (G-CSF) Granulocyte colony stimulating factor، با دوز ۵-۱۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بیمار برای ۵ روز تجویز صورت گرفته بود. سلول‌های بنیادی خون محیطی با دستگاه spectra optia (CO, Lakewood, terumo BCT) جمع‌آوری شده بودند.

سنجش CRP

سنجش CRP با روش ایمونوتوریدومتریک و کیت CRP لاتکس (بیونیک، ایران) با دستگاه آنالیزور Hitachi912 (شرکت Roche آلمان)، صورت گرفته بود. سطح CRP سرم ۰-۶ میلی‌گرم/دسی‌لیتر (mg/dL) به عنوان نرمال در نظر گرفته شد.

این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تأیید شد (کد اخلاق IR.SBMU.REC.1398.118). سطح معنی‌داری برای تجزیه و تحلیل تک و چند متغیره به ترتیب ۰.۰۵ و ۰.۰۵ درصد در نظر گرفته شد.

یافته‌ها و بحث

اطلاعات بالینی بیماران در جدول شماره ۱ مشاهده می‌شود. ارتباط عوامل خطر با پیوندپذیری میلوئیدی و پلاکتی و طول مدت بستری به ترتیب در جدول شماره ۲ و ۳ قابل ملاحظه است. طبق نتایج مطالعه حاضر، مردان نسبت به زنان به میزان ۳۲ درصد پیوندپذیری میلوئیدی دیرتری داشتند (جدول شماره ۲) [HR: 0.68, 80% CI:(0.48-0.96); P-value=0.15]. عوامل خطر معنی‌دار در تجزیه و تحلیل تک متغیره وارد مدل چندگانه شدند که در میان آن‌ها جنس، نوع بیماری و گروه خونی با پیوندپذیری میلوئیدی در ارتباط بودند. انتظار می‌رود مردان نسبت به زنان تقریباً ۳ روز زمان بستری بیش‌تری داشته باشند (جدول شماره ۴) [Beta: 2.88, 80% CI:(0.54 - 5.22); p-value=0.11]. انتظار داریم بیماران با گروه‌های خونی A نسبت به گروه خونی O، ۳ روز زمان بستری بیش‌تری داشته باشند [Beta: 3.36, 80% CI:(0.61-6.11); p-value=0.11]. auto-HSCT، به‌علت عدم پاسخ‌های بیماری پیوند علیه میزبان (Graft versus host disease)، فرصت مناسبی برای مطالعه التهاب و سایتوکاین‌ها فراهم می‌آورد (۵). ردیابی فاکتورهای مهم در پیوندپذیری تصمیم‌گیری برای درمان نجات را سرعت می‌بخشد (۶).

طبق مطالعه Pihusch و همکارانش بیمارانی که بعلت عوارض ناشی از پیوند فوت می‌کنند، در طی دوره شیمی‌درمانی مهیاسازی (Conditioning chemotherapy)، CRP بالاتری داشتند (۷). در یک متاآنالیز نشان داده شد CRP، ارزش افتراقی جهت تشخیص عفونت از سایر

جدول شماره ۲: ارتباط عوامل خطر با پیوندپذیری میلوئیدی

متغیرها	تک متغیره		چندگانه	
	HR(80% CI)	معنی داری	AHR(95% CI)	معنی داری
سن	1/01 (1/01-1/02)	0/16*	0/88 (0/95-1/02)	0/46
جنس		0/15*		0/11**
مرد	0/68 (0/48-1/06)	0/15	0/46 (0/25-0/87)	0/01
زن(سطح مرجع)	1	-	1	-
نوع بیماری		0/19*		0/15**
هوچکین	0/48 (0/37-0/83)	0/02	0/28 (0/09-0/80)	0/01
غیرهوچکین	0/84 (0/37-1/49)	0/62	0/64 (0/24-1/70)	0/38
MM(سطح مرجع)	1	-	1	-
فاصله تشخیص بیماری تا پیوند(روز)***	1/01 (0/92-1/11)	0/82		
گروه خونی		0/18*		0/17**
A	0/59 (0/38-0/89)	0/10	0/47 (0/24-0/91)	0/02
B	0/50 (0/29-0/83)	0/08	0/42 (0/18-0/97)	0/04
AB	0/85 (0/42-1/72)	0/07	0/43 (0/13-1/44)	0/17
O(سطح مرجع)	1	-	1	-
تعداد ترانسفوزن پلاکت	0/96 (0/90-1/01)	0/34		
CRP		0/91		
>=6	0/96 (0/61-1/50)	0/91		
<6(سطح مرجع)	1	-		

AHR: میزان مخاطره تعدیل شده،

*: معنی داری در سطح 0/2،

** : معنی داری در سطح 0/05،

***: مقیاس لگاریتم

جدول شماره ۳: ارتباط عوامل خطر با پیوندپذیری پلاکت

متغیرها	تک متغیره		چندگانه	
	HR(80% CI)	معنی داری	AHR(95% CI)	معنی داری
سن	1/02 (1/01-1/04)	0/12*	1/06 (0/97-1/03)	0/70
جنس		0/74		
مرد	0/91 (0/66-1/29)	0/74		
زن(سطح مرجع)	1	-		
نوع بیماری		0/11*		0/14
هوچکین	0/34 (0/21-0/56)	0/005	0/39 (0/15-1/02)	0/057
غیرهوچکین	0/70 (0/44-1/11)	0/32	0/77 (0/33-1/88)	0/57
MM(سطح مرجع)	1	-	1	-
فاصله تشخیص بیماری تا پیوند(روز)***	1/02 (0/93-1/12)	0/72		
گروه خونی		0/45		
A	0/86 (0/56-1/30)	0/64		
B	0/48 (0/37-1/01)	0/21		
AB	0/79 (0/35-1/76)	0/71		
O(سطح مرجع)	1	-		
تعداد ترانسفوزن پلاکت	0/95 (0/91-1/03)	0/22		
CRP		0/68		
>=6	0/86 (0/47-1/56)	0/68		
<6(سطح مرجع)	1	-		

AHR: میزان مخاطره تعدیل شده،

*: معنی داری در سطح 0/2،

** : معنی داری در سطح 0/05،

***: مقیاس لگاریتم

عوارض التهابی پس از پیوند دارد(۸). بررسی ۷۸ بیمار آلوزن، دلالت بر ارتباط سطح CRP روز ۲۱ پس از پیوند با عوارض عمده پس از پیوند (Major transplantation complication) داشت(۹). مطالعاتی وجود دارند که ارتباط بین CRP و پیامدهای بالینی را تنها در زیرگروهی از بیماران مشاهده نمودند. در بیمارانی که رژیم مهیاسازی کاهش شدت یافته (Reduced intensity conditioning) دریافت نمودند، سطح CRP بالاتر با بقای کلی و مرگ و میر ناشی از پیوند نامطلوب تر همراه بود. اهمیت این یافته می تواند به حدی باشد که در صورت بالا بودن سطح CRP در آغاز بستری، HSCT بیمار را به تاخیر اندازیم(۱۰). در بیماران آلوزن، مبتلا به باکتری می S.Maltophilia، سطح CRP بالا پیشگویی پیشروی به پنومونی و پیش آگهی ضعیفی می باشد(۱۱). در کودکان تحت پیوند آلوزن، افزایش زود هنگام CRP نشانه مرگ و میر ناشی از پیوند طی ۱۰۰ روز اول پس از پیوند در بیمارانی است که مبتلا به عفونت شدید شده اند(۱۲). سطح CRP در هفته اول از پیوند قوی ترین متغیر مستقل پیشگویی عود پس از پیوند می باشد(۱۳).

جدول شماره ۱: اطلاعات بالینی بیماران پیوند اتولوگ

متغیرها	انحراف استاندارد ± میانگین / میان (دامنه ساده) / تعداد (درصد)
سن	N=103 42/53 ± 13/38
جنس	
مرد	54 (52/4)
زن	49 (47/6)
نوع بیماری	
هوچکین	31 (30/1)
غیرهوچکین	21 (20/4)
MM	51 (49/5)
فاصله زمانی تشخیص بیماری تا پیوند(روز)	419 (35-4127)
گروه خونی	
A	37 (35/92)
B	22 (21/35)
AB	14 (13/59)
O	30 (29/12)
تعداد ترانسفوزن پلاکت	7 (3-57)
CRP	
< 6	53 (51/45)
>=6	50 (48/54)
زمان پیوندپذیری پلاکت	12 (8-77)
زمان پیوندپذیری میلوئیدی	11 (5-66)
مدت زمان بستری	18/1 ± 9/17

جدول شماره ۴: ارتباط عوامل خطر با مدت زمان بستری

متغیرها	نکته متغیره		چندگانه	
	سطح معنی داری	Beta(80% CI)	سطح معنی داری	Beta(95% CI)
سن	۰/۱۹*	-۰/۱۵ (-۰/۲۴ - -۰/۰۷)	۰/۱۹*	-۰/۲۴ (-۰/۳۶ - -۰/۱۲)
جنس	۰/۱۱*	۲/۸۸ (۰/۵۴ - ۵/۲۲)	۰/۴۰	۳/۲۳ (-۴/۵۵ - ۱۱/۰۲)
مرد	۰/۱۱*	۲/۸۸ (۰/۵۴ - ۵/۲۲)	۰/۴۰	۳/۲۳ (-۴/۵۵ - ۱۱/۰۲)
زن (سطح مرجع)	-	-	-	-
نوع بیماری	۰/۲۳*	۴/۵۸ (۱/۸۲ - ۷/۱۵)	۰/۲۳*	۴/۵۸ (۱/۸۲ - ۷/۱۵)
هوچکین	۰/۲۳*	۴/۵۸ (۱/۸۲ - ۷/۱۵)	۰/۲۳*	۴/۵۸ (۱/۸۲ - ۷/۱۵)
غیرهوچکین	۰/۱۳*	۳/۵۱ (۰/۴۸ - ۶/۵۵)	۰/۴۶	۳/۸۵ (-۶/۸۱ - ۱۴/۵۳)
MM (سطح مرجع)	-	-	-	-
فاصله تشخیص بیماری تا پیوند (روز)***	۰/۵۳*	-۰/۲۸ (-۰/۳۶ - -۰/۲۰)	۰/۵۳*	-۰/۲۸ (-۰/۳۶ - -۰/۲۰)
گروه خونی	۰/۱۳*	۳/۳۶ (۰/۶۱ - ۶/۱۱)	۰/۰۴**	۹/۸۱ (۱/۳۷ - ۱۷/۲۴)
A	۰/۱۱*	۳/۳۶ (۰/۶۱ - ۶/۱۱)	۰/۰۴**	۹/۸۱ (۱/۳۷ - ۱۷/۲۴)
B	۰/۸۳	۰/۵۰ (-۲/۶۶ - ۳/۶۶)	۰/۹۲	-۱/۴۸ (-۱۰/۳۹ - ۹/۴۳)
AB	۰/۳۸	-۳/۵۰ (-۸/۶۷ - ۱/۶۷)	۰/۴۹	۶ (-۱۱/۵۵ - ۲۳/۵۶)
O (سطح مرجع)	-	-	-	-
تعداد ترانسفوزن پلاکت	۰/۱۹*	۰/۵۰ (۰/۳۳ - ۰/۷۶)	۰/۰۳**	۰/۴۴ (۰/۰۳ - ۰/۸۴)
CRP	۰/۳۹	-۲/۰۷ (-۵/۲۰ - ۱/۰۶)	۰/۳۹	-۲/۰۷ (-۵/۲۰ - ۱/۰۶)
>= 6	-	-	-	-
<6 (سطح مرجع)	-	-	-	-

* معنی داری در سطح ۰/۰۵

** معنی داری در سطح ۰/۰۱

*** مقیاس لگاریتم

در بیماران با سطح CRP بالا، بیش تر می باشد (۱۷). در مطالعه ای روی بیماران MM تحت auto-HSCT سطح CRP اثر معنی دار و منفی روی بقای کلی و بقای بدون پیشرفت (Progression-free survival) نشان داد (۱۸). در بیماران لنفوم سلول B بزرگ (Diffuse large B cell lymphoma)، سطح CRP بالای ۵ mg/L قبل از رژیم مهیاسازی، تنها ریسک فاکتور و خیم کردن بقای کلی بود (۱۹).

در مطالعه ما ارتباطی بین مدت زمان بستری و سطح CRP بدو ورود بیمار مشاهده نشد. به طور مغایر، در مطالعه Silvia سطح CRP بالای ۵ با افزایش مدت زمان بستری ارتباط معنی دار داشت (۲۰). در یک مطالعه آلوزن CRP بالای ۱۸/۵ لیتر/میلی گرم با افزایش روزهای بستری ارتباط نشان داد (۲۱) که سطح cut off بالاتر از سطح مطالعه ما در نظر گرفته شده است.

مطالعه کنونی دارای محدودیت هایی مانند گذشته نگری و فقدان اطلاعاتی همچون عود بیماری است. پیشنهاد می شود بررسی روند تغییرات CRP طی روزهای بستری و همچنین سنجش سایر بیومارکرهای التهابی در قالب یک پانل، انجام شود. همچنین در صورتی که روش انتخابی برای سنجش CRP روش الیزا High sensitivity CRP (hsCRP) باشد حساسیت بالاتری خواهد داشت. بنابراین بیومارکری همچون CRP که سنجش آن کم هزینه و با سهولت انجام می شود ممکن است بتواند اطلاعات ارزشمندی فراهم آورد.

سپاسگزاری

از ریاست و پرسنل محترم مرکز تحقیقات سلول های بنیادی خونساز و بخش پیوند مغز استخوان بیمارستان طالقانی و دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران که امکان انجام این مطالعه را فراهم آوردند، تشکر و قدردانی می شود.

Kollu و همکارانش نشان دادند CRP بالا با ریسک ۵/۴۵ برابری در افزایش تب نوتروپنی در بیماران تحت auto-HSCT مبتلا به MM، همراه می باشد (۱۴). با این حال، در بررسی مقایسه ای صورت گرفته جهت بیومارکر تب نوتروپنی پس از پیوند، نشان داده شد که CRP جهت شناسایی بیماری شدید بیومارکر ضعیفی در مقایسه با اینترلوکین ۸ و پروکلسی تونین، محسوب می شود (۱۵). مطالعه دیگری حاکی از ارتباط سطح CRP قبل از پیوند با ریسک بالا در بیمارانی می باشد که تحت پیوند تاخیر یافته (Delayed HSCT) (فاصله تشخیص تا پیوند بیش از ۱۲ ماه) قرار گرفتند (۱۶). بررسی انجام شده بر بیماران تحت auto-HSCT نشان داد که CRP بالا در هنگام تشخیص می تواند معیاری برای انتخاب استراتژی درمان مناسب قبل از پیوند در بیماران با ریسک بالا باشد و احتمال فوت به علت بیماری پیشرونده

References

- Hübel K, de la Rubia J, Azar N, Corradini P. Current status of haematopoietic autologous stem cell transplantation in lymphoid malignancies: a European perspective. *Eur J Haematol* 2015; 94(1): 12-22.
- Kahng J, Yahng S-A, Lee JW, Kim Y, Kim M, Oh E-J, et al. Novel markers of early neutrophilic and monocytic engraftment after hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Lab Med* 2014; 34(2): 92-97.
- Sato M, Nakasone H, Oshima K, Ishihara Y, Wada H, Sakamoto K, et al. Prediction of transplant-related complications by C-reactive protein levels before hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation* 2013; 48(5): 698-702.
- Qiao J, Wu J, Li Y, Xia Y, Chu P, Qi K, et al. Blockage of caspase-1 activation ameliorates bone marrow inflammation in mice after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Immunol* 2016; 162: 84-90.
- Wang XS, Shi Q, Shah ND, Heijnen CJ, Cohen EN, Reuben JM, et al. Inflammatory markers and development of symptom burden in patients with multiple myeloma during autologous stem cell transplantation. *Clin Cancer Res* 2014; 20(5): 1366-1374.
- ahng SA, Lee JW, Kim Y, Kim M, Oh EJ, Park YJ, et al. New proposed guidelines for early identification of successful myeloid and erythroid engraftment in hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Lab Anal* 2014; 28(6): 469-477.
- husch M, Pihusch R, Fraunberger P, Pihusch V, Andreesen R, Kolb HJ, et al. Evaluation of C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin levels in allogeneic hematopoietic stem cell recipients. *European Journal of Haematology* 2006; 76(2): 93-101.
- Lu YX, Yu XC, Zhu MY. Comparison of the diagnostic value of procalcitonin and C-reactive protein after hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis* 2013; 15(3): 290-299.
- yu J, Lee SR, Park SG, Kang S, Kim H-J, Park BC. Change in serum proteome during allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and clinical significance of serum C-reactive protein and haptoglobin. *Experimental & Molecular Medicine* 2010; 42(9): 651-661.
- Remberger M, Mattsson J. C-reactive protein levels before reduced-intensity conditioning predict outcome after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2010; 92(1): 161-167.
- Harada K, Sekiya N, Konishi T, Nagata A, Yamada Y, Takezaki T, et al. Predictive implications of albumin and C-reactive protein for progression to pneumonia and poor prognosis in *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *BMC Infect Dis* 2017; 17(1): 638.
- McNeer JL, Kletzel M, Rademaker A, Alford K, O'Day K, Schaefer C, et al. Early elevation of C-reactive protein correlates with severe infection and nonrelapse mortality in children undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16(3): 350-357.
- Min C, Kim S, Eom K, Kim Y, Kim H, Lee S, et al. Patterns of C-reactive protein release following allogeneic stem cell transplantation

- are correlated with leukemic relapse. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(5): 493-498.
14. Kollu V, Mott SL, Khan R, Farooq U, Jethava Y, Dilek I, et al. C-Reactive Protein Monitoring Predicts Neutropenic Fever Following Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *Cureus* 2018; 10(7): e2945.
 15. ichel C, Teschner D, Wagner E, Theobald M, Radsak MP. Diagnostic value of sTREM-1, IL-8, PCT, and CRP in febrile neutropenia after autologous stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2017; 6(12): 2095-2101.
 16. akraborty R, Muchtar E, Kumar SK, Buadi F, Dingli D, Dispenzieri A, et al. Elevated pre-transplant C-reactive protein identifies a high-risk subgroup in multiple myeloma patients undergoing delayed autologous stem cell transplantation. *Bone marrow Transplant* 2018; 53(2): 155-161.
 17. Ariizumi H, Saito B, Uto Y, Hattori N, Nakashima H, Yanagisawa K, et al. Predictive role of levels of soluble interleukin-2 receptor and C-reactive protein in selecting autologous PBSC transplantation for lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2015; 50(2): 301-303.
 18. Witte HM, Bonorden B, Riecke A, Biersack H, Steinestel K, Merz H, et al. The Glasgow Prognostic Score at Diagnosis Is a Predictor of Clinical Outcome in Patients with Multiple Myeloma Undergoing Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cancers* 2020; 12(4): 921.
 19. Pavlů J, Auner HW, Ellis S, Szydło RM, Giles C, Contento A, et al. LACE-conditioned autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: treatment outcome and risk factor analysis from a single centre. *Hematol Oncol* 2011; 29(2): 75-80.
 20. Spoerl S, Hendlmeier C, Hapfelmeier A, Wildgruber M, Schmid RM, Peschel C, et al. Characteristics and outcome of patients presenting to the emergency department after autologous/allogeneic stem cell transplantation. *Eur J Emerg Med* 2017; 24(6): 435-442.
 21. Artz AS, Wickrema A, Dinner S, Godley LA, Kocherginsky M, Odenike O, et al. Pre-treatment C-reactive protein (CRP) is a predictor for allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(11): 1209-1216.