

บทความพิเศษ

Hemostatic Complications of Bone Marrow Transplantation

พันธุ์เทพ อังชัยสุศิริ และ แสงสุรีย์ จูหา

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร

ในปัจจุบันการปลูกถ่ายไขกระดูกถือเป็นการรักษามาตรฐานสำหรับโรคทางโลหิตวิทยาหลายชนิดทั้งที่เป็นมะเร็งทางโลหิตวิทยาและ benign condition รวมทั้งโรคทาง immunologic หลายชนิด ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกมี hemorrhagic และ thrombotic complications ได้บ่อย ทั้งนี้อาจเป็นผลจากการที่ได้รับยาเคมีบำบัดในขนาดสูง และหรือร่วมกับการฉายรังสีก่อนที่จะทำการปลูกถ่ายไขกระดูก บทความนี้จะทบทวนภาวะแทรกซ้อนทางด้านความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดซึ่งเกิดขึ้นภายหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก

Thrombocytopenia

อาการเลือดออกเฉียบพลันภายใน 100 วันแรกภายหลังการปลูกถ่ายไขกระดูกเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยและพบว่ามีความสัมพันธ์กับการที่มี survival สั้นลง โดยจะขึ้นกับความรุนแรงของอาการเลือดออกตำแหน่งที่เลือดออกและจำนวนตำแหน่งที่เลือดออกอุบัติการณ์ของอาการเลือดออกปานกลางถึงรุนแรงจากทางเดินอาหาร กระเพาะปัสสาวะ ปอดและในสมองพบได้ร้อยละ 14.4, 6.4, 2.8 และ 2 ตามลำดับ¹ ซึ่งอุบัติการณ์ของอาการเลือดออกนี้จะพบในผู้ป่วยที่ได้รับ allogeneic และ unrelated bone marrow transplantation

(BMT) สูงกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ autologous BMT ซึ่งอาจเกี่ยวกับการเกิดภาวะ graft versus host disease (GVHD) และการติดเชื้อแทรกซ้อนในระหว่างที่มีภูมิคุ้มกันของร่างกายต่ำ แม้ว่าการที่มีอาการเลือดออกจะมีความสัมพันธ์กับการที่มี survival สั้นลง พบว่าอาการเลือดออกเป็นสาเหตุของการตายโดยตรงเพียงส่วนน้อยซึ่งบ่งว่าอาการเลือดออกในผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผลจากภาวะแทรกซ้อนอื่น

สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของอาการเลือดออกได้แก่ ผลข้างเคียงจาก preparative regimen ซึ่งจะทำให้ไขกระดูกฝ่อเป็นเวลานาน การติดเชื้อ และภาวะ GVHD ภาวะเกร็ดเลือดต่ำยังเป็นปัญหาสำคัญแม้ในปัจจุบันจะเริ่มมีการศึกษาการใช้ thrombopoietin เพื่อช่วยในการเร่งการฟื้นตัวของเกร็ดเลือด ในผู้ป่วยที่มีอาการเลือดออกไม่รุนแรงควรให้เกร็ดเลือดเพื่อให้ระดับของเกร็ดเลือดมากกว่า 20,000/ μ L ส่วนในรายที่มีอาการเลือดออกรุนแรงควรรักษาระดับของเกร็ดเลือดให้มากกว่า 50,000/ μ L^{2,3}

อาการเลือดออกจากระบบทางเดินอาหารส่วนใหญ่เกิดจากมี anatomic lesion เช่น การมีแผลในกระเพาะอาหารหรือลำไส้ร่วมกับการที่มีภาวะเกร็ดเลือดต่ำ ในผู้ป่วยที่ได้รับ allogeneic BMT อาจเกิด CMV enterocolitis และ GVHD ของลำไส้ซึ่งอาจทำให้เกิดอาการเลือดออกรุนแรง^{4,7} อาการเลือดออกทางจมูกอาจเกิดขึ้นในช่วงแรกหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก แม้ว่าจะระดับของเกร็ดเลือดจะมากกว่า 20,000/ μ L ซึ่งอาจเกิดจากการ

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 5 พฤศจิกายน 2541 และให้ตีพิมพ์ 15 พฤศจิกายน 2541
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ.พันธุ์เทพ อังชัยสุศิริ หน่วยโลหิตวิทยา
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัย
มหิดล ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

ขาดความชื้นของอากาศใน laminar flow หรือ high-exchange filtered air environment การให้การดูแลเฉพาะที่อาจช่วยป้องกันอาการเลือดออกทางจมูกซึ่งบางครั้งอาจรุนแรงจนถึงต้องทำ nasal packing และใช้ topical vasoconstriction ภาวะเลือดออกทางช่องคลอดในหญิงสามารถป้องกันโดยใช้ฮอร์โมน ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ refractory thrombocytopenia บางรายที่มีปัญหาเลือดออกรุนแรงอาจจะลองใช้ยาในกลุ่ม antifibrinolytic เช่น ϵ -aminocaproic acid หรือ tranexamic acid แต่ควรหลีกเลี่ยงในรายที่มี hematuria

โดยทั่วไประดับของเกร็ดเลือดจะเพิ่มขึ้นในช่วง 14-28 วันหลังการให้ไขกระดูก การฟื้นตัวของเม็ดเลือดอาจช้ากว่าปกติในรายที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดจำนวนมากมาก่อนหรือในรายที่ได้รับ in vitro purging ของไขกระดูกของตนเอง ในผู้ป่วยที่มีระดับของเกร็ดเลือดต่ำเป็นระยะเวลานาน ควรได้รับการประเมินว่ายังมีโรคหลงเหลือหรือมีการกำเริบของโรคใหม่ขึ้นหรือไม่โดยเฉพาะถ้าจำนวนเกร็ดเลือดลดลงเร็ว การที่มีภาวะเกร็ดเลือดต่ำเป็นระยะเวลานานร่วมกับการที่มีภาวะ chronic GVHD จะเป็นตัวบ่งถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี⁸

Hemorrhagic Cystitis

เป็นผลแทรกซ้อนจากการได้รับยา cyclophosphamide หรือ ifosfamide ในขนาดสูง มักจะเกิดขึ้นใน 2 เดือนแรกภายหลังจากการปลูกถ่ายไขกระดูก การรักษาประกอบด้วย การให้ hydration, forced diuresis และการทำ bladder irrigation พบว่าการใช้สาร antioxidant uroprotective เช่น sodium 2-mercaptoethanesulfonate (mesna) อาจลดอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนนี้ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยร้อยละ 5 ที่ได้รับยา cyclophosphamide ในขนาดสูงยังคงมีปัญหาจาก hematuria แม้จะใช้วิธีดังกล่าวแล้ว ในรายที่มีเลือดออกมาก อาจต้องใช้วิธีการรักษาอย่างอื่น เช่น การทำ bladder fulguration และการล้างกระเพาะปัสสาวะด้วยสาร

alum หรือ formalin เพื่อหลีกเลี่ยงการที่จะต้องผ่าตัดกระเพาะปัสสาวะออก^{2,9-16}

Pulmonary Hemorrhage

ภาวะ idiopathic pulmonary hemorrhage มีรายงานพบได้ตั้งแต่น้อยกว่าร้อยละ 1 จนถึงร้อยละ 21 ภายหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก¹⁷⁻²³ มักเกิดในช่วงวันที่ 7-28 ภายหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก ทางพยาธิจะพบมีการทำลายของ alveolus อย่างกว้างขวางร่วมกับมีเม็ดเลือดแดงอยู่ใน alveolus ผู้ป่วยจะมีอาการไอ เหนื่อย มี hypoxemia เอกซเรย์ปอดจะเห็นเป็น focal หรือ diffuse alveolar opacification ซึ่งเกิดขึ้นค่อนข้างเร็ว อาการไอเป็นเลือดพบได้ไม่บ่อย แต่การทำ bronchoalveolar lavage (BAL) จะพบ bloody alveolar fluid และ hemosiderin-laden macrophage อุบัติการณ์ของภาวะนี้พบว่ามีความสัมพันธ์กับอายุของผู้ป่วย (มากกว่า 40 ปี) solid tumor การมีไข้ มี severe mucositis และการมีไทรอย ภาวะนี้ยังพบว่ามีความสัมพันธ์กับช่วงที่เม็ดเลือดขาวเริ่มเพิ่มขึ้นในเลือดร่วมกับการพบ neutrophil ใน BAL ของผู้ป่วยบางราย บ่งว่าการที่มี neutrophil เข้าไปในปอดอาจมีบทบาททำให้เกิดการทำลายของ alveolus ทำให้เกิดภาวะเลือดออกในปอด ในขณะที่เกร็ดเลือดยังต่ำอยู่ อัตราตายจากภาวะแทรกซ้อนนี้จะสูงมาก ในผู้ป่วยบางรายอาจตอบสนองต่อการให้ corticosteroid ในขนาดสูงร่วมกับการให้เกร็ดเลือด ถ้าให้ในระยะแรกของโรค บางรายงานใช้ยา DDAVP หรือ antifibrinolytic ร่วมด้วย

Coagulopathy

ความผิดปกติในระบบการแข็งตัวของเลือดมักพบในรายที่มี severe VOD ของตับหรือ GVHD เนื่องจากการทำงานของตับผิดปกติไป ในผู้ป่วยที่ได้ยาปฏิชีวนะและไม่ได้รับสารอาหารทางปากอาจเกิดภาวะขาดวิตามิน เค ทำให้ prothrombin time ยาวขึ้น²

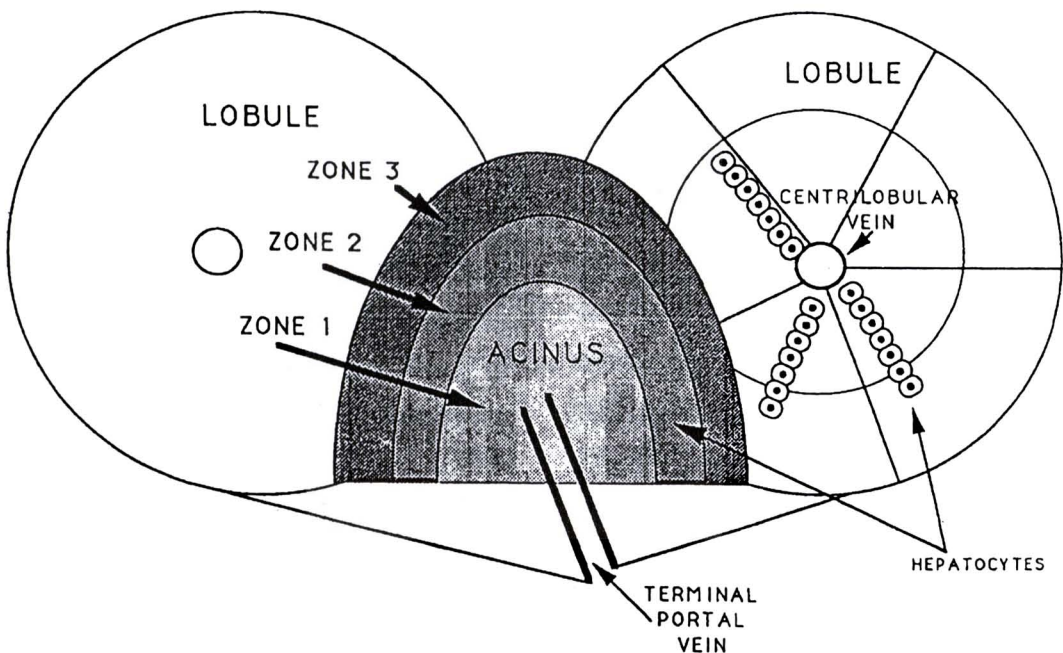
Hepatic Venocclusive Disease

ภาวะ venocclusive disease (VOD) ของตับเป็นความผิดปกติในการทำงานของตับซึ่งเกิดจากพยาธิสภาพที่ zone 3 ของ liver acinus (centrilobular region) ทำให้เกิดอาการตัวเหลือง ตับโต มี ascites และสารน้ำคั่งในร่างกายนอกจากนี้ผู้ป่วยจะมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น²⁴ กลุ่มอาการนี้มีรายงานครั้งแรกภายหลังจากผู้ป่วยได้รับสารพวก pyrrolizidine alkaloids ซึ่งปนเปื้อนในอาหาร²⁵⁻²⁸ ในปัจจุบันภาวะ VOD ของตับมักเกิดภายหลังได้รับ cytoreductive therapy ในขนาดสูงโดยเฉพาะก่อนทำการปลูกถ่ายไขกระดูก ภาวะนี้จะเป็น dose limiting toxicity อย่างหนึ่งสำหรับการให้ยาเคมีบำบัดก่อนทำการปลูกถ่ายไขกระดูก และเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญอันหนึ่ง อุบัติการณ์ของภาวะ VOD ของตับจะแตกต่างกันมากตั้งแต่ร้อยละ 1.2 ถึงร้อยละ 64 แล้วแต่ transplant center และช่วงเวลาการศึกษา ซึ่งขึ้นกับชนิดและขนาดของ conditioning regimen ชนิดและระยะของ un-

derlying malignancy²⁹ นอกจากนี้ยังขึ้นกับความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนอกจากการให้เลือด³⁰

การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยา

ภาวะ VOD ของตับเชื่อว่าเกิดขึ้นโดยมี injury ต่อบริเวณรอบ central vein ของตับก่อน โดยจะพบว่า sinusoidal endothelial cell และ hepatocyte ใน zone 3 ของ liver acinus ถูกทำลายไป (รูปที่ 1)²⁹ การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิในครั้งแรกจะมี endothelial injury ใน sinusoids และ terminal hepatic venules โดยจะพบมี cellular debris ภายใน sinusoids ร่วมกับการที่มี edema และการที่มี fibrinogen และ F VIII มาสะสมภายในผนังของ venules และ sinusoids ของตับ ในระยะต่อมาจะมีการอุดตันของ venous blood flow ที่จะผ่าน endothelial pores ทำให้เกิด postsinusoidal obstruction ซึ่งทำให้มี reversal ของ blood flow ใน portal vein ตามมาและเกิดการทำลายเนื้อเยื่อของตับอย่างกว้างขวางทำให้เกิดอาการแสดงของภาวะ



รูปที่ 1 แสดงตำแหน่งของตับที่เกิดพยาธิสภาพจากภาวะ VOD ของตับ: zone 3 hepatocytes ของ liver acinus, terminal portal และ centrilobular (terminal hepatic) veins และ sinusoids

VOD ของตับ

การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพในระยะหลังจะพบมี collagen สะสมใน sinusoid มี sclerosis ของผนัง venules และ fibrosis ของ venular lumen ในผู้ป่วยนี้เสียชีวิตจากภาวะ VOD จะพบมี zone 3 hepatocyte necrosis และมี extensive sinusoidal fibrosis³¹⁻³⁴

ในช่วงที่มีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพดังกล่าวข้างต้น พบว่ามี procoagulant state เกิดขึ้นโดยระดับของ protein C และ antithrombin III ในพลาสมาจะลดลง มีการใช้ F VII ไปและระดับของ plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) สูงขึ้น นอกจากนี้อาจพบวาระดับของ von Willebrand factor (vWF) เพิ่มขึ้นและเกิดภาวะ refractoriness ต่อการให้เกร็ดเลือด บ่งว่ามีการกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือดในขณะที่เกิดการทำลาย endothelium²⁹ นอกจากนี้ยังมีหลักฐานบ่งถึงบทบาทของ cytokine หลายชนิดในการเกิดการทำลายของ endothelium โดยพบวาระดับของ TNF- α , soluble IL-2 receptor, IFN- γ และ IL-6 จะสูงขึ้นอย่างมากในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ VOD ของตับ^{35,36}

พยาธิกำเนิดและปัจจัยเสี่ยง

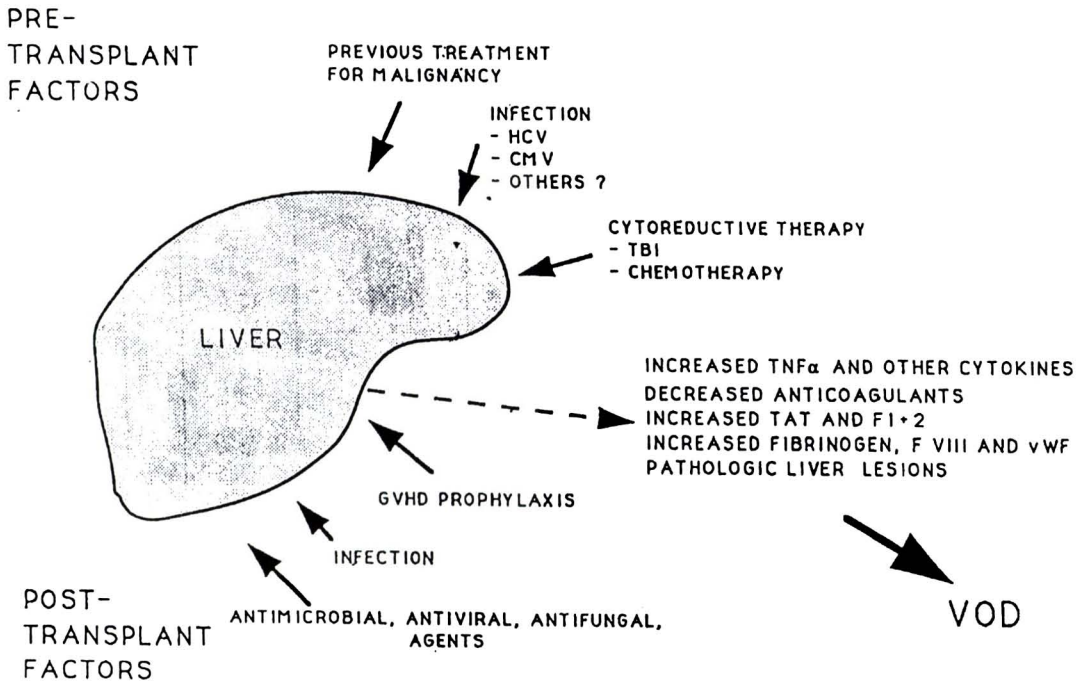
กลไกในการเกิดภาวะ VOD ของตับยังไม่ทราบแน่ชัด อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ VOD ของตับหลังการปลูกถ่ายไขกระดูกพบได้บ่อยขึ้นเนื่องจากการใช้ conditioning regimen ในขนาดสูงขึ้นเพื่อรักษามะเร็งเม็ดเลือดในระยะหลังหรือในระยะที่โรคกำเริบขึ้นและสำหรับ mismatched BMT³⁷ เชื่อว่าภาวะนี้อาจเป็นผลจาก chemically-induced liver toxicity มีการศึกษาหลายรายงานซึ่งได้ศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะ VOD ของตับ (ตารางที่ 1) พบว่าการที่มีความผิดปกติในหน้าที่การทำงานของตับก่อนทำการปลูกถ่ายไขกระดูกจะเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ^{29,32,37-41} นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ยา vancomycin และ acyclovir ก่อนที่จะเริ่มให้ cytoreductive therapy ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงอีกอย่างหนึ่งซึ่งอาจเป็นเพราะผู้ป่วยมีการติดเชื้อซึ่งไม่ตอบสนองต่อ

ตารางที่ 1 แสดงปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะ VOD ของตับ

Pre-transplant Factor	Relative Risk [95% C.I.] ^a
Cytoreductive therapy with Cy+TBI>12 Gy; Busulfan+Cy;or BCNU, Cy, and etoposide	2.8 [1.2-6.5] ³⁷
Hepatitis	3.1 [1.2-7.8] ⁸⁴
Vancomycin during cytoreduction	2.9 [1.4-6.0] ³⁷
Elevated AST	3.4 [1.7-6.7] ⁸⁴
	4.6 [2.2-9.8] ³⁷
Pretransplant acyclovir therapy	4.8 [1.2-20.1] ³⁷
Increasing age	3.6 [1.2-11.0] ³⁷
Amphotericin during cytoreduction	
CMV infection	2.5 [0.9-7.2] ⁸⁴
Mismatched or unrelated donor marrow	2.4 [1.1-4.9] ³⁷
HCV infection	
Cyclosporine prophylaxis for GVHD	

ยาปฏิชีวนะชนิดอื่น การศึกษาใหญ่อันหนึ่งพบว่าอุบัติการณ์ของภาวะ VOD จะสูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับ total body irradiation (TBI) ในขนาดสูง ได้รับ busulfan ร่วมกับ cyclophosphamide หรือได้รับ BCNU ร่วมกับ cyclophosphamide และ etoposide³⁷ การศึกษาทางเภสัชวิทยาพบว่า metabolism ของยา busulfan ในผู้ป่วยแต่ละรายจะแตกต่างกัน อุบัติการณ์ของภาวะ VOD จะสูงในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในการกำจัดยา busulfan ซึ่งจะทำให้ระดับของยาในเลือดสูงกว่าปกติ⁴²⁻⁴⁵ ในการศึกษาบางอันยังพบความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะ VOD ของตับกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี ก่อนทำการปลูกถ่ายไขกระดูก^{30,46}

จากที่ได้กล่าวมาข้างต้น อาจจะอธิบายพยาธิกำเนิดของการเกิดภาวะ VOD ได้ดังแสดงในรูปที่ 2 โดยการที่มีความผิดปกติในหน้าที่การทำงานของตับก่อนการปลูกถ่ายไขกระดูก เช่น การมี liver enzyme เพิ่มขึ้นซึ่งอาจ



รูปที่ 2 แสดงพยาธิกำเนิดของการเกิดภาวะ VOD ของตับภายหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก

เกิดจากการติดเชื้อ จะทำให้ความสามารถของตับในการกำจัด toxic metabolite ของยาเคมีบำบัดลดลงหรือทำให้หน่อการฉายรังสีได้น้อยลง ส่วนเหตุผลที่พบการทำลายของตับเกิดขึ้นในบริเวณจำเพาะ เชื่อว่า glutathione และ cytochrome P 450 ใน zone 3 ของ liver acinus อาจมีบทบาทสำคัญในการเกิดภาวะ VOD ของตับ⁴⁷ การศึกษา in vitro พบว่า endothelial cell ของตับจะไวต่อยาเคมีบำบัด ซึ่งผลนี้สามารถถูกยับยั้งโดยการให้ glutathione^{48,49} ในสัตว์ทดลองพบว่าการขาด glutathione จะทำให้ zone 3 ของ liver acinus ถูกทำลายโดยยาเคมีบำบัดได้เพิ่มขึ้น⁵⁰ การศึกษาบางอันบ่งชี้ว่าการที่มีภาวะขาดเลือด (ischemia) และการไหลเวียนของเลือดช้าลง (blood stasis) อาจมีส่วนทำให้เกิด zone 3 hepatocyte necrosis^{51,52} มีการทดลองทำให้เกิดภาวะ VOD ของตับซึ่งแสดงให้เห็นว่าการไหลเวียนของเลือดใน sinusoid ช้าลงและมี microthrombus เกิดขึ้นหลังให้สาร pyrrolizidine alkaloid แก่สัตว์ทดลอง⁵³

นอกจากนี้ cytokine เช่น $TNF-\alpha$ ซึ่งจะมีระดับสูงขึ้นในช่วงให้ conditioning regimen ก็อาจจะมีบทบาทในการทำให้เกิด tissue injury และ local thrombosis โดยพบว่า cytokine สามารถกระตุ้น coagulation reaction โดยทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของความสมดุลของ hemostasis บน endothelium⁵⁴⁻⁵⁶

อาการและอาการแสดงทางคลินิก

ภาวะ VOD ของตับมักเกิดภายใน 20-30 วันแรกหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก ซึ่งจะช่วยแยกจากภาวะแทรกซ้อนของการปลูกถ่ายไขกระดูกที่เกิดขึ้นในระยะหลัง เช่น graft versus host disease (GVHD) นอกจากนี้ยังต้องแยกภาวะ VOD ของตับจากความผิดปกติในหน้าที่การทำงานของตับจากสาเหตุอื่น เช่น ภาวะ sepsis การติดเชื้อราและเชื้อไวรัส ผลข้างเคียงของยาหรือการให้สารอาหารทางหลอดเลือด (TPN) เป็นต้น อาการแสดงของภาวะ VOD ของตับจะเกิดเนื่องจาก intrahepatic portal hypertension เป็นหลัก โดย

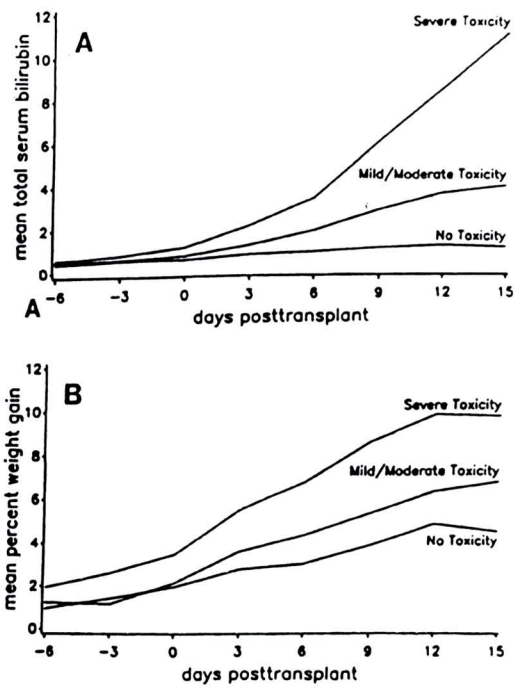
ผู้ป่วยจะมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น (โดยนิยามคือมากกว่าร้อยละ 5 ของน้ำหนักตัวก่อนทำการปลูกถ่ายไขกระดูก) มี ascites ตับโตหรือเจ็บที่ใต้ชายโครงขวาเนื่องจากตับมีอาการตัวเหลืองและ liver enzyme เพิ่มขึ้น^{32,38,41}

อาจจะแบ่งความรุนแรงของภาวะ VOD ออกเป็น mild, moderate หรือ severe โดยอาศัยอาการและอาการแสดงทางคลินิก (ตารางที่ 2 และรูปที่ 3) การแบ่งตามความรุนแรงนี้จะมีประโยชน์ในการบ่งบอกการพยากรณ์โรค^{32,37,39} ในการศึกษาหนึ่งพบว่าอัตราการตายก่อน day+100 ในราย severe, moderate และ mild VOD ของตับเท่ากับร้อยละ 98, 23 และ 9 ตามลำดับ³⁷ มากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่มี severe VOD และประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วยที่มี moderate หรือ mild VOD จะเกิดภาวะล้มเหลวของอวัยวะหลายระบบภายใน 20 วันแรก

การวินิจฉัยภาวะ VOD ของตับ

การให้การวินิจฉัยภาวะ VOD ของตับอาจอาศัย clinical criteria ดังแสดงในตารางที่ 3^{32,38} คือการที่มี ascites ตัวเหลือง และตับโตในระยะแรกหลังการปลูกถ่ายไขกระดูกโดยไม่มีโรคหรือสาเหตุอื่นที่จะอธิบายอาการเหล่านี้ อย่างไรก็ตามยังเป็นที่ถกเถียงว่าการให้การวินิจฉัยภาวะ VOD ของตับที่ถูกต้องสามารถทำได้โดย

อาศัยอาการทางคลินิกหรือว่าจำเป็นต้องมีหลักฐานทางพยาธิซึ่งบ่งว่ามี venular occlusion หรือไม่ ในทางทฤษฎีการทำ liver biopsy จะเป็นวิธีที่ดีใน



รูปที่ 3 แสดง mean total serum bilirubin (mg/dL) และ percent weight gain เทียบ baseline ในผู้ป่วยซึ่งเกิดภาวะ mild, moderate หรือ severe VOD ของตับ

ตารางที่ 2 แสดงอาการแสดงของผู้ป่วยที่มีภาวะ mild, moderate หรือ severe VOD ของตับ

Clinical features	All patients with VOD	Patients with mild VOD	Patients with moderate VOD	Patients with severe VOD
% Weight gain before				
day 20	10.9±7.1	7.0±3.5	10.1±5.3	15.5±9
Median day on which bilirubin was first >2 mg/dL (range)	6 (2-9)	6.5 (3.5-10)	7 (4-10)	3 (1-6)
Mean maximum total serum bilirubin				
before day 20	12.3±12.8	4.7±2.9	7.9±6.6	25±15.2
% Patients with edema	63	23	70	85
% Patients with ascites	23	5	16	48

ตารางที่ 3 แสดง diagnostic criteria สำหรับภาวะ VOD ของตับจากศูนย์ปลูกถ่ายไขกระดูก 2 แห่งในอเมริกา

Fred Hutchinson Cancer Center Seattle ³²	Johns Hopkins Oncology Center Baltimore ³⁸
Two of the following before day 30 post-BMT:	Onset before day 21 post-BMT of:
a) hyperbilirubinemia (bilirubin > 34.2 μ mol/L)	- hyperbilirubinemia (bilirubin > 34 μ mol/L)
b) tender hepatomegaly	- and two of the following:
c) ascites or weight gain (>5% baseline body weight)	a) hepatomegaly
	b) ascites
	c) weight gain (>5% baseline body weight)

การวินิจฉัยภาวะนี้ อย่างไรก็ตามการทำ liver biopsy ในระยะแรกหลังการปลูกถ่ายไขกระดูกนี้จะมีภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือภาวะเลือดออก การศึกษาในระยะหลังพบว่า การวัด hepatic venous pressure gradient ซึ่งถ้ามากกว่า 10 มม.ปรอท จะมีความสัมพันธ์กับพยาธิสภาพของตับ โดยมี specificity ร้อยละ 91 และ positive predictive value ร้อยละ 86^{57,58}

ในช่วงหลังยังมีการใช้ duplex-doppler sonography เพื่อดู portal hypertension และ flow direction ใน hepatic vein⁵⁹⁻⁶² อีกวิธีหนึ่งที่มีการศึกษาคือการดู lung uptake ของ ⁹⁹Tcm-sulphur colloid โดยพบว่าวิธีนี้มี sensitivity และ specificity ในการวินิจฉัยภาวะ VOD ร้อยละ 100 และ 70 ตามลำดับ⁶³ อย่างไรก็ตามคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม

การเปลี่ยนแปลงของ hemostasis variables

มีการศึกษาจำนวนมากที่ดูการเปลี่ยนแปลงของ hemostasis ในการปลูกถ่ายไขกระดูก (ตารางที่ 4)⁶⁴⁻⁷⁶ การศึกษาส่วนใหญ่ดูการเปลี่ยนแปลงของ hemostasis ภายหลังจากได้รับ cytoreductive therapy ซึ่งอาจเป็นผลจากการทำลาย endothelium โดยผ่านทาง inflammatory cytokine หรือเป็นผลโดยตรงจากยาเคมีบำบัด การที่มีการทำลาย endothelium อาจทำให้มีการกระตุ้นกระบวนการการแข็งตัวของเลือดเฉพาะที่ โดยจะทำให้มี internalization ของ thrombomodulin มี expres-

sion ของ tissue factor และ adhesion molecule เพิ่มขึ้น⁷⁷ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่บ่งว่ามีภาวะ hypercoagulable state โดยพบว่ามี coagulation activation marker เช่น prothrombin fragment 1+2 (F 1+2) และ thrombin-antithrombin complexes (TAT) เพิ่มขึ้น มีการลดลงของ naturally occurring anticoagulants เช่น protein C และมีการเพิ่มขึ้นของ procoagulant เช่น F VIII และ fibrinogen⁶⁵⁻⁷⁵ อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงที่กล่าวมานี้ยังค่อนข้าง heterogenous ขึ้นอยู่กับจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษา ชนิดของการ cytoreductive therapy ชนิดของการปลูกถ่ายไขกระดูกและหน้าที่การทำงานของตับ

นอกจากนี้ยังพบว่าการเปลี่ยนแปลงของ hemostasis variable ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ VOD ของตับจะแตกต่างกับในผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะ VOD ของตับ Salat และคณะพบว่าระดับของ plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ VOD จะสูงกว่าในผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะ VOD 5 เท่า ในขณะที่ระดับของ t-PA ไม่แตกต่างกัน⁷⁵ Faioni และคณะพบว่าระดับของ protein C ในช่วงก่อนและหลังการปลูกถ่ายไขกระดูกจะเป็นตัวแปรที่จะแยกระหว่างผู้ป่วยที่จะเกิดหรือไม่เกิดภาวะ VOD ของตับ⁷³ Scrobohaci และคณะตรวจพบว่าระดับของ protein C, F VII และ antithrombin จะลดลงในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ VOD ของตับมากกว่าในผู้ป่วย

ตารางที่ 4 แสดงการเปลี่ยนแปลงของ hemostasis ก่อนและหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก

Variable	Number of patients studied	Change	Reference
Antithrombin III	18	decreased	71-74
	30, 45, 21	normal	
Protein C	45, 45, 29, 4, 18, 34, 39, 21	decreased	65, 67, 69, 71-74
	30	normal	
Protein S	30, 29, 45, 51, 45	normal	67, 69, 71, 73, 74
Fibrinogen	34, 30, 29, 45, 18	increased	66, 67, 72-74
Factor VII	34, 29, 45, 4, 39, 51	decreased	65-68, 70, 73
Factor VIIa	51	normal	68
Factor X	4, 51	decreased	68, 70
Factor XII	4	decreased	70
von Willebrand factor	34, 29, 72, 45, 39	increased	64-67, 69
Plasminogen	30	normal	74
Tissue-plasminogen	34, 32	decreased	66, 67, 74, 75
activator	30, 29	normal	
α ₂ -antiplasmin	30	normal	74
Plasminogen activator	32	increased	67, 72, 74, 75
inhibitor-1	30, 29, 18	normal	
D-dimer	30	increased	67, 74
	29	normal	
TAT complexes	30	increased	74
Fragment 1+2	30	increased	67, 74
	29	normal	
Platelets	13	decreased plus	76
		refractoriness to	
		transfusion	

ที่ไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนนี้⁶⁵

ภาวะ platelet refractoriness พบได้บ่อยในผู้ป่วย ที่ทำการปลูกถ่ายไขกระดูก ซึ่งอาจเกี่ยวกับการเกิด alloimmunization จากการที่มี platelet consumption และ sequestration Rio และคณะรายงานว่า การเกิดภาวะ VOD ของตับจะมีความสัมพันธ์กับภาวะเกร็ด เลือดต่ำและ platelet refractoriness ซึ่งเกิดขึ้นในช่วง แรกของการปลูกถ่ายไขกระดูก (เฉลี่ยวันที่ 6 ± 2) ก่อน ที่จะมีการแสดงของภาวะ VOD ของตับ⁷⁶

บทบาทของ hemostasis variable ในการทำนายการเกิดภาวะ VOD ของตับ

มีการศึกษาหลายอันที่แสดงให้เห็นว่าการเปลี่ยนแปลงของ hemostasis variable บางอย่างก่อนที่จะทำการปลูกถ่ายไขกระดูกสามารถที่จะเป็นตัวทำนายการที่จะเกิดภาวะ VOD ของตับ Scrobahaci และคณะได้รายงานผู้ป่วย hematologic malignancy 39 รายที่ทำการปลูกถ่ายไขกระดูก พบว่าผู้ป่วย 5 รายเกิดภาวะ VOD ซึ่งผู้ป่วยทั้ง 5 รายนี้มีระดับของ F VII และ protein C

ลดลงก่อนที่จะแสดงอาการของภาวะ VOD⁶⁵ Fioni และคณะพบว่าระดับของ protein C ก่อนที่จะทำการปลูกถ่ายไขกระดูกเป็นตัวทำนายว่าจะเกิดภาวะ VOD โดยมี positive และ negative predictive value ร้อยละ 91 และ 61 ตามลำดับ เนื่องจาก protein C และ F VII ถูกสังเคราะห์และเปลี่ยนแปลงที่ตับ การที่มีความผิดปกติของตับจึงมีผลต่อระดับของ protein C และ F VII⁷³ นอกจากนี้ protein C และ F VII มี half-life สั้น (6-8 ชั่วโมง)⁷⁷ ดังนั้นจึงไวต่อความผิดปกติที่เกิดขึ้นในตับก่อนที่จะมีการเปลี่ยนแปลงในหน้าที่การทำงานของตับอย่างอื่น การวัดระดับของ protein C หรือ F VII จึงอาจจะเป็นอีกวิธีหนึ่งที่จะประเมินดูหน้าที่การทำงานของตับที่ผิดปกติในระยะแรกซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดภาวะ VOD ของตับ

ตัวทำนายอื่นของการเกิดภาวะ VOD ของตับ

พบว่าระดับของ N-terminal propeptide ของ type III collagen ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ของการเกิด fibrosis ตั้งแต่ระยะแรกในตับและใน hepatic venules จะมีระดับสูงขึ้นก่อนที่จะมีการเปลี่ยนแปลงอย่างอื่น ในผู้ป่วยเด็กที่เกิดภาวะ VOD ของตับภายหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก พบว่าจะมี sensitivity และ predictive value ร้อยละ 100 และ 88 ตามลำดับ⁷⁸ ในอีกการศึกษาซึ่งดูระดับของ corrected propeptide สำหรับอายุ พบว่าสามารถทำนายการเกิดภาวะ VOD ของตับในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ทำการปลูกถ่ายไขกระดูกเช่นกัน โดยพบว่าระดับของ corrected propeptide จะเพิ่มขึ้น 1-25 วันก่อนที่จะมีอาการแสดงของภาวะ VOD และยังมีประโยชน์ในการติดตามการดำเนินโรคของภาวะนี้⁷⁹

นอกจากนี้ยังพบว่าระดับของ TNF- α จะเพิ่มขึ้นก่อนที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนของการปลูกถ่ายไขกระดูก⁸⁰ ในการศึกษาหนึ่งพบว่าระดับของ TNF- α ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ VOD ของตับจะเพิ่มสูงสุด 5 วันหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก ในขณะที่อาการแสดงของภาวะ VOD เกิดขึ้นในวันที่ 8 หลังการปลูกถ่ายไขกระดูก³⁵

การป้องกันการเกิดภาวะ VOD ของตับ

จากการที่การเปลี่ยนแปลงของ hemostasis และ cytokine มีส่วนร่วมในพยาธิกำเนิดของภาวะ VOD ของตับ ภายหลังการปลูกถ่ายไขกระดูกดังที่กล่าวมาแล้ว จึงมีการศึกษาหลายอันที่พยายามจะป้องกันการเกิดภาวะนี้ โดยการใช้ยาในกลุ่ม antithrombotic และ anticytokine

Heparin Bearman และคณะได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 28 รายโดยให้ heparin แบบ continuous infusion (CI) ในขนาดต่างๆ กัน เริ่มให้ตั้งแต่วันที่เริ่ม conditioning regimen จนวันที่ 14 หลังการปลูกถ่ายไขกระดูก พบว่าการใช้ heparin มีผลไม่มากต่ออุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ VOD แต่จะลดความรุนแรงของภาวะนั้นลง ไม่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ heparin มีภาวะเลือดออกมากขึ้น⁸¹ Attal และคณะทำการศึกษาแบบ randomized ในผู้ป่วย 161 ราย โดยให้ heparin CI 100 U/kg/d เริ่มจากวันที่ 8 ก่อนการปลูกถ่ายไขกระดูกจนถึงวันที่ 30 หลังการปลูกถ่ายไขกระดูก พบว่าอุบัติการณ์โดยรวมของการเกิดภาวะ VOD ของตับในกลุ่มที่ได้รับ heparin เท่ากับร้อยละ 2.5 เมื่อเทียบกับร้อยละ 13.7 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับ heparin แต่อุบัติการณ์ของภาวะ severe VOD ในทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ไม่พบมีอัตราเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกเพิ่มขึ้น⁸² Cahn และคณะทำการศึกษาแบบ nonrandomized ในผู้ป่วย 444 ราย โดยใช้ heparin CI 100 U/kg/d จากวันแรกที่เริ่มรักษาจนถึงวันที่ออกจากโรงพยาบาล พบอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ VOD ของตับร้อยละ 1.8 แต่ผู้ป่วย 6 รายใน 8 รายซึ่งเกิดภาวะ VOD เสียชีวิต โดยสรุปแล้วบทบาทของ heparin ยังไม่ชัดเจน คงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม ไม่มีหลักฐานว่า heparin มีผลต่ออุบัติการณ์ของภาวะ severe VOD

Prostaglandin E₁ (PGE₁) เป็น vasodilatory molecule ที่พบว่ามียับยั้ง platelet aggregation และกระตุ้น thrombolysis⁸⁴ ดังนั้นจึงอาจมีประโยชน์

ถ้าสามารถเพิ่ม blood flow ใน terminal hepatic venules และ sinusoids Gluckman และคณะได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 50 รายด้วย PGE_1 ในขนาด $0.3 \mu\text{g/kg/h}$ เริ่มในวันที่เริ่ม conditioning regimen จนถึงวันที่ 30 หลังการปลูกถ่ายไขกระดูก พบว่าสามารถลดอุบัติการณ์และความรุนแรงของภาวะ VOD ซึ่งผลนี้จะเด่นชัดขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ VOD เช่น การมีความผิดปกติของตับ⁸⁴ ต่อมา Bearman และคณะได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ VOD มากกว่า 1 อย่าง โดยใช้ PGE_1 ในขนาด 10 ng/kg/min พบมีผลข้างเคียงมากคือความดันโลหิตต่ำ ปวดขา บวม เกิด skin bullae ทำให้ต้องหยุดยาก่อนกำหนด ซึ่งผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่ได้ยาครบในขนาดที่กำหนดเกิดภาวะ severe VOD มากกว่า นอกจากนี้มีผู้ป่วยหลายรายซึ่งภาวะ VOD ของตับแย่งภายหลังหยุดยา⁸⁵ การศึกษาอื่นก็รายงานว่ายานี้มีผลข้างเคียงสูง เช่น เกิดอาการข้ออักเสบ painful angioedema ของแขนขา และ painful periostitis⁸⁶⁻⁸⁸ ดังนั้นยาจึงมีผลข้างเคียงมากเกินไปที่จะนำมาใช้ในการป้องกันการเกิดภาวะ VOD ของตับ

Pentoxifylline สารนี้เป็น methylxanthine analog ซึ่งพบว่าสามารถยับยั้ง transcription ของ $\text{TNF-}\alpha$ และกระตุ้นการสร้าง PGE_1 และ PGE_2 จาก endothelium⁸⁹ จึงมีผู้ศึกษาใช้ pentoxifylline ในผู้ป่วยที่ทำการปลูกถ่ายไขกระดูก โดย Bianco และคณะได้ทำการศึกษา phase I และ II ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ 50 ราย พบว่าอุบัติการณ์โดยรวมของภาวะแทรกซ้อนภายหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก เช่น mucositis, renal insufficiency และภาวะ VOD ของตับลดลง ในผู้ป่วยที่ได้รับยายังพบว่าระดับของ $\text{TNF-}\alpha$ ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม⁹⁰ อย่างไรก็ตามหลังจากนั้นมีการศึกษาหลายอันที่ทำการศึกษาแบบ prospective randomized ไม่พบว่า pentoxifylline มีประโยชน์ในการป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่เกิดภายหลังการปลูกถ่ายไข

กระดูก^{91,92}

Ursodeoxycholic acid (Ursodiol) สารนี้เป็น nonhuman bile acid ซึ่งมีฤทธิ์ป้องกันเซลล์ตับจากอันตรายซึ่งเกิดจากภาวะ cholestasis โดยสารนี้สามารถที่จะไปแทนที่ bile acid ซึ่ง toxic มากกว่า Essell และคณะได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ทำการปลูกถ่ายไขกระดูกพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ ursodiol มีอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ VOD ของตับเกิดขึ้นน้อยกว่าในผู้ป่วยที่ได้ placebo ถึงแม้ว่าภาวะ VOD ของตับจะไม่ใช่เป็น cholestatic form ของ liver injury^{93, 94} กลไกในการออกฤทธิ์ของสารนี้ในภาวะ VOD ของตับยังไม่ทราบชัด ยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม

การรักษาภาวะ VOD ของตับ

การศึกษาการรักษาภาวะ VOD ของตับในปัจจุบันยังค่อนข้างจำกัด ยังไม่มีการศึกษาที่เป็นแบบ prospective randomized การรักษาภาวะนี้อาจแบ่งเป็น การรักษาแบบประคับประคอง และการรักษาจำเพาะด้วยยาหรือการผ่าตัด

การรักษาแบบประคับประคอง

จุดประสงค์ของการรักษาแบบประคับประคองในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ severe VOD ก็เพื่อลดการสะสมของน้ำที่อยู่นอกเซลล์ที่เกินโดยไม่ทำให้หน้าที่ของไตเลวลง ภายหลังจากการให้ hydration ในช่วงที่ให้ยาเคมีบำบัด ควรที่จะควบคุมให้น้ำหนักตัวของผู้ป่วยอยู่ใกล้เคียงกับน้ำหนักตัวก่อนรักษา ในระยะแรกอาจให้ยาขับปัสสาวะเพื่อลด extravascular volume พบว่าการให้ albumin หรือ plasma ในที่สุดจะสะสมอยู่ใน interstitium และทำให้มีปัญหา extravascular volume เกิน

เมื่อผู้ป่วยเกิด ascites มาก อาจต้องทำ paracentesis เพื่อช่วยให้การหายใจดีขึ้น ผู้ป่วยบางรายอาจมี pulmonary infiltration โดยไม่มี ascites และอาจมีภาวะ hypoxemia ผู้ป่วยที่มี volume overload มาก และภาวะ hypoxemia มักต้องใช้ hemodialysis และอาจต้องใช้ mechanical ventilation ด้วย อย่างไรก็ตาม

ตามผู้ป่วยที่ต้องได้รับการทำ hemodialysis เพื่อรักษาภาวะ VOD มักมีการพยากรณ์โรคเลว โดยพบว่าร้อยละ 85 ของผู้ป่วยจะเสียชีวิต⁹⁵

การรักษาจำเพาะ

Recombinant tissue-plasminogen activator (t-PA)

มีรายงานการใช้ t-PA ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ VOD ของตับครั้งแรกโดย Baglin และคณะ โดยใช้ t-PA ในขนาด 50 mg/d เป็นเวลา 4 วัน พบว่าการทำงานของตับดีขึ้นใน 48 ชั่วโมง⁹⁶ ต่อมา Bearman และคณะ ได้ใช้ t-PA ในการรักษาผู้ป่วย 7 ราย ซึ่งมีภาวะ severe VOD 7 ราย โดยใช้ขนาด 10 mg ให้ทางหลอดเลือดดำในเวลา 4 ชั่วโมงเป็นเวลา 2 วันติดกัน ร่วมกับใช้ heparin 1,000 units IV bolus ตามด้วย 150 U/kg/d continuous infusion เป็นเวลา 10 วัน พบว่าผู้ป่วย 5 รายใน 7 ราย ตอบสนองต่อการรักษาโดยระดับของ bilirubin ลดลงภายใน 96 ชั่วโมง⁹⁷ การศึกษาเพิ่มเติมต่อมารายงานว่าร้อยละ 45 ของผู้ป่วยจะตอบสนองต่อการให้ t-PA²⁴ อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยบางรายอาจเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงจนเสียชีวิตได้⁹⁸ โดยสรุปแล้วดูเหมือนว่า t-PA อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ severe VOD บางราย แต่อาจมีภาวะเลือดออกแทรกซ้อนที่รุนแรงได้

Defibrotide (DF)

เป็น polydeoxyribonucleotide ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น antithrombotic, antiischemic, antiinflammatory และ thrombolytic โดยไม่ทำให้เกิด systemic anticoagulation เหมือน t-PA หรือ heparin⁹⁹ กลไกการออกฤทธิ์ของยานี้ค่อนข้างซับซ้อน^{99,100} โดยยาตัวนี้เป็น adenosine receptor agonist ซึ่งมี affinity ต่อ receptor A1 และ A2 ทำให้เกิด thrombin antagonism in vitro^{101,102} นอกจากนี้ยานี้ยังเพิ่มระดับของ endogenous prostaglandins (PGI₂ และ PGE₂)^{103,104} ลดระดับของ leukotriene B₄¹⁰⁵ ลด superoxide an-

ion generation ของ neutrophil และ monocyte โดยยับยั้ง calcium ion movement^{106,107} กระตุ้น expression ของ thrombomodulin ใน endothelial cell¹⁰⁸ มีผลต่อการทำงานของเกร็ดเลือดโดยป้องกัน neutrophil-induced platelet activation¹⁰⁹ ลดระดับของ endothelin และ tissue factor เพิ่มระดับของ tissue factor pathway inhibitor^{100,110,111} จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า การที่มีการทำลาย sinusoidal endothelium มีส่วนสำคัญในการเกิดภาวะ VOD ของตับดังกล่าวข้างต้น ดังนั้น DF ซึ่งเป็น modulator ของ endothelial cell injury จึงอาจยับยั้งภาวะนี้ได้ เร็วๆ นี้มีการศึกษาที่ใช้ DF ในการรักษาผู้ป่วย 19 รายที่เกิดภาวะ severe VOD ของตับ โดยให้ในขนาด 5-60 mg/kg/d อย่างน้อย 14 วัน พบว่าผู้ป่วย 8 ราย (ร้อยละ 42) มีอาการดีขึ้นและไม่พบมีภาวะเลือดออกแทรกซ้อนรุนแรง¹¹² ดังนั้นคงต้องมีการศึกษาถึงผลของการใช้ยานี้ในผู้ป่วยเหล่านี้เพิ่มเติม

การผ่าตัด

มีรายงานซึ่งใช้วิธีการผ่าตัดในการรักษาผู้ป่วยที่เกิดภาวะ VOD ของตับเช่น การทำ side-to-side portocaval shunting^{113,114} และ Leveen shunt¹¹⁵ สำหรับรักษาภาวะ ascites ที่เกิดจาก ภาวะ VOD ของตับ การผ่าตัดเปลี่ยนตับ (orthotopic liver transplantation) สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับเสียไปมาก^{116,117} อย่างไรก็ตามแม้ว่าการผ่าตัดจะเป็นผลสำเร็จแต่ผู้ป่วยมักมีชีวิตรอดอยู่ได้ไม่นานหลังผ่าตัด

Pulmonary VOD

เป็นภาวะแทรกซ้อนหลังการปลูกถ่ายไขกระดูกที่พบได้น้อยมาก^{118,119} พบว่ามีความสัมพันธ์กับการใช้ combination chemotherapy โดยเฉพาะการได้รับยาในกลุ่ม nitrosurea¹²⁰ พยาธิกำเนิดของภาวะนี้อาจสัมพันธ์กับการที่มี injury ต่อ endothelial cell ของ pulmonary vein ผู้ป่วยมักมีอาการเหนื่อยง่ายค่อยๆ เป็นมาก

ขึ้น มี hypoxemia เกิดขึ้นภายใน 3-4 เดือนหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก เอกซ์เรย์ปอดมักปกติ การตรวจร่างกายและการตรวจคลื่นหัวใจเข้าได้กับการมี pulmonary hypertension การทำ ventilation-perfusion radionuclide scan จะปกติซึ่งจะตัดภาวะ pulmonary embolism ซึ่งอาจมีอาการแสดงคล้ายคลึงกันออกไปได้ การตรวจหน้าที่การทำงานของปอดพบว่าไม่มี air-flow obstruction การวินิจฉัยทำได้โดยการสวนหัวใจด้านขวา ซึ่งจะพบมีความดันของ pulmonary artery เพิ่มขึ้น มี pulmonary artery wedge pressure ปกติ การฉีดสีจะพบว่าไม่มี thrombus ซึ่งเป็นสาเหตุของ pulmonary hypertension การตรวจทางพยาธิจะพบ eccentric intimal fibrosis ของ pulmonary vein และ interlobular vein โดยไม่พบ intraluminal thrombosis¹²¹ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะได้รับการวินิจฉัยตอน autopsy อย่างไรก็ตามมี รายงานผู้ป่วย 2 ใน 3 รายตอบสนองต่อ corticosteroid ในขนาดสูง¹¹⁸ ดังนั้นจึงควรคิดถึงภาวะนี้ในผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงของ pulmonary hypertension ที่ไม่มีสาเหตุอื่น

Post-BMT Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Hemolytic Uremic Syndrome (TTP/HUS)

ภาวะ post-BMT TTP/HUS เป็นภาวะแทรกซ้อนหลังการปลูกถ่ายไขกระดูกที่พบได้ไม่บ่อยแต่มียัตราตายสูง ควรคิดถึงภาวะนี้ในผู้ป่วยที่มี hemolysis โดยไม่ทราบสาเหตุ มีความจำเป็นต้องได้รับเกร็ดเลือดเพิ่มขึ้น มีภาวะไตวาย และมีการเปลี่ยนแปลงทางระบบประสาทที่เกิดขึ้นหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก การดูสเมียร์เลือดจะพบมี fragmentation ของเม็ดเลือดแดงโดยเฉพาะถ้ามีจำนวนตั้งแต่ร้อยละ 5 ของเม็ดเลือดแดง¹²² พบว่ามีปัจจัยเสี่ยง 3 อย่างที่มีประโยชน์ในการบ่งบอกความรุนแรงและการพยากรณ์โรค คือ ระยะเวลาที่เกิดกลุ่มอาการนี้ (ภายใน 120 วันหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก) การใช้

ยา cyclosporin A หรือ FK506 และการมีอาการหรืออาการแสดงทางระบบประสาท¹²² ทำให้เราสามารถแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มคือกลุ่มที่มีอัตราเสี่ยงสูง กลุ่มที่มีอัตราเสี่ยงปานกลางและกลุ่มที่มีอัตราเสี่ยงต่ำ

ในกลุ่มซึ่งจัดเป็นกลุ่มที่มีอัตราเสี่ยงสูง (มีปัจจัยเสี่ยง 2-3 อย่าง) จะมีอาการเหมือน classical TTP มักพบในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ allogeneic BMT ซึ่งได้รับยา cyclosporin A หรือ FK506 สำหรับป้องกันการเกิด GVHD นอกจากนี้ยังพบว่ามีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ CMV ภาวะ VOD ของตับ ภาวะ acute GVHD หรือ diffuse alveolar hemorrhage กลุ่มนี้มีอัตราตายสูง (ร้อยละ 85) ส่วนผู้ป่วยที่มีอัตราเสี่ยงปานกลางคือกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยง 1 อย่าง จะมีอัตราตายร้อยละ 26 ผู้ป่วยในกลุ่มซึ่งมีอัตราเสี่ยงต่ำซึ่งจะไม่มีปัจจัยเสี่ยงทั้ง 3 อย่างข้างต้นจะมีอาการคล้ายกับภาวะ HUS โดยจะมีผิดปกติในหน้าที่การทำงานของไตร่วมกับ microangiopathic hemolysis มักเกิดขึ้นมากกว่า 4 เดือนหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก พบได้หลังจากทั้งการทำ autologous และ allogeneic BMT แต่ไม่พบว่ามี ความสัมพันธ์กับยา cyclosporin A อย่างชัดเจน ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะได้รับ TBI ดังนั้นอาจเป็นผลจาก radiation nephritis ภาวะ TTP/HUS ที่เกิดในระยะหลังนี้มักจะมียัตราตายต่ำ (ร้อยละ 12) ภาวะ hemolysis และเกร็ดเลือดต่ำมักกลับปกติแต่อาจทำให้เกิดภาวะไตวายเรื้อรัง

พยาธิกำเนิดของภาวะ post-BMT TTP/HUS นี้เชื่อว่าเริ่มจากการที่มีการทำลายของ endothelium แต่กลไกที่ทำให้เกิด microvascular platelet clumping ยังไม่ทราบแน่ชัด บางรายพบว่าอาจเกี่ยวข้องกับการที่มีเอนไซม์ calcium-dependent protease (calpain) ซึ่งสามารถที่จะย่อย vWF multimers¹²³⁻¹²⁶ บางรายงานพบว่าระดับของ TNF, IL-1b, IL-6, IL-2 receptor และ thrombomodulin จะเพิ่มขึ้นในช่วงที่เกิด TTP¹²⁷ ส่วนยา cyclosporin A ซึ่งพบมีบทบาทสำคัญในผู้ป่วยที่มีอัตราเสี่ยงสูงนั้น พบว่ายานี้มีผลหลายอย่างซึ่งส่งเสริม

การเกิดภาวะ thrombosis โดยพบว่า มี cytotoxic effect โดยตรงต่อ endothelial cell เพิ่ม ADP induced platelet aggregation เพิ่มการหลั่ง thromboxane A₂ เพิ่มการเกิด thromboplastin เพิ่ม F VII activity ลดการสร้าง prostacyclin และลด thrombomodulin-dependent generation ของ activated protein C จาก endothelial cell¹²²

ในแง่การรักษา ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงการรักษาภาวะ post-BMT TTP/HUS โดยเฉพาะ ไม่เหมือนในภาวะ idiopathic TTP ซึ่งมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า plasma exchange มีประโยชน์ชัดเจน¹²⁸ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยทุกรายที่สงสัยว่าจะเกิดภาวะนี้แนะนำให้หยุดยา cyclosporin หรือ FK506 ถ้าผู้ป่วยยังได้ยาอยู่ รักษาภาวะแทรกซ้อนอื่นที่เกิดขึ้น ร่วมกับการรักษาประคับประคอง ในผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มที่มีอัตราเสี่ยงสูงแนะนำให้ทำ plasma exchange ด้วย cryosupernatant ร่วมกับการใช้ immunoadsorption และ staphylococcal protein A (plasminogen activator inhibitor [PAI]) ในรายซึ่งไม่ตอบสนองอาจใช้ vincristine และการตัดม้ามร่วมด้วย^{122,129} ผู้ป่วยในกลุ่มที่มีอัตราเสี่ยงปานกลางก็แนะนำให้การรักษาด้วย plasma exchange

เอกสารอ้างอิง

1. Nevo S, Swan V, Enger C, et al. Acute bleeding after bone marrow transplantation (BMT) - Incidence and effect on survival. A quantitative analysis in 1,402 patients. *Blood* 1998;91:1469-77.
2. Kroll MH, McCarthy PL, Jr. Hemostatic complications of bone marrow transplantation. In : Loscalzo J, Schafer AI, eds. *Thrombosis and Hemorrhage*. Boston : Blackwell Scientific Publications, 1994:1039-50.
3. Beutler E. Platelet transfusions: the 20,000/ μ L trigger. *Blood* 1993;81:1411-3.
4. Kaur S, Cooper G, Fakult S, Lazarus HM. Incidence and outcome of overt gastrointestinal bleeding in patients undergoing bone marrow transplantation. *Dig Dis Sci* 1996;41:598-603.
5. Shuhart MC, McDonald GB. Gastrointestinal and hepatic complications. In : Forman SJ, Blume KG, Thomas ED, eds. *Bone Marrow Transplant*. Cambridge : MA Blackwell Scientific, 1994:454-81.
6. Vishny ML, Blades EW, Creger RJ, et al. Role of upper endoscopy in evaluation of upper gastrointestinal symptoms in patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer Invest* 1994;12:384-9.
7. Marmaduke DP, Greenson JK, Cunningham I, et al. Gastric vascular ectasia in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Pathol* 1994;102:194-8.
8. First LR, Smith BR, Lipton J, et al. Isolated thrombocytopenia after allogeneic bone marrow transplantation: existence of transient and chronic thrombocytopenic syndromes. *Blood* 1985;65:368-74.
9. Letendre L, Hoagland HC, Gertz MA. Hemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Mayo Clin Proc* 1992;67:128-30.
10. Brugieres L, Hartmann O, Travagli JP, et al. Hemorrhagic cystitis following high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation in children with malignancies: Incidence, clinical course, and outcome. *J Clin Oncol* 1989;7:194-9.
11. Sencer SF, Haake RJ, Weisdorf DJ. Hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation. *Transplantation* 1993;56:875-9.
12. Russell SJ, Vowels MR, Vale T. Hemorrhagic cystitis in paediatric bone marrow transplant patients: An association with infective agents, GVHD and prior cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:533-9.
13. Yang CC, Hurt DD, Case LD, Asstmos DG. Hemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation. *Urology* 1994;44:322-8.
14. Thomas AE, Patterson J, Prentice HG, et al. Hemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation patients: Possible increased risk associated with prior busulfan therapy. *Bone Marrow Transplant* 1987;1:347-55.
15. Atkinson K, Biggs JC, Golovsky D, et al. Bladder irrigation does not prevent hemorrhagic cystitis in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow*

- Transplant 1991;7:351-4.
16. de Vries CR, Freiha FS. Hemorrhagic cystitis: A review. *J Urol* 1990;143:1-9.
 17. Robbins RA, Linder J, Stahl MG, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in autologous bone marrow transplant recipients. *Am J Med* 1989;87:511-8.
 18. Metcalf JP, Rennard SI, Reed EC, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy for diffuse alveolar hemorrhage associated with bone marrow transplantation. *Am J Med* 1994;96:327-34.
 19. Chao NJ, Duncan SR, Long GD, et al. Corticosteroid therapy for diffuse alveolar hemorrhage in autologous bone marrow transplant recipients. *Ann Intern Med* 1991;114:145-6.
 20. Mulder PO, Meinesz AF, de Vries EG, Mulder NH. Diffuse alveolar hemorrhage in autologous bone marrow transplant recipients. *Am J Med* 1991;90:278.
 21. Seiden MV, Elias A, Ayash L, et al. Pulmonary toxicity associated with high dose chemotherapy in the treatment of solid tumors with autologous marrow transplant: An analysis of four chemotherapy regimens. *Bone Marrow Transplant* 1992;10:57-63.
 22. Schmidt-Wolf I, Schwerdfeger R, Schwella N, et al. Diffuse pulmonary alveolar hemorrhage after allogeneic bone marrow transplantation. *Ann Hematol* 1993; 67:139-41.
 23. Srivastava A, Gottlieb D, Bradstook KF. Diffuse alveolar haemorrhage associated with microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:863-7.
 24. Bearman SI. The syndrome of hepatic venoocclusive disease after marrow transplantation. *Blood* 1995;85: 3005-20.
 25. Bras G, Jelliffe DB, Stuart KL. Venooclusive disease of the liver with nonportal type of cirrhosis, occurring in Jamaica. *Arch Pathol* 1954;57:285.
 26. Mohabbat O, Srivastava RN, Younos MS, et al. An outbreak of hepatic venoocclusive disease in North-Western Afghanistan. *Lancet* 1976;2:269-70.
 27. Ridker PM, McDermott WV. Comfrey tea and hepatic venoocclusive disease. *Lancet* 1989;1:657-8.
 28. Tandon BN, Tandon RK, Tandon HD, et al. An epidemic of venoocclusive disease of liver in central India. *Lancet* 1976;2:271-2.
 29. Faioni EM, Mannucci PM. Venooclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: The role of hemostasis. *Leukemia Lymphoma* 1997;25:233-45.
 30. Frickhofen N, Wiesneth M, Jainta C, et al. Hepatitis C virus infection is a risk factor for liver failure from venoocclusive disease after bone marrow transplantation. *Blood* 1994;83:1998-2004.
 31. Shulman H., McDonald G, Mathews D, et al. An analysis of hepatic venoocclusive disease and centrilobular hepatic degeneration following bone marrow transplantation. *Gastroenterol* 1980;79:1178-91.
 32. McDonald G, Sharma P, Mathews D, et al. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation. Diagnosis, incidence and predisposing factors. *Hepatology* 1984;4:116-22.
 33. Shulman. H M, Fisher LB, Schoch HG, et al. Venooclusive disease of the liver after marrow transplantation: Histological correlates of clinical signs and symptoms. *Hepatology* 1994;19:1171-80.
 34. Shulman HM, Gown AM, Nugent DI. Hepatic venoocclusive disease after bone marrow transplantation. Immunohistochemical identification of the material within occluded central venules. *Am J Pathol* 1987; 127:549-58.
 35. Holler E, Kolb H, Miller A, et al. Increased serum levels of tumor necrosis factor- α precede major complications of bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75:1011-6.
 36. Remberger M, Ringden O. Increased levels of soluble interleukin-2 receptor in venoocclusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1995;60:1293-9.
 37. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Venooclusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993;118:255-67.
 38. Jones RJ, Lee KSK, Beschoner WE, et al. Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987;44:778-83.
 39. Bearman SI, Anderson GL, Mori M, et al. Venooclusive disease of the liver: development of a model for predicting fatal outcome after marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1993;11:1729-36.
 40. Ozkaynak M, Weinberg K, Kohn D, et al. Hepatic venooclusive disease post-bone marrow transplantation in

- children conditioned with busulfan and cyclophosphamide: incidence, risk factors and clinical outcome. *Bone Marrow Transplant* 1991;7:467-74.
41. Carreras E, Granena A, Rozman C. Hepatic venoocclusive disease after bone marrow transplantation. *Blood Reviews* 1993;7:43-51.
 42. Grochow LB, Jones RJ, Brundrett RB, et al. Pharmacokinetics of busulfan: Correlation with venoocclusive disease in patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989;25:55.
 43. Hassan M, Oberg G, Bekassy AN, et al. Pharmacokinetics of high-dose busulphan in relation to age and chronopharmacology. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991;28:130-4.
 44. Yeager AM, Wagner JE, Graham ML, et al. Optimization of busulfan dosage in children undergoing bone marrow transplantation: A pharmacokinetic study of dose escalation. *Blood* 1992;80:2425-8.
 45. Grochow LB. Busulfan disposition: The role of therapeutic monitoring in bone marrow transplantation induction regimens. *Semin Oncol* 1993;20:18-29.
 46. Ljungman P, Hgglund H, Lnnqvist B, et al. Hepatitis C virus as a risk factor for the development of venoocclusive disease of the liver. *Blood* 1994;84:1349-50.
 47. Mouelhi M, Kauffman FC. Sublobular distribution of transferases and hydrolases associated with glucuronide, sulfate and glutathione conjugation in human liver. *Hepatology* 1986;6:450-6.
 48. DeLeve LD. Dacarbazine toxicity in murine liver cells: A model of hepatic endothelial injury and glutathione defense. *J Pharm Exp Ther* 1994;286:1261-70.
 49. Teicher BA, Crawford JM, Holden SA, et al. Glutathione monoethyl ester can selectively protect liver from high dose BCNU or cyclophosphamide. *Cancer* 1988;62:1275-81.
 50. Shulman HM, Luk K, Deeg HJ, et al. Induction of hepatic venoocclusive disease in dogs. *Am J Pathol* 1987;126:114-25.
 51. Shulman HM, McDonald GB, Matthews D, et al. An analysis of hepatic venoocclusive disease and centrilobular hepatic degenerating following bone marrow transplantation. *Gastroenterol* 1980;79:1178-91.
 52. Ganem G, Saint-Marc Girardin M-F, Kuentz M, et al. Venoocclusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplantation in man. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1988;14:879-84.
 53. Rappaport AM, Knoblauch M, Zelin S, et al. Experimental hepatic venoocclusive disease. In vivo microcirculatory study. *Adv Microcirc* 1969;2:69.
 54. Andus T, Bauer J, Gerok W. Effects of cytokines on the liver. *Hepatology* 1991;13:364-75.
 55. Scoazec JY, Feldmann G. In situ immunophenotyping study of endothelial cells of the human hepatic sinusoid: results and functional implications. *Hepatology* 1991;14:789-97.
 56. Edgington TS, Nackman N, Brand K, Ruf W. The structural biology of expression and function of tissue factor. *Thromb Haemost* 1991;66:67-79.
 57. Shulman HM, Gooley T, Dudley MD, et al. Utility of transvenous liver biopsies and wedged hepatic venous pressure measurements in sixty marrow transplant recipients. *Transplantation* 1995;59:1015-22.
 58. Carreras E, Granena A, Navasa M, et al. On the reliability of clinical criteria for the diagnosis of hepatic venoocclusive disease. *Ann Hematol* 1993;66:77-80.
 59. Nicolau C, Eru C, Carreras E, et al. Sonographic diagnosis and hemodynamic correlation in venoocclusive disease of the liver. *J Ultrasound Med* 1993;12:437-40.
 60. Zieger MM, Koscielniak E. Diagnosis and follow-up of venoocclusive disease of the liver by use of Doppler ultrasound :A case report. *Pediatr Radiol* 1993;23:137-9.
 61. Deeg KH, Glockel U, Richter R, Beck J. Diagnosis of venoocclusive disease of the liver by color-coded Doppler sonography. *Pediatr Radiol* 1993;23:134-6.
 62. Teeffey SA, Brink JA, Borson RA, Middleton WD. Diagnosis of venoocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: value of duplex sonography. *Am J Roentgenol* 1995;164:1397-401.
 63. Jacobson AF, Teeffey SA, Higano CA, Bianco JA. Increased lung uptake of ^{99m}Tc-sulphur colloid as an early indicator of the development of hepatic venoocclusive disease in bone marrow transplant patients. *Nuclear Med Communications* 1993;14:706-11.
 64. Collins PW, Gutteridge CN, O'Driscoll A, et al. von Willebrand factor as a marker of endothelial cell activation following BMT. *Bone Marrow Transplantation* 1992;10:499-506.

65. Scrobohaci ML, Drouet L, Monem-Manzi A, et al. Liver venoocclusive disease after bone marrow transplantation changes in coagulation parameters and endothelial markers. *Thromb Res* 1991;63:509-19.
66. Bazarbachi A, Scrobohaci ML, Gisselbrecht C, et al. Changes in protein C, factor VII and endothelial markers after autologous bone marrow transplantation: possible implications in the pathogenesis of venoocclusive disease. *Nouvelle Revue Francais d' Hematologie* 1993;35:135-40.
67. Vannucchi AM, Rafanelli D, Longo G, et al. Early hemostatic alterations following bone marrow transplantation: a prospective study. *Haematologica* 1994; 19:519-25.
68. Collins P, Roderick A, O'Brien D, et al. Factor VIIa and other haemostatic variables following bone marrow transplantation. *Thromb Haemost* 1994;72:28-32.
69. Caron C, Jouet JP, Facon T, et al. Predictive value of haemostatic factors for hepatic VOD in allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant* 1989;4:33.
70. Kaufman PA, Jones RB, Greenberg CS, Peters WP. Autologous bone marrow transplantation and factor XII, factor VII, and protein C deficiencies. *Cancer* 1991;66:515-21.
71. Harper PL, Jarvis J, Jennings I, et al. Changes in the natural anticoagulants following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1990;5:39-42.
72. Gordon B, Haire W, Kessinger A, et al. High frequency of antithrombin III and protein C deficiency following autologous bone marrow transplantation for lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 1991;8:497-502.
73. Faioni EM, Krachmalnicoff A, Bearman SI, et al. Naturally occurring anticoagulants and bone marrow transplantation: plasma protein C predicts the development of venoocclusive disease of the liver. *Blood* 1993;81:3458-62.
74. Catani L, Gugliotta L, Mattioli Belmonte M, et al. Hypercoagulability in patients undergoing autologous or allogeneic BMT for hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 1993;12:253-9.
75. Salat C, Holler E, Reinhardt B, et al. Parameters of the fibrinolytic system in patients undergoing BMT: elevation of PAI-1 in venoocclusive disease. *Bone Marrow Transplant* 1994;14:747-50.
76. Rio B, Andreu G, Nicod A, et al. Thrombocytopenia in venoocclusive disease after bone marrow transplantation or chemotherapy. *Blood* 1986;67:1773-6.
77. Gerlach H, Esposito C, Stern DM. Modulation of endothelial hemostatic properties: an active role in the host response. *Ann Rev Med* 1990;41:15-24.
78. Heikinheimo M, Halila R, Fasth A. Serum procollagen type III is an early and sensitive marker for venoocclusive disease of the liver in children undergoing bone marrow transplantation. *Blood* 1994;83:3036-40.
79. Eltuni M, Trivedi P, Hobbs JR, et al. Monitoring of venoocclusive disease after bone marrow transplantation by serum aminopropeptide of type III procollagen. *Lancet* 1993;342:518-21.
80. Gugliotta L, Catani L, Vianelli N, et al. High plasma levels of tumor necrosis factor- α may be predictive of venoocclusive disease in bone marrow transplantation. *Blood* 1994;83:2385-6.
81. Bearman SI, Hinds MS, Wolford JL, et al. A pilot study of continuous infusion heparin for the prevention of hepatic venoocclusive disease after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1990;5:407-11.
82. Attal M, Huguet F, Rubie H, et al. Prevention of hepatic venoocclusive disease after bone marrow transplantation by continuous infusion of low-dose heparin: a prospective, randomised trial. *Blood* 1992; 79:2834-40.
83. Cahn JY, Flesch M, Brion A, et al. Prevention of venoocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: Heparin or no heparin? *Blood* 1992; 80:2149-50.
84. Gluckman E, Jolivet I, Scrobohaci ML, et al. Use of prostaglandin E1 for prevention of liver venoocclusive disease in leukaemic patients treated by allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1990;74: 277-81.
85. Bearman SI, Shen DD, Hinds MS, et al. A phase I/II study of prostaglandin E1 for the prevention of hepatic venoocclusive disease after bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1993;84:724-30.
86. Dravaric DM, Parks WJ, Wyly JB, et al. Prostaglandin-induced hyperostosis. A case report. *Clin Ortho* 1989; 246:300.
87. Rowley RF, Lawson JP. Case report 701: Prostaglandin

- E1 periostitis. *Skelet Radiol* 1991;20:617-9.
88. Ueda K, Saito A, Nakano H, et al. Cortical hyperostosis following long-term administration of prostaglandin E1 in infants with cyanotic congenital heart disease. *J Pediatr* 1980;97:834-6.
 89. Han J, Thompson P, Beutler B. Dexamethasone and pentoxifylline inhibit endotoxin-induced cachetin/tumor necrosis factor synthesis at separate points in the signaling pathway. *J Exp Med* 1990;172:391-4.
 90. Bianco JA, Appelbaum FR, Nemunaitis J, et al. Phase I-II trial of pentoxifylline for the prevention of transplant-related toxicities following bone marrow transplantation. *Blood* 1991;78:1205-11.
 91. Attal M, Huguet F, Rubie H, et al. Prevention of regimen-related toxicities after bone marrow transplantation by pentoxifylline: A prospective, randomized trial. *Blood* 1993;82:732-6.
 92. Clift RA, Bianco JA, Appelbaum FR, et al. A randomized controlled trial of pentoxifylline for the prevention of regimen-related toxicities in patients undergoing allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1993;82:2025-30.
 93. Essell JH, Thompson JM, Harman GS, et al. Pilot trial of prophylactic ursodiol to decrease the incidence of veno-occlusive disease of the liver in allogeneic bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 1992;10:367-72.
 94. Essell J, Schroeder M, Thompson J, et al. A randomized double-blind trial of prophylactic ursodeoxycholic acid vs placebo to prevent venoocclusive disease of the liver in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1994;84:250a.
 95. Zager RA, O'Quigley J, Zager BK, et al. Acute renal failure following bone marrow transplantation: A retrospective study of 272 patients. *Am J Kid Dis* 1989;13:210-6.
 96. Baglin TP, Harper P, Marcus RE. Venoocclusive disease of the liver complicating ABMT successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator. *Bone Marrow Transplant* 1990;5:439-41.
 97. Bearman SI, Shuhart MC, Hinds MS, McDonald GB. Recombinant human tissue plasminogen activator for the treatment of established severe venoocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation. *Blood* 1992;80:2458-62.
 98. Ringden O, Wennberg L, Ericzon B-G, et al. Alteplase for hepatic venoocclusive disease after bone marrow transplantation. *Lancet* 1992;340:546-7.
 99. Palmer KJ, Goa KL. Defibrotide: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in vascular disorders. *Drugs* 1993;45:259-94.
 100. Pescador R, Porta R, Ferro L. An integrated view of the activities of defibrotide. *Semin Thromb Hemost* 1996;22:71-5.
 101. Bianchi G, Barone D, Lanzarotti E, Tettamanti R, Porta R, Moltrasio D, Cedro A, Salvetti L, Mantovani M, Prino G. Defibrotide, a single-stranded polydeoxyribonucleotide acting as adenosine receptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1993;238:327-34.
 102. Bracht F, Schror K. Isolation and identification of aptamers from defibrotide that act as thrombin antagonists in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;200:933-7.
 103. Lobel P, Schror K. Selective stimulation of coronary vascular PGI_2 but not of platelet thromboxane formation by defibrotide in the platelet perfused heart. *Arch Pharmacol* 1985;331:125-30.
 104. Coccheri S, Biagi C, Legnani C, Bianchini B, Grauso F. Acute effects of defibrotide, an experimental anti-thrombotic agent, on fibrinolysis and blood prostanoids in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;35:151-6.
 105. Biagi G, Legnani C, Rodorigo G, Coccheri S. Modulation of arachidonate metabolite generation in human blood by oral defibrotide. *Arzneimittelforschung/Drug Res* 1991;41:511-4.
 106. Cirillo F, Margaglione M, Vecchione G, Ames PRJ, Coppola A, Grandone E. Cerberus of monocyte superoxide anion generation. A possible mechanism for the antithrombotic effect of a polydeoxyribonucleotide-derived drug. *Haemostasis* 1991;21:98-105.
 107. Di Perri T, Laghi-Pasini F, Ceccatelli L, Pasqui AL. Defibrotide inhibits Ca^{2+} dependent neutrophil activation: Implications for its pharmacological activity in vascular disorders. *Angiology J Vasc Dis* 1991;42:971-8.
 108. Zhou Q, Chu X, Ruan C. Defibrotide stimulates expression of thrombomodulin in human endothelial

- cells. *Thromb Haemost* 1994;71:507-10.
109. Evangelista V, Piccardoni P, de Gaetano G, Cerletti C. Defibrotide inhibits platelets activation by cathepsin G released from stimulated polymorphonuclear leukocytes. *Thromb Haemost* 1992;67:660-4.
 110. Berti F, Rossoni G, Biasi G, Buschi A, Mandelli V. Defibrotide by enhancing prostacyclin generation prevents endothelin-1 induced contraction in human saphenous veins. *Prostaglandins* 1990;40:337-50.
 111. Fareed J, Callas DD, Hoppensteadt D, Jeske W, Welenga JM. Recent development in antithrombotic agents. *Exp Opin Invest Drugs* 1995;4:389.
 112. Richardson PG, Elias AD, Amrita K, et al. Treatment of severe venoocclusive disease with defibrotide: compassionate use results in response without significant toxicity in a high-risk population. *Blood* 1998;92:737-44.
 113. Murray JA, LaBrecque DR, Gingrich RD, et al. Successful treatment of hepatic venoocclusive disease in a bone marrow transplant patient with side-to-side portacaval shunt. *Gastroenterol* 1987;92:1073.
 114. Jacobson BK, Kalayoglu M. Effective early treatment of hepatic venoocclusive disease with a central spleno-renal shunt in an infant. *J Pediatr Surg* 1992;27:531-3.
 115. Shulman HM, Hinterberger W. Hepatic venoocclusive disease-liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1992;10:197-214.
 116. Nimer SD, Milewicz AL, Champlin RE, Busunil RW. Successful treatment of hepatic venoocclusive disease in a bone marrow transplant patient with orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1990;49:819-21.
 117. Rapoport AP, Doyle HR, Starzl T, et al. Orthotopic liver transplantation for life-threatening venoocclusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 1991;8:421-4.
 118. Hackman RC, Madtes DK, Petersen FB, Clark JG. Pulmonary venoocclusive disease following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1989;47:989-92.
 119. Troussard X, Bernaudin JF, Cordonnier C, et al. Pulmonary venoocclusive disease after bone marrow transplantation. *Thorax* 1984;39:956-7.
 120. Lombard CM, Churg A, Winokur S. Pulmonary venoocclusive disease following therapy for malignant neoplasms. *Chest* 1987;92:871-6.
 121. Crawford SW. Critical care and respiratory failure. In : Forman SJ, Blume KG, Thomas ED, eds. *Bone Marrow Transplant*. Cambridge, MA : Blackwell Scientific, 1994:513-26.
 122. Schriber JR, Herzog GP. Transplantation-associated thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 1997;34:126-33.
 123. Consonni R, Falanga A, Barbui T. Further characterization of platelet-aggregating cysteine proteinase activity in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1994;87:321-4.
 124. Kelton JG, Warkentin TE, Hayward CPM, et al. Calpain activity in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura is associated with platelet microparticles. *Blood* 1992;9:2246-51.
 125. Moore JC, Murphy WG, Kelton JG. Calpain proteolysis of von Willebrand factor enhances its binding to platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa: An explanation for platelet aggregation in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1990;74:457-64.
 126. Butt AA, Ziegler ZR, Kelton JG, et al. Calpain activity in bone marrow transplant-associated thrombotic microangiopathy (BMT-TM). *Blood* 1995;86:220a.
 127. Wada H, Kaneko T, Ohiwa M, et al. Plasma cytokine levels in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1992;40:167-70.
 128. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1991;325:393-7.
 129. Silva VA, Frei-Lahr D, Brown RA, et al. Plasma exchange and vincristine in the treatment of hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura associated with bone marrow transplantation. *J Clin Apheresis* 1991;6:16-20.