

# Kemik İliği Naklinin Sindirim Sistemi Komplikasyonları

GASTROINTESTINAL SYSTEM COMPLICATIONS OF BONE MARROW TRANSPLANTATION

Dr.Erol AVŞAR, Dr.Nurdan TÖZÜN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji ABD

Kemik iliği nakli birçok hematolojik habis hastalıklarının tedavisinde son 40 yıldır uygulanan bir yöntemdir, ilik naklindeki yöntemlerin gelişmesi ve vaka sayısının artmasıyla birlikte doğrudan doğruya ilik nakline ya da nakil öncesi ve sonrası uygulanan tedavilere bağlı komplikasyonlar artış göstermiştir. Kemik iliği naklinden en çok etkilenen organlar sindirim sistemi organları olup, hasarın ayırıcı tanısı gastroenterologların korkulu rüyası olmaktadır.

Kemik iliği nakli sindirim sisteminde 3 mekanizma ile hasar yapar (1).

- Nakil öncesi uygulanan kemoradyoterapinin etkileri

- Graft-versus-host hastalığı
- Enfeksiyonlar

Bu üç farklı hastalığın tedavilerinin farklı olması, ayırıcı tanının titizlikle yapılmasını vurgular.

## Transplantasyon Öncesi Uygulanan Kemoterapinin Etkileri

Nakil öncesi uygulanan kemoterapi ve radyoterapinin 2 amacı vardır.

- Kalan habis hücreleri temizlemek
- Graftın rejeksiyonunu önlemek

Bu amaçla öncelikle habis olmayan hastalıklarda siklofosfamid (60 mg/gün, 2-4 gün) habis hastalıklarda ise siklofosfamid ve tüm vücut irradyasyonu (4000 rad) kombinasyonu kullanılır (2). Gerek siklofosfamid gerekse tüm vücut irradyasyonu tek başına intestinal hasara yol açmaz. Kombine uygulandığında ise barsak epitelinde nekroza yol açar. Barsaklardaki hasar özellikle transplantasyondan sonra 10. günden itibaren gör

rülür ve yaygın bir hasardır (3). Histolojide kript hücre nükleuslarında atipi, kriptlerde düzleşme, 16-20. günlerde alınan biyopsilerde ise rejenerasyon bulguları görülür. Kolondaki bu değişiklikler incebarsaklarda görülürken özofagus ve mide radyasyona daha dirençlidir (4). Klinikte, hastalarda karın ağrısı ve diyare vardır, intestinal hasarın düzelmesi için en az 3 hafta süreyle parenteral beslenme şarttır.

Barsaklarda yaptığı selim gidişli hasara karşılık kemoradyoterapi karaciğerde fetal seyirli veno-oklüziv hastalığa yol açar. Veno-oklüziv hastalık terminal hepatik ve sublobular venüllerde obstrüksiyon, sinusoid ve hepatositlerde nekroz ile karakterize bir hastalıktır (5). İlk kez pirolizidin içeren bitkisel çaylara bağlı olarak Jamaika'da bildirilmiştir (6). Kemik iliği nakli yapılan ve kemoterapi uygulanan tüm vakaların %21'inde veno-oklüziv hastalık görülür (7). Veno-oklüziv hastalık yapan diğer nedenler hepatik irradyasyon ve anti-neoplastik ajanlardır (8).

Histolojide erken evrede küçük hepatik venüllerde daralma göze çarpar. Bunun nedeni subendotelial ödemdir. Sinusoidlerin çevresi hemorajik iken hepatositler arası bölge soluktur, ileri evrede ise venüller tıkanır parsiyel olarak tıkanır (9). Biyopside, ayrıca venüllerde endotel kaybı görülebilir. İmmüno-histokimyasal boyama ile venüllerde fibrin, faktör VIII, von-Villebrand faktör gesterilebilir (10). Veno-oklüziv hastalıkta trombositlerin rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Kemoradyoterapi ile doğal antikoagulanlardan özellikle protein C düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (11). Veno-oklüziv hastalık gelişiminde sitokinlerin ve özellikle tümör nekrozis faktör-a'nın (TNF-a) rolü büyüktür (12).

Klinikte ikter, hepatomegali, sağ üst kadranda ağrı, asit ve açıklanamayan kilo alımı vardır. Bu 5 bulgudan 3 tanesinin olması tanı için yeterlidir (13). Klinik belirtiler nakilden 2-3 hafta sonra ortaya çıkar. Vakaların çoğunda kolestaz enzimleri ve transaminazlar orta derecede artarken, koagülasyon testleri genelde normaldir.

Tanı karaciğer biyopsisi ile konur. Ancak bu dönemde trombosit sayısı genellikle düşük olduğundan transjuguler biyopsi tercih edilmektedir (13). Bu yön-

Gönderme Tarihi: 27.06.1994

Kabul Tarihi: 20.07.1994

Yazışma Adresi: Dr.Erol AVŞAR

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Gastroenteroloji ABD  
İSTANBUL

temle yapılan biyopsinin diğer bir avantajı karaciğere ait basınçların ölçülmesidir. Hepatik ven "wedge" basınç ile hepatik serbest basınç arasındaki farkın (HVPQ) 10 mmHg'nin üzerinde olması veno-oklüziv hastalık için değerli bir bulgudur (14).

Ultrasonografide asit, hepatomegali, major hepatik venlerde silinme saptanabilir. Dopplerde ise portal ven akımı yavaşlar ya da tersine döner. Buna karşılık hepatik akım normal kalır (15,16).

Transplantasyon öncesinde geçirilen hepatit, yaşlılık, veno-oklüziv hastalık için risk faktörleridir (17). Ön planda karaciğer tutulsa da ölüm genellikle böbrek ve kalp yetmezliği nedeniyle gelişir. Genel mortalité %30 olup, kolestazın ağır, SGOT'un yüksek, kilo artışının %12'den fazla olduğu vakalarda daha yüksektir (18).

Hastalığın doğal seyrini etkileyen tedavi yoktur. Cerrahi porto-sistemik şant sinusoidlerdeki basıncı azaltarak asit gelişimini önler (19), Ancak bu yöntem nakil hastalarında risklidir. Ayrıca hastalarda intravasküler volümü arttırmak, renal perfüzyonu ve elektrolit dengesini düzeltmek gerekir. Diyet ve diüretik ile düzeltilmeyen asitlerde parasentez gerekebilir. Ensefalopati olgularda protein kısıtlaması ve laktüoz verilmelidir. İleri dönemlerdeki hastalara karaciğer transplantasyonu önerilmektedir (20). Heparin tedavisinin tedavide etkili olduğu, profilakside ise etkisiz olduğu belirtilmiştir (21). Vasodilatator ve anti-trombotik etkileri olan prostaglandin E, trombosit agregasyonunu önleyerek profilakside olumlu etki yapar (22). Doku plasminojen aktivatörleri pıhtıyı eriterek hastalığın seyrini değiştirebilir. Bearman tarafından TPA uygulanan veno-oklüziv hastalıklı 7 olgunun 4'ünde semptomların gerilediği ve bilirubin düzeylerinin %50 azaldığı görülmüştür (23), Pentoksifilin TNF-a'ı bloke ettiği ve hasarı azalttığı belirtilmiş olup 2000 mg/gün kullanan hastalarda karaciğer hasarının daha hafif olduğu gösterilmiştir (24).

### Graft-Versus-Host Hastalığı

Vericiye ait lenfositlerin alıcı dokularına karşı gösterdiği reaksiyondur. Tüm nakil hastaların %10-80'inde görülür (25). Kemik iliği nakli yapılan hastalarda graft-versus-host hastalığının (GVHH) hem akut hem de kronik formu karşımıza gelebilir. Akut GVHH için bazı koşullar gereklidir (25).

- Graft immünolojik açıdan yeterli hücre içermeli
- Alıcı, vericide olmayan antijenleri içermeli
- Alıcı transplante edilen hücreleri yok edecek güçte olmamalı

Akut GVHH genellikle kemik iliği naklinden 3-4 hafta sonra ortaya çıkar. Başlıca etkilenen organlar deri, karaciğer ve barsaklardır. Evre I'de hastalık sadece deride sınırlıdır. Evre II-III-IV'de ise ilave olarak diğer organlarda da değişik derecelerde hasar vardır. Hastalığın evresi ile prognoz arasında uyum vardır. Tüm vakaların %30'u kaybedilir (26).

Barsakların tutulduğu hastalarda klinikte bol miktarda sulu diyare, kramp tarzında karın ağrısı, bulantı, kusma ve kanama görülebilir. Dışkı incelemesinde hücre artıkları, lökosit, gizli kan görülür.

Akut GVHH da erken evrede, ince barsak grafisinde özellikle distal ileumda mukoza ve submukozada ödem dikkati çeker. incebarsak pasajı normalden hızlıdır. Grafilerde nadiren mukozal ülserasyonlar görülebilir. Bu bulguların hiçbiri akut GVHH için tanı koydurucu değildir (27).

Endoskopide mukoza normal görünebileceği gibi, ağır olgularda mukozada soyulma vardır. Daha çok incebarsaklar ve proksimal kolon etkilenir. Mide ve rektum genellikle tutulmaz.

Histolojide barsak epitel hücrelerinde nekroz görülür. Kriptlerin tabanında hücre debrislerinden oluşan apoptotik cisim akut GVHH için tanı koydurucudur (28).

İlerlemiş vakalarda villüslerde kaybolma ve fibrozis görülür. Barsaklardaki hasarın patogenezinde verici lenfositlerinin alıcı barsak epitelindeki lenfosit ya da antijenlere karşı gösterdiği reaksiyon sorumludur (28).

Tedavide birçok immüno-supressif denenmiştir. Antitimosit globulin (ATG) ve kortikosteroid GVHH'nin şiddetini azaltırlar (29). Bazen massiv dozda kortikosteroid gerekebilir. Tedavide kullanılan alternatif ajanlar siklosporin, metotreksat, monoklonal antikordardır. Bu ajanlar tek tek etkili olsa da kombine tedaviler daha etkilidir. Kortikosteroidler, metotreksat ve siklosporin'in profilakside de yerleri vardır (30).

Akut GVHH'nin olmaması için hasta seçimi dikkatli yapılmalıdır. Yaşlılarda, karşı cinsten ilik alanlarda, invivo olarak hazırlanmadan ilik verilenlerde GVHH riski fazladır (1).

GVHH karaciğerde kolestatik tipte iktere neden olur. Klinikte ikter ve hepatomegali vardır. Karaciğer koması nadirdir, ikter ortaya çıktığında genellikle deri ve barsak bulguları da vardır. Laboratuvarında alkalin fosfat ve bilirubin yüksektir. Protrombin zamanı genelde normaldir. Albuminde düşme gastrointestinal kayba bağlıdır.

Histolojide erken evrede nonspesifik lobular hepatit bulguları görülür. Portal triad mononükleer hücre ve eozinofillerle infiltridir. Erken dönemde safra yollarında anormallik görülmez. Hastalığın 1. ve 2. haftasında küçük septal ve interlobuler safra kanallarında dejenerasyon saptanır ve histoloji ilerledikçe küçük safra kanallarında hasar başlar. Geç dönemin belirtisi derin kolestatik bulgularıdır. Patogenezinde safra kanal epitelinin immünolojik hasara hedef olması düşünülmektedir (31).

Karaciğer tutulumu sadece alkalin fosfataz yüksekliği ile seyredebileceği gibi, hayatı tehdit eden ağır formlarla da seyredebilir. Karaciğer tutulumu olan akut GVHH'nda ölüm genellikle enfeksiyonlara bağlıdır. Hafif vakalar kortikosteroid, ATG veya siklosporin ile düzelir-

ken vakaların %50'sinde kronikleşme olur. Biyoşimik düzelme aylar alır (32).

Kronik GVHH da kişinin kendi dokularına karşı geliştirdiği immünolojik reaksiyon söz konusudur. Birçok yönden kollajen doku hastalıklarına, özellikle de Sjogren sendromu ve sklerodermaya benzer multi organ tutulumu gösterir.

Kemik iliği naklinden 80-400 gün sonra ortaya çıkar. Görülme sıklığı %30'dur. En sık deri, ağız, göz, özofagus ve karaciğer etkilenir. Çoğu vakalarda akut GVHH öyküsü varken, vakaların %20-30'unda hastalık kronik olarak başlar.

Histolojide genel olarak epitelde hücre hasarı, mononükleer hücre infiltrasyonu, fibrozis ve lenfoid sistemde atrofi vardır. Kronik GVHH da en sık ölüm nedeni enfeksiyonlardır (33).

Ağız tutulumunda ilk belirtiler yanak, dudak ve damaktaki beyaz çizgilerdir. Bu görünüm İken planusa benzer. Seyrek olarak ağrılı ülserler görülür. Bu ülserler bazen beslenmeyi dahi bozabilir. Ağız kuruluğu olan vakalarda bunun nedeni İükrük bezlerindeki hasardır (34).

Özofagus tutulumu olan vakalarda ağrılı yutma, retrosternal ağrı vardır. Ağrılı yutma özofagusdaki desquamasyona, weblere ya da striktüriye bağlı olabilir. Motor fonksiyon bozukluğunun önemli nedenlerindedir. Retrosternal yanma ve ağrının nedeni gastroözofagial reflüdür. Bazen bu vakaların tedavisinde endoskopik girişimle weblerin açılmasına ve dilatasyona gerek duyulur (35).

Akut GVHH'nın tersine kronik vakalarda incebarsak tutulumu nadirdir, ishal, karın ağrısı ve malabsorpsiyon ile birlikte submukoza ve serozada fibrozis ile kendini gösterir.

Tedavisinde kullanılan immünoşüpresifler akut GVHH'a kıyasla daha etkilidir. Bu amaçla azathioprine ve kortikosteroidler tercih edilir (36).

Karaciğer tutulumu vakaların %90'ında görülür. Zaman zaman ortaya çıkan sarılık, iştahsızlık ve kilo kaybıyla seyreder. Karaciğer koması nadirdir. Histolojide kronik persistan veya kronik aktif hepatite bağlı hücre infiltrasyonu görülür. Uzun süren vakalarda fibrozis ve küçük safra yollarında kayıp ön plandadır (37). Literatürde kemik iliği naklinden sonra GVHH'a bağlı siroz bildirilmiştir (38). İmmünoşüpresifler burada da etkilidir. Tedavinin takibinde alkalen fosfatazdan yararlanılır.

## Enfeksiyon

Kemik iliği nakli öncesinde uygulanan kemoradyoterapi, GVHH, gereksiz antibiyotik kullanımı barsakların enfeksiyonlara direncini azaltır. Nakil öncesi uygulanan kemoradyoterapinin mukozal defansı ve mukus üretimini azalttığı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Bakteriyel ya da fungal enfeksiyonlar özellikle transplantasyondan sonraki ilk 20 günde sıktır. Bunun nedeni yeni kemik iliğinde olgun granülosit yapımının 3. haf-

tadan sonra başlamasıdır. Lenfositler ise daha geç olgunlaştığı için viral enfeksiyonlar daha geç evrelerde görülür (36).

Tüm optimal bakıma rağmen ilk 2 haftada vakaların %5-10'u bakteriyel enfeksiyonlardan kaybedilir. Kemik iliği nakli olgularında sindirim sisteminin hemen her yerinde sık enfeksiyonlar görülür.

Özofagus sık etkilenen organların başında gelir. Fungal ajanlardan en sık özofajit yapanlar *Candida albicans* ve *Candida tropicalis*dir (39). Hastalarda ağrılı yutma, yutma güçlüğü, retrosternal yanma semptomları vardır. Endoskopide erozyon, nodul, ülser görülebilir. Tanı endoskopik sitoloji ve biyopsi ile konur. Tedavide amfoterisin (0.3 mg/kg, 7-14 gün) ya da ketokonazol (200 mg/gün, 14 gün) verilir (40).

En sık viral özofajit yapan etkenler Herpes simplex virus (HSV) ve Citomegalovirusdur (CMV). Klinik belirtiler fungal özofajitten farksızdır. Tanı, biyopside inklüzyon cisimciklerini, immünfloresansta antijenlerin gösterilmesi ve kültür ile konur (40). Tedavide HSV enfeksiyonlarında asiklovir başarı ile kullanılır. Nüksler sık görülür ancak asiklovir nükslerde de etkilidir (41). CMV enfeksiyonlarında endoskopide geniş erozyon ve ülserler göze çarpar. Tedavisi halen problem olmaya devam etmektedir. Bugün için kullanılan en etkili ajan gansiklovirdir (42). Korunma bu nedenle çok önemlidir. Bu amaçla CMV'ye karşı immün plasma ile pasif immünizasyon önerilmektedir.

Bakteriyel özofajit seyrek ve genellikle viral ya da fungal enfeksiyonlarla bir aradadır (40).

Kemik iliği nakli yapılan olgulardan psödodembranoz enterokolit görülmesi normal kişilerden daha sıktır. Klinikte ateş, ishal, karın ağrısı vardır. Tanıda *Clostridium difficile* toksininin gösterilmesi ve kültürden faydalanılır. Tedavide vankomisin, metronidazol ve basitrasin kullanılır (43).

Nötropenik tiflitis özellikle granülositopenik hastalarda görülen genelde sağ kolona lokalize olan, sepsis, perforasyon ya da kanamayla seyreden ciddi bir tablodur. Nedeni tam bilinmemektedir. Bugün için en çok suçlanan nedenler CMV, iskemi, invaziv aeroblar. *Clostridium difficile* toksinidir (44). Tedavide hasta segment cerrahi çıkarılması önerilmektedir.

Viral enteritler özellikle nakilden sonra 1-3. aylar da sıktır. Görülme sıklığı tam bilinmemektedir. En sık enterit yapan virüsler CMV, HSV, coxacki, rota ve adenovirüslerdir (45).

İncebarsaklarda fungal kolonizasyon ağır hastalarda görülür. *Aspergillus* ve *Candida* en sık enterit yapar etkenlerdir. Antibiyotik kullanımı, GVHH, fungal kolonizasyonu kolaylaştırır. Tanıda dışkıının mikroskopik inceleme ve kültür yardımcıdır. Oral nistatin etkilidir (46).

Parazit enfeksiyonlarından özellikle *Giardia lamblia* ve *Cryptosporidium* enteritleri sıktır. *Giardia* tedaviye kolay cevap verirken *Cryptosporidium* dirençlidir. Böyl

hastalarda spiramisin önerilmektedir (47). Nadiren fatal seyreden strongiloides enfeksiyonları görülebilir.

Özellikle dissémine enfeksiyonu olan olgularda karaciğer tutulumu görülür. En sık enfeksiyon etkeni non A - non B virüsler, CMV'dir. Dissémine CMV olgularının hemen hemen yarısında karaciğer tutulumu görülür. HBV, HDV, adenovirüsler daha seyrek ama ciddi enfeksiyon etkenleridir (48,49). Dissémine Candida enfeksiyonlarında karaciğer de tutulur. Karaciğerde bakteriyel enfeksiyonlar nadir görülür.

Kemik iliği naklinden sonra gerek nakil öncesi uygulanan tedavi gerekse ilik nakli ile ilgili komplikasyonlar daha sık gündeme gelmektedir. Bu komplikasyonların iyi bilinmesi erken tanıyı ve tedavideki başarıyı getirecektir. Kemik iliği naklinden sonra %10-80 olguda GVHH, %21 olguda veno-oklüziv hastalık bir çok hastada enfeksiyonların görülebileceğinin bilinmesi ve bu üç farklı klinik tablonun erken tanınması hayat kurtarıcı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. McDonald GB, Shulman HM, Jullivan KM, Spencer GD. intestinal and hepatic Complications of Human Bone Marrow Transplantation Part I. Gastroenterology 1986; 90:460-77.
2. Gift RA, et al. The treatment of acute lymphoblastic leukemia by allogeneic marrow transplantation. Bone marrow transplant 1987; 2:243-9.
3. Epstein RJ, McDonald GB, Sale GE, et al. The diagnostic accuracy of the rectal biopsy in acute-graft-versus-host disease: Gastroenterology 1980; 78:764-71.
4. Northway MG, Libshitz HI, Osborne BM, et al. Radiation esophagitis in the opossum. Gastroenterology 1980; 78:883-92.
5. Berk PD, Popper H, Krueger GF, et al. Venocclusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplantation. An Intern Med 1979; 90:158-64.
6. McLean EK. The toxic actions of pyrrolidine alkaloids. Pharmacol Rev 1970; 22:429-83.
7. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, et al. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation. Hepatology 1984; 4:116-22.
8. Jones RJ, Lee KSK, Beschorner WF, et al. Venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. Transplantation 1987; 44:778-83.
9. Shulman HM, McDonald GB, Matthews D, et al. An analysis of hepatic venocclusive disease and centrilobular hepatocyte degeneration following bone marrow transplantation. Gastroenterology 1980; 79:1178-91.
10. Shulman HM, Gown AM, Nugent DJ. Hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. Am J Pathol 1987; 127:549-58.
11. Collins P, Jones B, Uthayakumar S, et al. Haemostatic changes in uncomplicated bone marrow transplant. Bone Marrow Transplant 1991 ; 7(2):54.
12. Holler E, Kolb MJ, Moller A, et al. Increased serum levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  precede major complications of bone marrow transplantation. Blood 1990; 75:1011-16.
13. Shulman HM, Hlntenberger W. Hepatic veno-occlusive disease-liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1992; 10:197-214.
14. Shulman HM, McDonald GB. Utility of transverous liver biopsy and hepatic venous pressure measurements in Seattle marrow transplant recipients. Exp Hematol 1990; 18:699 (abstract no: 568).
15. Kriegshauser JS, Charboneau JW, Letendre L. Hepatic venocclusive disease after bone-marrow transplantation, diagnosis with duplex sonography. Am J Radiol 1988; 150:289-90.
16. Brown BP, Abu-Yousef M, Farner R, et al. Doppler sonography, a noninvasive method for evaluation of hepatic veno-occlusive disease. Am J Radiol 1990; 154:721-4.
17. McDonald GB, Hinds M, Fisher L, et al. Liver disease in marrow transplant patients leads to multiorgan failure. Hepatology 1991; 14:163A (abstract no: 462).
18. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, et al. The clinical course of 53 patients with venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation. Transplantation 1985; 39:603-8.
19. Epstein M. Peritoneovenous shunt in the management of ascites and the hepatorenal syndrome. Gastroenterology 1982; 82:790-9.
20. Nimer SD, Milewicz AL, Champlin RE, et al. Successful treatment of hepatic venocclusive disease in a bone marrow transplant patient with orthotopic liver transplantation. Transplantation 1990;49:819-21.
21. Bearman SI, Hinds MS, Wolford JL, et al. A pilot study of continuous infusion heparin for the prevention at hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1990; 5:407-11.
22. Oates JA, Fitzgerald GA, Branch RA, et al. Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A2 formation. New Engl J Med 1988; 319:689-98.
23. Bearman SI, Shuhart MC, Hinds MS, et al. A pilot study of recombinant human tissueplasminogen activator for the treatment of established severe hepatic venocclusive disease after marrow transplantation. Proceedings of the am Soc Clin Oncol 1992; 11:263 a.
24. Bianco JA, Nemunaitis J, Brown PA et al. Pentoxifylline and GM-CSF decrease tumor necrosis factor- $\alpha$  levels in patients undergoing allogeneic bone marrow transplant. Blood 1990; 76:522 a.
25. Ferrara JLM, Deeg HJ. Graft-Versus-Host Disease. New Engl J Med 1991 ; 324:667-74.
26. Thomas ED, Storb R, Cliff RA, et al. Bone marrow transplantation N Engl J Med 1975; 292:832-43.
27. Rosenberg HK, Serota FT, Koch P, et al. Radiographic features of gastrointestinal graft-vs-host disease. Radiology 1981; 138:371-4.

28. Gallucci BB, Sale GE, McDonal GB, et al. The fine structure of human rectal epithelium in acute graft-versus-host disease. *Am J Surg Pathol* 1982; 6:293-305.
29. Doney KC, Weiden PL, Strob R, et al. Treatment of graft-versus-host disease in human allogeneic marrow graft recipients: a randomized trial comparing antithymocyte globulin and corticosteroids. *Am J Hematol* 1981; 11:1-8.
30. Smith BR, Parkman R, Upton J, et al. Efficacy of a short course of methotrexate following bone marrow transplantation for prevention of grat-versus-host disease. *Transplantation* 1985; 39:326-9.
31. Slavin RE, Woodruff JM. The pathology of bone marrow transplantation. *Pathol Annu* 1974; 9:291-344.
32. Sullivan KM, Shulman HM, Storb R, et al. Chronic graft-versus-host disease in 52 patients: adverse natural course and successful treatment with combination immunosuppression. *Blood* 1981; 57:267-76.
33. Alkinson K. Chronic graft-versus-host disease Bone Marrow Transplantation 1990; 5:69-82.
34. Schubert MM, Sullivan KM, Morton TH, et al. Oral manifestations of chronic graft-vs-host disease. *Arch Intern Med* 1984; 144:1591-95.
35. McDonald GB, Sullivan KM, Schüttler MD, et al. Essophageal abnor malities in chronic graft-versus-host disease in humans. *Gastroenterology* 1981; 80:914-21.
36. McDonald GB, Shulman HM, Sullivan KM, et al. Intestinal and Hepatic Complication of Human Bone Marrow Transplantation. Part II, *Gastroenterology* 1986; 90:770-84.
37. Snover DC, Weisdorf SA, Ramsay NK, et al. Hepatic graft-versus-host disease: a study of the predictive value of liver biopsy in diagnosis. *Hepatology* 1984; 4:123-30.
38. Yau JC, Zander AR, Srigley JR et al. Chronic graft-versu-host disease complicated by micronodular cirrhosis and esophageal varices. *Transplantation* 1986; 41:129-30.
39. Winston DJ, Gale RP, Meyer DV, et al. Infectious complications of human bone marrow transplantation. *Medicine* 1979; 58:1-31.
40. McDonald GB, Sharma P, Hackman RC, et al. Esophageal infections in immunosuppressed patients after marrow transplantation. *Gastroenterology* 1985; 88:1111 -17.
41. Hirsch MS, Schooley RT. Treatment of herpes virus infections. *N Eng J Med* 1983; 309:963-70.
42. Verdonck LF, Middeldorp JM, Kreeft HAJG, et al. Primary cytomegalovirus infection and its prevention after autologous bone marrow transplantation. *Transplantation* 1985; 39:455-7.
43. Teasley DG, Gerding DN, Olson M, et al. Prospective randomized trial of metronidazole versus vencomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Lancet* 1983; ii:1043-46.
44. Kliegman RM, Fanoroff AA. Necrotizing enterocolitis. *N Eng J Med* 1984;310:1093-103.
45. Yolken RH, Bishop CA, Townsend TR, et al. Infectious gastroenteritis in bone-marrow transplant recipientb. *N Engl J Med* 1982; 306:1009-12.
46. Kane JG, Chretien JH, Garagusi VF: Diarrhoea caused by *Candida*. *Lancet* 1976; i:335-6.
47. Portnoy D, Whiteside ME, Buckley E, et al. Treatment of intestinal crytosporidiosis with spiramycin. *Ann Intern Med* 1984; 101:202-4.
48. Shields AF, Hackman RC, Fife KH, et al. Adenovirus infections in patients undergoin bone-marrow transplantation. *N Eng J Med* 1985; 312:529-33.
49. Wade JC, Gaffey M, Wiemik PH et al. Hepatitis in patients with acute nonlymphoblastic levkemia. *Am J Med* 1983; 75:413.