

การรักษาผู้ป่วยด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก

ธานีินทร์ อินทรกำธรชัย*

Intragumtornchai T. Management of the bone marrow transplant recipient. Chula Med J 1990 Jan;34(1): 63-72

Over the past 10 years the success of bone marrow transplantation for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases has increased steadily. The treatment plans consisted of donor selection, preconditioning chemo-radiotherapy and posttransplant supportive care. Major complications associated with the procedure included graft rejection, graft versus host diseases and opportunistic infections. Certain supportive facilities are exceedingly mandatory for the success of the marrow-transplantation program.

Reprint request : Intragumtornchai T, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. September 9, 1989.

ในระยะ 10 ปีที่ผ่านมา การรักษาผู้ป่วยด้วยวิธีการปลูกถ่ายไขกระดูกได้ทวีความสำคัญขึ้นอย่างมากในทางการแพทย์ ผู้ป่วยด้วยโรคโลหิตจางหลายชนิด ซึ่งแต่ก่อนเสียชีวิตเกือบทั้งหมดด้วยการรักษาแบบธรรมดาสามารถมีชีวิตเป็นปกติและหายขาดจากโรคหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกจึงเพิ่มขึ้นรวดเร็วทั่วโลก ปัจจุบันในประเทศสหรัฐอเมริกา มีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการปลูกถ่ายไขกระดูกเฉลี่ยปีละประมาณ 2,000 รายจาก 100 กว่าสถาบัน⁽¹⁾

การปลูกถ่ายไขกระดูกแบ่งเป็น 3 ชนิดคือ

1. Syngeneic bone marrow transplantation

ได้แก่การปลูกถ่ายไขกระดูกจากผู้บริจาคซึ่งเป็น identical twin กับผู้ป่วย ผู้บริจาคและผู้ป่วยมีลักษณะทางพันธุกรรมเหมือนกันทุกประการ

2. Allogeneic bone marrow transplantation

ได้แก่การปลูกถ่ายไขกระดูก ซึ่งผู้บริจาคและผู้ป่วยมีลักษณะทางพันธุกรรมที่แตกต่างกัน ผู้บริจาคมักได้แก่ พี่น้องซึ่งมี Histocompatibility antigens (HLA loci) เหมือนกับผู้ป่วย

3. Autologous bone marrow transplantation

ได้แก่การปลูกถ่ายไขกระดูกซึ่งได้มาจากตัวผู้ป่วยเอง โดยถูกนำมาเก็บไว้ก่อนการปลูกถ่ายไขกระดูก หลักการของการปลูกถ่ายไขกระดูก ได้แก่การให้ยาเคมีบำบัดหรือร่วมกับรังสีรักษา (preconditioning treatment) ขนาดสูงแก่ผู้ป่วยเพื่อกำจัด malignant cells หรือ stem cells ที่ผิดปกติรวมทั้งทำลายระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยเพื่อป้องกันภาวะ graft failure⁽²⁾ จากนั้นจึงปลูกถ่ายไขกระดูกปกติเพื่อทำหน้าที่สร้างเม็ดเลือด ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่โดยปราศจากโรค ตัวอย่างของโรคที่ให้การรักษามากจากการปลูกถ่ายไขกระดูก ได้แก่ โรค severe aplastic anemia,⁽³⁻⁵⁾ acute leukemia,⁽⁶⁻⁸⁾ chronic myelogenous leukemia,⁽⁹⁾ thalassemia,^(10,11) solid tumors⁽¹²⁾ และ immunodeficiency diseases.⁽¹²⁾

บทความต่อไปนี้จะกล่าวถึงหลักการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกตามขั้นตอน

1. วิธีการเลือกผู้บริจาค

หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการพิจารณาสมควรรักษา

ด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก ขั้นตอนแรกคือ การเลือกผู้บริจาคที่เหมาะสม ซึ่งมักจะได้แก่พี่น้องของผู้ป่วย บิดามารดา และพี่น้องทุกคนได้รับการตรวจ Histocompatibility typing และ mixed lymphocyte culture ผู้ป่วยและผู้บริจาคจะต้องมี antigens เหมือนกันที่ตำแหน่ง HLA - A, B, C, และ DR ซึ่งตรวจหาโดยวิธี microcytotoxicity typing assay และให้ผล nonreactive จากการศึกษา mixed lymphocyte culture⁽¹³⁾ โดยทั่วไปโอกาสพบ HLA identical siblings ในแต่ละครอบครัวมีประมาณ 25%-40%⁽¹³⁾ ในกรณีที่ไม่มี HLA identical siblings อาจใช้ผู้บริจาคที่มี 1-3 antigen mismatched⁽¹⁴⁾ แต่การรักษาให้ผลไม่ดี หรืออาจเลือกผู้บริจาคซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยแต่มี HLA phenotypically identical ซึ่งให้ผลการรักษาค่อนข้างดี⁽¹⁵⁾

เนื่องจากวิธีการเจาะดูดไขกระดูกจากผู้บริจาคต้องทำโดย general หรือ spinal anaesthesia, ผู้บริจาคจึงต้องได้รับการซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียด พร้อมทั้งตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ได้แก่ CBC with platelet and reticulocyte count, Urinalysis, FBS, BUN, Cr, Electrolytes, LFT, Albumin/globulin, Chest X-ray, ECG, Type และ crossmatch กับเลือดของผู้ป่วย, RBC antigens and enzymes, Cytogenetic studies, Anti A, B titer, Hepatitis B surface antigen, HIV-III, CMV titer และ Hemoglobin electrophoresis

2. การเตรียมผู้ป่วย

เช่นเดียวกับผู้บริจาค ผู้ป่วยได้รับการซักประวัติและตรวจร่างกายเพื่อตรวจหาความผิดปกติของการทำงานของระบบต่าง ๆ โดยเฉพาะปัญหาเกี่ยวกับหัวใจ ปอด ตับไต และการติดเชื้อ เนื่องจากความผิดปกติดังกล่าวจะทวีความรุนแรง เป็นอุปสรรคสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก การตรวจเพื่อวินิจฉัยความผิดปกติต่าง ๆ ดังกล่าวในขณะนี้ มีความสำคัญมากต่อการดูแลผู้ป่วย

ผู้ป่วยได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่อไปนี้ ก่อนการปลูกถ่ายไขกระดูก

CBC with platelet and reticulocyte count, Bone marrow examination, Urinalysis, FBS, BUN, Cr, LFT, Albumin/globulin, Chest X-ray, Panorex, ECG, Pulmonary function test with arterial blood gas, Oral medicine exam, HLA, DR Typing, MLC, Type and cross, Anti

A or B titer, Direct coombs' Rbc antigen and enzymes, Cytogenetics, Immunoglobulin level, CMV titer, HBs Ag, Anti HIV-III, Cell surface marker (if > 10% peripheral blasts), Hemoglobin electrophoresis

นอกจากการเตรียมผู้ป่วยในด้านทั่วไปดังกล่าว ก่อนการปลูกถ่ายไขกระดูกผู้ป่วยยังต้องได้รับการดูแลในด้านต่าง ๆ เหล่านี้

2.1 การใส่ Hickman-Broviac Catheter

Hickman-Broviac catheter เป็น double lumen sialastic plastic catheter ทำหน้าที่เป็นสายสำหรับให้เลือด และส่วนประกอบของเลือด, ยา, โภชนาการ รวมทั้งใช้เป็น ตำแหน่งในการดูดเลือดจากผู้ป่วยเพื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การใส่ catheter ทำโดยศัลยแพทย์ 24 ชั่วโมง ก่อนเริ่ม conditioning regimen โดยใส่ เข้าทาง external jugular vein ที่ระดับใต้ต่อกระดูกไหปลาร้า^(16,17) ปลาย catheter อยู่ใน right atrium, cuffed portion ผิงอยู่ในชั้น subcutaneous tissue และออกสู่ผิวหนังบริเวณใต้ราวนม การใส่ Hickman catheter อาศัยเพียงยาชาเฉพาะที่ และควรทำโดยศัลยแพทย์ที่ชำนาญ หลังจากใส่ ผู้ป่วยได้รับการตรวจ chest x-ray เพื่อดูตำแหน่งปลาย catheter

2.2 การให้เลือด

เลือดและส่วนประกอบของเลือด (ยกเว้น FFP และ cryoprecipitate) ที่นำมาให้ผู้ป่วยต้องได้รับการฉายแสง 1500 rads เพื่อกำจัด immunocompetent cells⁽¹⁸⁾ ผู้ป่วย aplastic anemia ควรหลีกเลี่ยงการให้เลือดให้มากที่สุด เพราะ graft failure เกิดน้อยที่สุดถ้าผู้ป่วยไม่เคยรับเลือด หรือได้รับภายในเวลา 72 ชั่วโมงก่อนเริ่ม conditioning regimen⁽¹⁹⁾ ในกรณีที่ต้องให้เลือดอาจให้เป็น leucocyte-poor washed หรือ filtered PRBC โดยไม่ใช้ ผู้บริจาค จากบุคคลในครอบครัวของผู้ป่วย

2.3 การดูแลรักษาด้านโภชนาการ

หลังจาก conditioning regimen ผู้ป่วยมักมีอาการ อักเสบของเยื่อช่องปาก ท้องเดิน ซึ่งอาจเกิดนาน 3 สัปดาห์ ในระยะดังกล่าวผู้ป่วยจึงได้รับโภชนาการทั้งหมดทางหลอดเลือด (Total parenteral nutrition) จำนวนแคลอรีคิดเท่ากับ ในภาวะ Stress (1.7% basal energy expenditure) ประกอบด้วย 25% Dextrose 5% amino acid ร่วมกับ 10-20%

lipid⁽²⁰⁾ โดยทั่วไปเริ่มให้หลัง conditioning regimen 24 ชั่วโมง

2.4 ห้องผู้ป่วย

ลักษณะห้องที่ใช้รักษาผู้ป่วยมี 2 ชนิด ได้แก่ ห้องผู้ป่วยเดี่ยวซึ่งมีลักษณะเหมือนห้องผู้ป่วยพิเศษ และ ห้อง Laminar air flow ซึ่งประกอบด้วย HEPA (High efficiency particulate arresting) filter และ laminar air flow fan สำหรับห้องผู้ป่วยแบบแรก ใช้วิธีรักษาพยาบาลแบบ reverse isolation คือ ก่อนที่เจ้าหน้าที่จะเข้าห้องต้องสวม mask และล้างมือก่อนสัมผัสผู้ป่วย และเมื่อผู้ป่วยออกจากห้องต้องสวม mask สำหรับห้อง laminar air flow ผู้ป่วยจะต้องอยู่เฉพาะในบริเวณของ laminar air flow เจ้าหน้าที่เข้าเขต laminar air flow ได้เพียงครั้งละ 1 คน โดยต้องสวมหมวก, mask และเสื้อกาวน์ปราศจากเชื้อก่อนเข้าตรวจผู้ป่วย

Buckner และคณะพบว่า การรักษาผู้ป่วยในห้อง Laminar air flow ได้ผลดีที่สุดสำหรับผู้ป่วยโรค severe aplastic anemia⁽²¹⁾ โดยพบว่า ลดอุบัติการณ์ของการติดเชื้อ และภาวะ graft versus host disease ทำให้ผลการรักษา ดีขึ้นอย่างเด่นชัด แต่สำหรับในผู้ป่วยโรคอื่น ๆ ไม่พบมีความแตกต่างอย่างชัดเจนจากการรักษาผู้ป่วยในห้องดังกล่าว

อาหารทุกชนิดของผู้ป่วยเป็นอาหารที่ปรุงสำเร็จ ผ่านอุณหภูมิ 180°F ไม่ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเกิน 4 ชั่วโมง อาหารที่ไม่ผ่านความร้อนได้แก่ ผัก และผลไม้ไม่นำไปให้ผู้ป่วย⁽²²⁾

3. Preparative conditioning regimen

ได้แก่การให้ยาเคมีบำบัดหรือร่วมกับรังสีรักษา ขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยจะทนได้ เพื่อขจัด malignant cell หรือ stem cell ที่มียีนส์ผิดปกติ รวมทั้งทำลายระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย เพื่อป้องกันภาวะ graft failure⁽²⁾

ในโรคต่างชนิดกัน preparative regimen มีลักษณะต่างกัน Preparative regimen ที่ใช้มากที่สุดได้แก่ Cyclophosphamide และ Total body irradiation

Preparative regimen

Aplastic anemia ^(3,4)	Cyclophosphamide 50 มก/กก/วัน เป็นเวลา 4 วัน
ANLL (first remission) ^(6,7)	Cyclophosphamide 50 มก/กก/วัน เป็นเวลา 2 วัน ตามด้วย fractionated TBI 200

	rads/วัน เป็นเวลา 6 วัน หรือ Busulfan 4 มก/กก/วัน เป็นเวลา 4 วัน ตามด้วย Cyclophosphamide 60 มก/กก/วัน เป็นเวลา 2 วัน
ANLL (relapsed) ^(6,7)	Cyclophosphamide 50 มก/กก/วัน 2 วัน ตามด้วย fractionated TBI 225 rads เป็นเวลา 7 วัน
ALL (relapsed) ⁽²³⁾	Cyclophosphamide 60 มก/กก/วัน 2 วัน ตามด้วย Hyperfractionated TBI 120 rads TID เป็นเวลา 3 วัน
CML (chronic phase) ^(8,9)	Cyclophosphamide 50 มก/กก/วัน เป็นเวลา 2 วัน ตามด้วย TBI 200 rads/วัน 6 วัน หรือ Busulfan 4 มก/กก/วัน เป็นเวลา 4 วัน ตามด้วย Cyclophosphamide 50 มก/กก/วัน 2 วัน
Thalassemia major ¹⁰	Busulfan 4 มก/กก/วัน 4 วัน ตามด้วย Cyclophosphamide 50 มก/กก/วัน 2 วัน

ขนาดของ Cyclophosphamide คำนวณตาม actual body weight(kg) ยกเว้นผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวเกิน 120% ideal body weight คำนวณขนาด ตาม ideal body weight. Cyclophosphamide ผสมใน D5W 250 มล. ให้ผ่านทาง Hickman catheter ในเวลา 1 ชม.

เนื่องจาก hemorrhagic cystitis เป็นปัญหาแทรกซ้อนสำคัญพบ 30% ของผู้ป่วย⁽²⁴⁾ การให้สารน้ำทางหลอดเลือด จึงมีความจำเป็นระหว่างได้ยา ผู้ป่วยได้รับ 5% DW 1/4 NSS + 20 mEq KCl/Lit + 50 mEq NaHCO₃/Lit จำนวน 3,000 มล/ม²/24 ชม ก่อนเริ่มยา 4 ชั่วโมง ใส่ three way foley catheter เพื่อ irrigate bladder ตลอดเวลา ด้วย NSS ในอัตรา 500 มล/ชม. ถ้าจำนวนปัสสาวะน้อยกว่า 600 มล ต่อ 4 ชั่วโมง อาจให้ furosemide 10 มก/ม² (24) ค่า pH ของปัสสาวะควรมากกว่า 6.5 ผู้ป่วยได้รับ Hydration และ bladder irrigation จนครบ 24 ชั่วโมง หลังได้ยา cyclophosphamide

Cyclophosphamide ขนาดสูงอาจทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลว จาก hemorrhagic myocardial necrosis จึงไม่ควรให้ในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจ ผู้ป่วยต้องได้รับการตรวจ

ECG ก่อนได้ยาทุกครั้ง ลักษณะการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญคือ generalized low QRS voltage⁽²⁵⁾ ถ้าพบต้องหยุดยา สำหรับผู้ป่วยที่ได้ Busulfan ต้องได้รับ Dilantin เพื่อป้องกัน อาการชักเริ่มให้ Dilantin ขนาด 15 มก/กก ทางหลอดเลือด หรือ ทางปากในเย็นของวันก่อนที่จะเริ่มให้ Busulfan หลังจากนั้นจึงให้ขนาด 300-400 มก/วัน

4. การเจาะดูไขกระดูก

การเจาะดูไขกระดูกทำในห้องผ่าตัด แพทย์ 2 คน ทำหน้าที่ดูไขกระดูก พยาบาล 2 คนทำหน้าที่เป็นผู้ช่วย ผู้บริจาคได้รับ general anesthesia ใช้เวลาประมาณ 1-2 ชั่วโมง

ผู้บริจาคถูกจัดให้อยู่ในท่านอนคว่ำ แพทย์ดูไขกระดูกจาก posterior iliac bone⁽²⁶⁾ ปริมาณไขกระดูกที่ต้องการเท่ากับ 10 มล. ต่อ นน.ตัวของผู้ป่วย (recipinet) 1 กก. ทั้งนี้บรวมปริมาณของ culture media ซึ่งใช้หล่อเลี้ยงไขกระดูก culture media ที่ใช้คือ GIBCO MEDIUM 199 ในปริมาตร 10% ของปริมาณไขกระดูกทั้งหมด โดยทั่วไปในแต่ละข้างของ Iliac bone มักต้องย้ายที่เจาะไขกระดูกประมาณ 3-5 แห่งเพื่อให้ได้จำนวนไขกระดูกดังกล่าว หลังจากได้ไขกระดูกตามต้องการไขกระดูกทั้งหมด ถูกกรองผ่าน filter ขนาด 100 mesh เพื่อกำจัด particles ต่าง ๆ จากนั้นจึงถ่ายไขกระดูกเข้าสู่ plastic bag เพื่อนำไปปลูกถ่ายให้ผู้ป่วย ไขกระดูก 1 มล. ถูกส่งตรวจนับ nucleated cell เพื่อคำนวณหา cell dose. ค่า cell dose ในไขกระดูกไม่ควรต่ำกว่า 2×10^8 เซลล์/กก.

ในระหว่างการดูไขกระดูกวิสัญญีแพทย์ให้เลือด 1-2 unit แก่ผู้บริจาคซึ่งเป็น autologous PRBC เตรียมไว้ 1-2 สัปดาห์ก่อนการดูไขกระดูก

อาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นหลังการดูไขกระดูก ได้แก่ อาการเจ็บปวดในตำแหน่งที่ดูไขกระดูก อาการเลือดออก อาการแทรกซ้อนที่พบบ่อย ได้แก่ ปัญหาการติดเชื้อและอาการอ่อนแรงจาก sciatic nerve injury ในวันรุ่งขึ้น ผู้บริจาคได้รับการตรวจค่า hematocrit ถ้ามากกว่า 35% สามารถจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล

สำหรับกรณีของ autologous marrow transplantation ผู้ป่วยจะได้รับการดูไขกระดูกด้วยวิธีการดังกล่าว และนำเก็บในอุณหภูมิ -134°C . จนกว่าจะนำมาให้ผู้ป่วยหลัง preconditioning regimen. ไขกระดูกนี้ควรปราศจาก malignant cells จากรายงานการศึกษายังไม่ทราบแน่นอน

ว่า การทำ ex vivo marrow purging เพื่อกำจัด malignant cells เป็นสิ่งจำเป็นหรือไม่⁽²⁷⁾

5. การปลูกถ่ายไขกระดูก

ในกรณีที่ผู้ป่วยได้ Cyclophosphamide การปลูกถ่ายไขกระดูก ควรเริ่มหลังจากได้ยาแล้ว 36 ชั่วโมง แต่ถ้าเป็น Total body irradiation สามารถนำมาให้ในเวลา 1-24 ชั่วโมงหลังฉายแสง ไขกระดูกต้องไม่ผ่านการฉายแสง และให้ทาง Hickman catheter ผ่าน Abbot set โดยไม่ใช่ filter เริ่มให้ในอัตรา 30 มล/ชม. ในครึ่งชั่วโมงแรก ถ้าไม่มีอาการข้างเคียงสามารถเพิ่มปริมาณจนถึง 100 มล/ชม. พยาบาลจดบันทึก vital signs ทุก 15 นาที ในชั่วโมงแรก หลังจากนั้นทุกครั้งชั่วโมงในชั่วโมงที่ 2 หลังจากนั้นจดบันทึกทุก 1 ชั่วโมง อาการแทรกซ้อนที่พบได้คือ ปัญหา fluid overload, hemolytic transfusion reaction, anaphylactic shock และ pulmonary embolism⁽²⁾

6. การให้เลือดหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก

การให้เลือดในระยะ 2-3 สัปดาห์หลังการปลูกถ่ายไขกระดูกมีความจำเป็นและสำคัญมากต่อการรักษา โดยทั่วไปจะให้ PRBC เพื่อให้ค่า Hct มากกว่า 30% และระดับเกร็ดเลือดมากกว่า 20,000/ลบมม. ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกต้องให้เกร็ดเลือดอยู่ในระดับ 40,000-60,000/ลบมม. และอาจต้องให้ถึงวันละ 2-3 ครั้ง

ในกรณีที่หมู่เลือดของผู้ป่วยและผู้บริจาคไม่ตรงกัน หลักการเลือกหมู่เลือดพิจารณาดังนี้⁽²⁸⁾

Minor ABO incompatibility

หมู่เลือดผู้ป่วย	A, B, AB	A
หมู่เลือดผู้บริจาค	O	A or B

เริ่มจากวันที่ 0 (วันปลูกถ่ายไขกระดูก) ผู้ป่วยได้รับ PRBC หมู่ตรงกับผู้บริจาคและเกร็ดเลือดเข้มข้นหมู่ตรงกับผู้ป่วย

Major ABO incompatibility

หมู่เลือดผู้ป่วย	O	A or B	A B
หมู่เลือดผู้บริจาค	A, B, AB	AB	B A

กรณีนี้ผู้ป่วยได้รับการตรวจหา Anti A, Anti B titer ตั้งแต่ก่อนการปลูกถ่ายไขกระดูก ถ้าพบ titer มากกว่า 1:16 ผู้ป่วยควรได้รับ plasma exchange หรือ column immunoadsorption เพื่อ กำจัด Anti A, Anti B titer ก่อน

การปลูกถ่ายไขกระดูก โดยทำควบคู่ไปกับ conditioning regimen

หลังจากวันที่ 0 หมู่เลือดของ PRBC ที่ให้ต้องเป็นหมู่เลือดเดียวกับผู้ป่วยหรือหมู่เลือด O และหมู่ของเกร็ดเลือดตรงกับผู้บริจาค

ผู้ป่วยได้รับการตรวจ Anti A,B titer และหมู่เลือดทุก 2 สัปดาห์ เมื่อเริ่มมีเม็ดเลือดแดงของผู้บริจาค และ Anti A,B titer ลดต่ำลงจนตรวจไม่พบจึงเปลี่ยนหมู่เลือดที่เป็นของผู้บริจาค

7. ภาวะแทรกซ้อนหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก

7.1 ปัญหาการติดเชื้อ

เป็นปัญหาสำคัญที่พบบ่อยหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก ลักษณะของการติดเชื้อแตกต่างกันไปตามระยะเวลาหลังการปลูกถ่ายไขกระดูกดังนี้

7.1.1 ระยะแรก (วันที่ 1 - วันที่ 21 หลังปลูกถ่ายไขกระดูก)

ในระยะนี้ผู้ป่วยทุกรายมีจำนวน granulocyte ต่ำกว่า 100/ลบมม. ปัญหาการติดเชื้อแบคทีเรียจึงเป็นปัญหาสำคัญ⁽²⁹⁾ ผู้ป่วยเกือบทุกรายมีไข้สูงและจะขึ้นสูงสุดในวันที่ 10-11 หลังการปลูกถ่ายไขกระดูก ยาปฏิชีวนะที่นิยมใช้ได้แก่ ยาในกลุ่ม antipseudomonal penicillin หรือ Cephalosporin ร่วมกับ aminoglycosides⁽³⁰⁾ โดยเริ่มให้เมื่อจำนวนเม็ดเลือดขาวลดลงต่ำกว่า 500/ลบมม. ในกรณีที่ไข้ไม่ลดลง หลังได้ยาปฏิชีวนะ 5-7 วัน พิจารณาให้ Vancomycin ขนาด 1 กรัม ทุก 12 ชม. เนื่องจาก Staphylococcal epidermidis เป็นเชื้อที่พบบ่อยที่เป็นสาเหตุของ bacteremia ถ้าหลังจากได้ vancomycin ไข้ไม่ลดลง พิจารณาให้ Amphotericin B โดยเฉพาะถ้าพบเชื้อ candida ในปากหรือ ในอุจจาระ จากการตรวจเพาะเชื้อ หรือพบมี ความผิดปกติของภาพรังสีปอด

นอกจาก แบคทีเรีย และ เชื้อรา Herpes simplex virus เป็นเชื้อสำคัญที่ทำให้เกิดปัญหาเกี่ยวกับผู้ป่วยในระยะนี้⁽³¹⁾ ลักษณะทางคลินิกได้แก่ แผลอักเสบรุนแรงของเยื่อช่องปาก แยกยากจากภาวะ mucositis จาก methotrexate และ การฉายแสง หลังจากได้มีการให้ Acyclovir ขนาด 250 มก/ม² i.v. ทุก 8 ชม. ตั้งแต่ระยะ conditioning regimen พบว่าปัญหานี้ป้องกันได้ในผู้ป่วยเกือบทุกราย

7.1.2 ระยะที่สอง (วันที่ 21-วันที่ 100 หลัง

ปลูกถ่ายไขกระดูก)

ระยะนี้ผู้ป่วยเริ่มมีจำนวนเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้นมากกว่า 1,000/ลบ.มม. เชื้อที่มีความสำคัญคือ cytomegalovirus (CMV) โดยทำให้เกิดภาวะ CMV pneumonia ซึ่งเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญที่สุดหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก อุบัติการณ์พบประมาณ 15% ของผู้ป่วย⁽³²⁾ (ผู้ป่วยมักมีอาการเหนื่อยหอบ ภาพเอกซเรย์ปอดพบมี diffuse interstitial infiltration บางรายพบเป็น lobar infiltration) การวินิจฉัยอาศัยการพบเชื้อ CMV จากการทำ bronchoalveolar lavage ถึงแม้จะเริ่มมียาต้านไวรัสที่สำคัญคือ ganciclovir โดยให้รวมไปกับ CMV immunoglobulin อัตราตายก็ยังสูงมาก⁽³³⁾ วิธีการป้องกันได้แก่ การให้เลือดจากผู้บริจาคที่เป็น CMV negative แก่ผู้ป่วย CMV negative (CMV titer น้อยกว่า 1:8) ในผู้ป่วยที่มี CMV positive วิธีการป้องกันยังไม่ทราบแน่นอนและยังอยู่ในระหว่างการศึกษา ได้แก่การให้ CMV immunoglobulin ร่วมกับการให้ prophylactic ganciclovir

สำหรับเชื้อ Pneumocystis carinii ซึ่งเป็น pathogen ที่ทำให้เกิด interstitial pneumonia พบว่าอุบัติการณ์ลดลง หลังจากให้ bactrim แก่ผู้ป่วย ตั้งแต่ระยะ conditioning regimen

7.1.3 ระยะที่สาม (ตั้งแต่วันที่ 100 เป็นต้นไป)

โดยทั่วไประยะนี้อุบัติการณ์ของการติดเชื้อพบน้อยลง ยกเว้นในผู้ป่วย Chronic GVHD ซึ่งพบมีภาวะบกพร่องทางภูมิคุ้มกันอย่างมาก พบการติดเชื้อได้บ่อยจาก encapsulated bacteria ต่าง ๆ ได้แก่ Streptococcus pneumoniae, Hemophilus influenza และ Niesseria meningitidis⁽³⁴⁾ อย่างไรก็ตาม ภาวะติดเชื้อดังกล่าวพบน้อยลงถ้าผู้ป่วยได้รับ bactrim ป้องกัน เชื้อไวรัสที่พบได้บ่อยในระยะนี้คือ Varicella-Zoster ส่วนใหญ่ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย Acyclovir⁽³⁵⁾

7.2 ภาวะ graft versus host disease (GVHD)

ภาวะ GVHD เป็นปัญหาสำคัญที่สุดที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก อุบัติการณ์พบประมาณ 40-50% ของผู้ป่วย กลไกการเกิดเชื่อว่าเกิดจาก immunocompetent T lymphocyte จากไขกระดูกของผู้บริจาค⁽³⁶⁾ อวัยวะสำคัญที่เกิดการเปลี่ยนแปลงได้แก่ ผิวหนัง, ตับ และทางเดินอาหาร⁽²⁾ ลักษณะทางคลินิกอาจพบการเปลี่ยนแปลงของทั้ง 3 ระบบร่วมกัน หรือเพียงระบบใดระบบหนึ่ง การวินิจฉัยต้องอาศัยการตรวจทางพยาธิวิทยา เนื่องจากลักษณะทางคลินิกพบได้ในภาวะอื่น ๆ โดยเฉพาะจากภาวะติดเชื้อ สำหรับความรุนแรงของโรคแบ่งได้ดังนี้⁽²⁾

Stage	Skin	Liver	Gut
+	Maculopapular rash < 25% of body surface	Bilirubin 2-3 mg/dl	Diarrhea 500-1,000 ml/day
++	Maculopapular rash 25-50% of body surface	Bilirubin 3-6 mg/dl	Diarrhea 1,000-1,500 ml/day
+++	Generalized erythroderma	Bilirubin 6-15 mg/dl	Diarrhea > 1,500 ml/day
++++	Desquamation, bullae	Bilirubin > 15 mg/dl	Abdominal cramp or ileus

หลังการปลูกถ่ายไขกระดูก ผู้ป่วยทุกรายได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เพื่อป้องกันภาวะ GVHD ได้แก่ methotrexate, cyclosporin และ prednisolone⁽³⁷⁾ โดยลักษณะการให้ยา มีหลายรูปแบบเช่น

- Methotrexate long schedule ได้แก่ methotrexate 15 มก/ม² i.v. วันที่ 1, 10 มก/ม² วันที่ 3, 6, 11 จากนั้นให้ทุกสัปดาห์จนถึงวันที่ 100

- Methotrexate + Cyclosporin
Methotrexate 15 มก/ม² i.v. วันที่ 1, 10 มก/ม² วันที่ 3, 6, 11

Cyclosporin 3 มก/ม²/วัน i.v. แบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง เริ่มให้ 1 วันก่อนการปลูกถ่ายไขกระดูก และเมื่อผู้ป่วยเริ่มทานได้ เปลี่ยนเป็นให้ทางปากขนาด 12.5 มก/ม²/วัน จนถึง วันที่ 50 จึงลดลง 5% ของขนาดเดิม ทุกสัปดาห์จนถึงวันที่ 150 หลังปลูกถ่ายไขกระดูก

- Cyclosporin + Prednisolone
สำหรับข้อแตกต่างของวิธีการให้ยาดังกล่าว พบว่าการใช้ยาพร้อมกันลดอุบัติการณ์ของ GVHD ได้มากกว่าการใช้ยาตัวเดียว แต่อุบัติการณ์ของ leukemic relapsed กลับพบมากกว่า เข้าใจว่าเกิดจากการกำจัดภาวะ graft versus leukemia ทำให้จำนวนผู้ป่วยที่มีชีวิต 5 ปีหลังการปลูกถ่ายไขกระดูกไม่ต่างกัน นอกจากนี้การใช้ยาพร้อมกันเกิดปัญหาแทรกซ้อนมากกว่าการใช้ยาตัวเดียว

อาการข้างเคียงในผู้ป่วยที่ได้ methotrexate ได้แก่ อาการเยื่อช่องปากอักเสบรุนแรง ผู้ป่วยที่มี น้ำในช่องท้อง หรือ การทำงานของไตลดลงต้องลดขนาดยา

ปัญหาแทรกซ้อนสำคัญจาก cyclosporin คือ ภาวะไตวาย⁽³⁸⁾ โดยเฉพาะถ้าได้ยาร่วมกับ Amphotericin B, Aminoglycosides. ถ้าระดับ Cr มากกว่า 1.5 ควรลดขนาดยาลง 50% และถ้ามากกว่า 2 เท่าของระดับเดิม ควรหยุดยา ระดับ serum Cr จะกลับมาสู่ปกติเสมอ นอกจากนี้ cyclosporin ทำให้เกิดอาการปวดแสบร้อนที่ฝ่ามือฝ่าเท้าระหว่างการให้ยา, ทำให้เกิดอาการชัก และความดันโลหิตสูงซึ่งพบบ่อยในผู้ป่วยอายุน้อย⁽³⁹⁾

สำหรับยาที่ใช้รักษาภาวะ acute GVHD คือ methylprednisolone ขนาด 2 มก/กก/วัน ให้ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 14 วัน⁽⁴⁰⁾ หลังจากนั้นค่อย ๆ ลดขนาดยา ลง ในกรณีที่ไม่ได้ผลอาจเพิ่มขนาดเป็น 4 มก/กก/วัน โดยให้ในระยะเวลาสั้น ๆ ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับ cyclosporin และระดับยาไม่ถึงเกณฑ์รักษา (150-500 ng/ml) อาจเพิ่ม

ยาจนได้ขนาดตามต้องการ ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อ methylprednisolone ยาตัวต่อไปที่ใช้คือ Antithymocyte globulin ขนาด 15 มก/กก/วัน วันเว้นวัน เป็นเวลา 6 วัน⁽⁴¹⁾ หรือ monoclonal antibody ต่อ T lymphocyte⁽⁴²⁾ โดยทั่วไปผู้ป่วยที่ต้องได้ ยาหลายขนานมักเป็นผู้ป่วย Stage III-IV ไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษา อัตราตายสูงถึง 80%

สำหรับ GVHD ที่เกิดหลังปลูกถ่ายไขกระดูกแล้วเกิน 100 วันคือ chronic GVHD⁽⁴⁴⁾ กลุ่มอาการทางคลินิกของ chronic GVHD แตกต่างจากในผู้ป่วย acute GVHD อวัยวะที่มีการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญได้แก่ ผิวหนัง ให้อาการแสดงแบบ scleroderma ที่ตีบเป็นแบบ cholestatic jaundice และ ที่ระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ dysphagia, cramping และ malabsorption อาการแทรกซ้อนที่เป็นสาเหตุการตายที่สำคัญคือ ภาวะติดเชื้อ จาก encapsulated bacteria⁽⁴⁵⁾ การรักษาภาวะ Chronic GVHD ได้แก่ การให้ prednisolone ร่วมกับ procarbazine หรือ azathioprine เป็นระยะเวลา 9-12 เดือน พบว่าให้ผลดีพอสมควร.

7.3 ภาวะ Venooclusive disease of the liver

เป็นภาวะแทรกซ้อนจาก ยาเคมีบำบัด และ รังสีรักษา ในระยะ conditioning regimen ต่อต้นของผู้ป่วย พบได้ประมาณ 50% ของผู้ป่วยโดย จะมีอาการแสดงใน 1-3 สัปดาห์หลังการปลูกถ่ายไขกระดูก⁽⁴⁵⁾ ลักษณะอาการทางคลินิกได้แก่ jaundice, weight gain, Rt upper quadrant pain และ encephalopathy ในผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดีมักพบมีระดับ bilirubin สูงกว่า 20 มก% และพบมีไตวายร่วมด้วย พยาธิสภาพพบมี subintimal thickening ของ terminal subhepatic vein การรักษาที่สำคัญได้แก่ การให้ PRBC, dopamine ขนาดต่ำ, aldactone. ภาวะ venooclusive disease พบบ่อยในผู้ป่วยอายุมากกว่า 40 ปี หรือผู้ป่วยที่มีโรคตับก่อนปลูกถ่ายไขกระดูก

7.4 ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

พบในผู้ป่วยเกือบทุกรายหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับ methotrexate และ ผู้ป่วยที่ได้ intensive conditioning regimen. ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักต้องใช้ morphine หยดเข้าหลอดเลือดดำเพื่อลดอาการปวด ในผู้ป่วยที่มีอาการอักเสบรุนแรง อาจต้องใส่ endotracheal tube, การใช้ NSS อมบ้วนปากบ่อย ๆ เป็นวิธีลดอาการปวดได้ดี ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจะหายไปหลังจากมีเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้นในเลือด

8. การจำหน่ายผู้ป่วยจากโรงพยาบาล

หลังการปลูกถ่ายไขกระดูก 14-21 วัน ผู้ป่วยเริ่มมีจำนวนเม็ดเลือดขาว เกร็ดเลือด และ เม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้นในเลือด ผู้ป่วยรู้สึกสบายขึ้น ไข้เริ่มลดลง และอาการอักเสบของเยื่อช่องปากหายไป ในระยะนี้ผู้ป่วยเริ่มอยากรับประทานอาหาร และสามารถลดจำนวนโภชนาการทางหลอดเลือด ในวันที่ 21 ผู้ป่วยได้รับการตรวจไขกระดูกเพื่อเปรียบเทียบผลการศึกษา กับในระยะก่อนการปลูกถ่ายไขกระดูก ผู้ป่วยถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลเมื่อรับประทานอาหารทางปากได้เกิน 800 แคลอรี/วัน มีจำนวนเกร็ดเลือดมากกว่า 40,000/ลบ.มม. และหยุดยาที่ให้ทาง i.v. เกิน 72 ชั่วโมง ก่อนจำหน่ายจากโรงพยาบาล พยาบาลสอนให้ผู้ป่วยและญาติเข้าใจวิธีการดูแลรักษา Hickman Catheter ด้วยตัวเอง

หลังจากถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ผู้ป่วยยังต้องมาพบแพทย์สัปดาห์ละ 2-3 ครั้ง เพื่อตรวจเลือด ปรับขนาดยา และเฝ้าระวังปัญหาต่าง ๆ ได้แก่ GVHD และ

ปัญหาติดเชื้อ ผู้ป่วยถูกจำหน่ายออกจากความดูแลหลังจากครบ 100 วัน หลังการปลูกถ่ายไขกระดูก

กล่าวโดยสรุป การปลูกถ่ายไขกระดูกเป็นวิทยาการการรักษาที่กำลังมีบทบาทอย่างสูงในปัจจุบัน แพทย์ควรเข้าใจถึงขั้นตอนและหลักการรักษาผู้ป่วยดังกล่าว จากที่กล่าวมาจะเห็นว่า การดูแลรักษาผู้ป่วยรายหนึ่ง ๆ ที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกต้องอาศัยความเอาใจใส่อย่างใกล้ชิดจากแพทย์ พยาบาล ที่พร้อมที่จะแก้ไขปัญหาที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยในแต่ละวัน และยังคงอาศัย การให้เลือดและเกร็ดเลือดที่พอเพียง การตรวจทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ เพื่อวินิจฉัยภาวะติดเชื้อ การติดตามผู้ป่วยทางภาวะโภชนาการ การเลือกใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม การดูแลเกี่ยวกับการให้ยาทางหลอดเลือดดำ รวมทั้งการเอาใจใส่แก้ไขต่อภาวะความกังวลทางจิตใจของผู้ป่วยและญาติพี่น้อง จึงอาจกล่าวได้ว่า ความรู้และความพร้อมที่สามารถให้การรักษาผู้ป่วยด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกเป็นการยกระดับมาตรฐานการรักษาทางการแพทย์ขึ้นไปถึงระดับสากล.

อ้างอิง

1. Thomas ED. Bone marrow transplantation in hematologic malignancies. *Hosp Practice* 1987 Feb 15; 22(2):77-91
2. Thomas ED, Storb R, Clift RA, Feter A, Johnson L, Neiman PE, Lerner KG, Glucksberg H, Buckner CD. Bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1975 Apr 17; 292(16): 832-43
3. Storb R, Thomas ED, Buckner CD, Appelbaum FR, Clift RA, Deeg HJ, Doney K, Hansen JA, Prentice RL, Sanders JE, Stewart P, Sullivan KM, Witherspoon RP. Marrow transplantation for aplastic anemia. *Semin Hematol* 1984 Jan; 21(1):27-35
4. Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, Santos G, Gordon-Smith EC, Gale RP, Rappaport JM, Storb R. Severe aplastic anemia : a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. *Blood* 1976 Jul; 48(1): 63-70
5. Anasetti C, Doney KC, Storb R, Meyers JD, Farewell VT, Buckner CD, Appelbaum FR, Sullivan FM, Clift RA, Deeg HJ, Fefer A, Martin PJ, Singer JW, Sanders JE, Stewart PS, Witherspoon RP, Thomas ED. Marrow transplantation for severe aplastic anemia: long-term outcome in fifty "untransfused" patients. *Ann Intern Med* 1986 Apr; 104(4):461-6
6. Appelbaum FR, Fisher LD, Thomas ED. Chemotherapy V marrow transplantation for acute non-lymphocytic leukemia: a five-year follow-up. *Blood* 1988 Jul; 72(1):179-84
7. Appelbaum FR, Dahlberg S, Thomas ED, Buckner CD, Cheever MA, Clift RA, Gownley J, Deeg HJ, Fefer A, Greenberg PH, Kadin M, Smith W, Stewart P, Sullivan K, Storb R, Weiden P. Bone marrow transplantation or chemotherapy after remission induction for adults with acute nonlymphoblastic leukemia. *Ann Intern Med* 1984 Nov; 101(5):581-8
8. Thomas ED, Clift RA, Fefer A. Marrow transplantation for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Ann Intern Med* 1986 Feb; 104(2): 155-63
9. Storb R. Bone marrow transplantation for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Am J Med Sci* 1988 Aug; 296(2):87-94
10. Lucarelli A, Galimberti M, Polchi P, Giardini C, Politi P, Baronciani D, Angelucci E, Manenti F, Delfini C, Aureli G, Muretto P. Marrow transplantation in patients with advanced thalassemia. *N Engl J Med* 1987 Apr 23; 361(17): 1050-5

11. Borgna-Pignatti C. Marrow transplantation for thalassemia. *Ann Rev Med* 1985;36:329-26
12. O' Reilly RJ. Allogeneic bone marrow transplantation. Current status and future directions. *Blood* 1983 Nov; 62(5):941-64
13. Hansen JA, Mickelson EM, Beatty PG, Thomas ED. Clinical bone marrow transplantation : donor selection and recipient monitoring. In : Rose N, Friedman H, Fahey J, eds. *Manual of Clinical and Laboratory Immunology*. 3rd ed. Washington, DC.:American Society for Microbiology, 1986. 892-901
14. Beatty PG, Clift RA, Mickelson EM, Nisperos BB, Flournoy N, Martin PJ, Sanders JE, Stewart P, Buckner CD, Storb R, Thomas ED, Hansen JA. Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. *N Engl J Med* 1985 Sep 26;313(3): 765-71
15. Hansen JA, Clift RA, Thomas ED, Buckner CD, Storb R, Giblett ER. Transplantation of marrow from an unrelated donor to a patient with acute leukemia. *N Engl J Med* 1980 Nov 4; 303(10): 565-7
16. Anderson MA, Aker S, Hickman RD. The double lumen Hickman catheter. *Am J Nurs* 1982 Feb; 82(2):272-3
17. Bjeliitch J, Hickman RD. The Hickman indwelling catheter. *Am J Nurs* 1980 Jan; 80(1):62-5
18. Leitman SF, Holland PV. Irradiation of blood products : Indications and guidelines. *Transfusion* 1985 Jul-Aug; 25(4):293-303
19. Champlin RE, Horowitz MM, Van Bekkum DW, Camitta BM, Elfenbein GE, Gale RP, Gluckman E, Good RA, Rimm AA, Rozman C, Speck B, Bortin MM. Graft failure following bone marrow transplantation for severe aplastic anemia : risk factors and treatment results. *Blood* 1989 Feb; 73(2): 606-13
20. Layton PB, Gallucci BB, Aker SN. Nutritional assessment of allogeneic bone marrow recipients. *Cancer Nurs* 1981; 4:127-35
21. Storb R, Prentice RL, Buckner CD, Clift RA, Appelbaum F, Deeg J, Doney K, Hansen JA, Mason M, Sanders JE, Singer J, Sullivan KM, Witherspoon RP, Thomas ED. Graft versus host disease and survival in patients with aplastic anemia treated by marrow grafts from HLA-identical siblings. Beneficial effect of a protective environment. *N Engl J Med* 1983 Feb; 308(6): 302-7
22. Remintan JS., Schimpff SC. Please don't eat the salads. *N Engl J Med* 1981 Feb 12; 304(7): 433-5
23. Brochstein JH, Rerman NA, Groshen S, Cirrncione C, Shank B, Emanuel D, Laver J, O'Reilly RJ. Allogeneic bone marrow transplantation after hyperfractionated total-body irradiation and cyclophosphamide in children with acute leukemia. *N Engl J Med* 1987 Dec(24); 317(26): 1618-24
24. Buckner CD, Rudolph RH, Fefer A. High-dose cyclophosphamide therapy for malignant disease : toxicity, tumor response, and the effects of stored autologous marrow. *Cancer* 1972;29:357-65
25. Stream P, Harrington E, Clark M : Bone marrow transplantation: an option for children with acute leukemia. *Cancer Nurs* 1980; 3:195-9
26. Thomas ED, Storb R. Technique for human marrow grafting. *Blood* 1970 Oct; 36(4):507-15
27. Armitage JO, Gale RP. Bone Marrow autotransplantation. *Am J Med* 1989 Feb; 86(2):203-6
28. Brand A, Class FHJ, Falkenburg JHF, van Rood JJ, Eernisse JG. Blood component therapy in bone marrow Transplantation. *Semin Hematol* 1984 Apr; 21(2):141-55
29. Meyers JD, Thomas ED. Infection complicating bone marrow transplantation. In : Rubin RH, Young LS, eds : *Clinical approach to infection in the compromised host*. New York:Plenum, 1987. 525-56
30. Bodey GP. Infection in cancer patients: a continuing association. *Am J Med* 1986 Jul 28; 81 (Suppl 1A): 11-26
31. Saral R, Burns WH, Laskin OL, Santos GW, Lietman PS. Acyclovir prophylaxis of herpes-simplex-virus infections: a randomized double-blind, controlled trial in bone marrow transplant recipients. *N Engl J Med* 1981 Jul 9;305(2):63-7
32. Meyers JD. Infection in bone marrow transplantation recipients. *Am J Med* 1986 Jul 28;81 (Suppl 1A) : 27-38
33. Reed EC, Bowden RA, Danliker PS, Lilleby KE, Meyers JD. Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. *Ann Intern Med* 1988 Nov 15;109(10): 783-88
34. Atkinson K, Storb R, Prentice RL, Weiden PL, Witherspoon RP, Sullivan K, Noel D, Thomas ED. Analysis of late infection in 89 long-term survivors of bone marrow transplantation. *Blood* 1979 Apr; 53(4):720-31
35. Locksley RM, Flourney N, Sullivan KM, Meyers JD. Infection with varicella-zoster virus after marrow

- transplantation. *J Infect Dis* 1985 Dec; 152(6): 1172-81
36. Martin PJ, Hansen JA, Storb R, Thomas ED. Human marrow transplantation : an immunological perspective. *Adv Immunol* 1987; 40:379-438
 37. Storb R, Thomas ED. Allogeneic marrow transplantation. *Immunol Rev* 1983; (71):77-102
 38. Bennett WM, Pulliam JP. Cyclosporin nephrotoxicity. *Ann Intern Med* 1983 Dec; 99(6):851-4
 39. Joss DV, Barrett AJ, Kendra JR, Lucas CF, Desai S. Hypertension and convulsions in children receiving cyclosporin A (letter). *Lancet* 1982 Apr 17; 1(8277):906
 40. Doney KC, Weiden PL, Storb R, Thomas ED. 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) :1-8
 41. Storb R, Gluckman E, Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, Fefer A, Glucksberg H, Graham TC, Johnson FL, Lerner KG, Neiman PE, Ochs H. Treatment of established human graft-versus-host disease by antithymocyte globulin. *Blood* 1974 Jul; 44(1):57-75
 42. Martin PJ, Shulman HM, Schubach WH, Hansen JA, Fefer A, Miller G, Thomas ED. Fatal Epstein-Barr-virus-associated proliferation of donor B cells after treatment of acute graft-versus-host-disease with a murine anti T cell antibody. *Ann Intern Med* 1984 Sep; 101(3):310-5
 43. Deeg HJ, Storb R, Thomas ED. Bone marrow transplantation: a review of delayed complications. *Br J Hematol* 1984 Jun; 57(2):185-208
 44. Sullivan KM, Shulman HM, Storb R, Weiden PL, Witherspoon RP, McDonald GB, Schubert MM, Atkinson K, Thomas ED. Chronic graft-versus-host disease in 52 patients : adverse natural course and successful treatment with combination immunosuppression. *Blood* 1981 Feb; 57(2):267-76
 45. Shulman HM, McDonald GB, Matthews D, Doney KC, Kopecky KJ, Gauvreau JM, Thomas ED. An analysis of hepatic venoocclusive disease and centrilobular hepatic degeneration following bone marrow transplantation. *Gastroenterology* 1980 Dec; 79(6):1178-91