

Hepatik Veno-Okluziv Hastalık (VOH)

Muhit ÖZCAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı

Allojeneik kök hücre transplantasyonu destekli yüksek doz tedavi sonrası venookluziv hastalık (VOH) gelişimi ilk kez 1979 yılında tanımlanmıştır. Ağrılı hepatomegali, sıvı retansiyonu, kilo artışı ve sarılık ile karakterize bir klinik tablodur (1). Transplantasyon dışında, konvansiyonel dozda kullanılan actinomycin-D, mitramycin, dacarbazine, cytosine arabinoside ve 6-thioguanin gibi kemoterapötikler, uzun süreli azathioprine kullanımı, kemoterapi ile birlikte karın bölgesine radyoterapi kullanımı (1-6), anti-CD33 antikor gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) ile de VOH görülebilmektedir (7). Karaciğer transplantasyonu sonrasında da VOH bildirilmiştir (6).

Bu hastalık kök hücre transplantasyonu destekli, radyoterapi ile birlikte veya radyoterapisiz, yüksek doz kemoterapi sonrası meydana gelen ve idiyopatik pnömonitis, diffüz alveoler hemoraji, trombotik mikroanjyopati ve kapiller sızıntı sendromlarını içeren, organ zedelenme sendromunun bir bölümüdür. Bu sendromdan ya doğrudan hazırlık rejimi, ya da dolaylı yoldan sitokinler aracılığı ile damar endotelinde zedelenme sorumlu tutulmaktadır. Karaciğer sinüzoidlerinde patolojik değişiklikler olduğu için günümüzde 'Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu' olarak da tanımlanabilmektedir (1-6).

VOH, hem allojeneik hem de otolog kök hücre transplantasyonu sonrası hazırlık tedavisi toksisitesine bağlı gelişebilmektedir. Bu durumun sıklığı VOH tanısı için kullanılan kriterler, çalışılan hasta grubu (çocuk veya yetişkin) ve hazırlık tedavisine göre <%5 ile >%70 arasında değişmektedir (1-6,7-9).

Patoloji

Hepatik değişiklikleri ve klinik görünümü başlatan esas olay endotel hasarıdır. Karaciğer zon 3 de sinüsoidal endotel hücrelerinin yaygınca zedelenmesine bağlı sinüsoidal hatta soyulma olur. VOH'un erken dönemlerinde santral ve sublobular venüllerin subintimal bölgesi ödeme bağlı kalınlaşır. İmmunhistokimyasal çalışmalar venüllerin duvarlarında intramural ve periadventisyal bölgelerde fibrin ve FVIII varlığını gösterir. Subintimal kalınlaşma venüllerin lümenlerinde daralmaya yol açarak, venüller aracılığı ile kan akımına direnç oluşturur. Bu durum hastalıkta görülen hemodinamik değişikliklere katkıda bulunur. Venöz akımda azalma histolojik muayenede gösterilen ciddi hepatik konjesyona ve sinüzoidal dilatasyona, sonuçta portal hipertansiyona yol açar. Vasküler yataktaki bu değişiklikler hepatosit zedelenmesi ve ölümün kanıtıdır ve esasen karaciğer sentrilobuler bölgede görülür. Karaciğer zon 3 pek çok kemoterapötik ajanın metabolizmasında rol oynayan sitokrom p450 enziminden zengindir. Ayrıca bu bölgede, karaciğeri nekrozdan koruyan ve glutasyon oluşumunu katalize eden, glutasyon S-transferaz enzimi bulunur. Sinüzoidal obstrüksiyonun neden olduğu düşük akım sinüzoidal kan akımında önemli oranda heterojeniteye ve hepatik mikrodolaşımın yeniden düzenlenmesine yol açar. Sonuçta, karaciğerde fokal iskemi ve ilerleyici mikrovasküler hasar ile parankimal hücre ve Kupffer hücre fagositik fonksiyonlarında bozulmalar olur. Trombositler tarafından salınan, 5-hidroksitriptamin (5-HT), prostaglandinler (PG), lökotrienler ve serbest radikaller gibi araçlar ile Kupffer hücresi, lökosit-

ler ve mast hücreleri endotelial hasarda, hepatosellüler iskemide ve zedelenmede rol oynayabilirler (1-6).

VOH'lu hastalarda endotel hücre belirleyicileri ve adezyon moleküllerinde belirgin artış görülür: Plazma trombomodulin, P-selektin, E-selektin ve plazminojen aktivatör-I, doku faktör yolu inhibitörleri yüksek bulunmuştur (5,6).

VOH'un patofizyolojisinde koagülasyon yollarının rolü tartışma konusudur. VOH sıklıkla karaciğerin trombotik olmayan vasküler hastalığı olmasına rağmen, bazı olgularda hemostatik sistemin katkısı ile ilgili kanıtlar bulunur. Bunlar arasında tedavisinde trombolitik ajanlar ve önlenmesinde profilaktik heparinin kullanımınıdır. VOH olan hastalarda olmayanlara göre protein C, protein S ve antitrombin (AT) gibi antikoagulan düzeyleri düşük bulunmuştur (10,11). Bu değişikliklerin hastalık sürecine bağlı olarak (ikincil) oluştuğu veya doğrudan (birincil) sinüzoidlerin trombotik oklüzyonuna yol açtığı açık değildir. Bu proteinlerdeki değişiklikler hazırlık rejiminden hemen sonra ve VOH'un klinik bulgularının başlamasından önce görülebilirler. FVIII ve von Willebrand faktör (vWF) gibi prokoagulan proteinlerin düzeylerinin endotel zedelenmesiyle ilişkili olarak VOH'lu hastalarda yüksek olduğu bulunmuştur. Bu hastalarda trombin-antitrombin kompleksi ve protrombin fragman 1+2 gibi koagülasyon sisteminin aktivasyonunu gösteren belirleyicilerin düzeyleri de yükselmiştir. Koagülasyon aktivasyonuna ilişkin verilere rağmen, venüller ve sinusoidlerde gerçek trombuslar nadirdir. Endotelin soyulmasından kaynaklanan hücresel debrisler, subintimal kalınlaşma, ve sinüzoidal ve venüler fibrozisin neden olduğu obstrüksiyon, trombozise göre, vasküler sorunda daha önemli rol oynar.

Tümör nekrozan faktör-alfa (TNF-a), interlökin(IL)-6, IL-8 ve IL-1, VOH gelişiminden önce yükselmektedir. Bu sitokinlerin pek çoğu hazırlık rejimine eşlik eden doku hasarına bir yanıt olarak salgılır ve endotel hücre zedelenmesine katkıda bulunabilmektedir. VOH'lu hastalarda TGF-beta, kollajen propeptid, hyaluronik asit ve tip 3 kollajen immunopeptidinde artış gözlenmiştir. Tip 3 kollajen immunopeptidi karaciğerde fibrozise eşlik etmektedir (1-6).

VOH'un son evresi sinüzoidlerde güçlü bir fibrotik reaksiyondur. Santral venüllerdeki reaksiyon venüllerin obliterasyonuna yol açar. Bu değişiklikler venöz akımda kronik obstrüksiyona neden olur. Aktive olmuş karaciğer 'stellate' hücrelerinin sinüzoidal bölgelerde saptanması, VOH patogenezinde

Tablo 1. VOH da risk faktörleri (Kumar S et al, Mayo Clin Proc. 2003;78:589-596)

Transplantasyon öncesi faktörler

- Karaciğer fonksiyon bozukluğu (transaminazların yüksek olması, fibrozis veya siroz, psödotrombositler veya albumin düzeyinin düşük olması,
- Hepatik metastazların varlığı,
- İleri yaş,
- Karaciğer bölgesine radyoterapi öyküsü,
- Transplantasyon öncesi dönemde vankomisin, asiklovir kullanımı
- Önceki kök hücre transplantasyonu,
- Transplantasyon öncesi geçirilen enfeksiyonlar,

Transplantasyon ile ilişkili faktörler

- Yüksek doz hazırlık tedavisi,
- Allojenik transplantasyon => Otojenik transplantasyon
- Busulfan ile hazırlık tedavisi özellikle eğri albında kalan alan (AUC) > 1500 mikromol*dak-1,L-1 ve siklofosamid ile kombinasyonu,
- Total beden ışınlanması, özellikle siklotostamid ile kombinasyonu,
- Siklotostamid, BCNU ve VI-16 kombinasyonu
- Akıba dış verici veya akıba HI A tam uygun olmayan vericiden transplantasyon,
- GVIII profilaksisinde metilotrexate kullanımı,

bu hücrelerin önemine dikkati çekmiştir. Karaciğer 'stellate' hücreleri PAI-1 üretimi, ekstrasellüler matriks oluşumu ve hepatik fibrozise aracılık etmektedir (2-6).

Risk Faktörleri

VOH'un patogenezinde transplantasyon öncesi ve transplantasyon fazı ile ilgili faktörler önemli rol oynar (6) (Tablo 1).

Klinik Özellikleri

VOH bulguları transplantasyon sonrası birinci haftanın sonuna doğru veya ikinci haftanın başında (20-35 gün içinde) görülür (1-6). Bazı araştırmacılar transplantasyondan sonra 50 günden geç başlangıçlı VOH tanımlamaktadırlar (12). Bu hastalar klasik VOH histolojik özelliğine sahip olmalarına rağmen, gerçekte VOH olup olmadıkları açık değildir.

İlk bulgu böbrekler tarafından su ve tuz tutulumuna bağlı asemptomatik kilo artışıdır. Bu bulgu sıklıkla çeşitli damar içi sıvı infüzyonlarına bağlandığı için gözden kaçmaktadır. Birkaç gün sonra direkt bilirubin artar. Bilirubin yüksekliğinin derecesi ve artış hızı genellikle VOH şiddetini ve seyrini belirler. Daha sonra alkalen fosfataz ve transaminazlarda artış görülür.

VOH'lu hastalarda ilk ve sıklıkla da tek semptom, narkotik analjezik gerektirecek kadar şiddetli, sağ üst kadranda ağrıdır. Fizik incelemede karaciğer büyüklüğü ve hassasiyeti ile asit saptanır.

Tablo 2. VOH ayırıcı tanısı (Kumar S et al, Mayo Clin Proc. 2003;78:589-598)

- Akut karaciğer graft versus host hastalığı,
- Siklosporin ve tacrolimus'a bağlı karaciğer toksisitesi,
- Fungal infiltrasyon,
- Viral hepatit (CMV dahil),
- Sepsis sonucu kolestaz (kolanjitis lena),
- İlaça bağlı hepatotoksisite (fluconazole, itraconazole, trimethoprim, karbapenem, imipenem),
- Total parenteral nutrisyon ile ilişkili kolestazis,
- Karaciğerde devam eden tümör infiltrasyonu,
- Konjestif kalp yetmezliği,
- Nötropenik kolitis

Asit ve kilo artışı pek çok hastada diüretik tedavisine dirençli olabilir. Hastaların yarısında böbrek bozukluğu belirginleşip diyaliz gereksinimi olabilir. Karakteristik bir özellik de trombosit transfüzyonlarına dirençli trombositopenidir. Karaciğer fonksiyonlarında bozulma koagülasyon faktörlerinde yetmezliğe, sonuçta da protrombin zamanında uzamaya neden olur. Hastalık ilerledikçe, bazı hastalarda ciddi ensefalopati ve interstisyel pnömonitis gelişir (1,3-6).

Tanı

Transplantasyon sonrası dönemde karaciğeri etkileyen bazı sorunlar, VOH bulgu ve semptomlarını taklit edebilir (Tablo 2). VOH'un tanısında altın standart karaciğer biyopsisidir. Ancak, trombosit transfüzyonuna dirençli hastalarda karaciğerden biyopsi alınması riskli olduğu için, klinik bulgular esas alınarak VOH tanısı konur. VOH tanısı genellikle Seattle ve Baltimore grubunun belirlediği klinik kriterlere göre yapılır (Tablo 3) (6).

Ultrasonografi ile karaciğer parankiminde özel bir bulgu yoktur. Ancak VOH'un ayırıcı tanısında

yararlıdır. Geç dönemde, doppler ultrasonografi ile portal hipertansiyona özgü bir bulgu olan portal akımın tersine dönmesi görülür. Hepatik arter rezistansının ölçümü ile VOH'lu hastalarda erken ipuçları elde edilebilir. Ultrasonografi ile görülen diğer bulgular asit, safra kesesi duvarında kalınlaşma, hepatomegali, hepatik akımda azalma ve hepatik ven dilatasyonudur. Magnetik rezonans görüntüleme ile hepatomegali, hepatik vende daralma, periportal baskılanma, safra kesesi duvarı kalınlaşması, asit ve portal venöz akım hızında azalma bulguları izlenir.

Tanıda kesin yöntem biyopsi numunesinin histolojik muayenesidir. Bu hastalarda perkutanöz transhepatik biyopsi ile kanama komplikasyonu yüksek olduğu için, kateter ile perkutanöz transjuguler veya transfemoral yaklaşım ile karaciğer dokusu (az miktarda olmakla birlikte) elde edilmesi yöntemi tercih edilebilir. Hepatik venöz basıncın yükselmesi tanıda yardımcı olup, özellikle 10mmHg'dan yüksek ise prognostik olabilmektedir.

Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) yüksek plazma düzeyleri transplantasyon sonrası hepatik yetmezliğin diğer nedenlerinden ayırmada yararlı olabilmektedir. Akciğerler tarafından kolloidal sülfürün tutulumu, N-terminal peptid tip III prokollajen artışı tanıda yararı olabilecek diğer parametrelerdir (4-6,13).

Prognoz

Genellikle hastalık başlangıcından itibaren 2 ile 3 hafta içinde semptom ve bulgular gerilemeye başlar. Karaciğer bozukluğunun derecesi, tedavi ihtiyacı ve sonucu esas alınarak, VOH hafif, orta ve şiddetli olmak üzere 3 grupta sınıflandırılır (Tablo 4). Ancak bu sınıflandırma yalnızca geriye dönük

Tablo 3. VOH tanı kriterleri (Kumar S et al, Mayo Clin Proc. 2003;78:589-598)

Seattle kriterleri:

Transplantasyondan sonra 30 gün içinde aşağıda klinik özelliklerden 3 kriterden en az 2 sinin gelişmesi:

- *Sarılık
- *Sağ üst kadranda ağrı ile birlikte hepatomegali
- *Asit ve/veya açıklanamayan kilo artışı

Baltimore kriterleri:

Transplantasyondan sonra 21 gün içinde serum bilirubini >2mg/dL olması ve beraberinde aşağıdaki klinik semptom ve bulguların en az ikisinin olması:

- *Hepatomegali, ağrılı olabilir
- *Kilo artışı (Bazal kiloya göre >%5)
- *Asit

Modifiye edilmiş Seattle kriterleri.

Transplantasyondan sonra 20 gün içinde aşağıda klinik özelliklerden 3 kriterden en az 2 sinin gelişmesi

- *Serum bilirubin.>2mg/dl
- *Sağ üst kadranda ağrı ile birlikte hepatomegali
- *Siv ilişkisine bağlı bazal vücut ağırlığının >%2 artması

Tablo 4. VOH sınıflandırması (Kumar S et al. Mayo Clin Proc. 2003;78:589-598)

Hafif: Karaciğer hastalığının kötü bir etkisi yok, tedavi gerektirmez, kendini sınırlayabilir
Orta: Karaciğer hastalığının kötü bir etkisi yok, tedavi gerektirmekte (diüretik veya hepatomegali ağrısı için medikasyon)
Ciddi: VOH semptom ve bulgularının 100.güne kadar düzelmemesi, hastanın doğrudan VOH ile ilişkili olumu

olarak yapılabildiğinden tedaviye karar vermede yol gösterici değildir (6,8,14).

Ciddi VOH'lu hastalar multiorgan yetmezliği ve genellikle de karaciğer yetmezliği ile ölmektedirler. Hepatorenal sendrom, interstisyel pnömonitis (enfeksiyöz olan veya olmayan) veya pulmoner kanama sonucu solunum yetmezliği gibi pulmoner komplikasyonlar, gastrointestinal kanamalar, konjesif kalp yetmezliği diğer ölüm nedenleridir. Düzenlen hastalarda geç dönem komplikasyonlar nadirdir. Çok seyrek olarak, karaciğer hasarı devam edebilir ve uzun dönemde portal hipertansiyon ve özefagus varislerine neden olan fibrotik değişiklikler görülebilir.

Tedavi

Standart ve etkin bir tedavi yaklaşımı yoktur. Koagülasyon sisteminin olaya katıldığını düşündüren dolaylı bulgular nedeniyle, tedavide trombolitik bir yaklaşım olan doku plazminojen aktivatörünün (tPA) kullanımı gündeme gelmiştir (15). Ancak bu dönemde ciddi trombositopeni de olması kanamaya yol açabileceği için önerilmemektedir. VOH başlangıcında tedavi verilmesi tartışmalıdır. VOH'lu hastaların çoğu kendiliğinden düzelebilmektedir. VOH tedavisinde en ümit verici ajanlardan biri defibrotiddir (16). Defibrotid adenozin reseptör aktivitesine sahip yeni bir polideoksiribonukleotiddir. Endotelial yüzeylerde PGE₂, PGI₂, trombomodulin ve endojen tPA düzeylerini artırmakta, PAI-1 düzeylerini düşürmektedir. Defibrotid, antikoagulan özelliğe sahip olmadığından kanama riskine yol açmaz. Ciddi VOH olan hastalarda anlamlı yanıtlar elde edilmiştir.

Karaciğerde glutatyonun azalması hepatosit ve/veya endotel hücre zedelenmesine yol açmaktadır. Total beden ışınlanması, busulfan gibi hazırlık

rejimleri karaciğerde glutatyonun azalmasına yol açar ve böylece karaciğer serbest radikaller ve kemoterapötiklerin aktif metabolitlerinin zararlı etkisinden korunamaz. Glutatyon tek başına veya vitamin E ile kombine olarak verildiğinde kemoterapinin zararlı etkisinden karaciğer sinüzoidal endotel hücrelerini koruyabilmektedir (17,18). Bu yaklaşım VOD'a karşı da yararlı bulunmuştur. Mukolitik ve antioksidan özelliğe sahip N-asetil sistein özellikle parasetamol toksisitelerinde antidot olarak kullanılmaktadır. N-asetil sistein bazı protein kinazları inhibe ederek, oksidatif stresin neden olduğu hücre ölümünü azaltabilmektedir. Antioksidan özelliği nedeniyle VOH gelişen 3 hastada başarı ile kullanılmıştır. Bu olguların hepsinde de bilirubin düzeyleri ve protrombin zamanını normale döndürdüğü görülmüştür (19). Yüksek dozda metilprednizolon, PGE1 ve vitaminE kullanımına ilişkin de çeşitli yayınlar bulunmaktadır.

Ciddi VOH da portal basıncı azaltmak için portosistemik şant denenmektedir (20). Cerrahi yapılması elverişli olmayan hastalarda transjuguler intrahepatik portosistemik şant uygulanabilir. Bu yaklaşımların hastalığın seyrine etkisi bilinmemektedir. Karaciğer yetmezliği gelişmiş hastaların çok azında karaciğer transplantasyonu ile sonuç alınabilmiştir. Ciddi VOH ve bilirubin >30mg/dl olanlarda karbonlu hemofiltrasyon kullanımı yararlı olabilmektedir (3-6,13).

Bu hastalıkta destek tedavisi özel önem taşır. Sodyum kısıtlaması ve diüretik kullanımı ile sıvı yüklemesinin önlenmesi, damar içi hacim ve böbrek perfüzyonunun sağlanması önemli yaklaşımlardır. Hastaların hematokritini %40'ın üzerinde tutulmalıdır. Hipoalbuminemiye izin verilmemelidir. Böbrek yetmezliği durumunda düşük doz dopamin kullanılabilir. Karaciğere toksik ajanlardan kaçınılmalı, enfeksiyonlar hemen tanımlanıp tedavi edilmelidir. Terapötik parasentez ile hastanın asitinin azaltılması böbrek fonksiyonunda düzelmeye yardım edebilir. Diüretiklere dirençli hastalarda hemodiyaliz veya sürekli venöz hemofiltrasyon kullanımı ile sıvı yüklenmesi düzeltilebilir. Portal hipertansiyon ve asitte uygulanan portosistemik şantın VOH seyrindeki yeri bilinmemektedir (3-6,13).

Tablo 5. VOH önlemede yaran gösterilen ve gösterilmeyen yaklaşımlar (3-6,13,21)

Yaran gösterilenler	Yaran gösterilmeyenler
Düşük dozda antraksiyone heparin	Prostaglandin E1
Düşük moleküler ağırlıklı heparin	Pentoksifilin
Ursodienesikolik asit	İntravenöz immunglobulin
Steroidler	ATIII
Glutamin	

Önleme

VOH da etkin tedavi olmadığı için hastalığı önlemeye yönelik girişimler geliştirilmiştir. Düşük doz heparinin ciddi hastalık sıklığına etkisi olmasına rağmen, toplam VOH oluşum sıklığını azalttığını gösteren veriler bulunmaktadır.

Standart heparin yerine düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) ile kanama riski azaltılabilir (21,22). Profilaktik ursodeoksikolik asit kullanımının yararlı olduğu bildirilirken, heparin ile kombinasyonunun ek bir yararı gösterilememiştir. Profilaktik parenteral glutamin kullanımının VOH sıklığını azaltabilmektedir. PGE1 vasodilatör etkisi nedeniyle VOH önlenmesinde kullanılmış. Bazı çalışmalarda PGE1 tek veya heparin ile kombinasyonunun yararı bildirmiş, ancak yüksek doz PGE1 ile yapılan FazI/II çalışmalarda VOH önlenmesinde yararı gösterilememiştir. Pentoxifylline kullanımı, intravenöz immunglobulin ile ilgili çalışmalarda yararlı etki gösterilememiştir.

Sonuç: Karaciğer VOH transplantasyon ile ilişkili morbidite ve ölüme yol açması nedeniyle hem hasta hem de hekim için zor bir durumdur. VOH hastasını tanıma yüksek bir klinik dikkat gerektirir. Defibrotide ve N-asetil sistein tedavide ümit vaat ediyor görünmektedir. Destek tedavisi VOH gelişen hastalar için standart bir yaklaşımdır. Diğer tedaviler öncelikle klinik çalışmalar ile uygulanabilir.

KAYNAKLAR

1. Bearman SI. The Syndrome of Hepatic Venoz-occlusive Disease After Marrow Transplantation. *Blood* 1995; 85: 3005-3020.
2. Sato Y, Asada Y, Hara S, Marutsuka K, Tamura K, Hayashi T & Sumiyoshi A. Hepatic Stellate Cells (Ito Cells) in Venoz-occlusive Disease Of The Liver After Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Histopathology* 1999; 34: 66-70.
3. Richardson P and Guinan E. The Pathology, Diagnosis, and Treatment of Hepatic Venoz-occlusive Disease: Current Status and Novel Approaches *British Journal of Haematology*, 1999; 107: 485-493.
4. Carreras E. Venoz-occlusive Disease of the Liver after Hemopoietic Cell Transplantation. *European Journal Haematology* 2000; 64: 281-291
5. Wadleigh M, Ho V, Momtaz P and Richardson P. Hepatic Venoz-occlusive Disease: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Current Opinion in Hematology* 2003, 10: 451-462.
6. Kumar S, DeLeve LD, Kamath PS and Tefferi A. Hepatic Venoz-occlusive Disease (Sinusoidal Obstruction Syndrome) After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:589-598.
7. Wadleigh M, Richardson PG, Zahrieh D, Lee SJ, Cutler C, Ho V, Alyea VE, Antin JH, Stone RM, Soiffer RJ, and DeAngelo DJ. Prior Gemtuzumab Ozogamicin Exposure Significantly Increases the Risk of Venoz-occlusive Disease in Patients Who Undergo Myeloablative Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Blood* 2003;102:1578-1582.
8. Barker CC, Butzner JD, Anderson RA, Brant R and Sauve RS. Incidence, Survival and Risk Factors for the Development of Venoz-occlusive Disease in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Bone Marrow Transplantation* 2003 32: 79-87
9. E.Soydan, M.Arat, D.Yazman, P.Topçuoğlu, Özcan M, H.Akan. Allojenik hematopoietik hücre naklinde ortaya çıkan tromboembolik komplikasyonlar. *Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji*. 2.Ulusal Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Kongresi, 7-8 Kasım 2001, İstanbul, sayfa 101-108.
10. Lee JH, Lee KH, Kim S, Lee JS, Kim WK, Park CJ, Chi HS and Kim SH. Relevance of Proteins C and S, Antithrombin III, Von Willebrand Factor, and Factor VIII for the Development of Hepatic Venoz-occlusive Disease in Patients Undergoing Allogeneic Bone Marrow Transplantation: A Prospective Study. *Bone Marrow Transplantation* 1998 22: 883-888.
11. Park Y-D, Yasui M, Yoshimoto T, Chayama K, Shimono T, Okamura T, Inoue M, Yumura-Yagi K and Kawa-Ha K. Changes in Hemostatic Parameters in Hepatic Venoz-occlusive Disease Following Bone Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1997 19: 915-920.
12. Toh HC, McAfee SL, Sackstein R, Cox BF, Colby C and Spitzer TR. Late Onset Venoz-occlusive Disease Following High-Dose Chemotherapy and Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1999 24: 891-895.
13. Yoshimoto K, Ono N, Okamura T, Sata M. Recent Progress in the Diagnosis and Therapy for Venoz-occlusive Disease of the Liver. *Leukemia&Lymphoma* 2003, 44: 229-234.
14. Bearman SI. Avoiding Hepatic Venoz-occlusive Disease: What Do We Know and Where Are We Going? *Bone Marrow Transplantation* 2001 27:1113-1120.
15. Litzow MR, Repoussis PD, Schroeder G, Schembri-Wismayer D, Batts KP, Anderson PM, Arndt CAS, Chen MG, Gastineau DA, Gertz MA, Inwards DJ, Lacy MQ, Tefferi A, Noel P, Solberg LA, Letendre L and Hoagland HC. Venoz-occlusive Disease of the Liver after Blood and Marrow Transplantation: Analysis of Pre- and Post-transplant Risk Factors Associated with Severity and Results of Therapy with Tissue Plasminogen Activator. *Leukemia&Lymphoma* 2002, 43: 2099-2107.
16. Chopra R, Eaton JD, Grassi A, Potter M, Shaw B, Salat C, Neumeister P, Finazzi G, Iacobelli M, Bowyer K, Prentice HG and Barbui T. Defibrotide for the Treatment of Hepatic Venoz-occlusive Disease: Results of the European Compassionate-use Study. *British Journal of Haematology*, 2000, 111: 1122-1129.

17. Jonas CR, Puckett AB, Jones DP, et al.: Plasma antioxidant status after highdose chemotherapy: a randomized trial of parenteral nutrition in bone marrow transplantation patients. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:181-189.
18. Goringe AP, Brown S, Callaghan UO, Rees J, Jebb S, Elia M and Ponyton CH. Glutamine and vitamin E in the treatment of hepatic veno-occlusive disease following high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplantation* 1998; 21: 829-832.
19. Ringden, M Remberger, S Lehmann, P Hentschke, J Mattsson, S Klaesson and J Aschan. N-acetylcysteine for hepatic veno-occlusive disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2000; 25: 993-996.
20. Azoulay D, Castaing D, Lemoine A, Hargreaves GM and Bismuth H. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) for Severe Venö-occlusive Disease of the Liver Following Bone Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2000; 25: 987-992.
21. Forrest DL, Thompson K, Dorcas VG, Couban SH and Pierce R. Low Molecular Weight Heparin for the Prevention of Hepatic Venö-Occlusive Disease (VOD) After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Prospective Phase II Study. *Bone Marrow Transplantation* 2003; 31:1143-1149.
22. Simon M, Hahn T, Ford LA, Anderson B, Swinnich D, Baer MR, Bambach B, Bernstein SH, Bernstein ZP, Czuczman MS, Slack JL, Wetzler M, Herzig G, Schriber J and McCarthy PL Jr. Retrospective Multivariate Analysis of Hepatic Venö-Occlusive Disease
23. after Blood or Marrow Transplantation: Possible Beneficial Use of Low Molecular Weight Heparin. *Bone Marrow Transplantation* 2001; 27:627-633.