

# Kalp Transplantasyonunda Akut Rejeksiyon: Endomiyokardik Biyopsi ve Ekokardiyografinin Yeri

ACUTE REJECTION IN HEART TRANSPLANTATION:  
THE PLACE OF ENDOMYOCARDIAL BIOPSY AND ECHOCARDIOGRAPHY

Vildan KARPUZ\*, Hakan KARPUZ\*\*

\* MD.Département de Pathologie Clinique, Centre Médical Universitaire, Cenevre,

\*\* MD.Division de Cardiologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lozan, İSVİÇRE

## ÖZET

Kalp transplantasyonundan sonra görülen akut rejeksiyonun teşhisi hâlen önemli bir problemdir. Gerek klinik belirtilerin, gerekse elektrokardiyografinin teşhis değerinin zayıf olması düzenli bir şekilde endomiyokardik biyopsi yapılmasını gerektirmektedir. Bu yöntemin çok önemli bir teşhis değeri olmasına rağmen, henüz üniversal olarak kabul edilmiş bir histolojik sınıflamasının olmayışı en büyük eksikliğidir. Değişik klinik tablolar halinde görülebilen akut rejeksiyonun teşhisinde ekokardiyografi de önemli bir yere sahip olup, özellikle endomiyokardiyal biyopsi ile beraber kullanıldığı zaman güvenilir bir yöntem olduğunu ispatlamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Kalp transplantasyonu,  
Endomiyokardiyal biyopsi, Ekokardiyografi

T Klin Kardiyoloji 1995, 8:167-172

Kalp transplantasyonunda gerek cerrahi tekniklerin gelişmesi gerekse siklosporin'in kullanılmaya başlanması ile rejeksiyona karşı büyük başarılar sağlanmıştır. Tüm bu gelişmelere rağmen transplantasyonlu hastalarda, özellikle ilk altı ay içerisindeki en önemli ölüm nedeninin yine rejeksiyon olduğu bilinmektedir (1). Bu komplikasyon, altında yatan mekanizmaya (humoral veya hücrel) veya ortaya çıktığı zamana göre (akut veya kronik) sınıflanabilir. Akut rejeksiyonun pek çok belirti ve bulgusu olmasına rağmen, tüm bunlar genellikle geç devrede ortaya çıkmaktadırlar. Bu nedenle rejeksiyonu erken devrede teşhis edebilmek için birçok yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden biri ve hatta en önemlisi endomiyokardik biyopsidir (2,3). Endomiyokardik biyopsi dışında akut rejeksiyonu belirleyebilmek için özellikle non-invazif olan başka yöntemler de mevcuttur.

**Geliş Tarihi:** 26.6.1995

Yazışma Adresi: Vildan KARPUZ  
13, rue de la Ferme 1205  
Cenevre-İSVİÇRE

T Klin J Cardiol 1995, 8

## SUMMARY

The diagnosis of acute rejection in heart is still an important problem. The poor diagnostic value of clinical signs and the electrocardiography means that regular endomyocardial biopsies must be performed. Despite their diagnostic value, endomyocardial must be performed. Despite their diagnostic value, endomyocardial biopsies suffer currently from the lack of a universally accepted histological classification. Echocardiography has proven reliable for the diagnosis of acute rejection with various clinical presentation when used in conjunction with endomyocardial biopsies.

**Key Words:** Heart transplantation, Endomyocardial biopsie,  
Echocardiography

T Klin J Cardiol 1995, 8:167-172

Bunların içerisinde en sık kullanılanı ekokardiyografidir. Özellikle Doppler tekniklerinin ortaya çıkması ile ekokardiyografi bu alanda daha da önem kazanmıştır (4,5).

Bu yazımızda, kalp transplantasyonu gerçekleştirilen hastalarda akut hücrel rejeksiyonu teşhis etmek için yukarıda bahsedilen iki yöntem sırası ile ele alınarak incelenecektir.

## Endomiyokardik Biyopsi

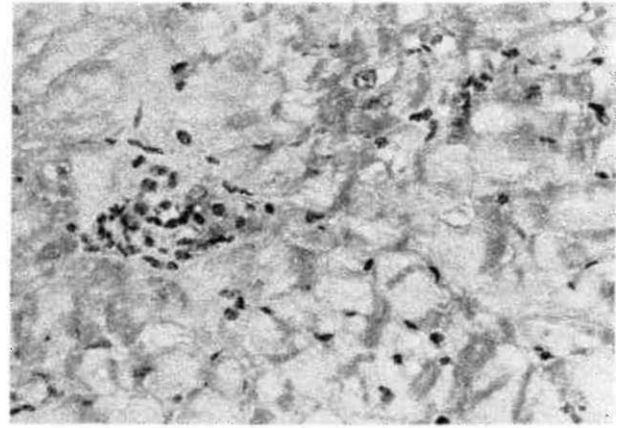
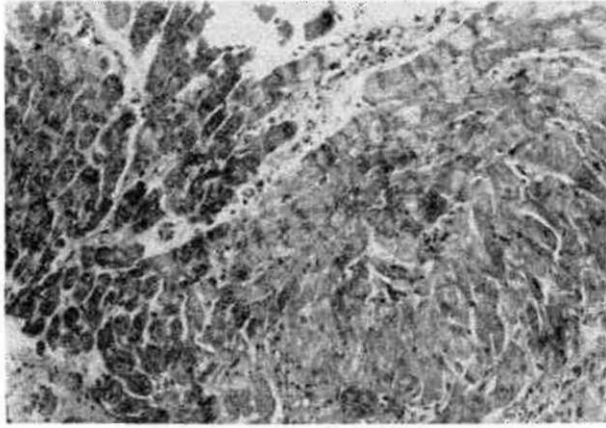
İnvazif bir yöntem olan endomiyokardiyal biyopsi, rejeksiyonun klinik olarak yerleşmesinden ve de reversibl olmayan bir miyokard disfonksiyonun oluşmasından önce ortaya çıkan morfolojik değişiklikler hakkında en erken ve en emin bilgiyi verir (6,7). Ayrıca transplantasyonlu hastanın rejeksiyon tedavisine verdiği cevabın değerlendirilmesinde kullanılan en önemli yöntemlerden biridir (8,9).

### Teknik

Akut rejeksiyon genellikle fokal bir olgudur. Bu nedenle standart bir biyopsi değerlendirmesi 4 ila 6 miyo-

Fabio 1. Standardize edilmiş kardiyak biyopsi derecelendirmesi

Derece	Yeni "nomenklatur"	Eski "nomenklatur"	Texas
0	Rejeksiyon yok	Rejeksiyon yok	Rejeksiyon yok
1	A Fokal perivasküler veya interstisyel infiltrasyon. Nekroz yok	Hafif rejeksiyon	1-3
	B Yaygın fakat seyrek infiltrasyon		
2	Nekroz yok		
	Ünifokal aktif infiltrasyon ve/veya lokal miyosit harabiyeti	"Fokal" orta derecede rejeksiyon	4
3	A Mültifokal aktif infiltrasyon ve/veya miyosit harabiyeti	"Düşük derecede" orta ağırlıklı rejeksiyon	5-6
	B Yaygın infiltrasyon	"Sınır (borderline)/şiddetü" rejeksiyon	7-8
4	Nekroz var		
	Yaygın, aktif, polimorf infiltrasyon» hemoraji+vaskülit±ödeme	"Şiddetli akut" rejeksiyon	9-10
	Nekroz var		



Şekil 1. Miyosit harabiyeti göstermeyen, yaygın fakat seyrek interstisyel ve perivasküler infiltrasyon

a) HEX10

b) HEX40

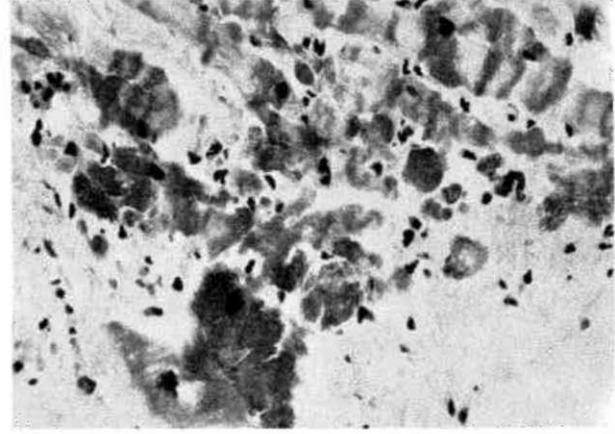
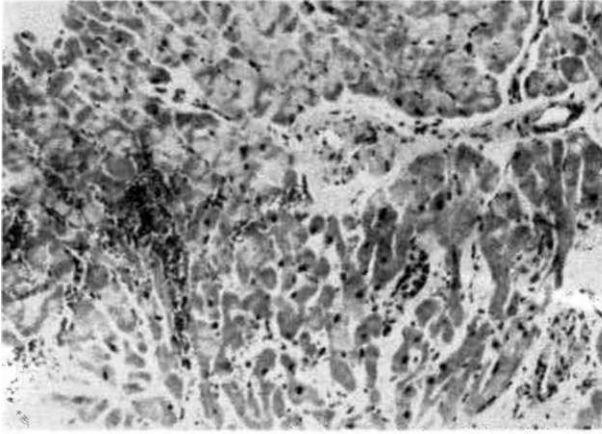
kard parçası incelenerek yapılır. En az 4 parçanın alınması özellikle yalancı negatiflik olasılığını azaltmaya yardımcı olmaktadır. Alınan miyokard parçalarının en az %50'lik kısmı değerlendirilmeye tâbi tutulabilecek kalitede olmalı, eski biyopsi ya da sikatris bölgesinden alınmamalıdır. Ayrıca biyopsi materyeü parçalanmamış olmalıdır. Bu doku parçaları %10'luk formaldehitin içerisinde tesbit edilir ve daha sonra seri bir şekilde 4 mikron kalınlığında kesilerek Hematoksilin-Eozin (HE), van Gieson elastin ve konjonktif dokunun daha iyi ortaya çıktığı Masson'un trikrom boyası ile boyanır. Bu arada biyopsi sırasında, tecrübeli ellerde son derece seyrek görülmesine rağmen birtakım komplikasyonların (hematom, fistül, ritm bozuklukları gibi) ortaya çıkabileceğini unutmamak gerekir. Ayrıca, biyopsiden 1-2 saat sonra, biyopsi sırasında pnömotoraks olmadığını kesinleştirmek için mutlaka göğüs radyografisi çekilmelidir.

Endomiyokardiyai biyopsi, kalp transplantasyonundan sonraki ilk 2 ay içerisinde her hafta,

3. ve 4. aylarda iki haftada bir, 5. ve 6. aylarda üç hafta bir, 7. ve 12. aylar arası ise her ay yapılır. Ayrıca klinik veya ekokardiyografik açıdan rejeksiyon şüphesi yok ise hemen biyopsi uygulanmalıdır. Şayet rejeksiyon tedavisi uygulanmış ise, yine 15 gün sonra biyopsi yapılarak tedavinin etkisi araştırılmalıdır.

#### Değerlendirme

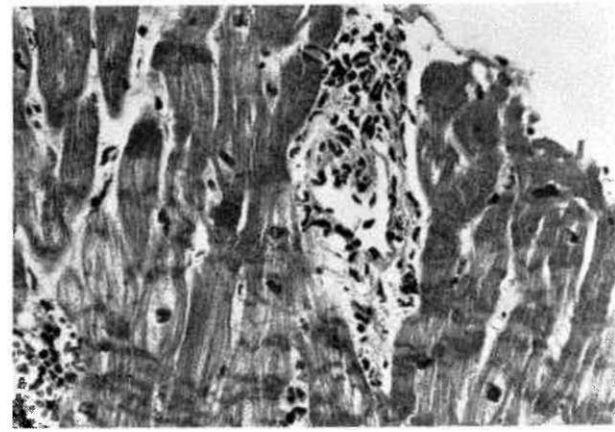
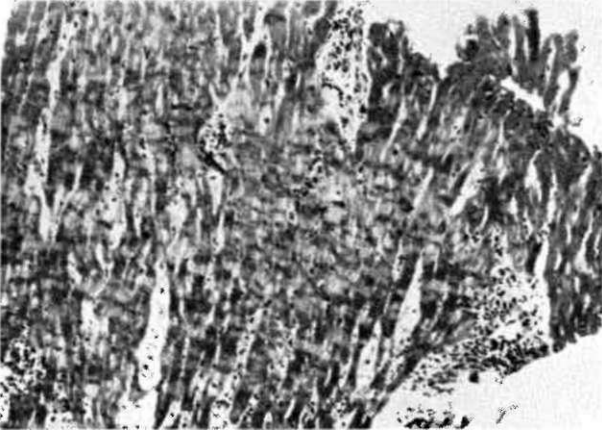
Endomiyokardik biyopsilerin değerlendirilmesinde genellikle dereceleme sistemleri kullanılmaktadır. Kullanılan bu dereceleme sistemleri günümüze dek çeşitli değişiklikler geçirmiştir. Bu konudaki ilk ve temel sistem Billingham (10) tarafından ortaya atılan Stanford dereceleme sistemidir. Bu sistem McAllister ve ark. (11) tarafından düzenlenerek "Teksas" adı altında uzun yıllar kullanılmıştır. Ayrıca Hannover veya Cleveland gibi yurtdışında bahsedilen sınıflamaya ek bölümler eklenmesini öneren sistemler de yayınlanmış, fakat önemli bir yenilik getirmemişlerdir (12,13).



Şekil 2. Fokal miyosit harabiyeti ile beraber aktif infiltrasyon odağı (derece "2")

a) HEX10

b) HEX40 (miyosit harabiyetinin yakın görünümü)



Şekil 3. Mültifokal aktif infiltrasyon ve miyosit harabiyeti (derece "3A")

a) HEX10

b) HEX40 (perivasküler infiltrasyonun yakın görünümü)

Kardiyak biyopsilerin değerlendirilmesinde kullanılan histolojik kriterlerin patoloğlar tarafından uniform bir sınıflamaya tâbi tutulması ve tedavinin buna göre standardize edilmesi önemle üzerinde durulması gereken bir noktadır. Bu amaçla 1990 yılında Stanford University Medical Center'da toplanan bir grup patoloğ basit ve kolay anlaşılabilir yeni bir sınıflama sistemi ortaya koymuşlardır (14). Yeni standardize edilmiş bu kardiyak biyopsi derecelendirilmesi Tablo 1'de sunulmuştur:

**Derece 0 (No Acute Rejection):** Biyopsi ile alınan dokuda akut rejeksiyon ya da miyosit harabiyeti yoktur.

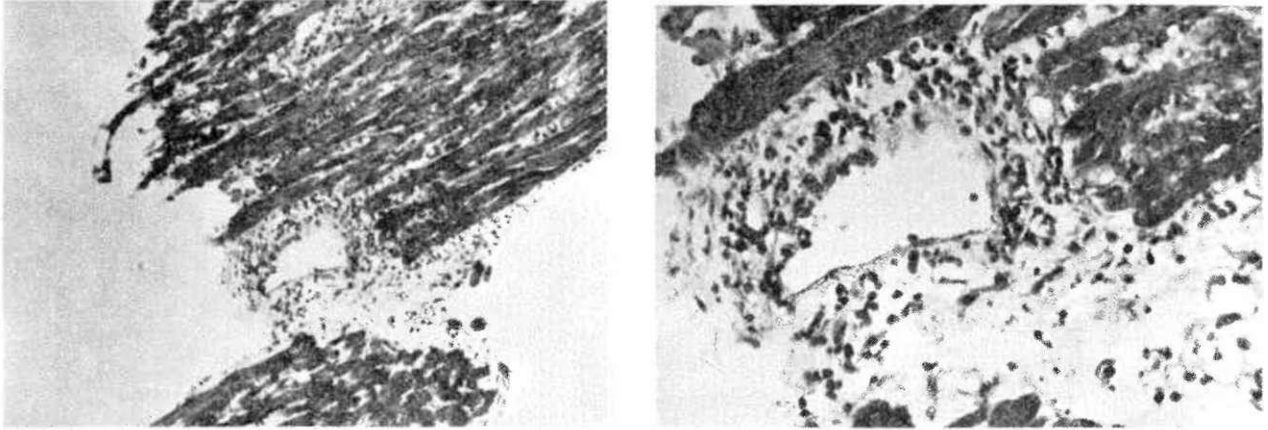
**Derece 1A (Focal, Mild Acute Rejection):** Büyük lenfositlerden oluşan fokal, perivasküler veya interstisyel bir infiltrasyon gözlenir, miyosit harabiyeti yoktur. Bir veya daha fazla biyopsi örneği tutulmuştur.

**Derece 1B (Diffuse, Mild Acute Rejection):** Büyük lenfositlerden oluşan yaygın perivasküler veya interstisyel (veya ikisi birlikte) bir infiltrasyon gözlenir; miyosit harabiyeti yoktur. Bir veya birden fazla biyopsi örneğinde lezyon vardır (Şekil 1).

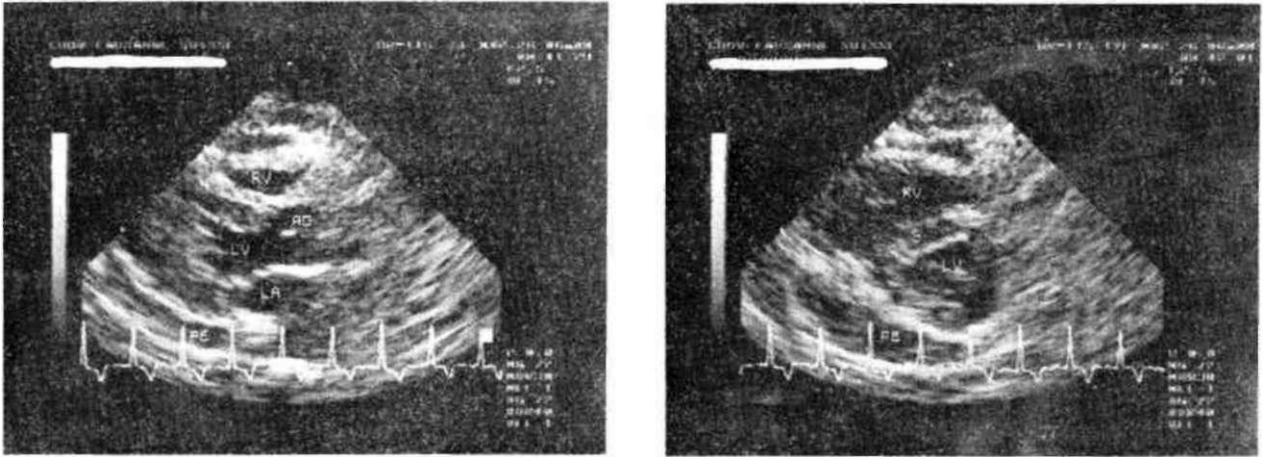
**Derece 2 (Focal, Moderate Acute Rejection):** Büyük ve aktif lenfositlerden oluşan ve beraberinde eozinofil bulunan veya bulunmayan, tek odakta toplanmış, sınırları belirgin bir infiltrasyon gözlenir; fokal miyosit harabiyeti vardır (Şekil 2).

**Derece 3A (Multifocal Moderate Rejection):** Büyük ve aktif lenfositlerden oluşan, beraberinde eozinofil bulunan veya bulunmayan mültifokal bir enflamatuvar infiltrasyon gözlenir. Bir veya daha fazla biyopsi parçası tutulmuştur (Şekil 3).

**Derece 3B (Diffuse, Borderline Severe Acute Rejection):** Biyopsi parçalarının büyük çoğunluğunda yay-



Şekil 4. Yaygın ve aktif polimorf infiltrasyon+ödem+vaskülit (derece "4")  
a) HEX10  
b) HEX40 (vaskülitin yakın görünümü)



Şekil 5. Akut rejeksiyonda perikard epanşmanının iki boyutlu ekokardiyoğrafi ile görüntülenmesi  
a) parasternal uzun aks görünümü (sistolde) (sağ ventrikülün hipertrofisi dikkat çekmektedir)  
b) parasternal kısa aks görünümü (diyastolde) (septumun, sağ ventriküldeki hacim ve basınç artışına bağlı yassılaşması söz konusudur)

gın bir infiltrasyon gözlenir; miyosit harabiyeti mevcuttur. Büyük lenfosit, eozinofil ve ek olarak nadir nötrofillerden oluşan aktif bir infiltrasyon söz konusudur. Bu devrede hemoraji yoktur.

Derece 4 (Severe Acute Rejection): Lenfositler, eozinofiller ve nötrofillerden oluşan ve yaygın bir enflamatuvar infiltrasyon mevcuttur; miyosit harabiyeti her zaman gözlenir. Genellikle ödem, hemoraji ve vaskülit bulunur. Bazı durumlarda, yüksek doz immunosüpresif tedavi gören hastaların bir kısmında ödem ve hemoraji, hücrel infiltrasyondan daha çok göze çarpar (Şekil 4).

Kardiyak biyopsilerin değerlendirilmesinde göz önünde tutulması gereken bazı önemli noktalar bulunmaktadır; akut bir rejeksiyonu klinik olduğu kadar morfolojik olarak da, özellikle viral veya fırsatçı bir parazit enfeksiyonundan ayırtılabilmek son derece

önemlidir. Diğer bir nokta biyopside interstisyel ve perimiyositer bir fibrozun mevcudiyetidir. Bu durum genel olarak siklosporinlerle yapılan immunosüpresör tedaviye sekonder olarak değerlendirilmektedir. Buna karşılık transplantasyon öncesi veya sonrasında verici kalbi üzerinde yapılan biyopsilerde ise miyokardın, kalbin alınması ve taşınması sırasında çeşitli lezyonlara maruz kaldığı görülmüştür (15,16); şayet verici kalbinin çok iyi şartlarda bir taşınması söz konusu olursa, transplantasyon sonrasında yapılan biyopsilerde perimiyositer fibrozun azaldığı gözlenmektedir.

Yukarıda bahsedilen noktalar ve ayrıca hastanın kiiniği dikkate alınır ise, endomiyokardiyal biyopside zaman zaman rastlanan yalancı pozitifliklerin büyük ölçüde azaltılması mümkün olabilmektedir.

## Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, endomiyokardik biyopsi ile beraber akut rejeksiyonun teşhisinde önemli ve güvenilir bir yöntem oluşturmaktadır. Invazif olmaması en büyük avantajıdır. Son senelerde özellikle Doppler ekokardiyografide gerçekleştirilen önemli ilerlemeler rejeksiyon teşhisine yeni boyutlar getirmiştir; böylece sol ventrikül ile ilgili morfolojik değişikliklerin yanında, fonksiyonel değişikliklerin de değerlendirilmesi daha kolaylıkla mümkün olmaktadır.

### Teknik

Bu metod uygulanırken M-mode, Doppler ve iki boyutlu ekokardiyografi teknikleri kullanılır. Uygulanması sırasında iyi bir elektrokardiyografik derivasyonun varlığı transplante edilen hastanın P dalgalarını belirlemek açısından önemlidir. Sol ve sağ ventrikülün boyutları parasternal ve apikal pozisyonlarda iki boyutlu ekokardiyografi yardımı ile (parasternal pozisyonda M-mode ile beraber) değerlendirilir. Transmltral akım hız ölçümleri, apikal dört boşluk konumunda pulsed Doppler kullanılarak kaydedilir.

Ekokardiyografik bir incelemede rutin olarak ölçülen ve hesaplanan belli başlı parametreler şunlardır:

- sol ventrikülün sistolik ve diyastolik çaplan, kısalma fraksiyonu, ejeksiyon fraksiyonu
- interventriküler septum ve sol ventrikül arka duvar kalınlığı, sol ventrikül kitlesi
- izovolemik relaksasyon zamanı (IVR)
- pik erken diyastolik mitral akım hızı (E)
- pik geç diyastolik mitral akım hızı (A)
- pik erken diyastolik mitral akım hızının yarılanma zamanı (T 1/2)

Ayrıca sağ ventrikülün doluşu ile ilgili parametrelerin (hepatik ven akımı, diyastolik triküspid akımı ve pülmoner regürjantasyonu) analizi de yapılmalıdır.

Kalp transplantasyonlu bir hastada ilk ekokardiyografik çalışma, operasyondan 3 hafta sonra biyopsinin negatif olduğu bir günde gerçekleştirilmelidir. Daha sonraki ekokardiyografilerde ölçülen özellikle sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonları ile ilgili parametreler, yapılan bu ilk çalışma ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir.

### Değerlendirme

Kalp transplantasyonlu hastalarda sol ventrikül kitle indeksindeki bir artma, siklosporin kullanılmaya başlamadan önce rejeksiyonu gösteren hassas bir parametre olarak kabul edilmekte idi. Siklosporin tedavisinde olan hastalarda ise, iki ekokardiyografik inceleme arasında saptanan bu parametredeki artışın duyarlılığı hafif derecedeki (mild) rejeksiyonlarda %27, orta derecedeki (moderate) rejeksiyonlarda ise %39 civarındadır (17). Bu parametrenin duyarlılığı, beraberinde sağ ventrikül genişlemesi, sol ventrikülün restriktif tipte doluş bozukluğu veya perikard epanşmanı varsa daha da artmaktadır.

Klinik çalışmalar (18,19) orta derecedeki bir rejeksiyon sırasında sol ventrikülden restriktif tipte doluş bozuklukları olduğunu göstermişlerdir: iki ekokardiyografik inceleme arasında en az %20 oranında anlamlı bir IVR azalması gözlenmektedir. Aynı şekilde T 1/2'de bir azalma, E hızında ise artmaya eğilim görülmektedir. Hannah ve ark. (20), restriktif tipte disfonksiyon gösteren bu bulguların duyarlılığını %82, özgüllüğünü ise %79 civarında bulmuşlardır. Doppler ekokardiyografide, orta derecede bir rejeksiyon gösteren hastaların %55'inde diyastolik transmitral akım erken devrede kesilmekte ve hemen ardından mezo-tele diyastolde tersine dönmüş bir akım spektrumu kaydedilmektedir; tersine dönmüş olan bu akım rejeksiyonun tedavisi ile tekrar düzeltilmektedir (21).

Sol ventrikülün sistolik performans indekslerinin değişmemesine rağmen, akut olarak gelişen diyastolik disfonksiyonu açıklayabilmek için birçok çalışma yapılmıştır. Bu araştırmalara göre diyastolik disfonksiyonun altında yatan fizyopatolojik mekanizmanın miyokardın intrinsek elastik özelliklerinin değişmesi (22) ve miyokard iskemisine bağlı olarak sol ventrikül kompliyansının azalması (23) olduğu düşünülmektedir.

Bu arada transmitral akım analizinin sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu değerlendirmede bazı sınırlamaları olduğunu da unutmamak gerekir. Örneğin sol ventrikülün yük durumu veya kalp atım hızı gibi faktörler atriyo-ventriküler basınç gradiyentini etkileyerek transmitral akım hızının profilini değiştirebilirler. Bundan dolayı akut rejeksiyonda transmitral akımın analizi yapılırken hastanın hemodinamik durumu (özellikle kalp debisi, hızı ve arteryel basıncı) göz önüne alınmalıdır.

Ayrıca, transplantasyondan sonraki ilk 3 hafta içinde görülebilecek bazı anomalileri mutlaka rejeksiyon olarak değerlendirmemek gerekiyor. Operasyonun hemen ardından miyokardın iskemisine ve katekolamin seviyesinin artışına bağlı olarak sol ventrikül septumunda veya diyastolik fonksiyonlarında restriktif tipte bazı anomaliler görülebilir (24,25). Bu nedenlerden dolayı, takip boyunca yapılacak tetkiklere referans olabilecek ilk ekokardiyografik incelemenin, transplantasyondan 3 hafta sonra gerçekleştirilmesi gerekir.

Akut rejeksiyonda görülebilecek diğer ekokardiyografik bulgular şunlardır:

- sol ventrikülün bölgesel duvar hareketi anomalisi: vasküler rejeksiyon adı verilen bu durum histolojik olarak koroner arterin enflamasyonu ve lümeninin trombotik tıkanması ile kendini gösterir (26). Nedeni tam olarak bilinmemesine rağmen HLA antijenlerine karşı oluşan antikörlerin etkin bir rol oynadığı düşünülmektedir (27).

— perikard epanşmanı (Resim 5): ani oluşan epanşman aksisi ispat edilene kadar rejeksiyon olarak değerlendirilmeli ve gerekli tedavinin başlaması için tan' kesinleştirilmeden, başka bir deyimle histolojik incelemeye başvurulmalıdır.

— sol ventrikülün global olarak kasılma fonksiyonunun azalması: ventrikülün disfonksiyonuna neden olabilecek diğer faktörler elimine edilmiş ise, bu durum şiddetli bir akut rejeksiyonun belirtisi olarak kabul edilir. Sol ventrikülün duvarlarının incilmesi ile beraber boşluğunun genişlemesi veya hipertrofisi ile beraber boşluğunun daralması şeklinde görülebilir. Bu son durum ventrikül içi gradient artışına neden olabilir (28).

Görüldüğü gibi kalp transplantasyonunda sonucun iyi olması operasyonun başarısı kadar hastaların yakın takibine de bağlıdır. Gelişebilecek akut bir rejeksiyonun erken teşhisi ve dolayısı ile tedavisi ileri derecede önem taşımaktadır. Bu konuda klinik yaklaşımın dışında özellikle endomiyokardiyal biyopsinin ve ekokardiyoğrafının katkıları büyük olup. bu iki teknik birbirlerini tamamlamaktadırlar.

### KAYNAKLAR

- Cox JN, Jacot-des-Combes E. Place de la biopsie endomyocardique dans la transplantation cardiaque. *Med et Hyg* 1989; 47:394-8.
- Kemnitz J, Choritz H, Cohnert T et al. Predictive implications of biopsic diagnosis in cardiac allografts. *J Heart Transplant* 1989; 8:315-29.
- Milner LW, Labovitz AJ, McBride LA et al. Echocardiography-guided endomyocardial biopsy: A 5-year experience. *Circulation* 1988; 78(suppl III):III-99-III-102.
- Desruennes M, Corcos T, Cohnert TR et al. Predictive implications of biopsic diagnosis of acute cardiac allograft rejection. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:63-70.
- Valantine H, Fowler M, Hatle L et al. Doppler echocardiographic indices of diastolic function as markers of acute cardiac rejection. *Transplant Proc* 1987; 19:2556-9.
- Chomete G, Auriol M, Delcourt A et al. Human cardiac transplants. Diagnosis of rejection by endomyocardial biopsy causes of death (about 30 autopsies). *Virchows Arch A* 1985; 407:295-307.
- Gokel JM, Reichard B, Struck E. Human cardiac transplantation: evaluation of morphological changes in serial endomyocardial biopsy. *Pathol Res Pract* 1985; 178:354-64.
- Myles JL, Ratiiff NB, Mc Mahon J et al. Reversibility of myocyte injury in moderate and severe acute rejection in cyclosporin treated cardiac transplant patients. *Arch Path Lab Med* 1987; 111:947-52.
- Pomerance A and Stovin P. Heart transplant pathology: the British experience. *J Clin Path* 1985; 38:146-59.
- Billingham M. Diagnosis of cardiac rejection by endomyocardial biopsy. *Heart Transplant* 1981; 1:25-30.
- McAllister HA, Schnee MJM, Radovancevic B et al. A system for grading cardiac allograft rejection. *Texas Heart Institute J* 1986; 1:1-3.
- Kemnitz J, Cohnert T, Schäfers HJ et al. A classification of cardiac allograft rejection. A modification of the classification by Billingham. *Am J Surg Pathol* 1987; 11:503-515.
- Ratliff NB, Myles JL, McMahon JT et al. Myocyte injury in acute cardiac transplant rejection and in lymphocytic myocarditis is similar and reversible. *Transplant Proc* 1987; 19:2568-72.
- Billingham ME, Cary NR, Hammond ME et al (The International Society for Heart Transplantation). A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart rejection study group. *J Heart Transplant* 1990; 9:587-93.
- Graham AR, Paplanus SH. Fluorescence of damaged myocardium in endomyocardial biopsy specimens for the evaluation of cardiac transplantation. *Hum Pathol* 1985; 16:1110-4.
- Darracott-Cankovic S, Wheeldon D, Cory-Pearce R et al. Biopsy assessment of fifty hearts during transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93:95-102.
- Ishida Y, Meisner JS, Tsujioka K et al. Left ventricular filling dynamics: influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure. *Circulation* 1986; 74:187-96.
- Valantine HA, Fowler MB, Hunt SA et al. Changes in echocardiography indexes of left ventricular function as potential markers of acute cardiac rejection. *Circulation* 1987; 76(suppl V):V86-V92.
- Ciliberto GR, Cataldo G, Cipriani M et al. Echocardiographic assessment of cardiac allograft rejection. *Eur Heart J* 1989; 10:400-8.
- Valentine HA, Yeoh TK, Gibbons R et al. Sensitivity and specificity of diastolic indexes for rejection surveillance: temporal correlation with endomyocardial biopsy. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10:757-65.
- Desruennes M, Corcos T, Lechat P et al. Evaluation par échocardiographie-Doppler de la fonction diastolique ventriculaire gauche dans le rejet aiguë du greffon après transplantation cardiaque. *Arch Mal Coeur* 1988; 2:193-8.
- Yun KL, Niczyporuk MA, Daughters GT et al. Alterations in left ventricular diastolic twist mechanics during acute human cardiac allograft rejection. *Circulation* 1991; 83:962-73.
- Masuyama T, Valantine HA, Gibbons R et al. Serial measurement of integrated ultrasonic backscatter in human cardiac allograft for the recognition of acute rejection. *Circulation* 1990; 81:829-39.
- Bhatia SJ, Kirshenbaum JM, Shemin RJ et al. Time course resolution of pulmonary hypertension and right ventricular remodeling after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation* 1987; 76:819-26.
- St Goar FG, Gibbons R, Schnitter I et al. Left ventricular diastolic function. Doppler echocardiographic changes soon after cardiac transplantation. *Circulation* 1990; 82:872-8.
- Ballaster M, Obrador D, Carrio I et al. Reversal of rejection-induced coronary vasculitis detected early after heart transplantation. *J Heart Transplant* 1989; 8:413-7.
- Hammond EH, Yowell RL, Price GD et al. Vascular rejection and its relationship to allograft coronary disease. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11:S111-9.
- Sasson Z, Hatle LK, Appleton CP et al. Intraventricular flow during isovolumic relaxation: description and characterization by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:539-46.