

Kalp Transplantasyonu Uygulanan Hastalarda Erken Ateroskleroz: Bir İnvasküler Ultrasonografik Çalışma

Doç. Dr. Mehdi ZOGHI, Doç. Dr. Sanem NALBANTGİL, *Doç. Dr. Tahir YAĞDI,
**Uz. Dr. Deniz NART, Y. Doç. Dr. Oğuz YAVUZGİL, Prof. Dr. Azem AKILLI,
Prof. Dr. Mustafa AKIN, *Prof. Dr. Mustafa ÖZBARAN

Ege Üniversitesi, Kardiyoloji, *Göğüs Kalp Damar Cerrahisi, ** Patoloji Anabilim Dalları, Bornova, İzmir

Özet

Kalp naklini takiben gelişen koroner arter hastalığının (TxKAH) araştırılmasında pek çok invazif ve invazif olmayan teknik mevcuttur. Bu çalışmada kalp nakli alıcılarında, intravasküler ultrasonografi (İVUS) yönteminin koroner anjiyografi yöntemi ile karşılaştırıldığında vaskülopati yaygınlığını araştırmak ve İVUS ölçümleri aracılığıyla hücresel doku reddi sıklığı ile intimal koroner kalınlaşma arasındaki ilişkiyi tanımlamak amaçlandı. Bu çalışma Türkiye'de gerçekleştirilen ilk deneyimdir.

TxKAH yaygınlığını İVUS ile incelemek için 18 kalp nakli alıcısı 22 ± 12 ay takip sonunda çalışmaya alındı. Tüm hastalarda dobutamin stres ekokardiyografi (DES) ve koroner anjiyografi uygulandı. Koroner anjiyografik olarak %50 üzerindeki darlık ve İVUS ile saptanılan >0.5 mm intimal kalınlaşma TxKAH olarak tanımlandı. Biyopsi skoru, her histolojik derecelendirmenin rakamsal olarak ortalama değerinin toplam biyopsi sayısına bölünmesiyle elde edildi. Hastalar ayrıca İVUS verilerine göre iki grupta incelendi. Grup I TxKAH saptanılan 8 hastadan ve grup II TxKAH'ı olmayan 10 hastadan oluşmakta idi.

Koroner anjiyografik olarak TxKAH %5.5 hastada gözlemlenirken bu oran İVUS ile %44 oranında idi. Tüm hastalarda DES normal idi. Ultrasonografik olarak koroner damarın duvar değişimi vericilerin yaşı ile korelasyon gösterirken ($r=0.42$, $p=0.02$), perioperatif iskemi ve koroner arter hastalığının diğer risk faktörleri ile ilişkisi yoktu ($p>0.05$). İntimal kalınlaşma sol anterior desending arter (LAD) segmentlerinde diğer arterlere göre daha fazla izlendi ($p<0.001$). Biyopsi skor değeri (ortalama doku reddinin derecesi) ortalama intimal kalınlık ile bir korelasyon göstermekte idi ($r=0.82$, $p=0.01$).

Sonuç olarak; 1) TxKAH'ın ortaya çıkmasında hücresel doku reddinin oranı önemli bir faktördür. 2) TxKAH'nin tesbitinde İVUS, koroner anjiyografiye göre daha duyarlı bir metottur. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 288-294)

Anahtar kelimeler: İnvasküler ultrasonografi, kalp nakli, koroner arter hastalığı

Summary

Early Atherosclerosis Following Heart Transplantation: An Intravascular Ultrasonography Study

There are several invasive and noninvasive techniques investigating the development of coronary artery disease following heart transplantation (TxCAD). This study attempts to investigate the extent of vasculopathy in heart transplant recipients by using intravascular ultrasonography (IVUS) compared to coronary angiography and to define the relationship between the rate of cellular rejection and intimal coronary thickness which is measured by IVUS. Our study is the first experience in Turkey.

To investigate the extent of TxCAD, 18 heart transplant recipients were studied for 22 ± 12 months after transplantation with intravascular ultrasound (IVUS). Dobutamine stress echocardiography (DES) and coronary angiography were performed in all patients. Coronary angiographically narrowing of more than 50% and intimal wall thickness >0.5 mm detected by IVUS were defined as TxCAD. Biopsy score was considered as the average

numerical value assigned to each grade of rejection divided by the total number of biopsies. According to the IVUS findings the patients were evaluated in two groups. There were 8 patients with TxCAD in group I, and group II consisted of 10 patients without TxCAD.

The TxCAD was shown in 5.5% patients angiographically whereas this rate was 44% by IVUS. The results of DES were normal in all patients. The extent of coronary vessel wall alterations on ultrasound correlated with donor age ($r=0.42$, $p=0.02$), but not with perioperative ischemia time and other coronary artery risk factors ($p>0.05$). The intimal thickening was more pronounced in segments of the LAD than the other arteries ($p<0.001$). The value of biopsy score (the mean grade of rejection) demonstrated a correlation with the mean intimal thickening ($r = 0.82$, $p = 0.01$).

Conclusion: 1) The rate of cellular rejection is an important factor for developing TxCAD. 2) IVUS is a more sensitive method for detection of TxCAD than coronary angiography. (*Türk Kardiyol Dern Arş* 2004; 32: 288-294)

Key words: Coronary artery disease, heart transplantation, intravascular ultrasonography

Kalp transplantasyonu (Tx) 1980'li yılların başından itibaren yaygın olarak son dönem kalp yetersizliği tedavisinde uygulanmaktadır (1). Kalp transplantasyonu sonrası gelişen erken ateroskleroz uzun dönem hayatta kalma oranını kısıtlayan en önemli sebeplerden biri olmaktadır (2-4). Erken aterosklerozun 5 yıllık görülme sıklığı %20 ile %50 oranlarında bildirilmektedir (1,2,5). Ancak bu hastalarda hızlı bir seyir gösteren koroner arter aterosklerozunun erken tanısı klasik ateroskleroza göre daha zordur. Koroner anjiyografi yöntemi, klasik olgulardaki altın standart olmasına karşın Tx sonrası aterosklerozun erken tanısında yetersiz kalmaktadır. İnvasküler ultrasonografi (İVUS) yöntemi ile tüm damar duvarı katmanları, ateromatöz plağın alanı, yayılımı ve içeriğinin değerlendirilebilmesi bu uygulamayı anjiyografiye göre üstün kılmaktadır (6,7).

Biz bu çalışmada kalp transplantasyonu uygulanan hastalarda koroner arter hastalığının (TxKAH) yaygınlığı, lokalizasyonu ve lezyon özelliklerini İVUS aracılığı ile araştırmayı planladık.

MATERYEL ve METOD

Hastalar: 1998-2003 yılları arasında merkezimizde kalp transplantasyonu uygulanan 18 hasta (4 kadın, 14 erkek) çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalamaları 45 ± 10 yıl ve ortalama takip süreleri 22 ± 12 ay

idi. Tüm hastalar kan düzeylerine göre "cyclosporine" (150-300 mg/gün) veya "tacrolimus" (10-15 µg/l) yanısıra "azathioprine" (1-2 mg/kg/gün), kortikosteroid (1 mg/kg/gün) ve "pravastatin" (20 mg/gün) tedavileri almakta idi (1,8-10). Hastaların %44'ü antihipertansif ilaç almaktaydı (Tablo 1).

Tüm olgularda stres ekokardiyografi ve endomiyo-kardiyal biyopsi uygulamasını takiben koroner arterler, koroner anjiyografi ve İVUS görüntüleme metodu ile değerlendirildi.

Koroner arter hastalığının varlığı, lokalizasyonu ve yaygınlığı kayıt edildi. Hastalar ayrıca İVUS'da saptanan TxKAH varlığına göre iki grupta incelendi. Grup I'de TxKAH olan 8 hasta ve grup II'de ise TxKAH olmayan 10 hasta (%80'ni erkek, yaş ortalamaları: 45 ± 8 yıl) vardı. Bu gruplar İVUS verileri yanısıra koroner arter hastalığı risk faktörleri, demografik özellikleri, cerrahi girişim sırasındaki iskemi süresi, Tx öncesi ortalama pulmoner arter basıncı, geçirilmiş sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu varlığı, takip sürecindeki lipid profil değerleri ve doku reddi sıklığı açısından karşılaştırıldı.

Endomiyo-kardiyal biyopsi: Endomiyo-kardiyal biyopsi (EMB) işlemi sağ ventrikülden ve her uygulamada 3 ile 5 parça alınacak şekilde femoral veya transjuguler yaklaşım yolu ile uygulandı (11). Tx sonrası EMB işlemi 1. ayda haftada bir, sonraki 3 aya kadar iki haftada bir, 6. aya kadar ayda bir ve 6. aydan sonra 3 aylık periyotlarla yapıldı. EMB bulguları "International Society of Heart and Lung Transplantation" kriterlerine göre değerlendirildi (12). Histolojik olarak doku reddi "grade 3A" ve üzerindeki dereceler olarak kabul edildi. Biyopsi skoru her histolojik derecelendirmenin rakamsal olarak ortalama değeri toplam biyopsi sayısına bölünerek elde edildi.

Bu değerin İVUS'daki ölçülen intimal kalınlaşma ile korelasyonu araştırıldı (13).

Stres ekokardiyografi: Ekokardiyografik ölçümler Hewlett-Packard 2500 cihazı aracılığı ile ve girişimsel tanı yöntemlerinden bir gün önce yapıldı. Rutin iki boyutlu ve M-mode ölçümlerini takiben stres ekokardiyografi değerlendirme için dobutamin infüzyonu uygulandı. Sol ventrikül (SV) diyastol ve sistol sonu çapları parasternal uzun eksen pozisyonunda ölçüldü. SV ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) 2 veya 4 boşluk görüntülerinde modifiye "Simpson" metodu ile değerlendirildi (14). Bölgesel duvar hareketlerini değerlendirmek için Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin 16 segment modeli kullanıldı (15,16).

Bazal istirahat ekokardiyografi ölçümlerini takiben dobutamin infüzyonu 3 dakikalık doz artışları ile 5 µg/kg/dk'dan başlayıp maksimum kalp hedef hızına ulaşılana kadar sırayla 10, 20, 30 ve 40 µg/kg/dk'ya kadar yükseltildi. Hedef kalp hızına ulaşamayan hastalara 0.5-1 mg atropin intravenöz olarak eklendi. Test sırasında semptomatik veya asemptomatik yan etki, hipertansiyon (sistolik kan basıncı >220 mmHg, diastolik >120 mmHg), hipotansiyon (>30 mmHg kan basıncı düşmesi), ciddi supraventriküler veya ventriküler aritmi varlığında test sonlandırıldı. Ekokardiyografi ölçümleri deneyimli iki kardiyolog tarafından değerlendirildi.

Koroner anjiyografi: Tüm hastaların koroner anjiyografi işlemi "Philips İntegris" 5000 cihazı ve Judkins tekniği ile uygulandı. Selektif sol koroner anjiyografi standart 6 pozisyonda ve sağ koroner görüntülenmesi ise 2 pozisyonda yapıldı. Anjiyografik olarak koroner arter hastalığı, epikardiyal ana koroner arterlerde veya önemli dallarında %50 üzerindeki darlık olarak kabul edildi.

İntravasküler USG: İntravasküler ultrasonografi (İVUS) işlemi koroner anjiyografiyi takiben aynı günde uygulandı. Koroner artere kılavuz 8F kateter yerleştirildikten sonra 0.0014" kılavuz tel arterin distaline kadar ilerletildi. 0.1-0.2 mg intra-koroner nitrogliserin verilmesinden sonra, İVUS kateteri (40-MHz, monorail Boston Scientific, Atlantis) hedef damarda kılavuz telin üzerinde ulaşılabilen en uç noktaya kadar ilerletildi. Her üç ana koroner arterin proksimal, orta ve distal segmentleri ve total 148 segment incelendi.

İVUS ölçümleri: Tüm ölçümlerde bir kenardan diğer kenara doğru uzanan mesafe dikkate alınarak ya-

pıldı. Koroner arter lümeni ile ilgili ölçümlerde intimal tabakanın en içteki kenarı esas alındı. Bu sınırdan çizilen alan lümen kesit alanı olarak tanımlandı. Adventisiya ile media tabakasının birleştiği sınır olan elastik eksternal membranın (EEM) sınırının çizilmesi ile elde edilen alan total damar alanı olarak değerlendirildi (17,18). İntimal (lümen duvarını çevreleyen yoğun ekojen tabaka) kalınlığı >0.5 mm TxKAH olarak tanımlandı (19). Ölçümleri manuel olarak değerlendirildi. İşlem sırasında herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

Damarsal yeniden biçimlenme (remodeling): Lezyon bölgesindeki EEM alanı/ referans segmentteki EEM alanı oranı esas alınarak değerlendirildi. Bu oranın >1 olması pozitif "remodeling" veya <1 olarak hesaplandığı takdirde negatif yeniden biçimlendirme olarak ifade edildi (17,18).

İstatistiksel analizler: Kalitatif veriler ortalama ± standart sapma, kantitatif değerler ise % olarak ifade edildi. İstatistiksel analiz için SPSS 10.0 paket bilgisayar programı kullanıldı. İki grup arasındaki kategorik verilerde Ki-kare testi veya Fisher'in "exact" Ki-kare testi kullanılırken devamlılık gösteren verilerin karşılaştırılmasında Student's-t testi uygulandı. Karşılaştırmalardaki p değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Tüm hastaların yaş ortalaması 45±10 ve vericilerin yaş ortalaması 28±6 yıl idi (Tablo 1). Hastaların %45'inde kalp yetersizliği nedeni iskemik kökenli kardiyomiyopati idi. Bu hastaların tümünde 2'den fazla koroner arter hastalığının ait geleneksel risk faktörleri vardı. Koroner arter hastalığı risk faktörlerinin varlığı grup I'de daha yüksek oranda idi (p=0.04). Ancak başlangıç ve takip süresince total kolestrol ve düşük dansiteli kolesterol (LDL-K) değerleri açısından iki grup arasında fark saptanmadı (p>0.05).

Tüm hastaların kalp nakli öncesi ortalama pulmoner arter basıncı 40±7 mmHg, transpulmoner gradiyent 7±2 mmHg ve kardiyak iskemi süresi 150±55 dakika idi (Tablo 1). İki grup arasında gerek pulmoner arter basınç değerleri gerekse iskemi süreleri açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

Tablo 1. Tüm hastaların (n=18) klinik özellikleri

Vericilerin yaş ortalaması (yıl)	28±6
Alıcıların yaş ortalaması (yıl)	45±10
Erkek (%)	78
Hipertansiyon (%)	44
Hiperlipidemi (%)	33
Diyabetes mellitus (%)	11
Total kardiyak iskemi süresi (dk)	150±55
Ortalama pulmoner arter basıncı (mmHg)	40±7

İVUS inceleme öncesinde hiçbir hastada klinik olarak doku reddini gösteren bulgu yoktu. Tüm hastaların istirahat ve stres ekokardiyografi bulguları normal sınırlarda idi. Takip süresinde hastaların %39'unda grade I veya II %22'sinde ise grade III rejeksiyon saptandı. Total biopsi skoru $1.4±0.61$ idi.

Koroner anjiyografik olarak bir hastada koroner arter hastalığı tesbit edilirken İVUS incelemelerinde ise hastaların %44'ünde TxKAH saptandı (Group I). Tüm hastalardaki intimal kalınlaşma ortalama $0.4±0.2$ mm iken TxKAH grubunda bu değer $0.7±0.23$ mm olarak ölçüldü (Tablo 2). Koroner arter hastalığının yaygınlığı vericilerin yaşı ile korelasyon göstermekte idi ($r=0.42$, $p=0.02$). Ayrıca koroner arterler ara-

sında sol ön inen arterde (LAD) intimal kalınlığın miktarı ve sıklığı diğer damarlara göre daha fazla idi ($p<0.001$).

İncelenen tüm segmentlerdeki total damar alanı $16.1±0.7$ mm² ve lümen alanı $13±0.8$ mm² olarak ölçüldü. Bu ölçümler iki hasta grubu arasında benzer idi ($p>0.05$). İntimal kalınlaşma koroner arterlerde diffüz görüldü. Grup I'deki hastalar biyopsi skorları ile intimal kalınlaşmaları arasında pozitif bir korelasyon göstermekte idi ($r=0.82$, $p=0.01$). Tüm segmentlerdeki "remodeling" indeksi $1.8±0.3$ olup yeniden biçimlendirme şekli ise pozitif "remodeling" olarak değerlendirildi. Sitomegalovirüs (CMV) antijen varlığı TxKAH saptanılan hastaların %25'inde saptanırken diğer grupta CMV reaktivasyonu veya enfeksiyonu yoktu.

TARTIŞMA

Cerrahi yöntemler ve ilaç tedavisindeki ilerlemeler kalp nakli sonrası kısa ve uzun dönem hayatta kalma oranını ilk Tx uygulanma yıllarına göre yükseltmiştir. Kalp transplantasyonu sonrasında gelişen TxKAH mortaliteyi olumsuz yönde etkileyen en önemli nedenlerden biridir (1).

Tablo 2. Grupların klinik ve İVUS bulgularına göre karşılaştırması

	Grup I (n=8)	Grup II (n=10)	P
>2 Geleneksel KAH risk faktörü (%)	87.5	30	0.04
Erkek (%)	75	80	0.75
CMV aktivitesi (%)	25	0	0.35
Total kardiyak iskemi süresi	141±49	172±44	0.17
Ortalama pulmoner arter basıncı (mmHg)	41±5	37±8	0.23
Biyopsi skoru	1.75±0.7	1.1±0.3	0.017
İntimal kalınlaşma (mm)	0.7±0.23	0.3±0.1	<0.001
Total damar alanı (mm ²)	17.2±0.6	16.5±0.8	0.06
Lümen alanı (mm ²)	13.8±0.7	14±0.6	0.52

CMV: Sitomegalovirüs

TxKAH'ı başlatan nedenler arasında diğer ateroskleroz tiplerinden farklı olarak immünolojik faktörler önemli rol almaktadır. Bu grup hastalarda geleneksel koroner arter hastalığının risk faktörleri (örneğin donör yaşı, kan lipid düzeyi, obezite,...) yanısıra immünoşüpresif tedavi, insan lökosit antijen uyumsuzluğu ve sitomegalovirüs enfeksiyonu gibi pek çok olay sorumlu tutulmaktadır (20,21). Bu geniş etyolojik yelpaze çerçevesinde hangi faktörün daha ön planda olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Örneğin CMV enfeksiyonunun rolü halen

tartışılmaktadır. Bazı araştırmacıların transplantasyon sonrası ilk 6 ayda tesbit edilen CMV enfeksiyonunun TxKAH için zemin hazırladığını rapor edilmesine rağmen, (1,22) diğerleri hızlanmış ateroskleroz açısından akut veya kronik doku reddinde bir etkisinin olmadığını iddia etmişlerdir (23). Çalışmamızda iskemik kardiyomyopati etyolojisi olan hastaların hepsinde >2 klasik koroner arter hastalığı risk faktörleri mevcut iken TxKAH saptadığımız grubunda bir hastada CMV antijenemi testinin pozitifleşmesi ve bir hastada CMV enfeksiyonu (pnömoni) izlenmiştir.

Etyoloji ne olursa olsun hastaların takibi sırasında doku reddi sıklığının artması erken ateroskleroz gelişmesinde önemli bir rolü olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca bu olgulardaki hızlanmış aterosklerozun ilerleme hızı da doku reddinin derecesi ile bir korelasyon göstermekte olduğu bildirilmektedir (13). Bizim TxKAH hasta grubumuzda da biyopsi skoru ile intimal hiperplazi oranı arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlendi. Etiyolojik faktörler dışında TxKAH'nin tanısı da geleneksel KAH'dan ayrıcalık göstermektedir. Kalp transplantasyonu sonrası total denervasyona bağlı olarak hastaların çoğunda göğüs ağrısı tanımlanamaması klinik değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Egzersiz EKG testi, Holter monitorizasyonu ve istirahat ekokardiyografi gibi invazif olmayan tetkiklerin duyarlılığı sınırlıdır. Dobutamin ile yapılan stres ekokardiyografinin bu olgularda daha hassas olduğu savunulmaktadır (1,24). "Positron-emission tomography" yönteminin tanıdaki olumlu katkısına karşın maliyetinin çok yüksek olması TxKAH taramasındaki kullanımını güçleştirmektedir (25-27).

Koroner arter hastalığı tanısında koroner anjiyografi altın standart olarak kabul edilmektedir. Koroner anjiyografik olarak TxKAH transplantasyon sonrası 1. yılında %10-20 ve 5 yılda yaklaşık %40-70 oranlarında tesbit edilmektedir (28,29). Ancak bu yöntemin sadece damar lümenini iki boyutlu olarak gösterebilmesi TxKAH

hastalarının erken dönemde tesbiti için bir dezavantaj gibi görünmektedir. Sharples ve ark. (30) koroner anjiyografinin TxKAH tanısındaki duyarlılığı %79 oranında olduğunu bildirmişlerdir (30). İVUS yönteminin ise koroner anjiyografinin aksine iki boyutlu damar lümeninden başka lümen alanı, plak özellikleri ve arteriyel duvar yapısı hakkında bilgi verebilmesi özellikle bu grup hastaların tanısında daha üstün kılmaktadır (19). Dolayısıyla İVUS bu olguların taramasında daha duyarlıdır. İVUS çalışmalarında 1. yılın sonunda TxKAH'nin varlığı ise %50 oranında bildirilmektedir (19,31). Çalışma grubumuzdaki hastaların %44'ünde İVUS ile TxKAH saptanırken, ancak bir hastada (%5.5) anjiyografik olarak koroner arter hastalığı gösterilebildi (19). Bu nedenlerden dolayı İVUS yöntemi TxKAH tanısında altın standart özelliği taşımaktadır. Diğer bir deyişle TxKAH tanısında İVUS'un altın standart bir değere sahiptir.

TxKAH olgularındaki lezyonların dağılımı ise bizim çalışmamızın sonucunda olduğu gibi en çok LAD arterinde tesbit edilmiştir (32). Damaradaki yeniden biçimlendirme açısından Mainigi ve ark. (32) özellikle pozitif "remodeling" oranını distal segmentlerde ve "remodeling" indeksi proksimal segmentlerde daha fazla bulmuş iken, grubumuzda tüm segmentlerdeki biçim değişikliği pozitif "remodeling" şeklinde idi. "Remodeling" indeksi açısından ise segmentler arasında fark saptanmadı.

TxKAH tedavisinde girişimsel tedavi yöntemlerinin başarılı ve güvenilir bir şekilde uygulanabilmesine rağmen mortalite üzerinde anlamlı bir iyileşme sağlayamadığı gösterilmiştir. Ayrıca bu hasta gruplarında restenoz oranlarının daha fazla olduğu ve uzun dönem prognozun daha kötü olduğu vurgulanmaktadır (33,34). Bu nedenle kalp transplantasyonu sonrasında hızlanmış aterosklerozun engellenmesi sıkı bir risk modifikasyonu yanısıra iyi bir allogreft immünolojik kontrolü esasına dayanmaktadır (35). Çalışma grubumuzda da TxKAH'nin varlığı doku reddinin derecesi ve sıklığı ile paralellik göstermekte

idi. Anjiyografik TxKAH tesbit edilen tek hastamızda stres ekokardiyografi tetkiki normal saptandığı için sadece tıbbi tedavi ile izlemine devam edildi.

Sonuç olarak geleneksel koroner arter hastalığı risk faktörleri dışında doku reddinin sıklığı ve derecesi erken ateroskleroz gelişiminde önemli bir role sahiptir. TxKAH'ın erken tesbitinde görüntüleme sistemleri içerisinde invasküler ultrasonografi koroner anjiyografiye yöntemlerine göre daha üstündür.

KAYNAKLAR

1. Miniati DN, Robbins RC, Reitz BA: Heart and heart-lung transplantation. Braunwald E., Zipes DP., Libby P. (eds). Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6th edition, Philadelphia, WB Saunders Company, 2001: 615-34
2. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ: The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: seventeenth official report--2000. J Heart Lung Transplant 2000;19:909-31
3. Uretsky BF, Murali S, Reddy PS et al: Development of coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving immunosuppressive therapy with cyclosporine and prednisone. Circulation 1987;76:827-34
4. Miller W, Schlant RC, Kobashigawa J, Kubo S, D.G. Renlund: Twenty-fourth Bethesda conference: cardiac transplantation. Task Force 5: complications. J Am Coll Cardiol 1993;22:41-54
5. Juffe A, Rodriguez MA, Caputo E, Cuenca J, Crespo M: Long-term results of cardiac transplantation. J Card Surg 2003;18:183-9
6. von Birgelen C, Klinkhart W, Mintz GS, et al: Plaque distribution and vascular remodeling of ruptured and non-ruptured coronary plaques in the same vessel: an intravascular ultrasound study in vivo. J Am Coll Cardiol 2001;37:1864-70
7. Metz JA, Yock PG, Fitzgerald PJ: Intravascular ultrasound: basic interpretation. Cardiol Clin 1997;15:1-15
8. Martinez-Dolz L, Almenar Bonet L, Arnau Vives MA, et al: Utility of pravastin in cardiac transplant dyslipidemia. Rev Clin Esp 2002;202:489-91
9. Kobashigawa JA: Advances in immunosuppression for heart transplantation. Adv Card Surg 1998;10:155-74
10. De Bonis M, Reynolds L, Barros J, Madden BP: Tacrolimus as a rescue immunosuppressant after heart transplantation. Eur J Cardiothorac Surg 2001;19:690-5
11. Baughman KL: History and current techniques of endomyocardial biopsy. Baumgartner WA, Reitz BA, Achuff SA. (eds): Heart and Heart-lung Transplantation. Philadelphia, Saunders Co, 1990,165-82
12. Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, et al: A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation. J Heart Transplant 1990;9:587-93
13. Jimenez J, Kapadia SR, Yamani MH, et al: Cellular rejection and rate of progression of transplant vasculopathy: a 3-year serial intravascular ultrasound study. J Heart Lung Transplant. 2001;20:393-8
14. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). J Am Coll Cardiol 1997;29:862-79
15. Geleijnse ML, Fioretti PM, Roelandt JR: Methodology, feasibility, safety and diagnostic accuracy of dobutamine stress echocardiography. J Am Coll Cardiol 1997;30:595-606
16. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al: Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms. J Am Soc Echocardiogr 1989;2: 358-67
17. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al: American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol 2001;37:1478-92
18. De Franco AC, Nissen SE: Coronary intravascular ultrasound: implications for understanding the development and potential regression of atherosclerosis. Am J Cardiol 2001;88:7M-20M
19. Nissen SE, Yock P: Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. Circulation 2001;103:604-16
20. Mehra MR, Ventura HO, Stapleton DD, Smart FW: The prognostic significance of intimal proliferation in cardiac allograft vasculopathy: a paradigm shift. J Heart Lung Transplant 1995;14:S207-S211
21. Mehra MR: Crossing the vasculopathy bridge from morphology to therapy: a single center experience. J Heart Lung Transplant 2000;19:522-8
22. Toyoda M, Galfayan K, Galera OA, Petrosian A, Czer LS, Jordan SC: Cytomegalovirus infection induces anti-endothelial cell antibodies in cardiac and renal allograft recipients. Transplant Immunol 1997;5:104-11
23. Luckraz H, Charman SC, Wreghitt T, Wallwork J, Parameshwar J, Large SR: Does cytomegalovirus status influence acute and chronic rejection in heart transplantation during the ganciclovir prophylaxis era? J Heart Lung Transplant 2003;22:1023-7

24. Fang JC, Rocco T, Jarcho J, Ganz P, Mudge GH: Noninvasive assessment of transplant-associated arteriosclerosis. *Am Heart J* 1998;135: 980-7
25. vom Dahl J: Assessing myocardial perfusion with positron emission tomography. *Z Kardiol* 2001;90:835-47
26. Preumont N, Berkenboom G, Vachery J, et al: Early alterations of myocardial blood flow reserve in heart transplant recipients with angiographically normal coronary arteries. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:538-45
27. Allen-Auerbach M, Schoder H, Johnson J, et al: Relationship between coronary function by positron emission tomography and temporal changes in morphology by intravascular ultrasound (IVUS) in transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:211-9
28. Grant SC, Brooks NH, Levy RD: Routine coronary angiography after heart transplantation. *Heart* 1997;78:101-2
29. Gao SZ, Alderman EL, Schoeder JS, et al: Accelerated coronary vascular disease in cardiac transplant patients: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:334-40
30. Sharples LD, Jackson CH, Parameshwar J, Wallwork J, Large SR: Diagnostic accuracy of coronary angiography and risk factors for post-heart-transplant cardiac allograft vasculopathy. *Transplantation* 2003;76:679-82
31. Yeung AC, Davis SF, Hauptman PJ, et al: Incidence and progression of transplant coronary artery disease over 1 years: results of a multicenter trial with use of intravascular ultrasound: Multicenter Intravascular Ultrasound Transplant Study Group. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:S215-20
32. Mainigi SK, Goldberg LR, Sasseen BM, See VY, Wilensky RL: Relative contributions of intimal hyperplasia and vascular remodeling in early cardiac transplant-mediated coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;91:293-6
33. Aranda JM, Pauly DF, Kerensky RA, et al: Percutaneous coronary intervention versus medical therapy for coronary allograft vasculopathy. One center's experience. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:860-6
34. Dempsey SJ, D'Amico C, Weintraub WS, et al: Angiographic and clinical follow-up of percutaneous revascularization for transplant coronary artery disease. *J Invasive Cardiol* 2000;12:311-5
35. Young JB: Perspectives on cardiac allograft vasculopathy. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2:259-71