

Türkiye'de İlk Takipli Ortotopik Kalp Transplantasyonu

Op.Dr. Ömer BAYEZİD, Op.Dr. Mehmet BALKANAY, Prof.Dr. Mahmut CARİN (*),
Doç.Dr. İbrahim ÖZTEK (**), Dr. Ahmet ÖCAL, Op.Dr. Ömer IŞIK, Op.Dr. Hüsnü SEZER,
Dr. Serdar ENER, Uz.Dr. Çiğdem YAKUT, Uz.Dr. Tuncer KOÇAK, Uz.Dr. Selma SEZER,
Uz.Dr. Nuri ÇAĞLAR, Prof.Dr. Mehmet ÖZDEMİR, Dr. Cevat YAKUT

Koşuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesi, Kardiyovasküler Cerrahi, Anesteziyoloji ve Kardiyoloji Klinikleri, İstanbul

ÖZET

7 Eylül 1989 tarihinde Koşuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesi'nde başarılı bir kalp transplantasyonu gerçekleştirildi. Koroner arter hastalığı sonucu son evre konjestif kalp yetersizliği gelişmiş 58 yaşında bir erkek hastada kalp kateterizasyonu yapılarak kötü sol ventrikül fonksiyonları ile birlikte iskemik kardiyomyopati kesin tanısı konulmuştur.

Hastada ortotopik kalp transplantasyonu gerçekleştirildi. İmmünosupresyon cyclosporine, azathioprine ve düşük doz steroid ile birlikte üç günlük antithymocyte globulin uygulaması ile yapıldı. Transplantasyonun ilk haftası içinde orta derecede 3 rejeksiyon epizodu gözlemlendi. Bu rejeksiyon epizodları intravenöz methylprednisolone ve ATG uygulamalarıyla tedavi edildi.

Transplante edilen kalbin erken dönemde fonksiyonları tatminkar bulundu.

Anahtar kelimeler: İmmünosüpresyon, kalp nakli, konjestif kalp yetersizliği

Kalp transplantasyonu tüm dünyada sondönem kalp hastalarının tedavisi için benimsenmiş bir metod olarak yaygınlaşmakta ve transplantasyon yapılan merkezlerin sayısı hızla artmaktadır. A.B.D.'de 1986'da 78 merkez varken 1987'de bu sayı 109'a yükselmiş, dünyada ise A.B.D. dışındaki merkezlerin sayısı bir yıl içinde 36'dan 79'a çıkmıştır. Transplantasyon sayısının hızla artışıyla birlikte bekleyen resipient sayısının giderek artması batı merkezlerinin en önemli problemi haline gelmiştir. İngiltere'de transplantasyon gerektiren hasta sayısı yılda bir milyon

nüfus için 10 hasta olarak belirlenmiştir. Yaş kriterinin daha geniş tutulması bu sayıyı giderek arttırmaktadır. Artan ihtiyaca karşılık donör sayısında değişiklik olmaması potansiyel donör organ kaynaklarının maksimal kullanımını gerektirmektedir. Donör bulma imkanlarımızın kısıtlı oluşu hastanemizde kalp transplantasyonu yapılabilirliğini etkileyen en önemli faktör olarak karşımıza çıkmıştır. Son bir yıl içinde hazırladığımız 44 transplant adayı hastanın sadece birinde uygulama şansı bulabilmemiz bunu açıkça ifade etmektedir.

Burada 7 Eylül 1989'da Koşuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesinde yapılan Türkiye'nin ilk başarılı kalp transplantasyonu olgusu sunulacaktır.

OLGU BİLDİRİSİ

Preoperatif Değerlendirme

Hasta Arif Köse, 66 Kg, 161 cm, kan grubu A Rh (+), Çankırı, Çerkeş kasabası Kabaklı köyü, 1931 doğumlu, 30.6.1989'da hastanemiz kardiyoloji kliniğine yatırıldı. Nefes darlığı, halsizlik, eforla göğüs ağrısı şikayetleri olan hasta, 2 sene önce inferior miyokard infarktüsü geçirmiş, Ankara ve İstanbul'daki Sigorta hastanelerinde zaman zaman yatarak tedavi görmüş. Bir buçuk aydır sırt üstü yatamıyormuş. 35 yıl günde 35 cc alkol, 30 sene günde bir paket sigara içmiş. Öz ve soy geçmişinde başkaca bir özellik yok.

Fizik muayenede kan basıncı 110/60mmHg, nabız 90/dk, ritmik. Her iki akciğer kaidesinde kreptan raller vardı. Oskültasyonda apekte 2/6 pansistolik üfürüm mevcuttu. EKG'de eski inferior miyokard in-

Alındığı tarih: 12 Ocak 1990

(*) İ.Ü. Tıp Fakültesi, Transplantasyon Bölümü

(**) Haydarpaşa Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Patoloji Bölümü

farktüsü, sol ventrikül hipertrofisi, anterolateral iske- mi bulguları mevcuttu. Telegrafide kardiyotorasik oran artmış olarak görüldü.

Biokimyasal ve hematolojik değerlendirmelerde anor- mal bir bulguya rastlanılmadı.

4.7.1989'da koroner anjiyografi ve sol ventrikülografi yapıldı. Koroner anjiyoda sol anterior desendan arter 1. septalden sonra %100 tıkalı, distali görülmüyordu. Sirkümler arterde posterolateral dalın başlangıcında %80 ile başlayıp tam tıkanma ile sonuçlanan uzun lezyon vardı. Sağ koroner arterde akut marginalden önce %50 darlık vardı. Sağ koroner arter dominantu. LAD sağdan çok ince ve silik olarak doluyordu.

Sol ventrikülografi: Sol ventrikül kavitesi geniş, segment hareketleri diffüz olarak ileri derecede hipokinetik, septum akinetik olarak değerlendirildi. Mitral kapak, arka yaprakçık prolapsusu nedeni ile ikinci derece mitral yetmezliği gösteriyordu. Sol ventrikül diastol sonu basıncı 35 mmHg olarak bulundu.

Preoperatif olarak iki kez yapılan ekokardiografik in- celemede, sol ventrikül geniş ve diffüz olarak hipo- kinetik bulundu. İkinci dereceden mitral yetmezliği, ikinci dereceden triküspid yetmezliği gözlemlendi. Ejek- siyon fraksiyonu %20 olarak hesaplandı. Serolojik değerlendirmede HTLV III (-), Hbs Ag (-), CMV (cy- tomegalovirus) IgM (-), IgG (+), Herpes simpleks IgM (-), IgG (+). Toksoplazmozis (-). Epstein-Barr (EBV) (-) olarak bulundu.

Yukarıdaki klinik ve laboratuvar incelemeleri sonu- cunda inoperabl olarak değerlendirilen hasta trans- plantasyon programına alındı. Uzun bir bekleme döneminden sonra Haydarpaşa Numune Hastanesin- den uygun bir donör bulundu.

Donör

Donör, ŞA, 20 yaşında erkek, 5.9.1989 tarihinde beyine penetre ateşli silah yaralanması ile Haydar- paşa Numune Hastanesine getirildi. Beyin Cerrahi Kliniği tarafından acilen ameliyata alınan hastaya temporal girişim yapılarak mevcut kurşun deliği genişletildi. Kraniektomi dışına çıkan lasere beyin dokusu aspire edilerek kanama kontrolü yapıldı.

Aynı gün spontan solunumu olmaması nedeni ile re- aminasyon kliniğine nakledildi. Bundan iki gün son- ra 7.9.1989'da 4 kişilik bir heyet tarafından donörün klinik ve laboratuvar incelemeleri değerlendirilerek beyin ölümü kararı verildi. Noter huzurunda ameliyat için ailenin muvafakatı ve Üsküdar Cumhuriyet Savcılığından yasal izin alınarak monitorize bir şekilde Koşuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesine nakledildi.

Donör ve resipient hastaların doku tipi incelemeleri İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Transplantasyo bölümü tarafından yapıldı.

Cerrahi Teknik

Donör ve resipient hastalar aynı zamanda ameliyata hazırlandı. St.Thomas 2 Kardiopleji'si ile donör kal- bi arrest edilerek çıkarıldı. Fazla dokular çıkarıldı; soğuk Ringer solusyonu ile doku iki ayrı kapta yıkandıktan sonra kardioplejik solusyondan da geçirilerek karşı ameliyathaneye taşındı. Operasyonda klasik ortotopik transplantasyon metodu uygulandı.

Resipient kalbin çıkarılma işlemi hastanın soğutma periyodu sırasında gerçekleştirildi. Kalbin çıkarılma işlemine sağ atriumdan başlandı. İnsizyon inferior olarak koroner sinusa, superior olarak sol atriumun üst bölümüne doğru uzatıldı. Aorta ve pulmoner ar- terler semiluner valvlerin hemen üzerinden kesildi. Sol atrial insizyonun tamamlamasını müteakip kalp çıkarıldı. Donör kalp anastomoz için hazırlandıktan sonra implantasyon başladı. İlk olarak 3-0 monofila- ment polypropylene sütür ile sol atriumun serbest kenarından anastomoza başlandı ve interatrial sep- tum'un anastomozu ile tamamlandı. Sağ atriumlar aynı usul ve aynı sütür materyali ile bu defa interat- rial septumdan başlayıp, sağ atriumun serbest ken- rında tamamlanacak şekilde anastomoz edildi. Önce pulmoner arter daha sonra aorta anastomozları 4-0 polypropylene sütür ile devamlı dikiş tekniği kul- lanılarak yapıldı. Aort anastomozunun yarısı tamamlan- dığında hastanın ısıtılma işlemi başladı. Sağ su- perior pulmoner venden yerleştirilen sol atrial kateter ile hem sol atrial basıncın monitörize edilmesi, hem de bu yolla doldurulan sol ventrikülden intrakardiyak havanın boşaltılması sağlanmış oldu. İntrakardiyak hava pulmoner venlerden sol ventrikül apeksinden, aort kökünden, sağ atrium ve pulmoner arter anasto-

Tablo 1. İmmunosupresif protokol

	TATG	Cyclosporin-A	Azathioprine	İntravenöz methyl prednisolone	Oral prednisolone
Preoperatif	---	2.5 mg/kg oral			
Perioperatif	2.5 mg/kg/gün	---	3 mg/kg iv	500 mg TATG den önce 500 mg bypass sonrası	
Postoperatif	2.5 mg/kg/gün	3-5 mg/kg/gün	2 mg/kg PO	125 mg x 3	1--> 0.2 mg/kg/gün

mozları sütür hatlarından dikkatlice boşaltıldı. Hastanın vücut ısısı 37°C 'ye ulaştığında 5 mikrogram/dakika dozu ile isoprenaline infüzyonuna başlandı. Sağ ve sol atrial basınçların takibi ile bypass'dan çıkarıldı. Sağ atrium ve sol ventriküle birer geçici pacemaker teli yerleştirilerek göğüs kapatıldı.

Postoperatif dönem ve immunosupresif tedavi

Hasta iki bölümlü ve laminer akımlı steril odada 2 hafta süre ile tutuldu. Hastanın odası ve yatağı anti-septik solusyonla silindi ve steril çarşaf serildi. Hastane personeli ve ziyaretçilerin odaya girişi sınırlandırıldı. Zorunlu olarak girenlere gömlek, maske, overshoes giydirildi ve elleri antiseptik solusyon ile yıkıldı. Bütün tıbbi işlemler ve pansumanlarda steril şartlara azami dikkat sarfedildi. İnvaziv yollar mümkün olduğu kadar çabuk çıkarıldı. Hasta ertesi sabah ekstübe edildi. Swan-Ganz kateteri ikinci günde, santral venöz yol 3. günde çekildi. İlk dört gün cefotaxime ve amycacine den oluşan ikili antibiyotik profilaksisi uygulandı. 4. gün hastanın renal fonksiyonları sınırdan olduğundan kesildi.

Candida'ya karşı Amphotericine-B ilk 3 gün, viral profilaksi için Acyclovir (zovirax) ilk 5 gün uygulandı. Koruyucu olarak dış nazal yola neomycinli krem sürüldü.

Kalp ritmini 100-110 dolaylarında tutmak için isuprel intravenöz olarak 5 mikrogram/dakika dozu ile ameliyathanede başladı ve birinci postoperatif günde kesildi. Hastanın inotropik destek ve pacemaker ihtiyacı hiç olmadı. Çok nadir prematüre atımlar oluştuysa da tedavi gerektirmedi. Hipertansiyon ni-

fedipin ve diüretik tedavi ile kontrol edildi. Hastada steroide bağlı hiperglisemi gelişti. Kan şekeri sabah, akşam yapılan NPH insulin dozları ile düzenlendi.

İki hafta süre ile üç günde bir yapılan bakteriyolojik kültürler (burun, boğaz, tükürük, santral venöz yol ve pace-teli bölgesinden) daha sonra haftada bir indirildi. Her hafta virolojik araştırmalar (CMV, Herpes simplex, EBV ve Toksoplazma) için kan tetkikleri tekrarlandı.

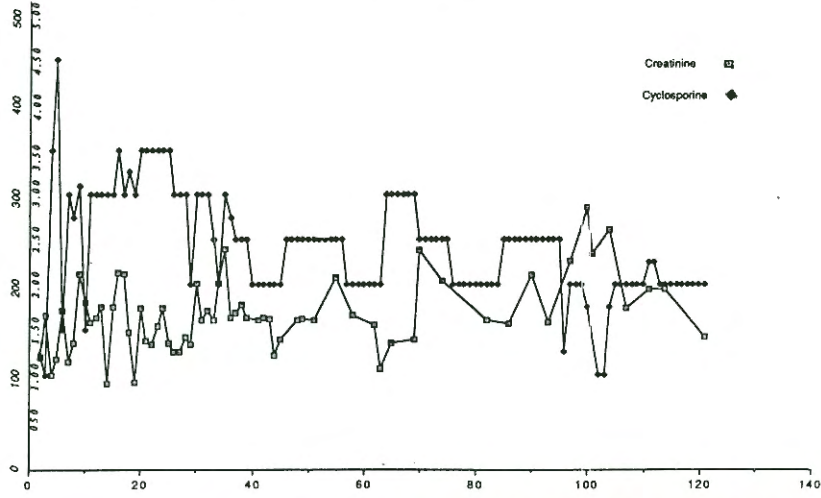
İmmunosupresiv protokolümüz cyclosporin, azathioprin ve düşük doz steroid ile ameliyatın ilk üç günü tavşan antithymosit globulin'den (TATG) oluştu (Tablo 1).

1. TATG: 2.5 mg/kg/gün dozu ile ilk üç gün rosette T-cell %10'un üzerinde olacak şekilde verildi.

2. Cyclosporin-A: Operasyondan önce 2.5 mg/kg oral olarak verildi. İkinci postoperatif günden itibaren 3-5 mg/kg/gün dozlarında plasma seviyesi ve renal fonksiyona göre günde iki bölünmüş doz halinde verildi. Cyclosporin serum seviyesi radioimmunosay ile değerlendirilerek 150-250 ng/mL düzeylerinde sürdürülmeye çalışıldı.

3. Azathioprin: Anestezi premedikasyonunda 2 mg/kg intravenöz olarak verildi. Birinci postoperatif günden itibaren 3 mg/kg oral olarak başlandı. Takip eden günlerde lökosit sayısı 5000'in üzerinde olacak şekilde doz ayarlandı.

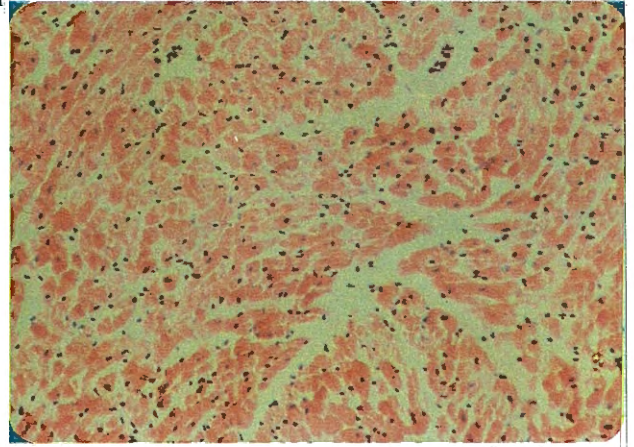
4. Kortikosteroid tedavi: İntravenöz methylprednisolon perioperatif olarak 500 mg TATG den önce ve 500 mg bypass sonrası verildi. Postoperatif dönemde 8 saat ara ile 3 doz 125 mg verilmesini takiben 2. postoperatif gün oral 1 mg/kg dozda prednisolon başlandı. Zaman içerisinde doz azaltılarak



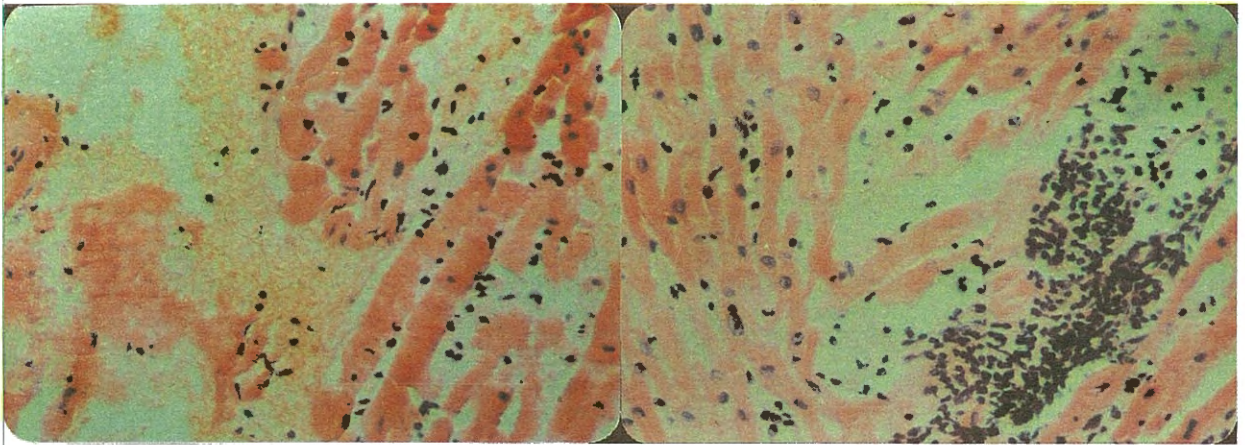
Şekil 1. Cyclosporine ve kreatinin kan düzeyleri arasındaki ilişki



Şekil 2. Endomyokardiyal biyopsi alınışı.



Şekil 4. Son endomyokardiyal biyopsi, rejeksiyon bulgusu yok. Normal myokard yapısı (Hematoxylin-eosin x400).



Şekil 3 a). Orta derecede akut rejeksiyon bulguları, perivasküler ve interstisyel mononükleer infiltrasyon (Hematoxylin-eosin x400), b) Myosit nekroz alanı, hemoraji ve fibrinoid dejenerasyon (Hematoxylin-eosin x400).

0.2 mg/kg/gün'e kadar indirildi.

Hastada erken postoperatif dönemde orta derecede nefrotoksisite gelişti. Serum üre ve kreatinin seviyeleri yükseldi. Kreatinin klirensi düştü. Bu erken akut re-

nal bozukluk cyclosporin dozu ayarlanarak iki gün içerisinde düzeltildi. Hastanın cyclosporin dozu ile plazma kreatinin seviyesi arasındaki ilişki grafik olarak gösterilmiştir (Şekil 1). Hastamızın preoperatif renal fonksiyonları normal olarak değerlendirilmiştir.

İlk endomyokardiyal biopsi ameliyatı takiben 9. günde yapıldı. Bunu üçüncü, beşinci, dokuzuncu ve onikinci hafta ve üçüncü ayın sonunda yapılan biopsiler takip etti. Sağ ventriküler endomyokardiyal biopsiler perkutan transvenöz teknik ve lokal anestezi ile, sağ internal juguler ven yoluyla, hastanemiz hemodinami laboratuvarında radyoskopi altında yapıldı (Şekil 2). Biopsiler 9 F Cordis sheath içinden geçirilen Yacoub model GE Cardiac biptome ile interventriküler septum ve sağ ventrikülden alındı. Hematoxylin eosin, Masson trichrome, methyl green pyronine ve PTAH boyaları ile boyanarak Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Patoloji Kliniğinde hazırlandı. Bu preparatlar Billingham klasifikasyonuna göre yorumlandı.

Transplantasyonun ilk 6 haftası içinde 3 rejeksiyon epizodu oluştu. Bunların üçü de orta derecede red bulguları gösteriyordu (Şekil 3). İlk iki rejeksiyon atağı 1 g methyl prednisolonun üç gün peş peşe verilmesi ile, sonuncu atak 2.5 mg/kg dozda 5 gün TATG verilerek tedavi edildi. Son iki biopside ise herhangi bir akut rejeksiyon bulgusuna rastlanmadı (Şekil 4).

Postoperatif dönemde birer ay ara ile yapılan üç ekokardiografik değerlendirmede ventrikül çapları, duvar kalınlıkları ve ventrikül fonksiyonları tamamen normal olarak değerlendirildi.

17.1.1990 tarihinde yapılan kontrolünde hastanın yakınmasının olmadığı, fizik muayene bulgularının normal olduğu, laboratuvar incelemelerinde herhangi patolojik değer olmadığı saptandı.

TARTIŞMA

Kalp transplantasyonu ilk defa köpek üzerinde 1905 yılında heterotopik olarak uygulanmış ve bu çalışma Alexis Carrel tarafından kalp transplantasyonu ile ilgili ilk başarılı uygulama olarak bildirilmiştir. Takip eden yıllarda cerrahi teknikte birçok ilerlemeler görülmüş, klinik uygulamalar Lower ve Shumway tarafından 1960 da 8 köpekte yapılan ortotopik transplant ile hız kazanmıştır. 3 Aralık 1967 de Güney Afrika'nın Cape Town şehrinde Christian Barnard tarafından insandan insana ilk başarılı kalp nakli (1) gerçekleştirilmiştir. Bunu diğerleri takip etmiş ABD'de ilk kalp transplantasyonu Shumway tarafından Ocak, ikincisi Cooley tarafından Mayıs

1968'de yapılmıştır. 1968 yılının sonunda 17 ülkede 102 kalp transplantasyonu ameliyatı uygulanmıştır.

Türkiye'de ilk kalp transplantasyonu 22 Kasım 1968'de Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi'nde Dr. Kemal Bayazıt tarafından, ikincisi bundan dört gün sonra Dr. Siyami Ersek tarafından İstanbul Göğüs Cerrahi Merkezi'nde yapılmış, her iki hasta da erken postoperatif dönemde kaybedilmiştir. Bir çok merkez rejeksiyon ve enfeksiyon problemlerinin sıklığı nedeni ile transplantasyon uygulamalarından vazgeçmelerine rağmen Shumway ve arkadaşları bu konuya olan ilgilerini sürdürmüşler ve Ocak 1968-Nisan 1981 tarihleri arasında toplam 206 hastada 227 kalp transplantasyonu yapmışlardır.

Kardiak rejeksiyonun teşhisi Caves tarafından transvenöz endomyokardiyal biopsi alımında kullanılan özel forsepsin (biptome) geliştirilmesi ile kesinlik kazanmış, alınan bu örneklerin rejeksiyon tipine göre histolojik sınıflaması (2) ise Billingham tarafından tarif edilmiştir.

Klinik sonuçların iyi olmaması tüm dünyada bu konuya ilgiyi azaltmışken bugün en önemli immunosupresif ajan olan Cyclosporin-A'nın 1980'de uygulamaya girmesiyle birlikte kalp transplantasyonu yeniden güncellik kazanmış, bu durum artmış tecrübe ile birleştirildiğinde bir çok merkezde yaşam oranının %80'e kadar yükselmesini mümkün kılmıştır (3,4,5,8,9). Bugün artık kabul edilmiştir ki, kalp transplantasyonu deneysel bir çalışma değil, son dönem kalp yetmezliğinin tedavisinde oldukça etkili olan bir tedavi yoludur. Uluslararası Kalp Transplantasyonu Birliği 1988 raporlarına göre son 5 yılda 3623 kalp transplantasyonu ameliyatı gerçekleştirilmiştir. Sadece 1987'de yapılan kalp transplantasyonu sayısı ise 2200'dir (7).

Daha iyi resipient seçimi ve donör değerlendirilmesi ile immunosupresif tedavideki değişiklikler son 10 yılda kalp transplantasyonunda büyük ilerlemeler kaydedilmesine neden oldu (3,5,6,8,9). Immunosupresif uygulamada farklı tedavi metodları denendi (6,10,13,15,16). Stanford grubu tarafından 1980'de cyclosporinin kullanıma başlanması bu değişiklikler içinde en çarpıcı olanıdır. Cyclosporinden sonra kalp transplantasyonu sonuçlarında belirgin düzelme görüldü. Bu ilaç ile uzun süreli takipte iyi sonuçlar

alınmasına rağmen, özellikle erken postoperatif dönemde böbrekler üzerine toksik etkileri görülebilmektedir (10,11,12,14,16). Biz cyclosporin'in bu istenmeyen etkisinden korunabilmek için düşük dozda cyclosporin ile birlikte, azathioprin, antithymocyte globulin ve steroid kombinasyonunu bir arada kullandık. Hastamızda çok miktarda ilacın küçük dozlarda kullanımı özellikle geç postoperatif dönemde yeterli immunosupresyonu sağladı. Transplant kalbin erken sonuçları iyi olmakla birlikte daha kesin sonuç için uzun süreli takip gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Barnard CN: A human cardiac transplant: An interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Capetown. *S Afr Med J* 41:1271, 1967
2. Caves PK, Billingham ME, Stinson EB, Shumway NE: Serial transvenous biopsy of the transplanted human heart. Improved management of acute rejection episodes. *Lancet* 1:821, 1974
3. Pennock JL, Oyer PE, Reitz BA, et al: Cardiac transplantation in perspective for the future. Survival, complications, rehabilitation and cost *J Thorac Cardiovasc Surg* 83:168, 1982
4. Oyer PE, Stinson EM, Jamieson SW, et al: One-year experience with cyclosporin A in clinical heart transplantation. *Heart Transplant* 1:285, 1982
5. Grebenik CR, Robinson PN: Cardiac transplantation at Harefield. *Anaesthesia* 40:131, 1985
6. Hakim M, Wallwork J, English T: Cyclosporin-A in cardiac transplantation: Medium-term re-

- sult in 62 patients. *Ann Thorac Surg* 46:495, 1988
7. Fragomeni LS, Kaye MP: The registry of the International Society for Heart Transplantation: fifth official report 1988. *J Heart Transplant* 7:249, 1988
 8. Bolman RM, Cance C, Spray T, et al: The changing face of cardiac transplantation: The Washington University Program, 1985-1987. *Ann Thorac Surg* 45:192, 1988
 9. Baumgartner WA, Augustine S, Borkon M, Gardner TJ, Reitz BA: Present expectations in cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 43:585, 1987
 10. Kahan BD: Immunosuppressive therapy 1987. *Texas Heart Inst J* 43:351, 1987
 11. Myres BD, Roos J, Newton L: Cyclosporine associated chronic nephrotoxicity. *N Eng J Med* 311:699, 1984
 12. Humes HB, Jackson NM, O'Corner RP, Hunt DA, White MD: Pathogenetic mechanisms with nephrotoxicity; insights into cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 17 (suppl): 51, 1985
 13. Imakita M, Tazellaar HD, Billingham ME: Heart allograft rejection under varying immunosuppressive protocols as evaluated by endomyocardial biopsy. *J Heart Transplant* 5:279, 1986
 14. Hakim M, White DJG, Pearce RC, English TAH, Wallwork J: Is cyclosporine's nephrotoxicity related to its immunosuppressive effectiveness? *J Heart Transplant* 4:217, 1985
 15. Hakim M, Spiegelhalter D, English TAH, Caine N, Wallwork J: Cardiac transplantation with cyclosporine and steroids: medium and long-term results. *Transplant Proc* 20:327, 1988
 16. Deeb MG, Kolff JK, Clurken JB, et al: Antithymocyte gamma globulin, low dosage cyclosporine, and tapering steroids as an immunosuppressive regimen to avoid early kidney failure in heart transplantation. *J Heart Transplant* 6:79, 1987