

Kalp Transplantasyonu Yapılan Olgularda Akut Rejeksiyon Tanısında Kullanılan Noninvazif Yöntemler

Noninvasive Methods for the Diagnosis of Rejection After Heart Transplantation

Dr. Aytül Belgi, Dr. İbrahim Başarıcı

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Antalya

Özet

Akut rejeksiyon, kalp transplantasyonundan sonra izlenen en önemli komplikasyonlardan biridir. Prognoz, erken tanı ve etkin tedaviye bağlıdır. Bugün için akut rejeksiyon tanısında en güvenilir yöntem endomiyokardiyal biyopsidir (EMB). Ancak, invazif olması nedeniyle, günlük izlemede kullanıma uygun değildir. Bunun yanında, odaksal değişiklikler izlenmesi durumunda, yanlış negatif sonuçlar olabilmektedir. Bugüne kadar, akut rejeksiyonda, noninvazif yöntemlerin tanısal değerini araştıran birçok çalışma yapılmış, ancak hiçbiri EMB'ye üstün bulunmamıştır. Bu yazıda, noninvazif yöntemlerin, akut rejeksiyonda, tanısal değeri incelenmektedir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2003; 3: 245-51*)

Anahtar Kelimeler: Kalp transplantasyonu, rejeksiyon, noninvazif yöntemler

Abstract

Acute rejection is a major complication after heart transplantation. Prognosis depends on early detection and effective treatment. Currently, the most reliable technique for the detection of acute cardiac rejection is endomyocardial biopsy (EMB). Because of invasive procedure, it is not suitable for daily monitoring. If the pattern of rejection shows a focal distribution, false-negative results can be expected. So far, many studies were performed to evaluate diagnostic value of noninvasive procedures in acute rejection, but none of them was found to be superior to EMB. Value of different noninvasive procedures in the diagnosis of acute rejection after heart transplantation is discussed in this review.

Giriş

Kalp transplantasyonu, medikal tedaviye yanıt vermeyen ileri dönem kalp yetersizliğinde, yaşam süresini uzatan ve hayat kalitesini iyileştiren etkin bir tedavi seçeneğidir. Stanford üniversitesine ait 30 yıllık analizde, transplantasyon sonrası 1,5,10 yıllık yaşam oranları, %85, %68, %46 olarak bildirilmektedir. Transplantasyon sonrası önemli mortalite ve morbidite nedenleri; akut rejeksiyon, enfeksiyonlar, geç dönemde transplant koroner arter hastalığı, immünsüpresif ilaçlara bağlı böbrek yetmezliği ve malignitelerdir. İmmünsüpresif tedavideki gelişmelere rağmen, transplantasyondan sonra izlenen ölümlerin %25'inden akut rejeksiyon sorumludur. Günümüzde, rejeksiyon tanısında en güvenilir yöntem, endomiyokardiyal biyopsidir (EMB). İnvazif olması, nadir de olsa komplikasyonların izlenmesi, bu yöntemin, günlük kullanımını kısıtlamaktadır. Bu nedenle daha ucuz, basit ve tekrarlanabilirliği yüksek olan noninvazif yöntemlere ilgi artmıştır. Akut rejeksiyonda noninvazif yöntemlerin tanısal değerini araştıran çalışmalar, bu

testlerin, tek başlarına kullanılmaktan çok, EMB zamanlamasına yardımcı olarak kullanılabilceğini ortaya koymaktadır.

Ekokardiyografik Değerlendirme

Akut rejeksiyonda, ekokardiyografik incelemenin tanısal değerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır (1). Yeni doğan ve bebeklik döneminde kalp transplantasyonu geçiren olguların biyopsi ile takibi pek uygun değildir. Bu nedenle, bu yaş grubunda ekokardiyografik takip önem kazanmaktadır.

Akut rejeksiyonda izlenen ekokardiyografik değişiklikler aşağıda belirtilmiştir.

Sol Ventrikül Kitlesinde Değişiklik

Akut rejeksiyonda, hücresel düzeyde izlenen olaylar, miyokard içinde birtakım değişikliklere neden olur. Enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve miyokard ödemi nedeniyle iki boyutlu ekokardiyografide miyokard kalınlığı artar. Sagar ve ark.'nın (2), sol ventrikül (SV) kitlesini, M-mod ekokardiyografi aracılığıyla 'Troy formülü' kullanılarak değerlendirilmiştir. Dub-

roff ve ark.'nın (3) çalışmalarında ise SV kitlesi iki boyutlu ekokardiyografi ile değerlendirilmiş, değişikliğin M-mod yöntemine göre daha az olduğu belirtilmiştir. Kullanılan yöntemle göre sonuçların değişiklik göstermesi, SV kitlesinin değerlendirilmesinde ekokardiyografinin değerini sınırlamaktadır. Ayrıca, kitlesel değişikliklerin histolojik değişikliklere göre daha geç izlenmesi, bu parametrenin klinik kullanımını azaltmıştır.

Perikard Efüzyonu

Transplantasyondan sonra genellikle az miktarda perikard efüzyonu izlenir ve ilerleyen dönemlerde kaybolur. Bu dönemde izlenen efüzyonun, rejeksiyon ile ilişkisi gösterilememiştir. Ancak, mevcut efüzyonda ani artış veya yeni ortaya çıkan efüzyon, akut rejeksiyon için belirleyici bulunmuştur (4). Epikarda karşı oluşan immün yanıt, etiyolojiden sorumlu tutulmaktadır (4). Perikard effüzyonu izlenen olgularda, rejeksiyon sıklığı ve ciddiyeti artmaktadır (5).

Miyokard Değişiklikleri (Ultrason Doku Özellikleri)

Akut rejeksiyonda, tüm miyokarda izlenen yapısal ve geometrik değişiklikler yanında, odaksal değişikliklerin de izlenebilmesi, klinik kullanımını kısıtlamaktadır. 'Video-processed signal', "integrated backscatter" ("cyclic variation" veya "zaman ortalamalı" yöntemi kullanılmaktadır) tanıda güvenilirliği araştırılan yöntemlerdir (6,7). Masuyama ve ark.'nın (8) "cyclic variation" yöntemini kullanarak yaptığı araştırmada, duyarlılık %86, özgüllük %85 ve pozitif belirleyicilik %85 bulunmuştur. Miyokard hipertrofisine bağlı ölçümlerin etkilemesi ve rejeksiyon ataklarından sonra, doku akustik özelliğinin bireyler arası farklılık göstermesi, güvenilirliği kısıtlamaktadır. Takip ölçümlerinde, bazal ölçümlere göre olan değişimler, yol gösterici olarak kabul edilmektedir.

Sol Ventrikülün Sistolik ve Diyastolik Fonksiyonlarında Değişiklik

İmmünsüpresif ilaç olarak siklosporinler kullanıma girmeden önce, rejeksiyon takibi klinik bulgular değerlendirilerek yapıyordu. Siklosporinlerin kullanılmasıyla akut rejeksiyon paterninde değişiklikler izlenmiştir. Klinik yakınma izlenmeyen olgularda EMB sonuçları akut rejeksiyon ile uyumlu olabilmektedir. Sistolik fonksiyonların normal olması rejeksiyonu ekarte ettirmektedir. Erişkin yaş grubunda, akut rejeksiyon epizotlarının %95'inde, SV sistolik fonksiyonları normal bulunmuştur (9). Transplantasyondan birkaç gün sonra, yetersiz miyokard korunması veya verici kalbin disfonksiyonuna bağlı, sistolik fonksiyonlarda geçici süre bozulma izlenebilir. Bu dönemden sonra izlenen akut de-

ğişikliklerde, akut rejeksiyon düşünülmesi ve ayrıntılı inceleme yapılmalıdır. Akut rejeksiyon döneminde, SV sistolik fonksiyonları bozulan ve hemodinamik etkilenme gösteren olguların prognozu daha kötüdür. Transplantasyondan bir yıl sonra gelişen SV sistolik fonksiyon bozukluğunda ise, akut rejeksiyon yanında, transplant koroner arter hastalığı da düşünülmelidir.

Akut rejeksiyonda, diyastolik fonksiyon bozukluğunun sistolik fonksiyon bozukluğundan daha önce izlenmesi, Doppler parametrelerine ilgiyi arttırmıştır. Paulsen ve ark.'nın (10) tarafından yapılan ilk çalışmada, SV'ün sistolik ve diyastolik fonksiyonları incelenmiş, akut rejeksiyonda, SV dolum ve boşalım hızları, arka duvar incelleme hızı azalmış olarak bulunmuştur. Daha sonra Dodd ve ark.'nın (11) tarafından, birden fazla ekokardiyografik parametrenin kullanımı ile duyarlılığın ve özgüllüğün artacağı bildirilmiştir. Sol ventrikülün doruk dolum hızı 4'ün üzerinde olan olgularda, rejeksiyonun %100 dışlandığı, bazal değere göre %18'den fazla azalmanın olduğu olgularda ise rejeksiyonun belirlenebileceği bildirilmektedir (12).

Akut Rejeksiyonda Doppler Ekokardiyografisi ile Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Çeşitli çalışmalarda, diyastolik fonksiyonlar, mitral kapak akımları ile değerlendirilmektedir (13,14).

Doppler ölçümlerinin 'intra' ve 'interobserver' korelasyon katsayıları 0.85 ve 0.95 olarak belirtilmektedir (15). Çeşitli çalışmalarda, rejeksiyon derecesi ile Doppler bulguları karşılaştırılmış, rejeksiyonu belirleyen eşik değer belirlenmeye çalışılmıştır. Sol ventrikül izovolümetrik relaksasyon zamanı ve basınç yarılanma zamanında %15 veya daha fazla değişiklik, mitral E-akım hızında %20'den fazla değişiklik, rejeksiyon için anlamlı kabul edilmektedir (16). Mitral E-akım hızı, kalp hızından etkilendiği için, tek başına kullanılmamaktadır. Sol ventrikül izovolümetrik relaksasyon zamanının uzadığı, basınç yarılanma zamanının kısaldığı durumlarda ise, mitral E-akım hızı değerlendirilmekte ve %20'den fazla artma, diyastolik fonksiyon bozukluğu olarak kabul edilmektedir. Diyastolik fonksiyonun incelenmesinde kullanılan diğer Doppler parametrelerinin güvenilirliği henüz araştırılmamıştır. Transplantasyon yapılmayan olgularda, pulmoner ven akımının diyastolik fonksiyonları belirlediği gösterilmiştir. Çok az çalışmada, süperior vena kava akımı incelenmiş ve akut rejeksiyon ile ilişki gösterilememiştir (17). Doppler parametreleri yanında, yeni gelişen veya artış gösteren mitral yetmezliğinin, rejeksiyonu belirlediği ileri sürülmektedir (18).

Akut Rejeksiyon Takibinde Doppler Parametrelerinin Sınırlılığı

Ortotopik kalp transplantasyonunda, ventriküler fizyoloji, anatomik özellik nedeniyle değişir. "Biatrilyal anastomoz" tekniğinde, değişik miktarda alıcı atriyum kalıntıları, verici atriyum ile anastomoz edilir. Bu özellik sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde dikkate alınmalı, ölçümlerde uygun siklus seçilmelidir (19). Sistol sonu dönemde olan alıcı atriyum kontraksiyonu, atriyum basıncının artmasına, mitral kapağın erken açılmasına (erken açılan mitral kapak nedeniyle, transmitral gradiyent ve mitral E-akım hızı artar) ve izovolümetrik gevşeme zamanının kısalmasına neden olur. Ayrıca, mitral kapak açıldığı sırada alıcı atriyum kontraksiyonuna bağlı oluşan yüksek basınç, mitral akım basınç yarılanma zamanını kısaltır. Takip ölçümleri kıyaslanırken, alıcı atriyum kontraksiyonlarının bu özelliğine dikkat edilmelidir. Siklus bakımından standardize edilmemiş çalışmalarda, diyastolik disfonksiyon ile akut rejeksiyon arasında ilişki gösterilememiştir (20). Doppler parametrelerinin değerlendirilmesinde dikkat edilmesi gereken diğer bir konu, mitral akım paterninde olgudan olguya veya olgunun kendi ölçümlerinde izlenen farklılıklardır. Olguların büyük bir bölümünde, mitral akımda, erken diyastolik doluma bağlı tek akım paterni izlenir. Bazı olgularda ise, erken diyastolik akım kaybolur ve sadece atriyum kontraksiyondan oluşan akım paterni izlenir. İmmünolojik hasar dışında birtakım faktörler, diyastolik fonksiyonları etkileyebilir. Operasyondan sonra ilk birkaç hafta içinde yapılan incelemelerde, izovolümetrik gevşeme zamanında kısalma, mitral kapak basınç yarılanma zamanında kısalma ve mitral E-akım hızında artma izlenir. Transplantasyondan altı hafta sonra, diyastolik fonksiyon parametreleri, SV diyastolik basıncının azalmasıyla düzelir (21). Operasyondan sonra iskeminin azalması ve katekolamin düzeylerinin düşmesi kardiyak fonksiyonlar üzerinde olumlu etki gösterir. Transplantasyondan birkaç hafta sonra, diyastolik fonksiyonlarda düzelme olmaması durumunda akut rejeksiyon düşünülmelidir. Ancak, SV toparlanmasının olgudan olguya değişebileceği unutulmamalıdır. Hafif rejeksiyon ataklarının, kalp fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi bildirilmektedir (22).

Akut Rejeksiyonun İzlenmesinde Ekokardiyografik Parametrelerin Kullanımı

Ekokardiyografi, akut rejeksiyonda izlenen morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerin tanınmasında kullanılan değerli bir yöntemdir. Akut rejeksiyonda

tanısal güvenilirliği %100 olmadığı için, EMB yerine değil, ancak EMB'ye yardımcı olarak kullanılmaktadır. Ekokardiyografik değerlendirmede tek bir parametrenin güvenilirliği yüksek değildir. Birden fazla parametrenin bir arada değerlendirilmesi ile güvenilirliğin artacağı düşünülmektedir. Dodd ve ark.'nın (11) çalışmalarında, SV kitle, volüm ve fonksiyonlarının bir arada değerlendirildiği skorlama sistemi kullanılmıştır. Dört ve üzerindeki skorun, orta-ağır derece rejeksiyon tanısında duyarlılığı %100, pozitif belirleyicilik değeri %77, 4 ve altındaki skor değeri için, negatif belirleyicilik %100, özgüllük %84 bulunmuştur. Son zamanlarda, Ciliberto ve ark.'nın (23) 130 olguda yaptıkları ekokardiyografik incelemede, akut rejeksiyon göstergeleri belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre belirlenen kriterler; 1. interventriküler septum ve arka duvar kalınlığında 4 mm'den fazla artış 2. Miyokard ekojenitesinde artış 3. Yeni gelişen perikard efüzyonu veya önceden olan efüzyonun miktarında artış 4. Mitral kapak akımı basınç yarılanma zamanında %20'den fazla azalma 5. SV izovolümetrik gevşeme zamanında %20'den fazla kısalma 6. SV ejeksiyon zamanında %10'dan fazla azalma. İki veya daha fazla bulgunun bir arada bulunmasının tanısal özgüllüğü %96-100 olarak belirtilmektedir. Duyarlılık değerleri ise, orta derece rejeksiyon için %80, hafif derece rejeksiyon için %60 belirtilmiştir.

Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesinde Kullanılan Diğer Ekokardiyografik Yöntemler Doku Doppler Görüntüleme (Tissue Doppler Imaging)

Doku Doppler inceleme ile, miyokardın sistolik ve diyastolik hızları değerlendirilir. Son zamanlarda, sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde, önem kazanan yöntemlerden biridir. Miyokardan kaynaklanan akım hızı düşük, amplitüdü yüksek sinyaller, iki boyutlu eko, renkli M-mod eko veya "pulse wave" Doppler ile değerlendirilir. Doruk diyastolik hızın, rejeksiyon ile azaldığı ve etkin tedavi ile arttığı gösterilmiştir. Eşik değer olarak 8.7 cm/sn alındığında, duyarlılık %82, özgüllük %53 bulunmuştur (24). Bir başka çalışmada, endokard ve epikard hız farkına dayanan miyokard gradiyenti ölçümlerinin, rejeksiyon ile azaldığı gösterilmiştir (25). Akut rejeksiyondan başka faktörlerin de (iskemi gibi) miyokard hızını etkilemesi, doku Doppler incelemenin klinik kullanımını kısıtlamaktadır. Ancak, miyokard hızının yüksek bulunduğu olgularda, rejeksiyonun dışlanabileceği ileri sürülmektedir.

Otomatik endokard sınır değerlendirme yöntemi

Erken dolun akım hızının, dolayısıyla, diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesini sağlar. Bu yöntem, basınç ölçümlerinden çok, çap ölçümlerine dayanır. Moidl ve ark.'nın (12) çalışmalarında, doruk diyastolik hız akustik nicelendirme yöntemi ile değerlendirilmiş ve akut rejeksiyonla birlikte izlenen hemodinamik değişikliklerin saptanmasında faydalı olduğu gösterilmiştir. Ancak, klinik kullanım için, prospektif, geniş çaplı çalışmaların sonuçları beklenmektedir.

Mitral-A geçiş zamanı

Pai ve ark.'nın (26) tarafından, mitral-A akımı geçiş süresinin(SV girişinden SV çıkışına kadar geçen süre) önemi belirtilmiş, SV'ün "stiffness"ını yansıtan bir parametre olarak ileri sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda, akut rejeksiyon sırasında bu sürenin uzadığı görülmüştür (27).

Sonuç olarak, ekokardiyografik özellikler, akut rejeksiyon şüphesinde, biyopsi endikasyonunun belirlenmesinde yol gösterici olarak kullanılmaktadır. Birden fazla ekokardiyografik parametre kullanılarak tanısal duyarlılık artırılmaya çalışılmaktadır.

Elektrokardiyografik Değerlendirme

Elektrokardiografi, özellikle yeni başlayan atriyal fibrilasyon ve flutterin saptanmasında önemlidir. Kalp transplantasyonundan sonra aritmi sıklığı %23-79 arasında bildirilmektedir (28). Atriyal fibrilasyon ve atriyal flutter en sık izlenen aritmiler olmakla birlikte, bu aritmilerin (özellikle atriyal flutterin) görülme sıklığına ait kesin veriler mevcut değildir. Aritmi sıklığındaki değişik oranlar, kullanılan yöntem ve tanı kriterlerindeki farklılıklarla açıklanmaktadır. Atriyal aritmilerin, rejeksiyonu belirleyebileceği düşünülmeyle birlikte, kesin ilişki gösterilememiştir. Siklosporin kullananlarda yapılan çalışmalarda, rejeksiyon, yeni başlayan atriyal erken vuru, atriyal fibrilasyon ve atriyal flutter ile uyumlu bulunmuştur (29). Bununla birlikte, atriyal aritmilerin, rejeksiyon tedavi endikasyonunu belirlemede yeri sınırlıdır. Ventriküler aritmiler ise, akut rejeksiyon için belirleyici değildir.

QRS voltajının incelemesi

Siklosporin kullanıma girmeden önce, DI, II, III, V1-V6 toplam QRS voltajında %20 azalma, akut rejeksiyon şüphesi nedeniyle, acil EMB endikasyonu olarak kabul ediliyordu. Günümüzde, siklosporin ve takrolimusa kullanımına bağlı olarak miyokard ödemi daha az görülmektedir. Bu nedenle, QRS voltaj değişikliği kullanılmamaktadır.

V1'deki P dalgası değişikliğinin önemi

Atriyal ileti kusuru, atriyal fibrilasyon ve flutter gelişiminde önemli bulunmuştur. Avitall ve ark.'nın (30) çalışmalarında, intraatriyal ve atriyoventriküler ileti zamanında uzama ile akut rejeksiyon arasında kuvvetli ilişki gösterilmiş, akut rejeksiyon durumunda, "p" dalgasının terminal bölümüne ait uzamanın, atriyal flutteri belirlemede duyarlılığı %89, özgüllüğü %92 bulunmuştur.

Diğer Yöntemler

Sinyal ortalamalı EKG; Rejeksiyon tanısında EKG'nin duyarlılığını artırır, ancak rutin kullanıma girecek kadar etkinliği gösterilememiştir (31).

Rejeksiyon tanısında değeri araştırılan diğer bir inceleme yöntemi; "fast-Fourier" transformasyon ile yapılan elektrokardiyografik frekans analizidir. Sinyal amplitüdünden etkilenmeyen bu teknik, yüzey EKG'sinde saptanamayan frekansların incelenmesine olanak sağlar. QRS kompleksi ve ST segment analizi ile gerçekleştirilen bu incelemenin, rejeksiyonu belirlemedeki duyarlılığı %90, özgüllüğü %40 olarak belirtilmiştir (32). Günlük takibe uygun olmaması ve belirleyiciliğinin çok yüksek olmaması nedeniyle, kalp transplantasyonu takibinde kullanımı sınırlıdır.

Kalp hızı değişkenliği; Kalp hızında atımdan atıma olan değişiklik, sinüs düğümü değişkenliğine bağlıdır. Transplantasyondan sonra denervasyon nedeniyle azalan kalp hızı değişkenliği, akut rejeksiyon durumunda artar. Ancak rejeksiyon tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek değildir (33).

Dipiridamol Testi; Epikardiyal koroner damarları normal olan kişilerde yüksek doz dipiridamol infüzyonu ile oluşan elektrokardiyografik değişiklikler, koroner akım rezervinde azalmayı gösterir. Akut rejeksiyon durumunda, dipiridamol infüzyonu sırasında ST segment depresyonu gelişebileceği gösterilmiş, ancak tanısal değeri düşük bulunmuştur (34).

Intramiyocardiyal Electrogram (IMEG); Rejeksiyon tanısında, uzun dönem takiplerde kullanılacak yöntemlerden biridir. Transplantasyon sırasında yerleştirilen 'pacemaker' ve epikard elektrodu sayesinde, miyokard voltaj amplitüdülerinin monitörizasyonu sağlanır. Rejeksiyon sırasında miyokard voltaj amplitüdünün azaldığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, QRS voltajında %15 azalma rejeksiyon için belirleyici bulunmuştur. Bazı çalışmalarda, bu tekniğin duyarlılığı %100 olarak belirtilmektedir (35). Enfeksiyonların ve ventriküler aritmilerin volta-

ji etkilemesi nedeniyle, özgüllük düşüktür. Intramiyokardiyal elektrogram ile yoğun olarak uğraşan birkaç merkeze ait çalışmada, normal IMEG ve normal ekokardiyografi bulguları varsa biyopsi gerekmeceği, bu durumda klinik rejeksiyonun son derece nadir olacağı belirtilmektedir (36). Bu yöntemin en önemli kısıtlılığı; 1. Pacemaker ve epikard elektrodu yerleştirilerek yapılması 2. IMEG paterninde değişiklikler olması 3. Uzun dönem kullanımına ait yeterli veri olmamasıdır.

Diğer Noninvazif İncelemeler Sitoimmünolojik Değerlendirme

Sitoimmünolojik monitörizasyon, 1984 yılında Hammer ve ark.'nın (37) tarafından geliştirilmiştir. Bu yöntemle, periferik kanda lenfosit alt gruplarının değişimi ve immünoblastların miktarı değerlendirilmektedir. Lenfosit alt grupları, lenfositlerin yüzey antijenlerine karşı işaretlenmiş monoklonal antikorlar kullanılarak belirlenir. Koroner sinüs kan örneklerinin, periferik kana göre daha erken tanı sağlayacağı ileri sürülmektedir (38). Aktive lenfositlerin total lenfositlere oranı %5'in üzerinde ise ve aktive lenfositlerin miktarı 50/ml'in üzerinde ise, lenfosit aktivasyonu düşünülmektedir (37,39). Akut rejeksiyon tanısında, lenfosit aktivasyonunun %5 eşik değere göre duyarlılığı %58-95, özgüllüğü %90-91 bildirilmektedir (37,40). CD4/CD8 oranının akut rejeksiyon veya enfeksiyon tanısında duyarlılığı %43-100, özgüllüğü %56-94 arasında değişmektedir (41,42,43). Tanı için, yüksek eşik değerler kullanıldığında, duyarlılık azalmakta, özgüllük ve belirleyicilik artmaktadır. Yöntemin önemli dezavantajları, seçilen eşik değere göre duyarlılık ve özgüllüğün değişmesi, morfolojik incelemenin öznel olması, operasyondan 6 ay sonra ve ilk rejeksiyon atağından sonra güvenilirliğinin azalmasıdır (ilk rejeksiyon atağından sonra izlenen atakların şiddeti azalmakta ve buna bağlı paralel olarak aktive lenfosit miktarı düşmektedir). Ayrıca, rejeksiyon dışında çeşitli enfeksiyonlarda da değişiklikler izlenmektedir. T hücre aktivasyonunu gösteren biyokimyasal ve immünolojik parametrelerin tanılma değerini araştıran çalışmalarda, lenfositlerdeki IL-2 reseptörleri, solübl IL-2 reseptörleri, plasma TNF-a, idrar thromboxane B2, serum ve idrar neopterin düzeyi, transferrin reseptörleri, prolaktin düzeyi, serum β 2 mikroglobulin, plasma p-selectin, protrombin yıkım ürünü düzeyleri ve adezyon molekülleri (VCAM-1, E-selectin, ICAM-1) incelenmiştir. Bugüne kadar el-

de edilen veriler, bu parametrelerin, rejeksiyon tanısındaki yerinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, sitoimmünolojik yöntem, kalp transplantasyonu yapılan olguların erken dönem takibinde, diğer tanı yöntemleri ile birlikte, EMB zamanlaması için fikir verici, basit, noninvazif bir yöntem olarak düşünülmektedir.

Serum Troponinin Ölçümü

Dengler ve ark.'nın (44) çalışmalarında, rejeksiyon derecesine bağlı olarak troponin T düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır. Mullen ve ark.'nın (45) çalışmalarında, troponin T ve I düzeyleri, rejeksiyondan çok, verici kalbin iskemi süresi ile ilişkili bulunmuştur.

Antimiyosin Antikorları

Rejeksiyon sırasında, hücre ölümünü takiben ortaya çıkan miyosin, miyosin antikorları ile tanınır. Monoklonal antikorların tanılma değerini araştıran çalışmalar mevcut (46).

Nükleer Manyetik Rezonans Yöntemi ile Görüntüleme (NMR)

Rejeksiyon sırasında gelişen histolojik özelliklere bağlı olarak (hücrel infiltrasyon, miyokard ödemi, miyosit hasarı ve interstisyel kanama), proton relaksasyon zamanı, proton konsantrasyonu ve akım/difüzyon özelliği değişmektedir. Akut rejeksiyon sırasında meydana gelen ödeme bağlı olarak, NMR yöntemi ile görüntüleme duvar kalınlığı artar (47). "P NMR" spektroskopisi ile, akut rejeksiyon sırasında fosfat metabolizmasının değiştiği, fosfokreatin/inorganik fosfat ve fosfokreatin/ adenosin trifosfat oranının azaldığı gösterilmiştir (48). Transplantasyondan sonra ilk birkaç hafta içinde tanılma değeri düşüktür. Daha sonraki dönemde ise, sadece ileri derece rejeksiyon için belirleyici bulunmuştur (49).

Radyonüklid Yöntemler

Akut rejeksiyon tanısında, birçok radyonüklid yöntemin güvenilirliği araştırılmıştır. Teknetyum pirofosfat (99TcPP) veya Talyum (201Tl) incelemesinin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek değildir (50). Miyosit nekrozu, 'İndium111' işaretli monoklonal antikorlar ile belirlenebilmektedir. Kalp/akciğer tutulum oranının 1.5'in üzerinde olması, rejeksiyon açısından oldukça belirleyicidir. Ancak, miyosit nekrozunun, rejeksiyon dışı nedenlere bağlı olarak da gelişebilmesi kullanımı kısıtlamaktadır .

Sonuç olarak, günümüzde akut rejeksiyon tanısında en güvenilir yöntem endomiyokardiyal biyopsidir. Noninvazif yöntemler, EMB'ye alternatif olmaktan çok, biyopsi endikasyonunu belirlemede yardımcı olarak kullanılmaktadır.

Kaynaklar

1. Boucek RJ, Gavin P, Keehn C, Cooper D, Asante-Korang A. An improved echocardiographic surveillance strategy following pediatric heart transplantation. *Circulation* 1999;100(suppl I): 395.
2. Sagar KB, Hastillo A, Wolfgang TC, et al. Left ventricular mass by M-mode echocardiography in cardiac transplant patients and acute rejection. *Circulation* 1981;64 (suppl II):216-20.
3. Dubroff JM, Clark MB, Wong CYH, et al. Changes in left ventricular mass associated with the onset of acute rejection after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1983;3:105-9.
4. Valentine HA, Hunt SA, Billingham ME, et al. Increasing pericardial effusion in cardiac transplant recipients. *Circulation* 1989;79:603-9.
5. Ciliberto GR, Anjos MC, Gronda E, et al. Significance of pericardial effusion after heart transplantation. *Am J Cardiol* 1995;76:297-300.
6. Stempfle HU, Angermann CE, Kraml P, et al. Serial changes during acute cardiac allograft rejection: Quantitative ultrasound tissue analysis versus myocardial histologic findings. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:310-7.
7. Angermann CE, Nassau K, Stempfle HU et al. Recognition of acute cardiac allograft rejection from serial integrated backscatter analyses in human orthotopic heart transplant recipients: comparison with conventional echocardiography. *Circulation* 1997; 95:140-50.
8. Masuyama T, Valentine HA, Gibbons R, et al. Serial measurement of integrated backscatter in human cardiac allografts for the recognition of acute rejection. *Circulation* 1990;81:829-39.
9. Mills RM, Naftel DC, Kirklin JK, et al. Heart Transplant rejection with hemodynamic compromise; a multi-institutional study of the role of endomyocardial cellular infiltrate. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:813-21.
10. Paulsen W, Magid N, Sagar K, et al. Left ventricular function of heart allograft during acute rejection: An echocardiographic assessment. *J Heart Lung Transplant* 1985;4:525-9.
11. Dodd DA, Brady LD, Carden KA, et al. Pattern of echocardiographic abnormalities with acute cardiac allograft rejection in adults: Correlation with endomyocardial biopsy. *J heart Lung Transplant* 1993;12:1009-18.
12. Moidl R, Chertchik O, Simon P. Noninvasive monitoring of peak filling rate with acoustic quantification echocardiography accurately detects acute cardiac allograft rejection. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 194-201.
13. Rokey R, Kuo LC, Zoghbi WA, et al. Determination of parameters of left ventricular diastolic filling with pulsed Doppler echocardiography: Comparison with angiography. *Circulation* 1985; 71: 543-50.
14. Spirito P, Maron BJ, Bonow RO. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function: Comparative analysis of Doppler echocardiographic and radionuclide angiographic techniques. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 518-26.
15. Valentine HA, Hatle LK, Appleton CP, et al. Variability of Doppler echocardiographic indices of left ventricular filling in transplant recipients and normal subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1990; 3: 276-84.
16. Valentine HA, Fowler MB, Hunt SA, et al. Changes in Doppler echocardiographic indexes of left ventricular function as potential markers of acute cardiac rejection. *Circulation* 1987; 76(suppl V): 86-92.
17. Simmonds MB, Lythall DA, Slorach C, et al. Doppler examination of superior vena caval flow for the detection of acute cardiac rejection. *Circulation* 1992; 86(suppl II): 259-66.
18. Fan PH, Kirklin JK, Naftel DC, et al. Application of echo color flow Doppler mitral regurgitation to the diagnosis of acute cardiac transplant rejection. *Echocardiography* 1992; 8: 169-74.
19. Valentine HA, Appleton CA, Hatle L, et al. Influence of recipient atrial contraction on left ventricular filling dynamics of the transplanted heart assessed by Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1159-63.
20. Forster T, McGhie J, Rijsterborgh H, et al. Can we assess the changes of ventricular filling resulting from acute allograft rejection with Doppler echocardiography? *J Heart Lung Transplant* 1988;7:430-4.
21. St. Goar FG, Gibbons R, Schnittger I, et al. Left ventricular diastolic function: Doppler echocardiographic changes soon after cardiac transplantation. *Circulation* 1990;82:872-8.
22. Yeoh TK, Frist WH, Eastburn TE, et al. Clinical significance of mild rejection of the cardiac allograft. *Circulation* 1992;86(suppl II):267-71.
23. Ciliberto GR, Mascarello M, Gronda E, et al. Acute rejection after heart transplantation: Noninvasive echocardiographic evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1156-60.
24. Stengel SM, Allemann Y, Zimmerli M, et al. Doppler tissue imaging for assessing left ventricular diastolic dysfunction in heart transplant rejection. *Heart* 2001;86:432-7.
25. Mankad S, Murali S, Kormos RL, Mandarino WA, Gorcsan J. Evaluation of the potential role of color-coded tissue Doppler echocardiography in the detection of allograft rejection in heart transplant recipients. *Am Heart J* 1999;138:721-30.
26. Pai RG, Suzuki M, Heywood T, Ferry DR, Shah PM. Mitral A velocity transit time to the outflow tract as a measure of left ventricular diastolic stiffness: hemodynamic correlations in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1994;89:553-7.

27. Boyd SYN, Mego DM, Khan NA, Rubal BJ, Gilbert TM. Doppler echocardiography in cardiac transplant patients: allograft rejection and its relationship to diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:526-31.
28. Little RE, Kay GN, Epstein AE, et al. Arrhythmias after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation* 1989;80: (suppl III) 140-6.
29. Scott CD, Dark JH, McComb JM. Arrhythmias after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1992;70:1061-3.
30. Avitall B, Payne DD, Connelly RJ et al. Heterotopic heart transplantation: Electrophysiological changes during acute rejection. *J Heart Lung Transplant* 1988;7:176-81.
31. Gracceffo MA, O'Rourke RA. Cardiac transplant rejection is associated with a decreased in the high-frequency components of the high resolution, signal averaged electrocardiogram. *Am Heart J* 1996;132:820-6.
32. Haberl R, Weber M, Reichenspurner H, et al. Frequency analysis of the surface electrogram for recognition of acute rejection after orthotopic cardiac transplantation in man. *Circulation* 1987;76:101-8.
33. Izrailtayan I, Kresh JY, Morris RJ, Brozena SC, Kutalek SP, Wechsler AS. Early detection of acute allograft rejection by linear and nonlinear analysis of heart rate variability. *J Thorac Surg* 2000;120:737-45.
34. Picano E, DePieri G, Salerno JA, et al. Electrocardiographic changes suggestive of myocardial ischemia elicited by dipyridamole infusion in acute rejection early heart transplantation. *Circulation* 1990;81:72-7.
35. Auer T, Schreier G, Hutten H, et al. Paced epimyocardial electrograms for noninvasive rejection monitoring after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:993-8.
36. Warnecke H, Muller J, Cohnert T, et al. Clinical heart transplantation without routine endomyocardial biopsy. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:1093-102.
37. Hammer C, Reichenspurner H, Ertel W, et al. Cytologic and immunologic monitoring of Cyclosporin-treated human heart recipients. *Heart Transplant* 1984;3:228-32.
38. Wijngaard PH, Doornewaard WH, Van der Meulen A, et al. Cytoimmunologic monitoring as an adjunct in monitoring rejection after heart transplantation: results of a 6-year follow-up in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplantation* 1994; 13: 869-75.
39. Fleischer KJ, Baumgartner WA. Heart Transplantation. In: L. Henry Edmunds Jr, editor. *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: The McGraw-Hill Companies Inc. 1997:1411.
40. Wijngaard PLJ, Gimpel JA, Schuurman HJ, et al. Monitoring rejection after heart transplantation: cytoimmunological monitoring on blood cells and quantitative birefringence measurements on endomyocardial biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1990;43:137-42.
41. Mansuroğlu D, Kırallı K, Güler M, ark. Kalp transplantasyonunda red fenomeninin sitoimmünojik monitörizasyon yöntemi ile izlenmesi. *GKDC Dergisi* 1998;6:369-78.
42. Kotylo PK, McCloskey DW, Moriarty A, et al. Immunologic monitoring of the cardiac transplant patient. *Chest* 1988; 94: 834-6.
43. Bardakçı H, Küçükler Ş, Tarcan O, ve ark. Ortotopik kalp transplantasyonu yapılan hastaların rejeksiyon takibinde sitoimmunolojik monitörizasyonun etkinliği. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2002;30:486-92.
44. Den TJ, Zimmermann R, Braun K, et al. Elevated serum concentrations of cardiac troponin T in acute allograft rejection after human heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:405-12.
45. Mullen JC, Bentley MJ, Scherr KD et al. Troponin T and I are not reliable markers of cardiac transplant rejection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:233-7.
46. Arques P, Bonet L, Vidal JF, et al. Evaluation of the usefulness of the monoclonal antibody (AMA) uptake in the diagnosis of heart transplant rejection. *Rev Esp Med Nucl* 1999;18:190-6.
47. Cherry R, Nielsen H, Reed E, Reemtsma K, Suci-Foca N, Marboe CC. Vascular (humoral) rejection in human cardiac allograft biopsies: relation to circulating anti-HLA antibodies. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:24-9.
48. Canby RC, Evanochko WT, Barrett LV, et al. Monitoring the bioenergetics of cardiac allograft rejection using in vivo P331 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:1067-74.
49. Smart FW, Young JB, Weilbaeher D. Magnetic resonance imaging for assessment of tissue reaction after heterotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:403-10.
50. Ho YL, Chen CL, Hsu RB, et al. Assessment of the myocardial changes in the heart transplant recipients without evident acute myocardial rejection by integrated backscatter: comparison with simultaneous dobutamine stress echocardiography and (201) thallium spect. *Ultrasound Med Biol* 2001;27:171-9.