

## Kalp nakli sonrası rejeksiyon tanısında intramiyokardiyal elektrogramın rolü

*The role of intramyocardial electrocardiogram for diagnosis of acute rejection after heart transplantation*

Deniz Çevirme,<sup>1</sup> Semih Buz,<sup>2</sup> Cengiz Köksal<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Trabzon, Türkiye;

<sup>2</sup>Berlin Alman Kalp Enstitüsü, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Berlin, Almanya;

<sup>3</sup>Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Akut rejeksiyon, kalp nakli sonrası oluşabilecek en önemli komplikasyonlardan biridir. Akut rejeksiyonun tanı ve tedavisinin erken dönemde yapılabilmesi greft reddini önler ve sağkalımı artırır. Bugün için akut kardiyak rejeksiyonun tanısında sağ ventrikül endomiyokardiyal biyopsisi (EMB) altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak uygulama tekniğinin zorluğu ve invaziv olması nedeniyle hastalar için konforlu bir yöntem olmaktan uzaktır. Biyopsi tekniği ile rejeksiyon tanısının konulamaması veya rejeksiyonun geç tanınması sonucu nakil yapılan hastaların yaklaşık %5-6'sı ilk bir yıl içinde kaybedilmektedir. Hücrel voltaj amplitüdünün intramiyokardiyal olarak ölçülmesi; kalp nakli sonrası erken dönemde akut rejeksiyon tanı ve tedavisinde noninvaziv bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Akut rejeksiyon; elektrokardiyogram; kalp nakli.

Kalp yetersizliği, kalbin doku ve organların gereksinim duyduğu kanı yeterli olarak pompalayamaması olarak açıklanabilir. Etyolojik sınıflaması çeşitlidir. En yaygın nedenlerinden biri idiyopatik kardiyomyopati-dir, ikinci en sık neden ise kardiyomyopati yapanlar arasında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde iskemik kalp hastalığıdır.<sup>[1]</sup> Uzun süreli hipertansiyon ve kapak hastalıkları sonrasında kalp yetersizliği gelişebilir. Marfan sendromunda olduğu gibi kapak hastalığına sekonder kardiyomyopati gelişimi daha nadir nedenler-

Acute rejection is one of the critical complications of heart transplantation. Early diagnosis and treatment of acute rejection following heart transplantation prevent the graft rejection and improve the survival rate. Currently, right ventricular endomyocardial biopsy (EMB) is considered the gold standard for the diagnosis of acute cardiac rejection. However, it is far from being comfortable method for the patients due its complicated implication technique and invasive nature. About 5-6% of the patients die within the first year of heart transplantation due to undiagnosed rejection or late diagnosis using biopsy technique. Intramyocardial cellular voltage amplitude measurement can be used as a noninvasive method for the diagnosis of and treatment of early acute rejection after heart transplantation.

**Key words:** Acute rejection; electrocardiogram; heart transplantation.

dendir.<sup>[2]</sup> Christiaan Barnard'ın 1967'de insandan insana ilk kalp naklini gerçekleştirmesinden sonra birçok merkez kalp naklini kalp yetersizliği tedavisinde iyi bir alternatif tedavi olarak görmüş ve siklosporinin klinik kullanımı sayesinde de kalp nakli başarıya ulaşmıştır. Günümüzde kalp nakli, terminal kalp yetersizliği tedavisinde ilk tercih olarak kabul edilen, yaşamı uzatan ve hastaların yaşam kalitesini artıran etkin bir tedavi şeklidir. Ne yazık ki nakil süreci kalbin nakliyle bitmemektedir. İmmünyüpresyon tedavisinde son yıllardaki



Available online at  
www.tgkdc.dergisi.org  
doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2012.192  
QR (Quick Response) Code

Geliş tarihi: 22 Aralık 2011 Kabul tarihi: 1 Mart 2012

Yazışma adresi: Dr. Semih Buz, Department of Cardiovascular Surgery, German Heart Institute Berlin, 13353 Berlin, Germany.

Tel: +49 30 45931938 e-posta: buz@dhzb.de

gelişmelere rağmen, implante edilen greftin, alıcı tarafından reddedilmesi gerek akut olarak, gerekse kronik dönemde karşımıza çıkmaktadır. Akut rejeksiyonların %90'ı ilk altı ayda görülürken, 12 aydan sonra, immünsüpressif tedavi azaltıldığı halde, daha az ortaya çıkmaktadır. Geç dönemde akut rejeksiyonlar çok nadirdir ve genellikle hastaların tedaviye uyumsuzluğu ile veya immünsüpressif tedavisinin takibindeki yetersizlikle ilgilidir. Klinisyenler greftin reddini önlemede başarılı olmak, dolayısıyla nakil sonrası sağkalımı artırmak için akut rejeksiyon tanısı ve tedavisini erken dönemde yapmak zorundadırlar. Bunun için nakilden sonraki ilk bir sene içinde akut rejeksiyonların takibinde rutin endomiokardiyal biyopsi (EMB) belirli periyotlarda uygulanmaktadır.

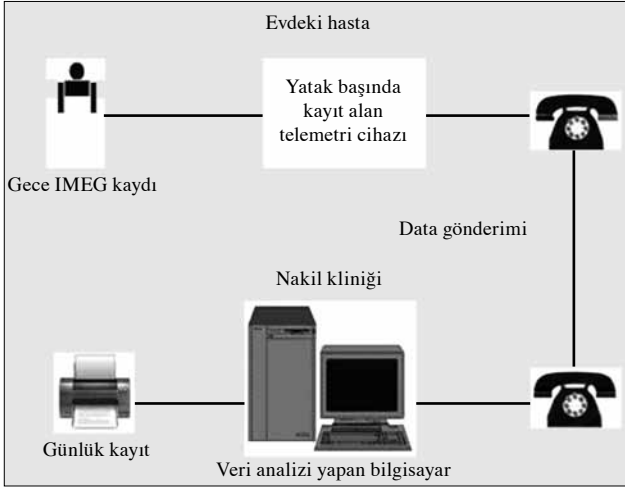
Endomiokardiyal biyopsi 1972'den beri rejeksiyon tanısı ve evrelemesi için altın standart olarak kullanılmaktadır.<sup>[3]</sup> Ne yazık ki EMB'nin invaziv bir yöntem olması ve beraberinde birtakım komplikasyonları getirebilme ihtimali nakil yapılan hastalarda hayal kırıklığına neden olmaktadır. Nakil yapılan bir hastaya ilk bir yıl içerisinde ortalama 15 ile 20 arasında biyopsi yapma gereksinimi duyulabilmektedir.<sup>[4]</sup> Bu durum maliyet artışını da beraberinde getirmektedir. Komplikasyon sıklığı merkezlerde %0.3-13 oranında olup başlıca komplikasyonlar: Perforasyon ve perikardiyal tamponad, pnömotoraks, sinir paralizi, venöz hematoma, karotis ponsiyonu, triküspid kapak hasarı, malign aritmi, geçici komplet kalp blok'u ve supraventriküler taşikardi'dir.<sup>[5]</sup> Daha az sıklıkla koroner arterden sağ ventriküle fistül de bildirilmiştir.<sup>[6]</sup> Bunun dışında nakil yapılmış hastalarda yaklaşık %40 oranında humoral veya humoralle karışık rejeksiyon görüldüğü halde, EMB'lerin rutin histolojik değerlendirmesinde bu tür rejeksiyonun tespiti mümkün olmamaktadır. Oysa humoral rejeksiyon, kardiyak fonksiyonları hücresele rejeksiyondan daha fazla etkilemekte ve hastalar için daha tehlikeli olabilmektedir.<sup>[7]</sup> Biyopsinin duyarlılığını etkileyen bir faktör de "sampling error" denilen durumdur. Rejeksiyon sırasında görülen infiltratlar miyokarda homojen olmayan bir dağılım gösterebilir. Hastada rejeksiyon olduğu halde alınan biyopsiler infiltratın bulunduğu yeri yakalamamasından kaynaklanan negatif sonuçlar verebilir.<sup>[8,9]</sup> Bu durum akut rejeksiyon takibinde alternatif olarak kullanımı kolay, ucuz ve günlük tekrarlanabilir noninvaziv yöntemlere ilgiyi artırmıştır.

Ekokardiyografi ucuz ve noninvaziv bir yöntemdir. Diyastolik disfonksiyon varlığı rejeksiyon tanısında önemlidir ancak artmış diyastolik disfonksiyon ileri evre rejeksiyonda ortaya çıkabilir, bu da tanıya gecikmeye yol açar. Genel eko-Doppler parametrelerinin duyarlılığı %73 olarak bulunmuştur.<sup>[10]</sup> Bu yüzden

rejeksiyon tanısında konvansiyonel eko parametreleri yanında PW-TDI (Pulsed wave tissue Doppler imaging) kullanılmaktadır. PW-TDI sol ventrikül diyastolik disfonksiyon incelemelerinde daha duyarlı olduğu ve pre- ve afterload değişikliklerinden daha az etkilendiği bilinmektedir. PW-TDI ile akut rejeksiyon kontrolünde subendokardiyal duvar hareketleri (motion) değerlendirilmektedir. Bunun için pik sistolik ve erken diyastolik duvar hareket hızları (Sm ve Em), sistolik zaman TSm (birinci kalp sesinin başlangıcındaki Sm), erken relaksasyon zamanı Tem (ikinci kalp sesinin başlangıcındaki Em dalgasının yaptığı pik) gibi parametreler değerlendirilir. Yapılan çalışmalarda akut rejeksiyonda ISHLT (The International Society of Heart and Lung Transplantation) sınıflandırmasına göre değerlendirilen biyopsilerde özellikle hafif hücresele reaksiyonu olanlarda morfolojik ve fonksiyonel diskordansın olduğu tespit edilmiş ve PW-TDI tekniğinin konvansiyonel pulsed wave eko'ya göre ventriküler disfonksiyonu daha erken tespit ettiği bildirilmiştir.<sup>[11]</sup> Erken ameliyat sonrası dönemde eko ile rejeksiyon takibi yapılabilir de taburcu olan hastalarda takip mümkün değildir. Ayrıca eko ile akut rejeksiyon tanısı klinisyene bağımlıdır. Bu nedenle ekokardiyografi rejeksiyon tanısı ve takibinde yardımcı bir tanı aracı olarak kullanılmaktadır.

Sitoimmünolojik monitörizasyon (CIM) periferik kandaki T-lenfosit aktivasyonunu tespit eder. Aktive olmuş T-lenfositlerinin muhteviyatı lenfosit popülasyonunun %5'inden fazla ise akut rejeksiyon için anlamlı olmaktadır. Ancak benzer bulgu özellikle viral kaynaklı infeksiyonlarda da görülebilmektedir.<sup>[12,13]</sup> Dolayısıyla bu parametreler güvenli olmaktan uzaklaşmaktadır. Aynı zamanda lökosit morfolojisini incelemek subjektif bir yaklaşımdır. İsaletli ölçümler için klinik deney ve deneyime gereksinim duyulmaktadır. Ayrıca uzun dönem red fenomeninin saptanmasında yetersiz kalmaktadır. Sitoimmünolojik monitörizasyonun güvenilirliği, nakil sonrası ilk altı aylık süre içerisinde veya ilk akut rejeksiyon atağına kadar yüksektir. Kalp nakli sonrası gelişebilecek akut ret veya infeksiyonun erken tanısında diğer tanı yöntemleri ile birlikte kullanılacak yararlı bir yöntemdir.<sup>[14]</sup>

Nükleer manyetik rezonans görüntüleme (NMR) ile rejeksiyon tanısı konulabileceği düşünülmüştür. Bu anlamda birçok çalışma ve görüntüleme teknikleri düşünülmüş olsa da söz konusu bulguların NMR ile tespiti çok ileri evre rejeksiyonda mümkün kıldığı için kullanımı kısıtlı olmaktadır.<sup>[15,16]</sup> Aynı şekilde, çeşitli radyonüklid görüntüleme teknikleri akut rejeksiyon tanısı için geliştirilmeye çalışılmıştır. <sup>99</sup>TcPP veya <sup>201</sup>Th rejeksiyon tanısı için yeterli duyarlılığa sahip değildir.<sup>[16]</sup> Bu yüzden kullanımları kısıtlı olmaktadır.

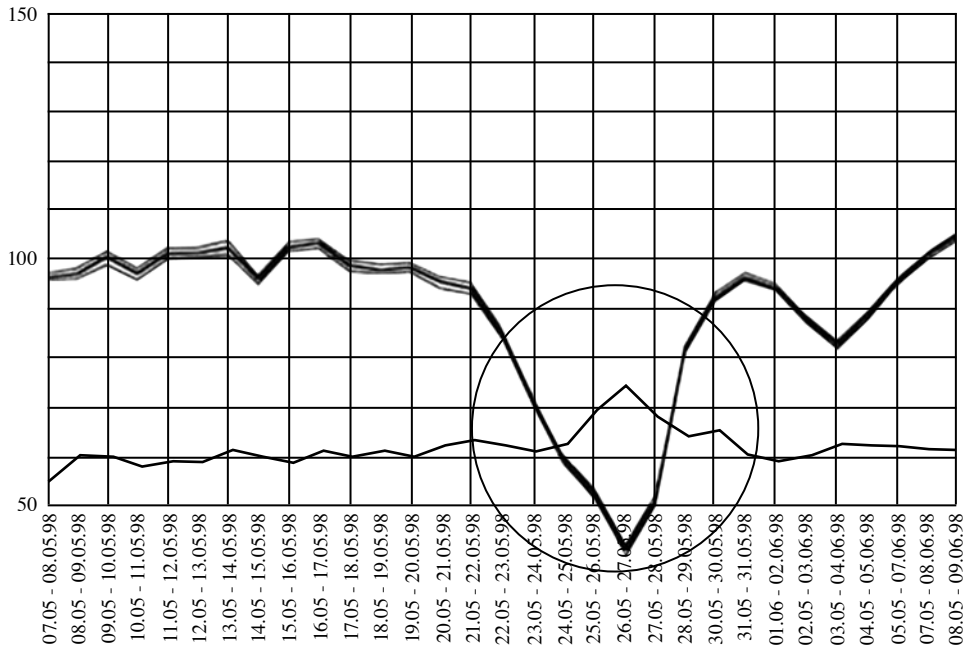


**Şekil 1.** İntramiyokardiyal elektrogram takip sisteminin çalışma prensibi. İMEG: İntramiyokardiyal elektrogram;

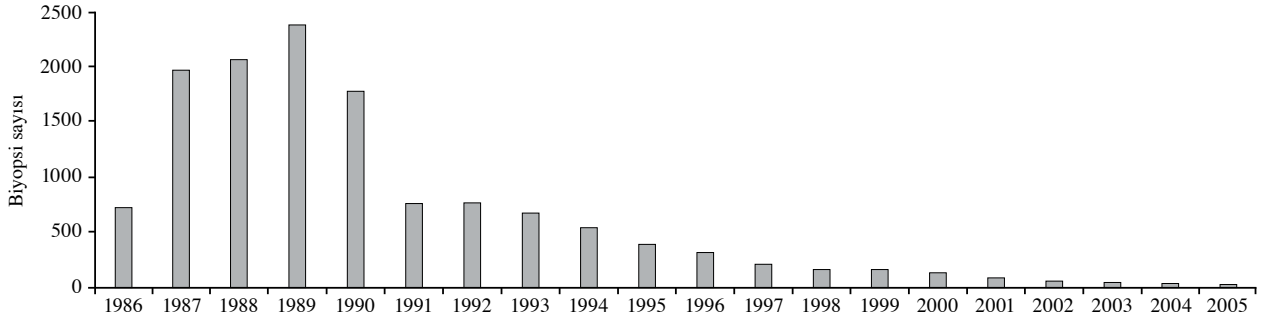
İntramiyokardiyal olarak hücrel voltaj amplitüdünün ölçülmesi, nakil sonrası akut rejeksiyon tanısının konulması ve tedavisinin izleminde noninvaziv bir yöntem olarak kullanılmaktadır.<sup>[17]</sup> İntramiyokardiyal elektrogram (İMEG), voltaj sinyallerinin ticari olarak elde edilebilecek özel bir pacemaker tarafından depolanması, bu voltajların manyetik algılayıcı bağlanmış kayıt cihazına kaydedilip daha sonra verilerin işlenerek bir diyagramda gösterilmesi esasına dayanır. Sistem noninvaziv ve rejeksiyon için duyarlı bir tanı aracı olması açısından önemlidir. Sistemin vücut içi ve vücut

dışı aparatları vardır. Vücut içindeki aparatları: her iki ventriküle epikardiyal tutunmayı sağlayan uçları olan iletken kablo ve bunların bağlanabileceği (epigastrik bölgede cilt altında yapılan pošta saklanabileceği) özel bir pacemaker cihazından ibarettir. Şayet hastaya daha önceden mekanik dolaşım destek cihazı yerleştirilmişse infeksiyon riskini artırmamak için pace leadleri transvenöz yoldan endokardiyal olarak da yerleştirilebilir.<sup>[18]</sup> Vücut dışındaki aparatı ise pacemaker'a kayıtlı olan voltaj bilgilerini algılayan bir manyetik sensör ile bunun bağlanıp, voltaj bilgilerinin amplitüd diyagramına çevrildiği ve izlenebildiği bir kayıt cihazından ibarettir (Şekil 1).

Dolayısıyla İMEG kayıtlarından alınan voltaj amplitüdüdeki düşüş allogreftin akut rejeksiyon tanısı için bir tanı aracı olabilmektedir. Manyetik sensörden alınan voltaj kayıtları kayıt cihazından geçirilerek bilgisayar ortamında yorumlanabilmektedir. Sistem yatak başında hasta uyuduğu esnada kayıt alabilme özelliğiyle üstünlük sağlamaktadır. Sistem, aynı zamanda mevcut telefon-modem teknolojisine de sahip olduğundan, bu kayıtlar internet vasıtası ile klinik merkeze iletebilmekte ve allogreftin durumu hasta kliniğe gelmeden değerlendirilebilmektedir (Şekil 1). Yapılan hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar sonucu voltaj amplitüdündeki düşüşün %8'in altında olması ve bu düşüşün en az üç gün sürmesinin allogreftin akut rejeksiyonu için duyarlı ve özgül bir kriter olduğu yönünde uzlaşmıştır.<sup>[19-22]</sup>



**Şekil 2.** Berlin Alman Kalp Merkezinde nakil yapılmış bir hastanın ameliyat sonrası bir aylık dönemde çekilen intramiyokardiyal elektrogram kayıtları (QRS Amplitüdüleri).



Şekil 3. Berlin Kalp Merkezinde 1986 ile 2005 yılları arasında yapılan endomiokardiyal biopsisi sayısının yıllara göre dağılımı.

Voltaj kayıtlarının biventriküler yapılması hata şansını azaltsa da CMV enfeksiyonu oluşması ya da yeni oluşmuş bir perikardiyal efüzyon veya QRS kompleksindeki morfolojik değişiklikler hatalı sonuçların yorumlanmasına neden olabilmektedir. Şayet klinik ve ekokardiyografik bulgular şüphe uyandırıyor ise bu durumda biyopsi uygulamak kaçınılmaz ve yerinde olacaktır. Amplitüd ve rejeksiyon ilişkisi Şekil 2’de gösterilmiştir.

Standart olarak kullanılan EKG rejeksiyon tanısında faydalı olarak kullanılmıştır. Miyokardiyal ödem ve lenfosit infiltrasyonu voltaj düşüklüğünün nedeni olabileceği keşfedilmiştir.<sup>[23]</sup> Hetzer ve ark.<sup>[22]</sup> EMB ile IMEG sonuçlarını kıyaslayarak akut rejeksiyonda IMEG’nin duyarlılığını %100, özgüllüğünü ise %97 olarak bulmuş ve ekokardiyografi ile birlikte kullanımının humoral rejeksiyonda EMB’den üstün olacağını savunmuşlardır. Geçirilmiş enfeksiyon varlığı, ritm bozuklukları sistemin güvenilirliğini azaltmaktadır. Pacemaker kullanımı gerektirmesi ve IMEG paternlerinde varyasyonlar görülebilmesi, uzun dönem kullanımına ait yeterli dökümanın literatürde yer almamış olması kullanımını sınırlamaktadır. Jia ve ark.<sup>[24]</sup> 2009’da 58 hastalık bir seriyi bildirmişlerdir. Periyodik olarak kaydedilen IMEG kayıtları EMB sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak duyarlılığı %79.2, özgüllüğü %87.8, pozitif prediktif değeri %82.4 negatif prediktif değeri 85.5 olarak bulunmuştur. Şayet IMEG bulguları diğer noninvaziv yöntemler ile (ekokardiyografi gibi) kombine edilirse duyarlılığın 99.1’e, özgüllüğün ise %99.2’ye yükselebileceği bildirilmiştir.<sup>[23]</sup> Endomiokardiyal biyopsi lenfositik infiltrasyonu tespit ederek rejeksiyon evrelemesi yapabilese de humoral rejeksiyonun tespiti için yetersiz kalmaktadır. Sınırlı sayıda literatür desteği olsa da humoral rejeksiyonda IMEG üstünlüğü bildirilmiştir.<sup>[25]</sup> Knosalla ve ark.<sup>[26]</sup> 15 köpek üzerinde heterotopik kalp nakli uygulamış ve iki farklı gruba ayırarak hücresel ve humoral rejeksiyonda IMEG etkinliğini tespit etmeye çalışmışlardır. İntramiyokardiyal elektrogram erken dönemde ve emniyetli bir güvenlik aralığında humoral

rejeksiyonu tespit etmeyi başarmıştır. Bipolar elektrot seçimi ile birlikte seri kayıtlar alınmasının güvenilirliği artırdığı bildirilmiştir. Berlin Alman Kalp Merkezi’nde IMEG 1990’lı yıllardan itibaren rutin olarak kullanılmış ve buna bağlı olarak nakil hastalarında yapılan EMB sayısı ciddi bir şekilde azaltılmıştır (Şekil 3).

Uzun süreli siklosporin kullanımının ilerleyen zaman içerisinde nörolojik komplikasyonlara yol açtığı bilinmektedir.<sup>[27]</sup> İntramiyokardiyal elektrogram sistemiyle yapılan rejeksiyon monitörizasyonu kullanılacak immünsüpressif ilaçların dozlarının ayarlanması için de önem arz etmektedir. İntramiyokardiyal elektrogram kullanımının pahalı bir yöntem olduğu düşünülse de pacemaker üretiminin ve kullanımının yaygınlığı maliyetin çok fazla olamayacağını göstermektedir. Sonuç olarak IMEG endomiokardiyal seri biyopsilerine karşı ameliyat sonrası dönemde ve özellikle taburcu olmuş hastalarda noninvaziv rejeksiyon takibinde iyi bir alternatif olabilmektedir.

### Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

### Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

### KAYNAKLAR

1. Andreoli TE, editor. Cecil essentials of medicine. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001. Çeviri editörü: Çavuşoğlu H. 5. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002: p. 56-7.
2. Kırılı, E. Eren E, Mataracı İ, Çevirme D. Combined orthotopic heart transplantation and prophylactic ascending aorta replacement in a Marfan patient. Turk Gogus Kalp Dama 2011;19:434-6.
3. Nwakanma LU, Shah AS, Conte JV, Baumgartner WA. Heart transplantation. In: Cohn LH, editor. Cardiac surgery in the

- adult. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1539-78.
4. Foerster A, Simonsen S, Frøysaker T. Heart transplantation in Norway. Morphological monitoring of cardiac allograft rejection. A 3-year follow-up. *APMIS* 1988;96:14-24.
  5. Bourge RC, Rodriguez ER, Tan CD. Cardiac allograft rejection. In: Kirklin JK, Young JB, McGiffin DC, editors. *Heart transplantation*. New York: Churchill Livingstone; 2002. p. 494-5.
  6. Sandhu JS, Uretsky BF, Zerbe TR, Goldsmith AS, Reddy PS, Kormos RL, et al. Coronary artery fistula in the heart transplant patient. A potential complication of endomyocardial biopsy. *Circulation* 1989;79:350-6.
  7. Taylor DO, Yowell RL, Kfoury AG, Hammond EH, Renlund DG. Allograft coronary artery disease: clinical correlations with circulating anti-HLA antibodies and the immunohistopathologic pattern of vascular rejection. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:518-21.
  8. Becker AE, Heijmans CD, Essed CE. Chronic non-ischaemic congestive heart disease and endomyocardial biopsies. Worth the extra? *Eur Heart J* 1991;12:218-23.
  9. Sharples LD, Cary NR, Large SR, Wallwork J. Error rates with which endomyocardial biopsy specimens are graded for rejection after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1992;70:527-30.
  10. Derumeaux G, Redonnet M, Soyer R, Cribier A, Letac B. Quantitative assessment of regional systolic and diastolic velocities by color doppler myocardial imaging during acute rejection in heart transplant recipients. Proceedings of the International Summit in Doppler Tissue Imaging, Madrid, 24-25 April 1997.
  11. Dandel M, Hummel M, Meyer R, Müller J, Kapell S, Ewert R, et al. Left ventricular dysfunction during cardiac allograft rejection: early diagnosis, relationship to the histological severity grade, and therapeutic implications. *Transplant Proc* 2002;34:2169-73.
  12. Ertel W, Reichenspurner H, Hammer C, Plahl M, Lehmann M, Kemkes BM, et al. Cytoimmunologic monitoring: a method to reduce biopsy frequency after cardiac transplantation. *Transplant Proc* 1985;17:204-6.
  13. Fieguth HG, Haverich A, Schaeffers HJ, Wahlers T, Kemnitz J. Cytoimmunologic monitoring for the noninvasive diagnosis of cardiac rejection. *Transplant Proc* 1987;19:2541-2.
  14. Mansuroğlu D, Kırallı K, Güler M, Tuncer A, Eren E, Akıncı E, et al. Kalp transplantasyonlarında red fenomeninin sitoimmünolojik monitörizasyon yöntemi ile izlenmesi. *GKDC Dergisi* 1998;6:369-78.
  15. Hirsch MS. Herpes simplex virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 1336-45.
  16. Kirklin JK, Naftel DC, Levine TB, Bourge RC, Pelletier GB, O'Donnell J, et al. Cytomegalovirus after heart transplantation. Risk factors for infection and death: a multiinstitutional study. The Cardiac Transplant Research Database Group. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:394-404.
  17. Grauhan O, Warnecke H, Müller J, Knosalla C, Cohnert T, Voss A, et al. Intramyocardial electrogram recordings for diagnosis and therapy monitoring of cardiac allograft rejection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1993;7:489-94.
  18. Buz S, Drews T, Weng Y, Müller J, Hummel M, Loebe M, Hetzer R. Heart transplantation after mechanical circulatory support. *Transplant Proc* 2000;32:583-4.
  19. Warnecke H, Schüler S, Goetze HJ, Matheis G, Süthoff U, Müller J, et al. Noninvasive monitoring of cardiac allograft rejection by intramyocardial electrogram recordings. *Circulation* 1986;74:III72-6.
  20. Warnecke H, Müller J, Cohnert T, Hummel M, Spiegelsberger S, Siniawski HK, et al. Clinical heart transplantation without routine endomyocardial biopsy. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:1093-102.
  21. Müller J, Warnecke H, Spiegelsberger S, Hummel M, Cohnert T, Hetzer R. Reliable noninvasive rejection diagnosis after heart transplantation in childhood. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:189-98.
  22. Hetzer R, Potapov EV, Müller J, Loebe M, Hummel M, Weng Y, et al. Daily noninvasive rejection monitoring improves long-term survival in pediatric heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1343-9.
  23. Rosenbloom M, Laschinger JC, Saffitz JE, Cox JL, Bolman RM 3rd. Noninvasive detection of cardiac allograft rejection by analysis of the unipolar peak-to-peak amplitude of intramyocardial electrograms. *Ann Thorac Surg* 1989;47:407-11.
  24. Jia YX, Meng X, Sun LB, Han J, Chen YT. Using intramyocardial electrograms combined with other noninvasive methods for monitoring acute rejection following human heart transplantation. *Chin Med J (Engl)* 2009;122:136-9.
  25. Grauhan O, Müller J, Pfitzmann R, Knosalla C, Siniawski H, Fietze E, et al. Humoral rejection after heart transplantation: reliability of intramyocardial electrogram recordings (IMEG) and myocardial biopsy. *Transpl Int* 1997;10:439-45.
  26. Knosalla C, Grauhan O, Müller J, Pfitzmann R, Fietze E, Cohnert T, et al. Intramyocardial electrogram recordings (IMEG) for diagnosis of cellular and humoral mediated cardiac allograft rejection. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2000;6:89-94.
  27. D. Çevirme, C. Köksal, M. Balkanay, H. Sunar. Early and late neurological complications after cardiac transplantation. *Koşuyolu Kalp Dergisi* 2011;14:56-9.