

심장이식 환자의 수술 전후 관리

서울대학교 의과대학 내과학교실

오 병 회

최선의 내과적 치료에 의해서도 말기 중증 심부전 환자의 1년 생존율이 5% 전후임에 비해⁽¹⁻⁴⁾ 이러한 환자에서 심장이식후 생존율은 최근 면역억제치료의 발달에 힘입어 1년 생존율이 80-90%, 5년 생존율이 60-70%에 달하게되어⁽⁵⁾ 심장이식수술은 말기 심부전 환자에서 가장 효과적인 치료법으로 인식되고 있다. 그러나 심장이식 그 자체가 완치술은 아니며 성공적인 결과를 위해선 반드시 장기간의 철저한 치료가 필수적이다. 심장이식술을 받은 환자의 관리는 이식심장기능의 평가, 거부반응의 감시 및 면역억제요법으로 나눌 수 있으며 이식후의 합병증은 여러 장기를 침범하고 그 종류나 빈도에서도 다양할 뿐 아니라 대부분의 합병증이 면역억제요법의 부작용의 결과이므로 적당한 면역억제요법과 이와 관련된 합병증과의 세심한 균형이 성공적인 심장이식의 관건이다.

심장이식에 있어 수술 전후 내과적인 치료는 크게 수술전 장기 제공자의 선택과 심장이식수술 대상자의 선택 및 치료와 수술후 관리로 크게 나눌 수 있으며 수술후 관리는 다시 통상적인 수술후 관리 외에도 이식심장의 거부반응과 면역억제요법과 면역억제제 사용에 따른 감염 등의 부작용의 예방 및 관리로 나눌 수 있다.

장기 제공자의 관리와 선택

뇌사가 일어나면 혈액학적 및 대사 상태의 변화와 함께 폐, 호르몬과 체온 조절에 복잡한 변화가 일어나므로 장기제공자의 가능성이 있는 경우 연속적인 혈액학적 감시와 함께 전문의에 의해 중환자실에서 치료를 받게 하며 일단 뇌사가 선언된 후에는 이식가능한

장기로의 혈류와 기능의 보존을 위해 최대한 노력해야 한다⁽⁶⁾.

뇌사 초기에는 과도한 교감신경의 작용으로 일시적인 고혈압과 빈맥이 나타나는 경우가 있으며 이는 nitroprusside 같은 혈관확장제와 esmolol 같은 베타차단제를 사용하여 조절하고 저혈압이 있는 경우는 우선 수액공급을 통해 치료하고 중심정맥압을 8-12mmHg 정도로 유지하고 그럼에도 수축기압이 100mmHg 이하이면 dopamine을 10 ug/kg/min 이하로 사용하여 혈압을 유지하도록 하며 phenylephrine을 사용하는 경우도 있으나 수술직후 이식심장의 기능저하나 신장이나 간으로의 혈류를 줄이므로 가능하면 장기간 과량의 catecholamine 사용을 피한다^(7,8). 뇌사후 뇨붕증은 환자의 38-87%에서 일어나며⁽⁸⁾ 과도한 이뇨를 유발하므로 체액의 소실과 함께 전해질 이상을 초래하므로 적당한 수액과 전해질 공급을 통해 조절하며 필요하면 Swan-Ganz 도자를 이용 폐동맥쇄기압을 관찰하면서 공급량을 조절하고 저 용량의 vasopressin을 연속적으로 정맥 주사하여 소변 양을 시간당 100-300ml로 유지한다. 그의 뇌사에 따른 체온의 변화를 줄일 수 있도록 하며 뇌사 초기에 체온이 상승한 다음 하강하는 경우가 많으므로 체온이 높아 감염에 의한 것으로 오인되는 경우도 있다.

장기제공자의 내과적 평가 및 선택

일단 장기제공자로 결정되면 내과나 순환기 내과에서 환자의 병력, 이학적 소견, 심전도, 흉부 X-ray 및 심초음파도를 이용하여 제공자의 심장 기능에 대한 평가와 함께 일반적인 장기이식에 따른 검사를 시행한뒤

결정하며 일반적으로 현재 제시되고 있는 심장 제공자의 조건은 다음과 같다⁽⁹⁾.

1. 연령이 40 세 미만
2. human immunodeficiency virus 나 hepatitis B virus 가 음성
3. 활동성인 심한 감염이나 전이가능한 악성종양이 없어야 한다.
4. 심각한 심장질환이나 장시간의 심폐소생술에 의한 손상이 없어야 한다.
5. 관동맥질환의 가능성이 없어야 한다.
6. 심실기능이 정상이거나 만족스럽고 dopamine 사용량이 10 mcg/kg/min 이하여야 한다.
7. 수혜자와 ABO 혈액형이 일치해야 한다.
8. 제공자의 체중이 수혜자 체중의 80-120% 사이가 좋다.
9. 제공 심장의 허혈시간이 4-5 시간 이내여야 한다.
10. 가능하면 cytotoxic T cell crossmatch 가 음성이어야 한다.

심장이식수술의 대상자의 평가 및 수술전 관리

말기 심부전, 기능적 분류상 III-IV/IV 의 증상을 가진 환자 또는 최대한의 내과적 치료에도 반응하지 않는 중증 심부전 환자가 현재의 심장이식수술의 대상이며 성인에선 확장성 심근병증이나 허혈성 심질환 환자가 대부분이며 그 외 선천성 심질환이나 판막질환, 비후성심근병증 등에서도 시행될 수 있다. 현재 일반적으로 심장이식수술의 적응증과 대상에서 제외하는 경우를 표 1, 2 에 요약하였으며 이러한 조건은 상대적인 것으로 심장이식센터에 따라 약간씩의 차이가 있다. 연령은 종래에 55세 이상은 대상에서 제외하였으나 최근에는 60세 까지도 대상이 되며 생리학적으로 연령에 비해 전장한 경우 그 이상도 대상이 될 수 있다. 폐동맥고혈압의 경우는 폐혈관저항이 6-8 Wood units 이상이거나 transpulmonary gradient가 15mmHg 이상인 중증 폐동맥고혈압이 있는 경우 정위치 심장이식의 금기로 생각되나 prostaglandin E1 등의 혈관확장제 및 변력제의 치료로 폐혈관저항이 50%이상 감소하는 경우 시행할 수도 있다⁽¹⁰⁾.

그러나 대부분의 경우 심부전의 정도에 대한 객관적 평가기준 없이 증상 등을 중심으로 심장이식수술 대상자를 선택하고 있으나 최근 최대 산소소모량을 측정하

표 1. 심장이식의 적응증

End-stage heart disease not amenable to other medical or surgical therapy
Class-III-IV symptoms on optimal medical therapy and prognosis for 1 year survival \leq 75 %
Age generally \leq 60 years
Healthy apart from heart disease
Emotionally stable, well-motivated to resume active life-style
Complaint with medical advice
Supportive family/companions willing and able to make similar long-term commitments

표 2. 심장이식의 금기

Advancing age(>60 years)
Severe pulmonary hypertension
Irreversible hepatic or renal dysfunction
Documented peripheral or cerebrovascular disease
Chronic obstructive pulmonary disease
Recent and unresolved pulmonary infarction
Other systemic disease likely to limit or preclude survival or rehabilitation
Insulin-requiring diabetes mellitus
Active peptic ulcer disease
Current or recent diverticulitis
Cachexia
History of behavior pattern or psychiatric illness likely to interfere significantly with compliance to a disciplined medical regimen
Absence of adequate external psychosocial supports for either short-term or long-term basis

여 10ml/kg/min 이하면서 무산소 대사(anaerobic metabolism)가 있는 경우나 관동맥우회술이나 혈관성형술의 대상이 되지 않으면서 일상의 활동을 할 수 없을 정도의 심한 심근허혈이 있는 경우 및 모든 치료법에도 불구하고 재발하는 증상을 동반한 심실성 부정맥의 경우에 심장이식의 대상으로 삼아야하며 다만 심부전의 정도가 III-6IV/IV 등급이며 구혈율이 20%미만이라도 최대 산소소모량이 15ml/kg/min 이상인 경우는 심장이식의 대상으로는 적절치 않다고 하는 등 객관적인 기준을 정립하려는 추세이다⁽¹¹⁾.

국내에선 아직 보편화되지 않아 문제가 되지 않으나 미국의 경우 장기제공자의 수가 절대적으로 부족하여 이식 전에 사망하는 경우도 많아 수혜자의 우선 순위

에 대한 문제가 있으며 이에 따라 UNOS(United Network for Organ Sharing)에서는 수혜자의 상태를 인공 심장이나 심실보조기구, IABP, Ventilator를 이용하여 심/폐 보조를 필요로 하거나 그렇지 않은 경우라도 중환자실에 있어야하며 심박출량의 유지를 위해서 변력제를 필요로 하는 경우를 Status I이라 규정하고 심장 이식장기 제공에 우선권을 두고 있다.

일단 심장이식의 대상자로 선정되면 일반적인 검사 이외에 심혈관계검사가 필요하며 특히 폐동맥고혈압이 의심되는 경우 우심도자술을 시행하여 평가하여야 한다. 그 외에는 다른 장기이식과 마찬가지로 혈액형, 항체검사 및 HLA typing 과 같은 기본적인 면역학적 검사와 이식후 면역억제요법에 따른 감염의 예방과 대책을 위해 각종 바이러스 및 원충에 대한 혈청학적 검사 및 배양검사를 시행한다.

심장이식수술후의 내과적 치료

1. 수술후 초기의 치료

이식된 심장은 새로운 환경에서 여러 복잡한 생리적 및 면역학적인 도전을 받게 되는 시기로 심장이식의 성공여부에 있어 가장 중요하며 혈액학적 및 면역학적 지표뿐 아니라 감염에 관한 지식을 모두 갖춘 여러 의료진의 협력을 필요로 한다⁽¹²⁾.

1) 수술후 회복 및 간호

수술후 환자는 modified reverse-isolation 이 가능하고 양압환기가 되는 미리 소독된 중환자실의 격리실로 옮겨 치료를 하며 전실에 손을 씻고 가운을 입을 수 있도록 한다. 면회는 의료진과 가족에 한하며 환자의 기도 에 기관이 삽입되어 있는 동안에는 모든 사람은 손을 씻고 마스크, 가운, 신발덮개 및 고무장갑을 착용하도록 한다. 이러한 방침은 기관이 제거되고 흉관 및 주요 혈관선(vascular line)이 제거된 후에는 완화하나 병실에 와서도 마스크의 착용과 손세척은 계속한다. 기구나 흉관 등 감시장치가 제거되면 환자는 일찍부터 활동을 시작하고 계획대로 물리요법을 실시하고 퇴원에 대비한다.

병실에서 수술전에 시행한 각종 바이러스나 원충에 대한 혈청학적 및 배양 검사를 다시 실시하고 CBC, electrolytes, BUN, creatinine 을 매일 측정한다.

2) 면역학적 감시 및 치료

이식된 심장의 기능은 수혜자 심방과의 asynchrony, denervation에 의한 반사작용의 소실 및 약물작용의 변화와 함께 atrial natriuretic peptide와 혈중 catecholamine의 변화, 장기보존과 수술에 따른 손상 등으로 통상적인 심장수술후의 혈액학적인 감시 및 치료와 다른 점이 있으므로 이에 대한 고려가 필요하다. 수술시 확보한 선을 이용하여 동맥압, 폐동맥압 및 좌심방압과 함께 시간당 소변 양을 감시하며 특별한 문제가 없으면 이러한 선들은 수술후 2-3일내 제거가 가능하다. 이식된 심장은 수술 직후 수축기능이 저하되어 있는 경우가 많으므로 dobutamine, dopamine, isoproterenol 같은 변력제(inotropic agent)를 수술후 수일간 사용하며 특히 isoproterenol은 심박수를 빠르게 하여 심근수축력을 증가시킬 뿐 아니라 폐동맥을 확장시켜 폐혈관저항을 감소시키므로 이식수술후 나타날 수 있는 급성 우심부전에 효과가 있으므로 심박수를 분당 100-120회 정도로 유지할 수 있도록 투여한다. 그 외 심장이식 수술후 일부에서 동방결절기능부전으로 심박수가 느린 경우 특히 isoproterenol로 심박수가 증가하지 않는 경우 일시적으로 심박동기를 사용하며 수술후 10일이 지나도 심박수가 분당 60회 미만이면 영구 인공 심박동기 삽입을 고려한다.

수술후 혈압이 상승하는 경우 nitroprusside 나 nitroglycerin을 이용 후부하를 줄여 수축기압을 90-110 mmHg 정도로 유지하며 소변 양이 이뇨제를 사용하지 않고 0.5ml/kg/hr 이상이거나 말초조직이 따뜻하면 심박출량이 충분하다고 판단할 수 있다⁽¹³⁾.

심장이식후 혈액학적 관리에서의 가장 중요한 문제의 하나는 수술후 초기 사망율의 대부분을 차지하는 급성 우심부전을 예방하고 치료하는 것이다. 대부분 cardiopulmonary bypass를 중단할 때 발생하므로 중단 전 반드시 체온이나 저산소증으로 인한 폐동맥의 수축이 오지 않도록 하며 모든 환자에서 bypass 중단 전에 isoproterenol 주입을 시작하고 필요하면 nitroprusside나 nitroglycerin을 사용하며 최근에는 prostaglandin E1(PGE1)을 10-100ng/kg/min 정도로 폐동맥에 주입하여 효과를 얻고 있다^(10, 12). 그러나 이러한 방법으로 호전이 되지 않는 경우는 우심실보조기구를 사용하며 우심실 기능이 회복되지 않으면 재이식 수술을 고려해야 한다.

3) 신장기능의 관리

심장이식수술후의 신장기능은 수술전의 신장질환이 나 심한 혈액학적인 장애와 함께 수술후 ANP 분비의 장애 등으로 저하되는 경우가 흔하며 cyclosporine 이 나 항생제의 사용도 이에 관여한다⁽¹⁴⁾. 시간당 소변 양을 측정하면서 3-5 mcg/kg/min 정도의 dopamine을 사용하여 신혈류량을 증가시키고 필요하면 furosemide 나 ethacrynic acid 등 loop diuretics를 사용하여 소변 양을 증가시킨다.

4) 호흡기 관리

심장이식수술후 인공호흡기 사용과 weaning은 일반적인 개심술의 경우와 유사하며 처음에 100% 산소로 10-15 ml/kg의 tidal volume으로 분당 10-14회 호흡하게 하고 3cmH₂O 정도의 PEEP를 유지한다⁽¹³⁾. 동맥혈 가스상 PaO₂가 75 mmHg 이상, PaCO₂ 30-40 mmHg, pH 7.35-7.45 정도로 유지한 다음 차차 산소의 농도를 낮추어가며 저산소증이 폐동맥압을 증가시킬 수 있으므로 PaO₂가 75 mmHg 이하로 내려가지 않도록 주의한다.

2. 감염의 예방

다른 장기의 이식에서와 같이 면역억제요법의 합병증으로 인한 감염은 수술후 개월까지 환자의 사망이나 morbidity의 가장 큰 원인이므로 수술 직전부터의 예방적 항균제의 사용이 필요하다. 심장이식후의 감염은 수술후 초기인 1 개월내 Staphylococcus 나 그람 음성균 등에 의한 병원내 감염과 수술후 2-5 개월 사이에 CMV, pneumocystis carinii, fungus 등에 의한 기회감염의 두단계로 크게 나눌 수 있다⁽¹⁵⁾.

수술전후 사용하는 예방적 항균제는 보통 제2세대 cephalosporin을 사용하고 수술부위의 Staphylococcus 감염의 위험이 있으므로 vancomycin을 2-3일 사용하며 무엇보다 흉관이나 주사선, foley 등을 가능하면 빨리 제거하고 철저한 격리 및 소독이 무엇보다 중요하다. 그 외에는 Pneumocystis carinii 등의 감염을 예방하기 위해 trimethoprim-sulfamethoxazol (Bactrim)을 지속적으로 사용하고 구강내 진균의 번식을 억제하기 위해 nystatin을 복용시키며 장기 수혜자가 혈청검사상 cytomegalovirus(CMV)에 음성이며 제공자는 양성이거나 모르는 경우 immunoglobulin이나 Ganciclovir를 예방

적으로 사용한다⁽¹⁶⁾.

3. 거부반응과 면역억제요법

심장이식후의 거부반응은 제공자와 수혜자 사이의 항원이 일치하지 않는 한 필연적인 것으로 HLA 항원인 불일치할 수록, 이식환자가 여성이거나 제공자가 젊은 경우 거부반응의 위험이 높다고 보고되며⁽¹⁷⁾ cyclosporine을 포함한 많은 면역억제요법의 발달에도 불구하고 수술후 1년내 사망율의 가장 큰 원인이다^(4, 18).

심장이식후의 면역억제요법은 크게 초기 거부반응 억제요법과 장기적인 유지요법 및 거부반응의 치료로 나누어 볼 수 있다.

1) 초기 거부반응 억제요법 (Early Rejection Prophylaxis)

수술후부터 퇴원하기 까지 2-3 주간의 면역억제요법을 말하며 이식심장이 기능을 회복되지 않은 상태에서 거부반응을 예방하고 또 장기적인 immune tolerance를 유도하는 데 있어 매우 중요한 시기다. 사용하는 면역억제제의 종류나 용량에 있어선 병원에 따라 다르나 크게 두가지 방법이 사용되고 있으며 CD3 receptor에 대한 monoclonal antibody인 OKT3의 사용 여부에 따라 구분된다.

(1) Triple Therapy with cyclosporine, azathioprine, corticosteroid Cyclosporine은 수술전 4-10mg/kg을 경구로 복용시키고, 수술직후 2-3일간 2-4mg/kg/day를 정맥주사한 다음 4-10mg/kg/day의 용량을 2회에 나누어 복용시키면서 최저 혈중농도를 200-300 ng/ml(HPLC 또는 specific monoclonal antibody를 이용한 RIA로 측정)로 유지한다.

Azathioprine은 수술전 2-3mg/kg를 복용하고 수술후 1.5-2mg/kg를 투여하여 백혈구수가 4500/mm³ 이상으로 유지한다.

Corticosteroid는 수술중 cardiopulmonary bypass를 중단할 때 methylprednisolone 500mg을 정맥주사하고 수술후 8시간 간격으로 125mg씩 정맥주사한 다음 prednisone 1mg/kg/day를 경구복용시키고 차차 줄여 0.2mg/kg/day까지 줄여 유지한다.

(2) OKT3 Regimen

수술후 다음 날부터 OKT3 mg을 하루에 한번씩

14일간 주사하고 cyclosporine은 수술전에는 투여 않고 OKT3 투여가 끝나기 3-4일 전부터 6mg/kg/day을 복용하여 최저 혈중농도를 200-300ng/ml로 유지한다. Azathioprine은 수술전 4mg/kg를 복용시키고 수술후 2mg/kg/day전후로 백혈구수가 4500/mm³ 이상 되도록 조절하며 corticosteroid는 수술중 및 수술직후 methylprednisolone은 같이 투여하고 OKT3 투여시 hydrocortisone 1mg/kg를 정맥주사하며 OKT3가 끝나면 prednisone을 1mg/kg/day로 투여한 다음 차차 감량한다.

2) 장기 유지 요법 (Chronic Maintenance Therapy)

대부분 비슷하며 cyclosporine, azathioprine, prednisone의 3 약제를 사용한다. Cyclosporine은 초기에 비해 낮은 용량을 사용하여 최저 혈중농도가 100-200ng/ml 정도에서 유지하며 azathioprine은 초기와 비슷하게 백혈구수가 4500/mm³ 이상 유지하도록 조절하고 prednisone은 10mg/day전후에서 유지한다.

3. 급성 거부반응의 발견과 치료 (Detection and Treatment of Acute Rejection)

심장이식후 거부반응은 주로 수술 초기에 나타나며 수술후 연간 환자당 평균 1.3 + 0.7 회의 거부반응을 경험하며⁽¹⁷⁾ 대부분 증상이 없을 뿐 아니라 정확한 비관혈적 진단법이 없어 조기진단을 위해 주기적인 감시 심내막심근 생검 (surveillance endomyocardial biopsy)이 필요하다. 심내막심근 생검은 센터에 따른 차이가 있긴 하나 대부분의 경우 처음 1개월간은 일주일 마다, 다음 1-2 개월은 2주 마다, 다음 3-4 개월은 1개월 마다 그후에는 3-4개월에 한번씩 실시하며 생검조직 표본 소견상 거부반응의 정도를 표준화하여 치료의 지표로 이용한다⁽¹⁹⁾.

급성 거부반응에 대한 치료는 거부반응의 조직학적 정도나, 증상이나 혈액학적 변화, 심초음파도 소견 및 수술후 기간 등에 따라 다양하나 일반적으로 정도의 조직학적인 소견이 있는 경우엔 적극적으로 치료하지는 않으나 조심스럽게 보다 자주 관찰과 검사를 요한다.

급성 거부반응이 수술후 처음 3개월내에 나타나는 경우 조직소견상 중등도 (grade II 나 IIIA) 이상이면 methylprednisolone 1gm/day을 3일간 정맥주사하고 일주일 후에 조직검사를 실시하여 호전여부를 평가하고

호전이 없으면 같은 방법으로 반복한 다음 조직검사를 실시한다⁽²⁰⁾. 호전이 없는 경우 OKT3를 사용하고 반응이 없으면 total lymphoid irradiation을 고려하며 저 용량의 methotrexate, phlebochemotherapy, 실험중인 약제를 사용하여 효과를 관찰한 보고도 있다.

수술후 3개월이 지난 경우엔 조직검사상 moderate-severe(IIIB) 이상인 경우 methylprednisolone 치료의 대상이 되며 IIIA 인 경우 prednisone을 100mg/day로 올려 3일간 사용하고 줄이는 방법을 사용하기도 한다.

References

1. The CONSENSUS Trial Study Group. *Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study(CONSENSUS)*. *N Engl J Med* 1987;316:1429-1435
2. Wilson JR, Schwartz JS, Sutton MS, Ferraro N, Horowitz LN, Reichek LN, Josephson ME. *Prognosis in severe heart failure: Relation to hemodynamic measurements and ventricular ectopic activity*. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:403-410
3. Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S, Cohn JN. *Survival in man with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy*. *Am J Cardiol* 1983;51:831-836
4. Kriett JM, Kaye MP: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Eighth official report-1991*. *J Heart Lung Transplant* 1991;10:491-498
5. The SOLVD Investigators. *Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure*. *N Engl J Med* 1991;325:293-302
6. Baumgartner WA. *Evaluation and management of the heart donor*, in Baumgartner WA, Reitz BA, Achuff SC(eds): *Heart and Heart-Lung Transplantation*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1990

7. Rose AG, Novitzky D, Cooper DK. *Myocardial and pulmonary histopathologic changes*. Transplant Proc 1988;20(suppl):29-32
8. Frist WH, Fanning WJ. *Donor management and matching*. Cardiol Clin 1990;8:55-71
9. O'Connell JB, Bourge RC, Costanzo-Nordin MR, et al. *AHA Medical/Scientific Statement: Cardiac Transplantation: Recipient Selection, Donor Procurement, and Medical Follow-up*. A statement of health professionals from the committee in cardiac transplantation of the council on clinical cardiology, American Heart Association. Circulation 1992;86:1061-1079
10. MuraliS, Uretsky BR, Armitage JM, et al. *Utility of prostaglandin E-1 in the pretransplant evaluation of cardiac failure patients with significant pulmonary hypertension*. J Heart Lung Transplant 1992;11:716-723
11. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Wilson JR. *Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure*. Circulation 1991;83:778-786
12. Bolman III RM, Saffitz J. *Early postoperative care of the cardiac transplantation patient: Routine considerations and immunosuppressive therapy*. Prog Cardiovasc Dis 1990;33:137-148
13. Borkin AM, Augustine SM. *Immediate postoperative management of the heart transplant recipient, in Baumgartner WA, Reitz BA, Achuff SC(eds): Heart and Heart-Lung Transplantation*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1990
14. McKenzi N, Keown P, Stiller C, et al. *Effects of cyclosporine on renal function following orthotopic heart transplantation*. J Heart Transplant 1985;4:400
15. Hofflin JM, Potasman I, Baldwin JC, Oyer PE, et al. *Infectious complications in heart transplant recipients receiving cyclosporin and corticosteroids*. Ann Int Med 1987;106:209-216
16. Dresdale A, Diehl J. *Early postoperative care. Infectious disease considerations*. Prog Cardiovasc Dis 1990;33:1-9
17. Kobashigawa JA, Naftel DC, Bourge RC, et al. *Pre-transplant risk factors for acute rejection after cardiac transplantation: a multi-institutional study*. J Heart Lung Transplant 1993
18. Kirklin JK, Naftel DC, McGiffin DC, et al. *Analysis of morbid events and risk factors for death after cardiac transplantation*. J Am Coll Cardiol 1988;11:917-924
19. 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*. J Heart Transplant 1990;9:587-593
20. Miller LW. *Treatment of cardiac allograft rejection with intravenous corticosteroids*. J Heart Trans 1990;9:283-287