

# ENDomiyokardiyal Biyopsi Tekniği ve Klinik Uygulamalarımız

Pröl.Dr.Metin ÖZENCİ, Prof.Dr.Çetin EROL, Doç.Dr.Remzi KARAOĞUZ,  
Uz.Dr.Muammer DAĞALP, Uz.Dr.H.HÜseyin TELLİ, Uz.Dr.Âhmet ALPMAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, ANKARA

Değeri tartışmalı olmakla birlikte (1,2), kalb kasının primer ve sekonder hastalıklarının (Primer kardiomyopatiler -KMP- ve özel kalb kası hastalıkları) (3) tanılarını için önceleri yalnızca tranttoraalk İğne biyopsisi ile (4) yapılabilen kalb biyopsileri; İlk kez 1882'di Sakakibara vs Konno tarafından trantvasküler olarak yapılmıştır (5), Beklenmedik bir biçimde güvenli yöntem olduğu anlaşıldıktan sonra (8), Tablo 1 ve 2'de görüldüğu şekilde özellikleri belirtilmiş blyoptomlar geliştirilmiş ve kullanılmıştır (7\*9). Internal jugular vanadan, batı özel durumlarda vena subelavladan perkütan yolla veya kol venasından cut«down ile girilerek sağ ventrikül septumundan parça almak mümkün olabildiği gibi, uzun kılıf yöntemi kullanılarak femoral damarlardan yine perkütan yöntemle sağ veya sol ventrikülden parça almak mümkündür.

Tablo 1, Endomyokardiyal biyopsi ve kullanılan araçların tarihçesi

- Tanısal kalb biyopsisinin ilk tanımlanması (Suttan ve ark, 1956)
- Sınırlı torakotomi ile ilk travmatize biyopsi (Suttan ve ark, 1964)
- Bloptom ile ilk transvasküler yaklaşım (Sokaklıbara ve Konno 1962)
- V.Jugularit Interna'dan Standford biyoptomu (Caves ve ark, 1974 Stanford Univ)
- Uzun kılıf tekniğinin geliştirilmesi ile femoral damarların kullanılabilmesi (St.Thomas Hastanesinden Brooksbyve ark. 1974)
- King's Biyoptomu (Londra King"s Collage Hospital, Richardson 1975)
- Cordis® Biyoptomu (Richardson 1984)

Tablo 2'de görülmekte olan "SCHOLTEN" biyoptomu kliniğimizde kullanılmaktadır. Orijinal Konno biyopto-

Geliş Tarihi: 13.10.1992

Kabul Tarihi: 24.10.1992

Yazışma Adresi: Prof.Dr.Metin ÖZENCİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji ABD, ANKARA

Turk J Cardiol 1993, 6

munun modifiye şekli olan "STANFORD" biyoptomuna çok benzer. Hepsinde ortak özellik: proksimal uçta bulunan bir cerrahi forseps'in, distal uçtaki açılıp kapanabilen ve parçayı alan kesici bıçaklara komuta ettiği bir tel ve bu teli içinde saklayan bir gövdenin varlığıdır. Miyokarda fokal tutulum yapan hastalıklarda, yalnızca negatif sonuçları önlemek için, biyoptomla birlikte bir fiberoskopun kullanıldığı anjiyoskopik endomiyokardiyal biyopsi (EMB) tekniği 1990'da Uckida ve ark. tarafından geliştirilmiştir (Şekil 1). Bu yöntem sol ventrikül EMB'si için S dilate KMP olgusunda başarıyla kullanılmıştır. Yöntem seçilen bölgeden parça almaya İmkan vermesinin dışında, daha sonra komplikasyonlar konusunda sözünü edeceğimiz perforasyon ve kalb tamponadı riskini de aza İndirmektedir. Blyoptomun çapı 1.0 mm'dir. Anjiyoskop için ise çapları 0.8 ve 1.4 mm olan 2 ayrı fiberoskop kullanılır. Ayrıca gövde çapı 2.7 mm olan ve içinde fiberoskop ile biyoptom'u birlikte taşıyabilen bir öncü kateter vardır. Kateterin distalinde de CO<sub>2</sub> ile şişirilebilen 1.5 cm çaplı balon bulunur.

Balonlu Öncü kateter; rutin femoral arter ponksiyonu ve Seldinger yöntemi ile retrograt olarak sol ventriküle gönderilir. Sonra balonu CO<sub>2</sub> ile şişirilir. İlk olarak 1.4 mm'lik fiberoskop sokulur. Balon ventrikül duvarına yaslanır ve 37 derecelik FTS kateter lümeninden 3-5 sn'de 5 cc kadar bolus şeklinde verilir. Bu şekilde balon ile duvar arasında kansız bir ölü boşluk yaratılmış ve fiberoskop ile gözetlenecek bir bölge elde edilmiş olur. Bölgede biyopsi için uygun bir yer varsa fiberoskop 0.8 mm'lik olanla değiştirilir ve birlikte biyoptom gönderilerek direkt vizyon altında parça alınır. Balon lokalize olmadığından bu yöntemle yalnızca anterior duvardan parça alınamaz (10).

## Hastanın Hazırlanması

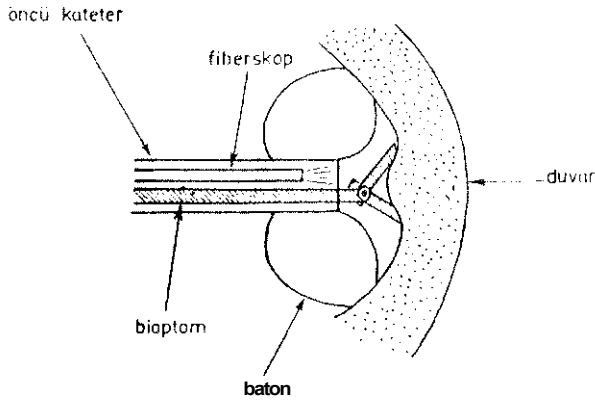
2-D eko gözlemi altında da yapılabilirse de (2), işlemin floroskopi olanağı olan bir yerde ve tercihen kateterizasyon laboratuvarında yapılması önerilir. Protrombin zamanı (PTZ) ve aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) tayin edilir. Trombositleri sayılır. APTT kontrol grubu değerinin yarısından fazla ise veya trombosit sayısı 75.000'den az ise biyopsi yapılmamalıdır (11).

Tablo 2. Endonyokardiyai biyopside kullanılan araçların özellikleri

Biyoptom	Uzunluğu (cm)	Copı (mm)	Aldığı Örneğin Çapı (mm)	Giriş yeri ve Tipi	Biyopsi Soşluğu	Kullanılabilirlik
Sakakibaro-Konno (1962)	100	2.7 (8F) 3.0 (9F)	3-4	Boyun Kasık Kol (Cut-down)	Sağ Ventrikül	Tekrar
Richardson (King's) (1974)	105	2.0 (6F)	? Yeterli	Boyun Kasık, Kol (Cut-down veya perkutan)	Sağ ve sol Ventrikül	Tekrar
Caves (1972)	50	3.0 (9F)	2-3	Boyun (perkutan)	Sağ ventrikül	Tekrar
Stanford* (Mason) (1978)	50 Uzun tip	3.0 (9F) 3.0 (9F)	2-3 2-3	Boyun ((perkutan) Femoral	Sağ vent. Sağ ve sol vent.	Tekrar
Schotten	50	3.0 (9F)	2-3	(Boyun (perkutan)	Sağ ventrikül	Tekrar
Cordis*	Kısa Uzun	(7F) 2,3	1-2	Boyun (perkutan) Kasık	Sağ vent. Sağ ve Sol vent.	Sir kez
Anjiyoskopik Biyoptom	?	0.8-1.4 m. 1.0 mm	ÖKÇ:7 mm Balon: 1.5 mm	Kasık	Sol vent.	• 3krar

\* : A.B.D.'de en çok kullanılanlar

ÖKÇ : Öncü kateterin çapı



Şekil 1. Fiberoskoplu biyoptomun sol ventrikül içindeki şematik pozisyonu (Am Heart J 119; 950,1990'dan).

### Hangi Ventrikül Tercih Edilmelidir?

Akut allograft rejeksiyonu, hemokromatoz, amiloidoz ve idiyopatik dilate KMP gibi diffüz tutulum gösteren çoğu kalb hastalığında sağ ventrikül EMB'si yeterli olur. Bu nedenle ve hem de tekniği daha kolay olduğu için tüm dünyada daha çok sağ ventrikül EMB'si yapılır. Ancak özellikle sol ventrikülü tutan bir patoloji düşünülüyorsa doğaldır ki sol ventrikül EMB'si yapılmalıdır. Biyopsi komplikasyonları aslında her iki ventrikül için de aynıdır. Ancak sol ventrikül EMB komplikasyonlarının seyri daha ciddi olmaktadır. Özellikle sol ventrikülden parça almayı gerektiren başlıca durumlar ise (Tablo 3)'de özetlenmiştir.

### Biyopsi İçin Giriş Yerleri

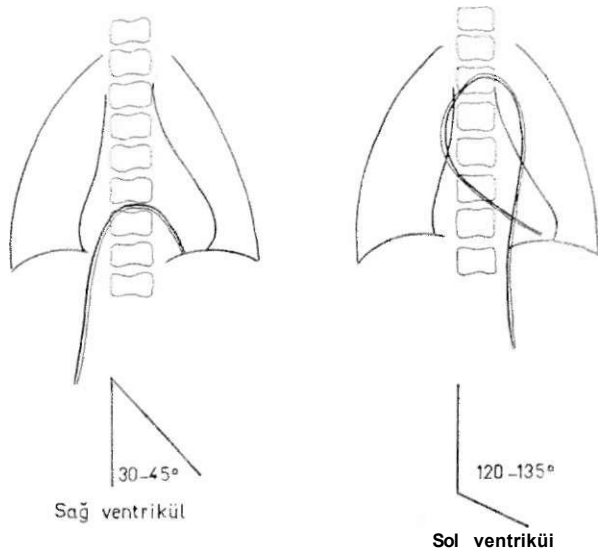
Kendi uyguladığımız vena jugularis Internadan giriş tekniğini sonraya bırakarak, sağ ventrikül EMB'si için diğer girişimlerden söz edeceğiz.

1. Sağ vena subclavia ponksiyonu: Biyoptomun rahat komutasına izin vermediği için çok kullanılmaz. Ancak vena jugularis interna herhangi bir nedenle kullanılmıyorsa yeğlenir. Klavikula alt sınırının 0.5 cm altından ve orta çizginin tateralinden 20 G'lik iğne ile 45 derecelik açı ile ponksiyon yapılır ve iğne ucu suprasternal çentiğe doğru yöneltilir. Kan geldikten sonra öncü tel, öncü tel üzerinden dilatator ve kılıf birlikte gönderilir. Sonra dilatator çıkarılıp, kılıf içinden biyoptom gönderilir (6).

2. Sağ vena femoralis ponksiyonu: Burada uzun kılıf yöntemi kullanılıyor. Biyoptomu triküspid kapaktan aşırarak ancak böyle mümkündür. Kullanılan biyoptom disposable (Cordis)dir. Bizim ilk olgularımızdan bu yöntemle EMB alındı. Yöntemde biyoptom zorunlu olarak İVS'nin üst bölümüne yöneldiğinden, buradan parça almakla geçici veya devamlı setj dal bloğu gelişme riski vardır (6) (Şekil 2).

Tablo 3. Özellikle sol ventrikülden EMB yapılması gereken durumlar

- Endomyokardiyal fibrozis
- Endokardiyai fibroelastosis (bebeklerde)
- Radyasyona bağlı kalb hastalığı
- Skleroderma kalbi
- Küçük damar hastalığı (Sendrom-X)
- Özelliği olan küçük KMP'ler



Şekil 2. Sağ vesol ventrikülü EMB'si için femoral veri ve arterden gönderiden biyoptomların pozisyonu.

3. Sağ veya sol artana femoralis ponksiyonu: Uzun kılıflı sol ventrikülü biyopsisi için kullanılır. Klasik ponksiyonla öncü tel gönderilir. Onun üzerinden, üstünde 90 cm uzunluğunda 9 F'lik uzun kılıf bulunan 6-7 F'lik 100 cm'lik pigtail kateter gönderilir. Ventriküle girdikten sonra öncü tel ve kateter çekilerek kılıf içinden biyoptom gönderilir. Dikkat edilecek nokta sol ventrikülü biyopsisinden önce hastanın heparinize edilmesi, biyoptom kullanılmadığı zaman kılıfın sürekli damla infüzyon pompasına bağlanmasıdır. Biyoptom gönderileceği zaman, kılıf infüzyon pompasından ayrılır ve bir miktar kanın fışkırmasına izin verilir (6) (Şekil 2).

4. Vena jugularis interna'dan ponksiyon tekniği: Bizim de kliniğimizde kullandığımız ve ABD'de sağ ventrikül EMB için en çok kullanılan yöntemdir (6,12) Gerekli malzemeler Tablo 4'de gösterilmiştir.

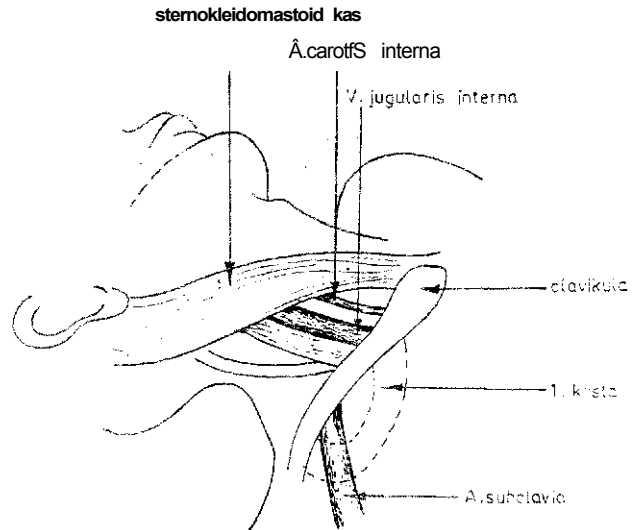
İşlemden önceki 8 saat içinde sıvılar dışında ağızdan bir şey verilmez. Genellikle premedikasyon gerekmez. Yalnızca bebek ve çocuklarda ani hareket ve

Tablo 4. Sağ ventrikülden EMB için gerekli malzemeler

- Steril örtü
- Örtüyü tesbit edecek ve hastanın rahat solumasını sağlayacak dayanak
- 18 gauge ince uçlu iğne
- 22 gauge perkütan ponksiyon iğnesi
- Öncü tel
- Kanamayı engelleyen tıkaçıcıyla birlikte 9.0 F'lik kılıf ve delici
- %10'luk formalin
- %2.5'luk glutaraldehit
- Perikardiyosentez takımı
- Filtre kağıdı
- 5 cc'lik injektör
- izopentan ve kuru buz

ağlama hava ambolisine yol açabileceğinden, genel anestezi altında yapılmalıdır, işlem süresince hasta kateterizasyon masasında sırt üstü yatar. Sürekli ve güvenilir bir EKG gözlemi içiirt monitorizs edilir. Hastanın boynunun sağ tarafı steril hala getirilir. Delikli örtü ile kapatılır. Örtünün baş tarafındaki ucu, hastanın rahat solumasına imkan verecek bir dayanağa tutturulur (6,11,12). Daha sonra sağ vena jugularis interna bölgesi Şekil 3'deki gibi bulunur. Hastanın başı olabildiğince sola çevrilir. Sonra sternocleidomastoid kasın lateral ve medial bölümleri palpasyonla saptanır. Eğer tesbitte güçlük varsa, hastaya sola bakar durumda başını kaldırmas! söylenir. Böylece adete gerilecek ve palpasyonla saptanması kolaylaşacaktır. Şekil 3'de görüldüğü gibi adalenin medial bölümü suprasternal çentiğin hemen altında manibriumdan başlar. Dış bölüm ise klavikuların 8 cm üzerinde iç bölümden ayrılır ve iç karın manibruma yapıştığı yerin 1-4 cm lateralinde klavikülaya yapışır. Bu şekilde sternocleidomastoid kasın iki bölümü ve klaviküla arasında bir üçgen oluşur. Ponksiyon bu üçgenin tabanına yakın, klavikülanın üst sınırına 3 cm kadar uzaklıkta bir yerden ve dış karına yakın yapılır. Dış karın genellikle iç karından daha küçüktür ve iyi ayrılır. Ancak insanların %5'inde iç karın daha kalın ve tak gibidir. Bunlarda ise ponksiyon bu tek ve kalın huzmenin dış kenarından ve yine klavikülanın 3 cm üzerinden yapılır. Ponksiyondan önce saptanan bölgeye 25 G iğne ile %2'lik lldokain yüzeyle olarak infiltrte edilir. Sonra 22 G iğne ile daha derine infüzyon yapılır. Derinliğin sınırlı kalmasına dikkat edilmelidir. Çünkü daha derin injeksiyonlar; karotis paketine dolmaya, vena jygularis interna'nın kısmi tamponadına ve lokalizasyon zorluğuna hatta imkansızlığına neden olabilir. Ayrıca anestezik maddenin völümü fazla tutulursa bu kez de sağ diyafragmanın veya kord vokalin geçici paralizisine veya sağ Horner sendromuna yol açabilir.

Anesteziden sonra 11 nolu bisturi ile deriye 1 cm'lik insizyon yapılır. Sonra açılan yaradan 22 G'lik



Şekil 3. Sağ İmn- .Jugularis internanın EMB için hazırlanması.

iğne bağlanmış 5 cc'lik injektörle ponksiyon yapılır, iğnenin ucu 10-20 derece hastanın sağ omuzuna ve 30 derece vertikalden kaudala doğru yöneltilir, iğne genellikle 2.5 cm'den fazla itilmez ve aspirasyon yalnızca iğne geri çekilirken yapılır. Eğer böyle girmek mümkün olmamış ise: açı önce daha laterale sonra mediate doğru yöneltilerek tekrar girmeye çalışılır. Arter yaralanmasına yol açabileceğinden, iğnenin ucu deri altında iken pozisyon değiştirmez. Eğer girişte açı çok mediate verilirse karotid artere girilebilir. Bu durumda iğne çıkarılır ve arter üzerine 2 dakika orta şiddete basılır. Eğer giriş yerinin doğruluğundan emin olduğu hakte vena bulunamıyorsa hastanın bacakları biraz kaldırılır ve vena doldurulmaya çalışılır. Yine mümkün olmazsa Val-salva yaptırılır. Başarılı olunmuyorsa, hastanın volüm tuttuğu (hidrate olduğu) bir başka güne ertelenir veya uzun kılıf yöntemi ile vena femoralisten girilir (6,11).

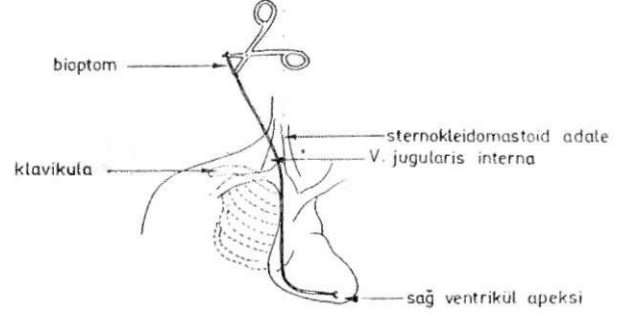
### Kılıfın yerleştirilmesi

internal jugular venaya girildikten ve ponksiyon iğnesi injektörden ayrıldıktan sonra, iğne lümeninden 0.89 cm çapında ve 40 cm uzunluğunda bir öncü tel genellikle floroskopik gözlem bazen 2-D ekokardiyografi gözlemi altında sağ atriuma gönderilir. Venadan girilmiş olduğundan emin olmak için telin mümkünse inferior vena kavaya doğru girdiği görülmelidir. Sonra iğne çıkarılarak tel üzerinden 9 F'lik dilatator ve üzerinde kılıf birlikte sokulur. Dilatator geri çıkarılarak yalnızca kılıf yerinde bırakılır. Kılıfın ucunda kanamayı ve hava girişini engelleyen bir check-valve sistemi vardır. Ayrıca yanda da devamlı yıkamaya yarayan ayrı bir lümen bulunur. Operatör, biyopsi işlemi süresince buradan heparinli biyolojik serum ile flush yapabilir (500 cc SF içinde 25.000 Ü.) ve trombüs oluşumunu engeller. Eğer kılıfın tepesi herhangi bir nedenle açılmak istenirse hastaya derin nefes alması tenbih edilir.

### Biyoptomun gönderilmesi

Şekil 4'de görüldüğü gibi biyoptomun ucu 90 dereceye yakın açılı kıvrıktır. Kıvrık ucu, kumanda bölümü ile aynı plandadır. Bu şekilde kalb içinde yönlendirme kolay olacaktır. Biyoptom kılıfın içinden sağ atriumun 1/3 alt bölümüne kadar kıvrık ucu laterale yönelik olarak sokulur. Burada 180 derece clockwise rotasyon ile ucu triküspid kapaktan geçirilir ve sağ ventrikül apeksine yöneltilir. Dikkatler sağ ventrikülün serbest duvarından değil, septumdan örnek almakta olmalıdır. Biyopsi için biyoptomun ağzının uygun olduğu şöyle anlaşılır;

1. VPS vardır.
2. Kıvrık uç öne doğru kısalmış olarak görülür.
3. Uç, kolumna vertebralisin sol kenarını aşmıştır ve diyafregmanın altındadır.
4. Operatör eli ile ventrikül kontraksiyonlarını hissedebilir.



Şekil 4. V.jugularis intemadan sağ ventrikül EMB'si (Mason JW ve ark. Myocardial biopsy. In: Willerson JT, Sanders CA (eds). Clinical cardiology. New York: Grune ve Stratton, WT den).

### Biyopsi Materyalinin Alınması

Seçilen bölgeye yerleştirildikten sonra biyoptomun ağzı 1 cm kadar geriye çekilir ve açılır. Sonra itilerek kapatılır. Eğer büyükçe bir parça kopmuşsa floroskopide ağzı tam kapalı değil, yarı açık olarak görülebilir. Parça kalbden hafif bir şekilde kolayca ayrılmalıdır. Eğer çekiş zor oluyor, bu sırada multiple VPS'ler çıkıyor, ventrikül duvarında içe retraksiyon görülüyorsa alınan parçaya perikard da dahil oluyor demektir. Nadir görülen bu durumda biyoptomun ağzı açılmalıdır. Yine ve amaca göre 2-5 parça alınır. Tanısal değer artırılması için interventriküler septumun değişik yerlerinden en az üç ayrı örnek alınmalıdır. Diffüz ancak multifokal olabilen hastalıklarda (Örneğin, akut kardiyak rejeksiyonda) 3 örnek alındığında yalancı negatiflik oranı %5 iken 4 örnek alındığında %2'ye düşmektedir. Her bir örnek için biyoptom yeniden kullanılır. Her defasında biyoptom steril serumla dikkatlice yıkayıp temizlenir. Biyoptomun ağzındaki parça incitmeden çıkarılır ve FTS ile ıslatılmış filtre kağıdına konur. Biyoptomun ağzındaki parçanın alınması yirte filtre kağıdı ile yapılmalı, kolayca alınamıyorsa 22G'lik iğne ucu ile alınmaya çalışılmalıdır. Bu işlem çok nazik yapılmalıdır. Zira kaba muamele örneğin patolojik muayenesinde artefaktlara yol açar. Parça filtre kağıdından hemen ve en kısa zamanda %10'luk tamponlu formalin solüsyonuna konur. Solüsyonda dibe çökmesi beklenir. Eğer yüzyorsa parçanın subepikardiyal adipöz dokudan olduğu anlaşılır. Alınan parçanın solüsyona atılmadan bir süre bekletilmesi mitokondriyal dejenerasyona yol açacaktır. Biyopsi tamamlandıktan sonra nefes tutturularak kılıf çekilir. Daha sonra, floroskop altında toraks; pnömotoraks, plevral veya perikardiyal efüzyon açısından yeniden incelenir. Sonra hasta venöz basıncı en düşük pozisyonda tutmak için oturur duruma getirilir ve ponksiyon yerinin altına ve üstüne 10 dakika kadar bastırılır. Daha sonra ponksiyon yeri pet ve flasterie kapatılır (6,11).

### Dokunun Saklanması

Parçalardan bir bölümü; ışık mikroskopunda incelenmek üzere %10 tamponlu formalin solüsyonunda saklanır. Fiksasyon daima oda sıcaklığındaki sıvıda ya-

pımalıdır. Zira buzlu solüsyonda kontraksiyon bantları oluşmaktadır. Ayrıca preparat hazırlanırken kalın kesit yapılırsa olduğundan daha fazla hücre görüleceğinden 0.4-0.6 um'lik ince kesitler hazırlanır. Olgularımızın materyalleri hematokslen-eozin, Masson'un trikrom boyası (fibrozis aranması için), kongo kırmızısı boyası (amiloid için) ve prusya mavisi boyası (hemokromatoz için) ile boyanmıştır. Bir parça: %2.5'lük glütaraldehit solüsyonunda tesbit edilerek elektron mikroskopunda incelemek üzere saklanır.

Stanford Üniversitesinde üçüncü bir parça, sıvı azotla veya izopentan ve kuru buz ile -70 derecede şok dondurmaya tabi tutuluyor. Bu parçadan hem immünofloresan inceleme yapmak ve hem de ek tetkikler yapmak olasıdır, incelemeler 7 yıl sonra bile yapılabilir. Bu merkezde ayrıca miyokardit (idyopatik viral) kuşkusunda bir parça miyokard, virüs kültürü için "Earle" vasatına ekilebiliyor (6).

Çok önemli bir nokta: Biyopsi yapmadan önce materyali değerlendirecek patoloğa, alınacak doku örneğinin miktarı ve tesbit solüsyonunun cinsinin tartışılmasıdır. Örneğin hastada antrasiklin kardiotoxitesisi araştırılacaksa, alınacak parçaların tümü glütaraldehitte tesbit edilmelidir. Çünkü inceleme ancak elektron mikroskopisinde yapılabilir (6,11).

### Patolojik Değerlendirme

Yeterli miktarda ve artefaktsız, iyi hazırlanmış preparatlar olmalıdır. Yeni ve eski pıhtılara, subepikardiyal bölgenin yağ dokularını, rastlanması nadir değildir. Eğer tek başına yağ dokusu varsa, çoğu zaman perforasyon düşündürmez. Ancak yağ dokusuna epikardiyal mezotel hücrelerde bitişirse perforasyon düşündürür. Patolog biyopsi konusunda uzmanlaşmalı, hiç değilse bu konuda kurs görmelidir. Genel patoloji uzmanı tanıda çok önemli, ama küçük noktaları değerlendiremeyebilir. Hele ultrastürüktürel değerlendirim çok güç olabilir. Patolog klinisyene yol gösterecek mikroskopik ip uçlarını vermelidir. Örneğin; primer dilate KMP sanılan bir hasta akut miyokardit geçiren biri olabilir. Stanford serisinde 1989 itibarı ile, transplantasyon yapılmamış olgulara ait 450 EMB örneğinden vak'aların %60'ında kesin tanı, klinik tanının reddi veya desteklenmesi mümkün olabilmemiş, yalnızca %13'ünde yeni beklenmedik tanı konulmuştur (11).

### Değerlendirmede Teknik Sonuçlar

Genellikle miyokardiyal kontraksiyon bantları "İskemik myosit değişiklikleri" olarak değerlendirilir. Bunu önlemek için myosit çekirdek morfolojisine dikkat edilmelidir.

Destekleyici diğer bulgular olmadıkça "ödem" kararı kolay verilmemelidir.

Çoğu zaman "küçük damar trombozu" görüntüsünün, kesit özelliğine bağlı olabileceği unutulmamalıdır.

*TurkJCardiol 1993, 6*

Trabekül özelliği biyoptom'u genellikle aynı noktaya götürür. Bu nedenle mükerrer biyopsilerde, eski biyopsi bölgesinde gelişmiş fibrozis yanıltıcı olabilir (5).

### Komplikasyonlar

Tablo 5'de özetlenmiştir. Standorf Üniversitesinde, 1978 itibarıyla yapılan 1300 sağ ventrikül EMB olgusunda toplam 4200 ayrı örnek alınmış, ayrıca 70 sol ventrikül olgusundan da 161 ayrı örnek alınmıştır. Sol biyopsiler de hiç komplikasyon olmamıştır. Sağda ise 4 olguda perforasyon ve tamponad görülmüştür. Ancak bunlardan birinde hiç bir girişim yapılmadan olay spontan sınırlanmış, birinde uzun süreli (bir kaç saat), ikisinde ise tek perikardiyal entez ile olgular düzelmiştir (6). Tamponad belirtisi önce bradikardi, sonra hipotansiyondur, internal jugular vena ponksiyonu başarılı olduğunda yeterli doku elde etme şansı %98'dir.

Tablo 5. Sağ ventrikül endomyokard biyopsisinin komplikasyonları

- Perforasyon
- Sağ pnömotoraks
- Hava embolisi
- Atriyal aritmiler
- Geçici felçler
  - Sağ Horner sendromu
  - Sağ reküran laringeal sinir paralizisi
  - Sağ n. phrenicus parezisi

Standorf'da 1989 itibarı ile yapılan sağ ventrikül EMB sayısı 8000'i bulmuştur. Ölüm yoktur. Morbidite ise %0.3'ün altındadır. En sık görülen komplikasyon %0.2 ile tamponad olmuştur. Bu da floroskopi altında çok kolay fark edilmekte ve perikard sentezi ile çözümlenebilmektedir. Total rakamlar böbrek ve karaciğer biyopsilerinden düşüktür. Dolayısı ile artık EMB tekniği bugün nispeten güvenli bir teknik olarak kabul edilmektedir. Bir kaç olguda versiyon gerektiren atriyal fibrilasyon olmuştur. Sol biyopsilerde ise birkaç serebral emboli olmuştur (11). Yeni bir çalışmaya göre 706 olguluk bir seride komplikasyon oranı %3.4, major komplikasyon oranı ise %0.5'dir (25). ABD'den bir merkezin 464 olgusundan 546 sağ ventrikül biyopsi örneği alınması ile ilişkili komplikasyon oranları ise şöyledir.

Olguların %96'sında giriş yeri sağ internal jugular vana'dır. Total 33 komplikasyon (%6) olmuştur. Komplikasyonların 15' (%2.7) giriş ile ilgili (ven yerine arter ponksiyonu vs.). 18'1 ise biyopsi ile ilgilidir (%3.4). Üç olguda kesin perforasyon olmuş (%0.5), 2 olgu ise kaybedilmiştir (%0.4) (12).

### Endikasyonlar

Kesin endikasyon halen İkiyi geçmiyor (Tablo 6).

1. Allogreft rejeksiyonunun önlenmesi: Kalb naklinden sonra akut rejeksiyonun tanınması için halen

Tablo 6. Endomyokardiyal biyopsinin endikasyonları

- Kalb nakillerinde;
  - Nakledilen kalbin nakilden önce değerlendirilmesi ve nakilden sonra izlenmesi
- Kalb yetmezliği olan hastalarda;
  - Antrastkin'e bağlı kardiyotoksisite gözlenmesi
  - idyopatik dilate kardiyomyopatiye prognoz belirleme
  - Myokardit: idyopatik, enteksiyöz veya ilaca bağlı
  - Özel kalb kası hastalıkları
- Aritmisi olan hastalarda:
  - Myokardit: idyopatik, enteksiyöz vs ya ilaca bağlı
  - Sağ ventrikül displazisi
  - Hematolojik malignitelerin infiltrasyonu
  - İskemik hastalıklar
  - Sarkoidozis
- Restriktif hastalık tablosu olanlarda;
  - Radyasyon etkisi
  - Amiloidozis
  - Fibroelastozis
  - Restriktif kardiyomyopati (EMF ve iöffier hastalığı)
- Gelecekte faydalı olabilecek durumlarda;
  - AIDS araştırmasında

en geçerli yöntemdir. Çoğu ABD Üniversitesinde nakilden sonraki 6 haftada bir biyopsi alınıyor. Otuzdan fazla biyopsi alınmış vak'a var, Stanford'da aynı hastadan hiç bir kötü etki görülmeden 39 biyopsi yapılabilmiş (11). Avrupa ise nakilden sonra, Tablo 7'deki protokol uygulanıyor.

Tablo 7. Transplantasyondan sonraki biyopsi protokolü (Avrupa)

İlk ay	haftada 1
2 ve 3. aylar	15 günde 1
4.-6. ay	ayda 1
7.-12. aylar	3 ayda 1
Sonraki yıllar	yılda 1

Aslında kalb naklinden önce de kuşku edilen hastalığın doğrulanması için biyopsi yapılmalıdır. Bu şekilde bir klorokin KMP'si (13), tedavi edilecek bir LYME hastalığı, bir eozinofilik miyokardit (%15) veya hipereozinofilik sendrom ortaya çıkarılabilir (14,16) veya arniloid görülürse nakil engellenebilir. Kamilin eksikliği (17) kardiyak lipomatozis tanınabilir (18).'

2. Antrasiklin kardiyotoksisitesi: Doxorubicin (Adriamisin) ve onun antsiklin analogları 1991 sonu itibariyle gerek tek başlarına ve gerekse birlikte halen en faydalı kanser ilaçları durumundadırlar. Ancak maalesef bir toksik yan etki olarak bazı hastalarda irreversible kalb yetmezliği oluşturabiliyorlar, insidans 550 mg/m<sup>2</sup>'yi aşan dozlarda artıyor. Bu nedenle çoğu klinisyen iyi tümör aktivite elde ettiği halde bu korku ile ilacı kesiyor. Tedaviden önce irritasyona tabi tutulmuş, hipertansif, yaşlı veya çok genç hastalarda kardiyotoksisite

için risk artıyor. Böyle riskli hastalardailacın" 180-800 mg/m<sup>2</sup>'lik dozları bile kardiyotoksisite yapılabiliyor. işte adriamisin alan herkese değil ama 500 mg/m<sup>2</sup> alanlara veya riskli olanlara EMB yapılarak olayı çok erkenden yakalamak, sağlıklı bulunanlarda ise 1000 mg/m<sup>2</sup>'ye kadar çıkarmak olanağı vardır (11).

Tabi antrasiklin toksisitesinde kalbin tedaviden önce normal olduğu, olayın akut geliştiği, aşırı kalb büyüklüğü yapmadan disfonksiyon yaptığı hatırlanırsa kolayca ayırıcı tanıya gidilir.

### İdyopatik Dilate Kardiyomyopatiye

Son devre idyopatik dilate KMP'nin klinik olarak aynı bulgular veren sekonder sebeplerden ayırımını sağlar. Biyopsiden önce koroner ve valvüler hastalıkların ekarla edilmesi şarttır. Primer dilate KMP düşünülen olgularda ışık mikroskopisinde;

- Fibrozis
- Miyosit nükleuslarının garip biçimli veya biçimsiz (bizare) olması
- Myosit hipertrofisi
- Ek olarak interstisyel mononükleer iltihap hücreleri infiltrasyonu görülür (11).

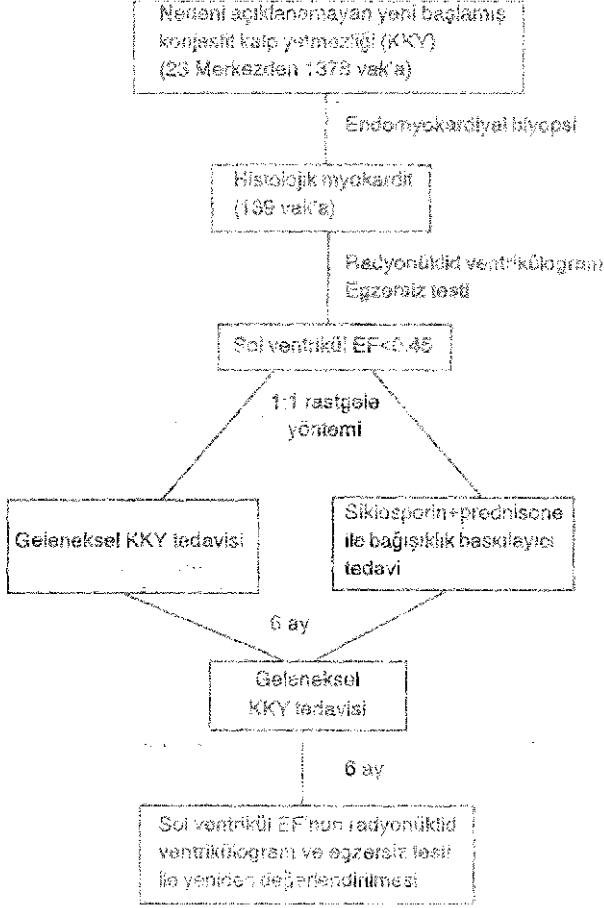
#### Miyokarditte

idyopatik (viral) miyokardit ile bakteri, mantar, protozoa, tanınabilen virüsler (sitomegalovirüs) ve ilaca bağlı sekonder miyokarditlerin ayırımında EMB çok yararlıdır (11). Ayrıca, kesin kanıtlar olmasada miyokardilarda immünozüptessjive tedavinin yararlı olduğu inancı bu olgulara:£MB^ımıyaygırv-bir şekilde yapılmasına neden olmaktadır.-(2,19'22).., --.

Miyokardit tanısı: Yeterli örnek almaya ve histolojik olarak miyositik nekrozla birlikte iltihabi infiltrasyonun varlığına bağlıdır (11). Bunun için Dallas miyokarditis panelinde önerilen tanısal kategoriler Tablo 8'de gösterilmiştir. İlaça bağlı toksik veya hipersensitivite ile ilgili miyokardit dışlandıktan sonra idyopatik (viral) miyokardit kararı verilirse immünosupressiv tedavi başlanabilir. Bunun yararlılık derecesinin araştırılması için ABD'do 23 merkezi içine alan ve ulusal kalb-akciğer-kan enstitüsünce desteklenen bir çalışma (myocarditis Treat-

Tablo 8. İdyopatik miyokardit'in Dallas Miyokardit paneli tarafından önerilen tanısal sınıflandırır™ (Dallas Kriterleri, 1986)

İlk Biyopsi	Müteakip Biyopsiler
Aktif Miyokardit • ' "	Devam eden (persisfan) miyokardit (miyosit nekrozu var.
Fibrozis var veya yok)	iyileşmekte olan miyokardit
Sınırdaki Miyokardit ..' ^	-iyileşmiş Miyokardit
(miyopsi sonuçları tanıya yetmiyor,	(bu grup dilate KMP'nin bazı özelliklerini taşıyabilir)
Yeni'biyöf>si gerektiriyor	v'' '• *' "
Miyokardit yok	" ' ' .



Şekil 5. Myocarditis treatment trial protokolü.

ment Trtal) başlatılmış (2). Bu çatışmada: Myokardit kuşkusu olan olgulara EMB yapılarak histolojik myokardit tanısı konulmuşsa ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) %45 ise Şekil 5'deki gibi 2 tedaviden bir? için rastgsie seçiliyorlar. Bir gruba geleneksel tedavi, diğer gruba siklosporin ve küçük düz steroid tedavisi veriliyor. Altı ay süre ile sadece geleneksel tedavi uygulanıyor. Bunun sonunda, yani tedaviye başladıktan bir yıl sonra kardiyak status yeniden değerlendiriliyor. 1 Eylül 1988'den itibaren bu çalışmaya katılan 23 merkezden 1378 EMB örneği alınmış. Bu örneklerden yalnızca. 139'una histolojik myokardit konuşabilmiş. Bu: klinikte myokardit kuşkusu olanların ancak %1 (Funda histolojik doğrulama olduğu veya myoka/cP insidansının azaldığı anlamına geliyor. Bu azalmanın, enteroviral enfeksiyonların doğal periyodisiteleriyle ilgili olduğuna ilişkin yeni araştırmalarda var. Bu enfeksiyonlar ABD'de 3-5 yıllık intervallerie pik yapıyorlar. Yakın gelecekte aktif viral myokarditlerin pik yapacağı bekleniyor (2).

Biyopsi ile tanımlanmış bordetlirte myokardiflerde (11) kesin **myokardit** tanısı alanlara göre (9 vak'a) 608 haftalık inanürösüpressive tedavinin (prednisolon 1 mg/kmg/gÖR ve Azothiopirine 1.5 rriy/kg/gön) sol vent-

rikül kontraktıl fonksiyonunu düzeltildiği, ventrikül status yavaş yavaş gınlendiği söyleniyor (22).

Biyopsi ve ispatlanmış 13 çocuk myokarditinde immünosupresiv tedavinin (burada Azothiopirin ve prednisone, 12'inde yalnız prednisone) 12 çocukta KKY'yi kalb kurtulmasını ve sistolik fonksiyonlarını düzelttiği, bir çocuğun kaybedildiği bildiriyor (21).

Tabî biyopsi ispatlı myokarditlerde spontan iyileşmenin olabildiği de biliniyor (20).

## Restriktif KMP/Konstriktif Perikardit

### Ayırımında

1987'de yapılan bir çalışmada konstriktif perikardite son derece benzeyen verileri olan olguların %39'unun primer restriktif KMP olduğu EMB iie söylenebilmıştır (2). Günümüzde CAT ve MRI teknikleri gibi çok yeni ve yararlı yöntemlere karşın ayırım zorluğu olanlarda, greksiz totakotomileri önlemek, açısında EMB öneriliyor Ancak, EMB'si normal çıkıp, torakotomi de kronik konstriktif perikardit çıkan vakalarda var (23).

## Bir Nedene Bağlanamayan Aritmilerde

Yapısal kalb hastalığı olmadığı halde ventriküler falklaritmiş olan olgular hakkında son zamanlarda altı yeni makale yayınlandı. Böyle 75 vak'aya EMB yapılmış ve %89'unda histolojik olarak myokard anormallığı gösterilmiş. Mason ve O'connel bu rakama inanmadıklarını gerçek histolojik myokard bozukluğunun bu olguların ancak %20'sinde olduğunu söylüyorlar (2). Böyle bile olsa hatta myokarditin etkin tedavisinin olmamasına karşın EMB öneriyorlar. Zira myokardit spontan iyileşebilir (2,20) ve hastaya gereksiz tanisal terapötik girişimlerden kaçınılmış olur. AIDS'lerin %50'sinde aritmi yapan myokardit olduğuna dair yayınlatt var. Bunlardan bir vak'ada lenfopeniye rağmen immünosupressiv tedavi yapılmış ve aritmie iyi yanıt alınmış. Bu nedenle aritmik myokardit düşünülen AIDS'liilere EMB yapılması öneriliyor (2). Tablo 9'da endike olsa bile yapılamıyacağı durumlar özetlenmiştir.

Tablo 9. Kimlere EMB yapılmamalı?

- Yaşı 70'deti fazla olanlar
- Klinik olarak belirgin iskemik, valvüler, hipertensif kalp hastalığı olanlar
- Primer pulmoner hipertansiyon
- Kalp yetmezliği veya aritmileri için yeterli tedavi görmemiş hastalar
- Ventrikül boşluklarında trombus/vejetasyon veya ince duvar kuşkusu olanlar (ekokardiyografi veya ventrikülografide)
- Özelliği olanlar dışında, tanıları kesin olan hipertrofik KMP'ler
- Koroner anjiyografide beklenmedik önemli darlıkları olanlar (birlikte myokard hastalığı da düşünülüyorsa sağ ventrikül EMB yapılabilir)
- EMB ile endomyokardit oluşturma riski taşıyan akth "if e ks iyonlar

## EMB'nin Klinik Değeri ve Bugünkü Durumu

EMB'nin idyopatik dilate KMP'nin sınıflandırılmasına ve spesifik tedavisine imkan verecek histolojik bilgileri verebileceğinden konusunda ümitler vardı. 1992 itibari ile bu konuda somut bir kanıt henüz yok (27). Bunun gerçekleşmesi için patoloğların doku ve hücre morfolojisini (ışık ve elektronmikroskopik incelemelerle) görsel değerlendirmelerin ötesinde, yeni teknik geliştirmelerine ihtiyaç olduğu anlaşılıyor (24). Tablo 10'da yeni inceleme yöntemleri gösterilmiştir. Ayrıca idyopatik dilate KMP düşünülen olguların EMB materyallerinden;

- Tablo 11'de görülen biyokimyasal analizler
- Scanning elektronmikroskop çalışması
- Elemental çalışmalar
- X-ray diffraction

Röntgenle elemental diffraction analizi (Elemental diffraction analysis by X-ray - EDAK)

Tablo 10. Endomyokardiyal biyopsi dokusunun yeni analizleri

- Monoklonal antikorlarla lenfosit subtipendirme
- Lenfosit kültürü
- Monoklonal antikorlarla major histocompatibility complex (MHC) antijen araştırması
- İn vitro hibridizasyon yoluyla viral genom araştırması
- mRNA hesaplanması
- p reseptör hesaplanması
- Adenin nükleotidleri ve metabolitlerinin hesaplanması
- Adenilat siklaz etkinliği
- Norepinefrin oranı
- Metabolik yolların aktivitesi
- Enzim aktivite ölçümleri
- Aktin, myosin ve diğer polipeptidlerin hesabı
- Tek bir myokard hücresinin izolasyonu
- Sarkoplazmik retikulumun işlevi

Tablo 11. Dilate kardiyomyopatiye myokarda biyokimyasal değişiklikler

- Mitokondriyal enzimlerin düzeyi (İç mitokondriyal matris)
- Myofibril enzimlerinin düzeyi (Ca<sup>2+</sup> bağımlı ATPaz)
- Laktat dehidrogenaz düzeyi (İzoenzim örneğinin saptanması)
- Katekolaminlerin düzeyi (beta-reseptör sensititesi dahil)
- Esansiyel kofaktörler düzeyi (koenzimler, elektrolitler)

Morfometrezi yapılmalıdır. Ayrıca dilate KMP'de nikotinamid adenin nükleotid tetrazolium redüktaz (NADH-TR) düzeyinin yükseldiğini, bunda myokardiyal oksidatif fosforilasyonun bozulduğunu gösteren bir bulgu olduğunu süren çalışmalar (26), polimeraz zincir tepkime tekniği ile EMB materyalinde insan kalbinin gen ekspresyonunun yapılabileceğini gösteren çalışmalar da var (27).

Şu aşamada idyopatik dilate KMP'nin tedavisinde EMB'nin faydalı olduğuna ilişkin bir kanıt olmadığı için bu uygulamanın az yapılması beklenirdi. Aksine ABD'de her geçen gün daha fazla uygulanmaktadır. Örneğin daha önce sözünü ettiğimiz "Myocarditis Treatment Trial" a katılan 23 merkez dışındaki 821 laboratuvar'a "EMB yapıyor musunuz?" sorusu sorulmuş. Bunlardan %60'ı olumlu cevap vermişler ki bunlar ABD'de fonksiyon gören kateter laboratuvarlarının 1/4'ünü oluşturuyorlar. Bu merkezlerde 1987 itibariyle 734 kardiolog tarafından toplam 6292 EMB yapıldığı anlaşılmıştır (2). Bu rakamlara göre;

- Laboratuvar başına yılda 22 EMB düşmekte
- Bir kardiolog yılda 9 EMB almaktadır.

1987 'de tüm ABD'de toplam 20.000 EMB yapıldığı ve ortalama 11.000 yeni idyopatik dilate KMP tanısı konulduğu anlaşılıyor. Oran popülasyonun her 100.000'inde 4 olgudur (2).

## Türkiyemiz de Durum

Yukardaki hesabı nüfusa oranlarsak, ülkemizde her yıl yaklaşık 2.400 yeni idyopatik dilate KMP olgusu yakalanması, bunun içinde yılda 4.728 EMB yapılması gerekiyor. Bizim vak'a sayımız yaklaşık 9 ayda 9 vaka-dır.

Anlaşılabileceği gibi, tedavi açısından değeri, henüz çok kısıtlı bir bölüm kalb hastalığı ile sınırlı olmasına karşın ve tedavi umutları açısından başlangıç heyecanını yitirmekle birlikte EMB uygulaması artan bir sayı ile sürmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Becker AE, Heijmans CD, and Essed CE. Chronic non-ischaemic congestive heart disease and endomyocardial biopsies, Worth the extra. Eur Heart J 1991; 12:218-23.
2. Mason JW, and O'Connell JB. Clinical merit of endomyocardial biopsy. Circulation 1989; 79:971-9.
3. Bradenburg RO, Chazov E, Chelam Q, et al. Report of the WHO/LSFC Task force on Definition and classification of cardiomyopathies. Circulation 1981; 64:437A-8A.
4. Mortensen SA. Endomyocardial biopsy. Technical aspects and indications. Danish Med Bull 1989; 36:507-31.
5. Sakakibara S, Konno S. Endomyocardial biopsy. Jpn Heart J 1962; 3:537-43.
6. Mason JW. Techniques for right and left ventricular endomyocardial biopsy. Am J Cardiol 1978; 41:887-92.
7. Brooksby JAB, Swanton RH, Jenkins BS, Webb-Peploe MM. Long sheath technique for introduction of catheter tip monometer or endomyocardial biopptome into left of right heart. Br Heart J 1974; 36:908-12.
8. Richardson PJ. King's endocardial biopptome. Lancet 1974; 13:660-1.
9. Caves PK, Schulz WP, Dong E, Stinson EB, Shumway NE. New instrument for transvenous cardiac biopsy. Am J Cardiol 1974; 33:264-7.



10. Uchida Y, Oshima T, Fujimori Y. Percutaneous left ventricular endomyocardial biopsy with angioscopic guidance in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1974; 119:949-52.
11. Billingham MB, Tazelaar HD. Cardiac biopsy. In: Parmley and Chatterjee K, (eds). *Cardiology*. JB Uppinoott Comp 1989; 1:54.
12. Deckers JW, Hare JM, Baughman KL. Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patient with cardiomyopathy'. A seven-year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:43-7.
13. Rattliff NB, Estes ML, Myles JL, Shirley EK, McMahon JT. Diagnosis of chloroquine cardiomyopathy by endomyocardial biopsy. *New Engl J Med* 1987; 316:191-3.
14. Reznick JW, Braunstein DB, Walsh RL, Smith CR, Wolfson PM, Gierke LW. Lyme carditis: Electrophysiologic and histopathologic study. *Am J of Medicine* 1986; 81:923-7.
15. Kim CH, Vliestra RE, Edwards WD, Reeder GS, Gleich GJ. Steroid-Responsive eosinophilic myocarditis. Diagnosis by endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 1984; 53:1472-73.
16. Borafeldt C, Hansen B, Manthorpe R. The hypereosinophilic syndrome. Report of a case with successful medical treatment following cardiac biopsy. *Scand J Rheumatol* 1988; 17:5104.
17. Ino T, Sherwood WG, Benson LN, Wilson GJ, Freedom RM, Rowe RD. Cardiac manifestations in disorders of fat and carnitine metabolism in infancy. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:1301-8.
18. Cladellas M, Abadal ML, Ballester M. et al. Endomyocardial diagnosis of cardiac lipomatosis. *Cathet Cardiovasc. Diagn* 1987; 13:269-70.
19. Latham RD, Mulrow JP, Virmani R, Robinowitz M, Moody JM. Recently diagnosed idiopathic dilated cardiomyopathy: Incidence of myocarditis and efficacy of prednisone therapy. *Am Heart J* 1989; 117:876-82.
20. Connell JR, Mason JW. Diagnosing and treating active myocarditis. *West J Med* 1989; 150:431-5.
21. Chan KY, Iwahara M, Benson LN, Wilson GJ, Freedom RM. Immunosuppressive therapy in the management of acute myocarditis in children a clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:458-60.
22. Jones SR, Herskowitz A, Hunchins GM, Baughman KL. Effects of immunosuppressive therapy in biopsy-proved myocarditis and borderline myocarditis on left ventricular function. *Am J Cardiol* 1991; 68:370-6.
23. Parillo JE, Aretz HT, Palacios I, Fallon JT, Block PC. The results of transvenous endomyocardial biopsy can frequently be used to diagnose myocardial diseases in patient with idiopathic heart failure. *Circulation* 1984; 69:93-101.
24. Peters TJ, Wells G, Oakley CM, et al. Enzymic analysis of endomyocardial biopsy specimens from patients with cardiomyopathies. *Br Heart* 1977; 39:1333-39.
25. Starling RC, Van fossen DB, Hammer DF, Unvertherth DV. Morbidity of endomyocardial biopsy in cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; 68:133-6.
26. Figulla HR, Bardosi A, Dechant K, Kreuzer H. Enzym histochemistry of endomyocardial biopsy in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cardiology* 1991; 78:282-90.
27. Feldman AM, Ray PE, Silan CM, Mercer JA, Minobe W, Bristow MR. Selective gene expression in failing human heart, quantification of steady-state levels of messenger RNA in endomyocardial biopsies using the polymerase chain reaction. *Circulation* 1991; 83:1866-72.