



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
HEMATOLOJİ ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

REHBER EĞİTİM GÖREVLİSİ: Doç. Dr. Ayşe METİN

İNFAÑTİL SPAZMLI HASTALARDA ACTH KULLANIMININ KALP KASI ÜZERİNE ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. M. Gültekin KUTLUK

TEZ DANIŞMANI

Dr. Filiz EKİCİ

**ANKARA
Haziran 2012**



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
HEMATOLOJİ ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

REHBER EĞİTİM GÖREVLİSİ: Doç. Dr. Ayşe METİN

İNFAÑTİL SPAZMLI HASTALARDA ACTH KULLANIMININ KALP KASI ÜZERİNE ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. M. Gültekin KUTLUK

TEZ DANIŞMANI

Dr. Filiz EKİCİ

**ANKARA
Haziran 2012**

T.C. Sağlık Bakanlığı'na;

Bu alışma jürimiz tarafından, uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Rehber Eğitim Görevlisi: Doç. Dr. Ayşe METİN
Ankara ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Tez Danışmanı: Dr. Filiz EKİCİ
Ankara ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Üye: Doç. Dr. Serap TEBER
Ankara ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Üye: Doç. Dr. İ. İlker ÇETİN
Ankara ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşarak beni yetiştiren, bana yol gösteren ve destek olan çok değerli hocam **Doç. Dr. Gülşen Köse'ye**,

Engin klinik bilgisinden her zaman yararlandığım yanında çalışmaktan onur duyduğum, her konuda göstermiş olduğu katkı ve hoşgörülü yaklaşımından dolayı çok değerli hocalarım **Doç. Dr. Nilgün Çakar'a, Doç. Dr. Tülin Revide Şaylı'ya, Doç. Dr. Ayşe METİN'e**,

Bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tez çalışmamın her aşamasında çok önemli ve değerli katkılarını gördüğüm tez danışmanım **Dr. Filiz EKİCİ' ye**, tezimin şenillenmesinde katkıları için **Dr. Berna Şavlan ÇELİK' e**,

Eğitimimde emeği geçen diğer tüm hocalarıma, bütün uzman doktorlarımıza,

Çok zor ve bir o kadar da güzel günleri paylaştığımız, beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni yetiştiren, bugünlere gelmemde hiçbirşeyi esirgmeden her zaman yanımda olan *annem, babam ve kardesiime,*

Sevgisi ve sabrı ile bana hep destek olan hayat arkadaşım sevgili eşim **Dr. Öznur KUTLUK'a**,

Ve hayatımın anlamı, yaşama sevincim, biricik kızım, *Yağmur'a*

Sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

KUTLUK G. İnfantil Spazmlı Hastalarda ACTH Kullanımının Kalp Kası Üzerine Etkileri. Sağlık Bakanlığı Ankara Çocuk Sağlığı Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2012

Bu çalışmada İnfantil Spazm tanısı alan hastalarda adrenokortikosteroid (ACTH) tedavisi sırasında ve tedavi sonrasında kardiyovasküler sistem fonksiyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Hastanemiz Süt Çocuğu Kliniği'nde Haziran 2009-Ağustos 2010 tarihleri arasında ilk kez 'İnfantil Spazm /West Sendromu' tanısı alıp ACTH tedavisi başlanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedaviden 2 ay sonra fizik muayene, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi yöntemleri ile değerlendirildi. Ekokardiyografik incelemede, geleneksel M-Mode, PW-CW Doppler ve Doku Doppler Ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. M-mode Ekokardiyografik incelemede; interventriküler septum diastolik (IVSd) ve sistolik kalınlıkları (IVSs), sol ventrikül sistol (LVESD) ve diyastol sonu iç çapı (LVEDD), sol ventrikül arka duvarının diyastol sonu çapı, (LVPWd), fraksiyonel kısalma oranı (FS), sol ventrikül diyastolik kitlesi (LVD mass), sol ventrikül kitle indeksi (LVD mass indeks) ölçüldü. PW-CW Doppler Ekokardiyografi ile mitral ve triküspit kapakta erken (E) ve geç (A) diyastolik akımlar ve E/A oranı ölçüldü. Doku Doppler Ekokardiyografi ile mitral ve triküspit kapak lateral duvar komşuluğunda sistolik (S'), erken diyastolik (E'), geç diyastolik (A') akım hızları, E'/A' oranı, izovolemik gevşeme zamanı (IVRT), izovolumetrik kasılma zamanı (IVCT) ölçüldü ve miyokard performans indeksi (MPI) ve E/Ew oranı hesaplandı. Çalışmamızda toplam 18 hasta değerlendirildi. Hastaların erkek/kız oranı 2,6 ve hastaların yaş dağılımı 3-21 ay arasında (yaş ortalaması 8,1 ay) idi. Hastaların kardiyovasküler sistem muayene bulguları ve elektrokardiyografileri tedavi öncesinde değerlendirildi ve hiçbirinde patoloji saptanmadı. Olguların tedavi sırasındaki kalp hızı değerlerinde azalma olduğu görüldü. Tedavi sırasında ve sonrasında ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerindeki tedavi öncesindeki değerlere göre anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. M-mode

Ekokardiyografi ile IVSd, IVSs, LVPWD, FS(%), LVD mass ve LVD mass indeks parametrelerinde tedavi sırasında ve sonrasında anlamlı artış bulundu. Ancak yapılan PW Doppler ve Doku Doppler EKO'da anlamlı değişiklik saptanmadı. Çalışmamızda düşük doz ve kısa süreli ACTH kullanımının hafif septal hipertrofi ve sol ventrikül kitle indeksinde hafif artış dışında ekokardiyografik parametrelerde değişiklik yaratmadığı görülmüştür ve bu hastalarda klinik bulgu yoksa rutin ekokardiyografik izlemin gerekli olmadığı sonucu elde edilmiştir.

Anahtar kelimeler: İnfantil spazm, ACTH yan etkileri, Hipertrofik Kardiyomiyopati



SUMMARY

KUTLUK G. The cardiac muscle effects of ACTH therapy in Infantile spasm pateints. The ministry of health, Ankara Children Health Diseases Hematology and Oncology Education and Research Hospital, practice medicine thesis, ANKARA 2012.

In this study, we aim to evaluate the cardiovascular system functions during and after ACTH therapy in patients with infantile spasms. The study group composed of the patients hospitalized in infant clinic of our hospital between the dates of June 2009 and August 2010 for Infantile spasms/West syndrome and treated with ACTH. These patients were evaluated before, during and after 2 months of the treatment by physical examination, ECG and ecocardiography. We performed M-mode ECO, PCW Doppler ECO and Tissue Doppler ECO to the patients.. In the M-mode ECO; IVSd, IVSs, LVEDd, LVESd, LVPWD, FS(%), LVD mass, LVD mass index, in the PW-CW ECO; mitral and tricuspid S', E', A', E'/A' ratio, IVRT, IVCT, MPI and E/ E' ratio used. Our study group composed of 18 patients with age distribution 3-21 months and the mean age of 8,1months. The female/male ratio was 2,6. There was no pathological finding in cardiovascular system physical examination and ECG of the patients before ACTH therapy. During the treatment period, we see that the heart rates decrease. We did not see a significant change in systolic and diastolic blood pressures compared to baseline before therapy. In our patients M-mode ECO, IVSd, IVSs, LVD mass and index showed a significant increase during and after treatment. However, there wasn't a significant increase in these parameters with PW Doppler and Tissue Doppler ECO.

Result: According to our study, there is no significant effect of low dose-short term ACTH therapy on ecocardiographic parameters except minimal septal hypertrophy and increase in left ventricle mass index. If there isn't any clinical sign in these patients, routine ecocardiographic observation is no longer necessary.

Keywords: Infantile spasms, ACTH adverse effects, Hypertrophic cardiomyopathy.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v-vi
SUMMARY	vii
İÇİNDEKİLER	viii-ix
KISALTMALAR DİZİNİ	x-xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İnfantil Spazm (West Sendromu)	2
2.1.1 Tanım	2
2.1.2 Epidemiyoloji	2
2.1.3 Etiyoloji	3
2.1.4 Semptomatik İnfantil Spazmlarda Etiyoloji	4
2.1.5 Fizyopatoloji	6
2.1.6. Klinik	6
2.1.7 EEG Bulguları	10
2.1.8 Uyarılmış Potansiyeller	12
2.1.9 Kranial Görüntüleme Yöntemleri	12
2.1.10 Tanı ve Ayırıcı Tanı	12
2.1.11 İnfantil Spazm ve İlişkili Epileptik Sendromlar	13
2.1.12 Tedavi	14
2.1.13 Prognoz	18
2.1.14 Spontan Remisyon	19
2.1.15 Relaps	19
2.1.16 Mortalite	20
2.2 Kardiyomiyopatiler	20

2.2.1 Tanım ve Sınıflandırma	20
2.2.2 Hipertrofik KMP	24
3.GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Çalışma Grubu	38
3.2. Fizik Muayne	38
3.2.1.Kardiak Fizik İnceleme	38
3.3. EKG	39
3.4. ACTH Tedavisi	39
3.5. Ekokardiyografik İncelemede	39
3.6. İstatistik	42
4. BULGULAR	44
4.1.Çalışma grubunun yaş dağılımı	44
4.2.Çalışma grubunun cinsiyet dağılımı	44
4.3.Çalışma grubunda klinik kardiyovasküler sistem bulgularının değerlendirilmesi	45
4.3.1.Çalışma grubunda Tedavi öncesi, tedavi sırasında ve Tedavi sonrasındaki EKG bulguları ve kalp hızlarının değerlendirilmesi	45
4.3.2. Çalışma grubunda tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedavi sonrasındaki kan basıncı değerlendirilmesi	45
4.4. Ekokardiyografik Değerlendirme	47
4.4.1.Çalışma Grubunun M-Mode EKO Değerlendirilmesi	47
4.4.2.Çalışma grubunun Pulse wave Doppler ile saptanan diyastolik fonksiyonlarının karşılaştırılması	52
4.4.3. Hasta Doku Doppler Ekokardiyografik değerlendirilmesi	52
5.TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	63
7. KAYNAKLAR	64

KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
BAER	:Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel (Brainstem auditory evoked response)
BBT	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
CRF	: Kortikotropin salgılatıcı faktör (Corticotropin releasing factor)
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon (Corticotropin releasing hormone)
DKMP	: Dilate kardiyomiyopati
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EEG	: Elektroensefalografi
ET	: Ejeksiyon zaman (ET)
FS	: Sol ventrikül fraksiyonel kısalma oranı
GABA	: γ aminobutirikasit
HKMP	: Hipertrofik kardiyomiyopati
HLA	: Human Lökosit Antijen
IL	: İnterlökin
ILAE	:Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birliği Sınıflama ve Terminoloji Komisyonu
IM	: İntramüsküler
IV	: İntravenöz
IVCT	: İzovolemik kontraksiyon zamanı
IVIG	: İntravenöz immunoglobulin
IVRT	: İzovolemik relaksasyon zamanı
IVSd	: İnterventriküler septum diyastol sonu çapı
IVSs	: İnterventriküler septum sistol sonu çapı
İS	: İnfantil spazm
KMP	: Kardiyomiyopati
KS	: Kortikosteroid
LGS	: Lennox-Gastaut Sendromu
LVEDd	: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVESd	: Sol ventrikül sistol sonu çapı
LVPWD	: Sol ventrikül arka duvarın diyastolik kalınlığı
MHC	: Miyozin ağır zincir
MPI	: Miyokardial performans indeksleri
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MVE	: Mitral kapaktan geçen erken diyastolik akım hızının pik değeri
MVA	: Mitral kapaktan geçen atrial akım hızının pik değeri
MV E/A	: Mitral kapaktan geçen kan akımı için E/A oranı,
MVE'	:Atrial kasılma sırasındaki mitral kapaktan geçen erken disastolik miyokardial akım hızı
MVA'	: Atrial kasılma sırasındaki mitral kapaktan geçen geç diyastolik miyokardial akım hızı
NREM	: Hızlı göz hareketleri olmayan (Non-rapid eye movement)

PEHO	: Progresif ensefalopati, ödem, hipsaritmi ve optik atrofi
PET	: Pozitron emisyon tomografi
RKMP	: Restriktif kardiyomiyopati
RNA	: Ribonükleik asit
REM	: Hızlı göz hareketleri
SPECT	: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi
SVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
S'	: Sistolik akım hızı
TV E	: Triküspit kapaktan geçen erken diyastolik akım hızının pik değeri
TV A	: Triküspit kapaktan geçen atrial akım hızının pik değeri
TV E/A	: Triküspit kapaktan geçen kan akımı için E/A oranı
TV E'	: Atrial kasılma sırasındaki triküspit kapaktan geçen erken diyastolik miyokardial akım hızı
TV A'	: Atrial kasılma sırasındaki triküspit kapaktan geçen geç diyastolik miyokardial akım hızı
VGB	: Vigabatrin
VEP	: Görsel uyarılmış potansiyel
VPA	: Valproik asit
WS	: West Sendromu

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa
Şekil 2.1.1.	İnfanıl spazmlı hastalarda spazm özellikleri	8
Şekil 2.1.2.	İnfanıl spazmlı hastalarda EEG'deki tipik hipsaritmi paterni	10
Şekil 2.2.1.	Hipertrofik kardiyomyopalinin patolojik kesitte görünümü	25
Şekil 2.2.2.	Sol ventrikülde konsantrik tipteki hipertrofi ventrikül boşluğunu daraltmaktadır	25
Şekil 2.2.3.	Hipertrofik KMP'lerde tanımlanan genetik mutasyonlar	28
Şekil 2.2.4.	Hipertrofik KMP'de diyastolik fonksiyon bozukluğunun Doppler EKO ile gösterilmesi	30
Şekil 2.2.5.	Hipertrofik KMP'nin iki boyutlu EKO ile görünümü	33
Şekil 3.1.	MPI değerinin ekokardiyografik olarak hesaplanması	42
Şekil 4.1.	Hastaların cinsiyet dağılımı	44
Şekil 4.2.	M-Mode EKO IVSs	49
Şekil 4.3.	M-Mode EKO IVSd	50
Şekil 4.4.	M-Mode EKO LVPWD	50
Şekil 4.5.	M-Mode EKO FS %	51
Şekil 4.6.	M-Mode EKO LVd mass	51
Şekil 4.7.	M-Mode EKO LVd mass İndeks	52

TABLolar DİZİNİ

		Sayfa
Tablo 2.1.1.	Gelişimsel Serebral Anomaliler	4
Tablo 2.1.2.	Metabolik nedenler	5
Tablo 2.1.3.	İnfantil spazm ayırıcı tanısı	13
Tablo 2.1.4.	ACTH tedavisi ve yanıt oranları	17
Tablo 2.1.5.	ACTH yan etkileri	17
Tablo 2.1.6.	Diğer tedavilere tam yanıt oranları	18
Tablo 2.1.7.	İS prognoz kriterleri	19
Tablo 2.2.1.	DSÖ kardiomyopati sınıflandırması	21
Tablo 2.2.2.	Çocuklarda Görülen Spesifik KMP'ler	23
Tablo 2.2.3.	Sekonder Hipertrofik KMP	29
Tablo 4.1.	Tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedavi kesildikten sonraki ağırlık, boy ve BSA karşılaştırılması	44
Tablo 4.2.	Hastaların Kalp Tepe Atımlarının Değerlendirilmesi	45
Tablo 4.3.	Hastaların Kan Basınçlarının Değerlendirilmesi	46
Tablo.4.4.	Hastaların M-mode Ekokardiografik Değerlendirilmesi	49
Tablo 4.5.	Çalışma grubunun Pulse wave doppler ile saptanan sol ventrikül diyastolik fonksiyonları	52
Tablo 4.6.	Çalışma grubunun Mitral Kapak Lateral Anulüs Doku Doppler EKO Değerlendirme sonuçları	53
Tablo 4.7.	Çalışma grubunun Triküspit Kapak Lateral Anulüs Doku Doppler EKO Değerlendirme sonuçları	53

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnfantil spazm/West sendromu, erken çocukluk döneminde görülen ve çoğunlukla gelişimin duraklaması veya gerilemesiyle seyreden bir epileptik sendromdur. Çocukluk çağı epilepsilerinin %7,5-20'sini oluşturur (1,2). Erken tanı ve tedavinin mental gerilemeyi önleyici etkisinin bilinmesine karşın, spazmların aileler tarafından fark edilmesindeki güçlükler gibi tedavinin çeşitli sebeplerle gecikmesi prognozun kötü olmasına sebep olmaktadır (3,4). 1958'den beri adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve steroidler İnfantil spazm tedavisinde etkili tedavi yöntemi olmuştur. ACTH; immatür beyindeki konvülziyon odağının uyarılmasını geciktirerek direkt antikonvülzan etki gösterir, dentritlerin büyümesini hızlandırır ve epileptik aktiviteyi baskılar. Nükleik asit sentezini uyararak myelin oluşumunu artırır ve maturasyonu hızlandırır. Beyin glukoz içeriğini artırarak enerji rezervi sağlar. Sinir hücrelerinin hiperpolarizasyonuna neden olarak hücre membranını stabilize eder. Nörotransmitter, nöromediatör ve trofik etkiyle nöroregülasyonda önemli rol oynar. Santral sinir sisteminde GABA (γ aminobutirikasit) bağlanmasını artırır. İnhibitör (sinir büyüme faktörü) ve eksitator (glutamat ve/veya nitrit/nitrat) faktörler arasındaki dengeyi sağlayarak sinir büyüme faktörünün etkisini artırır. Melanotropik reseptörler aracılığıyla kortizol salgılatıcı faktör etkisini azaltır. Beyin sapına etki ederek normal uyku paternini sağlar (5).

ACTH'nın İS (infantil spazm)'deki etki mekanizması belli değildir. Güncel bir teoriye göre ACTH, stres hormonları ve kortikotropin salgılatıcı hormon salınımında azalmaya yol açar. Ancak yüksek etkinlikle birlikte önemli yan etkiler oluşmaktadır. Gastrointestinal sistem komplikasyonları ve ikincil enfeksiyonlar en sık gözlenen yan etkilerdir. Kardiyovasküler sisteme ait ciddi yan etkiler bildirilmesine rağmen, bu konuda az sayıda olgu sunumu dışında klinik çalışma yapılmamış olması ve deneysel çalışmaların yetersizliği dikkati çekmektedir (6,7). Bu tez çalışmasında İnfantil spazm tanısı almış ve tedavilerinde ACTH kullanılacak hastaların steroid tedavisinin kalp kasına olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. İNFANTİL SPAZM (WEST SENDROMU)

2.1.1 Tanım

İnfantil spazm, süt çocukluğu dönemine özgü, özel bir konvülziyon tipidir. West Sendromu olarak da bilinmektedir ve myoklonik nöbetler, psikomotor gelişme geriliği, EEG’de ‘hipsaritmi’ paterni ile karakterizedir. İnfantil spazmlar, sıklıkla masif miyoklonik ataklar veya minör motor kasılmalar olarak ‘genel miyoklonik nöbetler’ grubuna dahil edilirken, nöbetlerin tonik, atonik bileşenleri de gözlenmektedir (8).

2.1.2 Epidemiyoloji

İnsidans: İnfantil spazmların epidemiyolojisine yönelik çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Çeşitli serilerde İS’ların insidansı, 1000 canlı doğumda 0.16-0.42, 100.000 canlı doğumda 30.7 olarak bildirilmektedir (9). İS’lar, tüm çocukluk çağı epilepsilerinin %7.5-20’sini oluşturmaktadır. Ülkemizdeki insidans tam olarak bilinmemekle beraber ortalama bu civarda olduğu tahmin edilmektedir.

Prevalans: Prevalans çalışmaları insidansa yönelik çalışmalara göre daha da azdır. Yapılan bir çalışmada 2000- 6000 canlı doğumda bir olarak bulunmuştur (10). İnsidans ve prevalans çalışmalarında coğrafik ve ırksal farklılık saptanmamıştır (11).

Cinsiyet: İnfantil spazm kızlara oranla erkeklerde daha sık görülmektedir. Çalışmalarda erkek/kız oranı 1.1/1 ile 2.2/1 olarak bildirilmektedir (9,11).

Yaş: Bu sendromun yaşa özel oluşu dikkat çekicidir. Serilerde bir gün ile 6 yaş arasında başlangıç bildirilirken, en sık 4-6 ay arasında bulunmuş ve olguların %80-95’inde nöbetlerin 1 yaşından önce başladığı bildirilmiştir (12).

Genetik: İnfantil spazmlı hastalarda, İS için pozitif aile öyküsü %0 ile %7; herhangi bir epilepsi tipi için pozitif aile öyküsü ise %0 ile %33 arasında bildirilmektedir (13).

2.1.3 Etiyoloji

İnfanfil spazm etiyojisinde birçok durum yer almaktadır. İnfantil spazmlar, 1989 yılında ILAE'ye bağılı 'Epilepsi ve Epileptik Sendrom Sınıflaması Komisyonu'nda 'Kriptojenik ve Semptomatik Jeneralize Epilepsiler' grubunda sınıflandırılmış; etiyojilerine göre 'kriptojenik' ve 'semptomatik' infanfil spazm olarak iki gruba ayrılmışlardır. Bu sınıflamada idiyopatik infanfil spazmlar yer almamış daha sonra yapılan çalışmalarda kriptojenik infanfil spazmlar grubu içerisinde tanımlanmışlardır (14).

Semptomatik İnfantil Spazmlar;

- Spazmlar başlamadan önce psikomotor gelişimi geri olan,
- Etiyojisi belirlenemeyen,
- Nörolojik muayenesi patolojik olan,
- PEHO'da (Progresif ensefalopati, ödem, hipsaritmi ve optik atrofi) olduğu gibi diğler sistemlerde destekleyici bulguları olan,
- Laboratuar ve nöroradyolojik görüntüleme patolojik bulgu tespit edilen olgulardır.

İdiyopatik İnfantil Spazmlar;

- Spazmlar öncesi psikomotor gelişimi normal,
- Simetrik olarak izlenen nöbetlere başka bir nöbet türü eşlik etmeyen,
- Nörolojik muayenesi normal olan,
- Laboratuar ve nöroradyolojik görüntüleme bulguları normal olan,
- İktal veya interiktal fokal EEG bulgusu olmayan,
- Spazmlar arasında EEG' de hipsaritminin geri döndüğü olgulardır.

Semptomatik ve kriptojenik infanfil spazmların ayırımının prognostik olarak büyük bir önemi vardır. Son 10 yıla kadar olguların %40-60 kadarının etiyojisi bilinmezken, ileri laboratuar ve görüntüleme tekniklerinin, özellikle de fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasıyla kriptojenik vakaların sayısı azalmıştır. İnfantil spazmlı hastaların %68'i semptomatik, %24'ü kriptojenik, %8'i de idiyopatik grupta yer almaktadır (15).

2.1.4 Semptomatik İnfantil Spazmlarda Etiyoloji

İnfantil spazmların nedenleri, prenatal, perinatal ve postnatal olmak üzere üç grupta incelenir. Çeşitli serilerde %18-80 gibi değişen oranlarda anoksik iskemik hasarlar en sık neden olarak gösterilmektedir (5).

A. Prenatal Nedenler (16)

Gelişimsel Serebral Anomaliler:

Prenatal en sık görülen neden, gelişimsel serebral anomalilerdir (17). Bu serebral anomaliler Tablo 2.1.1' de gösterilmiştir.

Tablo 2.1.1. Gelişimsel Serebral Anomaliler (17)

Korpus kallosum agenesisi	Şizensefali
Hemimegalensefali	Fallot tetralojisi
Lizensefali	Heterotopiler
Holoprosensefali	Sotos sendromu
Kortikal displaziler	Williams sendromu
Pakigyri	Schinzel-Giedion sendromu
Hidranensefali	Aicardi sendromu

Nörokütan Displaziler:

İnfantil spazmla birlikteliği en sık bildirilen hastalık, otozomal dominant kalıtmı bir nörokütanöz sendrom olan tüberosklerozdur. İnfantil spazm, tüberoskleroz tanısı alan hastaların %7-25'inde bulunmuştur. Diğer nörokütanöz bozukluklardan bazıları ise Nörofibromatosis tip 1, Sturge-Weber sendromu, Hipomelanosis Ito, Linear nevüs sendromu ve Incontinentia pigmentidir. (18)

Kromozom Anomalileri:

Trizomi 21 (Down sendromu): İnfantil spazm Down sendromlu çocuklarda en sık görülen nöbet tipidir. Ayrıca; Trizomi 18, Parsiyel 2p trizomi, 18q duplikasyonu, 7q duplikasyonu, Cri du chat sendromu gibi kromozomal anomalilerin de infantil spazmla birlikteliği bildirilmiştir (16).

İntrauterin Enfeksiyonlar

TORCH (Toxoplazma, rubella, sitomegalovirüs, HSV) enfeksiyonları, Epstein- Barr virüs (EBV) enfeksiyonlarıdır (18).

Metabolik Nedenler: %10-17 sıklıkta saptanırken bunlar **Tablo 2.1.2'**de gösterilmiştir.

Tablo 2.1.2. Metabolik nedenler (16)

Fenilketonüri	Piruvat dehidrogenaz eksikliği
Nonketotik hiperglisinemi	Konjenital glikozilasyon defektleri
Pridoksin eksikliği veya bağımlılığı	Alexander Hastalığı
Biotinidaz eksikliği	Metil malonik asidemi
Hiperornitinemi	Hurler sendromu
Hiperamonyemi	Propionik asidemi
Sitrülinemi	Glutarik asidüri tip 2
Histidinüri	Lowe sendromu
Leigh hastalığı	Mitokondrial hastalıklar ve Alpers hastalığı
Serin-treonin kinaz 9 gen defekti	

Hipoksik-İskemik Nedenler:

İntrauterin gelişme geriliği, maternal toksemi, maternal diyabet, gebeliğin ilk 3 ayında olan kanamalar, ablasyo plasenta şeklinde sayılabilir (16).

B. Perinatal Nedenler (16)

- **Hipoksik -iskemik Ensefalopati**
- **Hemoraji ve Travma:** İntraventriküler kanama, Subaraknoid kanama
- **Neonatal Hipoglisemi**

C. Postnatal Nedenler (%8-14) (16)

- **Hipoksik İskemik Nedenler:** Kardiyak arrest, akut dehidratasyon, vasküler kollaps
- **Enfeksiyonlar:** Pürülan menenjit, ensefalit, beyin absesi, septik şok.
- **Hemoraji ve Travma:** Subdural hematoma, subaraknoid kanama
- **Metabolik-Toksik Nedenler:** PEHO sendromu, kostookülofasial sendrom, neonatal hipoglisemi sekeli, kernikterus, kurşun ve lityum toksisitesi, dejeneratif hastalıklar (polidistrofi, lökodistrofi).
- **Diğer Nedenler:** Beyin tümörleri, aşılarda teofilin toksisitesi, immün sistemde fonksiyon bozukluğu, ailesel nedenler (ARX mutasyonları, CDKL 5 mutasyonları) ve sebebi bilinmeyenler (17).

2.1.5 Fizyopatoloji

İnfantil spazmların fizyopatofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Etiyolojide genetik (Down sendromu ve Aristaless-related Homebox (ARX) mutasyonu gibi) ve edinsel (konvülsiyon oluşturuvcu veya nöronal aktiviteyi engelleyici gibi) nedenleri kapsayan yeni hayvan modelleri üzerinde çalışılmaktadır. Bu çalışmaların İS'in patofizyolojisinin anlaşılması ve tedavisi konusunda katkı sağlayacağı düşünülmektedir (19). İnfantil spazm patofizyolojisini açıklamak için 5 farklı hipotez öne sürülmüştür (20,21).

1. Kortikal oluşum teorisi
2. Nörotransmitter bozuklukları
3. Hormonal bozukluklar
4. Genetik bozukluklar
5. İmmünolojik bozukluklar

2.1.6. Klinik

Spazm Özellikleri

Spazmlar boyun, gövde ve ekstremitelerde kaslarının ani, jeneralize, bilateral ve simetrik kasılması şeklindedir. Vücut pozisyonu (yatma ve oturma gibi) sıklıkla

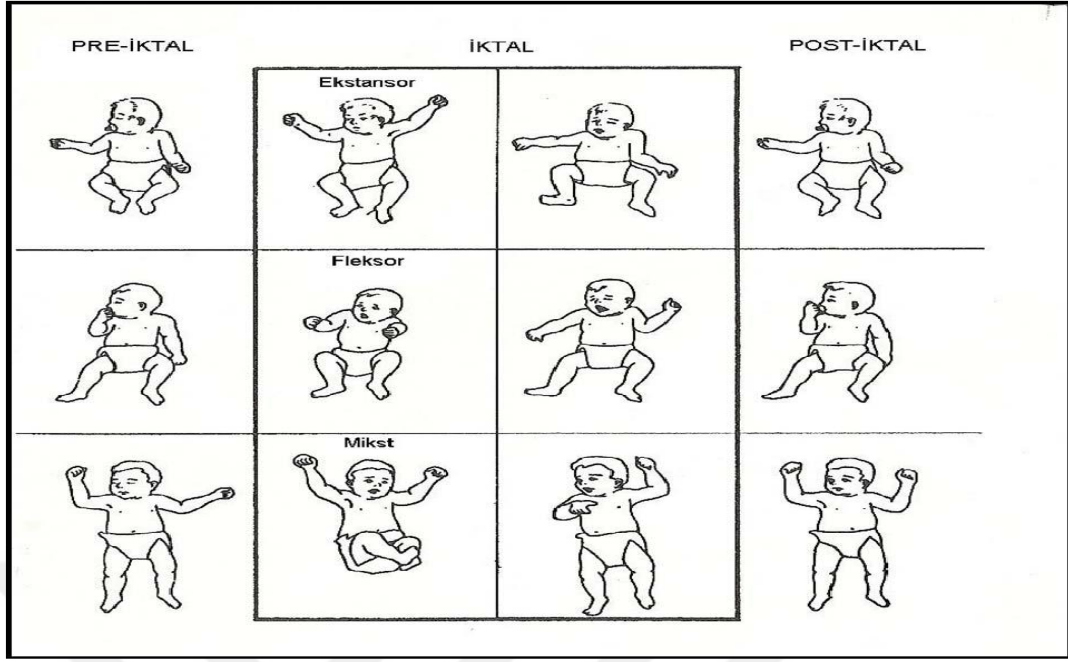
spazmların tipini etkilemektedir. Spazmların şiddeti tüm fleksör kasların kuvvetli kontraksiyonundan (sustalı çakı tipi nöbet), abdominal rektus kasındaki minimal kontraksiyona kadar değişkenlik gösterir. Spazmlar, aksiyal ve/veya appendiküler kaslardaki fleksiyon, ekstansiyon veya fleksiyon- ekstansiyon (mikst) spazmların görülmesine göre 3 grupta incelenir (5) (Şekil 2.1.1).

Fleksör spazmlar: İnfantil spazmın karakteristik spazm tipidir ve uzun süre isimlendirmesinde yol gösterici olmuştur. Baş, gövde ve ekstremitelerin ani fleksiyonundan oluşur. Kollar abdüksiyon veya addüksiyonda olabilir. Eğer kasılma sadece boyun fleksör kaslarında olursa başın öne ani düşme hareketi veya sadece omuz silme görülebilir. Fleksör spazmlar %34-42 oranında görülürler (2).

Ekstansör spazmlar: Boyun ve gövdenin ani ekstansiyonu, kollar ve bacakların ise abdüksiyonu ile karakterizedir. Ekstansör spazmların semptomatik etyolojiyi gösterdiği düşünülmektedir. Olguların %9-23'ünde görülürler (2,5).

Mikst spazmlar: En sık görülen spazmlardır. Olguların %42-50'sini oluşturur. İki şekilde olabilir:

1. Boyun, gövde ve kollar fleksiyondayken ayaklar ekstansiyona gelir.
2. Daha az olarak kollar ekstansiyonda, bacaklar fleksiyonda iken ayaklar ekstansiyona gelir ya da kollar ekstansiyonda, bacaklar fleksiyonda iken boyun ve gövde değişen oranlarda fleksiyondadır (2,5).



Şekil 2.1.1 İnfantil spazmlı hastalarda spazm özellikleri (22)

Spazmlar 2 saniye süren ani bir başlangıç kasılması ile onu izleyen 2-10 saniye kadar süren gevşeme fazından oluşur. Böylece miyoklonilerden ayrılırlar. Spazmların şiddeti ve spazma katılan kas grubu sayısı hastadan hastaya, hatta aynı hastada spazmdan spazma değişiklik gösterir. Bazen spazmlar çok hafif olur ve sadece poligrafik kayıtlarda tespit edilebilirler (5).

Spazmlar genellikle 1 yaş altında, sıklıkla da 4-7. aylarda başlar. Spazmlar semptomatik grupta daha erken, kriptojenik grupta ise daha geç yaşta başlamaktadır (5). Karakteristik olarak kümeler veya seriler halinde görülürler. Spazmlar arası süre her defasında değişebilmekle beraber genellikle 3-10 saniye (sn)'dir. Her spazm grubunun süresi birkaç dakika ile 10 dakika arasında olabildiği gibi daha da uzun sürebilir. Günlük spazm sayısı, 3-763 arasında değişir. Spazmlar özellikle uykudan uyanırken ve uykuya dalarken oluşur. Sadece hafif uykuda görülür, REM uykusunda görülmezler. Nadiren uyanırken görülürken, status çok az vakada bildirilmiştir (5,23). Spazmları takiben huzursuzluk, ağlama ve letarji görülebilir. Özellikle ağlama ile birlikte ani kasılmalar gözlemlendiğinde yanlılıkla kolik ağrısı zannedilebilir. Spazmlar beslenme veya fotik stimulyasyonla uyarılmaz, ancak dokunma veya ani yüksek sesle de birlikte görülebilir. Spazmların büyük çoğunluğu simetriktir (5,23).

Otonomik değişiklikler (kalp hızında değişkenlikler, siyanoz, solukluk, terleme ve kızarıklık), solunum hızı değişiklikleri, çeşitli sesler çıkarma (ağlama, gülme, homurtu gibi), hıçkırık, gülümseme, yüz buruşturma, dil ve ağız hareketleri ve gözle ilgili çeşitli bulgular (göz deviasyonu, nistagmus, göz açma ve kapama, pupillalarda dilatasyon ve göz yaşarması) motor spazmlarla birlikte görülebilir (5,23).

İnfantil spazmlara sıklıkla parsiyel nöbetler, nadiren de tonik, tonik-klonik, atonik, akinetik ve atipik absans nöbetleri eşlik edebilir. Parsiyel nöbetlerin varlığı sıklıkla kötü prognoz lehinedir (5) .

Spazmlar 2 yaş civarında genellikle kaybolurlar. Daha uzun süreyle devam eden spazmların süresi uzar, karakteristik konvülziyon tipi olan Lennox-Gestaut sendromu (LGS)'na dönüşür. İS olgularının %25-54'ü LGS'na dönüşürken, LGS tanısıyla izlenen olguların %20-36'sında İS öyküsü tespit edilmiştir (5).

Psikomotor Gelişme

İnfantil spazm mental geriliğe en sık neden olan epileptik sendromdur. Uzun süreli takipler sonucunda İS sonrası %71-80 oranında mental gerilik bildirilmiştir. Psikomotor gelişme geriliği İS'ların üç ana özelliğinden biridir. Spazmların başlamasından önce mental gelişmede duraklama %68-85 oranında bildirilmiştir (5). Spazmlardan önce normal olan çocuklarda davranışlarda gerileme, gülümsemenin kaybolması, hipotoni, apati, göz teması kurmama ve çevreye ilgisizlik tespit edilebilir. Olguların az bir kısmında spazmlar başlamadan önce psikomotor gelişim normaldir (24) .

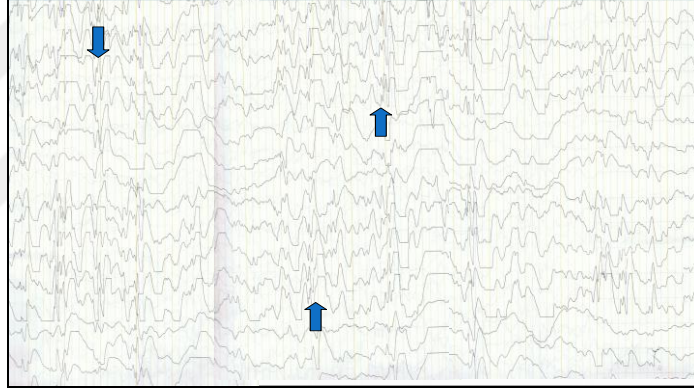
Nörolojik Anormallikler

Spazmların başlamasından önce semptomatik infantil spazmların %99'unda nörolojik bozukluk bulunurken, tamamen normal gelişim gösteren olgularda bile gizli motor defisitler ve hafif nörolojik bozukluklar %20 oranında tespit edilmiştir. En sık nörolojik bulgu olarak Lombrosso'nun serisinde hipotoni, Cowan ve ark. çalışmasında ise spastisite bildirilmiştir (23). Motor gerileme daha az görülür. Genellikle istemli uzanma ve kavrama kaybolur. Bu davranış değişiklikleri sıklıkla hipsaritmik EEG bozukluğu ile birlikte (5).

2.1.7 EEG Bulguları

İnteriktal EEG Bulguları

Hipsaritmî: Hipsaritmî, 500 mikrovolt (μv)'a kadar çok yüksek voltajlı, saniyede 1-7 Hertz (Hz) frekansta yavaş dalgalarla, amplitüdü, süresi ve yeri değişkenlik gösteren, tüm kortikal alanlarda izlenen keskin dalga ve dikenlerin karışımı olarak tanımlanır (Şekil 2.1.2). Keskin dalga ve dikenlerin yerleşimi sabit olmayıp her an değişebilir (5,23). Hipsaritmî esas olarak uykuda gözlenen bir interiktal EEG bulgusudur. Non-REM döneminde daha belirgindir. İS'larda total uyku zamanı ve uykunun REM fazı kısalmıştır. REM döneminde hipsaritmî azalır, hatta kaybolur ve yerini fokal diken ve keskin dalgalara bırakır. Uykudan uyanırken de hipsaritmî kaybolur (5,23).



Şekil 2.1.2 İnfantil spazmlı hastalarda EEG 'deki tipik hipsaritmî paterni (22)

Tipik hipsaritmî paterni, hastalığın erken dönemlerinde görülür ve klinik bulgulardan birkaç hafta önce ortaya çıkabilir. Bazen hipsaritmî, hastalık başlangıcında veya tedavi sonrasında kısa süre görülmeyebilir ya da atipik kalabilir. Yaşla beraber hipsaritmîde değişim gözlenir. Yaş ilerledikçe kaybolma eğilimindedir, üç yaşından sonra nadiren görülür. Tedavi ile hipsaritmî düzelse bile spazmlar devam edebilir. LGS gelişen olgularda hipsaritmînin yerini bilateral simetrik diken-yavaş dalga paterni alır. Lissensefali ve Aicardi sendromunda hipsaritmî görülmeyebilir. Down sendromu ve Angelman sendromunda ise spazmlar olmadan da hipsaritmî oluşabilir (5,25).

İnfantil spazmlı hastalarda zemin aktivitesinde yaygın veya fokal yavaşlama, fokal veya multifokal diken ve keskin dalgalar, jeneralize yavaş diken ve yavaş dalga aktivitesi, fokal depresyon, paroksizmal yavaş veya hızlı burstler veya sürekli içcik görünümü gibi başka interiktal özellikler de görülebilir. Bu EEG paternleri izole veya çeşitli kombinasyonlar şeklinde görülebilir. Az sayıdaki İS'lı hastada zemin aktivitesi normal olabilmektedir (26).

Modifiye Hipsaritmi: Bu terim, klasik hipsaritminin varyasyonlarını tanımlamak için kullanılır ve olgularda %40 oranında görülür. Modifiye hipsaritmi olarak adlandırılan varyasyonlar 1984 yılında Hrachovy ve ark. tarafından 5 ayrı grupta toplanmıştır (25):

- a) Asimetrik hipsaritmi
- b) İnterhemisferik artmış senkronizasyonlu hipsaritmi
- c) Jeneralize, bölgesel veya lokalize voltaj düşmesinin olduğu hipsaritmi
- d) Bilateral yüksek voltajlı asenkron yavaş dalgalı hipsaritmi
- e) Anormal deşarjlı, sabit odaklı hipsaritmi

İktal EEG Bulguları

İktal EEG bulgularıyla spazmların tipi arasında korelasyon olmadığı bildirilmektedir (27). İktal EEG bulguları aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- *Elektrodecremental patern:* En sık görülen iktal EEG bulgusu olan bu patern, yüksek amplitüdü, jeneralize yavaş dalgayı takiben ani bir amplitüd azalması ile düzleşmeyi gösterir.
- *Amplitüd zayıflarken saptanan, uyku içciği benzeri ritmik hızlı aktivite*
- *Jeneralize keskin dalga, yavaş dalga ve paroksizmal yavaş dalgalar*

Hipsaritmi veya modifiye hipsaritmi dışında diğer EEG bulgularına da rastlanabilir. Jeneralize veya parsiyel epileptik anormallikler ya da paroksizmal bozukluklar gözlenebilir. EEG bulguları %2-8 oranında normal olarak bildirilmiştir (25).

2.1.8 Uyarılmış Potansiyeller

Hipsaritmik dönem sırasında görsel uyarılmış potansiyel (VEP) ve duyuşal uyarılmış potansiyel (SEP) anormallikleri bildirilmiştir (28).

2.1.9 Kranial Görüntüleme Yöntemleri

Nöroradyolojik veriler, etiyojinin belirlenmesinde ve tedavinin yönlendirilmesinde oldukça önemli bir rol oynar. İnfantil Spazm' ların etiyojisini saptamak için kullanılan kranial görüntüleme yöntemleri BBT, MRG, PET ve SPECT'dir. İnfantil Spazm'larda %70-80 oranında anormal görüntüleme saptanır. En sık diffüz serebral atrofi görülür (29).

2.1.10 Tanı ve Ayırıcı Tanı

İnfantil spazmların tanısı konusunda ayırıcı, sabit ve değişken özellikler ileri sürülmektedir (26) :

- **Ayırıcı Özellikler (26)**
 - **İnfantil spazm nöbeti:** Spazmlar tipik olduğu zaman tanı kolaydır. İS başlangıcındaki tekli baş sallamaları veya ekstremitelerdeki ani jerkler ailenin gözünden kaçabilmektedir. Spazmların görünümü, onları miyoklonik ve tonik spazmlardan ayırır.
 - **EEG paterni:** Genellikle gözlenen hipsaritmik veya modifiye hipsaritmik ayırıcı bir özelliktir.
 - **ACTH ve vigabatrine cevap:** İnfantil spazm genellikle bu iki ilaca yanıt verir.
- **Sabit Özellikler (26)**
 - **İki yaşından önce başlangıç,**
 - **Her bir nöbetin 5 sn'den kısa olması.**
- **Değişken Özellikler (26)**
 - **Spazm tipi:** Fleksör, ekstansör veya mikst spazmların görülmesi değişken bir özelliktir.
 - **Valproik asit (VPA) ve klonazepam (CLZ)'a yanıt,**
 - **EEG'de dikenlerin süre ve lokalizasyon olarak değişmesi.**

Spazmların tekrarlayıcı karakterde olması, spesifik EEG bulgusu ile desteklenmesi ve eşlik eden psikomotor gelişme geriliği tanı koydurur.

Ayırıcı Tanı:

İnfanfil spazmların hayatın ilk yılında gözlenen epileptik olmayan paroksizmal olaylardan ve sütçocuğunun diğer epileptik sendromlarından ayırıcı tanısı yapılmalıdır (Tablo 2.1.3) (22).

Tablo 2.1.3 İnfantil spazm ayırıcı tanısı (22)

Abdominal kolik
Sandifer sendromu
Hiperekpleksia
Paroksizmal distoni veya koreatetoz
Selim paroksizmal yukarı bakış
Erken (neonatal) miyoklonik epileptik ensefalopati
Erken infanfil epileptik ensefalopati (Ohtahara sendromu)
Erken infanfil benign miyoklonus
Benign infanfil miyoklonik epilepsi
Ağır infanfil miyoklonik epilepsi
Lennox-Gestaut sendromu

2.1.11 İnfantil Spazm ve İlişkili Epileptik Sendromlar

İnfanfil spazmın klasik formu spazmlar, hipsaritmi ve psikomotor retardasyonu içerir. Erken başlangıçlı (<3 ay) İS'lar daha az tipiktir ve diğer tip konvülsiyonlarla birliktelikleri daha sıktır. Tipik hipsaritmi 3-4 aydan önce nadirdir. İS'ların inkomplet ve atipik formları vardır (5, 25,30).

- Erken (Neonatal) Miyoklonik Epileptik Ensefalopati (EMEE)
- Erken İnfantil Epileptik Ensefalopati (Ohtahara Sendromu, EİEE)
- Erken İnfantil Benign Miyoklonus
- Benign İnfantil Miyoklonik Epilepsi
- Ağır İnfantil Miyoklonik Epilepsi
- Lennox –Gastaut Sendromu (LGS)

2.1.12 Tedavi

İnfanıl spazmlar, geleneksel antiepileptiklere dirençlidir. İS'ların tedavisinde günümüze kadar pek çok ilaç kullanılmıştır. Ketojenik diyet, tetrasiklin ve triptofan daha önceleri denenmiş ancak başarılı bulunmamıştır. İS tedavisinde başarıyla kullanılan ilaçlar, adrenokortikotropik hormon (ACTH), benzodiazepinler (BDZ), valproik asit (VPA), kortikosteroidler (KS), vigabatrin (VGB), pridoksin (B6 vitamini) ve immünglobülinlerdir. İnfantil spazm tedavisinde birçok konuda fikir birliği sağlanamamıştır. Bunun yanında tedavide fikir birliğine varılan konular ise şunlardır (5, 22, 31):

- Doğal ACTH ile yan etki insidansı düşüktür.
- Küçük yaşlarda tedaviye yanıt daha iyidir.
- ACTH veya oral kortikosteroidler spazmların %50-65 kadarını kontrol edebilir.
- 12. aydan sonra spontan remisyon %25'tir.

ACTH ve Steroidler

1958'den beri ACTH ve steroidler İS'lı olgularda en etkili tedavi yöntemi olmuştur. ACTH'nın SSS üzerindeki etkileri aşağıdaki gibi sıralabilir (5,32);

- İmmatür beyindeki konvülziyon odağının uyarılmasını geciktirerek direkt antikonvülzan etki gösterir.
- Dentritlerin büyümesini hızlandırır ve epileptik eksitabiliteyi inhibe eder.
- Nükleik asit sentezini uyararak myelin oluşumunu artırır ve maturasyonunu hızlandırır.
- Beyin glukoz içeriğini artırarak beyine enerji rezervi sağlar.
- Sinir hücrelerinin hiperpolarizasyonuna neden olarak hücre membranını stabilize eder.
- Nörotransmitter, nöromediatör ve trofik etkiyle nöroregülasyonda önemli rol oynar.
- Santral sinir sisteminde GABA'nın bağlanmasını artırır.

- İnhibitör (sinir büyüme faktörü) ve eksitatör (glutamat ve/veya nitrit/nitrat) faktörler arasındaki dengeyi sağlayarak sinir büyüme faktörünün etkisini artırır.
- Melanotropik reseptörler aracılığıyla kortizol salgılatıcı faktör etkisini azaltır.
- Beyin sapına etki ederek normal uyku paternini sağlar.

ACTH'nın İS'daki olası etki mekanizmaları belli değildir. Güncel bir teoriye göre ACTH, stres hormonları ve kortikotropin salgılatıcı hormon salınımında azalmaya yol açar. ACTH'nın bu etkisinin ortaya çıkmasında steroidlerin de bir miktar katkısı olabilir (33). Çünkü oral steroidlerin yüksek dozlarda kullanıldığında ACTH kadar etkili olduğu görülmektedir (34). Hormonal tedavi kritik süreçteki beyin gelişimini trofik hormon etkisiyle fizyolojik olarak hızlandırır (35,36). Kortikosteroidler de İS tedavisinde kullanılan ajanlardır. Bunlardan prednizolon (2-10mg/kg/gün), hidrokortizon (5-20mg/kg/gün) ve deksametazon (0,3-0,5mg/kg/gün) en çok önerilenlerdir (37,38). Kortikotropin ve steroidlerin kombinasyonları da sıkça kullanılan tedavi seçeneklerindedir. En sık uygulama önce ACTH ardından kortikosteroidlerle doz azaltılarak devam edilmesidir. Önerilen tedavi süreleri de oldukça değişkendir; bazı araştırmacılar kısa süreli (3-8 hafta) tedaviyi savunurken (39) diğer bir grup araştırmacı ise 6-10 aya kadar uzayan (sıklıkla kombinasyon) tedavi seçeneklerini savunmuşlardır (40). Tedavi etkinlikleri için yapılan bazı çalışmalarda steroid ve ACTH'nın birbirlerine üstünlükleri gösterilememişken (41,42); Baram ve ark'nın yaptığı çift kör çalışmada 2 haftalık yüksek doz ACTH'nın 2 haftalık prednison tedavisinden daha üstün olduğu gösterilmiştir (43). Tedavi etkinliği tedavi süresiyle yakından ilişkilidir. Bir aylık tedavideki yanıt oranı %32 iken, 5-6 aylık tedavilerde yanıt oranı %87'lere yükselmektedir (44). İlk kür steroid tedavisini takiben relaps %33-56 arasındadır. Relaps genellikle tedavi kesilmesini takiben 2 ay içinde ortaya çıkar. Kriptojenik vakalarda semptomatik vakalardan daha iyi yanıt alınır. Spazmları 3 aydan önce başlayan hastalarda diğerlerine nazaran steroid etkinliğinin daha az olduğu gösterilmiştir (45). Diğer bir çalışmada yüksek doz, uzun süreli ACTH uygulanmasının (3 hafta boyunca 150 U/m², ardından 9 hafta içinde dozun giderek azaltılması), düşük doz kısa süreli

tedaviden (2-4 hafta boyunca 20-30 IU/gün) daha etkin olmadığı görülmüştür (25). Japonya'da yapılan bir çalışmada düşük doz ACTH tedavisinin, en az yüksek doz kadar etkin olduğu, bunun yanında yan etki sıklığı açısından daha güvenilir olduğu gösterilmiştir (46).

Ülkemizde ise ACTH (Synacthen®) ile yapılan intramüsküler tedavide süre ortalama 6-8 hafta kadar tutulmakta, doz ise ağırlığı 10 kg'a kadar çocuklarda 0,5 mg., 10 kg'dan fazla olan çocuklarda ise 1 mg. olarak uygulanmaktadır. İlk hafta her gün; ikinci hafta gün aşırı; üçüncü ve dördüncü haftalarda üç günde bir; daha sonraki haftada tek doz; sonra 15 günde ise tek doz Synacten uygulanır (22).

Hormon tedavisinde en önemli dezavantaj yan etkileridir (Tablo 2.1.5). En fazla yan etki sentetik ACTH uygulananlarda saptanmıştır (47). Tedavi uygulanan hastalarda erken yaşlardaki mortalite %2,3-4,9 arasında değişmektedir (12). En sık ölüm sebebi kardiyomiyopati ve enfeksiyöz hastalıklardır. Hastalarda görülen kardiyomiyopati hipertrofik tipte olup nedeni tam bilinmemektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda sentetik ACTH'nın mineralokortikoid etkisi nedeniyle böbreklerde su ve tuz tutulumunun artması, ekstraselüler aralığın genişlemesi sonucu damar düz kaslarının ve miyokardın β adrenerjik resöptörleri uyarması veya kalmodulinin Ca iyonu salgılatıcı etkisini artırması nedeniyle damarların adrenalin ve anjiotensin gibi vazokonstriktör hormonlara verdiği yanıtı artırması ve intrinsek ve iatrojenik ketokalmin artışı sağlayarak yol açtığı düşünülmektedir (48).

Sunthorn ve ark.'ları (49) deksametazon tedavisi verdikleri infant ratlarda saptanan kardiyak hipertrofiyi, protein ve kollojen artışıyla ilişkili olarak kardiyak hücre boyutu ve sayısında artışla ifade etmişlerdir. Çeşitli uyaranlara kardiyak hipertrofik yanıt kardiyak fenotipteki değişikliklerle saptanmıştır. Bu değişiklikler kontraktıl aparatın temel molekülü olan miyosin ağır zincirinde (MHC) olmaktadır. MHC α ve β alt biriminden oluşmaktadır. MHC α birimi ATP az aktivitesine sahip olup kalp kasının daha hızlı kasılmasını sağlarken, β alt birimi daha az ATP'az aktivitesine sahip olup güç oluşumunda daha fazla kazanç sağlar. İki birimin birlikteliğinin sadece kasılma fonksiyonu için değil aynı zamanda miyokardın büyümesi için de gerekli olduğu gösterilmiştir. MHC α alt briminde homozigot mutasyon yaşamla bağdaşmazken, heterozigot mutasyon sonucunda kalp kası hipertrofi ve fibrozisi görülmüştür. Bunun sebebi olarak infant tavşanlara verilen

dexametazonun MHC mRNA'sını etkileyerek α alt birim promotor aktivitesini direk transkripsiyon düzeyinde arttırması, β alt birim aktivitesini ise azaltması gösterilmiştir.

Tablo 2.1.4 ACTH tedavisi ve yanıt oranları (22)

Araştırmacı	ACTH dozu	Tam Yanıt	Relaps	Yan etkileri
Hrachovy ve ark. 1994	20-30 IU/gün	%58	%21	Hipertansiyon (%4), huzursuzluk, moniliyazis ve diğer sekonder enfeksiyonlar
Hrachovy ve ark. 1994	150 IU/m ² /gün	%50	%15	Hipertansiyon (%31), hipokalemi
Duman ve ark. 2004	< 20 kg. 0,5 mg 2 g/hft, >20 kg. 1 mg. 2 g/hft	%62,5	%27	

Tablo 2.1.5 ACTH yan etkileri (22)

Enfeksiyonlar (CMV, E.Coli, S.pneumonia, candidiasis) Elektrolit dengesizlikleri (hipokalemi, metabolik alkaloz) Sistemik hipertansiyon Kortikal atrofi Subaraknoid mesafede ve ventriküllerde genişleme Hipertrofik kardiyomyopati Diğer (katarakt, sürrenal bezlerde büyüme, irritabilite, büyüme geriliği, hiperglisemi, GİS rahatsızlıkları, hirsutizm, pankreatit, renal mikrokalsifikasyonlar)
--

Diğer Medikal Tedaviler:

Vigabatrin, Valproik asit ve sodyum Valproat, B6 Vitamini (Pridoksal Fosfat), Benzodiazepinler, İmmünglobulinler, Topiramet, Zonisamid, Ganaxolone, Ketojenik diyet, Lamotrigin, Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), Felbamat, Levatirasetam, Sultiam (Ospolat®) kullanılan diğer ilaçlardır (22) (Tablo 2.1.6).

Tablo 2.1.6.Diğer tedavilere tam yanıt oranları (22)

İlaç	Araştırmacı	Dozu	Tam yanıt oranı
Vigabatrin	Lux ve ark.	150 mg/kg/gün	%76
Valproik asit	Fisher ve ark.	100 mg/kg/gün	%72
Piridoksal fosfat + Vaproik asit	Ito ve ark.	20-50 mg/kg/gün + 33-63 mg/kg/gün	%75
Benzodiazepinler	Dreifuss ve ark.	0.05 mg/kg/gün	%30
İmmünoglobulin	Arizumi ve ark.	100-200 mg/kg/doz	%40

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi son yıllarda özellikle dirençli vakalarda başvurulan bir yöntemdir. Cerrahi rezeksiyon hastalarda %50-60 oranında nöbetsizlik sağlamaktadır (50,51). Cerrahi tedavide kallozotomi, hemisferotomi, yaygın multilober rezeksiyon, neoplastik veya displastik lezyonlar için lobektomi gibi yöntemler uygulanmaktadır (50,51). İlaça dirençli olgularda erken dönemde cerrahi tedavi üzerinde durulmaktadır. Ancak küçük çocuklarda dirençli epilepsinin tanımlanmasındaki güçlükler, epileptik fokal anomalilerin kendiliğinden kaybolma veya yer değiştirme eğiliminde olması ve cerrahi tedavinin bilişsel fonksiyonlar üzerine uzun süreli etkilerinin bilinmemesi nedeniyle İS'lı hastalarda cerrahi tedavi konusunda daha fazla kanıt ihtiyacı vardır (50).

2.1.13 Prognoz

İnfantil spazm hastalarında prognozun en önemli belirleyicisi altta yatan etiyojodur. Hastaların semptomatik grup ya da idiyopatik grupta olmaları, serebral anomalilerin varlığı ve özelliği prognozda oldukça önemlidir. Tüm İS'lı olguların %15-25'inde, kriptojenik İS'lı olguların ise %40-44'ünde normal gelişim bildirilmiştir (52). Hem ACTH hem de VGB tedavisiyle spazmlar kesildikten 3-4 ay kadar kısa bir süre sonra farklı nöbetler ortaya çıkabilir. Bir çalışmada 214 Finli hasta 20-35 yıl veya ölene kadar izlenmiş, bu hastaların üçte biri ölmüş, ölümlerin üçte birinin üç yaşından önce olduğu bildirilmiştir (24). Aynı çalışmada hastaların dörtte birinin eğitimlerini normal veya engelliler okulunda, dörtte birinin özel eğitim okullarında tamamladığı, yarısının ise eğitimsiz olarak kaldığı bildirilmiştir. Hastaların üçte birinde nöbetler tamamen ortadan kalkmış, dörtte birinde infantil

otizm ve hiperkinetik davranış bozukluğu gibi psikiyatrik bozukluklar saptanmıştır. İS sonrası otizm gelişen hastaların %71'inde temporal bölgede; EEG'de fokal anomaliler ve PET incelemelerinde patolojik bulgu gösterilmiştir (53,54). Tuberosklerozlu hastaların %26-58'inde İS'ı takiben otizm geliştiği bildirilmiştir (55). Erken başlangıçlı olanların (3-4 aydan önce), öncesinde diğer nöbet tipleri bulunanların veya yapısal beyin değişiklikleri ile seyredenlerin prognozunun daha kötü olduğu bildirilmiştir (45) (Tablo 2.1.7).

Tablo 2.1.7 Prognoz Kriterleri (22)

İyi prognoz kriterleri	Kötü prognoz kriterleri
<ol style="list-style-type: none"> 1. Kriptojenik ve idiyopatik grup 2. Tedaviye erken başlama (< 2 ay) 3. Spazmların simetrik olması 4. Başka ek nöbetin olmaması 5. Spazmların arasında hipsaritminin korunması 6. Simetrik, klasik hipsaritmi 7. Hipsaritminin tedaviye erken yanıt vermesi 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Semptomatik grup 2. Spazmların 3 aydan önce başlaması 3. Spazmların asimetric olması 4. Spazmların dışında ekstra nöbetlerin olması 5. EEG'de asimetric, atipik hipsaritmi, fokal yavaş aktivitenin hakim olması 6. Görüntüleme yöntemleri veya EEG ile lateralize lezyon varlığını düşündüren bulguların saptanması

2.1.14 Spontan Remisyon

Hrachovy ve ark. hormonal ilaç almayan 44 İS'lı hastayı retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, İS'ın ortaya çıkmasından bir ay sonra infantil spazm nöbetlerinin ve EEG'de hipsaritmi paterninin düzelmeye başladığını, bir yıl içinde hastaların %25'inde kendiliğinden iyileşme olduğunu bildirmişlerdir (22).

2.1.15 Relaps

Birçok seride hormon tedavisi kesildikten sonra relaps oranı %30'dur (32,56). Bunların çoğu da tedavi kesildikten sonraki iki ay içerisinde olur. Nüksler başlamadan önce özellikle uyku sırasında EEG bozuklukları yeniden ortaya çıkmaya başlar. Bu nedenle tedavi bitiminden sonraki 3-6 ay boyunca düzenli olarak uyku EEG'si takibi önerilmektedir (57).

2.1.16 Mortalite

Birçok yayında mortalite oranları %5-31 arasında saptanmıştır. Tedavi sırasındaki en sık ölüm sebebinin araya giren sekonder enfeksiyonlar olduğu bildirilmektedir. Ölümlerin %20'sini akciğer enfeksiyonları oluşturmaktadır.(20,58)

2.2 KARDİYOMİYOPATİLER

2.2.1 Tanım ve Sınıflandırma

Kardiyomiyopatiler çocukluk yaş grubunda önemli bir hastalık grubudur. Önceleri kardiyomiyopati nedeni bilinmeyen kalp kası hastalığı olarak tanımlanmış ve bilinen bir nedene bağlı gelişen 'spesifik kalp kası hastalığı'ndan ayrı tutulmuştur. Ancak etiyoloji ve patogenezi hakkındaki bilgiler geliştikçe idiopatik denilen bazı kardiyomiyopati tiplerinin nedenleri ortaya çıkarılmış, böylece 'kardiyomiyopati' ile 'spesifik kalp kası hastalığı' arasındaki ayırım gittikçe belirsizleşmeye başlamıştır. Bu durum yeni bir sınıflama ve tanım gereksinimini doğurmuştur. Bu amaçla dünya sağlık örgütü 1996'da yeni bir sınıflandırma yayınlamıştır. İlk sınıflandırmada tanımlanan üç tip kardiyomiyopati halen korunmakla birlikte yeni sınıflandırmada kardiyomiyopatiler artık belirgin olan patofizyoloji-patogenetik faktörler dikkate alınarak yapılmaktadır. Kardiyomiyopatiler, kardiyak disfonksiyonla giden miyokard hastalıkları olarak tanımlanır. Dilate, hipertrofik, restriktif kardiyomiyopati ve aritmojen sağ ventrikül kardiyomiyopatisi olarak sınıflandırılırlar (59) (Tablo 2.2.1).

Dilate Kardiyomiyopati

Dilate KMP sol veya her iki ventrikülün dilatasyonu ve azalmış kontraksiyonu ile karakterizedir. İdiopatik, ailesel/genetik, viral ve/veya immün, alkolik/toksik nedenli olabileceği gibi, mevcut miyokardiyal yüklenme veya iskemi bulguları ile açıklanamayacak düzeyde miyokardiyal disfonksiyon gösteren diğer kardiyovasküler hastalıklarda da görülebilir. Kendine özgü bir histolojisi yoktur. Genellikle başvuru nedeni progresif kalp yetmezliğidir. Aritmi, tromboemboli ve ani ölüm sık olup, hastalığın herhangi bir evresinde görülebilir (60).

Tablo 2.2.1 DSÖ kardiomyopati sınıflandırması (61,62)

KMP Tipleri	Nedenleri
Dilate KMP	İdiyopatik, ailesel/genetik, viral ve/veya immün, alkolik/toksik
Hipertrofik KMP	Otozomal dominant geçişli ailesel hastalık çoğunluktadır
Restriktif KMP	İdiyopatik miyokardiyal nekroz, endomiyokardiyal ve Löffler ‘in endomiyokardiyal fibrozu
Aritmojenik Sağ Ventrikül KMP	OD geçiş gösteren ailesel hastalığın sık olmasına karşın OR geçiş gösteren tipi de bildirilmiştir
Sınıflandırılmayan KMP	Fibroelastoz, non-kompakte miyokardiyum, minimal dilatasyonla giden sistolik disfonksiyon, miyokardiyal miyopatiler
Spesifik KMP	İskemik, valvuler, hipertansif, enflamatuvar veya enfeksiyöz, taşikardiye bağlı, metabolik, musküler distrofiler, nöromusküler hastalıklar, sensivite ve toksik reaksiyonlar, peripartal

Hipertrofik Kardiyomiyopati

Hipertrofik KMP sol ve/veya sağ ventrikülün hipertrofisi ile karakterizedir. Genellikle asimetriktir ve intervenriküler septumu tutar. Tipik olarak sol ventrikül hacmi normal veya azalmıştır. Ventriküllerin çıkışında sistolik basınç farkları bulunur. Tipik morfolojik değişiklikler, artmış gevşek bağ dokusu alanlarını içeren hipertrofik ve düzensiz dağılımlı miyositler şeklindedir. Aritmi ve erken, ani ölüm sık görülür (63).

Restriktif Kardiyomiyopati

Restriktif KMP, normal veya normale yakın sistolik fonksiyonları ve duvar kalınlıkları olan ventriküllerden biri veya her ikisinin kısıtlı doluşu ve diyastolik hacminin azalması ile karakterizedir. Artmış interstisyel fibrosis görülebilir. İdiyopatik veya diğer hastalıklarla beraber olabilir (amiloidoz, izole veya hipereozinofili ile beraber görülen endomiyokardiyal hastalık gibi) (59,64).

Aritmojenik Sağ Ventrikül KMP

Aritmojenik sağ ventrikül KMP, sağ ventrikül miyokardiyumunda ilerleyici olarak fibröz-yağ dokusu oluşumu ile karakterizedir. Başlangıçta sağ ventrikülde bölgesel tutulum gözlenirken, ileri aşamalarda global tutulum olur ve kısmen sol ventrikül de etkilenir. Septum ise genellikle sağlam kalır. Eksik penetranslı OD geçiş

gösteren ailesel hastalığın sık olmasına karşın OR geçiş gösteren tipi de bildirilmiştir. Özellikle gençlerde aritmiler ve ani ölüm ile ortaya çıkabilir (65).

Sınıflandırılmayan KMP

Tanımlanan gruplara uyum göstermeyen hastalıkları içerir (fibroelastozis, non-kompakte miyokardiyum, minimal dilatasyon gösteren sistolik difonksiyon, mitokondriyal hastalık) (66).

Spesifik KMP

Günümüzde spesifik KMP terimi, sistemik veya kardiyak hastalıklarla birlikte görülen KMP için kullanılmaktadır. Önceleri bu grup hastalara ‘spesifik kalp hastalıkları’ denilmekteydi (59). Çocuklarda görülen başlıca spesifik KMP’ler Tablo 2.2.2 ‘de verilmiştir.

Tablo 2.2.2 Çocuklarda Görülen Spesifik KMP'ler (59)

<p>ENFEKSİYONLAR Viral: Koksakivirüs B ve A, Ekovirüs, Adenovirüs, Kabakulak, Kızamık, Kızamıkçık Bakteriyel: Difteri, Meningokok, Pnömonokok, Gonokok Fungal: Kandida, Aspergilloz Protozoal: Toksoplazmoz, Chagas Spiroketal: Lyme hastalığı Riketsiyal: Kayalık dağlar benekli humması</p>
<p>METABOLİK DURUMLAR Endokrin: Tirotoksikoz, hipotiroidi, DM(diabetik anne çocuğu, diabetik KMP) hipoglisemi, feokromositoma, nöroblastom, katekolamin KMP, konjenital adrenal hiperplazi Famlyal Depo Hastalıkları: Glikojen depo hastalıkları (Pompe hastalığı, Cori hastalığı, Andersen hastalığı, Mcardle hastalığı, Hers hastalığı) Mukopolisakkaridoz: Hurler sendromu, Hunter sendromu, Sanflippo sendromu, Morquio sendromu, Scheie sendromu, Maroteaux-lamy sendromu Sfingolipidozlar: Nieman-pick hastalığı, Farber hastalığı, Fabry hastalığı, Gaucher hastalığı, Tay-sacks hastalığı, Sandhoff hastalığı, GM1 gangliosidozis, Refsum hastalığı Besinsel Eksiklikler: Protein: Kwashiorkor Vitamin-mineral: tiamin (beri beri), vitamin E ve selenyum, fosfat Diğerleri: Beta-ketotolaz eksikliği, hipertaurinüri, karnitin eksikliği (primer ve sekonder difterik KMP)</p>
<p>GENEL SİSTEMİK HASTALIKLAR Kollajen Doku Hastalıkları: Sistemik lupus eritamatozus, Juvenil romatoid artrit, Poliarteritis nodoza, Kawasaki hastalığı, Psödoksantoma elastikum, İnfiltrasyonlar ve Granülomlar (lösemi), Sarkoidosis, Amiloidosis Diğerleri: Hemolitik üremik sendrom, Mitokondrial sitopatiler, Reye sendromu, Peripartum KMP, Osteogenesis imperfekta, Noonan sendromu</p>
<p>HEREDOFAMİLYAL DURUMLAR Musküler Distrofi ve Miyopatiler: Juvenil progresif (duchenne), Miyotonik distrofi (Steinart), Limb-girdle (erb), Kardiyoskeletalmiyopati (Bath sendromu), X'e bağlı kardiyomiyopati, Juvenil progresif spinal müsküler atrofi (Kugelberg Wallender), Nemaline miyopatisi, Miyotübüler miyopati, Nöromüsküler Hastalıklar (Friedreich ataksi, Multiple lentiginoz)</p>
<p>İSKEMİK Konjenital koroner arter malformasyonlar, Famlyal hiperkolesterolemi, vaskülit sonrası Kawasaki hastalığı</p>
<p>AŞIRI DUYARLILIK VE TOKSİK REAKSYONLAR Sülfanamidler, Penisilinler, antrasiklin, demir (hemakromatoz), kloramfenikol</p>
<p>TAŞİARİTMİLER: Supraventriküler taşikardi, atrial flutter, ventriküler taşikardi</p>
<p>İNFLAMATUAR KMP NEDENLERİ İDİOPATİK: Kollajen vasküler ve Mikst konnektif doku hastalığı, Churg-Straus Sendromu, Sistemik lupus eritamatosus, Poliarteritis nodosa, Progresif sistemik skleroz ENFEKSİYÖZ: Bakteriyel, fungal, parazitik (Şistozomiyaz, Trişinöz, Toksoplazma, Tripanosoma cruzi) , riketsital (leptospiroz), spiroketal, viral (Adenovirüs, Koksaki-Ekovirüs, Sitomegalovirüs, HIV).</p>

2.2.2 Hipertrofik KMP

Tanım

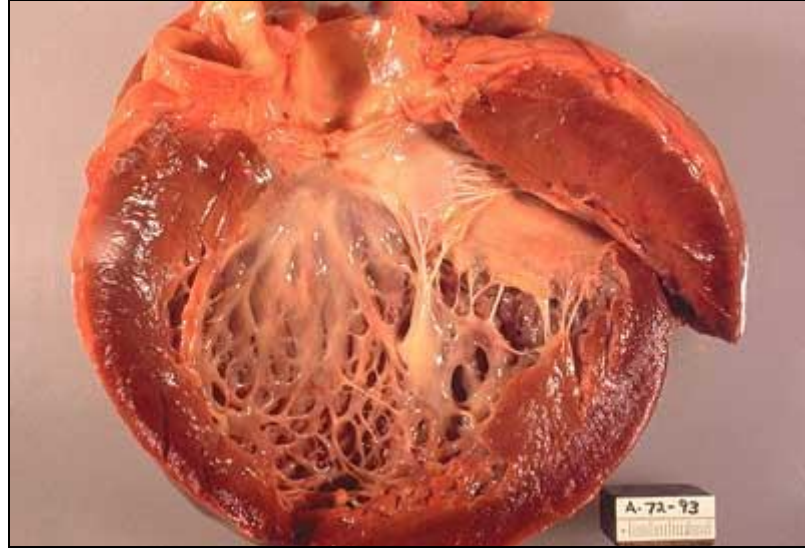
İlk kez 1868'de Vulpian tarafından tarif edilen Hipertrofik Kardiyomiyopati (HKMP) klinik semptomları, hemodinamik özellikleri, başlangıç yaşı ve doğal seyri yönünden homojen olmayan bir hastalıktır. Fetal dönemden erişkin çağa, hatta yaşlılık dönemine kadar yaşamın değişik evrelerinde ortaya çıkabilir. Hipertrofinin şekli ve derecesi de değişkenlik gösterir. Örneğin bazı olgularda hipertrofi çok hafif ve kalbin bir bölgesine (örn: kardiyak apeks) lokalize iken, bazılarında her iki ventrikülü de konsantrik şekilde tutabilir. Önceleri hipertrofik obstruktif kardiyomiyopatinin, Hipertrofik KMP'nin önemli bir özelliği olduğu kabul edilmişken artık tüm hipertrofik kardiyomiyopatilerin %20-25'ini oluşturduğu bilinmektedir. Bu grup hastalarda özellikle hipertrofi sol ventrikül çıkış yolunu kapatacak şekilde anteroseptal bölgededir. Hipertrofik KMP tanısı konulmadan önce spesifik nedenlere bağlı kardiyomiyopatilerin (sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, aort kapak stenozu, aort koarktasyonu ve hipertrofiye zemin hazırlayan diğer konjenital kalp hastalıkları gibi) ayırıcı tanısı yapılmalıdır (68).

Patoloji

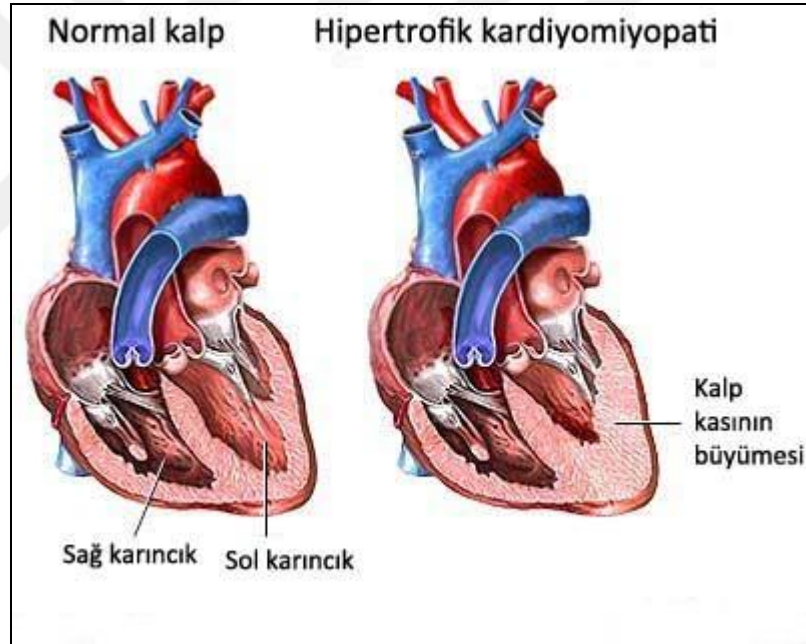
Hipertrofik KMP'de kalpteki tipik yapısal değişiklik sol ventrikül duvarındaki kalınlaşmadır (Şekil 3.1). Hipertrofinin dağılımı genellikle asimetriktir. %55-60 sıklıkta anteroseptal bölgede görülür. Sol ventrikülün tutulan diğer bölgeleri ise apeks, lateral ve posteroseptal duvarlardır. Sol ventrikül ve/veya sağ ventrikül konsantrik olarak da etkilenebilir (Şekil 2.2.1 ve 2.2.2). Ventrikül kavitesi normal veya azalmış olabilir. Hipertrofik değişiklikler dört tipte olabilir (69):

1. Sadece anterior interventriküler septumda (%10),
2. Anterior ve posterior interventriküler septumda (%30),
3. İnterventriküler septum ve sol ventrikül serbest duvarında (%52),
4. Sadece bazal segmentte (%18)

Bu bilgiler genellikle erişkin olguların ekokardiyografik bulgularına dayanmaktadır ve çocuklarda hipertrofinin şekli konusundaki bilgiler yetersizdir.



Şekil 2.2.1. Hipertrofik kardiyomyopatinin patolojik kesitte görünümü (129)



Şekil 2.2.2. Sol ventrikülde konsantrik tipteki hipertrofi (129)

Bu yapısal değişikliklere ek olarak atriyal genişleme, mitral kapakçıklarda kalınlaşma ve ventrikül duvarında fibrozis görülebilir. Mitral ön kapakçık sistolde septuma doğru hareket ederek sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunu artırır. Hem sistolde hem de diyastolde septuma temas eden mitral ön kapakçıkta kalınlaşma, ventriküler mural endokardiyumda ise fibröz plak gelişimi izlenir. İntramural koroner arterlerin duvarlarında da hipertrofi oluşur ve lümenlerindeki daralma

sonucu anjinal semptomlar ortaya çıkar. Hipertrofik KMP'li olguların %80'inde görülen bu durum iskemiye ve ventriküllerde fibrozis artışına neden olur. Bunun sonucunda ventrikül yapısı Hipertrofik KMP'den Dilate KMP'ye dönebilir (70,71).

Hipertrofik KMP'de kalbin fenotipik görünümünün aile içinde, aynı veya benzer genetik mutasyonları taşıyan olgularda dahi farklılık göstermesi genetik geçişin açıklanmasını güçleştirir. Genellikle OD kalıtım gösteren primer Hipertrofik KMP'lerde penetransın infant ve küçük çocuklarda tam olmadığı, erişkin çağda tama yakın penetrans gösterdiği düşünülmektedir. Hipertrofik KMP'nin hipertrofiye neden olan diğer hastalıklardan ayırılması patognomonik bir histopatolojik bulgu yoktur. Histolojik bulgular kardiyak kas hücrelerinde düzensiz yerleşim (disarray), fibröz doku oluşumu, küçük intramural koroner arter dallarında anormal değişiklikler ile farklı çap ve şekillerdeki hipertrofik miyositlerle karakterizedir. Hipertrofik KMP'den ölen olguların %95'inde miyositlerde düzensiz yerleşim bulunmuştur. Birçok araştırmacı bu patolojinin sarkomer proteinlerindeki genetik değişikliklere bağlı olduğunu düşünmektedir. Miyositlerde sıklıkla histolojik anormallikler bulunur. Nukleus genellikle büyük olup perinükleer bölgede glikojen ve mitokondriyal depolanma vardır. Transvers tübüler sistemde ve Z bandlarında genişleme, miyositler arasında da glikojen ve fibröz doku artışı gözlenir. Fibröz doku epikardiyumdan endokardiyuma doğru artış gösterir ve interventriküler septum daha belirgin hale gelir. Hipertrofik KMP'de fibröz doku oluşumunun anormal kalsiyum metabolizması ve iskemiye bağlı olduğu düşünülmektedir (69).

Prevalans

Hipertrofik KMP'de başlangıç yaşı değişken olduğundan ve sıklıkla genetik mutasyonlara sahip kişiler uzun süre (erişkin yaşa gelene dek) asemptomatik olarak izlendiklerinden, hastalığın gerçek prevalansını belirlemek güçtür. Toplumda görülme oranının 25:100.000 olarak belirtilmesine karşın bazı araştırmacılar prevalansı 1:500 olarak bulmuşlardır. Hipertrofik KMP çocuklarda görülen primer hipertrofik kardiyomyopatilerin %20-30'unu oluşturur (68,69).

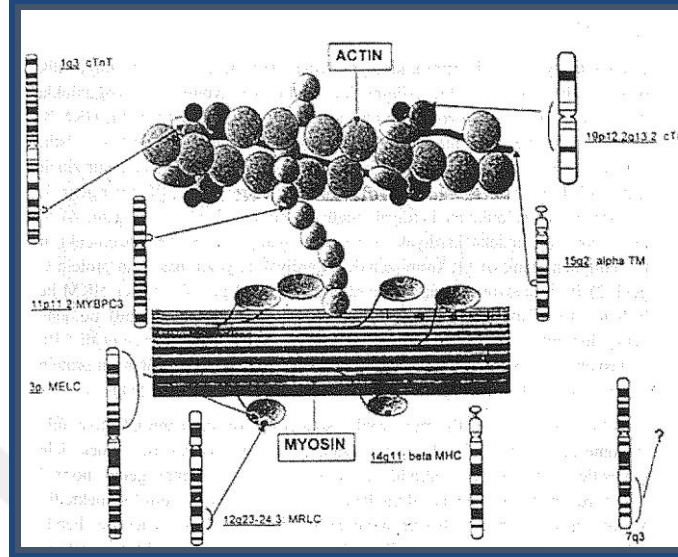
Genetik

Çocukluk çağındaki Hipertrofik KMP'nin büyük kısmı idiyopatik olarak kabul edilmektedir. Ailesel Hipertrofik KMP, çoğunlukla penetransı farklı olan OD geçişli genetik bir hastalıktır. Hipertrofik KMP'li ailelerde sarkomer proteinlerini ilgilendiren yedi farklı mutasyon tarif edilmiştir. Bunlar;

1. 14. kromozomun uzun kolu üzerindeki kardiyak 8 miyozin ağır zincir geni,
2. 3. kromozomda bulunan kardiyak esansiyel-miyozin hafif zincir geni,
3. 12. kromozomda bulunan kardiyak regülatör miyozin hafif zincir geni,
4. 1. kromozom üzerindeki kardiyak tropinin T geni,
5. 15. kromozomdaki a tropomiyozin geni,
6. 11. kromozomdaki kardiyak miyozin bağlayan protein c geni,
7. 19. kromozom üzerindeki kardiyak troponin I genidir (72).
8. Ayrıca Hipertrofik KMP ile birlikte preeksitasyon sendromu (Wolf Parkinson White sendromu) bulunan geniş bir ailede 7. kromozom üzerinde de bir lokus belirlenmiştir. Bu mutasyonlardan B miyozin ağır zincir geni ve kardiyak miyozin bağlayan protein C genini ilgilendirenler diğerlerine oranla daha sık görülmektedir (Şekil 2.2.3).

Araştırmacılar, bu genetik mutasyonlar sonucunda oluşan anormal miyozinin kontraktıl performansı azalttığını, bunu kompanse etmek için miyositlerin hipertrofiye uğradığını savunmaktadır. Anormal genin normal miyokard maturasyonunda duraklamaya neden olduğu düşünülmektedir (72). Günümüze kadar bilinen mutasyonlar ile fenotip arasında ilişki kurulmaya çalışılmış, ancak kesin bir genotip-fenotip ilişkisi belirlenememiştir. Aile içi fenotipik değişiklikler büyük olasılıkla çevresel faktörlere ve hastalığı modifiye eden diğer genlerin mutasyonuna bağlıdır. Bununla beraber sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu bulunan Hipertrofik KMP' lerde J3 miyozin ağır zincir mutasyonunun sık olduğu, troponin T mutasyonlarında simetrik ve daha hafif hipertrofinin bulunduğu, geç erişkin dönemde bulgu veren Hipertrofik KMP'lerde ise protein C mutasyonunun sık olduğu dikkati çekmiştir. Troponin T mutasyonlu ailelerde sol ventrikül kütlesi ve sol ventrikül duvar kalınlığı normal olmasına karşın bu olgularda miyozitlerin

dizilişinde düzensizlik ve ani ölüm riski gözlenir. Hipertrofi, B miyozin ağır zincir mutasyonunda troponin T mutasyonuna göre daha belirgindir, ancak olgular ani ölüm riski açısından daha iyi prognoza sahiptir (72).



Şekil 2.2.3 Hipertrofik KMP'lerde tanımlanan genetik mutasyonlar (59)

Hipertrofik KMP maternal mitokondriyal geçişli olabilir. Mitokondriyal DNA anneden kız veya erkek çocuklara geçer (72). Çoğu olguda genetik sendromlarla (Noonan sendromu, Leopard sendromu, Pompe hastalığı, Beckwith-Wiedemann sendromu v.b.) uyumlu dismorfik bulgular veya infiltratif hastalıklar bulunabilir. Olgularda sol ventrikül duvar kalınlığında simetrik veya asimetrik artış olmasına rağmen düzensiz miyofibril dizilişi gözlenmez. Bu bulgular sarkomer kompleksinin dışındaki genlerin de patolojiye katılma olasılığını kuvvetlendirmektedir (70, 72, 73). Mitokondriyal fonksiyonları etkileyen mitokondriyal respiratuvar zincirinde yer alan kompleks 1 gibi diğer nükleer proteinlerin de Hipertrofik KMP'ye neden olduğu rapor edilmiştir.

Genetik nedenlerin dışında iatrojenik olarak da Hipertrofik KMP gelişebilir. Özellikle prematüre bebeklerde oluşan bronkopulmoner displazinin deksametazon ile tedavisi sırasında Hipertrofik Obstrüktif KMP geliştiği gözlenmiştir. Deksametazon tedavisi kesildiği zaman ise hipertrofinin düzeldiği görülmüştür (74). Adrenokortikal hiperplazide ve başka nedenlerle adrenokortikotropik hormon tedavisi (ACTH veya glukokortikoid) alan olgularda da Hipertrofik KMP gözlenebilir (75). Ekzojen kortikosteroid ile tedavi edilen infantil spazmlı bir olguda Hipertrofik Obstrüktif

KMP bildirilmiştir (41). Beta hücre adenomu, Nesidioblastosis ve Leprokonizmde insülin fazlılığına bağlı Hipertrofik KMP gelişebilir (1).

Tablo 2.2.3: Sekonder hipertrofik KMP (59)

Metabolik Nedenler	Mitokondrial patolojiler
Diabetik anne bebeği	Fatal infantil kardiyomiyopati
Karnitin eksikliği	Katarakt ile birlikte olan KMP
Selenyum eksikliği	Sitokrom b eksikliği
Debrancher enzim eksikliği	Sitokrom aa3 eksikliği
Fabry hastalığı	Sitokrom c redüktaz eksikliği
Fukosidosis tip 1	NADH-koenzim Q redüktaz eksikliği
Mannosidosis	Leigh sendromu
Fosfarilaz b kinaz eksikliği	MELAS
Hunter sendromu	MERRF
Hurler sendromu	Maternal geçişli miyopati ve KMP
Hurler-Schie sendromu	
Pompe hastalığı	
I-cell hastalığı	

Diğer Sendromlarla Beraber Bulunan HKM

Beckwith-Wiedemann, Kardiyofasiyal kütanöz sendrom, Freidreich ataksi, Leopard ve Noonan sendromu'na hipertrofik KMP eşlik edebilir.

Patofizyoloji

Hipertrofik KMP'lerde sistolik ve diyastolik fonksiyonlar etkilenir. Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu bulunabilir. Koroner arter anomalilerine bağlı iskemi ve aritmiler görülebilir.

Diyastolik Fonksiyonlar

Klasik olarak Hipertrofik KMP'lerde ventrikül relaksasyonu ve diyastolik fonksiyonlar bozulur. Sol ventrikül diyastol sonu çapı normal veya azalmış olmasına karşın izovolemik relaksasyon zamanı (IVRT) uzamıştır ve komplians ise azalmıştır. Ayrıca ventrikülün erken diyastolik doluşu azalmış (mitral E-Vmax), süresi ise uzamıştır (AT, DT). Geç diyastolde atriyal sistolün ventrikül doluşuna katkısı

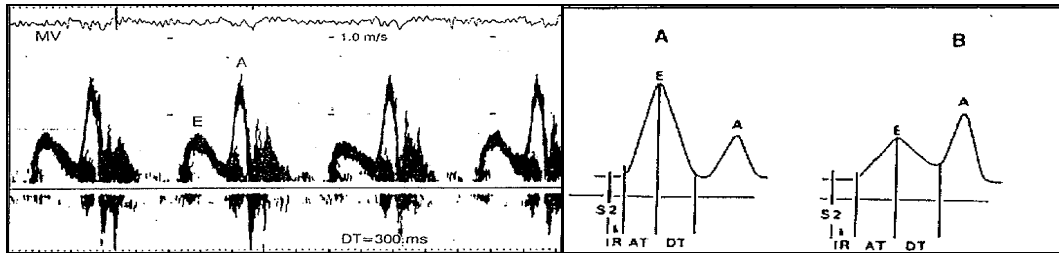
artmıştır (mitral A-Vmax). Buna rağmen mitral yetersizliği olan olgularda bu bulgular gözlenmeyebilir. Anormal ventriküler doluş paternleriyle birlikte normal koroner arter ve artmış sistolik basınç da diyastolik fonksiyon bozukluğunun artmasına neden olur (69, 70, 76) (Şekil 2.2.4).

Sistolik Fonksiyonlar

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu artmıştır. Atım hacminin %80'inden fazlası ejeksiyon süresinin ilk yarısında pompalanır. İnterventriküler septum hipokinetiktir. Hipertrofinin sol ventrikül çıkış yolunda obstrüksiyon yarattığı durumlarda bu bölgede artmış basınç farkı saptanabilir. Artmış basınç farkının dört nedeni olabilir:

1. Sistolün başında erken ve hızlı ejeksiyon (Venturi etkisi),
2. Hızlı ve artmış EF'ye bağlı sol ventrikül kavite obliterasyonu,
3. Hipertrofik papiller kasların midsistolde obstrüksiyon yaratması,
4. Anterior mitral kapağın hipertrofik interventriküler septuma doğru hareketi ile çıkış yolunda mekanik obstrüksiyonun oluşması

Bazı olgularda sistolik fonksiyon bozukluğu sol ventrikülün genişlemesine ve dilate kardiyomyopatik değişikliklere neden olur (son-dönem Hipertrofik KMP) (69,70,76).



Şekil 2.2.4. Hipertrofik KMP'de diyastolik fonksiyon bozukluğunun Doppler EKO ile gösterilmesi (59).

Koroner Arter Anomalileri ve Miyokardiyal İskemi

Miyokardiyal iskeminin birçok nedeni olabilir. Koroner sistemin artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacını karşılayamaması, daralmış ve sıkışmış intramural koroner arterler, uzamış diyastolik relaksasyon zamanının miyokardiyal duvar gerilimini arttırması bu nedenlerdendir. Hipertrofik KMP'li olguların otopsilerinde

epikardiyal-septal koroner arter dallarında intimal ve medial hipertrofi olduğu gösterilmiştir. Bu patolojik değişikliklerin Hipertrofik KMP'li olguların %80'inde, başka nedenlere bağlı hipertrofisi bulunan olguların ise sadece %10'unda bulunması dikkat çekicidir. Lokal iskemi fibrozis oluşumunu arttırarak ventrikül relaksasyon yeteneğinin daha da bozulmasına neden olur (68).

Klinik Bulgular

Hipertrofik KMP'de klinik bulgular yaşa göre değişiklik gösterir. Erişkin dönemde pulmoner konjesyona bağlı bulgular, çabuk yorulma, çarpıntı, göğüs ağrısı, bayılma gibi semptomlar ve ani ölüm görülebilir. Buna karşın bebekler genellikle konjestif kalp yetersizliği ve büyüme geriliği ile ilgili bulgularla başvururlar. Büyük çocuklar ise sıklıkla asemptomatiktir. Bu yaş grubunda sadece klinik bulgulara dayanarak tanı konulması güçlük gösterir. Bu olgular genellikle sistolik ejeksiyon üfürümü nedeniyle incelemeye alınırlar. Bir yaşın altında ve üstünde olan hastalar klinik seyir, prognoz açısından iki ayrı grup oluşturur. Bebeklerin büyük bir kısmında konjestif kalp yetersizliği çıkış yolu obstrüksiyonu ile birlikte ve bu gibi vakaların % 60'ı ilk yılda kaybedilir. Süt çocuklarında çıkış yolu obstrüksiyonu daha seyrek ancak ani ölüm riski daha yüksektir (68,69).

Fizik Muayene

Olguların sadece %40'ında sistolik ejeksiyon üfürümü vardır, %25'inde ise sol ventrikül çıkış yolunda obstrüksiyon olmasına rağmen belirgin üfürüm bulunmayabilir. Üfürüm sternum sol kenarında ve apekte duyulur. Prekordiyumda geniş bir alana yayılabilir fakat valvüler aort stenozunda olduğu gibi karotislere doğru yayılım göstermez. Mitral yetersizliği olan olgularda apekten aksillaya doğru yayılan, yumuşak karakterli, pansistolik üfürüm duyulur. Egzersiz, ayakta durma, valsalva manevrası, digoksin, isoproterenol, nitrat ve nitrogliserin gibi ajanlar sol ventrikül çıkış yolundaki obstrüksiyonu arttırdığından üfürüm şiddetlenir. Ayrıca sol ventrikül çıkış yolundaki obstrüksiyona bağlı olarak pulmoner kapağın aort kapağından önce kapanması ile S2'de paradoksal ayrılma sesi duyulur (69,77).

Tanısal Çalışmalar:

Telekardiyografi: İnfantların hemen hepsinde kardiyomegali vardır. Pulmoner vasküler görünüm konjestif kalp yetersizliği olan olgularda artmıştır (70).

Elektrokardiyografi: Çocuklarda %90 anormal EKG bulguları olmasına karşın Hipertrofik KMP'ye özgü değildir. İnfantlarda sağ ve sol ventrikül hipertrofisi, ST segment ve T dalga değişiklikleri gözlenir. Süt çocuklarında genellikle sol ventrikül hipertrofisi, ST-T değişiklikleri ve anormal Q dalgası vardır. Hipertrofik KMP'li olgularda QT aralığı uzun olabilir. Pompe hastalığında QRS voltajında artış ve kısa PR karakteristiktir. Prematür ventriküler atımlar, atriyal flutter, sinüs bradikardisi, AV blok ve supraventriküler taşikardi (özellikle Wolf-Parkinson-White sendromu ile birlikte ise) Hipertrofik KMP'de sık gözlenen aritmilerdir (68).

Ekokardiyografi: Tanı ekokardiyografi bulgularına dayanır. İki boyutlu EKO' da hipertrofinin derecesi ve obstrüksiyon olup olmadığı saptanır. Asimetrik septal hipertrofi olduğunda mitral anterior kapakçığın sistolde öne hareketi izlenebilir. Günümüzde Hipertrofik KMP tanısında iki boyutlu EKO büyük ölçüde M-modun yerini almıştır. Bununla birlikte sol ventrikül septum ve serbest duvar kalınlıklarının, sistol ve diyastol sonu çaplarının ölçümünde, ejeksiyon fraksiyonu ve kısalma fraksiyonunun hesaplanmasında M-mod EKO önem kazanır. Erişkinlerde asimetrik septal hipertrofi tanısında septum-serbest duvar oranı ($> 1.3:1$), çocuklarda ise septum duvar kalınlığının kiloya göre normal değerlerle karşılaştırılması yöntemi kullanılır (Şekil 2.2.5). Mitral kapak yetersizliğinin derecesinin, sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunun yarattığı basınç gradientinin değerlendirilmesinde Doppler ve renkli Doppler kullanılır (70).

Ekokardiyografik bulgular (59):

M-mod ve İki Boyutlu Eko

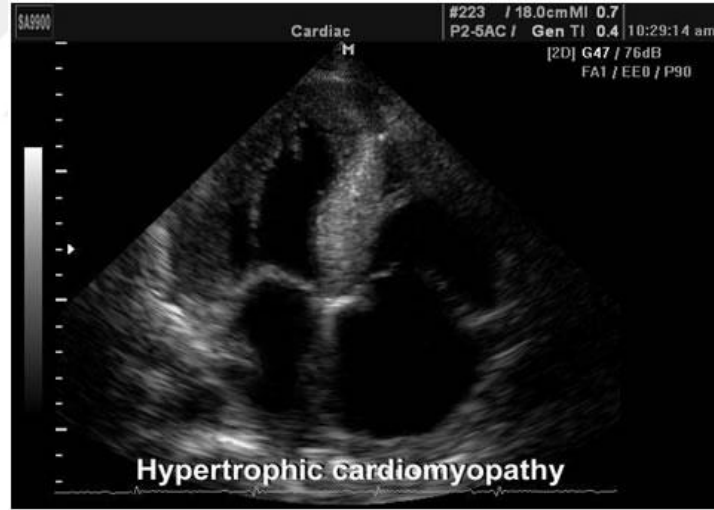
- Normal veya azalmış sol ventrikül diyastol sonu çapı
- Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu
- Mitral kapağın anterior yaprağının sistolde öne hareketi
- Septum ve serbest duvar kalınlıklarının ölçümü
 - Asimetrik Hipertrofik KMP: Erişkinlerde septum-arka duvar kalınlığının hesaplanması ($>1.3:1$)
 - Çocuklarda septum ölçümlerinin kiloya göre normal değerlerle karşılaştırılması

Doppler ve Renkli Doppler

- Mitral yetersizlik
- İzovolemik relaksasyon zamanında (IVRT) uzama
- Azalmış erken diyastolik doluş (mitral E-Vmax)
- Artmış atriyal sistol (mitral A-Vmax)
- Diyastolik doluş süresinde uzama (AT, DT)

Kateter-anjiyografi: Günümüzde tanıda ekokardiyografi, kateterizasyonun yerini büyük ölçüde almıştır. Buna karşın özellikle bebeklerde mitokondriyal miyopati, depo hastalıkları gibi hipertrofi nedenlerini araştırmak için biyopsi almak amacıyla kateterizasyona gereksinim duyulabilir (68).

Metabolik Çalışmalar: Özellikle infant döneminde Hipertrofik KMP ile başvuran olgularda öncelikle sekonder Hipertrofik KMP nedenleri araştırılmalıdır. Çünkü 4 yaşından küçük çocuklarda, sekonder Hipertrofik KMP primerden daha sık görülmektedir (78).



Şekil 2.2.5. Hipertrofik KMP'nin iki boyutlu EKO ile görünümü (59)

Tedavi

Medikal Tedavi

Hipertrofik KMP'de sistolik fonksiyonlar normal veya supranormaldir. Diyastolik fonksiyon bozukluğu ise pulmoner konjesyona neden olur. Digoksin gibi pozitif inotropik ajanlar kontraktileti ve sistolik gradienti artırarak klinik

durumda bozulmaya neden olacağı için Hipertrofik KMP'li olgularda kontrendikedir. Bununla birlikte gerektiğinde çok dikkatli kullanılmalıdır. Öte yandan diüretikler de önyükü azaltarak etki yapabilirler ancak pulmoner konjesyonun azaltılmasında beta bloker ajanlarla birlikte kullanılabilirler (79).

Semptomatik çocuklarda ilk sırada tercih edilen beta bloker ajan propranolol veya atenololdur. Kalp hızını, sol ventrikül kontraktilesini ve duvar stresini azaltarak sempatolitik etki yaparlar. Fakat hipertrofinin derecesini ve aritmi insidansını azaltmadığı gibi, ani ölüm riskini de ortadan kaldırmazlar. Standart dozlardaki propranolol ile olguların üçte birinde semptomlar kontrol altına alınabilir. Yan etkiler gelişmediği sürece daha yüksek dozlara da çıkılabilir. Hipertrofik KMP'de verapamil, nifedipin gibi kalsiyum kanal blokerleri özellikle propranololun etkisiz olduğu durumlarda kullanılabilir. Verapamil sistolik gradienti azaltır ve diyastolik dolumu düzeltir. Ayrıca kalp hızı ve tansiyonu da düşürerek miyokardın oksijen tüketimini azaltır. Nifedipinin etkileri de verapamile benzerdir. Son çalışmalarda bir yaş altındaki çocuklarda ani ölüm riskini arttırdığı gösterildiğinden Verapamil bu yaş grubunda kullanılmamalıdır. Ayrıca majör ileti bozuklukları olan olgularda da kontrendikedir. Beta bloker veya kalsiyum kanal blokerlerinin etkili olmadığı durumlarda oral disopiramid denenebilir. Semptomatik aritmili olgularda amiodaron etkilidir. Erişkinlerde uzun süreli kullanımının birçok önemli yan etkisi olduğu bilinmektedir. Bunlar; karaciğer, tiroid fonksiyon bozukluğu, solunum fonksiyon testlerinde bozulma, korneada mikropolanmalar ve fotosensitivitedir. Çocuklardaki farmakolojik özellikleri bütünüyle aydınlığa kavuşmadığı için, kullanımı ölümcül aritmileri olan semptomatik olgulara saklanmalıdır (59).

Profilaktik etkileri tam olarak bilinmeyen beta bloker veya kalsiyum kanal blokerlerinin asemptomatik çocukların tedavisindeki yeri tartışmalıdır. Ancak sürekli (sustained) veya kısa süreli (non-sustained) taşiaritmisi olanlarla ailede ani ölüm öyküsü olan asemptomatik olgularda profilaktik antiaritmik tedavi verilmelidir. Atriyal fibrilasyon atağı geçirmiş olgularda ise sistemik emboli riskini azaltmak için antikoagülanlar verilmelidir. Hipertrofik KMP'li hastalara bakteriyel endokardit profilaksisi verilmeli ve sportif faaliyetlere aktif katılımları engellenmelidir. Rutin aşılama programı aksatılmadan uygulanmalıdır. Özellikle miyokardite neden olduğu

için miyokardiyal fonksiyonları etkileyen viral ajanlara karşı aşılama çok dikkatli yapılmalıdır (69,70,80).

Cerrahi Tedavi

Hipertrofik KMP'nin cerrahi tedavi endikasyonları halen tartışılmaktadır ve bunların kesin kurallarla belirlenmesi güçtür. Maksimum medikal tedaviye (beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, disopiramid) rağmen ağır kalp yetersizliği bulgularının giderilemediği veya istirahatte sol ventrikül çıkış yolundaki gradiyentin ≥ 50 mmHg olduğu olgularda cerrahi girişim yapılmalıdır. Bu kriterler tüm Hipertrofik KMP'li olguların %5'inden azında bulunur. Yaş veya semptomların ağırlığı ameliyata kontrendikasyon oluşturmamaktadır. İstirahatte basınç farkı olmayan olgularda isoproterenol provokasyonu veya egzersiz sonrasında ≥ 50 mmHg gradient oluşması cerrahi girişimi gerektirebilir. Endikasyonlar sol ventrikül çıkış yolunda belirgin gradient olan (100 mmHg) ve özellikle mitral yetersizliği bulunan asemptomatik hastaları da içerecek şekilde genişletilebilir (81).

Cerrahi tedavide miyektomi ve miyotomi ameliyatı (Morrow ameliyatı) standarttır. Median sternotomi ve kanülasyondan sonra kardiyopulmoner by-pass uygulanır. Postoperatif dönemde sol dal bloğu, AV tam blok, miyokard enfarktüsü, iatrojenik VSD, aort yetmezliği, daha nadir olarak da mitral yetmezlik, sol ventrikül anevrizması ve sol ventrikül çıkış yolunda rezidüel gradient görülebilir (82). Ameliyat sonrasında olguların %70'inde sol ventrikül çıkış yolundaki gradientin belirgin olarak azaldığı, semptomların kaybolduğu, yaşam süresinin uzadığı gösterilmiştir. Morrow ameliyatının hipertrofinin gelişimini durdurduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Ameliyat sonrası erken mortalite %5-8, geç mortalite ise yaklaşık %7'dir. Pediyatrik olgularda ameliyat sonrasında sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu tekrarlayabilir. Hipertrofik KMP'li çocuklarda erişkin olgulara oranla tekrar ameliyat gereksiniminin daha fazla olduğu gösterilmiştir (68,83).

Alternatif Tedaviler

Son yıllarda cerrahiye alternatif olarak sunulan tedaviler arasında çift odacıklı (dual chamber) pillerin kullanımı ve sol anterior desenden koroner arterin major septal dalının etanol ile ablasyonu yer almaktadır. Çift odacıklı pillerle yapılan kısa dönem çalışmalar sonuçların umut verici olduğunu göstermekle birlikte

hemodinaminin bozulduğu, sol ventrikül gradientinin ve pulmoner arter basıncının arttığı, kardiyak debinin azaldığı olgular da bildirilmiştir. Bu tedavilerin uzun dönemde çıkış yolundaki basınç farkının azalmasında cerrahi yöntem kadar etkin olmadığı, diyastolik fonksiyonların bozulmasına ve sol atriyal basıncın artmasına neden olduğu düşünülmektedir (84,85).

Alkolle perkütan transluminal septal miyokard ablasyonu ilk kez 1995'te Dr. Ulrich Sigvart tarafından uygulanmıştır. Transkateter yolla sol anterior desenden arterin majör septal dalına ulaşılarak (%96) etanol alkolle bu damarlarda enfarkt oluşması sağlanır. Böylelikle hipertrofik olan interventriküler septumun ablasyonu ve sol ventrikül çıkış yolundaki obstrüksiyonun azaltılması amaçlanır (86).

Pil tedavisine oranla alkol ile septal ablasyon, çıkış yolu gradientini azaltmada daha etkin olmasına rağmen hala deneysel bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Medikal tedaviye yanıt vermeyen Hipertrofik KMP'li çocuklarda diğer bir alternatif tedavi yöntemi de kalp transplantasyonudur. Bu seçenek çok yüksek riskli hastalar için saklı tutulmalıdır (86).

Doğal Klinik Seyir

Hipertrofik KMP genç erişkinlerde (15–35 yaş) en sık ani ölüm nedeni olarak bildirilmiştir. Yıllık ölüm hızı %2-4 arasında değişmektedir. Olguların büyük bir kısmı ani ölüm gerçekleşmeden önce asemptomatiktir veya hafif semptomları vardır. İlk yıl içinde başvuran olguların prognozu iyi değildir. Konjestif kalp yetersizliği veya siyanoz ile başvuran olgularda bir yıl içinde ölüm sıktır. Asemptomatik olup üfürüm nedeniyle başvuranlarda ise 1 yıllık yaşam %50'den fazladır. İlk bir yılın sonunda sağ kalan olguların; %40-50'sinde semptomlarda düzelme görülür, %10-20'sinde hastalık aynı şekilde devam eder, %30-40'ı ise kaybedilir. Maron ve arkadaşları çocuklarda Hipertrofik KMP'nin erişkinlere oranla daha hızlı seyrettiğini savunmuşlardır. Bunun nedeni çocukların kas kütleindeki büyüme ve gelişme potansiyeli olabilir. Mortalite çocuklarda erişkinlerin iki katıdır. İnfantlarda konjestif kalp yetersizliği, senkop, obstrüksiyonun bulunması, holterde ventriküler taşikardinin saptanması ve benzer aile öyküsü prognozun iyi olmadığına işaretler. Ancak bu bulgular ani ölüm riskini belirlemezler. Günümüze kadar ani ölüm riski olan olguları

önceden belirleyecek kesin kriterler bulunamamış ve semptomların ağırlığı ile ani ölüm arasında bir ilişki gösterilememiştir (59)



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmamızda Haziran 2009-Ağustos 2011 tarihleri arasında hastanemiz Pediatrik Nöroloji Bölümünde İnfantil spazm (West sendromu) tanısı alan ve ACTH (Beta 1-24 Tetracosapeptid, Synacten depot ampul 1 mg. Novartis®) ile tedavi edilen toplam 24 hasta incelendi. Çalışma sırasında 2 hasta tedavi uyumsuzluğu nedeniyle, 2 hasta tedaviye yanıt alınamayıp tedavi değişimi yapıldığı için, 2 hasta da tedavi başlanmasından kısa süre sonra kaybedildiği için çalışma dışı bırakıldı. Çalışma öncesinde ebeveynlerden bilgilendirilmiş olur formu doldurularak çalışma için onay ve yerel etik kurulu başkanlığından çalışma için etik kurul onayı alındı (tarih: 30.06.2009, no: 14).

Tanı sırasında yapılan tam bir kardiyak fizik muayene, EKG ve ekokardiyografik inceleme ile kardiyomiyopati nedeni olabilen primer kalp hastalığı olmayan iki yaş altındaki bebekler çalışmaya dahil edildi. Altta yatan major doğumsal kalp hastalığı, akciğer hastalığı, annede diyabet öyküsü, tanı öncesinde steroid veya diğer ilaçların kullanım öyküsü, metabolik veya genetik hastalığı, ailevi kardiyomiyopati öyküsü ve hipertansiyon gibi diğer sistemik hastalık öyküsü olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

İnfantil spazm tanısı; tipik spazmların, psikomotor gerilemenin ve EEG'de hipsaritmi bulgularının varlığı ile konuldu.

3.2. Fizik Muayene

Boy, ağırlık ve baş çevresi ölçümleri yaşa göre persentil aralıkları ile değerlendirildi. Çalışma grubundaki olgularda üfürüm, siyanoz, ödem, taşikardi, takipne gibi patolojik kardiyak muayene bulgusu varlığı araştırılarak kardiyak bulguları normal olanlar çalışma grubuna dahil edildi.

3.2.1.Kardiyak Fizik İnceleme

Tedavi öncesinde yapılan ilk değerlendirmede, tedavi sürmekteyken 8-10. haftalardaki kontrolde ve tedavi kesildikten 2 ay sonraki kontrolde (istirahat

konumunda ve herhangi bir sedasyon uygulanmadan) tüm hastaların kalp hızı ve kan basıncı ölçümleri kaydedildi. Tedavi öncesi, tedavi sürmekteyken ve tedavi kesiminden sonra kaydedilen kan basıncı ve kalp hızı ortalamaları birbirleriyle karşılaştırıldı.

3.3. EKG

İstirahat konumunda standart 12 derivasyonlu EKG incelemesi tüm hastalarda tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedavi sonrasında uygulandı.

3.4. ACTH Tedavisi

ACTH (Synacthen®), yapılan intramüsküler tedavide ortalama 6-8 hafta, toplam 18 doz olacak şekilde kullanıldı. Doz miktarı ise ağırlığı 10 kg'a kadar olan çocuklarda 0,5 mg., 10 kg'dan fazla olan çocuklarda ise 1 mg. olarak uygulandı. Synacten tedavisi ilk hafta her gün; ikinci hafta gün aşırı; üçüncü ve dördüncü hafta haftada iki doz; daha sonraki hafta haftada bir doz; sonraki 15 günde ise tek doz olarak verildi.

3.5. Ekokardiyografik İncelemede

Hastalara ACTH tedavisine başlanmadan önce bazal ekokardiyografik inceleme uygulandı. Ayrıca tedavi sürerken 2. ile 4. aylarda ve tedavi kesildikten 2 ay sonra ekokardiyografik inceleme tekrarlandı. Ekokardiyografik inceleme 2-B (iki boyutlu), M-mod, konvansiyonel (PW ve CW) Doppler ekokardiyografi (KDE) ve doku Doppler inceleme (DDE) yöntemleri kullanılarak, Vivid 7 Pro (GE Medical Systems, Vingmed Ultrasound AS, N-3190 Horten, Norway) cihazı ile aynı Pediatrik Kardiyoloji uzmanı tarafından yapıldı. Tüm ekokardiyografik incelemelerde *American Society of Echocardiography* tarafından bildirilen standart pozisyonlar ve yöntemler uygulandı (68).

M-mode ekokardiyografik inceleme:

Parasternal uzun eksen görüntülemesinde elde edilen parametreler aşağıda sunulmuştur:

- İnterventriküler septum diyastolik çapı (IVSd),

- İnterventriküler septum sistolik çapı (IVSs),
- Sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDd),
- Sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESd),
- Sol ventrikül arka duvarın diyastolik kalınlığı (LVPWD)
- Sol ventrikül fraksiyonel kısalma oranı (FS); M-mode ölçümde American Society of Echocardiography'de tanımlandığı gibi hesaplanır. Burda (LVEDd –LVESd) /LVEDd formülü uygulandı (68,69).
- LVd mass Devereux formülü kullanılarak bulundu. Yaş, cinsiyet, ağırlık etkisini minimize etmek için LV mass indeksi hesaplandı. LVd mass indeksinin hesaplanmasında aşağıdaki formül kullanıldı: LVd mass indeksi= LVdmass / Boy (m)² (86,87).

Hastaların ACTH tedavisine başlanmadan önceki bazal M-mode ekokardiyografik inceleme verileri ile ACTH tedavisi sürerken 2. ayda ve tedavi kesildikten 2 ay sonra elde edilen M-mode ekokardiyografik verileri karşılaştırıldı.

PW Doppler ekokardiyografik inceleme:

Diyastolik fonksiyonlar:

Sağ ve sol ventrikül doluş akım hızlarını değerlendirmek için PW veya CW doppler inceleme ile mitral kapak lifletlerinin ucundan ve triküspit kapak lifletlerinin ucundan apikal 4 boşluk pozisyonunda elde edilen ekokardiyografik parametreler ile kısaltmaları aşağıda sunulmuştur:

- Mitral kapaktan geçen erken diyastolik akım hızının pik değeri (MV E) ,
- Mitral kapaktan geçen atrial akım hızının pik değeri (MV A),
- Mitral kapaktan geçen kan akımı için E/A oranı,
- Triküspit kapaktan geçen erken diyastolik akım hızının pik değeri (TV E) ,
- Triküspit kapaktan geçen atrial akım hızının pik değeri (TV A),
- Triküspit kapaktan geçen kan akımı için E/A oranı

Hastaların ACTH tedavisine başlanmadan önce elde edilen bazal PW doppler ekokardiyografik inceleme verileri ile ACTH tedavisi sürerken 2. ayda ve tedavi kesildikten 2 ay sonra elde edilen PW doppler EKO verileri karşılaştırıldı.

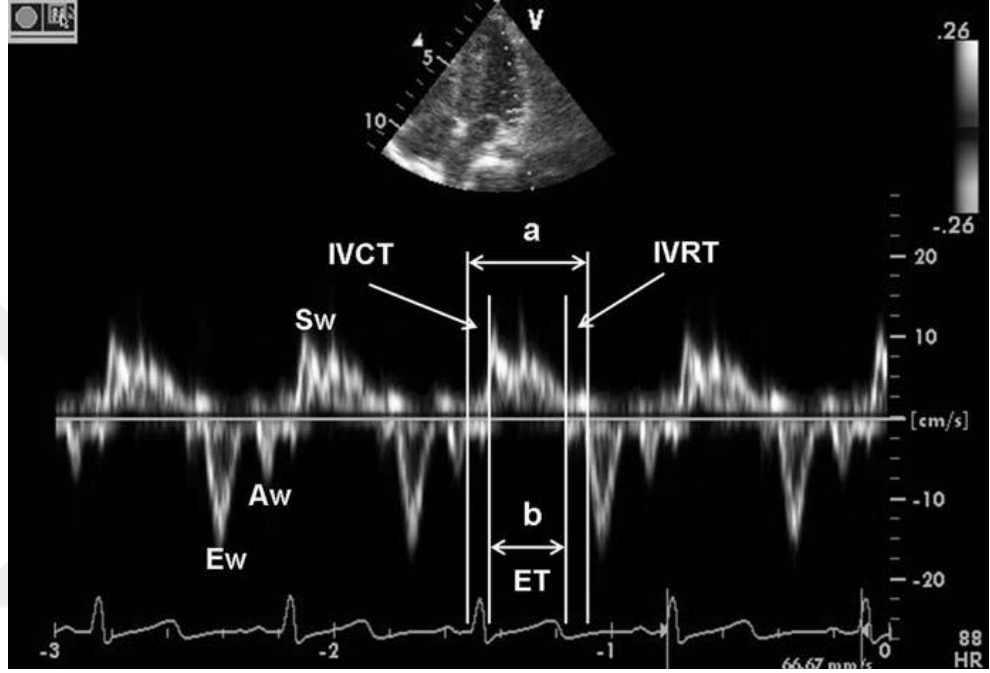
PW doku Doppler değerlendirme (TDI):

Kontraksiyon (sistolik) ve relaksasyon (diyastolik) fazları boyunca sağ ventriküler ve sol ventriküler miyokardın doku Doppler hızları ölçüldü. Apikal 4 boşluk görüntüsü elde edilerek mitral kapağın yan kenarından, interventriküler septumun mitral kapak medial anulus bileşkesinden ve triküspit kapak anulusunun yan kenarından en az üç kalp siklusu boyunca örnek volümler elde edildi ve bu değerlerin ortalaması değerlendirildi.

Kullanılan parametreler:

- Sistolik akım hızı: (S')
- Atrial kasılma sırasındaki mitral kapaktan geçen erken diyastolik miyokardial akım hızı: (MVE')
- Atrial kasılma sırasındaki mitral kapaktan geçen geç diyastolik miyokardial akım hızı: (MVA')
- MVE' / MVA' oranı
- Mitral E/E' oranı
- Atrial kasılma sırasındaki triküspit kapaktan geçen erken diyastolik miyokardial akım hızı: TV(E')
- Atrial kasılma sırasındaki triküspit kapaktan geçen geç diyastolik miyokardial akım hızı: (TVA')
- TVE' / TVA' oranı
- Triküspit E/E' oranı
- Sistol süresince mitral anuler velozitelerin başlangıcından sonuna kadar geçen süre PW doku Doppler ile izovolemik kontraksiyon zamanı (IVCT), izovolemik relaksasyon zamanı (IVRT) ve ejeksiyon zamanı (ET)'nin toplamı olarak değerlendirildi (a). Ejeksiyon zamanı (ET) sistolik akım dalgasının süresi (S') olarak değerlendirildi (b).

- IVRT ve IVCT'nin toplamı a süresinden b'nin süresinin çıkarılması ile de hesaplanabilir. Ardından sol ventrikül yan duvarının (LVLW), interventriküler septumun (IVS) ve sağ ventrikül yan duvarının (RVLW) miyokardial performans indeksleri (MPI) hesaplandı.
- $MPI = a - b / b$ veya $IVRT + IVCT / ET$ ile hesaplanır (Şekil 4.1). Bu çalışmada üç kalp siklusu boyunca tüm parametreler ölçülüp ortalaması alındı (70).



Şekil 3.1. MPI değerinin ekokardiyografik olarak hesaplanması

Hastaların ACTH tedavisine başlanmadan önce elde edilen bazal PW doku Doppler ekokardiyografik inceleme verileri ile ACTH tedavisi sürerken 2. ayda ve tedavi kesildikten 2 ay sonra elde edilen PW doku Doppler ekokardiyografik verileri karşılaştırıldı.

3.6. İstatistik

Tüm parametrelerin tekrarlanan ölçümü varyans analizi tekniği ile değerlendirildi. Tekrarlanan ölçümler zaman faktörünün seviyelerinde (0,1,2) dikkate alındı. Varyans analiz sonucunda gerekli olduğu durumlarda ortalamalar arasındaki farklılık Duncan Çoklu Karşılaştırma testi ile belirlendi. Duncan testi sonuçları söz konusu ortalamaların yanında harfli gösterim şeklinde belirtildi. Farklı harfi taşıyan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir. Varyans analizleri SPSS 18

paket programı ile Duncan testleri ise MSTAT-C paket programı ile yapıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Pearson chi-square kullanıldı ve $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



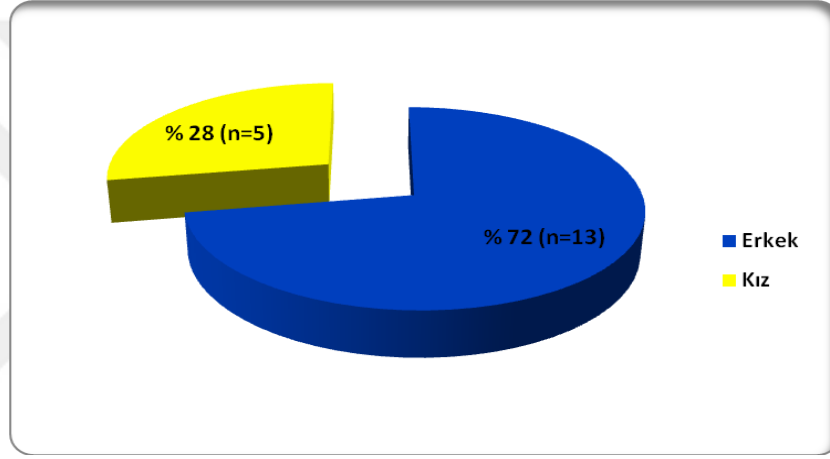
4. BULGULAR

4.1.Çalışma Grubunun Yaş Dağılımı

Hastaların yaş dağılımı 3 ile 21 ay arasında olup yaş ortalaması $8,1 \pm 3,6$ (3 – 21) ay ve ortanca yaş 7,3 ay idi.

4.2.Çalışma Grubunun Cinsiyet Dağılımı

Hastaların cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde 5 olgu kız (%27,7), 13 olgu ise erkek (%72,2) olup, E/K oranı 2,6/1 idi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 Hastaların cinsiyet dağılımı

Tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedavi kesildikten sonraki ağırlık, boy ve BSA karşılaştırıldığında tüm parametrelerde tedavi öncesine göre artış saptandı.

Tablo 4.1 Tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedavi kesildikten sonraki ağırlık, boy ve BSA karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedavi sırası	Tedavi sonrası	p1	p2	p3
VA (gr)	$7,8C \pm 0,4$	$8,6B \pm 0,4$	$9,3A \pm 0,4$	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Boy (cm)	$68,3C \pm 1,4$	$70,3B \pm 1,3$	$72,9A \pm 1,2$	< 0,01	< 0,01	< 0,01
BSA (m²)	$0,38C \pm 0,01$	$0,4B \pm 0,01$	$0,43A \pm 0,01$	< 0,01	< 0,01	< 0,01

VA: Vücut Ağırlığı, BSA: Body Surface Area

4.3. Çalışma Grubundaki Olguların Klinik Kardiyovasküler Sistem Bulgularının Değerlendirilmesi

Olguların hiçbirinde üfürüm, siyanoz, ödem, taşikardi, takipne gibi patolojik fizik inceleme bulgusu belirlenmedi.

4.3.1. Çalışma Grubunda Tedavi Öncesi, Tedavi Sırasında ve Tedavi Sonrasındaki EKG Bulguları ve Kalp Hızlarının Değerlendirilmesi

İstirahat konumunda elde edilen standart 12 derivasyonlu EKG incelemesinde tüm hastaların normal sinüs ritminde olduğu belirlenirken disritmi saptanmadı.

Çalışma grubunda kalp hızı ortalaması tedavi öncesi 128 ± 2.1 atım/dakika; tedavi sırasında 123.6 ± 2.3 atım/dakika; tedavi kesildikten sonra ise 126.4 ± 3.4 atım/dakika olarak tespit edildi (Tablo 4.2). Hastaların tedavi sırasındaki kalp hızı ortalaması, tedavi öncesindeki ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı belirlendi ($p=0,02$). Hastaların tedavi kesimi sonrasındaki kalp hızı ortalaması, tedavi sırasındaki kalp hızı ortalaması ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$). Hastaların tedavi kesimi sonrasındaki kalp hızı ortalaması, tedavi öncesindeki ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı saptandı ($p=0,02$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Hastaların kalp tepe atımlarının değerlendirilmesi

	Tedavi Öncesi (ortalama \pm SE)	Tedavi Sırasında (ortalama \pm SE)	Tedavi Sonrası (ortalama \pm SE)	p1	p2	p3
Kalp Tepe Atımı (vuru/dk)	131,5A \pm 1,4	126,3B \pm 1,7	123,4B \pm 1,6	0,02	0,02	>0,05

4.3.2. Çalışma Grubunda Tedavi Öncesi, Tedavi Sırasında ve Tedavi Sonrasındaki Kan Basıncı Değerlendirmesi (Tablo 4.3)

Hasta grubunun tedavi öncesi sistolik kan basıncı ortalaması $94,1 \pm 1,30$ mmHg, tedavi sırasındaki sistolik kan basıncı ortalaması $94,1 \pm 1,4$; tedavi kesildikten sonraki sistolik kan basıncı ortalaması $93,3 \pm 1,30$ olarak tespit edildi (Tablo 4.3).

Hastaların tedavi sırasındaki sistolik kan basıncı ortalaması, tedavi öncesindeki sistolik kan basıncı ortalaması ile karşılaştırıldığında sistolik kan basıncı ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Hastaların tedavi kesimi sonrasındaki sistolik kan basıncı ortalaması, tedavi sırasındaki sistolik kan basıncı ortalaması ile karşılaştırıldığında sistolik kan basıncı ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi($p>0,05$).

Hastaların tedavi kesimi sonrasındaki sistolik kan basıncı ortalaması, tedavi öncesindeki sistolik kan basıncı ortalaması ile karşılaştırıldığında sistolik kan basıncı ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi($p>0,05$).

Hastaların tedavi öncesi diastolik kan basıncı ortalaması 51.4 ± 1.9 mmHg, tedavi sırasındaki diastolik kan basıncı ortalaması 49.9 ± 1.5 , tedavi kesiminden sonraki diastolik kan basıncı ortalaması 53.7 ± 1.70 olarak tespit edildi (Tablo 4.3).

Hastaların tedavi sırasındaki diastolik kan basıncı ortalaması, tedavi öncesindeki diastolik kan basıncı ortalaması ile karşılaştırıldığında diastolik kan basıncı ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Hastaların tedavi kesimi sonrasındaki diastolik kan basıncı ortalaması, tedavi sırasındaki diastolik kan basıncı ortalaması ile karşılaştırıldığında diastolik kan basıncı ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Hastaların tedavi kesimi sonrasındaki diastolik kan basıncı ortalaması, tedavi öncesindeki diastolik kan basıncı ortalaması ile karşılaştırıldığında diastolik kan basıncı ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.3 Hastaların kan basınçlarının değerlendirilmesi

Kan Basıncı	Tedavi Öncesi	Tedavi Sırasında	Tedavi Sonrası	p1	p2	p3
Sistol (mmHg)	94,1 \pm 1,3	94,1 \pm 1,4	93,3 \pm 1,3	0,99	0,95	0,97
Diastol (mmHg)	51,4 \pm 1,9	49,9 \pm 1,5	53,7 \pm 1,7	0,11	0,11	0,12

4.4. Ekokardiyografik Değerlendirme

4.4.1. Çalışma Grubunun M-mode Ekokardiyografik Değerlendirilmesi

Hastaların IVSd ortalaması tedavi öncesinde 5.2 ± 0.2 mm.; tedavi sırasında 6.2 ± 0.2 mm.; tedavi kesimi sonrası 6.9 ± 0.3 mm. olarak saptandı. Hastaların tedavi sırasındaki IVSd ortalaması, tedavi öncesindeki IVSd ortalaması ile karşılaştırıldığında IVSd ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı belirlendi ($p<0,01$). Hastaların tedavi kesimi sonrasındaki IVSd ortalaması, tedavi sırasındaki IVSd ortalaması ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Hastaların tedavi kesimi sonrasındaki IVSd ortalaması, tedavi öncesindeki IVSd ortalaması ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptandı ($p<0,01$).

Hastaların IVSs ortalaması tedavi öncesi 5.7 ± 0.30 mm.; tedavi sırasında 7.7 ± 0.44 mm.; tedavi kesimi sonrası 7.6 ± 0.42 mm. olarak tespit edildi. Hastaların tedavi sırasındaki IVSs ortalaması, tedavi öncesindeki IVSs ortalaması ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptandı ($p<0,01$). Hastaların tedavi kesimi sonrasındaki IVSs ortalaması, tedavi sırasındaki IVSs ortalaması ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

Hastaların tedavi kesimi sonrasındaki IVSs ortalaması, tedavi öncesindeki IVSs ortalaması ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı belirlendi ($p<0,01$).

Hastaların IVSd/LVPWD ortalaması tedavi öncesi 0.91 ± 0.86 ; tedavi sırasında 0.89 ± 0.06 ; tedavi kesimi sonrası 1.0 ± 0.13 olarak tespit edildi.

Hastaların LVEDd tedavi öncesi 20.1 ± 0.62 mm.; tedavi sırasında 19.4 ± 0.68 mm.; tedavi kesimi sonrası 20.4 ± 1.0 mm. olarak saptanırken, LVESd ise tedavi öncesi 12.7 ± 0.54 mm.; tedavi sırasında 11.4 ± 0.36 mm.; tedavi kesimi sonrası $12,1\pm 0,69$ mm. olarak bulundu. Hastaların LVEDd, LVESd, IVSd/LVPWD oranı ortalamalarında tedavi öncesi ile tedavi sırası; tedavi sırasında ile tedavi kesimi sonrası; tedavi öncesi ile tedavi kesim sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Hastaların LVPWD ortalaması tedavi öncesi 5.5 ± 0.19 mm.; tedavi sırasında 6.7 ± 0.40 mm.; tedavi kesimi sonrası ise 7.0 ± 0.37 mm. olarak belirlendi. Hastaların

tedavi sırasındaki LVPWD ortalaması, tedavi öncesindeki ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptandı ($p<0,01$).

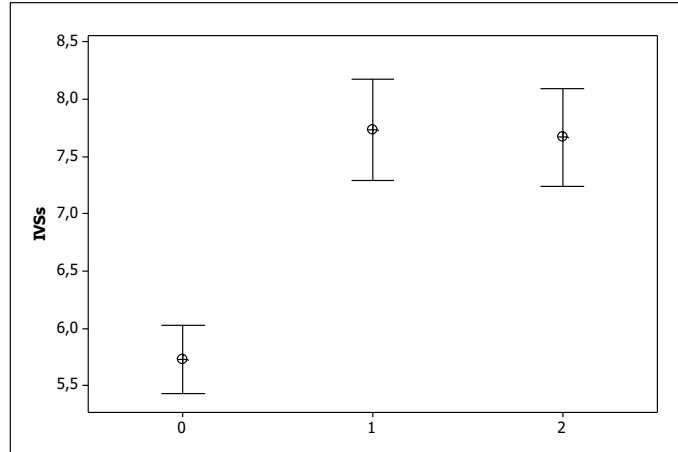
Hastaların tedavi kesimi sonrasındaki LVPWD ortalaması, tedavi sırasındaki ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$), ancak tedavi öncesindeki LVPWD ortalaması ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı belirlendi ($p < 0,01$).

FS ortalaması tedavi öncesi 36.0 ± 1.5 ; tedavi sırasında 41.1 ± 1.9 ; tedavi kesimi sonrası 40.4 ± 1.6 olarak saptandı. Hastaların tedavi sırasındaki FS ortalaması, tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı tespit edildi ($p<0,04$). Hastaların tedavi kesimi sonrasındaki FS ortalaması, tedavi sırasındaki FS ortalaması ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Ancak tedavi öncesindeki ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptandı ($p<0,04$).

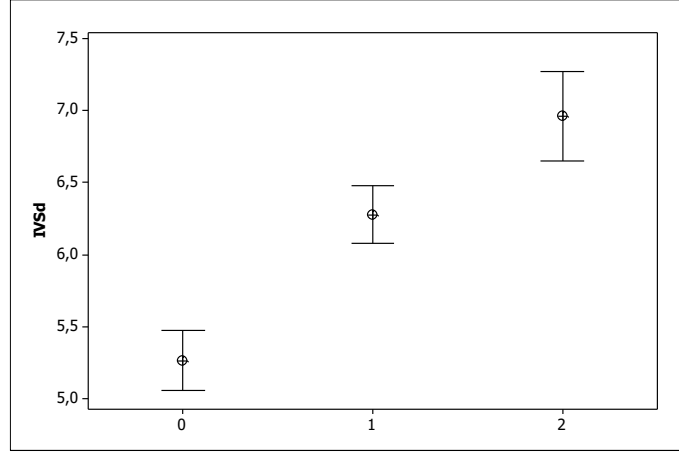
Çalışma grubunun LVd mass ortalaması tedavi öncesi 8.4 ± 0.85 g.; tedavi sırasında 15.7 ± 2.1 g.; tedavi kesimi sonrası ise 20.3 ± 2.5 g. olarak tespit edildi. Hastaların LVd mass indeks ortalaması tedavi öncesi 21.3 ± 1.9 g.; tedavi sırasında 37.6 ± 4.4 g.; tedavi kesimi sonrası 46.1 ± 5.1 g. olarak bulundu. Hastaların tedavi sırasındaki LVd mass ve LVd mass indeks ortalaması, tedavi öncesindeki ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptandı ($p<0,01$). Hastaların tedavi kesimi sonrasındaki LVd mass ve LVd mass indeks ortalaması, tedavi sırasındaki ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Hastaların tedavi kesimi sonrasındaki LVd mass ve LVd mass indeks ortalaması, tedavi öncesindeki ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptandı ($p<0,05$).

Tablo.4.4. Hastaların M-mode ekokardiyografik değerlendirilmesi

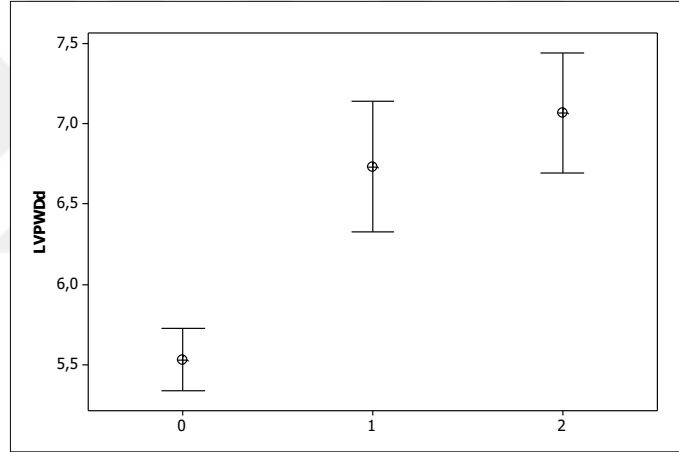
M-mode EKO	Tedavi öncesi	Tedavi sırasında	Tedavi sonrası	p1	p2	p3
IVSd (mm)	5,2B±0,20	6,2A±0,20	6,9A±0,31	<0,01	<0,01	>0,05
IVSs (mm)	5,7B±0,30	7,7A±0,44	7,6A±0,42	<0,01	<0,01	>0,05
IVSd/LVPWD	0,91±0,86	0,89±0,06	1,0±0,13	0,35	0,34	0,35
LVEDd (mm)	20,1±0,62	19,4±0,68	20,4±1,0	0,19	0,18	0,20
LVESd (mm)	12,7±0,54	11,4±,36	12,1±0,69	0,16	0,17	0,17
LVPWD (mm)	5,5B±0,19	6,7A±0,40	7,0A±0,37	<0,01	<0,01	>0,05
FS (%)	36,0B±1,5	41,1A±1,9	40,4A±1,6	0,04	0,04	>0,05
LVd mass (g.)	8,4B±0,85	15,7A±2,1	20,3A±2,5	<0,01	<0,01	>0,05
LVd mass İndeks (g/m²)	21,3B±1,9	37,6A±4,4	46,1A±5,1	<0,01	<0,01	>0,05



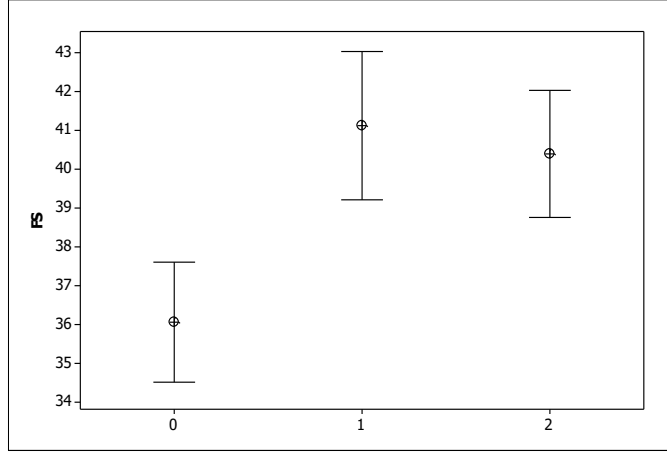
Şekil 4.2. M-mode EKO ile IVSs değerlerinin tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedavi kesim sonrası karşılaştırılması



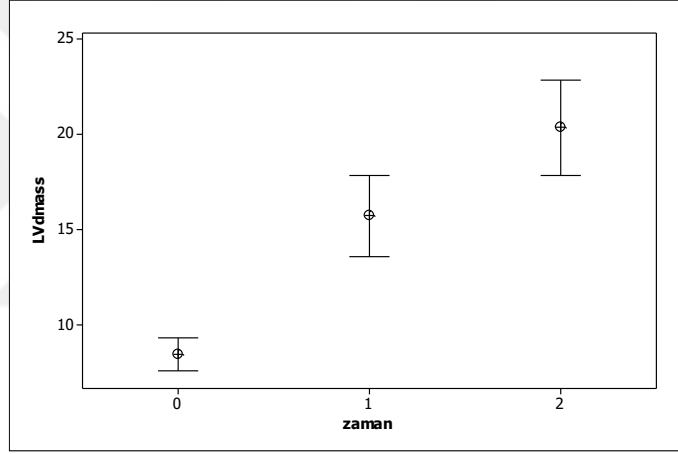
Şekil 4.3. M-mode EKO ile IVSd değerlerinin tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedavi kesim sonrası karşılaştırılması



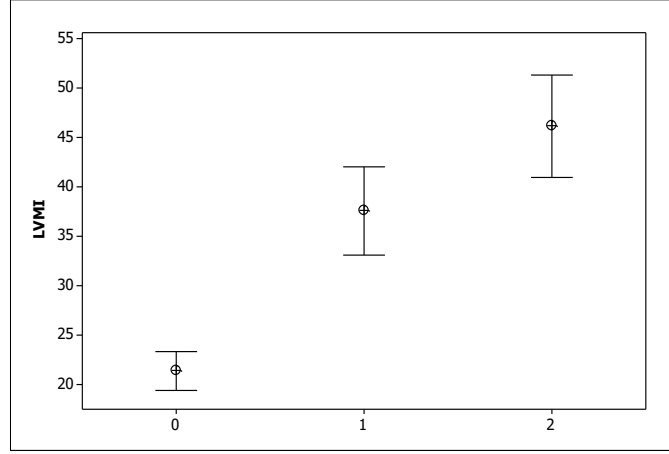
Şekil 4.4. M-mode EKO ile LVPWD değerlerinin tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedavi kesim sonrası karşılaştırılması



Şekil 4.5. M-mode EKO ile FS değerlerinin tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedavi kesim sonrası karşılaştırılması



Şekil 4.6. M-mode EKO ile LVd mass değerlerinin tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedavi kesim sonrası karşılaştırılması



Şekil 4.7. M-mode EKO ile LVd mass değerlerinin tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedavi kesim sonrası karşılaştırılması

Grafiklerde ortalama \pm standart hata değerleri (SE) kullanılmıştır.

4.4.2. Çalışma Grubunun Pulse Wave Doppler ile Saptanan Diyastolik Fonksiyonlarının Karşılaştırılması (Tablo 4.5)

Tablo 4.5 Çalışma grubunun Pulse wave doppler ile saptanan sol ventrikül diyastolik fonksiyonları

PW Doppler EKO	Tedavi öncesi	Tedavi sırası	Tedavi sonrası	p1	p2	p3
MVE (cm/sec)	1,0 \pm 0,05	1,0 \pm 0,04	0,97 \pm 0,04	0,07	0,07	0,06
MVA (cm/sec)	0,75 \pm 0,06	0,71 \pm 0,04	0,67 \pm 0,04	0,44	0,45	0,47
MV E/A	1,5 \pm 0,11	1,5 \pm 0,11	1,5 \pm 0,10	0,85	0,86	0,86
TVE (cm/sec)	0,67 \pm 0,06	0,85 \pm 0,04	0,76 \pm 0,05	0,37	0,35	0,36
TVA (cm/sec)	0,54 \pm 0,06	0,58 \pm 0,06	0,60 \pm 0,51	0,74	0,73	0,72
TV E/A	1,4 \pm 0,12	1,5 \pm 0,12	1,3 \pm 0,10	0,50	0,54	0,53

4.4.3. Hastaların Doku Doppler Ekokardiyografik Değerlendirmesi (Tablo 4.6, 4.7)

Tablo 4.6 ve 4.7 Çalışma grubunun Mitral ve Triküspit Kapak Lateral Anülüs Doku Doppler EKO değerlendirme sonuçları

Doku Doppler EKO	Tedavi öncesi	Tedavi sırası	Tedavi sonrası	p1	p2	p3
MVE' (cm/sec)	13,4±0,97	13,2±0,98	11,7±0,63	0,31	0,33	0,32
MVA' (cm/sec)	8,0±0,41	7,8±0,68	6,9±0,67	0,28	0,25	0,26
MVS' (cm/sec)	9,6±0,38	10,5±0,74	10,2±0,35	0,34	0,31	0,38
MV E'/A'	1,7±0,07	1,7±0,10	1,9±0,18	0,22	0,23	0,20
MV IVRT (ms)	92,1±11,3	72,6±5,3	91,8±10,2	0,26	0,23	0,24
MV IVCT (ms)	59,3±6,3	53,2±3,4	63,5±7,9	0,33	0,33	0,33
MV MPI (%)	0,32±0,01	0,35±0,02	0,36±0,03	0,55	0,53	0,56
MV E/E'	8,4±0,60	8,3±0,70	8,7±0,79	0,90	0,88	0,91

Doku Doppler EKO	Tedavi öncesi	Tedavi sırası	Tedavi sonrası	p1	p2	p3
TVE' (cm/sec)	17,5±0,92	18,2±1,3	15,0±0,94	0,14	0,16	0,20
TVA' (cm/sec)	10,5±0,42	10,6±1,3	9,8±1,5	0,96	0,91	0,88
TVS' (cm/sec)	10,0±0,53	10,6±0,80	10,7±0,71	0,70	0,79	0,75
TV E'/A'	1,6±0,11	2,0±0,28	2,4±0,51	0,28	0,24	0,26
TV IVRT (ms)	79,0±9,2	79,0±6,1	83,2±8,5	0,90	0,91	0,92
TV IVCT (ms)	50,0±5,3	51,9±5,1	45,7±2,9	0,53	0,54	0,53
TV MPI (%)	0,37±0,02	0,35±0,03	0,43±0,71	0,40	0,45	0,42
TV E/E'	5,2±0,63	5,1±0,43	5,4±0,38	0,90	0,98	0,96

5.TARTIŞMA

ACTH ve steroidler çocukluk çağı infantil spazm olgularında en popüler ve en sık uygulanan tedavi olmuştur. İlk defa çocukluk çağı epilepsilerinde yararlı etkileri 1950 yılında Klein ve Livingston tarafından tanımlanmıştır (89).1958 yılında ise Sorel ve Dusauchy-Baulove tarafından infantil miyoklonik nöbetlerdeki faydası kanıtlanmıştır (90). ACTH'nın etkinliğinin iyi olmasına rağmen doza ve kullanım süresine bağlı olarak ciddi yan etkilerinin de oluşması birçok çalışmada dikkati çekmiştir. Genel literatür incelendiğinde ACTH tedavisinin kalp kası üzerine olan etkilerinin araştırıldığı sadece iki çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda ACTH tedavisi alan 18 İnfantil Spazm'lı çocuk hastada tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedavi sonlarındaki kardiyak bulgular incelenmiştir. İnfantil Spazmda ACTH kullanımının faydası konusunda bir kuşku yokken yan etkilerinin araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Tedavi sırasında ortaya çıkan bu yan etkiler, en fazla sentetik ACTH kullanımı sonrasında gözlenmiştir (47). ACTH ile tedavi sırasında hastalarda nadiren mortalite görülmekte olup sıklığı %2,3-4,9 arasında değişmektedir (32). Tedavi ile ilişkili en sık ölüm sebebi hipertrofik kardiyomiyopati ve enfeksiyöz hastalıklardır. Rukonen ve arkadaşlarının ACTH ile tedavi edilen 162 çocukta yaptığı çalışmada olguların %37'sinde yan etkiler saptanmış ve ölüm sıklığı %4,9 olarak bildirilmiştir (32). En sık karşılaşılan ve korkulan yan etkiler enfeksiyonlardır. Sitomegalovirus, E.coli, S.pneumonia, Candida sık saptanan patojenlerdir. Özellikle yüksek dozda (120 ünite) ACTH ile tedavi edilen grupta, düşük dozda (40 ünite) tedavi alanlara göre enfeksiyon riski daha yüksek bulunmuştur. Elektrolit dengesizlikleri 10 olguda izlenirken, hipokalemik metabolik alkaloz sadece iki olguda gelişmiştir. Tedavi kesiminden sonra oliguri ve hiperkalemi gelişen dört olgudan birinde böbrek biyopsisinde tübüler nekrozla uyumlu bulgular belirlenmiştir. Otopside 11 olguda sistemik hipertansiyon, iki olguda osteoporoz, iki olguda da kortikal atrofi, subaraknoid mesafede ve ventriküllerde genişleme, serebral hemoraji belirlenmiştir. Diğer yan etkiler olarak katarakt, sürrenal bezlerde büyüme, irritabilite, ajitasyon, apati, uykusuzluk, büyüme geriliği, hiperglisemi, GİS rahatsızlıkları, hirsutizm, pankreatit, renal mikrokalsifikasyonlar karşımıza çıkmaktadır (41).

ACTH ve steroid kullanımı sırasında ciddi kardiyovasküler yan etkiler oluşabilmektedir. Erken dönemde kan basıncında düşme veya yükselme, kardiyovasküler kollaps, bradikardi ve diğer ritim bozuklukları ile karşılaşılabilirdiği gibi bazı olgularda sonradan disritmi gelişebileceğine dikkat çekilmektedir (91-95). Kardiyovasküler sistem ile ilgili yan etkiler daha çok altta yatan kardiyovasküler sistem patolojileri olan erişkinlerde bildirilmiştir, ancak altta yatan kardiyak hastalığı olmayan sağlıklı erişkin ve çocuklarda yapılan çalışmalarda da kardiyovasküler yan etkilerin gelişebileceği görülmüştür. Crosato ve ark. iki çocuk vakada ACTH ile tedavi sırasında solukluk ve hafif şokun eşlik ettiği kardiyovasküler anormallikler gözlemlenmişlerdir (96).

Çocukluk yaş gruplarında az sayıda çalışmada steroid tedavisi ve buna bağlı yan etkiler incelenmiştir. Yapılan bu çalışmalarda özellikle bronkopulmoner displazi, idiyopatik trombositopenik purpura, romatolojik hastalıklar, nefrotik sendrom, Kawasaki hastalığı ve Duchenne kas distrofi tanısı alan hastalarda steroid kullanımı ve yan etkileri incelenmiştir (48).

ACTH veya steroid tedavisi klinisyenler için önemli bir tedavi şekli olmakla beraber bu tedaviyi alan hastalarda ve özellikle yüksek doz steroid (15-50 mg/kg veya 0,5-2 gr) kullanılan olgularda aritmi sıklığı %1-82 olarak bildirilmiştir (88-89). Yayınlarında sinüs bradikardisi, atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, ventriküler taşikardi, kardiyak arrest ve ani ölüm gibi ciddi yan etkileri bildirilmiştir. Genellikle bu etkilerinin yüksek doz ve hızlı infüzyonlarda meydana geldiği üzerinde durulmuştur (97,98). Klein-Gitelman ve arkadaşlarının çalışmasında intravenöz steroid kullanan, 213 romatolojik hastalığı olan kişi incelenmiş ve aritmi %1 sıklıkta saptanmıştır (98). Fujimoto ve ark. ise 25 steroid kullanan nefrotik sendromlu hastanın dördünde (%16), Milura ve ark. 30 mg/kg/gün dozunda steroid kullanan 22 Kawasaki hastasının %82'sinde aritmi (sinüs bradikardi) gözlemiştir (99,100). Bizim çalışmamızda ise tüm hastalarda tedavi öncesi, sırası ve sonrasında normal sinüs ritmi saptanmış olup çalışmamızda hiç bir hastada aritmi tespit edilmemiştir.

ACTH veya steroid uygulanmasından sonra kalp hızı değişiklikleri sık görülen bir bulgudur. Tvede ve arkadaşlarının ITP'li hasta grubunda yaptığı çalışmada yüksek doz (30 mg/kg maksimum 1 gr) metilprednizolon tedavisi alan beş olgunun dördünde 24-96 saat içinde kan basınçlarında değişim olmaksızın kalp

hızlarında düşme olduğu bildirilmiştir (101-103). İnsanlarda steroid kullanımının miyokard hücrelerinin uyarılma eşiğini değiştirdiği ve tekrarlayan dozlar şeklinde verildiğinde bu etkilerin ortaya çıktığı gözlenmiştir. Kortikosteroidlerin serum potasyumu, idrar potasyumu ve idrar sodyum atılımında değişiklikler yapabileceği, böylece miyokard hücresinde elektrolit dengesinde değişimlere yol açtığı ileri sürülen hipotezlerdendir. Diğer bir görüş ise steroidin en iyi bilinen yan etkisi olan hipertansiyonun baroreseptör-aracılıklı refleks bradikardi gelişimine yol açabileceği şeklindedir. Ayrıca bradikardinin steroid tedavisi sırasında meydana gelen volüm ekspansiyonuna yanıt olarak salgılanan natriüretik peptidlere sekonder olarak meydana geldiği de düşünülmektedir (104-106).

Çalışmamızda olgularımızın kalp hızında tedavi sırasında hafif düzeyde ancak istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlenmiştir. Hastalarımızda klinik hemodinamik bozukluk yaratacak düzeyde aritmi veya bradikardi saptanmamıştır. Bu nedenle düşük doz ACTH tedavisi sırasında aritmi ve bradikardinin rutin izleminin gerekli olmadığı düşünülmüştür.

Yapılan çalışmalarda ACTH veya steroid uygulaması sonrasında kan basıncında düşme veya yükselme olabileceği bildirilmesine rağmen asıl beklenen etki hipertansiyondur. ACTH ve steroid kullanımı sırasında hipertansiyon gelişiminin patogenezi incelendiğinde üç ana mekanizma ileri sürülmektedir:

1. Mineralokortikoid etki nedeniyle böbreklerde su ve tuz tutulumunu artması ve ekstraselüler aralığın genişlemesi sonucu olabileceği;
2. Damar düz kaslarının ve miyokardın, adrenerjik sinir uyarısına verdiği yanıt ile damarların adrenalin ve anjiotensin gibi vazokonstriktör hormonlara verdiği yanıtı arttırmaları ile gelişebileceği;
3. Cilde lokal uygulandıklarında bölgesel vazokonstriksiyon yaparak damar çeperinde prostasiklin sentezini azaltarak rol açabileceği (Buna karşın glukokortikoidlerin vazokonstriktörler etkilerini artırma mekanizması aydınlatılamamıştır);
4. Mekanizması tam olarak saptanamamakla birlikte, yüksek dozlarda mineralokortikoid etkilerinden bağımsız hipertansiyon oluşabileceği görülmüştür (48).

Hasta grubumuzun kan basıncı bulguları incelendiğinde tedavi öncesi ile tedavi sırası ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasında sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında artış görülmedi. Olgularımızda hipertansiyon veya hipotansiyon bulgusu saptanmadı.

ACTH ve steroidler çocukluk çağı epilepsileri dışında birçok hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle Duchenne Muskuler Distrofide steroidlerin kalp kası üzerinde olumlu etkilerinden faydalanılmaktadır. Bu etkilerini;

1. Sitotoksik T lenfositlerini azaltarak,
2. Laminin ekspresyonunu ve miyojenik tamiri artırarak,
3. Kastaki apoptozisi ve hücre infiltrasyonunu geriletirerek,
4. Distrofin ekspresyonunu artırarak,
5. Kas lifinde mekanik hasarlanmaya karşı koruyucu etki göstererek,
6. Kas lifi nekrozunu azaltarak,
7. Proteolizi inhibe ederek kas lifinin harabiyet hızını yavaşlatıcı etki oluşturarak,
8. Miyojenik öncül kök hücre veya myoblastların proliferasyonunu arttırarak, böylece kas lifi rejenerasyonu ve büyümesi üzerine anabolik etki göstererek yaparlar (107).

Çalışmamızda ACTH tedavisinin kalp kası üzerindeki olumsuz yan etkilerini araştırdık. ACTH'nın kardiyomiyopati yapıcı etkisinin mekanizması tam olarak bilinmese de bu konuda çeşitli görüşler öne sürülmüştür. Ekokardiyografi kullanılmaya başlanmadan önce sadece kortikosteroid tedavisinin kardiyak hipertrofiye neden olabileceği düşünülmemekteydi (108). Bu konuda Bulkley ve arkadaşlarının Sistemik Lupus Eritematosus hastalığı olan ve oral kortikosteroid tedavisi alan 36 erişkin bireyde kalp kası biyopsi materyalinde yaptıkları incelemede tedavinin etkisi olarak 23 hastada (%64) sol ventrikül hipertrofisi bildirilmiştir. Fakat steroid tedavisinin kardiyak etki mekanizması tartışılmamıştır (109). Ancak son yıllarda ekokardiyografi kullanılarak yapılan birçok çalışmada hasta gruplarında anormal kalp hipertrofisi gözlenmiştir. Fayol ve ark. (110) Cushing sendromu nedeniyle izlenen annenin 35 haftalık 2500 gr olarak doğan bebeğinde, Werner ve ark. (111) bronkopulmoner displazi için deksametazon tedavisi alan 13 prematüre

yenidoğan bebeklerden yedisinde geçici olarak interventriküler septumda incelme, diyastol sırasında sağ ve sol ventrikül serbest duvar kalınlığında artış saptarken; Alpert ve ark. (112) ise 14 aylık bir süt çocuğunda, yüksek doz hidrokortizon tedavisi sonrasında HKMP geliştiğini bildirmişlerdir. Dolayısı ile hem kortikosteroidlerin hem kortikotropinin farklı klinik durumlarda kardiyak hipertrofiye neden olabileceği gösterilmiştir (108).

İnfanıl spazm tanısı alan olgularda ACTH tedavisinin kardiyak etkilerinin incelendiği çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların öncüsü olarak Lang ve ark. (113) infanıl spazm tanısı almış 10 süt çocuğunda 20 IU/gün dozundan başlayıp 4 haftada 120 IU/gün dozuna çıkacak şekilde ACTH'nın uygulanması ile oluşan kardiyak etkileri incelemiştir. Bu çalışmada 10 olgunun 7'sinde daha önceki çalışmalarda belirtilmeyen sol ventrikül fonksiyon anormalliği ve miyokardiyal hipertrofi gibi komplikasyonların geliştiğini bildirmişlerdir. Sol ventrikül hipertrofisi gözlenen 7 hastadan birinde asimetric sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu ortaya çıkmıştır. Miyokardiyal hipertrofinin ACTH kullanımı ile ilişkisi böylece belirlenmiştir (113).

ACTH'nın kalp kası üzerindeki uyarıcı etkilerinin; mineralokortikoid salınımında, kortizol üretim ve salınımında artma, renin-aldesteron-anjiotensin mekanizması gibi çeşitli biyolojik etkilerine bağlı olduğu öne sürülmüştür (113).

Öne sürülen hipotezler:

1. Miyokardiyumun kalınlaşması, biyolojik sıvılardaki sodyum ve sıvı miktarının artmasına bağlı olarak interstisyel ödem nedeniyle olabilir. Ancak Lang ve ark.'larının çalışmasında olduğu gibi çalışmamızda da ACTH tedavisi sırasında sol ventrikülde hipertrofi saptanan olguların hiçbirisinde serum elektrolit konsantrasyonlarında bozukluk eşlik etmiyordu. Dolayısıyla bu teori sol ventrikül kitlesindeki artışı açıklamamaktadır.
2. Glukokortikoid tedavisi boyunca kalp kasında meydana gelen kalınlaşmanın glikojen depolanması ile ilişki olduğu öne sürülmüştür.
3. Diabetik anne bebeklerinde veya nesidioblastosis ile takip edilen süt çocuklarında hiperinsülinizm miyokardiyal hipertrofiye neden olabileceği bilinmekteydi. Lang ve ark. (113) yaptıkları çalışmada sadece bir hastada hiperinsülinizm saptamış ancak bu olguda da miyokardiyal hipertrofi bulguları

gözlenmemiştir. Dolayısıyla bu teori de sol ventrikül kitlesindeki artışı açıklamamaktadır.

Arteriyel hipertansiyon patogeneğine baktığımızda, minelokortikoid aracılı sodyum ve su retansiyonu sonucunda ekstraselüler genişleme ile oluştuğu düşünülmektedir. Sistemik hipertansiyonun miyokardiyal hipertrofiye yol açacak düzeyde olup olmadığı tam olarak belirlenememiştir. Ancak ACTH tedavisinden kısa zaman sonra miyokardiyal hipertrofi geliştiği için bu etkinin sistemik hipertansiyona bağlı olduğu düşünülmemektedir (113).

Artmış inotropik etkinin ekokardiyografide miyokardiyal kalınlaşma ve artmış sistolik fonksiyona yol açtığı bilinmektedir. İntrensek ve iatrojenik katekolamin artışının yol açtığı bu sol ventrikül hipertrofisi, hipertrofik KMP ile aynı hemodinamik özellikleri göstermektedir. ACTH da aynı tiroid hormonları gibi kardiyak sempatik sinir uçları arasında bulunan miyokardiyal hücre yüzeyindeki beta-adrenerjik reseptörlerini uyararak veya sarkoplazmada kasılma ve gevşeme fazı esnasında biriken ve salınan kalsiyum iyonu aracılığı ile oluşturmaktadır. Kalmodulin, kalsiyum iyon konsantrasyonunda olan değişiklikler sonucu oluşan birçok uyarı ile hücreler arası iletişime aracılık eder. Kalmodulinin bu etkisinin ACTH tarafından tetiklendiği düşünülmektedir (113).

Werner ve arkadaşları, bronkopulmoner displazi için 500 µg/kg/gün dozunda kademeli olarak 6 hafta deksametazon tedavisi alan 13 prematür yenidoğanı incelemiştir. Çok düşük doğum ağırlıklı prematür yenidoğanlarda yüksek doz deksametazon tedavisinin konsantrik kardiyak hipertrofiye yol açtığı düşünülmüş ve tedavi ile ilgili üç temel özellik saptanmıştır:

1. Miyokardiyal duvarda kalınlaşma,
2. Diyastol süresi boyunca sol ventrikül boşluk çapının genişleme kapasitesinde azalma,
3. Sistol sırasında mitral kapakta öne doğru hareket gözlenmiştir.

Kontrol grubunda sol ventrikülde diyastolik kavite çaplarında genişleme görülürken, bu genişleme büyüme ile tutarlılık teşkil etmiştir. Buna karşılık deksametazon tedavisi alan grupta ise sabit diyastolik sol ventrikül kavite çapları oluşmuştur. Ayrıca kontrol grubunda bulunan bebeklerin kalplerinde genel anlamda

büyüme gözlenirken, deksametazon tedavisi alan grupta kalp büyümesinde muhtemel bir gerileme saptanmıştır. Kontrol grubunda duvar kalınlığındaki küçük farklılıklar sol ventriküldeki oda genişliği ve duvar/oda oranı ile paralel gitmiştir. Deksametaon tedavi alan grupta ise bebeklerde gözlenen miyokard kalınlığı sol ventrikül duvar/oda oranında büyümeye belirgin katkıda bulunmuştur. Sistol sırasında mitral kapakta öne doğru hareket kontrol grubunda gözlenmezken deksametazon alan sekiz hastanın beşinde gözlenmiştir (114).

Gary ve arkadaşları(115), ACTH tedavisini 2 ay 150 IU/m²/gün dozunda ve 2-4 ayda azaltılacak şekilde alan 13 infantil spazmlı hastada yaptıkları çalışmada; beş hastada sol ventrikül arka duvar kalınlığı ile interventriküler septum oranı >2.0 olan asimetric septal hipertrofi saptamışlardır. Bu beş vakada da sistol sırasında mitral kapağın öne doğru hareketi bir dereceye kadar gözlenirken, klinik olarak sol ventrikül çıkış yolunda darlık belirlenmemiştir. Sistolik kan basıncında önemli artış olduğu görülmüş ve hipertansiyonun hipertrofik kardiyomiyopati gelişiminde önemli bir değişken olduğu kabul edilmiştir, ancak tek etken olarak düşünülmemiştir. Bunun sebebini de sistemik hipertansiyondan bağımsız olarak kortikotropinin kalp kası üzerine üç farklı etkisi ile açıklamaya çalışmışlardır. Bunlar:

1. Ekokardiyografik değişikliklerin hipertansiyon başlamadan önce ve tedavi başladıktan kısa süre sonra ortaya çıkmaması,
2. Doz azaltılması ve kan basıncının 8 hafta boyunca normal seyretmesinin ekokardiyografik değişiklikleri etkilememesi,
3. Kortikotropin yanıtızlığının eşlik ettiği hipertrofik kardiyomiyopatisi olan olgularda yüksek endojen kortikotropin, düşük düzeyde serum kortizol ve düşük kan basıncının geliştiği gösterilmiştir. Bu durum Lang ve ark.'larının kortikotropinin tiroid hormonu gibi kalp kası beta reseptörleri üzerinde doğrudan etki göstererek veya kardiyak sempatik sinir uçları aracılığı ile hiperdinamik veya hipertrofik durumu uyararak etki göstereceğine dair hipotezini desteklemektedir. Bu koşullar altında bazı hastalarda sol ventrikülde konsantrik hipertrofi gelişirken, daha çabuk etkilenen bazı bireylerde asimetric septal hipertrofi gözlenmiştir (115).

Gary ve ark. (115) ise hastalarda sistemik hipertansiyon dışında gelişen konsantrik miyokardiyal hipertrofinin; kortikosteroid veya kortikotropinin neden olduğu sıvı birikimiyle miyokartta ödem gelişmesiyle ve kalp kasında yaygın glikojen depolanmasıyla olduğunu düşünmüşlerdir.

Vimala ve ark. (116) doğum sonrası 3. günde respiratuar distress sendromu için 2 defa hidrokortizon uygulanan yirmi üç haftalık doğan çok düşük ağırlıklı bir prematüre bebeği değerlendirmişler ve tedavi öncesi yapılan muayenede sistolik üfürüm dışında bir bulgusunun olmadığını, ekokardiografik olarak normal olduğunu bildirmişlerdir. Bu bebekte tedavinin 8. gününde şiddetli üfürüm saptanırken; ekokardiografide sol ventrikül çıkış yolu zirve gradientinin 50 mmHg, fraksiyonel kısalmanın (FS) %35 olduğu, sağ ve sol ventrikülde konsantrik hipertrofi geliştiği gözlenmiştir. Beş gün sonra tedavi kesilmiş, üç hafta sonra yapılan kontrol ekokardiografide bulguların tamamen kaybolduğu görülmüştür. Hastaya kronik akciğer hastalığı için tekrar hidrokortizon başlanmıştır. Bir hafta sonra dinamik sol ventrikül çıkış yolu darlığının eşlik ettiğini, her iki ventrikülde de hipertrofi oluştuğunu bildirmişlerdir. Tedavi kesilmesinden bir süre sonra da kademeli olarak normale geldiği görülmüştür. Sonuç olarak bu çalışma ile steroid başlanmasından sonra sol ventrikül çıkış yolu tıkanıklığının oluşup tedavi sonrası kendiliğinden normale gelmesi nedeniyle steroid kullanımının kardiyomiyopatiye yol açtığı düşünülmüştür.

Genel literatür incelendiğinde ACTH ve steroid kullanan hastalardaki kardiyak yan etkileri araştırmak için genellikle M-mode ve PW Doppler ekokardiyografik inceleme yapılmıştır. Steroidin kalp kasındaki etkilerini Doku Doppler ekokardiyografik yöntem kullanarak inceleyen yeterli çalışma yoktur. Baykan ve ark.(117) Cushing sendromunda artmış endojen kortizolün kalp kası üzerindeki etkilerini Doku Doppler ekokardiyografi ile araştırmışlardır. 22 hasta (42±11 yaş) ve 23 kontrol grubu (43±10 yaş) çalışmaya alınmıştır. Çalışmada Cushing sendromlu hastalarda Doku Doppler EKO kullanılarak sol ventrikül fonksiyonu ve MPI ile serum kortizol seviyesi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Hastalarda E' ve E'/A' oranı azalmış ve MPI kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada IVRT zamanının uzama ve sol ventrikül indeksinde artış görülmüştür. Serum kortizol düzeyinin MPI ve E/E' oranı ile doğru

orantılı, E' ve S' ile ise ters orantılı olduğu bildirilmiştir. Muiesan ve ark. (118) 42 Cushing sendromu tanısı alan hastanın M-mode ve konvansiyonel PW Doppler EKO ile kalp kası fonksiyonlarını değerlendirmişler; E ve E/A oranında azalma saptamışlardır. Benzer şekilde Baykan ve ark.' larının yaptıkları çalışmada da E ve E/A oranında azalma, diyastolik fonksiyon bozukluğunu gösteren IVRT zamanında kontrol grubuna göre uzama saptanmıştır. Sol ventrikül hipertrofisi ve konsantrik hipertrofi kontrol grubunda görülmezken çalışma grubunda tespit edilmiştir. Bu kalınlaşmanın kortizolün kalp kası üzerine olan doğrudan etkisiyle oluştuğu düşünülmüştür.

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunu gösteren en önemli belirteçlerden biri E'dir. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu gelişen hastalarda E' ve E'/A' oranında azalma olmaktadır. MPI ise sol ventrikül diyastolik-sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan etkili ve basit bir belirteçtir. Ayrıca kalp yetmezliğine yol açan sol ventrikül disfonksiyonunu saptamada ejeksiyon fraksiyonuna göre MPI daha değerli bir yöntemdir. MPI; IVRT ve IVCT sürelerinin toplamının ejeksiyon süresine bölünmesi ile hesaplanır. Baykan ve ark.(117) çalışmasında da MPI'nın kortizol seviyesindeki artışın etkisini saptamada daha duyarlı olduğu düşünülmüştür. Ayrıca bu çalışmada Cushing sendromu tanısı alan hastalarda sol ventrikül sistolik fonksiyonları da incelenmiş, bunun için daha yararlı bir belirteç olan S'den yararlanılmıştır. Fakat kontrol ve hasta grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da MPI'da artış olduğu saptanırken anlamlı bulunmamıştır. Sonuç olarak çalışmamızda düşük doz ve kısa süreli ACTH kullanımının hafif septal hipertrofi ve sol ventrikül kitle indeksinde artış dışında ekokardiyografik parametrelerde değişiklik yaratmadığı görülmüştür. Tedavi sonrasında bu değişikliklerin ilerleme göstermediği fakat normale gelmediği tespit edilmiştir. Bu durum tedavi sonrası kontrol süresinin kısa olmasıyla açıklanabilir. Kontrol süresinin uzamasıyla kalp kasında olan değişikliklerin normale değerlere geleceği düşünülmüş ve bu hastalarda klinik bulgu yoksa rutin ekokardiyografik izlemin gerekli olmadığı sonucu elde edilmiştir.

6. SONUÇLAR

1. İnfantil spazm tanısı alıp ACTH tedavisi başladığımız olguların yaşları 3-21 ay arasında olup; yaş ortalaması 8,1 ay olarak saptandı.
2. Olguların büyük kısmını erkek olgular oluştururken; erkek/kız oranı 2,6/1 olarak tespit edildi.
3. Hastalarımızın tedavi öncesine göre tedavi sırasında ve tedavi sonrasında yapılan elektrokardiyografik değerlendirilmelerinde anormallik görülmedi.
4. Çalışma grubundaki olguların tedavi öncesi ile tedavi sonrası kalp atım hızları arasında anlamlı düşüş olduğu görüldü.
5. Çalışmamızda hastalarımızda tedavi süresi boyunca sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı.
6. Yapılan M-mode ekokardiyografik değerlendirmede interventriküler diyastol sonu çapında, tedavi öncesine göre tedavi sonrasında anlamlı artış olduğu görüldü.
7. Çalışma grubunda takip edilen hastalara yapılan M-mode ekokardiyografik değerlendirmede interventriküler sistol sonu çapında, tedavi öncesine göre tedavi sonrasında anlamlı artış saptandı.
8. Hastalarımızın M-mode ekokardiyografik değerlendirmelerinde sol ventrikül arka duvarın diyastolik kalınlığında anlamlı kalınlaşma olduğu görüldü.
9. Hastalarımızın M-mode ekokardiyografik değerlendirmelerinde sol ventrikül fraksiyonel kısalma oranında (FS %) ve LVd mass indeksinde anlamlı artış olduğu görüldü.

10. Çalışma gurubuna uygulanan PW doopler ekokardiyografik değerlendirmelerde mitral-triküspit kapaktan sistol ve diyastolde geçen akım hızlarında anlamlı değişiklik görülmedi.

11. Hastaların tedavi öncesi ile tedavi sonrası değerlendirmelerinde; kardiak kontraksiyon ve relaksasyon fazları boyunca PW doku doppler ile ölçülen mitral ve triküspit kapaktan geçen sistolik, erken ve geç diyastolik miyokardiyal akım hızlarında anlamlı fark görülmedi.

12. Çalışma grubunda tedavinin sonucu olarak kalp kasında hafif septal hipertrofi ve sol ventrikül kitle indeksinde artış dışında patoloji saptanmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Aicardi's Epilepsy in Children çeviri editörleri Prof. Dr. Esat Eşkazan, Prof. Dr. Ayşın Dervent İstanbul Medikal Yayıncılık 1. Baskı 2007 sayfa: 14-38
2. Hrachovy RA, Frost JD. Infantile spasms. *Pediatr Clin Nort Am* 1989;36: 311-29.
3. Koo B, Hwang PA, Logan WJ. Infantile spasms: outcome and prognostic factors *Neurology*. 1993 Nov;43(11):2322-7.
4. Appleton R. Infantile spasms. *Archives of Disease in Childhood* 1993; 69: 614-618
5. Aicardi J. Infantile spasms and related syndromes. In: Aicardi J (ed). *Epilepsy in children*. USA, Raven pres, 1994; 18-43.
6. Brunson KL, Eghbal-Ahmadi M, Baram TZ. How do the many etiologies of West syndrome lead to excitability and seizures? The corticotropin releasing hormone excess hypothesis. *Brain Dev*. 2001 Nov;27):533- 8. Review.
7. Wang W, Murphy B, Dow KE, David Andrew R, Fraser DD. Systemic adrenocorticotrophic hormone administration down-regulates the expression of corticotropin-releasing hormone (CRH) and CRH-binding protein in infant rat hippocampus. *Pediatr Res*. 2004 Apr;55(4):604-10. Epub 2004 Jan 7.
8. Bobele GB, Bodensteiner JB. Infantile spasms. *Neurol Clin* 1990; 8(3): 633-45.
9. Riikonen, Donner M. Incidence and etiology of infantile spasms from 1960 to 1976:a population study in Finland. *Dev Med Child Neurology* 1979,21:333-343.
10. Cowan LD, Hudson LS. The epidemiology and natural history of infantile spasms. *J Child Neurol* 1991;6: 355-64.
11. Cowan LD, Bodensteiner JB, Leviton A, et al. Prevalance of the epilepsies in children and adolescents. *Epilepsia* 1989;30(1): 94-106.
12. Lombrosso CT. A prospective study of infantile spasms: Clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia* 1983; 24: 135-58.
13. Hrachovy RA, Frost Jr JD. Severe encephalopathic epilepsy infants: infantile spasms (West syndrome). In: Pellock JM, Bourgeois BFD, Dodson WE, editors.

Pediatric epilepsy: diagnosis and therapy. 3rd ed. New York: Demos;2008.p.249-68.

14. Vigevano F, Fusco L, Cusmai R, et al. The idiopathic form of West syndrome. *Epilepsia* 1993; 34: 743-6.
15. Barna PM, Gordon KE, Dooley JM, et al. The epidemiology of infantile spasms. *Can J Neurol Sci* 2001, 28: 309-12.
16. Fois A. Infantile spasms: review of the literature and personal experience. *Ital J Pediatr.* 2010 Feb 8;36(1):15.
17. Jellinger K. Neuropathological aspects of infantile spasms. *Brain Dev* 1987 ; 9: 349-57.
18. Campistol J, Garcia- Casoria A. West syndrome Analysis, etiological factors and therapeutic options. *Rev Neurol* 2003;37: 345-352.
19. Stafstrom CE. Infantile spasms: a critical review of emerging animal models. *Epilepsy Curr.* 2009;9: 75-81.
20. Satoh J, Mizutani T, Morimatsu Y. Neuropathology of the brainstem in age dependent epileptic encephalopathy 'especially of cases with infantile spasms. *Brain Dev* 1986;8: 443-449.
21. Dulac O, Chiron C, Robain O, et al. Infantile spasms: A pathophysiological hypothesis. *Childhood Epilepsies and Brain Development.* 3th edition London 1999: 93-102.
22. İnfantil Spazmlı hastaların immünolojik yönden değerlendirilmesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları E.A.H, Ankara,2010
23. Cowan LD, Hudson LS. The epidemiology and natural history of infantile spasms. *J Child Neurol* 1991;6: 355-64.
24. Riikonen R. Long term outcome of West syndrome: A study of adults with a history of infantile spasms. *Epilepsia* 1996; 37 (4):367-72.
25. Hrachovy RA, Frost JD, Kellaway P. Hypsarhythmia. Variations on the theme. *Epilepsia* 1984; 25(3):317-25.
26. Chugani HT, Shewmon DE, Sankar R, et al. Infantile spasms: II. Lenticular nuclei and brainstem activation on positron emission tomography. *Ann Neurol* 1992; 31: 212-9.

27. Wogn M, Trevathan E. Infantile spasms. *Pediatr Neurol* 2001;24: 89-98.
28. Wenzel D. Evoked potentials in infantile spasms. *Brain Dev* 1987; 9: 365-8.
29. Boagert P, Chiron C, Adamsbaum C, et al. Value of magnetic resonance imaging in West syndrome of unknown etiology. *Epilepsia* 1993; 34 (4) :701-6.
30. Ohtsuka Y. West syndrome and its related epileptic syndromes. *Epilepsia* 1998; 39(5): 30-37.
31. Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. *J Child Neurol*. 2005;20:S1–S56.
32. Riikonen R. Current knowledge of actions of ACTH and corticosteroids. *Brain Dev*. 1987; 9: 309-414.
33. Brunson KL, Avishai-Eliner S, Baram TL. ACTH treatment of infantile spasms: mechanisms of its effects in modulation of neuronal excitability. *Int Rev Neurobiol*. 2002;49: 185–197.
34. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The United Kingdom Infantile Spasm Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months. A multicentre randomised trial. *Lancet of Neurology* 2005; 4: 712-7.
35. Riikonen R. Epidemiological data of West syndrome in Finland. *Brain Dev*. 2001;23: 539-41.
36. Riikonen R. West syndrome. In: Wallace SJ, Farrell K, editors. *Epilepsy in children*. 2nd ed. London: Arnold;2004.p.142-7.
37. Schlumberger E, Dulac O. A simple, effective and well-tolerated treatment regime for West syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1994 Oct;36(10):863-72.
38. Kellaway P, Hrachovy RA, Frost JD Jr, et al. Precise characterization and quantification of infantile spasms. *Ann Neurol*. 1979; 6: 214–8.
39. Aicardi J, Chevrie JJ. Infantile spasm *Arch Fr Pediatr*. 1978 Nov;35(9):1015-23.
40. Lerman P, Kivity S. The efficacy of corticotropin in primary infantile spasms. *S.J Pediatr*. 1982 Aug;101(2):294-6.
41. Riikonen R, Donner M. Arch ACTH therapy in infantile spasms: side effects. *Dis Child*. 1980 Sep;55(9):664-72

42. Glaze DG, Hrachovy RA, Frost JD, Kellaway PR, Zion TE. Prospective study of outcome of infants with infantile spasms treated during controlled studies of ACTH and prednisone. *J Pediatr* 1988;112:389-96.
43. Baram TZ, Mitchell WG, Snead OC III, et al. Brain-adrenal axis hormones are altered in the CSF of infants with massive infantile spasms. *Neurology*. 1992; 42: 1171–5.
44. Singer WD, Rabe EF, Haller JS. The effect of ACTH therapy upon infantile spasms. *J Pediatr*. 1980 Mar;96(3 Pt 1):485-9.
45. Jeavons PM, Bower BD, Dimitrakoudi M. Long-term prognosis of 150 cases of "West syndrome". *Epilepsia*. 1973 Jun;14(2):153-64.
46. Kondo Y, Okumura A, Watanabe K, et al. Comparison of two low-dose ACTH therapies for West syndrome: their efficacy and side effect. *Brain Dev* 2005;27: 326–30.
47. Sorel L. Apropos of 196 cases of infantile myoclonic encephalopathy with hypsarrythmia. Treatment with purified ACTH. Hazards of synthetic ACTH] *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*. 1971 Jan-Mar;1(1):112-3.
48. Yüksek doz metilprednizolon alan akut idiyopatik trombositopenik purpuralı hastalarda yüksek doz steroidin kardiyovaskuler etkileri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya, 2009
49. Muangmingsuk S, Ingram P, Gupta MP, Arcilla RA, Gupta M. *Mol Cell Biochem*. Dexamethasone induced cardiac hypertrophy in newborn rats in accompanied by changes in myosin heavy chain phenotype and gene transcription. 2000 Jun; 209(1-2):165-73.
50. Asano E, Chugani DC, Muzik O, Behen M, Janisse J, Rothermel R, Mangner TJ, Chakraborty PK, Chugani HT. Autism in tuberous sclerosis complex is related to both cortical and subcortical dysfunction. *Neurology*. 2001 Oct 9;57(7):1269-77.
51. Chugani JHT, Muzik O, Chugani DC. Neuroradiological assessment of brain structure and function and its implication in the pathogenesis of West syndrome. *Brain Dev*. 2001;23: 488–95.
52. Riikonen R. Epidemiological data of West syndrome in Finland. *Brain Dev*. 2001;23: 539-41.

53. Riikonen R. West syndrome. In: Wallace SJ, Farrell K, editors. *Epilepsy in children*. 2nd ed. London: Arnold;2004.p.142-7.
54. Chugani JHT, Muzik O, Chugani DC. Neuroradiological assessment of brain structure and function and its implication in the pathogenesis of West syndrome. *Brain Dev.* 2001;23: 488–95.
55. Hunt A, Dennis J. Psychiatric disorder among children with tuberous sclerosis. *Developmental Medicine and Child Neurology.* 1987;29: 190-8.
56. Aicardi J. Myoclonic epilepsies of infancy and childhood. *Adv Neurol.* 1986;43: 11-31.
57. Saltik S, Kocer N, Dervent A. Informative value of magnetic resonance imaging and electroencephalography in the prognosis of infantile spasms. *Epilepsia* 2002;43: 246–52.
58. Appleton R. Infantile spasms. *Archives of Disease in Childhood* 1993; 69: 614-618.
59. Alehan D, Kardiyomiyopatiler Tanım Ve Sınıflandırma Katkı *Pediatric Dergisi* 2001;22(1) ;1-8
60. Caforio AL, Keeling PJ, Zachara E, Mestroni L, Camerini F, Mann JM, McKenna WJ. Evidence from family studies for autoimmunity in dilated cardiomyopathy *Lancet.* 1994 Sep.
61. Report of the 1995 WHO/ISFC Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-842
62. Report of the 1995 WHO/ISFC Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980; 44: 672-673
63. Maron BJ, Bonow RO, Canoon RO, Leon MB, Epstein SE Hypertrophic cardiomyopathy interrelations of clinical manifestations, pathophysiology and therapy *N Engl J Med* 1987 316: 780-789,844-852
64. Denfield SW, Gajarski RJ, Towbin JA cardiomyopathies. In Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Nweish SR. *The Science and Practise Cardiology.* Baltimore Maryland, Williams and Wilkins 1998; pp:1851-1884.
65. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliren F Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy. *Br Heart J;* 1994; 71: 215-218

66. Rodley SM, Ratliff NB, Young JB. Cardiomyopathy and myocardial failure. In: Topol EJ. Textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, Lippincott- Raven 1998; pp:2215-2246
67. Why HJ, Meany BT, Richardson PJ, Olsen EG, Bowles NE, Cunningham L, Freeke C. , Archard LC Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. 1994 Jun;89(6):2582-9.
68. Özme Ş ,Ayabakan C Hipertrofik kardiyomiyopati Katkı Pediatri Dergisi 2001;22(1) ;31-50
69. Bilgiç A, özbarlas N, özkutlu S, özer S, Özme Ş. Cardiomyopathies in children: Clinical, epidemiological and prognostic evaluation. Jpn Heart J 1990; 31: 789-797.
70. Denfield S W, Gajarski RJ, Towbin JA. Cardiomyopathies. Ȳn: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, neish SR (eds). The Science and Practice of Pediatric Cardiology (2nd ed.). Baltimore, Williams and Wilkins 1997; pp: 1851-1883.
71. Paquet M, Hanna BD. Cardiomyopathy. In: Oski FA, DeAngelis CD, Feigin RD, McMillan JA, Warshaw JB (eds). Principles and Practice of Pediatrics (2nd ed.). Philadelphia, JB. Lippincott 1994; pp: 1606-1614.
72. Burch M, Blair E. The inheritance of hypertrophic cardiomyopathy. Pediatr Cardiol 1999; 20: 313-316.
73. Özkutlu S, Qeliker A, Özbarlas N, Küçüikali T. Hipertrofik kardiyomiyopatili bir Noonan sendromu. Türk Klin Kardiyoloji 1992; 5: 81-83
74. Brand PLP, Van Lingen RA, Brus F, et al. Hypertrophic obstructive Cardiomyopathy as a side effect of dexamethasone treatment of bronchopulmonary dysplasia. Acta Pediatr 1993; 82: 614-617.
75. Genel N, Saraçlar M, Özkutlu S, özme Ş, Bilgiç A. Hipertrofik kardiyomiyopatili 38 hastanın klinik belirtiler, prognoz ve tedavi yönünden değerlendirilmesi. Türk Klinik Pediatr 1995; 4: 8-12.
76. Davies MJ. The Cardiomyopathies: An overview. Heart 2000; 83: 469-474.
77. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. In: Eemmanoilides GC, Allen HD, Riemenschneider TA, Gutsell HP (eds.). Moss and Adams Heart Disease in

Infant, Children and Adolescents, Including Fetus and Young Adult (5th ed.). Baltimore, Williams and Wilkins 1995; pp: 1337-1365.

78. Bonnetta D, de Lontay P, Gautier I, et al. Efficiency of metabolic screening in childhood cardiomyopathies. *Eur Heart J* 1996; 19: 790-793.
79. Delius RE. Congenital heart surgery nomenclature and database project: Pediatric cardiomyopathies and end-stage congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 180-190.
80. Spirito P, Maron BJ. Perspectives on the role of new treatment strategies in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1071-1075.
81. Cotrufo M, Nappi G, Scardone M, et al. Intermediate and late follow-up of the use of apico-aortic conduits in surgical treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1986; 12: 35.
82. Kirklin J W, Barrat-Boyes BG. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. In: Kirklin J W, Baratt-Boyes BG (eds.). *Cardiac Surgery* (2nd ed.). New York, Churchill Livingstone 1993; pp: 1239-1262.
83. Schulte HD, Borisov K, Gams E, et al. Management of symptomatic Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Long-term results, after surgical therapy. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47: 213-218.
84. Seggewiss H. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation: A new treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2000; 21: 704-707.
85. Seggewiss H, Gleichmann U, Faber L, et al. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Acute results and 3-month follow-up in patient. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 252-258.
86. Turrentine MW, Kesler KA, Caldwell R, et al. Cardiac transplantation in infants and children. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 546-554.
87. Devereux RB, Reichec N (1977) Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 55:613-618

88. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM et al (1986) Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 57:450–458.
89. Klein R, Livingston S (1950) The effect of ACTH hormone in epilepsy. *J Pediatr* 37:733-742
90. Sorel L, Dusaucy-Bauloye A. Findings 21 cases of Gibbs' hypsarrhythmia spectacular effectiveness of ACTH *Acta Neurol Psychiat Belg.* 1958 Feb;58(2):130-41.
91. Özsoylu Ş. High dose intravenous methylprednisolone for Kasabach-Merritt syndrome. *Eur J Pediatr* 1989; 148:403-405.
92. Miller JJ. Prolonged use of large intravenous steroid pulses in rheumatic disease of children. *Pediatrics* 1980;65(5):989-994.
93. Seiter S, Ugurel S, Tilgen W, Reinhold U. Use of high-dose methylprednisolone pulse therapy in patients with progressive and stable vitiligo. *Int J Dermatol* 2000; 39:624-7.
94. Hall ED, Plaster M, Braugher JM. Acute cardiovascular response to a single large intravenous dose of methylprednisolone and its effects on the responses to norepinephrine and isoproterenol. *Pro soc exp biol med.* 1983; 173: 338-343.
95. Ozen S, Tokogozoglu L, Saatci U: Are late potential operative in arrhythmias following methylprednisolone pulse therapy? *Int J Cardiol* 1992;36: 234-235.
96. Crosato F (1969) Synthetic corticotrophin in the treatment of certain forms of epilepsy in childhood. *G Psichiat Neuropat* 97: 263-279.
97. Baethge BA, Lidsky MD, Goldberg JW. A study of adverse effects of high-dose intravenous (pulse) methylprednisolone therapy in patients with rheumatic disease. *Ann Pharmacotherapy* 1992; 26: 316-320.
98. Klein-Gitelman MS, Pachman LM. Intravenous corticosteroids: Adverse reactions are more variable than expected in children. *J Rheumatol* 1998;25: 1995-2002.
99. Fujimoto S, Kondoh H, Yamamoto Y, Hisanaga S, Tanaka K. Holter electrocardiogram monitoring in nephrotic patients during methylprednisolone pulse therapy *Am J Nephrol.* 1990;10(3):231-6.

100. Milura M, Ohki H, Yoshiba S, Ueda H, Sugaya A, Satoh M, Yamagishi H. Adverse effects of methylprednisolone pulse therapy in refractory Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2005; 90: 1096-97
101. Tvede N, Nielsen LP, Andersen V. Bradycardia after high-dose intravenous methylprednisolone therapy. *J Rheumatol*. 1986;15(3):302-4.
102. Gardiner PVG, Griffiths ID. Sudden death after treatment with pulsed methylprednisolone. *Br Med J* 1990;13;300 (6717):125.
103. Ozen S, Tokogozoglu L, Saatci U: Are late potential operative in arrhythmias following methylprednisolone pulse therapy? *Int J Cardiol* 1992;36: 234-235.
104. Delius RE. Congenital heart surgery nomenclature and database project: Pediatric cardiomyopathies and end-stage congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 180-190.
105. Denfield S W, Gajarski RJ, Towbin JA. Cardiomyopathies. *Yn: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (eds.). The Science and Practice of Pediatric Cardiology (2nd ed). Baltimore, Williams and Wilkins 1997; pp: 1851-1883.*
106. Doevendans PA. Hypertrophic cardiomyopathy. Do we have the algorithm for life and death? *Circulation* 2000; 101:1224-1226.
107. Prednizolon Tedavisinin Duchenne Tipi Musküler Distrofi Olgularında Kardiyak Fonksiyonlar Üzerine Etkileri, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, 2008.
108. Bobele GB, Ward KE, Bodensteiner JB. Hypertrophic cardiomyopathy during corticotropin therapy for infantile spasm. *Am J Dis Child*. 1993 Feb;147(2):223-5.
109. Bulkley BH, Roberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients. *Am J Med* 1975 Feb;58(2):243-64.
110. Fayol L, Masson P, Millet V, Simeoni U. Cushing's syndrome in pregnancy and neonatal hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Acta Paediatr*. 2004 Oct;93(10):1400-2.
111. Werner JC, Sicard RE, Hansen TW, Solomon E, Cowett RM, Oh W. Hypertrophic cardiomyopathy associated with dexamethasone therapy for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1992 Feb;120(2 Pt 1):286-91.

- 112.** Alpert BS. Steroid-induced hypertrophic cardiomyopathy in an infant. *Pediatr Cardiol.* 1984 Apr-Jun;5(2):117-8.
- 113.** D.Lang, E. Mühler, Ch. Kupferschmid, E. Tacke (1984) Cardiac hypertrophy secondary to ACTH treatment in children. *J. Pediatr* 142:121-125.
- 114.** Werner JC, Sicard RE, Hansen TW, Solomon E, Cowett RM, Oh W. Hypertrophic cardiomyopathy associated with dexamethasone therapy for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 1992 Feb;120(2 Pt 1):286-91.
- 115.** Bobele GB, Ward KE, Bodensteiner JB. Hypertrophic cardiomyopathy during corticotropin therapy for infantile spasm. *Am J Dis Child.* 1993 Feb;147(2):223-5.
- 116.** Vimala J, Prabhu A, Pavithran S, Kumar RN. Hydrocortisone induced hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2011 Aug 4;150(3):e94-5. Epub 2010 Jan 4.
- 117.** Baykan M, Erem C, Gedikli O, Hacıhasanoğlu A, Erdoğan T, Kocak M, Kaplan S, Kiriş, A, Örem C, Çelik S. Assessment of left ventricular diastolic function and Tei index by tissue Doppler imaging in patients with Cushing's Syndrome. *Echocardiography.* 2008 Feb;25(2):182-90.
- 118.** Muiesan ML, Lupia M, Salvetti M, Grigoletto C, Sonino N, Boscaro M, Rosei EA, Mantero F, Fallo F. Left ventricular structural and functional characteristics in Cushing's syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jun 18;41(12):2275-9