T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
HEMATOLOJİ ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

DİLATE KARDİYOMİYOPATİ TANISI İLE TAKİP EDİLEN ÇOCUK OLGULARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN VE İZLEM SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ayşe KARADAĞ

UZMANLIK TEZİ

ANKARA
EKİM 2017

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
HEMATOLOJİ ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

DİLATE KARDİYOMİYOPATİ TANISI İLE TAKİP EDİLEN ÇOCUK OLGULARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN VE İZLEM SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ayşe KARADAĞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr.İbrahim İlker ÇETİN

ANKARA
EKİM 2017

ONAY SAYFASI

T.C. Sağlık Bakanlığı'na,

Bu çalışma jürimiz tarafından, uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: **Doç. Dr. İbrahim İlker Çetin**

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Jüri Üyesi: **Doç. Dr. İbrahim Ece**

Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı

Jüri Üyesi: **Doç. Dr. Eda Özaydın**

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Jüri Üyesi: **Doç. Dr. Hazım Alper Gürsu**

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

TEŞEKKÜR

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi'ndeki asistanlık sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerinden sınırsız bir şekilde faydalandığım değerli hocalarıma,

Tez çalışmamın her aşamasında bana yol gösteren, her konuda bilgi ve manevi desteklerini esirgemeyen değerli hocam Doç.Dr.İbrahim İlker Çetin'e,

Yoğun ve koşuşturmalarla geçen günleri; uykusuz yorgun geceleri ve birçok zorluğu birlikte aştığımız sevgili dostlarım Dr.Dilber Ademhan Tural, Dr.Merve Yoldaş Çelik, Dr.Sevde Seçer, Dr.Süheyla Gümüş ve bütün asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık hayatım ve tez sürecimde en büyük dayanağım, dostum ,yoldaşım komşum, akıl hocam Dr.Fatma Eser'e,

Eğitim hayatım boyunca daima beni destekleyen, her koşulda sevgiyle, özveriyle yanımda olan canım annem Mercan İspekter'e, canım babam Yılmaz İspekter'e ve canım kardeşlerim Filiz İspekter, Semih İspekter, Sevda İspekter'e,

Hayatıma girdiği ilk andan itibaren bana her daim hissettirdiği sevgisi, ilgisi, desteği için canım eşim Harun Karadağ'a,

Bana bu dünyadaki en güzel duyguyu yaşatan, en özel sevgiyi tattıran, beni önce anne sonra bir pediatrist yapan dünyalar güzeli biricik kızım Betül Ervam'a,

binlerce kez teşekkür ederim…

Dr.Ayşe KARADAĞ

ÖZET

Dilate Kardiyomiyopati Tanısı İle Takip Edilen Çocuk Olguların Demografik özellikleri ve İzlem Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada Ocak 2007-Ocak 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Kardiyoloji Kliniğine başvuran ve DKMP tanısı ile izlenen 66 hastanın izlem sonuçları değerlendirilmiştir.

Olguların; tanı anındaki yaş, cinsiyet dağılımı, etiyolojileri, başvuru semptomları, fizik inceleme bulguları, laboratuvar tetkikleri, elektrokardiyografi, ekokardiyografi bulguları, tedavide kullanılan ilaçlar ve sonuçları değerlendirilmiştir.

Hastaların %59,1'i erkektir ve %42,4'ü iki yaştan küçüktür. En sık etiyolojik neden %31,3 idiyopatik iken enfeksiyonların yaklaşık %95'ı viral kaynaklıdır. Hastaların %85,9'u semptomatiktir ve en sık semptom %68,8 ile dispne/takipne/ortopnedir. Fizik muayenede çocukların %26,2sinde takipne ve %21,3'ünde hepatomegali saptanmıştır. %31,8'inde LV non-kompaksiyon, %10,7'sinde ST değişiklikleri ve %10,5'inde sol ventrikül hipertrofisi mevcuttur. Hastaların izlem süresi ortalama 33,6±27,1 aydır (ortanca=30 ay, en küçük=1 gün, en büyük=84 ay). Üç hastaya kalp transplantasyonu yapılmış olup %23'ü iyileşmiş, %57,4'ü haliyle devam etmekte, %4,9'u kötüleşmiş ve %14,8'i ölümle sonuçlanmıştır. İki yaş ve daha büyük hastalarda çarpıntı ve hepatomegali daha sık saptanırken, iki yaştan küçük hastalarda sık akciğer enfeksiyonu daha fazla saptanmıştır ($p<0,05$). Ayrıca kız hastalarda takipne erkeklerden daha sık görülmüştür ($p<0,05$). Hastaların yaşı ve cinsiyetine göre prognozunda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Sonuç olarak eldeki veriler DKMP'li hastalara yaklaşım açısından önemli katkılar sağlayacaktır. Son dönemde LVCN ve miyokardit tanı ve tedavisindeki güncel yaklaşımlar ve ekokardiyografinin yaygın kullanımı ile birlikte DKMP tanısı koymada gecikmeler ve yanlışlıklar en aza indirilmiştir.DKMP tanı ve tedavideki bu gelişmelere rağmen hala mortalitesi yüksek bir tablo olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dilate kardiyomiyopati, miyokardit, LV non-kompaksiyon,prognoz.

ABSTRACT

Demographic Characteristics of Child Patients with Dilated Cardiomyopathy and Evaluation of Follow-up Results

In this study, the results of the follow-up of 66 patients with DCM presented to the Department of Pediatric Cardiology Clinic in Health Sciences University, Ankara Pediatrics, Hematology and Oncology Education and Research Hospital between January 2007 and January 2017 were evaluated.

Age, gender distribution, etiology, symptoms, physical examination findings, laboratory results, electrocardiography, echocardiographic findings, medications used in treatment and results were evaluated.

59.1% of the patients were male and 42.4% were less than two years old. The most common etiologic cause is idiopathic with %31.3 of the patients, whereas approximately 95% of the infections are viral. 85.9% of the patients were symptomatic and the most common symptom was dyspnea / tachypnea / orthopnea with 68.8%. On physical examination, 26.2% of the children had tachypnea and 21.3% had hepatomegaly. 31.8% had LV noncompaction, 10.7% had ST changes, and 10.5% had left ventricular hypertrophy. The mean follow-up period was 33.6±27.1 months (median = 30 months, lowest = 1 day, highest = 84 months). Three patients underwent cardiac transplantation and of all the patients, 23% recovered, 57,4% did not show any progress or decline, 4,9% worsenened and 14,8% died. Patients aged 2 years and older were more likely to have palpitations and hepatomegaly, while more frequent pulmonary infections were present in patients under 2 years old ($p < 0,05$). Also in females, tachypnea was more common than males ($p < 0.05$). There was no significant difference in the prognosis according to the age and sex of the patients.

As a result, the data from the study will provide significant contributions in terms of disease management with DCM. Recently, the current approaches in diagnosis and treatment of LVCN and myocarditis as well as the widespread use of echocardiography have reduced the incidence of delayed diagnosis and errors in the diagnosis of DCM. Despite these improvements in diagnosis and treatment, DCM still has a high mortality rate.

Key words: Dilated cardiomyopathy, myocarditis, LV noncompaction, prognosis.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY..... ii

TEŞEKKÜR..... iii

ÖZET..... iv

ABSTRACT..... v

İÇİNDEKİLER..... vi

KISALTMALAR DİZİNİ vii

TABLOLAR DİZİNİ..... Viii

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 2

2.1. Kardiyomiyopatiler..... 2

2.1.1. Dilate Kardiyomiyopati..... 3

2.1.2. Hipertrofik Kardiyomiyopati..... 3

2.1.3. Restriktif Kardiyomiyopati..... 4

2.1.4. Sol Ventrikül Non-Kompaksiyon Kardiyomiyopatisi..... 4

2.1.5.Aritmojenik Sağ Ventrikül Kardiyomiyopatisi..... 6

2.2.1. Etiyoloji..... 8

2.2.1.1. Miyokardit..... 9

2.2.1.1.1. Miyokardit Etyolojisi ve Epidemiyolojisi..... 9

2.2.1.1.2. Miyokardit Patofizyolojisi..... 11

2.2.1.1.3. Klinik bulgular..... 12

2.2.1.1.4. Tanı..... 12

2.2.1.1.5. Tedavi..... 14

2.2.1.1.6. Prognoz..... 14

2.2.2. Patofizyoloji..... 15

2.2.3. Tanı..... 20

2.2.3.1. Öykü ve Fizik Muayene..... 20

2.2.3.2. Tanı Testleri..... 21

2.2.4. Tedavi..... 23

2.2.4.1 Kombine İnotropik ve Vazodilatör Destek..... 23

2.2.4.2 Katekolaminler..... 24

2.2.4.3 Digoksin..... 25

2.2.4.4 Diüretikler..... 25

2.2.4.5 Vazodilatör Ajanlar..... 25

2.2.4.6 Beta Bloker Ajanlar..... 26

2.2.4.7 Nesiritid..... 26

2.2.4.8 Diğer Terapötik Ajanlar..... 27

2.2.4.9 Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi..... 27

2.2.4.10 Kardiyak Transplantasyon..... 27

3. GEREÇ VE YÖNTEM 28

4. BULGULAR..... 30

5. TARTIŞMA..... 51

6. SONUÇ VE ÖNERİLER..... 58

KAYNAKLAR..... 60

KISALTMALAR DİZİNİ

ACE **:** Anjiotensin dönüştürücü enzim

ALCAPA **:**Anomalous Left Coronary Artery From The Pulmonary Arter

ATP **:** Adenozin trifosfat

AVRD **:**Aritmojenik sol ventrikül kardiyomiyopatisi

BNP **:**Brain Natriüretik Peptit

BT :Bilgisayarlı Tomografi

DKM **:** Dilate kardiyomiyopati

DSÖ :Dünya Sağlık Örgütü

ECMO **:**Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu

EF **:** Ejeksiyon fraksiyonu

EKG **:** Elektrokardiyografi

EKO :Ekokardiyografi

HKM **:** Hipertrofik kardiyomiyopati

ICD :İntrakardiyak Defibrilatör

IVIG :İntavenöz İmmunglobülin

KF **:** Kısalma fraksiyonu

KM **:**Kardiyomiyopati

KMRG :Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme

iLVNC : İzole Sol ventriküler non-kompaksiyon

PCMR **:** Pediatric cardiomyopathy registry

PCR **:** Polimeraze chain reaction

PRIMACORP **:** Prophylactic intravenous use of milrinone after cardiac operation in pediatrics

RKM **:** Restriktif kardiyomiyopati

TABLOLAR DİZİNİ

			Sayfa
Tablo 2.1	:	Çocuklarda kardiyomiyopati sınıflaması	2
Tablo 2.2	:	Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi tanı kriterleri	7
Tablo 2.3	:	Dilate kardiyomiyopati nedenleri	8
Tablo 2.4	:	Miyokardit Etiyolojisi	11
Tablo 2.5	:	Dilate kardiyomiyopati genleri	17
Tablo 4.1	:	Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı	30
Tablo 4.2	:	Hastaların etiyolojilerinin dağılımı	31
Tablo 4.3	:	Hastaların semptomlarının dağılımı	32
Tablo 4.4	:	Hastaların persantil dağılımı	33
Tablo 4.5	:	Hastaların fizik muayene bulgularının dağılımı	33
Tablo 4.6	:	Hastaların EKO ve EKG bulgularının dağılımı	34
Tablo 4.7	:	Hastaların kalp nakli, hastane yatışı ve prognoz dağılımı	35
Tablo 4.8	:	Hastaların bazı biyokimya değerlendirmelerinin dağılımı	36
Tablo 4.9	:	Hastaların yaş gruplarına göre semptomlarının dağılımı	37
Tablo 4.10	:	Hastaların cinsiyetlerine göre semptomlarının dağılımı	38
Tablo 4.11	:	Hastaların yaş gruplarına ve cinsiyetlerine göre persantil dağılımı	39
Tablo 4.12	:	Hastaların yaş gruplarına göre fizik muayene bulgularının dağılımı	40
Tablo 4.13	:	Hastaların cinsiyetlerine göre fizik muayene bulgularının dağılımı	41
Tablo 4.14	:	Hastaların yaş gruplarına göre EKO ve EKG bulgularının	

dağılımı 42

Tablo 4.15 : Hastaların cinsiyetlerine göre EKO ve EKG bulgularının dağılımı 43

Tablo 4.16 : Hastaların yaş gruplarına göre kalp nakli, hastane yatışı ve prognoz dağılımı 44

Tablo 4.17 : Hastaların cinsiyete göre kalp nakli, hastane yatışı ve prognoz dağılımı 44

Tablo 4.18 : İyileşen ve ölen hastaların etiyolojik faktörlerinin dağılımı 45

Tablo 4.19 : Hastaların yaş gruplarına göre etiyolojilerinin dağılımı 46

Tablo 4.20 : Hastaların cinsiyetlerine göre etiyolojilerinin dağılımı 46

Tablo 4.21 : Hastaların yaş gruplarına göre izlem süresi, toplam yatış süresi ve yoğun bakım yatış süresi ortalamalarının karşılaştırılması 47

Tablo 4.22 : Hastaların cinsiyetlerine göre izlem süresi, toplam yatış süresi ve yoğun bakım yatış süresi ortalamalarının karşılaştırılması 47

Tablo 4.23 : Hastaların prognozlarına göre ilk ve son EF ile LVdD değerlerinin karşılaştırılması. 48

Tablo 4.24 : Hastaların Prognozunun Kötüleşme+Ölüm Olarak Sonuçlanmasına Etki Eden Faktörlerin Lojistik Regresyon Modeli İle İncelenmesi 49

Tablo 4.25 : Hastaların EF ve LVdD Değerleri ile Prognozunun 50

Kötüleşme+Ölüm Olarak Sonuçlanmasına Etki Eden Faktörlerin Lojistik Regresyon Modeli İle İncelenmesi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dilate kardiyomiyopati (DKM); sol ventriküler dilatasyon ve sistolik disfonksiyon ile karakterize, kalp yetmezliğine bağlı olarak genellikle düşük kardiyak output ile sonuçlanan bir kalp kası bozukluğudur. Çocuklarda en sık rastlanan kardiyomiyopatidir ve yılda 100.000 çocuk başına 0,57 vaka görülmektedir (1). DKM ile başvuran bazı çocuklarda kalp büyüklüğünün ve fonksiyonunun zamanla normale döndüğü gösterilmekle birlikte, hastalar morbidite ve mortalite açısından yüksek risk taşımakta ve birçok hasta mekanik dolaşım desteği veya kalp transplantasyonu gibi gelişmiş kalp yetmezliği tedavilerine ihtiyaç duymaktadır (2).

Dilate Kardiyomyopatinin etiyolojisine bakıldığında idiopatik, genetik, immün, viral, toksik nedenler yer almakla birlikte; mevcut miyokardiyal yüklenme ya da iskemi bulgularıyla açıklama getirilemeyecek düzeyde miyokardiyal disfonksiyon gösteren diğer kardiyovasküler hastalıkların seyrinde de görülebilmektedir (3). DKM'nin diğer nedenleri arasında viral enfeksiyonlar dışındaki enfeksiyöz nedenler (bakteriyel, fungal, protozoal, riketsiyal), endokrin-metabolik nedenler (hiper-hipotiroidi, katekolamin artışı, diyabet, hipokalsemi, hipofosfatemi, glikojen depo hastalığı, mukopolisakkaridozlar) ve nutrisyonel nedenler (kwashiorkor, beriberi, karnitin eksikliği) bulunmaktadır. Doksorubisin gibi kardiyotoksik ajanlar ve bağ dokusu hastalıkları gibi sistemik hastalıkların da DKM'ye neden olabildiği bildirilmektedir (4-11).

Bu çalışmanın amacı, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Kardiyoloji polikliniğinde DKM nedeniyle takip edilen hastaların etiyolojileri ve özellikle son yıllarda artmakta olan enfeksiyöz nedenleri, hastaların ilk başvuru anındaki semptomları, fizik muayene bulguları, laboratuar sonuçları, görüntüleme bulguları, tedavi yöntemleri ve prognozlarının incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kardiyomiyopatiler

Kardiyomiyopati (KM) nadir görülen bir bozukluk olmasına rağmen, çocuklarda kalp yetmezliği ve kalp transplantasyonu gerekliliği gibi ciddi problemlerin ortak nedenidir. Etiyolojisine bakıldığında yaklaşık %65'i idiyopatik olsa da günümüzde tanı yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte hastalığın patogenezi ve kliniği konularında kaydadeğer ilerlemeler elde edilmiştir (12).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1995 yılında KM'yi kardiyak disfonksiyon ile ilişkili miyokard hastalığı olarak tanımlamış ve dominant fenotip kalıplarına göre KM'leri sınıflandırmıştır. Bu yaklaşım daha sonra primer sol ventriküler noncompactionu içerecek şekilde değiştirilmiştir (Tablo 2.1). Fenotipik sınıflamanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur ancak klinik yönetimi yönlendirmesi açısından yararlıdır (12).

Tablo 2.1. Çocuklarda kardiyomiyopati sınıflaması (12).

Primer KM	**Kazanılmış KM**	**Multisistem Hastalıklarıyla Beraber KM**
Dilate KM	Akut Miyokardit	Becker müsküler distrofisi
Hipertrofik KM	Taşikardi nedenli	Duchenne müsküler distrofisi
Restriktif KM	Pace nedenli	Barth sendromu
Sol ventrikül non-kompaksiyon KM	Antineoplastik ilaçlara bağlı	Emery Dreifuss müsküler distrofisi
Aritmojenik sağ ventriküler KM	Beslenme nedenli	Limb girdle müsküler distrofisi
	Diyabetik anne bebeği	Myotonik distrofi
	Pre ve postnatal kortikosteroid nedenli	Fasyoskapulohumeral müsküler distrofisi
		Mitokondriyal ve solunumsal zincir bozuklukları
		Yağ asidi oksidasyon bozuklukları
		Glikojen depo hastalıkları
		Mukopolisakkaridozlar
		Fabry hastalığı

		Herediter hemokromatozis
		Carvajal sendromu
		Noonan’s sendromu
		Beckwith-Wiedeman sendromu
		Kardiyofasyalkutanöz sendrom
		Castello Sendromu
		LEOPARD Sendromu

Pediatrik Kardiyomiyopati Kayıt Sistemi (PCMR) verilerine göre KM insidansı 18 yaş altı çocuklarda yaklaşık olarak yüzbinde 1,13 olarak tahmin edilmektedir. Bu rakamın büyük bir yüzdesini ise dilate ve hipertrofik KM oluşturmaktadır. Bir yaş altı çocuklarda ise bu sıklık yüzbinde 8,34 olarak bildirilmiştir. Semptomatik çocukların yaklaşık %40’ının kalp yetmezliği nedeniyle kaybedildiği veya kalp transplantasyonuna gittiği belirtilmiştir (13).

2.1.1. Dilate Kardiyomiyopati

Dilate kardiyomiyopati, sol ventriküler dilatasyon ve sistolik disfonksiyon ile karakterize, kalp yetmezliğine bağlı olarak genellikle düşük kardiyak output ile sonuçlanan bir kalp kası bozukluğudur (2). İlerleyen bölümlerde daha ayrıntılı olarak incelenecektir.

2.1.2. Hipertrofik Kardiyomiyopati

Herhangi bir sebep olmadan meydana gelen masif ventrikül hipertrofisi olarak tanımlanan hipertrofik kardiyomiyopati (HKM), pediyatrik hastaları etkileyen kalp kası hastalığının ikinci sık görülen formudur ve genç atletlerde ani ölümün önde gelen nedenlerinden biridir. Ayrıca buna ek olarak HKM herhangi bir yaşta ilerleyici kalp yetmezliği ile sonuçlanabilmektedir. Yapılan çalışmalar her beşyüz erişkinden birinde idiyopatik sol ventrikül hipertrofisi olduğunu göstermektedir. Pediatrik yaş grubunda kesin sıklığı bilinmemekle birlikte, farklı çalışmalarda sıklığının yüzbinde 0,24 – 0,47 arasında değiştiğini belirtmektedir. Avrupa Kardiyoloji Derneği HKM’yi ailevi/genetik ve ailevi/genetik olmayan olarak iki gruba ayırmaktadır ve vakaların büyük bir kısmının ailevi/genetik sınıflandırmada olduğu görülmüştür. HKM'nin etiyolojisi, özellikle pediatrik popülasyonda heterojendir ve doğuştan gelen

metabolizma hastalıklarını, nöromüsküler bozuklukları ve bazı genetik sendromları içermektedir. Metabolik sendromlu veya sendromik HKM'li hastalar bebeklik döneminde veya erken çocukluk döneminde görülme eğilimi gösterirken, nöromusküler hastalığı olanlar daha çok ergenlik döneminde tesbit edilmektedir(14).

2.1.3. Restriktif Kardiyomiyopati

Restriktif kardiyomiyopati (RKM), dilate ve hipertrofik kardiyomiyopatilere göre daha az yaygındır. Çoğu vakalar tanımlanabilir bir hastalığa sekonder iken bazı vakaların net bir nedeni yoktur. RKM, DKM ve HKM'den farklı olarak;

- Normal duvar kalınlığına sahip, dilate olmamış ventriküller
- Ventrikül duvarları sertleşmiş, buna bağlı olarak şiddetli diyastolik işlev bozukluğu, dolum basıncında artış ve atrium dilatasyonu,
- Genel olarak normal sol ventrikül fonksiyonu ile karakterizedir.

İdiyopatik veya primer RKM, tanımlanabilir herhangi bir neden bulunmadığında, yukarıdaki karakteristik morfolojik ve fizyolojik değişikliklerle kendini gösteren, nadir bir hastalıktır.

RKM her yaşta ortaya çıkabilmekle beraber etkilenen hastalarda hem pulmoner hem de sistemik konjesyon belirtileri görülür. En yaygın semptomlar ventriküler dolumda bir bozukluk olmaksızın kalp hızında bir artış ile birlikte kalp debisinin yetersiz olması nedeniyle dispne, periferik ödem, çarpıntı, yorgunluk, zayıflık ve egzersiz intoleransıdır. İleri vakalarda, santral venöz basınçta belirgin bir yükselme olabilir, bu da hepatosplenomegali, asit ve anazarka tarzında ödeme neden olmaktadır (15).

2.1.4. Sol Ventrikül Non-kompaksiyon Kardiyomiyopatisi

Ventriküler non-kompaksiyon nadir görülen bir konjenital kalp hastalığıdır. İntrauterin dönemde miyokard dokusunun normal gelişiminde duraklama ile beraber derin trabekülasyonlar ve trabekül aralarında boşluklar ile karakterizedir. Genellikle sol ventrikül tutulumu vardır. İzole olabildiği gibi birçok kalp hastalığı ile birlikte görülebililir. Klinikte en sık olarak konjestif kalp yetmezliği bulguları ile prezente olmakta, tromboembolik olaylar ve ventriküler aritmiler oluşabilmektedir. Ventrikül

fonksiyonlarında bozulma genelde progresif olarak ilerler, sistolik ve diyastolik disfonksiyon oluşur. Ekokardiyografik inceleme ile hastalığın tanısı konulabilir. Hastalığın prognozu kötüdür ve hastaların büyük bir kısmı kalp yetmezliği veya ventriküler aritmilere bağlı olarak ani ölüm ile kaybedilmektedirler. Ömür boyu asemptomatik kalan olgular da bildirilmiştir (16).

Ekokardiyografik inceleme ile hastalığın tanısı aşağıda önerilen kriterlere göre konulabilir. (16). Hastalar tüm Ekokardiyografik kriterleri sağlamalıdır.

(1) Eşlik eden ek kardiyak anomali bulunmaması (17);

(2) Hastalığın olduğu ventrikül segmentinde çift katmanlı yapı olması ve sistol sonunda subendokardiyal non-kompaksiyon tabakanın ,subepikardiyal kompaksiyon tabakasına oranını ≥2 olması (18-20)

(3) Bu yapının ağırlıklı olarak apikal, sol ventrikülün orta lateral ve orta inferior bölgelerinde bulunması(17)

(4) Renkli Doppler görüntüleri ile gösterilmiş, ventrikülün üç derin trabeküler girintisine kadar ilerleyen kan akımı(17,20,21)

(5) Miyokardiyal doku ile trabeküllerin benzer ekojenite göstermesi (21).

Hastalığın kesin tanısı için Bilgisayarlı Tomografi (BT) veya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile değerlendirme yapılabilir (22,23). Eğer hastaya kalp kateterizasyonu ve anjiyografi yapılırsa sistolde intratrabeküler boşluklarda kontrast madde retansiyonu ,diyastolde ise ventrikül duvarında süngerimsi bir görüntü izlenir (24).

Hastalığın tedavisinde kalp yetmezliği gelişmişse medikal tedavide digoksin, diüretikler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri(ACE) kullanılır. Atriyal aritmilerle (atriyal fibrilasyon gibi) her türlü ventriküler aritmi gelişebileceği akılda tutulmalı ve tespit edildiklerinde tedavi edilmelidir. Hastada AV tam blok

durumunda pil implantasyonu yapılmalıdır (25). Medikal tedaviye cevapsız ventriküler aritmiler varlığında implantable kardiyak defibrilatör(ICD) takılması düşünülebilir (26). Tromboza yatkınlığı olduğu bilinen hastalarda ömür boyu profilaktik antiagregan tedavi verilmelidir. Tromboz veya emboli oluşursa uygun şekilde tedavi edilmelidir (24,27). Ventrikül fonksiyonları bozuk olup medikal tedaviyle kontrol altına alınamadığında ve sağda veya solda çıkım yolu darlığı oluştuğunda ve kapak anormalliği geliştiğinde cerrahi tedaviler uygulanabilir (28). Kalp yetmezliği medikal ve cerrahi tedavilerle kontrol altına alınamaz ise kalp nakli düşünülmelidir (29).

Hastalığın prognozu kötüdür. Hastaların çoğu kalp yetmezliği veya ventriküler aritmilere bağlı olarak ani ölüm ile kaybedilmektedir (30). Bununla birlikte ömür boyu asemptomatik kalan olgular da bulunmaktadır (31,26). Mortalitesi yüksek olan bu hastalıkta hastalara erken tanı konulup gerekli tedavi başlanırsa komplikasyonların önlenmesi mümkün olabilir. Hastalar kalp yetmezliği gelişimi açısından EKO ile yakın takip edilmelidir (32). Progresif olarak kötüleşen hastalar için kalp nakli uygun tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir (29).

2.1.5.**Aritmojenik Sağ Ventrikül Kardiyomiyopatisi**

Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi ölümcül komplikasyonlarla seyredebilen sağ ya da sol ventrikül miyokard dokusunun yağ veya fibröz doku ile infiltre olduğu kalıtsal bir kardiyomiyopati çeşididir. Prevalansı 1/2000-1/5000 arasında bulunmuştur. Erkeklerde daha sık görülmektedir. Klinik olarak asemptomatik seyredebileceği gibi kalp yetmezliğine kadar geniş spektrumda da gözlenebilir. Hastalarda ani ölüme sebebiyet veren ventriküler aritmiler görülebilir.

Displazi üçgeni denilen; sağ ventrikül çıkış yolu, sağ ventrikül apeksi ve triküspit kapağın alt bölgesinin tutulduğu tipik sağ ventrikül tutulum bulgusu vardır (33).

Tanı kriterleri ilk olarak 1994 yılında ortaya konmuş, 2010 yılında bazı EKO ve Kardiyak MR bulguları eklenerek revize edilmiştir (34,35). AVRD tanısı için 2 major ya da 1 major+2 minor ya da 4 minor kriter olması gerekmektedir (36).

Tablo 2.2. Aritmojenik Sağ Ventrikül Kardiyomiyopatisi Tanı Kriterleri

	MAJOR	MİNOR
Yapısal ve fonksiyonel bozukluklar	1.Hafif yada orta düzeyde sol ventrikül tutulumu varken ,sağ ventrikülde ciddi dilatasyon ve sağ ventrikül kasılma fraksiyonunda azalma 2.Lokalize sağ ventrikül anevrizması 3.Ciddi segmental sağ ventrikül dilatasyonu	1.Normal sol ventrikül olduğu halde orta derecede sağ ventrikül disfonksiyonu 2.Bölgesel sağ ventrikül disgenezisi
Doku özellikleri	Sağ ventrikülün yağ doku ile infiltrasyonu	
EKG bozuklukları	1.V1-V3 de QRS de 110 msn üzerinde genişleme 2.V1-V3 de epsilon dalgaları	1.Sinyal ortalamalı EKG de geç potansiyeller 2.12 yaş üzerinde sağ dal bloğu yokluğunda V1-V3 de T dalga innervasyonu
Aritmiler		1.EKG ,holter yada efor testinde sol dal bloğu paterninde ventriküler taşikardi 2.24 saatlik holterde 1000 den fazla ventriküler ekstra atım

2.2. Dilate Kardiyomiyopati

Dilate kardiyomiyopati en sık görülen KM tipi olup, kalp transplantasyonlarının önde gelen nedenlerinden biridir. Kardiyomiyopati vakalarının yaklaşık yarısından sorumludur. Genellikle sol veya her iki ventrikülün birlikte dilatasyonu ve azalmış kontraksiyonu ile karşımıza çıkmaktadır (2).

Tablo 2.3. Dilate kardiyomiyopati nedenleri (2).

Sitoskelatal sarkomerik bağlantı bozuklukları
Genetik mutasyonlar
Enfeksiyonlar
Toksinler (antrasiklin, alkol vb.)
Otoimmun hastalıklar
Metabolik depo hastalıkları
Mitokondriyal bozukluklar
İyon kanal bozuklukları
Peripartum nedenler
İnfiltratif hastalıklar
Taşikardi-nedenli KM
Endomiyokardiyal hastalıklar
Endokrin bozukluklar (hipotiroidizm vb)
Beslenme bozuklukları
Elektrolit dengesizlikleri

2.2.1. Etiyoloji

Dilate ve fonksiyonları baskılanmış bir sol ventriküle neden olabilecek birçok hastalık mevcuttur. 1990'ların sonunda Towbin ve Belmont tarafından "nihai ortak yol" kavramı önerilmiş ve DKM'nin patogenezinde sarkomerin sarkolemmaya bağlanmasındaki hücre iskelet sistemi anormalliklerinin rol aldığı öne sürülmüştür. Daha sonra ayrı patogenezle ortak bir fenotipe yol açan bu nihai ortak yol kavramı,

HKM, RKM, aritmojenik ventriküler KM, LV non-kompaksiyon ve aritmojenik bozukluklar gibi diğer hastalıkları kapsayacak şekilde genişletilmiştir. Bu hipotezden hareketle çoklu genlerin keşfedilmesine yönelik genetik araştırmalar hız kazanmıştır (2).

2.2.1.1. Miyokardit

Miyokardın, inflamatuar hücre ile infiltrasyonu, miyosit nekrozu veya miyosit dejenerasyonu ile; granülomatöz, toksik veya idiopatik süreçlerin yol açtığı özelliklerle karakterize akut veya kronik inflamasyonudur. Hastalık sistemik bulgularla ortaya çıkabilir ve bazen endokard veya perikard da tutulabilir, ancak koroner arter tutulumu gözlenmez. Hastalar asemptomatik olabilir, spesifik olmayan prodromal semptomlar gösterebilir veya konjestif kalp yetmezliği, aritmiler veya ani ölümle sonuçlanacak kadar ağır seyir gösterebilir. Viral enfeksiyonların miyokarditin en sık bilinen sebebi olduğu düşünülmektedir, bununla birlikte toksinler, ilaç maruziyeti, aşırı duyarlılık reaksiyonları ve otoimmun hastalıklarında miyokardit etiyolojisinde yer aldığı görülmektedir (37).

2.2.1.1.1. Miyokardit Etyolojisi ve Epidemiyolojisi

Koksaki virus ve diğer enterovirüsler, adenovirüs, parvovirüs B19, Epstein-Barr virüsü ve sitomegalovirüs çocuklarda en sık rastlanan viral ajanlardır. Asya'da, Hepatit C virusunun viral etiyolojide önemli bir role sahip olduğu gözlenmiştir. Viral miyokarditin gerçek insidansı bilinmemektedir, çünkü hafif olgular çoğu kez fark edilmemektedir. Hastalık genellikle sporadiktir ancak epidemik olabilir. Belirtileri, bir dereceye kadar yaşa bağlıdır: Bebeklerde, viral miyokardit şiddetli olabilir; Süt çocuklarında, genellikle akut olarak meydana gelmekte, konjestif kalp yetmezliği ile birlikte miyoperikardit; ergenlerde, akut veya kronik konjestif kalp yetmezliği bulguları ile ortaya çıkabilmektedir. Süt çocuklarında mortalite oranı %75 olarak bildirilmiştir bu nedenle hastalığın tanısının hızla konarak etkin tedavinin hemen başlanması önem taşımaktadır (37-39).

Difteri ekzotoksinine bağlı olarak ortaya çıkan yoğun miyokardiyal etkilenmeye sebep olarak ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve kalp bloğuna yol açan difterik miyokardit yüksek mortalite oranı göstermektedir. Bu yüzden miyokardit vakalarında etiyolojik faktörler arasında akılda tutulmalıdır.

Bununla birlikte rutin aşılama programlarının etkin uygulanması nedeniyle oldukça nadir görülmektedir (37,40).

Tablo 2.4. Miyokardit Etiyolojisi (41)

1. Enfeksiyöz Nedenler	
Bakteriler	Staphylococcus, Streptococcus, Pneumococcus, Meningococcus, Gonococcus, Salmonella, Corynebacterium Diphtheriae, Haemophilus İnfluenzae, Mycobacterium (Tuberculosis), Mycoplasma Pneumoniae, Brucella
Spiroketler	Borrelia (Lyme Hastalığı), Leptospira (Weil Hastalığı)
Mantarlar	Aspergillus, Actinomyces, Blastomyces, Candida, Coccidioides, Cryptococcus, Histoplasma, Mucormycoses, Nocardia, Sporothrix
Protozoalar	Trypanosoma Cruzi, Toxoplasma Gondii, Entamoeba, Leishmania
Parazitler	Trichinella Spiralis, Echinococcus Granulosus, Taenia Solium
Viruslar	**RNA Virusleri**: Coxsackieviruses A And B, Echoviruses, Polioviruses, İnfluenza A And B Viruses, Respiratory Syncytial Virus, Mumps Virus, Measles Virus, Rubella Virus, Hepatitis C Virus, Dengue Virus, Yellow Fever Virus, Chikungunya Virus, Junin Virus, Lassa Fever Virus, Rabies Virus, Human İmmunodeficiency Virus-1 **DNA Virusleri:** Adenoviruses, Parvovirus B19, Cytomegalovirus, Human Herpes Virus-6, Epstein-Barr Virus, Varicella-Zoster Virus, Herpes Simplex Virus, Variola Virus, Vaccinia Virus

B. İmmun İlişkili Miyokarditler:	
Allerjenler	Tetanus toksoidi, aşılar, serum hastalığı
İlaçlar	Penisilin, sefaklor, kolşisin, furosemid, isoniazid, lidokain, tetrasiklin, sulfonamidler, fenitoin, fenilbutazon,metildopa, thiazid diüretikler, amitriptin
Kalp Transplant Reddi	
Otoimmun Hastalık İlişkili Miyokarditler:	Sistemik lupus eritamatozus, romatoid artrit, Churg-Strauss sendromu, Kawasaki hastalığı, inflamatuar kemik hastalığı, skleroderma, polimiyozit, myastenia gravis, insulin bağımlı diabet mellitus, tirotoksikoz, sarkoidoz, Wegener granülomatozis, romatizmal kalp hastalığı
C. Toksik Miyokarditler:	
İlaçlar	Amfetaminler, antrasiklinler, kokain, siklofosfamid, etanol, fluorourasil, lityum, katekolaminler, hemetin, interlökin-2,trastuzumab, klozapin
Ağır Metaller	Bakır, demir, kurşun
Diğer Nedenler	Akrep sokması, yılan ve örümcek ısırıkları, , arı sokması, karbonmonoksit toksikasyonu, fosfor, arsenik, sodyum azit,
Hormonlar	Feokromasitoma, beri–beri hastalığı,
Çevresel Etkenler	Radyasyon, elektrik çarpması

2.2.1.1.2. Miyokardit Patofizyolojisi

Miyokardit, miyokard inflamasyonu, nekrozu ve nihayetinde fibrozis ile karakterizedir. Kardiyak dilatasyon ve oluşan sistolik disfonksiyon, miyokard hasarının doğrudan bir sonucu olarak ortaya çıkar. Konjestif kalp yetmezliğinin tipik

bulguları ortaya çıkar ve şok, atriyal veya ventriküler aritmiler ile ani ölüme hızla ilerleyebilir. Viral miyokardit, miyokardda viral nükleik asidin replikasyonu ve T hücre yanıtının (sitotoksik ve doğal öldürücü hücreler) oluşması ve antikora bağlı hücre aracılı hasar dahil olmak üzere değişen konak immün cevaba sekonder inflamasyonun devam etmesi sonucu kronik bir süreç oluşabilir. Bazı viral proteinler konakçı hücrelerle antijenik epitopları paylaşır, antijenik olarak ilişkili miyositte otoimmün hasar oluşturur. Tümör nekroz faktör-α ve interlökin-1 gibi sitokinler kardiyak fonksiyonların azalmasına neden olur. Virus ilişkili enflamasyonun nihai sonucu, DKM olabilir (37).

2.2.1.1.3. Klinik bulgular

Miyokarditli hastalar, asemptomatik olabileceği gibi miyokardite spesifik olmayan hafif göğüs ağrısı, çarpıntı, EKG değişikliklerinden akut kardiyojenik şok ve ani ölüme kadar değişen geniş klinik bulgularla başvurabilirler. Etiyolojide daha çok viral etkenler ön planda olduğu için çocuklar genellikle ateş, miyalji, gastroenterit, nezle gibi semptomlarla gelebilirler. Kardiyak yetmezlik meydana gelmişse hastalar solunum sıkıntısı, taşikardi, hipotansiyon, gallop ritmi, hepatomegali, periferik ödem ve kardiyak üfürüm ile prezente olabilir (37).

2.2.1.1.4. Tanı

Klinik Olarak Şüphelenilen Miyokardit İçin Tanısal Kriterler

Klinik Bulgular (41)**:**

- Perikardit veya psödo-iskemik akut göğüs ağrısı

- Yeni başlangıç (<3 ay) veya kötüleşme: Dinlenme veya egzersiz sırasında dispne ve / veya yorgunluk, sol ve / veya sağ kalp yetmezliği bulguları olsun olmasın

- Subakut / kronik (>3 ay) veya kötüleşme: Dinlenme veya egzersiz sırasında dispne veya / veya yorgunluk, sol ve / veya sağ kalp yetmezliği bulguları olsun veya olmasın,

- Çarpıntı ve / veya açıklanamayan aritmi semptomları ve / veya senkop ve / veya ani kardiyak ölüm

- Açıklanamayan kardiyojenik şok

Tanısal Kriterler (41)**:**

I. EKG / Holter / Stres Testi Özellikleri

- Yeni anormal 12 derivasyon EKG ve / veya Holter ve / veya stres testi, aşağıdakilerden herhangi biri:

* I - III derece atriyoventriküler blok veya sağ-sol ventriküler dal bloğu,

* ST / T dalga değişikliği (ST elevasyonu veya ST elevasyonu olmadan, T dalgası inversiyonu),

* Sinüs arresti

* Ventriküler taşikardi veya fibrilasyon ve asistol, atriyal fibrilasyon,

* Azalmış R dalga boyu,

* İntraventriküler iletim gecikmesi (Geniş QRS kompleksi),

* Anormal Q dalgaları, voltaj düşüklüğü, sık prematüre atımlar

* Supraventriküler taşikardi

II. Miyokardiyositoliz Belirteçleri

- Yükselmiş Troponin-T / Troponin-I

III. Kardiyak Görüntülemede Fonksiyonel ve Yapısal Anormallikler (EKO / Anjiyo / Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme)

- Yeni, açıklanamayan sol ventrikül ve / veya sağ ventrikül yapı ve fonksiyon anormalliği (görünüşte asemptomatik bireylerde tesadüfen bulunma dahil)

- Bölgesel duvar hareketleri veya global sistolik veya diyastolik fonksiyon anormalliği, ventriküler dilatasyon ile birlikte veya olmadan, artmış duvar kalınlığı

olan veya olmayan, endokaviter trombüs olan veya olmayan veya perikardiyal efüzyon olan veya olmayan

IV. Kardiyak Manyetik Rezonans İle Doku Karakterizasyonu

- Klasik miyokardit ödemi ve / veya geç gadolonyum tutulumu

* Klinik miyokardit şüphesi; ≥1 klinik bulgu ve ≥1 tanısal kriterdir.1.anjioda tesbit edilebilen %50'den fazla tıkanıklık, 2. bilinen kardiyovasküler bir hastalık veya sendromu açıklayacak ekstra bir kardiyak sebep olmaması (örneğin kapak hastalığı, konjenital kalp hastalığı, hipertiroidi vb). Bu kriterlerin tamamı olduğunda klinik şüphe artar.

* Eğer hasta asemptomatik ise ≥2 tanısal kriter gerekir (41).

Endomiyokardiyal biyopsi - Endomiyokardiyal biyopsi miyokarditin klinik teşhisini doğrulamak için altın standart kabul edilmiştir; İnflamatuar hücre infiltrasyonunu gösterebilir veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) teknikleri kullanılarak moleküler viral analiz yapılabilir. Bununla birlikte, bu testin duyarlılığı düşüktür. Özellikle küçük çocuklarda kardiyak perforasyon riski taşıyan invaziv kardiyak kateterizasyon gerektirmesi nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

Kardiyak MRG, miyokardit tanısında günümüzde kullanımı yaygınlaşmakta olan en iyi görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. Kalp boşluk boyutları, ventriküler ejeksiyon, duvar kalınlıklarının gösterilmesinin yanı sıra fibrozis gibi doku inflamasyonunu da göstermesi açısından çok yararlı bilgiler veren bir yöntemdir (42).

2.2.1.1.5. Tedavi

Akut miyokardit için birincil tedavi istirahat ve destek tedavisidir. Kardiyak yetmezlik gelişen hastalarda inotropik ajanların, tercihen milrinonun kullanılması önerilmektedir ancak proaritmik potensiyelden dolayı dikkatli kullanılmalıdır. Genellikle tedavide diüretikler de gereklidir. Medikal tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan vakalarda ventriküler yardımcı cihaz implantasyonu veya ECMO ile mekanik ventilasyon desteği ile hastanın hemodinamik durumunu stabilize etmek, iyileşme veya kardiyak transplantasyona köprü görevi yapmak için gerekebilir.

Diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri, ayaktan tedavi edilen konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kullanılır. Belirgin atriyal veya ventriküler aritmi bulunan hastalarda spesifik antiaritmik ajanlar (örneğin amiodaron) kulanılmalı ve ICD yerleştirilmesi düşünülmelidir (37).

Miyokarditli hastaların immünomodülasyonu tartışmalıdır. İntravenöz immünglobülinin (IVIG) akut veya fulminan miyokardit tedavisinde rolü olabilir. Kortikosteroidlerin kardiyak fonksiyonu iyileştirdiği bildirilmiştir ancak çocuklarda veriler henüz yetersizdir (37).

2.2.1.1.6. Prognoz

Çocuklarda sağkalımın %90 civarında olduğu görülmüştür (43). Ancak yenidoğan ve sütçocukluklarında semptomatik akut miyokarditin prognozu kötüdür ve mortalitesi %75 olarak bildirilmiştir. Olguların oldukça az bir kısmında ventriküler fonksiyonlar geri dönmemekte, dilate kardiyomiyopatiye ilerleyerek kalp transplantasyonu ihtiyacı doğmaktadır (37).

2.2.2. Patofizyoloji

Nörohormonal kalp yetmezliği modelinde, miyokard dokusunda ;miyokardın kaybına ve sol ventrikül disfonksiyonuna yol açan bir indeks hasar olayı vardır. Bu, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin, adrenerjik sinir sisteminin ve çeşitli inflamatuar sitokinlerin aktivasyonuna yol açmaktadır. Kalp yetmezliği sistemik bir sendrom olduğundan, vasküler disfonksiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu ve oksidatif stres gibi birden fazla anormallik de olaya eşlik etmektedir. Bu yanıtların birçoğu başlangıçta geri dönüşümlü olmakla birlikte, kronik durumda maladaptiftir ve daha fazla miyokard stresine, sol ventrikül dilatasyonuna ve nihayetinde son dönem kalp yetmezliğine yol açmaktadır. Gerçektende, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin ve adrenerjik sinir sisteminin maladaptif yanıtının farmakolojik olarak bloke edilmesi, kalp yetmezliği olan erişkinlerde sağkalımı önemli ölçüde arttırmaktadır (44).

Yetişkinlerde DKM'nin en yaygın nedenleri iskemi ve hipertansiyon iken çocuklardaki çoğu vakanın idiyopatik olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, altta yatan bazı etiyolojik faktörlerin potansiyel olarak tedavi edilebilir olduğu gibi tam tersine çoklu sistem tutulumuyla prezente olup mortal seyredebileceği göz önünde bulundurulmalı ve kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır. Sarkomer veya

sitoskeletal gen mutasyonları halen DKM'li çocukların ve erişkinlerin yaklaşık %20 ile 35'inde tanımlanabilmektedir. Çocuklarda DKM'nin diğer nedenleri arasında miyokardit gibi inflamatuar bozukluklar, antrasiklin tedavisi gibi toksik maruziyet, iskemi, konjenital kalp lezyonları gibi etiyolojik faktörler bulunmaktadır. DKM ayrıca çeşitli metabolik, mitokondriyal, nöromüsküler ve sendromik hastalıklara bağlı bir sistemik bozukluğun bileşeni olarak da karşımıza çıkabilmektedir (45).

Histolojik olarak, DKM'ye bağlı ileri derece kalp yetmezliği olan hastalarda sıklıkla fibrozis, miyosit hipertrofisi ve normal hücre iskeletinin yapısının bozulması ile karakterize bulgular tesbit edilmektedir. Hastalarda primer mitokondriyal hastalık olmasa da histopatolojik olarak anormal mitokondrilere rastlanmaktadır. Bu bulguların bazıları, en azından geçici olarak, ventrikül yükünün azaltılmasıyla iyileştirilebilmektedir. Ek olarak, altta yatan miyokarditi olan hastalarda inflamasyon bulguları belirlenebilmektedir (45).

Hücresel seviyede; miyosit hasarı, miyosit hipertrofisi, apopitoz ve fibroz doku oluşumuyla miyokardda kontraktilite kaybı görülmektedir. DKM'nin etiyolojisine bakılmaksızın, bozulmuş miyokard fonksiyonuna bağlı kontraktil fonksiyonların azalması durumunda kardiyak outputun korunması amacıyla nörohormonal kompanse edici mekanizmalar devreye girer. Bu yanıt başlangıçta kompanse edici olmakla birlikte; zamanla progresif olarak artan ventriküler genişlemeye, fibrozise ve bunun sonucu olarakta daha ileri işlev bozukluğuna neden olmaktadır. Miyokardda oluşan bu patolojik süreç; atriyal veya ventriküler aritmiler, mitral ve / veya triküspit yetersizlik, intrakaviter trombüs, hipoperfüzyon ve sonuç olarak uç organ hasarına neden olabilmektedir (44, 45).

İdiyopatik DKM patogenezinde kalıtsal faktörlerin önemi 1992 yılına kadar net olarak anlaşılamamıştır. DKM olgularının herediter formunda vakaların sadece %6-8'inde aile öyküsü tespit edilmiştir. Ailesel ve ailesel olmayan idiopatik DKM olguları değerlendirildiğinde klinik, serolojik, histopatolojik olarak ve prognoz açısından bir fark gözlenmemiştir (46). İndeks vakaların birinci derece akrabaları 1992 yılında yapılan bir araştırmada ekokardiyografi ile incelendiğinde DKM'nin genetik kökenli bir bozukluk olduğu görüşüne ulaşılmıştır. Bu çalışma ile birlikte birçok ailenin asemptomatik üyelerinde DKM görülmüş, ailesel hastalık sıklığı bu olgu kohortunda %20 olarak saptanmıştır. Benzer başka bir çalışmada ise ailesel hastalık sıklığı %25 olarak rapor edilmiştir (47).

Her iki çalışmada da indeks vaka ve akrabalarında ortalama tanı yaşı dört ile beşinci dekat arasında bulunmuştur. Buna ek olarak, ilk dekatta bulunan çocuk olgularda da semptomatik veya klinik olarak sessiz DKM tespit edilmiştir. Geçmişteki epidemiyolojik çalışmalarda sistematik aile taramasındaki eksikliklerden dolayı idiopatik DKM'li çocuk olgularda ailesel hastalık sıklığı %8 ile %19 arasında saptanmıştır (48, 49). DKM tanısında kullanılan kriterler esnetildiği taktirde, örneğin izole sol ventrikül genişlemesi veya ani açıklanamayan ölüm gibi, ailesel DKM sıklığının %35 ile %48 arası bir sıklıkta saptanacağı öngörülmektedir (50, 51). Ailesel DKM genellikle otozomal dominant geçiş göstermektedir (52). Daha az sıklıkla erkek hastalarda annedeki sessiz mutasyon sonucunda X'e bağlı geçiş görülebilmektedir (53, 54).

Otozomal resesif ve maternal geçişli DKM formları nadir görülmekte ve bunlar sıklıkla nöromüsküler ve metabolik hastalıklar ile birlikte gözlenebilmektedirler. Sendrom eşlik etmeyen otozomal resesif DKM sadece bir vakada rapor edilmiştir (55).

DKM gen mutasyonu taşıyıcılarının bir kısmında izole sol ventrikül genişlemesi veya ileti sistemi defekti gibi parsiyel kardiyomiyopati fenotipi görülebilmektedir. Ailesel DKM riski taşıyan, ekokardiyografi ve elektrokardiyografik bulguları tanısal olmayan çocuk ve adolesanlarda hastalık penetransı %5–20 arasında bulunmaktadır (56). Diğer yandan DKM'nin erken tanı ve tedavisi kalp yetersizliği gelişimini önleyebilmekte veya geciktirebilmektedir. Bununla birlikte DKM için bilinen genetik yatkınlığı olan kişilerde yakın izlem ve kazanılmış geleneksel risk faktörlerinin düzeltilmesinin kalp yetersizliği riskini azalttığı bildirilmiştir (57).

Son 50 yıldaki DNA ile ilişkili yapılan çalışmalar sonucunda DKM'nin ailesel bir hastalık olduğu tanımlanmış olup en az 21 gendeki mutasyonların DKM ile ilişkili olduğu saptanmıştır (52, 58, 59).

Birçok çalışma yapılmasına rağmen, genetik heterojenite nedeniyle DKM ile ilişkili ortak bir gen veya mutasyon saptanamamıştır ve bu nedenle mutasyon taraması yapılamamaktadır. DKM'li vakalarda LMNA ve SCN5A mutasyonu atriyal aritmi ve ileti sistemi defektleri ile ilişkili saptanmıştır (60, 61). DKM ile ilişkili genler tablo 2. 4'te gösterilmiştir.

Tablo 2. 5. Dilate Kardiyomiyopati Genleri

Gen Lokusu	**Gen sembolü, protein**	**Protein sınıfı**	**Değişken fenotipler**	**Allelik hastalıklar**
1q32	TNNT2, kardiyak troponin T2	Sarkomerin ince flamenti	-	HCM
1q21.2 – q21.3	LMNA, lamin A/C	İç nükleer membran	İleti defektleri, atriyal aritmi, miyopati, CK	Beş farklı hastalık[a]
1q42 – q43	ACTN2, Aktinin, α2	Z-disk, intercalated disk		
	TTN, titin	Sarkomerik sitoskeleton		HCM, primer iskelet myopatisi
2q35	DES, desmin	Ekstra sarkomerik sitoskeleton		Primer iskelet miyopatisi
3p21	SCN5A, sodyum kanal, voltaj kapılı, tip 5, α	Voltaj kapılı iyon kanalı	İleti defektleri, atriyal aritmi	Primer aritmi sendromları
3p21.3-p14.3	TNNC1, troponin C	Sarkomerin ince flamenti		HCM
5q33-q34	*SGCD*, delta sarkoglikan	Membran ilişkili sitoskeleton		Primer iskelet miyopatisi
6q22.1	*PLN*, fosfolamban	Sarkoplazmik retikulum		HCM
6q23	**EYA4**	Transkripsiyonel koaktivatör	Sensörinöral işitme kaybı	Sensörinöral işitme kaybı
10q22.1-q23	*VCL*, vinculin	İntercalated disk		

Tablo 2.4. Dilate Kardiyomiyopati Genleri (Devamı)

Gen Lokusu	**Gen sembolü, protein**	**Protein sınıfı**	**Değişken fenotipler**	**Allelik hastalıklar**
10q22.3-q23.2	*LDB3*, LIM domain binding 3 (ZASP)	Z-disc	LV nonkompaksiyon	LV nonkompaksiyon
11p15.1	*CSRP3*, kardiyak LIM protein (MLP)	Z-disk		HCM
11p11.2	*MYBPC3*, miyozin bağlayıcı protein C, kardiyak	Sarkomerik sitoskeleton		HCM
12p12.1	*ABCC9*, sulfonilüre reseptor 2A	ATP-sensitif iyon kanalı	Ventriküler aritmi	
14q12	*MYH7*, kardiyak beta miyosin ağır zincir	Sarkomerin kalın filamenti		HCM
14q12	*MYH6*, kardiyak alfa miyozin ağır zincir	Sarkomerin kalın filamenti		HCM
15q11-q14	*ACTC*, kardiyak aktin	Sarkomerin ince filamenti		HCM
15q22.1	*TPM1*, alfa tropomiyozin	Sarkomerin ince filamenti		HCM
19q13.4	*TNNI3*, troponin I, kardiyak	Sarkomerin ince filamenti		HCM, RCM
Xp21.2	*DMD*, distrofin	Membran ilişkili sitoskeleton	Subklinik myopati, CK	Primer iskelet miyopatisi

[a] Charcot – Marie - Tooth hastalığı, Emery Dreifuss muskuler distrofi, Familyel parsiyel lipodistrofi, Hutchinson Gilford progeria sendromu, Limb girdle muskuler ditrofi. CK: Kreatin kinaz.

2.2.3. Tanı

DKM'nin klinik prezentasyonu çok farklı şekillerde olabilmektedir. Nöromüsküler bir bozukluk veya kardiyak hastalığa bağlı aile öyküsü olan kardiyomiyopati vakalarında olduğu gibi bazı hastalar tamamen asemptomatiktir. Diğer taraftan, ateşli bir hastalık, egzersiz veya solunum yolu enfeksiyonu gibi stres faktörü tarafından tetiklendikten sonra kalp yetmezliği klinik bulgularıyla hastalık ortaya çıkabilir (62).

Yeni DKM tanısı konulan bir hastanın, primer kalp kası bozukluğu tanısını kesinleştirmeden önce düzelme potansiyeli olan yapısal kardiyak defektler açısından ayrıntılı değerlendirilmelidirler. Herhangi bir yapısal kardiyak kusur mevcutsa, önce bu neden ortadan kaldırılmalıdır. Konjenital koroner anomaliler (Sol koroner arterin pulmoner orijinli olması (ALCAPA) vb.) bebeklik döneminde ciddi kalp yetmezliği ile ortaya çıkabilmekte ve cerrahi düzeltme ile yüz güldürücü sonuçlar alınabilmektedir. Ayrıca etiyolojide tedavi edilebilir nedenler arasında bulunan akut inflamatuar bir sürecin olasılığı (miyokardit gibi) akılda tutulmalı ve hasta bu yönden ayrıntılı değerlendirilmelidir (62).

2.2.3.1 Öykü ve Fizik Muayene

Hastaların DKM öyküleri oldukça değişkenlik göstermektedir. Yenidoğan ve bebeklik döneminde büyümede yavaşlama ile kendini gösterebilir. Özellikle altta yatan bir mitokondriyal veya metabolik hastalık mevcudiyetinde çoklu organ ve sistem tutulumu göze çarpmaktadır. Duchenne kas distrofisi gibi nöromüsküler rahatsızlıkları olan hastalar, sistemik miyopatinin karakteristik özelliklerini gösterirler. Asemptomatik seyreden hastalarda ise genellikle anormal EKG, göğüs röntgen filmi veya ailede kardiyomiyopati öyküsü kapsamında tarama ile tanı konulmaktadır. Bununla birlikte, DKM'li birçok hastanın ilk başvurusu resüsitasyon ve yatarak tedavi gerektiren semptomatik kalp yetmezliği ile olmaktadır (2).

Semptomlar hafif solunumsal veya gastrointestinal belirtilerden ciddi kardiyak şoka kadar geniş bir yelpazede değişebilmektedir. Diğer yaygın belirtiler yorgunluk, bulantı, kusma, karın ağrısı, göğüs ağrısı ve terlemedir. Yapılan bir çalışmada çocukların %80'inde en az bir gastrointestinal semptom olduğu ve bununla birlikte azalmış perfüzyon ve kardiyojenik şokun ciddi semptomlarına da sıklıkla rastlanıldığı rapor edilmiştir (62).

Fizik muayene bulguları da oldukça değişkendir. Kalp yetmezliğinin kompansasyon döneminde olan hastalarda fizik muayene bulguları (kalp sesleri ve

solunum sistemi muayenesi) tamamen normal olarak saptanabilir. Semptomatik kalp yetmezliği olan hastalarda ise gallop ritim, mitral kapak yetersizliği üfürümü, takipne, raller ve taşikardi gibi anormal fizik muayene bulguları ortak özelliklerdendir. Şiddetli semptomatik hastalarda ise azalmış perfüzyon belirtileri ön plandadır. Yetişkinlerin aksine bebekler ve küçük çocuklarda periferik ödem nadiren görülür. Ayrıca DKM hipotiroidizm gibi sistemik bir hastalığın bir parçası olarak ortaya çıkabileceğinden altta yatan hastalığa dair muayene bulguları da ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir (62).

2.2.3.2. Tanı Testleri

DKM'li hastaların tanı ve ilk tedavisi için gerekli olan görüntüleme çalışmaları göğüs radyografisi, EKG ve ekokardiyografi olarak sıralanabilir. Kardiyak MRG (KMRG) daha sık kullanılmaktadır ve yüksek tanı ve prognostik değere sahiptir. Akciğer grafileri genelde çeşitli derecelerde pulmoner ödemin de eşlik ettiği kardiyomegaliyi gösterir. Sol atrium dilatasyonuna bağlı sol ana bronş basısı, akciğerde sol alt lob atelektazisi ile kendini gösterebilir. EKG ise genellikle ciddi yetmezliği olan hastalarda anormaldir. Karakteristik EKG anomalileri; ST segmenti ve T dalgası değişikliklerini içerir fakat bu EKG bulguları DKM için spesifik değildir. Bununla birlikte, DKM'deki iletim defekti gibi bazı anormallikler LMNA gen mutasyonları ile ilişkilidir. Miyokarditi olan hastalarda ise taşiaritmiler, iletim bozuklukları, düşük voltajlar, ST segment değişiklikleri, T dalga anormallikleri ve patolojik Q dalgaları gibi EKG anormallikleri ortaya çıkabilir (63).

Çoğu ekolde, ekokardiyografi hala DKM tanısını koymak için tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Pediyatrik hastalarda sıklıkla kabul görmüş tanı ölçütü, azalmış sistolik fonksiyonla bağlantılı olarak sol ventrikül diyastol sonu çapının, normal vücut yüzey alanına göre > 2 standart sapma farklılık göstermesidir. EKO; sol ventrikül dilatasyonu ve sistolik disfonksiyon derecesini belirlemenin yanı sıra, mitral kapak yetersizliği derecesi, diyastolik disfonksiyon, sağ ventrikül tutulumu ve pulmoner arter basıncı ölçümlerini yapmaya da olanak sağlamaktadır. Bu değerlendirmeler DKM hastaları için prognostik öneme sahiptir (64).

Ventriküler hacim ve fonksiyonların değerlendirilmesi için alternatif bir yöntem sunan KMRG, DKM'li hastaların tanısında giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca KMRG, DKM'ye yol açan altta yatan hastalık süreçlerinin tanımlanmasına da yardımcı olmaktadır. Bununla birlikte, KMRG, miyokarditin diğer DKM etiyolojisinden ayırt edilmesinde yardımcı olabilirken, miyokard

biyopsisi hala altın standart olarak kabul edilir ve açıklanamayan kalp yetmezliği olan hastalar için yararlı olabilmektedir. Ayrıca KMRG hemokromatoz, sarkoidoz ve Wegener granülomatoz gibi infiltratif bozuklukların belirlenmesinde de yararlı olabilir (64).

Laboratuar değerlendirmeleri, altta yatan nedenin belirlenmesi, kalp yetmezliği ve çoklu organ işlev bozukluğunun şiddetinin değerlendirilmesi ve tedavilere yanıtın izlenmesi açısından önemlidir. Kalp yetmezliği ile uyumlu semptomları olan hastalarda natriüretik peptidlerle yapılan ilk değerlendirme, kalp yetmezliği olan hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir. Sepsis, dehidrasyon ve solunum yolu hastalığı gibi akut nonkardiyak hastalığı olan pediyatrik hastalar arasında B-tipi natriüretik peptit (BNP) ve N-terminal pro-B tipi natriüretik peptit (NT-BNP) düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla çoğu zaman yüksektir; bununla birlikte, yükselme derecesi tipik olarak kalp yetmezliği olan hastalar arasında daha fazladır. Hastaneye yatış anındaki natriüretik peptitlerin prognostik değeri belirsizdir. Erişkinlerde, daha yüksek düzey kötü sonuç ile ilişkilendirilirken; çocuklarda başvuru sırasındaki BNP veya NT-BNP düzeyleri ile korelasyon olmayabilir. Akut kalp yetmezliğinin tanısındaki diğer testler dekompansasyon şiddetine bağlı olarak değişebilmektedir. Erişkinlerde bozulmuş böbrek fonksiyonu, hiponatremi, anemi ve artmış bilirubin seviyeleri kötü prognoz ile ilişkili iken çocuklarda böyle net bir ilişki henüz ortaya konulamamıştır (65).

DKM ve yeni başlangıçlı akut kalp yetmezliği olan hastalar için, kardiyak kateterizasyon ve endomiyokardiyal biyopsi dikkatlice düşünülmelidir. Hemodinaminin değerlendirilmesi hasta yönetiminde yararlı olabilir. Kalp transplantasyonu düşünülen DKM hastalarında pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler direnç gibi invaziv hemodinamik ölçümler standart olarak kullanılmaktadırlar. Endomiyokardiyal biyopsi, altta yatan hastalık tanısında özellikle zorlu vakalarda klinisyene yardımcı olabilir. Endomiyokardiyal biyopsi oldukça invaziv bir girişimdir. Bu yüzden kar zarar oranı gözetilerek seçilmiş vakalarda uygulanmalıdır. Günümüzde tecrübeli merkezlerde, çok küçük çocuklarda bile endomiyokardiyal biyopsiler güvenle yapılmaktadır (2).

DKM'li hastaların değerlendirilmesinde bir diğer önemli basamak da aile taramasıdır. Amerika Kalp Yetmezliği Derneği, DKM'li hastaların birinci derece aile üyeleri için öykü, fizik muayene, elektrokardiyogram, ekokardiyogram ve kreatin kinaz (CK-MM izoformu) ölçümünden oluşan klinik taramayı önermektedir. Aile

üyelerinde hastalık bulgusu yoksa, klinik taramanın, aralıklarla devam ettirilmesi önerilir; tarama sıklığı ise altta yatan hastalığa neden olan bir mutasyon olup olmadığına bağlı olarak değişmektedir (2).

2.2.4. Tedavi

Konjestif kardiyomiyopati saptanan olgularda klinik bulgulara esas olarak, düşük kardiyak atım hacmi, sıvı retansiyonu ve perfüzyon basıncını koruyabilmek üzere gelişen periferal vazokonstriksiyon sebep olmaktadır. Bu vakalardaki tedavinin asıl gayesi kardiyak atım hacmini artırmak, dokulara yeterli oksijeni ulaştırabilmek ve vital organların fonksiyonlarını koruyabilmektir. Bu nedenle kullanılacak olan optimal inotropik ajan sistolik ve diyastolik fonksiyonları artırmalı, sistemik ve pulmoner vazokonstriksiyonu azaltmalı, miyokard dokusuna oksijen sunumunu etkilememeli, yan etkileri en düşük seviyede olmalı ve hayat kalitesini ve sağkalımı olumlu etkilemelidir. Diğer yandan hastalar olası aritmilere karşı monitorize edilmelidir.

2.2.4.1 Kombine İnotropik ve Vazodilatör Destek

Fosfodiesteraz III enzim inhibisyonu yapan ajanlar (Amrinon ve milrinon gibi) hücre içi kalsiyum düzeyini ve böylece kalbin inotropik performansını artırmaktadırlar. Böylece, kalbin kasılmasını ve kardiyak atım hacmini artırmakta, pulmoner vasküler rezistansı azaltmaktadırlar. Diğer yandan ortaya çıkan yan etkilerinden dolayı amrinon pek kullanılmamaktadır. Milrinon ise amrinonan göre nispeten daha az yan etkisi olduğu için daha fazla tercih edilmektedir. Bu ilacın erişkinlerde yapılan çalışmalarda potansiyel yan etkilerinin; trombositopeni, hipotansiyon ve aritmi olduğu belirtilmektedir. PRİMACORP çalışmasında ise çocuklarda yan etki görülmediği rapor edilmiştir (66, 67). Bunun yanında birçok klinisyen, milrinonu dekompanse kalp yetersizliğinde dobutamin gibi katekolaminlerle kombine olarak kullanmaktadır. Yarılanma ömrü olgunun yaşına göre değişmekle birlikte, 1-4 saat civarındadır.

Kalsiyum duyarlaştırıcı bir ajan olan Levosimendan, yetişkinlerde akut dekompanse ve kronik kalp yetersizliği tedavisinde kullanılmaktadır (68-70). Kardiyak miyositlerdeki troponin C'ye bağlanan bu ajanlar kardiyak kontraktiliteyi artırmakta, aynı zamanda da adenozin trifosfat (ATP) duyarlı potasyum kanallarını açarak periferal arteriyel ve venöz dilatasyon yapmaktadırlar. Buna karşın

miyokardın oksijen tüketimi ve aritmiyi artırmamaktadırlar. Çocuk olgularda bu ilaçların kullanımına ilişkin deneyimler sınırlıdır ve bu konuda ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

2.2.4.2 Katekolaminler

Sempatomimetik ajanlar (Dopamin, dobutamin, izoproterenol ve epinefrin gibi) adrenerjik reseptörleri direkt veya indirekt olarak uyarmaktadır. Bu ajanların ortalama yarı ömürleri 2-7 dakika arasında değişmek ile birlikte, terapötik düzeye ulaşma süreleri 10-15 dakika arasındadır.

Düşük dozlarda renal kan akımını, glomerüler filtrasyon hızını, sodyum ekskresyonunu artıran dopamin, yüksek dozlarda kardiyak atım hacminde artışa yol açmaktadır. Bununla birlikte periferal direnci artırmakta ve aritmilere yol açabilmektedir. Dobutamin ise kontraktilite, kardiyak atım hacmi ve strok volümü artırmakta ve uygun dozlarda periferal vazodilatasyon yaparak ventriküler dolum basınçlarını düşürdüğü bilinmektedir. Fakat, yüksek dozlarda dobutamin vazokonstriksiyon ve taşikardiye yol açabilmektedir. Beta bloker tedavi alan olgularda katekolamin tedavisi uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Çünkü, beta reseptör blokajı durumunda katekolaminlerin α-adrenerjik etkileri artmaktadır. Aşırı adrenerjik stimulasyon sistemik vasküler rezistans, dolum basınçları ve miyokardın oksijen ihtiyacında artışa ve taşikardiye neden olarak miyokard üzerinde olumsuz etkilere yol açmaktadır. Fosfodiesteraz inhibitörleri ise beta bloker kullanan hastalarda diğer bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir.

2.2.4.3 Digoksin

Ventriküler kontraksiyonu artırmada uzun süredir kullanılan bir ilaç olan ve bir kardiyak glikozid olan digoksin, etkisini Na-K ATPaz pompasını bloke ederek hücre içi kalsiyum düzeyini artırarak göstermektedir. İnotropik ajan olarak etkisi ise, tartışmalı olmasına rağmen yaygın olarak kullanılmaktadır. Diğer yandan santral sinir sistemi üzerinden etki göstererek sempatik tonusun azalmasını sağlamakta, sonuç olarak kalp hızını azaltmakta ve yeterli ventiküler dolum sağlanabilmektedir.

Bununla birlikte, digoksin akut hasta çocuklarda renal fonksiyonlarda bozulmaya ve sonuçta ilaç toksisitesine yolaçabileceğinden dolayı dikkatli kullanılmalıdır. Ek olarak, inflame miyokardiyumda digoksin ventriküler aritmilere yol açabilmektedir. Diğer yandan başta potasyum olmak üzere kan elektrolit

düzeylerinin dikkatli izlemi digoksin toksisitesi açısından çok önemli bir role sahiptir. Pediyatrik kardiyolojide birçok durumda digoksin kullanımı konusunda tartışmalar olmasının yanı sıra, asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olan pediyatrik hastalara digoksin önerilmemektir. Semptomatik hastalara ise düşük dozlarda önerilmektedir (71).

2.2.4.4 Diüretikler

Birçok olguda ilk tercih edilen ajan olan furosemid, etkisini henle kulbunda elektrolit reabsorbsiyonunu bloke ederek göstermektedir. Hipokalemi olarak gözlenen yan etkisi olgunun tedavisine potasyum klorür veya spiranolakton eklenerek önlenebilmektedir. Zayıf bir diüretik olan ve aldosteron antagonisti etkisi ile potasyum dengesini sağlayan spiranolakton, yetişkinlerde yapılan bir çalışmada sağkalımı olumlu etkilediği bildirilmiştir (72). Spiranolaktonun bu olumlu etkisini aldosteron ile indüklenen miyokardiyal fibrozisi veya katekolamin salınımını engelleyerek ortaya çıkardığı öngörülmektedir.

Diğer potent diüretikler ise henle kulbu üzerinden etkilerini gösteren ve elektrolit dengesizliğine neden olabilen etakrinik asit ve bumetaniddir. Aşırı diürez ön yükün ve sonucunda kardiyak atım hacminin azalmasına neden olabileceği için dikkatli kullanılmalıdırlar.

2.2.4.5 Vazodilatör Ajanlar

Periferik venleri dilate eden, arteriyollerdeki düz kaslarda gevşeme yaparak ard yükü azaltan, kalbin atım hacmini artıran ve dolum basınçlarını azaltarak etkilerini gösteren vazodilatatörler Nitroprusid ve hidralazindir. Buna ek olarak, uzun süre kullanımı sonucu siyanid toksisitesi görülebilen Nitroprusid iken, lupus benzeri sendroma yol açabilen ise Hidralazin'dir.

Ard yükü azaltan diğer bir ajan grubu da anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleridir. Çocuk olgularda en sık kullanılanlar ise Kaptopril ve Enalapril olarak göze çarpmaktadır. ACE inhibitörleri, potent bir vazokonstriktör olan anjiyotensin II düzeyini azaltıp, potent bir vazodilatatör olan bradikinin yıkımını azaltarak etki göstermektedirler. Buna ek olarak aldosteron sekresyonunu da inhibe ederek üriner potasyum kaybını da önlemektedirler. Çocuk olgularda DKM tedavisinde ACE inhibitörlerinin kullanımı ciddi kabul görmektedir. Erişkinlerdeki büyük çok merkezli çalışmalar da kronik konjestif kalp yetersizliği tedavisinde

enalapril kullanımının sağ kalımı arttırdığı bildirilmiştir. Diğer yandan Anjiyotensin reseptör blokerlerinin etkisi erişkinlerde çalışılmış olmakla birlikte çocuk olgularda kullanımı ile ilgili veri mevcut değildir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri arasında etkinlik ve güvenilirlik açısından farklılık saptanmamıştır. Anjiyotensin reseptör blokerleri bradikinin yolağı üzerinden etki etmedikleri için ACE inhibitörleri gibi öksürüğe yol açmazlar (71).

2.2.4.6 Beta Bloker Ajanlar

Bazı çalışmalarda karvedilolün hem beta reseptör blokajı, hem de vazodilatasyon yaparak sol ventrikül performansını arttırdığı ve kalp yetersizliği olan erişkin hastalarda klinik durumu düzelttiği bildirilmiştir (73). Çocuk olgularda yapılan sınırlı çalışmalarda ise karvedilol ve metaprololün yararlı olacağı düşüncesi hakimdir (74, 75).

2.2.4.7 Nesiritid

Rekombinan bir natriüretik peptid olan nesiritid, arter ve venlerde dengeli bir dilatasyon, diürez, natriürez ve glomerüler filtrasyon hızında artış yapmaktadır. Ayrıca sempatik sistem ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde nörohümoral supresyona neden olmaktadır (76). Bazı araştırmalarda çocuk olgularda iyi tolere edildiği ve diürezi arttırdığı belirtilmiştir (77). Erişkinlerde son yapılan çalışmalarda nesiritidin dekompanse kalp yetersizliğinde böbrek fonksiyonlarında kötüleşme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (78). Çocuk olgularda ilacın güvenilirliğini ve etkisini belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2.4.8 Diğer Terapötik Ajanlar

DKM tedavisinde antiplatelet ve antitrombotik ajanların rolü olabilir. Büyük kardiyak boşlukları ve kan stazı olan hastaların trombus oluşumuna eğilimi fazla olup bunlarda varfarin tedavisi yararlıdır. Eğer trombus tesbit edilirse agresif bir şekilde önce heparinle sonra ise varfarinle tedavi edilmelidir.

Akut hastalarda yatak istirahati yararlı olabilir. Su ve tuz alımı kısıtlanmalıdır. Günlük olarak kilo takibi yapılmalı ve buna göre diüretik tedavisi ayarlanmalıdır. Eğer kardiyomiyopati nedeni karnitin eksikliği ise karnitin desteği gecikmeksizin başlanmalıdır.

Eğer taşikardi ilişkili kardiyomiyopati düşünülürse antiaritmik ilaçlar ve/veya radyofrekans ablasyon tedavisi kullanılabilir. Tedavi seçimi taşiaritminin nedenine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Prokainamid gibi birçok etkili antiaritmiğin negatif inotropik etkisi olması nedeniyle bu ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır. Potansiyel kür etkisi göz önünde bulundurularak bu hastalarda ablasyon tedavileri düşünülmelidir.

2.2.4.9 Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi

Sol dal bloğu (QRS zamanı > 130 msn) ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu (EF < %35) olan yetişkin olgularda resenkronizasyon tedavisi semptomların düzelmesi ve hospitalizasyon oranının azalmasında etkilidir (79). Çocuk olgularda bu konuda çok az tecrübe vardır, bu tecrübeler ise konjenital kalp hastalığı olan çocuk olgulardadır (80). Çocuk olgularda bu tedavinin faydasının ortaya konması için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2.4.10 Kardiyak Transplantasyon

Beklenilen kısa dönemde konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen ciddi hastalarda kardiyak transplantasyon düşünülmelidir. Griffin ve ark. (81) tarafından yapılan tanımlamaya göre; tanı yaşı, tanı anında aritmi varlığı, kalp boyutu kardiyak transplantasyon zamanını belirlemede önemli parametrelerdir. Lewis ve Chabot'a göre sol ventrikül diastol sonu basıncının >25 mm Hg olması kötü sağ kalım ile ilişkilidir ve erken transplantasyon için bir endikasyon oluşturmaktadır (82). Yapılan çok değişkenli analizlere göre DKM'li hastalarda kardiyak transplantasyon ile çoğu olguda iyileşme gözlenmiştir. Ölüm veya kardiyak transplantasyona gitme riski en çok bir yaşından küçük 12 yaşından büyük çocuk olgularda ve kız çocuklarında fazla olarak saptanmıştır. Transplantasyon yapılan olgularda ise 1 yıllık sağ kalım % 90, 5 yıllık sağ kalım ise % 83'tür (83).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma protokolü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiş olup, kurulun 03/07/2017 tarihli etik kurul toplantısında 2017-119 onay numarası ile gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna karar verilmiştir.

Çalışmamızda Ocak 2007-Ocak 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediyatrik Kardiyoloji Kliniğine başvuran ve DKM tanısı ile izlenen 66 hasta incelenmiştir.

Bu çalışmanın verileri Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediyatrik Kardiyoloji Kliniği hasta dosyalarından ve hastane medikal bilgi sisteminden elde edilmiştir. Çalışma retrospektif olarak yürütülmüştür.

Dilate kardiyomiyopati tanısı sol atriyal ve ventiküler dilatasyonla birlikte ejeksiyon ve kısalma fraksiyonlarında azalma olması ile konulmuştur.

Olguların; tanı anındaki yaş, cinsiyet dağılımı, etiyolojileri, başvuru semptomları, fizik inceleme bulguları, laboratuar tetkikleri, elektrokardiyografi, ekokardiyografi bulguları, tedavide kullanılan ilaçlar ve sonuçları değerlendirilmiştir.

Değerlendirme sırasında kullanılan tanımlamalar aşağıda açıklanmıştır.

- Tanı için hastalara elektrokardiyografi, ekokardiyografi yapılmıştır.
- Kardiyak kateterizasyon ve endomiyokardiyal biyopsi rutin olarak uygulanmamıştır.
- Sonuçlar verilirken iyileşme, haliyle, kötüleşme ve ölüm tanımları kullanılmıştır.

o İyileşme: Kontrolde klinik belirtiler, fizik muayene, elektrokardiyografik bulguların düzelmesi, ekokardiyografide sol ventrikül fonksiyonlarının normal olması ve ilaç kullanımının kesilmesidir.

- Haliyle: Kontrol bulgularında öncesine göre anlamlı değişiklik olmamasıdır.

- Kötüleşme: Kontrolde klinik belirtiler, fizik muayene, elektrokardiyografik bulguların kötüleşmesi, ilaç tedavisi ile yeterli klinik düzelme olmaması ve transplantasyon gerekliliği oluşan hastalardır.

- Ölüm

İSTATİKSEL ANALİZ

Araştırmanın verileri SPSS 18.0 istatistik paket programı kullanılarak bilgisayar girilmiştir.Analizlerde tanımlayıcı istatistikler (Yüzdelikler, ortalama, ortanca, standart sapma), normal dağılıma uyan iki gruplu sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılıma uymayan iki gruplu sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan, bağımlı iki değişkenin analizlerinde Wilcoxon testi kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow-Smirnow ve Shapiro-Wilk testleri ile kontrol edilmiştir. Çok değişkenli analizlerde lojistik regresyon modeli kullanılmıştır. Lojistik regresyon modeline karar verilirken, yaş ve cinsiyet değişkenlerinin yanında öncelikle ikili karşılaştırmalarda p değeri 0,200'ün altında olan değişkenler modele alınması planlanmıştır. Analizde önce Backward LR yöntemi kullanılmış, modele karar verildikten sonra Enter yöntemi ile lojistik regresyon analizi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri tablolarda verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı.

		Sayı	**Yüzde**
Cinsiyet (n=66)	Kız	27	40,9
	Erkek	39	59,1
Yaş (n=66)	<2 yaş	28	42,4
	2 yaş ve üzeri	38	57,6
	Ortalama±S.sapma 6,7±6,1, ortanca=4,8 yıl, en küçük= 1 ay, en büyük=17,5 yıl)		

Hastaların %59,1'i (n=39) erkek, %40,9'u (n=27) kızdır ve yaş ortalaması 6,7±6,1 (ortanca=4,8 yıl, en küçük= 1 ay, en büyük=17,5 yıl) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.1).

Tablo 4.2. Hastaların etiyolojilerinin dağılımı.

Etiyoloji	Sayı	Yüzde
İdiopatik	**27**	**31,1**
Kalp Hastalığı	**22**	**25,3**
* LV-nonkompaksiyon	20	23
* ALCAPA	1	1,15
*ARVD	1	1,15
Enfeksiyon	**18**	**20,7**
*Viral	17	19,55
- Parainfluenza	1	1,15
- Parvovirus	1	1,15
- RSV	1	1,15
- VZV	1	1,15
*Bakteriyel	1	1,15
Metabolik hastalık	**6**	**6,9**
- Kobalamin c eksikliği	1	1,15
- Koenzim Q10 eksikliği	1	1,15
- Krabbe hastalığı	1	1,15
- Fenilketonüri	1	1,15
- HMG Koa Liyaz eksikliği	1	1,15
- Hidroksiglutarik asidemi	1	1,15
Genetik hastalık	**6**	**6,9**
- Trizomi 18	1	1,15
- Prader Willi Sendromu	1	1,15
- Alström Sendromu	1	1,15
- Cockyne Sendromu	2	2,3
-Seckel Sendromu	1	1,15
Nörolojik hastalık	**5**	**5,75**
Mitokondriyal Sitopati	2	2,3
- Duchenne Muskuler Distrofi	2	2,3
- Becker Muskuler Distrofi	1	1,15
Taşikardi nedenli	1	1,15
Kemoterapötik alma öyküsü	**3**	**3,5**
- Doksorubisin	3	3,45

Hastaların etiyolojileri incelendiğinde; %31,1 (n=27) idiopatik, %23 (n=20) LV non-kompaksiyon ve %20,7 (n=18) enfeksiyonun ilk üç sırayı aldığı görülmektedir, ayrıca enfeksiyonların %95'i (n=17) viral kaynaklıdır (Tablo 4.2).

Tablo 4.3. Hastaların semptomlarının dağılımı.

	Sayı	**Yüzde**
En az bir semptom	55	85,9
Dispne / Takipne / Ortopne	44	68,8
Kas güçsüzlüğü	31	48,4
Büyüme gelişme geriliği	27	43,5
Egzersiz intoleransı	26	41,3
Terleme	26	40,6
Çarpıntı	25	39,1
İştahsızlık	22	34,9
Öksürük	21	33,3
Kilo kaybı	18	28,1
Sık akciğer enfeksiyonu öyküsü	18	28,1
Ödem	9	14,3
Göğüs ağrısı	7	11,1
Senkop	2	3,2
Hemoptizi	2	3,2

Hastaların %85,9'u (n=55) en az bir semptoma sahiptir. Hastaların 44'ünde (%68,8) dispne / takipne / ortopne, 31'inde (%48,4) kas güçsüzlüğü, 27'sinde (%43,5) büyüme gelişme geriliği, 26'sında (%41,3) egzersiz intoleransı ve (%40,6) terleme, 25'inde (%39,1) çarpıntı, 22'sinde (%34,9) iştahsızlık, 21'inde (%33,3) öksürük, 18'inde (%28,1) kilo kaybı ve (%28,1) sık akciğer enfeksiyonu öyküsü, 9'unda (%14,3) ödem, 7'sinde (%11,1) göğüs ağrısı, 2'sinde (%3,2) senkop ve 2'sinde (%3,2) hemoptizi mevcuttur (Tablo 4.3).

Tablo 4.4. Hastaların persantil dağılımı.

Persantil	Sayı	Yüzde
<10	27	49,1
10-25	11	20
25-50	9	16,4
50-75	4	7,3
75-90	2	3,6
>90	2	3,6
Toplam	55	100

Hastaların %49,1'i (n=27) <10 persantil, %20'si (n=11) 10-25 persantil, %16,4'ü (n=9) 25-50 persantil, %7,3'ü (n=4) 50-75 persantil, %3,6'sı (n=2) 75-90 persantil ve %3,6'sı (n=2) >90 persantildir (Tablo 4.4).

Tablo 4.5. Hastaların fizik muayene bulgularının dağılımı.

Fizik Muayene	Sayı	Yüzde
Takipne	16	26,2
Hepatomegali	13	21,3
Taşikardi	13	20
Ral	12	19,7
Ödem	8	13,1
Hipotansiyon	7	11,3
Gallop ritmi	5	8,2
Siyanoz	3	4,9

Hastaların 16'sında (%26,2) takipne, 13'ünde (%21,3) hepatomegali, 12'sinde (%19,7) ral, 13'inde (%20) taşikardi, 8'inde (%13,1) ödem, 7'sinde (%11,3) hipotansiyon, 5'inde (%8,2) gallop ritmi ve 3'ünde (%4,9) siyanoz saptanmıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.6. Hastaların EKO ve EKG bulgularının dağılımı.

EKO Bulguları	**Sayı**	**Yüzde**
LV non-kompaksiyon	20	30
ALCAPA	1	1,5
ARVD	1	1,5
Eşlik Eden Doğumsal kalp hastalığı	9	13,6
Plevral perikardiyal effüzyon	8	12,7
Pulmoner HT bulgusu	3	4,5
İntrakardiyak Trombüs	1	1,5
EKG Bulguları		
ST değişikliği	6	10,7
Sol ventrikül hipertrofisi	6	10,5
Taşiaritmi	6	10,9
Bradiaritmi	1	1,8

EKO bulguları değerlendirildiğinde hastaların; 20'sinde (%30) LV noncompaction, 1'inde (%1,5) ALCAPA, 1'inde (%1,5) ARVD,9'unda (%13,6) eşlik eden konjenital kalp hastalığı, 8'inde (%12,7) plevral/perikardiyal effüzyon, 3'ünde (%4,5) pulmoner hipertansiyon bulgusu ve 1 hastada da intrakardiyak trombüs saptanmıştır (Tablo 4.6).

EKG bulguları ise şu şekildedir; 6'sında (%10,7) ST değişikliği, 6'sında (%10,5) Sol ventrikül hipertrofisi, 6'sında (%10,9) taşiaritmi, ve 1 hastada da bradiaritmi saptanmıştır (Tablo 4.6).

Hastaların aldıkları tedaviler ise şu şekildedir; 57 hasta (%87,7) ACE inhibitörü, 56 hasta (%86,2) digoksin, 53 hasta (%81,7) diüretik ,26 hasta (%40) metabolik tedavi, 21 hasta (%32,8) dopamin, 20 hasta aspirin (%30,8), 17 hasta (%26,2) dobutamin, 15 hasta (%23,4) IVIG, 10 hasta (%15,4) beta bloker, 6 hasta (%9,2) varfarin, 6 hasta (%9,2) kortikosteroid, 3 hasta (%4,6) milrinon, 3 hasta (%4,6) amiadoron, 2 hasta (%3,1) antiviral tedavi ve 1 hasta levosimendan.

Tablo 4.7. Hastaların kalp nakli, hastane yatışı ve prognoz dağılımı.

		Sayı	**Yüzde**
Kalp nakli		3	4,7
Hastane yatışı		44	67,7
YBU yatışı		26	40,6
Prognoz	İyileşme	14	23
	Haliyle	35	57,4
	Kötüleşme	3	4,9
	Ölüm	9	14,8

Üç hastaya (%4,7) kalp nakli yapılmıştır. Hastaların %67,7'si (n=44) hastaneye, %40,6'sı (n=26) yoğun bakıma yatmıştır. Hastaların %23,0'ü (n=14) iyileşmiş, %57,4'ü (n=35) haliyle devam etmekte, %4,9'u (3 kişi) kötüleşmiş ve %14,8'i (n=9) ölümle sonuçlanmıştır (Tablo 4.7).

Hastaların izlem süresi ortalama 34,6±26,7 aydır (ortanca=30 ay, en küçük=1 ay, en büyük=84 ay), toplam yatış süreleri ise ortalama 35,1±38,7 gün (ortanca=20 gün, en küçük=3 gün, en büyük=190 gün) ve yoğun bakım ünitesinde toplam yatış süreleri ise ortalama 16,4±17,2 gün (ortanca=9,5 gün, en küçük=1 gün, en büyük=66 gün) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.8. Hastaların bazı laboratuvar bulgularının dağılımı.

	Ortalama	**S.Sapma**	**Ortanca**	**En düşük**	**En yüksek**
Beyaz küre	12401	5349	11200	5700	32400
Hb	11,9	2,01	11,9	8,2	16,5
Plt	338650	142894	332500	36000	903000
Na	136,4	4,19	137	121	146
Potasyum	4,5	0,5	4,5	3,4	5,8
Ca	9,9	2,7	9,7	7,4	29
AST	119	336	41	9	2227
ALT	72	133	25	8	700
CRP	3,2	5,8	0,8	0,03	32
Sedim	26,9	27,9	18	3	120
Troponin I	0,68	2,07	0,04	0,01	11,6
CK_MB	14,9	21,07	3,5	0,1	82
BNP	4275	9768	400	5	35000
TSH	2,8	1,4	2,3	0,3	5,8
sT4	0,9	0,3	0,9	0,09	1,9
Üre	34,3	25,9	24	7	36
Kreatinin	0,65	0,86	0,48	0,12	6,39
Protein	6,73	1,04	7,1	3,7	8,3
Albumin	4,17	0,83	4,25	2	5,4

Tablo 4.9. Hastaların yaş gruplarına göre semptomlarının dağılımı.

	<2 yaş		**≥ 2 yaş**		**Toplam**	
	Sayı	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**
En az bir semptom	24	85,7	31	86,1	55	85,9
Dispne / Takipne / Ortopne	20	71,4	24	66,7	44	68,8
Kas güçsüzlüğü	13	46,4	18	50	31	48,4
Büyüme gelişme geriliği	14	51,9	13	37,1	27	43,5
Egzersiz intoleransı	10	35,7	16	45,7	26	41,3
Terleme	11	39,3	15	41,7	26	40,6
Çarpıntı	5	17,9	20	55,6	25	39,1
İştahsızlık	10	35,7	12	34,3	22	34,9
Öksürük	11	39,3	10	28,6	21	33,3
Kilo kaybı	10	35,7	8	22,2	18	28,1
Sık akciğer enfeksiyonu öyküsü	12	42,9	6	16,7	18	28,1
Ödem	4	14,3	5	14,3	9	14,3
Göğüs ağrısı	-	-	7	20,0	7	11,1
Senkop	-	-	2	5,7	2	3,2
Hemoptizi	-	-	2	5,7	2	3,2

Hastaların yaş gruplarına göre bazı semptomları değerlendirildiğinde semptom görülme, dispne/takipne/ortopne, kas güçsüzlüğü, büyüme gelişme geriliği, egzersiz intoleransı, terleme, iştahsızlık, öksürük, kilo kaybı, ödem, göğüs ağrısı, senkop, hemoptizi açısından farklılık saptanamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.9).

İki yaş ve daha büyük hastaların %55,6'sında (n=20) çarpıntı mevcut iken, 2 yaştan küçük hastaların %17,9'unda (n=5) çarpıntı vardır ve bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p=0,002$) (Tablo 4.9).

İki yaştan küçük hastaların %42,9'u (n=12) sık akciğer enfeksiyonu geçirirken, bu sıklık 2 yaştan büyük hastalarda %16,7'dir (n=6) ve bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p=0,02$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.10. Hastaların cinsiyetlerine göre semptomlarının dağılımı.

	Kız		**Erkek**		**Toplam**	
	Sayı	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**
En az bir semptom	23	88,5	32	84,2	55	85,9
Dispne / Takipne / Ortopne	17	65,4	27	71,1	44	68,8
Kas güçsüzlüğü	11	42,3	20	52,6	31	48,4
Büyüme gelişme geriliği	11	42,3	16	44,4	27	43,5
Egzersiz intoleransı	7	28	19	50	26	41,3
Terleme	9	34,6	17	44,7	26	40,6
Çarpıntı	10	38,5	15	39,5	25	39,1
İştahsızlık	8	32	14	36,8	22	34,9
Öksürük	9	36	12	31,6	21	33,3
Kilo kaybı	10	38,5	8	21,1	18	28,1
Sık akciğer enfeksiyonu öyküsü	8	30,8	10	26,3	18	28,1
Ödem	5	20	4	10,5	9	14,3
Göğüs ağrısı	1	4	6	15,8	7	11,1
Senkop	2	8	-	-	2	3,2
Hemoptizi	-	-	2	5,3	2	3,2

Hastaların cinsiyetlerine göre bazı semptomları değerlendirildiğinde semptom görülme, dispne/takipne/ortopne, kas güçsüzlüğü, büyüme gelişme geriliği, egzersiz intoleransı, terleme, çarpıntı, iştahsızlık, öksürük, kilo kaybı, sık akciğer enfeksiyonu geçirme, ödem, göğüs ağrısı, senkop, hemoptizi açısından farklılık saptanamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.11. Hastaların yaş gruplarına ve cinsiyetlerine göre persantil dağılımı.

	< 2 yaş		**≥ 2 yaş**		**Toplam**	
Persantil	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**
<10	13	54,2	14	45,2	27	49,1
10-25	5	20,8	6	19,4	11	20
25-50	2	8,3	7	22,6	9	16,4
50-75	3	12,5	1	3,2	4	7,3
75-90	1	4,2	1	3,2	2	3,6
>90	-	-	2	6,5	2	3,6
	Kız		**Erkek**		**Toplam**	
Persantil	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**
<10	11	50	16	48,5	27	49,1
10-25	7	31,8	4	12,1	11	20
25-50	1	4,5	8	24,2	9	16,4
50-75	3	13,6	1	3	4	7,3
75-90	-	-	2	6,1	2	3,6
>90	-	-	2	6,1	2	3,6

Hastaların yaş gruplarına ve cinsiyetlerine göre persantil dağılımları benzerdir ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.12. Hastaların yaş gruplarına göre fizik muayene bulgularının dağılımı.

	< 2 yaş		**≥ 2 yaş**		**Toplam**	
Fizik Muayene	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**
Takipne	9	34,6	7	20	16	26,2
Hepatomegali	9	34,6	4	11,4	13	21,3
Ral	7	26,9	5	14,3	12	19,7
Taşikardi	7	26,9	4	11,1	11	17,7
Ödem	4	14,3	5	14,3	9	13,1
Hipotansiyon	1	3,8	6	16,7	7	11,3
Gallop ritmi	2	7,7	3	8,6	5	8,2
Siyanoz	3	11,5	-	-	3	4,9
Aritmi	1	3,8	1	2,9	2	3,3

Hastaların yaş gruplarına göre takipne, ral, taşikardi, ödem, hipotansiyon, gallop ritmi, siyanoz ve aritmi görülme sıklıkları benzerdir ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

İki yaştan küçük hastaların %34,6'sında (n=9) hepatomegali saptanırken, 2 yaştan büyük hastalarda bu sıklık %11,4 (n=4) tür ve bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p=0,02$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.13. Hastaların cinsiyetlerine göre fizik muayene bulgularının dağılımı.

	Kız		**Erkek**		**Toplam**	
Fizik Muayene	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**
Takipne	3	12	13	36,1	16	26,2
Hepatomegali	4	16	9	25	13	21,3
Ral	4	16	8	22,2	12	19,7
Taşikardi	5	20	6	16,2	11	17,7
Ödem	5	20	4	10,5	9	13,1
Hipotansiyon	1	4	6	16,2	7	11,3
Gallop ritmi	1	4	4	11,1	5	8,2
Siyanoz	1	4	2	5,6	3	4,9
Aritmi	-	-	2	5,6	2	3,3

Hastaların cinsiyetlerine göre, hepatomegali, ral, taşikardi, ödem, hipotansiyon, gallop ritmi, siyanoz ve aritmi görülme sıklıkları benzerdir ($p>0,05$) (Tablo 4.13).

Kız hastaların %12'sinde (n=3) takipne saptanırken, erkek hastalarda bu sıklık %36,1 (n=13) tür ve bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p=0,03$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.14. Hastaların yaş gruplarına göre EKO ve EKG bulgularının dağılımı.

	< 2 yaş		**≥ 2 yaş**		**Toplam**	
EKO Bulguları	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**
LV non-kompaksiyon	7	28,6	13	34,2	20	30
ALCAPA	1	3,6	-	-	1	1,5
ARVD	-	-	1	2,63	1	1,5
Eşlik eden doğumsal kalp hastalığı					9	13,6
Plevral perikardiyal effüzyon	4	15,4	4	10,8	8	12,7
Pulmoner HT bulgusu	-	-	3	7,9	3	4,5
İntrakardiyak trombüs	-	-	1	2,6	1	1,5
EKG Bulguları						
ST değişikliği	1	4,5	5	14,7	6	10,7
Sol ventrikül hipertrofisi_EKG	1	4,3	5	14,7	6	10,5
Taşiaritmi	4	13,6	2	6,1	6	10,7
Bradiaritmi	-	-	1	3	1	1,8

Hastaların yaş gruplarına göre EKO ve EKG bulgularının dağılımı Tablo 4.14'te özetlenmiştir ve yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (Tablo 4.14).

Tablo 4.15. Hastaların cinsiyetlerine göre EKO ve EKG bulgularının dağılımı.

	Kız		**Erkek**		**Toplam**	
EKO Bulguları	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**
LV non-kompaksiyon	7	24,9	13	33,3	20	30
ALCAPA	-	-	1	2,6	1	1,5
ARVD	1	3,6	-	-	1	1,5
Eşlik eden doğumsal kalp hastalığı					9	13,6
Plevral perikardiyal effüzyon	2	7,7	6	16,2	8	12,7
Pulmoner HT bulgusu	-	-	3	7,7	3	4,5
İntrakardiyak trombüs	1	3,7	-	-	1	1,5
EKG Bulguları						
ST değişikliği	4	18,2	2	5,9	6	10,7
Sol ventrikül hipertrofisi_EKG	2	9,1	4	11,4	6	10,5
Taşiaritmi	2	9,5	4	8,8	6	10,5
Bradiaritmi	-	-	1	2,9	1	1,8

Hastaların cinsiyetlerine göre EKO ve EKG bulgularının dağılımı Tablo 4.15'te özetlenmiştir ve kızlar ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (Tablo 4.15).

Tablo 4.16. Hastaların yaş gruplarına göre kalp nakli, hastane yatışı ve prognoz dağılımı.

	< 2 yaş		**≥ 2 yaş**		**Toplam**	
	Sayı	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**
Kalp nakli	-	-	3	8,1	3	4,7
Hastane yatışı	21	77,8	23	60,5	44	67,7
YBU yatışı	13	48,1	13	35,1	26	40,6
Prognoz						
İyileşme	8	32	6	16,7	14	23
Haliyle	13	52	22	61,1	35	57,4
Kötüleşme	1	4	2	5,6	3	4,9
Ölüm	3	12	6	16,7	9	14,8

Tablo 4.17. Hastaların cinsiyete göre kalp nakli, hastane yatışı ve prognoz dağılımı.

	Kız		**Erkek**		**Toplam**	
	Sayı	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**
Kalp nakli	1	3,7	2	5,4	3	4,7
Hastane yatışı	19	70,4	25	65,8	44	67,7
YBU yatışı	10	38,5	16	42,1	26	40,6
Prognoz						
İyileşme	4	16	10	27,8	14	23
Haliyle	18	72	17	47,2	35	57,4
Kötüleşme	-	-	3	8,3	3	4,9
Ölüm	3	12	6	16,7	9	14,8

Tablo 4.18. İyileşen ve ölen olan hastaların etiyolojik faktörlerinin dağılımı.

	İyileşme		**Ölüm**		**Toplam**	
Özellik	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**
İdiyopatik	10	55,6	1	7,1	11	34,4
Enfeksiyon	4	22,3	5	35,7	9	28,1
Nöromüsküler hastalık	-	-	3	21,5	3	9,3
Kalp hastalığı	2	11,1	3	21,5	5	15,6
Metabolik hastalık	1	5,5	2	14,2	3	9,3
Genetik hastalık	1	5,5	-	-	1	3,3

Tablo 4.19. Hastaların yaş gruplarına göre etiyolojilerinin dağılımı.

	< 2 yaş		**≥ 2 yaş**		**Toplam**	
Etiyoloji	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**
İdiopatik	9	24,3	18	36	27	31,1
Kalp hastalığı (LVNC,ALCAPA,ARVD)	8	21,6	14	28	22	25,3
Enfeksiyon	12	32,4	6	12	18	20,7
Metabolik hastalık	4	10,8	2	4	6	6,9
Genetik hastalık	2	5,4	4	8	6	6,9
Nöromüsküler hastalık	1	2,7	4	8	5	5,7
Taşikardi Nedenli	1	2,7	-	-	1	2,7
Kemoterapötik alma öyküsü	-	-	3	6	3	3,4

İki yaştan küçük hastalarda ilk sırada görülen etiyolojik faktör enfeksiyon iken, iki yaştan büyük hastalarda idiopatik nedenler öne çıkmıştır. Diğer faktörlerin dağılımı Tablo 4.19'da özetlenmiştir.

Tablo 4.20. Hastaların cinsiyetlerine göre etiyolojilerinin dağılımı.

	Kız		**Erkek**		**Toplam**	
Etiyoloji	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**
İdiopatik	10	27,8	17	33,3	27	31,1
Kalp hastalığı (LVNC,ALCAPA,ARVD)	8	22,2	14	29,4	22	25,3
Enfeksiyon	12	33,3	6	11,8	18	20,7
Metabolik hastalık	3	8,3	3	5,9	6	6,9
Genetik hastalık	3	8,3	3	5,9	6	6,9
Nöromüsküler hastalık	-	-	5	9,8	5	5,7
Taşikardi nedenli	-	-	1	1,9	1	1,5
Kemoterapötik alma öyküsü	1	2,8	2	3,9	3	3,4

Yaş gruplarına benzer şekilde kızlarda önde gelen etiyolojik faktör enfeksiyon iken erkeklerde önde gelen etyolojik faktör idiopatik neden olarak saptanmıştır (Tablo 4.20).

Tablo 4.21. Hastaların yaş gruplarına göre izlem süresi, toplam yatış süresi ve yoğun bakım yatış süresi ortalamalarının karşılaştırılması.

	Yaş Grubu	**Ortalama±S.sapma**	**P**
İzlem süresi (ay)	<2 yaş	38,3±26,5	0,24
	2 yaş ve üzeri	30,3±27,1	
Toplam yatış süresi (gün)	<2 yaş	32,3±40,3	0,75
	2 yaş ve üzeri	36,0±37,8	
Yoğun bakımda yatış süresi (gün)	<2 yaş	16,7±20,1	0,78
	2 yaş ve üzeri	14,8±14,2	

Tablo 4.22. Hastaların cinsiyetlerine göre izlem süresi, toplam yatış süresi ve yoğun bakım yatış süresi ortalamalarının karşılaştırılması.

	Cinsiyet	**Ortalama±S.sapma**	**P**
İzlem süresi (ay)	Kız	34,6±26,2	0,79
	Erkek	32,8±27,8	
Toplam yatış süresi (gün)	Kız	32,6±42,3	0,81
	Erkek	35,4±36,6	
Yoğun bakımda yatış süresi (gün)	Kız	19,6±20,4	0,39
	Erkek	13,5±15,2	

Tablo 4.23. Hastaların prognozlarına göre ilk ve son EF ile LVdD değerlerinin karşılaştırılması.

			EF		LVdD	
Prognoz	**N**	**Ölçüm**	**Ortalama±SS**	**Ortanca**	**Ortalama±SS**	**Ortanca**
İyileşme	14	**İlk**	54,5±15,8	61,0	36,3±13,7	36,5
	13	**Son**	66,3±2,6	67,0	34,7±4,5	34,0
P			**0,021**		0,972	
Haliyle	35	**İlk**	54,3±13,9	57,0	37,3±12,6	39,0
	31	**Son**	54,2±12,7	58,0	40,1±12,5	36,0
P			0,803		**0,015**	
Kötüleşme	3	**İlk**	57,7±8,1	54,0	42,7±10,0	42,0
	2	**Son**	50,5±3,5	50,5	42,0±1,4	42,0
P			0,180		0,180	
Ölüm	9	**İlk**	48,3±19,3	54,0	45,3±22,5	42,0
	9	**Son**	45,4±16,9	41,0	43,4±14,9	44,0
P			0,477		0,767	

Araştırmada iyileşen hastaların başlangıç EF değeri 54,5±15,8 iken, son ölçülen EF değeri 66,3±2,6 olarak bulunmuştur. İyileşen hastaların son ölçülen EF değeri, ilk ölçülen EF değerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,021). Prognozu haliyle olan hastaların başlangıç LVdD değeri 37,3±12,6 iken, son ölçülen LVdD değeri 40,1±12,5 olarak bulunmuştur. Prognozu haliyle olan hastaların son ölçülen LVdD değeri, ilk ölçülen LVdD değerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,015). Araştırmada kötüleşen ve ölen hastaların, başlangıç ile son ölçülen EF ve LVdD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,05)(Tablo 4.23).

Tablo 4.24: Hastaların Prognozunun Kötüleşme+Ölüm Olarak Sonuçlanmasına Etki Eden Faktörlerin Lojistik Regresyon Modeli İle İncelenmesi

	Grup	**N**	**p**	**OR**	**%95 GA**	
Yaş (Yıl)	<2 (Ref)	20		1		
	≥2	33	0,447	1,836	0,383	8,795
Cinsiyet	Kız (Ref)	21		1		
	Erkek	32	0,113	4,086	0,715	23,34
Diüretik Alma	Yok (Ref)	11		1		
	Var	42	0,219	4,314	0,420	44,29
Etyoloji	Idiyopatik (Ref)	11		1		
	Enfeksiyon	16	0,157	4,831	0,546	42,72
	KH	12	0,725	0,658	0,064	6,771
	Diğer	14	0,532	1,981	0,232	16,93
Persentil	<10 (Ref)	89		1		
	≥10	19	0,568	1,579	0,329	7,567
OR: Odds Ratio						

Araştırmada hastaların prognozunun kötüleşmesine veya ölmelerine etki eden faktörler, çok değişkenli lojistik regresyon modeli ile incelenmiştir. Yaş, cinsiyet, diüretik alma ve persentil değerleri kontrol edildiğinde, etyoloji ile prognoz arasında her hangi bir istatistiksel ilişki saptanamamıştır ($p>0,05$). Ayrıca hastaların yaşı, cinsiyeti, diüretik alması ve persentil değerleri ile prognoz arasında da her hangi bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.24)

Tablo 4.25: Hastaların EF ve LVdD Değerleri ile Prognozunun Kötüleşme+Ölüm Olarak Sonuçlanması Arasındaki İlişkinin Lojistik Regresyon Modeli İle İncelenmesi

Model 1	**OR**	**%95 GA**	
EF'de Azalma	1,121	1,022	1,230
LVdD'de Azalma	1,150	1,018	1,300
Model 2			
EF'de Azalma	1,126	1,017	1,248
LVdD'de Azalma	1,153	1,006	1,322
Model 3			
EF'de Azalma	1,126	1,011	1,254
LVdD'de Azalma	1,144	0,996	1,313

Model 1: Yaş, cinsiyet ve etyoloji değişkenleri kontrol edilmiştir.
Model 2: Model 1 + Diüretik Alma, IVIG Alma değişkenleri kontrol edilmiştir
Model 3: Model 2 + Yoğun Bakıma Yatış değişkeni kontrol edilmiştir.

Araştırmada prognozun kötüleşme veya ölüm olması ile EF ve LVdD değerleri arasındaki ilişki çok değişkenli lojistik regresyon modeli ile incelenmiştir. Yaş, cinsiyet, etyoloji, diüretik ve IVIG alma ve yoğun bakıma yatma değişkenleri kontrol edilerek yapılan lojistik regresyon modelinde (Model 3), EF'da 1 birimlik azalmanın olması durumunda, prognozun kötüleşme+ölüm olma riski 1,126 kat artmaktadır (Odds Ratio: 1,126, %95GA: 1,011-1,254).

Yaş, cinsiyet, etyoloji, diüretik ve IVIG alma değişkenleri kontrol edilerek yapılan lojistik regresyon modelinde (Model 2), LVdD'de 1 birimlik azalmanın olması durumunda, prognozun kötüleşme+ölüm olma riski 1,153 kat artmaktadır (Odds Ratio: 1,153, %95GA: 1,006-1,322). Bu modele yoğun bakıma yatma değişkeni eklendiğinde (Model 3), prognozun kötüleşme+ölüm olma riski 1,144 kat artmakta olduğu tespit edilmesine rağmen, bu değer, anlamlılık sınırında olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (Odds Ratio: 1,144, %95GA: 0,996-1,313).

5. TARTIŞMA

Kardiyomiyopati (KM) nadir görülen bir bozukluk olmasına rağmen, çocuklarda kalp yetmezliği ve kalp transplantasyonu gerekliliği gibi ciddi problemlerin ortak nedenidir. Büyük bir kısmı (yaklaşık %65) idiyopatik olsa da günümüzde hastalığın patogenezi ve kliniği konularında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (12).

Dilate kardiyomiyopati (DKMP), çocuklarda en sık rastlanan kardiyomiyopatidir ve yılda 100.000 çocuk başına 0,57 vaka görülmektedir (1). Genellikle sol veya her iki ventrikülün birlikte dilatasyonu ve azalmış kontraksiyonu ile karşımıza çıkmaktadır (2). DKMP'nin klinik prezentasyonu çok farklı şekillerde olabilmektedir, bazı hastalar ise tamamen asemptomatiktir. Sıklıkla ateşli bir hastalık, egzersiz veya solunum yolu enfeksiyonu gibi stres faktörü tarafından tetiklendikten sonra, kalp yetmezliğiyle ortaya çıkabilmektedir (39).

Bu çalışma ile, DKM nedeniyle takip edilen hastaların etiyolojileri ve özellikle son yıllarda artmakta olan enfeksiyöz nedenleri, hastaların ilk başvuru anındaki semptomları, fizik muayene bulguları, laboratuar sonuçları, görüntüleme bulguları, tedavi yöntemleri ve prognozlarının incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada Ocak 2007-Ocak 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Kardiyoloji Kliniğine başvuran ve DKMP tanısı ile izlenen 66 hasta incelenmiştir.

Herath ve arkadaşlarının 2007-2012 yılları arasında izledikleri 35 DKMP tanılı hastanın değerlendirildiği çalışma, hastaların %51'inin erkek, %49'unun kız olduğunu ve tanı aldıkları ortanca yaşın da 15 ay olduğunu belirtmiştir (84). Kindel ve arkadaşlarının KMP'li hastaları değerlendirdikleri çalışmada ise en erken semptom başlangıcının DKMP'li hastalarda olduğu; %48'inin semptomlarının 1 yaşından önce başladığı, kız/erkek oranının 1,5 olduğu bildirilmiştir (38). Taliercio ve arkadaşlarının 24 hasta ile yaptıkları çalışmada olguların semptom başlama ortanca yaşının 2 yaş olduğu bildirilmiştir (85). Bilgiç ve arkadaşlarının 137 KMP hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların %78,9'unun DKMP olduğu, erkek/kız oranının ise 3/1 olduğu bildirilmiştir. Semptom başlangıç yaşı ortalama 50 ay olarak hesaplanmış olup, hastane başvurularının hastalık ortaya çıktıktan ortalama 8 ay sonra olduğu ifade edilmiştir (86). Çalışmamızdaki hastalar da Herath ve

arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde %59,1'i (n=39) erkek %40,9'u (n=27) kızdır ve %42,1'i 2 yaştan küçüktür.

DKMP'nin çok sayıda nedeni mevcuttur. Primer dilate kardiyomiyopati için nedenler genetik, karışık (ağırlıklı olarak genetik olmayan) ve kazanılmış olarak sıralanabilir. Kazanılan primer hastalık, miyokardit, stresle provoke, peripartuma bağlı sekonder gibi inflamatuar hastalığa ikincil olabilir veya taşikardi ile indüklenebilir. Kalıtsal DKMP'nin ilk dönemlerde vakaların sadece küçük bir yüzdesini oluşturduğu varsayılmaktaydı. Michels ve arkadaşlarının çalışması bu noktada dönüm noktası olmuş ve aile üyelerinin taranması sırasında yaklaşık % 20'sinde bu hastalığın ekokardiyografik kanıtı olduğu gösterilmiştir (39).

Bizim çalışmamızda hastalık etiyolojisi sırasıyla %31,1 idiopatik, %25,3 kalp hastalığı ve %20,7 enfeksiyon olarak saptanmış, ayrıca enfeksiyonların %95'inin viral kaynaklı olduğu görülmüştür. Kalp hastalıklarının neredeyse tamamı LV non-kompaksiyondur. Diğer etyolojik faktörlerin ise metabolik hastalık (%6,9), genetik hastalık (%6,9), nöromüsküler hastalık (%5,7) , kemoterapötiğe bağlı (%3.4) ve taşiaritmi nedenli (1,15) olduğu tespit edilmiştir. İki yaştan küçük hastalarda ilk sırada görülen etiyolojik faktör enfeksiyon iken, iki yaştan büyük hastalarda idiopatik neden öne çıkmıştır ve yaş gruplarına benzer şekilde kızlarda önde gelen etiyolojik faktör enfeksiyon iken erkeklerde idiopatik neden olarak saptanmıştır.

Sol ventrikülün izole non-kompaksiyon (LVNC), önceleri nadir görülen bir hastalık olup, süngerimsi miyokard, fetal miyokard ve sol ventriküler noncompaction gibi çeşitli isimlerle tanımlanmıştır. LV non-kompaksiyon tanısı eğer hekim EKO değerlendirmesi esnasında şüphelenmezse oldukça zordur. Ayrıntılı EKO değerlendirmeleri ve dikkatli klinik incelemeler sonucunda günümüzde aslında çok da nadir bir hastalık olmadığı görülmüştür (87). Kliniğimizde 2015 yılında Arı ve arkadaşlarının asemptomatik 20 LVNC hasta ile yürüttüğü bir çalışmada; asemptomatik LVNC'li hastaların miyokardiyal fonksiyonlarının takibinde konvansiyonel EKO'ya göre strain EKO (STE) ve Doppler EKO (TDİ)'nun subklinik miyokardiyal disfonksiyonun daha erken saptanmasına olanak sağladığı görülmüştür (88). Hastanemizin referans merkez olması nedeniyle LVNC tanılı hasta sayımız belirgin artmıştır. Çalışma popülasyonumuzda DKMP etiyolojisinde LVNC

1/4 oranı ile 2. en sık nedendir. Şuan kliniğimizde LVNC tanılı hastaların değerlendirildiği bir çalışma yürütülmektedir.

Miyokardit önceden sağlıklı olduğu bilinen kişilerde kalp kasının inflamasyonu sonucu gelişen, subklinikten fulminana kadar değişken bulgulara sahip bir hastalık tablosudur. Enfeksiyöz veya non enfeksiyöz formları mevcuttur ve en sık tespit edilen enfeksiyöz neden coxsackie virüslerdir. Miyokarditin de DKMP etiyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir. Klinik olarak akut miyokardit şüphesi olan hastaların yaklaşık %12'sinde DKMP gelişmektedir. Miyokardit ve DKMP'nin klinik bulguları benzerlik göstermektedir. Günümüzde önem kazanan yaklaşım ise miyokardit ve DKMP'nin ayrımını yapmaya çalışmaktansa miyokarditin seyrini DKMP'ye dönüştüren mekanizmalar üzerine odaklanmaktır (89). Herath ve arkadaşları hastaların %74'ünün primer tanısının DKMP, %26'sının miyokardit olduğu, detaylı inceleme sonunda ise miyokardit sıklığının gerçekte %43'e çıktığını rapor etmişlerdir. Ayrıca viral nedenler sırasıyla %67 parvovirüs, %33 enterovirüs, %26 CMV olarak belirtilmiştir (84). DKMP etyolojisinde viral enfeksiyonlar önemli bir role sahiptir. Klappacher ve arkadaşlarının çalışmasında viral enfeksiyonların otoimmün mekanizmayı tetikleyebileceği belirtilmiştir (90). Amerikan ve Japon hastaların değerlendirildiği bir çalışmada ise Amerikalı hastaların %24'ünde, Japon hastaların ise %32'sinde miyokardda coxsackie virüs grup B RNA'sı izole edilmiştir (91). Kaur ve arkadaşlarının çalışmasında ise, coxsackie ve adenovirüs reseptör pozitifliği kontrol gruplarında sırası ile %30 ve %40 iken, DKMP'de %96 sıklığındadır (92). Mc Mahon ve arkadaşlarının DKMP'li bir olgu sunumunda neden parvovirüs B19 olarak tespit edilmiştir (93). Hastalığın semptomları basit halsizlikten, akut dekompanse kalp yetmezliği, göğüs ağrısı, miyokard enfarktüsü ve ani ölüme kadar değişmektedir (94). Şüpheli miyokarditte endomiyokardiyal biyopsi örneklemesinin kullanımı, özellikle çocuklarda yetersiz kalmaktadır. Teknoloji ile birlikte tanı ve tedavide yaşanan gelişmeler sayesinde tanı imkânı artmıştır. Kardiyak MR gibi invazif olmayan tekniklerin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (95). Çalışmamızda geçirilmiş miyokardite bağlı DKMP gelişme oranı %20.7 olarak bulunmuş; viral nedenlerin ön plana çıktığı ve tespit edilebilen ajanların parainfluenza, parvovirus, RSV, VZV olduğu gözlenmiştir.

Kalıtsal DKMP, vakaların %30-48'inde gelişir ve otozomal dominatif kalıtım (X-bağlı) gösterir; otozomal resesif ve mitokondriyal kalıtım otozomal dominant kalıtımdan daha az görülür (96). DKMP'ye neden olan genler çoğunlukla iki büyük alt grup proteinini (sitoskeletal ve sarkomer proteinleri) kodlamaktadır (96, 97). DKMP'nin X bağlantılı formlarından ikisi bozuklukları iyi tanımlanmış ergenlik çağında ve genç erişkinlerde görülen X-bağlantılı dilate kardiyomiyopatidir (98). 1987'de Berko ve Swift, X-bağlantılı dilate kardiyomiyopatiyi, gençlik yıllarında ve erken yaşlarda genç erkeklerde gelişen dilate kardiyomiyopati ve transplantasyon yapılmadığında kalp yetmezliği ve ventriküler kaynaklı ölümle hızlı bir ilerleme gösteren taşikardi ve ventriküler bozukluk olarak tanımladılar (98). Bu hastalarda, serum kreatin kinazın kas izoformunun miktarı artmıştır. Kadın taşıyıcılarda (yani anneler) hastalık yavaş ilerleyerek, beşinci dekatta hafif-orta derecede dilate kardiyomiyopati geliştirir. Towbin ve meslektaşları, önce hastalığa neden olan geni tanımlamış ve anormal klinik bulguların sorumlusu olarak distrofin geninin gösterildiği fonksiyonel defekti karakterize etmiştir (46). Daha sonra, bu hastalığa sahip hastalarda distrofin mutasyonu tespit edilmiştir. Distrofin geni mutasyonu ayrıca Duchenne ve Becker kas distrofisinden sorumludur; bu iskelet miyopatileri hayatın erken dönemlerinde görülür. Bu hastaların büyük bir kısmında 2. dekattan önce DKMP gelişmektedir (99). Bizim çalışmamızda da Duchenne Musküler Distrofisi ile takip edilen 2 ve Becker Musküler Distrofisi ile takip edilen 1 hastamızda DKMP tespit edilmiştir.

Doksorobusin ve daunorobusin gibi antrasiklinler dünya çapında yaygın olarak kullanılan kanser ilaçlarıdır. Bununla birlikte, bu ilaçlarla tedavi edilen birçok hastada, yaşa bakılmaksızın DKMP ve kalp yetmezliği gelişmektedir. Sorunun nedeni üzerine ayrıntılı çalışmalar devam etmektedir. Hastalığın gelişim mekanizması multifaktöriyel olsa da reaktif oksijen radikallerinin oluşumu, mitokondriyal parçalanma ve elektron transport zincirinin ayrışması ön plana çıkmaktadır (100). Hastanemiz çocukluk çağı hematoloji ve onkoloji hastalarının tedavisinde referans merkezdir. Kemoterapötik alan hastalarımızın tedavi sırasında rutin kardiyolojik takibi yapılmaktadır. Kardiyolojik takip sırasında 3 hastamızda doksorubisine bağlı DMKP geliştiği gözlemlenmiştir. Bu nedenle kemoterapötik alan hastaların DKMP gelişimi açısından takibi önemlidir

Literatürde DKMP'de en sık görülen semptom ve bulgular; dispne, egzersiz intoleransı, senkop, takipne, taşikardi ve hepatomegali olarak belirtilmektedir. Taliercio ve arkadaşlarının olgu serisinde kalp yetmezliğinin %92 ile en sık gözlenen bulgu olduğu ifade edilmiştir (85). Jin Hee Oh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dilate kardiyomiyopatili hastaların fizik incelemesinde %64,1'inde kardiyomegali, %23,4'ünde takipne, % 22,8'inde üfürüm, % 10,9'unda aritmi ve % 7,6'sında siyanoz tespit edilmiştir (101). Bilgiç ve arkadaşlarının çalışmasında DKMP hastalarında en sık rastlanan semptomlar %60,0 dispne, %22,9 öksürük ve %20,0 yorgunluk iken fizik muayenede en sık %84,8 taşikardi, %69,5 hepatomegali ve %35,0 üfürüm olarak sıralanmıştır (86). Çalışmamızda da en sık saptanan semptomlar %68,8 dispne/takipne/ortopne, %48,4 kas güçsüzlüğü, %43,5 büyüme gelişme geriliği ve %41,3 egzersiz intoleransı iken, en sık bulgular ise %26,2 takipne, %21,3 hepatomegali olarak sıralanmaktadır. Ayrıca iki yaştan küçük hastalar daha sık akciğer enfeksiyonu geçirmiş ve hepatomegali daha fazla görülmüş iken, iki yaş ve üzeri hastalarda da çarpıntı daha sıktır ($p<0,05$).

Dilate kardiyomiyopatili hastalarda görülen EKG değişiklikleri; sinüs taşikardisi, ST-T dalga değişiklikleri, Q dalgası, sol ventrikül hipertrofisi bulguları ve ileti bozuklukları olarak sıralanabilir (102). Talierco ve arkadaşları'nın yaptığı bir çalışmada olguların %68'inde ST-T değişiklikleri ve %63'ünde sol ventrikül hipertrofisi saptanmıştır (85). Özbarlas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların %9'unda aritmi saptanmıştır (86). Çalışmamızda hastaların EKG bulguları; 6'sında (%10,7) ST değişikliği, 6'sında (%10,5) sol ventrikül hipertrofisi, 6'sında (%10,9) taşiaritmi, ve bir hastada da bradiaritmi olarak saptanmıştır. EKO bulguları değerlendirildiğinde hastaların; 20'inde (%30) LV non-kompaksiyon, 1'inde (%1,5) ALCAPA, 1'inde (%1,5) ARVD, 9'unda (%13,6) eşlik eden doğumsal kalp hastalığı, 8'inde (%12,7) plevral/perikardiyal effüzyon, 3'ünde (%4,5) pulmoner hipertansiyon bulgusu ve 1 hastada da intrakardiyak trombüs saptanmıştır

Sistolik fonksiyonları bozulan ve kardiyak dilatasyon gözlenen hastalarda tromboz da gelişebilmektedir. Chen ve ark. nın (103) yaptıkları çalışmada DKM hastalarında kalp içinde trombüs % 1-16 oranında görülmüştür. Çalışmamızda ise bir hastada (% 1,5) intrakardiyak trombüs saptanmıştır.

Çocuklarda miyokardit tedavisinde IVIG'nin randomize kontrollü çalışmalarından elde edilen veriler sınırlı olmasına rağmen (104), bazı klinik kanıtlar yararlı olabileceğini düşündürmektedir. İki pediatrik hastalığın retrospektif bir derlemesinde, yüksek doz IVIG ile tedavi edilen akut miyokarditi olan 21 çocuk (24 saatte 2 g / kg), konvansiyonel destek tedavisi ile tedavi edilen 25 tarihsel kontrol ile karşılaştırıldı (105). IVIG ile tedavi edilen hastalar, ekokardiyografi ile 3-6 ayda ve tedaviden 6-12 ay sonra kontrollerle karşılaştırıldığında daha büyük ventriküler fraksiyonel kısalma ve 3-6 ayda sol ventrikül diyastol sonu boyutu daha küçük olduğunu gösterdi. IVIG alan hastalarda bir yıl sonra sağ kalımı iyileştirme yönünde bir eğilim vardı. Buna karşılık, PHIS veritabanından veri kullanan bir başka çalışma, IVIG kullanımının sağ kalımı iyileştirmediğini bildirmiştir (106). 216 hastanın takip edildiği bu çalışmada, hastaların % 45'inde IVIG kullanılmış ve sağkalım üzerine çok etkisi olmadığı tesbit edilmiştir. Hastanemizde viral miyokardit nedeniyle takip edilen hastalarımızda IVIG destek tedavisinin prognozu iyileştirdiği ve sağ kalımı arttırdığı gözlemlenmiştir.

DKMP'li hastalarda medikal tedaviye rağmen prognoz halen kötüdür, kardiyak transplantasyon durumu kritik olan, çoklu inotrop tedavi alan ve mekanik ventilatör ihtiyacı olan hastalarda düşünülmektedir. En sık ölüm nedeni konjestif kalp yetersizliği olmakla birlikte ilk altı ay oldukça kritiktir. Çocuklarda 1 yıllık sağkalımın %63-70 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Mortalite tanıdan sonraki ilk 1-2 yılda yüksektir (107).

Yaşın prognoza olan etkisi ile ilgili olarak literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Carvalho ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada iki yaşın üstündeki hastalarda prognozun daha kötü olduğu saptanmıştır (108). Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yaşın prognoza etkisinin olmadığı saptanmıştır (109). DKMP'de cinsiyet ile prognoz arasındaki ilişkide ise yaş ile benzer şekilde; Kumar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kız cinsiyetin kötü prognozla ilişkisi olduğu saptanmıştır (110). Wilkinson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise erkek cinsiyetin kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir (111). Çalışmamızda cinsiyet-prognoz ve yaş prognoz arasındaki ilişkide anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Kardiyak transplantasyona bazı uç vakalarda ihtiyaç duyulmaktadır. Geçmiş dönemlerde transplantasyon sadece çok ciddi hastalara yapılmaktaydı ve bu nedenle

inotropik ajanlar, mekanik ventilasyon ve desteğe ihtiyaç duyulmaktaydı. Organların bekleme süreleri önemli bir kısıtlılıktır. Ventriküler yardımcı cihazların kullanımı, kalp naklini bekleyen son dönem dilate kardiyomiyopatili çocukların sağ kalımını önemli ölçüde geliştirmiştir. Bu cihazlar kalp transplantasyonuna uygun olmayan hastalar için oldukça efektiftir. Total yapay kalp (nihai kalp transplantasyonunun amacı olmadan, son dönem kalp yetmezliği olan hastalarda uzun vadeli mekanik dolaşım desteğinin kullanılması) bu cihazların en uç noktasıdır (112). Bizim çalışmamızda da iki hastamız kalp transplantasyonu bekleme süresinde ventriküler destek cihazı kullanılmıştır.

Burch ve arkadaşlarının 63 hastayı retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmada hastaların ortanca takip süresi ise 19 aydır ve hastaların %26,9'unun kaybedildiği bildirilmiştir (113). Kumar ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %19'unun öldüğü gözlenmiştir (110). Yapılan bir çalışmada 9 yıllık sağ kalım oran %69,8 olarak bulunmuştur (101). Herath ve arkadaşlarının çalışmasında ise düzelme %26, haliyle devam etme %46 ve ölüm sıklığı %28 olarak belirtilmiştir (84). Bilgiç ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların ortalama takip süresi 24±5 aydır ve %11,5'inin ölümle sonuçlandığı belirtilmiştir (86). Bizim çalışmamızda da üç hastaya (%4,7) kalp nakli yapılmıştır. Hastaların %23,0'ü iyileşmiş, %57,4'ü haliyle devam etmekte, %4,9'u kötüleşmiş ve %14,8'i ölmüştür.

Sonuç olarak eldeki veriler DKMP'li hastalara yaklaşım açısından önemli katkılar sağlayacaktır. Son dönemde LVNC ve miyokardit tanı ve tedavisindeki güncel yaklaşımlar ve ekokardiyografinin yaygın kullanımı ile birlikte DKMP tanısı koymada gecikmeler ve yanlışlıklar en aza indirilmiştir. DKMP tanı ve tedavideki bu gelişmelere rağmen hala mortalitesi yüksek bir tablo olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sonuçlar

1. Hastaların %59,1'i erkek %40,9'u kızdır (erkek/kız oranı=1,4) ve yaş ortalaması 6,7±6,1 (ortanca=4,75 yaş, en küçük=1 ay, en büyük=17,5 yaş) dır.
2. Etiyolojik faktörler %31,1 idiyopatik, %25,3 kalp hastalığı (LVNC,ALCAPA,ARVD), %20,7 enfeksiyon, %6,9 metabolik hastalık, %6,9 genetik hastalık, %5,7 nöromüsküler hastalık, %3,4 kemoterapötik alma öyküsü ve %1,15 taşikardi nedenli olarak sıralanmıştır.
3. Enfeksiyonların %95'i viral kaynaklıdır.
4. Hastaların %85,9'u semptomatiktir. En sık 5 semptom; %68,8 dispne/takipne/ortopne, %48,4 kas güçsüzlüğü, %43,5 büyüme gelişme geriliği, %41,3 egzersiz intoleransı ve %40,6 terlemedir.
5. Hastaların %49,1'i <10 persantildir.
6. Hastalarda sıklıkla rastlanan bulgular %26,2 takipne, %21,3 hepatomegali, %19,7 ral, %17,7 taşikardidir.
7. %30 LV non-kompaksiyon, %13,6 eşlik eden doğuştan kalp hastalığı, %12,7 plevral/perikardiyal effüzyon, %10,7 ST değişikliği, %10,5 Sol ventrikül hipertrofisi, %9,1 taşiaritmi, %4,5 pulmoner hipertansiyon bulgusu ve birer hastada da bradiaritmi, intra kardiyak trombüs,ALCAPA ve ARVD saptanmıştır.
8. Tedavide en sık tercih edilen ilaçlar; %87,7 ACE inhibitörü, %86,2 digoksin,%81,7 diüretik, %32,8 dopamin ve %30,8 aspirin şeklindedir.
9. Üç hastaya kalp transplantasyonu yapılmıştır.
10. Hastaların %67,7' sinin hastaneye yatışı olmuş, %40,6'sı yoğun bakıma ihtiyaç duymuştur.
11. Hastaların izlem süresi ortalama 33,6±27,1 aydır (ortanca=30 ay, en küçük=1 gün, en büyük=84 ay).
12. Hastaların %23'ü (n=14) iyileşmiş, %57,4'ü (n=35) haliyle devam etmekte, %4,9'u (3 kişi) kötüleşmiş ve %14,8'i (n=9) ölümle sonuçlanmıştır.

13. İki yaş ve daha büyük hastaların %55,6’ sında (n=20) çarpıntı mevcut iken, 2 yaştan küçük hastaların %17,9’unda (n=5) çarpıntı vardır ve bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıdır (p=0,002).
14. İki yaştan küçük hastaların %42,9’ u (n=12) sık akciğer enfeksiyonu geçirirken, bu sıklık 2 yaştan büyük hastalarda %16,7’dir (n=6) ve bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıdır (p=0,02).
15. İki yaştan küçük hastaların %34,6’ sında (n=9) hepatomegali saptanırken, 2 yaştan büyük hastalarda bu sıklık %11,4 (n=4) tür ve bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlıdır (p=0,02).
16. Kız hastaların %12’sinde (n=3) takipne saptanırken, erkek hastalarda bu sıklık %36,1 (n=13) tür ve bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlıdır (p=0,03).
17. Hastaların cinsiyet ve yaş gruplarına göre prognozu açısından bir farklılık saptanamamıştır.

KAYNAKLAR

1. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA.*2006;296(15):1867–1876.
2. Hugh D. Allen, Robert E. Shaddy, Daniel J. Penny, Frank Cetta, Timothy F. Feltes (2016). Moss and Adams' heart disease in infants, children, and adolescents: including the fetus and young adult. 9th edition. (Vol. 1). İçinde; Lin KY, Rossano JW. Chapter 53: Dilated Cardiomyopathy. Lippincott Williams & Wilkins.
3. Köse H, Çil E. Çocuklarda Dilate Kardiyomiyopati. Güncel Pediatri 2005; 3: 70-73.
4. Myung K. Park. Pediatrik Kardiyoloji, Dilate ve Konjestif Kardiyomiyopati, syf: 341-350.
5. Hsu DT, Pearson GD. Heart failure in children: part I: history, etiology, and pathophysiology. Circ Heart Fail 2009; 2:63.
6. Rossano JW, Kim JJ, Decker JA, ve ark. Prevalence, morbidity, and mortality of heart failure-related hospitalizations in children in the United States: a population-based study. J Card Fail. 2012 ;18:459-70.
7. Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels, 9th ed, Little, Brown & Co., Boston 1994.
8. Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. Nat Rev Cardiol 2013; 10:531-47.
9. Suominen P, Mattila N, Nyblom O, Rautiainen P, Turanlahti M, Rahkonen O. The Hemodynamic Effects and Safety of Repetitive Levosimendan Infusions on Children With Dilated Cardiomyopathy. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2017 ;8:25-31.
10. Singh RK, Singh TP, Triedman JK, Armsby C. All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete. Heart failure in children: Etiology, clinical manifestations, and diagnosis. Literature review current through: Feb 2017. This topic last updated: Dec 27, 2016.
11. Weigner M, Morgan JP, McKenna WJ, Yeon SB. Causes of dilated cardiomyopathy. Contributor Disclosures All topics are updated as new evidence

becomes available and our peer review process is complete. Literature review current through: Feb 2017. This topic last updated: Jan 05, 2016.

12. Williams GD, Hammer GB. Cardiomyopathy in childhood. Current Opinion in Anesthesiology 2011; 24:289–300.
13. Wilkinson JD, Westphal JA, Bansal N, Czachor JD, Razoky H, Lipshultz SE. Lessons learned from the Pediatric Cardiomyopathy Registry (PCMR) Study Group. Cardiology in the Young (2015), 25(Suppl. 2), 140–153.
14. Moak JP, Kaski JP. Hypertrophic cardiomyopathy in children. Heart 2012;98:1044-1054.
15. Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. N Engl J Med 1997; 336:267-76.
16. Güvenç O, Çimen D, Arslan D, Sivri M, Koplay M, Oran B. Miyokardiyal ventriküler nonkompaksiyon: Çocuklukta nadir görülmesi nedeniyle son literatürün taranması. J Curr Pediatr 2015;13:138-42.
17. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, Kaufmann P (2001) Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. Heart 86:666–671.
18. Jacquier A, Thuny F, Jop B, Giorgi R, Cohen F, Gaubert JY et al (2010) Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. Eur Heart J 31:1098–1104.
19. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH et al (2005) Left ventricular noncompaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol 46:101–105
20. Stollberger C, Finsterer J (2004) Left ventricular hypertrabeculation/ noncompaction. J Am Soc Echocardiogr 17(1):91–100
21. Stollberger C, Finsterer J, Blazek G (2002) Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. Am J Cardiol 90:899–902.
22. Conces DJ, Ryan T, Tarver RD. Noncompaction of ventricular myocardium: CT apperance. Am J Roentgenol 1991;156:717-8.

23. Sidhu MS, Uthamalingam S, Ahmed W, Engel LC, Vorasettakarnkij Y, Lee AM, et al. Defining left ventricular noncompaction using cardiac computed tomography. J Thorac Imaging 2014;29:60-66.
24. Özer S, Elshershari H. Aritmojenik sağ ventrikül displazisi ve ventriküler miyokardiyal nonkompaksiyon. Katkı Pediatri Dergisi 2001;22:64-75.
25. Ozkutlu S, Ayabakan C, Celiker A, Elshershari H. Noncompaction of ventricular myocardium: a study of twelve patients. J Am Soc Echocardiogr 2002;15:1523-8.
26. Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, Kaufmann PA, Jenni R. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. J Am Coll Cardiol 2000;36:493-500.
27. Zeren G, İnci S, Kaplan Z, Bayal İ. Süngerimsi miyokart zemininde gelişen kalp yetersizliği ve inme. Türk Kardiyol Dern Arş 2012;40:59-62.
28. Ohki S, Moriyama Y, Mohara J, Kimura C, Sata N, Miyahara K. Aortic valve replacement for aortic regurgitation in a patient with left ventricular noncompaction. Ann Thorac Surg 2009;87:290-2.
29. Tian T, Liu Y, Gao L, Wang J, Sun K, Zou Y, et al. Isolated left ventricular noncompaction: clinical profile and prognosis in 106 adult patients. Heart Vessels 2013;29:645-52.
30. Alehan D. Clinical features of isolated left ventricular noncompaction in children. Int J Cardiol 2004;97:233-7.
31. Keane JF, Lock JE, Fyler DC. Nadas' Pediatric Cardiology. In: Colan SD (ed). Cardiomyopathies. Saunders Elsevier; 2006;8:415-58.
32. Weiford BC, Subbarao VD, Mulhern KM. Noncompaction of the ventricular myocardium. Circulation. 2004 ;109:2965-71
33. Thiene G ,Nava A , Corrado D, Rossi L,Pennelli R. Right ventricular cardiomyopaty and sudden death in young people.N Engl J Med 1988;318:129-133
34. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhytmogenic right ventricular cardiomyopathy /dysplasia. Proposed modification of the Task for criteria .EurHeart J 2010; 31: 806-814
35. McKenna WJ, Thiene G ,Nava A, et al. . Diagnosis of arrhytmogenic right ventricular cardiomyopathy /dysplasia. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and

of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the İnternational Societiy and Federation of Cardiology .Br Heart J 1994; 71:215-218

36. Smith W. Guidelines for the diagnosis and management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Heart Lung Circ 2011; 20:757-760
37. Spicer R, Stephanie Ware S. 433.5 Myocarditis. İçinde: Kliegman RM. Nelson Textbook of Padiatrics.
38. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, ve ark. Incidence, Causes, and Outcomes of Dilated Cardiomyopathy in Children. JAMA. 2006;296(15):1867–1876.
39. Dancea AB. Myocarditis in infants and children: A review for the paediatrician. Paediatrics & Child Health. 2001;6(8):543-545.
40. Galazka A. The changing epidemiology of diphtheria in the vaccine era. J Infect Dis. 2000 Feb;181 Suppl 1:S2-9.
41. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SBve ark (2013). Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2013 ;34:2636-48, 2648a-2648.
42. Canter CE, Simpson KE. Diagnosis and treatment of myocarditis in children in the current era. Circulation. 2014 ;129:115-28.
43. Ghelani SJ, Spaeder MC, Pastor W, Spurney CF, Klugman D. Demographics, trends, and outcomes in pediatric acute myocarditis in the United States, 2006 to 2011. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012 ;5:622-7.
44. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. Circulation. 2005;111(21):2837–2849.
45. Kindel SJ, Miller EM, Gupta R, et al. Pediatric cardiomyopathy: importance of genetic and metabolic evaluation. J Card Fail. 2012;18(5):396–403.
46. Michels VV, Moll PP, Miller FA, et al: The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med. 1992 ;326:77-82.
47. Keeling PJ, Gang Y, Smith G, et al: Familial dilated cardiomyopathy in the United Kingdom. Br Heart J. 1995 ;73:417-21
48. Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, et al: The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. N Engl J Med. 2003 ;348:1639-46.

49. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, et al: The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. N Engl J Med. 2003 ;348:1647-55
50. Baig MK, Goldman JH, Caforio AL, et al: Familial dilated cardiomyopathy: cardiac abnormalities are common in asymptomatic relatives and may represent early disease. J Am Coll Cardiol. 1998 ;31:195-201
51. Grunig E, Tasman JA, Kucherer H, et al: Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 31:186-94, 1998.
52. Burkett EL, Hershberger RE: Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 1998 ;31:186-94
53. Towbin JA, Hejtmancik JF, Brink P, et al: X-linked dilated cardiomyopathy. Molecular genetic evidence of linkage to the Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the Xp21 locus. Circulation. 1993 ;87:1854-65
54. Muntoni F, Cau M, Ganau A, et al: Brief report: deletion of the dystrophin muscle-promoter region associated with X-linked dilated cardiomyopathy. N Engl J Med. 1993 Sep 23;329(13):921-5
55. Murphy RT, Mogensen J, Shaw A, et al: Novel mutation in cardiac troponin I in recessive idiopathic dilated cardiomyopathy. Lancet. 2004 ;363:371-2
56. Mestroni L, Krajinovic M, Severini GM, et al: Familial dilated cardiomyopathy. Br Heart J. 1994 ;72:S35-41
57. Eichhorn EJ, Bristow MR: Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart. A new era in the treatment of heart failure. Circulation. 1996;94:2285-96
58. Ahmad F, Seidman JG, Seidman CE: The genetic basis for cardiac remodeling. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2005;6:185-216.
59. TM. O: Monogenic dilated cardiomyopathy, in RA W (ed): Molecular Mechanisms of Cardiac Hypertrophy and Failure. London, Taylor & Francis, 252.
60. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, et al: Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. N Engl J Med. 1999 ;341:1715-24
61. Olson TM, Michels VV, Ballew JD, et al: Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. JAMA. 2005 ;293:447-54.

62. Andrews RE, Fenton MJ, Ridout DA, Burch M; British Congenital Cardiac Association. New-onset heart failure due to heart muscle disease in childhood: a prospective study in the United Kingdom and Ireland. Circulation. 2008;117(1):79–84.
63. Punja M, Mark DG, McCoy JV, Javan R, Pines JM, Brady W. Electrocardiographic manifestations of cardiac infectious-inflammatory disorders. Am J Emerg Med. 2010;28(3):364–377.
64. Everitt MD, Sleeper LA, Lu M, et al. Recovery of echocardiographic function in children with idiopathic dilated cardiomyopathy: results from the pediatric cardiomyopathy registry. J Am Coll Cardiol. 2014;63(14):1405–1413.
65. Sezgin Evim M, Ucar B, Kilic Z, Colak O. The value of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in the differential diagnosis and follow-up of congestive cardiac failure and respiratory distress due to pulmonary aetiologies in infants and children. Cardiol Young. 2010;20(5):495–504.
66. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, et al: Prophylactic intravenous use of milrinone after cardiac operation in pediatrics (PRIMACORP) study. Prophylactic Intravenous Use of Milrinone After Cardiac Operation in Pediatrics. Am Heart J. 2002 ;143:15-21
67. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, et al: Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. Circulation. 2003 ;107:996-1002
68. Follath F, Cleland JG, Just H, et al: Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. Lancet. 2002 ;360(9328):196-202
69. Parissis JT, Filippatos G, Farmakis D, et al: Levosimendan for the treatment of acute heart failure syndromes. Expert Opin Pharmacother. 2005 ;6:2741-51
70. Earl GL, Fitzpatrick JT: Levosimendan: a novel inotropic agent for treatment of acute, decompensated heart failure. Ann Pharmacother. 2005 ;39:1888-96
71. Rosenthal D, Chrisant MR, Edens E, et al: International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice Guidelines for Management of Heart Failure in Children. J Heart Lung Transplant. 2004 ;23:1313-33
72. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 1999 ;341:709-17

73. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al: Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. Circulation. 1996 ;94:2807-16
74. Shaddy RE, Olsen SL, Bristow MR, et al: Efficacy and safety of metoprolol in the treatment of doxorubicin-induced cardiomyopathy in pediatric patients. Am Heart J. 1995 ;129:197-9
75. Shaddy RE, Tani LY, Gidding SS, et al: Beta-blocker treatment of dilated cardiomyopathy with congestive heart failure in children: a multi-institutional experience. J Heart Lung Transplant. 1999;18:269-74
76. Gheorghiade M, Gattis Stough W, Adams KF, Jr., et al: The Pilot Randomized Study of Nesiritide Versus Dobutamine in Heart Failure (PRESERVD-HF). Am J Cardiol. 2005 ;96:18G-25
77. Mahle WT, Cuadrado AR, Kirshbom PM, et al: Nesiritide in infants and children with congestive heart failure. Pediatr Crit Care Med. 2005 ;6:543-6
78. Cheng JW, Merl MY, Nguyen HM: Effect of nesiritide on renal function: a retrospective review. Curr Med Res Opin. 2005 ;21:1857-63
79. Kass DA: Cardiac resynchronization therapy. J Cardiovasc Electrophysiol. 2005 ;16 Suppl 1:S35-41
80. Dubin AM, Janousek J, Rhee E, et al: Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients: an international multicenter study. J Am Coll Cardiol. 2005 ;46:2277-83
81. Griffin ML, Hernandez A, Martin TC, et al: Dilated cardiomyopathy in infants and children. J Am Coll Cardiol. 1988 ;11:139-44
82. Lewis AB, Chabot M: Outcome of infants and children with dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol. 1991 ;68:365-9
83. Tsirka AE, Trinkaus K, Chen SC, et al: Improved outcomes of pediatric dilated cardiomyopathy with utilization of heart transplantation. J Am Coll Cardiol. 2004 Jul ;44:391-7.
84. Herath CKV, Gentles TL, Skinner RJ. Dilated cardiomyopathy in children: Review of all presentations to a children's hospital over a 5-year period and the impact of family cardiac screening. Journal of Paediatrics and Child Health. 2015;51:595–599.

85. Taliercio CP, Seward JB, Driscoll DJ, et al: Idiopathic dilated cardiomyopathy in the young: clinical profile and natural history. J Am Coll Cardiol. 1985;6:1126-31.
86. Bilgic A, Ozbarlas N, Ozkutlu S, et al: Cardiomyopathies in children. Clinical, epidemiological and prognostic evaluation. Jpn Heart J. 1990;31:789-97.
87. Pantazis AA, Elliott PM. Left ventricular noncompaction. Curr Opin Cardiol 2009; 24: 209–13.
88. Ari ME, Cetin II, Kocabas A, Ekici F, Ceylan O, Surucu M. (2016). Decreased deformation in asymptomatic children with isolated left ventricular non-compaction and normal ejection fraction. Pediatric cardiology, 37(1), 201-207.
89. Akman İ, Eker Ömeroğlu R, Dindar A. Pediatrik Olgularda Miyokardit ve Dilate Kardiyomiyopati Birbirinden Ayırdedilebilir mi? Türk Kardiyol Dern Arş. 1994;22:38-42.
90. Klappacher G, Mehrabi M, Franzen P, et al: Endomyocardial HLA expression is increased to the same extent in idiopathic and secondary dilated cardiomyopathy. Immunol Lett.1994;41:59-66.
91. Fujioka S, Kitaura Y, Deguchi H, et al: Evidence of viral infection in the myocardium of American and Japanese patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2004; 94:602-5.
92. Kaur T, Mishra B, Saikia UN, et al: Expression of coxsackievirus and adenovirus receptor and its cellular localization in myocardial tissues of dilated cardiomyopathy. Exp Clin Cardiol. 2012; 17:183-6.
93. McMahon CJ, Murchan H, Prendiville T, et al: Parvovirus B19 infection associated with dilated cardiomyopathy in patients with previous anthracycline exposure. Pediatr Cardiol.2007;28:394-5.
94. Ellis CR, Di Salvo T. Myocarditis: basic and clinical aspects. Cardiol Rev 2007; 15: 170–77.
95. Friedrich MG. Tissue characterization of acute myocardial infarction and myocarditis by cardiac magnetic resonance. JACC Cardiovasc Imaging 2008; 1: 652–62.
96. Towbin JA, Bowles NE. The failing heart. Nature 2002; 415: 227–33.
97. Towbin JA, Bowles NE. Dilated cardiomyopathy: a tale of cytoskeletal proteins and beyond. J Cardiovasc Electrophysiol 2006; 17: 919–26.

98. Berko BA, Swift M. X-linked dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 1987; 316: 1186–91.
99. Feng J, Yan J, Buzin CH, Towbin JA, Sommer SS. Mutations in the dystrophin gene are associated with sporadic dilated cardiomyopathy. Mol Genet Metab 2002; 77: 119–26.
100. Wallace KB. Adriamycin-induced interference with cardiac mitochondrial calcium homeostasis. Cardiovasc Toxicol 2007;7: 101–07.
101. Oh JH, Hong YM, Choi JY, et al: Idiopathic cardiomyopathies in Korean children. - 9-Year Korean Multicenter Study. Circ J. 2011;75:2228-34.
102. Semsarian C: Guidelines for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. Heart Lung Circ. 2011 ;20:688-90.
103. Chen K, Williams S, Chan AK, et al: Thrombosis and embolism in pediatric cardiomyopathy. Blood Coagul Fibrinolysis,2013; 24:221-30
104. Brescia ST, Rossano JW, Pignatelli R, Jefferies JL, Price JF, Decker JA ve ark. Mortality and sudden death in pediatric left ventricular noncompaction in a tertiary referral center. Circulation. 2013 ;127:2202-8
105. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, Beiser AS, Wessel DL, Takahashi M ve ark. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. Circulation. 1994 ;89:252-7.
106. Bhatia NL, Tajik AJ, Wilansky S, Steidley DE, Mookadam F. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium in adults: a systematic overview. J Card Fail. 2011 ;17:771-8.
107. Bilgiç A: Dilate Kardiyomiyopati, in Ş. Ö (ed): Katkı pediatri dergisi. Ankara, Alp Ofset Matbaacılık Ltd. Şti, 2001:9-31.
108. Carvalho JS, Silva CM, Shinebourne EA, et al: Prognostic value of posterior wall thickness in childhood dilated cardiomyopathy and myocarditis. Eur Heart J.1996;17:1233-8.
109. Kim IS, Izawa H, Sobue T, et al: Prognostic value of mechanical efficiency in ambulatory patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in sinus rhythm. J Am Coll Cardiol. 2002; 39:1264-8.
110. Kumar RK: A practical approach for the diagnosis and management of dilated cardiomyopathy. Indian J Pediatr 2002,69:341-50.

111.Wilkinson JD, Landy DC, Colan SD, et al: The pediatric cardiomyopathy registry and heart failure: key results from the first 15 years. Heart Fail Clin. 2010;6:401-13.

112. Jefferies JL, Towbin JA. Dilated cardiomyopathy. Lancet 2010; 375: 752–62.

113. Burch M, Siddiqi SA, Celermajer DS, et al: Dilated cardiomyopathy in children: determinants of outcome. Br Heart J.1994; 72:246-50.