



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**ÇOCUKLUK ÇAĞI KARDİYOMİYOPATİYE BAĞLI KALP
YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARIN TANI, TEDAVİ VE
İZLEM BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İpek EROL DUMAN

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Tayfun UÇAR**

ANKARA

2022

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI KARDİYOMİYOPATİYE BAĞLI KALP
YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARIN TANI, TEDAVİ VE
İZLEM BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İpek EROL DUMAN

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Tayfun UÇAR**

ANKARA

2022

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Çocukluk Çağı Kardiyomiyopatiye Bağlı Kalp Yetersizliği Olan Hastaların Tanı, Tedavi ve İzlem Bulgularının Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 26.06.2020 tarihinde, İ6-356-20 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Dr. İpek EROL DUMAN

Tarih: 13.05.2022

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

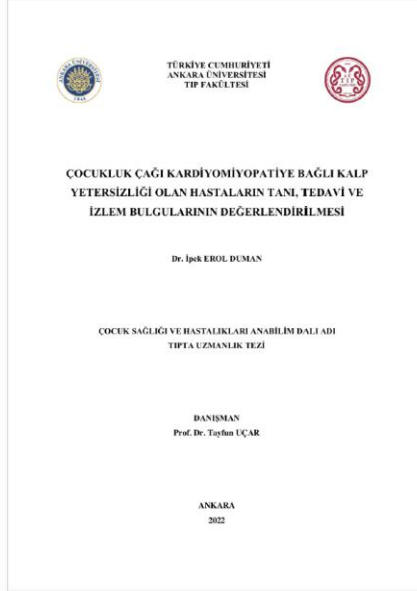


Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: İpek Erol Duman
Ödev başlığı: Tez
Gönderi Başlığı: Çocukluk Çağı Kardiyomiyopatiye Bağlı Kalp Yetersizliği Olan...
Dosya adı: KMP_Tez_-_pek_ED.docx
Dosya boyutu: 877.4K
Sayfa sayısı: 90
Kelime sayısı: 28,182
Karakter sayısı: 187,391
Gönderim Tarihi: 11-May-2022 12:30ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1833712548



Orjinallik Raporu

5

BENZERLİK ENDEKSİ

5

İNTERNET KAYNAKLARI

2

YAYINLAR

0

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

| I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN | |
|--|---------------------------------|
| Adı, Soyadı: Dr. İpek EROL DUMAN | Sınav tarihi: 13 / 05 / 2022 |
| Anabilim/Bilim Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | |
| Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tayfun UÇAR | |

| II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER | |
|---|--|
| Tezin Başlığı: Çocukluk Çağı Kardiyomiyopatiye Bağlı Kalp Yetersizliği Olan Hastaların Tanı, Tedavi ve İzlem Bulgularının Değerlendirilmesi | |
| Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi | |
| Kaçınıcı tez sınavı olduğu: <input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 | |

| III. KARAR | |
|--|--|
| Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne <input type="checkbox"/> Reddine <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir. | |

| IV. AÇIKLAMALAR | |
|---|--|
| <i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.</i> | |

Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Ercan TUTAR

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Tayfun UÇAR

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Ebru AYPAR

ÖNSÖZ

Eğitim ve tez sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerini bilgelikle aktaran, her daim anlayışla, özenle ve saygıyla destekleyen, klinik ve akademik yaklaşımıyla örnek aldığım çok değerli tez hocam Prof. Dr. Tayfun Uçar'a,

Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı ve hastalarımızın izleminde büyük emekleri olan Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı'nın bu süreçteki tüm öğretim üyeleri, uzman hekimleri ve çalışanlarına,

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince tüm bilgi ve deneyimleri ile yolumu aydınlatan, akılcı yaklaşımları ve akademik disiplinlerinin ötesinde iyi bir insan ve iyi bir hekim olmanın önemini her zaman hissettiren başta sayın Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Saadet Arsan olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Her zaman desteğini hissettiğim, varlığıyla umut veren dostum Adil Güzel başta olmak üzere birlikte çalışmaktan onur duyduğum uzmanlarımıza, asistan arkadaşlarıma, hemşire, teknisyen ve personellerimize,

Başta ilk öğretmenim Ali Dönmez olmak üzere sevgiyle yolumu aydınlatan tüm saygıdeğer öğretmenlerime,

Beni özenle yetiştirip bugünlere getiren, sonsuz bir sevgi ve özveri ile hayatımın her döneminde beni koşulsuz destekleyen, ailem oldukları için dünyanın en şanslı insanı olduğum canım annem ve babama, en eski dostum, ilk oyun arkadaşım biricik kardeşim İrem'e,

Tanıdığım ilk günden itibaren sevgi, anlayış ve desteğini her zaman hissettiğim, biricik şansım sevgili eşim Yasin'e ve varlığıyla yaşamımızı aydınlatan güneş ışığım Barış'cığıma,

Sonsuz teşekkür ve minnetle...

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----------|
| Etik Beyan | i |
| Özgünlük Raporu..... | ii |
| Kabul Onay Sayfası | iii |
| Önsöz..... | iv |
| İçindekiler..... | v |
| Simgeler Ve Kısaltmalar | vii |
| Şekiller Dizini..... | ix |
| Tablolar Dizini..... | x |
| 1. TÜRKÇE ÖZET..... | 1 |
| 2. ABSTRACT | 3 |
| 3. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 5 |
| 4. GENEL BİLGİLER..... | 6 |
| 4.1. Kalp Yetersizliği | 6 |
| 4.1.1. Epidemiyoloji | 6 |
| 4.1.2. Etiyoloji..... | 6 |
| 4.1.3. Patofizyoloji | 7 |
| 4.1.4. Klinik Özellikler..... | 8 |
| 4.1.5. Klinik Derecelendirilmesi | 8 |
| 4.1.6. Tanı ve Yönetiminde Yardımcı Tetkikler | 9 |
| 4.1.7. Tedavi Yaklaşımları | 11 |
| 4.2. Kardiyomiyopatiler | 18 |
| 4.2.1. Dilate Kardiyomiyopati..... | 22 |
| 4.2.2. Hipertrofik Kardiyomiyopati | 29 |
| 4.2.3. Restriktif Kardiyomiyopati | 33 |
| 4.2.4. Sol Ventrikül Non-Compaction Kardiyomiyopati | 37 |
| 4.2.5. Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi/Kardiyomiyopatisi..... | 39 |
| 5. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 42 |
| 6. BULGULAR | 44 |

| | |
|----------------------------------|-----------|
| 7. TARTIŞMA | 61 |
| 8. SONUÇ ve ÖNERİLER..... | 72 |
| 9. KAYNAKLAR..... | 73 |
| 10. EKLER | 89 |



SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|---------------|--|
| ABD | : Amerika Birleşik Devletleri |
| ACC | : Amerikan Kardiyoloji Koleji |
| ACE | : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim |
| AHA | : Amerikan Kalp Derneği |
| ACMG | : Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji |
| ALCAPA | : Sol Koroner Arterin Pulmoner Arterden Köken Alması |
| ARVC/D | : Aritmojenik Sağ Ventrikül Kardiyomiyopatisi/Displazisi |
| BNP | : Beyin Natriüretik Protein |
| BMD | : Becker Musküler Distrofisi |
| DKMP | : Dilate Kardiyomiyopati |
| DMD | : Duchenne Musküler Distrofisi |
| ECMO | : Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu |
| EKG | : Elektrokardiyografi |
| EKO | : Transtorasik Ekokardiyografi |
| ESC | : Avrupa Kalp Cemiyeti |
| FDA | : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi |
| HFSA | : Amerikan Kalp Yetmezliği Cemiyeti |
| HKMP | : Hipertrofik Kardiyomiyopati |
| ICD | : İmplant Edilebilen Kardiyoverter Defibrilatör |
| ISHLT | : Uluslararası Kalp ve Akciğer Nakil Cemiyeti |
| ISCF | : Uluslararası Kardiyoloji Derneği ve Federasyonu |
| KKH | : Konjenital Kalp Hastalığı |
| KMP | : Kardiyomiyopati |
| KY | : Kalp Yetersizliği |
| LVAD | : Sol Ventrikül Destek Cihazı |
| LVEDD | : Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı |
| LVEDP | : Sol Ventrikül Diyastol Sonu Basıncı |
| LVEF | : Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu |
| LVESD | : Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı |
| LVFS | : Sol Ventrikül Kısalma Fraksiyonu |
| LVNC | : Sol Ventrikül Non-Compaction Kardiyomiyopati |
| LVPWd | : Sol Ventrikül Arka Duvar Diyastol Kalınlığı |

| | |
|-------------|--|
| MR | : Manyetik Rezonans Görüntüleme |
| NYHA | : New York Kalp Cemiyeti |
| PCMR | : Pediyatrik Kardiyomiyopati Kayıtları Çalışması |
| PCWP | : Pulmoner Kapiller Wedge Basıncı |
| RAAS | : Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi |
| RKMP | : Restriktif Kardiyomiyopati |
| VAD | : Ventriküler Destek Cihazları |
| TAH | : Total Yapay Kalp |
| WHF | : Dünya Kalp Federasyonu |
| WHO | : Dünya Sağlık Örgütü |



ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Şekil 6.1. Hastaların tanıya göre dağılımı | 44 |
| Şekil 6.2. Tanı ve son değerlendirme tercih edilen medikal tedavilerin değişimi | 54 |
| Şekil 6.3. Uygulanan tedaviler ve mortalite | 60 |



TABLULAR DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Tablo 4.1. Yaşlara göre kalp yetersizliği nedenleri | 7 |
| Tablo 4.2. Kalp yetersizliği klinik derecelendirme sistemleri | 9 |
| Tablo 4.3. Kardiyomiyopati Sınıflandırmaları..... | 20 |
| Tablo 4.4. Kardiyomiyopati tanımı ve sınıflandırma sistemlerinin özeti | 22 |
| Tablo 4.5. Çocukluk çağı DKMP etiyolojisi | 24 |
| Tablo 6.1. Kardiyomiyopati hastalarının demografik özellikleri..... | 45 |
| Tablo 6.2. Kardiyomiyopati hastalarının izlem süresi ve hospitalizasyon sıklık/süresi | 46 |
| Tablo 6.3. Etiyolojilerine göre KMP hastalarının dağılımı | 47 |
| Tablo 6.4. Hastaların tanı anındaki yakınmaları | 48 |
| Tablo 6.5. Hastaların yaş alt gruplarına göre tanı anındaki yakınmaları | 49 |
| Tablo 6.6. Hastaların tanı anındaki fizik muayene ve telekardiyografi değerlendirmeleri | 49 |
| Tablo 6.7. Tanı anında ekokardiyografi verileri ve kardiyak marker düzeyleri | 50 |
| Tablo 6.8. Olguların tanı ve son değerlendirme klinik evre, ekokardiyografi verileri ve kardiyak marker düzeyleri | 51 |
| Tablo 6.9. İzlemede holter değerlendirmeleri..... | 52 |
| Tablo 6.10. Hastaların Kardiyak MR bulguları | 52 |
| Tablo 6.11. İzlemede invaziv uygulamalar ve intrakardiyak trombüs varlığı..... | 53 |
| Tablo 6.12. Tanı anında tercih edilen medikal tedavilerin dağılımı | 54 |
| Tablo 6.13. ECMO uygulanan hastaların incelenmesi | 55 |
| Tablo 6.14. ECMO uygulanan hastalarda gelişen komplikasyonlar..... | 56 |
| Tablo 6.15. LVAD uygulanan hastaların incelenmesi..... | 57 |
| Tablo 6.16. LVAD ile izlenen hastalarda gelişen komplikasyonlar | 57 |
| Tablo 6.17. Kalp nakli olan hastaların nakil bekleme süresi ve gelişen komplikasyonlar | 58 |
| Tablo 6.18. Kardiyomiyopati alt grubuna göre sağkalım | 59 |

1. TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Kardiyomiyopati çocukluk çağında nadir bir kalp kası hastalığı olmasına rağmen kalp yetersizliğinin en sık nedenlerinden biri ve 1 yaşın üzerindeki çocuklarda kalp naklinin en temel endikasyonudur. Bu çalışmada klinik ve demografik özelliklerin saptanması, uygulanan tedaviler doğrultusunda klinik seyir ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesi, çocukluk çağı hasta sayısı ve verileri kısıtlı olan bu alanda literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 2014-2020 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı'nda izlenen kardiyomiyopatiye bağlı kalp yetersizliği tanılı 176 olgunun (tanı anında 5 yaşından küçük ise Ross, 5 yaşından büyük ise NYHA Sınıflaması ile evre III-IV) tanı anı klinik ve demografik özellikleri, uygulanan tedavi yöntemleri ve mortalite ilişkili faktörler retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 137'si (%77,8) DKMP, 8'i (%4,5) LVNC, 8'i (%4,5) RKMP, 5'i (%2,8) HKMP, 2'si (%1,4) ARVC/D, 16'sı (%9) mikst tipt KMP tanılı olan 176 hasta [ortanca yaşı 3,34 yıl (0,1-18 yıl), erkek/kız oranı: 0,97] dahil edildi. Ebeveyn akrabalığı hastaların %37,5'inde, ailede kardiyomiyopati öyküsü ise %9,1'inde saptandı. Hastaların %30,6'sında (n=54) etioloji tespit edilememiş olup %30,6'sı (n=54) miyokardit, %13,6'sı (n=24) toksisite ilişkili, %11,9'u (n=21) ailesel, %5,7'si (n=10) doğuştan kalp hastalığı, %4,5'i (n=8) metabolik hastalık zemininde, %2,2'si (n=4) sistemik hastalık, %1,1'inin (n=2) ise ritm bozukluğu zemininde geliştiği görüldü. Semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süre 1 ile 400 gün arasında değişmekte olup ortancası 5 gün idi. Başvuruda en sık görülen belirtiler sırasıyla nefes darlığı (%56,8), kusma (%22,7) ve öksürük (%21,6) olup yaş alt gruplarına göre karşılaştırıldığında 1 yaş altında iştahsızlık (p<0,001), 10 yaş üzerinde ise göğüs ağrısı (p<0,001), egzersiz intoleransı ve çarpıntı (p<0,05) semptomları daha fazla saptandı. Hastaların tanı anında NT-proBNP değeri ortanca 4886,5 pg/ml, Troponin I değeri 12,3 pg/ml olup kaybedilen ve yaşayan hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı. Ekokardiyografi değerlendirmesinde ise kaybedilen olgularda LVEDD ve LVESD daha yüksek (p<0,001), LVEF ve LVFS daha düşük (p=0,007) saptandı. Hastalar kaybedilen ve yaşayan olarak iki grup olarak incelendiğinde tanıda LVEDD z skoru, LVESD z skoru, TAPSE, biplane EF değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı (p>0,05). İzlemde 13 hastada intrakardiyak trombüs görüldü ve mortalite anlamlı olarak yüksekti (p<0,05). Hastaların yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatış sayısı ortancası 1 kez (0-7), süre ortancası 12 gün (0-205 gün) olup kaybedilen hastalarda YBÜ yatış sayısı daha fazla (p=0,002) ve süresi daha uzun

(p=0,02) idi. Tanı anında medikal tedavide en sık loop diüretikleri %88,5, ACEİ/ARB %78,8, aspirin %43,6, milrinon %55,8, adrenalin %29,1 tercih edilmiş olup adrenalin tedavisi alan hastalarda mortalite istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,021). Çalışmamızda 54 hasta ECMO ile izlendi. Mortalite %70,4 (n=38) ile anlamlı olarak daha yüksek görüldü (p<0,001). Hastaların 19'una (%10,8) LVAD, 2'sine (%1,13) BiVAD, 1'ine (%0,5) TAH uygulandı. Çalışmamız süresince ulusal nakil listesine bildirilen 48 hastanın 12'sine merkezimizde kalp nakli yapıldı. Bir hasta dış merkezde nakil sonrasında izleme alındı. 5 hasta nakil sonrası ortanca 1 gün (1-48 gün) sonra cerrahi komplikasyonlar ve greft yetersizliği ve nedeniyle kaybedildi. Halen 4'ü LVAD ile izlenmekte olan 12 hasta nakil listesinde beklemektedir. Merkezimizin nakil listesinde bekleme mortalite oranı %50 olarak saptandı. Hastaların %22'si (n=17) dış merkezde olmak üzere %42,6'sı (n=75) kaybedildi.

Sonuç: Kardiyomiyopati ilişkili kalp yetersizliği nadir olmakla birlikte 1 yaş üzerindeki çocuklarda kalp naklinin en sık nedenidir. Ülkemizde bildirilen en geniş vaka grubunu incelediğimiz çalışmamızda intrakardiyak trombüs varlığı, başvuruda ileri klinik evre, ekokardiyografi değerlendirmesinde daha yüksek LVEDD ve LVESD, daha düşük LVEF ve LVFS, tanıda adrenalin kullanımı ve izlemde ECMO uygulamasının kötü prognozla ilişkili olduğunu saptadık. İleri evre kalp yetersizliği tedavisinde kalp nakli altın standart olmakla birlikte, donör sayısında artış olmaması nakil bekleme süresini uzatmakta ve mekanik destek tedavileri ilişkili morbiditeleri artırmaktadır. Medikal tedavi seçeneklerinin çocuklarda etkinliği ise halen net gösterilememiştir. Bu nedenle çocukluk çağı kalp yetersizliği prognostik faktörleri ve tedavi seçenekleri ile ilgili popülasyon temelli, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kardiyomiyopati, Kalp yetersizliği, Kalp nakli, Pediatrik

2. ABSTRACT

Objective: Cardiomyopathy is a heterogeneous and serious disorder of the heart muscle, although rare, is a common cause of heart failure in children, and it is also the most common indication of heart transplantation in children older than 1 year of age. In this study, we aimed to determine the clinical and demographic characteristics, to evaluate the clinical course and prognostic factors and to contribute to the literature in this field, where the number of pediatric patients and data are limited.

Materials and Methods: In our study, 176 patients with heart failure due to cardiomyopathy followed up in the Department of Pediatric Cardiology of Ankara University Faculty of Medicine between 2014-2020 (Stage III-IV with Ross Classification if less than 5 years old at the time of diagnosis, NYHA Classification if they are older than 5 years old) were diagnosed. Clinical and demographic characteristics of the patients, treatment methods and prognostic factors were evaluated retrospectively.

Results: A total of 176 patients presented with significant heart failure, 77,8% DCMP, 4,5% LVNC, 4,5% RCMP, 2,8% HCMP, %1,4 ARVC/D, %9 mixed type CMP, were included in the study. Median age at presentation was 3.34 years (0.1-18 years), male/female ratio: 0.97. Parental consanguinity was found in 37,5% of the patients. Causes of heart failure included 30,6% (n=54) myocarditis, 13,6% (n=24) toxicity, 11,9% (n=21) familial, 5,7% (n=10) congenital heart disease, 4,5% (n=8) metabolic disease, 2,2% (n=4) systemic disease, 1,1% (n=2) arrhythmia related and 30,6% (n=54) remain idiopathic. The time from the onset of symptoms to diagnosis ranged from 1 to 400 days, with a median of 5 days. The most common symptoms at admission were shortness of breath (56,8%), vomiting (22,7%) and cough (21,6%), when compared within age subgroups, anorexia under 1 year of age ($p<0,001$) and chest pain ($p<0,001$), exercise intolerance and palpitation ($p<0,05$) over 10 years of age were more common. At the time of diagnosis, the median NT-proBNP value was 4886,5 pg/ml, Troponin I value was 12,3 pg/ml. In echocardiographic evaluation LVEDD and LVESD were higher ($p<0,001$), LVEF and LVFS were lower ($p=0,007$) in patients who died. There was no significant difference in terms of LVEDD z score, LVESD z score, TAPSE, and biplane EF values at diagnosis ($p>0,05$). In the follow-up, intracardiac thrombus was seen in 13 (7,4%) and mortality was found to be significantly higher ($p<0,05$). The median number of ICU hospitalizations was 1 (0-7), and the median duration was 12 days (0-205 days). The number of ICU admissions was higher ($p=0,002$) and the duration was longer ($p=0,02$) in the

patients who died. In medical treatment at the time of diagnosis, predominantly loop diuretics 88,5%, ACEI/ARB 78,8%, aspirin 43,6%, milrinone 55,8%, and adrenaline 29,1% were used. And mortality was found to be higher in patients who received adrenaline treatment ($p = 0,021$). In our study, 54 patients were followed up with ECMO and mortality was significantly higher at 70,4% ($n=38$) ($p<0,001$). LVAD was performed in 19 patients, BiVAD in 2 and TAH in 1. Of the 48 patients reported to the national transplant list, heart transplantation was performed on 12 patients in our center. One patient was followed up after transplantation in an external center. 5 patients died after transplantation, a median of 1 day (1–48 days), due to graft failure and surgical complications. Currently, 12 patients, 4 of whom are being followed up with LVAD, are waiting on the transplant list. Wait list mortality rate was %50. Of all patients, 42,6% ($n=75$) died, of which 22% ($n=17$) were in external center.

Conclusion: Although cardiomyopathy-induced heart failure is rare, it is the most common reason for heart transplantation in children over 1 year old. In our study, the largest case group reported in our country, we found that the presence of intracardiac thrombus, higher LVEDD and LVESD, lower LVEF and LVFS in echocardiographic evaluation, adrenaline use at diagnosis, and ECMO in follow-up were associated with poor prognosis. Heart transplantation is the gold standard in the treatment of advanced heart failure, yet the increasing need for donors prolongs the waiting period for transplantation and increases the morbidities associated with mechanical support treatments. The effectiveness of medical treatment options in children has not been clearly demonstrated yet. Therefore, population-based, controlled studies on the prognostic factors of childhood heart failure and treatment options are needed.

Keywords: Cardiomyopathy, Heart failure, Heart transplantation, Pediatric

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği çocuklarda nadir olmasına rağmen önemli morbidite ve mortalite riski taşıyan heterojen bir klinik sendromdur. En sık konjenital kalp hastalığı (KKH) ve kardiyomiopati (KMP) ilişkilidir (1).

KMP, yıllık insidansı 1.1-1.5/100.000 olan kalp kasının nadir bir hastalığıdır (2, 3). Aynı zamanda 1 yaşın üzerindeki çocuklarda kalp naklinin en temel endikasyonudur (4). Patogenez, klinik özellikler, miyokard fonksiyonunu etkileyen yapısal anomaliler ve fenotip doğrultusunda prognoz değişmekle birlikte semptomatik KY ile başvuran pediatrik KMP vakalarının yaklaşık % 40'ı tanıdan sonraki ilk 2 yıl içinde kalp nakli olmakta ya da kaybedilmektedir (5).

Erken teşhis ve spesifik tedavinin değerli olduğu bu alanda olgular sık rastlanan çocukluk çağı hastalıkları ile benzer semptomlarla başvurmakta ve şüphe olmaması halinde tanı gecikmekte ve prognoz olumsuz yönde etkilenmektedir. Çocuklarda KY tedavisinin amacı, klinik kötüleşmeyi önleyerek, optimal ölçüde somatik büyüme ve gelişmeye izin vermek için stabiliteyi sağlamaktır. Mevcut tedavi yetişkin çalışmaları doğrultusunda uygulanmaktadır ancak geniş yaş aralığı ilişkili fizyolojik ve moleküler farklılıklar nedeni ile çocuklarda yeterli etkinlikte olmadığı öngörülmektedir. Klinik şüphe ile yaklaşım, erken teşhis, çocukluk çağı spesifik tedavileri için kontrollü, prospektif çalışmaların desteklenmesi ve kronik hastalık bilinciyle multidisipliner yaklaşımı benimseyen merkezlerin sayısında artışın prognozu iyileştireceği öngörülmektedir (1).

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalında kardiyomiopatiye bağlı kalp yetersizliği tanısı ile izlenen hastaların, klinik ve demografik özelliklerinin saptanması, uygulanan tedaviler doğrultusunda klinik seyirleri ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Kalp Yetersizliği

1950'lerde düşük kalp debisinin neden olduğu klinik bir sendrom olarak tanımlanan kalp yetersizliği (KY) (6) güncel tanımıyla kalp debisinde azalma, venöz basınçlarda artma, kardiyak fonksiyonlarda progresif bozulma ve erken miyokardiyal hücre ölümüne neden olan moleküler anormalliklerin eşlik ettiği klinik bir sendromdur (7).

4.1.1. Epidemiyoloji

KY'nin epidemiyolojisi yetişkin popülasyonda kapsamlı bir şekilde araştırılmış olsa da , pediyatrik KY'nin insidansı ve prevalansı çok merkezli büyük çalışmaların azlığı nedeniyle çeşitlilik göstermektedir. 2017 yılında Shaddy ve ark., son 20 yılda yapılan 83 çalışmayı içeren cochrane metanalizi ile pediyatrik KY sıklığının 0.87/100.000 ila 7.4/100.000 arasında değişen oranlarda olduğunu göstermiştir (8). Rossano ve ark., Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) pediyatrik KY insidansının 2003 yılında 15.2/100.000 çocuk iken, 2006'da 17.9/100.000 olarak arttığını belirtmişlerdir (9).

4.1.2. Etiyoloji

Çocuklarda KY en sık konjenital kalp hastalığı (KKH) ve kardiyomiyopati (KMP) ilişkilidir. Doğumda KY, fetal KMP'ler veya sepsis, hipoglisemi ve hipokalsemi gibi kardiyak olmayan nedenlerden kaynaklanır. Postnatal 1. haftada, duktus arteriyozusun kapanmasının end organ perfüzyonunu ciddi şekilde azalttığı, duktusa bağlı sistemik dolaşımı olan, ciddi aort darlığı/koarktasyonu ve hipoplastik sol kalp sendromu gibi KKH'ler asıl nedenlerdir (10). Yaşamın 1. ayında, KY'nin en sık nedenleri, pulmoner direncin düşmesiyle birlikte pulmoner kan akışının giderek arttığı, soldan sağa şanlı KKH'lerdir. Adolesan dönemde KY nadiren KKH'ye sekonder olup sıklıkla KMP veya miyokardit ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (11).

2021'de yayınlanan ABD çok merkezli 15 yıllık izlem verilerinde KY etiyojisinde %87 KKH, %7 KKH ve KMP, %6 KMP varlığı gösterilmiştir (12).

WHO 2009 raporuna göre, çocuklarda kalp yetersizliğinin ana nedenleri konjenital malformasyonlar, KMP ve antrasiklin toksisitesidir (13). 2017 yılında yapılan bir metaanalizde etiyojide esas etken düşük gelirli ülkelerde alt solunum yolu enfeksiyonları ve anemi iken (sıtma ve malnutrisyona sekonder), yüksek gelir düzeyli ülkelerde KMP ve KKH olarak gösterilmiştir. Aynı çalışmada KMP ilişkili KY prevalansı %36.1 (Japonya) ile %79 (ABD) arasında değişmektedir; doğuştan kalp hastalığı ilişkili KY prevalansı %8'den (Norveç) %82.2'ye (Nijerya); romatizmal kalp hastalıkları ile ilişkili KY prevalansı %1.5'den

(Türkiye) %74'e (Zimbabve); böbrek hastalıkları ile ilişkili KY prevalansı %3.8'den (Hindistan) %24.1'e (Nijerya); ve KY HIV ilişkisi %1'den (ABD) %29.3'e (Brezilya) değişen aralıkta saptanmıştır (8). Yaşlara göre kalp yetersizliği nedenleri Tablo 4.1 ile özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Yaşlara göre kalp yetersizliği nedenleri

| Yaşlara Göre Kalp Yetersizliği Nedenleri (14) | |
|---|--|
| Fetal dönem | <p>a. Kalp hızı anormallikleri: Supraventriküler taşikardi (SVT), atriyoventriküler (AV) blok</p> <p>b. Yapısal anomaliler: Foramen ovalenin kapanması</p> <p>c. Miyokard hastalıkları: Endokardiyal fibroelastozis, miyokardit</p> <p>d. Yüksek output: İkizden ikize transfüzyon</p> |
| İlk 24 saat | <p>a. Kalp kası disfonksiyonu: Perinatal asfiksi, geçici miyokardiyal iskemi, sepsis, hipoglisemi, hipokalsemi</p> <p>b. Hematolojik nedenler: Rh uygunsuzluğu, diğer hemolitik hastalıklar</p> <p>c. Yapısal anomaliler: Hipoplastik sol kalp sendromu</p> <p>d. Kalp hızı anormallikleri: SVT, AV tam blok</p> <p>e. Neonatal miyokardit</p> |
| İlk hafta | <p>a. Yapısal anomaliler: Kritik aort stenozu, aort koarktasyonu, kesintili aortik ark, hipoplastik sol kalp, total pulmoner venöz dönüş anomalisi (obstrüksiyonlu), pulmoner stenoz, patent duktus arteriyozus (PDA)</p> <p>b. Kalp kası disfonksiyonu ya da kalp hızı anormallikleri</p> <p>c. Renal nedenler: Böbrek yetmezliği, sistemik hipertansiyon</p> <p>d. Endokrin nedenler: Neonatal hipertiroidi</p> |
| İlk iki ay | <p>a. Yapısal anomaliler: Aort düzeyinde şant (PDA, trunkus arteriyozus, aortopulmoner pencere), ventriküler düzeyde şant (VSD, tek ventrikül), atriyal düzeyde geniş şant (ASD), total pulmoner venöz dönüş anomalisi, sol koroner arterin pulmoner arterden köken alması (ALCAPA)</p> <p>b. Pulmoner anomali/kronik hipoksi: Santral hipoventilasyon, üst hava yolu obstrüksiyonu, bronkopulmoner displazi</p> <p>c. Kalp kası anomalisi: Kardiyomyopati, miyokardit, Pompe hastalığı</p> <p>d. Renal ve endokrin nedenler</p> |
| Çocukluk ve adölesan dönemi | <p>a. Doğumsal kalp hastalıkları: Aort kapak yetersizliği, AV kapak yetersizliği, Eisenmenger sendromu, pulmoner stenoz, Ebstein anomalisi</p> <p>b. Kazanılmış kalp hastalıkları: İnfektif endokardit, romatizmal ateş, kollajen doku hastalıkları</p> <p>c. Diğer sistemik hastalıklar: Sepsis, Kawasaki hastalığı, tiroid hastalıkları</p> <p>d. Böbrek yetmezliği, şiddetli hipertansiyon, nöromusküler hastalıklar</p> <p>e. Konjenital sendromlar: Marfan, Noonan, Hurler Sendromları</p> <p>f. Pulmoner hipertansiyon: Kronik akciğer hastalığı ile birlikte ya da primer hipertansiyon</p> |

4.1.3. Patofizyoloji

KY, metabolik dengeyi sürdürmek için kalp debisini koruyamama durumudur. Hasarlı miyokard tarafından proinflamatuvar sitokinlerin (TNF, IL-1, IL-6, IL-10, IL-18) salınımına yanıt olarak, metabolik ve nörohumoral mekanizmalar aktive olur. Bunlardan ilki, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu olup, norepinefrin salınımının artması ve geri alımının azalması ile ortalama arter basıncı ve end organ perfüzyonunu korumak için (sistemik vasküler direnci artırarak) periferik vazokonstriksiyondur. Bununla birlikte, artan katekolamin düzeyleri daha

fazla miyokard hasarı, hücre içi sinyal iletiminde bozulma ve miyokard hücre ölümüne yol açmaktadır (15). İkinci önemli kompensatuar mekanizma, renin-anjiyotensin- aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu ile dolaşımda renin, anjiyotensin II ve aldosteronun artmasıdır. Renin, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiyotensin II'ye dönüştürülen anjiyotensin I'deki anjiyotensinojenin parçalanmasından sorumludur. Anjiyotensin II, end organ perfüzyonunu koruyan güçlü bir vazokonstriktördür. Aldosteron, tuz ve su tutulmasına neden olarak, Frank-Starling mekanizmasına göre ön yük ve kalp debisinde artışı sağlar. Bununla birlikte, hem aldosteron hem de anjiyotensin II'nin yüksekliği kardiyak fibrozis ve apoptozise yol açmaktadır (16). Bu reaksiyonlar miyokardiyal oksijen tüketiminde, eksantrik hipertrofiye bağlı ventriküler ard yükte, interstisyel fibroziste artışa ve kapiller dansitede azalmaya yol açar. Ayrıca, sarkoplazmik retikulum ve kontraktıl proteinlerde kalsiyum kullanımı ilişkili gen ekspresyonunda değişiklikler ile doğrudan kardiyotoksik etki gösterirler . Özet olarak bu mekanizmalar geçici olarak dolaşım sistemi stabilitesine katkıda bulunsa da, KY progresyonunu hızlandırır (17).

4.1.4. Klinik Özellikler

KY'nin klinik tablosu yaşa göre değişkenlik göstermektedir. İnfant ve küçük çocuklarda başvuru semptomları, beslenme güçlüğü, huzursuzluk, terleme, hızlı nefes alma, yetersiz kilo alımı olup muayenede siyanoz, takipne, taşikardi, gallop ritmi, burun kanadı solunumu, ral, hepatomegali mevcut olabilmektedir.

5 yaş üzeri çocuklar ve adolesanlarda ise başvuru semptomları karın ağrısı, bulantı, kusma, halsizlik, iştahsızlık, öksürük, istirahatte veya egzersizde dispne olup muayenede takipne, taşikardi, gallop ritmi, jugüler venöz dolgunluk, hepatomegali, pretibial ödem, hipotansiyon görülebilmektedir (18).

4.1.5. Klinik Derecelendirilmesi

New York Kalp Derneği (NYHA) 1928 yılında kurulmuş ve dekadlar boyunca kullanılan, KY semptomların şiddetine ve klinik progresyonuna dayanan skora sistemini geliştirmiştir. 1992'de Ross, infantların ve küçük çocukların semptomlarına göre uyarlanmış bir sistem geliştirmiş olup (19), 2012 yılında yaşa dayalı semptomları içerecek şekilde kendi skora sistemini değiştirmiştir. Çocuklarda KY, kliniğin şiddeti doğrultusunda Modifiye Ross Sınıflaması'na göre değerlendirilir (20). Her iki klinik derecelendirme sistemi Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Kalp yetersizliği klinik derecelendirme sistemleri

| | NHYA | Modifiye Ross (20) |
|---------------|--|--|
| Evre 1 | Fiziksel aktivitede kısıtlılık yok | Belirti yok |
| Evre 2 | Orta derecede egzersiz sırasında yorgunluk, çarpıntı, nefes darlığı veya anjin yaşayabilir, ancak dinlenme sırasında yok | Bebekler: Beslenme ile hafif takipne veya terleme Daha büyük çocuklar: Egzersiz ile hafif-orta derecede dispne |
| Evre 3 | Günlük aktiviteyi etkileyen minimal egzersizle semptom | Bebekler: Büyüme yetersizliği ve beslenme sırasında belirgin takipne veya terleme Daha büyük çocuklar: eforla belirgin dispne |
| Evre 4 | İstirahatte bile semptom var | İstirahatte bile takipne, retraksiyonlar, hırıltı ve terleme |

4.1.6. Tanı ve Yönetiminde Yardımcı Tetkikler

Laboratuvar tetkikleri etiyoloji ve mevcut klinik durumu yorumlamak için değerlidir. Hastalarda tam kan sayımı, elektrolitler, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kan gazı, BNP, troponin değerlendirilmelidir. Kan gazında sıklıkla hipoksemi görülmektedir. Hipokapni, pulmoner ödemin erken evrelerinde görülür. Azalmış vital kapasite ve yetersiz ventilasyona bağlı olarak hiperkapni ve respiratuvar asidoz görülebilmektedir. İnfantlarda respiratuvar alkaloz görülebilir. Laktat tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılan bir belirteç olup, yüksekliği dekompanse kalp yetersizliği olan vakalarda azalmış doku perfüzyonu ve/veya karaciğer yetmezliğine sekonder azalmış metabolizma ile ilişkili olabilmektedir. Eşlik eden anemi, kalp yetersizliği şiddetini artırabilir. Enflamasyon veya stres ilişkili lökositoz görülebilir. Dekompanse kalp yetersizliğinde BUN/kreatinin oranı artar, dilusyonel hiponatremi, hipokloremi, azalmış GFR nedeni ile hiperkalemi saptanabilir. Sağ kalp yetersizliğinde akut hepatik venöz konjesyon ilişkili olarak hiperbilirubinemi, AST, ALT, LDH yüksekliği ve uzun dönemde hipoalbuminemi olmaktadır. Hem hipotiroidi hem hipertiroidi kalp yetersizliğine neden olabileceğinden tiroid fonksiyon testleri değerlendirilmelidir. CK-MB ve Troponin I/T iskemik süreçler ve miyokarditte yükselmesi beklenen biyobelirteçler olup prognoz ile ilişkileri gösterilmemiştir (21).

Beyin natriüretik peptid (BNP) ve NT-proBNP KY tanı, tedavi yanıtı ve prognoz değerlendirilmesinde en sık kullanılan biyobelirteçlerdir (22). Erişkin KY tedavisinde kullanılan neprisilin inhibitörü sakubitril-valsartan'ın pediatrik KY tedavisinde etkinliğini değerlendiren çok merkezli prospektif PANORAMA-HF çalışmasından sonra, bazı pediatrik merkezler sakubitril-valsartan'ın BNP düzeylerini etkileyebileceği bilgisi doğrultusunda BNP'ye alternatif olarak tanı ve izlemde NT-proBNP kullanmaya başlamıştır (23, 24). Dilate kardiyomyopati (DKMP)'ye sekonder KY olan 36 pediatrik hastayı içeren

retrospektif bir çalışmada 1000 pg/mL'nin üzerinde olan NT-proBNP değerinin seri ölçümlerinin, KY evre III-IV olan hastaları göstermede %95 sensitivite, %80 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (25).

Auerbach ve ark., KMP ve KKH olan pediyatrik vakalarda 140 pg/nL'lik bir BNP eşik değerinin KY ilişkili hastane yatışı, kalp nakli veya ölüm oranını göstermede duyarlılığının %71, özgüllüğünün %63 olduğunu saptamıştır (26). Sol ventrikül (LV) disfonksiyonu olan 53 vakanın olduğu diğer bir çalışmada, 300 pg/mL ve üzerinde BNP değerinin kötü prognoz ile ilişkisi gösterilmiştir (27).

Elektrokardiyografi (EKG), sinus taşikardisi, geniş QRS, non spesifik ST segment değişiklikleri, ekstremitte derivasyonları QRS voltajında azalma, sol dal bloğu gibi LV veya biventriküler hipertrofi, sol atrial dilatasyon bulguları saptanabilmektedir (28). Çarpıntı ve göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran hastalarda holter monitörizasyonu; aritmojenik sağ ventrikül displazisi/kardiyomyopatisi (ARVC/D), ventriküler ekstrasistol (VES) ve AV blok dahil olmak üzere aritmiye sekonder ortaya çıkan KMP'lerin tanısında yardımcı olabilmektedir.

Telekardiyografi, kardiyomegali ve pulmoner ödem, septal çizgilerde belirginleşme (Kerley B çizgileri), plevral efüzyon gibi diğer KY belirtilerini değerlendirmek için KY'den şüphelenilen tüm çocuklarda göğüs radyografisi endike olup, kardiyotorasik oran yenidoğanlarda 0.6, süt çocuklarında 0.55, büyük çocuklarda 0.5'e kadar normal kabul edilmektedir. Obstruktif total pulmoner venöz dönüş anomalisi, restriktif kardiyomyopati (RKMP) ve konstriktif perikardit dışında tüm KY'lerde kardiyomegali görülmektedir (29).

Ekokardiyografi (EKO), KY'de tanı ve takipte en sık kullanılan noninvaziv yöntemdir. Uluslararası Kalp ve Akciğer Nakil Cemiyeti (ISHLT) kılavuzları, iki boyutlu standardize bir yöntemeye dayalı sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ile LV boyut, duvar kalınlığı ve fonksiyon ölçümlerinin KY izleniminde önemini belirtmektedir (30).

Kardiyak MR (Manyetik Rezonans Görüntüleme), KY vakalarında çok yönlü bir görüntüleme yöntemidir. Miyokardit teşhisi, hipertrofik kardiyomyopati (HKMP) ani ölüm risk sınıflandırması, Duchenne Muskuler Distrofisi (DMD) gibi nöromusküler hastalıklar, KKH tanı ve değerlendirmesinde kullanılmaktadır (31-34). Dezavantajları, küçük çocuklarda genel anestezi kullanımı, uzun inceleme süresi, yüksek maliyetli olması ve pediyatrik referans değer aralığı için verilerinin kısıtlı olmasıdır. Bu alanda yakın tarihte, Van der Ven ve ark., pediyatrik yaş grubunda kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan 141 hastada, normal kardiyak MR ölçüm referans değerlerini içeren çok merkezli bir çalışma yayımlamıştır (35).

Kardiyak kateterizasyon, hemodinamik parametrelerinin (pulmoner ve sistemik vasküler direnç, kardiyak output ve kardiyak indeks) değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (30).

Amiloidoz gibi spesifik kardiyak etkileri olan sistemik hastalıkların tanı, tedavi ve prognoz değerlendirmesi için endomiyokardiyal biyopsi yapılmasına da imkan sağlar .

Endomiyokardiyal biyopsi, riskleri olan invaziv bir prosedürdür ve sıklıkla klinik miyokardit tanısını doğrulamak ve tedavi yönetimini seçmek için kullanılmaktadır (36).

4.1.7. Tedavi Yaklaşımları

4.1.7.1. Medikal Tedavi

Medikal tedavide üç ana hedef, pulmoner wedge basıncını azaltmak, kardiyak outputu artırmak ve end organ perfüzyonunu iyileştirmek, hastalığın progresyonunu yavaşlatmaktır.

Diüretikler

Diüretik tedavisi, pediatrik KY tedavisinde önemli bir rol oynar. Furosemid gibi loop diüretikleri, distal tübül üzerinden etkili olan tiazidler ve aldosteron antagonisti olan spironolakton sıklıkla kullanılmaktadır. Diüretik tedavisi sistemik, pulmoner ve venöz konjesyonu azaltır (37). Loop diüretikleri azalmış sistolik fonksiyon ve renal disfonksiyon kaynaklı hipertansiyon olan vakalarda tercih edilir. Spironolakton, aldosteron ilişkili miyokardiyal fibrozise yol açan remodellingi ve katekolamin salınımını azaltır (38). LV Ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) 35 ve altında olan yetişkinlerde mortalitede %30, hastaneye yatış oranında %35 azalma ve semptomlarda anlamlı iyileşme üzerine etkisi gösterilmiştir (39). Woulfe ve ark., DKMP'li pediatrik hastalarda yetişkinlere kıyasla daha az fibrozis ve fibrotik gen ekspresyonu tanımlamıştır (40). Bu nedenle aldosteron antagonistleri gibi remodelling önleyici ajanların pediatrik KY vakalarında daha az etkili olabileceği belirtilmiştir.

Diüretik tedavisinin komplikasyonları arasında elektrolit imbalansı (hiponatremi, hipo/hiperkalemi ve hipokloremi) ve metabolik alkaloz, uzun süreli kullanımda renal kalsifikasyon ve osteoporoz yer almaktadır (41). Tiazidler loop diüretiklerinin etkinliğini artıracağından loop diüretik yanıtı zayıf olan hastalarda tedaviye eklenebilmektedir (42). Pediatrik KY'de diüretiklerin semptomları iyileştirme ve mortaliteyi azaltmada etkinlikleri üzerine yayınlanmış klinik çalışma bulunmamaktadır.

ACE inhibitörleri

ACE inhibitörleri, KY tedavisinde ilk seçenektir. Yetişkinlerde miyokardiyal remodellingi önlediği hatta geriletliği, kardiyak outputu artırıp hospitalizasyon ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. RAAS'ı antagonize ederek ard yükü azaltır. ISHLT'nin pediatrik kalp yetersizliğinin yönetimine ilişkin son kılavuzlarında, LV sistolik disfonksiyonu olan tüm hastalara ACE inhibitörleri önerilmektedir (30). Yan etkileri arasında bradikinin yolu ilişkili öksürük ve anjiyoödem, RAAS üzerinden hiperpotasemi ve böbrek fonksiyonlarında bozulma

bildirilmiştir.

Tek ventrikül patolojisine sahip 30 infantı içeren en büyük pediatrik kohort çalışmasında enapril alan ve almayan grupta Ross Sınıflaması, BNP düzeyi, Bayley Skorları ve LVEF arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (43). Başka bir çalışmada akut dekompanse KY sonrası taburcu edilen hastaların %69.6'sının ACE inhibitörü kullandığı bildirilmiştir (44).

Anjiyotensin Reseptör Blokeri (ARB)

Erişkinlerdeki kullanımına benzer şekilde ARB'ler öncelikle ACE inhibitörü intoleransı olan çocuklarda tercih edilir. NYHA evre III-IV KY olan 5.000 yetişkin ile yapılan bir çalışmada valsartanın plaseboya kıyasla LVEF, NYHA sınıfı ve yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme sağladığı belirtilmiştir (45). Pediatrikte ARB'lerin tek randomize çalışması DMD olan 22 erkek çocukta lisinopril (5 mg/gün) ve losartanı (25 mg/gün) karşılaştırmış ve iki grup arasında fark görülmemekle birlikte, her iki grupta bir yıllık izlemde LVEF'de anlamlı bir iyileşme olduğu bildirilmiştir (46).

β Bloker

β blokerlerin KY kronik sempatik miyokardiyal aktivasyonu antagonize edip miyokard remodellingini önleme ve tersine çevirme, sistolik fonksiyonu iyileştirme, kalbin oksijen tüketimini azaltma ve antiaritmik etkileri bulunmaktadır. Yetişkinlerde mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir ancak çocukluk çağında kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Azeka ve ark., DKMP'ye sekonder KY ile ulusal nakil listesinde olan 22 pediatrik hasta ile yaptıkları çift kör, randomize kontrollü çalışmalarında, karvedilol tedavisi ile LVEF'si iyileşen 9 hastanın nakil bekleme listesinden çıkarıldığını bildirmiştir (47).

Miyamoto ve ark., KY'li yetişkin ve çocuklar arasındaki adrenerjik reseptör aracılı adaptasyon farkını incelemiş, DKMP'li yetişkinlerde sadece $\beta 1$ adrenerjik reseptörlerin down regülasyonu varken, pediatrik hastalarda $\beta 1$ ve $\beta 2$ reseptörlerinin down regülasyonu olduğunu göstermiştir (48). Bu nedenle, karvedilol gibi non-selektif β blokerler, pediatrik popülasyonda güçlü adrenerjik down regülasyona neden olabilmektedir.

2016 yılında KY olan çocuklarda tedavide β bloker kullanımına ilişkin yapılan 7 çalışma ve 420 vakanın incelendiği cochrane meta analizinde veriler KY'li çocukların β bloker tedavisinden fayda görebileceğini göstermiştir ancak standardize edilmiş daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (49).

Dijitaller

KY tedavisinde 18.yy'ın ikinci yarısından itibaren kullanılan digoksin, ilk tercih oral inotrop olup sol ve/veya sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu olan semptomatik hastalarda endikedir (50). Digoksin, sarkoplazmik retikulum kalsiyum konsantrasyonunu artırır, pozitif inotropik etkisi olan miyokardiyal Na-K ATPaz pompasını inhibe eder (51). Ayrıca vagal tonusu artırıp

AV nod, His ve Purkinje liflerinde iletim hızlarını yavaşlatarak kalp hızını azaltır, sempatolitik etkiyi artırır, plazma norepinefrin düzeylerini azaltır ve bilinen aldosteron antagonisti etkinliği mevcuttur (52).

Meta analizler, KY tedavisinde digoksin kullanımının hospitalizasyonu azalttığı göstermiş olup; sağkalım üzerine etkisi belirsizliğini korumaktadır. 379 hastanın bulunduğu 9 çalışmanın değerlendirildiği metaanaliz, digoksinin mortaliteyi %14 oranında azalttığı belirtmekte iken (53), 52 çalışma ve 621.845 hastada digoksin ve plaseboyu karşılaştıran başka bir metaanaliz, mortalite açısından fark olmadığını, ancak hastane yatışlarının %8 oranında azaldığını bildirmiştir (54).

Digoksinin yarı ömrü 36 saat olup 72 saatte böbreklerden atılır. Terapötik aralığı dar olduğundan dikkatli kullanılmalıdır. Renal yetmezlik, hipotiroidi, hipokalemi, hipomagnezemi, hiperkalsemi, alkaloz durumunda; verapamil, amiodaron veya kinidin ile birlikte kullanımda toksisite riski bulunmaktadır. Digoksin toksisitesinde bulantı, kusma, huzursuzluk, bradikardi, AV blok, VES görülebilmektedir. Bu durumda digoksin kesilmeli, elektrolit imbalansı ve aritmilere yönelik tedavi uygulanmalıdır. Digoksin bağlayıcı antikorun (Fab) yararı gösterilmiştir. Serum toksik düzeyleri süt çocuklarında 5 ng/ml, büyük çocuklarda 3 ng/ml ve üzeridir (52).

Sempatomimetik Aminler

İntravenöz inotrop seçimi hastanın kliniğine göre değişmekle birlikte epinefrinin refrakter hipotansiyon ve end organ perfüzyonunda azalma etkileri nedeni ile milrinon ve dobutamin ilk seçenek olarak tercih edilmektedir (30). Bununla birlikte, yüksek taşıflaksi insidansı ve inotrop kullanımıyla ilişkili enflamasyon ve aritmi riski değerlendirilip, stabilizasyon ve semptomatik tedavi için kısa vadeli kullanılmalıdır. 48 saatin üzerinde inotrop desteği ile klinik iyileşme görülüyorsa daha uygun dolaşım desteği için revizyon hatta mekanik dolaşım desteği ve kalp transplantasyonu seçenekleri tedavide değerlendirilmelidir (9).

Dobutamin

Dobutamin, miyokardial β_1 reseptörü üzerinden inotrop ve kronotrop etki göstermektedir. Etkisi hızlı başladığından öncelikle kısa süreli semptomatik iyileşme için tercih edilmektedir. 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ 'den düşük dozda periferik β_2 reseptörleri aracılığıyla vazodilatasyon etkisi olup hipotansif hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (55). Aynı zamanda β bloker tedavisi alan hastalarda α_1 reseptörleri üzerinden periferik vazokonstriksiyon etkisi mevcuttur (9).

LV disfonksiyonu olan 20 prematürenin değerlendirildiği prospektif bir çalışmada, dobutamin infüzyonu başladıktan sonraki 20 dakika içerisinde atım hacminde, kalp debisinde ve renal perfüzyonda iyileşme olduğu belirtilmiştir (56).

Dopamin

Dopamin, norepinefrinin sentetik bir öncüsüdür. 3-10 µg/kg/dk dozlarında kullanıldığında, miyokard β1 adrenerjik reseptör aktivasyonu ile inotrop ve kronotrop etki ile kan basıncını artırır. 10 µg/kg/dk'den daha yüksek dozlarda, periferik α adrenerjik reseptörlerin etkisiyle sistemik vasküler direnci artırmaktadır. 3 µg/kg/dk altındaki dozlarda ise D1 reseptör aktivasyonu ile renal arteriyel vazodilatasyona yol açtığı ve renal perfüzyonu iyileştirdiği düşünülmektedir (57). Akut KY olan erişkinlerde bu etkiyi değerlendiren tek prospektif, randomize çalışmada düşük doz dopamin infüzyonu ile glomerüler filtrasyon hızında bir iyileşme görülmemiştir (58).

Epinefrin

Epinefrin, tüm dozlarda miyokard β1 adrenerjik reseptör aktivasyonu ile dopaminden daha güçlü inotrop etkisi olan bir katekolamindir. 0.05 - 0.1 mg/kg/dk dozlarda, β2 adrenerjik reseptörler üzerinden sistemik vasküler direnci azaltır. 0.1 mg/kg/dk'den yüksek dozlarda, periferik α adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu ile sistemik vasküler direncin artmasına neden olmaktadır.

Milrinon

Milrinon miyokardiyal ve vasküler fosfodiesterazları (fosofdiesteraz III) inhibe ederek inotrop, lusitrop etki ve sistemik ve pulmoner arteriyel dirençte azalmaya neden olmaktadır. Kardiyak bypass yapılan çocuklarda ameliyat sonrası erken dönemde düşük kalp debi sendromu sıklığının azaltılmasında önemli rol oynar. Dekompanse KY olan erişkinlerde milrinon kullanımına bağlı artan hipotansiyon, aritmi ve hastane içi mortaliteyi gösteren verilerin varlığına rağmen, pediatrik akut KY tedavisinde milrinon önemli bir rol oynamaktadır. Farklı klinik deneyim, çocuklarda ve yetişkinlerde KY mekanizmalarının farklı olması ile ilişkilendirilmiştir (59). Erişkin KY sıklıkla koroner arter hastalığı ve miyokardiyal iskemi nedeniyle olduğundan, milrinon ve diğer inotropların kullanımıyla artan miyokard oksijen ihtiyacına karşı daha duyarlı olduğu düşünülmektedir.

Kalsiyum Duyarlaştırıcılar

Levosimendan, dobutaminden daha güçlü inotropik ve vazodilatör etkilidir ve daha az miyokardiyal iskemi yapma potansiyeline sahiptir. Proaritmik etkilerin olmaması ve β reseptör blokajının etkilerini tersine çevirmesi nedeniyle çocuklarda akut KY'den çok postoperatif düşük kalp debisi sendromunda tercih edilen bir tedavidir (60, 61).

İvabradin

İvabradin, diğer negatif kronotropik ajanlardan farklı olarak sinoatriyal (SA) düğümde bulunan If kanallarını seçici olarak bloke edip diyastolik depolarizasyon hızını azaltarak etki göstermektedir. En sık yan etkisi semptomatik bradikardidir (62). Koroner arter hastalarında

SIGNIFY çalışmasının ivabradin kolundaki hastalarda atrial fibrilasyon (AF) ve bradikardi insidansında plaseboya göre artış görülmüş, her iki grupta kardiyovasküler kaynaklı ölüm riskinde fark bulunmamıştır (63). EF %35 ve altında olan erişkinlerde yapılan yapılan SHIFT çalışmasında, ivabradin grubunda hospitalizasyon ve mortalitede %18 azalma saptanmıştır (64). Bonnet ve ark., DKMP'ye sekonder KY olan 6 ay-18 yaş arası 116 çocukta ivabradin kullanımı ile LVEF, NYHA/Ross sınıflaması ve yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme olduğunu göstermiştir (65).

Vazodilatörler

Akut dekompanse KY olan hastalarda nitroprussid veya nitrogliserinin miyokard oksijen tüketimini artırmadan Pulmoner Kapiller Wedge Basıncı'nı (PCWP) azalttığı, atım hacmi ve kardiyak debiyi önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir. Vazodilatörlerin tek başına kullanımı ön yükü azaltacağından kalp debisini korumak için sıklıkla bir inotrop ile eş zamanlı kullanımı önerilmektedir (18). Akut KY olan çocuklarda nitroprussidin 72 saatten uzun süreli kullanımı, özellikle böbrek yetmezliği varlığında tiyosiyonat toksisitesine neden olabilmektedir.

Yetişkin akut KY tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir venodilatör olan nitrogliserin pediatrik KY kanıt seviyesi yeterli olmadığından nadiren tercih edilmektedir.

Nesiritid

Bir rekombinant BNP olan nesiritid, hücre içi siklik GMP'yi (cGMP) artırarak vazodilatasyona ve ard yükte azalmaya neden olur. Nörohormonal aktivasyonu inhibe ederek diürez, natriürez yapar ve kalp debisini artırır (66). Akut KY yönetiminde nesiritidin etkinliği ve güvenilirliği yetişkinlerde gösterilmiştir (67). ISHLT pediatrik KY kılavuzları, standart KY tedavisine rağmen ödem ve oligürisi sebat eden biventriküler disfonksiyonlu çocuklarda tedaviye nesiritid eklenmesini önermektedir (30). ASCEND-HF çalışması ile dekompanse KY hastalarında nesiritidin iyileşme veya hospitalizasyon sıklığı üzerine etki göstermemesi ayrıca 30 günlük mortalite riskinde %74, böbrek fonksiyonunu kötüleşme riskinde %54 artış görülmesi üzerine 2018 itibariyle ABD'de pediatrik KY tedavisinde kullanılmamaktadır (68).

LCZ 696 (Sacubitril-Valsartan)

Neprilisin inhibitörü olan sacubitril ve ARB olan valsartanın birleşimidir. Neprilisin, natriüretik peptitler, bradikinin, P maddesi gibi endojen vazoaktif peptitleri parçalayan bir endopeptidazdır. Neprilisin inhibisyonu, bu peptitlerin artışı ile nörohumoral negatif feedback etki, vazokonstriksiyon ve remodellingi önlemeye yardımcı olur. NYHA evre II-IV olan erişkin popülasyonda yapılan PARADIGM-HF çalışmasında daha düşük hospitalizasyon ve mortalite oranı ile ACE inhibitörü tedavisine üstünlüğü gösterilmiştir (69). LV sistolik

disfonksiyonu olan pediyatrik vakalarda LCZ 696 ve enapril etkinliğini karşılaştıran PANORAMA–HF klinik çalışması halen devam etmektedir. Bu çalışmanın ilk 12 haftalık sonuçlarında NT-proBNP’de azalma LCZ 696 ile %44, enapril %33 olacak şekilde yetişkin çalışmasından da yüksek oranda görülmüş ve 2019 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından pediyatrik KY tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır (23).

4.1.7.2. Mekanik Destek Tedavileri

Kronik KY progresif bir hastalıktır. Çocuklarda sistolik fonksiyonu azalmış kronik KY için LCZ 696 tedavi başarısını gösteren PANORAMA – HF çalışmasına rağmen, mitral yetersizlik, standart diüretiklere direnç nedeniyle ön yükte artış, otonomik disregülasyon gibi riskler mevcuttur. Yetişkin KY mekanik dolaşım desteği kılavuz bilgileri ve çocukluk çağı verileri, pediyatrik KY yönetiminde optimize edilmekte ve son yıllarda ventriküler destek cihazlarının (VAD) tedavide rolünün arttığı görülmektedir.

Sol Ventriküler Destek Cihazları (LVAD)

Çalışmalarda ileri evre KY olan pediyatrik DKMP hastalarında mekanik dolaşım desteğinin miyosit rejenerasyonunda artış ve sağkalım üzerine olumlu etkisi ile başarılı bir kalp nakli köprü tedavisi olduğu gösterilmiştir (70, 71). Yakın zamanda FDA, 19 kg üzeri çocuklar için HeartMate 3 kullanımını onaylamıştır (72). Pediyatrik hastalarda VAD desteğinin enfeksiyon, kanama, cihaz arızası ve nörolojik hasar gibi yüksek oranda ciddi yan etkileri mevcuttur (73). Eksternal güç aktarma sistemi olmadan tamamen intrakorporeal olan ve bu komplikasyonları azaltmayı hedefleyen cihazlar için çalışmalar devam etmektedir.

İmplant Edilebilir Kardiyoverter Defibrilatör (ICD)

Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) kılavuzlarında, semptomatik KY (NYHA II-III) ve LVEF % 35’ten düşük olan, optimum medikal tedavi altında izlenen hastalar için ICD kullanım endikasyonu belirtilmiştir ancak merkezler arasında farklılıklar olup önerildiği kadar kapsamlı bir şekilde kullanılmamaktadır (74). LV disfonksiyonu olan hastalarda ICD kullanımının mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (75, 76).

4.1.7.3. Tedavide Yeni Stratejiler

LV disfonksiyonu olan DKMP’li çocuklarda 2–3 ay süreli, geri dönüşümlü pulmoner arter banding uygulamasının LV kontraktilesini artırabileceği bildirilmiştir ancak bu alanda yeterli veri mevcut değildir (77).

KY’li erişkinlerde kök hücre kullanılan çalışmalarda klinik olarak anlamlı iyileşmeye dair yeterli kanıt görülmemiştir (78). Çocukluk çağı KY alanında ise kontrollü çalışma yoktur.

Mitral Yetmezlik (MY) Tedavisi

LV dilatasyonu nedeniyle mitral kapağın anüler dilatasyonu sonucunda görülen sekonder mitral yetmezlik KY hastalarında kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (79). Transkateter mitral kapak onarımı için 'MitraClip' cihazı MY cerrahisi uygulanamayan yetişkin hastalarda 2013 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Ciddi MY olan yetişkin KY vakalarının 24 aylık izleminde transkateter mitral kapak onarımı yapılan grupta sadece medikal tedavi alanlara göre, hastane yatışı ve mortalitenin daha az olduğu gösterilmiştir (80). Bu işlemin güvenliğini ve etkinliğini araştırmak için devam eden çalışmalar mevcuttur ancak henüz çocukluk çağında uygulanmamaktadır.

Otonom Sinir Sisteminin Modülasyonu

Karotid sinus ve arkus aortadaki reseptörlerden kaynaklanan barorefleks sempatik-parasempatik yanıtı regüle eder. Karotid baroreseptörleri uyarma ve barorefleks disfonksiyonunu önlemeyi hedefleyen barorefleks aktivasyon terapisinin, yetişkin çalışmalarında KY semptomlarında iyileşme üzerine etkisi gösterilmiş ve 2019'da 'Barostim' cihazı yetişkin KY tedavisinde FDA onayı almıştır (81). Barorefleks aktivasyon terapisi alanında pediatrik KY verileri mevcut değildir.

Kalp Kasılmasının Elektrofizyolojik Modülasyonu

Kalp kasılma modülasyon tedavisinde mutlak refrakter periyod sırasında RV septumuna iki fazlı, uzun süreli (~20 ms), yüksek voltajlı (~7.5 V) elektrik sinyali iletilir. Refrakter periyod sırasında iletiildiğinden kontraksiyon ile sonuçlanmaz ancak miyokarda moleküler değişiklikler, artmış kontraktilite ve azalmış LV hacmi dahil yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açmaktadır (82). Erişkinlerde bu amaçla OPTIMIZER sistemi kullanımı 2019 yılında FDA tarafından onaylanmış olup, pediatrik KY'de sistolik modülasyon tedavisi deneyimi henüz bulunmamaktadır.

Şant Oluşturmak İçin İnteratriyal Cihazlar

IASD, V-Wave gibi minimal invaziv interatriyal şant cihazları, KY hastalarında kalıcı ve kontrollü sol-sağ şant oluşturarak sol atriyum (LA) basıncını azaltmayı hedeflemektedir. Erişkinlerde etkinlik ve güvenlik değerlendirmesi için devam eden çalışmalar mevcuttur. İnteratriyal cihazlar çocuklarda kullanılmamıştır; ancak atriyal septostomi ile interatriyal şant oluşturmak, Ekstrakorporal Membran Oksijenasyonu (ECMO) ile izlenen pediatrik akut KY vakalarında LA basıncını azaltan bir uygulamadır.

4.1.7.4. Transplantasyon

Kalp nakli, ileri evre KY olan hastalarında en önemli tedavi yöntemidir. ISHLT verileri, transplantasyon sırasında mevcut yaşa göre değerlendirmede, 1 yaş altı için medyan sağkalımın 19.7 yıl, 1-5 yaş arası çocuklar için 16.8 yıl, 6-10 yaş arası için 14.5 yıl ve 11-17 yaş arası için 12.4 yıl olduğunu göstermektedir (83).

Donörü 0-5 yaş arası olan alıcıların, 1 yıllık sağkalımları 4 saatten kısa iskemik süre için %90 ve 4 saatten uzun iskemik süre için %84 olarak bildirilmiştir. Donör kalp LVEF %50 ve üzeri olan nakillerde iskemik sürenin 4 saatten kısa ve 4 saatten uzun olması durumlarında 1 yıllık sağkalım sırasıyla %92.6 ve %82.6 olarak saptanmıştır (84). ISHLT verileri önemli komplikasyonlardan biri olan rejeksiyonu 1. ve 5. yıllarda sırasıyla %36 ve %52 oranında belirtmiştir (85). Nakil sonrası ilk yılda immünosupresyon nedeni ile fırsatçı enfeksiyonlar kaynaklı mortalite %14 olarak gösterilmiştir (86). Kardiyak allograft vaskülopati, nakil sonrası 10 yıllık izlemde vakaların %34'ünü etkileyen önemli mortalite nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (87).

Ek olarak maligniteler özellikle lenfoproliferatif hastalıklar, nakil sonrası nadir bir komplikasyon olup nakil sonrası 5 yıl ve 10 yıl içerisinde insidansı sırasıyla %5 ve %9,5 olarak gösterilmiştir (88).

4.2. Kardiyomiyopatiler

Kardiyomiyopatiler koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kalp kapak anomalisi ve KKH yokluğunda miyokarda yapısal ve fonksiyonel anormallığe neden olan heterojen bir hastalık grubudur (89).

2006 yılında Amerikan Kalp Derneği (AHA) tarafından yapılan tanımı ile “Kardiyomiyopatiler, sıklıkla genetik olmak üzere çeşitli nedenlerle ortaya çıkan, ventriküler hipertrofi ve/veya dilatasyon ile sonuçlanan, miyokardın mekanik ve/veya elektriksel disfonksiyonu ile ilişkili heterojen bir hastalık grubudur.

Kardiyomiyopatiler, kalbe izole ya da sistemik hastalıkların bir parçası olarak, kardiyovasküler kaynaklı ölüme ya da ilerleyici kalp yetersizliği ilişkili maluliyete neden olur.” (90).

Pediyatrik KMP, yıllık insidansı 1.1-1.5/100.000 olan nadir bir hastalık grubudur (2, 3). Aynı zamanda 1 yaşın üzerindeki çocuklarda kalp naklinin en temel endikasyonudur (4). Patogenez, klinik özellikler, miyokard fonksiyonunu etkileyen yapısal anomaliler ve fenotip doğrultusunda prognoz değişmekle birlikte semptomatik KY ile başvuran pediyatrik KMP vakalarının yaklaşık % 40'ı tanıdan sonraki ilk 2 yıl içinde kalp nakli olmakta ya da kaybedilmektedir (5).

ABD, Finlandiya ve Avustralya'daki popülasyon temelli araştırmalar, çocuklarda birincil KMP'lerin 20 yaş altı bireylerde yıllık insidansını 100.000 kişide sırasıyla 1.13, 0.65 ve 1.24 olarak belirtmiştir (2, 3, 91). En düşük oran 0.65/100.000 ile sadece idiyopatik KMP vakalarını değerlendirmiş olan Finlandiya'ya aittir (91). En yüksek oran 1.24/100.000 olarak

Avustralya'dan bildirilmiştir ancak çalışmada sadece KMP'nin en sık tanı aldığı yaş aralığı olan 10 yaş altı çocuklar değerlendirilmiştir (3).

1972 yılında KMP, 'nedeni bilinmeyen miyokard hastalığı' tanımı ile hipertrofik, dilate ve restriktif KMP olmak üzere ilk kez sınıflandırılmıştır (92). 1996 yılında WHO ve Uluslararası Kardiyoloji Derneği ve Federasyonu (ISCF) tarafından 'kardiyak disfonksiyon ile ilişkili miyokard hastalıkları' olarak tanımı ve sınıflaması güncellenmiştir. Aritmojenik sağ ventrikül displazisi (ARVC/D) ve sınıflandırılmayan kardiyomyopatiler (LVNC, endokardiyal fibroelastozis, minimal LV dilatasyonu) eklenerek 5 gruba ayrılmıştır (93).

2006'da AHA, kardiyomyopatileri primer ve sekonder olarak sınıflandırmıştır. "Primer KMP" sadece miyokard tutulumu olan kalp hastalıklarını genetik, mikst, kazanılmış olarak alt gruplarda değerlendirirken; "sekonder KMP" ise sistemik komorbiditelere eşlik eden miyokard hasarının olduğu durumlar olarak tanımlanmıştır (90).

2008 yılında Avrupa Kalp Derneği (ESC) tarafından, miyokard dokusunun fenotipik ve morfolojik özellikleri doğrultusunda ailesel/genetik, ailesel olmayan/genetik olmayan şeklinde yeni bir sınıflandırma yapılmıştır (94).

Dünya Kalp Federasyonu (WHF), 2013 yılında kardiyomyopatilerin fenotip - genotip tabanlı sınıflandırılması MOGE(S)'i yayınlamıştır (89). Bu sistemin klinik uygulanabilirliği henüz tanımlanmamış olup beş özelliğin değerlendirilmesini içermektedir (95):

- Morfofonksiyonel (M), tanımlayıcı bir fenotipik tanıyı gösterir (ör., MD = DKMP).
- Organ tutulumu (O), kalp hastalığının nedeni ile ilgili kardiyak veya sistemik etkilenim varlığını gösterir (ör., OH + B = kalp ve böbrek tutulumu).
- Genetik veya ailesel kalıtım (G), genetik aktarım özelliğini gösterir (ör., GOD = otozomal dominant).
- Etiyoloji (E), spesifik nedeni açıklar. (ör., EG MYH7 [p.Arg403Glu] 'da olduğu gibi spesifik mutasyon).
- Fonksiyonel Evre (S), (örneğin, SC-II = NYHA II'de C hastalığı).

2015 yılında, DKMP hastalarının MOGE(S) puanlama sistemi doğrultusunda değerlendirildiği çalışmada MOGE(S) skorunun ikiden yüksek olması kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (96).

Klinik perspektif ile değerlendirildiğinde, KMP patofizyolojik sınıflandırmasının tedaviye rehberlik etmede faydalı olduğu düşünülmektedir. Altta yatan nöromusküler, metabolik ve genetik hastalığı tanımak seçici tedavi veya kalp nakline ilişkin kararda anahtar rol oynamaktadır (97).

ABD Pediatrik Kardiyomyopati Kayıtları Çalışması (PCMR) verilerine göre KMP sıklığı, 1

yaş altı çocuklarda (bu yaş grubunda insidansı 8.34/100.000 olup, HKMP sıklığı ise 3 kat daha yüksektir), erkeklerde ve Afro-Amerikalarda daha yüksek bulunmuştur (98). Vakaların %50'si DKMP alt grubunda olup etiyojide %10-25'i akut miyokardit ilişkili olarak değerlendirilmiştir (3, 99, 100). HKMP vakaların %35-50'sini, RKMP %5'ten azını, sol ventrikül non-compaction kardiyomiyopati (LVNC) ise yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır (2, 3, 91, 101).

Etiyoloji %57-%68 idiopatik olup, bu durum tespit edilebilen genetik ve edinsel KMP nedenlerine yönelik testlerin az sayıda merkezde yapılabilmesi, multidisipliner yaklaşımın sağlanamaması gibi faktörler ile ilişkilidir (3, 4).

Tablo 4.3. Kardiyomiyopati Sınıflandırmaları

| Kardiyomiyopati Sınıflandırmaları | | |
|--|----------|--|
| Yıl | Kurum | Sınıflama |
| 1995 | WHO (93) | <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; border-radius: 10px;">HKMP</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; border-radius: 10px;">DKMP</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; border-radius: 10px;">RKMP</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; border-radius: 10px;">ARVC/D</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; border-radius: 10px;">Sınıflandırılmamış</div> </div> |
| 2006 | AHA (90) | <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; border-radius: 10px; width: 30%;">Genetik</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; border-radius: 10px; width: 30%;">Mikst</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; border-radius: 10px; width: 30%;">Kazanılmış</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; border-radius: 15px; width: 45%;"> <ul style="list-style-type: none"> HKMP ARVC/D LVNC Glikojen depo hastalığı Mitokondriyal miyopatiler İyon kanal defektleri </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; border-radius: 15px; width: 15%;"> <ul style="list-style-type: none"> DKMP RKMP </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; border-radius: 15px; width: 40%;"> <ul style="list-style-type: none"> İnflamatuvar (miyokardit) Stres (Takotsubo) Peripartum İskemi Toksikite Taşikardi Diyabetik anne bebeği </div> </div> <div style="margin-top: 10px; margin-left: 10%;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; border-radius: 10px; width: 15%;"> <ul style="list-style-type: none"> UQTS Brugada KQTS CVPT SUNDS </div> </div> |
| 2007 | ESC (94) | <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; border-radius: 10px; width: 45%;">Ailesel/Genetik</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; border-radius: 10px; width: 50%;">Ailesel veya Genetik Olmayan</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; border-radius: 10px; width: 20%;">Tanımlanmamış gen defekti</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; border-radius: 10px; width: 20%;">Hastalık alt tipi</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; border-radius: 10px; width: 20%;">İdiopatik</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; border-radius: 10px; width: 20%;">Hastalık alt tipi</div> </div> |
| 2013 | WHF (89) | MOGE(S) M: Morfofonksiyonel, O: Organ tutulumu, G: Genetik ve ailesel faktörler, E: Etiyolojik bulgular, S: Ek fonksiyonel durum |
| 2019 | AHA (5) | <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; border-radius: 10px;">DKMP</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; border-radius: 10px;">HKMP</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; border-radius: 10px;">RKMP</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; border-radius: 10px;">LVNC</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; border-radius: 10px;">ARVC/D</div> </div> |
| WHO: Dünya Sağlık Örgütü; AHA: Amerikan Kalp Derneği; ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği; WHF: Dünya Kalp Federasyonu; UQTS: Uzun QT Sendromu; KQTS: Kısa QT Sendromu; CVPT: Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi; SUNDS: Ani Nokturnal Ölüm Sendromu | | |

Amerikan Kalp Yetmezliği Cemiyeti (HFSA) ve Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji (ACMG) tarafından 2018 yılında güncellenen rehber ailesel, genetik ya da idiopatik çocukluk ağı KMP vakalarının bir tıbbi genetik uzmanı tarafından değerlendirilmesini önermektedir. Primer KMP vakaları için ise aile öyküsünde kalp hastalıkları, kalp krizi, inme, 40 yağ öncesi ani lmler, ICD kullanan aile bireyleri ve sendromik aile bireylerinin tanı ve semptomları dikkatle sorgulanarak en az 3 nesli içeren pedigrı ile analiz önerilmektedir.

Aynı rehberde birinci derece yakınların kardiyak semptomlar açısından ayrıntılı öykü, ayrıntılı kardiyak ve nöromuskuler sistem değerlendirmesini içeren fizik muayene, EKG ve EKO, EKO'nun yeterli olmadığı dğnlen durumda kardiyak MR ile alt gruplara göre belirtilen sıklıkta taranması önerilmektedir.

DKMP hastalarının birinci derece yakınları için hayatın ilk beğ yılında yıllık, 6-12 yağ arası 1-2 yılda bir, 13-19 yağ arası 1-3 yılda bir, 20-50 yağ arası 2-3 yılda bir, 50 yağın üzerinde her 5 yılda bir tarama önerilmektedir.

HKMP hastalarının birinci derece yakınları için hayatın ilk beğ yılında yıllık, 6-12 yağ arası 1-2 yılda bir, 13-19 yağ arası 2-3 yılda bir, 20 yağın üzerinde her 5 yılda bir tarama önerilmektedir.

RKMP hastalarının birinci derece yakınları için hayatın ilk beğ yılında yıllık, 6-12 yağ arası 1-2 yılda bir, 13-19 yağ arası 2-3 yılda bir, 20-50 yağ arası 3 yılda bir, 50 yağın üzerinde her 5 yılda bir tarama önerilmektedir.

Çocukluk ağında daha nadir olan ARVC/D vakalarının birinci derece yakınları için hayatın ilk beğ yılında yalnızca bir kez, 6-12 yağ arası 5 yılda bir, 13-19 yağ arası 1-3 yılda bir, 20-50 yağ arası 2-3 yılda bir, 50 yağın üzerinde her 3 yılda bir tarama önerilmektedir.

ESC ve AHA arasında tanımı ve sınıflandırmadaki yeri tartışmalı olan, gelişimsel bir anormalliğin belirtisi olarak veya diğer hastalıklara ikincil olduğu dğnlen LVNC vakaları için birinci derece yakınlarına rutin tarama henüz önerilmemektedir (102).

Tablo 4.4. Kardiyomiyopati tanımı ve sınıflandırma sistemlerinin özeti

| Son 50 Yılda Kardiyomiyopatiler İçin Sınıflandırma Sistemlerinin Özeti | | |
|--|---|----------------------------|
| Yıl | Tanımlar / Sınıflandırmalar | Referanslar |
| 1956 | Miyokard hastalıkları miyokardit ve miyokardiyoz (diğer kalp kası hastalıkları) olarak sınıflandırılmıştır. | Blankerhorn and Gall (103) |
| 1957 | Kardiyomiyopati, koroner olmayan kalp kası hastalıkları olarak tanımlanmıştır. | Brigden (104) |
| 1972 | Kardiyomiyopati, kaynağı bilinmeyen miyokardiyal hastalıklar olarak tanımlanmıştır ve dilate, hipertrofik ve restriktif kardiyomiyopati olarak sınıflandırılmıştır | Goodwin and Oakley (92) |
| 1996 | WHO–ISCF, aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopatiyi ve sınıflandırılmamış kardiyomiyopatiyi içerip, spesifik kalp kası hastalığını hariç tutacak şekilde kardiyomiyopatilerin sınıflandırmasını (miyokardiyal disfonksiyonla ilişkili miyokardiyum hastalıkları) güncellemiştir. | Richardson ve ark. (93) |
| 2006 | AHA, kardiyomiyopatileri, uygunsuz ventriküler hipertrofi veya dilatasyon ile seyreden, miyokardın mekanik ve/veya elektriksel işlev bozukluğu ilişkili hastalıkları olarak tanımlamıştır. Primer ve sekonder olarak sınıflandırılır. | Maron ve ark. (90) |
| 2008 | ESC, kardiyomiyopatileri, kalp kasının yapısal ve fonksiyonel açıdan anormal olduğu miyokard hastalıkları olarak tanımlar. Dilate, hipertrofik, restriktif, aritmojenik sağ ventriküler veya sınıflandırılmamış kardiyomiyopati ve alt tiplendirme olarak ailevi/genetik ve ailevi olmayan/genetik olmayan şeklinde olarak sınıflandırır. | Elliott (94) |
| 2013 | WHF, KMP'leri etiolojinin genetik temeli ve miyokardiyal tutulumun fenotipik özelliklerini değerlendiren sınıflamayı yayınlamıştır. MOGE(S) | Arbustini ve ark. (89) |

AHA: Amerikan Kalp Derneği; ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği; ISCF: Uluslararası Kardiyoloji Derneği ve Federasyonu; WHF: Dünya Kalp Federasyonu; WHO: Dünya Sağlık Örgütü

4.2.1. Dilate Kardiyomiyopati

DKMP, LV dilatasyonu ve normal veya azalmış sol ventrikül duvar kalınlığıyla birlikte sistolik disfonksiyonun eşlik ettiği ilerleyici bir miyokard hastalığıdır (100, 105).

4.2.1.1. Epidemiyoloji

ABD’de yıllık insidansı 0.57/100.000 olup pediyatrik kardiyomiyopati vakalarının %50-60’ını oluşturmaktadır. Sıklığı Nugent ve ark. tarafından Avustralya’da 0.73, Arola ve ark tarafından Finlandiya’da 0.34 olarak belirtilmiştir (4, 100, 105, 106). DKMP başvuru kliniği asemptomatikten (asemptomatik veya hafif semptomatik aile üyelerinin tanımlanabildiği ekokardiyografik aile tarama çalışmalarında görüldüğü gibi), akut konjestif kalp yetersizliği ve kardiyojenik şoka kadar değişebilmektedir. Tanıdan sonraki 1 yıl içerisinde vakaların %34’ünde, 5 yıl içerisinde %49’unda kalp yetersizliği gelişmektedir (107). 1 yaşından büyük çocuklarda kalp naklinin en önde gelen nedeni olduğu gösterilmiştir (90, 106). PCMR veritabanında ulusal nakil listesine bildirilen vakaların %46’sını DKMP ve %35’ini KKH oluşturmaktadır (108). DKMP mortalite oranı 1990’da %18 iken son on yılda %9’a gerilemiştir ancak kalp yetersizliği prevalansı sabit kalmıştır (109).

4.2.1.2. Genetik ve Etiyoloji

DKMP etiyojisi birincil (idiyopatik, ailesel, genetik mutasyonlar) ve ikincil (enfeksiyöz, doğuştan kalp hastalığı, toksin aracılı, sistemik ve sendromik) olarak iki grupta değerlendirilmektedir (Tablo 4.4). Kapak stenozu veya yetersizliği aracılığıyla anormal kardiyak yük oluşmasına neden olan KKH'ler DKMP ile ilişkili olabilmektedir (89, 100, 110).

Çocuklarda DKMP'nin en sık edinilmiş nedeni miyokardittir. Çalışmalarda endomiyokardiyal biyopsi yapılan vakaların %35-48'inde miyokardit etkeni tespit edilmiş olup, en sık parvovirus B19, influenza, Epstein-Barr virus, HIV, coxsackievirüs, herpes ve adenovirüs tanımlanmıştır (111-116). Baskın viral etken 1980'lerde coxsackievirus, 1990'larda adenovirüs ve 2000'den itibaren parvovirus B19 olarak bildirilmiştir (117).

2006 yılında Towbin ve ark., 1426 pediatrik DKMP vakasını değerlendirdikleri prospektif kohortta %34 oranında etiyojii belirlemiş ve en sık nedenleri miyokardit (% 46) ve nöromusküler hastalıklar (%26) olarak göstermiştir. Çok merkezli bir çalışma olduğundan kültürler ve polimeraz zincir reaksiyonu bilgileri çoğu durumda mevcut olmadığı için spesifik nedenler çok az vaka için tespit edilebilmiştir. Nöromusküler hastalık vakalarının %80'i DMD, %10'u Becker Musküler Distrofisi (BMD) tanımlı hastalardan olmuştur. Ailesel DKMP %14 oranında olup %68'inde otozomal dominant (OD), %24'ünde otozomal resesif (OR), %2'sinde X'e bağlı kalıtım gösterilmiştir. OD hastalığı olan 2 ailede sarkoglikan ve 2 ailede ZASP mutasyonları tanımlanmıştır. Metabolik hastalık etiyojisinde %46 mitokondriyal bozukluklar, %24 Barth Sendromu ve %11 karnitin eksikliği, %1 oranında da malformasyon sendromları gösterilmiştir. Antrasiklin ilişkili KMP vakaları dahil edilmediğinden etiyojideki durumu bu çalışma ile yorumlanamamaktadır. Vakaların %66'sı idiyopatik DKMP olarak sınıflandırılmış olup etiyojide çoğunun kalıtsal olduğu öne sürülmekle birlikte çalışmada bu varsayımı destekleyen yeterli veri bulunmamaktadır (100).

DKMP'li hastaların %35'inde hastalığa neden olan genetik mutasyonlar tanımlanmış olup % 30-35'inde sarkomer gen mutasyonları saptanmıştır (118, 119). OD kalıtım gösteren LMNA, MYH7, TNNT2, SCN5A ve MYH6 en sık tespit edilen mutasyonlardır. DMD ve Barth Sendromu, sırasıyla distrofin (DKMP ile ilişkilendirilen ilk gen) ve tafazzin genindeki mutasyonlardan dolayı X'e bağlı resesif kalıtılmaktadır. Herman ve ark., erişkin DKMP vakalarında TTN geni translokasyon mutasyonlarını ailesel DKMP olgularında %25, sporadik DKMP olgularında %18 oranında tespit etmiş ancak aynı zamanda sağlıklı kontrol grubunda da bu oran %3 olarak bildirilmiştir (120).

2019 tarihli 83 hasta ile bildirilen tek merkez deneyiminde literatürün aksine etiyojisi %71 oranında saptanmış ve %21 sendromlarla ilişkili nedenler, %10 miyokardit, %10 nutrisyonel (karnitin ve D vitamini eksikliği), %8 antrasiklin ilişkili olarak belirtilmiştir (121).

Antrasiklinler başta olmak üzere; alkilleyici ajanlar, tirozin kinaz inhibitörleri ve bazı monoklonal antikorlar ile tedavi sırasında ya da sonrasında kardiyak yan etkiler görülebilmektedir. Antrasiklinin miyokard üzerine etki mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte oksidatif stres ve reaktif oksijen türlerinin aktivasyonunun hücre hasarında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (122). Radyasyon maruziyeti ve genetik polimorfizmler, antrasiklin toksisite sıklığında artış ile ilişkilendirilmiştir (123, 124). Çocukluk çağı kanserlerinde kür sonrası KY gelişme olasılığının kardeşlerden 6 kat daha fazla ve 20-30 yıllık izlemde kümülatif kalp yetersizliği insidansının %4-5 olduğu gösterilmiştir (125-127). KY için risk faktörleri kadın cinsiyet, dört yaşından önce tanı ve tedavi almış olmaktır. Kümülatif antrasiklin dozunun 250 mg/m² ve altında olmasının kalp yetersizliği riskini 2,4 kat, 250 mg/m² üzerinde olmasının ise 5,2 kat artırdığı gösterilmiştir (126). Kardiyotoksosite, antrasiklin tedavisinden itibaren gelişme süresine göre akut (< 1 hafta), subakut (1 hafta–1 yıl), geç başlangıçlı (>1 yıl) olarak değerlendirilmekte, en sık subakut ve geç başlangıçlı olarak görülmektedir.

DKMP vakalarının çoğunluğunda genotip-fenotip korelasyonu net tanımlanmamıştır ancak, LMNA ve DES gen mutasyonu, iletim sistemi hastalığı (sinoatriyal düğüm hastalığı, atriyal aritmiler, AV blok ve ventriküler taşiaritmiler) ile yüksek oranda ilişkili olup, bu mutasyonların ani ölüm için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (128, 129). Distrofin ve sarkoglikan gen mutasyonları iskelet kası hastalığı ve KMP'ye neden olabilmektedir. Bu hastalarda solunum kaslarında etkilenme sonucu gelişen hipoventilasyon var olan KY kliniğini kötüleştirmektedir (130).

Tablo 4.5. Çocukluk çağı DKMP etiyojisi

| Çocukluk Çağı Dilate Kardiyomiyopati Etiyojisi (14) | |
|---|--|
| Genetik Mutasyonlar | Laminin A-C, miyozin bağlayıcı protein-C, tafazzin, distrofin, LAMP2, mitokondrial hastalıklar, titin, desmin |
| Miyokardit | Enterovirus, parvovirus, adenovirus, influenza, varisella, CMV, EBV, HIV |
| İskemi | Kawasaki hastalığına bağlı koroner arter anevrizması, sol koroner arterin pulmoner arterden çıkış anomalisi (ALCAPA) |
| Metabolik Hastalıklar | Yağ asidi oksidasyon defekti, glikojen depo hastalıkları, karnitin eksikliği |
| Yapısal Kalp Hastalıkları | Kalp kapak hastalığı, Konjenital kalp hastalığı |
| Endokrin Hastalıklar | Hipotiroidi, paratiroid hastalıkları, feokromasitoma |
| Hematolojik Hastalıklar | Demir eksikliği, orak hücreli anemi, hemoktomatozis, talasemi |
| Otoimmün - Kollajen Doku Hastalıkları | Sistemik lupus eritematozus, dermatomiyozit, romatizmal kalp hastalığı |
| Toksinler | Antrasiklin, radyasyon, siklofosamid |

4.2.1.3. Patofizyoloji

DKMP, apoptozis, kardiyomiyositlerin ölümü veya kollajen birikimini takiben moleküler, hücrel ve interstisyel seviyede değişikliklerle karakterizedir. Uzun dönemde LV dilatasyonu, fibrozis, ventriküler septumun ve LV arka duvarının incilmesi nedeniyle LV sistolik disfonksiyonu ile kalp sferik hale gelmektedir. Bu değişiklikler, remodelling olarak tanımlanır. Patolojik LV remodelling sürecinde etkin faktörler arasında RAAS ve baroreseptör aracılı sempatik sistem aktivasyonu, artmış oksidatif stres, proinflamatuvar sitokinler ve endotelin yer almaktadır (131).

Kalp debisinde azalma ve LV diyastol sonu basınç artışına vasküler sistemin kompensatuar yanıtı sistemik vasküler direnç artışı, arteriyel kompliyansa azalma, venöz basınç ve dolaşımdaki kan hacmini artırmak şeklindedir (132). DKMP'de hem aktif gevşeme evresi olan erken diyastol, hem de pasif kompliyans evresi olan orta-geç diyastolde gelişen disfonksiyona, sistolik disfonksiyon da eşlik etmektedir. Bozulmuş ventriküler dilatasyon, azalmış hızlı ventriküler dolun ile sonuçlanmaktadır. Hipertrofi veya fibrozis nedeniyle ventriküler kompliyansa azalma, ventrikül dolununun azalması ve diyastol sonu basınçlarının artması ile restriktif paterne neden olmaktadır. İkincil nörohormonal değişiklikler arasında sempatik adrenerjik aktivitede artış ve vagal aktivitede azalma bulunmaktadır (133).

4.2.1.4. Klinik Özellikler

KY klinik bulguları yaşa, etiyojiye, sağ, sol veya kombine kalp yetersizliği durumuna göre değişiklik göstermektedir. Biventriküler yetersizlik semptomları, yetişkinlere kıyasla çocuklarda daha yaygındır. İnfantlar huzursuzluk, beslenememe, büyüme gelişme geriliği ile; daha büyük çocuklar ise taşikardi, takipne, dispne, egzersiz intoleransı, bulantı, kusma, karın ağrısı, iştahsızlık, göğüs ağrısı, terleme ve senkop ile başvurabilmektedir (134). 10 yaş altı çocuklarda respiratuar sistem semptomları, 11-18 yaş arasında düşük kalp debisi nedeniyle gastrointestinal/abdominal semptomlar belirgin olabilmektedir. Hollander ve ark., kalp yetersizliği tanısı alan hastalarda tanı anı başvuru semptomu olarak izole gastrointestinal sistem semptomlarının infantlarda %16, çocuklarda %14 ve adolesanlarda %23 oranında görüldüğünü belirtmiştir (135).

Çocukluk çağı DKMP vakalarının %75-%80'i KY semptomları ile başvururken, HKMP'de ise infantların yalnızca %20'si ve daha büyük çocukların %4'ü kalp yetersizliği ile başvurmaktadır (2, 98, 100).

PCMR verileri, çocukluk çağı DKMP'nin en sık yaşamın ilk yılında ortaya çıktığını göstermektedir. Daha az vaka ise adolesan döneminde ortaya çıkmakta ve hızla ilerleyen yetersizlik ile sonuçlanmaktadır (99, 100).

4.2.1.5. Fizik Muayene

Taşikardi, S3 ile birlikte gallop ritmi, mitral yetersizliğe bağlı yumuşak regürjitan sistolik üfürüm duyulabilmektedir. Apex aşağı ve sola kaymış olup S2 normal veya pulmoner hipertansiyon eşlik ediyor ise tek ve sert duyulur. Kaşeksi, periferik ödem ve asit çocuklarda geç belirtilerendir (117).

4.2.1.6. Tanı ve Tedavide Yardımcı Yöntemler

Laboratuvar, DKMP'li çocuklarda, 300 pg/mL'den yüksek BNP konsantrasyonu, KY'ne bağlı hastane yatışı, nakil ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (27).

Tam kan sayımında lökositopeni olan DKMP tanılı erkek çocuklar Barth sendromu ön tanısı ile incelenmelidir. Serum demir ve ferritin düzeyi hemokromatozis açısından değerlendirilmelidir. Kreatin fosfokinaz (CK) yüksekliği etiyolojide musküler distrofi (bazale göre 2-10 kat arası artış), laminopati gibi hastalıklar ile ilişkilidir. Ancak kas içi enjeksiyon, viral enfeksiyon, ağır egzersiz durumunda geçici CK yüksekliği olabileceğinden en az iki yüksek değer görülmesi tanıda anlamlı kabul edilmektedir (136).

Elektrokardiyografi, nonspesifik repolarizasyon anormalliklerini gösterebilir. LV hipertrofisi, geniş QRS, patolojik Q dalgaları veya lateral göğüs derivasyonlarında zayıf R progresyonu görülebilir. PR aralığında uzama lamin, emerin ve SCN5A mutasyonlarına bağlı KMP'lerde görülebilmektedir (137, 138). Diğer iletim anormallikleri arasında AV blok, sol dal bloğu ve sol ön hemiblok yer almaktadır.

Telekardiyografi, kardiyomegali ve pulmoner venöz konjesyon sıklıkla, pulmoner ödem ise daha nadir olarak görülmektedir (139).

Ekokardiyografi, çocuklarda ekokardiyografik değerler genellikle yaş ve vücut yüzey alanı için normal bir popülasyonun ortalaması olan z skorları veya standart sapma (SD) ile normalize edilmektedir. 2 SD'den büyük değerler (± 2 'den büyük z skorları) genellikle nadir olarak kabul edilir ve anormal kalp yapısını ve fonksiyonunu gösterebilir. Sağlıklı kalp ventriküler genişlemeye hipertrofi ile yanıt verir. Buna karşılık, DKMP'de LV duvarı zamanla incebilir ve LV arka duvar diyastol kalınlığı (LVPWd) z skorunda kademeli azalma görülür (140).

DKMP tanısında EKO'da ejeksiyon fraksiyonu (EF) $< \%45$ (< 2 SD), fraksiyonel kısalma (FS) $< \%25$ (< 2 SD), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD) $> \%117$ (>2 SD) olarak değerlendirilmesi anlamlıdır (90, 117, 141).

EKO ile global sol ventrikül hipokinezisi ve bölgesel duvar hareket anormallikleri görülmektedir. Ani başlangıçlı KMP'de, sol ventriküler ve atriyal dilatasyon hafif dereceli olabilmektedir. Sağ ventrikül tutulumu ise değişkendir. Tanıda intrakardiyak trombüs ve anüler dilatasyona bağlı fonksiyonel mitral yetmezlik de saptanabilir. Doppler

ekokardiyografi kapak patolojileri ve diyastolik disfonksiyonun ciddiyetini göstermekte yardımcıdır .

Kardiyak MR, ventriküler hacimler, duvar kalınlığı ve kasılma fonksiyonunun yanı sıra doku karakterizasyonunu değerlendirmek için kullanılmaktadır. Miyokardiyal fibrozis varlığı ve anatomik yeri etiyoloji hakkında yön göstericidir. İnferolateral veya posterolateral fibrozis muskuler distrofi, subepikardiyal ya da transmural fibrozis miyokardit için anlamlıdır. Miyokardit tanısında Lake Louise kriterleri (kriterlerden ikisi varlığında; ödem, hiperemi/artmış kapiller leak, geç gadolinyum kontrastlanması) kullanılmaktadır. Perikardiyal efüzyon varlığı miyokardit tanısını desteklemektedir (142).

Endomiyokardiyal biyopsi, tanıda rutin olarak tercih edilmemektedir. DKMP'de histolojik olarak miyofibrillerde fibrozis ve kas hipertrofisi ile hücresel yapının bozulmasına yol açan çeşitli derecelerde fokal değişiklikler görülebilmektedir (105).

4.2.1.7. Tedavi

Çocuklarda tedavi, yetişkinler için hazırlanan protokollerle yönetilir ve çok az nedene veya çocuğa özgü tedavi bulunmaktadır. Bu nedenle etkili tedavi seçenekleri sınırlıdır.

ACE inhibitörleri ve β blokerler medikal tedavinin temeli olarak kabul edilmektedir. Hem RAAS inhibisyonu hem de β adrenerjik blokajın, KY ve LV dilatasyonu olan hastalarda remodellingi önemli ölçüde azalttığı ve tersine çevirdiği gösterilmiştir (131).

Mineralokortikoid antagonistleri ve If kanal inhibitörü ivabradinin, ACE inhibitörleri ve β blokerler ile kombine kullanımda hospitalizasyon sıklığında azalma ve sağkalım süresi üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir (39, 125).

Semptomatik tedavi amacıyla kullanılan loop diüretiklerinin sağkalım üzerine etkinliği gösterilmemiştir. Atrial fibrilasyon (AF) veya refrakter KY semptomları olan hastalar için digoksin tedavide tercih edilebilmektedir (105).

Ard yükü azaltmak için nitrogliserin, nitroprussid veya nesiritid gibi vazodilatör ajanlar kullanılmaktadır. KY olan hastalarda hipoperfüzyon ve artmış dolum basıncı ilişkili hipotansiyon gelişmesi durumunda, intravenöz inotrop ya da vazopresör destek tedavileri veya kombinasyonlarının kullanımı önerilmektedir. Çocuklarda dopamin ve dobutamin gibi mekanik stresi artıran inotropolar yerine milrinon tedavisi sıklıkla tercih edilmektedir. Artan hasta sayısı ve bekleme süresi nedeniyle hastalarda kalp nakline köprü tedavisi olarak mekanik desteğin kullanımı artmaktadır (143).

Etiyolojiden bağımsız olarak tüm DKMP hastalarında miyokard N-terminal distrofinin azaldığı ve bu cihazların kullanımının mekanik stresi azalttığı, distrofinin remodelling sürecini tersine çevirdiği gösterilmiştir (144). Sabit, ambulatuvar veya tamamen implante

edilebilen ventriküler destek cihazları kullanılmakta olup total yapay kalp (TAH), bu cihazların en invaziv olanıdır.

Tanı anında, çocukların %71'i KY kliniği ve belirgin LV disfonksiyonu ile başvurmaktadır (4). Akut ve şiddetli dekompanse yetersizlik ile başvurular olsa da, çoğu vaka oral medikal tedavi ile izlenmektedir. PCMR verileri idiyopatik DKMP olan çocukların sadece %16'sının tanıdan sonraki bir ay içinde intravenöz inotropik ajanlarla tedavi ihtiyacı olduğunu göstermektedir (140).

KY gelişen KMP'li çocuklar, yetişkinlere göre daha yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olduklarından ileri kalp yetersizliği tedavileri daha sık tercih edilmektedir (145).

2008 yılında İngiltere'de yapılan prospektif, çok merkezli bir çalışmada, yeni başlangıçlı KY olan pediatrik DKMP vakalarının, %54'ünün intravenöz inotrop, %41'inin mekanik ventilasyon, %13'ünün ECMO desteği aldığı ve %11'ine acil kalp nakli uygulandığını bildirilmiştir (146).

Miyokarditte etiyolojiden bağımsız olarak, tek başına prednizolon veya azatioprin ya da siklosporin ile kombinasyon tedavisinin miyokard fonksiyonu ve sağkalım üzerine faydası olmadığı gösterilmiştir (147). Ancak dolaşımda kardiyak otoantikörleri pozitif olan ve miyokarda saptanmış viral genomu olmayan, endomiyokardiyal biyopside HLA up-regülasyonu görülen hastalarda immünsüpresif tedaviye olumlu yanıt alındığı bildirilmiştir (148). DKMP tedavisinde intravenöz immünoglobulinin yararlı olduğu gösterilmemiştir; ancak miyokardit ilişkili pediatrik DKMP vakalarında sıklıkla tercih edilmektedir (149).

Antrasiklin toksisitesi ilişkili DKMP'de deksrazoksan tedavisinin serbest radikal oluşumunu önleyerek kardiyoprotektif etki gösterdiği saptanmıştır (150).

Ek olarak ailesel DKMP'li hastalarda SCN5A gen mutasyonu varlığında geleneksel ilaç tedavi yanıtı zayıf olabilmekte, bu durumda amiodaron veya flekainid gibi sodyum kanal inhibitörlerinin tedavide kullanımı önerilmektedir (151).

4.2.1.8. Prognoz

Pediatrik DKMP genellikle kötü prognozludur ve mortalite yetişkinlere göre daha yüksektir. Vakaların %40'ının tanıdan sonraki 5 yıl içerisinde kalp nakli ya da ölüm ile sonuçlandığı gösterilmiştir (2).

Tanı yaşı (< 4 hafta ve > 5 yıl), etiyoloji, kalp yetersizliği varlığı, daha düşük LVFS z skoru, artmış sol ventrikül arka duvar kalınlığı kötü prognoz ile ilişkilidir (100, 109, 152, 153).

DKMP'nin multisistemik bir hastalığın (örneğin nöromusküler, metabolik ve mitokondriyal bozukluklar) bileşeni olduğu durumlarda altta yatan hastalık genellikle prognozun en önemli belirleyicisidir (2, 152). Metabolik hastalık ve malformasyon sendromları olan çocukların en iyi nakilsiz sağkalıma, nöromusküler hastalıkları olanların ise en kötü prognoza sahip

oldukları saptanmıştır. Miyokardit ilişkili DKMP vakalarının, idiyopatik DKMP'ye göre LV fonksiyonlarında düzelme oranı daha yüksek bulunmuştur (152, 153).

DKMP'li 1800 çocuk hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 5 yıllık ani kardiyak ölüm riski %2,4 olarak gösterilmiştir. Aynı çalışmada ani olmayan kardiyak ölüm için 1, 3 ve 5 yıllık kümülatif insidans sırasıyla %8.1, %10.8 ve %12.1, kalp nakli için 1, 3 ve 5 yıllık insidans ise sırasıyla %22, %27 ve %29 olarak bildirilmiştir (154).

Kalp nakli, son dönem kalp yetersizliği için altın standart tedavi olmaya devam etmektedir. Pietra ve ark., DKMP tanılı çocuklarda nakil sonrası 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranlarını sırasıyla %92, %80 ve %72 olarak belirtmiştir. Afro-Amerikan ırk, daha büyük yaş, daha kötü LV fonksiyonu ve miyokardit, nakil sonrası yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Miyokardit ilişkili pediatrik DKMP vakalarında nakil sonrası 1 ve 3 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %83 ve %65 iken, miyokarditi olmayanlarda sırasıyla %93 ve %88'dir. Miyokarditli çocuklarda transplantasyondan sonra daha sık ve şiddetli rejeksiyon epizodları ve artmış mortalitenin esas olarak primer enfeksiyon ve immün yanıtın bir sonucu olduğu öngörülmektedir (155).

Çocuklarda kalp nakli, son dönem kalp yetersizliği için başarılı bir tedavidir; ancak ömür boyu immünosupresyon ve sınırlı greft sağkalımı yükünün yanı sıra tekrarlanan kalp nakli potansiyelini de taşımaktadır (156).

Çocukluk çağı DKMP vakalarında prognoz son yirmi yılda iyileşmiş olsa da kombine medikal tedaviler, mekanik dolaşım desteği ve kalp nakli dahil olmak üzere ileri kalp yetersizliği tedavileri gerektirmekte ve yüksek mortalite oranı ile seyretmektedir (73, 109, 145)

4.2.2. Hipertrofik Kardiyomiyopati

HKMP, belirgin ventriküler hipertrofi oluşturabilecek başka bir kardiyak veya sistemik hastalığın yokluğunda, açıklanamayan LV hipertrofisi ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur (157).

4.2.2.1. Etiyoloji/Epidemiyoloji

HKMP, çocukluk çağında prevalansı %0.2 olup, kardiyomiyopati hastalarının %40'ı ile ikinci en sık pediatrik kardiyomiyopatidir (31, 141, 158, 159). HKMP, β miyozin ağır zincir mutasyonu gösterilip, moleküler düzeyde tanımlanmış olan ilk kalp hastalığıdır (160). Kalıtsal HKMP (mutasyonu tanımlanmış), idiyopatik HKMP ve metabolik hastalıklar, Noonan sendromu gibi sendromlar veya nöromusküler bozukluklarla ilişkili HKMP olarak sınıflandırılmaktadır (123, 159). İlk iki alt grup vakaların % 70-75'ini oluşturmaktadır.

4.2.2.2. Genetik

Patojenik mutasyonlar, HKMP vakalarının %50'sinde (bazı serilerde %75'e kadar) tanımlanmıştır ve neredeyse tamamı sarkomer veya sarkomer ile ilişkili protein üreten bölgelerde bulunmaktadır (159, 161, 162). En sık tespit edilen mutasyonlar arasında MYH7, MYBPC3, MYL2, MYL 3, TNNT2, TNNI 3, TNNC1, TPM1, ACTC, ACTN2 ve MYOZ2 bulunmaktadır. Kalıtım sıklıkla otozomal dominanttır. X'e bağlı dominant kalıtılan LAMP2 mutasyonu, genç yetişkinlerde kötü prognozlu olan Danon hastalığına neden olmaktadır. HKMP'ye yol açan metabolizma hastalıkları arasında, OR kalıtılan Pompe hastalığı (asit maltaz eksikliği) ve Fabry hastalığı (alfa galaktosidaz eksikliği) bulunmaktadır (98, 158). HKMP ile ilişkili sendromlar arasında, Noonan Sendromu ve biventriküler hipertrofi ile ortaya çıkan, çocukluk çağında ilerleyici vasıfta sistolik disfonksiyon görülen Freidrich Ataksisi yer almaktadır (123, 158).

4.2.2.3. Patofizyoloji

HKMP'de artmış duvar kalınlığı genellikle bölgeseldir ve en sık tutulan alan anterior septumdur, ancak infantlarda sağ ventrikül tutulumu dahil olmak üzere bölgesel veya küresel tutulum görülebilmektedir.

Histopatolojik değerlendirmede miyosit hipertrofisi, miyokardiyal lif düzensizliği, artmış erken miyokardiyal apoptozis ve bunun sonucunda ortaya çıkan fibrozis patognomoniktir. Miyoflament düzensizliğinin elektriksel reentry ve ani ölüme yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir (163). Fibrozis ve hipertrofi, LV kompliyansını azaltır ve diyastolik disfonksiyona, egzersiz intoleransı ve ventriküler aritmilere neden olur (164). Epikardiyal koroner arterler dilate olmasına rağmen, arteriolar intimal ve medial hiperplazi nedeniyle intramural penetran koroner arterlerde darlık HKMP'de iskemiye yatkınlığa neden olmaktadır (165).

4.2.2.4. Klinik Özellikler

Pediyatrik HKMP kliniği, asemptomatikten kalp yetersizliği bulguları hatta ani ölüme kadar değişebilmektedir. Ek olarak, LV diyastolik disfonksiyonu, atriyal aritmilere ve pulmoner hipertansiyon oluşumuna neden olan ilerleyici sol atriyal dilatasyona yol açabilmektedir. HKMP'li büyük çocuklarda zamanla dilate fenotipe geçiş ve kronik sistolik kalp yetersizliği ile birlikte "burned out HKMP" olarak da bilinen ilerleyici LV dilatasyonu ve disfonksiyonu tablosu gelişebilmektedir (31, 161, 166, 167).

Reversible miyokardiyal iskemi ve perfüzyonda azalma, özellikle efor veya taşikardi sırasında göğüs ağrısı, nefes darlığı, baş dönmesi veya senkop semptomlarına yol açmaktadır (31, 166).

4.2.2.5. Fizik Muayene

HKMP'de sol sternal sınır ve boyuna yayılan, valsalva manevrası gibi LV ön yükünü azaltan durumlarda şiddetlenen kreşendo-dekreşendo vasfında sistolik üfürüm duyulabilmektedir.

4.2.2.6. Tanı ve Tedavide Yardımcı Yöntemler

Laboratuvar

Geske ve ark., erişkin HKMP vakalarında BNP düzeyinin morbidite ve mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğunu bildirmiştir (168). 2018 tarihli bir çalışmada artmış BNP düzeyinin ölümcül aritmiler ve ani ölüm ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (169). Çocukluk çağı HKMP'de BNP ve NTproBNP düzeylerinin izlemde kalp yetersizliği semptomları ve prognoz ile korelasyonunu gösteren yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Danon hastalığı ve mitokondrial hastalıklarda transaminazlar ve CK düzeylerinde artış görülmektedir. Ek olarak mitokondriyal hastalıklarda lökositopeni ve laktik asidoz görülebilir.

Elektrokardiyografi ile artmış prekordiyal voltaj, ST segment değişiklikleri, T dalga inversiyonu gibi sol ventrikül hipertrofisi bulguları, derin ve dar Q dalgası görülebilmektedir. Ek olarak sol atrial dilatasyon varlığında p mitrale, kısa PR, delta dalgası, AF, supraventriküler taşikardi (SVT) görülebilmektedir.

2012 tarihli bir metanalizde EKG'nin HKMP tanısında negatif prediktif değeri %99 olarak belirtilmiştir (170).

Telekardiyografi ile LV hipertrofisi nedeni ile küresel şekilde kalp gölgesi, ileri dönemde sol atrial dilatasyon bulgusu görülebilmektedir.

Ekokardiyografi ile ilgili özellikler arasında patolojik ventriküler hipertrofi (z skor > + 2.5), mitral kapağın sistolik anterior hareketi, dinamik sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu, anormal diyastolik dolum indeksleri ve anormal derecede düşük sol ventriküler kavite yer almaktadır.

Özellikle septum ve anterior duvar kalınlığı tanıda önemli olup iki boyutlu ekokardiyografi ile değerlendirilmektedir. Ancak ekokardiyografi sistemlerinin lateral çözünürlüğünün aksiyale göre daha zayıf olması nedeni ile anterior duvarın net olarak görüntülenmesi septumdan daha zordur. Bu durumda Kardiyak MR seçilmiş vakalarda faydalı olabilmektedir (171).

Kardiyak MR, fibrozisi gösteren geç gadolinyum kontrastlanması hastaların yaklaşık yarısında mevcuttur ve artmış ani kardiyak ölüm riski ile ilişkili olup tedavide ICD kullanım kararı açısından önem arz etmektedir (172). Düzensiz miyokardiyal yapı, yüksek sol ventrikül diyastol sonu basınçları ve özellikle taşikardi sırasında azalmış koroner perfüzyon gibi faktörler dolayısıyla HKMP hastalarında ventriküler aritmi görülme riski yüksektir.

Holter ile ventriküler veya atriyal ektopi yükü değerlendirilip, tedavi ve prognoza yön verilmektedir (31, 166).

4.2.2.7. Tedavi

Tedavide semptom yönetimi, dinamik sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunu en aza indirmek için hemodinaminin optimize edilmesi ve ani kardiyak ölüm riskini azaltmayı hedeflenmektedir. Obstrüktif olmayan HKMP'de medikal tedavi ihtiyacı olmayabilir. Bununla birlikte, obstrüktif HKMP gibi semptomatik durumlarda, medikal tedavi, ICD implantasyonu ve nadiren kalp nakli gerekebilmektedir (31).

İntravasküler hacim azalması ventriküler dolumu kötüleştireceğinden volüm kayıplarının arttığı gastroenterit veya bronşiyolit gibi durumlar pediyatrik HKMP hastası için daha yüksek risk oluşturmaktadır (159, 173). Ek olarak hastaların yoğun egzersizden kaçınmaları önerilmektedir.

Medikal tedavide diastol süresini uzatan ve daha iyi sol ventrikül dolumuna izin verip sol ventrikül çıkış obstrüksiyonunu azaltan β blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri kullanılır. β blokerler asemptomatik hastalarda ani kardiyak ölümü önleme ve daha iyi sağkalım oranları ile ilişkilendirilmiştir (174). Erişkinlerde kalsiyum kanal blokerleri sıklıkla kullanılırken, ileri düzeyde LV hipertrofisi olan çocuklarda verapamil artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir (175). β bloker kullanan erişkin HKMP'li hastalarda tedaviye disopiramid eklenmesinin semptomları ve subaortik gradienti azalttığı, sağkalımı ise etkilemediği gösterilmiştir (175).

Amiodaron pediyatrik HKMP hastalarında ventriküler aritmi ve paroksizmal atrial fibrilasyon tedavisinde kısa süreli olarak kullanılabilir. Uzun süreli kullanımda egzersiz intoleransı, pulmoner arteriel wedge basınç artışına neden olduğu ve ani kardiyak ölüm riskini azaltmada etkisinin olmadığı görülmüştür (176, 177).

Pediyatrik HKMP'de ICD implantasyonu kararı konusunda fikir birliği sağlanamamıştır. ICD implantasyonu yapılmış 224 pediyatrik HKMP vakasının değerlendirildiği bir çalışmada, %19'unda implantasyondan sonra 1 gün ile 8.6 yıl arasında değişen zaman aralıklarında uygun deşarj görülmüş ve takip sürecinde ventriküler aritmiye bağlı 1 ölüm bildirilmiştir. %28'i ritimlere uygunsuz şoklar alırken, %12'sinde dislokasyon, kanama veya enfeksiyon gibi cihazla ilgili komplikasyonlar görülmüştür (178). Genel yaklaşım olarak, ICD'nin çocukluk çağında kullanımından önce iki veya daha fazla risk faktörü göz önünde bulundurulurken, adolesan veya genç erişkinde, tek bir faktör ICD kararının değerlendirilmesi için yeterli olmaktadır (31, 178).

HKMP'li bir hastada sol ventrikül çıkışında 30 mmHg'den fazla veya buna eşit bir gradient, ilerleyici kalp yetersizliği semptomları ve kardiyovasküler ölüm ile ilişkilidir. Semptomatik bir hastada gradient 50-60 mmHg'den büyükse, sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonuna cerrahi olarak veya daha az invaziv bir strateji ile müdahale edilmelidir.

Septal miyektomi, gradienti azaltma ve semptomları iyileştirmeye yardımcı olur; bununla birlikte, erken çocukluk döneminde bu prosedür uygulanan çocuklarda obstrüksiyonun tekrarlayabildiği ve hastaların % 20-30'unda mitral kapağın sürekli septal anterior hareketi veya orta derecede mitral yetersizlik olduğu belirtilmiştir (179, 180).

Transkateter septal ablasyon, septal kalınlığın azalmasını hedefleyen bir lokal enfarktüs alanı yaratmaktadır. Çalışmalar septal ablasyonun, pediatriye olduğu kadar yetişkinlerde de sol ventrikül çıkış yolu gradientinin azaltılmasında etkili olduğunu göstermektedir. İzlemede ICD ihtiyacı %10 ve 5 yıllık sağkalım ise %95 olarak belirtilmiştir (181, 182). Yapılan iki çalışmada septal redüksiyon tedavilerini takiben düşük ani ölüm oranı bildirilmiş olup, biri konservatif tedaviye kıyasla ani ölüm oranını azaltmada daha etkin olduğunu saptamıştır (183, 184).

Metabolik hastalık ilişkili HKMP'de, enzim replasman tedavilerinin fenotipin ilerlemesini önlemede yararlı olduğu gösterilmiştir (185).

4.2.2.8. Prognoz

HKMP fenotipi obstrüktif veya nonobstrüktif olabilmekte birlikte, heterojenliği göz önüne alındığında fenotipe göre tedavi seçenekleri ve prognoz farklılaşmaktadır.

Çocukluk çağı ani kardiyak ölüm insidansı 6.2/100.000 olarak gösterilmiş olup vakaların %36'sı HKMP, %3'ü DKMP ilişkili olarak değerlendirilmiştir (154, 173).

HKMP hastalarında 5 yıllık nakilsiz sağkalım infant döneminde HKMP tanısı alan hastalarda %80 iken, 1 yaşın üzerinde tanı alanlarda %95'in üzerinde olarak bildirilmiştir (123, 186).

Ayrıca dilate veya restriktif fenotiplere sahip HKMP hastalarının 5 yıllık nakilsiz sağkalımı %55 iken, metabolik hastalık ile ilişkili HKMP hastalarında bu oran %30 olarak gösterilmiştir (186, 187). Transplantasyon veya mortalite ile ilişkili faktörler arasında erken yaşta tanı, metabolik hastalık eşlik etmesi, düşük vücut ağırlığı, konjestif kalp yetersizliği varlığı, daha düşük fraksiyonel kısalma ve artmış diyastolik sol ventrikül arka duvar kalınlığı belirtilmektedir (123, 186).

4.2.3. Restriktif Kardiyomiopati

RKMP, ventriküllerin duvar kalınlıkları ve sistolik fonksiyonlarının, AV kapakların normal olduğu ancak restriktif paternde diyastolik disfonksiyon, biatriyal dilatasyonun görüldüğü nadir bir kalp hastalığıdır (90, 141).

RKMP'de vakaların üçte birinin HKMP özelliklerine de sahip olmaları, RKMP ve HKMP'nin aynı sarkomerik hastalığın iki farklı fenotipi olabileceğini düşündürmektedir. Saf RKMP fenotipine ek olarak, yakın zamanda PCMR veri tabanında mikst bir fenotip bildirilmiştir. Saf

RKMP ve mikst RKMP/HKMP tanılı hastalar arasında sağkalım arasında fark olmadığı ancak nakilsiz sağkalımın saf RKMP grubunda daha düşük olduğu belirtilmiştir (188).

Sistemik hastalıklara sekonder RKMP, infiltratif, iyatrojenik ve onkolojik olarak sınıflandırılmaktadır. İnfiltratif RKMP amiloidozis, hemokromatozis ve depo hastalıklarında görülmektedir. Transtiretin ve apolipoprotein genlerindeki mutasyonların neden olduğu bazı hastalıklarda kalpte amiloid birikimi oluşabilmektedir (189, 190). Bu durumda diyastolik disfonksiyona ek olarak, normal veya hafif bozulmuş sistolik fonksiyon ile artmış ventriküler arka duvar kalınlığı sıklıkla görülmektedir (188). Fabry Hastalığı, bazı hastalarda RKMP ile de ilişkili olabilen α -galaktosidaz A genindeki mutasyonların neden olduğu X'e bağlı bir lizozomal depo hastalığıdır. RKMP hipereozinofilik sendromlarda, çeşitli ilaçlara ve paraziter enfeksiyonlara maruz kalma ile indüklenebilmektedir. Ayrıca skleroderma ve sarkoidozis gibi sistemik hastalıklarda görülebilmektedir (189, 190). Ek olarak, toraks radyoterapisi almış hastalarda miyokardiyal ve endokardiyal hasar RKMP'ye neden olan fibrozise yol açabilmektedir (191).

4.2.3.1. Genetik

RKMP'li çocukların %25'inde ailede kardiyomiyopati öyküsü mevcuttur (188). Vakaların %10-60'ında genetik neden tanımlanabilmiş olup sıklıkla beta miyozin ağır zincir (MYH7), Troponin I (TNNI3), troponin T (TNNT2), alfa aktin (ACTC) gibi sarkomer gen mutasyonları ve desmin gen (DES) mutasyonları tespit edilmiştir. Sarkomer gen mutasyonları çoğunlukla OD kalıtılmaktadır (74, 192). Ayrıca desmin gen mutasyonları AV blok başta olmak üzere iletim anormallikleri ile ilişkili bulunmuştur (188).

Etiyoloji/Epidemiyoloji

RKMP genel olarak infiltratif, depo hastalığı, infiltratif olmayan ve endomiyokardiyal olarak sınıflandırılabilen kalıtsal veya edinilmiş hastalıklardan kaynaklanabilmektedir. RKMP'nin heterojen doğası ve bu hastalıkların teşhisindeki zorluk nedeniyle, insidans ve prevalansını doğru bir şekilde belirlemek zordur. Mevcut verilere göre, RKMP, pediatrik KMP vakalarının %4.5'ini oluşturmaktadır (4, 106, 141, 188). Etiyolojiye göre RKMP prevalansı arasında bölgesel farklılıklar tanımlanmıştır. Örneğin, endomiyokardiyal fibrozis öncelikle tropik bölgelerde ve Sahra altı Afrika'da görülürken, diğer bölgelerde sıklıkla kardiyak amiloidozis bildirilmiştir (193).

4.2.3.2. Patofizyoloji

Belirgin sol atriyal dilatasyon ile birlikte azalmış LV kompliyansı ve ventriküllerden birinin veya her ikisinin diyastolik disfonksiyonu ile karakterizedir (90). LV erken diyastolde disfonksiyonu LV diyastol sonu basıncını (LVEDP) artırmakta ve kardiyak debiyi

azaltmaktadır. Daha yüksek LVEDP, pulmoner arter hipertansiyonu ve ardından sağ kalp yetersizliği ile sonuçlanmaktadır.

4.2.3.3. Klinik Özellikler

Hastalığın ilk evrelerinde bazı hastalar başvuru anında asemptomatiktir. Bu, RKMP'li çocukların ani ölüm riskinin daha yüksek olduğu düşünüldüğünde özellikle önemli bir zorluktur (188). Gelişme geriliği, çabuk yorulma, çarpıntı, senkop gibi semptomlar hastaneye başvuruya neden olabilmektedir. Senkop varlığında muhtemel tromboemboli, iskemi, aritmi açısından dikkatli olunmalıdır. İlerleyen dönemde azalmış kardiyak debi nedeniyle yorgunluk, nefes darlığı ve egzersiz intoleransı gibi semptomlar ortaya çıkmaktadır. Atrial dilatasyon olan hastalarda, tromboemboli riski artmıştır (188, 194). RKMP tanılı hastada mental retardasyon varlığında Noonan Sendromu, bilateral karpal tünel sendromu varlığında amiloidozis açısından değerlendirilmelidir.

4.2.3.4. Fizik Muayene

Fizik muayenede sıklıkla boyun venöz dolgunluğu, kussmaul belirtisi, pulsus paradoksus, periferik ödem, hepatomegali, asit ve plevral efüzyon saptanabilmektedir. Ventrikül dolununun ani sonlanması nedeniyle S3 duyulabilmektedir.

4.2.3.5. Tanı ve Tedavide Yardımcı Yöntemler

Laboratuvar ile temel tetkikler dışında hemokromatozis açısından transferrin saturasyonu ve ferritin, desminopatiler için CK, amiloidozis açısından proteinüri değerlendirilmelidir. Ventrikül disfonksiyonu sonucu duvar gerilimi artışı ile BNP yüksekliği görülebilmektedir (195).

Elektrokardiyografi, standart derivasyonlarında voltaj düşüklüğü, depolarizasyon anormallikleri, nonspesifik ST segmenti ve T dalgası anormallikleri, patolojik Q dalgaları ve ventriküler hipertrofi bulguları görülebilmektedir.

Göğüs ağrısı ve senkop ile başvuran hastalarda ani ölüm riski yüksektir ve 6 ayda bir holter monitorizasyonu ile değerlendirme önerilmektedir (196).

Telekardiyografi, kardiyomegali olmaksızın genişlemiş sol atriyum ve değişen derecede pulmoner konjesyon görülebilmektedir.

Ekokardiyografi ile sistolik fonksiyonu normal veya normale yakın, restriktif dolum paterni ve diyastolik disfonksiyonu olan hastada RKMP tanısından şüphelenilmelidir. Doku doppler restriktif perikardit ayırıcı tanısında yardımcıdır.

Kardiyak MR, RKMP'nin infiltratif hastalık (ör., amiloidozis, sarkoidozis ve hemokromatozis) ve restriktif perikarditten ayırıcı tanısında değerlidir. 4 mm'den daha kalın perikard, restriktif perikardit lehinedir. Ayrıca talasemi majör hastalarında T2*MR ile

miyokard demir yükü ve tedavi yanıtı, sarkoidoz vakalarında PET ile kardiyak tutulum değerlendirilebilmektedir.

Kateterizasyon, konstriktif perikardit ayırıcı tanısında, anormal sol ve sağ kalp dolum basınçlarının ve pulmoner hipertansiyonun derecesini değerlendirmede kullanılmaktadır.

RKMP'de sol ventrikül diyastol sonu basıncı yüksektir (klasik olarak konstriktif fizyolojiden sol ventrikül diyastol sonu basınçlarının sağ ventrikülden daha yüksek olması ve sağ ventrikül sistolik basınçlarının 60 mmHg'den yüksek olmasıyla ayırt edilir).

Kalp kateterizasyonu sırasında diyastol sonu basıncı yükselir ve karakteristik bir karekök işareti gösterir. Bu "dip ve plato" işareti, diyastolün ilk üçte birinin sonundan itibaren ventriküler dolumda bir azalmanın takip ettiği erken diyastol sırasındaki hızlı dolumu yansıtmaktadır .

Endomiyokardiyal biyopsi ile miyokarddaki amiloid ve demir birikimi saptanabilmektedir ancak fokal tutulum nedeniyle duyarlılığı düşüktür (189).

4.2.3.6. Tedavi

RKMP tedavisinde de tanımlanmış ise nedene yönelik tedavi ve kalp yetersizliği yönetimi esastır. Artmış volüm yükü için diüretikler tercih edilir. Bununla birlikte RKMP'li hastalarda kardiyak debiyi korumak için yüksek dolum basınçları gerektiğinden artmış diürezin doku hipoperfüzyonu ile sonuçlanabileceği unutulmamalıdır. Ventrikül diyastol süresini uzatma ve aritmi yönetiminde β bloker veya kalsiyum kanal blokerleri kullanılır. ACE inhibitörleri ve ARB kullanımının ise kanıt düzeyi düşüktür. Atrial dilatasyon ve taşiaritmisi olan hastalarda tromboemboli sıklıkla görülmektedir. Bu nedenle atrial dilatasyon olan tüm RKMP hastalarında, SVT gelişmeden önce profilaktik antikoagülan tedavinin başlanması önerilmektedir. PCMR verileri, RKMP'li çocukların %43'ünün antikoagülan veya antitrombotik tedavi aldığını göstermektedir (188).

Pulmoner vasküler direnci yüksek olan hastalarda diüretiklerle birlikte fosfodiesteraz inhibitörleri kullanılmaktadır; ancak sol atriyal hipertansiyon ve pulmoner kan akımında artış nedeni ile pulmoner ödem tablosu semptomları kötüleştirebileceğinden bu kombinasyonun dikkatli kullanılması önerilmektedir (197).

Kalp nakli de dahil olmak üzere ileri kalp yetersizliği tedavileri seçilmiş hastalarda tercih edilmektedir.

4.2.3.7. Prognoz

İzole RKMP, pulmoner konjesyon, 2 yaşından önce tanı almış olmak, eşlik eden tromboembolik olaylar, artmış pulmoner vasküler direnç, azalmış LVFS ve artmış LVEDD

gibi kötü prognostik risk faktörleri olan hastalarda, kalp naklini de içeren daha agresif tedavi stratejilerinin değerlendirilmesi gerekmektedir (58, 194).

5 yıllık sağkalım %70-86 arasında değişirken, 5 yıllık nakilsiz sağkalım %30 olarak gösterilmiştir (4, 106, 188, 198).

Aritmiler ve emboli, atrial dilatasyon olan vakalarda klinik öneme sahip risk faktörleridir. 2019 tarihli bir çalışmada RKMP vakalarının %60'ında aritmi bildirilmiş olup %7'si antiaritmik tedavi alırken, %40'ına ICD implate edilmiştir. RKMP'li pediyatrik hastalarda gerçek emboli riskinin değerlendirilmesi zordur, çünkü hastaların yaklaşık %50'si zaten antikoagülan veya trombolitik kullanmakta ve nakilsiz sağkalım düşük olduğundan ulusal nakil listesine erken girmektedir (188, 198).

4.2.4. Sol Ventrikül Non-Compaction Kardiyomiyopati

LVNC, morfolojik olarak sol ventrikülde bulunan derin trabeküler girintiler ve belirgin trabekülasyonlar ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. 2006 yılında AHA tarafından ayrı bir KMP olarak tanımlanmasına rağmen, ESC LVNC'yi sınıflandırılmamış bir KMP olarak değerlendirmekte ve normal kardiyak fonksiyonu olan LVNC'nin KMP kriterlerini karşılamadığını kabul etmektedir (90, 94). Bu doğrultuda LVNC'nin tanımı tartışmalıdır. Mevcut kanıtlar, LVNC'nin gelişimsel bir anormalliğin belirtisi olarak veya diğer hastalıklara ikincil olabileceğini düşündürmektedir.

4.2.4.1. Epidemiyoloji

LVNC pediyatrik KMP'lerin yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır (4, 90, 106, 141). PCMR verilerinde, 2005 ile 2013 yılları arasında ulusal nakil listesindeki hastaların yaklaşık %4'ünün LVNC tanısı olduğu bildirilmiştir (199).

4.2.4.2. Genetik ve Etiyoloji

Hastaların yaklaşık %30'unda ailede LVNC ve %18'inde ailede ani kardiyak ölüm öyküsü olması nedeniyle, genetik testler yüksek riskli hastaların erken tanısında yardımcıdır (101).

Etiyolojide MYH7, TTN, MYBP3 ve TAZ sıklıkla olmak üzere genetik mutasyonlar saptanmıştır (118, 200, 201). Birden fazla patojenik mutasyona sahip olmak, daha yüksek kalp yetersizliği riski ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (200, 201). LVNC'nin Xq28 kromozomu üzerindeki TAZ genindeki bir mutasyonun neden olduğu X'e bağlı resesif kalıtılan Barth sendromu, glikojen depo hastalığı tip 1b, malonil koenzim A dekarboksilaz eksikliği ve kobalamin C eksikliği gibi metabolik hastalıklar, anöploidiler (Turner sendromu veya trizomi 21, 18 ve 13) ve nöromusküler distrofiler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (141).

4.2.4.3. Patofizyoloji

Embriyogenezin 5. ve 8. haftaları arasında koroner arterlerin gelişimini takiben trabeküle halde olan miyokard dokusu regrese olur. Kardiyak morfogenezin bu aşamasının erken sonlanması ventriküler trabekülasyonların ve derin intertrabeküler girintilerin kalıcı hale gelmesine, subendokardiyal perfüzyonda azalma ve miyokardiyal kompaksiyonda bozulmaya yol açmaktadır (202). Subendokardiyal iskemi, endokardiyal yüzeyde fibrozis ve elastik dokuyu artırarak klinik LVNC fenotipinin gelişimine katkıda bulunmaktadır.

4.2.4.4. Klinik Özellikler

Çocuklarda LVNC, sistolik veya diyastolik disfonksiyon, aritmiler ve tromboembolizm ile seyretmektedir. Brescia ve ark., 242 pediyatrik LVNC hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında LVNC'nin HKMP/DKMP, HKMP, DKMP ile mikst fenotiplerinin görülme sıklıklarının sırasıyla %28, %27 ve %19 olduğunu belirtmiştir. Hastaların %40'ının 1 yaşından küçük ve %25'inin ailede KMP öyküsü olduğu bildirilmiştir. Başvuru anında sıklıkla kalp yetersizliği semptomları (%25), şüpheli aritmi (%17) ve üfürüm (%18) olup siyanoz, senkop, büyüme gelişme geriliği daha az sıklıkta görülmüştür (203).

4.2.4.5. Tanı ve Tedavide Yardımcı Yöntemler

Elektrokardiyografi preeksitasyon, aritmi (ventriküler taşikardi, AF ve reentran SVT), AV blok, anormal T inversiyonu, anormal ST segmenti saptanabilir (203). Bir çalışmada vakaların %30'unda biventriküler hipertrofi ve Pompe hastalığındakine benzer yüksek QRS voltajı, %17'sinde ise delta dalgası görüldüğü bildirilmiştir (204).

Ekokardiyografide non-compact, "süngerimsi" görünen, miyokardiyal trabekülasyonlar, aralarında derin girintiler ve epikardiyal tarafta sadece ince bir sıkıştırılmış normal görünümlü miyokard tabakası ile karakterizedir. En yaygın tanı kriterleri, non-compact/compact miyokard oranının 2:1'den büyük olması, apikal/orta-lateral/orta-alt bölgelerde belirgin trabekülasyonlar ve end diyastolik ölçümlerde sol ventrikül kavitesi ile bağlantılı olarak intertrabeküler girintilerde dopplerde renk akışı gösterilmesi ile karakterize olan Jenni kriterleridir (200, 205).

Kardiyak MR, Petersen ve ark., noncompact telediastolik miyokard, compact telediastolik miyokard oranının 2.3:1'den fazla olmasının LVNC tanısında %86 duyarlılık, %99 özgüllüğü olduğunu bildirmiştir (206). Tanıda EKO'dan üstündür.

4.2.4.6. Tedavi

Semptomatik kalp yetersizliği durumunda ACE inhibitörü, ARB ve β bloker, ard yükü azaltmak için diüretikler kullanılmaktadır.

Pediyatrik LVNC hastalarının EKO ile değerlendirilmelerinde , reverse remodelling tedavilerinin sistolik fonksiyonu iyileştirdiğini gösteren kanıtlar olsa da, bu tedavilerin hastaneye yatış oranı, nakilsiz sağkalım veya mortalite üzerindeki etkileri net değildir (207). İntertrabeküler girintilerde stazın trombüs oluşumu kolaylaştırıcı etkisi bilinmektedir. Yetişkin LVNC hastalarında yapılan bir çalışmada, hastaların %24'ünde tromboembolik komplikasyonların varlığı gösterilmiştir (208). Bu doğrultuda tromboembolik komplikasyon öyküsü ve sistolik disfonksiyonu olan yetişkin LVNC hastalarında antikoagülanların rutin kullanımı önerilmektedir; ancak pediyatrik vakalarda yeterli veri yoktur (209, 210).

4.2.4.7. Prognoz

İnfant döneminde tanı alan LVNC'de hızlı progresyon izlenebilirken, çocukluk çağında görülen LVNC'de ise EKO'da strain bulgusu dışında klinik bulgu görülmeyebilir (101, 205, 211).

Pediyatrik LVNC vakalarında 5 yıllık nakilsiz sağkalımın %60-86 arasında olduğu belirtilmiştir (101, 211). Avustralya'da 10 yaş ve altı LVNC tanılı çocuklarda nakilsiz sağkalımın 10 ve 15 yıllık izlemde sırasıyla %48 ve %45 olduğu bildirilmiştir. 15 yıllık izlemde vakaların %21'inde normal LV sistolik fonksiyonu, %35'inde azalmış LV sistolik fonksiyonu görülmüştür. LVNC/DKMP mikst fenotipinde nakil gerekliliği ya da mortalite %46, DKMP vakalarında ise %70 olarak belirtilmiştir (211). Pediyatrik Kalp Nakli Çalışma Grubu verilerinde tanı yaşının 1 yaştan küçük olması, LVNC/DKMP mikst fenotipi, sistolik disfonksiyon, aritmi kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. LVNC tanılı infantların DKMP tanılı olanlara kıyasla daha kısa süre içerisinde enfeksiyon geçirdiği gösterilmiştir. Bu durumun LVNC ilişkili immun yetersizlikler ilişkili olabileceği ve nakil sonrası izlemde önemi vurgulanmıştır. LVNC ve DKMP vakalarının ulusal nakil listesinde bekleme sırasındaki mortalite ve nakil sonrası rejeksiyon konusunda benzer sonuçlara sahip olduğu gösterilmiştir . Ayrıca, LVNC'de bu iki komorbiditenin yüksek risk nedeniyle artmış olabileceği düşünülse de, aritmi veya inme sıklığında DKMP vakaları ile fark gösterilememiştir (199). 2020'de yayınlanan bir pediyatrik LVNC çalışmasında noncompaction/compaction oranı 2'den küçük olan hastaların daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (212).

4.2.5. Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi/Kardiyomiyopatisi

ARVC/D, progresif infiltrasyon ve miyokardın fibröz ve yağlı doku ile yer değiştirilmesiyle karakterize, nispeten nadir görülen kalıtsal bir kardiyomiyopatidir. Sağ ventriküler miyokarda tanımlanmış olması ARVC/D terminolojisine yol açmıştır ancak sol ventrikülün tutulumuna dair artan kanıtlar mevcuttur (141, 213). Prevalansı 5000 yetişkinde 1 olup

çocukluk çağında veriler vaka serileriyle sınırlıdır (213-215). Medyan tanı yaşı üçüncü dekatta olmakla birlikte, pediyatrik popülasyonda ventriküler aritmiler veya ani ölüm ile ortaya çıkabilmektedir.

4.2.5.1. Genetik ve Etiyoloji

PKP-2, DSG-2, DSC-2, DSP, TGFb3, JUP, TMEM43 ve RYR-2 dahil olmak üzere, kardiyak dezmozomal ve non-desmozomal protein gen mutasyonları ARVC/D'nin patogeneğinde rol oynamaktadır (118, 216). DSP (Carvajal Sendromu), DSC2 ve JUP (Naxos Sendromu) mutasyonlarının resesif varyantları dışında, sıklıkla OD şekilde kalıtılmaktadır.

Van Der Zwaag ve ark., fosfolamban R14del mutasyonunun ARVC/D ve DKMP'de görülen çapraz klinik fenotiplerden sorumlu olabileceğini belirtmiştir (217).

4.2.5.2. Patofizyoloji

Sağ ventrikül miyokard hücreleri arasında bulunan desmoglein, desmoplakin ve plakoglobin gibi adezyon moleküllerinde genetik mutasyon sonucunda hücre seperasyonu, hücre ölümü ve ölen hücrelerin yerine fibroz-yağ doku infiltrasyonu gerçekleşmektedir. Sağ ventrikülden anevrizma formasyonu oluşumu, elektriksel instabilite, aritmiler ve nihayetinde ani ölüme neden olabilmektedir.

4.2.5.3. Klinik Özellikler ve Tanı

ARVC/D'de miyokardın fibröz ve yağ doku ile yer değiştirmesi, iletim ve kontraktıl fonksiyonlarda bozulma, sağ ventrikül yetersizliği ve konjesyon bulgularına neden olmaktadır.

Adolesan ve genç erişkin popülasyonda ARVC/D senkop, çarpıntı semptomları ve sağ ventrikül çıkış yolundan kaynaklanan erken ventriküler kontraksiyonlar veya ventriküler taşikardi, geniş QRS, epsilon dalgası, V2-V3 derivasyonlarında negatif T dalgası gibi anormal EKG bulguları varlığında ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir (213-215, 218, 219).

Avrupa Kardiyoloji Derneği Miyokardiyal ve Perikardiyal Hastalık Çalışma Grubu ve Uluslararası Kardiyoloji Federasyonu Kardiyomiyopatiler Bilim Konseyi tarafından 2010 yılında revize edilen kılavuz doğrultusunda, sağ ventrikülün global ve segmental dilatasyonu veya hipokinezi/akinezisi, EKG özellikleri ve aile öyküsünü içeren kriterler ile tanı konulmaktadır (218, 219). Borgquist ve ark., yetişkin ARVC/D hastalarında EKO'da sağ ventrikül değerlendirmenin tanıda yeterli olmadığını Kardiyak MR'ın daha güvenilir olduğunu belirtmiştir (220). Erişkin ARVC/D'li hastalarda LV miyokard tutulumu çeşitli serilerde %20'den %75'e kadar bildirilmiştir (221, 222). Endomiyokardiyal biyopsi tanıda rutin olarak kullanılmamaktadır.

4.2.5.4. Tedavi

ARVC/D tedavisi öncelikle semptom ve aritmi yönetimi, ani kardiyak ölüm riskini azaltmayı hedeflemektedir. Yoğun efor önerilmemektedir. Medikal tedavide antiaritmikler aritmi yükünü azaltmakta ve radyofrekans kateter ablasyonu ile ektopik odaklar bloke edilebilmektedir. Bununla birlikte, hastalığın ilerleyici özelliği ve ani ölüm riski nedeni ile bu tedavilerin hiçbiri ani kardiyak ölüm riskini ortadan kaldırmamaktadır. ICD implantasyonu, ani kardiyak ölüm riski olan, senkop veya hemodinamik olarak stabil olmayan ventriküler taşikardi öyküsü olan hastalarda endikedir. Diğer durumlarda, ventriküler miyokardiyal tutulum, ektopik odak ve aile öyküsüne bağlı olarak hastaya özel tedavi planlanır (213, 215, 223).

Chungsomprasong ve ark., üçte birinde kardiyak semptomlar veya aritmiler olan 142 pediatrik hastayı ARVC/D ayırıcı tanısı için Kardiyak MR ile değerlendirmiş ve %61'inin olası, sınırda veya kesin ARVC/D tanısı aldığını bildirmiştir. ARVC/D kriterlerine göre daha yüksek skorlara sahip hastalarda daha düşük sol ventriküler global strain ve daha yüksek diyastol sonu hacim görülmüştür. Ayrıca, bu hastaların 48'inin seri Kardiyak MR incelemelerinde, LVEDD artışının, sağ ventrikül diyastol sonu boyutundaki artışla, LVEF azalmasının ise sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki azalma ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Bu durum, ARVC/D tedavisinde reverse remodelling ajanlarının erken dönemde kullanımının önemini göstermektedir (221).

4.2.5.5. Prognoz

Çalışmalarda 6 yıllık sağkalım %72'den yüksek, nakil gerekliliği ya da ölüm oranı %5'ten az olarak bildirilmiştir (224, 225). Diğer kardiyomyopatilerle karşılaştırıldığında benzer nakil sonrası sonuçlara sahiptir (226).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma kardiyomiyopatiye bağlı kalp yetersizliği tanılı çocuk hastaların, klinik ve demografik özelliklerinin saptanması, uygulanan tedaviler ve tedavi yanıtlarının, hastaların klinik seyirlerinin değerlendirilmesi amacı ile yapılan geriye dönük tanımlayıcı bir çalışmadır. Bu araştırmanın örneklemini Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyolojisi kliniğinde 2014-2020 yılları arasında kardiyomiyopatiye bağlı kalp yetersizliği (tanı anında 5 yaşından küçük ise Ross, 5 yaşından büyük ise NYHA Sınıflaması ile evre III-IV) tanısı ile takip ve tedavi edilen, 0 -18 yaş arası hastalar oluşturmuştur.

Hastaların demografik verileri, tanımlanmış ek sistemik hastalıkları, aile öyküleri, tanı anındaki belirti ve bulguları, fizik muayene ve laboratuvar verileri, ekokardiyografi, 24 saatlik elektrokardiyografi, kardiyak MR ve kardiyak kateterizasyon kayıtları, yatış süresi (yoğun bakım ünitesi/toplam yatış süresi), izlemde uygulanan tedaviler ve klinik yanıt, kalp nakli köprü tedavileri ve kalp nakli sonrası komplikasyonlar standart bir form dahilinde geriye dönük olarak hasta dosyaları ve hastane kayıt sistemi üzerinden taranarak kaydedilmiştir. İzlemden çıkmış hastalardan hastane kayıtlarında T.C. kimlik numarası olanların hayatta olup olmadıkları Nüfus İdaresi verilerinden sorgulandı.

Araştırma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 26 Haziran 2020 tarihinde İ6-356-20 no'lu karar ile onaylanmıştır.

Telekardiyogramda kardiyotorasik oranın yenidoğan döneminde 0.60'ın, süt çocukluğu döneminde 0.55'in ve sonrasında 0.50'nin üzerinde olması kardiyomegali olarak kabul edildi. Konvansiyonel ve doku doppler ekokardiyografi Vivid 7 Pro (GE, Vingmed Ultrasound AS, N-3190 Horten, Norveç) ve Philips İE 33 cihazları kullanılarak deneyimli bir pediyatrik kardiyolog tarafından yapıldı. Konvansiyonel ekokardiyografik ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneği kılavuzları doğrultusunda hesaplanmıştır (227). LVEDD ve LVESD z skorları için vücut yüzey alanı Haycock formülü ile hesaplanıp, Pettersen ve ark. yayımladığı z skorları doğrultusunda değerlendirilmiştir (228).

24 saatlik EKG kaydında disritmi tanıları ACC/AHA yönergeleri ile tanımlanmıştır. Saptanan disritmi tipleri: atrial erken vuru (AEV), ventriküler erken vuru (VEV), supraventriküler taşikardi (SVT), ventriküler taşikardi (VT), ventriküler fibrilasyon (VF), atrial fibrilasyon (AF), AV blok, uzun QT sinüs taşikardisi, sinüs bradikardisi, sinus pause, atriyal ektoptik taşikardi (AET), nodal escape atımlar, değişken atriyal pace olarak kaydedilmiştir. Ciddi/klinik açıdan önemli disritmiler ise SVT (>150 atım/dk), multifokal ya da bigemine VEV, VT (>120 atım/dk), %10 ve üzeri AEV ve VEV, 2. veya 3. derece kalp bloğu, 3 saniyeden uzun süreli sinüs duraklaması, uzun QT ve preeksitasyon sendromları ile ilişkili

taşikardi, hasta sinüs sendromu olarak tanımlandı. Reynolds Medical Pathfinder Holter ve Cardio Scan II DM.Software inc.USA analiz sistemi kullanılmıştır.

ECMO komplikasyonları, mekanik (mekanik hata, sette trombüs), hemorajik (gastrointestinal kanama, kanulasyon ve/veya operasyon alanında kanama), nörolojik (nöbet, santral sinir sistemi hasarına ilişkin kanama, iskemi, beyin ölümü lehine radyolojik veri), renal (serum kreatinin>1.5 mg/dl, renal replasman tedavi gerekliliği), enfeksiyon (kan ve/veya kateter kültürü ile gösterilmiş), kardiyovasküler (kardiyopulmoner resusitasyon gerekliliği, aritmi, kardiyak tamponad), metabolik (serum direkt bilirubin> 3 mg/dl, total bilirubin>10 mg/dl ya da plazmaferez gerekliliği), respiratuar (pulmoner hemoraji, pnömotoraks), ekstremitte (kompartman sendromu, fasyatomi, iskemi, amputasyon) olarak değerlendirilmiştir (229).

VAD komplikasyonları, inme, aort yetmezliği, sağ kalp yetersizliği, aritmi, trombüs (cihazda), driveline enfeksiyonu, gastrointestinal sistem kanaması olarak incelenmiştir (230).

Kalp nakli komplikasyonları rejeksiyon, enfeksiyon, renal disfonksiyon, kardiyak allograft vaskülopati, malignite, retransplantasyon olarak değerlendirilmiştir (231).

İstatistiksel Yöntemler

Verilerin analizinde IBM SPSS Statistics 20 programından faydalanılmıştır. Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama±standart sapma, ortanca (minimum–maksimum) değerleri, kesikli verilerde ise yüzde değerleri kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Kolmogorov Smirnov testinden yararlanılmıştır. Sürekli verilerin tanı ve son izlem karşılaştırılmasında normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa bağımlı gruplarda t testi (Paired Samles t test), sağlanmıyorsa Wilcoxon testi kullanılmıştır.

Nominal değişkenlerin tanı ve son izlem karşılaştırmalarına McNemar testi kullanılarak bakılmıştır. Sürekli verilerin iki grupta karşılaştırılmasında normal dağılım varsayımları sağlanan verilerde Student-t testi, sağlanmayan verilerde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

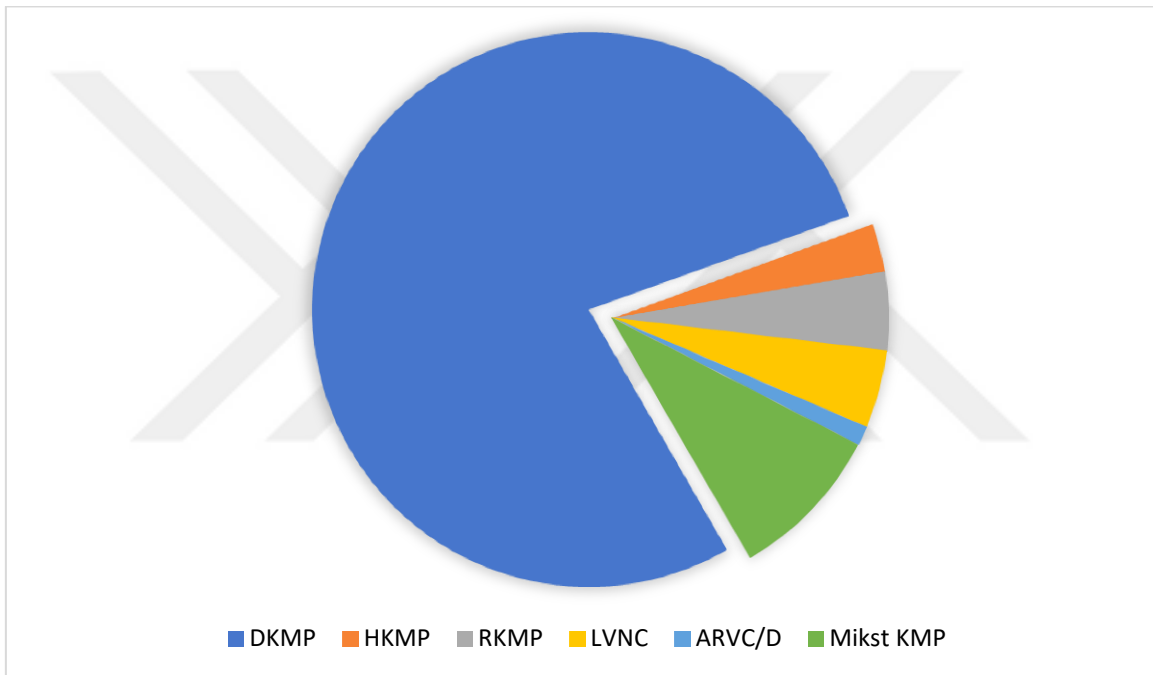
Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact testleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

6. BULGULAR

Bu çalışmaya merkezimizde 2014-2020 yılları arasında KMP tanısıyla izlenen 279 hasta içerisinde kalp yetersizliği kliniği bulunan toplam 176 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 176 hastanın 137'si (%77,8) DKMP, 8'i (%4,5) LVNC, 8'i (%4,5) RKMP, 5'i (%2,8) HKMP, 2'si (%1,4) ARVC/D, 16'sı (%9) mikst tipte KMP tanısı ile izlenmiştir (Şekil 6.1).

Mikst tip KMP alt grubu 1 dilate ve hipertofik mikst tip LVNC , 1 dilate ve restriktif mikst tip LVNC, 1 HKMP/LVNC mikst tip, 11 DKMP/LVNC mikst tip, 1 RKMP/HKMP mikst tip, 1 LVNC/RKMP mikst tip tanılı olgulardan oluşmuştur.



Şekil 6.1. Hastaların tanıya göre dağılımı

Çalışma Grubunun Demografik Verileri

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmaktadır. Çalışmaya dahil edilen 176 KMP'li çocuğun tanı anındaki ortalama yaşı 3,34 yıl (0,1-18 yıl) idi.

Tanı anında 56 hasta (%32) 1 yaş altında, 53 hasta (%30) 1-10 yaş arasında, 67 hasta (%38) 10 yaşından büyüktü.

Hastaların %50,5'i (n=89) kız, %49,5'i (n=87) erkek idi. Erkek/kız oranı 0,97 olarak bulundu.

Hastalarımız yaşayan ve kaybedilen olarak iki ana grupta değerlendirildiğinde tanı yaşı ve cinsiyet ile mortalite riski arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,229, p=0,527).

Çalışmaya dahil edilen 176 hastanın %36,9'ünde (n=65) ebeveyn akrabalığı mevcuttu. Hastaların %9,1'inde (n=16) aile bireylerinde KMP, %19,3'ünde (n=34) ailede ani ölüm, %4'ünde (n=7) ailede aritmi, %8'inde (n=14) ailede kalp yetersizliği öyküsü olan birey olduğu görüldü. Ebeveyn akrabalığı ve aile öyküsü değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,530, p=0,953).

Tablo 6.1. Kardiyomiyopati hastalarının demografik özellikleri

| | | Kaybedilen | | Yaşayan | | p |
|--------------------|----|------------|------|---------|------|--------|
| | | n | % | n | % | |
| Tanı yaşı | | | | | | |
| 0-1 yaş | 56 | 19 | 25,3 | 37 | 36,6 | 0,229* |
| 1-10 yaş | 53 | 23 | 30,7 | 30 | 29,7 | |
| 10-18 yaş | 67 | 33 | 44 | 34 | 33,7 | |
| Cinsiyet | | | | | | |
| Kız | 89 | 40 | 44,9 | 49 | 55,1 | 0,527* |
| Erkek | 87 | 35 | 40,2 | 52 | 59,8 | |
| Ebeveyn akrabalığı | 65 | 30 | 46,2 | 35 | 53,8 | 0,530* |
| Aile öyküsü | 58 | 25 | 43,1 | 33 | 56,9 | 0,953* |
| Kardiyomiyopati | 16 | 5 | 31,2 | 11 | 68,8 | 0,335* |
| Ani ölüm | 34 | 16 | 47,1 | 18 | 52,9 | 0,560* |
| Aritmi | 7 | 3 | 42,9 | 4 | 57,1 | 1,000* |
| Kalp yetersizliği | 14 | 5 | 35,7 | 9 | 64,3 | 0,586* |
| Genetik tanı | 16 | 5 | 31,2 | 11 | 68,8 | 0,335* |

* Ki-Kare Testi

Çalışmaya dahil edilen 161 hastanın tanıda beden kitle indeksi $16.29 \pm 4.05 \text{ kg/m}^2$, vücut yüzey alanı $0.83 \pm 0.54 \text{ m}^2$ idi.

Semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süre 1 ile 400 gün arasında değişmekte olup ortancası 5 gün idi. Her iki hasta grubu arasında şikayet süresi açısından anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,172).

Hastaların izlem süresi ortalaması $26,49 \pm 32,84$ ay olup 0,1 ay ve 172 ay arasında değişmekteydi. Kaybedilen hastalarda izlem süresi 11.21 ± 25.05 ay olup, anlamlı olarak daha kısa görüldü (p<0,001).

Hastaların yatış sayısı ortancası 3 kez ve yatış süresi ortancası 46 gün olarak bulundu.

Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatış sayı ortancası 1 kez ve yoğun bakım ünitesi yatış süre ortancası 12 gün idi. Kaybedilen hastalarda yoğun bakım ünitesi yatış sayısı daha fazla (p=0,002) ve süresi daha uzun (p=0,02) görüldü. Ancak toplam yatış sayısı ve toplam yatış

süresi açısından kaybedilen ve yaşayan hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,134, p=0,833).

İzlem süresi, hastane yatış sayısı ve süresine ilişkin veriler Tablo 6.2’de verilmiştir.

Tablo 6.2. Kardiyomiyopati hastalarının izlem süresi ve hospitalizasyon sıklık/süresi

| | n | Kaybedilen | Yaşayan | p |
|--|--------|-----------------------------------|----------------------------------|---------------|
| | | Ort ± SS Ortanca (Min-Maks) | Ort ± SS Ortanca (Min-Maks) | |
| Tanı yaşı (yıl) | 75/101 | 7,59±6,61 5,7 (0-18) | 5,98±6,56 1,7 (0-18) | 0,091* |
| Tanıda beden kitle indeksi (kg/m ²) | 68/93 | 16,70±4,86 15,75 (10,50-39,84) | 15,99±3,32 15,70 (9,80-26,73) | 0,730* |
| Tanı vücut yüzey alanı (m ²) | 68/93 | 0,90±0,55 0,77 (0,15-2,13) | 0,78±0,53 0,50 (0,19-1,96) | 0,196* |
| Semptomların başlangıcı ile tanı arasındaki süre (gün) | 63/88 | 20,73±48,69 7 (1-350) | 16,86±47,01 4 (1-400) | 0,172* |
| İzlem süresi (ay) | 75/101 | 11,21±25,05 2 (0,1-172) | 37,84±33,43 28 (0,1-157) | <0,001* |
| Toplam yatış sayısı | 75/101 | 4,12±4,46 3 (0-25) | 5,45±5,99 3 (0-33) | 0,134* |
| Toplam yatış süresi (gün) | 75/101 | 80,55±103,87 48 (0-545) | 82,92±99,68 45 (0-501) | 0,833* |
| YBÜ yatış sayısı | 74/101 | 1,55±1,27 1 (0-6) | 1,10±1,26 1 (0-7) | 0,002* |
| YBÜ yatış süresi (gün) | 75/101 | 25,88±34,56 15 (0-205) | 19,44±32,20 7 (0-198) | 0,020* |

*Mann Whitney U Testi

Etiyoloji

Kardiyomiyopati etiyojisi incelendiğinde; hastaların %30,6’sı (n=54) idiopatik, %30,6’sı (n=54) miyokardit, %13’ü (n=23) toksisite ilişkili, %11,9’u (n=21) ailesel, %5,7’si (n=10) doğuştan kalp hastalığı, %4,5 (n=8) metabolik hastalık zemininde, %2,2’si (n=4) sistemik hastalık ilişkili, %1,1’inin (n=2) ritm bozukluğu zemininde geliştiği görülmüştür. Yaşayan ve kaybedilen hasta gruplarının etiyojisi verileri Tablo 6.3 ile sunulmuş olup aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır (p>0,05).

Tablo 6.3. Etiyolojilerine göre KMP hastalarının dağılımı

| | n | Kaybedilen | | Yaşayan | | p* |
|-------------------------|----|------------|------|---------|------|--------|
| | | n | % | n | % | |
| İdiopatik | 54 | 27 | 50 | 27 | 50 | 0,187* |
| Metabolik | 8 | 3 | 37,5 | 5 | 62,5 | 1,000* |
| Toksik/ilâç | 23 | 13 | 56,5 | 10 | 43,5 | 0,058* |
| Ritm bozukluğu | 2 | 0 | 0 | 2 | 100 | 0,262* |
| Ailesel | 21 | 9 | 42,9 | 12 | 57,1 | 0,981* |
| Miyokardit | 54 | 18 | 33,3 | 36 | 66,7 | 0,098* |
| Doğuştan kalp hastalığı | 10 | 3 | 30 | 7 | 70 | 0,520* |
| Sistemik hastalık | 4 | 1 | 25 | 3 | 75 | 0,637* |

* Ki-Kare /Fisher's Exact Test

En sık tespit edilen miyokardit etkenleri sırasıyla rhinovirus (%4,5), influenza (%4) idi.

Hastaların 33'ünün (%18,7) ek kronik hastalığı bulunmaktaydı. Azalan sıklığa göre sırasıyla Ewing Sarkom, osteosarkom, lenfoma ve solid organ tümörleri olmak üzere 22'sinde (%12,5) malignite mevcuttu. Bu hastaların 3'ünde dimetil sulfoksit (DMSO), 1'inde topotekan-vinkristin-siklofosamid (TVC), 1'inde steroid, 15'inde antrasiklin ilişkili kardiyomiyopati saptanmış olup ortalama total antrasiklin dozu 383 mg/m^2 ($60\text{-}1275 \text{ mg/m}^2$) idi. Akrep zehri ilişkili KMP ile 1 hasta izlenmiş ve kaybedilmiştir. Talasemi majör tanılı 1 hastada demir, ailevi akdeniz ateşi tanılı 1 hastada ise amiloid birikimi ilişkili KMP izlenmiştir.

Genetik tanı almış ya da birinci derece yakınında KMP öyküsü olan 21 (%11,9) hasta etiyojide ailesel alt grubu altında belirtildi. Hastaların %6,8'inde (n=12) genetik mutasyon tespit edilmiş olup 2 hastada Carvajal Sendromu, 1 hastada Danon Sendromu, 1 hastada Prader Willi sendromu, 3 hastada DMD, 1 hastada BMD, 1 hastada MHY 7 ve MYPN mutasyonu, 1 hastada LMNA mutasyonu, 1 hastada MYLK-2, 1 hastada FGFR-3 mutasyonu tespit edilmiştir. Genetik tanısı belirlenmemiş olan 9 (%5,1) hastamızın birinci derece yakınında KMP öyküsü mevcuttu.

Doğuştan kalp hastalığı olan hastalarımızın 8'i (%4,5) ALCAPA , 2'si (%1,13) ise aort koarktasyonu tanılı idi.

Sistemik hastalık alt grubundaki 3 hastamızın tanıları tethered cord sendromu, vaskülit, böbrek nakli şeklindeydi.

Hastaların %4,5'i (n=8) metabolik hastalık tanısı almış olup 2 hastada mitokondriyal hastalık, 2 hastada karnitin eksikliği, 1 hastada GM-1 gangliosidoz, 1 hastada multipl açil-coa dehidrogenaz eksikliği ve HKMP tanılı 1 hastada ailesel hiperlipidemi mevcuttu.

Başyuru Yakınmaları

Kardiyomiyopati hastalarında tanı anında en sık görülen belirtiler %55,6 (n=98) nefes darlığı, %21,6 (n=38) öksürük, %22,7 (n=40) kusma, %18,75 (n=33) iştahsızlık, %10,2 (n=18) egzersiz intoleransı, %9,7 (n=17) çarpıntı, %9,1 (n=16) göğüs ağrısı, %9,1 (n=16) kas güçsüzlüğü, %8,5 (n=15) sık akciğer enfeksiyonu, %6,3 (n=11) ishal, %5,7 (n=10) karın ağrısı, %3,4 (n=6) büyüme gelişme geriliği, %3,4 (n=6) kilo kaybı, %3,4 (n=6) ödem, %0,6 (n=1) senkop idi.

Semptomlar tüm yaş gruplarında mortalite açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 6.4).

Yaş alt gruplarına göre tanı anı yakınmaları karşılaştırıldığında 10-18 yaş aralığında göğüs ağrısı ($p<0,001$), egzersiz intoleransı ($p<0,05$) ve çarpıntı ($p<0,05$) diğer iki alt gruba göre istatistiksel anlamlı şekilde daha sık görülmüştür.

İştahsızlık ise 1 yaş altı hasta grubunda diğer iki gruba göre istatistiksel anlamlı şekilde sık görülmüştür ($p<0,001$).

Sık alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) geçirme öyküsü 10-18 yaş grubundaki hastalarda diğer iki alt gruba göre daha düşük oranda görülmüştür ($p<0,05$).

Tüm yaş gruplarında tanı anı yakınmalarında nefes darlığı, büyüme geriliği, öksürük, kilo kaybı, ödem, karın ağrısı, kusma, ishal görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 6.5).

Tablo 6.4. Hastaların tanı anındaki yakınmaları

| | | Kaybedilen | | Yaşayan | | p |
|-------------------------|----|------------|------|---------|------|--------|
| | | n | % | n | % | |
| Nefes darlığı | 98 | 43 | 43,9 | 55 | 56,1 | 0,704* |
| Göğüs ağrısı | 16 | 6 | 37,5 | 10 | 62,5 | 0,664* |
| Kas güçsüzlüğü | 16 | 10 | 62,5 | 6 | 37,5 | 0,092* |
| Egzersiz intoleransı | 18 | 8 | 44,4 | 10 | 55,6 | 0,868* |
| Büyüme gelişme geriliği | 6 | 4 | 66,7 | 2 | 33,3 | 0,404* |
| Çarpıntı | 17 | 4 | 23,5 | 13 | 76,5 | 0,094* |
| İştahsızlık | 33 | 11 | 33,3 | 22 | 66,7 | 0,232* |
| Öksürük | 38 | 17 | 44,7 | 21 | 55,3 | 0,765* |
| Kilo kaybı | 6 | 2 | 33,3 | 4 | 66,7 | 1,000* |
| Sık ASYE | 15 | 7 | 46,7 | 8 | 53,3 | 0,740* |
| Ödem | 6 | 5 | 83,3 | 1 | 16,7 | 0,085* |
| Karın ağrısı | 10 | 5 | 50 | 5 | 50 | 0,746* |
| Kusma | 40 | 20 | 50 | 20 | 50 | 0,283* |
| İshal | 11 | 3 | 27,3 | 8 | 72,7 | 0,358* |
| Senkop | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 | |

* Ki-Kare /Fisher's ExactTest

Tablo 6.5. Hastaların yaş alt gruplarına göre tanı anındaki yakınmaları

| | 0-1 yaş (n=56) | | 1-10 yaş (n=53) | | 10-18 yaş (n=67) | | p |
|----------------------|-------------------|------|--------------------|------|---------------------|------|---------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| Nefes darlığı | 31 | 55,4 | 27 | 50,9 | 40 | 59,7 | 0,630* |
| Göğüs ağrısı | 0 | 0 | 1 | 1,9 | 15 | 22,4 | <0,001* |
| Kas güçsüzlüğü | 2 | 3,6 | 8 | 15,1 | 6 | 9,0 | 0,112* |
| Egzersiz intoleransı | 1 | 1,8 | 6 | 11,3 | 11 | 16,4 | 0,027* |
| Büyüme geriliği | 3 | 5,4 | 2 | 3,8 | 1 | 1,5 | 0,513* |
| Çarpıntı | 3 | 5,4 | 2 | 3,8 | 12 | 17,9 | 0,014* |
| İştahsızlık | 25 | 44,6 | 6 | 11,3 | 2 | 3,0 | <0,001* |
| Öksürük | 14 | 25 | 13 | 24,5 | 11 | 16,4 | 0,425* |
| Kilo kaybı | 2 | 3,6 | 2 | 3,8 | 2 | 3,0 | 1,000* |
| Sık ASYE | 7 | 12,5 | 7 | 13,2 | 1 | 1,5 | 0,019* |
| Ödem | 0 | 0 | 2 | 3,8 | 4 | 6,0 | 0,162* |
| Karın ağrısı | 0 | 0 | 4 | 7,5 | 6 | 9,0 | 0,057* |
| Kusma | 11 | 19,6 | 16 | 30,2 | 13 | 19,4 | 0,300* |
| İshal | 3 | 5,4 | 3 | 5,7 | 5 | 7,5 | 0,928* |
| Senkop | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1,5 | - |

* Ki-Kare/Fisher's Exact Test

Tanı Anında Fizik Muayene Bulguları

Fizik muayenede hastaların %42'sinde (n=73) üfürüm, %40,3'ünde (n=71) hepatomegali, %27,8'inde (n=49) oskültasyonda ral, %13,6'sında (n=24) boyun venöz dolgunluğu görüldü. Kaybedilen ve yaşayan hastalar arasında tanı anı fizik muayene bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. (p>0,05).

Hastaların %70,5'inde (n=124) telekardiyografide kardiyomegali, %49,4'ünde (n=87) vasküler konjesyon görüldü. Tanı anında vasküler konjesyonu olan hastalarda mortalite oranı anlamlı olarak daha yüksek görülmüştür (p=0,016). Ancak telekardiyografide kardiyomegali görülen hastalarda iki grup arasında farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 6.6).

Tablo 6.6. Hastaların tanı anındaki fizik muayene ve telekardiyografi değerlendirmeleri

| | n | Kaybedilen | | Yaşayan | | p |
|-----------------------|-----|------------|------|---------|------|--------|
| | | n | % | n | % | |
| Kardiyak üfürüm | 174 | 32 | 43,8 | 41 | 56,2 | 0,868* |
| Hepatomegali | 176 | 34 | 47,9 | 37 | 52,1 | 0,245* |
| Boyun venöz dolgunluk | 176 | 14 | 58,3 | 10 | 41,7 | 0,094* |
| Oskültasyon bulgusu | 176 | 25 | 51 | 24 | 49 | 0,161* |
| Kardiyomegali | 176 | 53 | 42,7 | 71 | 57,3 | 0,958* |
| Vasküler Konjesyon | 176 | 45 | 51,7 | 42 | 48,3 | 0,016* |

* Ki-Kare Test

Tanı ve İzlemede Değerlendirme Araçları

Olguların tanı anı ekokardiyografi verileri ve kardiyak marker düzeyleri Tablo 6.7’de görülmektedir. Kaybedilen hastalarda tanı ekokardiyografi değerlendirmesinde LVEDD ve LVESD daha yüksek ($p<0,001$), LVEF ve LVFS daha düşük ($p=0,007$) saptandı.

Her iki grup arasında tanıda LVEDD z skoru, LVESD z skoru, TAPSE, biplane EF ve doku doppler MVA e’ değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

Hastaların tanı anında NT-proBNP değeri ortanca 4886,5 pg/ml, Troponin I değeri 12,3 pg/ml olarak görülmüştür. Kaybedilen ve yaşayan hastaların tanı anında NT-proBNP, Troponin I düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,172$, $p=0,135$).

Tablo 6.7.Tanı anında ekokardiyografi verileri ve kardiyak marker düzeyleri

| | | Kaybedilen | Yaşayan | p |
|--------------------|----------|---|---|--------------------|
| | n | Ort ± SS Ortanca (Min- Maks) | Ort ± SS Ortanca (Min- Maks) | |
| LVEDD (mm) | 53/78 | 48,68±15,49 48,2 (14-79,5) | 41,57±12,19 41,7 (15,5-68) | 0,004** |
| LVEDD z skoru | 52/74 | 2,94±2,36 3,54 (-2,58 – 8,29) | 2,40±2,13 2,23 (-3,15 – 7,56) | 0,114* |
| LVEF (%) | 53/74 | 33,98±15,45 31 (15-79) | 39,76±13,85 38 (13-77) | 0,007* |
| LVESD (mm) | 43/70 | 41,87±14,91 40 (8-72,6) | 33,07±10,56 32,9 (9,3-58) | <0,001** |
| LVESD z skoru | 42/66 | 4,61±2,44 5,02 (-2,67 – 9,01) | 3,93±2,47 3,91 (-3,06 – 10) | 0,082* |
| LVFS (%) | 47/67 | 16,95±9,13 15 (7-44,9) | 20,14±8,19 18 (5,88-44) | 0,007* |
| TAPSE (mm) | 27/31 | 14,18±4,68 14 (0,9-24) | 15,39±5,42 14,8 (5-30) | 0,374** |
| Biplane EF (%) | 30/40 | 29,33±11,07 30 (10-55) | 32,73±10,13 32 (10-54) | 0,184** |
| MVA e' | 15/20 | 7,34±4,45 7 (0-16) | 8,81±4,15 8 (3-17) | 0,321** |
| NTproBNP (pg/ml) | 56/80 | 11896,32±13560,27 5000 (27,4-35000) | 9311,00±11368,66 3946,5 (26,6-35000) | 0,172* |
| Troponin I (pg/ml) | 52/81 | 292,99±881,53 1,23 (0,01-5164) | 167,05±761,67 14,90 (0,01-6779,20) | 0,135* |

*Mann Whitney U Test

** Independent Samples t test

Olguların son değerlendirme verileri incelendiğinde tanıya kıyasla klinik evreleri daha iyi ($p<0,001$), ekokardiyografi değerlendirmesinde LVEDD z skoru, LVESD z skoru ve LVESD daha düşük ($p<0,001$); LVEF, LVFS ve MVA e' daha yüksek ($p<0,001$) görüldü. TAPSE için ise anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). Kardiyak markerlardan ise son izlemde NT-proBNP daha düşük ($p<0,001$), troponin daha yüksek ($p<0,05$) saptanmıştır (Tablo 6.8).

Tablo 6.8. Olguların tanı ve son değerlendirme klinik evre, ekokardiyografi verileri ve kardiyak marker düzeyleri

| | n | Tanı | Son Değerlendirme | p |
|------------------|-----|--|--------------------------------------|---------|
| | | Ort ± SS Ortanca (Min-Maks) | Ort ± SS Ortanca (Min-Maks) | |
| Klinik Evre | 174 | 3 (3-4) | 1 (1-4) | <0,001* |
| LVEDD (mm) | 117 | 43,86±13,77 43 (14-76,6) | 42,70±13,12 40,57 (8,5-76,6) | 0,238** |
| LVEDD z skoru | 111 | 2,46±2,27 2,57 (-3,15-8,29) | 1,70±7,47 0,52 (-5,87-75) | <0,001* |
| LVEF (%) | 113 | 38,54±14,26 36,5 (13-79) | 50,47±18,58 56 (10-81) | <0,001* |
| LVESD (mm) | 96 | 35,05±12,37 34,20 (8-65,35) | 30,99±13,15 26,97 (4,62-68,09) | <0,001* |
| LVESD z skoru | 91 | 3,95±2,51 4,16 (-3,06-10) | 1,86±2,83 1,09 (-4,21-8,22) | <0,001* |
| LVFS (%) | 97 | 19,72±8,41 17,2 (6-44) | 25,15±10,63 30 (8-43) | <0,001* |
| TAPSE (mm) | 48 | 14,79±4,36 14,4 (5-26) | 15,87±5,34 15,7 (6-32,2) | 0,197 |
| Biplane EF (%) | 42 | 30,50±9,93 30 (10-54) | 37,90±17,06 41 (8-65) | 0,010 |
| MVA e' | 18 | 7,80±3,72 7,3 (3-15) | 11,11±4,21 10 (3-18) | 0,026 |
| NTproBNP (pg/ml) | 114 | 10724,09±12309,34 4886,5 (26,6-35000) | 5946,95±10557,48 1133,9 (7-35000) | <0,001 |
| Troponin (pg/ml) | 95 | 222,93±802,39 12,3 (0,01-6779,2) | 353,37±2738,49 7,5 (0,01-26653) | 0,041 |

*Wilcoxon Test

** Paired Samples Test

Çalışmaya dahil edilen hastaların %40,3'üne (n=71) holter monitorizasyonu yapıldı (Tablo 6.9). Maksimum kalp hızı ortancası 147/dk (93-238), minimum kalp hızı ortancası 68/dk (35-130) olarak görüldü. Hastaların %50,7'sinde (n=36) klinik anlamlı aritmi saptanmış olup izlemde klinik anlamlı aritmisi olan 9 (%5,1) hastaya ICD ve pacemaker uygulandı.

Kaybedilen hastalarda minimum kalp hızı değeri anlamlı olarak daha yüksek ($p=0,036$) görülmekle birlikte maksimum kalp hızı değerleri ve klinik anlamlı aritmi varlığı açısından fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 6.9. İzlemede holter değerlendirmeleri

| | n | Kaybedilen | | Yaşayan | | p |
|------------------------------|-------|--------------------------------|------|--------------------------------|------|---------------|
| | | Ort ± SS Ortanca (Min-Maks) | | Ort ± SS Ortanca (Min-Maks) | | |
| Holter | | | | | | |
| Kalp hızı maksimum (atım/dk) | 22/43 | 145,64±24,45 141 (114-208) | | 154,86±32,31 152 (93-238) | | 0,225* |
| Kalp hızı minimum (atım/dk) | 22/43 | 78,77±19,17 76 (44-130) | | 68,72±22,65 64 (35-130) | | 0,036* |
| | | n | % | n | % | |
| Klinik anlamlı aritmi | | | | | | |
| Var | 36 | 14 | 38,9 | 22 | 61,1 | 0,236** |
| Yok | 35 | 9 | 25,7 | 26 | 74,3 | |

*Mann Whitney U Test

** Ki-Kare Test

İzlemede olguların %17'si (n=30) kardiyak MR ile değerlendirildi ve %50'sinde (n=15) geç gadolinyum kontrastlanması saptandı. Ortalama sol ventrikül EF %43,64 olup kaybedilen hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha düşük görüldü ($p<0,05$) (Tablo 6.10).

Tablo 6.10. Hastaların Kardiyak MR bulguları

| | n | Kaybedilen | | Yaşayan | | p |
|--------------------------------|------|--------------------------------|------|--------------------------------|------|---------------|
| | | Ort ± SS Ortanca (Min-Maks) | | Ort ± SS Ortanca (Min-Maks) | | |
| Kardiyak MR | | | | | | |
| Sol ventrikül EF | 6/19 | 25,55±24,67 15,65 (10-75) | | 49,36±17,29 45 (16-85) | | 0,014* |
| | | n | % | n | % | |
| Geç gadolinyum kontrastlanması | | | | | | |
| Var | 15 | 3 | 20 | 12 | 80 | 1,000** |
| Yok | 15 | 4 | 26,7 | 11 | 73,3 | |

*Mann Whitney U Test

** Fisher's Exact Test

Çalışmaya dahil edilen hastaların 77'si (%43.8) kardiyak kateterizasyon ile değerlendirildi ve 1 hastada nakil uygunsuzluğu, 8 hastada ALCAPA tespit edildi. Hastaların %8'inden (n=14) histopatolojik örnek alındı. Bu hastalar mekanik destek tedavisi alan ya da nakil yapılmış olan hastalardı ve bütün örnekler kardiyomiyopati ile uyumlu bulgular olarak raporlandı.

İzlemde 9 hastaya (%5,1) balon atrial septoplasti uygulandı (Tablo 6.11).

Çalışmaya dahil edilen hastalarda intrakardiyak trombüs varlığı incelendiğinde, 13 hastada (%7,4) mevcut olup 1 hastada ECMO, 2 hastada VAD ilişkili, 10 hastada ise mekanik destek tedavileri ile ilişkisiz olarak görüldü. İntrakardiyak trombüs mevcut olan hastalarda mortalite daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

Tablo 6.11. İzlemde invaziv uygulamalar ve intrakardiyak trombüs varlığı

| | | Kaybedilen | | Yaşayan | | p |
|-------------------------------|----|------------|------|---------|------|---------------|
| | | n | % | n | % | |
| Kardiyak kateterizasyon | 77 | 34 | 44,2 | 43 | 55,8 | 0,715* |
| ICD | 9 | 4 | 44,4 | 5 | 55,6 | 1,000* |
| Balon atrial septostomi | 9 | 5 | 55,6 | 4 | 44,4 | 0,500* |
| İzlemde intrakardiyak trombüs | 13 | 9 | 69,2 | 4 | 30,8 | 0,046* |

* Ki-Kare /Fisher's ExactTest

Tedavi

Medikal Tedavi

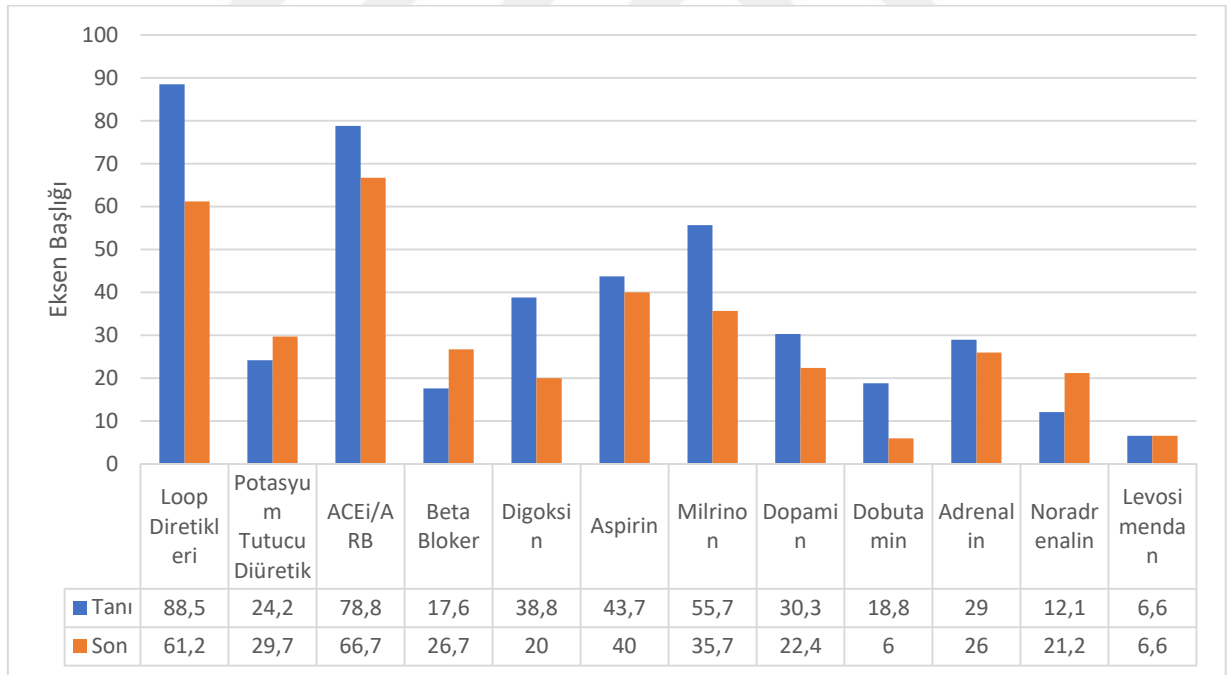
Tanı anında medikal tedavide loop diüretikleri %88,5 (n=146), potasyum tutucu diüretikler %24,2 (n=40), ACEİ/ARB %78,8 (n=130), beta bloker %17,6 (n=29), digoksin %38,8 (n=64), aspirin %43,6 (n=72), ivabradin %0,6 (n=1), milrinon %55,8 (n=92), dopamin %30,3 (n=50), dobutamin %18,8 (n=31), adrenalin %29,1 (n=48), noradrenalin %12,1 (n=20), levosimendan %6,7 (n=11), terlipressin %1,8 (n=3), vazodilatör (nitrogliserin) %2,4 (n=4) tercih edilmiş olup Tablo12.'de sunulmuştur. Başvuruda adrenalin tedavisi alan hastalarda mortalite istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,021$) (Tablo 6.12).

Tablo 6.12. Tanı anında tercih edilen medikal tedavilerin dağılımı

| | | Kaybedilen | | Yaşayan | | p |
|-------------------|-----|------------|------|---------|------|---------------|
| | | n | % | n | % | |
| Diüretik | | | | | | |
| Loop diüretikleri | 146 | 63 | 43,2 | 83 | 56,8 | 0,601* |
| Potasyum tutucu | 40 | 16 | 40 | 24 | 60 | 0,722* |
| ACEi/ARB | 130 | 52 | 40 | 78 | 60 | 0,225* |
| Beta bloker | 29 | 8 | 27,6 | 21 | 72,4 | 0,075* |
| Digoksin | 64 | 22 | 34,4 | 42 | 65,6 | 0,096* |
| Aspirin | 72 | 28 | 38,9 | 44 | 61,1 | 0,419* |
| İnotrop | | | | | | |
| Milrinon | 92 | 44 | 47,8 | 48 | 52,2 | 0,115* |
| Dopamin | 50 | 24 | 48 | 26 | 52 | 0,339* |
| Dobutamin | 31 | 10 | 32,3 | 21 | 67,7 | 0,204* |
| Adrenalin | 48 | 27 | 56,2 | 21 | 43,8 | 0,021* |
| Noradrenalin | 20 | 12 | 60 | 8 | 40 | 0,090* |
| Levosimendan | 11 | 6 | 54,5 | 5 | 45,5 | 0,530* |
| Terlipressin | 3 | 2 | 66,7 | 1 | 33,3 | 0,575* |
| Nitrogliserin | 4 | 1 | 25 | 3 | 75 | 0,638* |

* Ki-Kare /Fisher's ExactTest

Hastaların tanı anı ve son değerlendirme arasındaki tedavi tercihleri değişimi Şekil 6.2'de verilmiştir.

**Şekil 6.2.** Tanı ve son değerlendirme tercih edilen medikal tedavilerin değişimi

Mekanik Tedavi

ECMO

Çalışmaya dahil edilen 176 hastanın 54'üne (%30,7) ECMO desteği uygulandı (Tablo 6.13). Bu hastaların 6'sı dış merkezden ECMO ile, 10'u ECMO endikasyonu nedeniyle devralınmış

olup izlemde bu olguların 9'u kaybedilmiştir. Kanülasyon uygulanan damarlara göre 51 (%94,4) hasta veno-arteryel tip ECMO, 3 hasta (%5,6) venö-venöz tip ECMO ile izlendi. ECMO uygulanan hastalarda mortalite daha yüksek görüldü ($p<0,001$).

Tanıdan ECMO uygulanmasına kadar geçen süre ortalaması $633,04\pm1341,47$ gün, ECMO'da kalma süre ortalaması $12,01\pm11,40$ gün idi.

ECMO desteği ile izlem süresi, tanıdan ECMO uygulanmasına kadar geçen süre incelendiğinde yaşayan ve kaybedilen hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 6.13).

Tablo 6.13. ECMO uygulanan hastaların incelenmesi

| | | Kaybedilen | | Yaşayan | | p |
|---|-------|-----------------------------------|------|--------------------------------|------|---------|
| | | n | % | n | % | |
| ECMO | 54 | 38 | 70,4 | 16 | 29,6 | <0,001* |
| | | Ort ± SS Ortanca (Min-Maks) | | Ort ± SS Ortanca (Min-Maks) | | |
| ECMO ile izlem süresi (gün) | 38/16 | 11,71±10,78 8,5 (1-38) | | 12,75±13,10 11 (1-54) | | 0,835** |
| Tanı ile ECMO uygulanması arası süre (gün) | 38/16 | 634,95±1325,20 49,5 (1-5559) | | 628,5±1423,58 77,5 (1-5567) | | 0,754** |
| Ulusal acil listesine bildirim ile ECMO uygulaması arası süre (gün) | 21/10 | 103,85±287,19 12 (-294 – 1209) | | 150,40±257,76 31 (-3 – 762) | | 0,852** |

* Ki-Kare /Fisher's ExactTest

**Mann Whitney U Test

ECMO izleminde hastalarda en sık %68,5 (n=37) renal, %63 (n=34) kardiyovasküler, %61,1 (n=33) hemorajik, %53,7 (n=29) mekanik, %44,4 (n=24) metabolik, %33,3 (n=18) ekstremiteler ilişkili, %31,5 (n=17) nörolojik, %20,4 (n=11) enfeksiyon, %24,1 (n=13) respiratuar komplikasyonlar görülmüştür (Tablo 6.14).

Tablo 6.14. ECMO uygulanan hastalarda gelişen komplikasyonlar

| ECMO Komplikasyon | n | % |
|--------------------------|----------|----------|
| Mekanik | 29 | 53,7 |
| Hemorajik | 33 | 61,1 |
| Ekstremiteler | 18 | 33,3 |
| Metabolik | 24 | 44,4 |
| Nörolojik | 17 | 31,5 |
| Renal | 37 | 68,5 |
| Enfeksiyon | 11 | 20,4 |
| Kardiyovasküler | 34 | 63 |
| Respiratuar | 13 | 24,1 |

Ventriküler Destek Cihazı

Çalışmaya dahil edilen 19 hastaya (%10,8) LVAD, 2 hastaya (%1,1) BiVAD, 1 hastaya (%0,5) TAH olmak üzere 22 hastaya ventriküler destek cihazı uygulanmıştır.

LVAD ile izlem süresi $56,66 \pm 60,02$ gün olup, çalışma sonlandırıldığında 4 hastamızın LVAD ile izlemine devam edilmekteydi. Tanıdan LVAD uygulanmasına kadar geçen süre $381,46 \pm 484,87$ gün (6-1530 gün) olarak görüldü (Tablo 6.15).

17 hastamızda Heartware, 2 hastamızda Heartmate 3, 1 hastamızda Berlin Heart Excor cihazı kullanılmıştır. İnfant ve küçük çocuklarda FDA onaylı tek VAD olan Berlin Heart Excor ulusal sağlık sistemimizdeki maddi problemler nedeniyle yeterli düzeyde kullanılamamıştır.

LVAD uygulanan hastalarda komplikasyonlar Tablo 6.16 ile özetlenmiş olup, en sık %68,4 (n=13) aort yetmezliği, %57,9 (n=11) sağ kalp yetersizliği, %47,4 (n=9) aritmi, %47,4 (n=9) cihazda trombüs, %31,6 (n=6) driveline enfeksiyonu, %31,6 (n=6) nörolojik, %5,3 (n=1) gastrointestinal sistem kanaması olarak görüldü. Heartmate 3 ile izlenen hastalarımızda trombüs görülmedi.

Tablo 6.15. LVAD uygulanan hastaların incelenmesi

| | | Kaybedilen | | Yaşayan | | p |
|---|------|----------------------------------|----|----------------------------------|----|---------|
| | | n | % | n | % | |
| LVAD | 19 | 10 | 55 | 9 | 45 | 0,154* |
| | | Ort ± SS Ortanca (Min-Maks) | | Ort ± SS Ortanca (Min-Maks) | | |
| Tanıdan LVAD uygulama süre (gün) | 10/9 | 1003,90±1871,24 69 (13- 5561) | | 839,12±1698,16 256 (13- 5006) | | 0,717 |
| Ulusal acil listesinde bildirim ile LVAD arası süre (gün) | 10/9 | 1003,90±1871,24 69 (13-5561) | | 839,12±1698,16 256 (13-5006) | | 0,717** |
| LVAD ile izlem süresi (gün) | 10/5 | 301,0±507,11 55 (6-1530) | | 602,75±388,5 606,5 (149-1049) | | 0,104** |

*Ki-Kare Test

**Mann Whitney U Test

Tablo 6.16. LVAD ile izlenen hastalarda gelişen komplikasyonlar

| LVAD Komplikasyon | n | % |
|-----------------------|----|------|
| Nörolojik | 6 | 31,6 |
| Aort yetmezliği | 13 | 68,4 |
| Sağ kalp yetersizliği | 11 | 57,9 |
| Aritmi | 9 | 47,4 |
| Trombüs (cihaz) | 9 | 47,4 |
| Driveline enfeksiyonu | 6 | 31,6 |
| GİS kanaması | 1 | 5,3 |

Kalp Nakli

Çalışmamıza dahil edilen kalp yetersizliği olan kardiyomiyopati tanılı 47 hasta ulusal nakil listesine bildirildi. Tanıdan ulusal nakil listesine bildirim kadar geçen süre ortalama 558,59±1258,51 gün idi.

Çalışmaya dahil edilen 13 hastaya (%7,4) kalp nakli yapıldı. 6 hasta DKMP, 3 hasta RKMP, 1 hasta LVNC, 2 hasta LVNC-DKMP mikst tip, 1 hasta restriktif değişiklikler görülen DKMP mikst tip, 1 hasta ise restriktif değişiklikler gösteren DKMP-LVNC mikst tip tanısı ile takipliydi.

DKMP tanılı 1 hasta dış merkezde nakil sonrası tarafımızca izlenmiştir. Diğer 12 hastanın nakli merkezimizde yapılmış olup ulusal nakil listesine bildirimden nakil tarihine kadar geçen süre 456,00±432,88 gün idi. Bu süreçte 2 hastaya ECMO, 2 hastaya ECMO ve LVAD, 3

hastaya LVAD, 1 hastaya ECMO ve BiVAD, DKMP-LVNC mikst tip olan 1 hastaya ECMO ve TAH izlemi sonrası nakil uygulanmıştır. 4 hastanın ise nakil öncesi mekanik destek tedavisi endikasyonu olmamıştır.

Kalp nakli yapılan hastaların izleminde komplikasyon görülme sıklıkları sırasıyla %53,8 (n=7) renal, %38,5 (n=5) rejeksiyon, (2 hastada Grade 1R, 1 hastada Grade 2R, 1 hastada Grade 3R), %30,8 (n=4) enfeksiyon şeklinde idi. Kardiyak allograft vaskülopati, malignite ve retransplantasyon komplikasyonları görülmedi. Renal komplikasyonlar operasyon sonrası yakın dönem izlemde görülmüş olup şu an renal disfonksiyonu olan hastamız bulunmamaktadır.

Tablo 6.17. Kalp nakli olan hastaların nakil bekleme süresi ve gelişen komplikasyonlar

| | n | Ort ± SS Ortanca (Min-Max) | |
|--|----------|---------------------------------------|----------|
| Tanı ile ulusal nakil listesine dahil edilme arası süre (gün) | 47 | 558,59±1258,51 71 (0-6247) | |
| Ulusal nakil listesine bildirimden nakil tarihine kadar geçen süre (gün) | 11 | 456,00±432,88 423 (2-1276) | |
| | | n | % |
| Kalp nakli | | 13 | 7,4 |
| Kalp nakli komplikasyon | | | |
| Renal disfonksiyon | | 7 | 53,8 |
| Rejeksiyon | | 5 | 38,5 |
| Enfeksiyon | | 4 | 30,8 |
| Kardiyak allograft vaskülopati | | - | - |
| Malignite | | - | - |
| Retransplantasyon | | - | - |

Prognoz

Olguların %22'si (n=17) dış merkezde olmak üzere %42,6'sı (n=75) kaybedildi.

İzlemde 49 hasta ulusal nakil listesine bildirilmiş olup 12 hastaya merkezimizde kalp nakli uygulandı. 1 hasta dış merkez nakil sonrası takiplerinde izlendi. 5 hasta nakilden ortanca 1 gün (1-48 gün) sonra cerrahi komplikasyonlar ve graft yetersizliği nedeni ile kaybedildi. Nakil sonrası sağlıklı olan 7 hastanın ortanca izlem süreleri 49,5 ay (7-141 ay) idi.

Halen 4'ü LVAD ile izlenmekte olan 12 hasta nakil listesinde beklemektedir.

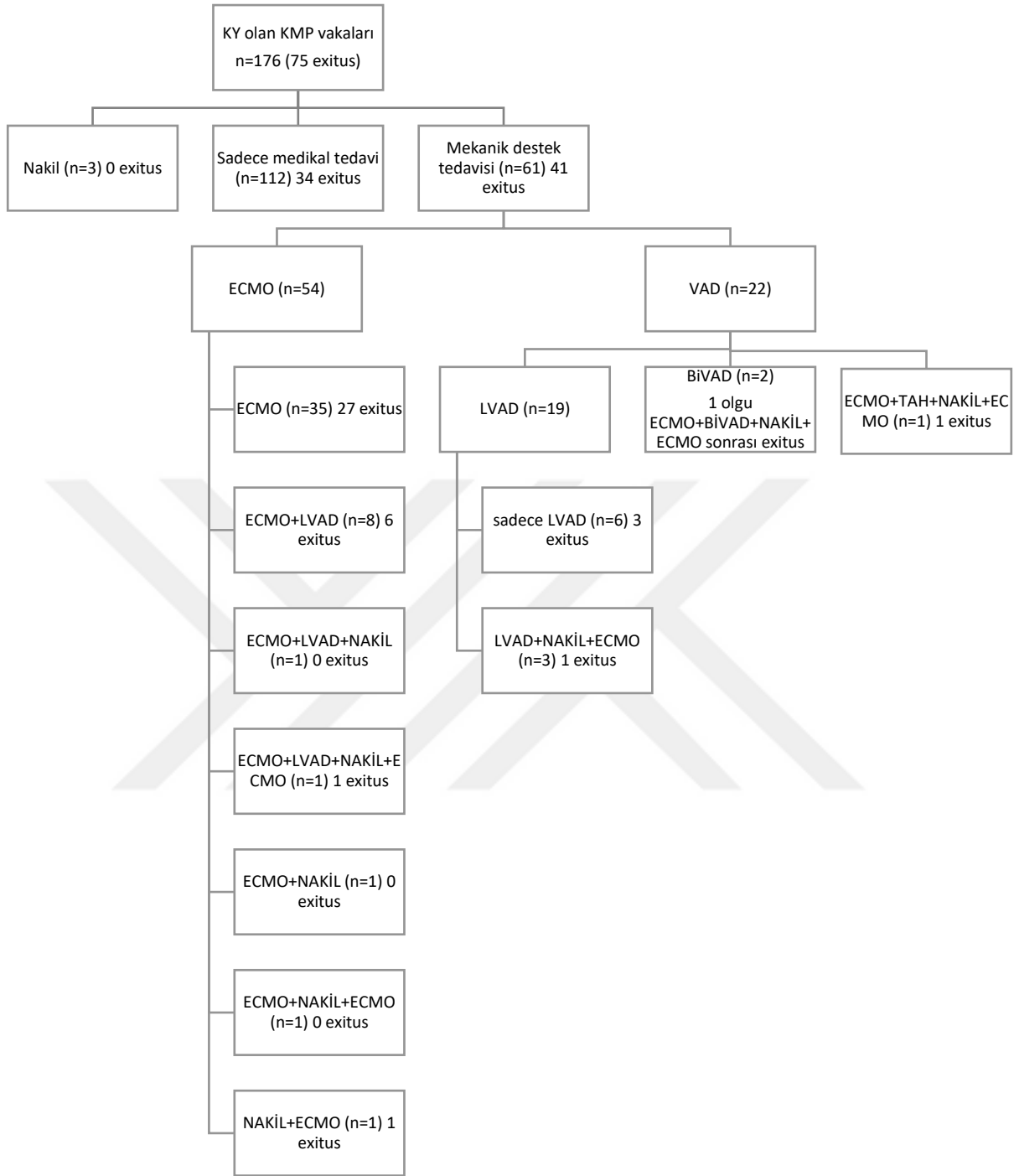
Hastalarımız kaybedilen ve yaşayan olarak iki alt grupta incelendiğinde HKMP tanılı hastaların mortalite oranı anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,031) (Tablo 6.18).

Tablo 6.18. Kardiyomiyopati alt grubuna göre sağkalım

| | n | Kaybedilen | | Yaşayan | | p |
|-----------|-----|------------|------|---------|------|---------------|
| | | n | % | n | % | |
| DKMP | 137 | 57 | 41,6 | 80 | 58,4 | 0,503* |
| HKMP | 5 | 4 | 80 | 1 | 20 | 0,031* |
| RKMP | 8 | 5 | 62,5 | 3 | 37,5 | 0,288* |
| LVNC | 8 | 1 | 12,5 | 7 | 87,5 | 0,193* |
| ARVC/D | 2 | 0 | 0 | 2 | 100 | 0,508* |
| Mikst KMP | 16 | 8 | 50 | 8 | 50 | 0,531* |

* Ki-Kare /Fisher's ExactTest





Şekil 6.3. Uygulanan tedaviler ve mortalite

7. TARTIŞMA

Kalp yetersizliği, çocukluk çağında insidansı 0,9-7,4/100.000 gibi görece düşük olmasına rağmen, etiyojiden bağımsız olarak yüksek morbidite ve % 50-%65 oranında mortalite ile seyreden heterojen bir sendromdur (9). Kardiyomyopatiler, kalp yetersizliği vakalarının %14'ünü oluşturmalarına rağmen, 1 yaş üzerinde kalp naklinin en sık nedenidir (30). Güncel sınıflamaya göre 5 alt tipi vardır. Bunlar DKMP, HKMP, RKMP, LVNC, ARVC/D'dir.

Chen ve ark., çocukluk çağı semptomatik kalp yetersizliği hastalarını değerlendirdikleri çalışmalarında vakaların %65'i KMP, %35'i KKH olup %46 DKMP, %11 RKMP, %4 HKMP tanısıyla izlenmiştir (108). Büyük Britanya'da 1 yıl süreli, 17 kalp merkezinde yeni tanı KMP ilişkili kalp yetersizliği olan 16 yaşından küçük hastaların değerlendirildiği ilk ulusal prospektif çalışmada (n=104) insidans 0.87/100 000, DKMP oranı %48 olarak gösterilmiştir (146). Nugent ve ark., 10 yıllık izlemde 314 KMP hastasını değerlendirmiş, %58,6'sı DKMP, %25,5'i HKMP, %2,5 RKMP, %13,4'ü de sınıflandırılmayan KMP olarak saptanmıştır (3). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise KMP olgularının %78,9'u DKMP tanısıyla izlenmiştir (232).

Kalp yetersizliği tanıli kardiyomyopati hastalarını değerlendirdiğimiz çalışmamızda %78,4 DKMP, %4,5 LVNC, %4,5 RKMP, %2,2 HKMP, %1,4 ARVC/D, %9 mikst tip KMP tanısı almıştır. KMP alt grupları içerisinde literatür ile uyumlu olarak en sık DKMP mevcut olup görece daha yüksek olmasını 6 yıllık izlem süremiz ve kalp yetersizliği kliniği olan vakaları değerlendirmemiz ile ilişkili olarak yorumladık.

Çalışmamızda ortanca tanı yaşı 3,34 olup vakaların %32'si 1 yaş altındaydı. PCMR çalışmasında idiopatik DKMP vakalarının %43'ü 1 yaş altında, Avustralya'da yapılan epidemiyolojik çalışmada ise %63'ü 1 yaş altında, %36'sı 1-10 yaş arasında, %11'i 10 yaşından büyük olarak belirtilmiştir. 2008 yılında yapılan bir çalışmada 1 yaşından sonra tanı almanın kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3, 100, 146). Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da benzer şekilde 1 yaşından önce tanı alan hastaların daha iyi prognozlu olduğu görülmüştür.

Başvuruda asemptomatikten kardiyak arreste kadar değişebilen semptomları olan bu vakaların önemli kısmı dış merkezde tanı alıp multidisipliner yaklaşım gerekliliği nedeniyle referans merkez olarak takibimize alınmıştır. Başvuruda non-spesifik semptomlar değerlendirilirken özellikle 1 yaş altı hastalarda kalp yetersizliği ön tanısı için artan farkındalık erken tanı ve uygun tedavi ile prognozu iyileştirmektedir.

Ülkemizde DKMP tanılı çocuklarda yapılmış iki tek merkezli çalışmada erkek/kız oranı sırasıyla 1,27 ve 0,97 olarak bildirilmiştir (233, 234). Bu oran Büyük Britanya’da 0,97, Avustralya’da 0,78, PCMR verilerinde ise 1,48 olarak görülmüştür (3, 100, 146). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak erkek/kız oranını 0,97 olarak saptadık.

Son dönem kalp yetersizliği vakaları en uzun süreli hastane yatışı ve en yüksek mortaliteye sahip olup ABD’de 2006 yılında pediatrik kalp yetersizliği ilişkili, %27’si kardiyomiyopati tanılı, yoğunluğu yoğun bakım izlemi gerektiren 14.000 hastane yatışı olduğu bildirilmiştir (9). Pediatrik KMP tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada hastane yatışı sırasında mortalite %11, taburculuk sonrası 30 gün içerisinde tekrar başvuru oranları ise %13-%34 arasında saptanmıştır (235).

Rossano ve ark., 1997-2006 yılları arasında ABD çocukluk çağı KY ilişkili hastane yatışı ve mortalite değişimini 3 yıllık periyodlarla değerlendirdikleri çalışmada (%13,6’sı KMP tanılı) yıllar arasında hastane yatış sayısı ve mortalite açısından anlamlı fark olmadığını ancak yakın tarihte komorbidite sıklığında artış ve hastane yatış süresinin uzadığını belirtmişlerdir (9).

Çalışmamızda kaybedilen hastalarda izlem süresi anlamlı olarak daha kısa, yoğun bakım ünitesi yatış sayısı daha fazla ve süresi daha uzun idi. Literatürle benzer şekilde toplam yatış sayısı, toplam yatış süreleri açısından anlamlı fark yoktu.

Literatürde KMP vakalarının %55’ini oluşturan DKMP’de genetik etiyoloji varlığında %30-%50, RKMP’de %25, genç yetişkinlerde 1/500 prevalans ile en sık kalıtılan kalp hastalıklarından biri olan HKMP’de ise özellikle %60 oranında aile öyküsü olduğu bildirilmiştir (188, 192).

Türkiye İstatistik Kurumu’nun 2020 yılında yayımlanan verilerinde akraba evliliği oranı, bölgelere göre değişmekle birlikte ülke genelinde %8,4 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde KMP vakalarında birinci derece akrabalık öyküsü %23,8, Avustralya’da %6,7 ve ülkemizde sadece DKMP vakalarında bu oran %40,7 olarak bildirilmiştir (3, 232, 233). Çalışmamızda hastaların %37,5’inde anne baba arasında herhangi bir derecede akrabalık öyküsü mevcuttu. Buna rağmen aile bireylerinin sadece %9,1’inde KMP saptadık bu durumun asemptomatik aile bireyleri ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Towbin ve ark., saf DKMP tanılı 1426 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında %19 oranında ailede KMP öyküsü, %9 oranında ani ölüm, %3 aritmi öyküsü olduğunu belirtmişlerdir (100). Çalışmamızda ise ani ölüm öyküsü %19, ailede KMP öyküsü % 9,

artimi öyküsü ise %4 olarak gördük. Bu durumun nonspesifik semptomlar ile başvuruda tanının gecikmesi ve yoğun akrabalık öyküsü nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

Çocukluk çağı kardiyomiyopatide etiolojinin tanımlanması tedavi yönetimi ve prognoz için bağımsız bir faktör olup DKMP vakalarında 5 yıllık nakilsiz sağkalım etiyojiye göre %57-%94 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Ülkemizde tek merkez deneyimlerinde %56,8, epidemiyolojik çalışmalarda Büyük Britanya'da %52, PCMR verilerinde %34 vakada etiyoji tespit edilebilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %69,4'ünde (n=122) etiyoji belirlenmiş olup literatür ile uyumlu şekilde en sık saptanan etken %30,6 (n=54) ile miyokardit idi. Büyük Britanya'da kalp yetersizliği ile başvuran KMP vakalarında miyokardit %22, ülkemizde ise %24,8 (ancak ilgili merkezde adenovirus ve parvovirus tetkikleri bulunmadığından daha yüksek sıklıkta olduğu tahmin edilmektedir) olarak bildirilmiştir (146, 233). Çalışmamızda 22 hasta kemoterapötikler, 1 hasta steroid, 1 hasta da akrep zehri ilişkili olmak üzere %13,6 (n=24) oranında kardiyotoksisite ilişkili KMP görüldü. Andrews ve ark., 1 yıllık izlemede sadece antrasiklin için bu oranı %5 olarak belirtmiştir. Daha uzun izlem süremiz ve hematopoetik kök hücre nakil ünitesi bulunan merkezimizde diğer kemoterapötikler ilişkili toksisite mevcudiyeti değerlendirildiğinde verilerimiz literatür ile benzerlik göstermektedir. Metabolik hastalık sıklığı %4,5 olup PCMR verileri, Büyük Britanya ve Avustralya epidemiyolojik çalışmaları ile benzer bulundu (3, 4, 146).

PCMR verileri idiopatik DKMP olgularının %71'inin KY semptomları ile başvurduğu ve özellikle 1 yaşında büyüme gelişme geriliği, diğer yaş gruplarında solunum sistemi ve gastrointestinal semptomların ağırlıklı olduğunu belirtmektedir (100). ABD'de yapılan diğer bir çalışmada solunum sistemi (%56 -%63) ve gastrointestinal semptomlar (%28-%65) tüm yaş gruplarında mevcut olup, adolesanlarda gastrointestinal semptomlar daha sık görülmüştür. Adolesanların %23'ü, infantların %16'sı, çocukların %14'ü sadece gastrointestinal sistem semptomları ile başvurmuştur. Tanı anında 1 yaşından küçük vakaların %62'si solunum sistemi, %42'si gastrointestinal sistem ilişkili olmak üzere %96'sının semptomu olduğu görülmüştür (135).

Andrews ve ark., yeni başlangıçlı KY olan çocukların %82'sinin dekompanasyon tablosu ile tanı aldığını, semptomatik KY ile başvuran vakalarda 5 yıllık nakilsiz sağkalımın %50'den düşük olduğunu bildirilmiştir. Bu durum erken tanı ve etkili yönetimin önemini göstermektedir (146).

Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde tüm alt gruplarda gastrointestinal ve solunum sistemi semptomları görülmekle birlikte özellikle 1 yaş altında iştahsızlık, büyüme gelişme geriliği; 10-18 yaşında tanı alan hastalarda ise göğüs ağrısı, egzersiz intoleransı, çarpıntı diğer iki alt gruba göre daha sık idi. Mortalite açısından ise tanı anı semptomları arasında anlamlı fark saptamadık.

Ülkemizde çocukluk çağı DKMP vakalarını değerlendiren 2019 ve 2021 yılında yayımlanan iki çalışmada fizik muayenede üfürüm sırasıyla %67,1 ve %72,8; telekardiyografide kardiyomegali sırasıyla %73,4 ve %77,8 oranında görülmüştür (233, 234). Her iki çalışmada da kardiyomegali kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

Tanıda kalp yetersizliği kliniği olan tüm kardiyomiyopatileri değerlendirdiğimiz çalışmamızda hastaların %42'sinde fizik muayenede üfürüm, %70,5'inde telekardiyografide kardiyomegali mevcut olup mortalite ile ilişki saptamadık. Kardiyomegali sıklıkla infantlarda görülen bir bulgu olup, miyokard patolojileri açısından nonspesifiktir. Günümüzde EKO'nun sık ve etkin kullanımı ile prognoz açısından telekardiyografinin önemini yitirdiğini düşünmekteyiz.

Bununla birlikte çalışmamızda tanı anında vasküler konjesyon saptanan hastaların mortalitesini yüksek olarak saptadık. Bu durumun kalp yetersizliği klinik şiddeti ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Patel ve ark., semptomatik KY olan çocuklarda etiyolojide en sık nedenin %59 ile DKMP olduğunu ve BNP yüksekliğinin kötü prognoz göstergesi olduğunu belirtmiştir (236).

Karvedilol tedavisi ile izlenen KY tanılı çocuklarda BNP düzeyindeki yükseklik 1 yıllık izlemde kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (26).

2011 yılında akut kalp yetersizliği tanılı çocuklarda mekanik destek tedavisine ihtiyaç duyulmayan hastalarda izlemde tekrarlayan ölçümlerde NT-proBNP azalmış olduğu gösterilmiştir (237).

2006 tarihli bir çalışmada, kronik LV disfonksiyonu olan çocuklarda 300 pg/ml ve üzeri BNP değerlerinin, 90 günlük izlemde kardiyovasküler olayların öngörülmesi için duyarlılığı 0.93, özgüllüğü 0.95, pozitif prediktif değeri 0.88 ve negatif prediktif değeri 0.97 olan güçlü bir morbidite ve mortalite belirteci olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada LVEF %30'un altında olan vakaların %25'inde BNP normal aralıkta olarak bildirilmiştir (27).

Çalışmamızda kaybedilen ve yaşayan hastalarda tanı anı BNP değerleri arasında anlamlı fark görülmemiştir. Bu durum çalışmamızın dış merkezde tanı alan, ilk BNP değerlerine ulaşılamayan vakaların incelemeye dahil edilememesi ve diğer çalışmalardan farklı olarak tüm KMP alt gruplarından hastaları değerlendirmemiz ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Troponin miyokardiyal hasar durumunda yükselen bir biyobelirteçtir. Merkezimizde çeşitli nedenlerle troponin tetkiki istenmiş hastaların retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada 1663 hastanın sadece %6'sında troponin değeri yüksek olup en sık DKMP ve miyokardit tanıları mevcuttur. EKO değerlendirmesinde bu hastaların %61'inde patolojik bulgu saptanırken, troponin negatif olan vakaların %50'sinde patoloji görülmüştür (238). Bu durum troponinin kardiyak patolojiler açısından tarama testi olarak kullanılamayacağını net olarak belirtmektedir.

Yakın zamanda çeşitli nedenlerle hastane başvurusu olan, bilinen kardiyak hastalık öyküsü olmayan çocuklarda yapılan bir çalışmada, çalışma popülasyonunun %9'unda troponin yüksekliği ($\geq 0,1$ ng/mL) gözlenmiş ve bu hastaların %60'ı en sık miyokardit, KMP ve aritmi olacak şekilde kardiyak hastalık tanısı almıştır. Troponin yüksekliğinin pozitif prediktif değeri kardiyak semptomu olan hastalarda %85, tüm kohortta %60 olarak bildirilmiştir. Seri troponin ölçümünün, başvuru sırasında yüksek troponin konsantrasyonu olan durumlarda anlamlı olmadığı ancak başvuruda negatif troponin değeri olup kardiyak patolojiler açısından klinik şüpheli hastalarda izlemde faydalı olabileceği belirtilmiştir (239).

Çalışmamızda etiyolojiye göre alt gruplarda değerlendirmemle birlikte literatürle uyumlu olarak KMP hastalarında troponin düzeylerinin mortalite ile ilişkisi görülmemiştir.

PCMR verilerinde DKMP hastalarının %71'i tanıda kalp yetersizliği semptomları ve etiyolojiden bağımsız olarak düşük LVFS ile başvurduğu saptanmıştır. 6 yaşından önce tanı alanların prognozu daha iyi görülmüş (4). Benzer şekilde Daubenay ve ark., 5 yaş ve üzerine tanı alan, tanı anı LVFS değeri düşük olan hastalarda prognozun kötü olduğunu belirtmişlerdir (240).

Pediyatrik DKMP vakalarında nakilsiz sağkalımı seri EKO incelemesi ile değerlendiren bir çalışmada LVEDD ve LVESD z skorlarında her 1 birim yükselişin mortaliteyi sırasıyla %41,6 ve %19,8 oranında artırdığı saptanmıştır (241). Diğer bir çalışmada karvedilol tedavisi ile izlenen KY tanılı çocuklarda LVEDD z skoru prognostik önemli olarak belirtilmiştir (26). Çalışma grubumuzun heterojenitesi nedeniyle anlamlı farklılık tespit edemediğimizi düşünmekteyiz.

Ülkemizde idiopatik DKMP vakalarının değerlendirildiği tek merkez 12 yıllık izlem verilerinde başvuru LVEF ve LVFS sırasıyla %35,7 ve %17,3 olarak belirtilmiştir (234).

Yozgat ve ark., 8 yıllık izlemde DKMP tanılı 59 çocuk hastayı değerlendirildiği çalışmada LVEF ve LVFS sırasıyla tanı anında % 38,4±14,5 ve % 18,8±8,4, son izlemde % 51±18,6 ve % 26,8±11,6 saptamıştır. Tanı anı LVEF ve LVFS kaybedilen hastalarda daha düşük olmakla birlikte sadece LVEF değerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (233).

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak LVEF ve LVFS sırasıyla tanıda %38,54±14,26, ve %19,72±8,41, son değerlendirmede %50,47±18,58 ve %25,15±10,63 olarak saptandı. Kaybedilen hastalarda LVEF ve LVFS daha düşük, LVEDD ve LVESD daha yüksek idi.

Çocukluk çağı DKMP vakalarında tanı anı yüksek kalp hızının kötü prognoz ile ilişkisi gösterilmiştir (242). İdiyopatik DKMP tanılı pediatrik ve yetişkin hastalardan oluşan kohortta, EKG'de uzun süreli repolarizasyon ve holterde ventriküler ektopi varlığının ani ölüm riskinde artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır (243). Çalışmamızın retrospektif yapısından dolayı tanı anı verilerinde kalp hızını değerlendiremedik ancak izlemde 24 saatlik EKG monitorizasyonu ile minimum kalp hızı değerininin kaybedilen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu belirledik. Maksimum kalp hızı değeri ve klinik anlamlı aritmi varlığı açısından farklılık görülmedi.

Çocuklarda intrakardiyak trombus düşük kardiyak output ve aritmi ilişkili ve sıklıkla sol ventrikülde görülmektedir. DKMP'li çocuk hastalarda intrakardiyak trombus insidansı %4-16 arasında bildirilmiştir (244). İntrakardiyak trombusu olan 40 çocuğun incelendiği bir çalışmada 11 hastanın (%27) DKMP tanılı olduğu ve bu hastaların 10'unda trombusun LV yerleşimli olduğu bildirilmiştir (245). 2019 yılında idiopatik DKMP olgularının incelendiği çalışmada ise 4 vakada (%5,1) intrakardiyak trombus saptanmıştır (234).

Andrews ve ark., NYHA evre III-IV olan KMP vakalarında LVFS ortanca %11 (%5-25) saptamış ve LVFS değeri en düşük olan 9 hastada intrakardiyak trombus izlemiştir. Bu çalışmada intrakardiyak trombusün prognoza etkisi gösterilememiş olup çalışmanın sadece 1 yıllık izlem süresini kapsamıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (146).

İzlemimizde 1'i ECMO, 2'si LVAD, 10'u cihaz ilişkisiz olmak üzere 13 hastada (%7,3) intrakardiyak trombus görüldü. 8 hasta DKMP, 2 hasta LVNC, 1 hasta ise mikst tip KMP ile takipliydi. Literatür ile uyumlu olarak en sık LV yerleşimli trombus 7 hastada (%53) mevcut

olup bu vakaların 6'sı kaybedilmiştir. İntrakardiyak trombüsü olan 9 hasta (%69,2) kaybedilmiş olup bu alanda mortalite anlamlı yüksek bulundu.

PCMR idiopatik DKMP vakalarının tanıda %43'ünün 1 yaşın altında ve %73'ünün kalp yetersizliği semptomları ile başvurduğunu belirtmektedir. Tanıdan sonraki 1 ay içerisinde vakaların %84'üne digoksin ve/veya diüretik, %66'sına ACE inhibitörü, %4'üne beta bloker tedavisi başlanmıştır. Ayrıca 1990-1995 ve 2000-2006 yılı kohortları karşılaştırıldığında digoksin ve/veya diüretik tedavisi sırasıyla %84 ve %87, ACE inhibitörü sırasıyla %66 ve %70 gibi benzer oranda tercih edilirken, beta bloker kullanımı %4 iken %18'e yükselmiştir (106).

Pediyatrik DKMP vakalarında yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, 12 aylık ivabradin kullanımı sonrası istirahat kalp hızı ve LVEF değerinin düzeldiği görülmüştür ancak bu çalışma tedavinin nakilsiz sağkalım üzerine etkisini karşılaştırmamıştır (65). Literatürdeki bu bilgiler doğrultusunda artmış kalp hızının mortalite riskini artırdığı ve kalp hızını azaltan tedaviler ile ventrikül fonksiyonlarında iyileşme görülmesi kalp yetersizliği olan KMP vakalarında kalp hızını azaltan tedavilerin sağkalım üzerine olumlu etkisi olacağını düşündürmektedir.

Çalışmamızda tanı anında loop diüretikleri %88,5 (n=146), potasyum tutucu diüretikler %24,2 (n=40), ACEİ/ARB %78,8 (n=130), beta bloker %17,6 (n=29), digoksin %38,8 (n=64), aspirin %43,6 (n=72), ivabradin %0,6 (n=1), milrinon %55,8 (n=92), dopamin %30,3 (n=50), dobutamin %18,8 (n=31), adrenalin %29,1 (n=48), noradrenalin %12,1 (n=20), levosimendan %6,7 (n=11), terlipressin %1,8 (n=3), vazodilatör (nitrogliserin) %2,4 (n=4) olarak tercih edildiği görüldü.

Literatürde ilgili yeterli veriye rastlanmamakla birlikte çalışmamızda adrenalin tedavisi alan hatalarda mortalitenin daha yüksek olduğunu saptadık.

Konvansiyonel medikal tedavi yanıtı olmayan pediyatrik KY vakalarında hemodinamiyi koruyarak end organ perfüzyonunu sürdürmek için geçici ve kalıcı mekanik dolaşım destekleri iyileşme veya nakil için köprü tedavisi olarak tercih edilmektedir.

ECMO çocukluklarda kardiyopulmoner yetersizlik durumunda yaklaşık 30 yıldır kullanılmaktadır. Uluslararası Ekstrakorporal Yaşam Destek Organizasyonu (ELSO) 2008-2015 yılları arasında ECMO nedeni hospitalizasyonun %329 arttığını aynı zamanda hospitalizasyon süresi değişmemekle birlikte yüksek maliyetli ekipman gerekliliği ve

komplifikasyon risklerini barındıran bu tedavinin sağlık sistemine maliyetinin %34 arttığını saptamıştır. ECMO doğru endikasyon ve zamanında uygulama ile etkin bir tedavi olup 2008-2015 yıllarında mortalite oranları sırasıyla %50,3 ve %34,6 olarak belirtilmiştir (246).

ELSO 2016 yılı verilerinde, çocukluk çağı kardiyak nedenli ECMO uygulanan vakaların %16'sı KMP, %8'i miyokardit tanılı olup sağkalımları sırasıyla %62 ve %70 olarak bildirilmiştir (247).

Andrews ve ark., 1 yıllık izlemde, kalp yetersizliği ile başvuran pediyatrik KMP vakalarının %12,5'ine (n=13) ECMO uygulamıştır. Sağkalım %62 (n=8) olup bu vakaların 5'ine nakil yapılmış (ECMO ile izlem süresi 5-22 gün), 3'ü iyileşmeye köprü tedavisi olarak izlenmiştir (146).

Merkezimizin 6 yıllık izlemini değerlendirdiğimiz çalışmamızda 8 hasta nakil sonrası (4'ü hem nakil öncesi hem sonrası, 4'ü sadece nakil sonrası) olmak üzere 54 hasta (%30,7) ECMO ile izlenmiş olup bu hastalarda mortalite anlamlı olarak yüksek idi (%70). Donör bulunamaması nedeniyle erken nakil imkanının olmaması literatürden uzun olan ECMO izlem süremize yol açmaktadır. Bu nedenle gelişen komplifikasyonlar nakil sonrası süreçte cerrahi komplifikasyonlar ve graft yetersizliğine bağlı ECMO desteği ile izlenen vakalar nedeniyle ECMO ilişkili mortalitenin yüksek olduğunu düşünmekteyiz. Bu alanda Büyük Britanya çalışmasında da erken nakilin prognoz üzerine olumlu etkisi vurgulanmış olup verilerimiz literatürü desteklemektedir.

ECMO izleminde prognoz ilişkili diğer önemli faktör komplifikasyonlardır. 2008 ve 2015 ELSO verilerinde yakın dönemde hemorajik komplifikasyonların azaldığı belirtilmiştir. Diğer komplifikasyonların benzer sıklıkta görüldüğü ancak komplifikasyon ilişkili mortalite oranlarında sırasıyla %57,8 ve %28,8 ile anlamlı azalma saptandığı belirtilmiştir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak en sık renal, kardiyovasküler ve hemorajik komplifikasyonları saptadık. Prognoza etkilerini değerlendirmedik ancak literatürde renal komplifikasyonların kötü prognoz açısından anlamlı olduğu belirtilmektedir (246).

Donör organ mevcudiyeti ve talep arasındaki uyumsuzluk nedeniyle pediyatrik kalp yetersizliği yönetiminde nakil köprü tedavisi olan VAD 2005 yılında Berlin Heart Excor sonrası daha sık olmak üzere 3 dekattır kullanılmaktadır. Günümüzde son dönem KY vakalarının %50'den fazlasına VAD sonrası nakil uygulanmaktadır. Önemli morbidite ve mortalite sonuçları olan bu alanda izlem verileri kısıtlı ve tek merkez deneyimlerinden olmaktadır. Yayımlanan en büyük, uluslararası ve çok merkezli çalışma 2018 yılında

pediyatrik kalp nakli çalışma grubuna (PHTS) ait olup; nakil listesine bildirilen hastaların %4'ü LVNC, %42'si DKMP ile takipli ve her iki grupta %5 oranında vakalar ECMO izlemindeyken bildirim yapılmıştır. İlk olarak VAD uygulanan hastaların ECMO sonrası VAD uygulanan olgulara göre %80 gibi yüksek oranda KMP tanılı, daha büyük yaş grubunda ve daha yüksek beden kitle indeksine sahip olduğu görülmüştür. Sadece VAD uygulanan vakaların nakil yapılma ve mortalite oranları sırasıyla %79 ve %19; ECMO sonrası VAD uygulanan grupta ise nakil ve mortalite sırasıyla %69 ve %24 olarak saptanmıştır. KMP tanılı hastaların %84'üne nakil uygulanmış ve nakil bekleme sırasındaki mortalite %9 olup VAD uygulanma zamanının mortalite ile ilişkisi gösterilememiştir (248).

Çalışmamızda 3 hastaya VAD sonrası (3'ü de nakil sonrası ECMO'da izlendi, 1'i kaybedildi), 4 hastaya ECMO ve VAD sonrası (3'ü nakil sonrası ECMO izleminde kaybedildi), 4 hasta mekanik destek tedavisi uygulanmadan (RKMP tanılı 1 hasta nakil sonrası ECMO izleminde kaybedildi), 2 hastaya ise ECMO sonrası (1'i nakil sonrası da ECMO izlendi, 2'si de sağlıklı) nakil yapıldı. ECMO sonrası 18 ay TAH ile izlem sonrası nakil yapılan vakamız nakil sonrası 4. gününde ECMO izleminde kaybedildi. Nakil sonrası mortalite %38,5 (n=5) olup olgular ortanca 1 gün (1-48 gün) sonra greft yetersizliği ve cerrahi komplikasyonlarla ilişkili olarak kaybedildi. Hasta sayımız kısıtlı olmakla birlikte ECMO ve VAD sonrası mortalite daha yüksek idi. Literatürle benzer şekilde tanı ile VAD uygulanma arasındaki süre ve mortalite arasında ilişki saptamadık.

ABD'de yapılan ilk çok merkezli pediyatrik VAD çalışmasında %73'ü KMP tanılı olan 200 vaka değerlendirilmiştir. Azalan sıklıkla enfeksiyon (%39), kanama (%34), cihaz ilişkili (%40) ve nörolojik (%26) komplikasyonlar bildirilmiştir. İlk 3 ayda kanama ve cihaz ilişkili komplikasyonlar, sonrasında enfeksiyon daha sık görülmüştür (249). VAD izlem süresi 41-75 gün arasında olan çok merkezli çalışmalarda enfeksiyon sıklığı %26-%63 olarak belirtilmiştir (70, 249). Ülkemizde LVAD ile izlenen 27 pediyatrik DKMP vakasını değerlendiren çalışmada ise %81 oranında driveline enfeksiyonu görülmüş. Bu durum daha uzun LVAD izlem süresi (ortanca 469 gün) ve adolesan grubunda kısa sürede mobilizasyon ilişkili travma ve doku iyileşmesinde yavaşlama ile ilişkilendirilmiş.

2019 yılında yayımlanan tek merkez deneyiminde, %84'ü KMP tanılı VAD uygulanan vakaların %60'unda ilk 3 ayda en sık cihaz ilişkili (trombüs, kanama, enfeksiyon) ve nörolojik komplikasyonlar bildirilmiştir (250). Hollanda tek merkez verisinde ise VAD sonrası ilk 30 gün içerisinde en sık komplikasyonlar nörolojik (%68) ve yeniden torakotomi gerektiren kanama (%50), ikinci 30 günde ise cihaz ilişkili komplikasyonlar (%62) görülmüştür (251).

Çalışmamızda benzer şekilde cihaz ilişkili komplikasyonlar daha sık saptandı. Ayrıca erişkinde LVAD izleminde sırasıyla %30 ve %25 oranında bildirilen aort yetmezliği ve sağ kalp yetersizliği çalışmamızda %68,4 ve %57,9 oranında görüldü (230). Aort yetmezliği iki yıldan uzun izlemlerde artan sıklıkta görülmekte olup çalışmamızdaki yüksek oranın uzun izlem süremiz (381,46±484,87 gün) ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Kalp nakli son dönem kalp yetersizliği vakaları için altın standart tedavi yöntemidir. Nakil yapılan solid organlar içerisinde en yüksek nakil listesi bekleme mortalitesine sahiptir. Bu durum donör organ varlığı, yaş, vücut ağırlığı, tanı, hastanın kliniği ve mekanik destek tedavisine uygunluğu gibi çoklu değişkenle ilişkilidir. PHTS verilerinde kalp nakli endikasyonunun en sık nedeni DKMP (%46), KKH (%35) olarak belirtilmiştir. Nakil sonrası 3 yıllık izlemlerde sağkalım KKH ve KMP için sırasıyla %79 ve %88 iken 10 yıllık izlemlerde bu oran sırasıyla %70 ve %68 olarak görülmüştür (100).

Nakil listesi bekleme mortalitesi KKH, ECMO, mekanik ventilasyon, diyaliz uygulanması, nakil listesine status 1A olarak bildirim yapılan vakalarda yüksek olup epidemiyolojik çalışmalarda %17- %30 arasında bildirilmiştir (252). Nakil sonrası mortalite nedenleri ise nakil yaşı ve nakil sonrası izlem süresine göre değişmektedir. İlk bir yılda en sık mortalite nedeni enfeksiyonlar, 10 yıllık izlemlerde akut rejeksiyon olarak belirtilmiştir (86).

Rejeksiyon morbidite ve mortalite için önemini korumakla birlikte PHTS verilerinde sıklığının 1993 yılında %60 iken 2005 yılında %40'a gerilediği ancak mortalite oranının değişmediğini belirtilmiştir (231).

Rejeksiyonu önlemede kullanılan immünyüpresif tedaviler sonrası fırsatçı mikroorganizmalarla ilişkili sıklığı artan enfeksiyon nedeni ilk 1 yılda mortalite oranı %12 olarak görülmüştür. Renal disfonksiyon PHTS tarafından nakil sonrası 5 ve 10 yıllık izlemlerde sırasıyla %71 ve %57 olarak bildirilmiştir. Vakaların sadece %1,4'ünde kronik böbrek yetmezliği gelişmiştir. Bu durumun nakil öncesi renal fonksiyonlar ile ilişkili olmadığı, nakil sonrası 1 yıl içerisinde rejeksiyon görülmesinin riski artırdığı belirtilmiştir (253). Çalışmamızda hasta sayımızın kısıtlı olması nedeni ile mortalite ilişkisi değerlendirmemle birlikte en sık %53,8 renal (n=7), %38,5 rejeksiyon (n=5) ve %30,8 enfeksiyon (n=4) komplikasyonlar izlendi. Renal disfonksiyon operasyon sonrası yakın dönemde görülmüş olup izlemlerdeki vakalarımızda tamamen düzelmiştir.

Büyük Britanya'da yeni tanı KMP ilişkili çocukluk çağı kalp yetersizliği hastalarının değerlendirildiği ilk ulusal prospektif, çok merkezli çalışma, vakaların üçte birinin, tanıdan

sonraki 1 yıl içinde nakil ya da ölüm ile sonuçlandığını bildirmiştir (146). Ülkemizde pediyatrik DKMP vakalarının değerlendirildiği çalışmalarda mortalite %36,7 ve %42,4 olarak bildirilmiştir (233, 234). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda dahil edilen olguların %22'si (n=17) dış merkezde olmak üzere %42,6'sı (n=75) kaybedildi.

Belirli merkezlerde deneyimli ekiplerce uygulanabilen/izlenebilen, yüksek maliyetli köprü mekanik destek tedavileri ile mortalite azalmış olsa da donor sayısında artış olmaması ve uzun nakil bekleme süresi morbiditeyi artırmaktadır. İleri evre KY olguları için altın standart tedavi kalp nakli olup organ nakli konusunda bilinçlendirmeye yönelik çalışmalar önem taşımaktadır.

Kalp yetersizliği riski, sık hastane yatışı ve yüksek morbidite oranı olan KMP vakalarının izleminde yaşam kalitesini iyileştirmenin en önemli yolu, erken, patofizyolojik temelli bir tanı, daha iyi risk sınıflandırması ve etiyolojiye dayalı kişiselleştirilmiş tedavi sağlamaktır.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı'nda 2014-2020 yılları arasında kardiyomiyopati ilişkili kalp yetersizliği tanısı ile takip edilen 176 olgu retrospektif olarak değerlendirildi.

1. Hastaların alt gruplara göre dağılımında; %77,8'i (n=137) DKMP, %4,5'i (n=8) LVNC, %4,5'i (n=8) RKMP, %2,8'i (n=5) HKMP, %1,4'ü (n=2) ARVC/D, %9'u (n=16) mikst tipt KMP tanılıydı.
2. Hastaların tanı anı ortanca yaşı 3,34 yaş (0,1-18) olup tanı anında hastaların %32'si (n=56) 1 yaş altında, %30'u (n=53) 1-10 yaş arasında, %38'i (n=67) 10 yaşından büyüktü.
3. Hastaların %37,5'inde (n=66) ebeveyn akrabalığı mevcuttu.
4. Hastaların izlem süresi ortancası 0,5 ay olup 0,1 ay ve 172 ay arasında değişmekteydi.
5. Hastaların %30,6'sında (n=54) etioloji tespit edilememiş olup %30,6'sı (n=54) miyokardit, %13,6'sı (n=24) toksisite ilişkili, %11,9'u (n=21) ailesel, %5,7'si (n=10) doğuştan kalp hastalığı, %4,5 (n=8) metabolik hastalık zemininde, %2,2'si (n=4) sistemik hastalık ilişkili, %1,1'inin (n=2) ritm bozukluğu zemininde geliştiği görüldü.
6. Hastalarımızın 8'i (%4,5) ALCAPA, 2'si (%1,1) aort koarktasyonu tanısı aldı.
7. Hastaların YBÜ yatış sayı ortancası 1 kez (0-7), süre ortancası 12 gün (0-205) idi. Kaybedilen hastalarda YBÜ yatış sayısı daha fazla (p=0,002) ve süresi daha uzun (p=0,02) görüldü.
8. Semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süre 1 ile 400 gün arasında değişmekte olup ortancası 5 gün idi. Başvuruda 1 yaş altında iştahsızlık (p<0,001), 10 yaş üzerinde göğüs ağrısı (p<0,001), egzersiz intoleransı ve çarpıntı (p<0,05) semptomları anlamlı olarak daha sık saptandı.
9. Hastaların tanı anında NT-proBNP değeri ortanca 4886,5 pg/ml, Troponin I değeri 12,3 pg/ml olup kaybedilen ve yaşayan hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı.
10. Kaybedilen hastalarda başvuruda klinik evre daha kötü (p<0,001), ekokardiyografi değerlendirmesinde ise LVEDD daha yüksek (p<0,001), LVEF ve LVFS daha düşük (p=0,007), LVESD daha yüksek (p<0,001) saptandı. Her iki grup arasında tanıda LVEDD z skoru, LVESD z skoru, TAPSE, biplane EF ve doku doppler MVA e' değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı (p>0,05).
11. Hastaların %40,3'ünün (n=71) 24 saatlik EKG monitorizasyonu ile değerlendirilmesi sonucunda %50,7 (n=36) klinik anlamlı aritmi görüldü ve 9'una (n=%5,1) ICD ve

- pacemaker uygulandı. Kaybedilen hastalarda minimum kalp hızı anlamlı olarak daha yüksek idi ($p=0,036$).
12. Hastaların %17'sinin ($n=30$) Kardiyak MR'ı değerlendirildi, ortalama sol ventrikül EF %43,64 olup kaybedilen hastalarda daha düşük görüldü ($p<0,05$).
 13. İzlemede 1 hastada ECMO, 2 hastada VAD, 10 hastada cihaz ilişkisiz olmak üzere 13 (%7,4) hastada intrakardiyak trombüs mevcut olup, mortalite anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$).
 14. Tanı anında medikal tedavide loop diüretikleri %88,5 ($n=146$), potasyum tutucu diüretikler %24,2 ($n=40$), ACEİ/ARB %78,8 ($n=130$), beta bloker %17,6 ($n=29$), digoksin %38,8 ($n=64$), aspirin %43,6 ($n=72$), ivabradin %0,6 ($n=1$), milrinon %55,8 ($n=92$), dopamin %30,3 ($n=50$), dobutamin %18,8 ($n=31$), adrenalin %29,1 ($n=48$), noradrenalin %12,1 ($n=20$), levosimendan %6,7 ($n=11$), terlipressin %1,8 ($n=3$), vazodilatör (nitrogliserin) %2,4 ($n=4$) tercih edilmiş olup adrenalin tedavisi alan hastalarda mortalite istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,021$).
 15. Çalışmamızda 54 (%30,7) hasta ECMO ile izlendi. 6 hasta dış merkezden ECMO ile, 10 hasta ise ECMO endikasyonu ile devralındı. 9'u belirtilen gruptan olmak üzere 38 (%70,4) hasta kaybedildi. Mortalite ECMO vakalarında anlamlı olarak yüksek görüldü ($p<0,001$).
 16. Hastaların 19'una (%10,8) LVAD (16 hasta Heartware, 1 hasta Berlin Heart Excor, 2 hasta Heartmate 3), 2'sine (%1,13) BiVAD, 1'ine (%0,5) TAH uygulandı.
 17. Çalışmamız süresince 48 hasta ulusal nakil listesine bildirildi. 12 hastaya merkezimizde kalp nakli yapıldı. Dış merkezde nakil yapılan 1 hasta izlemlerini merkezimizde devam ettirdi. 5 hasta nakil sonrası kaybedildi. Halen 4 hasta LVAD ile izlenmekte ve 12 hasta nakil listesinde beklemektedir. İzlem süresince merkezimizde nakil listesinde bekleme mortalitesi %50 olarak saptandı.
 18. Hastaların %22'si ($n=17$) dış merkezde olmak üzere %42,6'sı ($n=75$) kaybedildi.
 19. Kalp yetersizliği başvuru yakınmları yaygın çocukluk çağı hastalıkları ile benzer olup erken tanı için hekimin şüphesi değerlidir. İleri evre kalp yetersizliği tedavisinde kalp nakli altın standart olmakla birlikte, donör sayısında artış olmaması nakil bekleme süresini uzatmakta ve mekanik destek tedavileri ilişkili morbiditeleri artırmaktadır. Medikal tedavi seçeneklerinin çocuklarda etkinliği ise halen net gösterilememiştir. Bu nedenle çocukluk çağı kalp yetersizliği prognostik faktörleri ve tedavi seçenekleri ile ilgili popülasyon temelli, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

9. KAYNAKLAR

1. Nakano SJ, Miyamoto SD, Price JF, Rossano JW, Cabrera AG. Pediatric heart failure: an evolving public health concern. *The Journal of pediatrics*. 2020;218:217-21.
2. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF, et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(17):1647-55.
3. Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC, et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1639-46.
4. Wilkinson JD, Landy DC, Colan SD, Towbin JA, Sleeper LA, Orav EJ, et al. The pediatric cardiomyopathy registry and heart failure: key results from the first 15 years. *Heart failure clinics*. 2010;6(4):401-13.
5. Lipshultz SE, Law YM, Asante-Korang A, Austin ED, Dipchand AI, Everitt MD, et al. Cardiomyopathy in children: classification and diagnosis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(1):e9-e68.
6. Keith JD. Congestive heart failure. *Pediatrics*. 1956;18(3):491-500.
7. Katz AM. Evolving concepts of heart failure: Cooling furnace, malfunctioning pump, enlarging muscle—Part I. *Journal of Cardiac Failure*. 1997;3(4):319-34.
8. Shaddy RE, George AT, Jaecklin T, Lochlainn EN, Thakur L, Agrawal R, et al. Systematic Literature Review on the Incidence and Prevalence of Heart Failure in Children and Adolescents. *Pediatric Cardiology*. 2018;39(3):415-36.
9. Rossano JW, Kim JJ, Decker JA, Price JF, Zafar F, Graves DE, et al. Prevalence, morbidity, and mortality of heart failure-related hospitalizations in children in the United States: a population-based study. *J Card Fail*. 2012;18(6):459-70.
10. Frazier A, Hunt E, Holmes K. Pediatric cardiac emergencies: Children are not small adults. *Journal of Emergencies, Trauma, and Shock*. 2011;4(1):89-96.
11. Kaski JP, Limongelli G. Cardiomyopathy in children: importance of aetiology in prognosis. *The Lancet*. 2014;383(9919):781-2.
12. Morales-Demori R, Montañes E, Erkonen G, Chance M, Anders M, Denfield S. Epidemiology of Pediatric Heart Failure in the USA—a 15-Year Multi-Institutional Study. *Pediatr Cardiol*. 2021.
13. WHO, Cardiac failure in children. 17th expert committee on the selection and use of essential medicines; Geneva2008.
14. Price JF. Congestive Heart Failure in Children. *Pediatrics In Review*. 2019;40(2):60-70.
15. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(19):1747-62.
16. Unger T, Li J. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2004;5 Suppl 1:S7-10.
17. Johnson FL. Pathophysiology and etiology of heart failure. *Cardiol Clin*. 2014;32(1):9-19, vii.
18. Kantor PF, Loughheed J, Dancea A, McGillion M, Barbosa N, Chan C, et al. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol*. 2013;29(12):1535-52.

19. Ross RD, Bollinger RO, Pinsky WW. Grading the severity of congestive heart failure in infants. *Pediatr Cardiol.* 1992;13(2):72-5.
20. Ross RD. The Ross Classification for Heart Failure in Children After 25 Years: A Review and an Age-Stratified Revision. *Pediatric Cardiology.* 2012;33(8):1295-300.
21. Masarone D, Valente F, Rubino M, Vastarella R, Gravino R, Rea A, et al. Pediatric heart failure: a practical guide to diagnosis and management. *Pediatrics & Neonatology.* 2017;58(4):303-12.
22. Cantinotti M, Law Y, Vittorini S, Crocetti M, Marco M, Murzi B, et al. The potential and limitations of plasma BNP measurement in the diagnosis, prognosis, and management of children with heart failure due to congenital cardiac disease: an update. *Heart Failure Reviews.* 2014;19(6):727-42.
23. Shaddy R, Canter C, Halnon N, Kochilas L, Rossano J, Bonnet D, et al. Design for the sacubitril/valsartan (LCZ696) compared with enalapril study of pediatric patients with heart failure due to systemic left ventricle systolic dysfunction (PANORAMA-HF study). *Am Heart J.* 2017;193:23-34.
24. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, Packer M, Desai AS, Rouleau JL, et al. B-Type Natriuretic Peptide During Treatment With Sacubitril/Valsartan: The PARADIGM-HF Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(11):1264-72.
25. Rusconi PG, Ludwig DA, Ratnasamy C, Mas R, Harmon WG, Colan SD, et al. Serial measurements of serum NT-proBNP as markers of left ventricular systolic function and remodeling in children with heart failure. *Am Heart J.* 2010;160(4):776-83.
26. Auerbach SR, Richmond ME, Lamour JM, Blume ED, Addonizio LJ, Shaddy RE, et al. BNP levels predict outcome in pediatric heart failure patients: post hoc analysis of the Pediatric Carvedilol Trial. *Circ Heart Fail.* 2010;3(5):606-11.
27. Price JF, Thomas AK, Grenier M, Eidem BW, O'Brian Smith E, Denfield SW, et al. B-type natriuretic peptide predicts adverse cardiovascular events in pediatric outpatients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation.* 2006;114(10):1063-9.
28. O'Connor M, McDaniel N, Brady WJ. The pediatric electrocardiogram part III: Congenital heart disease and other cardiac syndromes. *Am J Emerg Med.* 2008;26(4):497-503.
29. Satou GM, Lacro RV, Chung T, Gauvreau K, Jenkins KJ. Heart size on chest x-ray as a predictor of cardiac enlargement by echocardiography in children. *Pediatr Cardiol.* 2001;22(3):218-22.
30. Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, Addonizio L, Burch M, Chrisant M, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2014;33(9):888-909.
31. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011;124(24):2761-96.
32. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35(39):2733-79.
33. Florian A, Ludwig A, Engelen M, Waltenberger J, Rösch S, Sechtem U, et al. Left ventricular systolic function and the pattern of late-gadolinium-enhancement independently and additively predict adverse cardiac events in muscular dystrophy patients. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16(1):81.
34. Friedrich MG, Marcotte F. Cardiac magnetic resonance assessment of myocarditis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(5):833-9.

35. van der Ven JPG, Sadighy Z, Valsangiacomo Buechel ER, Sarikouch S, Robbers-Visser D, Kellenberger CJ, et al. Multicentre reference values for cardiac magnetic resonance imaging derived ventricular size and function for children aged 0-18 years. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(1):102-13.
36. Webber SA, Boyle GJ, Jaffe R, Pickering RM, Beerman LB, Fricker FJ. Role of right ventricular endomyocardial biopsy in infants and children with suspected or possible myocarditis. *British Heart Journal*. 1994;72(4):360-3.
37. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*. 2002;82(2):149-58.
38. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales Investigators. *Circulation*. 2000;102(22):2700-6.
39. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, 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(10):709-17.
40. Woulfe KC, Siomos AK, Nguyen H, SooHoo M, Galambos C, Stauffer BL, et al. Fibrosis and Fibrotic Gene Expression in Pediatric and Adult Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Cardiac Failure*. 2017;23(4):314-24.
41. Heo JH, Rascati KL, Lopez KN, Moffett BS. Increased Fracture Risk with Furosemide Use in Children with Congenital Heart Disease. *J Pediatr*. 2018;199:92-8.e10.
42. Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. *Br Heart J*. 1994;71(2):146-50.
43. Hsu DT, Zak V, Mahony L, Sleeper LA, Atz AM, Levine JC, et al. Enalapril in infants with single ventricle: results of a multicenter randomized trial. *Circulation*. 2010;122(4):333-40.
44. Moffett BS, Price JF. National prescribing trends for heart failure medications in children. *Congenit Heart Dis*. 2015;10(1):78-85.
45. Cohn JN, Tognoni G, Glazer RD, Spormann D, Hester A. Rationale and design of the valsartan heart failure trial: A large multinational trial to assess the effects of valsartan, an angiotensin-receptor blocker, on morbidity and mortality in chronic congestive heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 1999;5(2):155-60.
46. Allen HD, Flanigan KM, Thrush PT, Dvorchik I, Yin H, Canter C, et al. A randomized, double-blind trial of lisinopril and losartan for the treatment of cardiomyopathy in duchenne muscular dystrophy. *PLoS Curr*. 2013;5.
47. Azeka E, Franchini Ramires JA, Valler C, Alcides Bocchi E. Delisting of infants and children from the heart transplantation waiting list after carvedilol treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(11):2034-8.
48. Miyamoto SD, Stauffer BL, Nakano S, Sobus R, Nunley K, Nelson P, et al. Beta-adrenergic adaptation in paediatric idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2014;35(1):33-41.
49. Alabed S, Sabouni A, Al Dakhoul S, Bdaiwi Y, Frobel-Mercier AK. Beta-blockers for congestive heart failure in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(1):Cd007037.
50. Hood WB, Jr., Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJ. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(2):Cd002901.
51. Hauptman PJ, Kelly RA. Digitalis. *Circulation*. 1999;99(9):1265-70.
52. Gheorghide M, Adams KF, Jr., Colucci WS. Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation*. 2004;109(24):2959-64.

53. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J*. 2015;36(28):1831-8.
54. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*. 2015;351:h4451.
55. Bistola V, Arfaras-Melainis A, Polyzogopoulou E, Ikonomidis I, Parissis J. Inotropes in Acute Heart Failure: From Guidelines to Practical Use: Therapeutic Options and Clinical Practice. *Card Fail Rev*. 2019;5(3):133-9.
56. Robel-Tillig E, Knüpfer M, Pulzer F, Vogtmann C. Cardiovascular impact of dobutamine in neonates with myocardial dysfunction. *Early Hum Dev*. 2007;83(5):307-12.
57. Davis RF, Lappas DG, Kirklin JK, Buckley MJ, Lowenstein E. Acute oliguria after cardiopulmonary bypass: renal functional improvement with low-dose dopamine infusion. *Crit Care Med*. 1982;10(12):852-6.
58. Chen SC, Balfour IC, Jureidini S. Clinical spectrum of restrictive cardiomyopathy in children. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(1):90-2.
59. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):997-1003.
60. Angadi U, Westrope C, Chowdhry MF. Is levosimendan effective in paediatric heart failure and post-cardiac surgeries? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(4):710-4.
61. Parissis JT, Rafouli-Stergiou P, Paraskevaidis I, Mebazaa A. Levosimendan: from basic science to clinical practice. *Heart Fail Rev*. 2009;14(4):265-75.
62. Koruth JS, Lala A, Pinney S, Reddy VY, Dukkipati SR. The Clinical Use of Ivabradine. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(14):1777-84.
63. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R. Bradycardia and atrial fibrillation in patients with stable coronary artery disease treated with ivabradine: an analysis from the SIGNIFY study. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3291-6.
64. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85.
65. Bonnet D, Berger F, Jokinen E, Kantor PF, Daubeney PE. Ivabradine in children with dilated cardiomyopathy and symptomatic chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(10):1262-72.
66. Das BB. Plasma B-type natriuretic peptides in children with cardiovascular diseases. *Pediatr Cardiol*. 2010;31(8):1135-45.
67. Abraham WT, Cheng ML, Smoluk G. Clinical and hemodynamic effects of nesiritide (B-type natriuretic peptide) in patients with decompensated heart failure receiving beta blockers. *Congest Heart Fail*. 2005;11(2):59-64.
68. Deursen VMv, Hernandez AF, Stebbins A, Hasselblad V, Ezekowitz JA, Califf RM, et al. Nesiritide, Renal Function, and Associated Outcomes During Hospitalization for Acute Decompensated Heart Failure. *Circulation*. 2014;130(12):958-65.
69. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
70. Fraser CD, Jaquiss RDB, Rosenthal DN, Humpl T, Canter CE, Blackstone EH, et al. Prospective Trial of a Pediatric Ventricular Assist Device. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(6):532-41.

71. Conway J, Miera O, Adachi I, Maeda K, Eghtesady P, Henderson HT, et al. Worldwide Experience of a Durable Centrifugal Flow Pump in Pediatric Patients. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;30(3):327-35.
72. O'Connor MJ, Lorts A, Davies RR, Fynn-Thompson F, Joong A, Maeda K, et al. Early experience with the HeartMate 3 continuous-flow ventricular assist device in pediatric patients and patients with congenital heart disease: A multicenter registry analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(6):573-9.
73. Blume ED, VanderPluym C, Lorts A, Baldwin JT, Rossano JW, Morales DLS, et al. Second annual Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (Pedimacs) report: Pre-implant characteristics and outcomes. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37(1):38-45.
74. Bozkurt B, Hershberger RE, Butler J, Grady KL, Heidenreich PA, Isler ML, et al. 2021 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for Heart Failure). *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.* 2021;14(4):e000102.
75. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(3):225-37.
76. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002;346(12):877-83.
77. Schranz D, Recla S, Malcic I, Kerst G, Mini N, Akintuerk H. Pulmonary artery banding in dilative cardiomyopathy of young children: review and protocol based on the current knowledge. *Transl Pediatr.* 2019;8(2):151-60.
78. Nguyen PK, Rhee JW, Wu JC. Adult Stem Cell Therapy and Heart Failure, 2000 to 2016: A Systematic Review. *JAMA Cardiol.* 2016;1(7):831-41.
79. Baskett RJ, Exner DV, Hirsch GM, Ghali WA. Mitral insufficiency and morbidity and mortality in left ventricular dysfunction. *Can J Cardiol.* 2007;23(10):797-800.
80. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2307-18.
81. Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, Butter C, Ducharme A, Halbach M, et al. Baroreflex Activation Therapy for the Treatment of Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2015;3(6):487-96.
82. Abraham WT, Kuck K-H, Goldsmith RL, Lindenfeld J, Reddy VY, Carson PE, et al. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. *JACC: Heart Failure.* 2018;6(10):874-83.
83. Dipchand AI, Kirk R, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Sixteenth Official Pediatric Heart Transplantation Report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(10):979-88.
84. Singh TP, Hsich E, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Jr., et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 23rd pediatric heart transplantation report-2020; focus on deceased donor characteristics. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(10):1028-37.
85. Gossett JG, Canter CE, Zheng J, Schechtman K, Blume ED, Rodgers S, et al. Decline in rejection in the first year after pediatric cardiac transplantation: a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(6):625-32.
86. Rossano JW, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Khush K, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twentieth Pediatric Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(10):1060-9.

87. Kobayashi D, Du W, L'Ecuyer T J. Predictors of cardiac allograft vasculopathy in pediatric heart transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2013;17(5):436-40.
88. Manlhiot C, Pollock-BarZiv SM, Holmes C, Weitzman S, Allen U, Clarizia NA, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric heart transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2010;29(6):648-57.
89. Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, Serio A, Grasso M, Favalli V, et al. The MOGE(S) Classification of Cardiomyopathy for Clinicians. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(3):304-18.
90. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16.
91. Arola A, Jokinen E, Ruuskanen O, Saraste M, Pesonen E, Kuusela A-L, et al. Epidemiology of Idiopathic Cardiomyopathies in Children and Adolescents: A Nationwide Study in Finland. *American Journal of Epidemiology*. 1997;146(5):385-93.
92. Goodwin JF, Oakley CM. The cardiomyopathies. *Br Heart J*. 1972;34(6):545-52.
93. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841-2.
94. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270-6.
95. Elliott PM. Classification of Cardiomyopathies: Evolution or Revolution? *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(22):2073-4.
96. Hazebroek MR, Moors S, Dennert R, van den Wijngaard A, Krapels I, Hoos M, et al. Prognostic Relevance of Gene-Environment Interactions in Patients With Dilated Cardiomyopathy: Applying the MOGE(S) Classification. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(12):1313-23.
97. Towbin JA. Pediatric myocardial disease. *Pediatr Clin North Am*. 1999;46(2):289-312, ix.
98. Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM, Sleeper LA, Messere J, Cox GF, et al. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation*. 2007;115(6):773-81.
99. Alvarez JA, Orav EJ, Wilkinson JD, Fleming LE, Lee DJ, Sleeper LA, et al. Competing risks for death and cardiac transplantation in children with dilated cardiomyopathy: results from the pediatric cardiomyopathy registry. *Circulation*. 2011;124(7):814-23.
100. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *Jama*. 2006;296(15):1867-76.
101. Jefferies JL, Wilkinson JD, Sleeper LA, Colan SD, Lu M, Pahl E, et al. Cardiomyopathy Phenotypes and Outcomes for Children With Left Ventricular Myocardial Noncompaction: Results From the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *J Card Fail*. 2015;21(11):877-84.
102. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, et al. Genetic Evaluation of Cardiomyopathy-A Heart Failure Society of America Practice Guideline. *J Card Fail*. 2018;24(5):281-302.
103. Blankenhorn MA, Gall EA. Myocarditis and myocardosis; a clinicopathologic appraisal. *Circulation*. 1956;13(2):217-23.

104. Brigden W. Uncommon myocardial diseases; the non-coronary cardiomyopathies. *Lancet*. 1957;273(7007):1179-84.
105. Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *The Lancet*. 2017;390(10092):400-14.
106. Wilkinson JD, Westphal JA, Bansal N, Czachor JD, Razoky H, Lipshultz SE. Lessons learned from the Pediatric Cardiomyopathy Registry (PCMR) Study Group. *Cardiol Young*. 2015;25 Suppl 2:140-53.
107. Rusconi P, Wilkinson JD, Sleeper LA, Lu M, Cox GF, Towbin JA, et al. Differences in presentation and outcomes between children with familial dilated cardiomyopathy and children with idiopathic dilated cardiomyopathy: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group. *Circulation: Heart Failure*. 2017;10(2):e002637.
108. Chen S, Dykes JC, McElhinney DB, Gajarski RJ, Shin AY, Hollander SA, et al. Haemodynamic profiles of children with end-stage heart failure. *European Heart Journal*. 2017;38(38):2900-9.
109. Singh RK, Canter CE, Shi L, Colan SD, Dodd DA, Everitt MD, et al. Survival without cardiac transplantation among children with dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(21):2663-73.
110. Braunwald E. Cardiomyopathies: An Overview. *Circ Res*. 2017;121(7):711-21.
111. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, Pauschinger M, Schultheiss HP, McCarthy R, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(3):466-72.
112. Vigneswaran TV, Brown JR, Breuer J, Burch M. Parvovirus B19 myocarditis in children: an observational study. *Arch Dis Child*. 2016;101(2):177-80.
113. Gagliardi MG, Fierabracci A, Pilati M, Chinali M, Bassano C, Saura F, et al. The Impact of Specific Viruses on Clinical Outcome in Children Presenting with Acute Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):486.
114. Matsuura H, Ichida F, Saji T, Ogawa S, Waki K, Kaneko M, et al. Clinical Features of Acute and Fulminant Myocarditis in Children - 2nd Nationwide Survey by Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. *Circ J*. 2016;80(11):2362-8.
115. Klugman D, Berger JT, Sable CA, He J, Khandelwal SG, Slonim AD. Pediatric patients hospitalized with myocarditis: a multi-institutional analysis. *Pediatr Cardiol*. 2010;31(2):222-8.
116. Nugent AW, Davis AM, Kleinert S, Wilkinson JL, Weintraub RG. Clinical, electrocardiographic, and histologic correlations in children with dilated cardiomyopathy. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2001;20(11):1152-7.
117. Jefferies JL, Towbin JA. Dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 2010;375(9716):752-62.
118. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2018;20(9):899-909.
119. Garfinkel AC, Seidman JG, Seidman CE. Genetic Pathogenesis of Hypertrophic and Dilated Cardiomyopathy. *Heart Fail Clin*. 2018;14(2):139-46.
120. Herman DS, Lam L, Taylor MR, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(7):619-28.
121. Ciuca C, Ragni L, Hasan T, Balducci A, Angeli E, Prandstraller D, et al. Dilated cardiomyopathy in a pediatric population: etiology and outcome predictors—a single-center experience. *Future cardiology*. 2019;15(02):95-107.

122. Trachtenberg BH, Landy DC, Franco VI, Henkel JM, Pearson EJ, Miller TL, et al. Anthracycline-associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Pediatr Cardiol.* 2011;32(3):342-53.
123. Lipshultz SE, Orav EJ, Wilkinson JD, Towbin JA, Messere JE, Lowe AM, et al. Risk stratification at diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: an analysis of data from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *The Lancet.* 2013;382(9908):1889-97.
124. Blanco JG, Sun CL, Landier W, Chen L, Esparza-Duran D, Leisenring W, et al. Anthracycline-related cardiomyopathy after childhood cancer: role of polymorphisms in carbonyl reductase genes--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1415-21.
125. van Dalen EC, van der Pal HJ, Kok WE, Caron HN, Kremer LC. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow-up study. *Eur J Cancer.* 2006;42(18):3191-8.
126. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Bmj.* 2009;339:b4606.
127. Kremer LC, van der Pal HJ, Offringa M, van Dalen EC, Voûte PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Ann Oncol.* 2002;13(6):819-29.
128. Taylor MR, Slavov D, Ku L, Di Lenarda A, Sinagra G, Carniel E, et al. Prevalence of desmin mutations in dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2007;115(10):1244-51.
129. Arbustini E, Pilotto A, Repetto A, Grasso M, Negri A, Diegoli M, et al. Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: a lamin A/C defect-related disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(6):981-90.
130. Yasuda S, Townsend D, Michele DE, Favre EG, Day SM, Metzger JM. Dystrophic heart failure blocked by membrane sealant poloxamer. *Nature.* 2005;436(7053):1025-9.
131. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):569-82.
132. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet.* 2006;367(9507):356-67.
133. Sayer G, Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. *Cardiol Clin.* 2014;32(1):21-32, vii.
134. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1971;285(26):1441-6.
135. Hollander SA, Addonizio LJ, Chin C, Lamour JM, Hsu DT, Bernstein D, et al. Abdominal complaints as a common first presentation of heart failure in adolescents with dilated cardiomyopathy. *Am J Emerg Med.* 2013;31(4):684-6.
136. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1448-58.
137. Lakdawala NK, Winterfield JR, Funke BH. Dilated cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6(1):228-37.
138. Otomo J, Kure S, Shiba T, Karibe A, Shinozaki T, Yagi T, et al. Electrophysiological and histopathological characteristics of progressive atrioventricular block accompanied by familial dilated cardiomyopathy caused by a novel mutation of lamin A/C gene. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16(2):137-45.

139. Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1994;331(23):1564-75.
140. Harmon WG, Sleeper LA, Cuniberti L, Messere J, Colan SD, Orav EJ, et al. Treating children with idiopathic dilated cardiomyopathy (from the Pediatric Cardiomyopathy Registry). *Am J Cardiol.* 2009;104(2):281-6.
141. Lee TM, Hsu DT, Kantor P, Towbin JA, Ware SM, Colan SD, et al. Pediatric cardiomyopathies. *Circulation research.* 2017;121(7):855-73.
142. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(17):1475-87.
143. Davies RR, Haldeman S, McCulloch MA, Pizarro C. Ventricular assist devices as a bridge-to-transplant improve early post-transplant outcomes in children. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(7):704-12.
144. Vatta M, Stetson SJ, Perez-Verdia A, Entman ML, Noon GP, Torre-Amione G, et al. Molecular remodelling of dystrophin in patients with end-stage cardiomyopathies and reversal in patients on assistance-device therapy. *Lancet.* 2002;359(9310):936-41.
145. Wittlieb-Weber CA, Lin KY, Zaoutis TE, O'Connor MJ, Gerald K, Paridon SM, et al. Pediatric versus adult cardiomyopathy and heart failure-related hospitalizations: a value-based analysis. *J Card Fail.* 2015;21(1):76-82.
146. Andrews RE, Fenton MJ, Ridout DA, Burch M. 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.
147. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1995;333(5):269-75.
148. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, Glanowska G, Wilczewski P, Niklewski T, et al. Randomized, Placebo-Controlled Study for Immunosuppressive Treatment of Inflammatory Dilated Cardiomyopathy. *Circulation.* 2001;104(1):39-45.
149. Robinson JL, Hartling L, Crumley E, Vandermeer B, Klassen TP. A systematic review of intravenous gamma globulin for therapy of acute myocarditis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2005;5(1):12.
150. Gianni L, Herman EH, Lipshultz SE, Minotti G, Sarvazyan N, Sawyer DB. Anthracycline cardiotoxicity: from bench to bedside. *J Clin Oncol.* 2008;26(22):3777-84.
151. Beckermann TM, McLeod K, Murday V, Potet F, George AL, Jr. Novel SCN5A mutation in amiodarone-responsive multifocal ventricular ectopy-associated cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2014;11(8):1446-53.
152. Alexander PM, Daubeney PE, Nugent AW, Lee KJ, Turner C, Colan SD, et al. Long-term outcomes of dilated cardiomyopathy diagnosed during childhood: results from a national population-based study of childhood cardiomyopathy. *Circulation.* 2013;128(18):2039-46.
153. Foerster SR, Canter CE, Cinar A, Sleeper LA, Webber SA, Pahl E, et al. Ventricular remodeling and survival are more favorable for myocarditis than for idiopathic dilated cardiomyopathy in childhood: an outcomes study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circ Heart Fail.* 2010;3(6):689-97.
154. Pahl E, Sleeper LA, Canter CE, Hsu DT, Lu M, Webber SA, et al. Incidence of and risk factors for sudden cardiac death in children with dilated cardiomyopathy: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(6):607-15.
155. Pietra BA, Kantor PF, Bartlett HL, Chin C, Canter CE, Larsen RL, et al. Early predictors of survival to and after heart transplantation in children with dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2012;126(9):1079-86.
156. Lipshultz SE, Cochran TR, Briston DA, Brown SR, Sambatakos PJ, Miller TL, et al. Pediatric cardiomyopathies: causes, epidemiology, clinical course, preventive strategies and therapies. *Future cardiology.* 2013;9(6):817-48.

157. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020;142(25):e558-e631.
158. Maskatia SA. Hypertrophic cardiomyopathy: infants, children, and adolescents. *Congenit Heart Dis*. 2012;7(1):84-92.
159. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(8):705-15.
160. Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, Vosberg HP, McKenna W, Seidman CE, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell*. 1990;62(5):999-1006.
161. Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(3):201-11.
162. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1249-54.
163. Varnava AM, Elliott PM, Baboonian C, Davison F, Davies MJ, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy: histopathological features of sudden death in cardiac troponin T disease. *Circulation*. 2001;104(12):1380-4.
164. Varnava AM, Elliott PM, Mahon N, Davies MJ, McKenna WJ. Relation between myocyte disarray and outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*. 2001;88(3):275-9.
165. Fujiwara H, Kawai C. Intramural coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiomyopathy Update*. 1988;2:47.
166. Colan SD. Hypertrophic cardiomyopathy in childhood. *Heart Fail Clin*. 2010;6(4):433-44, vii-iii.
167. Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, et al. Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation*. 2018;138(14):1387-98.
168. Geske JB, McKie PM, Ommen SR, Sorajja P. B-type natriuretic peptide and survival in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(24):2456-60.
169. Minami Y, Haruki S, Kanbayashi K, Maeda R, Itani R, Hagiwara N. B-type natriuretic peptide and risk of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2018;15(10):1484-90.
170. Rodday AM, Triedman JK, Alexander ME, Cohen JT, Ip S, Newburger JW, et al. Electrocardiogram screening for disorders that cause sudden cardiac death in asymptomatic children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;129(4):e999-1010.
171. Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M, Casey SA, Panse P, Panse N, et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2005;112(6):855-61.
172. Axelsson Raja A, Farhad H, Valente AM, Couce JP, Jefferies JL, Bundgaard H, et al. Prevalence and Progression of Late Gadolinium Enhancement in Children and Adolescents With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2018;138(8):782-92.
173. Liberthson RR. Sudden death from cardiac causes in children and young adults. *N Engl J Med*. 1996;334(16):1039-44.
174. Ostman-Smith I, Wettrell G, Riesenfeld T. A cohort study of childhood hypertrophic cardiomyopathy: improved survival following high-dose beta-adrenoceptor antagonist treatment. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(6):1813-22.

175. Ostman-Smith I. Hypertrophic cardiomyopathy in childhood and adolescence - strategies to prevent sudden death. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010;24(5):637-52.
176. Paulus WJ, Nellens P, Heyndrickx GR, Andries E. Effects of long-term treatment with amiodarone on exercise hemodynamics and left ventricular relaxation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1986;74(3):544-54.
177. Fananapazir L, Leon MB, Bonow RO, Tracy CM, Cannon RO, 3rd, Epstein SE. Sudden death during empiric amiodarone therapy in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1991;67(2):169-74.
178. Maron BJ, Spirito P, Ackerman MJ, Casey SA, Semsarian C, Estes NA, 3rd, et al. Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(14):1527-35.
179. Schleihauf J, Cleuziou J, Pabst von Ohain J, Meierhofer C, Stern H, Shehu N, et al. Clinical long-term outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in infants. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(3):538-44.
180. Altarabsheh SE, Dearani JA, Burkhart HM, Schaff HV, Deo SV, Eidem BW, et al. Outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in children and young adults. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(2):663-9; discussion 9.
181. Batzner A, Pfeiffer B, Neugebauer A, Aicha D, Blank C, Seggewiss H. Survival After Alcohol Septal Ablation in Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(24):3087-94.
182. Rigopoulos AG, Daci S, Pfeiffer B, Papadopoulou K, Neugebauer A, Seggewiss H. Low occurrence of ventricular arrhythmias after alcohol septal ablation in high-risk patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(11):953-61.
183. Hoedemakers S, Vandenberk B, Liebrechts M, Bringmans T, Vriesendorp P, Willems R, et al. Long-term outcome of conservative and invasive treatment in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Acta Cardiol.* 2019;74(3):253-61.
184. Liebrechts M, Vriesendorp PA, Mahmoodi BK, Schinkel AF, Michels M, ten Berg JM. A Systematic Review and Meta-Analysis of Long-Term Outcomes After Septal Reduction Therapy in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail.* 2015;3(11):896-905.
185. Avula S, Nguyen TM, Marble M, Lilje C. Cardiac response to enzyme replacement therapy in infantile Pompe disease with severe hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography.* 2017;34(4):621-4.
186. Alexander PMA, Nugent AW, Daubeney PEF, Lee KJ, Sleeper LA, Schuster T, et al. Long-Term Outcomes of Hypertrophic Cardiomyopathy Diagnosed During Childhood: Results From a National Population-Based Study. *Circulation.* 2018;138(1):29-36.
187. Maurizi N, Passantino S, Spaziani G, Girolami F, Arretini A, Targetti M, et al. Long-term Outcomes of Pediatric-Onset Hypertrophic Cardiomyopathy and Age-Specific Risk Factors for Lethal Arrhythmic Events. *JAMA Cardiol.* 2018;3(6):520-5.
188. Webber SA, Lipshultz SE, Sleeper LA, Lu M, Wilkinson JD, Addonizio LJ, et al. Outcomes of restrictive cardiomyopathy in childhood and the influence of phenotype: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation.* 2012;126(10):1237-44.
189. Lubitz SA, Goldbarg SH, Mehta D. Sudden cardiac death in infiltrative cardiomyopathies: sarcoidosis, scleroderma, amyloidosis, hemochromatosis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008;51(1):58-73.
190. Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1997;336(4):267-76.
191. Filopei J, Frishman W. Radiation-induced heart disease. *Cardiol Rev.* 2012;20(4):184-8.
192. Towbin JA. Inherited cardiomyopathies. *Circ J.* 2014;78(10):2347-56.

193. Beaton A, Mocumbi AO. Diagnosis and management of endomyocardial fibrosis. *Cardiology clinics*. 2017;35(1):87-98.
194. Denfield SW, Rosenthal G, Gajarski RJ, Bricker JT, Schowengerdt KO, Price JK, et al. Restrictive cardiomyopathies in childhood. Etiologies and natural history. *Tex Heart Inst J*. 1997;24(1):38-44.
195. Kantor PF, Rusconi P, Lipshultz S, Mital S, Wilkinson JD, Burch M. Current applications and Future Needs for Biomarkers in Pediatric Cardiomyopathy and Heart Failure: Summary From The Second International Conference On Pediatric Cardiomyopathy. *Prog Pediatr Cardiol*. 2011;32(1):11-4.
196. Rivenes SM, Kearney DL, Smith EO, Towbin JA, Denfield SW. Sudden death and cardiovascular collapse in children with restrictive cardiomyopathy. *Circulation*. 2000;102(8):876-82.
197. Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive Cardiomyopathy. *Circulation Research*. 2017;121(7):819-37.
198. Wittekind SG, Ryan TD, Gao Z, Zafar F, Czosek RJ, Chin CW, et al. Contemporary Outcomes of Pediatric Restrictive Cardiomyopathy: A Single-Center Experience. *Pediatr Cardiol*. 2019;40(4):694-704.
199. Lal AK, Pruitt E, Hong BJ, Lin KY, Feingold B. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy in children listed for heart transplant: Analysis from the Pediatric Heart Transplant Study Group. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(4):540-2.
200. Oechslin E, Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J*. 2011;32(12):1446-56.
201. Wang C, Hata Y, Hirono K, Takasaki A, Ozawa SW, Nakaoka H, et al. A Wide and Specific Spectrum of Genetic Variants and Genotype-Phenotype Correlations Revealed by Next-Generation Sequencing in Patients with Left Ventricular Noncompaction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(9).
202. Sen-Chowdhry S, McKenna WJ. Left ventricular noncompaction and cardiomyopathy: cause, contributor, or epiphenomenon? *Curr Opin Cardiol*. 2008;23(3):171-5.
203. Brescia ST, Rossano JW, Pignatelli R, Jefferies JL, Price JF, Decker JA, et al. Mortality and sudden death in pediatric left ventricular noncompaction in a tertiary referral center. *Circulation*. 2013;127(22):2202-8.
204. Pignatelli RH, McMahon CJ, Dreyer WJ, Denfield SW, Price J, Belmont JW, et al. Clinical Characterization of Left Ventricular Noncompaction in Children. *Circulation*. 2003;108(21):2672-8.
205. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet*. 2015;386(9995):813-25.
206. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):101-5.
207. Parent JJ, Towbin JA, Jefferies JL. Medical Therapy Leads to Favorable Remodeling in Left Ventricular Non-compaction Cardiomyopathy: Dilated Phenotype. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(4):674-7.
208. 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(2):493-500.
209. Gurunathan S, Senior R. Catastrophic stroke in a patient with left ventricular non-compaction. *Echo Res Pract*. 2018;5(3):K59-k62.
210. Subahi A, Hassan AAI, Abubakar H, Ibrahim W. Isolated left ventricular non-compaction (LVNC) and recurrent strokes: to anticoagulate or not to anticoagulate, that is the question. *BMJ Case Rep*. 2017;2017.
211. Shi WY, Moreno-Betancur M, Nugent AW, Cheung M, Colan S, Turner C, et al. Long-Term Outcomes of Childhood Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy: Results From a National Population-Based Study. *Circulation*. 2018;138(4):367-76.

212. Gan Y, Luo L, Tian J, Liu L, Lu T. Do children with left ventricular noncompaction and a noncompaction-to-compaction ratio < 2 have a better prognosis? *BMC Pediatr.* 2020;20(1):430.
213. Iyer VR, Chin AJ. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia (ARVC/D). *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2013;163c(3):185-97.
214. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Res.* 2017;121(7):784-802.
215. Deshpande SR, Herman HK, Quigley PC, Shinnick JK, Cundiff CA, Caltharp S, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia (ARVC/D): Review of 16 Pediatric Cases and a Proposal of Modified Pediatric Criteria. *Pediatr Cardiol.* 2016;37(4):646-55.
216. Marcus FI, Edson S, Towbin JA. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a practical guide for physicians. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(19):1945-8.
217. van der Zwaag PA, van Rijsingen IA, Asimaki A, Jongbloed JD, van Veldhuisen DJ, Wiesfeld AC, et al. Phospholamban R14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evidence supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(11):1199-207.
218. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. 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 International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J.* 1994;71(3):215-8.
219. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation.* 2010;121(13):1533-41.
220. Borgquist R, Haugaa KH, Gilljam T, Bundgaard H, Hansen J, Eschen O, et al. The diagnostic performance of imaging methods in ARVC using the 2010 Task Force criteria. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging.* 2014;15(11):1219-25.
221. Chungsomprasong P, Hamilton R, Luining W, Fatah M, Yoo SJ, Grosse-Wortmann L. Left Ventricular Function in Children and Adolescents With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2017;119(5):778-84.
222. Gilotra NA, Bhonsale A, James CA, Te Riele ASJ, Murray B, Tichnell C, et al. Heart Failure Is Common and Under-Recognized in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circ Heart Fail.* 2017;10(9).
223. Bennett RG, Haqqani HM, Berruezo A, Della Bella P, Marchlinski FE, Hsu CJ, et al. Arrhythmogenic Cardiomyopathy in 2018-2019: ARVC/ALVC or Both? *Heart Lung Circ.* 2019;28(1):164-77.
224. Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, Dooijes D, Tichnell C, Jongbloed JD, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J.* 2015;36(14):847-55.
225. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, te Riele AS, Dooijes D, Tichnell C, et al. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015;8(3):437-46.
226. Wang W, James CA, Calkins H. Diagnostic and therapeutic strategies for arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patient. *Europace.* 2019;21(1):9-21.
227. Lai WW, Geva T, Shirali GS, Frommelt PC, Humes RA, Brook MM, et al. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(12):1413-30.

228. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(8):922-34.
229. Brown G, Moynihan KM, Deatrck KB, Hoskote A, Sandhu HS, Aganga D, et al. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO): Guidelines for Pediatric Cardiac Failure. *ASAIO Journal.* 2021;67(5):463-75.
230. Han JJ, Acker MA, Atluri P. Left Ventricular Assist Devices. *Circulation.* 2018;138(24):2841-51.
231. Dipchand AI, Laks JA. Pediatric heart transplantation: long-term outcomes. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2020;36(2):175-89.
232. Bilgi, Ccedil, Arman, Ouml, Zbarlas N, Ouml, et al. Cardiomyopathies in Children Clinical, Epidemiological and Prognostic Evaluation. *Japanese Heart Journal.* 1990;31(6):789-97.
233. Yozgat AK, Karademir S. Clinical and prognostic factors in children with dilated cardiomyopathy. *Pamukkale Tıp Dergisi.*14(4):6-.
234. Arı ME, Yoldaş T, Örün UA, Karademir S. Idiopathic dilated cardiomyopathy in children: Prognostic indicators. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2019;47(3):207-15.
235. Shamszad P, Hall M, Rossano JW, Denfield SW, Knudson JD, Penny DJ, et al. Characteristics and outcomes of heart failure–related intensive care unit admissions in children with cardiomyopathy. *Journal of cardiac failure.* 2013;19(10):672-7.
236. Patel MS, Berg AM, Vincent RN, Mahle WT. Serum parameters and echocardiographic predictors of death or need for transplant in newborns, children, and young adults with heart failure. *Am J Cardiol.* 2010;105(12):1798-801.
237. Wong DT, George K, Wilson J, Manlhiot C, McCrindle BW, Adeli K, et al. Effectiveness of serial increases in amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels to indicate the need for mechanical circulatory support in children with acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2011;107(4):573-8.
238. Özer Ç, Tutar E. Çocuk hastalarda tanısal amaçlı troponin kullanımının geriye yönelik değerlendirilmesi: Ankara Üniversitesi 2019.
239. Dionne A, Kheir JN, Sleeper LA, Esch JJ, Breitbart RE. Value of Troponin Testing for Detection of Heart Disease in Previously Healthy Children. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(4):e012897.
240. Daubeney PE, Nugent AW, Chondros P, Carlin JB, Colan SD, Cheung M, et al. Clinical features and outcomes of childhood dilated cardiomyopathy: results from a national population-based study. *Circulation.* 2006;114(24):2671-8.
241. Ishii R, Fan C-PS, Mertens L, Manlhiot C, Friedberg MK. Longitudinal prediction of transplant-free survival by echocardiography in pediatric dilated cardiomyopathy. *Canadian Journal of Cardiology.* 2020.
242. Rossano JW, Kantor PF, Shaddy RE, Shi L, Wilkinson JD, Jefferies JL, et al. Elevated Heart Rate and Survival in Children With Dilated Cardiomyopathy: A Multicenter Study From the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Journal of the American Heart Association.* 2020;9(15):e015916.
243. Cianfrocca C, Pelliccia F, Nigri A, Critelli G. Resting and ambulatory ECG predictors of mode of death in dilated cardiomyopathy. *J Electrocardiol.* 1992;25(4):295-303.
244. McCrindle BW, Karamlou T, Wong H, Gangam N, Trivedi KR, Lee KJ, et al. Presentation, management and outcomes of thrombosis for children with cardiomyopathy. *Can J Cardiol.* 2006;22(8):685-90.
245. John JB, Cron SG, Kung GC, Mott AR. Intracardiac Thrombi in Pediatric Patients: Presentation Profiles and Clinical Outcomes. *Pediatric Cardiology.* 2007;28(3):213-20.
246. Sanaiha Y, Khoubian JJ, Williamson CG, Aguayo E, Dobaría V, Srivastava N, et al. Trends in Mortality and Costs of Pediatric Extracorporeal Life Support. *Pediatrics.* 2020;146(3).

247. ELSO. Ann Arbor, MI: Extracorporeal

Life Support Organization Registry ELSO International Summary. 2016:1-26.

248. Dipchand AI, Kirk R, Naftel DC, Pruitt E, Blume ED, Morrow R, et al. Ventricular Assist Device Support as a Bridge to Transplantation in Pediatric Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(4):402-15.
249. Blume ED, Rosenthal DN, Rossano JW, Baldwin JT, Eghtesady P, Morales DL, et al. Outcomes of children implanted with ventricular assist devices in the United States: First analysis of the Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (PediMACS). *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(5):578-84.
250. Bhatia I, Ho K-LC, Rocha BA, Yam N, Lun K-S, Yung T-C, et al. Pediatric ventricular assist device therapy for advanced heart failure-Hong Kong experience. *Journal of Artificial Organs.* 2019:1-7.
251. Rohde S, Antonides CF, Muslem R, de Woestijne PCv, der Meulen MHv, Kraemer US, et al. Pediatric Ventricular Assist Device Support in the Netherlands. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery.* 2020;11(3):275-83.
252. Kirk R, Dipchand AI, Davies RR, Miera O, Chapman G, Conway J, et al. ISHLT consensus statement on donor organ acceptability and management in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(4):331-41.
253. Thrush PT, Hoffman TM. Pediatric heart transplantation-indications and outcomes in the current era. *J Thorac Dis.* 2014;6(8):1080-96.

9. EKLER

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK KARDİYOLOJİSİNDE KARDİYOMİYOPATİYE BAĞLI KALP YETERSİZLİĞİ BULGULARI OLAN HASTALARIN İZLEM FORMU

Adı Soyadı:
Protokol Numarası:
Doğum Tarihi:
Tanı Tarihi ve Yaşı:
Ex tarihi:
Takipten çıkıp ex olanların ex tarihi:
Cinsiyet:
Tanı VA:
Tanı Boy:
Tanı Beden Kitle İndeksi:
Tanı vücut yüzey alanı:
İzlem Süresi:
Toplam Yatış Sayısı ve Süresi (gün) :
Yoğun Bakım Yatış Sayısı ve Süresi (gün) :

Kardiyomiyopati nedeni:

1. İdiopatik
2. Metabolik
3. Toksik/ilaç
4. Ritm bozukluğu
5. Genetik
6. Myokardit
7. Doğuştan kalp hastalıkları

Ebeveyn Akrabalık Durumu:

Aile Öyküsü :

- *Ailede kardiyomiyopati öyküsü:*
- *Ani ölüm öyküsü:*
- *Aritmi öyküsü:*
- *Kalp yetersizliği öyküsü:*

Tanı Anı Semptomları:

1. Nefes darlığı
2. Göğüs ağrısı
3. Kas güçsüzlüğü
4. Egzersiz intoleransı
5. Büyüme gelişme geriliği
6. Çarpıntı
7. İştahsızlık
8. Öksürük
9. Kilo kaybı
10. Sık akciğer enfeksiyonu
11. Ödem
12. Karın ağrısı
13. Kusma
14. İshal
15. Senkop

Şikayetlerin süresi (gün):

Tanı Anı Fizik Muayene Bulguları:

Üfürüm:
Karaciğer büyüklüğü:
Boyun venöz dolgunluğu:
Akciğer dinleme bulgusu:

Tanı Anında:**Laboratuvar Verileri:**

Tam Kan Sayımı: WBC: Hb: Plt:
CRP:
Glukoz:
BUN/kreatinin:
Na/K:
AST/ALT:
Tbi/Dbil:
BNP düzeyi:
Troponin düzeyi:
CKMB:
Kan gazı:

TELE:

Kardiyomegali:
Vasküler Konjesyon:

EKG:

Hız: Aks: PR: QT_c ST-T değişikliği:
Diğer:

EKO bulguları:

IVSd: LVIDd: LVPWD: EF:
IVSs: LVIDs: LVPWS: FS:
LA: Aort: LA/AO:

Biplan EF (simpson):

Aort Yetmezliği: (hafif:) (orta:) (ağır:)

Tricuspid Yetmezliği: Hız: Gradient:

Pulmoner Yetmezlik:

Mitral yetmezliği: : (hafif:) (orta:) (ağır:)
Peak E: Peak A: E/A:

TAPSE:

PAH:

Pulmoner Kapak:

Perikard sıvı:

Doku Doppler:

MVA: e^s: a^s: s^s:
IVS: e^s: a^s: s^s:
TLA: e^s: a^s: s^s:

Tedavi:**Medikal Tedavi:**

- a) Diüretik
 - Loop Diüretikleri:
 - K Tutucu Diüretikler:
- b) ACE inhibitörleri/ ARB
- c) Beta blokörler
- d) Dijitaler
- e) Aspirin
- f) Varfarin
- g) İvabradin
- h) Dabigatran
- i) İnotrop
 - Milrinon:
 - Dopamin:
 - Dobutamin:
 - Adrenalin:
 - Noradrenalin:
 - Levosimendan:
 - Terlipressin

- j) Vazodilatör: (Nitroglicerin, Nitroprussid)
- IV:
 - Oral:
- j) Sildenafil
- k) Antiaritmikler:
- Amiodaron
 - Lidokain
 - Flekainid

İZLEM SÜRESİNCE:

Kardiyak MR:

| | |
|--------------------|--------------------|
| Sağ ventrikül EDV: | Sol ventrikül EDV: |
| Sağ ventrikül ESV: | Sol ventrikül ESV: |
| Sağ ventrikül EF : | Sol ventrikül SV: |
| Sağ ventrikül SV: | Sol ventrikül EF: |
| Yorum: | |

Holter:

| | | |
|----------------|----------------|--------|
| Min kalp hızı: | Max kalp hızı: | Yorum: |
|----------------|----------------|--------|

Kardiyak Kateterizasyon:

PA : sistolik / diastolik (mean)
Ao: sistolik / diastolik (mean)
RA: ortalama
LA: ortalama
PCW :
TPG
Rp:
Rs:
Rp/Rs:
CO:
Cl:
Tanı:

Tanısız biyopsi yapılan hastaların patolojisi:

Pacemaker:

Uygulanma zamanı:

İntrakardiyak Trombüs :

Var ise: (ecmo lvad bivad rvad ilişkili mi ?)

Trombüsün Yeri: Trombüs boyutları:

Tanıdan itibaren trombüs oluşumuna kadar geçen zaman:

Tedavi etken madde ve gün:

Rezolusyon:

ECMO :

Tipi: V-A VA-V

Kanulasyon Yeri:

Tedavi süresi: (ulusal acil listesine girdikten sonra ne kadar süre ecmoda kalmış?)

ECMO Komplikasyon

1. Mekanik (Mekanik hata, sette trombüs)
2. Hemorajik (Gastrointestinal kanama, Kanulasyon ve/veya operasyon alanında kanama)
3. Ekstremitte (kompartman Sendromu, fasyatomi, iskemi, amputasyon)
4. Metabolik (Serum direkt bilirubin > 3, total bilirubin >10 ya da plazmaferez gerekliliği, hemoliz plazma serbest Hb 50-100 mg/dl olması ya da set ile ilişkili değişim yapılacak düzeyde hemoliz)
5. Nörolojik (nöbet, SSS hasarına ilişkin kanama, iskemi, beyin ölümü lehine radyolojik veri)
6. Renal (serum kreatinin >1.5, renal replasman tedavisi gerekliliği)
7. Enfeksiyon (kan ve/veya kateter kültürü ile gösterilmiş)
8. Kardiyovasküler (CPR gerekliliği, aritmi, kardiyak tamponad)
9. Respiratuar (Pulmoner hemoraji, pnömotoraks)

VAD:

a) LVAD:

Markası:
Uygulanma zamanı:

LVAD komplikasyon:

1. İnme
2. Aort Yetmezliği
3. Sağ kalp yetersizliği
4. Aritmi
5. Trombüs (Cihazda)
6. Cihaz enfeksiyonu
7. GİS kanaması

b) RVAD:

Markası:
Uygulanma zamanı:

c) BiVAD:

Markası:
Uygulanma zamanı:

d) TAH:

Uygulanma zamanı:

Kalp nakli:

Nakil listesine dahil edilme tarihi: (tanıdan itibaren geçen süre)

Kalp Nakli Komplikasyon:

1. Rejeksiyon (ISHLT 2004 kriterleri)
2. Kardiyak Allograft Vaskülopati
3. Enfeksiyon
4. Renal disfonksiyon
5. Malignite
6. Retransplantasyon

İZLEM: (6 aylık periyodlar ile)

Yaş:

Klinik Evre: (Çocuk: Modifiye Ross – Adolesan: NYHA)

VA:

Boy:

EKO bulguları:

IVSd: LVIDd: LVPWD: EF:
IVSs: LVIDs: LVPWS: FS:
LA: Aort: LA/AO:

Biplan EF (simpson):

Aort Yetmezliği: (hafif:) (orta:) (ağır:)

Tricuspid Yetmezliği: Hız : Gradient:

Pulmoner Yetmezlik:

Mitral yetmezliği: (hafif:) (orta:) (ağır:)
Peak E: Peak A: E/A:

TAPSE:

PAH:

Pulmoner Kapak:

Perikard sıvı:

Doku Doppler:

MVA: e²: a²: s²:
IVS: e²: a²: s²:
TLA: e²: a²: s²:

Laboratuvar Verileri:

BUN/kreatinin:

Na/K:

AST/ALT:

Tbil/Dbil:

BNP düzeyi:

Troponin düzeyi:

CKMB:

Kan gazı:

Tedavilerin İzlemi:**Medikal Tedavi:**

- b) Diüretik
 - Loop Diüretikleri:
 - K Tutucu Diüretikler:
- k) ACE inhibitörleri/ ARB
- l) Beta blokörler
- m) Dijitaler
- n) Aspirin
- o) Oral Antikoagülanlar
 - Varfarin
 - Dabigatran
 - Rivaroksaban
- p) İvabradin
- q) İnotrop
 - Milrinon:
 - Dopamin:
 - Dobutamin:
 - Adrenalin:
 - Noradrenalin:
 - Levosimendan:
 - Terlipressin
- r) Vazodilatör: (Nitrogliserin, Nitoprusid)
 - IV:
 - Oral:
- l) Sildenafil:
- m) Antiaritmikler:
 - Amiodaron
 - Lidokain
 - Flekainid