

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK KARDİYOLOJİ BİLİM
DALI'NDA 2015-2020 YILLARI ARASINDA DİLATE
KARDİYOMİYOPATİ TANISI İLE İZLENİLEN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nilay KORGAL

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2022

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK KARDİYOLOJİ BİLİM
DALI'NDA 2015-2020 YILLARI ARASINDA DİLATE
KARDİYOMİYOPATİ TANISI İLE İZLENİLEN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nilay KORGAL
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ebru AYPAR

ANKARA

2022
TEŞEKKÜR

Hem tezimin planlanmasından son aşamasına kadar hem de hastane dışında her zaman desteğini hissettiğim değerli tez danışmanım **Prof.Dr.Ebru AYPAR'a**,

Hem hekimlik hayatımda hem de hekimlik dışında bana çok şey öğreten, varlığı ile güven veren **Doç. Dr. Selman KESİCİ'ye**,

Başasistanlık dönemimiz boyunca akılcı yaklaşımı, şefkati ve akademik disiplini ile yolumuza ışık tutan **Prof.Dr. Elif Nursel ÖZMERT'e**

Zorlu dönemleri birlikte keyifle atlattığımız başasistan arkadaşlarım **Dr. Rıdvan OCAK**
ve **Uz. Dr. İsmail ULUSOY**,

Asistanlık dönemim boyunca maddi manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen **Uz.Dr. Ayşe ÜNAL YÜKSEKGÖNÜL** olmak üzere Çocuk Kardiyoloji ve Çocuk Yoğun Bakım Ailesi'ne,

Eğitimime katkısı olan bütün hocalarıma,
Çocuk hekimi olma yolunda beraber yürüdüğümüz bütün asistan arkadaşlarıma,

Sevgi, destek ve emekleri ile bütün süreçlerde yanımda olan başta kardeşim olmak üzere canım anneme, babama ve eşime,

ÖZET

Korgal N. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda 2015-2020 Yılları Arasında Dilate Kardiyomiyopati Tanısı ile İzlenen Hastaların Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022. Kardiyomiyopatiler, hem erişkinlerde hem çocuklarda önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Çocuklarda en sık görülen kardiyomiyopati olan dilate kardiyomiyopatiler, bir yaşından büyük çocuklarda kalp naklinin en sık nedenidir. Kalp nakli dışında kesin bir tedavisi bulunmayan bu hastalıkta, gelişmiş moleküler yöntemlere rağmen çoğu zaman etiyoloji bulunamaz. Bilinen etiyolojiler arasında miyokardit, nöromusküler hastalıklar, ailesel kardiyomiyopatiler, metabolik hastalıklar, malformasyon sendromları, ilaçlar ve toksinler yer alır. Bu çalışmada 2015-2020 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalında dilate kardiyomiyopati tanısı ile izlenmiş 0-18 yaş arasındaki hastaların başvuru anındaki klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik bulguları değerlendirildi. 77 hastanın dilate kardiyomiyopati olarak değerlendirildiği bu çalışmada, sekiz hastanın tanısı ALCAPA olarak değişti. Geriye kalan hastaların etiyolojik değerlendirilmesine bakıldığında %56'sının (n=39) idiyopatik olduğu görüldü. İzlem sonunda %26'sının (n=18) sol ventrikül fonksiyonları iyileşti, %11'ine (n=8) kalp nakli yapıldı. Mortalite oranı %32 (n=22) olarak saptandı. Çalışmamızda başvuru anındaki sol ventrikül kısalma fraksiyonu (<%15,5) ve z skoru (<-12,7), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (<%30) gibi ekokardiyografik değerlerin izlemdeki nakil ihtiyacını belirlemede fikir verebileceği saptanmıştır.

Anahtar sözcükler: Kardiyomiyopatiler, ALCAPA, kalp nakli,

ABSTRACT

Korgal N. Evaluation of Patients with Dilated Cardiomyopathy in Hacettepe University, Department of Pediatric Cardiology Between 2015-2020. Hacettepe University Faculty of Medicine, Child Health and Diseases, Thesis in Pediatrics, Ankara, 2022. Cardiomyopathies are an important cause of mortality and morbidity in both adults and children. Dilated cardiomyopathies, the most common cardiomyopathy in children, are the most common reason for heart transplantation in children older than one-year-old. In this disease, which has no definitive treatment other than heart transplantation, the etiology cannot be found most of the time, despite advanced molecular methods. Known etiologies include myocarditis, neuromuscular diseases, familial cardiomyopathies, metabolic diseases, malformation syndromes, drugs and toxins. In this study, the clinical, laboratory and echocardiographic findings of patients with the diagnosis of dilated cardiomyopathy, aged 0-18 years, in Hacettepe University İhsan Doğramacı Hospital Pediatric Cardiology Department between 2015 and 2020 were evaluated. In this study, in which 77 patients were evaluated as dilated cardiomyopathy, the diagnosis of eight patients was changed to ALCAPA. Considering the etiological evaluation of the remaining patients, 56% (n=39) were idiopathic. At the end of the study, 26% (n=18) of them had improved left ventricular functions, and 11% (n=8) had a heart transplant. The mortality rate was found to be 32% (n=22). In our study, it was determined that echocardiographic values at the time of admission such as left ventricular shortening fraction (<-15.5%) and z score (<-12.7), and left ventricular ejection fraction (<30%) could give an idea in determining the need for transplantation in the follow-up.

Key words: Cardiomyopathies, ALCAPA, heart transplantation,

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER.....	xi
TABLolar.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kardiyomiyopatilerin Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	2
2.1.1 Hipertrofik Kardiyomiyopati.....	4
2.1.2 Dilate Kardiyomiyopati.....	6
2.1.3 Aritmojenik Sağ Ventrikül Kardiyomiyopatisi/Displazisi.....	6
2.1.4 Restriktif Kardiyomiyopati.....	8
2.1.5 Sınıflandırılmamış Kardiyomiyopatiler.....	9
2.2. Dilate Kardiyomiyopati Etiyolojisi.....	11
2.2.1. Genetik Etiyoloji.....	12
2.2.2. Genetik Olmayan Nedenler.....	16
2.3. Dilate Kardiyomiyopatinin Patofizyolojisi.....	18
2.4. Dilate Kardiyomiyopatide Klinik Özellikler.....	19
2.4.1. Öykü.....	19
2.4.2. Semptomlar.....	20
2.4.3. Fizik İnceleme Bulguları.....	20
2.4.4. Tanı ve Yönetiminde Yardımcı Tetkikler.....	21
2.4.5. Asemptomatik Aile Bireylerinin Taranması.....	28

2.5.	Dilate Kardiyomiyopatide Ayırıcı Tanı.....	28
2.6.	Dilate Kardiyomiyopatide Prognoz	30
2.7.	Dilate Kardiyomiyopatide Tedavi Seçenekleri	31
2.7.1.	Dilate Kardiyomiyopatide Medikal Tedavi	31
2.7.2.	Dilate Kardiyomiyopatide Cerrahi Tedavi	38
2.8.	Dilate Kardiyomiyopatide Sürecin Yönetimi	42
2.8.1.	Beslenme	42
2.8.2.	Aşılama.....	43
2.8.3.	Anestezi.....	43
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1.	Çalışma Grubu.....	44
3.2.	Çalışma Verileri	45
3.3.	Çalışma Kaynakları.....	45
3.4.	İstatiksel Yöntemler	45
4.	BULGULAR	47
4.1.	Dilate kardiyomiyopati tanısı alan hastaların bulguları	48
4.1.1.	Labarotuvan Bulguları	50
4.1.2.	Transtorasik Ekokardiyografi Bulguları.....	52
4.1.3.	Diğer Tetkik Bulguları.....	53
4.1.4.	Tedaviler	53
4.1.5.	Mortaliteyi Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi.....	53
4.1.6.	Kalp Nakil Listesindeki Hastaların Özellikleri.....	57
4.2.	ALCAPA Tanısı Alan Hastaların Bulguları.....	63
5.	TARTIŞMA.....	64
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	73
7.	KAYNAKLAR.....	75

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC	Amerikan Kardiyoloji Koleji
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACMG	Amerikan Tıbbi Genetik Ve Genomik Koleji
AHA	Amerikan Kalp Derneği
ALCAPA	Sol Koroner Arterin Pulmoner Arterden Köken Alması
ARVC/D	Aritmojenik Sağ Ventrikül Kardiyomiyopatisi/Displazisi
BNP	Beyin Natriüretik Protein
CMV	Sitomegalovirus
DCD	Kardiyak Ölüm Sonrası Bağış
DKMP	Dilate Kardiyomiyopati
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBV	Ebbstein-Barr Virus
ECMO	Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Transtorasik Ekokardiyografi
ESC	Avrupa Kalp Cemiyeti
FDA	Amerikan Gıda Ve İlaç Dairesi
HFSA	Amerika Kalp Yetmezliği Cemiyeti
HIV	İnsan Immün Yetmezlik Virusu
HKMP	Hipertrofik Kardiyomiyopati
ICD	İmlante Edilebilen Kardiyoverter Defibrilatörler
ISHLT	Uluslararası Kalp Ve Akciğer Nakil Cemiyeti
KMP	Kardiyomiyopati
LA	Sol Atrium
LV	Sol Ventrikül
LVAD	Sol Ventrikül Destek Cihazı

LVEDD	Sol Ventrikül Diyastol Sonu apı
LVEDP	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Basıncı
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LVESD	Sol Ventrikül Sistol Sonu apı
LVKF	Sol Ventrikül Kısalma Fraksiyonu
LVNC	Sol Ventrikül Non-Compaction
LVPWd	Sol Ventrikül Arka Duvar Diyastol Kalınlığı
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NYHA	New York Kalp Cemiyeti
PCMR	Pediyatrik Kardiyomiyopati Kayıtları alışması
RAAS	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
RKMP	Restriktif Kardiyomiyopati
VAD	Ventriküler Destek Cihazları

ŞEKİLLER

Şekil 1: Yaş gruplarına hastaların başvuru şikayetleri	47
Şekil 2: Yaş Gruplarına Göre DKMP Etiyolojileri	49
Şekil 3: DKMP Hastalarının Yaş Gruplarına Göre Başvuru Şikayetleri	50
Şekil 4: Kalp nakli olmadan hayatta kalan hastalar ile kaybedilen hastaların tanı yaşlarını gösteren kutu grafiği	54
Şekil 5: Kalp nakli olmadan hayatta kalan hastalar ile kaybedilen hastaların başvuru anındaki LVEDD z skoru değerlerinin kutu grafiği	55
Şekil 6: Hastaların nakil ihtiyacına göre tanı yaşlarının karşılaştırıldığı kutu grafiği	58
Şekil 7: Nakil ihtiyaçlarına göre hastaların DKMP etiyojisi açısından değerlendirilmesi. *Diğer: Kardiyotoksik ajan ilişkili, ritm sorunları ile ilişkili, "pace" ile indüklenmiş	58
Şekil 8: Nakil ihtiyacına göre LVEF için çizilen ROC eğrisi	60
Şekil 9: Nakil ihtiyacına göre LVKF için çizilen ROC eğrisi	60
Şekil 10: Nakil ihtiyacına göre LVKF z skoru için çizilen ROC eğrisi	61

TABLÖLAR

Tablo 1: Etiyolojilerine Göre DKMP Hastalarının Tanımlayıcı Özellikleri	51
Tablo 2: Kalp nakli olmadan yaşayan hastalar ile kaybedilen hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik bulgularının karşılaştırılması	56
Tablo 3: Nakil ihtiyacına göre hastaların yoğun bakım, mekanik ventilasyon ve inotropik ajan ihtiyacı açısından karşılaştırılması	59
Tablo 4: ALCAPA Tanısı Alan Hastalar ve Dilate Kardiyomiyopati Tanısı Alan Hastaların Demografik, Klinik, Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.	62

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Bütün dünyada kardiyomiyopatiler, kalp yetmezliği ve kalp naklinin önemli bir sebebidir. Farklı sınıflandırmalar bulunsa da klinik anlamda yaygın şekilde kullanılan sınıflama morfolojik sınıflamadır: Dilate, hipertrofik, restriktif, aritmojenik sağ ventirkül kardiyomiyopatisi (1).

Çocukluk çağında en sık görülen kardiyomiyopati olan dilate kardiyomiyopatinin gerçek prevalansı ve insidansı tam olarak bilinmemektedir (2, 3). Etiyolojik çalışmalarda hastaların yaklaşık üçte ikisinde neden bulunamamıştır (4).

Rutin bir tarama sırasında ya da ağır kalp yetmezliği ile tanı alınabilen bu hastalığın kalp nakli dışında kesin bir tedavi hala mevcut değildir. Ancak nakil listesine alınan hastalar uygun donör azlığı nedeniyle nakil sırasında iken hayatlarını kaybetmektedirler (5). Mekanik dolaşım destek cihazları, nakil listesindeki hastaların yaşam sürelerini uzatmalarına rağmen literatürdeki çalışmalarda dilate kardiyomiyopatili hastaların mortalitesi % 30'a ulaşmaktadır (3). Dilate kardiyomiyopati seyrinde hastaların iyileşme ihtimali olduğu da göz önünde bulundurulursa, başvuru anında hastanın prognozunu öngörmek takip edileceği merkez seçimi, izlem sıklığı gibi konularda klinisyenlere yardımcı olacaktır.

Bu çalışmada 0-18 yaş arasındaki dilate kardiyomiyopati hastalarının başvuru anındaki demografik verilerinin; klinik, labaratuvar ve ekokardiyografik bulgularının değerlendirilmesi; bu bulguların prognoz üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Kardiyomiyopatilerin Tanımı ve Epidemiyolojisi

Kardiyomiyopati; koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kapak hastalıkları ya da doğuştan kalp hastalığı olmadan kalp kasının hem yapısının hem de fonksiyonun bozulduğu miyokardiyal hastalıkların geneline verilen isimdir (6). Çocuklarda kalp yetmezliğinin önemli bir sebebi olan kardiyomiyopatiler, bir yaşından büyük çocuklarda kalp naklinin en sık nedenidir (7).

Kardiyomiyopatiler geniş ve heterojen bir hastalık grubudur. Kliniklerinin benzerliği, etiyolojik sınıflandırmanın hasta yönetiminde her zaman yardımcı olmaması gibi sınıflandırmada pek çok zorluk bulunur.

1980 yılındaki Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Uluslararası Kardiyoloji Çalışma Grupları Federasyon ve Topluluğu (International Society and Federation of Cardiology Task Forces) tarafından yapılan ilk sınıflandırmada kardiyomiyopatiler “sebebi bilinmeyen kalp kası hastalıkları” olarak tanımlanıp, üç gruba ayrılmıştır: Dilate kardiyomiyopati (DKMP), hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP), restriktif kardiyomiyopati. Sebebi bilinen kardiyomiyopatiler, spesifik kalp kası hastalıkları olarak tanımlanmıştır (8).

1995 yılında DSÖ ve Uluslararası Kardiyoloji Çalışma Grupları Federasyon ve Topluluğu (International Society and Federation of Cardiology Task Forces) tarafından kardiyomiyopatiler “kardiyak disfonksiyonla ilişkili miyokard hastalıkları” olarak tanımlanmıştır ve önceki üç gruba “aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati” eklenmiştir (1). Ancak bu sınıflandırma hem anatomik ve fonksiyonel grupların birlikte sınıflanması, hem aynı hastalığın birden fazla kategoriye girmesi, hem de moleküler tanı yöntemlerindeki gelişmelerle yetersiz kalmıştır(9). Bu yetersizlikler, yeni sınıflandırma sistemlerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur.

2006 yılındaki sınıflandırmada Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association- AHA), kardiyomiyopati tanımını “çoğunluğu genetik olmak üzere pek çok

nedene bağlı olabilen, genellikle uygunsuz ventriküler hipertrofi ya da dilatasyon ile karakterize, miyokardın mekanik ve/ya elektriksel ya da mekanik disfonksiyonu ile ilişkili heterojen hastalıkları grubu” şeklinde yapmıştır. Bu sınıflandırmada, kardiyomiyopatiler primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer kardiyomiyopatiler, sadece kalp kasına sınırlı hastalık tutulumunu anlatırken; sekonder kardiyomiyopatiler ise, mevcut sistemik hastalığın kardiyak tutulumu olarak tanımlanır. Primer kardiyomiyopatiler; genetik, karışık (“mixed”) ve kazanılmış olarak üç alt gruba ayrılır. Dilate kardiyomiyopati, bu sınıflandırmada primer kardiyomiyopatilerin miks alt grubunda yer alır. AHA, bu sınıflandırma ile kanaloopatileri de primer kardiyomiyopati başlığında incelemeyi önerir (9). Ancak 2008 yılındaki sınıflandırmasında Avrupa Kalp Cemiyeti (European Society of Cardiology- ESC) kanaloopatileri kardiyomiyopati başlığında incelememektedir (6).

2008 yılında ESC primer kardiyomiyopatilerin sistemik tutulumları da olabileceği gibi; bazı sekonder kardiyomiyopatiler de sadece kardiyak tutulumla seyretmesi gibi sorunlar nedeniyle yeni bir sınıflandırma önerir. Bu sınıflandırmada kardiyomiyopatiler ilk aşamada ventriküler morfoloji ve fonksiyon açasından değerlendirilir, ikinci aşamada ise her grup genetik/ genetik olmayan olarak ayrılır (6).

Morfolojik ve fonksiyonel sınıflandırma hala klinik anlamda kullanışlı olsa da son 10 yıldıki moleküler tanı yöntemlerindeki gelişmeler, mevcut sınıflandırmaları eksik bırakmıştır. Bu nedenle 2013 yılında Dünya Kalp Federasyonu bütün özellikleri içinde barındıran yeni bir sınıflandırma sistemi önermiştir: MOGE(S). Tümör sınıflandırmasında kullanılan TNM sınıflandırmasına benzer bir sistem olan bu sistemde M: Morfo-fonksiyonel karakter, O: Organ tutulumu, G: Genetik ya da ailesel kalıtım paterni, E: Etiyolojik ağıklama, S: Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği (American College of Cardiology/ American Heart Association -ACC/AHA) A-D evresi ve New York Kalp Cemiyeti (New York Heart Association-NYHA) I- IV fonksiyonel durumu ifade eder (10). Bu sistemdeki kardiyomiyopati tanımı “mevcut duruma neden

olacak başka bir durum olmaksızın morfolojik ve fonksiyonel olarak anormal miyokardın hastalıkları” şeklinde yapılır.

Çocukluk çağı kardiyomiyopatilerinin epidemiyolojisi ile ilgili yapılmış çalışmaların en geniş ikisi Amerika Birleşik Devletleri ve Avustralya’da yapılmıştır. Lipschultz ve ark.’nın yaptığı çalışmada kardiyomiyopati insidansı 1.13/100000 çocuk olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada DKMP insidansı 0.57/100000 iken, HKMP için bu değer 0.47/100000 olarak saptanmıştır. Kardiyomiyopatilerin en sık görüldüğü yaşlar hayatın ilk yılında (8.34/100000), ve adölesan çağındadır. Adölesan çağda, HKMP ve nöromusküler hastalıklara bağlı olduğu düşünülmektedir (2). Nugent ve ark.’nın yaptığı çalışmada ise Avustralya’daki 10 yaş altı çocuklar değerlendirilmiş, bu çalışmada kardiyomiyopati insidansı 1.24/100000 olarak saptanmıştır (11). Kardiyomiyopatilerin çocuklarda ilk semptomunun ani ölüm olabilmesi tanı konulmasındaki güçlüğü de beraberinde getirmektedir. Bu durumun insidansı olduğundan daha düşük gösteren bir faktör olabileceği düşünülmektedir (12).

2.1.1. Hipertrofik Kardiyomiyopati

Hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP); kapak hastalıkları, doğuştan kalp hastalıkları ya da hipertansiyon gibi yapısal ya da anormal yüklenmeye neden olan hastalıklar olmadan artmış ventriküler duvar kalınlığıdır. İki boyutlu (2D) transtorasik ekokardiyografi ya da kardiyak manyetik rezonans değerlendirmesinde sol ventrikül diyastol sonu duvar kalınlığının vücut yüzey alanına göre ayarlanmış z skorunun +2 SD’nin üzerinde olması ile tanı konur. Bu eşik değerinin, erişkin tanı kriterleri (>15mm; +6 SD) ile karşılaştırıldığında düşük olduğu görülmüştür. AHA/ACC 2020 HKMP tanı ve tedavi rehberinde aile hikayesi olmayan asemptomatik çocuklarda bu sınırın +2,5 SD’ye çekilebileceği önerilmiştir (13).

Erişkinlerde prevalansı 1/500 olarak saptanmıştır (6). İnsidans çalışmalarında ise HKMP insidansı, Amerika Birleşik Devletleri’nde 18 yaş altı bütün çocuklarda

0.47/100000, Avustralya'da 10 yaşından küçük çocuklarda 0.32/100000 olarak saptanmıştır (2, 11).

Etiyolojisinde, sarkomer ve sarkomer ilişkili proteinlerdeki mutasyonlar başta olmak üzere mitokondriyal, metabolik, nöromusküler hastalıklar ve malformasyon sendromları yer alır. Ayrıca etiyolojide diyabetik anne bebeği olmak, obezite, amiloid birikimi de bulunur (14).

Elektrokardiyografide (EKG) patolojik Q dalgaları ve birden fazla ardışık inferolateral derivasyonda negatif T dalgaları bulunabilir (15). EKG'de görülen ventriküler hipertrofi bulguları tanı koydurucu değildir, tanı genel olarak transtorasik ekokardiyografi (EKO) ile nadiren de manyetik rezonans görüntüleme ile konur. Genellikle bazal sol ventrikül (LV) interventriküler septumda olmak üzere lateral duvar, posterior septum ve LV apeksinde de hipertrofi görülebilir. Bunun yanı sıra miyokardiyal fibrosis, mitral kapak anormallikleri ve ritm bozuklukları da görülür (13).

Tedavide amaç ani kardiyak ölümleri engellemek ve semptomatik tedavidir. Çıkım yolu obstrüksiyonu olan semptomatik hastalar için beta bloker kullanılabilir. Çıkım yolundaki gradient 60-70 mm Hg'a çıktığında cerrahi miyektomi ya da alkol ablasyon yapılabilir. Diüretikler dikkatle kullanılmalı, volüm azalmasına yol açıp ventriküler dolumu azaltmamaya dikkat edilmelidir. Ayrıca ishal ya da bronşiyolit gibi sık karşılaşılan hastalıklarda sıvı kaybı açısından tetikte olunmalıdır (16, 17).

Erişkinlerdeki ani ölümleri önlemede implante edilebilen kardiyoverter defibrilatörler (ICD) faydalı görülmüştür. Ancak gerek kriterlerin tam belirlenmemiş olması gerek fiziksel ve psikososyal yan etkiler nedeniyle çocuklarda ICD kullanımı erişkinler kadar yaygın değildir. Adölesan yaş öncesi ani kardiyak ölümler nadir görüldüğünden, özellikle adölesan yaş grubu için egzersiz kısıtlaması ile farklı görüşler olsa da genel kanı yoğun egzersizden kaçınılması yönündedir (16, 17).

Altta yatan metabolik hastalık varsa (Pompe hastalığı vb.) bu hastalığa spesifik tedavi de HKMP progresyonunu önlemeye yardımcı olur (16).

Ani kardiyak ölümler dikkati çekse de en sık ölüm nedeni kalp yetmezliğidir (17). “Pediatric Cardiomyopathy Registry” (PCMR (Pediatrik Kardiyomiyopati Kayıtları)) çalışmasında bir yaşın altında tanı alma, karışık fenotipe sahip olmak, kalp yetmezliği, malformasyon sendromu varlığı, metabolik hastalık varlığı, tanı anındaki azalmış sol ventriküler kısalma fraksiyonu, artmış sol ventrikül arka duvar diyastol (LVPWd) kalınlığı, artmış diyastol sonu ventriküler septal kalınlık ve düşük vücut ağırlığı kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Bu risk faktörlerinden iki ya da daha fazlasının varlığında kalp nakli veya ölüm riski belirgin artar (18).

2.1.2. Dilate Kardiyomiyopati

Dilate kardiyomiyopati; doğuştan kalp hastalığı, hipertansiyon, kapak hastalığı ya da koroner arter hastalığı olmadan oluşmuş sol ventrikül dilatasyonu (yaşa göre +2 SD'nin üstünde) ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (KF'nin -2 SD altında olması ya da LV EF<%45) ile karakterizedir (6, 16). Prevelansı tam olarak bilinmese de, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışma insidansı 0.57/100000 olarak saptanmıştır (2). Ancak gerçek insidansın daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir.

Bir yaşından büyük çocuklarda kalp naklinin en sık nedenidir (16).

Hastaların çoğunluğunun etiolojide herhangi bir neden bulunamaz. Ancak bilinen etiolojilerin en sık nedeni miyokardittir. Diğer etiolojiler ise nöromusküler hastalıklar, ailesel kardiyomiyopatiler, metabolik hastalıklar, malformasyon sendromları, ilaçlar ve toksinlerdir (4, 16). Moleküler yöntemlerdeki gelişmelerle “idiyopatik” olarak tanımlanmış hastaların sayısı giderek azalmakta hastalığın genetik alt yapısı daha çok anlaşılmaktadır.

Kalp nakli dışında kesin bir tedavisi henüz bulunmamaktadır. Akut ve kronik dönemde kalp yetmezliği tedavisi uygulanır.

2.1.3. Aritmojenik Sağ Ventrikül Kardiyomiyopatisi/Displazisi

Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi/displazisi (ARVC/D), sağ ventrikül miyokardının yağ ve fibröz doku ile ilerleyici yer değiştirmesidir (19). Bu değişimler

genellikle “displazi üçgeni” de denilen sağ ventriküler subtriküspid alanlar, apeks ve infundibulum kısmında görülür (20).

1994 Çalışma Grubu’na belirlenen spesifik ancak sensitif olmayan tanı kriterleri 2010 yılında değişmiştir. Yeni kriterlerde ekokardiyografik parametreler dışında MRG ve anjiyografik kriterler de eklenmiştir. Repolarizasyon ve depolarizasyon anomalileri, aritmiler, histopatolojik kriterler ile aile öyküsü tanı için değerlendirilir (19). Ancak bu tanı kriterlerin çocuklara uygulanmasında bazı sıkıntılar vardır. T dalgası inversiyonunun çocuklarda normal bir bulgu olması, epsilon dalgasının bu yaş grubunda çok nadir olması, ekokardiyografik ve MRG parametrelerinin pediatrik yaş grubunda doğrulanmamış olması yeni tanı kriterlerinin kısıtlayıcı noktalarıdır. Deshpande ve ark., bu nedenlerden dolayı pediatrik tanı kriterleri önermişlerdir. Bu kriterlerde doku karakterizasyonu, ventriküler aritmi varlığı, pediatrik yaş grubuna spesifik repolarizasyon ve depolarizasyon anomalileri, genetik test sonuçları değerlendirilir (21).

Hastalığın seyri kişiler arasında farklılık gösterir. Erken evrelerde hastalar genelde asemptomatiktir. Ancak efor sırasında ani ölüm riski mevcuttur. Aşikâr elektriksel evrede, semptomatik aritmiler ve sağ ventrikül morfolojik anomalileri mevcuttur. Daha sonrasında biventriküler kalp yetmezliği evresi görülür. Bu dönemde aritmiler görülmeyebilir. En son aşamada dilate kardiyomyopati benzeri bir görünüm ortaya çıkar (19).

Plakaglobin, desmoplakin, plakofilin, kardiyak ryanodine reseptör gibi proteinleri kodlayan PKP-2, DSG-2, TGFb3, TMEM43 ve RYR-2 gibi otozomal dominant mutasyonlar vakalarının pek çoğunun sebebidir. Ancak DSP (Carvajal sendromu) ve JUP (Naxos sendromu) gibi bazı otozomal resesif mutasyonlar da ARVC’ye neden olabilir (16).

Tedavide temel amaç ani kardiyak ölümü engellemektir. Bu nedenle beta blokerler, diğer antiaritmik ilaçlar, radyofrekans ablasyon, ICD gibi tedavi yöntemleri

kullanılır. Bu yöntemlerin işe yaramaması halinde, ventrikülotomi ve kalp nakli gündeme gelir. Klinik duruma göre kalp yetmezliğininin semptomatik/destek tedavisi de eklenir

2.1.4. Restriktif Kardiyomiyopati

Restriktif kardiyomiyopatide (RKMP) sistolik ve diyastolik volümler ile ventriküler duvar kalınlıkları normal ya da normale yakın iken; ventriküler dolun bozulmuştur (6). RKMP, en nadir pediyatrik kardiyomiyopatidir. Çocukluk çağı kardiyomiyopatilerin %4.5'ini oluşturur (2).

RKMP, idiopatik, ailesel ya da sistemik hastalıklara sekonder olabilir. RKMP'nin genetik nedenleri arasında hem sarkomerik hem sarkomerik olmayan genlerin anormallikleri yer alır. Troponin I (TNNI3), 1 β -miyosin ağır zincir (MYH7), α kardiyak aktin (ACTC1) ve titin (TTN) gibi sarkomerik genlerdeki mutasyonlar RKMP ile daha çok ilgilidir. Non-sarkomerik mutasyonlardan desmin mutasyonları atriyo-ventriküler blok gibi iletim anomalilerine de neden olduğu bilinmektedir (17). Kalıtım paterni genelde otozomal dominant olmakla birlikte, nadir de olsa otozomal resesif ve X'e bağlı resesif kalıtılan mutasyonların da RKMP etiyojisinde yer aldığı bilinmektedir (6). Kazanılmış etiyojilerde ise radyasyon maruziyeti ve antrasiklinler başı çeker. Ancak RKMP bebeklerde görüldüğünde, Gaucher ve Hurler sendromu gibi metabolik sendromlar da akla mutlaka gelmelidir (22).

Hastalar asemptomatik durumdan aşikâr kalp yetmezliğine, ani kardiyak arreste kadar çok farklı başvuru şekilleriyle tanı alabilirler. Pek çok çocuk reaktif hava yolları hastalığı benzeri solunum yolu semptomları ya da tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu sebebiyle çok sefer hastaneye başvurmuş olabilir. Klinik semptomların çoğu diyastolik disfonksiyona bağlı sol ventrikül doluş basınçlarına artış nedeniyledir. Bu artış pulmoner ödem, pulmoner hipertansiyon, hepatomegali ve sonrasında periferik ödeme neden olur. Senkop ani ölüm riskini artmış olduğunu gösteren bir başvuru nedenidir. Hastalık ilerledikçe sistolik disfonksiyon da gelişir.

EKO'da biatriyal büyüme ve restriktif fizyoloji ile şüphelenilir (16). İnfiltratif hastalıklar (amiloidoz, hemokromatozis vb.) ya da restriktif perikarditten ayırım için kardiyak MRG kullanılabilir, ancak erişkinlerde olduğu kadar tanılma öneme sahip değildir. Kardiyak kateterizasyon hem restriktif perikardit ile ayırmada hem de pulmoner hipertansiyon değerlendirmesinde yardımcıdır (17).

RKMP prognozu kötüdür. PCMR çalışmasında beş yıllık sağ kalım %68 olarak bulunmuştur (23). Aritmi, pulmoner hipertansiyon ve iskemik durumlar prognozu kötüleştirir (17).

Diyastolik disfonksiyonu düzeltecek bir tedavi olmasa da hastalar antikoagülasyon ve antiaritmik tedaviler yönünden değerlendirilmelidir. Diüretik tedaviler dikkatle kullanılmalıdır. Uygun hastalar ICD açısından dikkatle değerlendirilmelidir (17). Medikal tedavi seçeneklerinin az olduğu nedeniyle hastaların kalp nakil listesine erken alınması ani ölümler dolayısıyla önerilmektedir (15).

2.1.5. Sınıflandırılmamış Kardiyomiyopatiler

Sol ventrikül non-compaction (LVNC), trabekülasyonu artmış kalp kası ile karakterize bir miyokardiyal hastalıktır (24). 2006 AHA sınıflandırmasında primer bir kardiyomiyopati olarak sınıflandırılmışken, 2008 ESC sınıflandırmasında sınıflandırılmamış kardiyomiyopatilerin içinde yer alıp ayrı bir kardiyomiyopati grubu olup olmadığı tartışılmıştır (6, 9).

Prevelansı ve insidansı üzerine yapılmış çok az çalışma vardır. Bebeklerde insidansı 0.8/100000 iken, çocuklarda insidansı 0.12/100000 bulunmuştur (25).

Literatürde üzerinde uzlaşılmış bir tanı kriteri ya da yöntemi yoktur. Temelde non-kompakte alanın kompakte alana oranına dayanan tanı yöntemleri bulunur. Bu yöntemlerin subjektif olduğu gözden kaçırılmamalıdır. EKO'da bu oran dışında özellikle ilerleyen dönemde sistolik ve diyastolik disfonksiyon, hipokinetik/akinetik alanlar görülebilir (26). Ayrıca bu tanının koyulabilmesi için kapak hastalığı ya da koroner arter hastalığı olmamalıdır. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile hem non-

kompakte ve kompakte alan arasındaki fark; hem de apeks, yalancı tendonlar, bantlar ve papiller kaslar daha iyi değerlendirilir.

Ayırıcı tanıda; belirgin trabekülasyon artışı ile görülen normal kompakte LV, apikal HKMP, DKMP, endokardiyal fibroelastozis ve LV apikal trombüs, bulunur (26).

Benign LVNC, aritmi ile birlikte giden LVNC, dilate LVNC, hipertrofik LVNC, hipertrofik dilate LVNC, sağ ventriküler ya da biventriküler LVNC, restriktif LVNC ve doğuştan hastalıklarla ilişkili LVNC gibi farklı alt tipleri vardır (27). Stähli ve ark.'nın, 2012 yılında 202 erişkin LVNC hastasıyla yaptıkları bir çalışmada %12 oranında doğuştan kalp hastalığının eşlik ettiği saptanmıştır. Bu doğuştan hastalıklar arasında ise en sık LV çıkım yolu anomalileri (%46), Ebstein anomalisi (%25), Fallot tetralojisi (%8) ve çift çıkımlı sağ ventrikül saptanmıştır (28).

Erişkinlerdeki kalp yetmezliği, aritmi ve tromboembolik olay triyadı çocuk hastaların kliniğinde de kendini gösterebilir. Ancak çocuklarda erişkinlere kıyasla tromboembolik olay daha az görülür ve ritm sorunu olarak atrial fibrilasyona kıyasla WPW ön planda görülmektedir (24). Çocukların başvuru anındaki en yaygın şikâyeti takipne olarak saptanmış, senkop, siyanoz, üfürüm de başvuru anında görülebilmektedir. Hastalar semptomatik durumda tanı alabileceği gibi, asemptomatikken EKG ya da akciğer grafisi/telekardiyogramdaki anomaliler nedeniyle de kardiyolojik değerlendirmeye alınıp LVNC tanısı alabilirler. Çocuklarda ayrıca dismorfik bulgular da mevcut olabilir (29).

İlk başvuruda semptomatik olmak, nonkompakte/kompakte alan oranının yüksek olması, miyokardiyal fibrozis varlığı, başvuruda sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD) > 5cm olması kötü prognozla ilişkilidir (24). Hastalık seyri sırasında “dalgalı fenotipte” sistolik fonksiyonda iyileşmelerle ilerleyebilir.

Hastaların mevcut klinik durumlarına (kalp yetmezliği, aritmi vs.) göre tedavi planlanmalıdır. Beta blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim antagonistleri, anjiyotensin-2 reseptör blokörleri, mineralokortikoid reseptör antagonistleri ve/ya diüretikler kalp yetmezliği açısından medikal tedavinin önemli parçalarıdır. Medikal

tedaviye rağmen ilerleyici durumlarda kalp nakli düşünülebilir. Ancak immünsüpresif ilaçların altta yatan bir nöromusküler hastalık varsa alevlendirebileceği unutulmamalıdır. Ventriküler taşikardisi olan hastalar ICD açısından değerlendirilmelidir. ICD öncesinde elektrofizyolojik çalışma yapılması yapılabilir (25). Tromboembolik olay riski nedeniyle bütün hastalara aspirin öneren görüşler mevcuttur. Sistemik trombüsün görülmesi halinde düşük molekül ağırlıklı heparin ile tedavi edilmelidir (29).

Asemptomatik hastalarda egzersiz kısıtlamasına gerek görülmezken, sistolik disfonksiyonu ya da diyastolde genişleme olan hastaların profesyonel spor yapmaması önerilmelidir (25).

“National Australian Childhood Cardiomyopathy Study” çalışmasında LVNC’li çocuklarda ani kardiyak ölüm insidansı %23 olarak saptanmıştır (30).

Takotsubo kardiyomiyopatisi (geçici sol ventriküler apikal balonlaşması)

Stres kardiyomiyopatisi olarak da bilinir. Koroner anjiyografik tetkiklerde koroner arter obstrüksiyonu olmadan sol ventrikülün geçici sistolik disfonksiyonudur (6). Çocuklarda nadir görülür. Erişkinlerde, Senni ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada prevalansı 3.1/100000 olarak saptanmıştır. Erkek adölesanlarda, psikiyatrik bozukluk ve madde kullanım bozukluğu olan çocuklarda ayırıcı tanı olarak akla gelmelidir (31).

2.2. Dilate Kardiyomiyopati Etiyolojisi

Dilate kardiyomiyopati etiyojisinde genetik, metabolik, endokrin bozukluklar, nütrisyonel eksiklikler gibi nedenler yer alsa da vakaların çoğunda spesifik bir neden bulunamaz. 1400 DKMP tanılı çocukla yapılan PCMR çalışmasında, hastaların sadece %34’ünde etiyojiye ait bir neden bulunabilmiştir. Bu hastalarda en sık görülen neden %16 oranı ile miyokardit olarak bulunmuştur. Diğer bulunan nedenler ise nöromusküler hastalıklar, ailesel kardiyomiyopatiler, metabolik hastalıklar ve malformasyon sendromlarıdır. Çalışmaya antrasiklin kullanmış hastalar dahil edilmemiştir. Bu nedenle etiyojideki yeri bu çalışmayla görülememektedir (4).

PCMR çalışmasında, DKMP'li çocuklarda etiyolojik neden bulunabilmesi bazı nedenlerle ilişkilendirilmiştir. Tanı anında çocuk yaşça ne kadar büyükse, sol ventrikül boyutları küçükse ve sol ventrikül kısalma fraksiyonu ne kadar yüksekse o kadar kolay etiyolojik neden bulunabileceği bulunmuştur (7). Ayrıca etiyolojik neden bulunan DKMP'li hastalarda LVEDD ve sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD) daha düşük bulunmuş; mitral yetmezlik, triküspit yetmezliği ve sağ atriyal dilatasyon gibi ekokardiyografik bulgular daha az görülmüştür (32).

İtalya'da 83 hastayla yapılmış bir çalışmada literatürün aksine %71 hastada etiyolojik bir neden bulunmuştur. En sık neden sendromlarla ilişkili etiyolojiler (Barth sendromu, mitokondriyal hastalıklar, X trizomi sendromu, Prader-Willy sendromu, Toriello-Carey Sendromu vb.) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada antrasiklin ilişkili DKMP %8 oranında görülmüştür (33).

Erişkinlerde etiyolojide iskemik, alkole sekonder ve peripartum kardiyomiyopati görülse de çocuklarda bu nedenler nadirdir.

2.2.1. Genetik Etiyoloji

2.2.1.1. Ailesel

1980'lerden itibaren dilate kardiyomiyopatinin ailesel kümeleşmesi konusunda çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Moleküler yöntemlerdeki gelişmelerle dilate kardiyomiyopatinin genetik altyapısını aydınlatmaya başlamıştır. Tüm kardiyomiyopatilerin içinde en heterojen kalıtılan kardiyomiyopati olan pediyatrik DKMP'de en çok otozomal resesif kalıtım paterni olmak üzere bütün Mendelian kalıtım paternleri görülür (34, 35).

DKMP'deki mutasyonlar; sarkomer, nükleer zarf, hücre iskeleti, sarkolemma, iyon kanalları ve hücrelerarası junction ile ilişkili olabilir.

Sarkomerik genler: Miyozin proteinleri (MYH6, MYH7, MYBPC3) aktin proteinleri (ACTC1, ACTC2), tropomiyozin proteini (TPM1) ve titin (TTN) proteinini kodlayan genlerdeki mutasyonlar sarkomerik kasılmayı azaltırlar (34). Kalpte bilinen en

büyük protein olan titin, pasif stiffness ve elastisiteyi sağlayarak sarkomer kasılmasını düzenler (36). Bir çalışmada TTN genindeki trunkasyon mutasyonlarının (TTNtv) erişkin ailesel DKMP olgularının %25'inden, sporadik DKMP olgularının ise %18'inden sorumlu olduğu; ancak aynı mutasyonun sağlıklı kontrol grubunda da %3 oranında mevcut olduğu görülmüştür (37). Literatürde bu mutasyonun 15 yaş üstündeki hastalardaki sıklığı erişkinlerle benzer iken, 15 yaş altında %6 oranında bulunmuştur (38). Ellepola ve ark., MYH7 ve SCN5A (bir sodyum kanalı) mutasyonlarının erken başlangıçlı, TTN'deki hastalık yapıcı mutasyonların ise çocukluğun ilerleyen zamanları ya da ergenlik dönemi başlangıçlı DKMP'ye neden olduğunu ifade etmişlerdir (39).

Nükleer proteinler: Nükleer zarf proteinleri Lamin A/C, LMNA geni tarafından kodlanır ve çekirdek sitoplazma transport, nükleer stabilizasyon, mekanosensing ve DNA replikasyonu gibi pek çok farklı görev üstlenir. LMNA mutasyonları otozomal dominant kalıtılır (36). Bu mutasyonların aritmilerle yakın ilişkisi vardır. Dilate kardiyomyopati öncesinde başlayan iletim sistemi sorunları akla LMNA mutasyonlarını getirmelidir. Atriyal fibrilasyondan ventriküler aritmilere hatta ani kardiyak ölümlere kadar farklı prezantasyonlar görülebilir (36). LMNA mutasyonları aritmiler dışında musküler distrofilerle de birlikte kendini gösterebilir. LMNA ile etkileşen timopoietin gibi bazı proteinleri kodlayan genlerdeki (*LAP2*) mutasyonlar da DKMP etiyojisi arasında sayılabilir (34).

İyon kanalı proteinleri: Sodyum kanalını kodlayan SCNA5 ve kalsiyum pompası inhibisyonu ile ilişkili fosfolambanı kodlayan PLN genlerindeki mutasyonlar da DKMP etiyojisinde yer alır. Primer aritmilerde de görülen SCNA5 mutasyonu, erken başlangıçlı hastalık ile ilişkilidir (34). PLN genindeki R14del mutasyonu taşıyıcılarında, geç adölesan dönemden itibaren malign ventriküler aritmiler ve son dönem kalp yetmezliğinde yüksek risk artışı mevcuttur (40).

Hücre iskeleti proteinleri: Desmin (DES) mutasyonları hem iskelet kası hem de kardiyak tutulumlar yapabilen çeşitli hastalıklarda görülür. Kardiyak tutulum genellikle iskelet miyopatisinden öne gelişir (34). İskelet kası hastalığı olmayan erişkin DKMP hastalarında %1-2 oranında DES mutasyonları bulunmuş. Bu nedenle rutin genetik değerlendirmelerin ilk adımın DES mutasyonları yerine sıklığı daha fazla olan genlerin değerlendirilmesini savunulmuştur (41). Cypher/ZASP (Z-band alternatively spliced PDZmotif-containing protein) (*LDB3*) temel olarak kalp ve iskelet kasında bulunur. Alfa-aktinine bağlanarak bitişik sarkomerler arasında bağlantı kurar. Mutasyonununda non-compaction ile birlikte DKMP ya da sadece DKMP gelişebilir (42).

2.2.1.2. Metabolik Hastalıklar

Metabolik hastalıklarda kardiyak tutulum sıklıkla görülen bir tablodur. Asemptomatik durumlardan ciddi kalp yetmezliğine farklı kliniklerle gelebilirler (43).

Lipshultz ve ark.'nın 1996-1999 yılları arasında iki bölgede yaptıkları epidemiyolojik çalışmada DKMP hastalarının %6'sında metabolik hastalık etiyojisi bulunmuştur (2). PCMR çalışmasında ise etiyojisi bilinen DKMP hastalarının %11'i (bütün DKMP hastalarının %4'ü) metabolik nedenli olarak bulunmuştur (44).

Metabolik hastalıklarda aynı anda da görülebilen üç patogenezin kardiyomiyopatiye yol açtığı düşünülmektedir: Yolağında sorun olan substratın birikimiyle oluşan mekanik etki (yağ asidi oksidasyon defektleri, karnitin transport defektleri), enerji üretimdeki sorunlar (mitokondriyal hastalıklar) ve toksik metabolit birikimidir (organik asidemiler) (45).

Bebeklik dönemindeki DKMP'de yağ asidi oksidasyon defekti ya da mitokondriyal oksidatif fosforilasyon bozuklukları gibi enerji metabolizması hastalıkları mutlaka akla gelmelidir. Çocuğun yaşı biraz daha büyüdükçe amino asid metabolizma bozuklukları, glikojen depo hastalığı tip 3 ve mukopolisakkaridozlar da daha çok görülmeye başlar (46).

2.2.1.3.Malformasyon Sendromları

Literatürde genellikle olgu sunumları şeklinde sunulan çeşitli malformasyon sendromları otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı olarak da kalıtılabilirler (3). DKMP hastalarının yaklaşık %1'ini oluştururlar (4). Literatürde mandibuloakral displazi tip A, Alström sendromu, cutis laxa, iskelet anomalileri, hipogonadizm, mental retardasyon ile ilişkili olgular bildirilmiştir (3, 47-49).

2.2.1.4.Nöromusküler Hastalıklar

DKMP ile ilişkilendirilen ilk gen "distrofin" genidir. 1987 yılında Berko ve ark., X' bağlı dilate kardiyomiyopati serisi yayınlamış, ardından 1993 yılında Towbin ve ark. distrofin genindeki mutasyonu tanımlamışlardır (50, 51). Distrofin genindeki mutasyon sonucu Duchenne müsküler distrofisi (DMD), Becker müsküler distrofisi ya da sadece kardiyak tutulumun olduğu X'e bağlı DKMP şeklinde görülebilir. Sağ dal bloğu, supraventriküler taşikardi ve atriyoventriküler bloklar, X'e bağlı DKMP'de de görülür (34). DMD mutasyonu taşıyıcı kadınlarda iskelet kasının tutulumu olmadan da DKMP gelişebildiği bilinmektedir (52).

Distrofin dışında X'e bağlı kalıtılan mutasyonlar tafazzin ve emerlin gen mutasyonları olarak literatürde bildirilmiştir (53). Tafazzin geni, kardiyolipin remodellinginde görevli bir mitokondriyal transaçılazı kodlar (54). Bu gen, DKMP'nin yanı sıra siklik nötrojeni, iskelet miyopatisi, 3-metilglutarik asidüri, boy kısalığına neden olan Barth sendromundan sorumludur (53). Emerlin geni ise, hücre bölünmesi sırasında önemli görevleri olan bir nükleer lamina proteinini kodlar. X'e bağlı Emery Dreifuss müsküler distrofiye neden olur.

Musküler distrofiler ve Friedrich ataksisi çocukluk döneminde ilk olarak DKMP ile kendini gösterebilir. Erişkinlerde daha sık olsa da çocuklarda da miyotonik distrofi de kardiyak tutulum yapabilir. Bu hastalarda ileti sistemi de bozulur (46).

2.2.3. Genetik Olmayan Nedenler

Akut miyokardit, miyokardın inflammatuar hastalığıdır. Etiyolojisinde en çok viral enfeksiyonlar yer alsa da bakteriyel, fungal, paraziter hastalıklar, otoimmün hastalıklar, toksinler de akut miyokardite neden olabilir (55). Miyokardit ve DKMP'nin aynı hastalığın farklı aşamaları olduğu konusunda literatürde bazı görüşler mevcuttur (56). Hastanın verdiği inflammatuar yanıt ve oluşan miyokardiyal zedelenmeye göre DKMP fenotipi ortaya çıkar. Ancak akut miyokardit, sol ventrikül dilatasyonu ve kalp yetmezliği bulguları ile başvurabilir. Bu nedenle akut miyokardit, hastalığın hem etiyolojisinde hem de ayırıcı tanısında yer almaktadır. Ancak iki hastalığı birbirinden ayırmak tanısal testlerin özgül ve duyarlı olmayışı, miyokarda viral genomun ve miyokardial proteinlere karşı otoantikörlerin her iki hastalıkta birden bulunabilmesi gibi nedenlerle zordur. Miyokardit tanısında altın standart endomiyokardiyal biyopsidir. Pratik hayatta ise hastanın kliniği, troponin değeri, EKG, EKO, kardiyak MRG bulguları ile miyokardit tanısı konulur.

Kardiyotropik virüsler, yıllara ve coğrafi bölgeye göre değişkenlik gösterir. 1980'li yıllarda coxsackievirüsler ön planda iken, 1990'lı yıllarda adenovirüsler, 2000'li yıllar sonrasında da parvovirüs B19 ön planda görülmektedir. Son yıllarda ise parvovirus, human herpes virus-6 (HHV-6), ve enterovirus coxsackie B (CVB3) kardiyomiyopatileri öne çıkmaktadır. Ayrıca HIV enfeksiyonunun yaygın olarak görüldüğü bölgelerde HIV-ilişkili kardiyomiyopati görülmektedir (57). Virüslerin yanı sıra bakteriyel, fungal ve spiroketlerin neden olduğu enfeksiyonlar da etiyojide yer almaktadır (58).

Toksinler, DKMP etiyojisinde nadir de olsa görülmektedir. Çevresel bir toksin olan **kurşun**, miyokarda inflammatuar değişiklikler yapar. Multisistem tutulumu da görülen bu zehirlenmede klinik tablo maruziyet miktarına ve süresine bağlıdır. Tıbbi kullanımı gitgide azalan ancak doping amaçlı kötüye kullanılma ihtimali olan **kobalt**, sarkolemmaya kalsiyum bağlanmasını bozar. Biventriküler dilatasyon, polisitemi ve hipotiroidi görülür. Kardiyak enzimler yükselir, laktik asidoz mevcuttur. Kirli yiyecek, su

ya da mesleki maruziyet sonucu oluşan **arsenik** zehirlenmesinde ise; DKMP'nin yanı sıra kapiller dilatasyon, koroner vaskülopatiler ve ritm sorunları görülebilir (59).

Kemoterapötik ilaçlar ve **radyoterapi** nedeni ile tedavi sırasında ya da sonrasında kardiyak yan etkiler görülebilmektedir. Kardiyotoksiteye bağlı nedenler onkoloji hastalarda mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Antrasiklinler başta olmak üzere; alkilleyici ajanlar, tirozin kinaz inhibitörleri ve bazı monoklonal antikorlar kardiyotoksik etkiye sahiptir (59).

Hereditör juvenil hemokromatozis, klasik hemokromatozise göre daha erken yaşlarda demir birikimine yol açan nadir bir hastalıktır. Adölesan çağı ve genç erişkin yaşlar kadar erken zamanlarda da bu birikime bağlı olarak kardiyomiyopati görülebilir (60).

Hipokalsemi ve **D vitamini eksikliği** vaka sunumları şeklinde literatürde yer alır. Gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sorun olan D vitamini eksikliği, nadir ancak geri döndürülebilir bir neden olduğundan mutlaka değerlendirilmelidir (61).

Hipotiroidi ve **Cushing sendromunda** bildirilen DKMP vakaları mevcuttur (62). Normotansif vakalarda da DKMP bildirilmesi miyokard üzerine hiperkolesteroleminin de doğrudan etkisi olduğu düşünülmektedir (63).

Taşikardi ile indüklenen kardiyomiyopati, DKMP'nin nadir ama tedavi edilebilir olması nedeniyle önemli bir nedenidir. Hücre içi kalsiyum ve enerji metabolizmasındaki anormallikler miyokardiyal disfonksiyona neden olur (64).

Pace ile indüklenmiş kardiyomiyopatinin ise ventriküler senkronizasyon bozukluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir (65).

Alkol kullanımı sonrası ve peripartum kardiyomiyopati pediatrik yaş grubunda sık olmadığı tahmin edilmektedir. Ancak literatürde bu konuda bir bilgi yoktur.

Sol ventriküldeki dilatasyon ve sistolik disfonksiyon bazı doğuştan kalp hastalıklarındaki (aort koarktasyonu, aort stenozu, ALCAPA vb.) iskemi, hacim ve basınç yükünden de kaynaklanabilir (66). Bu durum "dilate kardiyomiyopati" tanımının dışında

kalır. Ancak bazı koroner anomaliler dilate kardiyomyopati etiyojisi araştırılırken tanı konulduğundan geri dönüştürülebilir DKMP nedenleri arasında değerlendirilebilir. Bebeklik döneminde tanı konulan DKMP hastaları doğuştan koroner anomaliler (özellikle ALCAPA) açısından mutlaka değerlendirilmelidir.

2.3. Dilate Kardiyomyopatinin Patofizyolojisi

Genetik, inflamatuvar ya da şu anda bilinmeyen bir nedenle oluşmuş miyokard zedelenmesi ve sonrasında ilk zamanlar kompanzasyona yarayan ancak sonrasında zarar veren mekanizmalarla kalp yetmezliği oluşur. Bu mekanizmalardan en çok çalışılanı Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemidir (RAAS) (66). RAAS sistemi miyosit hipertrofisine, apoptozise, sempatik sinir sistemi aktivasyonuna, ekstreSELLÜLER matrikste yapısal ve biyokimyasal değişikliklere neden olmaktadır. Özellikle erişkinlerde yapılmış pek çok çalışma mevcuttur ve tedavi önerileri bu sistemi hedef almaktadır. RAAS sisteminin yanı sıra, baro-reseptör aracılı sempatik sistem aktivasyonu da kalp yetmezliği ve aritmi gelişmesinde önemli rol oynar (67). Tedaviye anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin yanına beta blokörlerin de eklenmesiyle, erişkinlerde görülen prognozda iyileşme çocuklarda görülememiştir (68). Bu durum erişkin ve çocuk hastalardaki kalp yetmezliği patofizyolojisinin farklı olabileceğini düşünmektedir. Erişkinlerde Beta-2 adenoreseptör (B2) ekspresyonu değişmezken, Beta1-adenoreseptör (B1) downregülasyonu görülür. Ancak çocuklarda B1'e ek olarak koruyucu olduğu düşünölen B2 reseptörlerde de down regülasyon görölmektedir (69). Literatürde karvedilol gibi spesifik olmayan beta blokörlerin çocuklarda daha az yararlı olduğunun görölmemesinin bu farklılığa dayandığına bağlı olduğu düşünölmektedir.

Erişkin kalp yetmezliği hastalarında connexin 43 (ventriküler gap junction proteini) azalmakta ve bu durumun ventriküler aritmilere yatkınlık sağladığı düşünölmektedir. Connexin 43'ün pediyatrik popölyasyonda azalmaması ise yine ventriküler aritmilerin erişkinler kadar fazla görölmemesini açıklayan bir durumdur (69).

DKMP patofizyolojisinde bir diğerk önemli faktör inflamasyondur. Bu hastaların bir nevi “sitokin fırtınasından” geçtiğı öne sürölmektedir. Bu sitokinlerin (IL-6, IL-1, IL-10, IL-18, TNF- α ve interferon.) kapiller hasar ve miyokardiyal fibrozise katkıda bulunduğı düşünölmektedir (57). TNF- α gibi bazı sitokinlerin ise ayrıca negatif inotropik etkileri de bu kötü gidişede daha da katkıda bulunmaktadır (67).

Miyokardit ve DKMP arasındaki ilişkinin aydınlatılmasıyla inflamasyonun patogenezdaki rolü daha aydınlanmaya başlamıştır. Birbiri üzerine de zamansal çakışması olabilen üç farklı evre tanımlanmıştır. Miyokardiyal zedelenme ile başlayan bu süreç, otoimmünite ile devam edip son aşamada ise dilate kardiyomiyopati fenotipine dönüşür. Otoimmünite ilk aşamada faydalı iken, sonrasında zarar vermeye başlar. Bu hastalarda anti-sarkolemmal, anti-miyozin alfa ve beta ağır zincir, anti- beta1 reseptör gibi antikörlerin varlığı bildirilmiştir. Asemptomatik aile üyelerinde bu antikörlerin bulunup bulunmadığına göre prognoz belirlenebilmektedir. (56).

2.4.Dilate Kardiyomiyopatide Klinik Özellikler

2.4.1.Öykü

DKMP hastalarının öykülerinde rutin pediyatrik öykünün yanı sıra özellikle sık akciğer enfeksiyonu nedeniyle hastane başvuruları, büyüme ve gelişme değerlendirmesi, yakın zamanda geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu ya da akut gastroenterit öyküsü, ek hastalıklar ve aile öyküsü, tanıya yönlendirecek önemli ipuçları olabilir. Öğrenme güçlüğü, işitme kaybı, görme sorunları da değerlendirme sırasında öğrenilmelidir (70).

2018 yılında yenilene Amerika Kalp Yetmezliği Cemiyeti (HFSA) ve Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji (ACMG) rehberine göre; ailesel, genetik ya da nedeni açıklanamayan bütün bebeklik ve çocukluk dönemi kardiyomiyopatileri bir tıbbi genetik uzmanı tarafından da mutlaka değerlendirilmelidir. Bu hem hastanın değerlendirilmesi hem de test öncesi sonrası değerlendirmesi ile testin yapılacağı kişilerin belirlenmesi açısından önemlidir. Bu rehberede göre ayrıca, primer kardiyomiyopatili bütün hastalar için en az üç nesli içeren aile ağacı çizilmesi önerilmektedir. Aile öyküsü elde edilirken

özellikle kalp hastalıkları, kalp krizleri, inme, özellikle 40 yaşından önceki ani ölümler, ICD takılmış aile bireyinin varlığı sorgulanmalıdır. Sendromik aile bireylerinin tanıları ve semptomları öğrenilmelidir. Mümkünse edinilen bilgiler tıbbi kayıtlar ile teyit edilmelidir (46).

2.4.2.Semptomlar

Hastaneye ilk başvuru sırasında çoğu hasta semptomatiktir ve genellikle çeşitli seviyelerde kalp yetmezliği semptomları görülür (71, 72). Bir yaşın altındaki hastalar; huzursuzluk, solunum sıkıntısı, emerken çabuk yorulma ve aşırı terleme, kilo alamama gibi şikayetlerle hastaneye başvururken; daha büyük hastalar bu şikayetlere ek olarak egzersiz intoleransı, karın ağrısı, kusma, çarpıntı ve senkop gibi şikayetlere de sahip olabilir (16). Nadir de olsa bazı hastaların ilk hastane başvurusu kardiyak arrest olabilir (71).

98 hastada yapılan bir çalışmada ilk başvuru sırasında 10 yaşın altındaki çocuklarda solunum sistemi şikayetleri ön planda yer alırken, 10 yaşın üzerindeki hastalarda en sık gastrointestinal şikayetler görülmüştür (73). Ellepola ve ark. yaptıkları çalışmada %60'ı iki yaşın altında 56 DKMP hastasının %39'unun solunum sistemi şikayetleri ile başvurduğu bulunmuştur (39).

Tanı anında asemptomatik olan az sayıda hasta, genelde kardiyomiyopati aile öyküsü nedeniyle ya da mevcut nöromusküler hastalık nedeniyle araştırılan hastalardır (66).

2.4.3.Fizik İnceleme Bulguları

Fizik inceleme bulguları, silik bulgulardan aşikâr dolaşım bozukluğu bulgularına kadar geniş bir yelpazeyi içerir. Kompanze kalp yetmezliğindeki hastalarda muayene bulguları doğal olabilir. Semptomatik hastalarda ise pulmoner konjesyona bağlı takipne, retraksiyonlar; sistemik konjesyona bağlı hepatomegali ve çok sık olmamakla birlikte periferik ödem görülebilir (66). Solunum sistemi oskültasyonunda ral ve ronküsler duyulabilir. Kardiyovasküler sistem muayenesinde ise taşikardi görülebilir; gallop ritmi, mitral yetmezliğe bağlı sistolik üfürüm duyulabilir (16). Ağır kalp yetmezliğine sahip

hastalarda soğuk ekstremiteler, zayıf periferik nabızlar gibi dolaşım bozukluğu bulguları da görülebilir.

Fizik muayenedeki bazı ipuçları hastalığın etiyojisi hakkında fikir verir. Bu nedenle tam ve baştan aşağı bir fizik muayene yapmak gereklidir. Büyüme ve gelişme geriliği, hepatosplenomegali, nöbetler, hipotoni, kas güçsüzlüğü gibi bulgular altta yatan bir metabolik hastalığı düşündürebilir (45).

2.7.4. Tanı ve Yönetiminde Yardımcı Tetkikler

2.4.4.1. Temel Laboratuvar Tetkikleri

Temel laboratuvar tetkikleri, hastalığın hem şiddeti hem de etiyojisi hakkında fikir vermektedir. Bu hastalarda tam kan sayımı, elektrolitler, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kan gazı, ‘Brain natriuretic peptide’ (BNP) ve kardiyak enzimler değerlendirilmelidir.

Tam kan sayımında dikkat edilmesi gereken durumlardan biri anemi varlığıdır. Anemi hem var olan kalp yetmezliğini ağırlaştırabilir, hem de sınırdaki sistolik fonksiyonları olan bir hastayı dekompanze edebilmektedir. Tam kan sayımında DKMP açısından önemli bir diğer parametre, nötrofil sayısıdır. DKMP hastası bir erkek çocuğunda nötropeni görüldüğünde, hasta özellikle Barth sendromu açısından değerlendirilmelidir (74).

DKMP tedavisi için başlanacak diüretikler, ACE inhibitörleri gibi ilaçlar elektrolit dengesizliğine neden olabileceği için bazal serum elektrolit düzeyleri önemlidir. Ayrıca literatürde DKMP etiyojisinde hipokalsemi, hipofosfatemisi gibi elektrolit dengesizliklerinin de görülebildiğine dair bilgiler vardır (6). Bu nedenle hem tanı anında hem de takipte elektrolitler değerlendirilmelidir.

Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da böbrek fonksiyonlarındaki azalmanın klinik kötüleşme ve mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür (75). Bu nedenle hem bazal böbrek fonksiyon değerleri hem de süreç içerisindeki değişimi büyük önem taşımaktadır.

Sistemik konjesyona bağlı karaciğer enzim değerlerinde yükselme görülebilir. Etiyolojide yer alan hemokromatozis ve mitokondriyal hastalıklar açısından da karaciğer fonksiyon değerleri önem taşır.

Dolaşım bozukluğu olan hastalarda kan gazı, özellikle laktat düzeyi ile mevcut durumun ağırlığına dair fikir verir. Artmış anyon açıklı metabolik asidoz bulunması halinde metabolik hastalıklar açısından daha derin bir araştırmaya girilebilir (45).

BNP ve pro-BNP kalp yetmezliği ile ilişkilendirilir. BNP'nin çocuklarda prognostik değeri literatürde tam olarak bilinmese de yüksek BNP değeri hastaneye yatış ve mortalite hakkında fikir verdiğini söyleyen yayınlar mevcuttur. (76). Yaşamın ilk iki haftasında postnatal dolaşıma geçiş sürecinden dolayı pro-BNP ve BNP seviyelerinin ilerleyen zamanlara göre fizyolojik olarak yüksek olduğu sonuçlar değerlendirilirken göz önünde bulundurulmalıdır (77, 78).

Kardiyak enzimler miyokard zedelenmesini göstermekte iyi bir belirteçtir. Kardiyak enzimler, özellikle troponin-I, idiyopatik DKMP hastalarında da hafifçe yükselse de akut miyokardit hastalarında daha belirgin bir ykseklilik görülür (79).

Kreatin fosfokinaz (CK) etiyoloji araştırması sırasında her hastada bakılmalıdır. Yksekliliği distrinopatiler, laminopatiler, zaspopatiler, miyotonik distrofiler gibi hastalıkları akla getirmelidir. Ancak kas içi enjeksiyon, ağır egzersiz, viral enfeksiyonlar gibi bazı durumlar da geçici yksekliliklere neden olabilir. En az iki yüksek değer CK tanıda yönlendirici olarak değerlendirilmelidir (70).

Serum demiri, transferrin saturasyonu ve ferritin hemokromatozis açısından istenmelidir (58).

Tiroid fonksiyon testleri hem hipotiroidi hem hipertroidinin değerlendirmesi açısından önemlidir.

DKMP etiyolojik değerlendirmesinde enfeksiyöz testler önemli bir yer tutar. Risk faktörü olan hastalarda HIV serolojisi bakılmalıdır. Viral serolojilerin tanıdaki yeri kısıtlıdır, ancak özellikle pediyatrik hastalarda PCR testleri önerilmektedir.

2.4.4.2.Genetik tetkikler

2011 yılında yayınlanmış Kalp Ritm Cemiyeti(HRS) ve Avrupa Kalp Ritm Birliği(EHRA) konsensüs bildirimini, sadece kardiyak iletim defekti olan veya ailede ani kardiyak ölüm hikayesi olan DKMP tanılı hastalara genetik test yapılmasını önermektedir (80). 2018 yılındaki Amerika Kalp Yetmezliği Cemiyeti (HFSA) ve Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji (ACMG) rehberine göre kardiyomiyopatili her hastaya genetik test önerilmelidir. Patojenik ve olası patojenik varyantın olduğu durumlarda birinci derece aile yakınlarına da genetik test önerilmelidir. Ancak literatürdeki bütün rehberler aynı görüşte değildir. Avrupa ve Yeni Zelanda Kalp Cemiyeti ve Avustralya Ulusal Kalp Birliği tarafından 2018 yılında yayınlanmış rehberde de iletim defekti ile ilişkili DKMP tanılı hastalarda genetik testin düşünölebileceğinden bahsedilmektedir (81). 2019 yılında Avustralya’da erişkin DKMP hastalarında yapılan bir çalışmasında, hastaların asemptomatik akrabalarına genetik test yapılmasının klinik tarama testlerine kıyasla ekonomik olarak daha avantajlı olduğunu belirtilmiştir (82).

Genetik test için ideal olan hasta en erken başlangıçlı ve/ya en ağır prezantasyon gösteren hastadır (83). DKMP’li hastanın kendisine genetik test yapılmasının hem tıbbi hem ekonomik hem de psikolojik faydaları mevcuttur. Hastada bulunan patojenik varyantın akrabalarında bulunması halinde o kişilerin yakın izlenmesi, bulunmaması halinde ise olumlu psikolojik etkileri ve klinik taramalardan muaf olacaklarından ekonomik getirisi mümkün olmaktadır (82).

Farklı durumlarda farklı test tipleri kullanılır. Patojen varyantın bilindiği aile taramasında “tek varyant testi” kullanılabilir. Hem özgül hem de düşük maliyetli bir yöntemdir. Diğer kardiyomiyopatilerle karışmayan fenotipte bir hasta ise ortalama 10-25 geni tarayan “kardiyomiyopati gen panelleri” kullanılabilir. Ancak klasik fenotip ya da karışık fenotipte ise 40-100 genin değerlendirildiği “genişletilmiş kardiyomiyopati panelleri” ya da 50’den fazla genin değerlendirildiği kardiyomiyopati panellerinin diğer panellerle kombinasyonu kullanılabilir. Ancak bu testlerde klinik önemi bilinmeyen

varyantların sonuç olarak bildirilme sıklığı artar. Son olarak ‘‘whole exon sequencing (WES)’’ (tüm ekzon sekanslama) yapılabilir. Bu test ile yaklaşık 20,000’den fazla gen taranır. Bu testin değerlendirilmesi için spesifik genetik uzmanlığı gerekmektedir (46).

2.4.4.3. Metabolik tetkikler

DKMP etiyojisi belirlenirken metabolik tetkikler pediyatrik yaş grubu için önemli bir noktada yer alır. Literatürde DKMP’li hastaların %4’ünde metabolik hastalık tanısı bulunmuş olsa da bu hastaların özgül tedavi seçeneklerine sahip olması ve kardiyomyopatinin geri dönüşümlü olma ihtimali nedeniyle bu tetkiklerin etiyojistik araştırmada yerinin olması gerekir (44, 45).

Temel laboratuvar tetkiklerinden kan gazı, kan glukoz değeri, tam idrar tetkiki, karaciğer fonksiyon testleri; her merkezde kolaylıkla elde edilebilecek, tanıya götürücü tetkiklerdir. Ayrıca serum amonyak değeri, kan-idrar aminoasitleri, idrar organik asitleri, ‘‘tandem mass spectrometry’’ (tandem MS) gibi tetkikler de metabolik hastalık tanısı koymada yardımcıdır (45). Ancak metabolik hastalıklara semptomlar başlamadan tanı konulup tedaviye başlanması prognozu iyileştirir. Organik asidemiler, yağ asidi oksidasyon defektleri gibi hastalıkların da yer aldığı 50’den fazla hastalığın dahil olduğu yenidoğan tarama testleri Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılmaktadır (84).

2.4.4.4. Radyolojik tetkikler (Akciğer grafisi, Telekardiyogram, Kardiyak Manyetik Rezonans, Ekokardiyografi, Elektrokardiyogram ve Holter İncelemeleri)

Akciğer grafisinde veya telekardiyogramda özellikle kardiyomegali ve pulmoner ödem bulguları görülür (85). Küçük bebeklerde ciddi kardiyomegali sol ana bronşa bası yaparak sol akciğerde atelektaziye neden olabilir (86).

Elektrokardiyogramda (EKG) özgül olmayan değişiklikler görülür. Sol ventrikül ya da biventriküler hipertrofi, sol atriyal genişleme bulguları ile ST segment ve T dalgası değişiklikleri gözlenebilir (16, 87). İletim anomalileri riski LMNA ve SCN5A gibi bazı mutasyonlarda daha yüksektir. Bu mutasyonlarda supraventriküler aritmiler ve AV blok görülebilir (88). PR intervalinde uzama laminopati ve SCN5A mutasyonlarının

yanı sıra desminopati, miyotonik distrofiler, akut miyokarditte de görülebilir (85). EKG’de ayrıca düşük voltaj QRS kompleksleri, QT interval uzamaları, prematür atımlar gibi pek çok durum DKMP’de önemli bir etiyoloji olan akut miyokarditte görülebilir (89). 12 derivasyon EKG’nin yanı sıra 24 saatlik Holter EKG, özellikle silik bulgularla giden vakalarda aritmileri göstermek ve ani kardiyak ölüm riskini belirlemek için mutlaka kullanılmalıdır (88, 90).

Kardiyomiyopati değerlendirmesinde tanı koymada en yardımcı tetkik transtorasik ekokardiyografidir. İki boyutlu ekokardiyografi ile kalbin genel fonksiyonu değerlendirilirken, M-mod ile kalp boşluklar ve duvarlar değerlendirilir. Ayrıca Doppler ekokardiyografi ile kapak patolojileri değerlendirilir. DKMP tanı kriterleri ise sistolik fonksiyon belirteçlerinin (ejeksiyon fraksiyonu ya da kısalma fraksiyonu gibi) çocuğun yaşına göre normalin 2SD altında olması ve sol ventrikül diyastol sonu çapının çocuğun yaşına göre normalin 2SD üstünde olması olarak belirlenmiştir (91).

Tanı anında kalp boşluklarının ve sistolik fonksiyonların değerlendirmesinin yanı sıra pek çok parametre değerlendirilmelidir. Sol ventrikül eksentrik hipertrofisi görülebilir. İdiyopatik DKMP ile son dönem HKMP ayırıcı tanısında bu durum kullanılabilir. Sol ventrikül duvar hareketlerinde yaygın hipokinezi mevcuttur. Hastalığın ilerleyen zamanlarında sistolik disfonksiyona diyastolik disfonksiyon da eşlik eder. Bu durum restriktif sol ventrikül dolum paterni (kısa E deselerasyon zamanı, artmış E/A oranı) şeklinde kendini gösterir. Hastalığın seyri sırasında değişimler gösterir. Sol ventrikül genişlemesine sekonder mitral anulus genişlemesine ve volüm yüküne bağlı fonksiyonel mitral kapak yetmezliği kötü prognozla ilişkili olduğundan dikkatle belirlenmelidir. Ekokardiyografi sadece fonksiyonları belirlemek için değil, aynı zamanda yapısal bir kapak hastalığı olmadığından emin olmak için de mutlaka gereklidir.

Biventriküler hastalık ya da sol kalp hastalığına bağlı sağ ventrikül volüm yükü nedeniyle sağ kalp disfonksiyonu görülebilir. Sağ ventrikül sistolik fonksiyonu hakkında kardiyak MRG daha doğru bilgi verir. Ancak ekokardiyografi ile TAPSE (Triküspit

kapağın anüler planda sistolik yer değiştirmesi) değerlendirilerek fikir sahibi olunabilir. Sağ kalp disfonksiyonu halinde fonksiyonel triküspit yetmezliği ve pulmoner hipertansiyonun da sık görüleceği unutulmamalıdır (92).

Kardiyak MRG gün geçtikçe pratikte daha çok kullanılan bir tetkik haline gelmiştir. DKMP hastalarında tanının konulmasından prognozun belirlenmesine kadar pek çok farklı adımda yardımcıdır. Ventrikül volümleri ve ejeksiyon fraksiyonunu belirleme de kardiyak MRG altın standarttır (93). Ayrıca doku karakterizasyonu konusunda bilgi vermesi DKMP etiyoloji belirlenmesinde önemli bir noktada yer almasını sağlar. Geç gadolinyum kontrastlanması (‘‘late gadolinium enhancement-LGE’’) MRG ile miyokardiyal fibrozis hakkında fikir sahibi olunmaktadır. Fibrozisin anatomik yeri ise etiyoloji hakkında fikir verir. İnferolateral ya da posterolateral fibrozis musküler distrofiyi gösterirken, subepikardiyal ya transmural yama tarzı tutulum miyokardite işaret edebilir (94). Literatüre göre erişkin hastaların %30’unda kötü prognoza işaret edebilen orta duvar fibrozisi” mevcuttur. Ayrıca fibrozis varlığı, aritmilerin oluşumunu kolaylaştırır. Erişkinlerde LGE varlığı artmış ani ölüm riski ile ilişkilidir (95). LGE ayrıca tedavi ile geriye dönüş hakkında bilgi verir (94). LGE-MRG ciddi sol ventrikül disfonksiyonlarında görülebilen ventriküler trombüsleri de en iyi gösteren tetkiklerdendir (96).

2.4.4.5.Girişimsel tetkikler

Yeni tanı konulan hastalar kardiyak kateterizasyon açısından değerlendirilmelidir. Özellikle bebeklik dönemindeki hastalarda nadir de olsa olası doğuştan koroner arter anomalileri mutlaka akılda tutulmalıdır (66).

İlerleyen dönemde kardiyak transplantasyon ihtiyacı olabilecek hastalarsa kalp kateterizasyonu yapılması büyük önem taşır (97).

2.4.4.6.Histopatolojik tetkikler

Oldukça girişimsel olan endomiyokardiyal biyopsinin deneyimli merkezlerde hasta bazında kâr zarar hesabı gözetilerek yapılması gerekir. Deneyimli merkezlerde ciddi komplikasyon gelişme ihtimali düşük olsa da biyopsi alınırken yapılan sağ ventrikül

manipülasyonu hali hazırda aritmiye yatkın olan DKMP hastalarında ritm ile ilgili komplikasyonlara yol açabilir.

Yoshizato ve ark.'ın 25'i klinik olarak DKMP tanısı almış 53 çocuk hastadaki endomiyokardiyal biyopsi sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmada hastaların %96'sında histopatolojik olarak kardiyomiyopati bulguları bulunmuş ancak hiçbirinde myokardit bulgusuna rastlanmamıştır. Bu çalışmada işlem sırasında üç hastada (%5) sağ ventrikül perforasyonu, dört hastada da ventriküler taşikardi gelişmiştir. Histopatolojik sonuç olarak elde edilen "miyosit hipertrofisi ve interstisyel fibrozis" kardiyomiyopati tanısını desteklese de ne hastalığın etiolojisini belirlemede ne de tedaviyi yönlendirmede yardımcıdır (98). Ancak hastada aktif miyokardit şüphesi varsa endomiyokardiyal biyopsi hastanın yaşı da göz önünde bulundurularak değerlendirilebilir. Erişkin DKMP hastalarının etiolojisinde daha sık görülen kardiyak amiloidoz ve sarkoidoz gibi durumlarda da biyopsi faydalı olabilir. Bu durumlar pediatrik yaş grubunda neredeyse hiç görülmediğinden pratikte bu endikasyonlarla biyopsi çok nadir olarak yapılmaktadır (99).

2.4.5. Asemptomatik aile bireylerinin taranması

2018 yılında yenilenen Amerika Kalp Yetmezliği Cemiyeti (HFSA) ve Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji (ACMG) rehberine göre; DKMP hastalarının birinci derece yakınlarının taranması önerilmektedir. Bu taramada kardiyak şikayetler temelli öykü, ayrıntılı kardiyak ve nöromusküler muayene ile tam fizik muayene, EKG ve transtorasik ekokardiyografi de bulunur. Ancak ekokardiyografinin yeterli olmadığı durumlarda kardiyak MRG düşünülebilir. Sendromik ya da nöromusküler hastalıktan şüphelenilmesi durumunda CK-MM; metabolik hastalıktan şüphelenildiğinde ise metabolik tetkikler alınmalıdır (46).

Aynı rehber DKMP'li hastanın birinci derece yakınlarının taranma sıklığını da yaş gruplarına göre belirlemiştir. Hayatın ilk beş yılında yıllık tarama önerilirken, 6-12 yaş

arası 1-2 yılda bir, 13-19 yaş arası 1-3 yılda bir, 20-50 yaş arası 2-3 yılda bir, 50 yaşın üzerindeki yakınları için ise her 5 yılda bir tarama önerilmiştir (46).

2.5. Dilate Kardiyomyoptinin Ayırıcı Tanı

DKMP, tanısı gereği doğuştan kalp hastalıkları grubunun dışındadır. Ancak ilk başvuru sırasında sistolik disfonksiyon ve ventriküler dilatasyon görülen hastalarda DKMP kadar doğuştan kalp hastalıkları da değerlendirilmelidir. Özellikle küçük bebeklerde **koroner arter çıkış anomalileri** hem tedavi edilebilir olması hem de tanı konulmadığı takdirde ilerleyici kalp yetmezliğine neden olması nedeniyle önemlidir. **Sol koroner arterin pulmoner arterden köken alması ('Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery' (ALCAPA))**, nadir bir doğuştan kalp hastalığıdır. Prevelansı önceleri 1/300000 canlı doğum olarak bilinirken, bu konudaki farkındalığın artmasıyla gittikçe sıklaşmıştır (1/4000 canlı doğum). Klinik olarak iki üç ay civarında kalp yetmezliği semptomları ile gelen bu hastaların EKG'sinde miyokard iskemisinin spesifik olmayan bulguları görülür. EKO'da ise sol koroner arter çıkışının görülmemesi, sağ koroner arterin geniş olması gibi bazı bulgular şüphelendirebilmektedir(100). Kardiyak kateterizasyon ve aortografi ile koroner arterlerin görüntülenmesi ile kesin tanısı konulur. Ayrıca literatürde EKG ve EKO ile ALCAPA tanısı koymak için skorlama yöntemleri vardır (101).

Literatürde DKMP olarak tanı alan ancak tetkikler sonucu **aort koarktasyonu** olduğu ortaya çıkan hastalar mevcuttur. Bu hastalar yenidoğan dönemini geçmiştir ve sol ventrikülün basınç yükü karşısında hem dilatasyon hem de yetmezlik geliştirmişlerdir (102). Benzer patofizyoloji ile **aort stenozu** da değerlendirmeye alınmalıdır.

DKMP ile en çok karışan diğer bir klinik durum, hem etiolojide hem de ayırıcı tanıda yer alan **akut miyokardittir**. Klinik bulguları, hafif göğüs ağrısından şoka kadar geniş bir spektrumdadır. Ancak ağır bir klinikle seyreden akut fulminant miyokardit, DKMP ile karışabilir. Akut miyokardit etiolojisinde enfeksiyöz ajanlar, sistemik hastalıklar, ilaçlar yer alır. Miyokardit tanısında altın standart hala endomiyokardiyal

biyopsidir. Ancak yamasal tutulum nedeniyle negatif biyopsi tanıyı ekarte edememektedir. İşlemin invazivliği ve hastaların her zaman hemodinamik olarak stabil olmaması nedeniyle endomiyokardiyal biyopsi gittikçe daha az tercih edilmektedir. Klinik şüphe halinde tanıda ilk kullanılan tetkikler troponin, EKG ve EKO'dur. EKO'da segmenter duvar hareket bozuklukları, LV arka duvar ya da septum hipertrofisi miyokardit tanısına yaklaştırır (79, 103). Bazı çalışmalarda miyokardit hastalarında DKMP hastalarına göre troponin-I değerinin daha yüksek, sol ventrikül diyastol sonu dilatasyonunun ise daha hafif olduğu bulunmuştur (103). Ancak şu anda belirlenmiş herhangi bir eşik değer bulunmamaktadır. Kardiyak MRG ise pratikte biyopsinin yerini almaya başlamıştır. Semptomlar başladıktan sonraki iki hafta içerisinde değerlendirilmeleri klinik olarak daha anlamlıdır. MRG ile hastalar Lake Louise kriterlerine göre değerlendirilir, ancak bu kriterlerde de yer alan ve miyokardiyal zedelenme gösteren geç kontrast tutulumunun DKMP'de de görülebileceği ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

2.6. Dilate Kardiyomiyopatide Prognoz

Literatürdeki pek çok çalışma küçük yaşta tanı alma, tanı anında yüksek EF ya da KF, etiyojide miyokardit varlığının iyi prognostik faktörler olduğunu göstermiştir (104). PCMR çalışmasına göre altı yaşından sonra tanı almak, mortalite riskini iki kat artırmaktadır (4). Yaş konusunda eşik değer için belirlenmiş bir değer bulunmamaktadır.

Yaş ve cinsiyete göre vücut ağırlığı prognozu etkileyen önemli bir faktördür. %10'un altı ya da %95'i üzerindeki değerler kötü prognoz için bağımsız risk faktörüdür (3).

Anemi, kalp yetmezliğini akut olarak kötüleştirmesinin yanı sıra mortalite üzerine etkisi nedeniyle de önemlidir. 218 idiyopatik DKMP'li hasta üzerinde yapılan bir araştırmada hastaların %25'inde anemi görülmüştür. Hemoglobün değeri 10 g/dL'nin altında olan hastaların beş yıllık sağ kalımı %36 iken, 10 g/dL'nin üstünde olan hastalarda bu oran %70 olarak bulunmuştur (105).

QRS süresinin uzaması aritmi oluşumu, LV disfonksiyonu ve ani ölümlerle ilişkili bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada kaybedilen DKMP hastalarında QRS uzunluğunun anlamlı olarak yaşayanlara göre daha uzun olduğu görülmüştür (106).

Literatürde ekokardiyografik değerlendirmedeki ağır mitral yetmezliğin, LA volümü/Aort çapı oranının sağkalımda etkili olduğu görülmüştür (104). LVKF z skorunun iki büyük DKMP kohortunda da mortalite/transplant açısından prognostik öneme sahip olduğu görülmüştür (4, 71). Ayrıca tanıdan sonraki altı aylık izlemde sistolik fonksiyonda iyileşme görülmemesi mortalite/transplant açısından risk faktörüdür (71).

Erişkinlerde, Gulati ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 483 DKMP hastasında LA volümü ve prognoz arasındaki ilişki incelenmiş. Kardiyak MRG'da vücut yüzey alanına göre LA volümü > 72 mL/m² olan hastaların kardiyak transplantasyon veya mortalite oranları üç kat daha fazla görülmüştür (107). Erişkinlerde yapılmış başka bir çalışmada ise sol ventrikül "midwall" fibrozisinin mortalite riskini artırdığı görülmüştür (95). Bu konuda çocuklarda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Aile öyküsü, kardiyak kateterizasyondaki bazı parametrelerin (LVEDP (sol ventrikül diyastol sonu basıncı), pulmoner arter basıncı) mortalite üzerine etkili bir faktör olup olmadığı konusunda farklı görüşler mevcuttur (104).

Ani ölüm riski, diğer kardiyomiyopatilere kıyasla daha azdır. Ancak yine de tanıdan sonraki ilk beş yıl boyunca bu risk %2-3 oranındadır (16). LV dilatasyonu ne kadar fazla ve tanı anındaki yaş <14 yıl ise ani ölüm riskinde artış görülür (108). Ailede KMP öyküsü olması bazı serilerde ani ölümlerle ilişkisiz, bazılarında ise bir risk faktörü olarak görülmüştür (30).

2.7. Dilate Kardiyomiyopatide Tedavi seçenekleri

2.7.1. Dilate Kardiyomiyopatide Medikal tedavi

DKMP'ye spesifik bir medikal tedavi bulunmamaktadır. DKMP'ye ikincil gelişmiş kalp yetmezliğinin semptomatik tedavisinde diüretikler, ACE inhibitörleri, beta blokörler ve antiaritmik ilaçlar kullanılır (109). Pediyatrik hasta grubundaki veriler kısıtlı

olduğundan, tedavi planlamasında erişkin verilerinden çıkarımlar kullanılmaktadır.(110) Bu alanda yapılmış en geniş rehber ‘‘The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)’’nin 2016 yılındaki rehberidir (111).

PCMR çalışmasındaki retrospektif (1990-1995) ve prospektif (2000-2006) kohortlardaki tedavi şemaları karşılaştırıldığında beta blokör kullanımındaki artış dışında tedavi şemaları benzer bulunmuştur. Ancak asemptomatik kalp yetmezliğine yönelik tedavilerde bazı farklılıklar mevcuttur. İlk kohortta asemptomatik hastalara da kalp yetmezliği tedavisi verilirken, hastaların %47’sine ACE inhibitörü verilmemiştir. Şu andaki rehberlerde tüm kalp yetmezliği hastalarına ACE inhibitörü verilmesi önerilirken, sadece semptomatik hastalara akut kalp yetmezliği tedavisi verilmesi önerilmektedir (7).

2.7.1.1.Akut kalp yetmezliği tedavisi

Akut kalp yetmezliğinde, hastanın konjesyon ve perfüzyon durumuna göre tedavi yapılmaktadır. Loop diüretikler konjesyona yönelik ilk basamak ilaçlar, perfüzyonu düzeltip uç organ zedelenmesini engellemek için inotropik ajanlar kullanılabilir (112).

Diüretikler

Loop diüretikleri (furosemid, bumetanid) akut dönemde ilk tercih edilen ajanlardır. Ülkemizde furosemid etken maddesinin preparatları mevcuttur. Dirençli volüm yükü halinde tiyazid grubu diüretikler (aldaktazid (spironolakton+hidroklorotiyazid), hidroklorotiyazid, metolazon) de eklenebilir (66).Ülkemizde tekbaşına hidroklorotiazid preparatı bulunmamaktadır. Bu grupta hiperpotasemi riski bulunmaktadır.

Akut dekompanse kalp yetmezliğinde furosemidin verilme tarzı ve dozu üzerine farklı sonuçlar mevcuttur. İnfüzyon ve aralıklı furosemid uygulamasını erişkinlerde karşılaştıran çalışmalar mevcuttur. İnfüzyon olarak uygulamanın toplam günlük idrar çıkarımı ve hastaneye yatışta daha etkili olduğu, ancak vücut ağırlığı kaybında belirgin bir fark bulunamamıştır. Hipomagnezeminin infüzyon grubunda anlamlı olarak daha yüksek olması dışında yan etki profilinde de iki grup arasında bir fark görülmemiştir (113).

İnotroplar

Dopamin, noradrenalinin sentetik öncülüdür. Düşük doz (<3 µg/kg/dk) dopaminin renal kan akımını artırsa da renal fonksiyonları arttırmadığı görülmüştür. Beta-1 reseptörlerin uyarılmasıyla inotrop ve kronotropik etkileri görülmeye başlamaktadır (66). Yüksek dozlara çıkıldığında (>10 µg/kg/dk) ise alfa adrenerjik reseptörlerin etkisi ile sistemik vasküler direnci artırmaktadır (114).

Dobutamin, alfa ve beta adrenerjik reseptörleri üzerine etkilidir. İnotropik ve kronotropik etkisi temel olarak Beta-1 reseptör uyarımına bağlıdır. Kardiyak debiyi artırırken periferdeki hem alfa-1 (vazokonstriksiyon) hem de beta-2 (vazodilatasyon) reseptörlerindeki uyarının birbirini dengelemesi ile toplam periferik direnci değiştirmez (66). Ancak düşük dozlarda (<5 µg/kg/dk) sistemik vasküler direnci düşürebilmektedir, bu nedenle belirgin hipotansif hastada dikkatli kullanılmalıdır. (114)

Adrenalin hem alfa hem de beta adrenerjik reseptörler üzerine güçlü bir uyarımı vardır. Doz bağımlı olarak farklı etkileri görülür. Düşük dozlarda ventriküler kasılmayı uyarırken, daha yüksek dozlarda periferik vazokonstriksiyon etkisi belirginleşir. Uzun süreli yüksek dozda kullanma gereksinimi mekanik dolaşım desteğine geçişi düşündürmelidir (66).

Milrinon, hem inotropik hem vazodilatör etkisi olan bir ajandır. Kalbin kasılması ve sistemik vasküler direnç üzerine olan etkisinin yanı sıra diyastolik fonksiyonu da iyileştirir. En önemli yan etkisi hipotansiyon ve refleks taşikardidir (66).

Levosimendan, kalbin oksijen tüketimini artırmadan kasılmasını artıran ve ardyükü azaltan vazoaktif bir ajandır. Bu etkilerini troponin C'nin kalsiyuma olan duyarlılığını artırarak ve damar düz kasındaki potasyum kanallarını açarak yapar. En önemli yan etkisi hipotansiyondur. Pek çok ülkede etkinliği kabul edilmiş olmasına rağmen FDA onayı olmadığından, Kuzey Amerika'da kullanılmamaktadır. Pediyatrik hastalarda randomize klinik çalışmalar henüz olmasa da; retrospektif hasta serilerinde yoğun bakımdan çıkışı kolaylaştırdığı, bazı serilerde sistolik fonksiyonu iyileştirebildiği

görülmüştür (115, 116). Standart inotrop tedavisinden belirgin fayda görmeyen hastalara ya da nakil/mekanik kardiyak destek tedavisine kadar köprü tedavisi olarak son dönem hastalara uygulanabileceği literatürde öne sürülmüştür (112).

Akut dekompanse hastalar medikal tedavi ile stabilize edilemediğinde mekanik dolaşım desteklerinden (ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO), VAD (ventricular assist device) yararlanılabilir.

2.7.1.2.Kronik dönemde tedavi

Ayrım kesin olmasa da semptomların üç aydan uzun sürdüğü durumlarda kronik kalp yetmezliğinden bahsedilebilmektedir. Tedavi önerileri genellikle erişkin çalışmalarından yola çıkılarak verildiği için, RAAS sistemi baskılamaya yöneliktir. Diüretikler, RAAS sistemini bloke eden ilaçlar ve yeni eklenmeye başlanan beta blokörler ajanlar kronik dönemde tedavinin temelini oluşturur. Bu tedavilere rağmen semptomatik hastalara digoksin eklenmesi düşünülebilir. Klasik ajanlara ek olarak ivabradin, sacubirtil/valsartan gibi yeni ilaçlar da yavaş yavaş tedavi şemasında kendilerine yer bulmaktadır (112).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve Anjiyotensin Reseptör Blokörleri

ACE inhibitörlerinin erişkinlerde yapılan çalışmalarda asemptomatik sistolik disfonksiyonu olan hastalarda bile mortaliteyi azalttığı görülmüştür. ACE inhibitörleri bu etkiyi hem ardyükü hem önyükü hem de sistolik duvar stresini azaltarak yapmaktadır. Ayrıca, kardiyak miyosit hipertrofinin, aldosteron ve antidiüretik hormon üretiminin de azalmasında etkilidirler (117).

Çocuk hastalarda 1990'lı yıllarda başlayan ACE inhibitörü deneyimi (118), günümüzde de randomize, çift kör, prospektif, placebo kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen devam etmektedir. Bu pratik şu an için retrospektif çalışmalar ve vaka serileri ile desteklenmektedir. DMD'li hastalarda sol ventrikül disfonksiyonu gelişmeden ACE inhibitörü kullanımının koruyucu olabileceğine dair de veriler bulunmaktadır (111).

Anjiyotensin reseptör blokörleri ise benzer mekanizma ile etkilidirler. ACE inhibitörlerini kullanamayan hastalarda kullanılabilir, ancak yararını gösteren pediyatrik çalışma verisi bulunmamaktadır (111) .

Mineralokortikoid reseptör blokörleri

Mineralokortikoid (aldosteron) reseptör blokörleri (eplerenon) RAAS blokajı üzerinden etkilidir. Miyokardiyal fibrozisi azaltır. Ancak mevcut veriler erişkin çalışmalarına aittir. Çocuklarda kullanımı desteleyen ya da kullanılmamasını öneren bir veri bulunmamaktadır(111).

Beta blokerler

Birinci nesil beta blokerlerden propranolol; ikinci nesil beta blokerlerden olan metoprolol ve üçüncü nesil beta bloker karvedilol çocuklarda kalp yetmezliği tedavisinde kullanılır (119).

Karvedilol β 1-, β 2- ve α 1-adrenoreseptörlerini kompetitif olarak inhibe eder. Vazodilatör, anti apoptotik etkileri de bulunurken intriksik sempatomimetik etkisi bulunmaz (119). Bronkospazm ve kalp yetmezliği semptomlarını artırması gibi yan etkileri mevcuttur. Bu yan etkilerin görülme sıklığını azaltmak için düşük dozlarda başlayıp, hastanın klinik durumuna göre kademeli ve yavaş bir şekilde doz artırımı planlanmalıdır. Yapılan pek çok çalışmada Ross fonksiyonel sınıflamasında iyileşme, LVEF ve LVKF’de düzelme görülmüştür (120, 121). Ancak 161 hasta ile yapılan çok merkezli bir çalışmada, placebo ile karvedilol kullanan grup arasında klinik sonuçlar anlamlı bir fark bulunamamış; bu durumun erişkin ve çocuk hastalardaki DKMP patofizyolojisindeki farklılık kadar spontan iyileşmedeki yüksek oran, klinik heterojenite, ventriküler morfolojideki farklılık ve hasta sayısındaki azlıktan kaynaklanabileceği düşünülmektedir (122). Bir çalışmada hastaların %75’inde var olan farklı derecelerdeki mitral yetmezliğinin ortalama 28 aylık bir takip süresi sonunda azaldığı gösterilmiştir (120). Literatürdeki çift-kör, plasebo kontrollü 53 hastalık bir çalışmada da karvedilolün klinik sonuçlara olumlu etkisi gösterilmiştir (121).

Karvedilolün hiperadrenerjik durum üzerine olan etkisi ile DKMP’li çocuklarda aritmiye olan yatkınlığı azaltabileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur (123).

Metoprolol ise β 1- adreno reseptörlerini inhibe eder, yüksek dozlara çıkıldığında β 2- reseptör inhibisyon etkisi de görülebilir. Ancak karvedilolün aksine vazodilatör, anti-apoptotik gibi etkileri bulunmaz (119).

Propranolol, selektif olmayan (β 1- ve β 2- adreno reseptörleri) bir beta blokerdir. Doğuştan kalp hastalığına sahip çocuklarda nörohumoral aktivite üzerine etkili olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur(124), ancak günümüzde kalp yetmezliği tedavisinde yeri diğer ajanlara göre daha azdır.

Digoksin

Digoksin, hem Na-K ATPaz’ı inhibe ederek miyokardiyal kasılmasını artırır hem de kardiyak aksiyon potansiyelinde faz 4 ve 0’ı uzatarak kalp hızını azaltır. Kalp yetmezliğinde sık kullanılan bir ilaçken aritmi, hipotansiyon gibi yan etkiler nedeniyle geri plana düşmüştür. Ancak son zamanlarda erişkinlerde yapılan meta-analizler digoksinin semptomları azalttığı ancak mortaliteyi azaltmadığı göstermektedir. Çocuklarda yapılmış retrospektif bir çalışma sağ kalımı artırdığını öne sürmüştür. Ancak bu durumun inotropik etkisinde mi yoksa negatif kronotropik etkisinden mi olduğu tartışmalıdır (114).

Pediyatrik hastalarda prospektif çalışmalar olmasa da medikal tedaviye rağmen semptomatik hastalarda tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Ancak digoksinin aritmileri artırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (125). Asemptomatik hastalarda ise kullanılması önerilmemektedir. Böbrek hastalığı olanlarda, sinoatriyal ya da atriyoventriküler nodu etkileyen ilaçlar ya da amiodaron beta bloker gibi digoksin düzeyini etkileyen ilaçlar kullan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. (126)

İvabradine

İvabradine sinoatriyal noda özgü “funny akımı” inhibe eden yeni bir ilaçtır. Bu etkiyi yaparken diğer iyon kanallarını etkilemediğinden miyokard kasılmasını ve kalp

içerisindeki elektriksel iletimi etkilemez. Erişkinlerde yapılan çok merkezli placebo kontrollü bir çalışmada ivabradinin standart tedaviye ek olarak uygulandığında kalp hızını düşürerek kalp yetmezliğinin kötüleşmesini ve buna bağlı ölümleri azalttığı görülmüştür (127). Pediyatrik hasta grubunda 2017 yılında yapılan çift-kör, placebo kontrollü faz 2-3 çalışmasındaki ivabradin grubundaki hastaların 12 ay sonunda LVEF, klinik durumu ve hayat kalitesi placebo grubuna anlamlı düzeyde artış göstermiştir (128). FDA, 6 aydan daha büyük semptomatik kalp yetmezliği bulunan çocuklar için bu ilacın kullanımı onaylamıştır (112).

Sacubitril-Valsartan

Sacubitril bir neprilysin inhibitörüdür. Neprilysin enzimi, natriüretik peptitlerin yıkımını sağlar. İnhibisyonu bu peptitleri artırır ve vazodilatasyon ile diürezi kolaylaştırır. Sacubitrilin, RAAS antagonisti ile kombine edilmesindeki amaç ise; neprilysin inhibisyonu ile aktive olmuş RAAS sistemi yeniden inhibe etmektir.

Erişkinlerde yapılan prospektif randomize PARADIGM-HF çalışmasında ölümler ve kalp yetmezliği kaynaklı hastaneye yatışlar açısından enalapril üstün olduğu gösterilmiştir (129). Çocuklarda yapılan PANORAMA-HF çalışmasının 12. hafta sonuçlarının yayınlanmasından sonra sacubitril/valsartan bir yaş ve üzerindeki sol ventriküler disfonksiyonlu kalp yetmezliği hastaları için onay almıştır (112, 130).

Antiaritmikler

Anti-aritmikler, hayatta kalıma etkisiz ya da negatif etkili olmaları ve proaritmik etkileri nedeniyle 2016 ISHLT Kalp Yetmezliği Rehberi'nde rutin olarak önerilmemektedir. Ancak seçilmiş özellikli disritmi vakalarda yan etki profiline dikkat ederek kullanılabilir (111). Amiodaron, asemptomatik nonsustained VT'si olan DKMP hastalarında kontraendikedir (90).

Antikoagülan ve antiagreganlar

Sistolik disfonksiyonda tromboemboli riskini azaltmak için antikoagülan kullanımı öneren rehberler mevcuttur. Warfarin pediyatrik yaş grubu için takip zorluğu ve

yan etki profili nedeniyle ilk tercih edilen seçenek değildir. Warfarin yerine düşük molekül ağırlıklı heparin tercih edilebilir. Ancak cilt altı enjeksiyon olarak uygulanması hasta uyumunu zorlaştırabilir. 2016 ISHLT Kalp Yetmezliği Rehberi'ne göre EF'si 25'in altında olan hastalara profilaktik antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Özellikle akut dekompanse kalp yetmezliğindeki hastalara santral kataterleri de varsa tromboemboli profilaksisi önerilmektedir (111).

Aspirin tromboz profilaksisinde kanıtlanmış bir etkinliği olmasa kullanılabilir. EF%25-30 olan hastalara kullanılması önerilmektedir (111).

Diğer

2009 yılında pediyatrik hasta grubunda yapılmış randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada idiyopatik DKMP hastalarında altı ay süreyle koenzim Q desteğinin diyastolik fonksiyonda iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir (131). Ancak az sayıda hasta ile yapılmış bu çalışmanın önerileri, henüz rehberlere geçmemiştir.

Omecamtiv mecarbil (aktin-miyozin kompleksini güçlendirir), danicamtiv (miyozin aktivatörü), telbivudine (antiviral nükleozid) gibi ilaçların çalışmaları devam etmektedir. Literatürde ayrıca TNF-alfa ve IL- reseptör inhibitörleri üzerine çalışmalar devam etmektedir. Ancak henüz bu çalışmaların bazıları prelinik aşamadayken, bazıları kısıtlı klinik araştırma şeklindedir. Bir diğer tedavi önerisi ise patogeneze rol oynadığı düşünülen hastalığa spesifik oto-antikorların vücuttan temizlenmesidir. Henüz deneysel aşamada olan bu yöntemin etkililiği ve güvenliliği için geniş çaplı çalışmalar gerekmektedir (57).

2.7.2. Dilate Kardiyomiyopatide Cerrahi Tedavi

Nakil dışı cerrahi

Mekanik destek cihazları, kalp nakli listesinde olup son dönem kalp yetmezliğindeki hastaların yaşam süresini uzatmaktadır. 1960'larda ilk pediyatrik ventriküler destek cihazının takılması ile başlayan bu süreç günümüzde gelişmeye ve nakil

listesi bekleme mortalitesini azaltmaya devam etmektedir (132). Şu an ECMO ve ventriküler destek cihazları (biventriküler/univentriküler) her yaştan pedyatrik hasta için kullanılmaktadır (133).

Parsiyel sol ventrikülektomi (PLV) ile, Batista prosedürü, klinik durumu ağır olan hastaları kalp nakline kadar hayatta tutmak ya da bu ihtimali olmayabilecek hastaların hayat kalitesini artırmak amaçlanır. Kardiyopulmoner by pass altında; koroner arterler, papiller kaslar ve mitral kapak korunarak iki papiller kas arasındaki posterolateral kastan bir bölüm çıkarılır. Bu işlem sırasında vakanın durumuna mitral kapak replasmanı da yapılması da gerekebilir (134). Mortalite ve morbiditesi yüksek olabilecek ve hastanın hayat kalitesini ne kadar artıracığı konusunda literatürde şüpheler olan bu operasyon için hasta seçimi kritiktir. Ancak bu konuda literatürde sadece küçük çaplı vaka serileri vardır. Bir çalışmada kalp yetmezliği nedeniyle hastanede yüksek dozlarda katekolamin infüzyonu alan ve klinik olarak NYHA 3 ve 4 olarak değerlendirilen hastaların mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişmeden ameliyata verilmesinin, ameliyat başarısını artıracığı öne sürülmüştür (135). Bu operasyon köprü olarak kullanılabileceği gibi sosyoekonomik durumlar nedeniyle kalp nakli ihtimalinin düşük olduğu bölgelerde, palyatif olarak da kullanılabileceği belirtilmiştir (136). Ancak farklı merkezlerden gelen sonuçlar incelendiğinde LVAD ihtiyacının ve yeniden nakil listesine alınma oranının fazla olduğu, aritmilerin geliştiği görülmüştür (137). Bu nedenle günümüzde sadece kalp nakli kontraendikasyonu bulunan hastalar için bir seçenek olarak görülen daha geri planda kalmış bir operasyondur (138).

İntraaortik balon pompası (İABP) acil durumlarda erişkinlerde iyileşmeye ya da nakle köprü olarak kullanılır (109). Çocuklarda uygulanmasını kardiyojenik şokta nabız basıncının dar olması ve hızlı kalp atımı zorlaştırmaktadır. Bir vaka serisinde nakle köprü olarak İABP uygulanan dört çocuktan üçü nakle kadar 1-10 gün süreyle komplikasyonsuz izlenmiş. Bir hasta ise 12 gün İABP ile izlenmiş, ancak dolaşım sorunu nedeniyle kaybedilmiş. ECMO ve LVAD imkanının olmadığı ya da fazla invaziv olarak

değerlendirildiği durumlarda nakle kadar köprü tedavisi olarak İABP, literatürde önerilmiştir (139).

Erişkinlerde etkili bir şekilde kullanılan **kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT)**, çocuklarda daha kısıtlı bir şekilde kullanılabilir (140). Bu tedaviden en çok fayda gören hastalar kalp pili (“pacemaker”) tedavisi sonucu sistolik disfonksiyonu olan hastalardır. Ancak 2014 IHLTS Pedyatrik Kalp Yetmezliği rehberi, “EF<%35’in altında, sol dal bloğu olan, yaşına göre QRS uzaması olan, mevcut medikal tedaviye rağmen NYHA sınıf 2-4 olan hastalarda CRT kullanılmasının değerlendirilebileceğini” belirtmiştir (141). Ayrıca erişkin hastaların aksine DKMP’nin CRT cevapsızlığında bağımsız risk faktörü olduğu da bu tedavi seçilirken göz önünde bulundurulmalıdır (142).

Dinamik kardiyomioplasti, ilk olarak 1985 yılında yapılmıştır. Latissimus dorsi kasının kalbin etrafına sarılması tekniği ile yapılan bir operasyondur. Zamanla kalbin kasılmasına destek olması beklenir, 1500’ü aşkın yapılan bu operasyonda beklenen hemodinamik fayda görülmediğinden günümüzde pek uygulanmamaktadır (138). Sadece erişkinler için kullanılan bu yöntemin hayvan modellerinde “büyüyen organizmadaki” uygulaması denenmektedir (143).

Hücresele kardiyomioplasti, kaybedilen miyositleri yerine koymak, fonksiyon kaybını ve remodellingi önlemek için kök hücre kullanılarak yapılan bir hücresele tedavi yöntemidir (144). Erişkin iskemik kalp hastalıklarında kullanımı literatürde görülse de, pediyatrik yaş grubunda son 10 yılda kullanılmaya başlanmıştır. Koroner arterlere otolog periferik kök hücre nakli uygulanmış ilk pediyatrik hasta serisi, iki hastadan oluşmaktadır. Her ikisinde de kalbin kasılma fonksiyonunda iyileşme görülmüş, bir hasta nakil listesinden çıkarılmıştır (145). Bir başka vaka serisinde ise otolog periferik kök hücreler intramiyokardiyal olarak nakledilmiş. Bu seride de hastaların kardiyak fonksiyonlarında iyileşme görülmüştür (146). İntramiyokardiyal otolog periferik kök hücre nakli yapılan yedi hastadan altısı bir yıllık izleme devam etmiştir ve kardiyak fonksiyonlardaki iyilik halinin devam ettiği görülmüştür (147).

Pulmoner arter bantlaması, 1960'lı yıllarda ventriküler septal defektli hastalarda akciğerlere giden kan miktarını azaltmak için yapılmaya başlanmış cerrahi bir yöntemdir (148). ccTGA hastalarında pulmoner arter bantlaması sonrasında sadece morfolojik sol ventrikülün değil, morfolojik sağ ventrikülde de iyileşme görülmüştür (149). Bu durum hem mekanik etkilere hem de hayvan modellerinde gösterilen basınç ve hacim yüküne bağlı olarak gen ekspresyonundaki değişimlere bağlanmıştır (150). DKMP hastalarında da bu verilerden yola çıkılarak özellikle diğer tedavi seçenekleri kısıtlı olan, sağ ventrikül fonksiyonları korunmuş iki yaş altı hastalara dair vaka sunumları paylaşılmıştır (151, 152).

Kalp nakli

DKMP'de kalp nakli son bir tedavi yöntemidir. DKMP'nin yanı sıra hipoplastik sol kalp gibi doğuştan kalp hastalıkları, restriktif kardiyomyopati, hipertrofik kalp hastalığı, kardiyak tümörlerde de kalp nakli son tedavi yöntemi olarak kullanılabilir.

Çocuklarda en sık kalp nakli endikasyonu DKMP olmakla birlikte nakil öncesi tanılar coğrafi bölgelere göre farklılık gösterir. ISHLT'nin 2021'de 24. Pediatrik Kalp Nakli Raporu'na göre Avrupa'da pediatrik kalp nakil hastalarının yarısından fazlası DKMP tanısına sahipken, Kuzey Amerika'da doğuştan kalp hastalıkları ve DKMP hastaları %40'lar oranına sahiptir. Dünyanın diğer bölgelerinde ise hastaların %70'ten fazlası DKMP endikasyonu ile kalp nakli olmaktadır Bu durum bu bölgelerdeki hem bebeklere uygun donör oranının azlığına, hem de doğuştan kalp hastalıklarında tedavi imkanlarındaki farklılığa bağlı olabilir (153). Nakil öncesi tanı, nakil sonrası hayatta kalım üzerine etkilidir. DKMP tanılı hastalar, doğuştan kalp hastalarına göre daha iyi prognoza sahiptir (154).

30 yıldır nakil sonrası hayatta kalımın iyileşmesinde nakil öncesi-sırası-sonrası bakımın iyileşmesinin büyük rolü vardır (153). Nakil sonrası hayatta kalım için en riskli zaman nakilden sonraki ilk yıldır (özellikle ilk 3 ay). İlk yıl sonrası hayatta kalım tüm yaş

gruplarında ortanca 15 yıldan fazladır. Hayatta kalım açısından cinsiyetler arasında fark yoktur.

Pediyatrik kalp transplastasyonunda bikaval ve biatriyal yöntemler kullanılabilir. Ancak bikaval yöntem, sağ atrium dilatasyonu, atriyal aritmiler ve triküspid annulus dilatasyonu gibi riskleri azalttığından tercih edilen yöntemdir (154).

Aktif kanser hastalığı ya da devam eden kemoterapi/radyoterapi kalp nakli için kontrendikasyonu oluşturur. CMV, EBV gibi immunsupresyon altında reaktive olabilecek viral hastalıklar kontrendikasyon oluşturmasa da profilaktik tedavi gerektirdiğinden mutlaka nakil öncesinde araştırılmalıdır. HIV ile enfekte hastalarda nakil ise pek çok merkezde kontrendikasyon olarak değerlendirilir. Nakil sonrası kullanılması gereken immünsüpresif ajanların nefrotoksik ve hepatotoksik olabileceği göz önünde bulundurularak, bu organların disfonksiyonu da nakli imkânsız hala getirmektedir. Merkezler arası eşik değer açısından farklar bulunsa da artmış pulmoner vasküler direnç nakil için kontrendikasyon oluşturmaktadır. Kardiyak anatomiye ve cerrahi yöntemi belirlemek için kardiyak görüntüleme yöntemleri yapılmalıdır. Bazı merkezlerde nakil öncesi hastalar kardiyopulmoner egzersiz testine de alınmaktadır. Ancak hem testin gerekliliği hem de sonuçları açısından pediyatrik bir rehber bulunmamaktadır. Kalp nakli olsa bile hastanın yaşamını kısaltacak başka bir hastalığının bulunması, obezite, ailenin/hastanın uyumsuzluğu, madde bağımlılığı, ağır kognitif bozuklukları içeren ek hastalıkların bulunması gibi rölatif ve zaman zaman tartışmalı kontrendikasyonlar da mevcuttur (155).

Amerika Birleşik Devletleri'nde kalp nakli bekleyen çocuklar, tüm yaşlardan solid organ nakli bekleyen hastalar arasında ölüm oranı en yüksek grubu oluşturmaktadır (156).

2.8.Dilate Kardiyomyopatiye Sürecin Yönetimi

2.8.1.Beslenme

Prognozda önemli bir faktör olan beslenme, DKMP hastalarının izleminde önemli bir yer tutmaktadır. Vücut ağırlığı, kol çevresi gibi ölçümler ödem ve diüretik kullanımı

nedeniyle güvenilir olmamaktadır. Bu nedenle hastanın nütisyonel durumunu değerlendiren biyokimyasal parametrelerden (albumin, prealbumin, transferrin, transferritin, and C-reaktif protein) yararlanılmalıdır (157).

Hastaların beslenmesini ayarlarken volüm kısıtlaması önemli bir zorluktur. Kronik DKMP'li çocuğun beslenmesinde büyümesi için gerekli kalori ve besinlerin yanı sıra artmış metabolik ihtiyaç da göz önünde bulundurulmalıdır (3). O nedenle belirlenen volüm ile hastanın hem yeterli kaloriyi hem de makro ve mikrobisleri alması sağlanmalıdır. Malnutrisyonun bu hastalarda mortalite ve morbiditeye ilişkin bağımsız risk faktörü olduğu göz önünde bulundurularak ağızdan beslenme ile yeterli beslenme seviyesine ulaşamazsa enteral tüp ile ya da infüzyon halinde beslenmeye geçilebilir (157).

2.8.2.Aşılama

DKMP hastaları enfeksiyonlar ile ilgili hızlı deompense olabilirler. Bu nedenle Kuzey Amerika, Güney Amerika ve Avrupa'da bütün DKMP'li çocuklar için influenza ve Streptococcus pneumoniae aşılı, bir yaşından küçük hastalar için de palivizumab önerilmektedir (157).

SARS CoV-2 aşısı için çocuklarla ilgili ayrıntılı rehberler bulunmamaktadır. 30 Kasım 2021'de Birleşik Krallık Ulusal Sağlık Güvenliği Ajansı tarafından yayınlanmış bir rehberde göre 12-15 yaş arasında medikal tedavi gerektiren kardiyomyopati çocuklar yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir (158). Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti ise yaş aralığı belirtmeden kronik kalp hastalığı olan çocukların yüksek riskli olarak değerlendirileceğini ifade etmiştir. Şu anki veriler ışığında, özellikle yüksek riskli çocukların SARS CoV-2 aşısı olması önerilmektedir.

2.8.3.Anestezi

Anestezik ajanlar DKMP hastalarında diğer hastalardan daha çok hipotansiyona neden olabilirler. Propofol, ketamin, tiyopental ve etomidat gibi en sık kullanılan

ajanlardan kardiyak kontraktilite dūřürmediđi gōsterilen etomidat bu hastalarda önerilmektedir. Anestezik gazların da kasılmaya negatif etkisi olduđu bilinmektedir (157).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı'nda yapıldı. Çalışmada 2015-2020 yılları arasında dilate kardiyomyopati tanısı ile izlenen hastaların hastane dosyaları ve “*Nucleus*” veri tabanında bulunan bilgileri retrospektif olarak incelendi.

3.1 Çalışma Grubu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı'nda 2015-2020 yılları arasında 0-18 yaş arasında olan dilate kardiyomyopati tanısı ile izlenen hastalar çalışma grubunu oluşturmaktadır.

Transtoraksik ekokardiyografide sol ventrikül dilatasyonu (LVEDD yaşa göre +2 SD'nin üstünde) ve sistolik disfonksiyonu (KF'nin -2 SD altında olması ya da LV EF<%45) olan hastalar dilate kardiyomyopati olarak kabul edildi (16). Hastaların z skorları Boston Çocuk Hastanesi z skor sistemine göre hesaplandı. (159, 160)

Doğuştan kalp hastalığı, kronik böbrek hastalığı ya da sistemik hipertansiyon tanısı alan hastalar ve tanı tarihi Ocak 2015'ten önce ya da Aralık 2020'den sonra olan hastalar, çalışmaya dahil edilmemiştir.

DKMP tanısı alan hastalar içerisinde öykü ağırlıklı olmak üzere, fizik inceleme bulgularında miyokardit düşünülen ve kardiyak troponin değerleri yüksek olan hastalar miyokardite sekonder DKMP; birinci derece yakınında DKMP öyküsü olanlar, metabolik hastalığı olanlar, nöromusküler hastalığı olanlar ve genetik incelemede mutasyon tespit edilen hastalar genetik DKMP olarak düşünüldü. Bu hasta grupları dışındaki hastalar ve etiyojoloji saptanamayan hastalar idiopatik DKMP olarak değerlendirildi.

Dilate kardiyomyopati tanısıyla izlenen hastaların demografik verilerine, laboratuvar, ekokardiyografi ve kateterizasyon bulgularına, hastane dosyalarından ve “*Nucleus*” veri tabanından ulaşıldı.

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirildi ve 15.06.2021 tarihli GO 21/696 numaralı karar ile çalışmanın etik kurallara uygunluğu onaylandı.

3.2 Çalışma Verileri

Hastaların demografik özellikleri, tanı aldıkları yaş ve merkez, başvuru yakınmaları, başvurudaki fizik muayene ve laboratuvar bulguları, ekokardiyografi bulguları, başvuruda yoğun bakım ihtiyacının olup olmadığı, inotrop ya da mekanik ventilasyon desteği alıp almadığı, hastaların kullandıkları ilaç tedavileri, kardiyak kateterizasyon işlemi yapılıp yapılmadığı ve sonuçları, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme yapıldıysa sonuçları, nakil listesine alınıp alınmadığı, izlem süresi ve izlem sırasında iyileşenler/ kalp nakli olanlar/ mortalitesi olanlar kaydedildi. Elektrokardiyografi ve Holter verileri 2019 yılından sonra elektronik sisteme kaydedildiği için bu veriler değerlendirmeye alınmamıştır.

3.3. Çalışma Kaynakları

Hasta bilgilerine, arşivdeki hastane dosyalarından, transtorasik ekokardiyografi ve kateterizasyon raporlarına Çocuk Kardiyolojisi Bölümü'ndeki arşiv kayıtlarından, ayrıca Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi “Nucleus” veri tabanı enformasyon sisteminden ulaşıldı.

3.4 İstatistiksel Yöntemler

Araştırma verisi “SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) for Windows 23.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi.

Tanımlayıcı değerler olarak kategorik değişkenler için yüzde (%) ve frekans; normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma; normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için ortanca, minimum, maksimum ve çeyrekler arası dağılım aralığı değerleri kullanıldı. Analiz kısmında gruplar birbirleriyle kıyaslanırken kategorik değişkenler için Ki-kare testi, sayısal değişkenler için normal dağılım gösterenler için bağımsız gruplarda T testi, normal dağılım göstermeyenler için Mann-Whitney U testi tercih edildi. Bazı çapraz tablolarda bazı gözenerlerde sıklık sayısı az

olduğu için ki-kare veya Fisher'in kesin testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

ROC eğrisi altında kalan alan 0.70'in üzerinde olması halinde değerlendirilen faktörün tanı için ayırt ettirici olduğunun kabul edilmesi planlandı.

4.BULGULAR

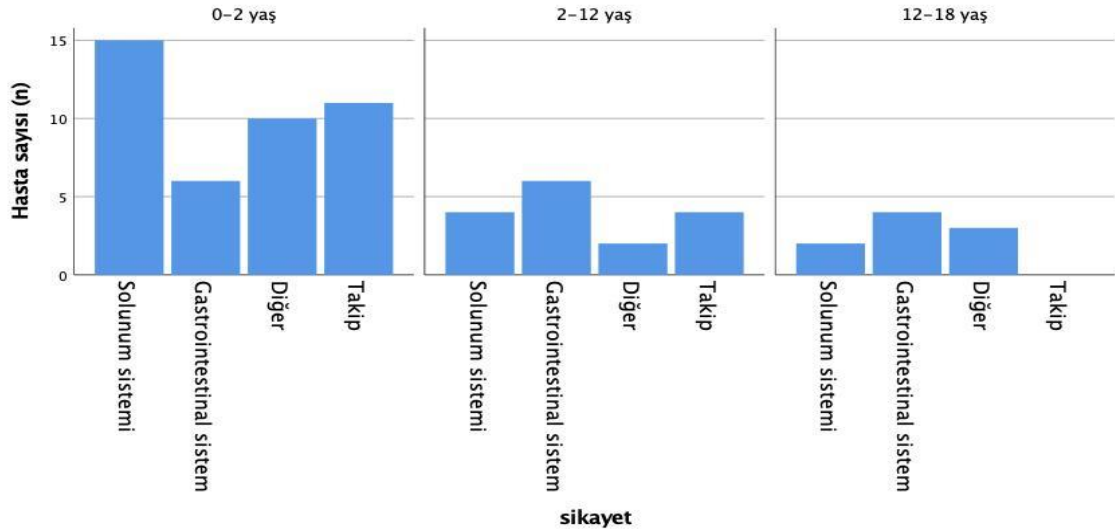
Poliklinik kontrollerinde DKMP Tanısı ile değerlendirilen hastaların sayısı 2015-2020 yılları arasında 215 olmuştur. Doğuştan kalp hastalığı olan ve/veya tanı tarihi 2015'ten önce olan hastalar örneklemden çıkarıldığında çalışma grubunu 77 hasta oluşturdu.

Hastaların ortanca tanı yaşı 13 ay (0-214 ay) idi, %63,6'sı (n=49) tanı anında iki yaşın altında idi. Hastaların %54,5'ü (n=42) erkekti.

Hastaların %70'i (n=54) farklı merkezlerde tanı alıp merkezimize sevk edildi.

Hastalar, en sık (%27,3, n=21) i solunum sistemi yakınmalarıyla (öksürük, nefes darlığı vb.) başvurdu. Bunu (%20,8, n=16) gastrointestinal sistem yakınmaları (karın ağrısı, beslenememe, kusma vb.) izliyordu.

0-2 yaş grubundaki hastaların en sık görülen başvuru yakınmaları solunum sistemiyle (%30, n=15) ilgili iken, adölesan yaş grubunda en sık gastrointestinal sistem (%40, n=4) yakınmaları mevcuttu.



Şekil 1: Yaş gruplarına hastaların başvuru şikayetleri

Etiyolojik değerlendirmede 54 hastaya (%70) tandem MS bakıldı, 11'inde anormal sonuç saptandı. Bakılan idrar aminoasitlerinden (%55,8; n=43) birinde ve kan aminoasitlerinden(% 64,9; n=50) birinde anormal sonuç saptandı. 38 hastada (%49,4) idrar organik asitleri bakıldı, beş hastada anormal düzeylerde saptandı. Ancak bu hastaların hiçbirine bu tetkiklerle kesin metabolik hastalık tanısı konmadı, klinik şüphe nedeniyle yapılan genetik tetkiklerde tanı konuldu.

Başvuruda 25 hastada (%32) bakılan solunum yolu viral panel (SYVP) testinin 9'unda (%11,7) pozitif sonuç saptandı.

Çalışmamızda çekilen bütün kardiyak MRG'lerin (%20,8; n=16) sonuçları non-iskemik dilate kardiyomiyopati ile uyumluydu.

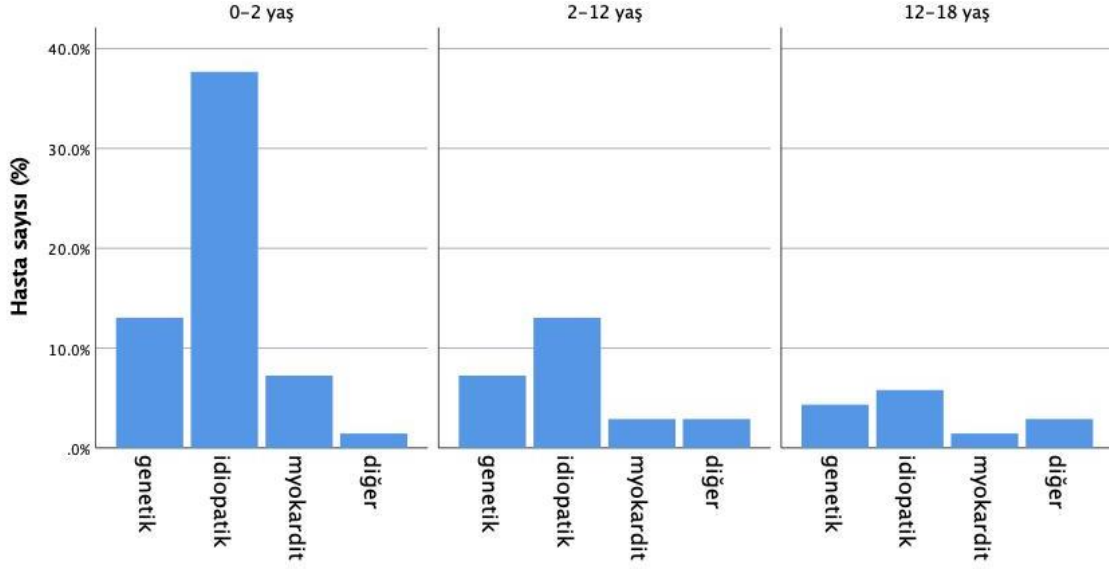
Çalışmamız boyunca 40 hastaya (%51,9) kardiyak kateterizasyon yapıldı.

Kardiyak kateterizasyon yapılan 0-2 yaş arasındaki 24 hastadan altısına (%25) ALCAPA tanısı konuldu. Bir hasta ise koroner BT anjiyografi ile ALCAPA tanısı aldı. Bir hastaya ise dış merkezde yapılmış kateterizasyon görüntüleri ile tanı konuldu. Daha sonra ALCAPA tanısı alınan hastalar çalışma kapsamından çıkarılarak, bulgular yeniden değerlendirildi

4.1. Dilate Kardiyomiyopati Tanısı Alan Hastaların Bulguları

Ortanca tanı yaşı 17 ay (0-214 ay) idi. Hastaların %59,4'ü (n=41) 0-2 yaş arasında, %59,4 ü (n=41) erkekti. DKMP hastalarının %71'i (n=49) dış merkezden başvurdu ve %58'inin (n=40) anne ve babası arasında akrabalık vardı.

Hastaların %55'inin (n=38) başvuru anında yoğun bakım servisi gereksinimi vardı.



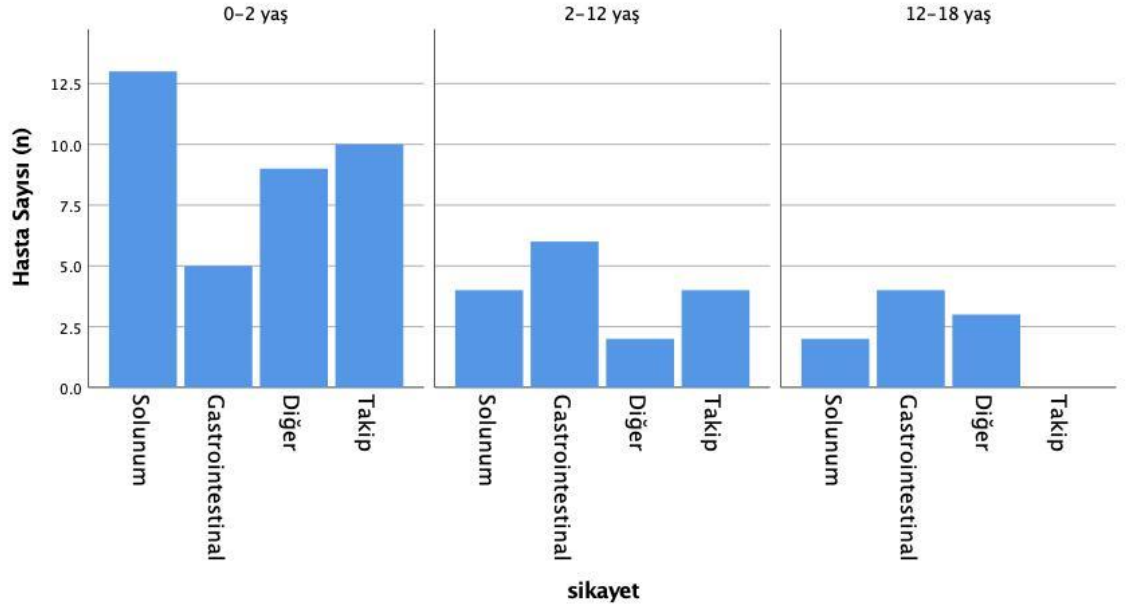
Şekil 2: Yaş Gruplarına Göre DKMP Etiyolojileri

Hastaların %56'sında (n=39) etiyolojiye ait bir neden bulunamadı. Etiyolojik araştırmada hastaların %24'ünde (n=17) nöromusküler hastalıklar, metabolik hastalıklar ya da malformasyon sendromları gibi genetik nedenler saptandı. Genetik nedenler arasında Becker musküler distrofisi (n=1), Emery-Dreifuss musküler distrofisi(n=1), titinopati (n=1), Barth sendromu (n=1), glikojen depo hastalığı (n=1), Alström sendromu (n=1), Carvajal sendromu (n=1), tanımlanmamış mitokondriyal sitopati (n=1), tanımlanmamış myopati (n=1) ve tanımlanmamış ailesel (n=8) etiyoloji yer almaktadır.

Hastaların %11'inde (n=8) miyokardit sonrası DKMP, %3'ünde (n=2) kardiyotoksik ilaç kullanımı sonrası DKMP ve yine %3'ünde (n=2) ritm bozukluklarına s DKMP, %1.5'inde (n=1) ise 'pace' ilişkili' DKMP saptandı.

Hastaların etiyolojilerine göre ayrıntılı tanımlayıcı verileri **Tablo 1'de** belirtilmiştir.

Hastalardan yedisinin başvuru yakınmasına kayıtlardan ulaşılamadı. Başvuru yakınmasına hastaların %28'inin (n=19) başvuru yakınması solunum, %22'sinin (n=15) ise gastrointestinal sistem ile ilişkili idi. Hastaların 14'ünün (%20) başvuruda herhangi bir şikâyeti yoktu.



Şekil 3: DKMP Hastalarının Yaş Gruplarına Göre Başvuru Şikayetleri

Hastalardan sekizinin (%11,6) başvuru anındaki vital bulgularına ulaşılamadı. Başvuru anında hastalarda %36,5 (n=22) oranında taşikardi, %32,8 (n=29) takipne, %11,5 (n=7) ateş ve %9,8 (n=6) hipotansiyon saptandı.

Hastalardan on sekizinin ise fizik muayene verilerine ulaşılamadı. Verilerine ulaşılabilen hastalardan %47,1'inde (n=24) üfürüm, %43,1'inde (n=22) hepatomegali, %15,7'sinde ise (n=8) ateş, halsizlik gibi diğer bulgular, %13,7'sinde (n=7) ral/ronkus saptandı

4.1.1. Laboratuvar Bulguları

Ortanca serum hemoglobin değeri 11,1 g/dL (8,5-15,9 g/dL) olarak bulundu. Hastaların %44,9'unda (n=31) anemi mevcuttu. Hastaların biyokimyasal değerleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

Etiyolojiye yönelik bakılan laboratuvar tetiklerinden CK %55 (n=38), selenyum %21,7 (n=15), piruvat %56,5 (n=39), laktik asit %53,6 (n=37), TSH %71 (n=49) ve serum

T4 %69,6 (n=48) hastaya bakılabildi. Bu değerlerden ortanca CK 67 U/L (12-28789), ortanca BNP 1504 pg/mL (0-19943), ortanca selenyum 79 mcg/L (15-107), ortanca piruvat 1,2 mg/dL (0,34-11,6), ortanca laktik asit 13,2 mg/dL (1,62-38,9), ortanca TSH 2,3 uIU/mL (0,04-8,28) ve ortanca serbest T4 14,2 pmol/L (6,6-28,5) olarak görüldü.

Tablo 1: Etiyolojilerine Göre DKMP Hastalarının Tanımlayıcı Özellikleri

	Genetik (n=17)	idiyopatik (n=39)	Myokardite sekonder (n=8)	Diğer (n=5)	P
Tanı yaşı (ay)	18 (0-196)	13 (0-214)	15,5 (3-152)	63 (2-195)	0,58
Cinsiyet (K/E)	6/8	18/21	2/6	2/3	
Merkez (HÜ/DM)	5/12	8/31	3/5	4/1	
Akrabalık, n (%)	12 (%70,6)	22 (%56,4)	4 (%50)	2(%40)	0,57
Başvuruda yoğun bakım gereksinimi, n (%)	6 (%20)	20 (%51,3)	6 (%75)	4 (%80)	0,28
Hemoglobin (g/dL)¹	11(8,6-15,9)	11,1(8,5-14,3)	11,6(10,8-14,8)	12,4(9,9-13,3)	0,28
Anemi, n (%)	8(%21)	25(%66)	3(%8)	2(%5)	0,37
Nötrofil sayısı¹	3,9(0-14,9)	4,9(1,3-21,5)	6(1,9)	3,7(1,5-7,8)	0,53
BUN(mg/dL)¹	13,8(9,3-23,9)	11,8 (1,4-34,5)	12,6(3,4-18,2)	20,6(8,2-42)	0,24
ALT(U/L)¹	24(8-2419)	22(6-3974)	17(0-51)	12(10-30)	0,23
AST(U/L)¹	43(28-2501)	41(15-2446)	41(30-98)	47(31-59)	0,94
Kreatinin(mg/dL)¹	0,32(0,18-0,72)	0,31(0,06-1,06)	0,34(0,17-0,58)	0,28(0,08-1,17)	0,79
BNP(pg/mL)¹	1189(69-19874)	2192(35-11700)	1501(103-9633)	374(150-3177)	0,36
LVEDD (mm)¹	48 (28-69)	43 (24-65)	41(27-67)	45 (29-54)	0,83
LVEDDz¹	5,3 (1,9-17,3)	6,5 (2,2-22,1)	7,1 (1,6-10,5)	3,3 (2,7-3,7)	0,13
LVESD (mm)¹	39 (22-56)	37 (20-60)	37 (21-58)	35 (23-45)	0,87

LVESDz¹	8,5 (3-13,5)	9 (2,8-17)	10,9(2,4-13,8)	5,2 (4,4-5,8)	0,119
LVKF (%)¹	15,5 (6-31)	14 (4-53)	12 (8-26)	18 (17-26)	0,49
LVKFz¹	-11 (-20) - (-1,5)	-11 (-26) - (-1,6)	-12 (-18) - (-3)	-5 (-6,99) - (-3,84)	0,3
LVEF (%)¹	32 (14-52)	31(10-50)	27 (20-53)	37 (36-49)	0,42
Kateterizasyon, n (%)	10 (%58,8)	20 (%51,3)	4 (%50)	0	-
Mekanik ventilasyon ihtiyacı, n (%)	4 (%23,5)	3 (%7,7)	0	2 (%40)	-
Levosimendan, n (%)	6 (%35)	12 (%31)	4 (%50)	0	-
İnotrop, n (%)	5 (%29)	15 (%38)	3 (%37,5)	4 (%80)	-
İzlem süresi (ay)¹	15,3 (0-40)	4,8 (0-46)	1,8 (0-10)	7,7 (3-10)	-
İyileşenler, n (%)	4 (%23,5)	8(%20)	2 (%25)	4(%80)	-
Nakil kararı, n (%)	11 (%64,7)	19 (%48,7)	1 (%12,5)	0	-
Nakil olanlar, n (%)	1(%5)	4(%10)	3(%37,5)	0	-
Mortalite, n (%)	5 (%25,4)	14 (%35,9)	2 (%25)	1 (%20)	-

K: Kız, E: Erkek, HÜ: Hacettepe Üniversitesi, DM: Dış Merkez, BUN: Kan üre azotu, ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, BNP: "Brain natriüretik peptit", LVEDD: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı, LVESD: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı, LV EF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, LV KF: Sol ventrikül kısalma fraksiyonu. 1: Ortanca (en düşük-en yüksek) *p<0,05; **p<0,01

4.1.2. Transtorasik Ekokardiyografi Bulguları

Hastaların başvuru anında yapılan transtorasik ekokardiyografik sonuçları ortanca LVEDD 43,5 mm (24-69), ortanca LVEDD z skoru 5,9 (1,6-22,14), ortanca LVESD 38 mm (20-60), ortalama LVESD z skoru 9,0 (+-3,5), ortanca KF 14 (4-53), ortalama KFz -11,3 (+-5,17), ortalama EF 32 (+-11,7) olarak görüldü. Hastaların %53,6'sında (n=37) mitral kapak yetmezliği yok/hafif, %46,4'sinde (n=32) orta/ağır mitral kapak yetmezliği mevcuttu.

Yaş grupları (0-2 yaş, 2-12yaş, 13-18yaş) açısından hastaların ekokardiyografik parametreleri karşılaştırıldığında LVEDD ve LVESD değerleri anlamlı olarak farklı saptandı ($p<0,001$). Ancak bu değerlerin z skorları, KF, KF z skoru ve EF açısından herhangi bir fark görülmedi ($p= 0,16$; $p=0,66$; $p=0,3$).

4.1.3. Diğer Tetkik Bulguları

Hastaların %23,2'sine ($n=16$) kardiyak MRG yapıldı. Bu hastaların sonuçları non iskemik dilate kardiyomyopati ile uyumuydu, aktif miyokardit bulgusu görülmedi. %49,3 ($n=34$) hastaya kardiyak kateterizasyon işlemi yapıldı.

Hastaların %10'undan ($n=7$) histopatolojik örnek alındı. Bütün örnekler DKMP ile uyumlu özgül olmayan bulgular olarak raporlandı.

4.1.4. Tedaviler

Hastaların ortanca takip süresi 6,7 ay (0-46,3 ay) idi. Bir yıldan uzun süre izlenen hasta sayısı 20 (%28) olarak saptandı.

Başvuru anında 38 hastanın (%55) yoğun bakım ihtiyacı vardı. Mekanik ventilasyon gereksinimi olan hastaların dördü 0-2 yaş, dördü ise 2-12 yaş grubu aralığındaydı. 26 hastaya (%37,7) dopamin/dobutamin/adrenalin, 17 hastaya (%24,6) milrinon başlandı. 21 hastaya (%30,4) ise levosimendan tedavisi verildi.

Bütün hastaların diüretik ihtiyacı vardı.

Başvuru anında 27 hastaya (%39) spironolaktan, 60 hastaya (%87) ACE inhibitörü, 13 hastaya (%19) karvedilol, 42 hastaya (%61) aspirin, 14 hastaya (%20) antikoagulan, 45 hastaya (%65) digoksin başlandı.

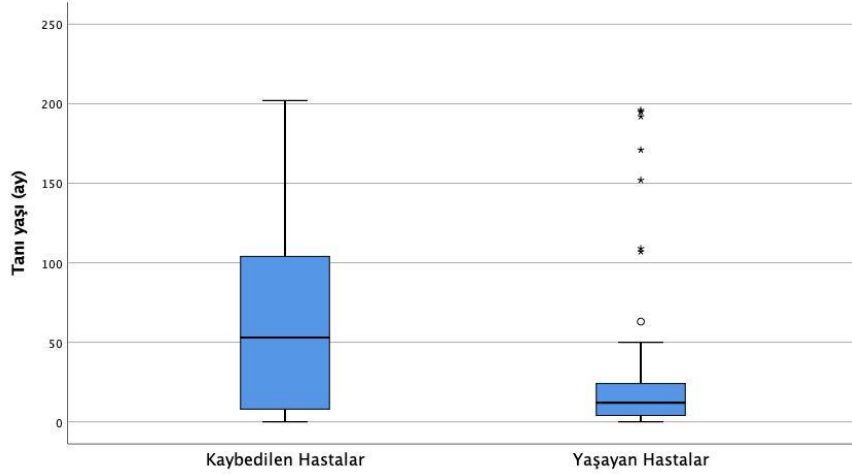
Çalışmamızdaki DKMP hastalarından %44'ü ($n=31$) kalp nakil listesine alındı. Nakil listesindeki hastaların özellikleri ile ilgili ayrıntılı bilgi **Bölüm 4.1.6'da** verilmiştir.

Hastaların %28,6'sında ($n=18$) izlem süreci sonunda sol ventrikül sistolik işlevlerinde düzelme olduğu saptandı. Altı hastaya ulaşılamadı. Süreç sonunda hastaların %32'i ($n=22$) ise kaybedildi. Bu hastalardan yedisi merkezimizdeki izlemde, 15'i ise

izlemden çıktıktan sonra kaybedildi. Takipsiz hastalar değerlendirmeden çıkarıldığında merkezimizin mortalitesi %18 olarak bulundu.

4.1.5. Mortaliteyi Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi

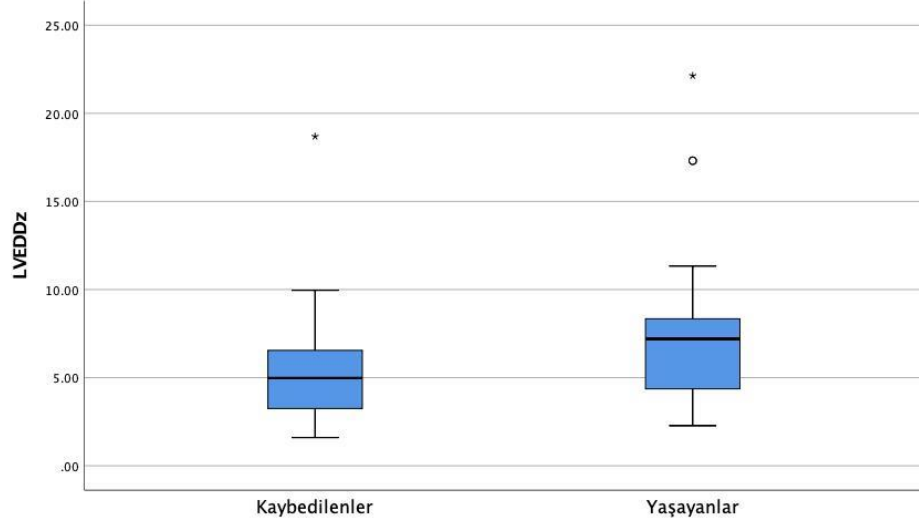
Kalp nakli olan hastalar çıkarıldıktan sonra kalan hastaların izlem süreci sonundaki mortaliteleri değerlendirildi. Yaşayan ve kaybedilen hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve ekokardiyografi verileri **Tablo 2’de** karşılaştırılmıştır. Yaşayan hastaların ortalama tanı yaşı 11 ay (0-196 ay) kaybedilenlerin 53 ay (0-202 ay) idi, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0.04$).



Şekil 4: Kalp nakli olmadan hayatta kalan hastalar ile kaybedilen hastaların tanı yaşlarını gösteren kutu grafiği

Serum hemoglobin ve kreatinin değerlerinde anlamlı bir fark bulundu (sırasıyla $p=0.01$ ve $p=0.04$). Ancak anemi açısından iki grup arasında fark saptanmadı ($p=0.28$).

Başvuru anındaki ekokardiyografik parametreler değerlendirildiğinde LVEDD z skoru iki grup arasında anlamlı olarak farklı saptandı ($p=0.03$).



Şekil 5: Kalp nakli olmadan hayatta kalan hastalar ile kaybedilen hastaların başvuru anındaki LVEDD z skoru değerlerinin kutu grafiği

İki grubun başvuru anında yoğun bakım, mekanik ventilasyon ve inotrop gereksinimi açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.18$, $p=0.85$, $p=0.49$). Yaşayan hastaların %33'ü nakil listesinde iken, kaybedilen hastaların %55'i nakil listesinde yer almaktaydı ($p=0.1$).

Tablo 2: Kalp nakli olmadan yaşayan hastalar ile kaybedilen hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik bulgularının karşılaştırılması

	Yaşayan (n=39)	Kaybedilen(n=22)	P
Tanı yaşı (ay)¹	11 (0-196)	53(0-202)	0,042
Cinsiyet (K/E), n	17/22	7/15	0,36
Merkez (HÜ/DM), n	11/28	7/15	0,766
Akrabalık, n (%)	19/20	8/14	0,35
Başvuruda yoğun bakım gereksinimi, n (%)	19 (%48)	14 (%63,6)	0,18
Hemoglobin (g/dL)²	10,8 +-1,44	11,7+- 1,23	0,01*
Anemi, n (%)	25 (%64,1)	11 (%50)	0,28
Nötrofil sayısı¹	4,8 (0-21)	5,3 (2,1-14,9)	0,27
BUN(mg/dL)¹	12,2 (3-24)	12,7 (1-42)	0,95
Kreatinin(mg/dL)¹	0,25 (0,08-1,17)	0,33 (0,06-0,71)	0,04*
ALT(U/L)¹	19 (6-3974)	22 (6-659)	0,23
AST(U/L)¹	42 (15-3446)	42(23-2501)	0,59
BNP(pg/mL)¹	1041 (35-19943)	2057(0-11700)	0,6
LVEDD (mm)²	42 (28-69)	48 (24-65)	0,46
LVEDDz¹	7,2 (2,27-22,14)	4,9 (1,6-18,69)	0,037
LVESD (mm)¹	34,25 (23-56)	39 (20-60)	0,44
LVESDz²	9,06 +- 3,57	8,49+-3,89	0,57
LVKF (%)¹	17 (8-53)	14 (4-31)	0,28
LVKFz²	-10,7+-4,96	-11,13+-5,6	0,8
LVEF (%)²	34,4+-10,7	32,4+-13,4	0,52

K: Kız, E: Erkek, HÜ: Hacettepe Üniversitesi, DM: Dış Merkez, BUN: Kan üre azotu, ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, BNP: "Brain natriüretik peptit", LVEDD: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı, LVESD: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı, LV EF: Sol Ventrikül Ejeksiyon

Mekanik ventilasyon ihtiyacı, n (%)	6	3	0,85
Levosimentan, n (%)	9 (%23)	7 (%32)	0,45
İnotrop, n (%)	13 (%33)	10(%45)	0,34
İzlem süresi (ay)¹	7,4 (0-40)	3(0-46)	0,14
Nakil kararı, n (%)	13 (%33)	12 (%54,5)	0,1

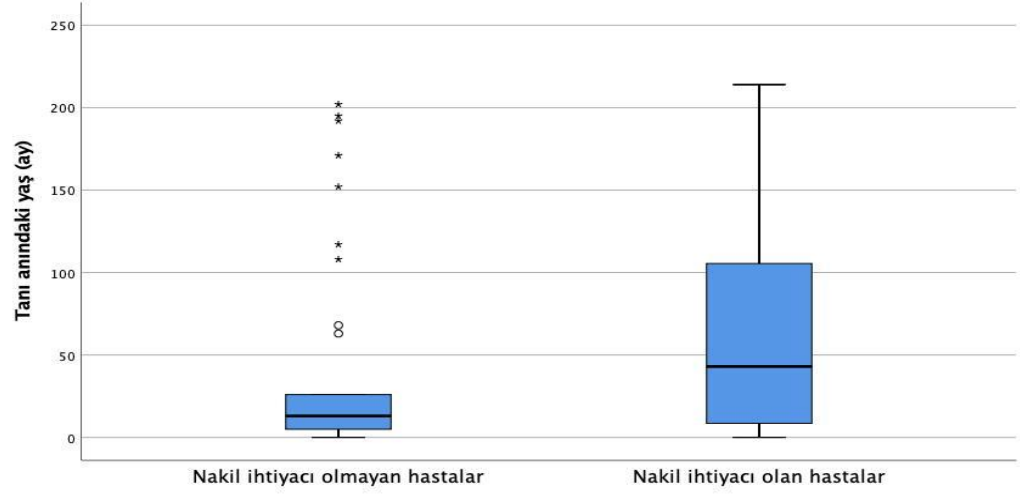
Fraksiyonu, LV KF: Sol ventrikül kısalma fraksiyonu. 1: Ortanca (min-max); 2: Ortalama+-(standart sapma). *p<0,05; **p<0,01

4.1.6. Kalp Nakil Listesindeki Hastaların Bulguları

İzlem süresi sonunda nakil listesine 31 hasta alındı. Bu hastalardan altısına merkezimizde, birine dış merkezde kalp nakli yapıldı. Nakil listemizde olmayan bir hastaya ise dış merkezde dekompanse kalp yetmezliği nedeniyle nakil yapıldı.

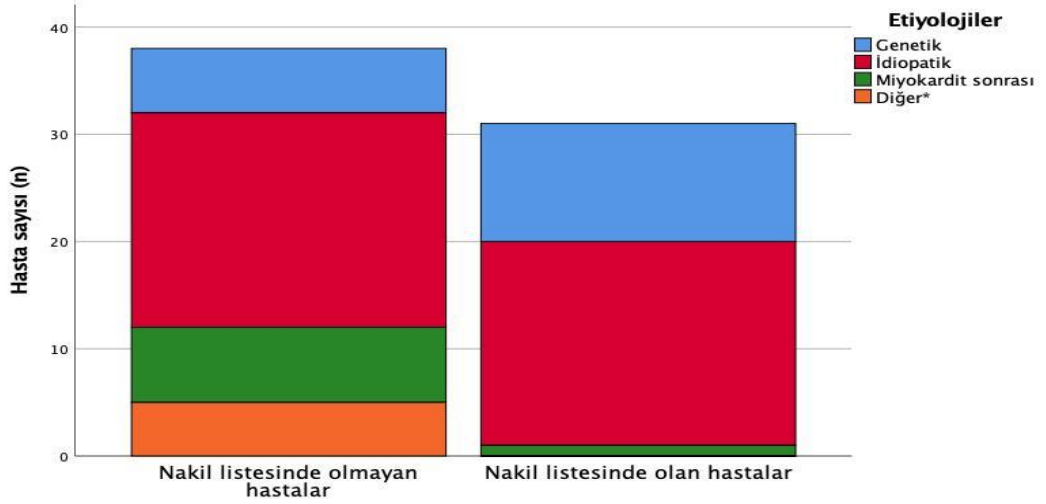
Hastaların başvurusunu anındaki ortanca tanı yaşı 36 ay (0-214 ay) idi. Nakil listesinde olmayan hastalar ile yaş açısından anlamlı farklılık saptandı (p=0.03). Cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.99).

Nakil listesindeki hastaların anne ve babaları arasında akrabalık (%75) daha yüksek oranda görüldü ve bu yönden anlamlı fark saptandı (p=0,008).



Şekil 6: Hastaların nakil ihtiyacına göre tanı yaşlarının karşılaştırıldığı kutu grafiği

Nakil listesindeki hastaların %60'ı (n=19) idiyopatik DKMP, %34'ü (n=11) genetik etiyojolojiye sahipti.



Şekil 7: Nakil ihtiyaçlarına göre hastaların DKMP etiyojisi açısından değerlendirilmesi.

*Diğer: Kardiyotoksik ajan ilişkili, ritm sorunları ile ilişkili, "pace" ile indüklenmiş

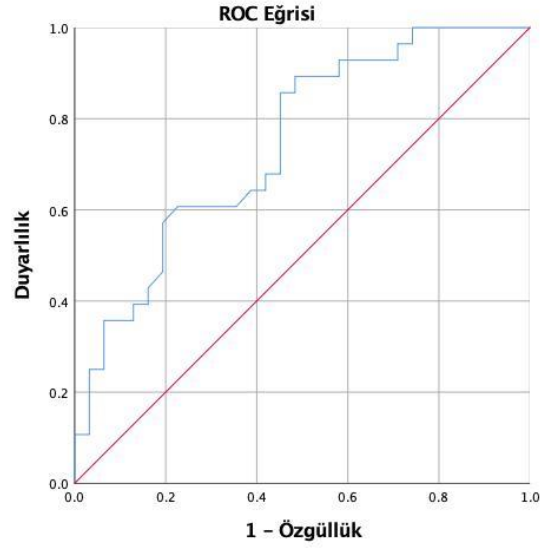
Tablo 3: Nakil ihtiyacına göre hastaların yoğun bakım, mekanik ventilasyon ve inotropik ajan ihtiyacı açısından karşılaştırılması

	Nakil ihtiyacı olan hastalar (n=31)	Nakil ihtiyacı olmayan hastalar (n=38)	p
Yoğun bakım gereksinimi, n(%)	21 (%67,7)	17 (%44)	0,05
Mekanik ventilasyon ihtiyacı, n(%)	6 (%19)	2(%5)	0,12
Levosimendan, n(%)	16 (%51)	5 (%13)	0,01*
İnotrop*, n(%)	15 (%48)	12 (%31)	0,15

. *Levosimendan dışındaki inotropik ajanlar. *p<0,05; **p<0,01

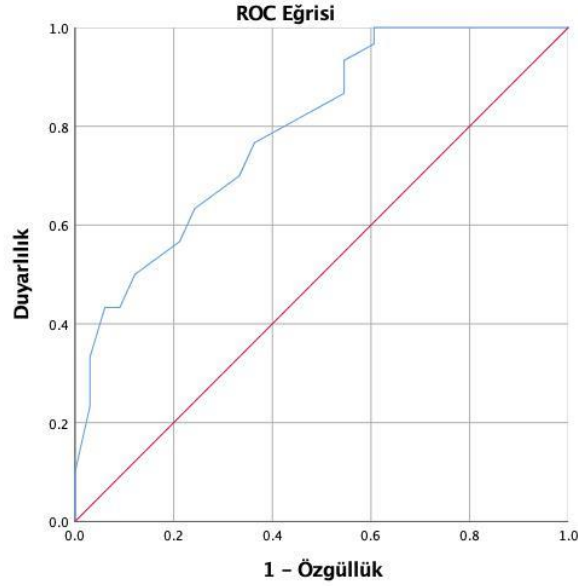
Nakil listesindeki hastaların %67,7'inin (n=21) başvuru anında yoğun bakım gereksinimi vardı (p=0.05). Hastaların %19'unun (n=6) başvuru anında mekanik ventilasyon gereksinimi vardı.

Başvuru anındaki ekokardiyografik bulgulardan LV KF, LV KF z skoru ve LV EF açısından anlamlı fark bulundu (sırasıyla p<0,001; p=0.02; p<0.001).



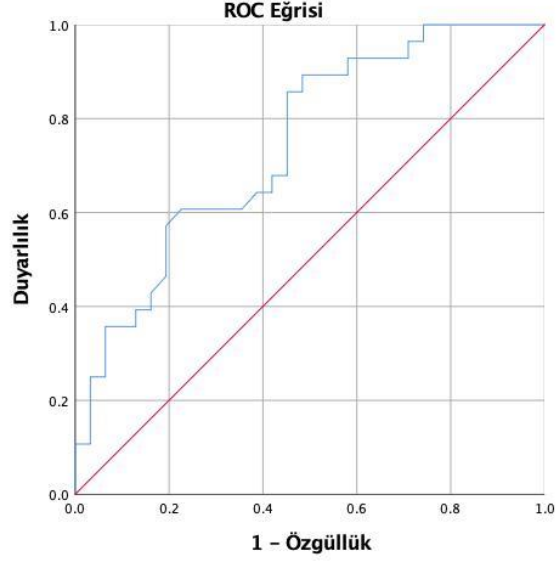
Şekil 8: Nakil ihtiyacına göre LVEF için çizilen ROC eğrisi

ROC eğrisinde ise LVEF için AUC:0.786 ve eşik değer %30,5 olarak bulundu ($p<0.001$). Duyarlılık: 0,71; özgüllük: 0,73 olarak saptandı. (bkz. Şekil 7)



Şekil 9: Nakil ihtiyacına göre LVKF için çizilen ROC eğrisi

ROC eğrisinde ise LV KF için AUC:0.793 ve eşik değer %15,5 olarak bulundu ($p<0.001$). Duyarlılık: 0,767 ve özgüllük: 0,636 olarak saptandı (**bkz. Şekil 8**).



Şekil 10: Nakil ihtiyacına göre LVKF z skoru için çizilen ROC eğrisi

KF z skoru için çizilen ROC eğrisinde ise AUC:0.745 ve eşik değer -12,7 olarak bulundu ($p=0.001$). Duyarlılık: 0,607 ve özgüllük: 0,774 olarak saptandı (**bkz. Şekil 9**).

Nakil listesindeki 31 hastadan %38'i ($n=12$) izlem sonunda kaybedildi. Çalışmamızdaki hastaların nakil listesinde bekleme mortalitesi %41 (ölüm/listedeki hasta yılı) olarak saptandı. Yedi hastaya (%22) nakil yapıldı. Üç hasta (%9) ise iyileşti.

Tablo 4: ALCAPA Tanısı Alan Hastalar ve Dilate Kardiyomiyopati Tanısı Alan Hastaların Demografik, Klinik, Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.

	ALCAPA Hastaları (n=8)	DKMP Hastaları (n=69)	p
Tanı yaşı (ay)¹	4 (1-14)	17 (0-214)	0,06
Cinsiyet (K/E), n	7/1	28/41	0,01*
Merkez (HÜ/DM), n	3/5	20/49	0,68
Akrabalık, n (%)	1 (%12,5)	40(%58)	0,01*
Başvuruda yoğun bakım gereksinimi, n (%)	3 (%37,5)	38 (%55)	0,34
Hemoglobin (g/dL)²	9,9+-0,9	11,3+-1,5	0,003***
Anemi, n (%)	4(%50)	38(%55)	>0,999
Nötrofil sayısı¹	2,6(1,5-8,7)	4,9(0-21)	0,03*
BUN(mg/dL)¹	7,7(5,6-12)	12,7(1,4-42)	0,003**
ALT(U/L)¹	29(12-51)	21(6-3974)	0,36
AST(U/L)¹	49(33-103)	42(14-3446)	0,2
Kreatinin(mg/dL)¹	0,25(0,19-0,37)	0,32(0,05-1,17)	0,18
BNP(pg/mL)¹	1910(562-9566)	1504(1-19943)	0,58
LVEDD (mm)²	36+-6,2	45+-11,2	0,02
LVEDDz¹	7,6 (2,4-10,6)	5,9(1,6-22,1)	0,34
LVESD (mm)¹	30 (24-43)	38(20-60)	0,03*
LVESDz¹	9,7 (4,6-18,3)	8,9(2,45-17,5)	0,6
LVKF (%)¹	14 (7-24)	14(4-53)	0,8
LVKFz¹	-11 (-20)- (-5,8)	-11 (-26) -(-1,5)	0,5
LVEF (%)¹	32 (16-49)	31(10-53)	0,9
Kateter, n (%)	6 (%75)	40(%58)	0,35
Mekanik ventilasyon ihtiyacı, n (%)	0	9(%13)	
Levosimentan, n (%)	2 (%25)	22 (%31)	
İnotrop, n (%)	1	27(%39)	
İzlem süresi (ay)¹	0(0-1)	6(0-46)	<0,001**
İyileşenler, n (%)	5 (%62,5)	18 (%26)	
Nakil kararı, n (%)	0	31(%44,9)	0,01*
Nakil olanlar, n (%)	0	8(%12)	
Mortalite, n (%)	1(%12,5)	22(%32)	0,25

ALCAPA: Sol koroner arterin pulmoner arterden köken alması, DKMP: Dilate Kardiyomiyopati, K: Kız, E: Erkek, HÜ: Hacettepe Üniversitesi, DM: Dış Merkez, BUN: Kan üre azotu, ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, BNP: "Brain natriüretik peptit", LVEDD: Sol Ventrikül

Diyastol Sonu apı, LVESD: Sol Ventrikül Sistol Sonu apı, LV EF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, LV KF: Sol ventrikül kısalma fraksiyonu. 1: Ortanca (en düşük-en yüksek); 2: Ortalama+- (standart sapma) *p<0,05; **p<0,01

4.2. ALCAPA Tanısı Alan Hastaların Bulguları

ALCAPA tanısı alan hastalar ve diğer dilate kardiyomiyopati tanısı alan hastalar **Tablo 4**'te karşılaştırılmıştır.

ALCAPA tanısı alan hastaların ortanca yaşları 4 aydı (1-14ay). Hastaların yedisi (%87) kızdı. Cinsiyet açısından ALCAPA tanısı olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (p=0,01).

Hastaların %62,5'u (n=5) dış merkezden merkezimize sevk edildi. Hastaların %62,5'inde (n=5) muayenede üfürüm duyuldu.

Hastaların %75'inde (n=6) orta/ağır mitral kapak yetmezliği vardı.

Üç hastanın (%37,5) başvuruda yoğun bakım gereksinimi vardı. Ancak hiçbirinin operasyon öncesi mekanik ventilasyon gereksinimi oluşmadı. İki hastanın (%25) inotrop gereksinimi oluştu.

Bu hastalardan altısı (%75) merkezimizde opere oldu. Bir hasta (%12,5) operasyon sonrası kaybedildi. Opare olan diğer hastaların sol ventrikül sistolik fonksiyonları düzeldi. İki hasta ise (%25) kendi istekleri ile tedavilerine dış merkezlerde devam etti.

5.TARTIŞMA

Kardiyomiyopatiler, çocukluk çağında kalp yetmezliğinin en önemli nedenlerinden biridir ve dilate kardiyomiyopati (DKMP) ise en sık görülen kardiyomiyopatidir. Etiyolojinin çoğunlukla idiyopatikdir(4). Klinikte hafif şikayetlerden ciddi kalp yetmezliğine kadar geniş bir yelpazede kendini gösterebilir. Gelişmiş mekanik destek cihazları ve medikal tedaviler olsa da bilinen tek kalıcı tedavisi kalp naklidir(17).

Bu çalışmada 2015-2020 yılları arasında hastanemizde DKMP tanısı konulan 0-18 yaş arası değerlendirilen hastaların başvuruındaki demografik, klinik özellikleri ve izlem durumları değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 77 hastadan sekizine tanı sürecinde ALCAPA tanısı konuldu. Nadir ancak tedavi edilebilir bir neden olan ALCAPA, DKMP tanısı alan hastalarda mutlaka ekarte edilmelidir. Ciddi klinik şüphe olsa da transtorasik ekokardiyografi ile gözden kaçan vakalar olmaktadır. Uysal ve ark. 'ın ALCAPA serilerinde hastalarının sadece yarısının ekokardiyografik olarak tanı aldığını belirtmişlerdir ve bir yaşın altındaki DKMP hastalarına koroner arteriografi yapılmasını önermektedirler (161). Bizim serimizde de kardiyak kateterizasyon yapılan iki yaşından küçük hastaların %25'ine ALCAPA tanısı konulmuştur. Serimizde ALCAPA tanısı konulan en büyük hasta 14 aylıktır. Ancak literatürde PDA kapatılması operasyonu geçirmiş sekiz yaşındaki kalp yetmezliği kliniğinde bir hasta, asemptomatik adölesan yaşta bir hasta ve ani kardiyak arrest ile gelen erişkin yaşta bir hasta gibi birbirinden çok farklı yaşlarda ve kliniklerde hastalar bildirilmiştir (162-164). Özellikle iki yaşın altındaki tüm DKMP hastaların koroner arter görüntülemesini önermekteyiz.

Merkezimizde 1984-1989 yıllarında yapılan kardiyomiyopati hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada DKMP hastaların %60'unun iki yaşından önce semptomlarının başladığını kaydetmiştir (165). Nugent ve ark.'nın yaptıkları kardiyomiyopati çalışmasında %80 DKMP hastasının tanı yaşı iki yaşından küçüktür (11).

PCMR çalışmasında ise hastaların %41'i bir yaşının altındadır (4). Çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde hastaların %59,4'ü (n=41) iki yaşın altında idi.

Avustralya'da yapılan 10 yıllık epidemiyolojik çalışmada DKMP hastaların %44'ü erkek cinsiyette bulunurken, PCMR çalışmasında bu oran %54 olarak bulunmuştur(4, 11). Çalışmamızda da benzer şekilde erkek hastalar çoğunlukta idi.

Hastaların herhangi bir şikayetleri olmadan, akut kalp yetmezliği ile, hatta nadir de olsa kardiyak arrest ile de DKMP tanısı alabildikleri bilinmektedir (16). Asemptomatik hastalar literatürde daha çok aile öyküsü olan hastalar veya altta yatan hastalığın olası kardiyak tutulumu nedeniyle değerlendirilen hastalardır. Ancak bizim çalışmamızda asemptomatik olarak merkezimize başvuran hastalar, aile öyküsü ya da altta yatan hastalık nedeniyle değil hastalığın izlem ve tedavisinin merkezimizce yapılması amaçlı başvurmuşlardı. Bu durum merkezimizin hem kalp nakil merkezi hem de tanı ve tedavi süreci multidisipliner yaklaşım gerektiren hastalar için referans merkezi olması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Kalp yetmezliği, çok çeşitli semptomlarla ortaya çıkabilir. DKMP hastalarında yapılan bir çalışmada bebeklerde solunum şikayetleri ön planda iken, adölesanlarda gastrointestinal sistem şikayetlerinin ilk sırayı aldığı görülmüştür (73). 1984-1989 yılları arasında merkezimize başvuran DKMP hastalarının %60'ının başvuru şikâyeti dispne olarak bulunmuş; gastroistestinal sistem şikayetleri hastaların sadece batın distansiyonu şeklinde %7,6 olarak kaydedilmiş (165) Bizim hastalarımızda da en sık başvuru şikayeti solunum şikayetleri idi. Ancak merkezimizde daha önce yapılan çalışmanın aksine çalışmamızda %22 hastada gastrointestinal sistem yakınmaları kaydedildi. Bu sonucu hem önceki çalışmada yedi yaşından büyük hasta sayısının az olmasına hem de aradan geçen 30 yılda beslenememe, karın ağrısı, kusma gibi şikayetlerin de kalp yetmezliğinin semptomları olabileceği konusunda farkındalığın artmasına bağlamaktayız.

Akraba evliliği, ülkemizde günümüzde süregelen bir sorundur. 2020 yılı Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre, ülke nüfusunun %8,4'ünün akraba evliliği yaptığı

görülmektedir (166). Merkezimizde yapılan bir çalışmada 105 DKMP hastasının anne ve babası arasında akrabalık oranı %23,8 olarak görülmüştür (165). DKMP ve genetik patogenezi arasındaki ilişkinin aydınlatılmaya henüz başlandığı dönemde yapılan bu çalışmada sadece birinci derece akrabalıklar kaydedilmiştir. Çalışmamızdaki DKMP tanılı hastaların %58'inin anne ve babalarının arasında akrabalık öyküsü vardı. Ancak sadece birinci derece değil, anne baba arasındaki bütün yakınlık dereceleri hem ailesel kardiyomiyopatiler hem de metabolik ve nöromusküler hastalıkları değerlendirirken önemlidir. Bu nedenle biz çalışmamızda anne ve baba arasında herhangi bir akrabalık düzeyini kaydettik. İki çalışma arasındaki farklılığın çalışmaya dahil edilen akrabalık tanımından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Hastaların anne babaları arasındaki yüksek akrabalık oranına rağmen, sadece %11'inde ailede kardiyomiyopati öyküsü mevcuttu. Çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğunda genetik değerlendirme yapılamadığından asemptomatik aile bireyleri bu orana dahil edilememiştir. Ayrıca çalışmamızın retrospektif yapısından dolayı ayrıntılı soygeçmiş bilgilerine sağlıklı olarak ulaşılammış olması da bu oranın düşüklüğünde etkilidir.

Son 20 yıldaki gelişmelere rağmen dilate kardiyomiyopatilerin büyük çoğunluğunun etiyojisi hala bilinmemektedir. Literatürde idiyojatik hastalar sonrasında en sık miyokardit sonrası DKMP tanımlanmıştır (4). Çalışmamızda da hastaların %56'sında etiyojije ait bir neden bulunamadı. Ancak ikinci sıklıktaki etiyojije genetik nedenler (%24) olarak görüldü. Merkezimizin multidisipliner bir referans merkezi olmasının bu farklılıkta etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürdeki serilerde %4-8 arasında metabolik hastalık etiyojisi görülmektedir. Bu oran çalışmamızda 2,8 olarak saptandı. Bu değerlendirme için hastalarımıza tandem MS, idrar-kan amino asitleri, idrar organik asitleri, piruvat ve laktat bakılmıştır. Ancak serimizdeki metabolik hastalık tanısı konulan hastalara bu testler ile klinik şüphe desteklenmiş, genetik tetkiklerle kesin tanı konulmuştur. Bütün hastalara genetik tetkik

yapılamadığından bu hasta grubunun yeterince teşhis edilemediği düşünülmektedir (2, 44).

Literatürdeki DKMP çalışmalarının büyük çoğunluğunda kardiyotoksik ajanlara karşı gelişen kardiyomiyopatiler çalışmaya dahil edilmemiştir. Ciuca ve ark.'nın DKMP serisinde antrasiklin ilişkili DKMP'lerin iyileşme oranı %57 olarak görülmüştür (33). Antrasiklin ilişkili DKMP ve idiopatik DKMP'nin karşılaştırıldığı bir erişkin çalışmasında ise iyileşme ve mortalite açısından benzer sonuçlar bulunmuştur (167). Bu konuda literatürde pediyatrik karşılaştırma çalışması yoktur. Hasta serimizde iki antrasiklin ilişkili DKMP hasta bulunduğundan çalışmamızda farklı etiyolojik gruplar arasında karşılaştırma yapamadık. Erişkin hastalarda antrasiklin ilişkili DKMP tedavisinin diğer kalp yetmezliklerine göre tedaviye daha dirençli olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır(168). Aynı durumun pediyatrik hastalar için de geçerli olup olmadığı bilinmemektedir. Çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalım oranları arttıkça bu alanda çalışmalara gereksinim duyulmaktadır (169).

PCMR çalışmasının retrospektif kolunda ailesel kardiyomiyopatiler, nöromusküler hastalıklar ve malformasyon sendromları çıkarıldıktan sonra etiyolojiyi belirlemek için gerekli testler araştırıldığında endomiyokardiyal biyopsi ve viral serolojik testler/kültür etiyolojiyi belirlemek için istatistiki olarak faydalı bulunmuştur. Cox ve ark. endomiyokardiyal biyopsiyi, invaziv de olsa, invaziv olmayan tetkikler ile tanı almayan çocuklar için önermektedirler (32). Ancak merkezimizde ve pekçok merkezde endomiyokardiyal biyopsi gerek işlemin invazivliği gerek biyopsi sonucunun yamasal tutulum nedeniyle sağlıklı sonuç vermeyebileceği, gerek de hastanın hemodinamik durumunun işleme elveremeyebileceği gibi nedenlerle sadece etiyoloji belirlemek için uygulanmamaktadır. Çalışmamızda miyokard patoloji örneği olan hastalar nakil ya da mekanik dolaşım desteğine alınmış hastalardı.

2018 yılında yayınlanan bir rehberde göre yeni kardiyomiyopati tanısı almış hastalara genetik analiz yapılmalıdır (83). 2019 yılında Avustralya'da erişkin DKMP

hastalarında yapılan bir maliyet-etkililik çalışmasında, hastaların asemptomatik akrabalarına genetik test yapılmasının klinik tarama testlerine kıyasla ekonomik olarak daha avantajlı olduğunu belirtmiştir. (82) Merkezimizde ve ülkemizdeki pek çok merkezde kardiyomiyopati genetik testleri şu an için rutin kullanımda olmayıp, belirli araştırmalar bünyesinde bakılabilmektedir. Çalışmamızda araştırmalar kapsamında farklı merkezlerde genetik analiz yapıldığı için hangi hastaların hangi genler açısından değerlendirildiği bilgisine erişemedik. Sadece bir mutasyon saptanan hastaların bilgisine erişebildiğimizden bu konuda bir oran verememekteyiz. Hastaların asemptomatik yakınlarının ise genetik çalışmalardansa, klinik olarak değerlendirilmesi ülkemizde daha günümüz koşullarında daha uygun olacaktır.

Erişkin tedavi rehberlerini oluşturmaya yönelik çalışmalar pediatrik hastalardan çok daha fazladır. Bu durum pediatrik hastaların erişkin rehberlerine göre tedavi edilmesine yol açmaktadır. Ancak etiyoloji ve patofizyolojiye bakıldığında iki grup arasında ciddi farklılıklar mevcut (3). Tüm hastalarımıza mevcut rehberler ve kliniğimizin tecrübesi doğrultusunda tedavi verilmiştir. Pediatrik hastalarda tedavi için yeni rehberlere ihtiyaç vardır.

Literatürdeki sol ventrikül işlevlerinde düzelme oranlarına bakıldığında %22-38 arasında değişmektedir(170, 171). Merkezimizin önceki çalışmasında bu oran %38 olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki hastaların %26'sında (n=18) izlem süreci sonunda sol ventrikül sistolik işlevlerinde düzelme olduğu saptandı.

1990-2013 yılları arasındaki çalışmaların derlendiği bir meta-analizde çalışmaların ortalama mortalitesi %4 ile %29 arasında değişmektedir (3). 1426 hastanın değerlendirildiği PCMR çalışmasında ise mortalite %14 olarak belirtilmiştir (4). 1984-1989 yılları arasında merkezimizdeki DKMP hastaların mortalitesi ise %11,5 olarak bulunmuş ve literatüre göre düşük olması hastaların takipten çıkması ile açıklanmış. Tüm kardiyomiyopati hastalarının %57'sinin (n=77) bir yıldan daha uzun süre izlenebildiği belirtilmiştir. Merkezimizin izlemindeki hastaların beş yıllık mortalitesi %32 saptandı. Bu

hastalardan yedisi merkezimizdeki izlemde, 15'i ise izlemden çıktıktan sonra vefat etmiştir. Takipsiz hastalar değerlendirmeden çıkarıldığında merkezimizin mortalitesi %18 olarak hesaplanmıştır. Çalışmaların dahil etme ve dışlama kriterlerinin farklı olması, gelişmiş/gelişmekte olan ülkelerin nakil ve mekanik dolaşım desteği konusundaki imkân farklarının ve sağlık hizmetine ulaşımdaki farklılıkların bu oranlardaki farklılıkları oluşturabileceğini düşünmekteyiz. Merkezimizde yapılan iki çalışma arasında geçen 30 yılda ise bir yıldan uzun süre izlenen hasta oranı %28'e inmiştir (n=20). Bu durumun ülkemizdeki çocuk kardioloji uzmanının bulunduğu merkez sayısının artması ve beraberinde periyodik izlem gerektiren DKMP hastalarının ikamet ettikleri yere yakın olan merkezleri takip için seçmesi nedeniyle ortaya çıktığını düşünmekteyiz.

Literatürde başvuru anındaki parametreler ile sağkalım arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır (104). Başvuru anından itibaren hastaların prognozunu tahmin edebilmek, klinisyenler için morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilecek girişim kararlarını doğru vermek ve hastalarını doğru merkezlerde etkin tedavi seçenekleri ile takip etme imkanı doğurmaktadır.

Tanı yaşının mortalite üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalarda yaş gruplandırması ve sonuç açısından farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Chen ve Azevado çalışmalarında iki yaş eşik değeri ile mortalite arasında ilişki bulmamışlardır(172, 173). PCMR çalışmasında altı yaş eşik değeri kullanılarak olaysız sağkalım açısından fark bulunurken; literatürdeki bazı çalışmalarda iki yaş sınırını kullanıp, daha büyük çocukların kötü prognozunu öne sürmüşlerdir (4, 104). Çalışmamızda izlem sonunda kaybedilen hastaların yaşça hayatta kalan hastalardan istatistiki anlamlı olacak şekilde daha büyük olduğu görüldü. Literatürde bu durum yaşça büyük çocuklar semptomsuz bir şekilde daha uzun süredir miyokardiyal hasara maruz kalabileceği, daha küçük çocuklarda miyokardiyal hasarın başlangıcından itibaren semptom gösterdiği bu nedenle de tedavi imkânı doğurabildiği şeklinde açıklanmaktadır. Ayrıca küçük

çocuklarda miyokardiyal iyileşme için daha çok rezerv bulunması da öne çıkan teorilerden biridir(174).

Literatürde olduğu gibi çalışmamızda da cinsiyetin mortalite üzerine anlamlı bir etkisi bulunmadı (4).

Literatürde miyokardit sonrası DKMP prognozu daha iyi olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda örneklem azlığından dolayı etiyojilere göre mortaliteyi istatistiki hipotez testleri ile değerlendiremedik. Ancak oransal olarak bakıldığında idiyopatik etiyojiliye sahip hastalarda mortalite en yüksek (%36) olarak görüldü. Miyokardit sonraki DKMP’de ise mortalite %25 olarak görüldü. Çalışmamızdaki en iyi prognoz ise ritm sorunları, kardiyotoksik ajanlara sekonder ve pace ile indüklenmiş hastaların bulunduğu “diğer DKMP etiyojileri” grubu oldu. Ancak bu gruptaki hasta sayısının azlığından dolayı genelleme yapılamamaktadır.

Literatüde LVEDD z skorunun farklı DKMP etiyojisi üzerine farklı etkileri olduğu saptanmıştır. LVEDDz skorunun yüksek olması miyokardit sonrası DKMP hastalarında hem ölüm hem nakil için, idiyopatik ve nöromusküler etiyojili DKMP hastaları için ise nakil için risk faktörü olduğu görülmüştür. İdiyopatik DKMP hastalarında beklenen aksine LVEDD z skorunun yüksek olması hayatta kalma ihtimalini artırmaktadır. Bu durum kalp nakli tiryajı ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızdaki başvuru anındaki ekokardiyografik parametreler değerlendirildiğinde LVEDD z skoru yüksek olanlarda, beklenenin aksine, mortalite daha az saptandı. Literatürde tanı anındaki LVEDD z skoru ile ilgili bir farklılık belirtilmemiştir. Yine de hasta grubumuzun çoğunluğunun idiyopatik DKMP hastalarından oluşmasının katkısı olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde son 30 yılda mortalite azalmış olmasına rağmen olaysız sağ kalım benzer oranda kalmıştır. Bu durum pediyatrik yaşta başarılı kalp nakillerinin yapılmasına bağlanmaktadır (174). Merkezimizin iki farklı kohort çalışmasında 1984-1989 yılları arasında kalp nakli yapılmadığından o dönemdeki olaysız sağ kalımı

değerlendiremiyoruz. Ancak o dönemdeki hastaların %50'si hala DKMP olarak izlenirken, çalışmamızda bu oran %22 olarak saptandı. Kalp nakli olan hastalarımız ise %12 oranındadır. DKMP olarak izlenmeye devam edilen hastaların oranının farklılığında kalp nakli yapılmasının etkili olabileceğini düşünüyoruz. (165).

Hastanemizde hastalar Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı -Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Konseyi'nde alınan ortak karar sonrasında ulusal nakil listesine organ nakil birimi koordinatörlüğü aracılığı ile bildirilmektedir.

İdiopatik DKMP ve miyokardit sonrası DKMP olan hastalarda tanı yaşı büyüdükçe, bu hastaların nakil ve mortalite açısından daha çok risk altında olduğu belirtilmiştir. (174). Çalışmamızda nakil ihtiyacı olan hastaların, diğer hastalar yaşça anlamlı bir şekilde büyük olduğu görüldü. Hasta grubumuzun çoğunluğunun idiyopatik DKMP'lerin oluşturması bu durumda etkilidir.

PCMR çalışmasında nakil listesindeki hastaların çoğunluğunu idiyopatik DKMP hastalarının oluşturduğu ve beş yıl sonunda nakil ihtimalinin %33, ölüm ihtimalinin ise %16 olduğu belirtilmiştir (174). Nakil listesinde yer alan hastalarımızın çoğunluğunun etiyojisi idiyopatikti ancak hasta sayımız prognoz üzerine çıkarımı yapmak için yeterli değildi.

Literatürde idiyopatik, nöromusküler ve ailesel DKMP hastalarında LVKF z skoru ne kadar düşükse nakil ya da mortalite riskinin arttığı belirtilmiştir. Tanı anındaki düşük LV KF değeri de kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (174) . Çalışmamızda izlemde nakil ihtiyacı gelişen ve gelişmeyen hastaların başvuru anındaki ekokardiyografik bulgularını karşılaştırdığımızda KF, KF z skoru ve EF'nin yol gösterici olabileceğini bulduk. Tanı anında LV KF %15,5; LV KF z skoru -12,7 ya da LV EF %30 değerlerinin altında olan hastaların medikal tedaviye rağmen izlemde nakil ihtiyacı gelişme ihtimali yüksektir. Bulduğumuz eşik değerler, çalışmamızın tek merkezli doğası gereği daha büyük hasta grupları ile sınanmalıdır.

Kalp nakil listesindeki mortalite, ülkenin gelişmişlik seviyesine ve ülke içinde bölgesel olarak değişebilmektedir. Genel pediatrik kalp nakil listesi mortalitesi; Japonya'da %30, Avustralya'da %22 ve Eurotransplant grubunda %17 olarak bildirilmiştir(175). Amerika Birleşik Devletlerinde ise 1999-2020 yılları arasındaki bekleme sırasındaki mortalite oranları yıllar içerisinde %21'den %13'e indiği saptanmıştır (176). Ülkeler arasında sıklık farklılıkları bulunmakla birlikte, kardiyomyopatiler (özellikle DKMP) doğuştan kalp hastalıkları ile nakil listesindeki hastaların tanılarının çoğunluğunu oluşturur. Pediatrik Kalp Nakil Çalışmasındaki DKMP hastalarının bekleme listesi mortalitesi %11 olarak saptanmıştır (5). İzlem süresince merkezimizde kalp nakil listesinde mortalite oranı %41 olarak saptandı. Donör sayısının kısıtlı olması ve uygun donörlerin ailelerinin sosyal nedenlerle organ bağışından kaçınması, mekanik dolaşım desteklerine ulaşmadaki zorluklar bu farklılığın sebebi olabilir. Özellikle bir yaş altındaki hastalar için uygun donör bulmak ciddi bir problemdir. Donör havuzunu artırmak için kardiyak ölüm sonrası bağış (DCD- “donation after circulatory death”) da yollardan biridir. ISHLT verilerine göre, 2005-2014 yılları arasında 21 DCD donör pediatrik kalp naklinde kullanılmış. Alıcıların yaşları, %67'si bir yaşın altında olmak üzere, 0-16 yıl arasında değişmektedir. Bu hastaların dokuzunun tanısı kardiyomyopatidir (177). İlerleyen yıllarda ksenotransplantasyonun (türler arası nakil) artması ile özellikle bir yaş altındaki hastalar için yeni donör havuzu ihtimalini doğurmaktadır(178). Donör havuzunun artırılması ve ülkemizdeki organ bağışı ile ilgili yeni politikalar düzenlenmesi nakil listesindeki beklerken ölümleri azaltacaktır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1) Çalışmamızdaki başlangıçta 77 hasta DKMP tanısı aldı. Tetkik sürecinin ilerleyen aşamalarında sekiz hastanın tanısı ALCAPA olarak değişti.
- 2) Hastaların başvuru şikayetleri yaşlara göre farklılık göstermekteydi. İki yaşın altındaki hastalar en çok solunum şikayetleri (%30, n=15) ile başvururken, adölesan hastalar en çok gastrointestinal sistem şikayetleri (%40, n=4) ile başvurdular.
- 3) 0-2 yaş arasında kardiyak kateterizasyon yapılan 24 hastanın %25'ine (n=6) ALCAPA tanısı konuldu.
- 4) Pediatrik DKMP hastalarının ortanca yaşı17 ay (0-214 ay) idi. Hastaların %59,4'ü (n=41) %60'ı iki yaşın altında idi.
- 5) DKMP hastalarının %58'inde anne baba arasında farklı derecelerde akrabalık saptandı.
- 6) Literatürle uyumlu olarak, hastalarımızın %56'sında (n=39) etiyolojiye ait bir neden bulunamadı. Hastalarımızın %24'ünde (n=17) genetik etiyoloji saptandı. Çalışmamızda metabolik hastalık etiyolojisi %2,8 olarak saptandı, tüm hastaların tanısı metabolik tetkiklerle değil genetik testlerle konuldu. Literatürdeki serilerde %4-8 arasında metabolik hastalık etiyolojisi düşünüldüğünde, bütün hastalara genetik tetkik yapılamadığından bu hasta grubunun yeterince teşhis edilemediği düşünülmektedir.
- 7) Miyokardit sonrası DKMP %11 hastada (n=8), ritm bozukluklarına sekonder DKMP %3 hastada (n=2) hastada, "pace ilişkili" DKMP %1.5 hastada (n=1) saptandı. Serimizdeki hastaların %3'si (n=2) antrasiklin ilişkili DKMP idi. Bu hastalardan biri iyileşmiştir, diğeri kaybedilmiştir. Literatürdeki pek çok çalışmada bu hasta grubu çalışmaya dahil edilmemiştir. Çocukluk çağı kanserlerinde hayatta kalım gittikçe arttıkça, bu hastaların yönetimi ve prognozu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulacağı açıktır.

- 8) Çalışmamızdaki miyokardiyal biyopsi yapılan yedi hastanın histopatolojik tetkikleri mevcuttu. Bütün sonuçlar DKMP ile uyumlu özgül olmayan bulgular olarak raporlandı.
- 9) Hastaların ortanca takip süresi 6,7 ay (0-46,3 ay) idi.
- 10) Hastalarımızın %26'sında (n=18) izlem süreci sonunda sol ventrikül sistolik işlevlerinde düzelme olduğu saptandı, bu oran literatürle uyumlu bulundu.
- 11) Merkezimizin izlemindeki hastaların beş yıllık mortalitesi %32 saptandı.
- 12) Çalışmamızda yaşayan hastaların ortanca tanı yaşı 11 ay (0-196 ay) kaybedilenlerin 53 ay (0-202 ay) idi, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. (p=0.04).
- 13) Başvuru anındaki ekokardiyografik parametreler değerlendirildiğinde LVEDD z skoru yüksek olanlarda mortalite daha az saptandı (p=0,03).
- 14) Çalışmamızdaki 31 DKMP hastası (%45) nakil listesine alındı. Bu hastalardan beşine merkezimizde, birine ise dış merkezde kalp nakli yapıldı.
- 15) Nakil listesinde olmayan hastalar ile yaş açısından anlamlı farklılık saptandı (p=0.03).
- 16) Çalışmamızda izlemde nakil ihtiyacı gelişen ve gelişmeyen hastaların başvuru anındaki ekokardiyografik bulgularını karşılaştırdığımızda LVKF, LVKF z skoru ve LVEF'nin yol gösterici olabileceğini bulduk. Başvuru anındaki LVKF, LVKF z skoru, LV EF değerinin altında olan hastalarda izlemde medikal tedaviye rağmen nakil ihtiyacı gelişme ihtimali daha yüksektir.
- 17). İzlem süresince merkezimizde kalp nakil listesinde beklerken mortalite %41 olarak saptandı. Bu oran Avrupa ve Amerika'daki mortalite oranlarıyla karşılaştırınca belirgin oranda yüksektir. Ülkemizde hem sağlık çalışanlarının hem de hasta yakınlarının organ nakli konusunda bilinçlendirilmeleri ve bu konudaki sağlık politikalarının önceliklendirmesi aciliyet taşımaktadır.

7.KAYNAKLAR

1. 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.
2. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF, ve ark. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(17):1647-55.
3. Albakri A. Pediatric cardiomyopathies: A review of literature on clinical status and meta-analysis of diagnosis and clinical management methods. *Pediatric Dimensions*. 2018;3.
4. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, ve ark. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *Jama*. 2006;296(15):1867-76.
5. Kirk R, Naftel D, Hoffman TM, Almond C, Boyle G, Caldwell RL, ve ark. Outcome of Pediatric Patients With Dilated Cardiomyopathy Listed for Transplant: A Multi-institutional Study. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2009;28(12):1322-8.
6. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, ve ark. 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.
7. Wilkinson JD, Landy DC, Colan SD, Towbin JA, Sleeper LA, Orav EJ, ve ark. The pediatric cardiomyopathy registry and heart failure: key results from the first 15 years. *Heart Fail Clin*. 2010;6(4):401-13, vii.
8. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Heart*. 1980;44(6):672-3.
9. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, ve ark. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16.
10. Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, ve ark. The MOGE(S) Classification for a Phenotype–Genotype Nomenclature of Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(22):2046-72.

11. Nugent AW, Daubeney PEF, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC, ve ark. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(17):1639-46.
12. Wilkinson JD, Sleeper LA, Alvarez JA, Bublik N, Lipshultz SE. The Pediatric Cardiomyopathy Registry: 1995-2007. *Prog Pediatr Cardiol*. 2008;25(1):31-6.
13. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, ve ark. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;142(25).
14. Moak JP, Kaski JP. Hypertrophic cardiomyopathy in children. *Heart*. 2012;98(14):1044-54.
15. Konta L, Franklin RCG, Kaski JP. Nomenclature and systems of classification for cardiomyopathy in children. *Cardiology in the Young*. 2015;25(S2):31-42.
16. Choudhry S, Puri K, Denfield SW. An Update on Pediatric Cardiomyopathy. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2019;21(8).
17. Lee TM, Hsu DT, Kantor P, Towbin JA, Ware SM, Colan SD, ve ark. Pediatric Cardiomyopathies. *Circulation Research*. 2017;121(7):855-73.
18. Lipshultz SE, Orav EJ, Wilkinson JD, Towbin JA, Messere JE, Lowe AM, ve ark. 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.
19. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, ve ark. Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circulation*. 2010;121(13):1533-41.
20. Anderson EL. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am Fam Physician*. 2006;73(8):1391-8.
21. Deshpande SR, Herman HK, Quigley PC, Shinnick JK, Cundiff CA, Caltharp S, ve ark. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia (ARVC/D): Review of 16 Pediatric Cases and a Proposal of Modified Pediatric Criteria. *Pediatric Cardiology*. 2016;37(4):646-55.
22. Zangwill S, Hamilton R. Restrictive Cardiomyopathy. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2009;32:S41-S3.

23. Webber SA, Lipshultz SE, Sleeper LA, Lu M, Wilkinson JD, Addonizio LJ, ve ark. Outcomes of Restrictive Cardiomyopathy in Childhood and the Influence of Phenotype. *Circulation*. 2012;126(10):1237-44.
24. Weisz SH, Limongelli G, Pacileo G, Calabro P, Russo MG, Calabro' R, ve ark. Left Ventricular Non Compaction in Children. *Congenital Heart Disease*. 2010;5(5):384-97.
25. Finsterer J, Stöllberger C, Towbin JA. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: cardiac, neuromuscular, and genetic factors. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(4):224-37.
26. Arbustini E, Weidemann F, Hall JL. Left Ventricular Noncompaction: A Distinct Cardiomyopathy or a Trait Shared by Different Cardiac Diseases? *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(17):1840-50.
27. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *The Lancet*. 2015;386(9995):813-25.
28. Stähli BE, Gebhard C, Biaggi P, Klaassen S, Valsangiacomo Buechel E, Attenhofer Jost CH, ve ark. Left ventricular non-compaction: prevalence in congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2477-81.
29. Pignatelli RH, McMahon CJ, Dreyer WJ, Denfield SW, Price J, Belmont JW, ve ark. Clinical Characterization of Left Ventricular Noncompaction in Children. *Circulation*. 2003;108(21):2672-8.
30. Bharucha T, Lee KJ, Daubeney PEF, Nugent AW, Turner C, Sholler GF, ve ark. Sudden Death in Childhood Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(21):2302-10.
31. Sendi P, Martinez P, Chegondi M, Totapally BR. Takotsubo cardiomyopathy in children. *Cardiology in the Young*. 2020;30(11):1711-5.
32. Cox GF, Sleeper LA, Lowe AM, Towbin JA, Colan SD, Orav EJ, ve ark. Factors Associated With Establishing a Causal Diagnosis for Children With Cardiomyopathy. *PEDIATRICS*. 2006;118(4):1519-31.
33. Ciuca C, Ragni L, Hasan T, Balducci A, Angeli E, Prandstraller D, ve ark. Dilated cardiomyopathy in a pediatric population: etiology and outcome predictors – a single-center experience. *Future Cardiology*. 2019;15(2):95-107.
34. Mestroni L, Brun F, Spezzacatene A, Sinagra G, Taylor MRG. Genetic causes of dilated cardiomyopathy. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2014;37(1-2):13-8.

35. Tariq M. Importance of genetic evaluation and testing in pediatric cardiomyopathy. *World Journal of Cardiology*. 2014;6(11):1156.
36. McNally EM, Mestroni L. Dilated Cardiomyopathy. *Circulation Research*. 2017;121(7):731-48.
37. Herman DS, Lam L, Taylor MRG, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D, ve ark. Truncations of Titin Causing Dilated Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(7):619-28.
38. Herman DS, Lam L, Taylor MR, ve ark. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(7):619-628. doi:10.1056/NEJMoa1110186
39. Ellepola CD, Knight LM, Fischbach P, Deshpande SR. Genetic Testing in Pediatric Cardiomyopathy. *Pediatric Cardiology*. 2018;39(3):491-500.
40. van Rijsingen IA, van der Zwaag PA, Groeneweg JA, Nannenberg EA, Jongbloed JD, Zwinderman AH, ve ark. Outcome in phospholamban R14del carriers: results of a large multicentre cohort study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7(4):455-65.
41. Taylor MRG, Slavov D, Ku L, Di Lenarda A, Sinagra G, Carniel E, ve ark. Prevalence of Desmin Mutations in Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*. 2007;115(10):1244-51.
42. Selcen D, Engel AG. Mutations in ZASP define a novel form of muscular dystrophy in humans. *Annals of Neurology*. 2005;57(2):269-76.
43. Yaplito-Lee J, Weintraub R, Jansen K, Chow CW, Thorburn DR, Boneh A. Cardiac Manifestations in Oxidative Phosphorylation Disorders of Childhood. *The Journal of Pediatrics*. 2007;150(4):407-11.
44. 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.
45. Cox GF. Diagnostic approaches to pediatric cardiomyopathy of metabolic genetic etiologies and their relation to therapy. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2007;24(1):15-25.
46. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, ve ark. Genetic Evaluation of Cardiomyopathy—A Heart Failure Society of America Practice Guideline. *Journal of Cardiac Failure*. 2018;24(5):281-302.

47. R, Sakka ve ark. "Mandibuloacral dysplasia type A in five tunisian patients." *European journal of medical genetics* vol. 64,2 (2021): 104138. doi:10.1016/j.ejmg.2021.104138
48. Gatticchi L, Miertus J, Maltese PE, Bressan S, De Antoni L, Podracká L, ve ark. A very early diagnosis of Alström syndrome by next generation sequencing. *BMC Medical Genetics*. 2020;21(1).
49. Schwartz ML, Cox GF, Lin AE, Korson MS, Perez-Atayde A, Lacro RV, ve ark. Clinical Approach to Genetic Cardiomyopathy in Children. *Circulation*. 1996;94(8):2021-38.
50. Berko BA, Swift M. X-linked dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1987;316(19):1186-91.
51. Towbin JA, Hejtmancik JF, Brink P, Gelb B, Zhu XM, Chamberlain JS, ve ark. X-linked dilated cardiomyopathy. Molecular genetic evidence of linkage to the Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the Xp21 locus. *Circulation*. 1993;87(6):1854-65.
52. Dal Ferro M, Severini GM, Gigli M, Mestroni L, Sinagra G. Genetics of Dilated Cardiomyopathy: Current Knowledge and Future Perspectives. Springer International Publishing; 2019. p. 45-69.
53. Bowles KR, Bowles NE. Genetics of inherited cardiomyopathies. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2004;2(5):683-97.
54. Acehan D, Vaz F, Houtkooper RH, James J, Moore V, Tokunaga C, ve ark. Cardiac and Skeletal Muscle Defects in a Mouse Model of Human Barth Syndrome. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(2):899-908.
55. Putschoegl A, Auerbach S. Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Myocarditis in Children. *Pediatr Clin North Am*. 2020;67(5):855-74.
56. Mason J. Myocarditis and dilated cardiomyopathy An inflammatory link. *Cardiovascular Research*. 2003;60(1):5-10.
57. Kadhi A, Mohammed F, Nemer G. The Genetic Pathways Underlying Immunotherapy in Dilated Cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:613295.
58. Japp AG, Gulati A, Cook SA, Cowie MR, Prasad SK. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(25):2996-3010.

59. Lipshultz SE, Law YM, Asante-Korang A, Austin ED, Dipchand AI, Everitt MD, ve ark. Cardiomyopathy in Children: Classification and Diagnosis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(1).
60. Barton JC, Rao SV, Pereira NM, Gelbart T, Beutler E, Rivers CA, ve ark. Juvenile Hemochromatosis in the Southeastern United States: A Report of Seven Cases in Two Kinships. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2002;29(1):104-15.
61. Kesici S, Demirbilek H, Tanyıldız M, Gumustas M, Bayrakci B, Yazici M. Reversible Dilated Cardiomyopathy Due to Combination of Vitamin D–Deficient Rickets and Primary Hypomagnesemia in an 11-Month-Old Infant. *Journal of Pediatric Intensive Care*. 2018;07(01):046-8.
62. Attri B, Aggarwal A, Mattoo S, Kulshreshtha B. Cushing’s syndrome due to primary pigmented nodular adrenal disease in two brothers with Carney complex. *Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism*. 2020;26(3):155-8.
63. Aydoğan Bİ, Gerede DM, Canpolat AG, Erdoğan MF. Cushing’s Disease Presented by Reversible Dilated Cardiomyopathy. *Case Reports in Cardiology*. 2015;2015:980897.
64. Hakan Aykan H, Karagöz T, Akın A, İrdem A, Özer S, Çeliker A. Results of radiofrequency ablation in children with tachycardia-induced cardiomyopathy. *Anatol J Cardiol*. 2014;14(7):625-30.
65. Merchant FM, Mittal S. Pacing induced cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2020;31(1):286-92.
66. Shaddy RE, Penny D.J. . Moss and Adams’Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents Including the Fetus and Young Adult2021.
67. De Paris V, Biondi F, Stolfo D, Merlo M, Sinagra G. *Pathophysiology*. Springer International Publishing; 2019. p. 17-25.
68. Kantor PF, Abraham JR, Dipchand AI, Benson LN, Redington AN. The Impact of Changing Medical Therapy on Transplantation-Free Survival in Pediatric Dilated Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(13):1377-84.
69. Miyamoto SD, Stauffer BL, Nakano S, Sobus R, Nunley K, Nelson P, ve ark. Beta-adrenergic adaptation in paediatric idiopathic dilated cardiomyopathy. *European Heart Journal*. 2014;35(1):33-41.
70. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, ve ark. 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.

71. Daubeney PEF, Nugent AW, Chondros P, Carlin JB, Colan SD, Cheung M, ve ark. Clinical Features and Outcomes of Childhood Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*. 2006;114(24):2671-8.

72. Miranda JO, Costa L, Rodrigues E, Teles EL, Baptista MJ, Areias JC. Paediatric dilated cardiomyopathy: clinical profile and outcome. The experience of a tertiary centre for paediatric cardiology. *Cardiology in the Young*. 2015;25(2):333-7.

73. Hollander SA, Addonizio LJ, Chin C, Lamour JM, Hsu DT, Bernstein D, ve ark. Abdominal complaints as a common first presentation of heart failure in adolescents with dilated cardiomyopathy. *Am J Emerg Med*. 2013;31(4):684-6.

74. Clarke SL, Bowron A, Gonzalez IL, Groves SJ, Newbury-Ecob R, Clayton N, ve ark. Barth syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013;8(1):23.

75. Price JF, Mott AR, Dickerson HA, Jefferies JL, Nelson DP, Chang AC, ve ark. Worsening renal function in children hospitalized with decompensated heart failure: evidence for a pediatric cardiorenal syndrome? *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9(3):279-84.

76. Price JF, Thomas AK, Grenier M, Eidem BW, Smith EOB, Denfield SW, ve ark. B-Type Natriuretic Peptide Predicts Adverse Cardiovascular Events in Pediatric Outpatients With Chronic Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circulation*. 2006;114(10):1063-9.

77. Koch A. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart*. 2003;89(8):875-8.

78. Mir TS, Marohn S, Laer S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J. Plasma Concentrations of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Control Children From the Neonatal to Adolescent Period and in Children With Congestive Heart Failure. *PEDIATRICS*. 2002;110(6):e76-e.

79. Suthar D, Dodd DA, Godown J. Identifying Non-invasive Tools to Distinguish Acute Myocarditis from Dilated Cardiomyopathy in Children. *Pediatric Cardiology*. 2018;39(6):1134-8.

80. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, ve ark. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*. 2011;8(8):1308-39.

81. Atherton JJ, Sindone A, De Pasquale CG, Driscoll A, Macdonald PS, Hopper I, ve ark. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Australia 2018. *Heart, Lung and Circulation*. 2018;27(10):1123-208.
82. Catchpool M, Ramchand J, Martyn M, Hare DL, James PA, Trainer AH, ve ark. A cost-effectiveness model of genetic testing and periodical clinical screening for the evaluation of families with dilated cardiomyopathy. *Genet Med*. 2019;21(12):2815-22.
83. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, ve ark. Genetic evaluation of cardiomyopathy: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*. 2018;20(9):899-909.
84. Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJC, ve ark. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Seminars in Perinatology*. 2015;39(3):171-87.
85. Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 2017;390(10092):400-14.
86. Lee JE, Oh J-H, Lee JY, Koh DK. Massive Cardiomegaly due to Dilated Cardiomyopathy Causing Bronchial Obstruction in an Infant. *Journal of Cardiovascular Ultrasound*. 2014;22(2):84.
87. Friedman RA, Moak JP, Garson A, Jr. Clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy in children. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(1):152-6.
88. Lakdawala NK, Winterfield JR, Funke BH. Dilated Cardiomyopathy. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013;6(1):228-37.
89. Canter CE, Simpson KE. Diagnosis and Treatment of Myocarditis in Children in the Current Era. *Circulation*. 2014;129(1):115-28.
90. Bakalakos A, Ritsatos K, Anastasakis A. Current perspectives on the diagnosis and management of dilated cardiomyopathy Beyond heart failure: a Cardiomyopathy Clinic Doctor's point of view. *Hellenic J Cardiol*. 2018;59(5):254-61.
91. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Böhm M, ve ark. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *European Heart Journal*. 2016;37(23):1850-8.

92. Pinamonti B, Abate E, De Luca A, Finocchiaro G, Korcova R. Role of Cardiac Imaging: Echocardiography. Springer International Publishing; 2019. p. 83-111.
93. Banka P, Geva T. Advances in pediatric cardiac MRI. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28(5):575-83.
94. Satoh H. Distribution of late gadolinium enhancement in various types of cardiomyopathies: Significance in differential diagnosis, clinical features and prognosis. *World Journal of Cardiology.* 2014;6(7):585.
95. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, ve ark. Association of Fibrosis With Mortality and Sudden Cardiac Death in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *JAMA.* 2013;309(9):896.
96. Vitrella G, Faganello G, Morea G, Pagnan L, Belgrano M, Cova MA. Role of Cardiac Imaging: Cardiac Magnetic Resonance and Cardiac Computed Tomography. Springer International Publishing; 2019. p. 113-33.
97. Merlo M, Gobbo M, Artico J, Abate E, Franco S. Etiological Definition and Diagnostic Work-Up. In: Sinagra G, Merlo M, Pinamonti B, editors. *Dilated Cardiomyopathy: From Genetics to Clinical Management.* Cham (CH): Springer Copyright 2019, The Author(s). 2019. p. 27-43.
98. Yoshizato T, Edwards WD, Alboliras ET, Hagler DJ, Driscoll DJ. Safety and utility of endomyocardial biopsy in infants, children and adolescents: A review of 66 procedures in 53 patients. *Journal of the American College of Cardiology.* 1990;15(2):436-42.
99. Merlo M, Cannatà A, Gobbo M, Stolfo D, Elliott PM, Sinagra G. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure.* 2018;20(2):228-39.
100. Babaoğlu K, Binnetoğlu K, Altun G, Çetin G, Saltık L. Yenidoğan döneminde dilate kardiyomyopatinin nadir bir nedeni: ALCAPA sendromu. *Türk Pediatri Arşivi.* 2011;46(3):256-8.
101. Chang RKR, Alladarid="*"Id="*"Dr. Allada Perfo V. Electrocardiographic and Echocardiographic Features That Distinguish Anomalous Origin of the Left Coronary Artery from Pulmonary Artery from Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Pediatric Cardiology.* 2001;22(1):3-10.
102. Wiegand G, Schlensak C, Hofbeck M. Pitfalls in Echocardiography: Coarctation of the Aorta Presenting as Dilated Cardiomyopathy (DCM). *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound.* 2015;37(05):482-6.

103. Gran F, Fidalgo A, Dolader P, Garrido M, Navarro A, Izquierdo-Blasco J, ve ark. Differences between genetic dilated cardiomyopathy and myocarditis in children presenting with severe cardiac dysfunction. *European Journal of Pediatrics*. 2021.
104. Alvarez JA, Wilkinson JD, Lipshultz SE. Outcome predictors for pediatric dilated cardiomyopathy: A systematic review. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2007;23(1-2):25-32.
105. Kammache I, Parrinello G, Marini D, Bonnet D, Agnoletti G. Anaemia is a predictor of early death or cardiac transplantation in children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cardiology in the Young*. 2012;22(3):293-300.
106. Türe M, Balık H, Akın A, Bilici M, Nergiz A. The relationship between electrocardiographic data and mortality in children diagnosed with dilated cardiomyopathy. *European Journal of Pediatrics*. 2020;179(5):813-9.
107. Gulati A, Ismail TF, Jabbour A, Ismail NA, Morarji K, Ali A, ve ark. Clinical utility and prognostic value of left atrial volume assessment by cardiovascular magnetic resonance in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(6):660-70.
108. Pahl E, Sleeper LA, Canter CE, Hsu DT, Lu M, Webber SA, ve ark. 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.
109. Yuan S-M. Cardiomyopathy in the pediatric patients. *Pediatrics & Neonatology*. 2018;59(2):120-8.
110. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, Cooper LT, Deswal A, Fonarow GC, ve ark. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):CIR.000000000000.
111. Hussey AD, Weintraub RG. Drug Treatment of Heart Failure in Children: Focus on Recent Recommendations from the ISHLT Guidelines for the Management of Pediatric Heart Failure. *Pediatric Drugs*. 2016;18(2):89-99.
112. Loss KL, Shaddy RE, Kantor PF. Recent and Upcoming Drug Therapies for Pediatric Heart Failure. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;9(1192).
113. Thomson MR, Nappi JM, Dunn SP, Hollis IB, Rodgers JE, Van Bakel AB. Continuous versus intermittent infusion of furosemide in acute decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2010;16(3):188-93.

114. Ahmed H, Vanderpluym C. Medical management of pediatric heart failure. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2021;11(1):323-35.
115. Ryerson LM, Alexander PMA, Butt WW, Shann FA, Penny DJ, Shekerdeman LS. Rotating inotrope therapy in a pediatric population with decompensated heart failure. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2011;12(1):57-60.
116. Suominen P, Mattila N, Nyblom O, Rautiainen P, Turanlahti M, Rahkonen O. The Hemodynamic Effects and Safety of Repetitive Levosimendan Infusions on Children With Dilated Cardiomyopathy. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*. 2017;8(1):25-31.
117. Herman LL PS, Ahmed I. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI) StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;2021.
118. Hsu DT, Naftel DC, Webber SA, Morrow WR, Canter CE, Chinnock RE, ve ark. Lessons Learned from the Pediatric Heart Transplant Study. *Congenital Heart Disease*. 2006;1(3):54-62.
119. Foerster SR, Canter CE. Pediatric Heart Failure Therapy with ??-Adrenoceptor Antagonists. *Pediatric Drugs*. 2008;10(2):125-34.
120. Saxena A, Anil OM, Juneja R. Clinical and Echocardiographic Outcome in Patients Receiving Carvedilol for Treatment of Dilated Cardiomyopathy. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2013;80(7):549-54.
121. Selim Z, El-Saiedi S, Ismail R, El Kaffas R, Meabed M, Hanna B. Effectiveness and Dose of Carvedilol Therapy In Children with Dilated Cardiomyopathy: A Prospective Randomized Double-Blinded Trial. *Pediatric Sciences Journal*. 2021;1(2):62-70.
122. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, Boucek RJ, Canter CE, Mahony L, ve ark. Carvedilol for Children and Adolescents With Heart Failure. *JAMA*. 2007;298(10):1171.
123. Tuzcu V. Effects of carvedilol therapy on cardiac autonomic control, QT dispersion, and ventricular arrhythmias in children with dilated cardiomyopathy. *Medical Science Monitor*. 2013;19:366-72.
124. Buchhorn R, Hulpke-Wette M, Hilgers R, Bartmus D, Wessel A, Bürsch J. Propranolol treatment of congestive heart failure in infants with congenital heart disease: The CHF-PRO-INFANT Trial. *International Journal of Cardiology*. 2001;79(2-3):167-73.
125. Hood Jr WB, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJ. Digitalis for treatment of heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014.

126. Rossano JW, Cabrera AG, Jefferies JL, Naim MP, Humlicek T. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 Consensus Statement: Pharmacotherapies in Cardiac Critical Care Chronic Heart Failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(3 Suppl 1):S20-34.
127. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, ve ark. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet*. 2010;376(9744):875-85.
128. Bonnet D, Berger F, Jokinen E, Kantor PF, Daubeney PEF. Ivabradine in Children With Dilated Cardiomyopathy and Symptomatic Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(10):1262-72.
129. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, ve ark. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(11):993-1004.
130. Shaddy R, Canter C, Halnon N, Kochilas L, Rossano J, Bonnet D, ve ark. 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). *American Heart Journal*. 2017;193:23-34.
131. Kocharian A, Shabanian R, Rafiei-Khorgami M, Kiani A, Heidari-Bateni G. Coenzyme Q10 improves diastolic function in children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cardiology in the Young*. 2009;19(5):501-6.
132. Tume SC, Conway J, Ryan KR, Philip J, Fortkiewicz JM, Murray J. Developments in Pediatric Ventricular Assist Device Support. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*. 2019;10(6):759-68.
133. Cassidy J, Haynes S, Kirk R, Crossland D, Smith JH, Hamilton L, ve ark. Changing patterns of bridging to heart transplantation in children. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(3):249-54.
134. Batista RJV, Santos JLV, Takeshita N, Bocchino L, Lima PN, Cunha MA. Partial Left Ventriculectomy to Improve Left Ventricular Function in End-Stage Heart Disease. *Journal of Cardiac Surgery*. 1996;11(2):96-7.
135. Yoshii S, Hosaka S, Suzuki S, Osawa H, Akashi O, Tada Y, ve ark. Indications for Partial Left Ventriculectomy in Pediatric Dilated Cardiomyopathy. *Circulation Journal*. 2002;66(4):337-40.
136. Sugiyama H, Hoshiai M, Naitoh A, Kadono T, Suzuki S, Sugita K. Outcome of Non-Transplant Surgical Strategy for End-Stage Dilated Cardiomyopathy in Young Children. *Circulation Journal*. 2009;73(6):1045-8.

137. Starling RC, McCarthy PM. Partial left ventriculectomy: sunrise or sunset? *European Journal of Heart Failure*. 1999;1(4):313-7.
138. Hetzer R, Javier MFDM, Wagner F, Loebe M, Javier Delmo EM. Organ-saving surgical alternatives to treatment of heart failure. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2021;11(1):213-25.
139. Minich LL, Tani LY, Hawkins JA, Orsmond GS, Di Russo GB, Shaddy RE. Intra-aortic balloon pumping in children with dilated cardiomyopathy as a bridge to transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(7):750-4.
140. Rupp S, Jux C. Advances in heart failure therapy in pediatric patients with dilated cardiomyopathy. *Heart Failure Reviews*. 2018;23(4):555-62.
141. Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, Addonizio L, Burch M, Chrisant M, ve ark. 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.
142. Janousek J, Gebauer RA, Abdul-Khaliq H, Turner M, Kornyei L, Grollmuss O, ve ark. Cardiac resynchronisation therapy in paediatric and congenital heart disease: differential effects in various anatomical and functional substrates. *Heart*. 2009;95(14):1165-71.
143. Voss B, Thielmann M, El-Mehsen M, Schnabel PA, Hagl S, Lange R. Dynamic cardiomyoplasty in a growing organism. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2000;70(4):1291-5.
144. Lamb EK, Kao GW, Kao RL. *Cellular Cardiomyoplasty: Its Past, Present, and Future*. Humana Press; 2013. p. 1-17.
145. Olguntürk R, Kula S, Sucak GT, Ozdoğan ME, Erer D, Saygili A. Peripheral stem cell transplantation in children with dilated cardiomyopathy: preliminary report of first two cases. *Pediatr Transplant*. 2010;14(2):257-60.
146. Lacis A, Bergmane I, Ozolins V, Lubaua I, Groma V, Ligere E, ve ark. First results of using stem cell transplantation for pediatric patients in case of dilated cardiomyopathy. *Acta Chirurgica Latviensis*. 2010;10(2):76.
147. Bergmane I, Lacis A, Lubaua I, Jakobsons E, Erglis A. Follow-up of the patients after stem cell transplantation for pediatric dilated cardiomyopathy. *Pediatric Transplantation*. 2013;17(3):266-70.
148. Goldblatt A, BERNHARD WF, NADAS AS, GROSS RE. Pulmonary artery banding: Indications and results in infants and children. *Circulation*. 1965;32(2):172-84.

149. Winlaw DS, McGuirk SP, Balmer C, Langley SM, Griselli M, StüMper O, ve ark. Intention-to-Treat Analysis of Pulmonary Artery Banding in Conditions With a Morphological Right Ventricle in the Systemic Circulation With a View to Anatomic Biventricular Repair. *Circulation*. 2005;111(4):405-11.
150. Roncon-Albuquerque R, Jr., Vasconcelos M, Lourenço AP, Brandão-Nogueira A, Teles A, Henriques-Coelho T, ve ark. Acute changes of biventricular gene expression in volume and right ventricular pressure overload. *Life Sci*. 2006;78(22):2633-42.
151. Schranz D, Veldman A, Bartram U, Michel-Behnke I, Bauer J, Akintürk H. Pulmonary artery banding for idiopathic dilative cardiomyopathy: A novel therapeutic strategy using an old surgical procedure. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2007;134(3):796-7.
152. Mets G, Panzer J, De Wolf D, Bové T. An Alternative Strategy for Bridge-to-Transplant/Recovery in Small Children with Dilated Cardiomyopathy. *Pediatric Cardiology*. 2017;38(5):902-8.
153. Singh TP, Cherikh WS, Hsich E, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Jr., ve ark. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fourth pediatric heart transplantation report - 2021; focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant*. 2021;40(10):1050-9.
154. Dipchand AI, Laks JA. Pediatric heart transplantation: long-term outcomes. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2020;36(S2):175-89.
155. Ryan TD, Chin C. Pediatric cardiac transplantation. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2017;26(4):206-12.
156. Almond CSD, Thiagarajan RR, Piercey GE, Gauvreau K, Blume ED, Bastardi HJ, ve ark. Waiting List Mortality Among Children Listed for Heart Transplantation in the United States. *Circulation*. 2009;119(5):717-27.
157. Caviedes Bottner P, Córdova Fernández T, Larraín Valenzuela M, Cruces Romero Presentación de Casos Clínicos P. Dilated cardiomyopathy and severe heart failure. An update for pediatricians. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(3):e421-e8.
158. Agency UHS. Greenbook Chapter 14a - COVID-19 - SARS-CoV-2 20212021 [Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1037340/Greenbook-chapter-14a-30Nov21.pdf].
159. Colan SD. Normal Echocardiographic Values for Cardiovascular Structures. *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease* 2016. p. 883-901.

160. Sluysmans T, Colan SD. Structural Measurements and Adjustments for Growth. *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease* 2016. p. 61-72.
161. Uysal F, Bostan OM, Semizel E, Signak IS, Asut E, Cil E. Congenital Anomalies of Coronary Arteries in Children: The Evaluation of 22 Patients. *Pediatric Cardiology*. 2014;35(5):778-84.
162. Theodore S, Sarma AK, Neelakandhan KS. Lessons from a case of anomalous left coronary artery from pulmonary artery. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2005;21(2):171-2.
163. Prandi FR, Zaidi AN, Larocca G, Hadley M, Riasat M, Anastasius MO, ve ark. Sudden Cardiac Arrest in an Adult with Anomalous Origin of the Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery (ALCAPA): Case Report. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(3):1554.
164. Jinmei Z, Yunfei L, Yue W, Yongjun Q. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery (ALCAPA) diagnosed in children and adolescents. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2020;15(1).
165. Bilgiç A, Özbarlas N, Özkutlu S, Özer S, Özme S. Cardiomyopathies in children. Clinical, epidemiological and prognostic evaluation. *Japanese Heart Journal*. 1990;31(6):789-97.
166. İstatistiklerle Aile, 2020 [Internet]. TUIK. 6 Mayıs 2021. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=İstatistiklerle-Aile-2020-37251>.
167. Fornaro A, Olivotto I, Rigacci L, Ciaccheri M, Tomberli B, Ferrantini C, ve ark. Comparison of long-term outcome in anthracycline-related versus idiopathic dilated cardiomyopathy: a single centre experience. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(5):898-906.
168. Mancilla TR, Iskra B, Aune GJ. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy in Children. *Comprehensive Physiology*. 2019:905-31.
169. Benetou D-R, Stergianos E, Geropeppa M, Ntinopoulou E, Tzanni M, Pourtsidis A, ve ark. Late-onset cardiomyopathy among survivors of childhood lymphoma treated with anthracyclines: a systematic review. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2019;60(3):152-64.
170. Everitt MD, Sleeper LA, Lu M, Canter CE, Pahl E, Wilkinson JD, ve ark. Recovery of echocardiographic function in children with idiopathic dilated cardiomyopathy: results from the pediatric cardiomyopathy registry. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(14):1405-13.

171. den Boer SL, van Osch-Gevers M, van Ingen G, du Marchie Sarvaas GJ, van Iperen GG, Tanke RB, ve ark. Management of children with dilated cardiomyopathy in The Netherlands: Implications of a low early transplantation rate. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015;34(7):963-9.
172. Chen SC, Nouri S, Balfour I, Jureidini S, Appleton RS. Clinical profile of congestive cardiomyopathy in children. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(1):189-93.
173. Azevedo VM, Albanesi Filho FM, Santos MA, Castier MB, Tura BR. How can the echocardiogram be useful for predicting death in children with idiopathic dilated cardiomyopathy? *Arq Bras Cardiol*. 2004;82(6):505-14.
174. Alvarez JA, Orav EJ, Wilkinson JD, Fleming LE, Lee DJ, Sleeper LA, ve ark. Competing Risks for Death and Cardiac Transplantation in Children With Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*. 2011;124(7):814-23.
175. Kirk R, Dipchand AI, Davies RR, Miera O, Chapman G, Conway J, ve ark. ISHLT consensus statement on donor organ acceptability and management in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(4):331-41.
176. Power A, Sweat KR, Dykes JC, Ma M, Chen S, Schmidt J, ve ark. Waitlist Mortality for Children Listed for Heart Transplant in the United States: How are We Doing? *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2021;40(4):S37-S8.
177. Kleinmahon JA, Patel SS, Auerbach SR, Rossano J, Everitt MD. Hearts transplanted after circulatory death in children: Analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation registry. *Pediatr Transplant*. 2017;21(8).
178. Cleveland D, Adam Banks C, Hara H, Carlo WF, Mauchley DC, Cooper DKC. The Case for Cardiac Xenotransplantation in Neonates: Is Now the Time to Reconsider Xenotransplantation for Hypoplastic Left Heart Syndrome? *Pediatric Cardiology*. 2019;40(2):437-44.