



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

**2009-2017 YILLARI ARASINDA İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK
SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİNDE TAKİP EDİLEN 0-18
YAŞ ARASI MİYOKARDİT TANILI HASTALARIN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Fatma KILINÇ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Cemşit KARAKURT**

MALATYA – 2018



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

**2009-2017 YILLARI ARASINDA İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK
SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİNDE TAKİP EDİLEN 0-18
YAŞ ARASI MİYOKARDİT TANILI HASTALARIN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Fatma KILINÇ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Cemşit KARAKURT**

MALATYA – 2018

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ	xi
GRAFİKLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1.Giriş	1
1.2.Amaç.....	2
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Miyokardit	3
2.1.1.Etiyoloji	3
2.1.2. Epidemiyoloji	7
2.1.3.Klinik Bulgular	7
2.1.4. Tanı.....	8
2.1.5. Ayırıcı Tanı	21
2.1.6. Patoloji.....	25
2.1.7.Tedavi	27
2.1.8. Prognoz.....	31
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	37
3.1. Çalışma Protokolü.....	37
3.2. İstatistiksel Analiz	37
4.BULGULAR.....	38
5.TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	60
KAYNAKLAR	62

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman desteğini hissettiğim tez danışmanı değerli hocam Prof. Dr. Cemşit KARAKURT başta olmak üzere asistanlık eğitimimde emeği olan t¼m b¼l¼m hocalarıma, birlikte çalıőmaktan mutluluk duyduğum t¼m asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde g¼revli t¼m hemőire ve personel arkadaşlarıma, bana her konuda destek olan sevgili aileme, eőime, çocuklarıma ve dostlarıma sonsuz teőekk¼r ederim.



ÖZET

AMAÇ: Miyokardit kalbin miyokart tabakasının inflamasyonudur. Çocuklarda etiyolojide çoğunlukla viral etkenler sorumludur. Miyokardit sıklığı tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Bunun nedeni hastalığın klinik prezentasyonunun çok farklı şekillerde olabilmesidir. Bu hastalık bazı olgularda tamamen subklinik seyri nedeniyle asemptomatik veya nonspesifik sistemik semptomlar şeklinde görülürken bazı vakalarda fulminan miyokardit şeklinde seyredebilmektedir. Bazen klinik bulgular sistemik enfeksiyonlar, metabolik hastalık, sepsis veya pnömoniyle karışabilmektedir. Tanı koymak için şüphelenmek ve olabilecek klinik semptomları iyi bilmek şarttır. Tanı için altın standart miyokart biyopsisi olarak belirlenmesine rağmen yöntemin komplikasyona açık olması ve duyarlılığının düşük olması nedeniyle biyopsiye günümüzde nadiren başvurulmaktadır. Miyokardit, sıklığı bilinmemekle birlikte çocukluk çağında görülen dilate kardiyomyopati ve konjestif kalp yetmezliğinin en sık nedenleri arasındadır. Bizim bu çalışmadaki amacımız Ocak 2009–Aralık 2017 tarihleri arasında kliniğimizde takip ettiğimiz miyokardit vakalarının klinik bulgularını, sosyodemografik özelliklerini ve izlemde nasıl seyrettiklerini inceleyerek hastalığın prognostik açıdan değerlendirilmesini sağlamak ve mortaliteyi etkileyen faktörleri saptamaktır.

OLGULAR VE YÖNTEM: Sisteme kayıtlı Ocak 2009 - Aralık 2017 arası ekokardiyogram raporları incelenmiş ve miyokardit tanısı konmuş olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Tespit edilmiş olan hastaların sistemde kayıtlı olan bilgileri incelenmiştir. Kayıtlardan hastalara ait; cinsiyet, başvuru tarihi, başvuru anındaki yaş, başvuru şikayeti, önceden geçirilmiş enfeksiyon olup olmaması, fizik muayene bulguları, serumda bakılan kardiyak belirteçler, hemogram, C-reaktif protein ve viral seroloji sonuçları, elektrokardiyogram bulguları, telekardiyogram bulguları, tedavide kullanılan ilaçlar, hastanede yatış süresi, izlemde neler olduğu ve gelişen komplikasyonlar incelenmiştir. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics programı versiyon 22.0 ile yapılmıştır. Kategorik veriler sayı ve yüzde ile tanımlanmıştır. Pearson ki-kare ve süreklilik düzeltmeli ki-kare testleri kullanılmıştır. Sayısal veriler medyan, minimum ve maksimum değerler ile özetlenmiştir. Karşılaştırmalarda ise tek değişkenli Kaplan–Meier ve sonrasında ikili karşılaştırmalarda Cox regresyon

analizlerinden faydalanılmıştır. Tüm testlerde anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR: Ocak 2007–Aralık 2017 arasında Çocuk Kardiyoloji kliniğinde takip edilmiş olan 67 miyokardit tanılı hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların başvuru şikayetleri; nefes darlığı (%28,3), akrep sokması (%11,9), ateş (%8,9), göğüs ağrısı (%7,5), öksürük (%7,5), çarpıntı (%5,9), halsizlik (%4,5), vücutta döküntü ve şişlik (%3), bayılma (%2,9), karın ağrısı (%2,9), kusma–ishal (%2,9), huzursuzluk (%1,5) ve çabuk yorulma (%1,5) şeklindedir. Bir hasta (%1,5) kardiyak arrest, 2 hasta (%2,9) bilinci konfüze, 1 hasta (%1,5) bilinci kapalı ve solunum sıkıntısına bağlı entübe şekilde başvurmuştur. Hastaların fizik muayenesinde takipne (%25,3), sistolik üfürüm (%22,3), taşikardi (%17,8), hepatomegali (%10,3), akciğer oskültasyonunda ince raller (%8,9), gallo ritmi (%7,4), pretibial ödem (%1,5), periorbital ödem (%1,5) ve vücutta yaygın ödem (%1,5) tespit edilmiştir. C-reaktif protein 14 hastada (%20,8) pozitif, 53 hastada (%79,2) negatif bulunmuştur. Hastalardan 43’ünde (%64,2) miyogloblin normal sınırlarda, 24’ünde (%35,8) yüksek tespit edilmiştir. CK-MB değeri 32 hastada (%47,8) normal, 35 hastada (%52,2) yüksek bulunmuştur. Troponin 40 hastada (%59,8) normal sınırlarda, 27 hastada (%40,2) yüksek bulunmuştur. Hastalardan 8’inde (%11,9) etiyolojik faktör akrep sokmasıdır. Hastalardan 46’sının (%68,6) viral serolojisine bakılmış, 21 hastanın kine (%31,4) bakılmamıştır. Viral serolojide %4,5 Parvovirüs, %2,9 EBV, %1,5 Rotavirüs, %1,5 Rhinovirüs, %1,5 HSV, %1,5 Mikoplazma saptanmıştır. Elektrokardiyogramda %4,47 supraventriküler taşikardi, %20,89 sinüs taşikardisi ve %31,4 voltaj süpresyonu tespit edilmiştir. Telekardiyogramda %19,4 kardiyotorasik oran artışıyla birlikte pulmoner konjesyon, %19,4 sadece kardiyotorasik oran artışı tespit edilmiştir. Ekokardiyogramda ejeksiyon fraksiyonu ortalama %42,35 (min: %13, maks: %78, standart sapma: $\pm 14,173$) ve kısalma fraksiyonu ortalama %21,36 (min: %9, maks: %45 standart sapma: $\pm 8,170$) olarak saptanmıştır. Tedavide 53 hasta (%79,1) diüretik, 49 hasta (%73,1) ACE inhibitörü, 38 hasta (%56,7) dopamin ve dobutamin, 42 hasta (%62,6) digoksin, 19 hasta (%28,3) IVIG ve 9 hasta (%13,4) milrinon almıştır. Hastaların 31’i (%46,2) tamamen iyileşmiştir. Hastalardan 21’inde (%31,3) dilate kardiyomyopati gelişmiştir. Hastalardan 6’sı akut evrede kaybedilmiştir. Dilate kardiyomyopati tanılı 21 hastadan 7’si takiplerde eksitus olmuştur. Hastalardan 7’si VAD, ECMO uygulanması veya kardiyak transplantasyon amacıyla dış merkeze

sevk edilmiştir. İki hastaya dış merkezde VAD takılmış ve merkezimizde takiplerine devam etmektedir. Telekardiyogram bulgularının mortaliteye etkisi tek değişkenli Kaplan–Meier analizi ile incelenmiştir. Telekardiyogramda patolojik bulgusu olmayan hastaların kardiyotorasik oranda artış ve pulmoner konjesyon birlikte olan hastalara göre sağkalım süresinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir ($p=0,033$). Kardiyotorasik oranda artış olan hastalarla telekardiyogramda patolojik bulgusu olmayan hastalar karşılaştırılmış ve patolojik bulgusu olmayan hastaların sağkalım süresinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir ($p=0,040$). Telekardiyogramda patolojik bulgusu olan iki grup arasında mortaliteye etki açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,788$). Telekardiyogram bulgusunun mortaliteye etkisi Cox regresyon analizi ile incelenmiştir. Kardiyotorasik oranı artmış olan hastaların patolojik telekardiyogram bulgusu olmayan hastalara göre ölüm riski 5,134 kat daha fazla bulunmuştur (Hazard oranı: 5,134 güven aralığı: 1,165-22,625). Kardiyotorasik oranı artmış ve pulmoner konjesyonu olan hastaların patolojik telekardiyogram bulgusu olmayan hastalara göre ölüm riski 3,805 kat daha fazla bulunmuştur (Hazard oranı: 3,805 güven aralığı: 1,014-14,284). Ekokardiyogramda kısalma fraksiyonunun mortaliteye etkisi Cox regresyon analizi ile incelenmiştir, kısalma fraksiyonunun 1 birim azalması mortalite riskini 1,109 kat arttırmaktadır (Hazard oranı: 1,109, güven aralığı: 1,007–1,222). Miyogloblin değerinin mortaliteye etkisi tek değişkenli Kaplan – Meier analizi ile incelenmiş ve miyogloblin değeri normal sınırlarda saptanan hastaların sağ kalım süresi daha uzun saptanmıştır ($p=0,004$).

SONUÇ: Miyokardit, miyokardın inflamatuvar hastalığıdır. Etiyolojisi enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz olabilir. Miyokardit tanısını koymak zordur. Klinik tablo hafif bir subklinik dönemden akut kardiyak yetmezlik tablosuna kadar değişebilmektedir. Tüm terapötik önlemlere rağmen mortalite çok yüksektir. Prognoz komplikasyonsuz iyileşmeden kronik hastalık ve ölüme kadar değişen bir çeşitlilik göstermektedir. Teşhise yönelik tekniklerin ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesiyle uzun vadeli ve kısa vadeli prognosta iyileşme sağlanacaktır. Bizim çalışmamızda telekardiyogramda kardiyotorasik indeksin artması ve pulmoner konjesyon bulgularının olması, serumda miyogloblin yüksekliği ve ekokardiyogramda kısalma fraksiyonunun azalmış olmasının mortaliteyi artırdığı bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Miyokardit, prognoz, mortalite

ABSTRACT

Objective: Myocarditis is an inflammatory disease of myocardium. In children, viral agents are often responsible for etiology. Incidence of myocarditis is unknown due to clinical presentation of the disease might be silent. Patients may be asymptomatic due to subclinical course or nonspecific systemic symptoms and some cases may have congestive heart failure and cardiogenic shock due to fulminant myocarditis. Sometimes clinical findings may interfere as systemic infections, metabolic disease, sepsis or pneumonia. Clinical suspicious is important for diagnosis of myocarditis. Although the myocardial biopsy gold standard for diagnosis, it's seldom use nowadays due to their's complications and low sensitivity. Myocarditis is the most common cause of dilated cardiomyopathy and congestive heart failure in childhood.

Aim of this study is to investigate the clinical findings, sociodemographic characteristics and follow - up of the myocarditis cases who we followed in our clinic between January 2009 - December 2017 and to evaluate the prognostic aspects of the disease and to determine the factors affecting the mortality.

Patients and Methods: Echocardiography reports of patients who diagnosed myocarditis between January 2009 to December 2017 were included in this study. The medical datas of patient were reviewed and sex, date of admission, age at the time of admission, presence of previous infection, physical examination findings, serum cardiac markers, hemogram, C reactive protein and viral serology results, electrocardiographic findings, telecardiographic findings and the complications were analysed. Statistical analyzes performed with IBM SPSS 22.0. Pearson chi-square and continuity corrected chi-square tests were used. Numerical data were summarized with median, minimum and maximum values. Univariate Kaplan - Meier and Cox regression analyzes were used in comparisons. The significance level was accepted as 0.05 in all tests.

Results: From January 2007 to December 2017, 67 patients with myocarditis who were followed up in the Pediatric Cardiology Clinic were retrospectively analyzed. Patient complaints were as follow; chest pain (7.5%), palpitation (5.9%), fainting (2.9%), rapid fatigue (1.5%), shortness of breath (28.3%), cough (7.5%), abdominal pain (2.9%), vomiting - diarrhea (2.9%), scorpion insertion (11.9%), fever (8.9%), malaise (4.5%), restlessness (1.5%), rash and swelling in the body (3%). 1 patient (1.5%) had cardiac arrest history, 2 patients (2.9%) was confusing, and 1 patient (1.5%)

was intubated due to respiratory insufficiency. Physical examination findings revealed asgallop rythm (7.4%), tachycardia (17.8%), systolic murmur (22.3%), edema (4,5%), crepitant rales in pulmonary auscultation (8.9%), tachypnea (25.3%) and hepatomegaly (10.3%). C reactive protein was elevated in 14 patients (20.8%) and normal in 53 patients (79.2%). In 43 patients (64.2%) myoglobin was found as normal and high in 24 patients (35.8%). CK-MB value was found normal in 32 patients (47.8%) and high in 35 patients (52.2%). Troponin was found as normal in 40 patients (59.8%) and high in 27 patients (40.2%). The etiological factor was scorpion sting in 8 patients (11.9%). Viral serology were investigated in 46 patients (68.6%). 4.5% Parvovirüs, 2.9% EBV, 1.5% Rotavirüs, 1.5% Rhinovirüs, 1.5% HSV, 1.5% *Mycoplasma* were detected. Electrocardiography showed 4.47% supraventricular tachycardia, 20.89% sinus tachycardia and 31.4% voltage suppression. Telecardiography showed that pulmonary congestion with increase of cardiothoracic ratio in 19.4% of patients and the increase of cardiothoracic ratio in 19.4% of patients. On echocardiographic examination mean ejection fraction was 42.35% (min: 13%, max: 78%, standard deviation: $\pm 14,173$) and the mean shortening fraction was 21.36% (min: 9%, max: 45% and standard deviation: $\pm 8,170$). In medical treatment, 79.1% patients were received diuretic, 73.1% patients were received ACE inhibitors, 56.7% patients were received dopamine and dobutamine, 62.6% received digoxin and 13.4% patients were received milrinon. In additon to medical treatment 28.3% patients received IVIG treatment due to viral etiology received. Of the 67 patients, 31 (46.2%) were fully recovered. There was developed dilate cardiomyopathy in 21 patients (31.3%). Six patients were died in acute phase. 7 of 21 patients with dilate cardiomyopathy were died at follow-up period. Seven patients were referred to an cardiovasculer surgery center for VAD, ECMO or cardiac transplantation. The effect of telecardiographic findings on mortality was examined by univariate Kaplan - Meier analysis. Patients who have pulmonary congestion with increase of cardiothoracic ratio were compared with patients without pathologic findings in the telecardiography, it was determined that the survival time of patients without pathological findings was longer ($p=0.033$). Patients who have increase of cardiothoracic ratio and patients without pathologic findings on telecardography were compared and it was determined that the survival time of patients without pathological findings was longer ($p=0.040$). The effect of telecardiographic findings on mortality

was examined by Cox regression analysis. Patients with increased cardiothoracic ratio had a 5.134 times more risk of death than patients without pathological telecardiography findings (Hazard ratio: 5.134 confidence interval: 1.165-22.625). Patients with increased cardiothoracic ratio and pulmonary congestion were found to have 3.805 times more risk of death than patients without pathological telecardiography findings (Hazard ratio: 3.805 confidence interval: 1.014-14.284). The mortality effect of the shortening fraction on echocardiography was investigated by Cox regression analysis. The 1 unit decrease of the shortening fraction increased mortality risk by 1.109 times (Hazard ratio: 1.109, confidence interval: 1.007-1.222). The mortality effect of myoglobin was assessed by univariate Kaplan-Meier analysis. Patients whose myoglobin levels were determined at normal limits had a longer survival time ($p=0,004$).

Conclusion: Myocarditis is an inflammatory disease of the myocardium. The etiology can be infectious and non-infectious. Diagnosis of myocarditis may be difficult to subtle clinical findings. The clinical picture may be varies from a mild subclinical period to congestive heart failure. Despite all therapeutic measures, mortality is very high. The prognosis varies from recovery to complicated chronic disease and death. Improvement of long-term and short-term prognosis will be achieved by improving treatment-oriented techniques and treatment approaches. In our study, increased cardiothoracic index and pulmonary congestion findings in telecardiography, increased serum myoglobin level and decreased echocardiographic shortening fraction were found to increase mortality. The using the cardiac support devices in patients with myocarditis may decrease mortality.

Key Words; Myocarditis, prognosis, mortality

KISALTMALAR DİZİNİ

- ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AV : Atriyoventriküler
BNP: Brain natriüretik peptit
CK-MB: Kas kreatin kinaz
EBV: Epstein bar virüs
ECMO: Ekstra korporeal membran oksijenizasyon
EKG : Elektrokardiyogram
EKO: Ekokardiyogram
DKMP: Dilate kardiyomiyopati
HCV: Hepatit C virüsü
HHV: Human papilloma virüs
HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü
IV: İntravenöz
IVIG: İntra venöz immün globülin
KKY: Konjestif kalp yetersizliği
LA: Sol atriyum
LV: Sol ventrikül
MR: Manyetik rezonans
NSAİİ: Nonsteroit antiinflamatuvar ilaçlar
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
RA: Sağ atriyum
RV: Sağ ventrikül
VAD: Ventriküler yardımcı cihaz
VF: Ventriküler fibrilasyon
VT: Ventriküler taşikardi

RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1. Miyokardit tanısıyla kliniğimizde takip edilmekte olan 15 yaşında kız hastanın telekardiyogramı.	9
Resim 2.2. Miyokardit tanısıyla kliniğimizde takipli hastanın telekardiyogramı.	10
Resim 2.3. Supraventriküler taşikardi	11
Resim 2.4. Supraventriküler taşikardi	12
Resim 2.5. Non spesifik ST segment değişiklikleri ile birlikte sinüs taşikardisi	13
Resim 2.6. Ventriküler fibrilasyonda tipik ritim çizgisi.....	13
Resim 2.7. AV Blok, 2. Derece Mobitz Tip I (Wenckebach Fenomeni).	13
Resim 2.8. 1. Derece AV blok	14
Resim 2.9. Tam kalp bloğu	14
Resim 2.10. Tam kalp bloğu	14
Resim 2.11. Normal miyokardiyal doku, hematoksilin eozin boyama.....	16
Resim 2.12. Miyokarditte miyokardiyal doku, hematoksilin eozin boyama	16
Resim 2.13. Miyokarditte miyokardiyal doku, hematoksilin eozin boyama.	17
Resim 2.14. Miyokarditte miyokardiyal doku, hematoksilin eozin boyama	17
Resim 2.15. Kliniğimizde takipli 15 yaşında kız hastanın MR görüntüsü.....	21
Resim 2.16. Ekokardiyogramda parasternal uzun eksen	24
Resim 2.17. Dilate kardiyomiopatiye iki boyutlu ekokardiyogramda apikal dört boşluk görünümünde sol ventrikül kavitesinde ileri derece genişleme.....	32
Resim 2.18. Normal bir kalbin ve dilate kardiyomiopatinin kalbin 50 derece sol anterior oblik pozisyonunda sistol ve diyastol sonu çizimleri	33
Resim 2.19. Dokuz yaşında normal bir çocuğun M-mod ekokardiyogramı.	34
Resim 2.20. Parasternal uzun eksen penceresinde sol ventrikül genişlemesi	35
Resim 2.21. AV Blok, 2. derece Mobitz Tip II	36

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 2.1. Miyokarditli hastalarda kardiyak belirteç düzeyleri.....	19
Grafik 4.1. Hastaların başvuru şikayetleri	40
Grafik 4.2. Etiyolojide rol alan enfeksiyonlar	41
Grafik 4.3. Aylara göre başvurular	42
Grafik 4.4. Fizik muayene bulguları.....	43
Grafik 4.5. Tedavide kullanılan ilaçlar	48
Grafik 4.6. Hastaların prognozu	49



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Miyokardit etiyolojisi	6
Tablo 4.1. Hastaların cinsiyeti	38
Tablo 4.2. Yaş dağılımı.....	38
Tablo 4.3. Hastaların başvuru şikayetleri	39
Tablo 4.4. Başvuru şikayetlerinin sistemlere göre ayrılması	40
Tablo 4.5. Etiyolojik faktörler	41
Tablo 4.6. Fizik muayenede kardiyak bulgu varlığı	43
Tablo 4.7. Ek sistem bulguları	43
Tablo 4.8. Elektrokardiyogram bulguları	44
Tablo 4.9. Telekardiyogram bulgularına göre dağılım	45
Tablo 4.10. Laboratuvar bulguları	46
Tablo 4.11. Hastalarda viral seroloji.....	46
Tablo 4.12. Ekokardiyogram verileri.....	47
Tablo 4.13. Tedavide kullanılan ilaçlar	48
Tablo 4.14. Hastaların prognostik açıdan değerlendirilmesi	49

1.GİRİŞ VE AMAÇ

1.1.Giriş

Miyokardit, miyokardın inflamatuvar hastalığıdır. Etiyolojisi enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenlere bağlı olabilmektedir. Bu hastalık bazı olgularda tamamen subklinik seyri nedeniyle asemptomatik veya nonspesifik sistemik semptomlar şeklinde görülürken bazı vakalarda fulminan miyokardit şeklinde seyredilmektedir. Bu nedenle gerçek miyokardit insidansını saptamak zordur. Tanı için altın standart miyokart biyopsisi olarak belirlenmesine rağmen yöntemin komplikasyona açık olması ve duyarlılığının düşük olması nedeniyle biyopsiye günümüzde nadiren başvurulmaktadır. Farklı yayınlara göre çocuklarda tahmin edilen miyokardit insidansı 1/100.000'dir (1).

Hastalığın etiyojisinde birçok etkenden bahsedilmektedir. En sık etken virüslerdir. Enterovirüsler, influenza, adenovirüs, parvovirüs B19, Epstein-Barr virüs, human herpesvirüs 6 ve cytomegalovirüsler bunlardan başlıcalarıdır (2). Virüsler içerisinde en kardiyotoksik olanı *Coxsackie B* virüsüdür (3). Geçmişte en sık miyokardit etkeni *Coxsackie B* virüs iken zamanla etiyoji değişmiş ve en sık etken Parvovirüs B 19 olmuştur. Bakteriyel miyokardit prevalansı sadece %0,2- %1,5 arasında olmasına rağmen ventriküler yetmezlik ve sepsisle birlikte seyredilmektedir (4).

Klinik tablo hafif bir subklinik dönemden akut kardiyak yetmezlik tablosuna kadar değişebilmektedir. Önceden kalp hastalığı olmayan çocuklarda kalp yetmezliğinin en yaygın sebebidir. Hastaların bir kısmı takipne, taşikardi, subkostal çekilmeler ve hırıltı şikayetleriyle başvurmakta ve yanlış olarak pnömoni tanısı almaktadırlar. Bazı hastalar da bulantı kusma şikayetiyle gelmekte ve intravenöz mayi tedavisi almakta, bu da hastalığın agreve olmasına ve kalp yetmezliği tablosu gelişmesine neden olmaktadır (5).

Teşhis için telekardiyogram, elektrokardiyogram, kardiyak enzimler, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ve viral seroloji gibi nonspesifik tetkikler yapılmaktadır. Patolojik olaylar hücresel düzeyde geliştiği için kesin tanı koymanın tek yolu biyopsidir. Fakat biyopsi çocuklarda tercih edilmemektedir (6).

Tedavide standart yaklaşım kalp yetmezliğini önlemeye yönelik tedaviler ve mutlak yatak istirahatidir. Az sayıda bazı çalışmada IVIG veya kortikosteroidler gibi immünsüpresiflerin ve monoklonal antikorlar gibi immünmodüle edici tedavilerin faydalı olduğu gösterilmişse de çoğunlukla sonuçlar tartışmalıdır (7). Tüm terapötik

önlemlere rağmen mortalite çok yüksektir, bebeklerde %75, çocuklarda %25 ölümle sonuçlanır (8). Prognoz komplikasyonsuz iyileşmeden kronik hastalık ve ölüme kadar değişen bir çeşitlilik göstermektedir. Olguların %30'unda tam düzelme görülmekteyken %30'unda dilate kardiyomiyopati gelişmekte ve kalp yetmezliğine ilerlemektedir. Teşhise yönelik tekniklerin ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesiyle uzun vadeli ve kısa vadeli prognozda iyileşme sağlanacaktır. Fulminan seyirli miyokardit olgularının akut dönemde tanı alması ile mortalitede azalma sağlanacaktır (9).

1.2.Amaç

Bu bilgiler ışığında bu çalışmadaki amacımız; miyokardit tanısı alan hastaların prognostik açıdan değerlendirilmesini sağlamaktır. Hastaların cinsiyet, yaş, başvuru şikayeti, önceden geçirilmiş enfeksiyon, laboratuvar bulguları, telekardiyogram bulguları, ekokardiyogram bulguları ve tedavide kullanılan ilaçlar açısından incelenmesi ve bu faktörlerin mortaliteye etkisinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Miyokardit

Miyokardit, miyokart dokusunun inflamasyonudur. Miyositlerin nekrozu da buna eşlik eder. Kliniğinin çok ağır seyretmesi ve geç dönem sekellerinin olması nedeniyle çocukluk çağında önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Miyokardit sonucunda dilate kardiyomiyopati, ani ölüm, konjestif kalp yetmezliği ve kalp transplantasyonu gibi ciddi tablolar gelişebilmektedir (10).

2.1.1.Etiyoloji

Hastalığın etiolojisinde birçok etkenden bahsedilmektedir. En sık etken virüslerdir. Enterovirüsler, influenza, adenovirüs, parvovirüs B19, Epstein-Barr virüs, human herpesvirüs 6 ve cytomegalovirüsler bunlardan başlıcalarıdır (2). Virüsler içerisinde en kardiyotoksik olanı *Coxsackie B* virüsüdür (3). Geçmişte en sık miyokardit etkeni *Coxsackie B* virüs iken zamanla etiyoji değişmiş ve en sık etken Parvovirüs B 19 olmuştur (4). Parvovirüs B 19; *Erythrovirus* ailesinden, tek sarmal, zarfsız DNA virüsüdür. Kemik iliğinin eritroid progenitör hücrelerinde replike olur (11). PCR teknolojisinin geliştirilmesinden ve viral DNA'nın saptanması için kullanılmasından sonra Parvovirüs B 19 çeşitli akut ve kronik enfeksiyonlarla bağlantılı bulunmuştur. Doku örneklerinde Parvovirüs B 19 genom dizilerinin çoğaltılmasına dayanılarak bu hastalık; akut miyokardit (12, 13), dilate kardiyomiyopati, idiyopatik sol ventrikül disfonksiyonu (14-16) ve peripartum kardiyomiyopati (17) gibi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Miyokardial endotelial hücreler Parvovirüs B19 için hedef hücredir (18).

Coxsackie virüsler *picornaviridae* ailesinden bir enterovirüsüdür (10, 19). Seroepidemiolojik çalışmalarda yüksek enterovirüs titresine sahip miyokarditli hastalarla akut kalp yetmezliği arasında ilişki saptamıştır (20). Fulminan miyokarditli hastalarda enterovirüs izole edilmesiyle ve hastaların kalp dokusunda enteroviral RNA'nın moleküler olarak saptanmasıyla kardiyomiyopati etiolojisinde enterovirüs ilişkisi ispatlanmıştır (21). Enterovirüsler tek sarmal RNA virüsleridir. Poliovirüs, *Coxsackie A* ve *B*, Echovirüsler ve yeni enterovirüsler tip 68-71 bu gruba dâhildir (22, 23). Virüsler içerisinde en kardiyotoksik olanı *Coxsackie B* virüsüdür (3). Geçmişte serum *Coxsackie* virüs antikor titreleri ile miyokardit arasında nedensel bir ilişki rapor edilmiştir (24). Çocukluk çağı miyokardit olgularında olası diğer etkenler de zamanla PCR analiz yöntemleri ile miyokardiyal dokuda gösterilmiştir (19, 25, 26).

Adenovirüsler de miyokardit etiyojisinde önemli yere sahip diğer bir etkidir. Zarfsız, çift sarmallı lineer DNA virüsüdür. Protein yapısında kapsidi vardır (27). Enterovirüslerle kıyaslandığı zaman daha sık idiyopatik sol ventrikül disfonksiyonu yapar (19, 28, 29).

Human herpes virüs 6 (HHV 6) beta herpesvirüs alt ailesinin roseolavirüs cinsine aittir (30). Akut HHV enfeksiyonu genellikle subklinik seyredir. Sadece %5'i febril nöbet veya roseola infantuma sebep olur. Daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde reaktif HHV enfeksiyonlarına bağlı daha ciddi hastalıklar görülebilir (31). HHV 6'ya bağlı miyokardit çok düşük viremi değerlerinde bile görülebilir (32, 33). Akut ve kronik kalp yetmezliğiyle yakından ilişkilidir (33). HHV 6 miyokarditi üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra olabilir. Diğer viral miyokardit etkenlerinin tersine HHV miyokarditi erken dönemde nadiren semptomatik olmasına rağmen kötü prognoza sahiptir. Bununla birlikte immünyetmezliği olmayan kişilerde sadece birkaç adet HHV 6 miyokarditi bildirilmiştir (34).

EBV bir başka miyokardit etkenidir. Enfeksiyöz mononükleoz etkenidir. Enfeksiyöz mononükleozun başlangıç semptomları ateş, lenfadenit, farenjit ve hepatosplenomegalidir (35). EBV toplumda sık görülen bir enfeksiyondur, çeşitli klinik tipleri ve komplikasyonları vardır fakat miyokardit gibi kardiyak komplikasyonları çok nadirdir (36, 37).

Yaşa, sosyoekonomik duruma ve ülkeye göre değişmekle birlikte toplumda %40-%100 oranında CMV seropozitifliği görülür. Immünsüprese olmayan kişilerde CMV'ye bağlı miyokardit nadiren görülür (38, 39). Özellikle transplant hastalarında ve HIV pozitif hastalarda olmak üzere immünsüprese kişilerde CMV miyokarditi görülebilir. CMV miyokarditinin mortalitesi %60 civarındadır (40).

İnfluenza virüs enfeksiyonlarının en az %10'unda virüs kardiyak hücrelerde de replike olabilir (41). İnfluenzaya bağlı pandemilerde mortalite ve morbidite çok yüksektir. Pulmoner bulgular çok şiddetli olduğu için bu tablo viral miyokardit tablosunu gizleyebilmektedir. Viral semptomlar başladıktan 4-7 gün sonra kardiyak semptomlar başlar (42).

Suçiçeği aşısından sonra da miyokardit vakaları bildirilmiştir. Aşı yapıldıktan 4-30 gün sonra semptomlar ortaya çıkmakta ve biyokimyasal belirteçler yükselmektedir. Aşı kullanımı yaygınlaştıkça miyokardit sıklığında da artış bildirilmiştir (43).

Bakteriyel miyokardit bakteriyel bir enfeksiyondan kaynaklanmaktadır. Batı dünyasında nadir görülmekte olup genellikle sepsis sonrasında görülmektedir.

Bakteriyel miyokardit de diğer miyokarditler gibi çok değişik klinik tablolarla kendini göstermektedir. Hastalarda asemptomatik enfeksiyondan akut kardiyak Şok ve kalp yetmezliğine kadar değişen klinikler görülebilmektedir (44). *Borrelia burgdorferinin* neden olduğu Lyme Hastalığı bakteriyel miyokardit nedenlerinden bir tanesidir (45, 46). Streptokoklar, Meningokok, *Clostridium*, *Corynebacterium*, *Mycobacterium* diğer bakteriyel miyokardit etkenleridir. Funguslar ve bakteriler de miyokardite yol açmaktadırlar (47, 48).

Hipersensitivite reaksiyonu seyrinde miyokardit görülebilmektedir. Hipersensitivite reaksiyonu; ateş, taşikardi ve eosinofili Şeklinde gözlemlenmektedir. Ağır dolaşımsal kollaps ve fulminan seyir de gözlenebilmektedir. Antidepresanlar, antipsikotikler, penisilinler, sefalosporinler ve sulfonamidler gibi ilaçlar hipersensitivite miyokarditine yol açabilmektedir (49, 50).

Çölyak hastalığı, Whipple hastalığı, miks konnektif bağ doku hastalığı, sistemik lupus eritematozus ve sistemik sklerozis gibi otoimmün hastalıkların seyri sırasında da miyokardit görülebilmektedir (51, 52).

Tablo 2.1.Miyokardit etiyolojisi (53)

<p>Enfeksiyon etkenleri ve hastalıkları: Adenovirüs Parvovirüs B19 <i>Coxsackivirus</i> HCV HIV Arbovirüs <i>Cytomegalovirus</i> Echovirüs Epstein-Barr virüs Herpesvirüs <i>Human immunodeficiency virus</i> Influenza virüs Rabies Rubella Rubeola Varicella Variola <i>Brucella</i> <i>Chlamydia</i> Cholera Clostridium Diphtheri Hemophilus <i>Legionella</i> Meningococ <i>Mycoplasma</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Psittakoz <i>Salmonella</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus</i> Tetanos Tuberküloz Tularemi Funguslar Spiroketler Riketsiya Helmintler Parazitler</p> <p>Aşı sonrası miyokardit</p>	<p>Kardiyotoksinler: Alkol Antrasiklinler Arsenik Karbon monoksit Katekolaminler Kokain Ağır metaller</p> <p>Hipersensitivite reaksiyonlarına neden olanlar: Antibiyotikler Klozapin Diüretikler Lityum Tetanos toksoidi Böcek sokması Yılan, akrep sokması</p> <p>Sistemik hastalıklar, otoimmün hastalıklar: Çölyak Hastalığı Bağ dokusu hastalıkları Hipereozinofili Kawasaki hastalığı Sarkoidoz Tirotoksikoz <i>Wegener granulomatosis</i></p>
---	--

2.1.2. Epidemiyoloji

Miyokardit insidansını saptamak çok zordur çünkü hastalığın klinik bulguları çok çeşitlidir ve tanıyı doğrulamak için kalbin histopatolojik incelemesi gerekmektedir (20, 54). Epidemiyoloji ile ilgili ipuçları otopsi çalışmaları ile sağlanmaktadır. Ardışık otopsi çalışmalarında miyokardit, vakaların %0,1–5,6'sında bildirilmiştir (55, 56). Japonyada yapılan bir çalışmada genel popülasyona ait 350.000 otopsi incelenmiş ve miyokardit sıklığı %0,1 bulunmuştur (55). İtalya'da genel bir hastanede yapılan bir çalışmada 17.000'den fazla otopsi materyali incelenmiş ve miyokardit sıklığı %0,5 olarak bulunmuşken (57) yine bir başka İtalyan çalışmasında 2500 otopsi incelenmiş ve miyokardit sıklığı %5,7 bulunmuştur (56). Miyokardit sıklığı ani kardiyak ölüm gelişen genç erişkinlerde yapılan postmortem çalışmalarda %8,6 ile %12 arasında bildirilmiştir (58, 59). Genç atletlerde görülen ani ölüm nedenleri arasında ise bu sıklık %20'lere ulaşmaktadır (20). Genel olarak miyokardit Amerika'daki hastane taburculuklarının yaklaşık %0,05'ini kapsamaktadır (60).

2.1.3. Klinik Bulgular

Miyokarditin klinik bulguları viral enfeksiyonun prodromal dönemine bağlı nonspesifik sistemik semptomlardan hemodinamik kollaps ve ani kardiyak ölüme kadar değişen tablolarda görülmektedir (59, 61). Onsekiz yaş altı hastalarda miyokardit, prevalansı düşük olmasına rağmen konjestif kalp yetmezliği ve dilate kardiyomyopatinin en sık nedenleri arasındadır. Kalp transplantasyonu listesine alınan nonkonjenital pediatrik vakaların %80'ini oluşturmaktadır (62).

Klinik bazen tamamen asemptomatik olabilmektedir. Hastalarda asemptomatik elektrokardiyogram anormallikleri görülebilmektedir. Viral enfeksiyonun seyri sırasında saptanan geçici elektrokardiyogram anormallikleri miyokardial tutulumun gerçekleştiğini fakat asemptomatik kaldığını düşündürmektedir. Bazen de hastalarda nonspesifik viral üst solunum yolu enfeksiyonu veya gastroenterit bulgularını takiben konjestif kalp yetmezliği tablosu gelişebilmektedir (19, 20).

Akut miyokarditin sıklıkla görülen klinik semptom ve bulguları; ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı, nefes darlığı, takipne, aritmi, letarji, hipoperfüzyon ve şoktur (63, 64). Klasik bir miyokardit hastasında viral enfeksiyon bulgularını takiben kalp yetmezliği bulguları gelişebilmektedir (63, 65). Hastalar inleme, takipne, taşikardi ve subkostal retraksiyonlarla başvurabilmekte ve bu tablo pnömoniyle karışabilmektedir. Bulantı, kusma gibi gastrointestinal semptomlarla gelen hastalarda ise yanlış tanı konarak intravenöz sıvı yüklemesi yapılabilir. Bu durum konjestif kalp yetmezliğine

gidişi tetikleemektedir (5). Hastalarda hepatomegali, juguler venöz dolgunlukta artma, akciğerde oskültasyonda raller duyulması, ventriküler ve atriyal taşikardiler görülebilmektedir (63).

Konjestif kalp yetersizliği tablosunda gelen hastalarda zayıf periferik nabızlar, taşikardi, boyunda venöz dolgunluk, akciğerlerde raller, hepatomegali görülmektedir. Kalp tepe atımı genellikle aşağı, sola kaymıştır. İkinci kalp sesi normal veya pulmoner hipertansiyon varsa tek ve sertleşmiş olarak duyulabilir. S3 ile birlikte gallop ritmi duyulabilmektedir. Mitral veya triküspit yetersizliğine bağlı yumuşak regürjitan sistolik üfürüm duyulabilmektedir (45).

Akut miyokarditte ventriküler disfonksiyon vardır. Kronik persistan miyokarditte ise fokal miyozit nekrozu gibi sebat eden histolojik bulgular vardır. Hastalarda ventriküler disfonksiyon yoktur fakat göğüs ağrısı, çarpıntı görülebilir. Akut miyokarditli hastaların bir kısmı immüsupresif tedaviyle düzelebilir, diğer bir kısmında ise dilate kardiyomiyopati gelişebilir. Kronik aktif miyokarditte ise hastalar başlangıçta tedaviye yanıt verseler de takiplerinde relapslar görülmektedir (66).

Yaşa göre klinik bulgular değişiklik göstermektedir. Yenidoğan döneminde ve bebeklerde semptomlar daha nonspesifiktir. Ateş, huzursuzluk, terlemede artış, etrafla ilgisinin azalması, solukluk gibi şikayetler dikkat çekmektedir. Fizik muayenede konjestif kalp yetmezliğine bağlı bulgular görülebilmektedir. Siyanoz ve solukluk da eşlik edebilmektedir. Bu dönemde miyokarditlerin bir kısmı intrauterin miyokarditin devamı şeklindedir. Çocukluk çağında ise genellikle miyokarditler geçirilmiş bir viral enfeksiyonu takiben 10 -14 gün içerisinde ortaya çıkar. Hastalar iştahsızlık, karın ağrısı, ateş, halsizlik, çarpıntı, terleme, cilt döküntüsü gibi semptomlarlagelebilmektedirler. Bazı hastalar genel bir yorgunluk hali ve egzersiz intoleransı tanımlamaktadırlar. Hastalarda ritm bozuklukları görülebilmektedir. Atriyal fibrilasyon, ventrikuler taşikardi, atriyoventrikuler bloklar ve supraventrikuler taşikardi gözlenebilen ritim bozukluklarındandır. Kardiyak kollaps ve senkopa bağlı ani ölüm görülebilmektedir (66).

2.1.4. Tanı

Teşhis için telekardiyogram, elektrokardiyogram, kardiyak enzimler, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ve viral seroloji gibi nonspesifik tetkikler yapılmaktadır. Patolojik olaylar hücresel düzeyde geliştiği için altın standart endomiyokardiyal biyopsidir. Fakat yöntemin komplikasyona açık olması ve

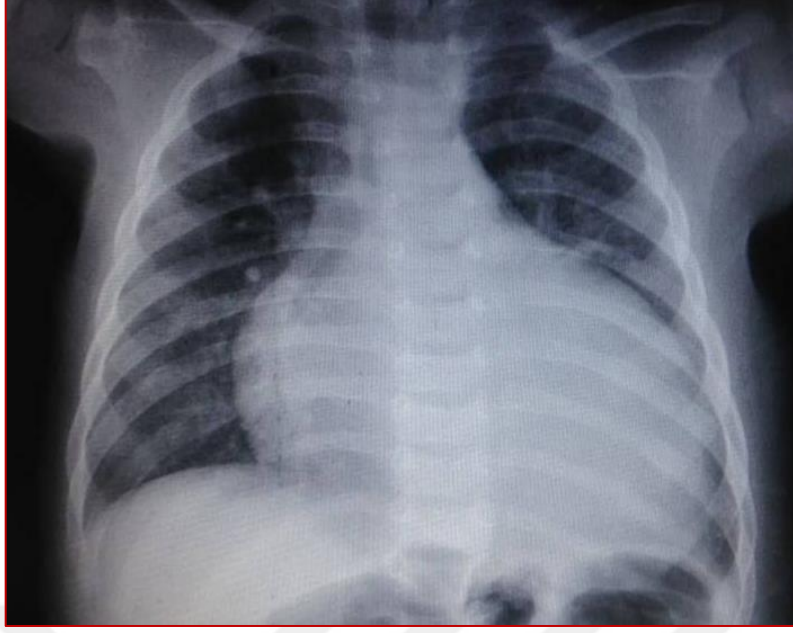
duyarlılığının düşük olması nedeniyle günümüzde biyopsi sık başvurulan bir yöntem değildir (6).

Telekardiyogram: Kardiyotorasik indekste artış, pulmoner ödem, pulmoner konjesyon görülmektedir. Asemptomatik hastalarda sadece telekardiyogramda kardiyomegali saptanmasıyla miyokarditten şüphelenilmektedir (67).

Aşağıda Resim 2.1 ve Resim 2.2’de kliniğimizde takip edilmekte olan 2 farklı hastanın telekardiyogramı verilmiştir. İlk hastada pulmoner konjesyon ve kardiyotorasik oranda artma, ikinci hastada ise belirgin kardiyomegali dikkati çekmektedir.



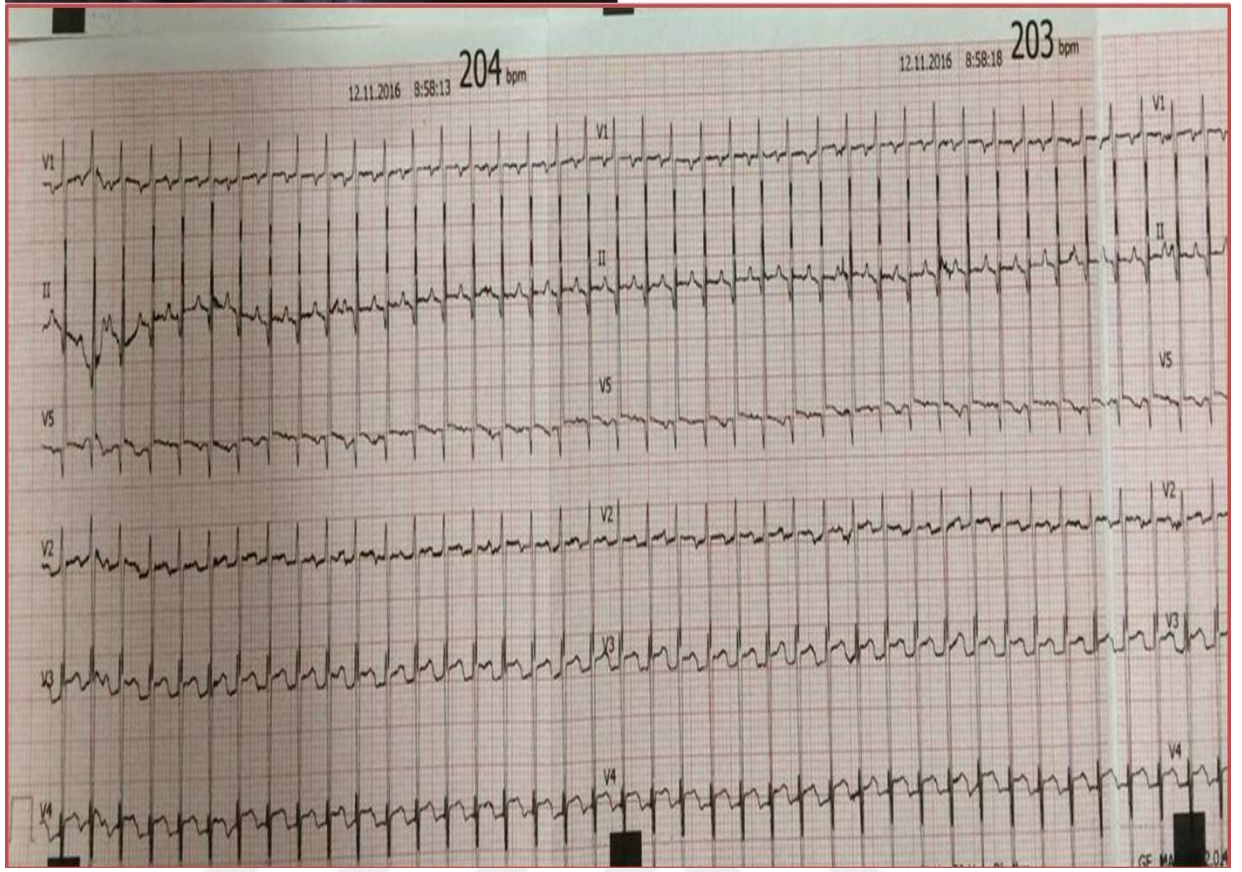
Resim 2.1. Miyokardit tanısıyla kliniğimizde takip edilmekte olan onbeş yaşında kız hastanın telekardiyogramı. Pulmoner konjesyon ve kardiyotorasik oranda artış görülmekte.



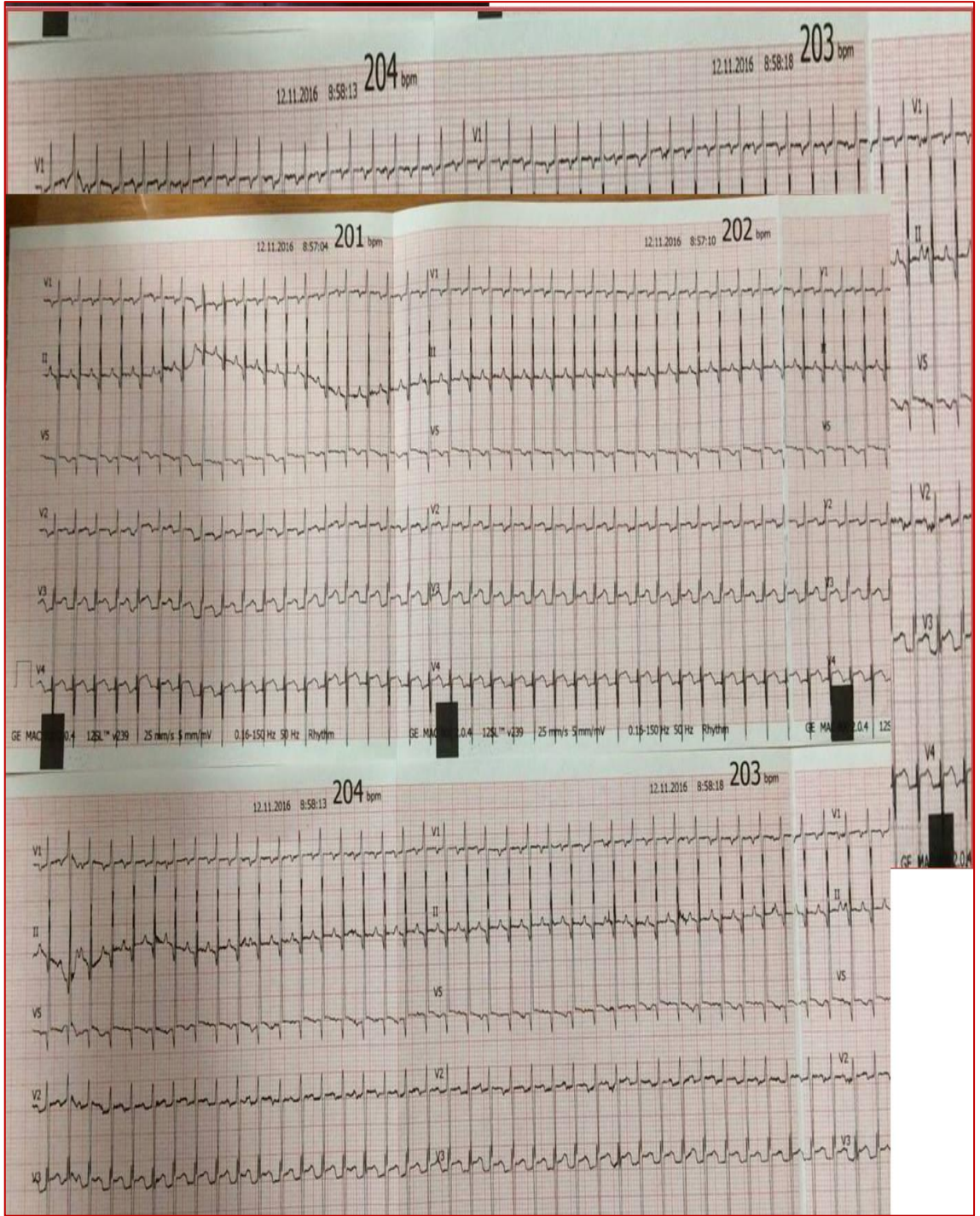
Resim 2.2. Miyokardit tanısıyla kliniğimizde takipli hastanın telekardiyogramı. Kardiyotorasik oranda artma görülmektedir.

Elektrokardiyogram: Sinüs taşikardisi, ters T dalgaları, düşük voltajlı QRS kompleksleri görülebilmektedir. Bazı hastalarda ventriküler taşikardi, supraventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon veya atriyoventriküler blok görülebilmektedir. Miyokarditte hafif bir miyokardiyal iskemi de olaya eşlik ettiği için tıpkı miyokart infarktüsünde olduğu gibi elektrokardiyogramda ST-segment değişiklikleri ve geniş Q dalgaları görülebilmektedir (67).

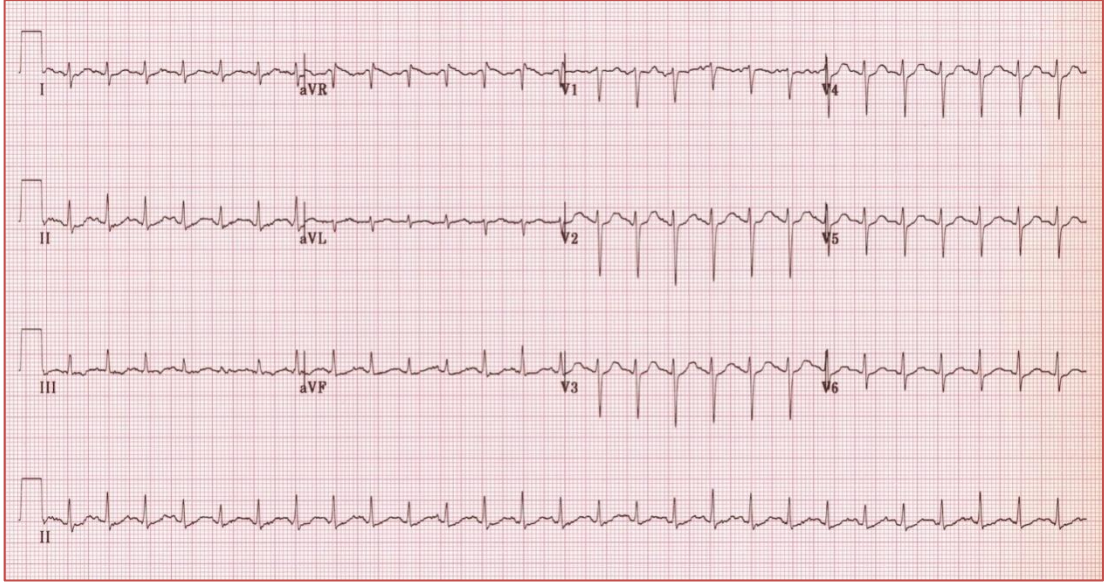
Resim 2.3 ve Resim 2.4'te kliniğimizde takip edilmekte olan iki hastanın elektrokardiyogramı mevcuttur.



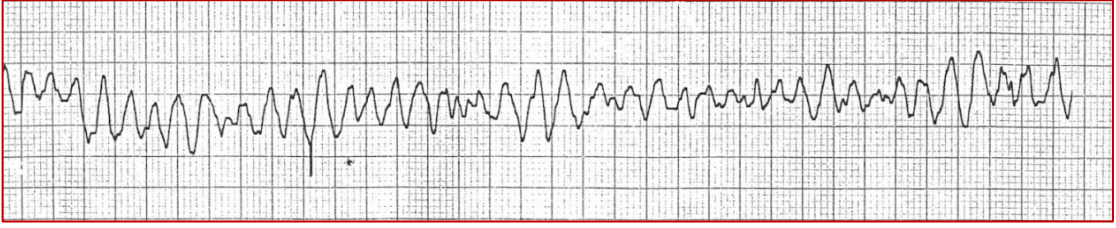
Resim 2.3. Supraventriküler taşikardi



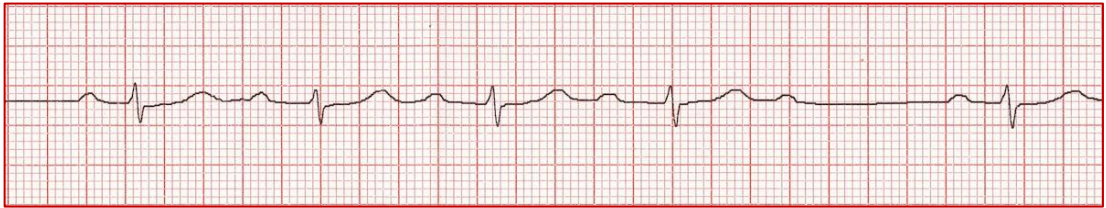
Resim 2.4. Supraventriküler taşikardi



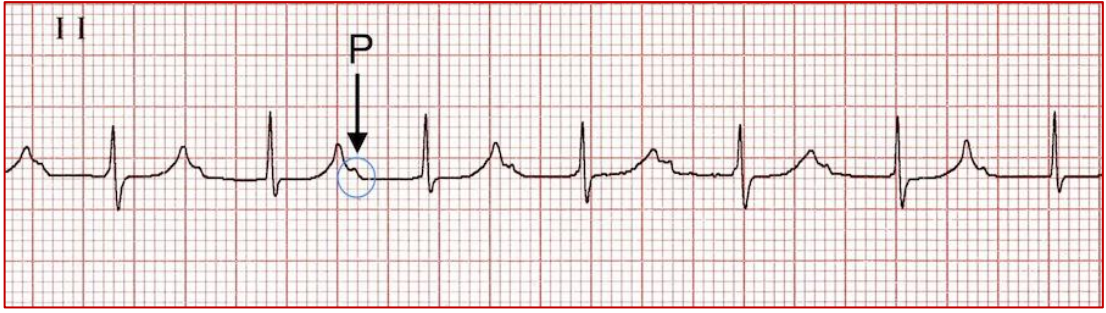
Resim 2.5. Nonspesifik ST segment değişiklikleri ile birlikte sinüs taşıkardisi (68)



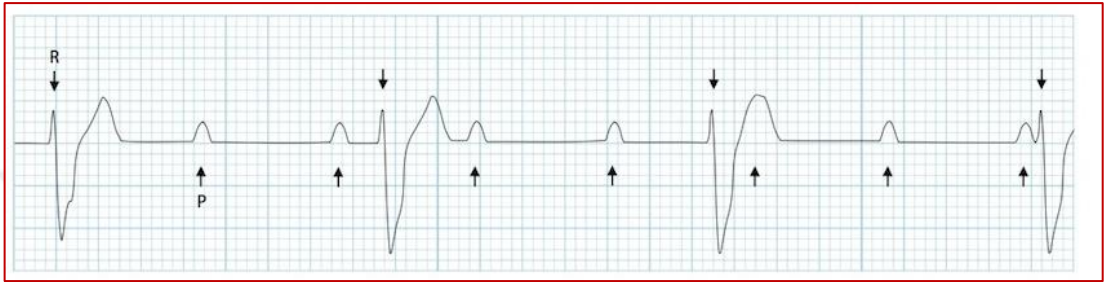
Resim 2.6. Ventriküler fibrilasyonda tipik ritim çizgisi (68)



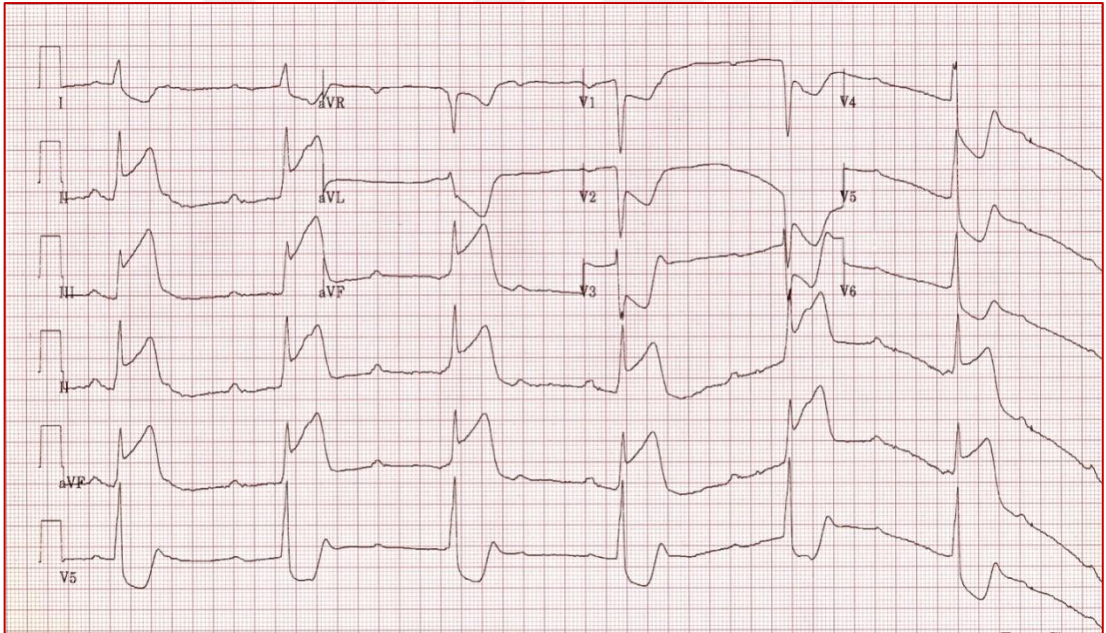
Resim 2.7. AV Blok, 2. Derece Mobitz Tip I (Wenckebach Fenomeni). PR aralığının artarak uzaması ve sonunda ileilmeyen bir P dalgası ile sonuçlanması (68)



Resim 2.8. Birinci derece AV blok (68)



Resim 2.9. Tam kalp bloğu (68)



Resim 2.10. Tam kalp bloğu (68)

Ekokardiyogram: Sol ventrikül dilatasyonu, sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül fonksiyonlarında bozukluk görülebilmektedir. Sol ventrikül hipertrofisi aylar içerisinde düzelebilmektedir. Kalpte segmental duvar hareket bozukluğu ve yaygın bir hipokinezi görülebilmektedir. Sıklıkla perikardiyal efüzyon gelişmektedir. Hastaların

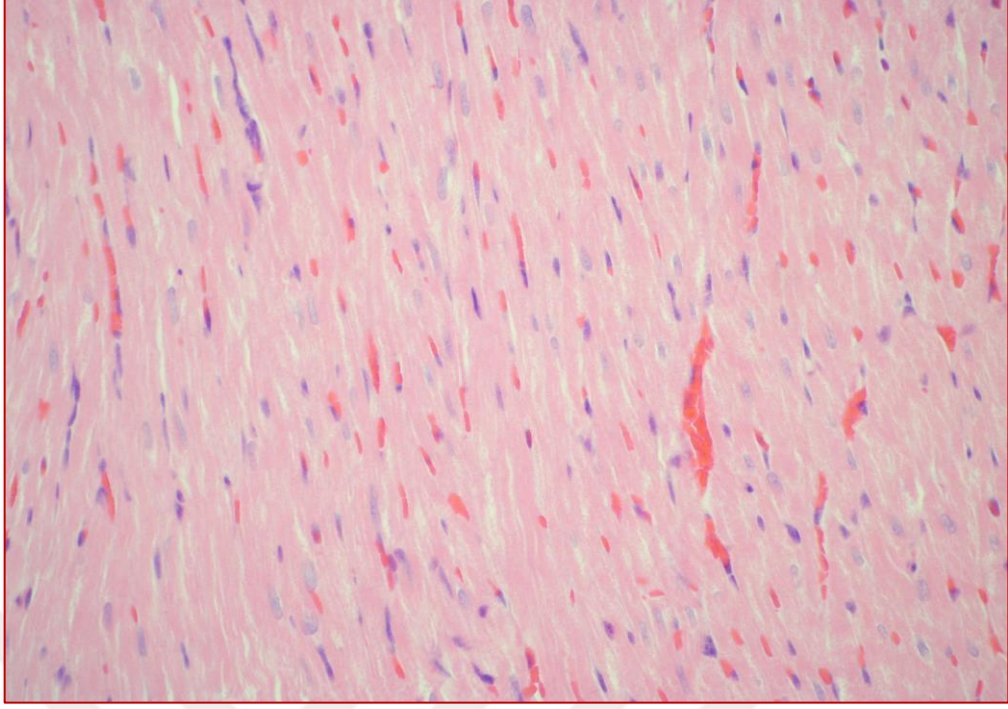
%15'inde ventriküler trombus görülmektedir. Koagülasyon yolundaki bozulmanın mekanizması tam olarak bilinmemektedir (69). Dopplerle mitral yetmezlik saptanabilmektedir. Ekokardiyogram bulguları değişkendir ve miyokardite spesifik değildir. Bu nedenle ekokardiyogram, özellikle tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde daha yararlıdır (67).

Endomiyokardiyal biyopsi: Kardiyak kateterizasyon sırasında sağ ventrikülden endomiyokardiyal biyopsi alınır. Bu biyopsi materyali inflamasyon yönünden değerlendirilir. Genellikle miyokardiyumun içine yama tarzında bir inflamasyon yayılmıştır. Miyokardit için tanısal olan mononükleer hücre infiltrasyonu etiyojisi hakkında bilgi vermez. Biyopsinin özgüllüğü %3-63 arasında değişkenlik göstermektedir. Olguların %80'ine tanı koyabilmek için 17 veya daha fazla biyopsi örneği alınması gerekmektedir. Biyopsi sırasında ventriküler perforasyon gelişme riski olduğu için bu işlem artık kullanılmamaktadır (70).

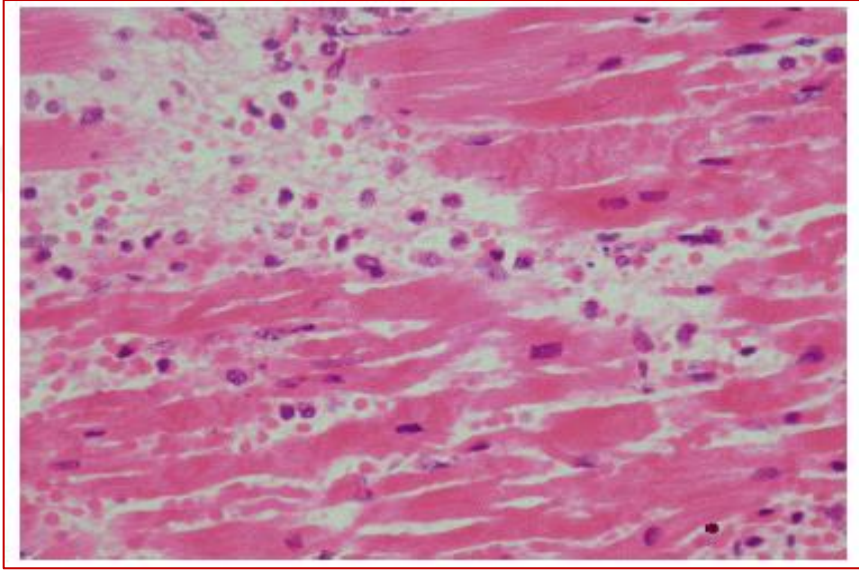
Biyopsi hastalığın ilk döneminde alınırsa tanıya daha fazla yardımcı olur. Biyopsi komplikasyonları ve tanısal duyarlılıkta sıkıntıları nedeniyle her hastaya önerilmemektedir. Biyopsi genellikle standart tedavi yaklaşımlarına cevap alınamayan akut veya subakut kalp yetmezliği bulguları olanlarda, hayatı tehdit eden veya ilerleyici ventriküler aritmileri olanlarda önerilmektedir. Açıklanamayan dilate kardiyomyopati etiyojisi (iskemi, kalıtsal, kardiyotoksik ajanlar, vb.) ayırt etmek için de biyopsi önerilmektedir (71).

Endomiyokardiyal biyopsinin dezavantajları; patolojik yorumun subjektif olması, inflamasyon yamalı tarzda olduğu için doğru yerden örnek alınamaması, kardiyak perforasyon riski şeklinde sayılabilmektedir (72).

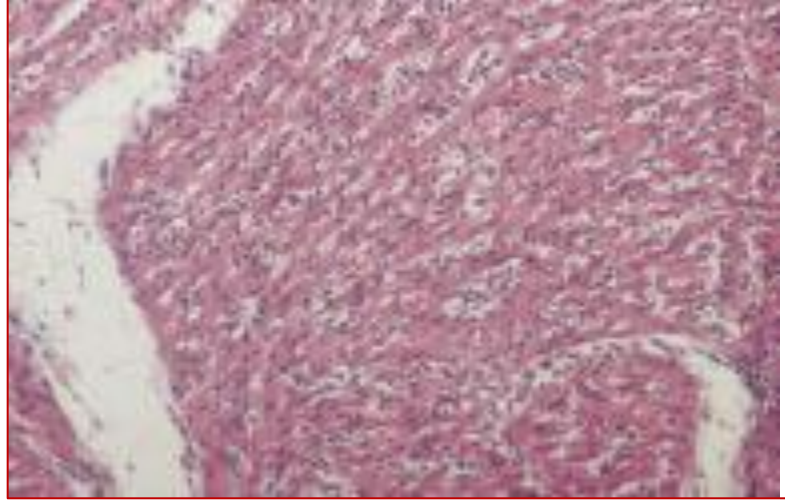
Endomiyokardiyal biyopsi örnekleri aşağıda gösterilmiştir.



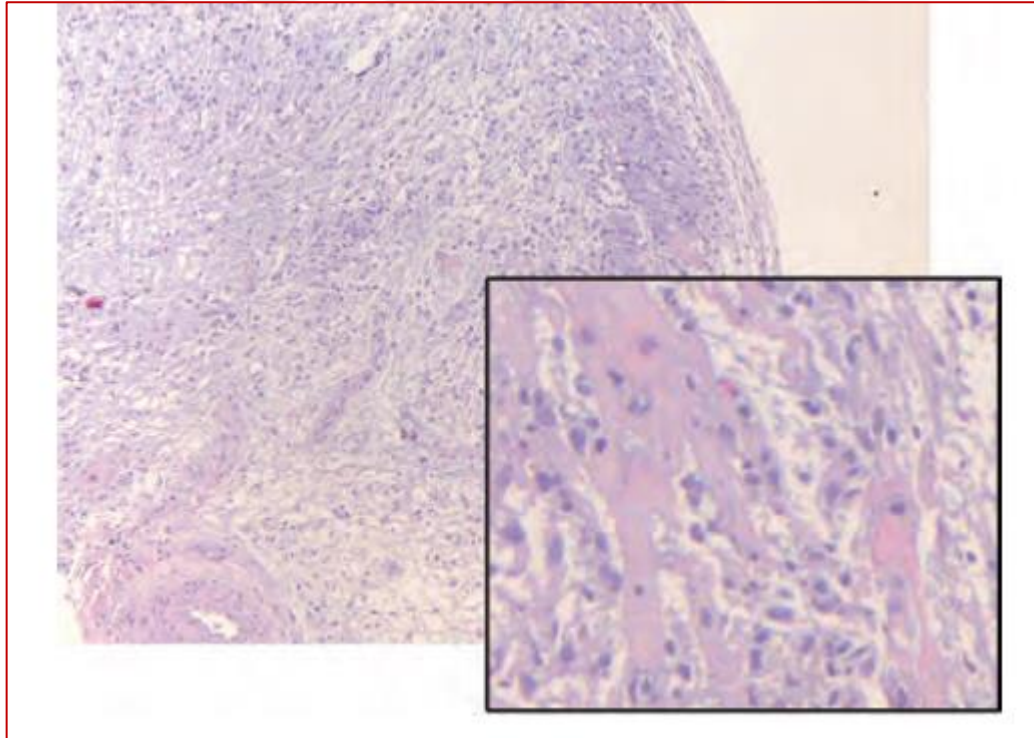
Resim 2.11. Normal miyokardiyal doku, hematoksilen eozin boyama (67)



Resim 2.12. Miyokarditte miyokardiyal doku, hematoksilen eozin boyama. Lenfosit, histiyosit ve plazma hücrelerini de içeren difüz infiltratif görünüm (73)



Resim 2.13. Miyokarditte miyokardiyal doku, hematoksilen eozin boyama. Miyokartta mononükleer hücrelerin ve nötrofillerin difüz infiltrasyonu görülmekte. Ödematöz değişim, dejenerasyon ve miyokardiyal hücrelerin kaybı görülmekte (74)



Resim 2.14. Miyokarditte miyokardiyal doku, hematoksilen eozin boyama. İnflamatuar infiltrasyon ve miyosit nekrozu görülmekte (75)

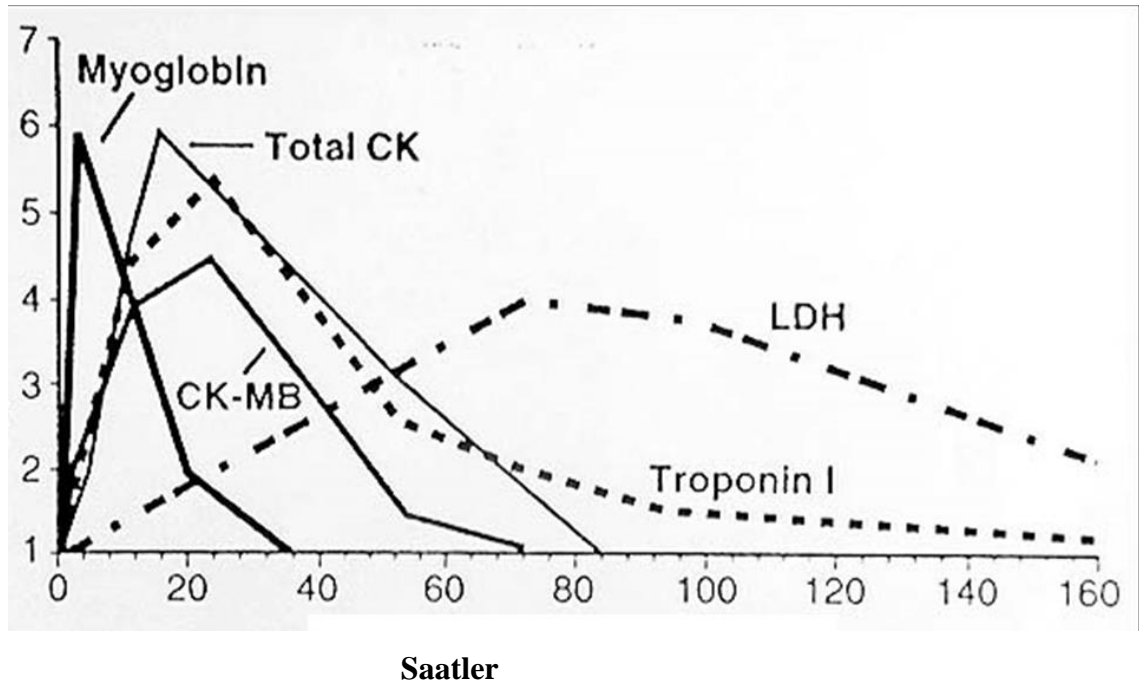
Endomiyokardiyal biyopsi endikasyonları tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Endomiyokardiyal biyopsi endikasyonları (67)

1. Standart tedaviye yanıt alınamayan akut veya subakut kalp yetmezliği bulguları
2. Uygun farmakolojik tedaviye rağmen ejeksiyon fraksiyonunun giderek azalması
3. Hemodinamik olarak önemli aritmilerin gelişmesi, özellikle ilerleyici kalp blokları ve ventrikuler taşikardi
4. Kalp yetmezliği ile birlikte döküntü, ateş ve periferal eozinofili varlığı
5. Sistemik lupus eritematozus, skleroderma, poliarteritis nodosa gibi kollajen doku hastalığı varlığı
6. Amiloidozis, sarkoidozis, veya hemakromatozis gibi bilinen bir hastalığı olan çocukta yeni ortaya çıkan kalp yetmezliği
7. Dev hücreli miyokardit varlığından şüphelenilmesi (genç yaş, yeni subakut kalp yetmezliği veya etiyolojisi açıklanamayan ilerleyici aritmiler)

Kardiyak biyokimyasal belirteçler: Kreatin kinaz, troponin I ve troponin T rutin olarak serum kardiyak biyokimyasal belirteçleri olarak kullanılmaktadır. Kreatinin kinazın izoformu olan CK-MB daha az duyarlı olduğu için genelde en az kullanışlı olandır. Troponin T’nin eşik değeri 0,1ng/ml olarak kabul edildiği zaman miyokardit tanısında duyarlılığı %53 ve özgüllüğü %94’tür (76). Troponin I’nın ise miyokardit tanısında duyarlılığı %34, özgüllüğü %89’dur. Duyarlılık değerleri düşük olduğu için birçok merkezde troponin T ve troponin I birlikte çalışılmaktadır (77). Miyokart hasarı olduğu zaman kardiyak belirteçlerde yükselme görülmektedir. Biyokimyasal belirteçlerden aspartat transaminaz (AST) kalbe özgül değildir. Laktat dehidrogenaz (LDH) da kalp, iskelet kası, beyin, böbrek, eritrosit ve akciğer gibi pek çok dokuda bulunmaktadır. Miyokart hasarından sonra 6-12 saatte yükselmeye başlamakta, 1-3 günde en yüksek düzeyine ulaşmakta ve 8-14 günde normale dönmektedir (78). Miyogloblin, miyokarda özgül olmayan diğer bir biyokimyasal belirteçtir. Miyokart hasarından itibaren 2-4 saatte yükselmeye başlamakta, 12 saatte pik yapmakta ve 24 saat sonra normale dönmektedir (79). Kreatin kinazın (CK) sitozolik ve mitokondriyal

olmak üzere iki çeşidi vardır. CK-MB, CK-BB, CK-MM olmak üzere 3 izoformu vardır. CK-MB izoformu miyokart hasarına daha özgündür. Miyokart hasarından sonra 4-10 saat içerisinde yükselmekte, 24 saatte pik yapmakta ve 2-3 günde normale dönmektedir (80). Troponin I ve troponin T miyokart hasarını gösteren hassas belirteçlerdir. Troponin I kalbe daha spesifiktir. Miyokart hasarından 4-8 saat sonra kanda yükselmeye başlamakta, 12-24 saatte pik yapmakta ve 10-14 günde troponin T 7-10 günde de troponin I normale dönmektedir (81).



Grafik 2.1.Miyokarditli hastalarda kardiyak belirteç düzeyleri (82)

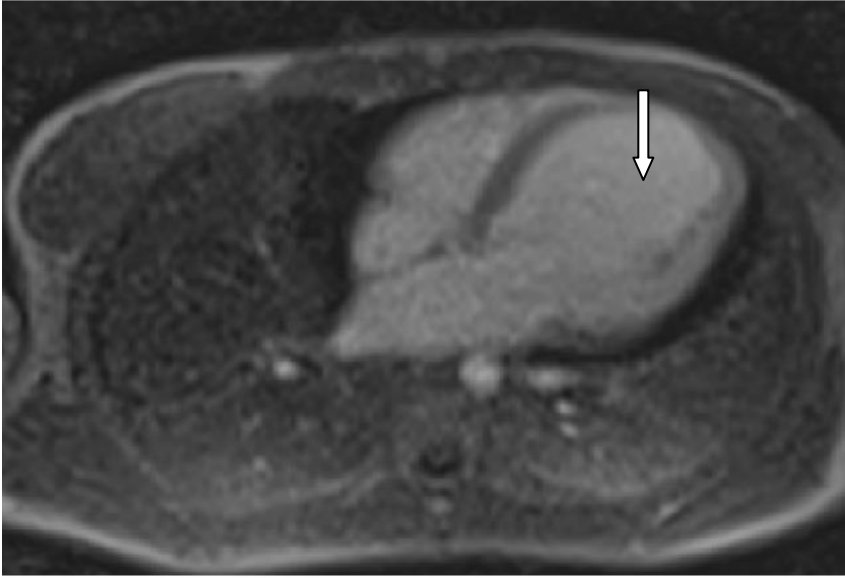
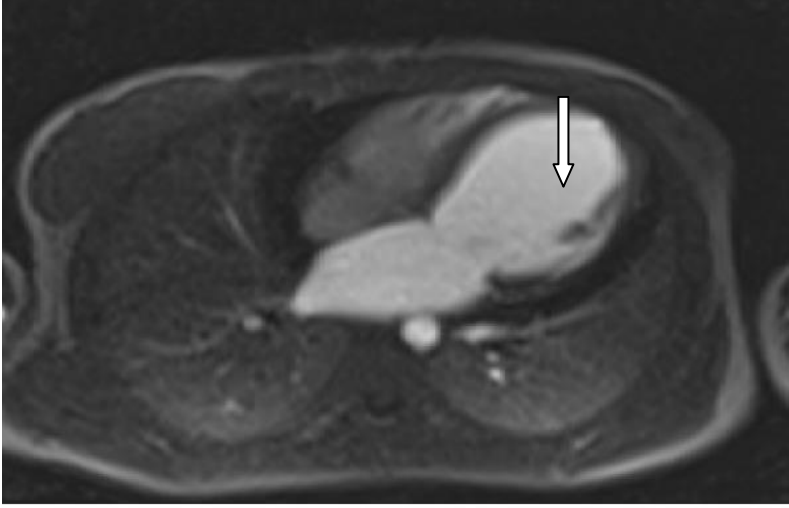
Tam kan sayımı, rutin biyokimya tetkikleri, proinflamatuvar sitokinler, eritrosit sedimentasyon hızı ve antikardiyak antikorlar yeterli duyarlılığa sahip olmadıkları için tarama amaçlı kullanılmaları uygun değildir fakat miyokardit tanısına yardımcı olmaktadır. Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif proteinde hastalığın etiyojisine bağlı çeşitlilikler görülmektedir (83).

BNP (B tip NP veya Beyin Natriüretik Peptid): Onsekiz yaş altı hastalarda miyokardit, konjestif kalp yetmezliği ve dilate kardiyomiyopatinin en sık nedenleri arasındadır (84). Kalp yetmezliğinin erken tanısında ise BNP önemli bir belirteçtir. Öncelikle kardiyak duvar kaslarından hücre içine büyük bir molekül salgılanır. Bu büyük molekül ikiye parçalanır. Bu iki parçadan bir tanesi Pro-BNP'dir. Miyokart

hücrendeki Pro-BNP kalbin gerilmesiyle birlikte kana verilir. Pro-BNP, N-terminal Pro-BNP ve BNP olarak 2 farklı yapıya parçalanır (85). BNP'nin depolandığı yer ventriküllerdir. Bu nedenle ventriküler bozukluklarda BNP diğer natriüretik peptidlere göre daha duyarlı ve özgüldür. Ventriküllerdeki volüm genişlemesi ve basınç yükselmesiyle doğru orantılı olarak salınan BNP miktarı da artış göstermektedir (86). Kalp yetmezliği gelişiminin başlangıç evrelerinde henüz hastalar asemptomatikken BNP düzeyinin yükselmeye başlaması bu peptidin erken tanıda duyarlılığını göstermektedir (87). Bir grup hastada sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmek için ekokardiyogram incelemesi yapılmış ve eş zamanlı olarak da BNP düzeyine bakılmıştır. Bu olguların yarısında ekokardiyogramda sistolik fonksiyon bozukluğu tespit edilmiştir. BNP düzeyi, sistolik fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda normal sistolik fonksiyonlu hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (88).

Viral seroloji: Kan, idrar, gaita gibi periferik örneklerde viral kültürler miyokardite neden olan etkeni saptamakta güvenilir değildir. Antikor titresindeki 4 kat artış enfeksiyonu göstermektedir. Miyokardiyal doku örneğinde moleküler çalışmalarla tanıya gidilebilmektedir. 1986 yılında bulunmuş olan in situ hibridizasyon yöntemi yöntemin zorluğundan ötürü kullanılmamaktadır. Polimeraz zincir reaksiyon yöntemi viral genomu miyokardiyal dokuda görüntülemek için kullanılan bir yöntemdir. Özgüllüğü ve duyarlılığı yüksektir. Enteroviruslar, adenovirüs, cytomegalovirüs, parvovirüs, respiratuar sinsisyal virüs, Epstein-Barr virüs, herpes simpleks virüs, influenza A virüs ve kabakulak virüsünün viral genomu polimeraz zincir reaksiyon yöntemiyle gösterilebilmektedir. Periferik kan örneğinde genellikle viral genom gösterilememektedir fakat entübe hastalardaki trakeal aspiratta viral genom gösterilebilmektedir. Bu da endomiyokardiyal biyopsi ihtiyacını azaltmaktadır (46).

Miyokardiyal görüntüleme teknikleri: Miyokardiyal anatomi ile ilgili bilgiyikontrastlı magnetik rezonans görüntüleme vermektedir. Galyumlu miyokart sintigrafileri ile miyokardın inflamasyonu saptayabilmektedir. Miyozin ağır zincirine karşı antikorları indium ile işaretleyerek yapılan sintigrafilerde ise miyosit nekrozu da saptanabilmektedir (83). Miyokarditin MR görüntüsü Resim 2.15 'te gösterilmiştir.



Resim 2.15. Kliniğimizde takipli onbeş yaşında kız hastanın MR görüntüsü. T2 kesitinde Sol ventrikül inferolateral duvarda diffüz kontrast tutulumu gözlenmektedir.

2.1.5. Ayırıcı Tanı

Myokarditin klinik bulguları viral enfeksiyonun prodromal dönemine bağlı nonspesifik sistemik semptomlardan hemodinamik kollaps ve ani kardiyak ölüme kadar değişen tablolarda görülmektedir (59, 61). İnleme, takipne, taşikardi subkostal retraksiyonlar gibi bulgular pnömoniyle karışabilmektedir. Bulantı, kusma gibi gastrointestinal semptomlarla gelen hastalarda ise gastroenterit tanısı konabilmektedir (5).

Miyokardit ayırıcı tanısında şu hastalıklar akla gelmektedir:

Karnitin eksikliği: Karnitin, doğal olarak oluşan bir hidrofilik amino asit türevi olup böbrekler ve karaciğerde endojen olarak üretilir ve diyetle et ve süt ürünlerinden türetilir. Beta oksidasyon için uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye transferinde hayati role sahiptir. Açık rezidülerini bağlayarak eliminasyonuna yardımcı olur. Karnitin eksikliği, plazma ve dokularda karnitin seviyesinin organizmanın normal fonksiyonu için gerekli olan seviyenin altında olmasıdır. Normal seviyenin %10 -20'sinin altına düşmeden klinik belirti vermez. Primer veya sekonder olabilmektedir. Primer karnitin eksikliğinde progresif kardiyomiopati gelişebilmektedir. Kardiyak fonksiyonlar inotropik ve diüretiklere cevap vermez. Sekonder karnitin eksikliğinde dilate kardiyomiopatiye sekonder gelişen kalp yetmezliği başlangıç semptomu olabilmektedir. Tanı için karnitin düzeyi bakmak gerekmektedir (89).

Aort koarktasyonu: Tüm konjenital kalp defektlerinin %5- 8'ini kapsamaktadır. Hastalar yaşamın ilk haftalarında zayıf beslenme, takipne ve uyuşukluk ile başvurabilmekte ve bu durum konjestif kalp yetmezliği ve şoka ilerleyebilmektedir. Bu klinik tablo miyokarditten ayırt edilmelidir. Tanıda ekokardiyografi kullanılmaktadır (90).

Koroner arter anomalileri: Pediatrik koroner arter hastalığı çoğu zaman bebeklik döneminde kardiyojenik şokla veya çocukluk ve ergenlik döneminde efor ile ilişkili senkop veya göğüs ağrısı olarak ortaya çıkmaktadır. Anjina; bebeklerde huzursuzluk, terleme, solukluk ve konjestif kalp yetmezliği bulguları şeklinde kendini gösterebilmektedir. 2-3 aylık bebekler beslenmede zayıflık, dispne, wheezing, solukluk, büyüme geriliği gibi yakınmalarla gelebilmektedir. Bu tablo miyokarditten ayırt edilmelidir. Laboratuvara ek olarak elektrokardiyogram, ekokardiyogram, MR görüntüleme tanıda kullanılabilir (91).

Endokardiyal fibroelastozis: Bebek ve çocuklarda ventriküler endokardın belirgin ve difüz kalınlaşmasıyla giden hastalıktır. Çeşitli konjenital kalp hastalıklarına sekonder görülebilmektedir. Özellikle hipoplastik sol kalp sendromu, aort stenozu veya aort atrezisine sekonder gelişmektedir. Beslenme zorluğu, aşırı terleme, büyüme geriliği, nefes darlığı, hırıltılı solunum, kardiyojenik şok ve ani kardiyak ölüm kliniğiyle gelebilmektedirler. Laboratuvara ek olarak elektrokardiyogram, ekokardiyogram, MR görüntüleme tanıda kullanılabilir (92).

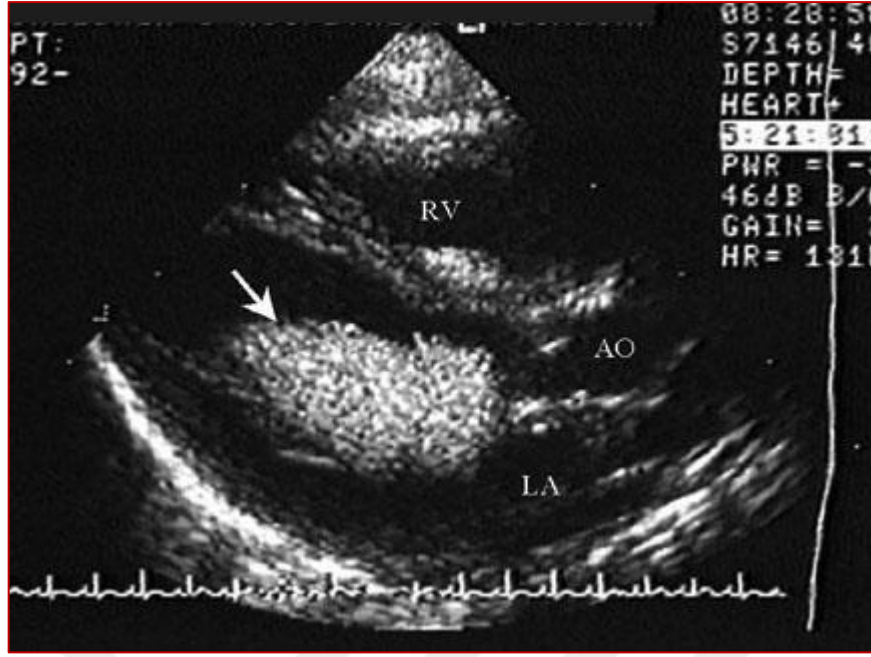
Sepsis: Sepsise sekonder gelişen akut miyokardiyal disfonksiyon miyokarditle karışabilmektedir. Ateş, taşikardi, takipne, soğuk ekstremiteler ve vücutta renk

değişiklikleri görülebilmektedir. Vital bulgularda değişiklikler, hipotansiyon, hipotermi, mental durum değişiklikleri, anüri, enfeksiyona ait lokal bulgular eşlik edebilmektedir. Tanıya yönelik; tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki, etiyolojiye yönelik serolojik testler, pıhtılaşma ve koagülasyon parametreleri, elektrolit düzeyleri, kan – idrar – beyin omurilik sıvısı kültürleri, akciğer grafisi ve gerekli durumlarda tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, ekokardiyografi gibi yöntemlere başvurulmaktadır (93).

Metabolik hastalıklar: Hastalar yenidoğan döneminde beslenme güçlüğü, kusma, uykuya eğilim, kilo alamama, konvulziyon yakınmalarıyla başvurumaktadırlar. Hastalarda hipoglisemi, aritmi, hepatomegali, asit, fokal nörolojik defisitler tespit edilebilmektedir. Metabolik hastalığın etkilediği organa göre nörolojik bulgular, kardiyak bulgular, asit baz dengesi bozuklukları, karaciğerde bozukluklar görülebilmektedir. Hastalarda tanıya ulaşabilmek için iyi bir anamnez almak ve aile öyküsünü sorgulamak çok önemlidir (94).

Ritim bozuklukları: Hastalar çarpıntı, dispne, atipik göğüs ağrısı, bayılma nedeniyle başvurabilmektedirler. Çarpıntı en sık karşılaşılan semptomdur. Egzerle tetiklenen ventriküler aritmiler ve hatta ani ölüm görülebilmektedir. Tanıya yönelik elektrokardiyogram, ekokardiyogram, Holter görüntüleme, manyetik rezonans görüntüleme yapılabilmektedir. Miyokarditin seyrinde görülen aritmilerle karışabilen bir durumdur (95).

Pediyatrik kardiyak tümörler: Klinik prezentasyon histolojik tipten çok tümörün lokasyonu ile ilişkilidir. Kapakta obstrüksiyon veya çıkım darlığı yapan tümörler çok daha semptomatik olmaktadır (96).



Resim 2.16. Ekokardiyogramdaparasternal uzun eksen görüntüsü, sol ventrikül boşluğunda anterior mitral kapakçığı istila eden veya bağlantılı büyük bir kitle AO=Aorta, RV= Sağ ventrikül, LA=Sol atriyum Ok: Sol ventrikülde kitle (96)

Sağ kalp yerleşimli tümörler genellikle halsizlik, ödem, asit, juguler venöz dolgunlukta artma gibi konjestif kalp yetmezliği septomlarıyla gelmektedirler. Nefes darlığı, senkop ve gece terlemesi de görülebilmektedir. Sol kalp kaynaklı tümörler ise çok çeşitli semptomlarla gelebilmektedirler. Bunlardan bir kısmı; ateş, titreme, baş dönmesi, efor dispnesi, egzersiz sırasında veya gece boyunca soğuk terleme ve nonproduktif öksürük şeklinde sayılabilmektedir. Boyutuna ve lokalizasyonuna göre aritmilere sebep olabilmektedir. Emboli sonucu periferik vasküler veya serebrovasküler olaya sebep olabilmektedir. Tanıda ekokardiyogram çok sensitiftir fakat spesifik değildir. MR ve BT görüntülemeyen de yararlanılabilmektedir (96).

Pediyatrik valvüler aort stenozu: Aortik kapağın hatalı gelişimine bağlı olarak hafiften şiddetliye çeşitli derecelerde görülebilmektedir. Neonatal dönemde, duktus arteriozusun birkaç gün içinde kapanmasına ve sistemik kan akımında azalmaya bağlı olarak hastalar, beslenme yetersizliği, solunum sıkıntısı, idrar çıkışında azalma gibi bir klinikle başvurabilmektedirler. Miyokarditten ayırt edilmelidir. Tanıda ekokardiyografi çok önemlidir (97).

2.1.6. Patoloji

Miyokarditin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Üç fazdan oluştuğu düşünülmektedir. Birinci fazda virüs, spesifik reseptör aracılığıyla miyokart hücrelerine girer ve miyosit içerisinde replike olur. Bu durum miyositin nekrozuna ve konak savunma hücresi tarafından işgaline sebep olur. Bu birkaç gün süren akut fazdır. İkinci faz otoimmün yanıtla karakterizedir. Bu subakut faz birkaç gün ila birkaç ay arasında sürer. Birçok hasta sekel kalmadan bu otoimmün sürecin üstesinden gelerek virüsü yok eder. Fakat bazı hastalarda otoimmün yanıtın devam etmesiyle miyokardiyal kas yapısı yeniden biçimlenir ve dilate kardiyomiyopati gelişir. Bu da üçüncü fazdır (98). Kardiyotropik virüs vücuda girdikten sonra immünolojik aktivasyonun ikinci fazında miyokardiyal invazyon başlar (62).

Miyokardit patogeneğinde iki faktör önemli role sahiptir. Bunlardan birincisi virüsün konağın miyokart dokusunda yaptığı doğrudan hasardır. İkincisi ise konağın virüse karşı verdiği immün yanıtın kaynaklanan miyokart hasarıdır. Konakta gelişen immün yanıt viral enfeksiyon için koruyucudur fakat konakta hasar yapıcı etkileri de vardır. Koruyucu ve hasar yapıcı etkiler arasındaki dengeye göre hastalığın uzun dönem sonuçları ortaya çıkmaktadır (99).

Coxsackie virüs B3 ile yapılan çalışmalarda viral sitopatik etki ve doğrudan hücre ölümü yapıcı etki olduğu gösterilmiştir (100). Bu etkiler immün yanıtın bağımsızdır. Viral proteinler doğrudan miyosit hasarı yapmaktadır. *Coxsackie* virüsüne bağlı viremi esnasında virüs spesifik reseptörleri aracılığıyla endositoz yoluyla miyosit içerisine alınır. Böylece sitoplazmada viral proteinler üretilmeye başlar. *Coxsackieviral* proteaz 2A adlı enzim kas dokusunun çatısını oluşturan distrofin proteinin parçalar, böylece sitopatik etki oluşur (101).

Malnütrisyon varlığında ve egzersizde kardiyotropik virüslerin sitopatik etkileri artmaktadır. Ayrıca yaş arttıkça da sitopatik etkide artma görülmektedir. Viral enfeksiyon başladıktan sonra ilk 3 günde virüse bağlı miyokard nekrozu başlamaktadır. Daha sonra başta natural killer hücreler olmak üzere inflamatuvar hücre infiltrasyonu gelişmektedir. Virüsü yok etmeye yönelik başlayan bu immün yanıtla birlikte başka bir yıkım süreci de başlamaktadır (2).

İmmün yetmezlikli olmayan hastalarda virüsün doğrudan miyokarda invazyonu sonucunda ikincil immünolojik yanıt başlar. Viral replikasyon durdurulmaya çalışılır. Genellikle de konak virüsten tamamen temizlenir. İmmün yetmezliği olan farelerde yapılmış çalışmalarda miyokardiyal hasarın arttığı saptanmıştır (102). Bu çalışmalara

göre immün yanıt, virüsün doğrudan yaptığı kardiyak hasarı önlemede koruyucudur. İmmün yanıtın yetersiz olduğu ve virüsün tamamen temizlenemediği durumlarda kronik miyokardit ve bunun sonucunda dilate kardiyomiyopati gelişmektedir (2).

Natürel killer hücreleri hasarlı olan hayvanlarla yapılan deneyler incelendiğinde bu hayvanlarda miyokarditin daha ağır seyrettiği görülmüştür. Buna göre natürel killer hücrelerinin kardiyoprotektif etkilerinin olduğu ve viral replikasyonu durdurduğu düşünülmektedir. Miyosit hücresi, virüslerle enfekte olduktan sonra ilk inflamatuvar hücre yanıtı natural killer hücreler aracılığı ile gerçekleşmektedir (103). NK hücrelerini makrofaj infiltrasyonu izlemektedir. İnterloklin 1 β , interloklin 2 β ve tümör nekrozis faktör α başta olmak üzere bazı sitokinler salgılanmaktadır. Bu sitokinlerin miyokart dokusuna bazı yıkıcı etkileri vardır (104).

Sekonder immün sistem yanıtı T lenfositler aracılığı ile olmaktadır. T lenfositler virüsün vücuda girmesinden 7-14 gün sonra aktive olmaktadır. Miyokardiyal hasarın en ağır olduğu dönem bu dönemdir. T lenfositler virüs temizlenmesinde etkili olmasının yanı sıra immün yanıtı bağı miyokardiyal hasarda da etkili olmaktadır. İnvitro çalışmalarda T lenfositlerin enfekte kardiyak miyositleri öldürdüğü görülmüştür. Viral proteinlerle miyokardiyal antijenlerin moleküler düzeyde benzerliği çapraz reaksiyona neden olmakta ve bu durumda miyokardiyal hücre hasarı görülmektedir (105).

Sitotoksik T lenfositler aktive olduğu zaman B lenfositler çoğalmakta ve bunun sonucunda da lokal miyosit inflamasyonu oluşmakta, antikardiyak antikorlar ortaya çıkmaktadır (105). Hayvan deneyleri incelendiği zaman CD4 (+) veya CD8 (+) T lenfositlerin izole eksikliğinde miyokardiyal inflamasyondaki azalma çok az düzeyde görülmüştür. Bunun yanı sıra her iki hücre de eksik olduğu zaman miyokardiyal inflamasyonda önemli düzeyde azalma olduğu saptanmıştır (106).

Endotel hücresinden salgılanan nitrik oksit normal sağlıklı kalpte miyokartta relaksasyon yaparak diyastolik fonksiyona yardımcı olmaktadır. Miyokarditte tümör nekrozis faktör α ve interloklin 1 β gibi sitokinler miyositlerdeki nitrik oksit sentaz enzimini aktive etmektedirler. Salgılanan yüksek miktardaki nitrik oksit de viral replikasyonu inhibe etmektedir (107). Bunun yanı sıra nitrik oksit sentezinin artması oksidan stresin fazla olduğu durumlarda miyositlerde nekrozis ve apoptozise neden olmaktadır. Özellikle otoimmün miyokarditlerde nitrik oksit inflamasyonun şiddetini artırmaktadır. Nitrik oksit sentaz inhibitörleriyle inflamasyon azalmaktadır (108).

Miyosit hücresindeki bazı antijenlere karşı gelişmiş kardiyak antikorlar miyokardit patogeneğinde rol oynamaktadırlar. Hastaların %23–75'inde otoantikor

varlığı tespit edilmiştir. Bu antikorlar kompleman sistemini aktive ederek veya doğrudan sitopatik etki göstererek miyokardit patogenezinde rol almaktadırlar (109).

2.1.7.Tedavi

Tedavide ilk yapılması gereken aktivite kısıtlamasıdır. Miyokardiyal inflamasyon, nekroz ve kalsifikasyona bağlı olarak gelişen miyokart hasarından dolayı ventriküler aritmiler ortaya çıkabilmektedir. Bu durum egzersizle tetiklenebilmektedir (110, 111). Bedhesta Konferansı ve Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin önerisine göre semptomlar başladığı andan itibaren altı ay boyunca rekabetçi sporlardan kaçınmak gerekmektedir (112, 113).

Medikal tedavide en önemli basamak destekleyici tedavidir. Hızlı ilerleyen olgularda sol ventrikül disfonksiyonunun tedavisi için yoğun hemodinamik destek ve kuvvetli pozitif inotropik ajanlar gerekebilmektedir. Artmış olan sol ventrikül dolum basıncı vazodilatörlerle (intravenöz nitroprussid veya nitrogliserin gibi) ve diüretiklerle tedavi edilmelidir. Ventriküler yardımcı cihazlar veya ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) gibi ileri tedaviler nadir de olsa gerekebilmektedir. Aylarca ventrikül fonksiyonları düzelmeyen hastalarda ise profilaktik bir implante edilebilen kardiyak defibrilator takılabilmektedir (67).

Tedavide öncelikle hemodinamik stabilizasyon sağlanmalıdır. Daha sonrasında sol ventrikül disfonksiyonunu düzeltmek için anjiyotensin konverting inhibitörleri ve betablokerler kullanılmalıdır. Hayvan deneylerinde digoksin kullanımına bağlı mortalite artmış bulunduğu için ve proinflamatuvar sitokinleri de artırdığı için digoksin çok dikkatli ve düşük dozlarda kullanılmalıdır (114).

Diüretikler, dekompanse kalp yetmezliğinde konjesyon için standart tedavidir ve gecikmeden başlanmalıdır (115). Uluslararası Kalp ve Akciğer Transplantasyon Topluluğu ve Kanada Kardiyovasküler Topluluğu, konjesyon ve kalp yetmezliği bulguları olanlara loop diüretikleri önermektedir (116, 117). Torasemid, sol ventrikül fonksiyonlarını geliştirmekte, dilate kardiyomyopatiye gidişi azaltmaktadır (118).

Nitrogliserin ve nitroprussid gibi vazodilatörler diüretiklerle birlikte kullanıldıklarında semptomları hızlıca düzeltirler ve sistemik hipotansiyon yapmazlar. Bu tedavi daha çok yetişkinlerde kullanılmaktadır (119).

İnsan B-tip natriüretik peptidin rekombinant formu olan nesiritid çocuklarda dekompanse kalp yetmezliğinde güvenli ve faydalıdır. Nesiritid kardiyak dolum basınçlarını düşürmekte ve diürezi düzeltmektedir (120).

Dekompanse kalp yetmezlikli ve düşük kan basıncı olan bazı hastalar vazodilatörlerden yeterince fayda görmez ve inotrop desteği gerekir. İnotrop tedavi dolaşım fonksiyonlarını sürdürmek, semptomları düzeltmek ve hedef organ fonksiyonlarını düzeltmek için gereklidir. Pozitif inotropiler milrinon, dobutamin ve epinefrin şeklinde sayılabilmektedir (115, 117). Milrinon, fosfodiesteraz inhibitörüdür. Artyükü düşürerek inotropi yapmaktadır. Pulmoner vasküler direnci azaltmakta ve diğer inotropilere göre daha az taşikardi yapmaktadır (121, 122). Dobutamin sempatomimetiktir. Miyokarttaki beta reseptörlerini uyarır. Miyokardın kasılabilirliğini artırır. Pulmoner ve periferel vasküler direnci azaltır (123). Epinefrin, >0,02mcg/kg/dk dozda verildiği zaman miyokartta hem alfa hem de beta reseptörleri uyarır. Kardiyojenik şok ve hayatı tehdit eden durumlarda IV infüzyon şeklinde verilebilmektedir. Epinefrin; kan basıncını, kalp hızını ve kontraktileti yükseltmektedir. Yan etki olarak iskemi, atrial ve ventriküler aritmi yapabilmektedir. Bir hasta klinik olarak stabilize olduktan sonra IV tedaviden oral tedaviye geçilmelidir. Fakat bu geçiş çok kolay değildir. Genellikle 48 saatten fazla sürmekte ve çoklu girişimler gerektirmektedir (72).

Viral miyokardit tedavisi klinik tabloya göre değişmektedir. Akut kalp yetmezliği tedavisi Amerikan Kalp Yetmezliği Derneği gibi kuruluşların kılavuzluğunda yapılmalıdır. 35-38 arasında deneysel miyokardit modellerine bakıldığında kılavuz temelli tedavi modellerinin desteklendiği görülmüştür ve klinik deneyimlerde de bu kılavuzlar kullanılmıştır. Hemodinamik olarak stabil olan dilate kardiyomyopati hastalar ve semptomatik kalp yetmezlikli hastalar anjiyotensin konverting enzim inhibitörlerinden ve anjiyotensin reseptör blokerlerinden fayda görebilmektedir (53). ACE inhibitörleri; kardiyak fonksiyonları düzeltmekte, yeniden yapılanmayı yavaşlatmakta ve hastane yatışını azaltmaktadır. Kalp yetmezlikli hastalarda mortaliteyi azaltmaktadır. Hastaneden çıkmadan başlanmalıdır (124, 125).

Beta blokerler, kalp yetmezliğine bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Fakat düşük kardiyak outputlu fulminan miyokarditin akut fazında verilmezler. Hastalar inotrop tedaviden oral diüretik tedaviye geçtikten sonra düşük dozda başlanmaktadır (115, 117, 126). Otoimmün miyokarditin deneysel modelleri incelendiği zaman karvedilolün kardiyoprotektif etkileri olduğu ve inflamatuvar sitokinleri baskıladığı bulunmuştur (128). Metoprolol ise miyokarditin akut fazında zararlı olabilmektedir, inflamasyonu ve nekrozisi artırmaktadır (127).

Aspirin ve diğer NSAİİ, miyokarditin akut ve subakut döneminde zararlıdır (128, 129). Bu ilaçlar; inflamasyonu, miyosit nekrozunu ve viral yükü artırmaktadırlar (128, 130, 131).

Anjiyotensin inhibisyonu ve adrenerjik yol inhibisyonu ile tedaviye rağmen kalıcı kalp yetmezliği bulguları olan hastalar eplerenon veya spironolakton gibi aldosteron antagonistlerinden fayda görebilmektedir (53). Aldosteron antagonistleri, miyokarditin akut fazından sonra kalıcı kalp yetmezliği gelişen çocuklarda kullanılmaktadır. ACE inhibitörleriyle birlikte kullanıldığı zaman böbrek fonksiyonlarını ve serum potasyum düzeyini yakından takip etmek gerekir (116, 117). Selektif aldosteron antagonisti olan eplerenonla ilgili viral miyokarditlerli farelerde yapılan bir çalışmada eplerenon tedavisi almış farelerin yaşam oranının arttığı, miyokardiyal fibrozis alanlarının küçüldüğü, proenflamatuar faktörlerin ve kardiyak yeniden yapılanma faktörlerinin azaldığı görülmüştür (132).

Antikoagülanların kullanımı noniskemik dilate kardiyomiyopati hastalardakiyle benzerdir ve arteriyel veya venöz tromboembolizm veya eşzamanlı atriyal fibrilasyon varlığında gereklidir (53).

Akut miyokarditli birçok çocuk şok veya yaklaşmakta olan şok tablosuyla gelmektedirler. Bazı hastalar optimal medikal tedaviye rağmen son dönem kalp yetmezliğine ilerlemektedir. Bu durumda mekanik dolaşım desteği tek seçenektir. Pediatrik hastalarda prognoz iyidir ve erken mekanik dolaşım desteğiyle kurtarılabilirler. ECMO ve VAD kullanımına bağlı yaşam oranı %25-83 arasında bildirilmiştir (133, 134).

Kardiyojenik şok tanısında en sık kullanılan mekanik cihaz ECMO'dur(133, 135). Pediatrik sağlık bilgi sistemi verilerine göre miyokarditli hastaların %18,9'unda ECMO kullanılmıştır (136). ECMO kullanılan 97 hastadan %25,8'i eksitus olmuş, %13,4'ü kalp nakline gitmiştir. Ekstrakorporal Yaşam Desteği Topluluğu kayıtlarına göre 1995-2006 yılları arasında ECMO uygulanan hastaların %1,3'ünde endikasyon miyokardittir (137). Bebek, çocuk ve genç erişkinlerde yapılan bir kohort çalışmasında ECMO kullanan hastaların hastane taburculuğu %61 olarak bulunmuştur. ECMO uygulamasında morbidite; enfeksiyon, kanama, aritmiler, tromboz ve renal yetmezlikle ilişkilidir. Bu cihazlar hastaların kardiyak fonksiyonları geri dönene kadar kullanılmaktadır (72).

VAD (ventriküler yardımcı cihaz) kullanımını ile ilgili deneyimler çocuklarda kısa sürelidir. Venöz sisteme perkütan olarak yerleştirilen ve atriyal septostomiyle

ventrikülleri boşaltan geçici dolaşım desteği cihazıdır. Bu cihazlar transplantasyona gidene kadar zaman kazanmak için kullanılmaktadır (72).

Hücrel ve humoral immüniteye bağlı olarak miyokarditin uzun dönem sekelleri ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle miyokardit tedavisinde immünsüpresiflerin kullanılabilceği düşünölmüştür. Bazı çalışmalarda immünsüpresif tedavi verilen aktif miyokarditli hastaların miyokarditinin rezolüsyona uğradığı görölmüştür (20). Miyokarditli çocuklarda intravenoz immünglobulin ventrikuler fonksiyonların düzelmesini sağlamıştır (138). Fakat ventrikuler disfonksiyondaki düzelle ile histolojik iyileşme arasında korelasyon bulunamamıştır. Miyokardit tedavisinde immünsüpresif tedavirutin kullanılmamaktadır (20).

Kortikosteroidler, PNL migrasyonunu baskılayarak inflamasyonu azaltmakta, kapillar permeabiliteyi artırmakta ve lenfatik sistem volümünü azaltmaktadırlar. Böylece bağışıklık sistemini baskılamaktadırlar. Kortikosteroidlerin yan etkileri; hipertansiyon, adrenal yetmezlik, diabet, sıvı retansiyonu, peptik ülser, kas güçsüzlüğü ve psikişik semptomlar şeklinde sayılabilmektedir (72). Cochrane veritabanından faydalanılarak yapılan 719 çocuk ve yetişkin miyokarditli hastanın katıldığı 7 randomize klinik çalışmadan oluşan bir derlemeye göre kortikosteroid kullanan grupla kullanmayan grup arasında mortalite açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Buna rağmen kortikosteroid kullanan gruptaki hastalarda ventriküler ejeksiyon fraksiyonu ve CK-MB seviyelerinde düzelle saptanmıştır. Bu durum da bu çalışmaların kötü kalitede ve az örneklemlerle yapılmasına bağlanmıştır (139). Kortikosteroidlerin kullanım dozu 0,5 – 2 mg/kg/gün şeklindedir ve günde 1-4 doza bölünerek verilmektedir. Frustaci ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre kortikosteroidler 1mg/kg/gün dozunda 4 hafta kullanılıp daha sonra da 0,33mg/kg/gün dozunda beş ay azatioprinle birlikte kullanılmıştır (140).

İntavenöz immünglobulin (IVIG), immün yanıtı baskı altına almaktadır, buna ek olarak antikorların yerini alabilmekte, viral temizliği artırmakta, patojenleri nötralize etmekte ve miyosit yıkımına neden olan enflamatuar sitokinleri temizlemektedir. Miyokarditte kullanılan doz 2g/kg/gün, bir kezdir. Yan etkileri; baş ağrısı, yorgunluk, kızarıklık, kaşıntı, mide bulantısı, ishal, kusma, ateş, artralji ve aşırı duyarlılık reaksiyonları şeklindedir (72). Pediyatrik hastalarda IVIG kullanımı tartışmalıdır. Çocuklarda yapılmış hiç prospektif çalışma yoktur. Erişkinlerde yapılan, 62 hastadan oluşan bir çalışmada IVIG kullanan hasta grubuyla kullanmayan grup arasında mortalite ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu açısından anlamlı fark bulunmamıştır (141).

Çocuklarda retrospektif çalışmalar: Drucker ve arkadaşlarının (142) yaptığı bir retrospektif çalışmada IVIG tedavisi uygulanmış olan 21 hasta ile IVIG tedavisi uygulanmamış olan 25 hasta karşılaştırıldığında sağ kalımda anlamlı fark bulunmamıştır (142). Prasad ve Chaudhary'in (143) yaptığı retrospektif çalışmaya göre IVIG almış olan 12 hasta ile IVIG almamış olan 16 hasta arasında mortalite açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat IVIG alan grupta sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda, end-diastolik volümde, kalp bloğu ve aritmilerde belirgin düzelleme saptanmıştır (143). Klugman ve arkadaşları (60) tarafından Pediatrik sağlık bilgi sistemine 2006–2011 yılları arasında kayıtlı toplam 216 hasta incelenmiş, IVIG alanlarla almayanlar arasında sağkalımda anlamlı fark bulunmamıştır (60). İntravenöz immünglobulin viral hastalıklarda tercih edilmektedir. Hem konağın immün sistemini aktive etmekte hem de direk viral temizlik yapmaktadır. İmmünglobulinler akut inflamasyonu baskılamakta ve viral enfeksiyonlara bağlı gelişecek olan uzun dönem kardiyak sekelleri engellemektedir (72).

Siklosporin, IL2 üretimini inhibe etmektedir. Azatioprin, purin sentez inhibitörüdür. İkisiyle de ilgili yapılmış pediatrik çalışma yoktur. Erişkin çalışmalarında prednizonla kombine kullanım incelenmiş, faydalı olduğuna dair kanıt bulunmamıştır (72).

Kollajen vasküler hastalıklar ve hipersensitivite reaksiyonuna sekonder gelişmiş miyokardit vakalarında steroid tedaviye eklenmektedir (72).

Miyokardit tedavisinde kardiyak fonksiyonlar düzeldikten sonra antikonjestif tedavi hemen kesilmemelidir. İlaçlar yakın takip altında ve kademeli olarak azaltılmalıdır. En az iki yıl içinde kesilmesi uygundur (144).

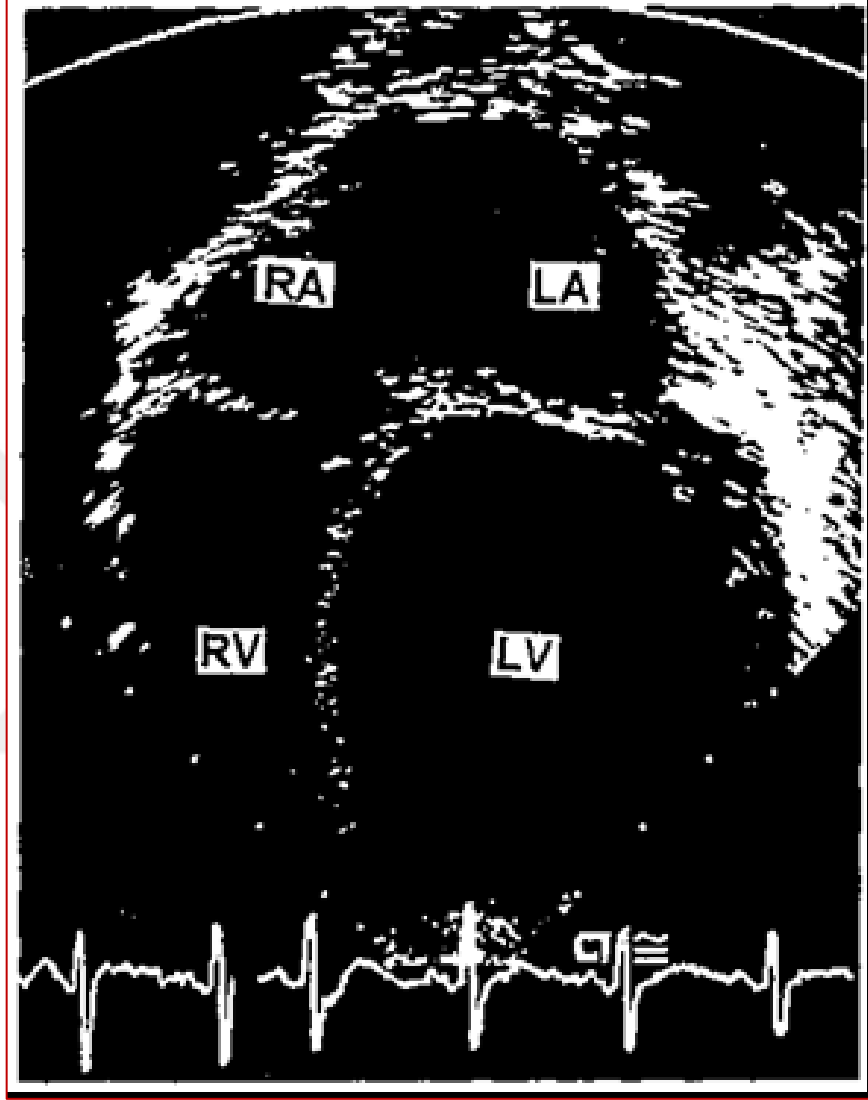
2.1.8. Prognoz

Miyokardit pediatrikde önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Prognoz pediatrik yaş grubunda erişkinlere göre daha iyidir. 5 yaş altı hastalar genellikle iyileşmektedir. Hastaların bir kısmında dilate kardiyomiyopatiye ilerleme ve kalp transplantasyonuna gidiş görülmektedir (72).

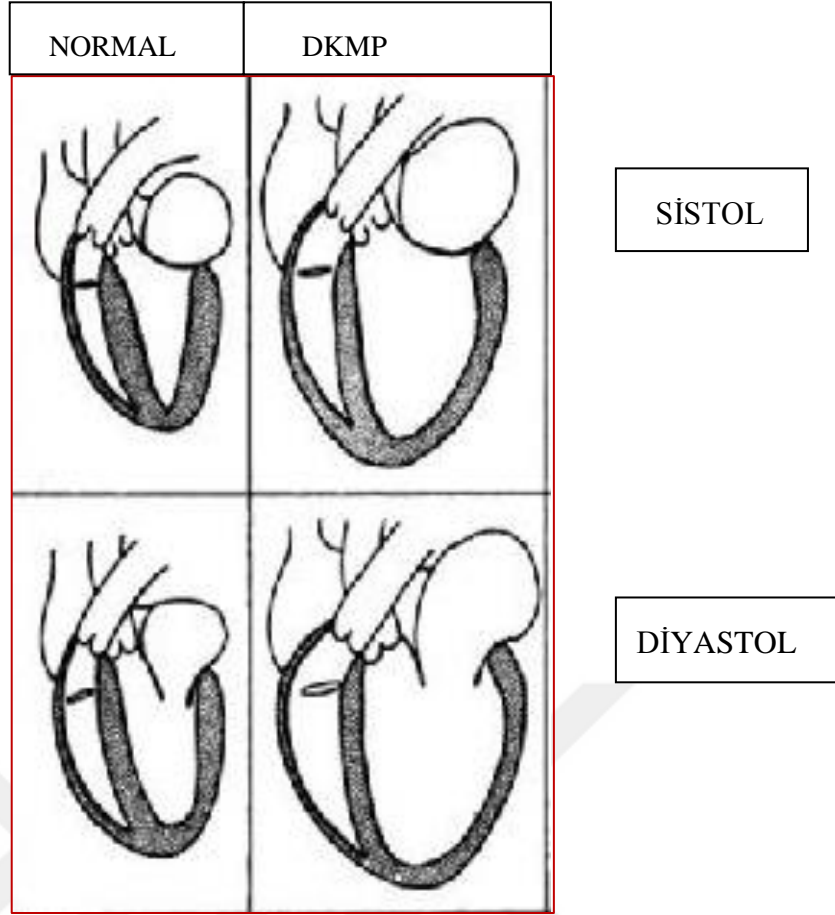
Miyokarditle bağlantılı olarak çeşitli aritmiler görülebilmektedir. Yeni başlangıçlı tam kalp bloğu ve ventriküler aritmiler miyokarditte sık görülen aritmi türlerindedir (72).

Özellikle bağışıklık sistemi çok güçlü olmayan hastalarda miyokarditin önemli bir komplikasyonu dilate kardiyomiyopatidir (72). Dilate kardiyomiyopatide ani ölüm sıklığı %1-%12, beş yıllık sağ kalım oranı ise %55–65 arasında bildirilmiştir (145).

Dilate kardiyomyopatili hastalarda sistolik fonksiyonlar zayıflamıştır bu nedenle kalp boşluklarında dilatasyon gelişmektedir. Ventriküller ve atriyumlar birbirleriyle orantılı bir şekilde genişlemiştir (146). Bu genişlemeler Resim 2.18 ve Resim 2.19'da gösterilmiştir.



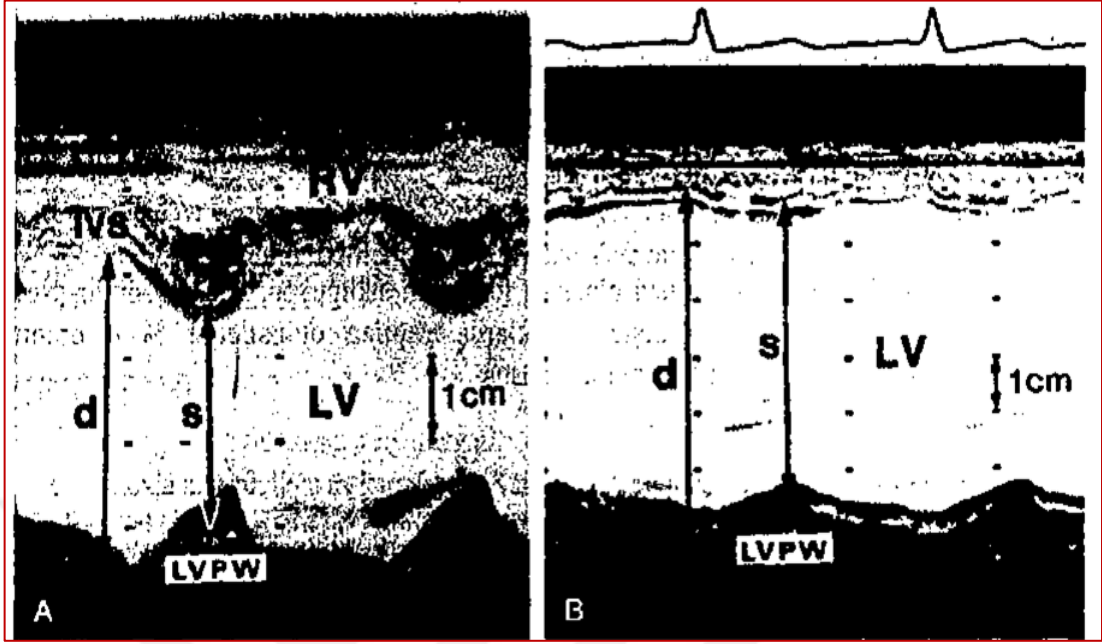
Resim 2.17. Dilate kardiyomyopatide iki boyutlu ekokardiyogramda apikal dört boşluk görüntüde sol ventrikül kavitesinde ileri derece genişleme. LA; sol atriyum, LV; sol ventrikül, RA; sağ atriyum, RV; sağ ventrikül (146)



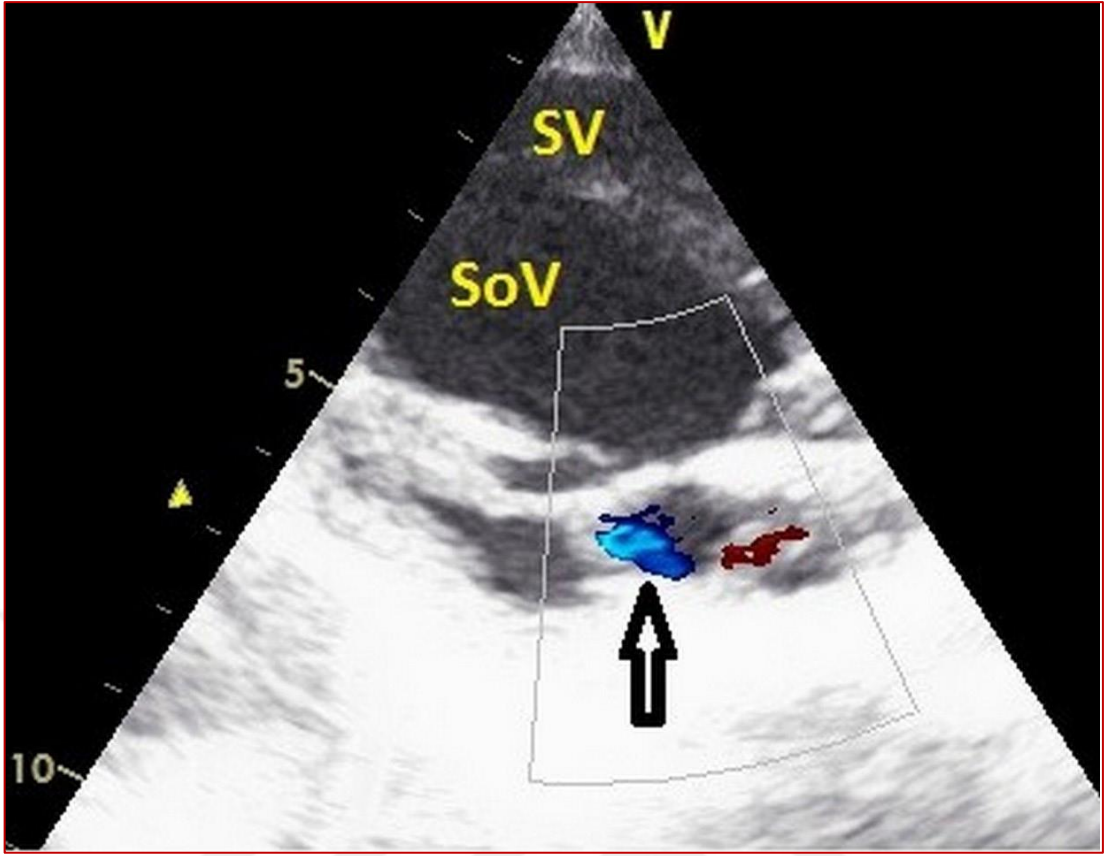
Resim 2.18. Normal bir kalbin ve dilate kardiyomyopatinin kalbin 50 derece sol anterior oblik pozisyonunda sistol ve diyastol sonu çizimleri (146)

Dilate kardiyomyopati miyosit nekrozu ve kollajen birikimi görülmektedir. Zamanla sol ventrikülün dilatasyonu ve fibrozisi, septumunda ve arka duvarında incelme, kontraktilesinde azalma görülmektedir. Bu değişikliklere 'remodeling' veya yeniden yapılanma denmektedir (147). Dilate kardiyomyopati hastaların kliniğinde sıklıkla halsizlik, egzersiz dispnesi, ortopne görülmektedir. Dilate kardiyomyopati hastaların %71'inde tanı anında kalp yetmezliği septomları vardır ve sol ventrikül disfonksiyonu gelişmiştir (144). Dilate kardiyomyopatinin fizik muayenesinde konjestif kalp yetersizliği (KKY) bulguları vardır. Bu bulgular taşikardi, periferik nabızlarda zayıflık, artmış venöz dolgunluk, hepatomegali, akciğerde raller şeklindedir. Pulmoner hipertansiyon gelişmişse ikinci kalp sesi sert duyulmaktadır. S3 duyulabilmektedir. Apeks vurusu aşağı ve sola kaymıştır. Gallop ritmi duyulabilmektedir. Mitral ve triküspit yetmezliğine bağlı regürjitasyon üfürümü duyulabilmektedir. İki boyutlu ekokardiyogramda sol ventrikül genişlemesi ve kontraktile azalması görülmektedir (Resim 2.5). M-mod ekokardiyogramda sol

ventrikülün sistol ve diyastol sonu çapları artmıştır, ejeksiyon fraksiyonu azalmıştır, kısalma fraksiyonu azalmıştır (Resim 2.20) (146).



Resim 2.19. Dokuz yaşında normal bir çocuğun M-mod ekokardiyogram görüntüsü. Dilate kardiyomyopatide M-mod EKO görünümü. A, Sol ventrikül (LV) diyastolik çapı (d) 36mm, LV sistolik çapı (s) 24mm ve buna göre hesaplanan kısalma fraksiyonu %33'tür. B, dilate kardiyomyopatili hastanın M-mod ekokardiyogramı. LV diyastolik çapı (62mm) ve LV sistolik çapı (52 mm) belirgin olarak artmış. Bununla birlikte kısalma fraksiyonu belirgin olarak azalmıştır. İVS; interventriküler septum, LVPW; LV arka duvan, RV; sağ ventrikül (146)



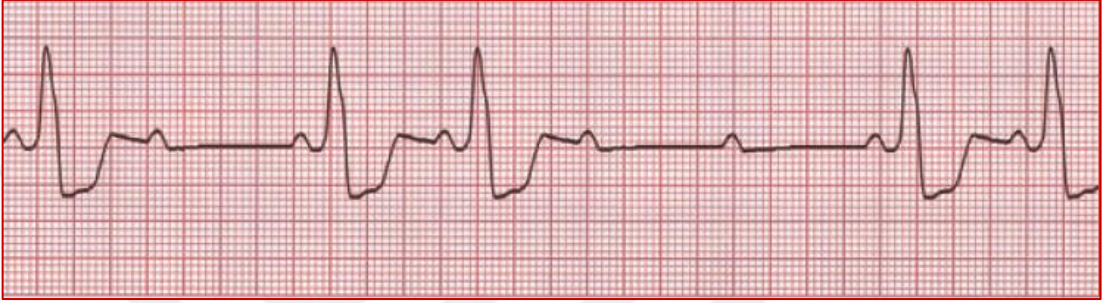
Resim 2.20. Parasternal uzun eksen penceresinde sol ventrikül genişlemesi görülmekte. Hafif mitral yetersizlik ok ile gösterilmiştir. SoV: sol ventrikül, SV: sağ ventrikül (144)

Dilate kardiyomyopatili hastalar progresif olarak kötüleşmektedirler. Konjestif kalp yetmezliği semptomları geliştikten sonra beş yıl içinde hastaların 2/3'ünde tedaviye dirençli kalp yetmezliği gelişmekte ve eksitus olmaktadır. Diğer ölüm nedenleri arasında disritmi sonucu ani ölüm ve emboli görülmektedir (146). Altı yaşından önce tanı alan hastalarda prognoz altı yaşından sonra tanı alanlara göre daha iyidir. Ölüm ve transplantasyon sıklığı 6 yaşından sonra tanı alanlarda 3-4 kat daha fazladır (148).

Dialte kardiyomyopatili hastaların yarısında hastalık ilerledikçe atrial ve ventriküler aritmiler gelişmektedir. Kavite içerisinde trombüsler oluşmaktadır. Aritmilerinde etkisiyle trombüslerin yerinden oynaması sonucunda sistemik veya pulmoner emboliler gelişmektedir (146).

Miyokarditli hastaların bir kısmı ise hızla kötüleşerek dekompanse konjestif kalp yetmezliği ve kardiyojenik şoka ilerlemektedirler. Bu duruma fulminan miyokardit denmektedir (72).

Miyokardit seyrinde aritmiler görülebilmektedir. Atriyal fibrilasyon, ventriküler taşikardi, atriyoventriküler bloklar ve supraventriküler taşikardi gözlenebilen ritim bozukluklarıdır (66).



Resim 2.21. AV Blok, 2. Derece Mobitz Tip II. PR aralığında artarak devam eden bir uzama olmadan belli aralıklarla iletilmeyen P dalgaları (68)

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Protokolü

Çalışmamız nedeniyle Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 05.09.2017 tarihinde 2017/19-10 karar no ile etik kurul onayı alındı. Çalışmaya; İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Kardiyoloji Bölümü tarafından Ocak 2009 – Aralık 2017 tarihleri arasında takip edilen miyokardit tanılı olgular alındı. Yaşları 1 ay-18 yaş arasında değişen 67 Miyokardit tanılı olgu çalışmaya dahil edildi. Tespit edilmiş olan hastaların sistemde kayıtlı olan dosyaları incelendi. Kayıtlardan hastalara ait; cinsiyet, başvuru tarihi, başvuru anındaki yaş, başvuru şikayeti, önceden geçirilmiş enfeksiyon olup olmaması, fizik muayene bulguları, serumda bakılan kardiyak belirteçler, hemogram, C reaktif protein ve viral seroloji sonuçları, elektrokardiyogram bulguları, telekardiyogram bulguları, tedavide kullanılan ilaçlar, hastanede yatış süresi, izlemde neler olduğu ve gelişen komplikasyonlar incelendi. Hastalar takip sırasında prognostik açıdan değerlendirildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics programı versiyon 22,0 ile yapılmıştır. Kategorik veriler sayı ve yüzde ile tanımlanmıştır. Pearson ki-kare ve süreklilik düzeltilmeli ki-kare testleri kullanılmıştır. Sayısal veriler medyan, minimum ve maksimum değerler ile özetlenmiştir, karşılaştırmalarda ise tek değişkenli Kaplan – Meier ve sonrasında ikili karşılaştırmalarda Cox regresyon analizlerinden faydalanılmıştır. Tüm testlerde anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmamızda İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Kardiyoloji Bölümü tarafından Ocak 2009 – Aralık 2017 tarihleri arasında takip edilmiş, yaşları 1 ay-18 yaş arasında değişen 67 Miyokardit tanılı olgu retrospektif olarak incelenmiştir.

İncelediğimiz 67 hastadan 28'i (%41,8) kız, 39'u (%58,2) erkekti.

Tablo 4.1.Hastaların cinsiyeti

Cinsiyet	Sayı	Yüzde
Kız	28	41,8
Erkek	39	58,2
Toplam	67	100,0

Hastalarımızdan en küçüğü 28 günlüktü, en büyük hastamız ise 18 yaşındaydı. Hastalarımızın yaş ortalaması 4,4 yaş olarak bulunmuştur. Hastalarımızın 44'ü (%65,7) 5 yaş altı, 23'ü (%34,3) 5 yaş ve üstüdür. Yaşın mortaliteye etkisi tek değişkenli Kaplan– Meier analizi ile incelenmiş ve istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,135).

Tablo 4.2. Yaş dağılımı

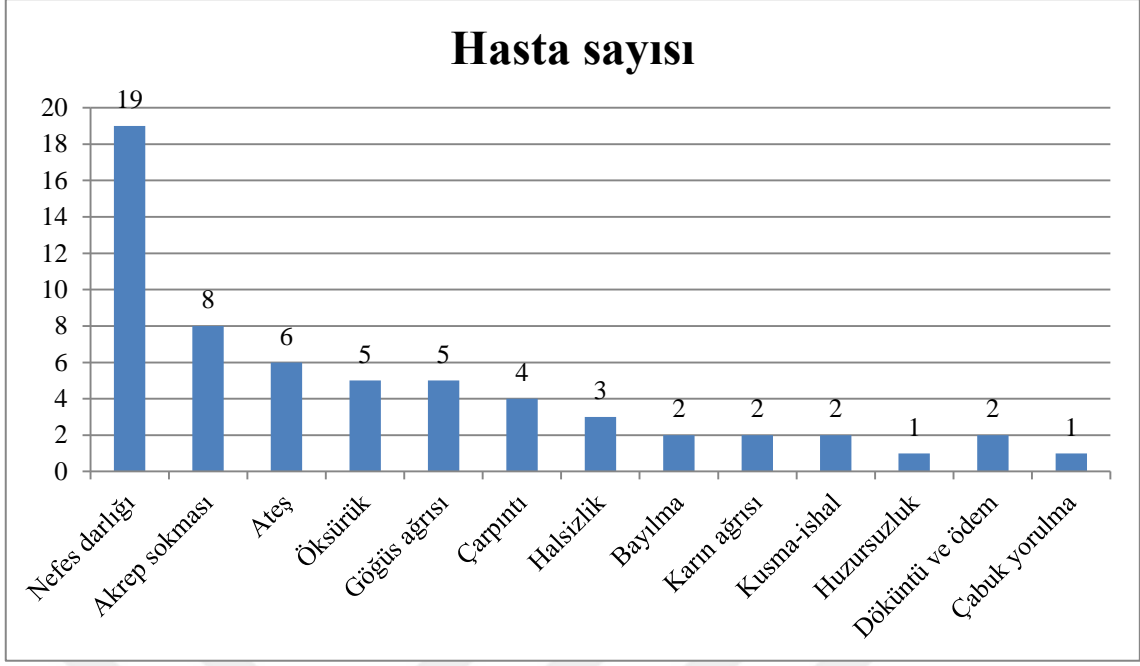
Yaş	Sayı	Yüzde (%)
1 yaş altı	22	32,8
2-6 yaş arası	28	41,8
7-12 yaş arası	5	7,5
13 yaş ve üstü	12	17,9
Toplam	67	100,0

Hastaların başvuru şikayetleri; nefes darlığı (%28,3), akrep sokması (%11,9), ateş (%8,9), göğüs ağrısı (%7,5), öksürük (%7,5), çarpıntı (%5,9), halsizlik (%4,5), vücutta döküntü ve şişlik (%3), bayılma (%2,9), karın ağrısı (%2,9), kusma–ishal (%2,9), huzursuzluk (%1,5) ve çabuk yorulma (%1,5) şeklindedir. Hastalardan 7'si (%10,5) rutin muayenede tespit edilmiştir. Bu hastalardan biri PDA (%1,5), biri

karaciğer yetmezliği (%1,5), biri DM (%1,5), biri patent foramen ovale (%1,5), biri periferik pulmoner stenoz (%1,5) tanısıyla takiplidir ve rutin muayenede sistolik üfürüm duyulması üzerine ekokardiyogram ile değerlendirme yapılarak tespit edilmiştir. Diğer 2 hasta da asemptomatik olup rutin muayenede üfürüm duyulması üzerine tespit edilmişlerdir. Başvuru şikayetlerinin mortaliteye etkisi tek değişkenli Kaplan–Meier analizi ile incelenmiş ve istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,066).

Tablo 4.3. Hastaların başvuru şikayetleri

Başvuru semptomu	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi
Nefes darlığı	19	%28,3
Akrep sokması	8	%11,9
Ateş	6	%8,9
Öksürük	5	%7,5
Göğüs ağrısı	5	%7,5
Çarpıntı	4	%5,9
Halsizlik	3	%4,5
Bayılma	2	%2,9
Karın ağrısı	2	%2,9
Kusma-ishal	2	%2,9
Huzursuzluk	1	%1,5
Döküntü ve vücutta şişlik	2	%3
Çabuk yorulma	1	%1,5



Grafik 4.1. Hastaların başvuru şikayetleri

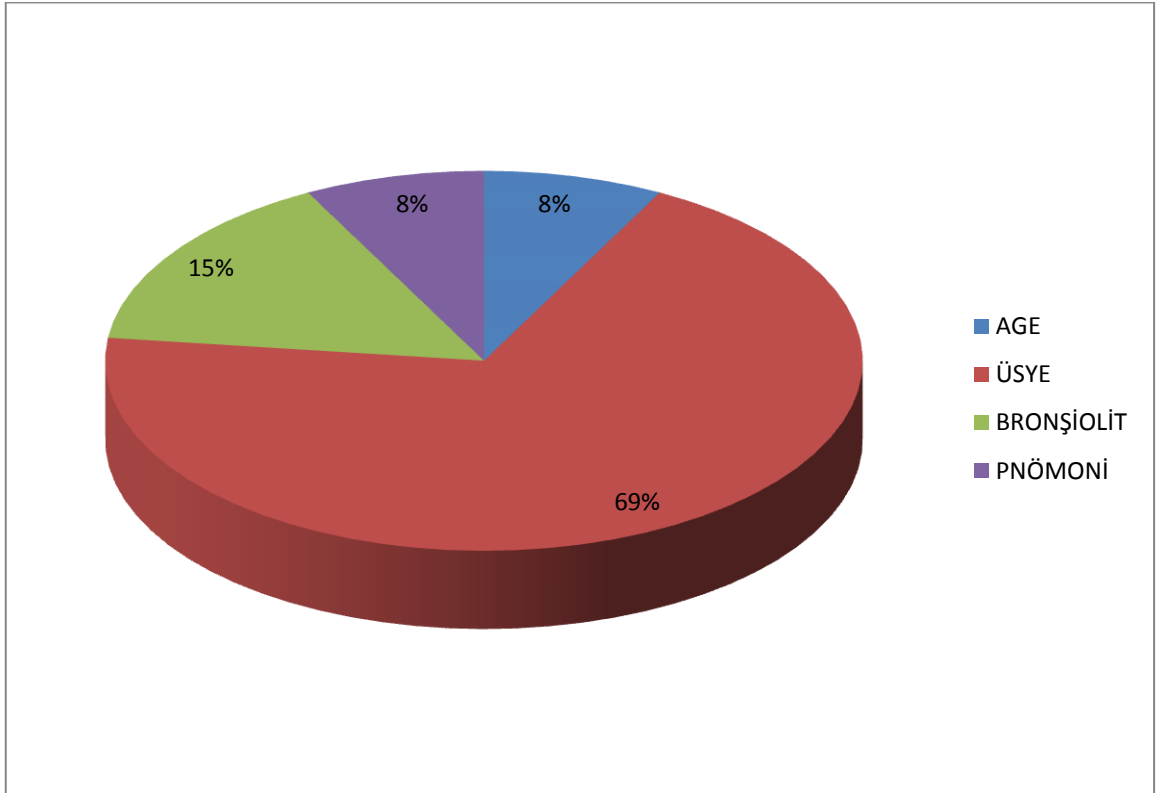
Tablo 4.4. Başvuru şikayetlerinin sistemlere göre ayrılması

Şikayet	Sayı	Yüzde
Kardiyak	12	17,9
Solunum	24	35,8
GİS	4	5,9
Diğer	27	40,4
Toplam	67	100,0

Hastalarımızı başvuru öncesinde geçirmiş oldukları enfeksiyon varlığına göre sınıflandırdığımız zaman 26'sının (%38,9) geçirilmiş enfeksiyonu olduğunu 41'inin (%61,1) ise önceden geçirilmiş enfeksiyonu olmadığını gördük. Geçirilmiş enfeksiyonlar; üst solunum yolu enfeksiyonu (%26,8), bronşiyolit (%5,9), pnömoni (%2,9) ve akut gastroenterit (%2,9) şeklindedir. Geçirilmiş enfeksiyon varlığının mortaliteye etkisi tek değişkenli Kaplan–Meier analizi ile incelenmiş ve istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır ($p = 0,408$).

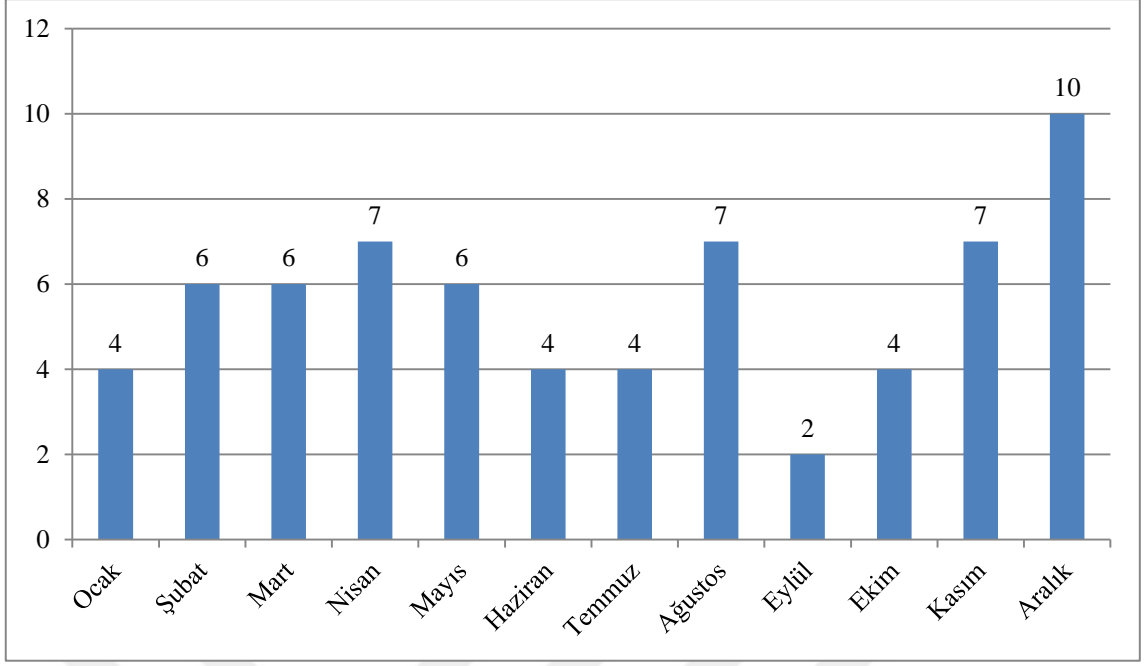
Tablo 4.5. Etiyolojik faktörler

Etiyoloji	Hasta sayısı	Yüzde
Gastroenterit	2	%2,9
ÜSYE	18	%26,8
Bronşiyolit	4	%5,9
Pnömoni	2	%2,9
Akrep sokması	8	%11,9



Grafik 4.2. Etiyolojide rol alan enfeksiyonlar

Hastalar başvuru aylarına göre incelenmiş ve en sık başvurunun 10 hastayla Aralık (%14,9) ayında olduğu görülmüştür. İkinci sıklıkta başvuru 7 hastayla (%10,4) Nisan, Kasım ve Ağustos aylarında görülmüştür. Şubat, Mart ve Mayıs'ta 6 hasta (%8,9), Ocak, Haziran, Temmuz ve Ekim'de 4 hasta (%5,9), Eylül'de 2 hasta (%2,9) başvurmuştur.

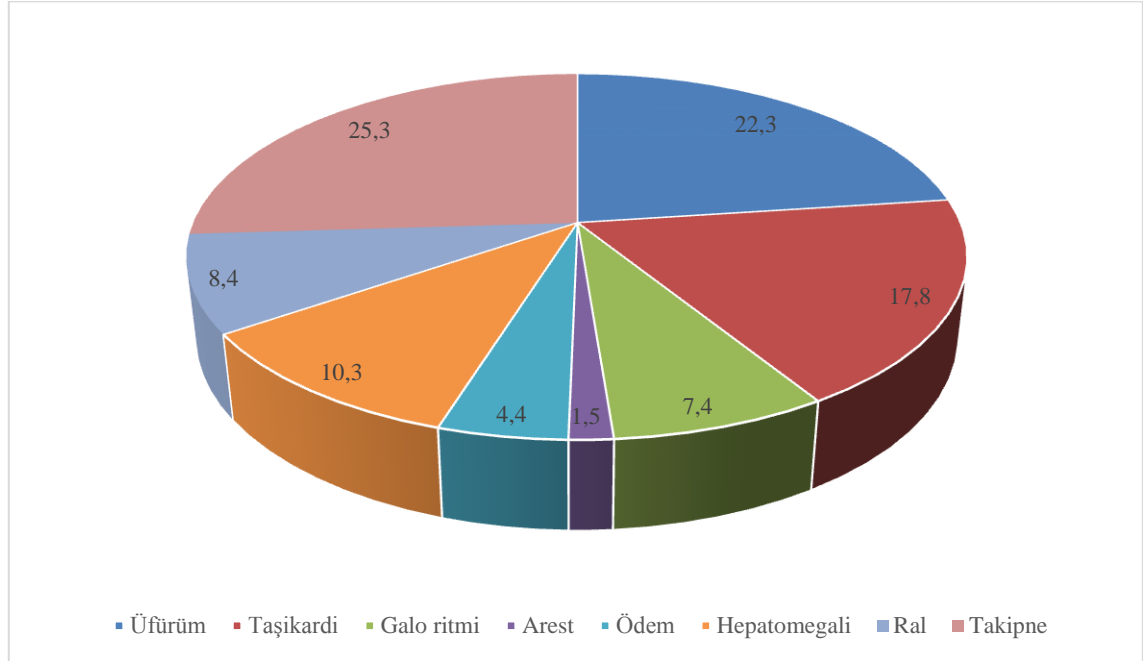


Grafik 4.3. Aylara göre başvurular

Hastalarımızın 30'unun (%44,8) fizik muayenesinde kardiyovasküler sistem bulguları saptanmıştır. Hastalardan 37'sinde (%55,2) ise fizik muayenede kardiyovasküler sistem bulgusu saptanmamıştır. Hastaların 36'sında (%53,7) diğer sistemlerle ilgili bulgulara rastlanmıştır. Hastalardan 31'inde (%46,3) ise ek sistem bulgusuna rastlanmamıştır. Bir hasta (%1,5) kardiyak arrest şeklinde acil servise başvurmuş, kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanmıştır. İki hasta (%2,9) bilinci konfüze, bir hasta (%1,5) bilinci kapalı şekilde başvurmuştur. Hastaların fizik muayenesinde takipne (%25,3), sistolik üfürüm (%22,3), taşikardi (%17,8), hepatomegali (%10,3), akciğer oskültasyonunda ince raller (%8,9), gallo ritmi (%7,4), pretibial ödem (%1,5), periorbital ödem (%1,5) ve vücutta yaygın ödem (%1,5) tespit edilmiştir. Üfürüm duyulan 15 hastanın 9'unda 2/6, pansistolik, en fazla apekte duyulan ve bütün odaklara yayılan üfürüm mevcuttu. 6 hastada ise 1/6, sistolik, apeks ve mezokardiyak odakta duyulan üfürüm mevcuttu. Fizik muayene bulgularının mortaliteye etkisi tek değişkenli Kaplan–Meier analizi ile incelenmiş ve istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,084$).

Tablo 4.6. Fizik muayenede kardiyak bulgu varlığı

Fizik muayenede kardiyak bulgu	Sayı	Yüzde
Var	30	44,8
Yok	37	55,2
Toplam	67	100,0



Grafik 4.4. Fizik muayenebulguları

Tablo 4.7. Ek sistem bulguları

Ek sistem bulgusu	Sayı	Yüzde
Var	36	53,7
Yok	31	46,3
Toplam	67	100,0

Hastalar elektrokardiyogram bulgularına göre incelendiği zaman 38'inin (%56,7) patolojik elektrokardiyogram bulgularının olduğu görülmüştür. %4,46 supraventriküler taşikardi, %20,8 sinüs taşikardisi ve %31,4 voltaj süpresyonu tespit edilmiştir. Hastaların 29'unun (%43,3) elektrokardiyogramı normal olarak yorumlanmıştır.

Elektrokardiyogram bulgularının mortaliteye etkisi tek değişkenli Kaplan–Meier analizi ile incelenmiş ve istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (p =0,136).

Tablo 4.8. Elektrokardiyogram bulguları

Elektrokardiyogram bulgusu	Sayı	Yüzde
Sinüs taşikardisi	14	20,8
Supraventriküler taşikardi	3	4,46
Yok	29	43,3
Voltaj süpresyonu	21	31,4
Toplam	67	100,0

Telekardiyogramda patolojik bulguları olan hastaların sayısı 26'ydı (%38,8). Hastalardan 41'inde (%61,2) ise patolojik telekardiyogram bulgusuna rastlanmamıştır. Hastalardan %19,4'ünde kardiyotorasik indeks artmış ve pulmoner konjesyon bulguları mevcuttu. Hastalardan %19,4'unda ise sadece kardiyotorasik indeks artmıştı. Telekardiyogram bulgularının mortaliteye etkisi tek değişkenli Kaplan–Meier analizi ile incelenmiştir. Kardiyotorasik oranda artış ve pulmoner konjesyon birlikte olan hastalarla telekardiyogramda patolojik bulgusu olmayan hastalar karşılaştırılmış ve patolojik bulgusu olmayan hastaların sağkalım süresinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir. İstatistiksel açıdan anlamlıdır (p=0,033). Kardiyotorasik oranda artış olan hastalarla telekardiyogramda patolojik bulgusu olmayan hastalar karşılaştırılmış ve patolojik bulgusu olmayan hastaların sağkalım süresinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir. İstatistiksel açıdan anlamlıdır (p=0,040). Telekardiyogramda patolojik bulgusu olan iki grup arasında mortaliteye etki açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,788). Telekardiyogram bulgusunun mortaliteye etkisi Cox regresyon analizi ile incelenmiştir. Kardiyotorasik oranı artmış olan hastaların patolojik telekardiyogram bulgusu olmayan hastalara göre ölüm riski 5,134 kat daha fazla bulunmuştur (Hazard oranı: 5,134 güven aralığı: 1,165-22,625). Kardiyotorasik oranı artmış ve pulmoner konjesyonu olan hastaların patolojik telekardiyogram bulgusu olmayan hastalara göre ölüm riski 3,805 kat daha fazla bulunmuştur (Hazard oranı: 3,805 güven aralığı: 1,014-14,284).

Tablo 4.9. Telekardiyogram bulgularına göre dağılım

Telekardiyogram bulgusu	Sayı	Yüzde
Kardiyotorasik indeks artış	13	19,4
Kardiyotorasik indeks artışı + Pulmoner konjesyon	13	19,4
Yok	41	61,2
Toplam	67	100

Çalışmamızdaki hastaların beyaz küre sayısı incelendiğinde ortalama beyaz küre sayısı 15,983 K/mm³ olarak bulunmuştur. En düşük beyaz küre sayısı 4,4 K/ mm³ ve en yüksek beyaz küre sayısı 56,3 K/ mm³ olarak tespit edilmiştir.

C-reaktif protein için 0,35 mg/dl'nin altındaki değerler negatif, üstündeki değerler pozitif kabul edilmiştir. Hastaların 14'ünde (%20,8) C-reaktif protein değeri pozitif bulunmuştur. Hastalardan 53'ünde (%79,2) ise C-reaktif protein değeri negatif bulunmuştur. C-reaktif protein pozitifliğinin mortaliteye etkisi tek değişkenli Kaplan-Meier analizi ile incelenmiş ve istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,311).

Miyogloblin için referans aralığı 14–70 ng/ml kabul edilmiştir. Hastaların 43'ünde (%64,2) miyogloblin normal sınırlarda, 24'ünde (%35,8) ise yüksek tespit edilmiştir. Miyogloblin değerinin mortaliteye etkisi tek değişkenli Kaplan–Meier analizi ile incelenmiş ve istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur (p=0,004). Miyogloblin değeri normal sınırlarda saptanan hastaların sağ kalım süresi daha uzun saptanmıştır.

CK-MB değeri için 4,8 ng/ ml'nin altındaki değerler normal kabul edilmiştir. Hastaların 32'sinde (%47,8) CK-MB değeri normalken, 35 hastada (%52,2) CK-MB yüksek bulunmuştur. En düşük CK –MB değeri 0,3 ng/ ml, en yüksek CK –MB değeri 275 ng/ ml bulunmuştur. Ortalama CK –MB değeri 27,4 ng/ ml olarak tespit edilmiştir. CK – MB değerinin mortaliteye etkisi tek değişkenli Kaplan–Meier analizi ile incelenmiş ve istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır (p =0,157).

Troponin değeri 1 ng/ml altındaki değerler için normal kabul edilmiştir. Hastaların 40'ında (%59,8) troponin normal sınırlarda, 27'sinde (%40,2) ise yüksek bulunmuştur. Troponin en düşük değeri 0,009 ng/ml, en yüksek değeri 69 ng/ml, median değeri ise 2,31 ng/ml olarak bulunmuştur. Troponin değerinin mortaliteye etkisi

tek değişkenli Kaplan–Meier analizi ile incelenmiş ve istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır (p =0,200).

Hastaların 17’sinde pro-BNP bakılmış, 50’sinde bakılmamıştır. Pro-BNP bakılan hastalardan 16’sında (%23,8) bu değer yüksek bulunmuş, 1 hastada ise normal sınırlarda bulunmuştur. Pro–BNP en düşük değeri 44pg/ml, en yüksek değeri 72.822pg/ml ve median değeri 24.034 pg/ml olarak bulunmuştur.

Tablo 4.10. Laboratuvar bulguları

	Normal	Yüksek
Miyoglobin	43 (%61,2)	24 (%38,8)
CK - MB	32 (%47,8)	35 (%52,2)
Troponin I	40 (%59,8)	27 (%40,2)
Pro-BNP	1 (%1,5)	16 (%23,8)
C-reaktif protein	53 (%79,2)	14 (%20,8)

Hastalardan 46’sının (%68,6) viral serolojisine bakılmış, 21 hastanınbine (%31,4) bakılmamıştır. %55,2 hastada viral serolojide patolojik özellik saptanmamıştır. %4,5 Parvovirüs, %2,9 EBV, %1,5 Rotavirüs, %1,5 Rhinovirüs, %1,5 HSV, %1,5 Mikoplazma saptanmıştır.

Tablo 4.11. Hastalarda viral seroloji

Etken	Görülme sıklığı
Parvovirüs	%4,5
EBV	%2,9
Mikoplazma	%1,5
HSV	%1,5
Rotavirüs	%1,5
Rhinovirüs	%1,5

Hastalar ekokardiyogram bulgularına göre incelenmiştir. Sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı, ejeksiyon fraksiyonu, kısalma fraksiyonu ölçümleri yapılmıştır. Hastalardan 6’sının ilk ekokardiyogramı dış merkezde yapılmış olduğu için değerlendirilememiştir. Ekokardiyogramda ejeksiyon fraksiyonu ortalama

%42,35 (min: %13, maks: %78, standart sapma: $\pm 14,173$) ve kısalma fraksiyonu ortalama %21,36 (min: %9, maks: %45 standart sapma: $\pm 8,170$) olarak saptanmıştır. Sol ventrikül diyastol sonu çapının mortaliteye etkisi Cox regresyon analizi ile incelenmiştir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,423$). Sol ventrikül sistol sonu çapının mortaliteye etkisi Cox regresyon analizi ile incelenmiştir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,795$). Ejeksiyon fraksiyonunun mortaliteye etkisi Cox regresyon analizi ile incelenmiştir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,053$). Kısalma fraksiyonunun mortaliteye etkisi Cox regresyon analizi ile incelenmiştir, kısalma fraksiyonunun 1 birim azalması mortalite riskini 1,109 kat arttırmaktadır (Hazard oranı: 1,109, güven aralığı: 1,007–1,222).

Tablo 4.12. Ekokardiyogram verileri

	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum
LVIDD	43,89	12,206	23	82
LVIDS	34,60	10,116	18	60
EF	42,35	14,173	13	78
KF	21,36	8,170	9	45

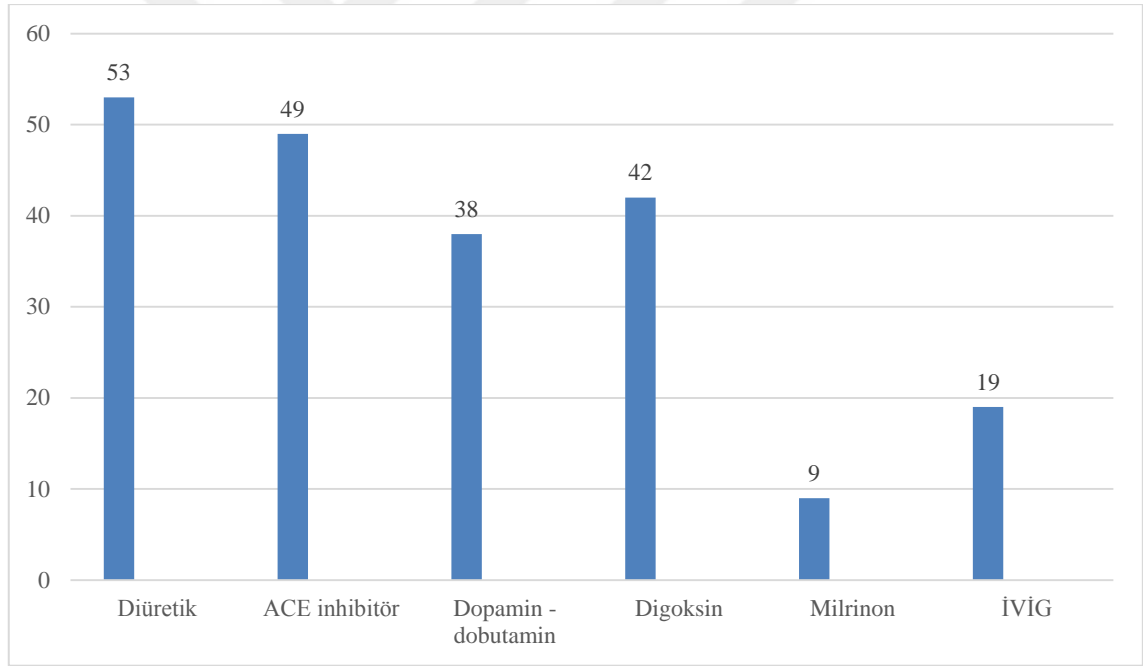
LVIDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVIDS: Sol ventrikül sistol sonu çapı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, KF: Kısalma fraksiyonu

Hastalardan 6'sında tanıya yönelik kardiyak manyetik rezonans görüntüleme yapılmıştır. Manyetik rezonans görüntüleme, her hastaya rutin yapılmayıp miyokardit tanısında şüphede kalındığı zaman tercih edilmektedir. 6 hastadan birinin manyetik rezonans görüntüleme sonucu normal çıkmış, diğer 5 hastanınki ise miyokardit açısından anlamlı çıkmıştır. Miyokarditin MR bulguları; miyokardda kontrast tutulum alanları, fonksiyonel değerlendirmede ejeksiyon fraksiyonunun düşük olması, ventrikülde sistolik yetersizlik ve interventriküler septumda disknezi şeklindeydi. Ayrıca miyokart kalınlığının azalmış olması da dilate kardiyomiyopati açısından anlamlı bulunmuştur.

Hastalardan 53'ü (%79,1) diüretik, 49 hasta (%73,1) ACE inhibitörü, 38 hasta (%56,7) dopamin ve dobutamin, 42 hasta (%62,6) digoksin, 19 hasta (%28,3) IVIG ve 9 hasta (%13,4) da milrinon tedavisi almıştır.

Tablo 4.13. Tedavide kullanılan ilaçlar

İlaçlar	Hasta sayısı	Yüzde
Diüretik	53	79,1
ACE inhibitörü	49	73,1
Dopamin	38	56,7
Dobutamin	38	56,7
Digoksin	42	62,6
Milrinon	9	13,4
İVİG	19	28,3

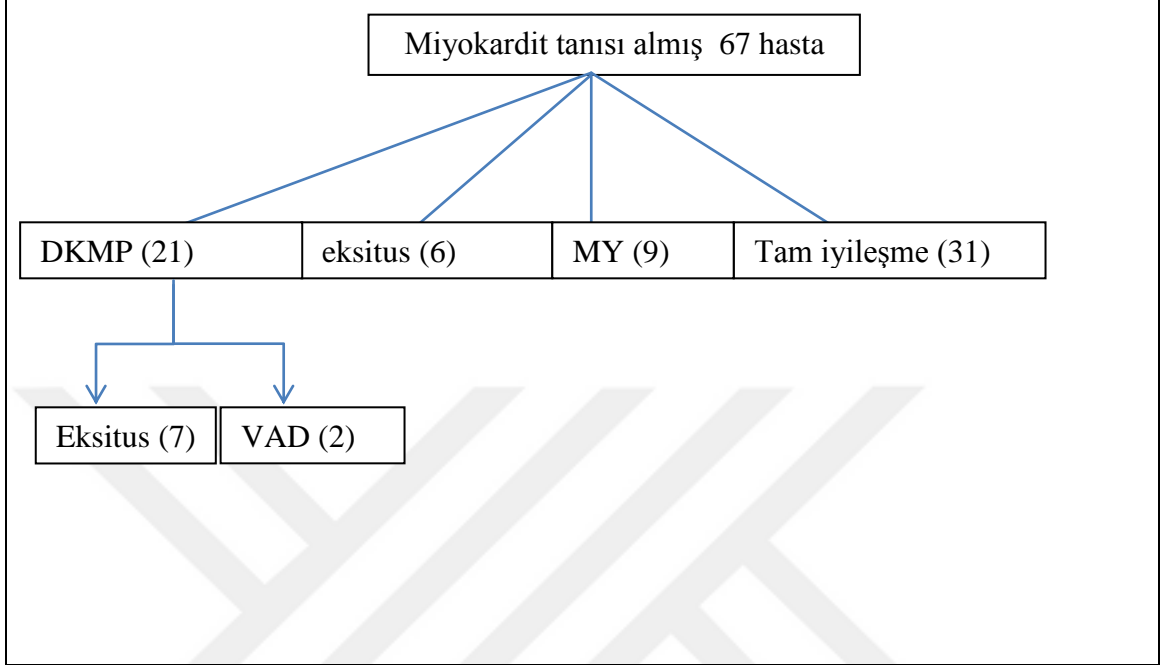


Grafik 4.5. Tedavide kullanılan ilaçlar

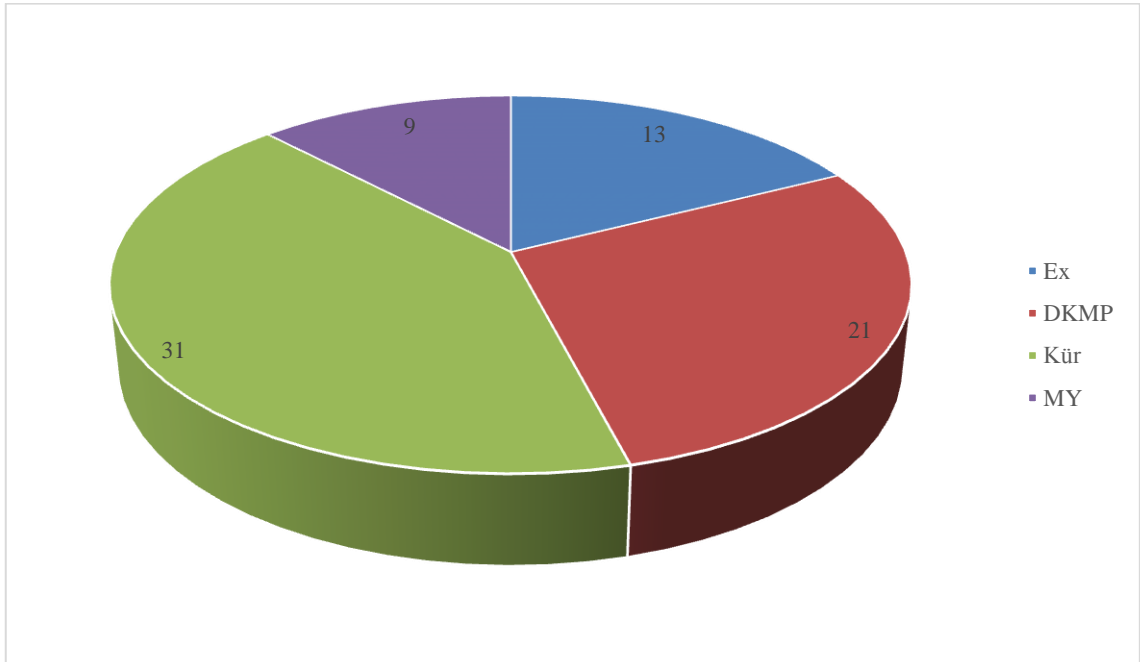
Hastaların hastanede yatış süresi en az 1 gün, en fazla 28 gün, ortalama 6,64 gün, standart sapma 6,290gün olarak tespit edilmiştir.

İzlemede 67 hastanın 31'i (%46,2) tamamen iyileşmiştir. Hastalardan 21'inde dilate kardiyomiyopati gelişmiştir. Hastalardan 6'sı akut evrede kaybedilmiştir. Dilate kardiyomiyopati tanılı 21 hastadan 7'si takiplerde eksitus olmuştur. Toplam 13 hasta (%19,4) eksitus olmuştur.

Tablo 4.14. Hastaların prognostik açıdan değerlendirilmesi



DKMP: Dilate kardiyomiyopati, MY: Mitral yetmezlik, VAD: Ventricular assist device
Parantez içindeki rakamlar hasta sayılarını göstermektedir.



Grafik 4.6. Hastaların prognozu

Eksitus olan 13 hastadan 10 hasta merkezimizde eksitus olmuştur. 2 hasta ECMO için sevk ettiğimiz dış merkezde eksitus olmuştur. Dilate kardiyomiyopati gelişen 1 hasta da evinde eks olmuştur. Merkezimizde eks olan hastaları tek tek incelediğimizde; 2'sinin dış merkezde arest olmuş, kardiyopulmoner resüsitasyon uygulandıktan sonra tarafımıza sevk edilmiş olduğunu gördük. Bunlardan biri acil servise başvurduğunda hala kardiyak arest durumundaydı. Bu hasta akrep sokmasına sekonder gelişen miyokardit sonucunda kaybedildi. Bir diğer hasta acil servise bilinci konfüze ve genel durumu kötü halde başvurmuştu. Hastaların 3'üne başka konjenital kalp anomalileri eşlik etmekteydi. Konjenital kalp anomalisi olan hastalardan birinde kardiyak trombüs mevcuttu, birinde ise perikardiyal effüzyon tespit edilmişti.

Hastaların izlem süresi ortalama 44,31 ay (min: 1 gün, maks: 108 ay, standart sapma: $\pm 35,166$) şeklindeydi.

Hastalardan 7'si VAD, ECMO uygulanması veya kardiyak transplantasyon amacıyla dış merkeze sevk edilmiştir. Bu hastalara telefonla ulaşılmıştır. Hastalarımızdan ikisinin sevkle gittiği hastanede eksitus olduğu öğrenilmiştir. Hastalarımızın 1'ine merkezimizde ECMO takılmış ve VAD için sevk edilmiştir. İki hastaya dış merkezde VAD takılmış ve merkezimizde takiplerine devam edilmektedir. Hastalarımızda VAD implantasyon oranı %2,9 olarak tespit edilmiştir.

5.TARTIŞMA

Miyokardit ülkemizde ve dünyada sıklığı tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Bunun nedeni hasta başvurularının çok farklı şekillerde olabilmesidir. Bu hastalık bazı vakalarda tamamen asemptomatik veya nonspesifik sistemik semptomlar şeklinde görülürken bazı vakalarda fulminan miyokardit şeklinde seyredabilmektedir. Bu çalışmayla Ocak 2009–Aralık 2017 yılları arasında kliniğimizde izlenen hastalarımızı klinik başvuru şekli, tedavi ve prognostik olarak inceledik.

Çalışmamızda tanı anında hastalarımızdan en küçüğü 28 günlük, en büyük hastamız ise 18 yaşındadır. Hastalarımızın 44'ü (%65,7) 5 yaşından küçük, 23'ü (%34,3) 5 yaşından büyük olduğu saptanmıştır. Yaşın mortaliteye etkisi tek değişkenli Kaplan– Meier analizi ile incelenmiş ve istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,135$). Darren Klugman ve arkadaşlarının (136) Amerika Birleşik Devletlerinde yaptığı 2006 – 2011 yıllarını kapsayan, 514 hastanın retrospektif olarak incelendiği çalışmada yaş ortalaması 9,2 yıl olarak bulunmuştur. Bu çalışmada bebeklik döneminde ve 16-18 yaş aralığında hastalığın sık görüldüğü saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da süt çocukluğu döneminde miyokardit sıklığının literatür ile uyumlu olduğu bulunmuştur, fakat 16-18 yaş arasında görülme sıklığı düşük bulunmuştur. Nighat Haider ve arkadaşlarının (149) 2016 yılında Pakistan'da yapılan ve 62 hastayı kapsayan retrospektif çalışmasında ise yaş ortalaması 12,5 ay olarak bulunmuştur. Bu çalışmada 34 hasta (%55) erkek ve 28 (%45) hasta kız olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da kız erkek dağılımı benzer şekilde bulunmuştur. İncelediğimiz 67 hastadan 28'i (%41,8) kız, 39'u (%58,2) erkekti.

Hastaların hastanede yatış süresi en az 1 gün, en fazla 28 gün, ortalama 6,64 gün, standart sapma 6,290 gün olarak tespit edilmiştir. Darren Klugman ve arkadaşlarının (136) Amerika Birleşik Devletlerinde yaptığı 2006 – 2011 yıllarını kapsayan, 514 hastanın retrospektif olarak incelendiği çalışmadada benzer şekilde ortalama hastanede yatış süresi 7 gün olarak bulunmuştur. En az ve en fazla yatış süreleri ise sırasıyla 3 ve 19 gün şeklinde bulunmuştur. Nighat Haider ve arkadaşlarının (149) 2016 yılında Pakistan'da yapılan ve 62 hastayı kapsayan retrospektif çalışmasında hastanede yatış süresi $4,7 \pm 8$ gün olarak bulunmuştur.

Miyokardit etiyolojisinde birçok etkenden bahsedilmektedir. En sık etken virüslerdir. Enterovirüsler, influenza virüs, adenovirüs, parvovirüs B19, Epstein-Barr virüs, human herpesvirüs 6 ve cytomegalovirüsler bunlardan başlıcalarıdır (2). Virüsler

içerisinde en kardiyotoksik olanı *Coxsackie B* virüsüdür (3). Geçmişte en sık miyokardit etkeni *Coxsackie B* virüs iken zamanla etiyoloji değişmiş ve en sık etken Parvovirüs B 19 olmuştur (4). Bizim çalışmamızda 46 hastanın (%68,6) viral serolojisine bakılmış, 21 hastaninkine (%31,4) bakılmamıştır. Hastalardan %55,2'sinde viral serolojide patolojik özellik saptanmamıştır. Serolojide %4,5 Parvovirüs, %2,9 EBV, %1,5 Rotavirüs, %1,5 Rhinovirüs, %1,5 HSV, %1,5 Mikoplazma saptanmıştır.

Hastalarımızdan 8'i (%11,9) akrep sokması nedeniyle başvurmuştur ve bunlardan 1'i acil servisimize başvurduğu zaman kardiyak arrest durumundaydı. Hastaya kardiyopulmoner resüsitasyon uygulandı. Hasta yatışının birinci gününde eksitus oldu. Diğer 7 hasta iyileşti, bu hastalara telefonla ulaşıp iyi oldukları öğrenildi. Literatüre baktığımız zaman çocuklarda zehirlenmeye bağlı ölümlerin en sık nedeni miyokardite bağlı gelişen kardiyojenik şok ve pulmoner ödem olarak saptanmıştır (150). Akrep sokmasına bağlı alfa reseptörlerinin aşırı uyarılmasıyla hızlı bir şekilde taşikardi, miyokart fonksiyon bozukluğu, pulmoner ödem ve dolaşım bozukluğu gelişir. Kardiyovasküler bulgular dolaşımda aşırı miktarlarda bulunan katekolaminlerin direkt etkisine ve otonomik uyarılma sonucu oluşan kolinerjik maddelere bağlıdır (151).

Myokarditin klinik bulguları viral enfeksiyonun prodromal dönemine bağlı nonspesifik sistemik semptomlardan hemodinamik kollaps ve ani kardiyak ölüme kadar değişen tablolarda görülmektedir (59, 61). Durani ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınlanan araştırmasına göre miyokarditin en sık geliş semptomları dispne (%69), kusma (%48) ve iştahsızlıktır(%40) (63). Nighat Haider ve arkadaşlarının 2016 yılında Pakistan'da yapılan ve 62 hastayı kapsayan retrospektif çalışmasına göre en sık hastaneye başvuru nedeni huzursuzluk (%73), en az başvuru nedeni de karın ağrısı(%23) olarak tespit edilmiştir (149).Hsiao ve arkadaşlarının 2011 yılında Tayvan'da yayınladığı çalışmasında en sık geliş yakınması gastrointestinal sistem semptomlarıydı(152). Bizim çalışmamızda ise hastaların başvuru şikayetleri; göğüs ağrısı (%7,5), çarpıntı (%5,9), bayılma (%2,9), çabuk yorulma (%1,5), nefes darlığı(%28,3), öksürük(%7,5), karın ağrısı (%2,9), kusma – ishal (%2,9), akrep sokması (%11,9), ateş (%8,9), halsizlik (%4,5), huzursuzluk (%1,5), vücutta döküntü ve şişlik (%1,5), ayak bileğinde şişlik (%1,5) şeklindedir. 1 hasta PDA (%1,5), 1 hasta karaciğer yetmezliği (%1,5), 1 hasta DM (%1,5), 1 hasta patent foramen ovale (%1,5), 1 hasta periferik pulmoner stenoz (%1,5) tanısıyla takiplidir ve rutin muayenede tespit edilmiştir. Ryan J. Butts ve arkadaşlarının 2017 yılında NewYork'ta 171 hasta üzerinde yaptığı retrospektif araştırmada hastaların geliş şikayetleri; göğüs ağrısı (79 hasta,

%46,1), dispne, solunum sıkıntısı (84 hasta, %49,1), iştahsızlık (43 hasta, %25,1), gastrointestinal sistem yakınmaları (49 hasta, %28,6) ve viral prodromal yakınmalar şeklindedir(153).

Klinik tablo hafif bir subklinik dönemden akut kardiyak yetmezlik tablosuna kadar değişebilmektedir. Hastalar genellikle takipne, taşikardi, subkostal çekilmeler ve hırıltı şikayetleriyle başvurumaktadırlar (5). Hsiao ve arkadaşlarının (152) 2011 yılında Tayvan’da yayınladığı çalışmasında en sık saptanan muayene bulgusu taşikardidir (%63). Taşikardi sıklığı başka çalışmalarda da %37 - %66 arasında değişmektedir (5, 63, 152). Bizim çalışmamızda fizik muayenede takipne (%25,3), sistolik üfürüm (%22,3), taşikardi (%17,8), hepatomegali (%10,3), akciğer oskültasyonunda ince raller (%8,9), gallo ritmi (%7,4), pretibial ödem (%1,5), periorbital ödem (%1,5) ve vücutta yaygın ödem (%1,5) tespit edilmiştir. Ryan J. Butts ve arkadaşlarının (153) 2017 yılında NewYork’ta 171 hasta üzerinde yaptığı retrospektif araştırmada hastaların muayene bulguları; galo ritmi (34 hasta, %19,8), hepatomegali (36 hasta, %21), solunum sıkıntısı (84 hasta, %49,1), azalmış ekstremitte nabızları (42 hasta, %24,5) şeklindedir. Hastaların bir kısmında ise hiçbir patolojik muayene bulgusu saptanmamıştır. Kimberly M. Molina ve arkadaşları (154) tarafından Texas Çocuk Hastanesinde Ocak 2005 – Ağustos 2008 arasında izlenmiş Parvovirüs B19 miyokarditi tanılı 19 hastanın incelendiği araştırmada 17 hastada (%89) solunum sıkıntısı, 12 hastada (%63) beslenme intoleransı, 13 hastada (%68) zayıf perfüzyon, 6 hastada (%32) gallo ritmi ve 9 hastada (%47) hepatomegali saptanmıştır.

Hastalar başvuru aylarına göre incelenmiş ve en sık başvurunun 10 hastayla Aralık (%14,9) ayında olduğu görülmüştür. İkinci sıklıkta başvuru 7 hastayla (%10,4) Nisan, Kasım ve Ağustos aylarında görülmüştür. Nighat Haider ve arkadaşlarının (149) 2016 yılında Pakistan’da yapılan ve 62 hastayı kapsayan retrospektif çalışmasında hastaların %45’i Mart – Mayıs arasında ve %19’u da Nisan ayında başvurmuşlardır.

Çalışmamızda hastalar elektrokardiyogram bulgularına göre incelendiği zaman 38 hastanın (%56,7) patolojik elektrokardiyogram bulgularının olduğu görülmüştür. Hastalarda %31,4 voltaj süpresyonu, %20,8 sinüs taşikardisi ve %4,46 supraventriküler taşikardi saptanmıştır. Hastalardan 29’unun (%43,3) elektrokardiyogramı normal olarak yorumlanmıştır. Elektrokardiyogram bulgularının mortaliteye etkisi tek değişkenli Kaplan–Meier analizi ile incelenmiş ve istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,136). Gabor Mogyorosy ve arkadaşlarının (155) 2014 yılında Interventional Medicine and Applied Science’ta yayınladığı çalışmada 9 hastanın tamamında

elektrokardiyogram anormallikleri tespit edilmiştir. Hastaların tamamında sinüs taşikardisi ve ST-T değişiklikleri görülmüştür. Hastalardan 4'ünde düşük voltaj tespit edilmiştir. Sarah A. Teele ve arkadaşlarının (156) Boston'da yaptığı, 1996–2008 yılları arasında yoğun bakımda yatmış 20 miyokarditli hastayı kapsayan retrospektif araştırmada elektrokardiyogramda 11 (%55) hastada anormal ritm saptanmıştır. Hastalardan 6'sında ventriküler taşikardi, 5 hastada komplet kalp bloğu tespit edilmiştir. Hastalardan 4'ünde ise elektrokardiyogramda düşük voltaj, ST segment değişiklikleri ve T dalga inversiyonu saptanmıştır (156). Mei-Hwan Wu ve arkadaşlarının (157) Tayvan'da yaptığı 2000 – 2014 yılları arasını kapsayan retrospektif çalışmada miyokarditli hastaların %4,8'inde (46 hasta) taşiaritmiler, %1,1'inde (11 hasta) ise komplet atrioventriküler blok görülmüştür. Han-Ping Wu ve arkadaşlarının (158) Tayvan'da yaptığı Ağustos 2011–Ekim 2016 arasını kapsayan retrospektif çalışmada 60 miyokarditli hasta incelenmiş, bunların 23'ünde (%38,3) sinüs taşikardisi, 7'sinde (%11,6) paroksizmal supraventriküler taşikardi, 3 (%5) hastada da ventriküler taşikardi saptanmıştır. Kimberly M. Molina ve arkadaşları (154) tarafından Texas Çocuk Hastanesinde Ocak 2005–Ağustos 2008 arasında izlenmiş Parvovirüs B19 miyokarditi tanılı 19 hastanın incelendiği araştırmada 12 hastada (%63) T dalga değişiklikleri, 11 hastada (%58) ST segment değişiklikleri ve 3 hastada (%16) aritmi görülmüştür .

Bizim çalışmamızda telekardiyogramda patolojik bulguları olan hastaların sayısı 26'ydı (%38,8). %19,4 hastada kardiyotorasik indeks artmış ve pulmoner konjesyon bulguları mevcuttu. Hastaların %19,42'ünde sadece kardiyotorasik indeks artmıştı. Telekardiyogram bulgularının mortaliteye etkisi tek değişkenli Kaplan – Meier analizi ile incelenmiştir. Kardiyotorasik oranda artış ve pulmoner konjesyon birlikte olan hastalarla telekardiyogramda patolojik bulgusu olmayan hastalar karşılaştırılmış ve patolojik bulgusu olmayan hastaların sağkalım süresinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir. İstatistiksel açıdan anlamlıdır (p =0,033). Kardiyotorasik oranda artış olan hastalarla telekardiyogramda patolojik bulgusu olmayan hastalar karşılaştırılmış ve patolojik bulgusu olmayan hastaların sağkalım süresinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir. İstatistiksel açıdan anlamlıdır (p =0,040). Telekardiyogramda patolojik bulgusu olan iki grup arasında mortaliteye etki açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,788). Telekardiyogram bulgusunun mortaliteye etkisi Cox regresyon analizi ile incelenmiştir. Kardiyotorasik oranı artmış olan hastaların patolojik telekardiyogram bulgusu olmayan hastalara göre ölüm riski 5,134 kat daha fazla bulunmuştur (Hazard oranı: 5,134 güven aralığı: 1,165-22,625). Kardiyotorasik oranı artmış ve pulmoner

konjesyonu olan hastaların patolojik telekardiyogram bulgusu olmayan hastalara göre ölüm riski 3,805 kat daha fazla bulunmuştur (Hazard oranı: 3,805 güven aralığı: 1,014-14,284). Kimberly M. Molina ve arkadaşları (154) tarafından Texas Çocuk Hastanesinde Ocak 2005–Ağustos 2008 arasında izlenmiş Parvovirüs B19 miyokarditi tanılı 19 hastanın incelendiği araştırmada 17 hastada (%89) kardiyomegali tespit edilmiştir. Hyun Jung Kim ve arkadaşları (159) tarafından Kore’de Ocak 2000–Temmuz 2009 tarihleri arasında takip edilmiş olan 33 miyokardit tanılı hastada yapılan çalışmada hastaların %87’sinde telekardiyogramda kardiyomegali saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda hastaların kardiyak enzim düzeyleri incelendiğinde; miyogloblin için referans aralığı 14–70 ng/ml kabul edilmiştir. Hastaların 43’ünde (%64,2) miyogloblin normal sınırlarda, 24’ünde (%35,8) ise yüksek tespit edilmiştir. Miyogloblin değerinin mortaliteye etkisi tek değişkenli Kaplan–Meier analizi ile incelenmiş ve istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur (p=0,004). Miyogloblin değeri normal sınırlarda saptanan hastaların sağ kalım süresi daha uzun saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda hastaların 32’sinde (%47,8) CK-MB değeri normal sınırlarda iken, 35 hastada (%52,2) CK-MB yüksek bulunmuştur. En düşük CK –MB değeri 0,3 ng/ ml, en yüksek CK –MB değeri 275 ng/ ml bulunmuştur. Ortalama CK-MB değeri 27,4 ng/ ml olarak tespit edilmiştir. Han-Ping Wu ve arkadaşlarının Tayvan’da yaptığı Ağustos 2011 – Ekim 2016 arasını kapsayan retrospektif çalışmada 60 miyokarditli hasta incelenmiş ve ECMO ihtiyacı olan hastalarda CK-MB ortalama değeri 122,73 ng/ml, ECMO ihtiyacı olmayan hastalarda ise 32,68 ng/ml olarak bulunmuştur (158). Hyun Jung Kim ve arkadaşları tarafından Kore’de Ocak 2000–Temmuz 2009 tarihleri arasında takip edilmiş olan 33 miyokardit tanılı hastada yapılan çalışmada ortalama CK-MB değeri birinci grupta 139,7 ng/ ml, ikinci grupta 96 ng/ ml olarak saptanmıştır (159).

Troponin değeri 1 ng/ml altındaki değerler için normal kabul edilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların 40’ında (%59,8) troponin normal sınırlarda, 27’sinde (%40,2) ise yüksek bulunmuştur. Troponin en düşük değeri 0,009 ng/ml, en yüksek değeri 69 ng/ml, median değeri ise 2,31 ng/ml olarak bulunmuştur. Han-Ping Wu ve arkadaşlarının (158) Tayvan’da yaptığı Ağustos 2011–Ekim 2016 arasını kapsayan retrospektif çalışmada 60 miyokarditli hasta incelenmiş ve ECMO ihtiyacı olan hastalarda troponin ortalama değeri 25,48 ng/ml, ECMO ihtiyacı olmayan hastalarda ise 4,88 ng/ml olarak bulunmuştur .

Çalışmamızda 67 hastanın 17'sine pro-BNP bakılmış, 50'sine bakılmamıştır. 16 hastada (%23,8) bu değer yüksek bulunmuş, Bir hastada (%1,5) ise normal sınırlarda bulunmuştur. Pro-BNP en düşük değeri 44 pg/ml, en yüksek değeri 72.822 pg/ml ve median değeri 24.034 pg/ml olarak bulunmuştur. Han-Ping Wu ve arkadaşlarının (158) Tayvan'da yaptığı Ağustos 2011–Ekim 2016 arası kapsayan retrospektif çalışmada 60 miyokarditli hasta incelenmiş ve ECMO ihtiyacı olan hastalarda pro-BNP ortalama değeri 5938,88 pg/ml, ECMO ihtiyacı olmayan hastalarda ise 8560,6 pg/ml olarak bulunmuştur. Hyun Jung Kim ve arkadaşları (159) tarafından Kore'de Ocak 2000–Temmuz 2009 tarihleri arasında takip edilmiş olan 33 miyokardit tanılı hastada yapılan çalışmada 23 hastada pro-BNP çalışılmış ve hastaların %95,6'sında yüksek bulunmuştur. Ortalama pro-BNP değeri birinci grupta 16.126 pg/ml, ikinci grupta ise 4.263 pg/ml olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda ekokardiyogramda ejeksiyon fraksiyonu en düşük %13, en yüksek %78, ortalama 42,35 (\pm 14,173) olarak bulunmuştur. Hastaların tanı anındaki ekokardiyogramlarına göre kısalma fraksiyonu en düşük %9, en yüksek %45 ve ortalama %21,36 (\pm 8,170) olarak saptanmıştır. Ejeksiyon fraksiyonunun mortaliteye etkisi Cox regresyon analizi ile incelenmiştir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,053$). Kısalma fraksiyonunun mortaliteye etkisi Cox regresyon analizi ile incelenmiştir, kısalma fraksiyonunun 1 birim azalması mortalite riskini 1,109 kat arttırmaktadır (Hazard oranı: 1,109, güven aralığı: 1,007–1,222). Sarah A. Teele ve arkadaşlarının (156) Boston'da yaptığı, 1996 – 2008 yılları arasında yoğun bakımda yatmış 20 miyokarditli hastayı kapsayan retrospektif araştırmada hastaların hemodinamik değişkenlikleri yüzünden ekokardiyogram değerlendirmeleri çok zor olmuş, 10 hastada EF ölçümü yapılabilmektedir. Bu hastalarda EF değeri en düşük %8, en yüksek %55 ve ortalama %27,8 olarak saptanmıştır. Kısalma fraksiyonu ise 12 hastada ölçülebilmektedir. Kısalma fraksiyonu en düşük %6, en yüksek %32 ve ortalama %21 olarak tespit edilmiştir. Kimberly M. Molina ve arkadaşları (154) tarafından Texas Çocuk Hastanesinde Ocak 2005 – Ağustos 2008 arasında izlenmiş Parvovirüs B19 miyokarditi tanılı 19 hastanın incelendiği araştırmada EF median değeri %24 olarak saptanmıştır (154). Ryan J. Butts ve arkadaşlarının (153) 2017 yılında NewYork'ta 171 hasta üzerinde yaptığı retrospektif araştırmada hastaların ventriküler disfonksiyon boyutu ekokardiyogramdaki EF değerlerine göre katagorize edilmiştir. EF < %30 ise şiddetli ventriküler disfonksiyon, EF %30–39 arasında ise orta ventriküler disfonksiyon, EF %40-49 ise hafif ventriküler disfonksiyon olarak tanımlanmıştır. EF %50 ve

üzerinde ise normal ventriküler fonksiyon olarak tanımlanmıştır. EF hesaplanamayan hastalarda kısalma fraksiyonu kullanılmıştır. Kısalma fraksiyonu <%14 olan hastalar şiddetli, %14-21 arasında olanlar orta, %22-28 arasında olanlar hafif ventriküler disfonksiyon olarak sınıflandırılmış ve >%28 olanlar normal ventriküler fonksiyon olarak adlandırılmıştır. Buna göre çalışmaya dahil ettikleri 171 hastanın 67'si normal ventriküler fonksiyon, 23'ü hafif ventriküler disfonksiyon, 29'u orta ventriküler disfonksiyon ve 45'i şiddetli ventriküler disfonksiyon olarak sınıflandırılmıştır (153). Bizim çalışmamızda hastalar geliş ekokardiyogramlarına göre incelendiği zaman; 8 hastada şiddetli ventriküler disfonksiyon, 21 hastada orta ventriküler disfonksiyon, 16 hastada hafif ventriküler disfonksiyon ve 15 hastada normal ventriküler fonksiyon tespit edilmiştir. 6 hastanın ilk ekokardiyogramı dış merkezde yapılmış olduğu için bu değerlendirmeye alınmamıştır. Hastalarımızın son ekokardiyogramlarına göre ejeksiyon fraksiyonu değerlendirmesi ise EF ortalama değeri %60,4, en düşük %31, en yüksek %85 olarak saptanmıştır.

Hastalardan 6'sına tanıya yönelik kardiyak manyetik rezonans görüntüleme yapılmıştır. Manyetik rezonans görüntüleme, her hastaya rutin yapılmayıp miyokardit tanısında şüphede kalındığı zaman tercih edilmektedir. Hastalardan birinin manyetik rezonans görüntüleme sonucu normal çıkmış, diğer 5 hastanınki ise miyokardit açısından anlamlı çıkmıştır. Mahrholdt ve arkadaşlarının (160) 32 miyokardit şüphesi olan hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada hastaların %88'inde miyokard dokusunda kontrast tutulumu saptanmıştır ve kontrast tutulum alanlarından biyopsi yapılmıştır. Biyopsi yapılan hastaların %90'ına akut veya kronik miyokardit tanısı konmuştur.

Hastalar aldıkları tedavi açısından incelendiklerinde; bizim çalışmamızda 53 hasta (%79,1) diüretik, 49 hasta (%73,1) ACE inhibitörü, 42 hasta (%62,6) digoksin, 38 hasta (%6,7) dopamin ve dobutamin, 19 hasta (%28,3) IVIG ve 9 hasta (%13,4) da milrinon tedavisi almıştır. Ryan J. Butts ve arkadaşlarının (153) 2017 yılında NewYork'ta 171 hasta üzerinde yaptığı retrospektif araştırmada hastaların 114'ü (%66,6) IVIG almış, 95 hasta (%55,5) inotrop tedavisi almıştır. 2016 yılında Nighat Haider ve arkadaşları (149) tarafından Pakistan'da yapılan ve 62 hastayı kapsayan retrospektif çalışmada 58 (94%) hastaya inotrop verilmiş, 25 (%40) hastaya ise IVIG verilmiştir. Darren Klugman ve arkadaşlarının (136) Amerika Birleşik Devletlerinde yaptığı 2006 – 2011 yıllarını kapsayan, 514 hastanın retrospektif olarak incelendiği çalışmada 359 (%69,8) hasta IVIG almış, 186 (%36,1) hasta dopamin almış, 82 (%15,9) hasta dobutamin almış ve 293 (%57) hasta milrinon almıştır (136). Ryan J. Butts ve

arkadaşlarının (153) 2017 yılında New York'ta 171 hasta üzerinde yaptığı retrospektif araştırmaya göre taburculukta hastaların %48'ine ACE inhibitörü, %21'ine de beta bloker reçete edilmiştir.

Bu çalışmada izlemde 67 hastanın 31'inin (%46,2) tamamen iyileştiği saptanmıştır. Hastalardan 21'inde dilate kardiyomiyopati geliştiği, 6 hastanın ise akut evrede kaybedildiği saptanmıştır. Dilate kardiyomiyopati tanılı 21 hastadan 7'si takiplerde eksitus olmuştur. Toplam 13 hasta (%19,4) eksitus olmuştur. Hyun Jung Kim ve arkadaşları (159) tarafından Kore'de Ocak 2000–Temmuz 2009 tarihleri arasında takip edilmiş olan 33 miyokardit tanılı hastada yapılan çalışmada hastaların 3'ünde (%9) dilate kardiyomiyopati gelişmiştir. Hastalardan 5'i (%15,1) eksitus olmuştur, 25 hasta ise iyileşmiştir. Kimberly M. Molina ve arkadaşları (154) tarafından Texas Çocuk Hastanesinde Ocak 2005–Ağustos 2008 arasında izlenmiş Parvovirüs B19 miyokarditi tanılı 19 hastanın incelendiği araştırmada 9 hastada mekanik dolaşım desteğine ihtiyaç duyulmuştur. Hastalardan 5'i eksitus olmuş ve bunlardan 2'si mekanik dolaşım desteği alan hastalardandır. Hastalardan 8'ine transplantasyon yapılmış, 6 hasta ise transplantasyona gitmeden taburcu olabilmıştır. Transplantasyonsuz taburcu olan 6 hastadan 5'inin ejeksiyon fraksiyonu %55'in üstünde, birinin ise %29'dur. Ejeksiyon fraksiyonu %29 olan hastanın da 6 ay içinde medikal tedaviyle ventriküler fonksiyonları normale dönmüştür (154).

Bizim çalışmamızda 7 hasta VAD, ECMO uygulanması veya kardiyak transplantasyon amacıyla dış merkeze sevk edilmiştir. Bu hastalara telefonla ulaşılmıştır. İki hastanın sevkle gittiği hastanede eks olduğu öğrenilmiştir. Hastalarımızın birine merkezimizde ECMO takılmış ve VAD için sevk edilmiştir. İki hastaya dış merkezde VAD takılmış ve merkezimizde takiplerine devam edilmektedir. Hastalarımızda VAD implantasyon oranı %2,9 olarak tespit edilmiştir. Bu cihazlar transplantasyona gidene kadar zaman kazanmak için kullanılmaktadır (72). Darren Klugman ve arkadaşlarının (136) Amerika Birleşik Devletlerinde yaptığı 2006 – 2011 yıllarını kapsayan, 514 hastanın retrospektif olarak incelendiği çalışmada hastalara %18,9 ECMO, %4,3 VAD, %2,9 hem ECMO hem VAD uygulandığı tespit edilmiştir. Hastalardan %7,2'si (37 hasta) eks olmuş, %4,1'i (21 hasta) kalp transplantasyonuna gitmiştir. Lorts A ve arkadaşları (161), Eylül 2012–Haziran 2016 tarihleri arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde implante edilmiş olan geçici VAD'leri incelemiş ve 20 merkezde 63 geçici VAD implante edildiğini tespit etmişlerdir. Geçici VAD'ler *Pedimacs'e (Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support –*

mekanik dolaşım desteğinin pediarik kurumlar arası kayıt sistemi) girilmiş olan tüm pediatrik VAD'lerin %19'unu kapsamaktadır. En sık görülen komplikasyonlar kanama (%29) ve nörolojik disfonksiyon (%24) olarak tespit edilmiştir. Geçici VAD takılan hastaların %71'inde olumlu sonuç elde edildiği tespit edilmiştir. Hastaların %30'unun tamamen iyileştiği, %17'sinin transplantasyona gittiği, %2'sinin hala geçici VAD ile yaşadığı ve %22'sine kalıcı VAD takıldığı tespit edilmiştir (161). Blume ve arkadaşları (162) Eylül 2012–Haziran 2015 tarihleri arasında Amerika Birleşik Devletlerinde 37 hastanede implante edilmiş VAD'leri incelemiştir. 200 kalıcı VAD ve 41 geçici VAD implante edildiği tespit edilmiştir. Geçici cihazlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Kalıcı VAD implante edilen hastaların 6 ay sonunda sağ kalım oranı %81 olarak bulunmuştur. Komplikasyon olarak 78 hastada enfeksiyon, 68 hastada kanama, 52 hastada nörolojik disfonksiyon ve 79 hastada cihaz arızası tespit edilmiştir. Blume ve arkadaşları (163) Pedimaacs'e (Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support – mekanik dolaşım desteğinin pediarik kurumlar arası kayıt sistemi) kaydedilmiş hastaları taramışlardır. Kayıtlara göre Eylül 2012–Eylül 2016 tarihleri arasında 42 hastanede, 19 yaş altı 364 hastaya 432 cihaz takıldığı tespit edilmiştir. Cihaz implantasyon endikasyonları; kardiyomiyopati (%61), miyokardit (%11) ve konjenital kalp hastalığı (%21) şeklinde tespit edilmiştir. İmplant edilen cihazların %80'i sol VAD (LVAD), %15'i biventriküler cihaz ve %2'si totl yapay kalp olarak tespit edilmiştir. 6 ayda hastaların %50'sinin transplantasyona gittiği tespit edilmiştir. Toplam mortalite %19 olarak bulunmuştur. Mustafa Paç ve arkadaşlarının (164) Haziran 2013 – Mart 2016 arasında Ankara Yüksek İhtisas Hastanesi'nde VAD takılan 17 hastaya yönelik yaptığı retrospektif çalışmada hastalardan 4'ü eksitus olmuş, 4'ü VAD ile takip edilmekte, 9 hasta da transplantasyona gitmiştir. Bahadır Gültekin ve arkadaşları (165) Nisan 2012 – Şubat 2015 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Hastanesi'nde VAD takılan 24 hastayı retrospektif olarak incelemiştir. Hastaların %48,6'sı transplantasyona gitmiştir, %41,6 hasta VAD ile takiplerine devam etmiştir. Ortalama takip süresi 239,8 gün ve mortalite oranı %33,3 olarak tespit edilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda Ocak 2007–Aralık 2017 arasında Çocuk Kardiyoloji kliniğimizde takip edilmiş olan 67 miyokardit tanılı hasta retrospektif olarak incelenmiştir.
2. Hastalarımızdan 28'i kız, 39'u erkektir. Hastalarımızın yaş ortalaması 4,4 yaş olarak bulunmuştur.
3. Hastaların başvuru şikayetleri; nefes darlığı(%28,3), akrep sokması (%11,9), ateş (%8,9), göğüs ağrısı (%7,5), öksürük(%7,5), çarpıntı (%5,9), halsizlik (%4,5), vücutta döküntü ve şişlik (%3), bayılma (%2,9), karın ağrısı (%2,9), kusma – ishal (%2,9), huzursuzluk (%1,5) ve çabuk yorulma (%1,5) şeklindedir.
4. Hastaların fizik muayenesinde takipne (%25,3), sistolik üfürüm (%22,3), taşikardi (%17,8), hepatomegali (%10,3), akciğer oskültasyonunda ince raller (%8,9), gallo ritmi (%7,4), pretibial ödem (%1,5), periorbital ödem (%1,5) ve vücutta yaygın ödem (%1,5) tespit edilmiştir.
5. Elektrokardiyogramda %31,4 voltaj süpresyonu, %20,8 sinüs taşikardisi ve %4,46 supraventriküler taşikardi tespit edilmiştir.
6. Telekardiyogramda %19,4 kardiyotorasik indeks artışı ve pulmoner konjesyon, %19,4 sadece kardiyotorasik indeks artışı tespit edilmiştir.
7. Laboratuvarda %38,8 miyogloblin artışı, %52,2 CK-MB artışı, %40,2 troponin I artışı ve %20,8 C-reaktif protein pozitifliği saptanmıştır.
8. Hastalardan 46'sının (%68,6) viral serolojisine bakılmıştır ve %55,2 hastada viral serolojide patolojik özellik saptanmamıştır. %4,5 Parvovirüs, %2,9 EBV, %1,5 Rotavirüs, %1,5 Rhinovirüs, %1,5 HSV, %1,5 Mikoplazma saptanmıştır.
9. Ekokardiyogramda ejeksiyon fraksiyonu ortalama %42,35 (min: %13, maks: %78, standart sapma: $\pm 14,173$) ve kısalma fraksiyonu ortalama %21,36 (min: %9, maks: %45 standart sapma: $\pm 8,170$) olarak saptanmıştır.
10. Tedavide 53 hasta (%79,1) diüretik, 49 hasta (%73,1) ACE inhibitörü, 42 hasta (%62,6) digoksin, 38 hasta (%56,7) dopamin ve dobutamin, 19 hasta (%28,3) IVIG ve 9 hasta (%13,4) da milrinon tedavisi almıştır.
11. Hastaların izlem süresi ortalama 44,31 ay (min: 1 gün, maks: 108 ay, standart sapma: $\pm 35,166$) şeklindeydi.
12. İzlemede 67 hastanın 31'i (%46,2) tamamen iyileşmiştir. Hastalardan 21'inde dilate kardiyomiyopati gelişmiştir. Hastalardan 6'sı akut evrede kaybedilmiştir. Dilate

kardiyomiyopati tanılı 21 hastadan 7'si takiplerde eksitus olmuştur. Toplam 13 hasta (%19,4) eksitus olmuştur.

- 13.** Yaptığımız çalışmada telekardiyogramda kardiyotorasik indeksin artması ve pulmoner konjesyon bulgularının olması, serumda miyogloblin yüksekliği ve ekokardiyogramda kısalma fraksiyonunun azalmış olmasının istatistiksel olarak mortaliteyi artırdığı bulunmuştur.
- 14.** Sonuç olarak miyokardit etiyojisi enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz olabilir. Miyokardit insidansını hesaplamak zordur, kliniği nonspesifiktir. Tanı için hastalıktan şüphelenmek gerekmektedir.
- 15.** Tedavide standart yaklaşım kalp yetmezliğini önlemeye yönelik tedaviler ve mutlak yatak istirahatidir.
- 16.** Tüm terapotik önlemlere rağmen mortalite çok yüksektir, bebeklerde %75, çocuklarda %25 ölümlerle sonuçlanır. Prognoz komplikasyonsuz iyileşmeden kronik hastalık ve ölüme kadar değişen bir çeşitlilik göstermektedir. Teşhise yönelik tekniklerin ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesiyle uzun vadeli ve kısa vadeli prognozda iyileşme sağlanacaktır.

KAYNAKLAR

1. Levine MC, Klugman D, Teach SJ. Update on myocarditis in children. *Curr Opin Pediatr*. 2010 Jun;22(3):278-283.
2. Kearney MT, Cotton JM, Richardson PJ, Shah AM. Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: mechanisms, manifestations, and management. *Postgrad Med J*. 2001 Jan;77(903):4-10.
3. Sparrow PJ, Merchant N, Provost YL, Doyle DJ, Nguyen ET, Paul NS. CT and MR imaging findings in patients with acquired heart disease at risk for sudden cardiac death. *Radiographics*. 2009 May-Jun;29(3):805-823.
4. Villablanca P, Mohananey D, Meier G, Yap JE, Chouksey S, Abegunde AT. Salmonella Berta myocarditis: Case report and systematic review of non-typhoid Salmonella myocarditis. *World J Cardiol*. 2015 Dec 26;7(12):931-937.
5. Freedman SB, Haladyn JK, Floh A, Kirsh JA, Taylor G, Thull-Freedman J. Pediatric myocarditis: emergency department clinical findings and diagnostic evaluation. *Pediatrics*. 2007 Dec;120(6):1278-1285.
6. Dominguez F, Kuhl U, Pieske B, Garcia-Pavia P, Tschöpe C. Update on Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Reemergence of Endomyocardial Biopsy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016 Feb;69(2):178-187.
7. Jensen LD, Marchant DJ. Emerging pharmacologic targets and treatments for myocarditis. *Pharmacol Ther*. 2016 May;161:40-51.
8. Dancea AB. Myocarditis in infants and children: A review for the paediatrician. *Paediatr Child Health*. 2001 Oct;6(8):543-545.
9. Di Filippo S. Improving outcomes of acute myocarditis in children. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(1):117-125.
10. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, Pauschinger M, Schultheiss HP, McCarthy R, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Aug 6;42(3):466-472.
11. Pattison JR, Jones SE, Hodgson J, Davis LR, White JM, Stroud CE, et al. Parvovirus infections and hypoplastic crisis in sickle-cell anaemia. *Lancet*. 1981 Mar 21;1(8221):664-665.

12. Dettmeyer R, Kandolf R, Baasner A, Banaschak S, Eis-Hubinger AM, Madea B. Fatal parvovirus B19 myocarditis in an 8-year-old boy. *J Forensic Sci.* 2003 Jan;48(1):183-186.
13. Schowengerdt KO, Ni J, Denfield SW, Gajarski RJ, Bowles NE, Rosenthal G, et al. Association of parvovirus B19 genome in children with myocarditis and cardiac allograft rejection: diagnosis using the polymerase chain reaction. *Circulation.* 1997 Nov 18;96(10):3549-3554.
14. Klein RM, Jiang H, Niederacher D, Adams O, Du M, Horlitz M, et al. Frequency and quantity of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsies from patients with suspected myocarditis or idiopathic left ventricular dysfunction. *Z Kardiol.* 2004 Apr;93(4):300-309.
15. Kuhl U, Lassner D, Pauschinger M, Gross UM, Seeberg B, Noutsias M, et al. Prevalence of erythrovirus genotypes in the myocardium of patients with dilated cardiomyopathy. *J Med Virol.* 2008 Jul;80(7):1243-1251.
16. Lotze U, Egerer R, Tresselt C, Gluck B, Dannberg G, Stelzner A, et al. Frequent detection of parvovirus B19 genome in the myocardium of adult patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Med Microbiol Immunol.* 2004 May;193(2-3):75-82.
17. Bultmann BD, Klingel K, Nabauer M, Wallwiener D, Kandolf R. High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Aug;193(2):363-365.
18. Escher F, Kuhl U, Sabi T, Suckau L, Lassner D, Poller W, et al. Immunohistological detection of Parvovirus B19 capsid proteins in endomyocardial biopsies from dilated cardiomyopathy patients. *Med Sci Monit.* 2008 Jun;14(6):333-338.
19. Baboonian C, Treasure T. Meta-analysis of the association of enteroviruses with human heart disease. *Heart.* 1997 Dec;78(6):539-543.
20. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2000 Nov 9;343(19):1388-1398.
21. Kim KS, Hufnagel G, Chapman NM, Tracy S. The group B coxsackieviruses and myocarditis. *Rev Med Virol.* 2001 Nov-Dec;11(6):355-368.
22. Kost CB, Rogers B, Oberste MS, Robinson C, Eaves BL, Leos K, et al. Multicenter beta trial of the GeneXpert enterovirus assay. *J Clin Microbiol.* 2007 Apr;45(4):1081-6.
23. Sawyer MH. Enterovirus infections: diagnosis and treatment. *Curr Opin Pediatr.* 2001 Feb;13(1):65-69.

- 24.Griffiths PD, Hannington G, Booth JC. Coxsackie B virus infections and myocardial infarction. Results from a prospective, epidemiologically controlled study. *Lancet*. 1980 Jun 28;1(8183):1387-1389.
- 25.Archard LC, Khan MA, Soteriou BA, Zhang H, Why HJ, Robinson NM, et al. Characterization of Coxsackie B virus RNA in myocardium from patients with dilated cardiomyopathy by nucleotide sequencing of reverse transcription-nested polymerase chain reaction products. *Hum Pathol*. 1998 Jun;29(6):578- 584.
- 26.Tschope C, Bock CT, Kasner M, Noutsias M, Westermann D, Schwimmbeck PL, et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation*. 2005 Feb 22;111(7):879-886.
- 27.Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3 ed: Nobel Tıp Kitabevi; 2008.
- 28.Grumbach IM, Heim A, Pring-Akerblom P, Vonhof S, Hein WJ, Muller G, et al. Adenoviruses and enteroviruses as pathogens in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Acta Cardiol*. 1999 Apr;54(2):83-88.
- 29.Pauschinger M, Bowles NE, Fuentes-Garcia FJ, Pham V, Kuhl U, Schwimmbeck PL, et al. Detection of adenoviral genome in the myocardium of adult patients with idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1999 Mar 16;99(10):1348-1354.
- 30.Santoro F, Kennedy PE, Locatelli G, Malnati MS, Berger EA, Lusso P. CD46 is a cellular receptor for human herpesvirus 6. *Cell*. 1999 Dec 23;99(7):817-827.
- 31.Krueger GR, Ablashi DV. Human herpesvirus-6: a short review of its biological behavior. *Intervirol*. 2003;46(5):257-269.
- 32.Leveque N, Boulagnon C, Brasselet C, Lesaffre F, Boutolleau D, Metz D, et al. A fatal case of Human Herpesvirus 6 chronic myocarditis in an immunocompetent adult. *J Clin Virol*. 2011 Oct;52(2):142-145.
- 33.Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation*. 2006 Oct 10;114(15):1581-1590.
- 34.Fukae S, Ashizawa N, Morikawa S, Yano K. A fatal case of fulminant myocarditis with human herpesvirus-6 infection. *Intern Med*. 2000 Aug;39(8):632-636.
- 35.Sarda L, Colin P, Boccara F, Daou D, Lebtahi R, Faraggi M, et al. Myocarditis in patients with clinical presentation of myocardial infarction and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Mar 1;37(3):786-792.

36. Bang DW, Kim TH, Noh HJ, Hyon MS, Kim SK, Kwon YJ. Epstein-Barr virus-induced acute myocarditis diagnosed using cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol.* 2009 May 1;134(1):32-34.
37. Walenta K, Kindermann I, Gartner B, Kandolph R, Link A, Bohm M. Dangerous kisses: Epstein-barr virus myocarditis mimicking myocardial infarction. *Am J Med.* 2006 May; 119(5): 3-6.
38. Zubiaurre L, Zapata E, Bujanda L, Castillo M, Oyarzabal I, Gutierrez-Stampa MA, et al. Cytomegalovirus hepatitis and myopericarditis. *World J Gastroenterol.* 2007 Jan 28;13(4):647-648.
39. Dehtiar N, Eherlichman M, Picard E, Kleid D, Glaser J, Raveh D, et al. Cytomegalovirus myocarditis in a healthy infant: Complete recovery after ganciclovir treatment. *Pediatr Crit Care Med.* 2001 Jul;2(3):271-273.
40. Blanche P, Gombert B, Sicard D. [Cytomegalovirus myocarditis in AIDS]. *Presse Med.* 1993 Apr 24;22(15):734-735.
41. Kuiken T, Taubenberger JK. Pathology of human influenza revisited. *Vaccine.* 2008 Sep 12;26 Suppl 4:59-66.
42. Onitsuka H, Imamura T, Miyamoto N, Shibata Y, Kashiwagi T, Ayabe T, et al. Clinical manifestations of influenza a myocarditis during the influenza epidemic of winter 1998-1999. *J Cardiol.* 2001 Jun;37(6):315-323.
43. Eckart RE, Love SS, Atwood JE, Arness MK, Cassimatis DC, Campbell CL, et al. Incidence and follow-up of inflammatory cardiac complications after smallpox vaccination. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jul 7;44(1):201-205.
44. Dec GW. Introduction to clinical myocarditis. *Myocarditis: Springer;* 2003 257-281.
45. Park MK. *Cardiovascular infections.* 6 ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2014.
46. Buckley R, Kliegman R, Stanton B, Geme JS, Schor N, Behrman R. *Nelson textbook of pediatrics.* 20 ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.
47. Foundation M. *Discover Myocarditis Causes, Symptoms, Diagnosis and Treatment* 2015.
48. Tang WHW. *Myocarditis* 2014.
49. Ansari A, Maron BJ, Berntson DG. Drug-induced toxic myocarditis. *Tex Heart Inst J.* 2003;30(1):76-79.
50. Burke AP, Saenger J, Mullick F, Virmani R. Hypersensitivity myocarditis. *Arch Pathol Lab Med.* 1991 Aug;115(8):764-769.

51. Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, Pieroni M, Fioravanti G, Gentiloni N, et al. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation*. 2002 Jun 4;105(22):2611-2618.
52. Panchal L, Divate S, Vaideeswar P, Pandit SP. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus: an autopsy study of 27 patients in India. *J Postgrad Med*. 2006 Jan-Mar;52(1):5-10
53. Schultz JC, Hilliard AA, Cooper LT, Jr., Rihal CS. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. *Mayo Clin Proc*. 2009 Nov;84(11):1001-1009.
54. Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol*. 1987 Jun;18(6):619-24.
55. Wakafuji S, Okada R. Twenty year autopsy statistics of myocarditis incidence in Japan. *Jpn Circ J*. 1986 Dec;50(12):1288-1293.
56. Carniel E, Sinagra G, Bussani R, Di Lenarda A, Pinamonti B, Lardieri G, et al. Fatal myocarditis: morphologic and clinical features. *Ital Heart J*. 2004 Sep;5(9):702-706.
57. Passarino G, Burlo P, Ciccone G, Comino A, Cravello M, Iannicelli P, et al. Prevalence of myocarditis at autopsy in Turin, Italy. *Arch Pathol Lab Med*. 1997 Jun;121(6):619-622.
58. Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart*. 2006 Mar;92(3):316-320.
59. Doolan A, Langlois N, Semsarian C. Causes of sudden cardiac death in young Australians. *Med J Aust*. 2004 Feb 2;180(3):110-112.
60. Klugman D, Berger JT, Sable CA, He J, Khandelwal SG, Slonim AD. Pediatric patients hospitalized with myocarditis: a multi-institutional analysis. *Pediatr Cardiol*. 2010 Feb;31(2):222-228.
61. Theleman KP, Kuiper JJ, Roberts WC. Acute myocarditis (predominately lymphocytic) causing sudden death without heart failure. *Am J Cardiol*. 2001 Nov 1;88(9):1078-1083.
62. O'Connell JB, Robinson JA, Henkin RE, Gunnar RM. Immunosuppressive therapy in patients with congestive cardiomyopathy and myocardial uptake of gallium-67. *Circulation*. 1981 Oct;64(4):780-786.
63. Durani Y, Egan M, Baffa J, Selbst SM, Nager AL. Pediatric myocarditis: presenting clinical characteristics. *Am J Emerg Med*. 2009 Oct;27(8):942-947.
64. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, Lev B, Fisman EZ, Pines A, et al. Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. *Am J Cardiol*. 1991 Nov 15;68(13):1388-1392.

65. Batra AS, Epstein D, Silka MJ. The clinical course of acquired complete heart block in children with acute myocarditis. *Pediatr Cardiol.* 2003 Sep-Oct;24(5):495-497.
66. Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A, Rose NR, Baughman KL. Clinicopathologic description of myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1991 Dec;18(7):1617-1626.
67. Odemis E, Turkey S, Koca C, Kiyici H, Karadag A, Bayrak R, et al. Effects of zileuton on the development of autoimmune myocarditis in an experimental rat model. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2007 Jul;68(4):262-270.
68. Nickson C, Cadogan M. ECG library 2017.
69. Pinamonti, Alberti, Cigalloto. Echocardiographic findings in myocarditis. *Am J Cardiol* 1988; 62:285–291.
70. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1989 Oct;14(4):915-920.
71. Wu LA, Lapeyre AC, 3rd, Cooper LT. Current role of endomyocardial biopsy in the management of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Mayo Clin Proc.* 2001 Oct;76(10):1030-1038.
72. Singh RK, Yeh JC, Price JF. Diagnosis and treatment strategies for children with myocarditis. *Progress in Pediatric Cardiology.* 2016;43:23-30.
73. Treacy A, Carr MJ, Dunford L, Palacios G, Cannon GA, O'Grady A, et al. First report of sudden death due to myocarditis caused by adenovirus serotype 3. *J Clin Microbiol.* 2010 Feb;48(2):642-645.
74. Yoshikawa T, Ihira M, Suzuki K, Suga S, Kito H, Iwasaki T, et al. Fatal acute myocarditis in an infant with human herpesvirus 6 infection. *J Clin Pathol.* 2001 Oct;54(10):792-795.
75. Dennert R, Velthuis S, Westermann D, Donker D, Schalla S, van Suylen RJ, et al. Parvovirus-B19-associated fulminant myocarditis successfully treated with immunosuppressive and antiviral therapy. *Antivir Ther.* 2010;15(4):681-685.
76. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Nov 1;30(5):1354-1359.
77. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation.* 1997 Jan 7;95(1):163-168.

- 78.Lee TH, Goldman L. Serum enzyme assays in the diagnosis of acute myocardial infarction. Recommendations based on a quantitative analysis. *Ann Intern Med.* 1986 Aug;105(2):221-233.
- 79.Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, Morass B, Smidt J, Wagner I, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction by a newly developed rapid immunoturbidimetric assay for myoglobin. *Heart.* 1992;68(11):462-468.
- 80.Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheitlin MD, et al. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. *Circulation.* 1994;90(1):613-622.
- 81.Mair J, Morandell D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clinical chemistry.* 1995;41(9):1266-1272.
- 82.SARIHAN A. Kardiyak Enzimler. Kardiyak aciller [serial on the Internet]. 2013.
- 83.Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation.* 2006 Feb 14;113(6):876-890.
- 84.Kirk R, Naftel D, Hoffman TM, Almond C, Boyle G, Caldwell RL, et al. Outcome of pediatric patients with dilated cardiomyopathy listed for transplant: a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant.* 2009 Dec;28(12):1322-1328.
- 85.Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 1993;87(2):464-469.
- 86.Lee IM, Rexrode KM, Cook NR, Manson JE, Buring JE. Physical activity and coronary heart disease in women: is "no pain, no gain" passe? *JAMA.* 2001 Mar 21;285(11):1447-1454.
- 87.Ak E. Serum Protein Measurement And The Diagnosis Of Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 1991;83:1107-1109.
- 88.Kültürsay. Kardiyoloji ve Laboratuvar Etkileşimi. 2004.
- 89.Scaglia F, Descartes M. Carnitine Deficiency2017.
- 90.Patnana SR, Seib PM. Coarctation of the Aorta 2015.
- 91.Bezold LI, Windle ML. Coronary Artery Anomalies2015.
- 92.Venugopalan P, Windle ML. Endocardial Fibroelastosis 2014.
- 93.Santhanam S, Brook I, Schleiss MR. Pediatric Sepsis 2017.

94. Goodman SI, Greene CL. Metabolic disorders of the newborn. *Pediatrics in Review*. 1994;15(9):359-365.
95. Sharma GK. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia 2014.
96. Rodriguez-Cruz E, Ross RD. *Pediatric Cardiac Tumors* 2016.
97. Weber HS, Seib PM. *Pediatric Valvar Aortic Stenosis* 2016.
98. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Feb 28;59(9):779-792.
99. Knowlton KU, Badorff C. The immune system in viral myocarditis: maintaining the balance. *Circ Res*. 1999 Sep 17;85(6):559-561.
100. Wessely R, Henke A, Zell R, Kandolf R, Knowlton KU. Low-level expression of a mutant coxsackieviral cDNA induces a myocytopathic effect in culture: an approach to the study of enteroviral persistence in cardiac myocytes. *Circulation*. 1998 Aug 4;98(5):450-457.
101. Badorff C, Lee GH, Lamphear BJ, Martone ME, Campbell KP, Rhoads RE, et al. Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy. *Nat Med*. 1999 Mar;5(3):320-326.
102. McManus BM, Chow LH, Wilson JE, Anderson DR, Gulizia JM, Gauntt CJ, et al. Direct myocardial injury by enterovirus: a central role in the evolution of murine myocarditis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1993 Aug;68(2):159-169.
103. Lodge PA, Herzum M, Olszewski J, Huber SA. Coxsackievirus B-3 myocarditis. Acute and chronic forms of the disease caused by different immunopathogenic mechanisms. *Am J Pathol*. 1987 Sep;128(3):455-463.
104. Young LH, Joag SV, Zheng LM, Lee CP, Lee YS, Young JD. Perforin-mediated myocardial damage in acute myocarditis. *Lancet*. 1990 Oct 27;336(8722):1019-1021.
105. Huber SA, Lodge PA. Coxsackievirus B-3 myocarditis in Balb/c mice. Evidence for autoimmunity to myocyte antigens. *Am J Pathol*. 1984 Jul;116(1):21-29.
106. Opavsky MA, Penninger J, Aitken K, Wen WH, Dawood F, Mak T, et al. Susceptibility to myocarditis is dependent on the response of alphabeta T lymphocytes to coxsackieviral infection. *Circ Res*. 1999 Sep 17;85(6):551-558.
107. Mikami S, Kawashima S, Kanazawa K, Hirata K, Katayama Y, Hotta H, et al. Expression of nitric oxide synthase in a murine model of viral myocarditis induced by coxsackievirus B3. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996 Mar 27;220(3):983-989.
108. Hirono S, Islam MO, Nakazawa M, Yoshida Y, Kodama M, Shibata A, et al. Expression of inducible nitric oxide synthase in rat experimental autoimmune

myocarditis with special reference to changes in cardiac hemodynamics. *Circ Res.* 1997 Jan;80(1):11-20.

109.Pankuweit S, Portig I, Lottspeich F, Maisch B. Autoantibodies in sera of patients with myocarditis: characterization of the corresponding proteins by isoelectric focusing and N-terminal sequence analysis. *J Mol Cell Cardiol.* 1997 Jan;29(1):77-84.

110.Gatmaitan BG, Chason JL, Lerner AM. Augmentation of the virulence of murine coxsackie-virus B-3 myocardiopathy by exercise. *J Exp Med.* 1970 Jun 1;131(6):1121-1136.

111.Ilback NG, Fohlman J, Friman G. Exercise in coxsackie B3 myocarditis: effects on heart lymphocyte subpopulations and the inflammatory reaction. *Am Heart J.* 1989 Jun;117(6):1298-1302.

112.Maron BJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, Pyeritz RE, Towbin JA, Udelson JE. Task Force 4: HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Apr 19;45(8):1340-1345.

113.Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013 Sep;34(33):2636-2648.

114.Matsumori A, Igata H, Ono K, Iwasaki A, Miyamoto T, Nishio R, et al. High doses of digitalis increase the myocardial production of proinflammatory cytokines and worsen myocardial injury in viral myocarditis: a possible mechanism of digitalis toxicity. *Jpn Circ J.* 1999 Dec;63(12):934-940.

115.Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation.* 2009 Apr 14;119(14):1977-2016.

116.Kantor PF, Loughheed J, Dancea A, McGillion M, Barbosa N, Chan C, et al. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol.* 2013 Dec;29(12):1535-1552.

117.Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, Addonizio L, Burch M, Chrisant M, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the

management of pediatric heart failure: Executive summary. [Corrected]. *J Heart Lung Transplant*. 2014 Sep;33(9):888-909.

118.Veeraveedu PT, Watanabe K, Ma M, Palaniyandi SS, Yamaguchi K, Suzuki K, et al. Torasemide, a long-acting loop diuretic, reduces the progression of myocarditis to dilated cardiomyopathy. *Eur J Pharmacol*. 2008 Feb 26;581(1-2):121-131.

119.Elkayam U, Bitar F, Akhter MW, Khan S, Patrus S, Derakhshani M. Intravenous nitroglycerin in the treatment of decompensated heart failure: potential benefits and limitations. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2004 Dec;9(4):227-241.

120.Jefferies JL, Denfield SW, Price JF, Dreyer WJ, McMahan CJ, Grenier MA, et al. A prospective evaluation of nesiritide in the treatment of pediatric heart failure. *Pediatr Cardiol*. 2006 Jul-Aug;27(4):402-407.

121.Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Jr., Benza R, Bourge R, Colucci WS, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Mar 27;287(12):1541-1547.

122.Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, Costanzo MR, Berkowitz RL, LeJemtel TH, et al. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jul 5;46(1):57-64.

123.O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, Adams KF, Jr., McNulty SE, Grossman SH, et al. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J*. 1999 Jul;138(1 Pt 1):78-86.

124.Group CTS. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987 Jun 4;316(23):1429-1435.

125.Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*. 1999 Dec 7;100(23):2312-2318.

126.Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail*. 2010 Jun;16(6):1-194.

127. Rezkalla S, Kloner RA, Khatib G, Smith FE, Khatib R. Effect of metoprolol in acute coxsackievirus B3 murine myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1988 Aug;12(2):412-414.
128. Khatib R, Reyes MP, Smith F, Khatib G, Rezkalla S. Enhancement of coxsackievirus B4 virulence by indomethacin. *J Lab Clin Med.* 1990 Jul;116(1):116-120.
129. Khatib R, Reyes MP, Khatib G, Smith F, Rezkalla S, Kloner RA. Focal ventricular thinning caused by indomethacin in the late phase of coxsackievirus B4 murine myocarditis. *Am J Med Sci.* 1992 Feb;303(2):95-98.
130. Rezkalla S, Khatib G, Khatib R. Coxsackievirus B3 murine myocarditis: deleterious effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents. *J Lab Clin Med.* 1986 Apr;107(4):393-395.
131. Costanzo-Nordin MR, Reap EA, O'Connell JB, Robinson JA, Scanlon PJ. A nonsteroid anti-inflammatory drug exacerbates Coxsackie B3 murine myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1985 Nov;6(5):1078-1082.
132. Xiao J, Shimada M, Liu W, Hu D, Matsumori A. Anti-inflammatory effects of eplerenone on viral myocarditis. *Eur J Heart Fail.* 2009 Apr;11(4):349-353.
133. Reiss N, El-Banayosy A, Arusoglu L, Blanz U, Bairaktaris A, Koerfer R. Acute fulminant myocarditis in children and adolescents: the role of mechanical circulatory assist. *ASAIO J.* 2006 Mar-Apr;52(2):211-214.
134. Topkara VK, Dang NC, Barili F, Martens TP, George I, Cheema FH, et al. Ventricular assist device use for the treatment of acute viral myocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006 May;131(5):1190-1191.
135. Kuhn B, Shapiro ED, Walls TA, Friedman AH. Predictors of outcome of myocarditis. *Pediatr Cardiol.* 2004 Jul-Aug;25(4):379-384.
136. Ghelani SJ, Spaeder MC, Pastor W, Spurney CF, Klugman D. Demographics, trends, and outcomes in pediatric acute myocarditis in the United States, 2006 to 2011. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012 Sep 1;5(5):622-627.
137. Rajagopal SK, Almond CS, Laussen PC, Rycus PT, Wypij D, Thiagarajan RR. Extracorporeal membrane oxygenation for the support of infants, children, and young adults with acute myocarditis: a review of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Crit Care Med.* 2010 Feb;38(2):382-387.

138. McCarthy RE, 3rd, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med*. 2000 Mar 9;342(10):690-695.
139. Chen HS, Wang W, Wu SN, Liu JP. Corticosteroids for viral myocarditis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 18(10):4471.
140. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J*. 2009 Aug;30(16):1995-2002.
141. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, Dec GW, Loh E, Torre-Amione G, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2001 May 8;103(18):2254-2259.
142. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, Beiser AS, Wessel DL, Takahashi M, et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation*. 1994 Jan;89(1):252-257.
143. Prasad AN, Chaudhary S. Intravenous immunoglobulin in children with acute myocarditis and/or early dilated cardiomyopathy. *Indian Pediatr*. 2014 Jul;51(7):583-584.
144. Demir F, Bilici M, Akin A, Uluca Ü, Yilmazer MM, Karabel D. Geçirilmiş miyokarditte antikonjestif tedavi ne zaman kesilmelidir? *Pam Tıp Derg* 2016;9(1):83-5.
145. Olson TM, Doan TP, Kishimoto NY, Whitby FG, Ackerman MJ, Fananapazir L. Inherited and de novo mutations in the cardiac actin gene cause hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 2000 Sep;32(9):1687-1694.
146. MK P, RG T. Primary myocardial disease. 5 ed. St Louis: Mosby Company; 2008.
147. Wilkinson JD, Landy DC, Colan SD, Towbin JA, Sleeper LA, Orav EJ, et al. The pediatric cardiomyopathy registry and heart failure: key results from the first 15 years. *Heart Fail Clin*. 2010 Oct;6(4):401-413.
148. Alvarez JA, Orav EJ, Wilkinson JD, Fleming LE, Lee DJ, Sleeper LA, et al. Competing risks for death and cardiac transplantation in children with dilated cardiomyopathy: results from the pediatric cardiomyopathy registry. *Circulation*. 2011 Aug 16;124(7):814-823.
149. Haider N, Shaikh AS, Wazir R, Atiq M. Clinicodemographic features and outcome of acute myocarditis in children admitted at tertiary care hospital. *Int J Cardiol*. 2016 Oct 15;221:42-45.

150. Cupo P, Figueiredo AB, Filho AP, Pintya AO, Tavares Junior GA, Caligaris F, et al. Acute left ventricular dysfunction of severe scorpion envenomation is related to myocardial perfusion disturbance. *Int J Cardiol.* 2007 Mar 2;116(1):98-106.
151. Altınkaynak S, Ertekin V, Alp H. Çocuklarda akrep zehirlenmeleri Orijinal Araştırma. *Türk Pediatri Arşivi.* 2002; 37.
152. Hsiao HJ, Hsia SH, Wu CT, Lin JJ, Chung HT, Hwang MS, et al. Clinical presentation of pediatric myocarditis in Taiwan. *Pediatr Neonatol.* 2011 Jun;52(3):135-139.
153. Butts RJ, Boyle GJ, Deshpande SR, Gambetta K, Knecht KR, Prada-Ruiz CA, et al. Characteristics of Clinically Diagnosed Pediatric Myocarditis in a Contemporary Multi-Center Cohort. *Pediatr Cardiol.* 2017 Aug;38(6):1175-1182.
154. Molina KM, Garcia X, Denfield SW, Fan Y, Morrow WR, Towbin JA, et al. Parvovirus B19 myocarditis causes significant morbidity and mortality in children. *Pediatr Cardiol.* 2013 Feb;34(2):390-397.
155. Mogyorosy G, Felszeghy E, Kovacs T, Berkes A, Toth L, Balla G, et al. Pediatric myocarditis: A sentinel of non-cardiac chronic diseases? *Interv Med Appl Sci.* 2014 Dec;6(4):154-159.
156. Teele SA, Allan CK, Laussen PC, Newburger JW, Gauvreau K, Thiagarajan RR. Management and outcomes in pediatric patients presenting with acute fulminant myocarditis. *J Pediatr.* 2011 Apr;158(4):638-643.
157. Wu MH, Wu ET, Wang CC, Lu F, Chen HC, Kao FY, et al. Contemporary Postnatal Incidence of Acquiring Acute Myocarditis by Age 15 Years and the Outcomes From a Nationwide Birth Cohort. *Pediatr Crit Care Med.* 2017 Dec;18(12):1153-1158.
158. Wu HP, Lin MJ, Yang WC, Wu KH, Chen CY. Predictors of Extracorporeal Membrane Oxygenation Support for Children with Acute Myocarditis. *Biomed Res Int.* 2017.
159. Kim HJ, Yoo GH, Kil HR. Clinical outcome of acute myocarditis in children according to treatment modalities. *Korean J Pediatr.* 2010 Jul;53(7):745-752.
160. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation.* 2004 Mar 16;109(10):1250-1258.
161. Lorts A, Egtesady P, Mehegan M, Adachi I, Villa C, Davies R, et al. Outcomes of children supported with devices labeled as "temporary" or short term: A report from the

Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support. *J Heart Lung Transplant*. 2018 Jan;37(1):54-60.

162. Blume ED, Rosenthal DN, Rossano JW, Baldwin JT, Eghtesady P, Morales DL, et al. Outcomes of children implanted with ventricular assist devices in the United States: first analysis of the Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (PediMACS). *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016;35(5):578-584.

163. Blume ED, VanderPluym C, Lorts A, Baldwin JT, Rossano JW, Morales DL, et al. Second annual Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (PediMACS) report: Pre-implant characteristics and outcomes. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2018;37(1):38-45.

164. Pac M, Kocabeyoglu SS, Kervan U, Sert DE, Koca S, Ece I, et al. Third Generation Ventricular Assist Device: Mid-Term Outcomes of the HeartWare HVAD in Pediatric Patients. *Artif Organs*. 2017 Oct 15.

165. Gultekin B, Ersoy O, Ozkan M, Akkaya I, Umaroglu S, Sezgin A. Left ventricular assist device results: single center experience. *Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2015;13:149-152.