

Akut Miyo/Perikardit Tanısı Alan 28 Çocuk Hastanın Retrospektif Değerlendirilmesi: Bir Salgının Özellikleri

Retrospective Evaluation of 28 Patients Diagnosed as Acute Myo/Pericarditis: Properties of an Epidemia

Abdullah ÖZYURT,^a
Ali BAYKAN,^a
Özge PAMUKÇU,^a
Özgür CEYLAN,^b
Mustafa ARGUN,^a
Gökmen ZARARSIZ,^c
Kazım ÜZÜM,^a
Nazmi NARİN^a

^aPediyatrik Kardiyoloji AD,
^bPediyatrik Enfeksiyon Hastalıkları AD,
^cBiyostatistik AD,
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kayseri

Geliş Tarihi/Received: 02.01.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 10.05.2013

Bu yazı "Ünitemizde, Ekim 2011-Aralık 2011
Arasında, Myoperikardit Tanısı Alan 16
Olgunun Klinik Bulguları ve Demografik
Özellikleri" başlığıyla 11. Ulusal Pediyatrik
Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi
Kongresi (18-21 Nisan 2012-İzmir)nde sözlü
poster olarak sunuldu.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Abdullah ÖZYURT
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Pediyatrik Kardiyoloji AD, Kayseri,
TÜRKİYE/TURKEY
aozyurt@erciyes.edu.tr

ÖZET Amaç: Kliniğimizde akut miyo/perikardit tanısı alan hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri, bu özelliklerle hastalığın morbiditesi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışma retrospektif kesitsel bir çalışma olarak tanımlandı. Ekim 2011-Mart 2012 tarihlerinde olası viral bir salgında miyo/perikardit tanısı konan 28 pediyatrik hastanın verileri kaydedildi. Hastalardan tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), sedimentasyon, troponin I, kreatin kinaz (CK), kreatin kinaz MB izoenzimi (CK-MB), N-Terminal Pro-Brain Natriüretik Peptid (NT-ProBNP), viral seroloji için numuneler gönderildi. Elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi, bazılarında anjiyokardiyografi ve perikardiyosentez yapıldı. **Bulgular:** Üç hastaya akut perikardit, 25 hastaya miyoperikardit tanısı kondu. Yirmi beş hastada (%89,3) CK-MB yüksekliği, dokuz hastada (%32,1) troponin I, yedi hastada (%25) NT-ProBNP yüksekliği, dokuz hastada (%32,1) aritmi, altı hastada (%21,4) dilate kardiyomiopati, üç hastada (%10,7) masif perikardiyal efüzyon gözlemlendi. On bir hasta (%39,3) yatırıldı, diğerleri ayaktan takip edildi. Ölüm gözlenmedi. Troponin I yüksekliğiyle ejeksiyon fraksiyonu- fraksiyonel kısalma (EF-FS) düşüklüğü, CK-MB, CRP değerleri ve hastaneye yatış arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki vardı. Hastaneye yatışı göstermede yaş, EF-FS, Troponin I ve NT-ProBNP değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Troponin I ile CK-MB, CRP düzeyleri arasında pozitif (sırasıyla p=0,002 ve 0,12), troponin I ile EF-FS arasında negatif korelasyon vardı (sırasıyla p=0,002 ve p=0,12). Yaş, troponin I, NT-ProBNP düzeyleriyle hastaneye yatış arasında pozitif (sırasıyla p=0,009, p=0,01 ve p<0,001) EF, FS düzeyleriyle negatif ilişki belirlendi (p=0,001 ve p=0,009). **Sonuç:** Özellikle sonbahar-kış dönemlerinde göğüs ağrısı, çarpıntı gibi şikâyetlerle başvuran ve öyküsünde viral üst solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda miyo/perikardit akla gelmelidir. Çoğu zaman kendini sınırlayan bir hastalık olmasına rağmen EKG'de aritmi, troponin ve NT-ProBNP yüksekliği kardiyomiopati, hastaneye yatış gereksinimi yönünden uyarıcı parametreler olmalı, bu hastalar pediyatrik kardiyoloğa yönlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Ekokardiyografi; miyokarditler; perikardiyal efüzyon; perikarditler; troponin I

ABSTRACT Objective: We aimed to show the relationships between morbidity and demographic, clinical, laboratory, imaging properties of the patients who have myo/pericarditis. **Material and Methods:** It was cross-sectional retrospective study. Twenty eight pediatric patients diagnosed as myo/pericarditis in a viral epidemia between November 2011-March 2012 were included in the study. Complete blood count, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), troponin I, creatine kinase (CK), creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB), N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-ProBNP) and viral serology were studied. Electrocardiography, echocardiography, if necessary angiocardiology and pericardiocentesis were done. **Results:** Three patients were diagnosed as acute pericarditis, 25 patients were diagnosed as myopericarditis. CK-MB levels were increased in 25 patients (89.3%), high troponin levels were found in nine patients (32.1%), increased NT-ProBNP levels found in seven patients (25%). We have seen arrhythmia in nine patients (32.1%), dilated cardiomyopathy in six patients (21.4%), massive pericardial effusion in three patients (10.7%). Eleven patients were hospitalized (39.3%) and the rest of the patients were followed in outpatient clinic, and no deaths were reported. There was a positive correlation between increased troponin I and CK-MB, CRP levels (p=0.002 and p=0.12, respectively). There was a negative correlation between troponin I and EF, FS (p=0.002 and p=0.12, respectively). The age, troponin I, NT-ProBNP levels were high (respectively p=0.009, 0.01 and p<0.001) while EF and FS levels were low in the patients who were hospitalized (p=0.001 and p=0.009). **Conclusion:** Myo/pericarditis should be kept in mind in the patients with chest pain, palpitation and viral upper respiratory infection especially in fall and winter. Most of the time, it is self limiting disease. However, the ones with arrhythmia, increase in troponin, NT-ProBNP and cardiomyopathy should be referred to a pediatric cardiologist.

Key Words: Echocardiography; myocarditis; pericardial effusion; pericarditis; troponin I

doi: 10.5336/medsci.2013-33556

Copyright © 2013 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2013;33(4):1166-74

Akut perikardit, perikardiyumun çoğunlukla viral enfeksiyonlar sonucu oluşan inflamasyonudur. Klinikte çoğunlukla miyokarditle birlikte görülür. Bu birlikteliğin nedeni anatomik komşuluk ve ortak etiyolojik ajanlardır (kardiyotropik virüsler, toksinler, inflamatuvar nedenler). Ağır olarak perikardın etkilendiği ve miyokardın da sürece dahil olduğu durumlar miyoperikardit veya perikarditik sendrom, miyokardit kliniğinin ön planda olduğu durumlar perimiyokardit olarak adlandırılır.¹⁻¹⁰ Miyokardit ve miyo/perikarditte klinik, morbidite ve mortalite etyolojiye ve altta yatan kalp hastalığına bağlı olarak değişir. Hastaların önemli bir kısmı asemptomatik olup, sadece elektrokardiyografi (EKG) anormallikleriyle tesadüfen tanı almaktadır. Bu nedenle çeşitli kaynaklarda gerçek insidanslar arasında farklar bulunmaktadır. Sıklığı 1/100.000 olarak tahmin edilmekte,² postmortem çalışmalarda sıklığı %1,15' e kadar bildirilmektedir.³ Akut miyo/perikarditte doğru hastaları pediatrik kardiyoloji merkezlerine yönlendirmek, bu hastaların yönetimindeki önemli bir adımdır. Bu çalışmada Ekim 2011-Mart 2012 arasındaki 6 aylık dönemde pediatrik kardiyoloji bilim dalında, viral bir epidemi sırasında akut miyo/perikardit tanısı alan 28 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin yanında, EKG ve ekokardiyografi (EKO) bulguları, serum N-terminal pro-brain natriüretik peptid (NT-ProBNP), serum C-reaktif protein (CRP) düzeyleri, kardiyak enzimleri [Troponin I ve kreatin kinaz MB izoenzimi (CK-MB)], eritrosit sedimentasyon hızları (ESH), lökosit sayıları ile hastalığın morbiditesi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

HASTALAR

Ekim 2011-Mart 2012 tarihlerinde polikliniğe kalpte üfürüm/anormal ses (frotman) duyulması veya göğüs ağrısı yakınmasıyla başvuran ve akut miyo/perikardit tanısı konulan 28 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi.

Akut perikardit tanısı tipik göğüs ağrısı, perikardiyal sürtünme sesi, EKG değişikliği (voltaj sup-

resyonu, ST değişikliği) ve EKO'da perikardiyal efüzyonu içeren dört kriterden ikisinin varlığıyla konuldu.³ Miyokardiyal komponentin varlığı (miyo/perikardit), öykü-fizik muayenesi uyumlu hastalarda troponin I ve/veya CKMB' de yükseklik, pozitif EKG bulguları (aritmi, QRS değişiklikleri, voltaj supresyonu, ST değişiklikleri, T inversiyonu), pozitif EKO bulguları [azalmış ejeksiyon fraksiyonu (EF), fraksiyonel kısalma (FS), bozulmuş duvar hareketleri] ve yüksek NT-ProBNP düzeyleriyle belirlendi.⁴ Analjezik ilaçlara cevap vermeyen ciddi göğüs ağrısı olanlar, antiaritmik ilaç gerektiren aritmisi olanlar, ekokardiyografide bozulmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonu, anormal serbest duvar hareketleri, masif perikardiyal efüzyonu olanlar ve akut kalp yetersizliği belirlenen hastalar servise yatırıldı. Morbidite, servise yatırılmayı gerektiren klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının olması olarak tanımlandı.

Yapısal olarak kalbi normal olan ve son altı hafta içerisinde akut viral üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olan miyo/perikarditli hastalar çalışmaya alındı. Masif perikardiyal efüzyonla başvuran Down Sendromlu iki, Kawasaki hastalığına bağlı efüzyonu saptanan iki, konjenital koroner arter anomalisine bağlı dilate kardiyomiopatiyle başvuran üç, malignite nedeniyle kemoterapi alan efüzyonlu ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonlu iki, efüzyonla başvuran ve akut lenfoid lösemi tanısı alan bir ve tüberküloz perikarditli bir hasta çalışmaya dahil edilmedi.

YÖNTEM

Troponin I, CK ve CK-MB düzeyleri için hastalardan 5 mililitre kan alındı. Kardiyak troponin I düzeyleri kemiluminesans immunometrik yöntemle, ADVIA centaur CP immunassay analizler (Siemens/DPC, ABD) cihazında ölçüldü. Normalin üst sınırı 0,04 ng/ml olarak kabul edildi. Serum CK ve CK-MB düzeyleri spektrofotometrik yöntemle (Abbott Diagnostics, ARCHITECT C1600, ABD) ölçüldü. Üst sınır olarak 27 U/L değeri alındı. N-Teriminal Pro-Brain Natriüretik Peptid için kan örnekleri periferik venöz kandan supin pozisyonunda EDTA' lı tüpe alındı. NT-proBNP düzeyleri Elecsys system 101/2010 (Roche, Mannheim, Almanya) ile,

electrochemiluminescence immunoassay yöntemiyle ölçüldü. Değerler 140 pg/ml'nin üzerinde ise yüksek olarak kabul edildi.⁵ Eş zamanlı olarak hastalardan tam kan sayımı, CRP, ESH için de kan örnekleri alındı.

Epstein-Barr virus (EBV), Parvovirus B19, Mycoplasma pneumoniae için serumdan akut ve konvelesan antikolar (Ig M, Ig G), *Adenovirus, Influenza, Respiratory syncytial virus (RSV)* için nazofarengeal aspirattan antijen örneklemeleri yapıldı.

Her hastaya 12 derivasyonu içerecek şekilde EKG çekildi. Anormal olan hastalardan elektrokardiyografisi düzeleneye kadar veya hastaneden taburcu edilene kadar günlük EKG kaydı alındı. Göğüs derivasyonlarında >2 mm, ekstremitte derivasyonlarında >1 mm ST segment değişikliği patolojik olarak kabul edildi.

Ekokardiyografi ve kardiyak Doppler çalışması GE-System V cihazı, 2,5-5 MHz transduceri kullanılarak deneyimli bir pediyatrik kardiyolog tarafından uygulandı. Sol ventrikül EF ve FS, Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin kriterlerine göre ölçüldü.⁶ Azalmış sol ventrikül sistolik fonksiyonu EF<%50, FS<%25 olarak kabul edildi. Masif perikardiyal efüzyon, ekokardiyografide sağ atriyum ve/veya ventrikülde diyastolik kollaps veya yüzen kalp görünümünün olması, elektrokardiyografide yaygın voltaj supresyonu olması olarak tanımlandı.^{7,8} Perikardiyal efüzyon ve/veya kardiyak enzimlerdeki yükselmenin diğer nedenleri için hastaların göğüs travması öyküsü yanında tiroid ve paratiroid fonksiyon incelemeleri ve PPD'leri yapıldı, akciğer filmi çekildi. Koroner arter anomalisi düşünülen hastalara koroner görüntüleme için anjiyokardiyografi, masif perikardiyal efüzyonu olan hastalara ise perikardiyosentez uygulandı. Bu hastaların perikardiyal mayi örneklemesinden tüberküloz PCR, aerob/anaerob nonspesifik kültür, sitolojik inceleme, hücre sayımı, BACTEC ve biyokimyasal inceleme gönderildi.

Yatırılarak tedavi edilen hastalar grup 1a, izlemi ayaktan yapılan hastalar grup 1b; troponin düzeyi yüksek (>0,04 ng/mL) olan hastalar grup 2a, normal olan hastalar grup 2b; ekokardiyografik incelemede sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan

hastalar grup 3a, EF ve FS si normal olan hastalar grup 3b olarak adlandırıldı. Grup 1a ile 1b, 2a ile 2b ve 3a ile 3b klinik ve demografik özellikler, laboratuvar ve ekokardiyografik inceleme yönünden karşılaştırıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, US) paket programı ile değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile test edildi, ayrıca histogram ve q-q grafiklerinden yararlanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar nitel değişkenler için Pearson ve Fisher kesin ki-kare testleri ile nicel değişkenler için bağımsız iki örneklem *t* testi ve Mann-Whitney U testleri ile değerlendirildi. Veriler frekans ve yüzde, ortalama ve standart sapma, medyan ve 25.-75. yüzdeler istatistikleri ile özetlendi. p<0,05 düzeyi anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ünitemizin pediyatrik kardiyoloji polikliniğinde bir yılda ortalama 15.000 hasta değerlendirilmekte, 11.000 hastaya ekokardiyografi uygulanmaktadır. Hastane kayıtları incelendiğinde miyo/perikardit sıklığının 0,7/1000 olduğu görüldü. Ancak çalışmanın yapıldığı tarihler arasında polikliniğe 4891 hasta başvurdu, bu dönemde miyo/perikardit sıklığı 5,7/1000 olarak belirlendi. Bu değer ünitemizin olağan miyo/perikardit insidansından sekiz kat daha fazlaydı.

Hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri Tablo 1'de özetlendi. Hastaların tümü dört perikardit kriterinden en az ikisini karşılarken, 25 hastaya (%89,3) miyo/perikardit tanısı kondu (CK-MB, troponin I, NT-ProBNP yüksekliği, pozitif EKG ve EKO bulgularıyla). CK-MB düzeyi yüksek 25 hastanın tümünde CK-MB düzeyleri, total CK'nın %20'sinden fazla idi. Öyküde veya polikliniğe başvurduğu sırada 20 hastada (%71,4) kataral semptomlar (burun akıntısı, öksürük, hapşırık, vs.) vardı. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu altı hastada vardı. Bunların beşinde EF <%50, FS <%25 iken; EF'si %56, FS' si %29 olan hastanın ekokardiyografisinde artmış sol ventrikül enddiastolik çap ve apikal bölgesel hipokinezisi vardı. Bu hasta da

TABLO 1: Hastaların genel klinik, demografik, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri.

Değişken	Median (25.P-75.P) veya n (%)	Değişken	Median (25.P-75.P) veya n (%)
Yaş (ay)	75,00 (13,50-141,50)	CRP (mg/dL)	25,50 (7,00-54,25)
Cinsiyet (erkek)	12 (%43)	ESH (mm/h)	20,50 (13-32)
Kataral Semptomlar	20 (%71)	CK-MB (U/L)	57,00 (42-79)
Göğüs Ağrısı	18 (%64)	Troponin I yüksekliği (ng/ml)	9 (%32)
Frotman/üfürüm	23 (%82)	NT-ProBNP (pg/ml)	73,50 (54-182)
Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu	6 (%21)	EF (%)	70,00 (64-74)
EKG'de ST/T Değişikliği	20 (%71)	FS (%)	37,00 (30-38)
Aritmi	9 (%32)	EKO'da effüzyon miktarı (mm)	5,00 (3,00-6,00)
Lökosit (gr/dl)	11350 (8650-13300)	Yatırılarak tedavi edilen	11 (%39)

Değerler n(%) veya ortanca (25. ve 75. yüzdellikler) ile ifade edildi.

CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimentasyonu hızı; NT-ProBNP: N-Terminal pro-brain natriüretik peptid; CK-MB: kreatin kinaz MB izoenzimi;

EF: Ejeksiyon fraksiyonu; FS: Fraksiyonel kısalma; EKG: Elektrokardiyografi; EKO: Ekokardiyografi.

bozulmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonları grubuna dahil edildi. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu bir hastada apikal bölgesel hipokinezi, diğer beş hastada global hipokinezi ve dilate kardiyomyopati şeklindeydi. Takiplerde EF'si %48 ve %56 olan iki hastanın miyokard fonksiyon ve hareketleri normale dönerken, üç hastada kalıcı oldu, bir hastada da progresif kötüleşme görüldü. Dokuz hastada (%32,1) aritmi gözlemlendi. Bir hastada (%3,6) üçlü antiaritmik ilaçla (metoprolol, verapamil ve digoxin oral) kontrol edilebilen semptomatik sinüs taşikardisi vardı. Bu hastanın Holter kayıtlarında, ortalama kalp hızı 140/dk civarındaydı ve gece/gün içerisinde 170/dk' yı bulan sinüs hızı kaydedilmişti. Metoprolole rağmen semptomatik sinüs taşikardisi devam eden hastaya önce verapamil, 10 gün sonra da digoksin eklendi. Yakın Holter monitorizasyonu altında sırasıyla tedavinin ikinci haftasında verapamil, üçüncü haftasında digoksin, iki ay sonra da metoprolol kesildi. İki hastada kendiliğinden iki haftada düzelen sinüs taşikardisi (%7,1), iki hastada Holter incelemesinde non-sustained ventriküler taşikardi (VT), üç hastada (%10,8) ventriküler extrasistoller şeklindeydi. VT gözlenen iki hastada dilate kardiyomyopati ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonu mevcuttu.

Troponin I dokuz hastada (%32,1) 0,04 mg/dL üzerindeydi ve en yüksek 2,1 mgr/dl olarak belirlendi. İleri derecede sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan (EF: %29, FS: %12) 16 yaşındaki bu hastanın takiplerinde ekokardiyografi bulguları de-

ğişmedi, ancak troponin düzeyleri tedricen azaldı. Başvuru anında 25 hastada (%89,3) perikardiyal efüzyon mevcuttu. Perikardiyal efüzyonu 11 mm, 15 mm ve 19 mm olan üç hastaya perikardiyosentez yapıldı. Her üç hastada da seröz, homojen, sarımtırak ve berrak vasıftaki perikardiyal sıvıda herhangi bir mikroorganizma üretilmedi. Antienflamatuar tedaviyle mayi tamamen düzeldi ve tekrarlamadı. On bir hasta (%39,3) servise yatırıldı. Bu hastalardan altısında akut kalp yetersizliği bulgularıyla birlikte sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, üçünde perikardiyosentez gerektiren masif perikardiyal efüzyon, bir hastada semptomatik ve dirençli sinüs taşikardisi, bir hastada analjeziklere cevap vermeyen ciddi göğüs ağrısı mevcuttu.

Miyokardiyal tutulumun önemli bir laboratuvar göstergesi olan Troponin I düzeyleri yüksek (grup 2a) ve normal (grup 2b) olmak üzere hastalar iki gruba ayrıldı (Tablo 2). Troponin düzeyleri ile hastaneye yatışı gerektirecek myo/perikardit komplikasyonu gelişmesi arasında bir ilişki olduğu tespit edildi (p=0,010). Ancak CK-MB yüksekliği ile yatış endikasyonu arasında bir ilişki gözlenmedi (p=0,757).

Tanı anında ekokardiyografik incelemede sol ventrikül sistolik disfonksiyonu belirlenen altı hastayla kalan 22 hastanın verileri Tablo 3'te karşılaştırıldı. Ekokardiyografik incelemede sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu tahmin etmede NT-ProBNP ve troponin I yüksekliği anlamlı olarak be-

TABLO 2: Troponin I düzeyleri yüksek (grup 2a) ve normal (grup 2b) olan iki grubun karşılaştırılması.

Değişken	Grup 2a (n=9)	Grup 2b (n=19)	p
Yaş (ay)	140 (43-176)	66,00 (12,00-114,00)	0,068
Cinsiyet (E/K)	4(%44)/5(%56)	8(%42,1)/11(%57,9)	0,999
Kataral Semptom (Yok/Var)	3(%33)/6(%67)	5(%26)/14(%74)	0,999
Göğüs Ağrısı (Yok/Var)	2(%22)/7(%78)	8(%42)/11(%58)	0,417
Frotman/üfürüm (Yok/Var)	0(%0)/9(%100)	5(%26)/14(%74)	0,144
EF (<%60/≥%60)	5(%56)/4(%44)	1(%5)/18(%95)	0,007
FS (%)	22 (15-35)	37 (37-38)	0,002
ST/T Değişikliği (Yok/Var)	1(%11)/8(%89)	7(%37)/12(%63)	0,214
Tedavi (ayaktan/yatırılarak)	2(%22)/7(%78)	15(%79)/4(%21)	0,010
Aritmi (Yok/Var)	4(%44)/5(%56)	15(%79)/4(%21)	0,097
CK-MB (U/L)	86,3±29,9	49±25,6	0,002
Lökosit (g/dL)	11678±3320	10742±3640	0,520
ESH (mm/h)	17,5±12,7	26,2±14	0,127
CRP (mg/dL)	6 (3,3-27)	33 (19-65)	0,012
Effüzyon miktarı (mm)	6 (5-6,5)	5 (3-6)	0,129
NT-ProBNP (pg/mL)	445 (131-2795)	58 (43-81)	<0,001

Değerler n (%), ortalaması±standart sapma veya ortanca (25. ve 75. yüzdelikler) ile ifade edildi.

CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimentasyonu hızı; NT-ProBNP: N-Terminal pro-brain natriüretik peptid; CK-MB: kreatin kinaz MB izoenzimi;

EF: Ejeksiyon fraksiyonu; FS: Fraksiyonel kısalma.

TABLO 3: Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan altı hastayla diğer hastaların karşılaştırılması.

Değişken	Grup 3a (n=6)	Grup 3b (n=22)	p
Yaş (ay)	137(60,5-168)	69(11-125)	0,214
Cinsiyet (E/K)	3(50)/3(50)	9(41)/13(59)	0,999
Kataral Semptom (Yok/Var)	2(33)/4(67)	6(27)/16(73)	0,999
Göğüs Ağrısı (Yok/Var)	1(17)/5(83)	9(41)/13(59)	0,375
Frotman/üfürüm (Yok/Var)	0(0)/6(100)	5(23)/17(77)	0,553
Troponin I yüksekliği (Yok/Var)	1(17)/5(83)	18(82)/4(18)	0,007
ST/T Değişikliği (Yok/Var)	2(33)/4(67)	6(27)/16(73)	0,999
Tedavi (ayaktan/yatırılarak)	0(0)/6(100)	17(77)/5(23)	0,001
Aritmi (Yok/Var)	1(17)/5(83)	18(82)/4(18)	0,007
CK-MB (U/L)	69,7±38,9	58,62±30,36	0,462
Lökosit (g/dL)	11133±3908	11017±3488	0,945
ESH (mm/h)	15±10,4	25,6±14,2	0,100
CRP (mg/dL)	4,7(3,3-49,4)	29(17,7-56,7)	0,175
Effüzyon miktarı (mm)	5(3-6)	5(3-6,3)	0,643
NT-ProBNP (pg/mL)	689(383-5909)	61(46-100)	<0,001

Değerler n (%), ortalaması±standart sapma veya ortanca (25. ve 75. yüzdelikler) ile ifade edildi.

CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimentasyonu hızı; NT-ProBNP: N-Terminal pro-brain natriüretik peptid.

lirlendi (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p = 0,007$). Bunun yanında, elektrokardiyografi veya Holter kaydında aritmi olması da, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu için bir risk faktörü olarak görüldü ($p = 0,007$).

Hastalığın komplikasyonları nedeniyle takip ve tedavisi yatırılarak yapılan hastalarla (grup 1a)

izlemi ayaktan sürdürülen hastalar (grup 1b) karşılaştırıldı (Tablo 4). Ekokardiyografik incelemede sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve sol ventrikül duvar hareket bozukluğu olması yatış endikasyonu olduğundan, pozitif ekokardiyografi bulgusu ve NT-ProBNP yüksekliği yatan hastalarda bek-

TABLO 4: Yatırılan hastalarla izlemi ayaktan yapılan hastaların karşılaştırılması.

Değişken	Grup 1a (n=11)	Grup 1b (n=17)	p
Yaş (ay)	142(78-168)	54(9-100)	0,009
Cinsiyet (E/K)	4(%36)/7(%64)	8(%47)/9(%53)	0,705
Kataral Semptom (Yok/Var)	3(%27)/8(%73)	5(%29)/12(%71)	0,999
Göğüs Ağrısı (Yok/Var)	2(%18)/9(%82)	8(%47)/9(%53)	0,226
Frotman/üfürüm (Yok/Var)	0(%0)/11(%100)	5(%29)/12(%71)	0,125
Troponin, ng/mL (normal/yüksek)	4(%36)/7(%64)	15(%88)/2(%12)	0,010
ST/T Değişikliği (Yok/Var)	2(%18)/9(%82)	6(%35)/11(%65)	0,419
EF (<%60/≥%60)	6(%54)/5(%46)	0(%0)/17(%100)	0,001
FS (%)	27 (17-37)	37 (36-38)	0,009
Aritmi (Yok/Var)	5(%45)/6(%56)	14(%82)/3(%18)	0,095
CK-MB (U/L)	63,4±41,2	59,4±25,5	0,757
Lökosit (g/dL)	11563±3490	10705±3582	0,537
ESH (mm/h)	25,2±17,8	22,2±11,4	0,589
CRP (mg/dL)	33 (3,3-65)	24 (13-52)	0,963
Effüzyon miktarı (mm)	6 (5-11)	5 (3-6)	0,122
NT-ProBNP (pg/mL)	221 (119-788)	58(40-73)	<0,001

Değerler n (%), ortalama±standart sapma veya ortanca (25. ve 75. yüzdelikler) ile ifade edildi.

E: Erkek; K: Kadın; CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimentasyonu hızı; NT-ProBNP: N-Terminal pro-brain natriüretik peptid;

CK-MB: kreatin kinaz MB izoenzimi; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; FS: Fraksiyonel kısalma.

lendiği gibi anlamlı olarak yüksekti. Bunun yanında yaş ve troponin I yüksekliğiyle de hastaneye yatış arasında pozitif anlamlı istatistiksel ilişki vardı (sırasıyla p=0,009 ve p=0,01). Grup 1a ve grup 1b arasında troponin I yüksekliği ile olan bu ilişki, troponin I seviyesi yüksek olan hastaları hastaneye yatırma eğilimimizden kaynaklanmaktaydı.

TARTIŞMA

Akut perikardit, perikardın en sık hastalığıdır ve en sık nedeni viral enfeksiyonlardır. Viral enfeksiyon nedeniyle perikardtta oluşan enfeksiyöz, postenfeksiyöz ya da otoimmün inflamasyona bağlı perikardiyal aşırı sıvı birikiminin varlığına göre, efüzyonlu veya efüzyonsuz olabilir.⁹ Miyokardit ise, miyokardın lökosit infiltrasyonu, ardından fibrozis ve nekrozuyla karakterize inflamatuvar bir durumdur. Akut perikarditli 274 erişkin hastayla yapılan bir çalışmada, hastaların %14,6'sında miyoperikardit olduğu gösterilmiş, özellikle genç hastalarda bu oranın çok daha yüksek olduğu vurgulanmıştır.^{4,9} Çalışmamızda öykü, fizik muayene, serum CK-MB ve troponin I, EKG ve EKO sonuçlarıyla 25 hastada (%89,3) miyoperikardit düşünüldü.

Akut miyo/perikarditin en yaygın nedeni viral enfeksiyonlardır. Ancak pozitif viral seroloji akut miyo/perikardit tanısını koydurmayacağı gibi, virüsün gösterilememesi tanıyı ekarte ettirmez. Şüpheli 124 miyokardit hastasının sadece beşinde (%4) endomiyokardiyal biyopside virüs izole edilebilmiştir.¹⁰

Hastane kayıtları incelendiğinde ünitemizin eski yıllardaki miyo/perikardit sıklığının 0,7/1000 olduğu görüldü. Ancak çalışmanın yapıldığı tarihler arasında polikliniğe 4891 hasta başvurdu, bu dönemde miyo/perikardit sıklığı 5,7/1000 olarak belirlendi. Bu değer ünitemizin olağan miyo/perikardit insidansından sekiz kat daha fazlaydı. Bu istatistiksel insidans hastalardan alınan öykü, fizik muayeneden elde edilen bilgiler, hastaların çoğunun başvurduğu mevsimle birleştirildiğinde, o dönemde bir salgın olduğunu düşündürmektedir. Mevsimin sonbahar olması da enteroviral enfeksiyondan kuvvetle şüphe ettirmektedir. Fakat hastanemizde Enterovirüsleri (Echovirus, Coxsackievirus) saptayacak serolojik ve polimeraz zincirleme tepkimesi (PCR) incelemelerin yapılamaması nedeniyle, bu ajanın olası enfeksiyonları tespit edilememiştir. Bunun yanında hastaların hastaneye

başvuru zamanlarının (nazofarengeal aspirattan antijen elde edilmesi açısından) geç olması, kullanılan hızlı antijen testlerinin özgüllüğünün yüksek olmasına rağmen duyarlılığının düşük olması da, olası diğer virusların izole edilememe nedenleri olabilir.

Çalışmalarda ateş, üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları gibi akut febril sendrom öyküsü, akut perikarditli hastalarda %21 iken, akut miyoperikarditli hastalarda %50'nin üzerinde gösterilmiştir.¹¹ Çalışmamızda hastaların %71,4'ünde başvuru anında veya son bir ay içinde üst solunum yolu enfeksiyonu bulgu ve semptomları mevcuttu. Çalışmalarda hem akut perikarditte hem de miyo/perikarditte göğüs ağrısı (%78) çarpıntı, yorgunluk ve egzersiz intoleransı görülebilir.¹¹ Özellikle beş yaş altındaki çocuklarda semptomlar silik olabilir ve özellikle bu grup hastalar tesadüfen tanı alabilir. Çocuklarda bu nedenle hastalığın gerçek sıklığı bilinmemektedir.¹² Örneğin Influenza A1 enfeksiyonu geçiren genç erişkinlerin %10'unda miyokardite bağlı asemptomatik EKG değişiklikleri belirlenmiştir.¹³ Çalışmamızda göğüs ağrısı literatürle uyumlu olarak %64,3 oranında gözlemlendi. Hastalık asemptomatik olup tam klinik düzelmeye sonuçlanacağı gibi, fulminan miyokardit ve ani ölümle de kendini gösterebilir.¹⁴⁻¹⁸ Çalışmamızda ortalama 10 aylık takipte hastalığa bağlı ölüm gözlenmedi.

Viral enfeksiyonlar sırasında, ya doğrudan sitopatik etkiyle ya da akut inflamasyon ve geç otoimmün mekanizmalarla hastaların önemli bir kısmında miyokardın etkilendiği gösterilmiştir.¹⁹ Bu inflamasyon, endomiyokardiyal biyopsi ile gösterilebilir ve tanıda altın standarttır. Bu invaziv yöntemle hangi hastalarda başvurulacağı her zaman tartışma konusu olmuştur. Öyküsü tipik olan ve akut kalp yetersizliği, kardiyomiyopati veya semptomatik aritmi kliniğiyle başvuran hastalarda akut miyokardit akla gelir, ancak bu grup hastalar belki de buz dağının sadece görünen kısmıdır. Yazarlar, asemptomatik ya da minör semptomları olan viral miyoperikarditli hastalarda invaziv tanı yöntemlerinin uygun maliyetli olmadığı konusunda hemfikirlerdir.²⁰ Klinik pratikte uygulanabilirliği sınırlı olan bu tanı yönteminin endikasyonları, Amerikan Kalp Birliği (AHA), Amerikan Kardiyoloji Derneği

(ACCF) ve Avrupa Kardiyoloji Topluluğunun (ESC) 2007'de yayınladığı ortak bildiri de sınırlandırılmıştır.²⁰ Bu rehberde göre, viral bir hastalıktan sonraki iki hafta içinde inotrop veya mekanik dolaşım desteği gereken hastalarda, semptomatik ventriküler taşikardi, kalp bloğu gibi aritmileri olanlarda, fulminan miyokardit veya akut dilate kardiyomiyopatilerde biyopsinin yapılabileceği bildirilmektedir.²⁰ Biz hiçbir hastamızda bir tanı aracı olarak endomiyokardiyal biyopsi yapmadık.

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) %78 doğruluk oranıyla miyokardiyal inflamasyonu gösterebilir.²¹ Bunun yanında MRG, iskemik kardiyomiyopatinin diğer miyokarditlerden ayrılmasında ve olası koroner arter anomalilerinin belirlenmesinde de faydalı olabilir. Ancak tetkikin pahalı olması, çocuklarda anestezi gerektirmesi ve yetişmiş uzman ihtiyacı, klinik pratikteki başlıca dezavantajlarıdır. Tüm bunlar göz önünde tutulduğunda, miyokardit ile ilişkili hafif semptomları olan ve EKG'de patolojik ST/T değişiklikleri belirlenen hastalarda ileri görüntüleme yöntemleri ve invaziv tanı metotları dışında, kolay uygulanabilir, ucuz ve güvenli tanı araçlarının arayışı gündeme gelmiştir. Biz kardiyak MRG'yi tanı aracı olarak hiçbir hastada kullanmadık.

Serum belirteçleri miyokarditin tanısında, prognozun belirlenmesinde ve tedaviye karar vermeye yardımcı olmada kullanılmış^{22,23}, özellikle troponin düzeylerinin mortaliteyle ilişkili olduğu ve bu anlamda önemli bir biyobelirteç olduğu erişkin hasta çalışmalarında gösterilmiştir.²⁴ Troponin I, miyokardın kontraktıl elemanlarından ince filamentlerin bir alt birimidir ve normalde dolaşımında bulunmaz. En küçük miyokard hasarında bile saatler içerisinde hasarın derecesine bağlı olarak kanda ölçülebilir düzeylere gelir. Miyokardın inflamasyonu devam etmese de, 3-10 gün kadar dolaşımında kalabilir. Kalbin hem diffüz hem de lokal lenfosit infiltrasyonu nedeniyle akut miyokarditte yükselir.²⁴ Yine çalışmamızda olduğu gibi, akut perikardit hastalarındaki troponin yüksekliğinin miyokardiyal tutulumu gösterdiği belirtilmiştir.^{4,22} Klinik çalışmalar, miyokarditte kardiyak troponinlerin CK-MB'ye göre daha sıklıkla yükseldiğini ve yüksek troponin düzeylerinin %90 tanı değeri ol-

duğunu göstermiştir. Ancak biyopsiyle kanıtlanmış miyokarditli yetişkin hastaların %44-66 sında, troponinin normal olabileceği akılda tutulmalıdır.²²⁻²⁵ Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hastaların %32,1'inde troponin I yüksek (>0,04 ng/ml) bulundu. Troponin düzeyleri yüksek olan dokuz hastada EF/FS değerleri, normal olanlarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla $p=0,007$ ve $p=0,002$). Hastanede yatışı gerektiren komplikasyon varlığını öngörmeye troponin I yüksekliği anlamlı bulundu ($p=0,01$). Bunun yanında troponin yüksekliğinin CRP, NT-ProBNP ve CK-MB düzeyleriyle korelasyonu da anlamlıydı (Tablo 2). Dolayısıyla, troponin düzeylerinin akut miyokarditte morbiditeyle direkt ilişkili olduğu gösterildi.

Miyokardit tanısı için CK-MB'nin yüksek olması (total CK'nın %5'inden yüksekse) %100 doğruluk oranına sahiptir. Akut perikarditte miyokardiyal tutulumu göstermede duyarlılığı troponinden daha düşük olarak gösterilmiştir.^{11,25} Çalışmamızda CK-MB düzeyi hastaların %89,2'sinde yüksek (>27 U/L ve total CK'nın >%20) bulundu. Buna rağmen kardiyomiyopati gelişimi veya hastaneye yatışı tahmin etmede istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0,462$ ve $p=0,767$).

Retrospektif pediyatrik çalışmalarda miyokarditli hastalarda sinüs taşikardisi, prematür supraventriküler-ventriküler erken atımlar, ST-T değişiklikleri, ventriküler taşikardi, voltaj düşüklüğünü içeren EKG anormallikleri %93 oranında bildirilmiştir.²⁶ Çalışmamızda da 25 hastada (%89,2) (dokuz aritmi, 20 hastada ST/T değişikliği, altı hastada voltaj supresyonu ve QRS değişiklikleri) anormal EKG bulgusu saptandı.

EKO, miyo/perikarditten şüphelenilen çocuklarda perikardiyal efüzyon, sol ventrikül fonksiyonları, duvar hareket bozuklukları ve kapak yetersizliklerinin değerlendirilmesi açısından önerilmektedir.^{27,28} Miyokarditli hastalarda EKO'da segmentel duvar hareket bozuklukları (hipokinetik, akinetik ve diskinetik alanlar),²⁹ miyokart üzerinde nadiren parlaklık, heterojenite ve kontrast artışı gösterilebilir.³⁰ Pediyatrik yaş grubunda EKO ile gösterilen dilate kardiyomiyopati sıklığı %12-44 arasında bildirilmektedir.^{26,30} Çalışmamızda altı hastada (%21,4) dilate kardiyomiyopati geliştiği,

bunların ikisinde segmental duvar hareket bozukluğunun ön planda olduğu gösterildi. EKO'da aritmi olması, troponin ve NT-ProBNP yüksekliğinin dilate kardiyomiyopati gelişimini öngörmeye istatistiksel anlamlı olduğu gösterildi (Tablo 3).

N Terminal-ProBNP, kardiyovasküler stresi gösteren önemli bir biyolojik belirteçtir. Ventrikül ve atriumlardaki volüm veya basınç yükünün şiddetine bağlı olarak, sentez edildikleri miyositlerden dolaşıma salınırlar. Bu nedenle kalp yetersizliğine neden olan miyokardit ve dilate kardiyomiyopatide serum düzeyleri artar.³¹ Çalışmamızda kardiyomiyopatisi olan altı hasta ve masif perikardiyal efüzyonu olan bir hasta olmak üzere, toplam yedi hastada (%25) NT-ProBNP düzeyi >140 pg/ml saptandı.

Akut perikardit çoğu zaman kendi kendini sınırlayan selim bir prognoza sahiptir. Akut miyoperikarditte ise asemptomatik hastaların ayakta izlenebileceği söylenmekte, ancak bu hastaların fulminan miyokardit, ani ölüm, önemli aritmiler, kronik kardiyomiyopati gibi komplikasyonlar yönünden takibi önerilmektedir.³² Akut perikardit tanısı konan ancak miyokardiyal komponentin varlığına ilişkin klinik, laboratuvar ya da görüntüleme bulgusu olan tüm hastaların olası aritmiler nedeniyle monitorize izlenmesini öneren kaynaklar da vardır.^{11,32} Akut miyo/perikarditin komplikasyonları nedeniyle servise yatırılan 11 hasta, ayakta hastalarla karşılaştırıldığında troponin I ve NT-ProBNP düzeyleriyle pozitif korelasyon, sol ventrikül EF ve FS ile negatif korelasyon vardı ve istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 4). CK-MB düzeyleri yatan hastalarda yüksek olma eğilimindedi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,757$). Yaş ile hastalığın morbiditesi arasında da pozitif korelasyon vardı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,009$). Çalışmamızla uyumlu olarak yaşla birlikte hastalığın komplikasyon sıklığında artış olduğu bildirilmektedir.^{26,33}

SONUÇ

Özellikle sonbahar-kış dönemlerinde göğüs ağrısı, çarpıntı gibi şikâyetlerle başvuran ve öyküsünde

viral üst solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda miyo/perikardit akla gelmelidir. Çoğu zaman kendini sınırlayan bir hastalık olmasına rağmen EKG'de aritmi, troponin I ve NT-ProBNP yüksekliği; kardiyomiyopati, önemli aritmi, hastaneye yatış gereksinimi yönünden uyarıcı parametreler

olmalı, bu hastalar pediyatrik kardiyoloğa referedilmelidir. Bu hastaların tanı ve ayırıcı tanısında endomiyokardiyal biyopsi gibi invaziv yöntemler ve MRG gibi pahalı, zaman alan görüntüleme yöntemleri, her hastada tanı ve izlem için uygulanması şart araçlar olmamalıdır.

KAYNAKLAR

- Kanadaşı M, Çaylı M, Demirtaş M. [Pericarditis]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;25(5): 693-705.
- Stiller B. Management of myocarditis in children: the current situation. *Adv Exp Med Biol* 2008;609:196-215.
- Friedman RA, Schowengardt KO, Towbin JA. Myocarditis. In: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, et al, eds. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. 2nd ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; 1998. p.1777-94.
- Imazio M, Cecchi E, Demichelis B, Chinaglia A, Ierna S, Demarie D, et al. Myopericarditis versus viral or idiopathic acute pericarditis. *Heart* 2008;94(4):498-501.
- Ross RD. The Ross classification for heart failure in children after 25 years: a review and an age-stratified revision. *Pediatr Cardiol* 2012;33(8):1295-300.
- Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2(5):358-67.
- Allan LK, Craig RA. Diseases of the pericardium, restrictive cardiomyopathy and diastolic dysfunction. In: Topol EJ, ed. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2002. p.614-16.
- D'Cruz I, Rehman AU, Hancock HL. Quantitative Echocardiographic Assessment in Pericardial Disease. *Echocardiography* 1997;14(2):207-214.
- Durani Y, Giordano K, Goudie BW. Myocarditis and pericarditis in children. *Pediatr Clin North Am* 2010;57(6):1281-303.
- Mahfoud F, Gärtner B, Kindermann M, Ukena C, Gadomski K, Klingel K, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J* 2011;32(7):897-903.
- Imazio M, Trincherio R. Myopericarditis: Etiology, management, and prognosis. *Int J Cardiol* 2008;127(1):17-26.
- Lipshultz SE, Wong JC, Lipsitz SR, Simbre VC 2nd, Zareba KM, Galpechian V, et al. Frequency of clinically unsuspected myocardial injury at a children's hospital. *Am Heart J* 2006;151(4):916-22.
- Karjalainen J, Nieminen MS, Heikkilä J. Influenza A1 myocarditis in conscripts. *Acta Med Scand* 1980;207(1-2):27-30.
- Amabile N, Fraise A, Bouvenot J, Chetaille P, Ovaert C. Outcome of acute fulminant myocarditis in children. *Heart* 2006;92(9):1269-73.
- Dec GW Jr, Palacios IF, Fallon JT, Aretz HT, Mills J, Lee DC, et al. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. Clinical features, histologic correlates, and clinical outcome. *N Engl J Med* 1985;312(14): 885-90.
- Kühn B, Shapiro ED, Walls TA, Friedman AH. Predictors of outcome of myocarditis. *Pediatr Cardiol* 2004;25(4):379-84.
- Lee KJ, McCrindle BW, Bohn DJ, Wilson GJ, Taylor GP, Freedom RM, et al. Clinical outcomes of acute myocarditis in childhood. *Heart* 1999;82(2):226-33.
- Sagar S, Liu PP, Cooper LT Jr. Myocarditis. *Lancet* 2012;379(9817):738-47.
- Yajima T, Knowlton KU. Viral myocarditis: from the perspective of the virus. *Circulation* 2009;119(19):2615-24.
- Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. American Heart Association; American College of Cardiology; European Society of Cardiology. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 2007;116(19):2216-33.
- Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al.; American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. ACCF/AHA/ASA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010; 121(22):2462-508.
- Imazio M, Demichelis B, Cecchi E, Belli R, Ghisio A, Bobbio M, et al. Cardiac troponin I in acute pericarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(12):2144-8.
- Habif S. [Cardiac troponins]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2003;23(1):74-80.
- Biesiadecki BJ, Chong SM, Nosek TM, Jin JP. Troponin T core structure and the regulatory NH2-terminal variable region. *Biochemistry* 2007;46(5):1368-79.
- Al-Biltagi M, Issa M, Hagar HA, Abdel-Hafez M, Aziz NA. Circulating cardiac troponins levels and cardiac dysfunction in children with acute and fulminant viral myocarditis. *Acta Paediatr* 2010;99(10):1510-6.
- Durani Y, Egan M, Baffa J, Selbst SM, Nager AL. Pediatric myocarditis: presenting clinical characteristics. *Am J Emerg Med* 2009;27(8):942-7.
- Levine MC, Klugman D, Teach SJ. Update on myocarditis in children. *Curr Opin Pediatr* 2010;22(3):278-83.
- Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Baughman KL, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(1):227-32.
- Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, Dreas L, Salvi A, Silvestri F, et al. Echocardiographic findings in myocarditis. *Am J Cardiol* 1988; 62(4):285-91.
- Lieback E, Hardouin I, Meyer R, Bellach J, Hetzer R. Clinical value of echocardiographic tissue characterization in the diagnosis of myocarditis. *Eur Heart J* 1996;17(1):135-42.
- Ogawa T, Veinot JP, Kuroski de Bold ML, Georgalis T, de Bold AJ. Angiotensin II receptor antagonism reverts the selective cardiac BNP upregulation and secretion observed in myocarditis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294(6):H2596-603.
- Cassimatis DC, Atwood JE, Engler RM, Linz PE, Grabenstein JD, Vernalis MN. Smallpox vaccination and myopericarditis: a clinical review. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(9):1503-10.
- Weller AH, Hall M, Huber SA. Polyclonal immunoglobulin therapy protects against cardiac damage in experimental coxsackievirus-induced myocarditis. *Eur Heart J* 1992;13(1):115-9.