



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL MEHMET AKİF ERSOY GÖĞÜS, KALP VE DAMAR CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

HİPERTROFİK KARDİYOMİYOPATİ HASTALARINDA ÜÇ BOYUTLU EKOKARDİYOGRAFİDE KLEFT VE/VEYA İNDENTASYONUN MİTRAL YETERSİZLİĞİ ETİYOLOJİSİNDEKİ YERİ

Dr. Ceren Yıldırım Karakan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL MEHMET AKİF ERSOY GÖĞÜS, KALP VE Ddamar CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

HİPERTROFİK KARDİYOMİYOPATİ HASTALARINDA ÜÇ BOYUTLU EKOKARDİYOGRAFİDE KLEFT VE/VEYA İNDENTASYONUN MİTRAL YETERSİZLİĞİ ETİYOLOJİSİNDEKİ YERİ

Dr. Ceren Yıldırım Karakan

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Gamze Babur Güler

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım, bu tez çalışmasının gerçekleştirilmesine olanak sağlayan İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimi ve Kardiyoloji Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Mehmet Ertürk' e

Bu uzmanlık tezinin yazılması sürecinde desteklerini ve yardımlarını her zaman hissettiğim değerli tez danışmanım Doç. Dr. Gamze Babur Güler'e

Tezimin hazırlanması sürecinde gösterdiği fedakarlık ve yardımlarından ötürü Uzm Dr. Arda Güler'e

Tezimdeki istatistiksel sonuçların ortaya çıkmasında özenli çalışmasından dolayı Prof. Dr. Halil İbrahim Tanboğa'ya

Zorlu asistanlık süreci boyunca birlikte çalışma fırsatı yakaladığımız ve bu süreçte birbirimize her zaman destek olduğumuz asistan arkadaşlarıma, eş kıdemim Dr. Recep Gülmez'e,

İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde başta Kardiyoloji kliniği olmak üzere tüm birimlerde birlikte çalışma fırsatı bulduğum değerli eğitim görevlileri, doktorları, hemşireleri ve sağlık çalışanlarına,

Hayatımın her anında varlıkları ile bana güç sağlayan, her zaman desteklerini yanımda hissettiğim sevgili aileme,

Bu zorlu süreçte bütün güçlükleri benimle birlikte göğüsleyen, desteğini ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen eşim Can Karakan'a

Sonsuz teşekkürlerimle.

Dr. Ceren Yıldırım Karakan

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR….....i

KISALTMALAR iii

TABLO LİSTESİ….....v

ŞEKİL LİSTESİ….....vi

ÖZET….....vii

ABSTRACT….....ix

GİRİŞ VE AMAÇ….....1

GENEL BİLGİLER 2

GEREÇ VE YÖNTEM 56

BULGULAR 60

TARTIŞMA 66

SONUÇLAR 71

KAYNAKLAR 72

ÖZGEÇMİŞ 99

EKLER 101

KISALTMALAR

ACC: Amerikan Kardiyoloji Koleji

ACE: Anjiyotensin converting enzim

AF: Atriyal fibrilasyon

AHA: Amerikan Kalp Derneği

ARNI: anjiyotensin reseptör blökeri-neprilsin inhibitörü

ARVD: Aritmojenik sağ ventrikül displazisi

AV: Atriyoventriküler

BT: Bilgisayarlı tomografi

CW: Devamlı dalga

DM: Diyabetes mellitus

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyografi

EROA: Efektif Regürjitan Orifis Alanı

ESC: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti

HKMP: Hipertrofik kardiyomiyopati

HT: Hipertansiyon

ICD: İmplante edilebilir kardiyoverter defibrilatör

IVS: İnterventriküler septum

LA: Sol atriyum

LAD: Sol anterior desendan

LAVI: Sol ventrikül volüm indeksi

LGE: Geç gadolinyum tutulumu

LV: Sol ventrikül

LVEDD: Sol ventrikül end diyastolik çap

LVESD: Sol ventrikül end sistolik çap

LVOT: Sol ventrikül çıkım yolu

MR: Manyetik rezonans

NSVT: Süreksiz ventriküler taşikardi

NYHA: New York Kalp Cemiyeti

PISA: proksimal eş hızlı yüzey alanı

RV: Regürjitan volüm

SAM: Sistolik ön hareket

SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi

SPAP: Sistolik pulmoner arter basıncı

TEE: Transözofageal ekokardiyografi

TTE: Transtorasik ekokardiyografi

VF: Ventriküler fibrilasyon

VK: Vena kontrakta

VT: Ventriküler taşikardi

VTI: Hız zaman integrali

WHF: Dünya Kalp Federasyonu

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

2B: İki boyutlu

3B: Üç boyutlu

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Sol ventrikül çıkış yolu gradiyentini etkileyen faktörler

Tablo 2: Hipertrofik kardiyomiyopatide göğüs ağrısının patofizyolojisi

Tablo 3: Hipertrofik kardiyomiyopatiyi düşündürebilecek ekokardiyografik parametreler

Tablo 4: Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken sekonder kardiyomiyopatiler

Tablo 5: Hipertrofik kardiyomiyopati olan ve olmayan orta ve üzeri mitral yetersizlikli hastaların demografik özellikleri

Tablo 6: Hipertrofik kardiyomiyopati olan ve olmayan orta ve üzeri mitral yetersizlikli hastaların ekokardiyografik özellikleri

Tablo 7: Hipertrofik kardiyomiyopatili hastaların ekokardiyografik ve kardiyak manyetik rezonans bulguları

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: İki boyutlu ekokardiyografi ile apikal 4 boşluk görüntüde apikal hipertrofik kardiyomiyopati görüntüsü

Şekil 2: Transözofageal ekokardiyografide sol ventrikül çıkış yolu penceresinde sistolik ön hareketin 2B ekokardiyografik imajı

Şekil 3: Transgastrik uzun eksen pencerede papiller kaslarda apikal yer değiştirme

Şekil 4: Transtorasik kısa aks pencerede papiller kas bifiditesi

Şekil 5: 3 boyutlu zoom mode mitral kapak cerrahi bakış, ekokardiyografide P2-P3 skalloplar arasında kleft

Şekil 6: 3 boyutlu zoom mode mitral kapak cerrahi bakış, P1 skallobunda kleft

Şekil 7: Mitral yetersizliğinin jet yönü ile kapaktaki indentasyon ve kleft sıklıkları

Şekil 8: Transözofageal ekokardiyografide sol ventrikül çıkış yolu penceresinde kleftle ilişkili anteriora eksantrik ileri mitral yetersizliği jeti

ÖZET

Amaç: Hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP) fizyopatolojisini sol ventrikül çıkış yolu daralması, miyokardiyal iskemi, diyastolik disfonksiyon ve mitral yetersizliği oluşturmaktadır. Mitral kapak yapılarının sistolik ön hareketi ve intrinsik mitral kapak patolojileri bu hastalarda mitral yetersizliğe neden olmaktadır. HKMP hastalarında üç boyutlu (3B) ekokardiyografinin yaygın kullanılması ile birlikte kleft ve indentasyonlar artan oranlarda bildirilmeye başlamıştır. Bu çalışmanın amacı obstrüktif HKMP tanılı, 3.derece ve üzeri mitral yetersizliği olan hastalarda intrinsik kapak patolojilerinden kleft ve indentasyonların 3B ekokardiyografi ile tanımlanması, mitral yetersizliğine katkılarının belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: 01 Ağustos 2018 – 01 Mayıs 2022 tarihleri arasında hastanemizde obstrüktif HKMP ve 3. derece ve üzerinde mitral yetersizliği nedeniyle transözofagial ekokardiyografi uygulanmış, üç boyutlu mitral kapak imajları alınmış 50 hasta retrospektif olarak analiz edildi. Kontrol grubunda HKMP tanısı olmayan, 3. derece ve üzeri mitral yetersizliği olan 200 hasta seçildi. Bu iki grup arasında demografik, kardiyak manyetik rezonans görüntüleri ve ekokardiyografik özellikler karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma popülasyonu 50 hastadan oluşmakta olup yaş ortalaması 54,5 ±14 yıl idi. Bu hastaların 24'ü (%48) kadın ve 26'sı (%52) erkek hastalardan oluşmaktaydı. Kontrol grubunda ise 200 hasta yer almakta olup yaş ortalaması 61±14 yıl saptandı. Kontrol grubunda 89 kadın hasta (%44,5'i) ve 111 erkek hasta (%55,5'i) yer almaktaydı. HKMP grubunda kleft ve/veya indentasyon 14 hastada (%28'i) saptanırken, diğer grupta 31 hastada (%15,6'sı) saptanmıştır. Kleft ve/veya indentasyon sıklığı HKMP grubunda anlamlı düzeyde (p=0,041) daha yüksek bulunmuştur. Mitral yetersizliğinin jet yönü ile kapaktaki indentasyon ve kleft sıklıklarına bakıldığında, kleft varlığı ile anterior jet yönü arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur (p=0.003). İndentasyon varlığı ile ne anterior jet (p=0.994) ne de santral jet arasında (p=0.944) anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda kleft/indentasyon sıklığı obstruktif HKMP'de %28 olup HKMP ile ilişkili olmayan mitral yetersizliği popülasyonuna göre fazladır. Kleft

varlığı mitral yetersizliğinin jet yönünde anlamlı değişim yaratmış ve anteriora eksantrik jete sebep olmuşsa da, indentasyonlarda bu fark izlenmemektedir. Anteriora eksantrik jetlerde etiyolojinin belirlenmesinde 3B mitral kapak görüntülemesi fayda sağlamaktadır ancak sadece indentasyonların değerlendirilmesi için üç boyutlu görüntüleme yapılması mitral yetersizliği yönetiminde fark yaratmamaktadır.

Anahtar kelimeler: hipertrofik kardiyomiyopati, kleft, indentasyon, mitral yetersizliği, üç boyutlu (3B) ekokardiyografi.

ABSTRACT

Aim: The pathophysiology of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) consists of dynamic left ventricular outflow tract obstruction, myocardial ischemia, diastolic dysfunction and mitral regurgitation. Mitral regurgitation can occur secondarily from systolic anterior motion (SAM) or from primary leaflet abnormalities. Three-dimensional (3D) echocardiography has revolutionized imaging of the mitral valve by allowing real-time direct visualization of the mitral valve leaflets in HCM. 3D echocardiography has been using increasingly to evaluate the presence and characteristics of mitral valve clefts and indentations. The aim of this study is to determine mitral valve clefts and indentations with patients who are diagnosed obstructive HCM and moderate to severe mitral regürgitation by imaging with 3D echocardiography.

Materials and Methods: A total of 50 patients with obstructive HCM and moderate to severe mitral regürgitation who underwent 3D transesophageal echocardiography (TEE) between Aug 2018 and May 2022 were retrospectively enrolled. There was a control group that was the amount of 200 patients who had moderate to severe mitral regürgitation without HCM. Two groups were compared with each other by demographical, echocardiographical features and cardiac magnetic resonance images.

Results: 50 patients with obstructive HCM and moderate to severe mitral regürgitation were included in this study, the number of 24 (%48) was female and the number of 26 (%52) was male. There was 89 female patient (%44,5) and 111 male patient (%55,5) in control group. Patients with HCM were younger compared with the control group (mean age 54,5 ±14 year for HCM patients versus 61±14 year for control patients). Cleft/indentation was present in 14 (%28) HCM patients versus 31 (%15,6) in control patients. It was determined that cleft/indentation was more prevelant in HCM patients (p=0,041). When we evaluate the direction of mitral regürgitation jet with the presence of celft/indentation, there was a significant association between anteriorly directed mitral regürgitation jet and the presence of cleft (p=0,003). However, there was no significant association with the presence of indentations

neihther anteriorly directed mitral regurgitation jet nor centrally directed mitral regürgitation jet (p=0,944).

Conclusion: In this study**,** the prevelance of cleft/indentations in obstructive HCM patients was %28, it means that cleft/indentation is more often in HCM patients according to the patients who have moderate to severe mitral regürgitation without HCM. When the cleft exists, it affects on the direction of mitral regürgitation and leads to anteriorly directed jet. On the other hand, the indentations have no effect on the direction of mitral regürgitation jet. As a result, 3D mitral valve modeling can be helpful to make a differential diagnosis in HCM patients with anteriorly directed mitral regürjitation jet. Morover, there is no significant efficacy in management of mitral regürgitation by using 3D mitral valve modeling to describe indentations solely.

Key words: Hypertrophic cardiomyopathy (HCM), cleft, indentation, mitral regürgitation, three dimensional (3D) echocardiography.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP) toplumda yaygın görülen kalıtsal bir hastalık olup görülme sıklığı yaklaşık 1/500'dür. HKMP fizyopatolojisini sol ventrikül çıkış yolu daralması, miyokardiyal iskemi, diyastolik disfonksiyon ve mitral yetersizliği oluşturmaktadır. Mitral yetersizliğin mekanizmasında mitral kapak yapılarının (leafletler, korda tendinea, papiller kaslar) ventriküler septumdaki patolojik etkileşimleriyle sistolik ön hareketi (SAM) oluşturmaktadır. Bu harekete bağlı olarak sol ventrikül çıkış yolu daralır, ventrikül içi basınç artar ve mitral kapak leafletlerinde meydana gelen koaptasyon kusuru ile mitral yetersizlik oluşur. İntrakaviter basınç artışı ventrikül hipertrofisine, miyokardiyal iskemiye ve ventrikül kompliyasında bozulmaya yol açar. Sol ventrikül çıkış yolunun daralmasıyla kardiyak atım hacmi düşer ve takibinde kalp yetersizliği ortaya çıkar. Bunun dışında intrinsik mitral kapak patolojileri de HKMP hastalarında mitral yetersizliğe neden olmaktadır. Medikal tedaviye dirençli semptomatik hastalarda septal redüksiyon terapileri ve mitral kapağa cerrahi müdahale gündeme gelmektedir.

HKMP hastalarında geçmişte mitral kapak patolojileri sadece iki boyutlu (2B) ekokardiyografi ile incelenmekteydi. Transözefageal ekokardiyografi (TEE) ile birlikte kapağın anatomik yapısının değerlendirilmesi yaygınlaştıkça bu grup hastalarda mitral kapak leaflet patolojilerini tanımlamak daha kolay hale gelmiştir. Normal anatomik yapıya bakıldığında mitral kapak leafletlerinin posterior skalloplarının insizyon derinliği %50'den az olmaktadır. HKMP hastalarında üç boyutlu (3B) ekokardiyografinin yaygın kullanılması ile birlikte kleft ve indentasyonlar artan oranlarda bildirilmeye başlanmıştır. Cerrahi miyektomi düşünülen 3. derece ve üzeri mitral yetersizliği saptanan hastalarda preoperatif TEE ile mitral kapak yaprakçıklarındaki kleft ve indentasyonların değerlendirilmesi operasyona eş zamanlı mitral kapağa müdahale kararı verilmesinde oldukça önem taşımaktadır.

Bu çalışmanın amacı HKMP tanılı, 3. derece ve üzeri mitral yetersizliği olan hastalarda intrinsik kapak patolojilerinden kleft ve indentasyonların 3B ekokardiyografi ile tanımlanması, mitral yetersizliğine katkılarının belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 HİPERTROFİK KARDİYOMİYOPATİ

2.1.1 Tanım ve Sınıflama

Kardiyomiyopatiler, sol ventrikül miyokardının (akım rezervini kısıtlayan koroner arter hastalığı, volüm veya basınç yükü ile açıklanamayan) yapısal ve fonksiyonel bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (1). Hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP) ise anormal yüklenme bulguları ile açıklanamayan artmış sol ventrikül duvar kalınlığı ile karakterize bir hastalıktır (1). Erişkinlerde sol ventrikül hipertrofisi yapan sistemik, kardiyak veya metabolik bir neden olmaksızın 2D ekokardiyografi, kardiyak Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme veya bilgisayarlı tomografide (BT) diyastol sonunda ölçülen sol ventrikül maksimum duvar kalınlığının ventrikülün herhangi bir segmentinde 15 mm veya üzeri saptanması hipertrofik kardiyomiyopati olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca birinci derece akrabalarında HKMP öyküsü olan hastalarda veya genotip pozitif bireylerde ventrikül duvar kalınlığı 13-14 mm olması da HKMP olarak kabul edilmektedir (2). Sekonder hipertrofik kardiyomiyopatilerde ise multisistem bir hastalığın komponenti olarak sol ventrikül hipertrofisi gelişir. İlk hipertrofik kardiyomiyopati tanımı 1958 yılında, Donald Teare tarafından kullanılmıştır (3). İdiyopatik hipertrofik subaortik stenoz, hipertrofik obstruktif kardiyomiyopati veya muskuler subaortik stenoz olarak da adlandırılan bu patoloji, günümüzde hastalığın değişik tiplerini tek bir başlık altında toplayabildiğinden hipertrofik kardiyomiyopati olarak adlandırılmaktadır (4).

1980 yılında, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Dünya Kalp Federasyonu (WHF) kardiyomiyopatileri sebebi bilinmeyen kalp kası hastalıkları olarak tanımlamış olup bu sınıflamada sadece dilate, hipertrofik ve restriktif kardiyomiyopatilere yer verilmiştir (5). Bu sınıflama sadece kardiyomiyopatilerin, sebebi bilinen kalp hastalıklarının (iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, kapak hastalığı vb.) neden olduğu kardiyak disfonksiyondan ayrımını sağlamaktaydı (5).

1995 yılında, yine WHO ve WHF' nin yaptığı yeni sınıflamada ise kardiyomiyopatiler; miyokard ile ilişkili kardiyak disfonksiyona neden olan hastalıklar olarak daha genel bir şablona oturtulmuştur (5). Bu sınıflamada dilate, hipertrofik ve

restriktif kardiyomiyopatilere, aritmojenik sağ ventrikül displazisi (ARVD) ve sınıflandırılamayan kardiyomiyopatiler eklenmiştir. Bu sınıflamada sistemik bir hastalıkla veya spesifik bir kalp hastalığı ile ilişkili olan kardiyomiyopatiler "spesifik kardiyomiyopatiler" olarak isimlendirilen ayrı bir kategoride yer almıştır (5).

2006 yılında, Amerikan Kalp Derneği (AHA) daha kapsamlı, özellikle iyon kanalları patolojilerini içerecek şekilde, genetik faktörlerin de göz önünde bulundurulduğu, daha kapsamlı bir sınıflama oluşturmuştur (6). Bu sınıflamada primer ve sekonder kardiyomiyopatiler olarak temel iki kategori oluşturulmuştur. Primer kardiyomiyopatiler; sadece veya ağırlıklı olarak kalp kasını ilgilendiren ve daha nadir görülen hastalıklar (genetik, genetik dışı, kazanılmış), sekonder kardiyomiyopatiler ise; daha önceki sınıflamada spesifik kalp kası hastalıklarına karşılık gelen sistemik hastalığın komponenti olan kardiyomiyopatiler olarak tanımlanmıştır (6).

2008 yılında, Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) yaptığı sınıflamada; daha önce idiyopatik olarak tanımlanan pek çok hastalığın etiyolojilerinin ortaya konması ile primer ve sekonder kalp kası hastalıklarının ayrımının giderek daha belirsiz bir hal aldığını, ayrıca genetik temelin bilinmesinin klinik pratikte tanı ve tedaviye yön vermede nadiren faydalı olduğunu belirterek klinik temelli bir sınıflamanın daha yararlı olacağını belirterek yeni bir sınıflama yapmıştır. Yaptıkları bu sınıflamada kardiyomiyopati; koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kapak hastalığı ve konjenital kalp hastalıklarının olmadığı durumlardaki kalp kasının yapısal ve fonksiyonel olarak anormal olduğu miyokardiyal bozukluk olarak tanımlanmıştır (7). Buna bağlı olarak kardiyomiyopatiler; spesifik, fonksiyonel ve morfolojik fenotiplerine göre kategorize edilmiş (Hipertrofik kardiyomiyopati, Dilate kardiyomiyopati, ARVD, Restriktif kardiyomiyopati, Sınıflayamayan alt grupları) ve her kategori ailesel ve ailesel olmayan alt gruplara ayırılmıştır.

2013 yılında, Dünya Kalp Federasyonu, kardiyomiyopatileri genotipik ve fenotipik faktörleri içine alacak şekilde yaptıkları MOGE(S) (M: Morfofonksiyonel, O: Organ tutulumu, G: Genetik ve ailesel faktörler, E: Etiyolojik bulgular, S: Ek fonksiyonel durum) sınıflamasını yayınlamıştır (8).

2.1.2 Prevalans

Hipertrofik kardiyomiyopati en sık görülen herediter (otozomal domanant kalıtım özelliği olan) kardiyomiyopatidir (9,10). Otozomal dominant geçiş paterni gösterdiği gibi sporadik olgulara da rastlanmaktadır. Her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülmesine rağmen kadınlarda ve bazı ırklarda yeterince tanı alamamaktadır (10). Toplumda sıklığı en az 1/500 olup son zamanlarda genetik altyapısı araştırıldıkça ve kardiyak MR görüntülemelerinden elde edilen verilere bakıldığında sıklığın 1/200 olduğu tespit edilmiştir (8). Genel popülasyonda tanı almamış hastalar da dahil edildiğinde sıklığın daha yüksek olduğu bilinmekle beraber semptomatik hipertrofi sıklığı erişkinlerde 1/3000'den azdır (11).

2.1.3 Genetik Alt Yapı

Hipertrofik kardiyomiyopati; kalbin kasılma, yapılandırma veya düzenleyici işlevlerine sahip kalın ve ince liflerden meydana gelen kalp sarkomerinin protein elemanlarını kodlayan genlerdeki mutasyon sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır (9-13). Son yıllarda bu hastalık ''sarkomer hastalığı'' olarak da tanımlanmaktadır. Kardiyak sarkomer proteinini kodlayan yaklaşık 11 gen ve bu hastalıkla ilişkilendirilmiş 1400'den fazla mutasyon saptanmıştır (14). Mutasyonların çoğu otozomal dominant geçiş paterni göstermektedir (15).

Hipertrofik kardiyomiyopatiye yol açan mutasyonlardan en çok görüleni beta-miyozin ağır zincir, kardiyak troponin T ve miyozin bağlayan protein C'dir (16). Daha nadir görülenler ise; kardiyak troponin I, düzenleyici ve esansiyel miyozin hafif zincirleri, titin, α-tropomyozin, α-aktin ve α-miyozin ağır zinciridir (16-18). Bu mutasyonlar çoğunlukla tek bir aminoasit değişimi ile meydana gelmektedir (19). Sarkomer proteinleri tüm kas tiplerinde vardır. HKMP'ye özgü mutasyonların kardiyak spesifitesi, mutasyonların kalbe özgü izoformlarında görülüp bu izoformların iskelet ve düz kaslardaki sarkomerlerden farklı genlerde yer almasından kaynaklanmaktadır (20).

Hipertrofik kardiyomiyopati, geniş fenotipik varyasyonlar gösteren kompleks bir hastalıktır. Bu nedenle klinik olarak hipertrofinin yaygınlık derecesi, gelişim süresi

ve semptomatik özellikleri farklılık gösterebilir.14. kromozomda yer alan beta-miyozin ağır zincir defekti en sık rastlanılan genetik mutasyondur (21,22). Bu mutasyonun görüldüğü bireylerde hastalık 'fenotip' olarak sık ifade edilir ve genellikle bu olgular erken dönemde tanı alırlar (21,22). İkinci olarak en sık rastlanılan mutasyon 1. kromozomda bulunan kardiyak troponin T mutasyonudur ve bu mutasyona sahip olgularda ani kardiyak ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir (23,24). Üçüncü en sık rastlanılan mutasyon 11. kromozomdaki miyozin bağlayan protein C mutasyonu olup fenotipik yansıması daha azdır, daha ileri yaşlarda görülür ve prognoz diğer mutasyonlara göre daha iyidir (18,25). Sporadik olguların spontan mutasyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir.

2.1.4 Miyokard Dokusunun Histopatolojisi

Hipertrofik kardiyomiyopati, mikroskopik incelemede patolojik olarak "miyokardiyal düzensizlik" ile birlikte, çoğunlukla interventriküler septumda miyokardın anormal kalınlaşması ile sonuçlanır. Bu hatalı organizasyona bağlı olarak kardiyak miyozitlerde kompanzatuar hipertrofi gözlenmiştir (26). Kontraktilitedeki azalma hücre stresine yol açar ve beraberinde miyokartta strese duyarlı atrofik ve mitotik faktörlerin sentezi uyarılır (26). Bu faktörlerin sentezi miyozit hipertrofisine ve dizilim bozukluğuna, fibrozise, insterstisiyel kollajen kompartmanın artmasına ve intramural koroner arterlerin medial tabakasında kalınlaşmaya yol açar (26).

Miyokardiyal dokunun farklı bölgelerinde farklı boyutlarda fibroz doku artışı ile karakterize hatalı organizasyonlu miyozitlerin elektriksel uyarıları bozarak instabilite oluşturması aritmojenik odaklar yaratır ve sonuç olarak ventrikül taşikardisine veya fibrilasyonuna yol açabilir (26). Bir biyopsi çalışmasında bu histopatolojik değişikliklerin diyastolik disfonksiyon ile korelasyon içinde olduğu ve hatalı dizilmiş miyozitlerin çocuk ve adölesan grubunda anahtar rol oynadığı gösterilmiştir (27).

2.1.5 Patofizyoloji

2.1.5.1 Sol ventrikül çıkım yolu obstruksiyonu:

Hipertrofik kardiyomiyopati olgularının %75'inde istirahat halinde veya provokasyonla sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu görülmektedir (28).

Obstruksiyonun en sık görülen şekli mitral kapağın sistolik öne hareketine bağlı sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonudur (29,30). Nadiren midventriküler düzeyde veya apikal obliterasyon şeklinde distalde de görülebilir. Sistolik ön hareketin temel mekanizmalarını oluşturan teoriler şu şekilde sıralanabilir:

1) Ventriküler septumun hipertrofisi ile birlikte çıkış yolu daralır, daralmış olan sol ventrikül çıkış yolundan yüksek bir hızla atılan kanın oluşturduğu anormal kan akım vektörü (emme kuvveti) nedeniyle mitral kapak septuma doğru çekilir (Venturi etkisi) (31).

2) Mitral kapak, anormal düzenlenmiş papiller kasların ve uzamış yaprakların kasılmasıyla septumdan çekilir (32).

3) Mitral kapak, ventrikül dışa akım yolundaki anormal pozisyonu sebebiyle septuma karşı itilir (33).

Sonuç olarak mitral kapak yapılarının sistolik ön hareketi oluşur ve buna bağlı sol ventrikül çıkış yolu daralır. Beraberinde ventrikül içi basınç artar ve mitral kapak leafletlerinde meydana gelen koaptasyon kusuru ile mitral yetersizlik oluşur (31,34-36). İntrakaviter basınç artışı ventrikül hipertrofisine, miyokardiyal iskemiye ve ventrikül kompliyasında bozulmaya yol açar. Sol ventrikül çıkış yolunun daralması atım hacmini düşürür ve takibinde kalp yetersizliği ortaya çıkar, sağ kalım düşer (37,38).

Hipertrofik kardiyomiyopati, sol ventrikül çıkımında dinamik bir engel oluşturduğundan ventrikül dolumu ve kontraktilitesi değiştiğinde, sol ventrikül çıkım yolu darlığı şiddetlenip azalabilir (39). Sol ventrikül çıkış yolu gradiyentini etkileyen faktörler Tablo 1'de özetlenmiştir:

Tablo 1. Sol ventrikül çıkış yolu gradiyentini etkileyen faktörler

Gradiyentin artmasına yol açan nedenler	Gradiyentin azalmasına yol açan nedenler
1. Hipovolemi 2. Hipotansiyon 3. Sol ventrikül içi volümün azalması (Valsalva manevrası, izoproterenol veya amil nitrit uygulamaları) 4. Erken ventriküler kontraksiyonlar 5. Pozitif inotrop etkili ajanlar 6. Egzersiz (özellikle sonrasında veya postprandiyal)	1. Miyokardiyal kontraktilitenin azalması 2. Sol ventrikül içi volümün artması 3. Arteriyel basıncın artması 4. Saf alfa agonist verilmesi (fenilefrin)

2.1.5.2 Koroner arteryel sistem ve miyokardiyal iskemi:

Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında sol ventrikül duvar kalınlığının artması ile birlikte miyokarda sunulan oksijen ve miyokardın oksijen gereksinimi arasındaki denge bozulmuştur (40). Hastaların %80' inde intramural koroner arterler etkilenir, intima ve/veya media tabakalarında proliferasyon ve lümen daralması meydana gelir (40). İntramural arteriyollerin media tabakasının proliferasyonu, miyokard kalınlığının ciddi artışı yetersiz miyokardiyal kanlanmaya sebep olur (40,41). Hiperdinamik sistolik fonksiyon ve sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu ile intrakaviter basınç artışı, durumu daha da kötüleştirmektedir (42,43). Koroner akım rezervi düştüğünde oluşan miyokardiyal iskemi, infarkt ile sonuçlandığında hastalar kalp yetersizliği veya hayatı tehdit eden aritmilere daha açık olmaktadır (44,45).

Hastaların sol anterior desandan (LAD) arterlerinde anormal akış ve septal hipertrofinin derecesine bağlı olarak azalmış sistolik tepe akım hızları saptanmıştır (46). Septal hipertrofi ileri boyutlara ulaştığında (>2 cm) septal perforan dalların baskıya uğramasına bağlı olarak sistolik geriye akım ve buna bağlı olarak da iskemi ortaya çıkmaktadır (46). Sol ventrikül kompliyansının bozulması sonucu diyastol suresince LAD arterdeki kan akımı yavaşlamaktadır (47). Hastalarda sol anterior desandan arterin kas içi seyretmesi (muscular bridge) sıktır ve hatta sistol boyunca

LAD tamamen oklüde olabilmektedir. Bu nedenle miyokardiyal köprüler de koroner kan akımını bozarak iskemi meydana getirebilirler (48,49). Gençlerdeki senkop ve kardiyak arrestin aritmiden daha çok miyokardiyal iskemiye bağlı olduğu düşünülmektedir (50).

2.1.5.3 Otonomik disfonksiyon:

Sağlıklı insanlarda egzersiz sırasında kardiyak debi artar. Yüksek kalp hızında sol ventrikül dolum zamanı azalır ve ventrikülün diyastol sonu hacmindeki artış, yüksek bir venöz dönüş gereksinimi oluştur. Bu gereksinim, egzersize katılmayan kapasitans yataklarındaki vazokonstrüksiyonla kompanze edilir. Hipertrofik kardiyomiyopatide bu mekanizmadaki sorun otonomik disfonksiyon olarak adlandırılmaktadır (51).

Hastalardaki otonomik disfonksiyon prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Ancak bazı çalışmalarda olguların %25'inde egzersize anormal kan basıncı yanıtı saptanmıştır (52). Hastaların egzersiz sırasında yapılan kan basıncı ölçümlerinde, sistolik kan basıncının 20 mmHg' dan daha fazla artış göstermemesi veya egzersiz sırasında -son yapılan ölçümdeki sistolik kan basıncı değerine göre- 20 mmHg' dan daha fazla düşüş gözlenmesi anormal kan basıncı yanıtını tanımlar (53). Bu grup hastalarda uygunsuz periferik vasküler yanıt söz konusudur (52-54).

HKMP'de uygunsuz vazodilatatör yanıt, miyositlerin düzensiz dizilimi, fibrozis, arteriyel baroreseptörlerin hipersensitivitesi ve artmış natriüretik peptid seviyesine bağlı olarak gelişen anormal duvar gerilimi, vasküler yatağın uygunsuz uyarımıyla ilişkilendirilmiştir (51).

2.1.6 Klinik Bulgular

Hipertrofik kardiyomiyopati değişik klinik prezentasyonu olan ve her yaş grubunda görülebilen bir hastalıktır. Başlıca görülen semptomlar nefes darlığı, göğüs ağrısı ve çarpıntıdır (55). Bazen senkop veya presenkop gelişebilir (55). Semptomlar genelde 20-40 yaş arası belirginleşir ve bu hastalarda yıllık ölüm riski %1'dir (55,9).

Artmış sol ventrikül diyastolik basıncına sekonder gelişen artmış sol atriyal ve pulmoner basınçlar sonucu oluşan nefes darlığı en sık görülen semptomdur (9). Düşük kalp debisi nedeni ile egzersiz intoleransı, dispne, ortopne, paroksismal dispne gibi kalp yetersizliği bulguları herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir (9).

Göğüs ağrısı istirahatte veya eforla olabilir. Sol ventrikülün mikrovasküler dolaşım bozukluğu, oksijen gereksinimi ve sunumu arasındaki dengenin bozulması ve bozulmuş diyastolik gevşeme sonucunda gelişen subendokardiyal iskemi göğüs ağrısının nedenleridir (56). Ayrıca sol ön inen arterde miyokard köprüsü (muscular bridge) hipertrofik kardiyomiyopatiye eşlik ettiğinde göğüs ağrısı ortaya çıkabilir.

Göğüs ağrısının patofizyolojisi Tablo 2' de özetlenmiştir (56):

Tablo 2. Hipertrofik kardiyomiyopatide göğüs ağrısının patofizyolojisi

1. Artmış miyokard kütlesi
2. Artmış duvar stresi ve artmış miyokardiyal oksijen tüketimi
3. Artmış sol ventrikül diyastol sonu basıncı
4. Anormal intramural koroner arterler
5. Arterlerin sistolik kompresyonu
6. Yetersiz kapiller dolgunluk
7. Bozulmuş vazodilatasyon rezervi
8. Uzamış izovolümetrik kontraksiyon süresi
9. Ritm problemleri (özellikle atriyal fibrilasyon)

Hastalar özellikle sol yana yattığında hipertrofik kalbin güçlü kontraksiyonlarını çarpıntı olarak tanımlayabilirler. Ancak çoğu kez çarpıntının sebebi atriyal veya ventriküler aritmilerdir.

Atriyal fibrilasyon (AF), hipertrofik kardiyomiyopatili hastalarda en sık ortaya çıkan aritmidir (57). Hastaların yaklaşık %25'inde atriyal fibrilasyon gelişir (4). HKMP tanısı almış AF hastalarında tromboemboli riski yüksek olduğundan CHA_2DS_2-VASc skoru (C: Konjestif kalp yetmezliği, H: Hipertansiyon, A: ≥ 75 yaş, D: Diyabetes mellitus, S: İnme , V: Damar hastalığı, A: 65-74 yaş, S: cinsiyet

kategorisi (kadın)) düşük olsa bile mevcut bir kontrendikasyon yoksa antikoagülan tedavi başlanmalıdır (58,59).

Hipertrofik kardiyomiyopatide görülen senkop; hipvolemi, kendi kendine sonlanan ventrikül aritmileri, supraventriküler taşikardi, ciddi çıkım yolu darlığı, bradi-aritmi, egzersize yanıt olarak kan basıncında azalma ve refleks senkop gibi mekanizmalarla gelişebilir (52,60).

Ventrikül kavitesi küçük olan genç olgularda ventriküler taşikardi atakları senkopa yol açar. Senkop sıklığı ile ani kardiyak ölüm riski arasında anlamlı bir ilişki vardır (60).

2.1.7 Fizik Muayene

Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu saptanmayan asemptomatik hastalarda veya hafif hipertrofili olgularda fizik muayene normal olabilir. Ancak ciddi obstrüksiyon varlığında fizik muayene bulguları genellikle belirgindir.

En önemli tanı yöntemi kardiyak palpasyon ve oskültasyondur. Palpasyonda ele gelen apikal vuru, ciddi sol ventrikül cıkım yolu gradiyenti bulunan olgularda şiddetli olup, daha laterale doğru kaymıştır (61). Gradiyent şiddetinden bağımsız sistolik tril genellikle apekste hissedilir. Azalmış sol ventrikül kompliyansına bağlı olarak güçlü atriyal sistolden oluşan presistolik apikal impuls saptanabilir (61). Çift apikal impuls alınması hastalığın spesifik belirtilerindendir (61). Daha karakteristik olan ancak daha ender ortaya çıkan bir anormallik üçlü apikal vurumdur. Üçüncü impulsu, kalp neredeyse tamamen boşaldığında ve izometrik benzeri bir kontraksiyon oluştuğunda saptanan geç sistolik kabartı oluşturur (61).

Oskültasyon bulguları da tipiktir. S1 normaldir ve öncesinde S4 duyulur. S2 genelde normal çiftleşir ancak ciddi sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu olanlarda paradoksal çiftleşme saptanabilir (61). Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu gözlenen olgularda tipik olarak gürültülü ve kreşendo-dekreşendo şeklinde sistolik üfürüm saptanabilir (61). Bu ses genellikle S1'den hemen sonra ve en iyi apeks ile sol sternum sınırı arasında duyulur (61).

Sol ventrikül çıkım yolundaki daralmadan geçen kan akımına bağlı mezokardiyak odakta duyulan midsistolik, sert karakterli, yüksek frekanslı üfürümün şiddeti 3/6 veya daha fazla ise sol ventrikül çıkım yolu gradiyentinin 50 mmHg'yı aştığı kabul edilir (61). Kalsifik aort darlığında duyulan sistolik üfürümden farkı, aort darlığı üfürümü gibi boyuna yayılmamasıdır (61). Sıklıkla birinci sesten sonra başlayıp apeks ve aksillada duyulan düşük frekanslı holosistolik karakterdeki üfürüm ise mitral yetmezliğine bağlıdır. Eğer mitral yetmezliği fazla ise transmitral yüksek akıma bağlı diyastolik rulman da duyulabilir (61). Sistolik üfürümün yoğunluğu ve süresi değişkendir; ön yük ve art yükü etkileyen manevralarla değişir (62). Ön yük ve art yükün azalmasıyla üfürümün şiddeti artış gösterir (62). Ayakta ve çömelme pozisyonunda üfürümün şiddeti değişkenlik gösterir. Hasta ayakta iken aniden çömeldiğinde ön yük ve art yükte artış olacağından üfürümün şiddetinde azalma beklenir (62). Ön yükü arttırmak için yapılan pasif bacakları kaldırma ile üfürümün şiddeti azalırken ve art yükü azaltan amil nitrit inhalasyonu, egzersiz ve ayağa kalkma üfürümün şiddetini arttırır (62). Valsalva manevrası, glottis kapalı iken bireyin kuvvetli ekspiryuma zorlanmasıdır. Bu manevra ile mekanik ve baroreseptör refleks mekanizmaları kan basıncı ve kalp hızını etkiler, takibinde oluşan değişikliklere göre 4 evreye ayrılmıştır (62). Evre 1'de zorlu ekspiryum ile intratorasik basınç ve beraberinde kan basıncı artar. Evre 2'de venöz dönüş azalır, kardiyak debi ve kan basıncı düşer. Evre 3'te ekspiryumun ani olarak sonlandırılmasıyla intratorasik basınç normale döner, venöz dönüş artar. Evre 4'te valsalva manevrası sonlandırılır, azalmış kan basıncına yanıt olarak sempatik sinir sistemi aktive olur, kan basıncı ve kardiyak debide artış görülür. HKMP'de valsalva manevrasının 2. evresinde üfürümün şiddeti artarken 4. evresinde üfürümün şiddeti azalır (62).

Hipertrofik kardiyomiyopatide karotis nabzı tipik olup sıçrayıcı karakterdedir (63). Birden yükselir ve gradiyentin azalması ile birden düşer. Bu nabız paterni aort darlıklarından ayırıcı tanıda önemlidir. Aort ve subaortik bölgenin sabit darlıklarında zayıf ve düşük amplitüdlü nabız (pulsus parvus et tardus) hissedilir (63).

2.1.8 Tanısal Testler

2.1.8.1 Elektrokardiyografi:

Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarının %90'ından fazlasında anormal elektrokardiyografi (EKG) bulguları saptanır (15). Sol ventrikül hipertrofisi. repolarizasyon anormallikleri, sol atriyum dilatasyonu, lateral prekordiyal derivasyonlarda T dalga inversiyonu başlıca EKG bulgularıdır (64). EKG'de görülen patolojiler ile hastalığın şiddeti arasında bir korelasyon yoktur (64-66). Psödoinfarkt paterninde patolojik Q dalgaları hastaların %20-50'sinde, özellikle inferior (II, III, aVF) ve prekordiyal (V2-V6) derivasyonlarda görülebilir (67). Patolojik Q dalgasının nedeni miyopatik hücrelerdeki fibrozis ve skar dokusudur (67).

Asya toplumunda sık görülen apikal HKMP' de EKG' de anterolateral derivasyonlarda dev T dalgası inversiyonu (genişlik >10 mm) tipiktir (68).

Ambulatuar EKG monitörizasyonu ile ventriküler artimiler saptanabilir. Süreksiz ventriküler taşikardi (NSVT) ataklarının varlığı hastalarda ani kardiyak ölüm riskini arttırmaktadır (69-71). HKMP tanısı almış NSVT atakları olan gençler ile 35 yaş üstü hastalar karşılaştırıldığında genç hasta grubunda ani kardiyak ölüm riski daha yüksek saptanmıştır (72).

Hastaların %50'sinde asemptomatik AF saptanmaktadır (73). Bu nedenle olguların tanı ve takip süresince EKG ile değerlendirilmeleri oldukça önemlidir. Sol atriyum dilatasyonu, ileri yaş, New York Kalp Cemiyeti (New York Heart Association-NYHA) sınıf 3-4 kalp yetmezliği olan hastalar AF açısından 24-48 saatlik ambulatuar monitörizasyonla daha sık değerlendirilmelidir (73,74).

2.1.8.2 Teleröntgenografi:

Teleröngenografi çoğu kez normaldir. Sol atriyum normal veya hafif geniş olabilir. Geç dönemde kalp yetersizliği geliştiğinde pulmoner hipertansiyon ve akciğer ödemi bulguları görülebilir.

2.1.8.3 Ekokardiyografi:

Hipertrofik kardiyomiyopatide ekokardiyografi tanı, tedavi stratejisine karar verme ve hastaların takibinde birincil kardiyak görüntüleme yöntemidir. Kalbin yapısal ve fonksiyonel özellikleri değerlendirilir.

2.1.8.3.1 Sol ventrikül duvar kalınlığı:

Standart 2 boyutlu ekokardiyografi, sol ventrikül hipertrofisinin değerlendirilmesinde ilk sırada tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemidir (1). Sol ventrikül duvar kalınlığı en az bir segmentte 15 mm ve üzeri saptanması veya birinci derece akrabalarında HKMP öyküsü olan hastalarda ventrikül duvar kalınlığı 13 mm ve üzeri olup anormal yüklenme bulguları ve sekonder sol ventrikül hipertrofisi yapan nedenler dışlandıktan sonra HKMP tanısı konulmaktadır (1,75). Duvar kalınlığı ölçümleri parasternal kısa aksta ve diyastol sonunda yapılmalıdır (76). Kısa aksta ventrikül apeksinden bazale doğru apikal, midventriküler, mitral kapak seviyesinin her birinde duvar kalınlıkları ölçülmelidir (76). İzole lateral veya apikal segment hipertrofileri olabileceği akılda tutulmalı, sol ventrikül bazal-mid-apikal seviyelerinde multisegmenter ölçümler yapılmalıdır (76). Normotansif hastalarda asimetrik septal hipertrofi (septal/posterior duvar kalınlık oranı 1.3 ve üzeri) saptanması ve hipertansif hastalarda septal/posterior duvar kalınlık oranı 1.5 ve üzeri olması HKMP lehine bir bulgudur ancak spesifik değildir (76). Aynı zamanda interventriküler septumun morfolojisi sarkomer gen mutasyonu ile ilgili bilgi verebilir (77). İnterventriküler septumun eğriliğinin ters olması (reverse curve septum) hastalık ilişkili allel taşındığına işaret ederken, sigmoid septum varlığı genetik testin negatif olabileceğini işaret eder (77).

Sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu dinamik olup sol ventrikül kontraktilitesi, volüm ve basınç yükü ile yakından ilişkilidir (78). HKMP'de ekokardiyografide devamlı Doppler akımı ile saptanan sol ventrikül çıkım yolundaki anlık maksimum basınç gradiyentine göre hemodinamik olarak alt gruplara ayırılabilir (78):

- Non-obstruktif tip: HKMP hastalarının üçte birinde istirahatte veya provokatif manevralarla sol ventrikül çıkım gradiyenti 30 mmHg'yı geçmez.

- Bazal-obstruktif tip: HKMP hastalarının üçte birinde istirahatte sol ventrikül çıkım yolu gradiyenti 30mmHg ve üzeri saptanır.

- Labil-obstruktif tip: HKMP hastalarının üçte birinde ise valsalva manevrası ve egzerzis stres ekokardiyografi ile sol ventrikül çıkım yolu gradiyenti 30mmHg ve üzeri saptanır.

Bu hastalara hemodinamik dekompanzasyona neden olabileceğinden farmakolojik provokasyon önerilmemektedir (1). Sol ventrikül çıkım yolu gradiyentinin 50mmHg ve üzeri olması hemodinamik önemi gösterir. Bu hastalarda orta veya ciddi semptom varsa septal redüksiyon terapileri düşünülmelidir (1).

Hipertrofik kardiyomiyopatide ventriküler hipertrofi, fokal segmenter olabileceği gibi diffüz global de olabilmektedir (76). Ventrikül hipertrofisinin morfolojisine göre bazı fenotipler tanımlanmıştır. (79,80). Bunlar asimetrik (septal) hipertrofi, apikal hipertofi, simetrik (konsantrik) hipertrofi, midventriküler hipertrofi, kitle benzeri hipertrofi (mass-like), bitişik olmayan (non-contiguous) hipertrofi, ters eğri (reverse curve) septum, sigmoid hipertrofi ve preklinik hipertrofi (81,82).

- Asimetrik (septal) hipertrofik kardiyomiyopati: Asimetrik (septal) hipertrofi, en yaygın görülen varyanttır ve HKMP olgularının yaklaşık %60-70'inde saptanır (33). Septal duvar kalınlığı 15 mm ve üzeri olduğunda ya da midventriküler seviyede septal kalınlığın sol ventrikül inferior duvar kalınlığına oranı 1.5'ten büyük olduğunda asimetrik hipertrofi tanısı konulmaktadır (83). Asimetrik septal hipertofi olan olguların yaklaşık %20-30'unda, sol ventrikül çıkım yolu gradiyentini mitral kapak aparatlarının sistolik ön hareketi ve midsistolde interventriküler septuma teması oluşturur (84). Sistolik ön hareket hipertansif kalp hastalığı, diyabetes mellitus, akut miyokard infarktüsü, mitral kapak tamiri veya disfonksiyonu gibi durumlarda da ortaya çıkabildiğinden HKPM' de patognomonik değildir (85).

- Apikal hipertrofik kardiyomiyopati: Apikal HKMP, hipertrofinin apekste daha baskın olması ile karakterizedir. İlk olarak Asya toplumlarında tanımlanmış olsa da batı ülkelerde de sıklığı artmaktadır (86,87). Literatürde

Japonya'daki HKMP hastalarının yaklaşık %25'inde apikal HKMP saptanırken bu oran batı ülkelerinde %2 civarındadır (81). Tipik HKMP'nin aksine apikal HKMP daha çok orta yaşlı erkeklerde görülür, ani kadiyak ölümle daha az ilişkilidir ve hipertansiyonla komplike olur, prognozu daha iyidir (87,88). Apikal HKMP'nin tipik elektrokardiyografik bulgusu dev negatif T dalgalarıdır (89). Apikal HKMP tanımlanırken;

1- Apikal duvar kalınlığının 15 mm ve üzeri olması veya apikal/bazal duvar kalınlık oranı 1.3-1.5 olması (90,91)

2- Kardiyak manyetik rezonans görüntülemede veya bilgisayarlı tomografide vertikal uzun aksta diyastol sonunda sol ventrikül kavitesinin maça benzeri görünümde olması apikal HKMP lehine bulgulardır (90,91).

Sol ventrikül apeksinin ekokardiyografi ile iyi değerlendirilemediği durumlarda kardiyak MR görüntüleme kuvvetle önerilmektedir (92,93).

- Simetrik (konsantrik) Hipertrofik Kardiyomiyopati: Simetrik HKMP, sol ventrikülün sekonder bir nedenle açıklanamayan konsantrik hipertrofisi ile karakterize olup bu hastalarda küçük ventrikül kavitesi bulunmaktadır (94). Ayırıcı tanıda atlet kalbi, amiloidoz, sarkoidoz, Fabry hastalığı akla gelmelidir (94). Ayrıca konsantrik hipertrofinin hipertansiyon veya aort darlığı gibi durumlara sekonder adaptif yanıt olarak ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır (94). Ayırıcı tanıda geç gadolinyum tutulumlu (LGE) manyetik rezonans görüntüleme yöntemi ile miyokardın çok yönlü değerlendirmeleri yapılabilmektedir (94,95).

- Midventriküler hipertrofik kardiyomiyopati: Midventriküler HKMP, asimetrik hipertrofinin nadir görülen bir varyantı olup sol ventrikül duvarının daha baskın olarak orta 1/3'lük kısmının hipertrofisi ile karakterizedir (80,81). Midventriküler obstrüksiyona bağlı apekste sistolik basınç artışı ve takibinde apikal anevrizma oluşabilir. Bu nedenle midventriküler HKMP olgularına apikal anevrizmaların eşlik edebileceği unutulmamalıdır (80). Kardiyak MR ve BT görüntülemelerinde sol ventrikül musküler midkavite kontraksiyonuna bağlı ''halter görünümü'' tipiktir (80). Bu varyantın önemi ventriküler aritmi, miyokardiyal nekroz ve sistemik emboli ile ilişkili olmasıdır (96).

- Kitle benzeri (mass-like) hipertrofik kardiyomiyopati: Kitle benzeri (mass-like) HKMP, miyokardiyal düzensizlik ve fibrozisin fokal segmental bir bölgede lokalize olmasıyla tanımlanır, ancak neoplastik kitlelerden ayırt edilmesi gerekmektedir (81). Kardiyak MR görüntülemede spin-eko pulse sekansları, ilk geçiş perfüzyon ve geç gadolinyum tutulumu teknikleri ile bu iki durumun ayırıcı tanısı yapılabilmektedir (81). MR görüntülemede mass-like HKMP de homojen sinyal yoğunluğu ve normal miyokard perfüzyonu saptanırken neoplastik kitlelerde daha heterojen sinyal yoğunluğu vardır, perfüzyon anormallikleri saptanır (97).

- Bitişik olmayan (non-contiguous) hipertrofik kardiyomiyopati: Bitişik olmayan HKMP'de hipertrofiye uğramış segment diğer miyokardiyal segmentlerden ayrışmış durumdadır, miyokard duvarının devamlılığını bozan, multifokal, yamalı tarzda lobüle hipertrofiye alanlar bulunur (98).

- Ters eğrili (reverse curve) ve sigmoid hipertrofik kardiyomiyopati: Bu iki grup HKMP, ekokardiyografide uzun aks görüntülerde diyastol sonundaki septum morfolojisinin subtipleridir (99). Ters eğrili (revers-curve) HKMP daha çok gençlerde ve genotip pozitif bireylerde görülmektedir. Ailede ani kardiyak ölüm öyküsü, hipertansiyon ve artmış sol ventrikül çıkım yolu basıncı ile ilişkilendirilmiştir (99). Sigmoid HKMP'de ise izole septal bulging olup septumda sigmoid bir kontür vardır. Daha çok yaşlılarda görülür ve genotip pozitif bireylerde daha az saptanır (99).

- Preklinik hipertrofik kardiyomiyopati: Hipertrofik kardiyomiyopati tanısı almış hastaların -hastalık ilişkili patolojik gen taşıma olasılığı nedeniyle- birinci derece yakınlarına genetik tarama yapmak önemlidir (75). Bir çalışmada HKMP patolojik geni taşıyan ancak sol ventrikül hipertrofisi gelişmemiş hasta grubunda sine-MR görüntüleme ile yapılan değerlendirmede olguların %81'inde miyokardın içine doğru sokulmuş ancak miyokarda sınırlı kriptler (V-şekilli fissürler, kör çukurlar) saptanmıştır (100). Sol ventrikül kriptlerinin HKMP hastalarında miyokardın erken patolojik değişikleri olduğu düşünülmektedir (101). Srichai ve arkadaşlarının bir çalışmasında sol ventrikül kriptlerinin bilinenden daha fazla olduğu ve bu kript yerleşimlerinin daha çok sağ ventrikülün sol ventriküle doğru insersiyon noktalarında lokalize olduğunu düşünmektedir (102). Sol ventrikül kriptleri yüklenme durumlarına veya miyokard konraktilitesine bağlı da ortaya çıkabilmektedir (103).

Sağ ventrikül hipertrofisi HKMP hastalarının %50'sinde rastlanılan bir olgudur ve kötü prognoz işaretidir. Sağ ventrikül serbest duvar ölçümlerinde epikardiyal yağ dokusunun dahil edilmemesine dikkat edilmelidir (75,104,105).

Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında sol ventrikül duvar kalınlığı artışı dinamik bir sürecin bulgusudur, çocukluk veya adölesan dönemde ortaya çıkmayacağı gibi ilerleyen yaşlarda da ortaya çıkabilir. Bazı sarkomer gen mutasyonları (Miyosin bağlayıcı protein C) sol ventrikül hipertrofisini ve beraberinde ani ölüm riskini arttırır (76).

2.1.8.3.2 Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi:

Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) sıklıkla normal veya artmış saptanır. Sadece hastaların %15'inden azında son dönemde ejeksiyon fraksiyonu düşer (75).

Doku Doppler görüntüleme ile mitral anüler velosite ölçümü sol ventrikülün hipertrofik olmasa bile longitudunal fonksiyon bozukluğu ile ilgili bilgi verir (106,107). Subklinik sistolik disfonksiyon döneminde longitudunal strain değerleri azalmıştır (104,108). Paradoksal apikal strain, apikal HKMP için tanısal olabilir (109).

2.1.8.3.3 Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonun değerlendirilmesi:

Hipertrofik kardiyomiyopatili olguların birçoğunda sol ventrikülde relaksasyon ve doluş anormallikleri gözlenir, buna bağlı olarak da atım hacmi ve kalp debisinde azalma görülür (110). Patolojinin etkilediği miyokard bölümlerinde sistol-diyastol fonksiyon bozuklukları ve hayatı tehdit eden aritmojenik odaklar oluşur. Sol venrikül hipertrofisinin miktarı ile diyastolik disfonksiyon şiddeti arasında bir korelasyon yoktur (1).

Sol ventrikül diyastol sonu basıncında yeterli azalmanın olmaması ve izovolümetrik gevşeme süresinin uzaması; atriyal sistolün kuvvetlenmesine ve sol ventrikül gevşemesinde bir gecikmeye, yeterli gevşemenin olmaması da sol ventrikülün hızlı dolum fazında dolum hızının ve volümünün azalmasına yol açar

(111). Miyokardiyal relaksasyon kompleks enerji gerektiren bir olay olduğundan, miyokardiyal iskemi sol ventrikülün gevşeme hızını azaltabilir ve hatta gevşemenin tamamlanmasına engel olabilir (111).

Erken diyastolde meydana gelen izovolümetrik gevşeme dönemi, sarkoplazmik retikulumda enerjiye ihtiyaç duyan kalsiyum alımını gerektirir ve bu süreç HKMP'li olgularda uzamıştır. Bu uzamanın nedenleri şu şekilde sıralanabilir (111):

1) hücre-içi kalsiyum artışı, kontraktil proteinlerin uzamış aktivasyonu, kalsiyum kanallarında ve iskemide artma

2) artyük ve gradiyent gibi yük bağımlı faktörler

3) eşzamanlı olmayan relaksasyon

Subendokardiyal iskemi; hem diyastolik disfonksiyona neden olmaktadır, hem de basınç düşüşünde meydana gelen uzama, koroner kan akımının azalmasına sebep olduğundan diyastolik disfonksiyonun bir sonucudur (29). HKMP'de egzersiz sırasında nabız artması ile diyastol süresi kısalır böylece ventrikül dolum süresi ve miktarı azalır. Bozulmuş kompliyans ile birlikte diyastol sonu hacminde düşüşe neden olarak sol ventrikül atım hacmini azaltır ve böylece HKMP'de görülen egzersiz intoleransına neden olur (76).

Sol ventrikül kitlesinin artışı ve kompliyansın azalmasıyla diyastolik disfonksiyon başlar (76,104). Hastalarda transmitral akımlar bozulmuştur. Sol ventrikül (LV) hipertofisinin olmadığı dönemde erken diyastolik miyokardiyal velosite (e') azalmıştır (112). Artmış Sol Atrial Volüm İndeksi (LAVI) ciddi mitral yetersizliği veya atriyal fibrilasyonu olmayan hastalarda ventrikül doluş basınçlarının arttığının göstergesidir (113). E/A ve E/e' oranları da diyastolik disfonksiyon göstergeleri arasındadır. (114). Aşağıda ekokardiyografik olarak diyastolik disfonksiyon bulguları özetlenmiştir: (116)

1. E/e'> 14

2. LAVI> 34 mL/m2

3. Pulmoner ven atriyal reverse velosite (Ar-A süresi≥ 30 ms)

4. Triküspit yetersizliği pik velositesi>2.8 m/s

2.1.8.3.4 İntraventriküler obstrüksiyonun değerlendirilmesi:

Hastalarda genellikle obstrüksiyon sol ventrikül çıkım yolunda olurken midkaviter bölgede de obstrüksiyon izlenebilir. İstirahat veya provokasyonla pik gradiyentin 30 mmHg ve üzeri saptanması obstrüksiyon olarak tanımlanır (75). Obstruksiyon dinamik bir parametre olduğundan yüklenme bulgularından veya kontraktiliteden etkilenir (117). HKMP'den şüphelenilen olgularda apeksten sol ventrikül çıkım yoluna kadar tüm alan rutin olarak taranmalıdır (76,104). Obstrüksiyonun derecesini normalden daha fazla göstermesi nedeniyle mitral yetersizlik jetinin sol ventrikül çıkım yolu gradiyent ölçümüne dahil edilmemesi önemlidir (104). Mitral yetersizlik erken sistolde oluşur ve pik velosite eğrisi sol ventrikül çıkım yolu gradiyentinin velosite eğrisi ile karışabilir. Böylece sol ventrikül çıkım yolu (LVOT) gradiyentinin olduğundan daha yüksek ölçülmesine neden olabilir. Continous-wave (CW) Doppler, pik gradiyent ölçümünde kullanışlıdır. CW Doppler ekokardiyografide sol ventrikül çıkım yolu gradiyentinin velosite eğrisi geniş tabanlı kama şeklindedir, erken sistolde oluşmaya başlar, sistol boyunca artarak devam eder ve geç pik yaparak bir konkav oluşturur. Mitral yetersizlik jetinde ise pik velosite eğrisi yine erken sistolde oluşur ancak daha uzun süreli, daha yuvarlak şekilli ve daha yüksek gradiyentlidir.

Midventriküler obstrüksiyonda ventrikülün ortasında hipertrofi ve küçülmüş kavite (kum saati görünümü) izlenir. Bu duruma papiller kas anormallikleri eşlik edebilir. Apikal anevrizma ve hipertrofiler sistemik emboli ve artmış vetriküler aritmi riski taşımaktadır (104).

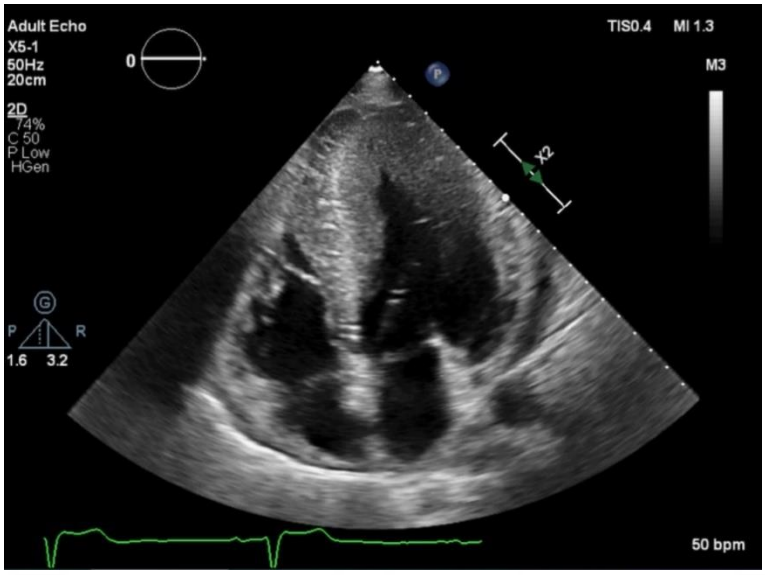
Egzersiz ekokardiyografi semptomatik, istirahatte LVOT gradiyenti 50 mmHg'dan az olan tüm hastalara önerilmektedir. Gradiyentin provokasyonu dışında hastaların egzersiz toleransını, semptomlarını, mitral yetersizliğin ciddiyetini, tedaviye yanıtını, kan basıncı yanıtını, miyokardiyal iskemiyi ve egzersiz ilişkili aritmilerin değerlendirilmesinde de egzersiz ekokardiyografi oldukça önemlidir (104,118).

2.1.8.3.5 Sol ventrikül apikal anevrizma:

Sol ventrikül apikal anevrizması ani kardiyak ölüm, sistemik tromboemboli ve progresif kalp yetmezliği ile ilişkilendirilmiş olup HKMP hastalarındaki sıklığı %2.2-4.8 olarak bildirilmiştir (44,119,120). Apikal HKMP, hipertrofik kardiyomiyopatinin özel bir varyantı olup Asya toplumlarında görülme sıklığı %25 iken Asya dışı toplumlarda bu oran %1-10 arasındadır (121). Apikal HKMP olgularındaki apikal anevrizma yeteri kadar tanımlanmamış olup bu hastaların klinik profilleri ve prognozlarıyla ilgili veriler sınırlıdır (122). Ekokardiyografinin sınırlı uzaysal çözünürlüğü ve sınırlı akustik pencereleri nedeniyle apikal anevrizmayı tanımlamak güçtür. Bu nedenle temporal ve uzaysal çözünürlüğü yüksek, multiplanar manyetik rezonans görüntüleme ile apikal anevrizmalar daha tanımlanabilir hale gelmiştir (44,119).

Apikal anevrizma oluşum mekanizmalarına bakıldığında midventriküler obstrüksiyon ve paradoksal jet akımı, apikal bölgede sistolik basınç artışına ve koroner perfüzyon basıncının azalmasına neden olmaktadır (119). Apikal bölgedeki artmış duvar kitlesinin oksijen ihtiyacının artması ve miyokardiyal kapiller yoğunluğun azalmasına bağlı olarak sunulan oksijenin yetersiz kalışı iskemiyi arttırmaktadır. Mikrovasküler disfonksiyon ve intramiyokardiyal koroner arterlerin daralması da koroner akım rezervini düşürmektedir. Tüm bu mekanizmalar iskemi ve infarktüsü takibinde sessiz anevrizma formasyonu oluşmasını tetiklemektedir (119,123).

Ekokardiyografi veya kardiyak MR görüntülemede apekste papiller kas seviyesinin altında belirgin sol ventrikül hipertrofisinin varlığı (duvar kalınlığı> 15 mm ve üzeri) ve diyastol sonunda maksimal apikal/posterior duvar kalınlık oranı>1.5 ve üzeri ise apikal HKMP tanısı konulur (122). Şekil 1'de apikal HKMP örneği görülmektedir. Apikal HKMP olgularında apikal anevrizma varlığı ayrıca değerlendirilmelidir. Apikal anevrizmalı apikal HKMP'de 2 adet alt tip tanımlanmıştır (124): Pür tipte miyokardiyal hipertrofi papiller kas seviyesinin altında ve apikalde lokalizedir (124). Mikst tipte ise apikal bölge dışında da hipertrofiye uğramış alanlar mevcuttur (124).



Şekil 1: 2B ekokardiyografi ile apikal 4 boşluk görüntüde apikal hipertrofik kardiyomiyopati görüntülenmiştir, SBÜ İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarı arşivinden.

Apikal anevrizmalar ince duvarlı, skar dokusu olan, diskinetik apikal rimlerin görüldüğü yapılardır (44). Midseptum ve serbest duvarda diffüz kalınlaşma ile midkaviter müsküler daralma (kum saati görünümü) gözlenebilir (44). Apikal anevrizma boyutu değişken olup 2 cm'den küçük 6 cm'den büyük olabilir (44). Apikal anevrizması olanlarda ani kardiyak ölüm riski apikal HKMP'si olmayanlara göre 5 kat daha fazladır (44). Skar dokusu içeren anevrizma riminin bağlantı noktaları gibi bölgeler ventriküler taşiaritmilere neden olan odaklar oluşturmaktadır. Ayrıca akinetik veya diskinetik anevrizmalarda intrakaviter alanda trombüs oluşumu nedeniyle bu hastalarda tromboembolik olay sıklığı artmıştır (44).

2.1.8.3.6 Sol atriyum:

Sol atriyum; M-mod veya 2B ekokardiyografi ile parastrernal uzun aksta, sinüs valsalva seviyesinde anteroposterior çap ile ölçülür ve bu değer 2014 Avrupa Kalp Cemiyeti (ESC) kılavuzunda Hipertrofik kardiyomiyopati Ani Kardiyak Ölüm Risk Skorlaması (HCM Risk-SCD) parametrelerinden biridir (1). Ancak bazı çalışmalarda

sol atriyum çapının HKMP hastalarında ani kardiyak ölüm açısından bir risk faktörü olmaması gerektiği öne sürülmüştür. Çünkü sol atriyum diyastolik disfonksiyon, mitral yetersizlik veya atriyal fibrilasyon gibi birçok faktörden etkilenmektedir (125).

Fizyolojik septal hipertrofi bulunan genç atletlerde sol atriyum genişliğinin normal olması ayırıcı tanıda önemlidir.

2.1.8.3.7 Hipertrofik kardiyomiyopatide sağ ventrikül disfonksiyonu:

Hipertrofik kardiyomiyopati, sol ventrikül hipertrofisi ile karakterize bir hastalık olsa da bazı olgularda sağ ventrikülün de etkilendiği gözlenmektedir. MR görüntüleme ile yapılan bir çalışmada HKMP hastalarında sağ ventrikül duvar kalınlığının artmış olduğu gözlenmiştir (126). HKMP hastalarında sağ ventrikül disfonksiyonu yaygın görülmekte olup genellikle sol ventrikül disfonksiyonu ve pulmoner hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir (127). Aynı zamanda sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu ve pulmoner hipertansiyonun hastaların ani ölüm ve kalp transplantasyonu risk değerlendirilmesinde de önemli bir prediktör olabileceği bazı çalışmalarda vurgulanmıştır (127). Sağ ventrikül hipertrofisi hastalığın primer olarak sağ ventrikül kasını etkilemesine bağlı olabileceği gibi, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu veya mitral yetersizliğe sekonder gelişen pulmoner hipertansiyona bağlı da olabilmektedir (128,129). Bazı hastalarda ise sol taraflı obstrüksiyondan veya son dönem kalp yetersizliğinden bağımsız olarak intrensek pulmoner vasküler patolojiler de HKMP hastalarında pulmoner hipertansiyona sebep olabilir (130).

Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında pulmoner arteryel hipertansiyon, sağ ventrikül disfonksiyonu sonucu pulmoner vasküler direncin artması ile oluşan ve yaygın görülen bir komplikasyondur (131,132). Atriyal fibrilasyonu olan HKMP olgularında pulmoner arteryel hipertansiyon insidansı daha yüksektir (133,134). Pulmoner hipertansiyonun temel mekanizmalarından biri kalbin sol taraflı artmış basınç yükünün pulmoner vasküler yatağa yansıması ve pulmoner vasküler direnç gelişmesine sekonder pulmoner hipertansiyon oluşmasıdır. Aynı zamanda diyastolik disfonksiyon, sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu, mitral yetersizlik ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonu da pulmoner hipertansiyon sebeplerindendir

(135,136). Bir çalışmada sol atriyum dilatasyonu ve mitral yetersizliği olan HKMP olgularında pulmoner hipertansiyon insidansının yüksek olduğu saptanmıştır (137). Pulmoner hipertansiyon, artmış atriyal fibrilasyon riski ile ilişkilendirilmiştir (137). Atriyal remodeling sonucu ektopik AF odakları oluşmaktadır (138). Atriyal fibrilasyonun neden olduğu sol atriyal basınç artışı ile post-kapiller pulmoner hipertansiyon gelişir (136,139).

2.1.8.4 Mitral yetersizliğin değerlendirilmesi:

Mitral yetersizlik, sol ventrikül çıkış yolu obstruksiyona sekonder olacağı gibi primer mitral kapak patolojilerine bağlı da görülebilir. Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu sırasında mitral kapak yaprakçığının sistolik ön hareketi sonucu anterior ve posterior yaprakçık arasında koaptasyon bozulur, genellikle arka veya dış yöne mitral yetersizlik jeti oluşur (140). Mitral yetersizlik jeti santral veya anteriora doğru ise sistolik ön hareket dışlanamamakla birlikte intrinsik mitral kapak patolojileri de akla gelmelidir. Birçok intrinsik mitral kapak patolojileri görülebilir. Bunlar şu şekilde özetlenebilir:

1) Mitral kapak yaprakçığında kleft, indentasyon, uzama, kalınlaşma, prolapsus, rüptür

2) Papiller kas anomalileri, yerleşim bozuklukları

3) Korda tendinealarda kısalma, kalsifikasyon (141-143).

Bazı olgularda mitral yetersizlik semptomların temel nedeni bile olabilir. Bu nedenle özellikle septal redüksiyon terapileri planlanan hastalarda optimal invaziv yaklaşım için mitral yetersizlik etiyolojisi iyi tanımlanmalıdır (144,145).

Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında her ne kadar başlangıç değerlendirmeleri sol ventrikül duvar kalınlığı ile yapılsa da olguların %59'unda en az bir tane mitral kapak anormalliği saptanmaktadır (143). %50 hastada mitral kapak leaflet uzaması veya kalınlaşması görülürken %25'inde papiller kas insersiyon anomalileri, kordal elongasyonlar ve prolapsus saptanmaktadır (143). Papiller kas

yerleşim bozuklukları (apikal/anterior displacement), hipertrofisi, duplikasyonu, bifidite görülen diğer anormalliklerdir (143).

Mitral kapak veya kordanın sistolik ön hareketi olguların %30-60'ında görülen bir bulgudur (146). Mitral yetersizlik kapağın ve aparatlarının anormalliklerine, sistolik ön harekete (posterior eksantrik jet) veya intrinsik dejeneratif bozukluklara (santral jet) bağlı gelişebilir (143).

2.1.8.4.1 Mitral kapak anatomisi:

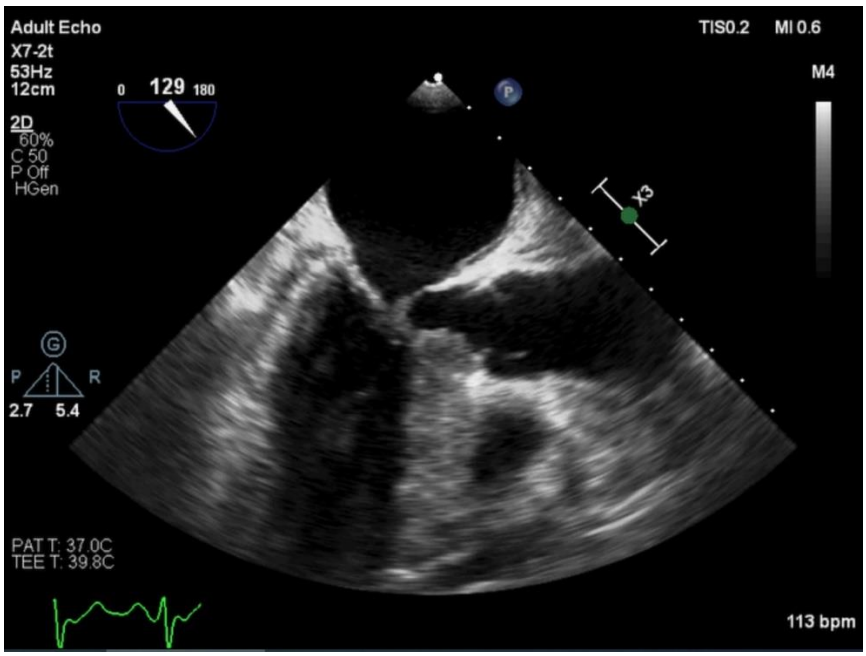
Mitral kapak anatomik olarak anülüs fibrozis, yaprakçıklar, korda tendinea ve papiller kaslardan oluşmaktadır (147-149). Mitral anülüs kollajenöz yapıya sahip olup atrioventriküler orifisleri çevreler. Anterior ve posterior yaprakçıkların total alanı optimal leaflet kopatasyonu için mitral anülüs alanının 2 katından daha fazladır (150). Mitral anülüsün alanı arttığında leaflet koaptasyonu bozulacağından mitral yetersizlik ortaya çıkar (151). Anterior yaprak üçgen şekilli olup posterior yaprağın yaklaşık 2 katıdır (152). Posterior yaprak anterior yaprağa oranla daha az hareketlidir (151). Papiller kaslar, apeks ile sol ventrikül orta 1/3'lük kısmın bağlantı bölgelerinde lokalize olup leaflet komissürlerine doğru uzanır (151). Papiller kasların pozisyonu anülüs, leafletler ve kordaların optimal hizada koaptasyonu için oldukça önemlidir (148,149). Bu kompleks yapıdaki herhangi bir düzensizlik mitral yetersizliğe neden olabilir (149).

2.1.8.4.2 Sistolik ön hareket ilişkili mitral yetersizlik:

Hipertrofik kardiyomiyopatide mitral kapak anormallikleri heterojendir. Mitral kapak aparatlarının sistolik ön hareketi sonucunda dinamik sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu olmaktadır (153). Sistolik ön hareket, erken sistolde olmaktadır. İlk olarak, sistolik ön hareketin sol ventrikül kavitesiyle sol ventrikül çıkım yolu arasındaki basınç farkının oluşturduğu emme kuvveti ile mitral kapak aparatlarının septuma doğru hareket ettiği düşünülmüştür (Venturi etkisi) (31,153). Ancak çalışmalar gösterdi ki sistolik ön hareketin primer mekanizması venturi etkisinin tersine sürüklenme etkisi ile oluşmaktadır (31,154). Sürüklenme etkisinde tıpkı bir

yelkenin rüzgarda itildiği gibi mitral kapak leafletleri septuma doğru itilir. Güçlü ventriküler kontraksiyonla kan akımı anormal çember geometrisi (küçük kavite, kalınlaşmış duvar yapısı, küçük LVOT) olan alana sıklıkla da posteriora yönlenir (31). Midventriküler bölgede posterior duvardan yönlenen vektör açısı ile kan akımı yönlenir, mitral kapak aparatlarını septuma doğru hareket ettirir (154,155). Özetle sistolik ön harekete bağlı sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu güçlü ventriküler kontraksiyon, anormal çember geometrisi ve anormal mitral kapak leaflet koaptasyonu mekanizmalarının kombinasyonu ile ortaya çıkar (155). Sistolik ön hareket ilişkili mitral yetersizliğin değerlendirilmesinde, posterior mitral yetersizlik jetinin transtorasik ekokardiyografide (TTE) pozitif prediktif değeri %94.4, intraoperatif transözofageal ekokardiyografide (TEE) pozitif prediktif değeri %97.1 saptanmıştır (140).

Sistolik ön hareket, en iyi M-mod ekokardiyografide görüntülenir. Aort kapağın mid-sistolik çentiklenmesi ve mitral kapak anterior leafletin septuma teması ile karakterizedir (76). Şekil 2'de sistolik ön hareketin 2B ekokardiyografik görüntüsü görülmektedir. Hafif sistolik ön hareket, mitral anterior leaflet-septum temas süresinin sistol zamanının %10'undan az olması; ciddi sistolik ön hareket sistol süresinin %30'undan fazla olması olarak tanımlanır (76).



Şekil 2: Transözofageal ekokardiyografide sol ventrikül çıkış yolu penceresinde sistolik ön hareketin 2B ekokardiyografik imajı, SBÜ İstanbul Mehmet

Akif Ersoy Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarı arşivinden.

2.1.8.4.3 İntrinsik mitral kapak patolojileri ilişkili mitral yetersizlik:

Hipertrofik kardiyomiyopatide mitral yetersizlik sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonuna sekonder olabileceği gibi primer mitral kapak patolojilerine bağlı da olabilir. İntrinsik mitral kapak patolojileri şu şekilde sıralanabilir:

- Anterior ve posterior leafletlerin elongasyonu: Obstruktif HKMP'lerin büyük çoğunluğunda anterior ve posterior yaprakta uzama saptanmaktadır. Elongasyon ekokardiyografi veya kardiyak MR ile tespit edilmektedir (156). Obstruktif HKMP hastalarında ortalama anterior leaflet uzunluğu 34 mm iken normal kalplerde anterior leaflet uzunlğunluğu ortalama 24 mm'dir (157). Elonge leafletler mitral anülüsün üzerinden sol ventrikül kavitesine doğru uzanır ve protrüde olur. Obstruktif HKMP'lerde leafletler mitral anülüsün ortalama 26 mm üzerine kadar uzanırken normal kalplerde bu sayı ortalama 13 mm'dir (157). Obstruktif HKMP'de mitral leafletler nonobstruktif HKMP olgularına göre daha uzun saptanmıştır (157). Protrüde mitral leafletler SAM mekanizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Artmış anterior leaflet uzunluğunun LVOT uzunluğuna oranı istirahat ve provokasyonla ortaya çıkan sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonuyla ilişkilendirilmiştir (158). Anterior leaflet elongasyonunun tespiti doğru cerrahi yaklaşım için de önemlidir. Cerrahide kapağın uzun aksına paralel plikasyon vertikal (dikey) plikasyon olarak adlandırılırken, kapağın uzun aksına dikey plikasyon horizontal (yatay) plikasyon olarak adlandırılmaktadır (159). Kısa aks görüntülerde, anterior leaflet (sıklıkla A2 skallopu) gövdesinin ve ucunun sol ventrikül çıkım yoluna girip çıktığı görülür. Cerrahi işlemlerde vetrikal plikasyonla leaflet genişliği daraltılır ve leaflet yapısının çıkım yoluna protrüde olması engellenir (159). Öte yandan vertikal plikasyon, anterior leaflet koaptasyon çizgisinin dengesini bozar ve santral mitral yetersizliğe neden olabilir (160). Horizontal plikasyonda ise leafletlerin gövdesine horizontal hatta sütur yerleştirilir. Bu sayede anterior leafletin hareketi sınırlanır, çıkım yoluna sürüklenen ve septuma temas eden alan azalır. (121,160,161) Koaptasyon hattı bozulmadan leafletler küçültülmüş olur. Dahası horizontal plikasyon, vertikal plikasyona oranla

daha basittir. 4 veya 5 süturla işlem tamamlanabilir (160). Obstruksiyona neden olan rezidü elonge leafletlere ek cerrahi işlemler yapılabilir. Bu yapılara plikasyona ek eksizyonel cerrahi prosedürler uygulanabilir. Mitral leafletlerin gerginliğini arrtırmak için yapılan başka bir cerrahi yöntem ise anterior mitral leaflet ekstansiyonudur (44). Bu işlemde anterior leaflet dikey olarak insize edilir ve leafletin hipermobil bölgesine gergin perikardiyal yama yerleştirilir (44). Mitral kapağın insizyonu zaman aldığından bu işlemin süresi diğer cerrahi metodlara göre daha uzundur (44). Sonuç olarak hedef minimum zamanda optimal mitral kapak tamirini yapmaktır. Bu nedenle cerrahi yaklaşımlar hastanın bireysel özelliklerine göre seçilmelidir (145).

- Anterolateral papiller kasların anterior ve bazale anormal yerleşimi: Papiller kas yerleşim bozukluklarında görülen anormallikler apikal/anterior displacement, hipertrofi, duplikasyon, bifidite olarak sıralanabilir (162).

Papiller kasların anteriora yerleşimi, sol ventrikül kavitesinde mitral kapağın koaptasyon hattını anteriora doğru iter. Bunun sonucunda da sol ventrikül giriş ve çıkış yolu bölgeleri üst üste gelir, sistolik ön harekete predispozan bir durum oluşturur (162). HKMP'de en yaygın görülen papiller kas anormallikleri şunlardır:

1) Anterolateral papiller kas bazalinin sol ventrikül anterior veya bazaline anormal yerleşimi

2) Papiller kasla sol ventrikül anterolateral duvarda anormal musküler bağlantılar ve A1 skallopunun etkilenmesi (160).

Kwon ve arkadaşlarının bir çalışmasında kardiyak MR ile yapılan değerlendirmede anterolateral papiller kasların anteriora anormal yerleştiği vakalarda papiller bifidite sıklığı (superior papiller kas ile septum arasında) artmış bulunmuştur (163). Bununla birlikte hastalarda septum kalınlığından bağımsız olarak sistolik ön harekete bağlı sol ventrikül çıkım yolu darlığı saptanmıştır (164).

Anterolateal papiller kasın mitral kapak leafletlerinin midanterioruna direkt insersiyonu görülen başka bir patolojidir (145). Papiller kasın apozisyonuyla her atımda sol ventrikül çıkım yolunda obtruksiyon meydana gelir ve submitral alanda akselere bir akım oluşur (145). TTE bu patolojilerin değerlendirilmesinde sınırlı kalsa

da kardiyak MR ve TEE, papiller yapıların anatomik olarak değerlendirilmesine ve uygulanacak cerrahi prosedürün seçimine olanak sağlamaktadır.

- Papiller kas ve fibrotik, retrakte kordaların neden olduğu anterior mitral tenting: Papiller kas ve korda anormallikleri direkt olarak submitral alanda obstrüksiyon oluşturmasalar bile sistolik ön harekete neden olabilirler. Retrakte sekonder kordalar ve papiller kas insersiyonları mitral kapağı yukarı kaldırır ve anteriora yönlendirir. Bu mekanizma ile sistolik ön hareket oluşur (145,165).

- İzole elonge posterior leaflet: İzole elonge posterior leaflet de sistolik ön harekete neden olan bir diğer patolojidir. Mitral kapak-septum temasının nadir nedenlerinden biri olsa da ciddi obstrüksiyona neden olabilir (166). Bu nedenle cerrahi işlem öncesi hastalar bu açıdan da değerlendirilmelidir (166).

- Mitral leaflet ve anülüsün kalsifikasyonu: Sistolik ön hareketi olan bazı hastalarda mitral kapak leaflet ve/veya anülüsünde kalsifikasyonlar gözlenebilir. Güncel olarak miyektomi cerrahisinde temel hedef hastaların operasyondan nativ mitral kapakla çıkmaları olmaktadır (167). Ancak anüler kalsifikasyon veya leaflet fibrozisinin olduğu durumlarda bu dokuların cerrahi işlem sırasında manüplasyonu zor olduğundan mitral kapağa müdahale gereksinimi doğabilir (143). Mitral leaflet fibrozisi veya anülüs kalsifikasyonu ile ilişkili mitral yetersizlikte jetin yönü çoğunlukla santral veya anteriora doğru olurken sadece sistolik ön harekete bağlı mitral yetersizlik jeti posterior veya laterale yönelebilir (143).

- İnce septum: Geçmişte HKMP'de septum kalınlığı 18 mm ve altında olduğunda sınırlı miyektomiye ek mitral kapak replasmanı primer seçenek olmaktaydı (143). İnce septum varlığında yapılan miyektomide ventriküler septal defekt ortaya çıkabileceğinden günümüzde kombine cerrahi prosedürleri benimsenmektedir (143). İnce miyektomi saptanan olguların çoğunda en az 1 tane intrinsik mitral kapak patolojisi bulunmaktadır. Bu nedenle bu grup hastalara güncel yaklaşım sınırlı miyektomi ve mitral kapak tamiri (replasman yerine tercih edilmektedir) olmaktadır (160,165,167).

- Kleft ve indentasyon: Mitral kapak klefti nadir görülmekte olup ostium primum atriyal septal defekt, mitral kapak prolapsusu, miksomatöz mitral kapak

hastalıkları, Marfan sendromu, papiller kas malrotasyonu ile ilişkili konjenital kalp hastalıklarında daha sık görülmektedir (168,169). Bunun dışında izole mitral kapak kleftleri daha az tanı almaktadır. İki boyutlu transtorasik ekokardiyografi ile yapılan bir çalışmada HKMP tanısı almış, orta ve/veya ciddi derece mitral yetersizliği olan hastalarda izole mitral kapak posterior kleft sıklığı %0.07 saptanmıştır (170). Ancak izole anterior kleft prevalansı bilinmemektedir (170). 2B transtorasik ekokardiyografide kısa aks görüntüler artefakt veya dropout nedeniyle kleft değerlendirmesinde sınırlı kalmaktadır. 3B ekokardiyografideki gelişmeler ile mitral kapağın anatomik yapısı daha iyi değerlendirilebilir hale gelmiştir. Bununla birlikte mitral yetersizliğin mekanizmaları da daha iyi tanımlanmaktadır. Normal anatomik yapıda mitral kapak yapraklarının posterior skallopları (P1, P2, P3) arasında derinliği %50'den fazla olmayan indentasyonlar bulunurken; anterior skalloplarda (A1, A2, A3) indentasyon bulunmamaktadır (171). Anterior yaprakta anülüse ulaşan indentasyonlar kleft olarak tanımlanmaktadır (171). Posterior yaprakta ise indentasyon derinliği %50'den fazla olan yapılara derin indentasyon ve anülüse ulaşan indentasyonlara kleft tanımlaması yapılmıştır (171).

Narang ve arkadaşlarının bir çalışmasında 2B ekokardiyografide ciddi mitral yetersizliği olan hastalar 3B ekokardiyografi ile değerlendirilmiş izole mitral kapak kleft sıklığı %3.3 saptanmıştır (171). Bunun yanında izole mitral kleftler çoğunlukla anterior skallopta (A1 ve A2 arası) lokalizedir (171). Posterior kleftler ise daha çok posterior skallopların köşelerinde derin indentasyonlar oluşturmaktadır (171). Anterior ve posterior kleftler değerlendirildiğinde mitral kapak anulus morfolojisi benzer bulunmuştur (171).

2B ekokardiyografide nedeni açıklanamayan ciddi mitral yetersizliklerin 3B incelemelerde kleft ilişkili olduğu görülebilmektedir (171). Mitral kapak kleft şekilleri heterojen yapıda olup V-şekilli, C-şekilli veya S-şekilli olabilir (172). 3B ekokardiyografi ile kleft şekilleri ve lokalizasyonları daha iyi tanımlanmakta ve optimal perkütanöz veya cerrahi girişim kararı verilebilmektedir (172).

Hipertrofik kardiyomiyopatide mitral kapak aparatlarında anormallik yaygın görülen bir patolojidir (173). Anormal leaflet morfolojisi şu ana kadar net olarak tanımlanamamıştır. 3B TEE'nin kullanımı yaygınlaştıkça mitral kapak kleftlerinin

tanımlanması ve sınıflandırılması daha mümkün olmuştur. 3D TEE'nin mitral kapak kleftlerini tanımlamada pozitif prediktif değeri %88 iken negatif prediktif değeri %100 'dür (174). Yapılan çalışmalarda HKMP hastalarında mitral kapak kleft ve kleft benzeri indentasyonların sık olduğu bildirilmiştir (174). Literatürde Zi Ye ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada cerrahi tedavi uygulanan HKMP hastalarında mitral kapaktaki kleft benzeri indentasyonlar intraoperatif 3 boyutlu TEE ile değerlendirilmiş ve toplam 90 hasta ile 59 kontrol grubu karşılaştırılmıştır (175). Bu çalışmada mitral kapakta kleft benzeri indentasyonlar HKMP hasta grubunda %93,3, kontrol grubunda ise %39 saptanmıştır (175).

Trileaflet mitral kapak ilk kez 2010 yıllında Irwin ve arkadaşları tarafından tanımlandı (176). İzole mitral kapak kleftlerinden farklı olarak ayrılmış komissürler, santral leaflet koaptasyonunun olduğu ve tipik olarak anterolateral komissürün olmadığı bir yapıyı ifade eder (176). Posterior leaflette santral, mitral anülüse kadar ulaşan derin bir indentasyon vardır (175). Görünümü nedeniyle trileaflet mitral kapak olarak adlandırılmıştır (175).

2.1.8.4.4 Mitral kapak cerrahisi:

Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında transaortik septal miyektomiye eş zamanlı mitral kapak cerrahisi insidansı tam olarak bilinmemektedir. Ancak bazı olgularda septal miyektomi ile birlikte mitral kapak cerrahisi de gerekmektedir. Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunu azaltmak amacıyla yapılan mitral kapak cerrahilerinde izole septal miyektomi ile kıyaslandığında cerrahi mortalite yaklaşık 10 kat artmaktadır (177). Bu nedenle mitral kapak cerrahisi daha çok intrinsik kapak patolojileri olan hasta gruplarında önerilmektedir. Genel popülasyonda olduğu gibi mitral kapak onarımı, replasmana tercih edilmelidir (145). Bu tedavilere ek olarak papiller kas insersiyon anomalisi olanlarda reoryantasyon cerrahisi, izole apikal HKMP'si olanlarda sol ventrikül diyastol sonu basıncını azaltarak diyastolik doluşu arttırmak için apikal miyektomi düşünülebilir (178,179).

Obstruktif HKMP'de güncel yaklaşımlardan biri Resect-Plication-Release (RPR) prosedürü olmaktadır. Bu işlemde septum rezeksiyonunu takiben peroperatif

değerlendirmelerle ihtiyaca göre mitral leaflet plikasyonu ve papiller kas serbestleştirilmesi yapılmaktadır (143). Sherrid ve arkadaşlarının bir çalışmasında RPR prosedürünün mortalitesi %0.4 saptanmıştır (143). Post prosedürel komplikasyon oranı %15 olup komplikasyonlar çoğunlukla yaşlı hastalardaki respiratuar problemlerden kaynaklanmaktadır (143). Kalıcı pacemaker ihtiyacı gerektiren yüksek dereceli av blok oranı %6 olmuştur (143). Çalışmada 2 hastada (%0.4) erken reoperasyon yapılmış ve 1 hastaya ventriküler septal defekt tamiri diğer hastaya ise mitral kapak replasmanı yapılmıştır (143). Preoperatif ekokardiyografi değerlendirmelerinde mitral kapak anterior leaflet uzunluğunun 30 mm veya 17 mm/m^2 üzeri olması durumunda plikasyon önerilmektedir (143). Plikasyon işlemi ile anterior leafler uzunlığu %16 azaltılmakta, rezidü leaflet uzunluğu %33 azaltılmakta ve mitral anüler hattın sol ventrikül çıkım yoluna doğru protrüde olması %24 azalmaktadır (143). Papiller kas serbestleştirilmesinden sonra mitral koaptasyonun posterior duvara mesafesi azalmaktadır (143). Böylece sistolik ön hareket, istirahat gradiyenti ve mitral yetersizlikte azalma gözlenmektedir (143).

Özetle, HKMP'de mitral kapak yetersizliği sıklıkla SAM ile ilişkili olmakla beraber intirinsik kapak patolojilerine bağlı da saptanmaktadır. Mitral kapak anormallikleri saptanan hastalarda uygulanacak septal redüksiyon terapilerine ek olarak mitral kapağa müdahale operatörlerin aklında bir seçenek olmalıdır.

2.1.8.5 Üç boyutlu ekokardiyografi:

Üç boyutlu ekokardiyografinin standart 2B ekokardiyografiye göre bazı avantajları vardır. İntraventriküler obstrüksiyonun mekanizması, hipertrofinin dağılımı hakkında daha detaylı bilgiler verir. 3B ekokardiyografi ile yapılan sol ventrikül kitle, duvar kalınlığı, ejeksiyon fraksiyonu ölçümleri kardiyak MR ile daha korele bulunmuştur (104).

Mitral kapak ve aparatlarının anatomik olarak değerlendirilmesi, intrinsik mitral kapak patolojilerinin saptanması konusunda 3B ekokardiyografi daha detaylı bilgiler sunmaktadır. Tablo 3'te hipertrofik kardiyomiyopatiyi düşündürebilecek ekokardiyografik parametreler özetlenmiştir.

Tablo 3. Hipertrofik Kardiyomiyopatiyi Düşündürebilecek Ekokardiyografik Parametreler[1]

	Ekokardiyografik Parametreler	Cut-off Değerleri
Hipertrofi	-Duvar kalınlığı, -septum/posterior duvar kalınlık oranı -hipertrofinin dağılımı	>15mm >1.3 Asimetrik septal hipertrofi RV serbest duvar hipertrofisi >7mm Revers hipertrofik interventriküler septum
Mitral kapak yapısı	-Anterior leaflet elongasyonu -Papiller kas anormallikleri -Aorto-mitral açı -Korda tendinea -SAM	AML>30mm (17mm/m^2) Anterior displacement <120^o Kalınlaşma, elongasyon >%30 septum ile sistolik kontakt
Sistolik fonksiyon	-Sistolik longitudunal disfonksiyon -Normal/supranormal radyal strain	Lateral S (TDI) <4cm/s Paradoksal apikal strain (Apikal HCM)
Diyastolik fonksiyon	-Artmış doluş basıncı -Kompliyansın bozulması	A dalgası amplitüdünün valsalva ile artması LAVI> 34ml/m2 E/e' oranı >10 PAPs >35 mmHg Lateral e' <4cm/s
İntraventriküler obstruksiyon	-LVOT gradiyenti veya midventriküler obstruksiyon	> 30mmHg

RV: sağ ventrikül, AML: anteromedial leaflet, SAM: sistolik ön hareket, HCM: Hipertrofik kardiyomiyopati, LAVI: sol atrium volüm indexi, LVOT: sol ventrikül çıkım yolu, PAPs: sistolik pulmoner arter basıncı, TDI: doku Doppler görüntüleme.

1. Mandeş L, Roşca M, Ciuperca D, et al. The role of echocardiography for diagnosis and prognostic stratification in hypertrophic cardiomyopathy. J Echocardiogr. 2020; 18(3): 137–148.

2.1.8.6 Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme:

Manyetik rezonans görüntüleme, oluşturulmuş eksternal bir magnetik alanda elektomanyetik radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin toplanıp bir dizi işlemden geçirilerek görüntü elde edilmesi esasına dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Son zamanlardaki teknolojik gelişmeler, manyetik rezonans görüntülemeyi noninvaziv diyagnostik yöntem olarak kardiyovasküler görüntülemede kullanılır hale getirmiştir (104). Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme yönteminin yüksek uzaysal ve temporal çözünürlüğü ile kalbin yapısal ve fonksiyonel değerlendirmesi yapılabilmektedir (104). Ventrikül ve kapak fonksiyonlarını, akım paternlerini, miyokardiyal perfüzyonu, koroner anatomiyi göstermekle birlikte miyokardiyal canlılık hakkında da bilgi vermektedir (104).

Geleneksel olarak HKMP tanısı transtorasik ekokardiyografide sol ventrikül duvar kalınlığı, mitral kapak aparatlarının sistolik ön hareketi veya sol ventrikül çıkım yolu gradiyentinin değerlendirilmesi ile konulmaktadır. Ancak ekokardiyografinin teknik sınırlamaları ve HKMP'nin fenotipik heterojenitesi nedeniyle kardiyak MR, transtorasik ekokardiyografinin tamamlayıcı görüntüleme tekniği olmuştur (93). Kardiyak MR'nin uzaysal ve temporal rezolüsyon gücü yüksek olduğundan kalbin miyokard ile kan havuzu arasındaki sınırı daha iyi ayırt edilebilmektedir (180,181). Geç gadolinyum tutulumu sekansları ile miyokardiyal fibrozisin ve beraberinde prognozun değerlendirilmesi önem kazanmıştır (182-184).

Hipertrofik kardiyomiyopatide fenotipik heterojenite görüntüleme tekniklerinin de yardımıyla her geçen gün daha iyi tanımlanmaktadır. Örneğin sol ventrikül hipertrofisi ile karakterize HKMP olabilirken, sol ventrikül hipertrofisi olmaksızın mitral kapak veya papiller kas anormallikleriyle dinamik sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu oluşturan HKMP olguları da görülebilmektedir (185).

Kardiyak MR'nin yüksek çözünürlük gücü, sol ventrikül çıkım yolu, duvar kalınlığı, mitral kapak yapısı, subvalvüler aparatların değerlendirilmesi ve atipik HKMP'nin tanısında ciddi katkılar sağlamaktadır (185). Kardiyak MR görüntülemenin ekokardiyografiye göre daha avantajlı olduğu durumlar şöyledir: Kardiyak MR'de seçilen sekanslar ile hareket halindeki kalbin optimum çözünürlükte görüntüsü ortaya çıkarılmaya çalışılır. SSPF tekniği (steady-state free precession) kardiyak siklus boyunca kan ve miyokard arasında yüksek intrinsik kontrasta ulaşabildiği için çoğu fonksiyonel görüntüleme ve volümetrik değerlendirmede tercih edilen bir yöntemdir (185). Parlak kan-sine sekanslarında SSPF tekniği ile elde edilen septal kalınlık görüntülerinin kalitesi ekokardiyografiye göre üstün bulunmuştur (185). 3 boyutlu SSPF tekniği ile ventrikül hacimlerinin, fonksiyonlarının ve ventrikül kitlesinin değerlendirilmesi kardiyak MR görüntülemede ekokardiyografiye göre daha avantajlıdır (185). Aynı zamanda bu teknik ile papiller kasların sayısı, anormal yerleşimi saptanabilmektedir (185). Kardiyak MR'ye özgü olarak faz sensitif gradiyent eko sekansları ve geç gadolinyum tutulumu ile yapılan görüntülemelerde doku karakterizasyonu yapılmakta, miyokardiyal fibrozis değerlendirilmektedir (185). Haritalama yöntemiyle miyokardiyal dokunun bölgesel deformasyonları saptanabilmektedir (185).

Septumun sistolik ön hareket ile bağlantısını ve subvavüler aparatların anatomisinin iyi şekilde gösterilmesi kardiyak MR'nin ekokardiyografiye göre temel avantajlarından biridir (185). Ayrıca izole veya eş zamanlı midventriküler hipertrofinin ve obstruksiyonun da kardiyak MR ile kolaylıkla saptanabildiği görülmüştür (185). Kardiyak MR çalışmalarında sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu olan olgularda anormal mitral subvalvüler morfolojiler olduğu saptanmıştır (186,187). Ayrıca HKMP hastalarında kontrol grubuna göre papiller kas anormalliklerinin insidansı daha yüksektir (163,188). Bu olgularda kardiyak MR'de kombine kısa aks ve uzun aks sine görüntüleriyle papiller kasta bifidite, multipl aksesuar papiller kaslar, sistolde sol ventrikül çıkım yoluna sokulan anteroapikal papiller kas yerleşim patolojileri saptanabilmektedir (163,188). Akım-sensitif gradiyent eko sekansları ile sol ventrikül çıkım yolunun akselerasyonu ve türbülan akımın tanısı konulabilmektedir (185). Faz konstrast akım sensitif sekanslar ile de sol ventrikül çıkım yolu gradiyent ölçümleri yapılabilmektedir (185). Yeni kardiyak MR

görüntülemelerde akım paterninin 3 boyutlu görüntüleri elde edilebilmektedir (189). Bunun yanında akım velositeleri sadece eldeki imaj planlarıyla değerlendirilmemekte real-time velosite kodlamasıyla türbülan jetin velosite ölçümleri yapılabilmektedir (190). Mitral yetersizlik ve intrinsik mitral kapak patolojilerinin değerlendirilmesinde yine akım-sensitif gradiyent eko sekansları kullanılmaktadır (191).

Hipertrofik kardiyomiyopatide kardiyak MR görüntülemenin yaygınlaşmasıyla atipik HKMP olgularının düşünülenden daha yaygın olduğu görülmüştür (98). Diffüz global hipertrofiden fokal segmental hipertrofiye uzanan geniş bir yelpazede HKMP alt tipleri kardiyak MR görüntüleme ile daha iyi tanımlanabilir hale gelmiştir (98). HKMP hastalarının %12'sinde anterolateral serbest duvar, posterior septum veya apekste lokalize fokal segmental sol ventrikül hipertrofisi saptanmaktadır (98,192). Bu bölgeler transtorasik ekokardiyografide değerlendirilmesi zor alanlardır (192). Bir çalışmada ekokardiyografi ile değerlendirilen hastaların %6'sında HKMP tanısının atlandığı saptanmıştır (192). Benzer olarak kontrastsız transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirilen hastaların %40'ında apikal anevrizma tanısı atlanmaktadır (119). Kardiyak MR görüntüleme apikal anevrizmanın değerlendirilmesinde en iyi görüntüleme modelidir (119). Apikal anevrizmanın kardiyak MR görüntülerinde ince miyokard rimlerinin akinezi veya diskinezisi, transmiyokardiyal skar ve geç gadolinyum tutulumu vardır (119). Çalışmalarda HKMP hastalarında sağ ventrikül duvar kalınlığının ve kütlesinin kontrol gruba göre artmış olduğu görülmektedir (126). Kardiyak MR görüntüleme sağ ventrikülün değerlendirilmesinde ekokardiyografiye üstün saptanmıştır (185).

HKMP ayırıcı tanısında da kardiyak MR görüntülemeler oldukça yardımcıdır. Hipertansif kalp hastalığı ve aort darlığında daha çok sol ventrikülde asimetrik septal hipertrofi değil konsantrik hipertrofi beklenir (185). Bazı durumlarda HKMP ile hipertansif kalp hastalığının ayırıcı tanısı zor olabilmektedir. Hipertansif kalp hastalığında sol ventrikül duvar kalınlığı çoğunlukla 15-16 mm'yi geçmemektedir (185). Hipertansif kalp hastalığı ile HKMP'nin kardiyak MR görüntüleme ile değerlendirildiği çalışmalarda segmenter duvar kalınlığındaki farkılılığı değerlendirmede kardiyak MR'ın daha sensitif olduğu görülmüştür (185). Kardiyak MR'de aort darlığı ve hipertansif kalp hastalığında, miyokardiyal fibrozisin ve yoğun-geç gadolinyum tutulumunun nadir olduğu bilinmekte olup, son çalışmalarda bu grup

hastaların %50'den fazlasında yamalı tarzda geç gadolinyum tutulum paterninin olduğu görülmüştür (193). Başka bir raporda bu tutulum paterninin aort darlığında prognostik önem taşıdığı belirtilmektedir (194). Atlet kalbi; biraz genişlemiş sol ventrikül kavitesi, simetrik hipertrofi ve diyastolik fonksiyonların normal olması ile karakterize olup çoğunlukla sol ventrikül duvar kalınlığı 15 mm'yi geçmemektedir (185). Bu grup olgularda kardiyak MR görüntüleme sol ventrikül hacim, kitle ve fonksiyonlarının değerlendirilmesinde transtorasik ekokardiyografinin tamamlayıcısı olmaktadır. Kardiyak MR ile diyastol sonu volümler ile hesaplanan duvar kalınlık indeksleri ile atlet kalbi ve HKMP ayırıcı tanısı yapılabilmektedir (195). Fabry hastalığında ise konsantrik hipertrofi ve hastaların %50'sinde geç gadolinyum tutulumu gözlenmektedir. Ancak geç gadolinyum tutulumu HKMP'den farklı olarak bazal inferolateral segmentte mid miyokardiyal yayılım ile karakterizedir (196). Sarkoidozda ise bazal ve lateral segmentlerde geç gadolinyum tutulumu olmaktadır (197). Amiloidozda diffüz sol ventrikül duvar kalınlığı ve diffüz geç gadolinyum tutulumu olmaktadır (198,199).

İnvaziv girişim planlanan hastalarda pre-prosedürel kardiyak MR incelemeleriyle anteroseptal ve inferoeptal hipertrofinin ölçümleri, mitral kapak anterior leafletin septum ile ilişkisi, subvalvüler aparatlar ve papiller kas morfolojileri değerlendirilmektedir (200). Dahası, kardiyak MR ile subvavüler yapılara anatomik cerrahi yaklaşıma karar verilmektedir. Bu sayede optimal derecede sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonunu ortadan kaldırmak için septal miyektomi ya da buna ek olarak mitral kapak cerrahisi, kordaların remodelingi ve/veya papiller kasların reoryantasyon cerrahisi kararı verilebilmektedir (178,200).

Gadolinyumlu kardiyak MR, HKMP'de yaygın görülen intertisiyel fibrozisin görüntülenmesinde değerli bir yöntemdir. Gadolinyum fibrozisli alanlarda birikir ve daha geç temizlenir. Geç gadolinyum tutulum miktarı ile kollajen yüzdesi arasında doğrudan bir ilişki bulunmaktadır (201). Gadolinyumun dağılım özelliği nedeniyle vasküler nedenli iskemi ile vasküler nedenli olmayan iskeminin ayrırt edilebilmesini sağlamaktadır (202). İskemik nedenli olmayan gadolinyum tutulumu vasküler perfüzyon alanından bağımsız olup midmiyokardiyal bölgede olmaktadır. İskemik nedenli gadolinyum tutulumu ise doğrudan vasküler beslenme alanı ile ilişkili olup subendokardiyal veya transmuraldir (203). Hipertrofik kardiyomiyopatili hastalarda

miyokardiyal fibrozisin aritmiye yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir. Nitekim LGE miktarı ile 24 saatlik Holter EKG kayıtlarında elde edilen ventriküler aritmileri arasında kanıtlanmış bir ilişki bulunmaktadır (181,204). İleriye dönük bazı çalışmalarda ani kardiyak ölüm gelişen veya uygun Implante edilebilir Kardiyoverter Defibrilatör (ICD) şoklaması alan HKMP hastalarında LGE'nin daha fazla görüldüğü belirlenmiştir (184). Kardiyak MR görüntülemede, geç gadolinyum tutulumunun sistolik disfonksiyon ve hayatı tehdit eden ventriküler aritmi gelişme riski hakkında bilgi veren noninvaziv bir belirteç olduğu düşünülmektedir (205,206).

Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında geç gadolinyum tutulum paterni oldukça değişkendir. Çoğunlukla geç gadolinyum tutulımu hipertrofik alanlarda yamalı, multıfokal mid-miyokardiyal fibrozis şeklindedir (207). Daha nadir olarak diffüz transmural septal fibrozis veya sağ ventrikül insersiyon noktalarında yamalı septal fibrozis şeklinde de görülebilmektedir (207). Geç gadolinyum tutulumu duvar kalınlığı ile korele olup ejeksiyon fraksiyonu ile ters orantılıdır (208,209). Aynı zamanda ani kardiyak ölüm risk prediktörlerinden biridir (210).

2.1.8.7 Bilgisayarlı tomografi:

Bilgisayarlı tomografinin yüksek kontrast rezolüsyonu sayesinde HKMP'li hastalarda duvar kalınlıklarının doğru ölçümü, ventriküler hacmin, miyokard kitlesinin, miyokard duvar sınırlarının değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilir. (211,212). Kardiyak BT ile eş zamanlı olarak koroner anatomi ve "muscular bridge" varlığı da değerlendirilebilmektedir (213). Suboptimal TTE görüntüsü olan ve kardiyak MR çekilmesi mümkün olmayan hastalarda BT kullanılabilir.

2.1.8.8 Nükleer görüntüleme:

Radyonüklid anjiyografi veya "tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT)" ile ventrikül hacimleri ve ejeksiyon fraksiyonu saptanabilir. Aynı zamanda ventrikülün asimetrik hipertrofisi radyonüklid anjıyografi ile değerlendirilebilmektedir. Kardiyak MR ve ekokardiyografi daha yüksek çözünürlüğe sahip olduğundan nükleer incelemelere çok fazla ihtiyaç duyulmamaktadır.

Miyokardiyal iskemiden şüphelenildiğinde ve bu iskeminin yaygınlığını saptamada ‘’bölgesel talyum alımı SPECT tekniği’’ kullanılabilir ancak iskemi olmadan hipertrofinin belirgin olduğu bölgelerdeki artmış radyoaktif izotop alımı nedeniyle diğer bölgelere göre düşük alım saptanır. Buna bağlı yanlış pozitif sonuçlar saptanabilir (214,95). Hipertrofik kardiyomiyopatili hastalarda rutin olarak SPECT önerilmemekle birlikte göğüs ağrısı olup koroner arter hastalığı açısından düşük olasılıklı hastalarda nükleer görüntülemeler düşünülebilir (75).

2.1.8.9 Kardiyak kataterizasyon ve anjiyografi:

Ekokardiyografik teknikler ve diğer non-invaziv yöntemler tanıda yeterli olduğunda genellikle kardiyak kateterizasyona ihtiyaç olmaz. Eşlik eden koroner ateroskleroz risk faktörleri varlığında ve cerrahi septal miyektomi planlanan hastalarda işlem öncesi koroner anjiyografi düşünülebilir (215). Non invaziv testlerde sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu ve derecesi net olarak değerlenderilimediğinde kardiyak kataterizasyon yapılabilir (216).

Apikal HKMP’de ventrikülografide ‘maça’ görüntüsü tipiktir ve bazen ekokardiyografi ile saptanamayan apikal anevrizmalar sol ventrikülografide saptanabilir. Tanısal kateterizasyon bulgularından biri de Brockenbrough-Braunwald-Morrow işaretidir ve prematüre bir ventrikül kontraksiyonu sonrası nabız basıncındaki daralma ile karakterizedir (217). Bazı aort darlığı tiplerinde de görülmekle beraber, bu işaret dinamik sol ventrikül çıkım yolu obstruksiyonu için tipiktir (218). Hipertrofik kardiyomiyopatide koroner anjiyografide bazen epikardial damarların sistolik obliterasyonuna neden olan ‘miyokardiyal kas köprüsü’ izlenir.

2.1.8.10 Egzersiz stres testi:

Egzersiz testinin amacı, vücudun egzersiz artışlarına karşı verdiği hemodinamik değişiklikleri gözlemektir. Egzersiz sırasında kalp hızında, kan basıncında, solunumda ortaya çıkan değişiklikler ve ulaşılan egzersiz düzeyi kardiyovasküler sistemin fonksiyonu ve kondisyon durumu hakkında bilgi verir (219). Dinamik egzersiz sırasında kişinin tüketebildiği maksimum oksijen miktarı

(maksimum oksijen alımı=VO_2 maks) ve miyokardiyal oksijen alımı (MO_2) gibi değerler hesaplanır (219).

Dinamik egzersiz için sıklıkla treadmill (kayan bant) ve bisiklet ergometreler kullanılmaktadır (220). Treadmill; egzersiz test sistemi tarafından hızı ve eğimi kontrol altında tutulan, önünde ve yanlarında tutunma barları olan, hastanın gereğinde kullanabileceği acil durdurma düğmesi bulunan hareketli bir banttır (220). Elektriksel frenleme uygulanan pedalların dakikada 50-80 kez çevrilmesi ile uygulanan bisiklet ergometrede kullanılan frenleme sistemi hızdan bağımsız olarak sarf eden gücü kalibre eder (220). Bisiklet üzerinde üst vücut hareketleri daha az olduğundan genellikle treadmill'e göre daha düzgün EKG kayıtları elde edilir (220). Egzersiz testi protokolleri hastanın üzerine elektrotların bağlanması ve kayıt sistemlerinin ayarlanmasından sonra başlatılır. Öncelikle ısınma dönemi ve ardından belirli sürelerle arttırılan güç kademeleri ile kayıtlar alınır. Treadmill üzerinde sıklıkla Bruce, modifiye Bruce ve Naughton protokolleri kullanılır (220). Test sırasında ve sonrasında hastanın klinik bulguları, semptomların varlığı, semptomların derecesi, kan basıncı, kalp hızı gibi hemodinamik parametreleri, EKG yanıtları ve gerektiğinde ekokardiyografik değişiklikleri değerlendirilir (220).

Egzersiz TTE, semptomatik HKMP hastalarında istirahatte veya provokasyonla sol ventrikül çıkış yolu gradiyenti 50 mmHg ve üzeri saptanmadığı durumda dinamik obstrüksiyonun ortaya konmasında ve obstrüksiyon derecesinin belirlenmesinde önerilmektedir (28,221). Ekokardiyografik özellikleri obstruktif hipertrofik kardiyomiyopatiyi düşündüren ancak klinik özellikleri net olmayan olan hasta grubunda egzersiz testleri ile hastalar semptomatik olabilmektedir. Hastalarda fonksiyonel kapasitenin belirlenmesi ve prognozun değerlendirilmesinde önemli bir ön gördürücü testtir (222,223). 40 yaş altı hastalarda egzersize anormal kan basıncı yanıtının olması ani kardiyak ölüm riski ile ilişkilendirilmektedir (223).

Hipertrofik kardiyomiyopatiden şüphenilen hastalara yaklaşımda istirahatte sol ventrikül çıkım yolu gradiyenti 50 mmHg ve üzeri ise obstruktif patoloji olarak değerlendirilir (224). İstirahatte LVOT gradiyenti 30 mmHg ve üzerinde ancak 50 mmHg gradiyente ulaşılamıyorsa hastaya valsalva manevrası veya amil nitrit inhalasyonu yaptırılır (224). Bu provokatif manevralarla gradiyent 50 mmHg'yı

geçiyorsa obstruktif patoloji kabul edilir (224). Provokatif manevralarla gradiyent 50 mmHg'yı geçmiyor ancak hastanın LVOT obstrüksiyonu ilişkili semptomları devam ediyorsa stres testi uygulanır. Buna rağmen gradiyent 50 mmHg'yi geçmiyorsa Mayo Kliniğin önerisine göre egzersiz veya isoproterenol uygulaması sırasında kataterizasyonla hemodinamik ölçümler yapılarak LVOT gradiyenti değerlendirilir (224).

2.1.8.11 Genetik analiz:

Son yıllarda yapılan moleküler biyolojik çalışmalar, HKMP'nin belirgin klinik ve genetik heterojenitesini vurgulamış ve konuya ilişkin yeni bakış açıları kazandırmıştır. Bunların arasında, mutant bir genin etkisi altında olan, fakat iki boyutlu ekokardiyografide veya EKG'de hastalığa ilişkin kanıtları bulunmayan asemptomatik hastaların (genotip pozitif-fenotip negatif bireyler) klinik öncesi dönemde tanınabilmesi sayılabilir.

Hipertrofik kardiyomiyopati tanısı almış hastalarda en az 3 kuşak aile öyküleri alınmalı ve ailede ani kardiyak ölüm sorgulanmalıdır. Hipertrofik kardiyomiyopati mutasyonuna yol açan sistemik tutulumla giden genetik hastalıklardan şüpheleniliyorsa (Glikojen depo hastalığı, Danon Hastalığı, Anderson-Fabry Hastalığı) genetik inceleme önerilmektedir (225-227).

Ailede açıklanamayan ani ölüm öyküsü olan olgularda yapılan postmortem çalışmalarla HKMP tanısı konulabilmekte ve birince derece asemptomatik aile bireylerine genetik analizle tanı konulabilmektedir (228,229). Moleküler incelemelerle hastalığa neden olan varyant gen tespit edilir, genotip pozitif bireylere yönelik tedavi stratejisi buna göre şekillenir. Hipertrofik kardiyomiyopatinin prognozu, bulunan mutasyona göre değişmektedir. Bu nedenle hastalar asemptomatik olsalar bile zamanla klinik prezentasyonu değişebileceğinden belirli aralıklarla takip edilmelidir (228,229).

2020 ACC/AHA Kılavuzu'na göre HKMP'den şüphelenen veya ailesinde HKMP öyküsü olan hastalara öncelikle tanısal testler (EKG, görüntüleme, genetik testler) uygulanmalıdır. Genetik inceleme sonucunda HKMP tanısı konulan kişide hastalık ilişkili patojenik veya olası patojenik varyant tespit edilirse eş zamanlı olarak

aile üyelerine de genetik tarama yapılmalıdır (230). Fenotip negatif ve patolojik/olası patolojik varyant pozitif çıkan aile üyelerine başlangıçta EKG, ekokardiyografi ve gerekirse kardiyak MR görüntüleme yapılmalıdır, erişkinler 3-5 yıl aralıklarla, çocuklar ve adölesanlar 1-2 yıl aralıklarla takip edilmelidir (231). Patolojik/olası patolojik varyant negatif aile üyelerine asemptomatiklerse daha fazla tanısal inceleme önerilmemektedir (231). HKMP tanısı alan kişilerde önemi bilinmeyen veya iyi seyirli varyant tespit edildiğinde ise diğer aile üyeleri klinik açıdan değerlendirilmelidirler ancak genetik tarama önerilmemektedir (230). Tanımlanabilirlik açısından önemi bilinmeyen varyantlara ikinci aşama proband incelemeleri yapılmalı, patolojik varyant grubuna dahil edilip edilmeyeceği değerlendirilmelidir (230). Genotip pozitif-fenotip negatif bireylere primer koruma amacıyla ICD implantasyonu önerilmemektedir (231).

2.1.9 Tanı Kriterleri

Herhangi bir kardiyak, metabolik veya sistemik bir hastalıkla ilişkilendirilmemiş, görüntülemede sol ventrikül maksimum duvar kalınlığı 15 mm ve üzeri olması hipertrofik kardiyomiyopati tanısı koydurmaktadır (9). Ailede HKMP öyküsü, tipik dinamik çıkış yolu obstrüksiyonu varlığı, anormal EKG paterni, sol ventrikül duvar kalınlığı 13-14 mm olduğunda da HKMP tanısı konulabilir (232). Hipertrofik kardiyomiyopatili olgular, şiddetli hipertrofi gösterirler ve HKMP popülasyonunda ortalama sol ventrikül duvar kalınlığı 21-22 mm saptanmıştır (233,234).

Tanıda hipertrofik kardiyomiyopatiden şüphelenilen hastalarda semptomlar ve aile öyküsü sorgulanmalı, detaylı bir fizik muayene yapılmalıdır. Ambulatuar ve/veya 12-lead elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve kardiyak MR görüntüleme ile değerlendirildikten sonra sıklıkla tanı konulmaktadır. Aile öyküsünde etkilenmiş bireyler varsa genetik testler yapılmalıdır. Tüm hastalar ani kardiyak ölüm riski açısından değerlendirilmelidir.

Hasta profilleri şu şekilde özetlenebilir (235):

1) İnvaziv girişimin gerekmediği stabil hastalar

2) Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonuna bağlı kalp yetmezliği olan hastalar

3) Artmış ani ölüm riski olan hastalar (ICD adaylarıdır)

4) Atriyal fibrilasyonu olan sistemik tromboemboli riski nedeniyle antikoagülan tedavi planlanan hastalar

5) Nonobstruktif son dönem kalp yetmezliği gelişmiş hastalar.

2.1.10 Ayırıcı Tanı

2.1.10.1 Hipertansif kardiyomiyopati:

Hipertansiyonlu hastalarda gelişen sol ventrikül hipertorfisi bazen HKMP ile karışabilir. Özellikle sol ventrikül duvar kalınlığı 13-18 mm olduğunda hipertansif kardiyomiyopatiyi HKMP'den ayırmak daha da güçleşir. Hastalarda normal 12 derivasyonlu EKG bulguları olması veya repolarizasyon anormallikleri olmaksızın izole voltaj artışı tanıda hipertansiyonu düşündürmelidir. Ayrıca sıkı kan basıncı kontrolü ile 6-12 ay içerisinde sol ventrikül hipertrofisinin gerilediği gözlemlenebilir.

Hipertansif kalp hastalığı ve HKMP'nin ekokardiyografik olarak benzerlikleri ve farklılıkları bulunmaktadır. Ekokardiyografide hipertrofinin apeks, anterolateral serbest duvar veya posterior septumda lokalize olması, LV duvar kalınlığının 18 mm'den fazla olması HKMP lehine bulgulardır (235). Sistolik ön hareket, HKMP'de tanısal anlamda değerli olmasına rağmen hipertansif kalp hastalığında daha çok tedavi edilmemiş veya ciddi hipertansiyonu olan hastalarda görülebilmektedir. Ayrıca HKMP'de sistolik ön hareket daha çok erken veya midsistolde görülürken, hipertansif kalp hastalığında sistol sonuna doğru oluşur (236). Sistolik velositeler hem HKMP'de hem de hipertansif kalp hastalığında artmıştır. HKMP'de diyastolik disfonksiyonun derecesi çoğunlukla hipertansif kalp hastalığına göre daha yüksek olduğundan HKMP'de erken diyastolik velositeler hipertansif kalp hastalığına göre daha düşük saptanmaktadır (237).

Hipertansif kalp hastalığı ile HKMP'nin kardiyak MR görüntüleme ile değerlendirildiği çalışmalarda segmenter duvar kalınlığındaki farklılığı

değerlendirmede kardiyak MR'ın daha sensitif olduğu saptanmıştır (185). HKMP'de kardiyak MR görüntülemede yoğun-geç gadolinyum tutulumu görülürken, hipertansif kalp hastalığında yamalı tarzda geç gadolinyum tutulum paterninin olduğu görülmüştür (193).

2.1.10.2 Aortik valvulopatiler:

Sistolik ejeksiyon üfürümü nedeni ile aort darlığı, HKMP ile sık karışır. Aort kapak hastalıkları çeşitli manevralarla üfürümün farklı davranışı ile HKMP'den ayrılır (61). Aort darlığında geç ve yavaş yükselen karotis nabzı varken, hipertrofik kardiyomiyopatide karotis nabızları güçlüdür (61). Floroskopik incelemede aort kapağında kalsifikasyon izlenir. Bu grup hastalarda ekokardiyografide anormal septal kalınlaşma olsa da genellikle 15 mm'yi geçmemektedir.

Hipertrofik kardiyomiyopatide sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu dinamik olduğundan ekokardiyografide velosite eğrileri erken sistolde oluşmaya başlar, mid-geç sistole kadar artış gösterir, ardından pikini yapar ve azalmaya başlar (238). Sol ventrikül çıkım yolunda sabit bir darlık olduğunda (aortik valvulopatiler gibi) ise velosite eğrileri erken sistolde pik yaparak azalmaya başlar (238).

Kardiyak MR'de aort darlığı ve hipertansif kalp hastalığında, miyokardiyal fibrozisin ve yoğun-geç gadolinyum tutulumunun nadir olduğu bilinmekte olup, son çalışmalarda bu grup hastaların %50'den fazlasında yamalı tarzda geç gadolinyum tutulum paterninin olduğu görülmüştür (193). Başka bir raporda bu tutulum paterninin aort darlığında prognostik önem taşıdığı belirtilmektedir (194).

2.1.10.3 Atlet kalbi:

Profesyonel sporcularda kalp boşluklarında büyüme ve sol ventrikül duvar kalınlığında artış gözlenebilir. Atletlerde sol ventrikül duvar kalınlığı nadiren 13 mm'yi geçer. Sol ventrikül duvar kalınlığı 15 mm ve üzeri olması, ventrikül kavitesinin normal veya küçük olması, diyastolik disfonksiyon varlığı HKMP lehine bulgulardır (239). Bu grup olgularda kardiyak MR görüntüleme; sol ventrikül hacim,

kitle ve fonksiyonlarının değerlendirilmesinde transtorasik ekokardiyografinin tamamlayıcısı olmaktadır. Kardiyak MR ile diyastol sonu volümler ile hesaplanan duvar kalınlık indeksleri ile atlet kalbi ve HKMP ayırıcı tanısı yapılabilmektedir (195).

2.1.10.4 Sekonder kardiyomiyopatiler:

Klinik olarak HKMP'den şüphe edilen hastalarda sekonder kardiyomiyopati prevalansı %5-10 saptanmaktadır (1). Glikojen depo hastalıkları (Danon hastalığı, Pompe Hastalığı), lizozomal hastalıklar (Anderson-Fabry Hastalığı), mitokondrial hastalıklar ve kardiyak amiloidozis ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

Anderson-Fabry hastalığı X'e bağlı geçiş gösteren, lizozomal hidrolaz enzimi olan alfa galaktozidaz enzim eksikliğine bağlı ortaya çıkan bir hastalıktır. Hastalık X kromozomunun uzun kolundaki GLA mutasyonu ile ilişkilendirilmiştir. HKMP'den şüphenilen hastaların yaklaşık %1-3'ünde Anderson-Fabry hastalığı saptanmaktadır (240). Ekokardiyografide sıklıkla sol ventrikül lateral duvarı etkilenir, logitudunal strain oranı azalmıştır, dairesel strain oranları normal saptanır. Papiller kas ve leafletlerde hipertrofi izlenebilir (240). Fabry hastalığında kardiyak MR'da hastaların %50'sinde geç gadolinyum tutulumu gözlenmektedir. Ancak geç gadolinyum tutulumu HKMP'den farklı olarak bazal inferolateral segmentte mid miyokardiyal yayılım ile karakterizedir (196).

Sarkoidozda ise bazal ve lateral segmentlerde geç gadolinyum tutulumu olmaktadır (197).

Amiloidoz ise hücredışı alanda amiloid fibrillerinin birikimiyle karakterize bir hastalıktır. Kardiyak amiolodozda immunglobulin hafif zincir (AL amiloidoz) veya transtiretin tip amiloidoz (ATTR) tiplerine daha sık rastlanmaktadır. Ekokardiyografide konsantrik, biventriküler hipertrofi görülmesi, interatriyal septum ve kapaklarda kalınlaşma, perikardiyal efüzyon saptanması kardiyak amiloidoz lehine bulgulardır (198,199). Amiloidozun kardiyak MR görüntülerinde inversiyon recovery sekanslarında miyokardiyal nulling time da kısalma karakteristiktir (198,199).

Ayırıcı tanıda akla gelebilecek sekonder kardiyomiyoptiler Tablo 4'te özetlenmiştir (2):

Tablo 4. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken sekonder kardiyomiyopatiler

Yaş	Klinik belirti ve bulgular	Etiyoloji
İnfantlar (0-12 ay)	Dismorfik özellikler, gelişme geriliği, metabolik asidoz	Nöro-kardiyo-fasiyo-kutanöz sendromlar, glikojen depo hastalıkları, mitokondrial hastalıklar, diyabetik anne bebeği
Erken çocukluk	Öğrenme güçlüğü, kognitif fonksiyonlarda gelişim geriliği	Nöro-kardiyo-fasiyo-kutanöz sendromlar Mitokondrial hastalıklar
Adölesan	Kas-iskelet sisteminde güçsüzlük, hareket bozuklukları	Friedrich ataksisi, Danon hastalığı, Mitokondrial hastalıklar
Erişkinler	Hareket bozuklukları, periferik nöropatiler, renal fonksiyon bozuklukları	Anderson-Fabry hastalığı, Friedrich ataksisi, infiltratif hastalıklar (ör: amiloidoz), glikojen depo hastalıkları

2.1.11 Tedavi

Tedavi stratejileri hastaların semptomları ve sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunun derecesine göre değişmektedir. Amaç semptomları kontrol altında almak, komplikasyonları önlemek ve ani ölüm riskini azaltmaktır. Tedavi yöntemleri aşağıdaki özetlenmiştir:

1) Farmakolojik Tedavi

2) Perkütan transluminal septal miyokardiyal ablasyon

3) Kalp pili ile iki ventrikül uyarımı

4) Cerrahi tedavi

2.1.11.1 Asemptomatik hastalar:

Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarının çoğu asemptomatiktir, bu nedenle bu hasta grubunda çoğunlukla yaşam tarzı değişiklikleri yeterli olmaktadır. Hastaların birinci derece yakınlarının taranması ve ani ölüm açısından risk belirlenmesi oldukça önemlidir. Hastalara yüksek riskli fiziksel aktivitelerden (yarışmalı sporlar ve yoğun fiziksel aktiviteler) uzak durması önerilmektedir (241). İzometrik egzersizler yerine aerobik egzersizler tercih edilmelidir. Son çalışmalarda görülüyor ki orta-ileri aerobik egzersizler HKMP hastalarında egzersiz kapasitesini arttırmaktadır (242). Fonksiyonel kapasitenin artmasıyla birlikte yaşam kalitesinin de arttığı gözlenmiştir (242).

Asemptomatik ancak dinamik sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu olan hastalarda hidrasyona dikkat edilmeli, vazodilatasyon yapabilecek çevresel faktörlerden (yoğun alkol alımı) uzak durulmalıdır.

2.1.11.2 Semptomatik obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatide farmakolojik tedaviler:

Medikal tedavide temel amaç egzersiz ilişkili dispne, göğüs ağrısı, çarpıntı gibi sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunun neden olduğu semptomları azaltmaktır.

Vazodilatör etkisi olamayan beta blokörler medikal tedavide ilk seçenek olarak kullanılırlar ve kalbin adrenerjik uyarımını baskılayarak sol ventrikül çıkım yolu gradiyentini azaltırlar. Kalp hızının ve ventriküler aritmilerin kontrolünü sağlayarak, ventrikül kontraktilitesini ve duvar gerilimini azaltarak, diyastolik doluş süresini uzatarak miyokardiyal oksijen tüketimini düşürür ve anjina, nefes darlığı, egzersiz intoleransı veya konjestif kalp yetmezliği bulgularını ortadan kaldırırlar (243,244). Hastanın semptom ve tolerasyonuna göre beta blokör ajanlara doz titrasyonu yapılmalıdır. Herhangi bir nedenle ilacın kesilmesi gerekirse adrenerjik hipersensitiviteye bağlı ribaund gelişmemesi için beta blokör tedavi yavaş yavaş

kesilmelidir. Yüksek dozda kullanımı ise halsizlik ve presenkop ataklarına sebep olabilir (243,244).

Non-dihidropridin kalsiyum kanal antagonistleri (verapamil, diltiazem), tedavide ikinci seçenek olan ilaçlardır. Beta blokör tedaviyi iyi tolere edemeyen veya tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda etkin olabilmektedirler. Özellikle sol ventrikül çıkım yolu gradiyentinin 30 mmHg'nın altına düşürülemediği durumlarında tercih edilecek ikinci sıra ilaçlardır (244). Kalsiyum kanal blokörleri yavaş kalsiyum kanallarını inhibe ederek kalsiyumun hücre içerisine girişini engeller, hiperkontraktilite ve diyastolik dolum bozukluğunu düzeltir, sol ventrikül relaksasyonunu ve dolumunu olumlu yönde etkilerler. İstirahatte sol ventrikül çıkış gradiyenti ileri derecede yüksek olan (LVOT gradiyenti >100 mmHg) ve yüksek sol atriyal basıncı olanlarda verapamil kullanımı sakıncalıdır (245). Bu olgularda vazodilatasyon gradiyenti arttırırken, negatif inotropik etki sistolik fonksiyonları bozar (245). İleti sistemindeki bozukluk da tabloyu ağırlaştırır. İstirahatte ciddi gradiyent bulunan yüksek ventrikül dolum basıncına sahip olguların %10'unda sol kalp yetmezliği, kardiyojenik şok ve hatta ölüm gelişebilmektedir (245,246). Pulmoner konjesyonu veya ritim bozukluğu olanlarda beta blokör ve kalsiyum kanal blokörleri birlikte kullanılıcaksa oldukça dikkatli olunmalıdır. Periferik vazodilatasyon etkileri güçlü olan dihidropridin grubu kalsiyum kanal antagonistlerinin kullanımından kaçınılmaldır (244).

Disopiramid Sınıf 1A antiaritmik olup negatif inotropik ve periferik vazokonstrüktör etki bazal sol ventrikül çıkış yolu gradiyentini düşürür; egzersiz toleransını ve fonksiyonel kapasiteyi düzeltir (247). Semptomatik iyileşme sağlar. Ejeksiyon zamanı ve kardiyak debi artar. Kalsiyum kinetiğini değiştirerek sol ventrikül sistolik fonksiyonunu deprese eder, periferik vazokonstrüksiyon yapar (247). Proaritmik etkisi nedeniyle daha çok beta blokörlere veya kalksiyum kanal blokörlerine cevapsız çıkış yolu obstrüksiyonlu hastalarda kullanılmaktadır (248). QT süresini uzattığı bilinen disopramid, hastalara başlanmadan önce bazal EKG değerleri bilinmeli ve QT intervali belirli aralıklarla takip edilmelidir (248). Beta blokör tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda tedaviye ek olarak septal redüksiyon terapilerine geçiş süresince kullanılabilir (248). Antikolinerjik yan etkileri için dikkatli olunmalıdır, gerekirse pridostigmin tedaviye eklenebilir.

Periferik vazodilatasyonu arttıran, art yükü düşüren, intravasküler volümü deprese eden, pozitif inotropik etki gösteren herhangi bir ilaç dinamik sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunu artırır (244). Bu nedenle Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi blokörleri ve nitratların kullanımından kaçınılmalıdır. Dispne ve pulmoner konjesyon gelişen HKMP hastalarında düşük doz diüretikler semptomları azaltmak amacıyla kullanılabilir ancak hipovolemi açısından hastalar dikkatle izlenmelidir (244).

Semptomatik, nonobstruktif korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu HKMP hastalarında beta blokörler ve nondihidropridin kalsiyum kanal blokörleri medikal tedavide ilk seçilecek ajanlar olmalıdır. Bu tedavilere rağmen hastalarda persistan dispne varsa düşük doz diüretikler tedaviye eklenebilmektedir (243,244). Ciddi semptomları olan, ancak sol ventrikül çıkım yolu daralması bulunmayan olgularda semptomların giderilmesi için tek çözüm farmakolojik tedavi ile ventrikül diyastolik dolumun düzeltilip miyokardiyal iskeminin azaltılmasıdır (244).

Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında atriyal fibrilasyon yaygın görülen bir ritm bozukluğudur. Hastalarda artmış tromboemboli riski nedeniyle CHA_2DS_2-VASc skorundan bağımsız olarak klinik ve subklinik atriyal fibrilasyonu olan tüm hastalara antikoagülan tedavi başlanmalıdır (57). Tedavide ilk seçenek direkt etkili oral antikoagülanlar olup ikinci sırada vitamin K antagonistleri önerilmektedir. Beta blokör ve non dihidropridin kalsiyum kanal blokörleri genellikle atriyal fibrilasyon varlığında kalp hızının kontrolünde etkilidir. Bunun dışında tedaviye disopramid, flekainid ve propafenon, sotalol, dofetilid, dronedarone veya amiodaron eklenebilir (249). Bazı olgularda atriyoventriküler nod ablasyonu ve kalp pili implantasyonu gerekebilir (249).

Sistolik disfonksiyon gelişmiş HKMP hastalarında (EF<%50) güncel kılavuzların önerisi ile kalp yetmezliği tedavi edilmelidir. ARNI (anjiyotensin reseptör blökeri-neprilsin inhibitörü), ACE (anjiyotensin converting enzim) inhibitörleri, betablokörler ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri hastanın tolerasyonuna bağlı olarak medikal tedaviye eklenmelidir (250). Son dönem hastalar kalp transplantasyonu ve destek cihazları açısından değerlendirilmelidir (251).

2.1.11.3 Mavacamten:

Mevcut farmakolojik tedaviler semptomları azaltmak için kullanılsa da HKMP fizyopatolojisini spesifik olarak hedefleyen farmakolojik ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır. Mavacamten aktin-miyozin kenetlenmesini ve dolayısı ile kardiyak kontraktiliteyi azaltan allosterik bir miyozin inhibitörüdür (252,253). Hayvan modellerinde mavacamtenin miyokard kontraktilitesini azalttığı ve buna bağlı olarak sistolik ön hareketi ve sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonunu azalttığı görülmüştür (254). Mavacamten'in faz 2a çalışması olan PIONEER-HCM'de semptomatik obstruktif HKMP hastalarına önceki tedavileri bıraktırılıp günlük 10-15 mg mavacamten tedavisi başlanmış ve 12 hafta boyunca hastalar takip edilmiştir. Çalışmanın sonucunda hastaların egzersiz sonrası sol ventrikül çıkım yolu gradiyentlerinde azalma ve egzersiz kapasitesinde artış saptanmıştır (255). Aynı zamanda hastaların NT-proBNP seviyelerinde düşüş izlenmiştir (255). Explorer-HCM çalışması ile birinci sınıf bir kardiyak miyozin inhibitörü olan mavacamten'in semptomatik obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında etkinlik ve güvenirliliğinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir (256). MAVERICK-HCM (NCT03442764) faz 2 çalışmasında da obstruktif olmayan fakat semptomu olan HKMP hastalarında, özellikle NT-proBNP ve kardiyak troponin düzeylerinde mavacamtenin olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (256).

Mavacamten dışında perheksilin, trimetazidin, ranolazin, eleklazin, N-asetil sistein gibi moleküllerin çalışmaları da devam etmekte olup gelecekte HKMP tedavisinin bir parçası olabilir (256).

2.1.11.4 Girişimsel tedaviler:

Tolere edilen maksimum dozda medikal tedaviye rağmen semptomatik (NYHA 3-4), sol ventrikül çıkış yolu gradiyenti 50 mmHg ve üzeri olan hastalarda septum kitlesini azaltmaya yönelik deneyimli merkezlerde cerrahi miyektomi veya septal alkol ablasyonu yapılmalıdır.

2.1.11.4.1 Perkütan transluminal septal miyokardiyal ablasyon:

Septal arterin alkol ile ablasyonu, septal arterin beslediği miyokard dokusunda infarktüs oluşturarak doku kaybı sağlar. Sol ventrikül çıkış yolundaki gradiyent azalır, semptomatik iyileşme sağlar. Alkol ablasyonu sonrasında septal arter bölgesindeki miyokard dokusunun önce hareketleri azalır, gelişen infarktüs ile dokuda incelme meydana gelir ve sol ventrikül çıkış yolu genişler. İşlem sırasında sol ön inen arter septal perforatör dalında balon şişirilir, kontrast madde verilir ve boyanın sol ön inen artere kaçmayacağından emin olunur.

Cerrahi kontrendikasyonu bulunan veya ileri yaştaki hastalarda alkol ablasyonu cerrahi miyektomiye tercih edilebilir. Septum kalınlığı 30 mm ve üzeri ve istirahatte sol ventrikül çıkış yolu gradiyenti 100 mmHg üzeri olan hastalarda alkol ablasyon etkinliği daha kısıtlı olmaktadır (257).

İşlemin mortalitesi %1'den az olmakla birlikte bazı komplikasyonları bulunmaktadır (2). Septal alkol ablasyonu yapılan hastalarda işlem sonrası dal bloğu gelişme riski ve kalıcı pacemaker ihtiyacı daha fazladır. Olguların %7 ile 20'sinde septal ablasyon sonrası rezidü obstrüksiyon saptanmış, tekrarlayan ablasyona veya cerrahi miyektomiye ihtiyaç duyulmuştur (258-260).

Ablasyon ve cerrahi miyektomiyi karşılaştıran bir seride işlem sonrası klinik düzelme her iki grupta benzer olmakla beraber, miyektomi sonrasında istirahat ve provokasyonla ölçülen çıkım yolu gradiyentleri, mitral sistolik öne hareket ve fonksiyonel kapasite cerrahi grupta daha düşük bulunmuştur (261).

2.1.11.4.2 Ventriküler septal miyektomi:

Hipertrofik kardiyomiyopatide cerrahi tedavi ilk kez 1957 yılında septumdaki hipertrofik müsküler kabartıya miyektomi yapılması şeklinde uygulandı, daha sonraları miyotomi ve miyektomi cerrahi tedavide yaygınlaştı.

Morrow ve arkadaşları tarafından tanımlanarak modifiye edilen ve günümüzde de Morrow prosedürü olarak isimlendirilen subaortik septal miyektomi başlıca cerrahi girişim yöntemidir (262). Cerrahi tekniğin esası septal miyektomidir, ancak papiller kasların serbestleştirilmesi ve kısmi rezeksiyonu, mitral kapak ön yaprakçığın plikasyonu diğer aşamaları oluşturmaktadır. Ameliyatın esas amacı sol ventrikül

içinde ve çıkım yolunda sistolde yeterli kan akımını sağlayacak açıklığın oluşturulmasıdır (262,263). Hipertrofik miyektomide tercih edilen yaklaşım transaortik yaklaşımdır(1). Başarılı operasyon sonrası sol ventrikül çıkış yolu gradiyenti,sol ventrikül basınçları ve duvar stresi, sistolik ön hareket ilişkili mitral yetersizliği ve sol atrium çapı azalır (263,264).

Cerrahi miyektomi, semptomatik, genç ve septumu ileri derecede hipertrofik (>30 mm), eş zamanlı koroner arter hastalığı veya kapak hastalığı nedeniyle zaten opere edilecek olan hastalarda ilk seçenek olmalıdır. Aynı zamanda intrinsik mitral kapak patolojileri olan, papiller kas rekonstrüksiyonu gereken hastalarda da öncelikle cerrahi tedavi tercih edilmelidir. Paroksismal AF'si olan, intraoperatif pulmoner ven izolasyonu veya Maze prosedürü planlanan hastalarda da cerrahi septal miyektomi önceliklidir. (265,266) 50 yaş altı, sol atrium çapı 46 mm'nin altında, atriyal fibrilasyonu olmayan erkek hastalarda en iyi cerrahi sonuçlar alınmaktadır (267).

Deneyimli merkezlerde operasyonun mortalitesi %1'in altında, klinik başarı %90-95'in üzerindedir (144,248,263). İşlem sonrasında ileti sistemine ait komplikasyonlar görülebilir. Miyektomi sonrası hastalarda görülen geçici kalp bloğu postoperatif dönemde kısa bir süre sonra düzelir, ancak bazen geçici kalp pili desteği gerekebilir. Olguların %5-10'unda kalıcı kalp pili implantasyonuna ihtiyaç duyulabilir (268). Ventriküler septal defekt, miyektomi sonrası oldukça ender görülen bir komplikasyon olup görülme oranı %0-2 arasında değişmektedir (269). İnterventriküler septum kalınlığının 18 mm'nin altında olan olgularda görülme sıklığı artar (269). Erken dönemde gelişirse fazla rezeksiyona, geç dönemde gelişirse miyokard enfarktüsüne bağlı olduğu düşünülür (269).

Cerrahi rezeksiyon ile olguların %90'ından fazlasında gradiyent ortadan kalkarken, %10-25 olguda hafif gradiyent kalabilir (270). Rezidüel darlığın kaldığı ve semptomlarda azalmanın olmadığı vakalarda reoperasyon endikasyonu vardır.

- Kime septal alkol ablasyonu kime cerrahi tedavi?

Septal alkol ablasyonu ve cerrahi miyektominin karşılaştırıldığı çalışmalara bakıldığında ventriküler septal miyektomide yapılan sternotomi ve kardiyopulmoner bypass operatif riskleri oluşturmaktadır (164). Benzer olarak septal perforatör dalların

anatomisi ve kardiyovasküler hastalık öyküsü de septal alkol ablasyonu için risk oluşturmaktadır (164). Septal alkol ablasyonuna göre miyektomi cerrahisi sonrasında sol ventrikül çıkım yolu gradiyentinde daha fazla düşüş olmaktadır (271). Eş zamanlı primer kapak hastalığı, birden fazla obstrüksiyon veya başka bir yapısal kalp hastalığı olan hastalarda miyektomi daha iyi bir seçenek olmaktadır. İstirahat gradiyentinin yüksek, septumu kalın (>18 mm) ve genç bireylerde (65 yaş altı) miyektominin daha etkili olduğu görülmüştür (272). Septal alkol ablasyonu sonrası oluşan skar nedeniyle bu grup hastalarda artmış aritmojenik risk bulunmaktadır (273,274).

Sonuç olarak operatör deneyimi ve hastayla birlikte alınan kararlar ile optimal invaziv yaklaşımın hangisi olacağına karar verilmektedir. Yaşlı, komorbiditesi yüksek, sedanter yaşayan, beklenen yaşam süresi sınırlı olan, sol ventrikül çıkım yolu gradiyenti çok yüksek olmayan, septal kalınlığı daha az olan hastalara septal alkol ablasyonu tercih edilebilir (275). Bunun yanında daha genç, sağlıklı, aktif, yaşam beklentisi uzun olan, sol ventrikül çıkım yolu gradiyenti yüksek, septumu daha kalın ve eş zamanlı başka bir yapısal kalp hastalığı olanlarda ise miyektomi daha iyi bir seçenek olmaktadır (275).

2.1.11.4.3 İki odacıklı pacemaker implantasyonu:

Çift kalp boşluğu kalıcı pil uygulaması (dual chamber pacing) ilaç tedavisine dirençli konjestif kalp yetmezliği bulguları bulunan erişkin hastalarda seçilebilecek alternatif bir tedavi şeklidir (276). Günümüzde medikal tedaviye yanıt vermeyen hipertrofik kardiyomiyopatili olgularda veya invaziv girişimlerin riskli olduğu durumlarda ‘pacing’ uygulaması faydalı olabilmektedir (276). Sağ ventrikül ve sağ atriyumdan sürekli pacing yapılması ventrikülde aktivasyon sırasının değişmesine neden olur (kontraktilite önce sağ ventrikülden başlıyor). Böylece sol ventrikül çıkış yolu gradiyenti azalır ve buna bağlı semptomatik iyileşme gözlenebilir. Etkinliği cerrahi kadar değildir, ancak atriyal aritmi varsa daha fazladır (276).

Kalıcı atriyoventriküler (AV) ardışık (sequential) pacing parametreleri, sağ ventrikül apeksinin maksimal pre-eksitasyonunu sağlayacak ancak sol ventrikül doluşunu minimal etkileyecek şekilde optimize edilmelidir (277). Bu amaçla iki

odacıklı pacemaker implantasyonu tipik olarak istirahatte algılanan AV intervali kısa (100±30 msn) olacak şekilde programlanmalıdır (277). Egzersiz sırasında komplet ventriküler uyarı (capture) sağlanması için dinamik paced AV interval devrede olmalı ve pacing üst hızı egzersiz esnasında ulaşılabilen maksimum hızın üzerine programlanmalıdır (277).

Pacemaker ani ölüm riskini azaltmaz, hastalığın ilerlemesini engellemez ve non obstruktif HKMP'de kullanım alanı yoktur. Pil işlemine bağlı olarak enfeksiyon, elektrod deplasmanı, ölüm gibi riskler olduğu da unutulmamalıdır (277).

2.1.12 Ani Kardiyak Ölüm Riskinin Değerlendirilmesi ve Korunma

Hipetrofik kardiyomiyopati hastalarında ani ölüm her yaş grubunda görülebilmektedir. Hatta bazen hastalığın ilk belirtisi olarak ortaya çıkabilir. HKMP tanısı almış erişkinlerde ani ölüm görülme sıklığı yaklaşık %1 olup pediyatrik grupta prevelansın daha yüksek olduğu bilinmektedir (278).

Hastalığın seyri araya giren aritmiler (ventriküler taşikardiler, hasta sinüs sendromu, atriyoventriküler ileti bozuklukları) veya sol ventrikül çıkış yolu gradiyentinin artması ile kötüleşir ve ani ölüm gelişir. Hipertrofik kardiyomiyopatililerde ölümler pek çok mekanizma ile gelişebilir:

1. Hipertrofik kardiyomiyopatili genç atletlerde spor esnasında ani ölümler görülebilmektedir ve gençler arasında yarışmalı sporlara bağlı görülen ölümlerin birinci sebebidir (279).

2. Hipertrofik kardiyomiyopati ileri dönemde dilate kardiyomiyopatiye dönüşür ve sol ventrikül duvar kalınlığı azalmış olup sistolik fonksiyonlar bozulurken subaortik gradiyent de azalır. Hastaların çoğunda geri dönüşümsüz miyokardiyal perfüzyon anomalileri ani ölüm ile sonuçlanabilir (2).

3. Atriyal fibrilasyonla birlikte gelişen senkopa ve hemodinamik intsabilite ile ölümcül aritmilere dönüşerek ani kardiyak ölüm gelişebilir (2).

2014 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği 16 yaş üzerindeki hipertrofik kardiyomiyopatili hastalarda 5 yıllık ani ölüm riskini hesaplamak için bir skorlama

sistemi geliştirmiştir. Algoritmaya göre yapılan hesaplama ile hastalar düşük (5 yıllık ölüm riski<%4), orta (5 yıllık ölüm riski %4-6) ve yüksek riskli (5 yıllık ölüm riski>%6) olarak değerlendirilmektedir. Skorlama sisteminde kullanılan parametreler şöyledir (1):

1) Sol ventrikül maksimum duvar kalınlığı

2) Sol atriyum çapı

3) İstirahat veya valsalva ile ölçülen maksimum sol ventrikül çıkım yolu gradiyenti

4) Ailede ani kardiyak ölüm öyküsü

5) Süreksiz ventriküler taşikardi

6) Açıklanamayan senkop

7) Yaş

Bu skorlama sistemi 16 yaş üzeri resüsite edilmiş ventriküler taşikardi (VT)/ventriküler fibrilasyon (VF), senkopa veya hemodinamik instabiliteye neden olan spontan sürekli VT öyküsü olan hastalar için uygun değildir (1). Ayrıca 16 yaşından küçük, elit atletler, metabolik veya infiltratif kalp hastalığı olanlar, miyektomi ya da septal alkol ablasyonu öyküsü olanlar için de kullanılamamaktadır (1). Maksimum sol ventrikül duvar kalınlığı 35 mm ve üzeri olan hastalarda 5 yıllık ölüm riski hesaplanırken dikkatli olunmalıdır (1).

2020 ACC/AHA kılavuzunda ise HKMP hastalarında ani ölüm majör risk faktörleri şu özetlenmiştir (2):

1) Aile anamnezinde aynı hastalığa bağlı ani ölüm hikayesi bulunması

2) Masif sol ventrikül hipertrofisi (maksimum duvar kalınlığı 30 mm ve üzeri)

3) Açıklanamayan senkop

4) Sol ventrikül sistolik disfonksiyon (EF<%50)

5) Sol ventrikül apikal anevrizma varlığı

6) Kardiyak MR görüntülemede yoğun, geç gadolinyum tutulumu

7) Monitörizasyonla süreksiz ventriküler taşikardi atakları (3 sn'den uzun, 10 atımdan fazla, 200 atım/dk ve üzeri hızda).

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin geliştirdiği 5 yıllık ölüm riski skorlama sisteminde apikal anevrizma varlığı, kardiyak MR'da geç gadolinyum tutulumu, sistolik disfonksiyon gibi parametreler yer almamaktadır.

Sekonder koruma olarak VT/VF ilişkili kardiyak arrest veya senkop, hemodinamik instabiliteye neden olan spontan sürekli VT öyküsüne sahip, yaşam beklentisi 1 yıl üzerindeki hastalara Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD) implantasyonu güçlü bir şekilde önerilmektedir (1). Primer korumada ise arrest öyküsü olmayan hastalarda hesaplanmış 5 yıllık ölüm riski %6 üzerinde ve yaşam beklentisi 1 yıldan fazla olanlara IIa kanıt düzeyi ile ICD implantasyonu önerilmektedir (1). Bunun yanında 2020 ACC/AHA kılavuzunda yer alan majör risk faktörlerinden en az birine sahip HKMP hastalarına da IIa kanıt düzeyi ile ICD implantasyonu önerilmektedir (2). 5 yıllık ölüm riski %4'ün altında olan ve beraberinde ek risk faktörü olmayan (örneğin egzersize anormal kan basıncı yanıtı veya ailede birden fazla genç ani ölüm öyküsü) hastalara primer koruma amaçlı ICD implantasyonu önerilmemektedir (278). Hastalar 1-2 yıl aralıklara ani ölüm riski açısından tekrar değerlendirilmelidir. Mevcut ani ölüm riskine sahip olmayan hastalar kardiyak MR ile değerlendirildiğinde yoğun geç gadolinyum tutulumu gözlenenlere veya sistolik disfonksiyon saptanan hastalara da ICD implantasyonu düşünülebilir (280).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

01 Ağustos 2018 – 01 Mayıs 2022 tarihleri arasında S.B.Ü. İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde HKMP ve 3. derece ve üzerinde mitral yetersizliği nedeniyle TEE uygulanmış hastaların imajları, geriye dönük Görüntü Arşivleme ve İletişim Sistemleri (PACS) üzerinden analiz edilmiştir.

Dahil edilme kriterleri: üçüncü derece ve üzeri mitral yetersizliği olan ve beraberinde obstrüktif HKMP'si olan, sistemde 3B mitral kapak imajları alınabilmiş hastalar çalışmaya dahil edildi.

Dışlanma kriterleri: 18 yaş altı hastalar, 3B TEE değerlendirmesini yapılamamış (işlemi tolere edememişler, aritmi, nefes tutamama gibi nedenlerle artefaktli imajları olanlar) hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

01 Ağustos 2018 – 01 Mayıs 2022 tarihleri arasında hipertrofik kardiyomiyopati tanısı almış ve TEE yapılmış 74 hasta değerlendirilmeye alındı. Bu hastalardan dahil edilme kriterlerini karşılayan ve 3B ekokardiyografi ile mitral kapak yapısı değerlendirilmiş 50 hasta çalışma populasyonu olarak kabul edildi. Kontrol grubunda ise HKMP tanısı olmayan, 3. derece ve üzeri mitral yetersizliği olan 200 hasta seçilmiştir. Bu 200 hastanın seçiminde 50 tane romatizmal mitral kapak ön tanılı, 50 tane dejeneratif mitral kapak ön tanılı, 50 tane sekonder mitral yetersizliği ön tanılı, 50 tane TTE'de etiyolojisi anlaşılamayan mitral yetersizliği hastası kontrol grubuna dahil edilmiştir.

Çalışmanın etik ilkelere uygunluğu S.B.Ü. İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve onay alınmıştır (Bkz. EK 1). Bu çalışma Helsinki Bildirgesi'nin gerekliliklerine uygun olarak yapılmıştır. (Etik Kurul Onay Tarihi: 15.03.2022 Karar No: 2022.03-16)

Hastaların temel demografik verileri, hastane elektronik bilgi sistemi (Panates Hastane Bilgi Yönetim Sistemi) üzerinden retrospektif taranarak kaydedilmiştir. Çalışmaya dahil edilen olguların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, komorbiditeleri, 12 derivasyonlu EKG, transtorasik ekokardiyografi, transözofageal ekokardiyografi ve kardiyak MR görüntüleme parametreleri kaydedildi. Komorbidite şu şekilde

tanımlandı: Hipertansiyon (HT) son zamanlarda antihipertansif ilaçların kullanımı, ofis ölçümünde sistolik kan basıncının ≥140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥90 mmHg olması, diyabetes mellitus (DM) son zamanlarda insülin veya antidiyabetik ilaç kullanımı, açlık kan şekeri değerinin ≥126 mg / dL ve/veya HbA1c değerinin ≥6.5% olması olarak tanımlandı. Tüm olguların kağıt hızı saniyede 25 mm, yüksekliği 10 mm/mV ve filtre aralığı 0.16-100 Hz olacak şekilde 12 derivasyonlu EKG kayıtları incelendi.

Tüm hastalara Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği'nin önerilerine göre Philips EPIQ7 Ekokardiyografi cihazı (Philips Medical Systems, Andover, ABD) ile transtorasik ekokardiyografi ve transözofageal ekokardiyografi yapılmıştır. Güncel kılavuzların tanımlamalarıyla hipertrofik kardiyomiyopati tanısı konuldu (2). Herhangi bir kardiyak, metabolik veya sistemik bir hastalıkla ilişkilendirilmemiş, görüntülemede sol ventrikül maksimum duvar kalınlığı 15 mm ve üzeri olan hastalar hipertrofik kardiyomiyopati olarak değerlendirildi (2). Maksimum sol ventrikül duvar kalınlığı, 2 boyutlu ekokardiyografide parasternal kısa eksende end diyastolik maksimum duvar kalınlığı olarak tanımlandı. Sol ventrikül bazal-mid-apikal seviyelerinde multisegmenter ölçümler yapıldı. 2B ekokardiyografide parasternal uzun aks görüntülerde sol ventrikül end diyastolik ve end sistolik çapları, interventriküler septum, posterior duvar boyutları ölçüldü. Sol atriyum anteroposterior çapı parasternal uzun eksende sinüs valsalva seviyesinde M-mod veya 2 boyutlu ekokardiyografi ile belirlendi. Sol ventrikül çıkış yolu pik gradiyenti istirahatte, egzersiz veya valsalva provokasyonu ile CW Doppler kullanılarak değerlendirildi. Sol ventrikül çıkım yolu pik gradiyentlerinin hesaplanmasında modifiye Bernoulli denklemi kullanıldı. İstirahat veya provokasyonla sol ventrikül çıkım yolu pik gradiyentinin 30 mmHg ve üzeri saptanması obstrüktif HKMP olarak tanımlandı. Pik triküspit yetersizlik akım hızı kullanılarak modifiye Bernoulli denklemi ile sistolik pulmoner arter basıncı elde edildi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) (%) biplane Simpson yöntemi kullanılarak hesaplandı.

Mitral yetersizliği kalitatif, semikantitatif ve kantitatif ölçümlerle değerlendirildi. Jetin yönü (anterior-santral-posterior) ve eksantrik özelliği not edildi. Vena kontrakta ölçümü için; apikal dört boşluk ve parasternal uzun aks görüntülerde, Nyquist limit 50-60 cm/sn olacak şekilde büyütme modunda iki ayrı ölçüm yapılıp

ortalaması alındı. Akım konverjans metoduyla efektif regürjitan orifis alanı (EROA) hesaplanırken; Nyquist limiti 20-40 cm/sn arasına indirildi. Sistol sırasında proksimal eş hızlı yüzey alanı (PISA) yarıçapının (r-cm) en geniş olduğu bölgede yarıçap ölçüldü. Mitral yetersizlik jeti üzerine CW Doppler örnek volümü yerleştirilerek mitral yetersizlik pik hız değeri ve mitral yetersizlik hız-zaman integrali (VTI) hesaplandı. $2\pi r^2$ x V aliasing = EROA x Mitral yetersizlik velositesi formülü kullanılarak EROA hesaplandı (281). EROA değerinin, mitral yetersizlik hız-zaman integrali (VTI) ile çarpılmasıyla regürjitan volüm (RV) hesaplandı.

Transözofageal ekokardiyografide mid özofageal pencerelerde 3B zoom ya da live 3B mode'larında mitral kapak değerlendirilmiş,3B ekokardiyografide görülebilir doku defektleri olan kleft ve indentasyonlar sistol fazında değerlendirilmiştir. Eğer anterior leaflette bir yarık izleniyorsa; anatomik olarak beklenmediği için kleft olarak adlandırılmıştır. Posterior leafletin anülüse kadar olan mesafesinin %50'sinden azında bir yarık varsa indentasyon, %50'sinden fazla ancak anülüse ulaşmıyorsa derin indentasyon, anülüse uzanıyorsa kleft olarak adlandırılmıştır (171).

Kardiyak MR görüntüler, tam miyokardiyal kapsama alanına sahip 1.5 T tarayıcı (MAGNETON Aera, Siemens, Erlangen, Almanya) kullanılarak elde edildi. Üç uzun eksen düzleminde nefes tutma sine görüntülerini elde etmek için dengeli kararlı durum ön-sekans dizileri ardından atriyoventriküler halkadan apekse kadar kısa eksen dilimleri bitişik yığını kullanıldı (282). Geç iyileştirme görüntüleri, tersine çevrilmeye hazır bir gradyan-eko dizisi ile 0.1 mmol / kg venöz gadolinyum kontrast maddesi (gadopentetat dimeglumin / gadobutrol, Bayer, Berlin, Almanya) uygulanmasından 10 dakika sonra elde edilmiştir (283). Artefaktın dışlanması için ters çevirme süreleri, iki dikey faz kodlama yönünde elde edilen görüntülerle boş normal miyokardiyuma doğru ayarlandı. Görüntüler analiz için bir çalışma merkezine (Leonardo, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Almanya) aktarıldı. Fonksiyonel analiz için piyasada bulunan yazılım programı Argus (Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya) kullanıldı.

3.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Değişkenlerin normal dağılımları görsel (histogramlar eğrileri) ve Skewness – Kurtosis test kullanılarak değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren devamlı değişkenler ortalama±standart sapma (SS), normal dağılım göstermeyen devamlı değişkenler medyan, (çeyrekler arası aralık) gösterilmiştir. Kategorik değişkenler ise yüzde (%) olarak ifade edilecektir. Bağımsız gruplar arası nümerik değişkenlerin istatistiksel analizi normal dağılanlar için unpaired t testi ve normal dağalmayanlar için Mann Whitney U test kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizi Yate's Contunity Correction veya Fisher exact test kullanılmıştır. Mitral yetersizliği jet yönü ve kapak patolojisi arasındaki ilişkiyi göstermek için unadjusted multinomial logistik regresyon kullanıldı. P değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir. Çalışmanın istatistiksel analizi, R yazılımı 3.6.3 (R Project, Vienna, Austria) kullanılarak yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışma popülasyonu 50 hastadan oluşmakta olup yaş ortalaması 54,5 ±14 yıl idi. Bu hastaların 24'ü (%48) kadın ve 26'sı (%52) erkek hastalardan oluşmaktaydı. Kontrol grubunda ise 200 hasta yer almakta olup yaş ortalaması 61±14 yıl saptandı. Kontrol grubunda 89 kadın hasta (%44,5'i) ve 111 erkek hasta (%55,5'i) yer almaktaydı. Gruplarımız benzer yaş (54,5 ±14'e karşın 61±14, p=0,001) ve cinsiyet (kadın cinsiyet %48'e karşın %44,5, p=0,656) özelliklerine sahiptir ve diğer demografik parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Kontrol grubunda mitral yetersizliği etyolojilerine bakıldığında 2 hastada (%1) izole kleft, 48 hastada (%24) romatizmal etyoloji, 68 hastada (%34) dejeneratif mitral kapak, 58 hastada (%29) sekonder etyoloji, 17 hastada (%8,5) senil dejeneratif, 7 hastada (%3,5) miks (organik +sekonder) etyoloji saptanmıştır. Her iki grupta bazal demografik özellikler benzer olup Tablo 5'te hipertrofik kardiyomiyopati olan ve olmayan orta ve üzeri mitral yetersizlikli hastaların bazal demografik verileri, EKG özellikleri ve komorbiditeleri gösterilmiştir.

Tablo 5. Hipertrofik kardiyomiyopati olan ve olmayan orta ve üzeri mitral yetersizlikli hastaların demografik özellikleri

	HKMP grup	HKMP olmayan grup	P
Yaş, yıl	54,5 ±14	61±14	**0,001**
Kadın cinsiyet, n (%)	24 (%48)	89 (%44,5)	0,656
Sigara, n (%)	10 (%20)	64 (%32)	0,096
HT, n (%)	29 (%58)	135 (%67,5)	0,206
DM, n (%)	8 (%16)	51 (%25,5)	0,157
AF Ritmi, n (%)	11(%22)	76 (%38)	0,034

Veriler yüzde, ortalama ± standart sapma olarak sunuldu. P değeri <0.05 olan veriler kalın karakterler ile yazıldı.

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, AF: Atriyal fibrilasyon

Tablo 6'da hipertrofik kardiyomiyopati olan ve olmayan orta ve üzeri mitral yetersizlikli hastaların ekokardiyografik özellikleri sunulmaktadır. Sol ventrikül end diyastolik ve end sistolik çapları HKMP grubunda diğer gruba kıyasla anlamlı düzeyde

(p<0,001) daha küçük bulunmuştur. Aynı zamanda interventriküler septum kalınlığı HKMP grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (p<0,001). Sol atriyum anteroposterior çapı her iki grupta benzer boyutta olup 2 grup arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Sistolik pulmoner arter basıncı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu HKMP grubunda anlamlı düzeyde daha düşük görülmüştür. Mitral yetersizliğin kantitatif değerlendirilmesinde EROA ve RV parametreleri kullanılmıştır. HKMP grubunda mitral yetersizliği EROA ve RV değerleri anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). HKMP grubunda kleft ve/veya indentasyon 14 hastada (%28'i) saptanırken, diğer grupta 31 hastada (%15,6'sı) saptanmıştır. Kleft ve/veya indentasyon sıklığı HKMP grubunda anlamlı düzeyde (p=0,041) daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 6. Hipertrofik kardiyomiyopati olan ve olmayan orta ve üzeri mitral yetersizlikli hastaların ekokardiyografik özellikleri

	HKMP grup	HKMP olmayan grup	p
LVESD, mm	47,2 ±5	54±7	**0,001>**
LVEDD, mm	30,4±5	38,6±8	**0,001>**
IVS, mm	17,1±3	10±1,8	**0,001>**
LA anteroposterior çap, mm	47±6,9	47±6,3	0,996
SPAP, mmHg	35±11,6	45±15,4	**0,001**
EF, %	55,[60-43]	60,[65-60]	**0,001>**
MY VK, cm	0,49±0,19	0,59±0,17	**0,001**
MY EROA, cm^2	0,42,[0,7-0,3]	0,3,[0,42-0,23]	**0,001>**
MY RV, ml	58,[76-47]	40,[69-32]	**0,001>**
Kleft/indentasyon, n (%)	14 (%28)	31 (%15,6)	**0,041**

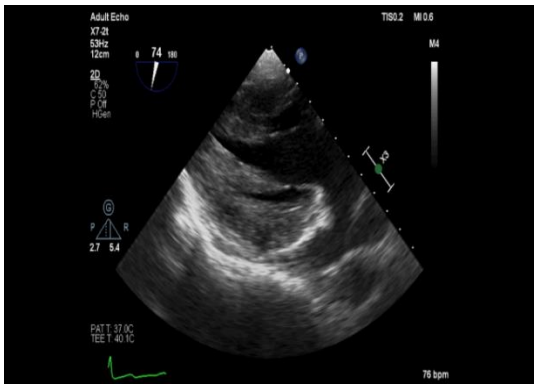
Veriler yüzde, ortalama ± standart sapma veya medyan [çeyrekler arası aralık] olarak sunuldu. P değeri <0.05 olan veriler kalın karakterler ile yazıldı. LVESD: Sol ventrikül end sistolik çap, LVEDD: Sol ventrikül end diyastolik çap, IVS: İnterventriküler septum, LA: Sol atriyum, SPAP: Sistolik pulmoner arter basıncı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, MY: Mitral yetersizliği, VK: Vena kontrakta, EROA: Efektif regürjitan orifis alanı, RV: Regürjitan volüm

Hipertrofik kardiyomiyopatili hastaların ekokardiyografik ve kardiyak manyetik rezonans bulguları Tablo 7'de aktarılmıştır. HKMP hastalarının septum morfolojisi incelendiğinde 44 hastada (%88'i) asimetrik septal hipertrofi izlenmiştir. 6 hastada ise (%12'si) ters eğri septum (reverse curve) görülmüştür. Mitral kapak yapılarının sistolik ön hareketine bakıldığında HKMP grubundaki tüm hastalarda anterior leafletin sistolik öne hareketi görülmüştür. %22 oranında ise posterior leafletin sistolik ön hareketi saptanmıştır. Mitral kapak anterior leaflet elongasyonu 28 hastada (%56'sı) görülürken, posterior leaflet elongasyonu 12 hastada (%24'ü) görülmüştür. 24 hastada (%48'i) papiller kaslarda apikal yer değiştirme bulunmuştur. 6 hastada (%12'si) papiller kas bifiditesi saptanmıştır. Şekil 3'te papiller kas apikal yer değiştirme ve Şekil 4'te papiller kas bifiditesinin ekokardiyografik imajı görülmektedir.

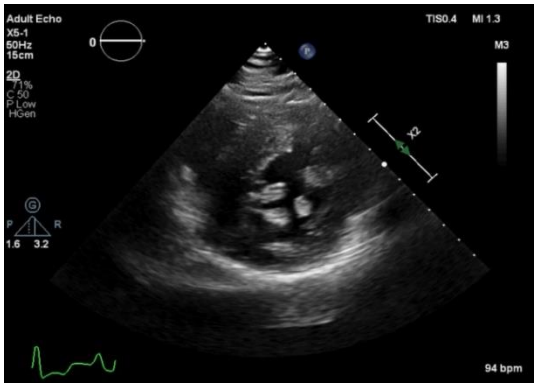
Tablo 7. Hipertrofik kardiyomiyopatili hastaların ekokardiyografik ve kardiyak magnetik rezonans bulguları

Asimetrik septal hipertrofi	44 (%88)
Ters eğri septum (reverse curve)	6 (%12)
Anterior leaflette sistolik öne hareket	50 (%100)
Posterıor leaflette sistolik öne hareket	11 (%22)
Anterıor leaflette elongasyonu	28 (%56)
Posterıor leaflette elongasyonu	12 (%24)
Sağ ventrikül hipertrofisi	6 (%12)
Papiller kaslarda apikal yer değiştirme	24 (%48)
Papiller kas bifidite	6 (%12)
Kordal prolapsus/rüptür	2 (%4)
Apikal anevrizma	2 (%4)
Kardiyak MR/ geç gadolinyum tutulumu	19 (%38)
Mitral kapakta kleft	7(%14)
Mitral kapakta indentasyon	7 (%14)

MR: Manyetik rezonans



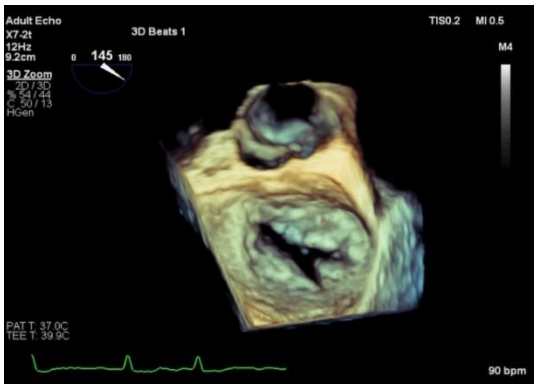
Şekil 3: Transgastrik uzun eksen pencerede papiller kaslarda apikal yer değiştirme



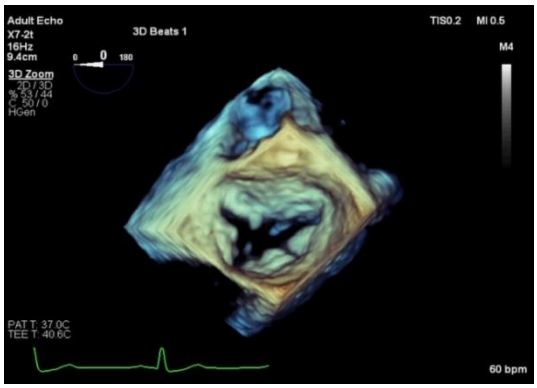
Şekil 4: Transtorasik kısa aks pencerede papiller kas bifiditesi

(Görüntüler SBÜ İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.)

HKMP grubunda kardiyak MR görüntülerde %38 oranında geç gadolinyum tutulumu izlenmiştir. 2 hastada (%14'ü) apikal anevrizma görülmüştür. Hipertrofik kardiyomiyopatili hastalarda kleft (7, %14) ve indentasyon (7, %14) oranları benzer saptanmıştır. Şekil 5 ve Şekil 6'da kleftin 3 boyutlu ekokardiyografik görüntüleri görülmektedir.



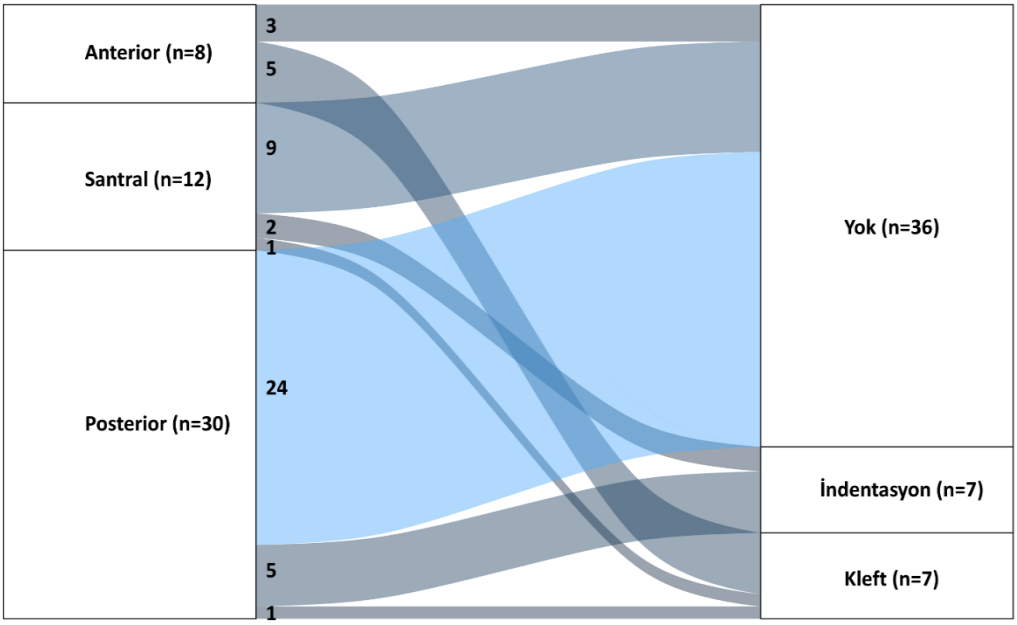
Şekil 5: 3B zoom mode mitral kapak cerrahi bakış, ekokardiyografide P2-P3 skalloplar arasında kleft



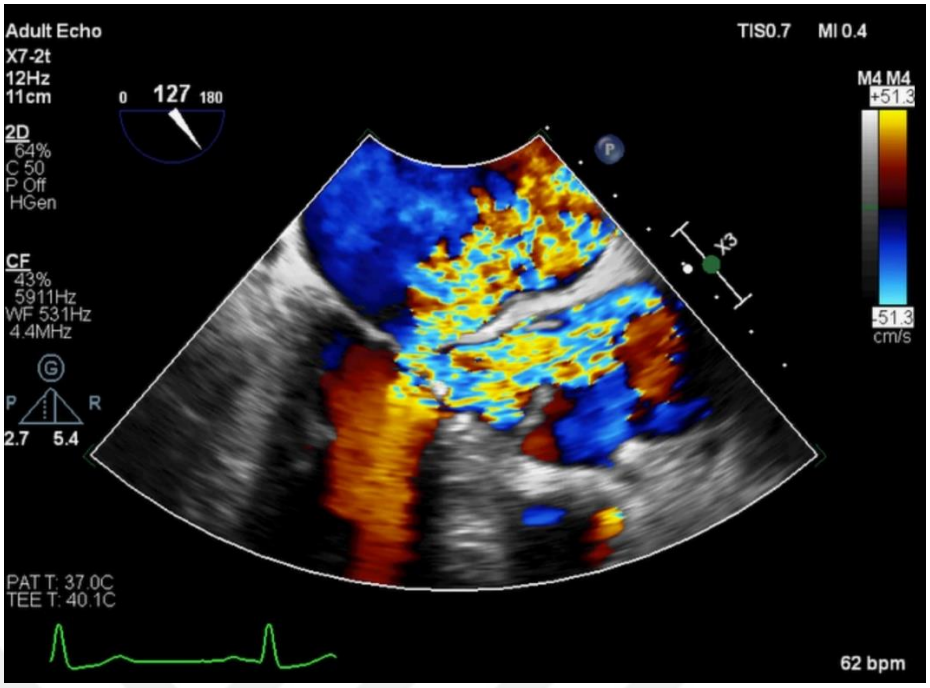
Şekil 6: 3B zoom mode mitral kapak cerrahi bakış, P1 skallobunda kleft

(Görüntüler SBÜ İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.)

Mitral yetersizliğinin jet yönü ile kapaktaki indentasyon ve kleft sıklıkları Şekil 7'de gösterilmiştir. Posterior jet yönü referans alındığında, kleft varlığı ile anterior jet yönü arasında anlamlı bir ilişki mevcutken (p=0.003), santral jet yönü ile kleft arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı (p=0.504). Yine posterior jet yönü referans alındığında, indentasyon varlığı ile ne anterior jet (p=0.994) ne de santral jet arasında (p=0.944) anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Şekil 8'de kleftle ilişkili anteriora eksantrik ileri mitral yetersizliği jeti görülmektedir.



Şekil 7: Mitral yetersizliğinin jet yönü ile kapaktaki indentasyon ve kleft sıklıkları



Şekil 8: Transözafageal ekokardiyografide sol ventrikül çıkış yolu penceresinde kleftle ilişkili anteriora eksantrik ileri mitral yetersizliği jeti, SBÜ İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın ana bulguları hipertrofik kardiyomiyopatili evre 3 ve üzeri mitral yetersizliği olan hastalarda kleft/indentasyon sıklığı %28 bulunmuştur. HKMP olmayan grupta ise kleft/indentasyon sıklığı %15,6 saptanmıştır. Kleft varlığı hastalarda mitral yetersizliği jetinin yönü etkilemekte, posterior veya santral olması beklenen SAM ilişkili mitral yetersizliği yönü değişmekte ve anterior doğrultuda izlenmektedir. Çalışmamızda anterior yönünde mitral yetersizliği jeti saptanan 8 hastanın 5'inde kleft, 3 hastada ise posterior leaflette korda rüptürü gözlenmiştir. Yani bu hastaların tamamında intrinsik mitral kapak patolojisi vardır. Bu anlamda SAM varlığında anterior jet gözlenmesi hastaların intrinsik mitral kapak hastalığı açısından değerlendirilmesini gerektirir. Ancak bu çalışmada indentasyon varlığı ile anterior veya santral doğrultuda mitral yetersizliği jeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Hipertrofik kardiyomiyopati kompleks ve herediter bir hastalıktır. Mitral kapak veya kordanın sistolik ön hareketi olguların %30-60'ında görülen bir bulgudur (146). Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu, diyastolik disfonksiyon, miyokardiyal iskemi ve mitral yetersizlik hastalığın fizyopatolojisini oluşturmaktadır. İlk olarak sistolik öne hareketin sol ventrikül kavitesiyle sol ventrikül çıkım yolu arasındaki basınç farkının oluşturduğu emme kuvveti ile mitral kapak aparatlarının septuma doğru hareket ettiği düşünülmüştür (Venturi etkisi) (31,153). Ancak çalışmalar göstermiştir ki sistolik ön hareketin primer mekanizması venturi etkisinin tersine sürüklenme etkisi ile oluşmaktadır (31,154). Sürüklenme etkisiyle mitral kapak leafletleri septuma doğru itilir. Güçlü ventriküler kontraksiyonla kan akımı anormal çember geometrisi (küçük kavite, kalınlaşmış duvar yapısı, küçük LVOT) olan alana sıklıkla da posteriora yönlenir (31). Midventriküler bölgede posterior duvardan yönlenen vektör açısı ile kan akımı yönlenir, mitral kapak aparatlarını septuma doğru hareket ettirir (154,155). Özetle sistolik ön harekete bağlı sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu güçlü ventriküler kontraksiyon, anormal çember geometrisi ve anormal mitral kapak leaflet koaptasyonu mekanizmalarının kombinasyonu ile ortaya çıkar (155). Bu koaptasyon kusuru sonucunda genellikle posterior yönlü, ancak nadiren santral de olabilen bir mitral yetersizlik jet akımı gözlenmektedir.

Mitral yetersizlik bu olgularda mitral kapak yapılarının sistolik ön hareketine bağlı oluşabileceği gibi intrinsik mitral kapak patolojilerine bağlı da oluşabilmektedir. Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu sırasında mitral kapak yaprakçığının sistolik ön hareketi sonucu anterior ve posterior yaprakçık arasında koaptasyon bozulur, genellikle arka veya dış yöne mitral yetersizlik jeti oluşur (140). SAM varlığının yanı sıra mitral kapak anatomisindeki patolojiler mitral yetersizliği jetinin derecesini ve yönünü etkilemektedir. Özellikle anterior yönlü mitral yetersizlik jetlerinde intrinsik mitral kapak patolojisi varlığı araştırılmalıdır. 2B transtorasik ekokardiyografide kısa aks görüntüler artefakt veya dropout nedeniyle kleft değerlendirmesinde sınırlı kalmaktadır. 3B ekokardiyografideki gelişmeler ile mitral kapağın anatomik yapısı daha iyi değerlendirilebilir hale gelmiştir. Ancak 3B ekokardiyografi tecrübe gerektiren ve her yerde ulaşılması mümkün olmayan bir yöntemdir. Bu nedenle hangi hastalara 3B TEE incelemesi yapılacağına karar vermek önem taşımaktadır. Normal popülasyonda yapılan ekokardiyografik bir çalışmada izole mitral kleft sıklığı %0,11 olarak saptanmıştır (170). Mitral kapak prolapsusu olan hastalarda 3B ekokardiyografi ile yapılan bir çalışmada ise kleft varlığı %84 oranında bulunmuştur (284). Mantovani ve arkadaşları tarafından miksomatöz mitral kapak sebebiyle operasyon planlanan hastalarda yapılan bir çalışmada, 2B ekokardiyografi ile hiçbir hastada kleft benzeri indentasyon tanısı konulamazken, 3B ekokardiyografi ile bu gruptaki hastalarında %35'inde kleft benzeri indentasyon (KBİ) saptanmıştır (174). Narang ve arkadaşlarının bir çalışmasında 2B ekokardiyografide ciddi mitral yetersizliği olan hastalar 3B ekokardiyografi ile değerlendirilmiş izole mitral kapak kleft sıklığı %3,3 saptanmıştır (171). Bunun yanında izole mitral kleftler çoğunlukla anterior skallopta (A1 ve A2 arası) lokalizedir (171). Posterior kleftler ise daha çok posterior skallopların köşelerinde derin indentasyonlar oluşturmaktadır (171). Anterior ve posterior kleftler değerlendirildiğinde mitral kapak anülüs morfolojisi benzer bulunmuştur (171). Görüldüğü gibi çalışmaların tasarımları, alınan hasta grubu, değerlendirme yöntemi ve lezyon tanımı gibi birçok parametre saptanan kleft ve kleft benzeri indentasyon oranlarını etkilemektedir. Biz çalışmamıza dahil ettiğimiz kontrol grubunu her etiyolojiden benzer oranda hasta alarak gerçek hayatı daha isabetli yansıtmayı amaçladık. Nitekim kontrol grubumuzda izole kleft %1, romatizmal etiyoloji %24, dejeneratif mitral kapak %34 sekonder etiyoloji %29, senil dejeneratif mitral kapak

%8,5, miks (organik +sekonder) etiyoloji %3,5 saptanmıştır. Tüm bu hasta grubunda elde edilen kleft/indentasyon sıklığı %15,6 saptanmıştır ki bu oranın klinik pratiği yansıtması açısından isabetli olduğu söylenebilir.

Mitral kapak kleftleri HKMP'de nadir görülmekte olup ostium primum atriyal septal defekt, mitral kapak prolapsusu, miksomatöz mitral kapak hastalıkları, Marfan sendromu, papiller kas malrotasyonu ile ilişkili konjenital kalp hastalıklarında daha sık görülmektedir (168,169). HKMP'li hastalarda bu konuda kısıtlı bir literatür bulunmakla birlikte Zi Ye ve arkadaşları tarafından yayınlanmış bir çalışma bu konuda önemli veriler ortaya koymuştur. Bu çalışmada miyektomi uygulanan HKMP hastalarında mitral kapaktaki kleft benzeri indentasyonlar intraoperatif 3B TEE ile değerlendirilmiş ve toplam 90 hasta ile 59 kontrol grubu karşılaştırılmıştır (175). Analiz sonucunda mitral kapakta kleft benzeri indentasyonlar HKMP hasta grubunda %93,3, kontrol grubunda ise %39 saptanmıştır (175). Bizim çalışmamızda evre 3 ve üzeri mitral yetersizliği olan HKMP hastalarında kleft/indentasyon sıklığı %28 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise bu oran %15,6'dır. Bu fark HKMP hastalarında mitral anatominin de etkilendiğini ve SAM varlığının yanı sıra mitral yetersizliğine katkıda bulunan intrinsik kapak hastalıklarını da azımsamamak gerektiğini bize hatırlatmaktadır.

HKMP hastalarında mitral yetersizliği değerlendirmesinin önemli bir parçası da mitral yetersizliği jetinin yönünü incelemektir. SAM ilişkili mitral yetersizliklerinde jetin yönünü çoğunlukla posterior eksantrik ve nadiren de santral olabilmektedir. Anterior eksantrik mitral yetersizliği jeti olan hastalarda ise SAM dışında bir mitral kapak patolojisi olabileceği akılda tutulmalı ve değerlendirme bu yönde yapılmalıdır. Çalışmamızda anterior yönünde mitral yetersizliği jeti saptanan 8 hastanın 5'inde kleft, 3 hastada ise posterior leaflette korda rüptürü gözlenmiştir. Yani bu hastaların tamamında intrinsik mitral kapak patolojisi vardır ve anterior jetlerin hiçbiri yalnızca SAM ilişkili değildir. Bu anlamda SAM varlığında anterior jet gözlenmesi hastaların intrinsik mitral kapak hastalığı açısından değerlendirilmesini gerektirir. Kleft varlığı hastalarda mitral yetersizliği jetinin yönü etkilemekte, posterior veya santral olması beklenen SAM ilişkili mitral yetersizliği yönü değişmekte ve anterior doğrultuda izlenmektedir. Santral jeti olan hastalarda ise kleft varlığı ile jet yönü arasında anlamlı bir korelasyon yoktur. Kleft benzeri indentasyonlarda ise durum

değişmektedir. Anterior mitral yetersizliği jeti olan HKMP hastalarında indentasyon saptanmamıştır. İndentasyonu olan hastalarda mitral yetersizliği jetinin yönünde değişim olmamaktadır. Posterior ve santral mitral yetersizliği jeti olan hastalarda 3B TEE ile mitral kapak değerlendirmesinin ek bir klinik fayda sağlamayacağı öngörülebilir.

HKMP hastalarının %59'unda en az bir tane mitral kapak anormalliği saptanmaktadır (143). %50 hastada mitral kapak leaflet uzaması veya kalınlaşması görülürken %25'inde papiller kas insersiyon anomalileri, kordal elongasyonlar ve prolapsus saptanmaktadır (143). Artmış anterior leaflet uzunluğunun LVOT uzunluğuna oranı istirahat ve provokasyonla ortaya çıkan sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonuyla ilişkilendirilmiştir (158). Papiller kas yerleşim bozuklukları (apikal/anterior displacement), hipertrofisi, duplikasyonu, bifidite HKMP olgularında görülen diğer anormalliklerdir (143). Kwon ve arkadaşlarının bir çalışmasında kardiyak MR ile yapılan değerlendirmede anterolateral papiller kasların anteriora anormal yerleştiği vakalarda papiller bifidite sıklığı (superior papiller kas ile septum arasında) artmış bulunmuştur (163). Bu çalışmada toplam 56 hastada papiller kas apikal displacement %77, bifid papiller kas oranı ise %70 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise papiller kaslarda apikal yer değiştirme %48, bifidite %12 oranda saptanmıştır. Bu farkın temel sebebi bizim çalışmamızda değerlendirdiğimiz her hastaya kardiyak MR uygulanmamış olmasıdır. Nitekim yalnızca ekokardiyografi ile değerlendirilen hastalarda papiller kas anormalliklerini saptamak zor olabilmektedir.

Çalışmamızın vurgulanması gereken bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. Kısıtlı hasta sayısının varlığı en önemli limitasyon olarak görülmekle birlikte HKMP ve en az evre 3 ve üzeri mitral yetersizliği varlığı klinik pratikte çok sık karşılaşılan vakalardan değildir. Kontrol grubu seçiminde taraf tutmayı engellemek adına çeşitli etiyolojilerden hastalar seçilmiştir. Nitekim romatizmal kapak hastalarında kleft ve indentasyon oranları düşük iken, prolapsusu olan hastalarda yüksek oranda gözlenmektedir. Yine de sıralı hasta alımının olmaması bir kısıtlılık olarak vurgulanabilir. Bu konudaki önemli eksikliklerden birisi de literatürdeki kısıtlılıktır. Ayrıca her hastanın kardiyak MR değerlendirmesi olmaması özellikle papiller kas anormalliklerini normalden daha düşük oranda saptamamıza sebep olmuştur.

Sonuç olarak çalışmamızda kleft/indentasyon sıklığı obstruktif HKMP'de %28 olup HKMP ile ilişkili olmayan mitral yetersizliği popülasyonuna göre fazladır. Kleft varlığı mitral yetersizliğinin jet yönünde anlamlı değişim yaratmş ve anteriora eksantrik jete sebep olmuşsa da, indentasyonlarda bu fark izlenmemektedir. Anteriora eksantrik jetlerde etiyolojinin belirlenmesinde 3B mitral kapak görüntülemesi fayda sağlamaktadır ancak sadece indentasyonların değerlendirilmesi için 3B görüntüleme yapılması mitral yetersizliği yönetiminde fark yaratmamaktadır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamız 01 Ağustos 2018 – 01 Mayıs 2022 tarihleri arasında S.B.Ü. İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 3.derece ve üzeri mitral yetersizliği olan ve obstrüktif HKMP tanısı ile takip edilen hastaların değerlendirildiği tek merkezli, gözlemsel ve retrospektif bir çalışmadır. HKMP hastalarında geçmişte mitral kapak patolojileri sadece iki boyutlu (2B) ekokardiyografi ile incelenmekteydi. Transözefageal ekokardiyografi ile birlikte kapağın anatomik yapısının değerlendirilmesi yaygınlaştıkça bu grup hastalarda mitral kapak leaflet patolojilerini tanımlamak daha kolay hale gelmiştir. Amacımız HKMP olgularında intrinsik kapak patolojilerinden kleft ve indentasyonların 3B ekokardiyografi ile tanımlanması, mitral yetersizliğine katkılarının belirlenmesi olmuştur. Sonuç olarak çalışmamızda HKMP'deki kleft ve/veya indentasyon sıklığı %28 saptanmıştır. Sistolik ön hareket ilişkili mitral yetersizlikte jetin yönü çoğunlukla posterior olmasına rağmen, kleft varlığı jetin yönünü değiştirmektedir. Kleft saptanan olgularda anterior yöne mitral yetersizlik jeti arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Ancak indentasyon varlığı jetin yönünü değiştiren bir parametre olmamıştır. HKMP ve beraberinde evre 3 ve üzeri mitral yetersizliği saptanan olgular klinik pratikte çok sık rastlanmamakta olup hasta sayısı kısıtlı olmaktadır. Buna ek olarak hipertrofik kardiyomiyopatide görülen mitral yetersizliği ile kleft/indentasyon ilişkisini değerlendiren sınırlı sayıda uluslararası yayın bulunmaktadır. Bu nedenle çalışmamızın hipertrofik kardiyomiyopatili evre 3 ve üzeri mitral yetersizliği olan hastalarda kleft/indentasyon ilişkisinin anlaşılmasında faydalı olabileceğini, uluslararası literatüre katkıda bulunacağını düşünmekteyiz. Bulgularımızı daha iyi değerlendirmek için ileriye dönük daha geniş popülasyonlu araştırmalar gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Elliot PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J.* 2014;35(39):2733–2779.

2. Ommen RS, Mital S, Burke AM, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2020 Dec;142:558–631.

3. Teare D, Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. Br Heart J. 1958: 20: 1- 18.

4. Delius RE. Congenital heart surgery nomenclature and database project: Pediatric cardiomyopathies and end-stage congenital heart disease. Ann Thorac Surg, 2000;69:180-90.

5. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification o cardiomyopathies. British heart journal 1980; 44: 672–3.

6. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functio. Circulation 2006; 113: 1807-16.

7. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: A position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J 2008; 29: 270-6.

8. Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, et al. The MOGE(S) Classification for a Phenotype-Genotype Nomenclature of Cardiomyopathy: Endorsed by the World Heart Federation. J Am Coll Cardiol 2013; 62: 2046-72.

9. Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 2018; 379: 655 – 668.

10. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: Genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. Circ Res 2017; 121: 749 – 770.
11. Maron MS, Hellawell JL, Lucove JC, et al. Occurrence of clinically diagnosed hypertrophic cardiomyopathy in the United States. Am J Cardiol. 2016;117:1651–4.
12. Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, Funke BH, Lebo MS, Baxter SB, et al. Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: Expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet Med* 2015; **17:** 880 – 888.
13. Burke MA, Cook SA, Seidman JG, Seidman CE. Clinical and mechanistic insights into the genetics of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016; **68:** 2871 – 2886.
14. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. J Am Coll Cardiol 2012;60(8):705–715.
15. Young L, Smedira N, Lever H, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: A complex disease. *Cleve Clin J Med* 2018 May; 85(5): 399-401.
16. Watkins H, Seidman CE, Sediman JG, et al. Expression and functional assessment of a truncated cardiac troponin T that causes hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for a dominant negative action. J Clin Invest. 1996: 98: 2456-61-77.
17. Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cadiomyopathy. N Engl J Med. 1995: 332: 1058-64.
18. Charron P, Dubourg O, Desnos M et al. Clinical features and prognostic implications of familial hypertrophic cardiomyopathy related to the cardiac myosin-binding protein C gene. Circulation. 1998: 97: 2230-6.
19. Schwartz K, Carrier L, Guicheney P, Komajda M. Molecular basis of familial cardiomyopathies. Circulation. 1995: 91: 532-40.
20. Ho YC, Seidman CE. Genetic mutations that remodel the heart in hypertrophic cardiomyopathy. In: Maron BJ ed.Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy,1 st ed.Blackwell Publishing. 2004: 37-66.
21. Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS, et al. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med. 1992: 326(17): 1108-14.

22. Soloman SD, Wolff S, Watkins H, et al. Left ventricular hypertrophy and morphology in familial hypertrophic cardiomyopathy assosciated with mutations ofthe beta-myosin heavy chain gene. J Am Coll Cardiol. 1993: 22(2): 498-555.

23. Varnova A, Baboonian C, Davison F. A new mutation of the cardiac troponin t gene causing familial hypertrophic cardiomyopathy without LVH. Heart. 1999: 82(5): 621-4.

24. Carrier L, Hengstenberg C, Beckmann JS, et al. Mapping of a novel gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to CHM 11. Nat Genet. 1993: 4(3): 311-3.

25. Bonne G, Carrier L, Richard P, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy: from mutations to functional defects. Circ Res. 1998: 83: 580-93.

26. Marian AJ, Pathogenesis of diverse clinical and pathological phenotypes in hypertrophic cardiomyopathy. Lancet. 2000: 355(9197): 58-60.

27. Menon SC, Eidem BW, Dearani JA et al. Diastolic dysfunction and its histopathological correlation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy in children and adolescents. J Am Soc Echocardiogr, 2009;22:1327-34.

28. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. Circulation. 2006;114:2232–9.

29. Hess MO, Mc Kenna W, Schultheiss with co-authors Hullin R, Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, Sen-Chowdhry S. Myocardial disease. In Camm JA, Lüscher FT, Serruys WP eds. The ESC Textbook of cardiovascular medicine.1st ed.:Blackwell publishing. 2006, p.453-515.

30. Maron BJ, Nishimura RA, Danielson GK. Pitfalls in clinical recognition and a novel operative approach for hypertrophic cardiomyopathy with severe outflow obstruction due to anomalous papillary muscle. *Circulation.*1998 ;98(23):2505-8.

31. Sherrid MV, Gunsburg DZ, Moldenhauer S, et al. Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2000: 36: 1344-54.

32. Levine RA, Vlahakes GJ, Lefebvre X, et al. Papillary muscle displacement causes systolic anterior motion of the mitral valve. Experimental validation and insights into the mechanism of subaortic obstruction. *Circulation.* 1995;91(4):1189-95.

33. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1687-713.

34. Kim D-H, Handschumacher MD, Levine RA, et al. In vivo measurement of mitral leaflet surface area and subvalvular geometry in patients with asymmetrical septal hypertrophy: insights into the mechanism of outflow tract obstruction. Circulation. 2010;122:1298–307.

35. Patel P, Dhillon A, Popovic ZB, et al. Left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy patients without severe septal hypertrophy: implications of mitral valve and papillary muscle abnormalities assessed using cardiac magnetic resonance and echocardiography. Circ Cardiovasc Imaging. 2015;8:e003132.

36. Numata S, Yaku H, Doi K, et al. Excess anterior mitral leaflet in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and systolic anterior motion. Circulation. 2015;131:1605–7.

37. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med. 2003;348:295–303.

38. Sorajja P, Nishimura RA, Gersh BJ, et al. Outcome of mildly symptomatic or asymptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a long-term follow-up study. J Am Coll Cardiol. 2009;54:234–41.

39. Geske JB, Sorajja P, Ommen SR, et al. Variability of left ventricular outflow tract gradient during cardiac catheterization in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol Intv. 2011;4:704–9.

40. Cannon RO 3rd, Rosing DR, Maron BJ, et al. Myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy: contribution of inadequate vasodilator reserve and elevated left ventricular filling pressures. Circulation. 1985;71:234–43.

41. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, et al. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 1986;8:545–57.

42. Karamitsos TD, Dass S, Suttie J, et al. Blunted myocardial oxygenation response during vasodilator stress in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2013;61:1169–76.
43. Raphael CE, Cooper R, Parker KH, et al. Mechanisms of myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy: insights from wave intensity analysis and magnetic resonance. J Am Coll Cardiol. 2016;68:1651–60.
44. Rowin EJ, Maron BJ, Haas TS, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm: implications for risk stratification and management. J Am Coll Cardiol. 2017;69:761–73.
45. Binder J, Attenhofer Jost CH, Klarich KW, et al. Apical hypertrophic cardiomyopathy: prevalence and correlates of apical outpouching. J Am Soc Echocardiogr. 2011;24:775–81.
46. Tomochika Y, Tanaka N, Wasaki Y et al. Assestment of flow profile of left anterior descending coronary artery in hypertrophic cardiomyopathy by transesophageal pulsed Doppler echocardiography. Am J Cardiol, 1993;72:1425-30.
47. Memmola C, Iliceto S, Napoli VF et al. Coronary flow dynamics and reserve assessed by transesophageal echocardigraphy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol, 1994;74:1147-51.
48. Hostiuc S, Rusu MC, Hostiuc M, et al. Cardiovascular consequences of myocardial bridging: a meta-analysis and meta-regression. Sci Rep. 2017;7:14644.
49. Sharzehee M, Chang Y, Song JP, et al. Hemodynamic effects of myocardial bridging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2019;317:H1282–h91.
50. Dilsizian V, Bonow RO, Epstein SE, Fananapazir L. Myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy is frequently related to cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol, 1993;22:796-804.
51. Lim PO, Morris-Thurgood JA, Frenneaux MP. Vascular mechanisms of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy, including blood pressure responses to exercise. *Cardiol Rev.* 2002;10:15-23.
52. Frenneaux MP, Counihan PJ, Caforio AL, et al. Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 1990;82:1995–2002.

53. Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, et al. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 1997;96:2987–91.

54. Olivotto I, Maron BJ, Montereggi A, et al. Prognostic value of systemic blood pressure response during exercise in a community-based patient population with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 1999;33:2044–51.

55. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. How hypertrophic cardiomyopathy became a contemporary treatable genetic disease with low mortality: shaped by 50 years of clinical research and practice. JAMA Cardiol. 2016;1:98–105.

56. Pasternac A, Noble J, Streulens Y, et al. Pathophysiology of chest pain in patients with cardiomyopathies and normal coronary arteries. *Circulation.* 1982;65:778-89.

57. Guttmann OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Systematic review. *Heart* 2014; 100: 465 – 472.

58. Hirota T, Kubo T, Baba Y, Ochi Y, Takahashi A, Yamasaki N, et al. Clinical profile of thromboembolic events in patients with hypertrophic cardiomyopathy in a regional Japanese cohort. *Circ J* 2019; 83: 1747 – 1754.

59. Guttmann OP, Pavlou M, O'Mahony C, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. Prediction of thrombo-embolic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-CVA). *Eur J Heart Fail* 2015; 1: 837 – 845.

60. Brembilla-Perrot B, Terrier de La Chaise A, Beurrier D. Paroxysmal atrial fibrillation: Main cause of syncope in hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1993;86:1573-8.

61. Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff D, et al. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis, I: a description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circ J* 1964;30(Suppl 4):3-119.

62. Sokolow M, Mcllroy MB, Cheitlin MD: Clinical Cardiology, Lebanon, Appleton and Lange, 1990; 82-85.

63. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP et al. Hypertrophic cardiomyopathy: Clinical spectrum and surgical treatment. *Circ J* 1995;96:4268-72.

64. Maron BJ. The electrocardiogram as a diagnostic tool for hypertrophic cardiomyopathy: revisited. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2001;6:277–9.

65. Panza JA, Maron BJ. Relation of electrocardiographic abnormalities to evolving left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy during childhood. Am J Cardiol. 1989;63:1258–65.

66. Zorzi A, Calore C, Vio R, et al. Accuracy of the ECG for differential diagnosis between hypertrophic cardiomyopathy and athlete's heart: comparison between the European Society of Cardiology (2010) and International (2017) criteria. Br J Sports Med. 2018;52:667–73.

67. Runquist LH, Nielsen CD, Killip D, et al. Electrocardiographic findings after alcohol septal ablation therapy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2002;90(9):1020-2.

68. Sakamoto T. Apical hypertrophic cardiomyopathy (apical hypertrophy): An overview. *J Cardiol*. 2001;37(Suppl 1):161-78.

69. Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK, et al. Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a prospective study. Am J Cardiol. 1981;48:252–7.

70. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, et al. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. J Am Coll Cardiol. 2003;42:873–9.

71. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, et al. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2005;45:697–704.

72. Weissler-Snir A, Chan RH, Adler A, et al. Usefulness of 14-day Holter for detection of nonsustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2016;118:1258–63.

73. Siontis KC, Geske JB, Ong K, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large highrisk population. J Am Heart Assoc. 2014;3:e001002.

74. Shen W-K, Sheldon RS, Benditt DG, et al. 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2017;136:e60–122.

75. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2011;124:783–831.

76. Williams LK, Frenneaux MP, Steeds RP. Echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy diagnosis, prognosis, and role in management. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(8):9–14.

77. Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:201–211.

78.Haland TF, Edvardsen T. The role of echocardiography in management of hypertrophic cardiomyopathy. J Echocardiogr. 2020 Jun;18(2):77-85. doi: 10.1007/s12574-019-00454-9.

79. Park JH, Kim YM, Chung JW, Park YB, Han JK, Han MC. MR imaging of hypertrophic cardiomyopathy. Radiology 1992;185(2):441–446.

80. Hughes SE. The pathology of hypertrophic cardiomyopathy. Histopathology 2004;44(5):412–427.

81. Hansen MW, Merchant N. MRI of hypertrophic cardiomyopathy. I. MRI appearances. AJR Am J Roentgenol 2007;189(6):1335–1343.

82. Wigle ED. Cardiomyopathy: the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. Heart 2001;86(6): 709–714.

83. Kansal S, Roitman D, Sheffield LT. Interventricular septal thickness and left ventricular hypertrophy: an echocardiographic study. Circulation 1979;60(5): 1058–1065.

84. Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. Lancet 2004;363(9424):1881–1891.

85. Luckie M, Khattar RS. Systolic anterior motion of the mitral valve: beyond hypertrophic cardiomyopathy. Heart 2008;94(11):1383–1385.

86. Sakamoto T, Tei C, Murayama M, Ichiyasu H, Hada Y. Giant T wave inversion as a manifestation of asymmetrical apical hypertrophy (AAH) of the left ventricle: echocardiographic and ultrasono-cardiotomographic study. Jpn Heart J 1976;17(5):611–629.

87. Eriksson MJ, Sonnenberg B, Woo A, et al. Long-term outcome in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2002;39(4): 638–645.
88. Webb JG, Sasson Z, Rakowski H, Liu P, Wigle ED. Apical hypertrophic cardiomyopathy: clinical follow-up and diagnostic correlates. J Am Coll Cardiol 1990;15(1):83–90.
89. Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S, et al. Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (apical hypertrophy): ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. Am J Cardiol 1979;44(3):401–412.
90. Moon JC, Fisher NG, McKenna WJ, Pennell DJ. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. Heart 2004; 90(6):645–649.
91. Suzuki J, Shimamoto R, Nishikawa J, et al. Morphological onset and early diagnosis in apical hypertrophic cardiomyopathy: a long term analysis with nuclear magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol 1999;33(1):146–151.
92. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. Eur Heart J 2004; 25(21):1940–1965.
93. Lima JA, Desai MY. Cardiovascular magnetic resonance imaging: current and emerging applications. J Am Coll Cardiol 2004;44(6):1164–1171.
94. Hansen MW, Merchant N. MRI of hypertrophic cardiomyopathy. II. Differential diagnosis, risk stratification, and posttreatment MRI appearances. AJR Am J Roentgenol 2007;189(6):1344–1352.
95. Nagueh SF, Mahmarian JJ. Noninvasive cardiac imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2006;48(12):2410–2422.
96. Cooke JC, Cotton JM, Monaghan MJ. Mid-ventricular HOCM with apical asynergy. Heart 2000;83 (5):517.
97. Bergey PD, Axel L. Focal hypertrophic cardiomyopathy simulating a mass: MR tagging for correct diagnosis. AJR Am J Roentgenol 2000;174(1):242–244.
98. Maron MS, Maron BJ, Harrigan C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. J Am Coll Cardiol 2009;54(3):220–228.

99. Binder J, Ommen SR, Gersh BJ, et al. Echocardiography-guided genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy: septal morphological features predict the presence of myofilament mutations. Mayo Clin Proc 2006;81(4):459–467.

100. Germans T, Wilde AA, Dijkmans PA, et al. Structural abnormalities of the inferoseptal left ventricular wall detected by cardiac magnetic resonance imaging in carriers of hypertrophic cardiomyopathy mutations. J Am Coll Cardiol 2006;48(12):2518–2523.

101. Strijack B, Ariyarajah V, Soni R, et al. Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in genotyped hypertrophic cardiomyopathy with normal phenotype. J Cardiovasc Magn Reson 2008;10(1):58.

102. Srichai MB, Hecht EM, Kim DC, Jacobs JE. Ventricular diverticula on cardiac CT: more common than previously thought. AJR Am J Roentgenol 2007;189(1):204–208.

103. Germans T, Nijveldt R, van Rossum AC. A more detailed view calls for more detailed definition: description of cardiac morphology with high-resolution CT and MRI. AJR Am J Roentgenol 2008;190 (2):W169.

104. Cardim N, Galderisi M, Edvardsen T, et al. Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Saudi Heart Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):280.

105. Rosca M, Calin A, Beladan CC, et al. Right ventricular remodeling, its correlates, and its clinical impact in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(11):1329–1338.

106. McMahon CJ, Nagueh SF, Pignatelli RH, et al. Characterization of left ventricular diastolic function by tissue Doppler imaging and clinical status in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2004;109(14):1756–1762.

107. Bayrak F, Kahveci G, Mutlu B, et al. Tissue Doppler imaging to predict clinical course of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr.* 2008;9:278–283.

108. Nagueh SF, McFalls J, Meyer D, et al. Tissue Doppler imaging predicts the development of hypertrophic cardiomyopathy in subjects with subclinical disease. *Circulation.* 2003;108:395–398.

109. Reddy M, Thatai D, Bernal J, et al. Apical hypertrophic cardiomyopathy: potential utility of strain imaging. *Eur J Echocardiogr.* 2008;9(4):560–562.

110. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, et al. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. Circulation. 2001: 104(2): 128-30.

111. Birincioğlu CL. Hipertrofik kardiyomiyopati. T Klin Kardiyoloji 2003;16:14-34.

112.Severino S, Caso P, Galderisi M, et al. Use of pulsed Doppler tissue imaging to assess regional left ventricular diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1998;82:1394–1398.

113. Nistri S, Olivotto I, Betocchi S, et al. Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy) *Am J Cardiol.* 2006;98:960–965.

114. Nishimura R, Appleton C, Redfield MM, et al. Noninvasive Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in patients with cardiomyopathies: a simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1226–1233.

116. Mandeş L, Roşca M, Ciuperca D, et al. The role of echocardiography for diagnosis and prognostic stratification in hypertrophic cardiomyopathy. J Echocardiogr. 2020; 18(3): 137–148.

117. Kizilbash AM, Heinle SK, Grayburn PA. Spontaneous variability of left ventricular outflow tract gradient in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation.* 1998;97:461–466.

118. Rowin EJ, Maron BJ, Olivotto I, et al. Role of exercise testing in hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(11):1274–1286.

119. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, Hauser TH, Manning WJ, Haas TS et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2008;118:1541–9.

120. Rowin EJ, Maron BJ, Chokshi A, Maron MS. Left ventricular apical aneurysm in hypertrophic cardiomyopathy as a risk factor for sudden death at any age. Pacing Clin Electrophysiol 2018;41:1031–3.

121. Klarich KW, Attenhofer Jost CH, Binder J, Connolly HM, Scott CG, Freeman WK et al. Risk of death in long-term follow-up of patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2013;111:1784–91.

122. Eriksson MJ, Sonnenberg B, Woo A, Rakowski P, Parker TG, Douglas Wigle E et al. Long-term outcome in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2002;39:638–45.

123. Matsubara K, Nakamura T, Kuribayashi T, Azuma A, Nakagawa M. Sustained cavity obliteration and apical aneurysm formation in apical hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2003;42:288–95.

124. Yang K, Song Y-Y, Chen X-Y, Wang J-X, Li L, Yin G et al. Apical hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm: prevalence, cardiac magnetic resonance characteristics and prognosis. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* 2020;21: 1341–1350.

125. Tower-Rader A, Kramer CM, Neubauer S, Nagueh SF, Desai MY. Multimodality imaging in hypertrophic cardiomyopathy for risk stratification. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020; 13: e009026.

126. Maron MS, Hauser TH, Dubrow E, Horst TA, Kissinger KV, Udelson JE, Manning WJ. Right ventricular involvement in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2007;100:1293-1298

127. Finocchiaro G, Knowles J, Pavlovic A, et al. Prevalence and Clinical Correlates of Right Ventricular Dysfunction in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2014 Jan;113(2): 361-367.

128. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. Circulation 2008;117: 1436-1448.

129. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. Circulation 2008;117: 1717-1731.

130. Maron BA, Galiè N. Diagnosis, treatment, and clinical management of pulmonary arterial hypertension in the contemporary era: a review. *JAMA Cardiol*. 2016;*1*:1056–1065.

131. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ*. (2018) 360. doi: 10.1136/bmj.j5492

132. Spirito P, Ferrazzi P. Pulmonary hypertension in hypertrophic cardiomyopathy: a forgotten marker in the identification of candidates to surgicalmyectomy? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* (2016) 17:611–2.

133. Kanbayashi K, Minami Y, Haruki S, Maeda R, Itani R, Ashihara K, et al. Association of elevated pulmonary artery systolic pressure with stroke and systemic embolic events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* (2017) 240:320–3.

134. Ong KC, Geske JB, Hebl VB, Nishimura RA, Schaff H V, Ackerman MJ, et al. Pulmonary hypertension is associated with worse survival in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* (2016) 17:604–10. doi: 10.1093/ehjci/jew024

135. Mitra A, Ghosh RK, Bandyopadhyay D, Ghosh GC, Kalra A, Lavie CJ. Significance of pulmonary hypertension in hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol.* (2020) 45:100398.

136. Vachiéry J-L, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J.* (2019) 53:1801897. doi: 10.1183/13993003.01897-2018

137. Nie C, Zhu C, Xiao M, et al. Risk Factors of Pulmonary Arterial Hypertension and Its Relationship With Atrial Fibrillation in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med* 2021 vol 8: Article 666431 p 1-7

138. Garg L, Gupta M, Sabzwari SRA, Agrawal S, Agarwal M, Nazir T, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical impact, and management. *Heart Fail Rev.* (2019) 24:189–97.

139. Wu X, Cui H, Xiao MH, Lu J, Zhu CS, Wang SY, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a case-control study. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* (2016) 44:1010–4.

140. Hang D, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Accuracy of jet direction on Doppler echocardiography in identifying the etiology of mitral regurgitation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. J Am Soc Echocardiogr. 2019;32:333–40.

141. Maron MS, Olivotto I, Harrigan C, et al. Mitral valve abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance represent a primary phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2011;124:40–7.
142. Groarke JD, Galazka PZ, Cirino AL, et al. Intrinsic mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018;19:1109–16.
143. Sherrid MV, Balaram S, Kim B, et al. The mitral valve in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a test in context. J Am Coll Cardiol. 2016;67:1846–58.
144. Hodges K, Rivas CG, Aguilera J, et al. Surgical management of left ventricular outflow tract obstruction in a specialized hypertrophic obstructive cardiomyopathy center. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019;157:2289–99.
145. Hong JH, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Mitral regurgitation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: implications for concomitant valve procedures. J Am Coll Cardiol. 2016;68:1497–504.
146. Nishimura RA, Seggewiss H, Schaff HV. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: surgical Myectomy and septal ablation. Circ Res. 2017;121(7):771–83.
147. Levine RA, Hagege AA, Judge DP, Padala M, Dal-Bianco JP, Aikawa E, et al. Mitral valve disease–morphology and mechanisms. Nat Rev Cardiol. 2015;12(12):689–710.
148. Dal-Bianco JP, Levine RA. Anatomy of the mitral valve apparatus: role of 2D and 3D echocardiography. Cardiol Clin. 2013;31(2): 151–64.
149. Harb SC, Griffin BP. Mitral valve disease: a comprehensive review. Curr Cardiol Rep. 2017;19(8):73.
150. Silverman ME, Hurst JW. The mitral complex. Interaction of the anatomy, physiology, and pathology of the mitral annulus, mitral valve leaflets, chordae tendineae, and papillary muscles. Am Heart J. 1968;76(3):399–418.
151. Chiechi MA, Lees WM, Thompson R. Functional anatomy of the normal mitral valve. J Thorac Surg. 1956;32(3):378–98.
152. ChaputM, HandschumacherMD, Tournoux F, Hua L, Guerrero JL, Vlahakes GJ, et al. Mitral leaflet adaptation to ventricular remodeling: occurrence and adequacy in patients with functional mitral regurgitation. Circulation. 2008;118(8):845–52.

153. Silbiger JJ. Abnormalities of the Mitral Apparatus in Hypertrophic Cardiomyopathy: Echocardiographic, Pathophysiologic, and Surgical Insights. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29(7):622–39.

154. Ro R, Halpern D, Sahn DJ, Homel P, Arabadjian M, Lopresto C, et al. Vector flow mapping in obstructive hypertrophic cardiomyopathy to assess the relationship of early systolic left ventricular flow and the mitral valve. J Am Coll Cardiol. 2014;64(19): 1984–95.

155. Sherrid MV, Chu CK, Delia E, Mograder A, Dwyer EM. An echocardiographic study of the fluid machanics of obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 1993;22(3):816–25.

156. Klues HG, Maron BJ, Dollar AL, et al. Diversity of structural mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1992;85: 1651–60.

157. Kebed KY, Bos JM, Anavekar NS, Mulvagh SL, Ackerman MJ, Ommen SR. Hypertrophic cardiomyopathy, athlete's heart, or both: a case of hypertrophic cardiomyopathy regression. Circ Cardiovasc Imaging 2015;8:e003312.

158. Limongelli G, Verrengia M, Pacileo G, et al. Left ventricular hypertrophy in caucasian master athletes: differences with hypertension and hypertrophic cardiomyopathy. Int J Cardiol 2006;111: 113–9.

159. Olivotto I, Maron MS, Adabag AS, et al. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2005;46:480–7.

160. Maron MS, Rowin EJ, Olivotto I, et al. Contemporary natural history and management of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2016;67:1399–409.

161. Ayoub C, Geske JB, Larsen CM, Scott CG, Klarich KW, Pellikka PA. Comparison of Valsalva maneuver, amyl nitrite, and exercise echocardiography to demonstrate latent left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2017;120:2265–71.

162. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. Lancet 2013;381:242–55.

163. Kwon DH, Setser RM, Thamilarasan M, et al. Abnormal papillary muscle morphology is independently associated with increased left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. Heart 2008;94:1295–301.

164. Geske JB, Klarich KW, Ommen SR, Schaff HV, Nishimura RA. Septal reduction therapies in hypertrophic cardiomyopathy: comparison of surgical septal myectomy and alcohol septal ablation. Interv Cardiol 2014;6:199–215.
165. Veselka J, Faber L, Liebregts M, et al. Outcome of alcohol septal ablation in mildly symptomatic patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a long-term followup study based on the Euro-Alcohol Septal Ablation registry. J Am Heart Assoc 2017;6: e005735.
166. Ackerman MJ, VanDriest SL, Ommen SR, et al. Prevalence and age-dependence of malignant mutations in the beta-myosin heavy chain and troponin T genes in hypertrophic cardiomyopathy: a comprehensive outpatient perspective. J Am Coll Cardiol 2002;39:2042–8.
167. Vriesendorp PA, Liebregts M, Steggerda RC, et al. Long-term outcomes after medical and invasive treatment in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol HF 2014;2:630–6.
168. Izgi C, Feray H, Saltan Y, Kahraman R. Isolated cleft of the posterior mitral valve leaflet in a patient with Marfan syndrome. Int J Cardiol 2010;145: e102–4.
169. Kent SM, Markwood TT, Vernalis MN, Tighe JF. Cleft posterior mitral valve leaflet associated with counterclockwise papillary muscle malrotation. J Am Soc Echocardiogr 2001;14:303–4.
170. Wyss CA, Enseleit F, van der Loo B, Gr€unenfelder J, Oechslin EN, Jenni R. Isolated cleft in the posterior mitral valve leaflet: a congenital form of mitral regurgitation. Clin Cardiol 2009;32:553–60.
171. Narang A, Addetia k, Weinert L, et al. Diagnosis of Isolated Cleft Mitral Valve Using Three-Dimensional Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018 November; 31(11): 1161–1167.
172. Yuan X, Zhou A, Chen L, Zhang C, Zhang Y, Xu P. Diagnosis of mitral valve cleft using real-time 3-dimensional echocardiography. J Thorac Dis 2017;9:159–65.
173. Jain CC, Newman DB, Geske JB. Mitral valve disease in hypertrophic cardiomyopathy: Evaluation and management. Curr Cardiol Rep 2019;21:136.
174. Mantovani F, Clavel MA, Vatury O, et al. Cleft-like indentations in myxomatous mitral valves by three-dimensional echocardiographic imaging. Heart 2015;101:1111–7.

175. Zi Ye, Smith MM, Jouni H, et al. Mitral Valve Cleft-like Indentations in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: Insights From Intraoperative Three-Dimensional Transesophageal Echocardiography. *J Cardiothorac Vasc Anesth. 2022 Feb;*36(2):429-436.

176. Irwin RB, Macnab A, Schmitt M. Tri-leaflet mitral valve in combination with hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J 2011;32:534.

177. Holst KA, Hanson KT, Ommen SR, et al. Septal myectomy in hypertrophic cardiomyopathy: national outcomes of concomitant mitral surgery. Mayo Clin Proc. 2019;94:66–73.

178. Kwon DH, Smedira NG, Thamilarasan M, Lytle BW, Lever H, Desai MY. Characteristics and surgical outcomes of symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy with abnormal papillary muscle morphology undergoing papillary muscle reorientation. J Thorac Cardiovasc Surg 2010; 140(2):317–324.

179. Schaff HV, Brown ML, Dearani JA, et al. Apical myectomy: a new surgical technique for management of severely symptomatic patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. J Thorac Cardiovasc Surg 2010; 139(3):634–640.

180. Kwon DH, Setser RM, Popovic ZB, et al. Association of myocardial fibrosis, electrocardiography and ventricular tachyarrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy: a delayed contrast enhanced MRI study. Int J Cardiovasc Imaging 2008;24:617–25.

181. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, et al. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. J Am Coll Cardiol 2008;51:1369–74.

182. Rubinshtein R, Glockner JF, Ommen SR, et al. Characteristics and clinical significance of late gadolinium enhancement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circ Heart Fail 2010;3: 51–8.

183. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2010; 56:867–74.

184. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, et al. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2010; 56:875– 87.

185. To CYA, Dhillon A, Desai MY. Cardiac Magnetic Resonance in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Oct;4(10):1123-37. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.06.022.

186. Klues HG, Roberts WC, Maron BJ. Anomalous insertion of papillary muscle directly into anterior mitral leaflet in hypertrophic cardiomyopathy. Significance in producing left ventricular outflow obstruction. Circulation 1991;84:1188 –97.

187. Kon MW, Grech ED, Ho SY, Bennett JG, Collins PD. Anomalous papillary muscle as a cause of left ventricular outflow tract obstruction in an adult. Ann Thorac Surg 1997;63:232-4.

188. Harrigan CJ, Appelbaum E, Maron BJ, et al. Significance of papillary muscle abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2008;101:668 –73.

189. Hope MD, Meadows AK, Hope TA, et al. Clinical evaluation of aortic coarctation with 4D flow MR imaging. J Magn Reson Imaging 2010;31:711– 8.

190. Macgowan CK, Kellenberger CJ, Detsky JS, Roman K, Yoo SJ. Realtime Fourier velocity encoding: an in vivo evaluation. J Magn Reson Imaging 2005;21:297–304.

191. Fujita N, Chazouilleres AF, Hartiala JJ, et al. Quantification of mitral regurgitation by velocity-encoded cine nuclear magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol 1994;23: 951– 8.

192. Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M, et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2005;112:855–61.

193. Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, et al. Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling. J Am Coll Cardiol 2009;53:284 –91.

194. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. J Am Coll Cardiol 2010; 56:278–87.

195. Petersen SE, Selvanayagam JB, Francis JM, et al. Differentiation of athlete's heart from pathological forms of cardiac hypertrophy by means of geometric indices derived from cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson 2005;7:551– 8.

196. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. Eur Heart J 2003;24:2151–5.
197. Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP, et al. Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. J Am Coll Cardiol 2005;45:1683–90.
198. Austin BA, Tang WH, Rodriguez ER, et al. Delayed hyper-enhancement magnetic resonance imaging provides incremental diagnostic and prognostic utility in suspected cardiac amyloidosis. J Am Coll Cardiol Img 2009; 2:1369 –77.
199. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. Circulation 2005; 111:186 –93.
200. Austin BA, Kwon DH, Smedira NG, Thamilarasan M, Lever HM, Desai MY. Abnormally thickened papillary muscle resulting in dynamic left ventricular outflow tract obstruction: an unusual presentation of hypertrophic cardiomyopathy. J Am Soc Echocardiogr 2009;22:105.e5– 6.
201. Moon JC, Reed E, Sheppard MN, et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2004;43(12):2260-4.
202. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. Circulation 1999;100(19):1992-2002.
203. Hoey ETD, Gulati GS, Ganeshan A, et al. Cardiovascular MRI for assessment of infectious and inflammatory conditions of the heart. AJR Am J Roentgenol 2011;197(1):103-12.
204. Fluechter S, Kuschyk J, Wolpert C, et al. Extent of late gadolinium enhancement detected by cardiovascular magnetic resonance correlates with the inducibility of ventricular tachyarrhythmia in hypertrophiccardiomyopathy. J Cardiovasc Magn Reson 2010;12(1):30.
205. Weng Z, Yao J, Chan RH, et al. Prognostic value of LGE-CMR in HCM: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol Img. 2016;9:1392–402.

206. Mentias A, Raeisi-Giglou P, Smedira NG, et al. Late gadolinium enhancement in patients with hypertrophic cardiomyopathy and preserved systolic function. J Am Coll Cardiol. 2018;72:857–70.
207. Teraoka K, Hirano M, Ookubo H, et al. Delayed contrast enhancement of MRI in hypertrophic cardiomyopathy. Magn Reson Imaging 2004; 22:155– 61.
208. Choudhury L, Mahrholdt H, Wagner A, et al. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2002;40: 2156–64.
209. Maron MS, Appelbaum E, Harrigan CJ, et al. Clinical profile and significance of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy. Circ Heart Fail 2008;1:184–91.
210. Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliott PM, Smith GC, Pennell DJ. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. J Am Coll Cardiol 2003; 41:1561–7.
211. Orakzai SH, Orakzai RH, Nasir K, et al. Assessment of cardiac function using multidetector row computed tomography. J Comput Assist Tomogr 2006;30(4):555-63.
212. Dewey M, Müller M, Eddicks S, et al. Evaluation of global and regional left ventricular function with 16-slice computed tomography, biplane cine ventriculography, and two dimensional transthoracic echocardiography: Comparison with magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol 2006;48(10):2034-44.
213. Mao SS, Budoff MJ, Oudiz RJ, et al. Effect of exercise on left and right ventricular ejection fraction and wall motion in patients with coronary artery disease: An electron beam computed tomography study. Int J Cardiol 1999;71(1):23-31.
214. O'Gara PT, Bonow RO, Maron BJ, et al. Myocardial perfusion abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy: assessment with thallium-201 emission computed tomography. *Circulation*. 1987;76:1214-23.
215. Thalji NM, Suri RM, Daly RC, et al. Assessment of coronary artery disease risk in 5463 patients undergoing cardiac surgery: when is preoperative coronary angiography necessary? J Thorac Cardiovasc Surg. 2013;146:1055–63,1064.el.

216. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, et al. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. Circulation. 2003;108:2342–8.

217. Brockenbrough EC, Braunwald E, Morrow AG. A hemodynamic technic for the detection of the hypertrophic subaortic stenosis. Circulation, 1961;23:189-94.

218. Wilson WS, Criley JM, Ross RS. Dynamics of left ventricular emptying in hypertrophic subaortic stenosis: a cineangiographic and hemodynamic study. Am Heart J, 1967;73:4-16.

219. Schlant RC, Friesinger GC, Leonard JJ. Clinical competence in exercise testing. A statement for physicians from the ACP/ACC/AHA Task Force on Clinical Privileges in Cardiology. J Am Coll Cardio. 1990 Nov;16(5):1061-5. doi: 10.1016/0735-1097(90)90532-t.

220. Balady GI, Morise AP. Exercise Testing In: Heart Disease. A Textbook od Cardiovascular Medicine. Eds: DL Mann, RB Bonow, DP Zipes, P Libby, RO Bonow, E Braunwald. Elsevier Saunders Co, 11th edition, 2018;154-173.

221. Ciampi Q, Betocchi S, Lombardi R, et al. Hemodynamic determinants of exercise-induced abnormal blood pressure response in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2002;40:278–84.

222. Coats CJ, Rantell K, Bartnik A, et al. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. Circ Heart Fail. 2015;8:1022– 31.

223. Magri D, Re F, Limongelli G, et al. Heart failure progression in hypertrophic cardiomyopathy-possible insights from cardiopulmonary exercise testing. Circ J. 2016;80:2204–11.

224.Geske JB, Ommen SR, Gersh BJ, et al. Hypertrophic Cardiomypathy: Clinical Update. *JACC Heart Fail*. 2018;6(5):364-75.

225. Ingles J, Burns C, Funke B. Pathogenicity of hypertrophic cardiomyopathy variants: a path forward together. Circ Cardiovasc Genet. 2017;10:e001916.

226. Maron BJ, Roberts WC, Arad M, et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. JAMA. 2009;301:1253–9.

227. Desai MY, Ommen SR, McKenna WJ, et al. Imaging phenotype versus genotype in hypertrophic cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Imaging. 2011;4:156–68.

228. Semsarian C, Ingles J, Wilde AAM. Sudden cardiac death in the young: the molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives. Eur Heart J. 2015;36:1290–6.
229. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, et al. A prospective study of sudden cardiac death among children and young adults. N Engl J Med. 2016;374:2441–52.
230. Norrish G, Jager J, Field E, et al. Yield of clinical screening for hypertrophic cardiomyopathy in child first-degree relatives. Circulation. 2019;140:184–92.
231. Gray B, Ingles J, Semsarian C. Natural history of genotype positive–phenotype negative patients with hypertrophic cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2011;152:258–9.
232. Rowin EJ, Maron BJ, Chokshi A, et al. Clinical spectrum and management implications of left ventricular outflow obstruction with mild ventricular septal thickness in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2018;122:1409–1420.
233. Maron BJ, Maron MS. The remarkable 50 year of imaging in HCM and how it has changed diagnosis and management: from M-mode echocardiography to CMR. J Am Coll Cardiol Img. 2016;9:858–872.
234. Rowin EJ, Maron BJ, Maron MS. The hypertrophic cardiomyopathy phenotype viewed through the prism of multimodality imaging: clinical and etiologi implications. J Am Coll Cardiol Img. 2020;13:2002–2016.
235. Maron BJ, Desai YM, Nishimura RA, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Feb;79(4) 372–389.
236. Doi YL, McKenna WJ, Oakley CM, Goodwin JF. 'Pseudo' systolic anterior motion in patients with hypertensive heart disease. Eur Heart J 1983; 41:838–45.
237. Vinereanu D, Florescu N, Sculthorpe N, Tweddel AC, Stephens MR, Fraser AG. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of long-axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes. Am J Cardiol 2001;88:53–8.
238. Varma PK, Neema PK. Hypertrophic cardiomyopathy: part 1 - introduction, pathology and pathophysiology. Ann Card Anaesth. Apr-Jun 2014;17(2):118-24. doi: 10.4103/0971-9784.129841.

239. Maron BJ, Pelliccia A, Spirito P. Cardiac disease in young trained athletes. Insights into methods for distinguishing athlete's heart from structural heart disease with particular emphasis on hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 1995;91: 1596–1601.

240. Hagege A, Reant P, Habib G, Damy T, Barone-Rochette G, Soulat G, et al. Fabry disease in cardiology practice: Literature review and expert point of view. *Cardiovasc Dis* 2019; 112: 278 –287.

241. Maron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ, et al. Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. Circulation 2004; 109(22):2807–2816.

242. Saberi S, Wheeler M, Bragg-Gresham J, et al. Effect of moderateintensity exercise training on peak oxygen consumption in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a randomized clinical trial. JAMA 2017; 317(13):1349–1357.

243. Bourmayan C, Razavi A, Fournier C, et al. Effect of propranolol on left ventricular relaxation in hypertrophic cardiomyopathy: an echographic study. Am Heart J 1985; 109(6):1311–1316.

244. Spoladore R, Maron MS, D'Amato R, Camici PG, Olivotto I. Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence. Eur Heart J 2012; 33(14):1724–1733.

245. Bonow RO, Rosing DR, Bacharach SL, et al. Effects of verapamil on left ventricular systolic function and diastolic filling in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 1981;64:787–96.

246. Kirk CR, Gibbs JL, Thomas R, et al. Cardiovascular collapse after verapamil in supraventricular tachycardia. Arch Cardiovasc Dis. 1987;62:1265–6.

247. Fifer MA, O'Gara PT, McGovern BA et al. Effects of disophyramide on left ventricular diyastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol, 1994;74:405-8.

248. Maron BJ, Dearani JA, Ommen SR, et al. Low operative mortality achieved with surgical septal myectomy: role of dedicated hypertrophic cardiomyopathy centers in the management of dynamic subaortic obstruction. J Am Coll Cardiol. 2015;66:1307–8.

249. Miller CAS, Maron MS, Estes NAM 3rd, et al. Safety, side effects and relative efficacy of medications for rhythm control of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2019;123:1859–62.

250. McDonagh T, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2021 Sept; 42(36): 3599–3726.

251. Harris KM, Spirito P, Maron MS, et al. Prevalence, clinical profi le, and signifi cance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2006; 114(3):216-225.

252. Kawas RF, Anderson RL, Ingle SR, Song Y, Sran AS, Rodriguez HM. Asmall-molecule modulator of cardiac myosin acts on multiple stages of themyosin chemomechanical cycle.J Biol Chem2017;292:16571–16577.

253. Anderson RL, Trivedi DV, Sarkar SS, Henze M, Ma W, Gong H, RogersCS, Gorham JM, Wong FL, Morck MM, Seidman JG, Ruppel KM, Irving TC,Cooke R, Green EM, Spudich JA. Deciphering the super relaxed state ofhuman beta-cardiac myosin and the mode of action of mavacamten from myosinmolecules to muscle fibers.Proc Natl Acad Sci USA2018;115:E8143–E8152.

254. Stern JA, Markova S, Ueda Y, Kim JB, Pascoe PJ, Evanchik MJ, Green EM, HarrisSP. A small molecule inhibitor of sarcomere contractility acutely relieves leftventricular outflow tract obstruction in feline hypertrophic cardiomyopathy.PLoS One2016;11:e0168407.

255. Heitner SB, Jacoby D, Lester SJ, Owens A, Wang A, Zhang D, Lambing J, Lee J,Semigran M, Sehnert AJ. Mavacamten treatment for obstructive hypertrophiccardiomyopathy: a clinical trial.Ann Intern Med2019;170:741–748.

256. Tuohy CV, Kaul S, Song HK, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: the future of treatment. Eur J Heart Fail. 2020 Feb;22(2):228-240. doi: 10.1002/ejhf.1715

257. Sorajja P, Binder J, Nishimura RA, et al. Predictors of an optimal clinical outcome with alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Catheter Cardiovasc Interv. 2013;81:E58–67.

258. Batzner A, Pfeiffer B, Neugebauer A, et al. Survival after alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2018;72:3087–94.
259. Nguyen A, Schaff HV, Hang D, et al. Surgical myectomy versus alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a propensity scorematched cohort. The J Thorac Cardiovasc Surg. 2019;157:306–315 e3.
260. Kimmelstiel C, Zisa DC, Kuttab JS, et al. Guideline-based referral for septal reduction therapy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy is associated with excellent clinical outcomes. Circ Cardiovasc Interv. 2019;12:e007673.
261. Ralph-Edwards A, Woo A, McCrindle BW et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Comparison of outcomes after myectomy or alcohol ablation adjusted by propensity score. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;129:351-8.
262. Morrow AG. Hypertrophic subaortic stenosis. Operative methods utilized to relieve left ventricular outflow obstruction. J ThoracCardiovasc Surg, 1978;76:423-30.
263. Nguyen A, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Does septal thickness influence outcome of myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy? Eur J Cardiothorac Surg. 2018;53:582–9.
264. Deb SJ, Schaff HV, Dearani JA, et al. Septal myectomy results in regression of left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Ann Thorac Surg. 2004;78:2118–22.
265. Chen MS, McCarthy PM, Lever HM, et al. Effectiveness of atrial fibrillation surgery in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2004;93:373–5.
266. Rowin EJ, Hausvater A, Link MS, et al. Clinical profile and consequences of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2017; 136:2420–36.
267. Desai MY, Bhonsale A, Smedira NG, et al. Predictors of long-term outcomes in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy patients undergoing surgical relief of left ventricular outfl ow tract obstruction. Circulation 2013; 128(3):209–216.
268. Mataracı İ, Polat A, Songur ÇM ve ark. Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopatide cerrahi tedavi ve sonuçları. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg, 2009;17:243-8.

269. Robbins RC, Stinson EB. Long term results of left ventricular myotomy and myectomy for obsturictive hypertrophic cardiomyopathy. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996;111:586-94.

270. Sherrid MV, Chaudhry FA, Swistel DG. Obstructive hypertrophic cardiomyopathy: Echocardiography, pathophysiology, and the continuing evolution of surgery for obstruction. Ann Thorac Surg, 2003;75:620-32.

271. Agarwal S, Tuzcu EM, Desai MY, et al. Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2010;55:823-34.

272. Sorajja P, Valeti U, Nishimura RA, et al. Outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2008;118:131-9.

273. Cate FJ, Soliman OI, Michels M, et al. Long-term outcome of alcohol septal ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a word of caution. Circ Heart Fail 2010;3:362-9.

274. Noseworthy PA, Rosenberg MA, Fifer MA, et al. Ventricular arrhythmia following alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2009;104:128-32.

275. Gersh BJ, Nishimura RA. Management of symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: pills, alcohol, or the scalpel? Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2014;67:341–4.

276. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ et al. Assestment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (MPATHY). Circulation, 1999;83:2927-33.

277. Kappenberger L, Linde C, Daubert C et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: A randomized cross-over study. Eur Heart J, 1997;18:1249-56.

278. Weissler-Snir A, Allan K, Cunningham K, et al. . Hypertrophic cardiomyopathy-related sudden cardiac death in young people in Ontario. *Circulation* 2019; 140:1706–1716.

279. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC et al. Sudden death in young competetive athletes: Clinical, demographic, and pathological profiles. JAMA, 1996;276:199-204.

280. Maron BJ. Risk stratification and role of implantable defibrillators for prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2010;74:2271–82.

281. Recusani F, Bargiggia GS, Yoganathan AP, et al. A new method for quantification of regurgitant flow rate using color doppler flow imaging of the flow convergence region proximal to a discrete orifice. An in vitro study. Circulation. 1991;83:594-604.

282. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD,et al. Standardized cardiovascular magneticresonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance:board of trustees task force on standardized protocols.J Cardiovasc Magn Reson2008;10:35.

283. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS,et al. An improved MR imaging technique for thevisualization of myocardial infarction. Radiology 2001;218:215–23.

284. Ring L, Rana BS, Ho YS, et al. The prevalence and impact of deep clefts in the mitral leaflets in mitral valve prolapse. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013 Jun;14(6):595-602.