

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HİPERTROFİK KARDİYOMİYOPATİDE SOL ATRİYAL APENDİKS
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRMESİ**

Uzmanlık Tezi
Dr. Selcen Yakar Tölüce

Tez Sorumlusu
Doç. Dr. L. Meral Kayıkçioğlu

İZMİR, 2009

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarımda büyük destek ve emeğini benden esirgemeyen, asistanlık eğitimim boyunca çalışmaktan mutluluk duyduğum, ailesiyle geçirdiği vakitten epey çaldığım tez sorumlusu hocam Doç. Dr. Meral Kayıkcıoğlu'na ve gösterdikleri sabırdan dolayı ailesine; tezin planlanmasında ve yapımında büyük katkıları olan Doç. Dr. Can Hasdemir'e; yapılan tüm bilimsel çalışmalarda hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen başta ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Hakan Kültürsay olmak üzere tüm hocalarıma;

Tezin yapım aşamasında her konuda yardımlarını ve güler yüzlerini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, nezaketlerinden ve sabırlarından dolayı ekokardiyografi laboratuvarımızın teknisyenlerine, kliniğimiz hemşireleri, personeli ve bütün çalışanlarına;

Tarifsiz destekleri olan annem, babam, kardeşime;

Ve gösterdiği özveri kelimelerle anlatılamayacak kadar büyük olan sevgili eşime;

Teşekkürlerimi sunarım.

İçindekiler

Sayfa

— Giriş ve genel bilgiler	1
— Gereç ve yöntem.....	14
— Bulgular.....	21
— Tartışma.....	29
— Özet.....	37
— Kaynaklar.....	40

GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

HİPERTROFİK KARDİYOMİYOPATİ:

Hipertrofik kardiyomiyopati (HKM), nisbeten sık görülen, genetik bir kalp hastalığıdır. Tüm yaşlarda ölümün önemli bir nedeni olup, atletleri de içeren genç yaş grubunda ani kardiyak ölümün en sık nedenidir (1-3). Kardiyak sarkomerik proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanan genetik geçişli bir hastalıktır (3-6).

Görülme Sıklığı

Dünyanın bir çok ülkesinde genetik olarak en sık görülen kardiyovasküler hastalıktır (2). Hastalık kadın ve erkekleri eşit oranda etkiler (7). Ekokardiyografinin kullanıldığı epidemiyolojik çalışmalarda hastalığın erişkin toplumdaki prevalansı yaklaşık % 0.2 (1/500) olarak saptanmıştır (8-11). Bu veriler, çoğunlukla Amerika Birleşik Devletleri'nde, Japonya'da ve Çin'de yapılmış çalışmalara aittir. Türk toplumunda ise HKM prevalansı bilinmemektedir.

Tanı

Hastalığın karakteristik bulgusu, hipertrofiye yol açacak belirgin bir sebep olmaksızın (örneğin; aort darlığı, hipertansiyon, atlet kalbi gibi) ortaya çıkan orantısız miyokardiyal hipertrofidir. Hipertrofi sıklıkla hiperdinamik sistolik fonksiyon gösteren, dilate olmamış bir sol ventrikülün interventriküler septumunu tutar (2,10,12,13). HKM'nin klinik tanısı ekokardiyografi ile kolay ve güvenilir bir şekilde konulabilir. HKM için kullanılan ekokardiyografik tanısal kriter, maksimum duvar kalınlığının ≥ 15 mm olmasıdır (2,3,10,12,13). Buna rağmen, genotip-fenotip korelasyonları sonucunda herhangi bir duvar kalınlığında bile (normal sınırdakiler de dahil) HKM ile ilişkili bir mutant gen varlığı tanı için yeterli kabul edilmektedir (5,14-18). HKM'li hastaların ayırt edici klinik bir özelliği de ventrikülü yüksek basınçlı apikal ve düşük basınçlı subaortik iki bölgeye ayıran dinamik basınç gradiyentidir (19,20). Başlangıçta kalpte üfürüm duyulması, aile öyküsünün olması, yeni ortaya çıkan semptomlar veya anormal EKG bulguları HKM ön tanısı düşünülmesine neden olabilir (8,19). Hastaların önemli bir bölümünde istirahatte sol ventrikül çıkış yolu (SVÇY) obstrüksiyonu olmadığı için sıklıkla belirgin fizik muayene bulgusuna rastlanmaz (2).

Genetik ve Moleküler Tanı

Ailesel HKM, otozomal dominant geçiş gösterir. Hastalık kardiyak sarkomerlerin protein parçacıklarının kodlayan 10 genin herhangi birinde oluşan mutasyon sonucu ortaya çıkar. Mutasyonlar sarkomerlerin yapısal, kontraktıl ve düzenleyici fonksiyonlarından sorumlu herhangi bir bölgesinde ortaya çıkabilir. HKM'yi sarkomerin birincil hastalığı olarak adlandırmak mümkündür (4-6,15-17,21-29). HKM'ye yol açan mutant genlerin en sık rastlanılanları beta-miyozin ağır zincir (ilk tanımlanan), miyozin bağlayan protein C ve kardiyak troponin T'dir. Daha az sıklıkla izlenenlerse; kardiyak troponin I, düzenleyici ve esansiyel miyozin hafıf zincirleri, titin, α -tropomyozin, α -aktin ve α -miyozin ağır zinciridir (3). Bu mutasyonların büyük kısmı tek bir aminoasit değişimi ile oluşmaktadır (5). Sarkomer proteinleri tüm kas tiplerinde vardır. HKM'ye özgü mutasyonların kardiyak özgüllüğü, mutasyonların kalbe özgün izoformlarda görülüp bu izoformların iskelet ve düz kaslardaki sarkomerlerden farklı genlerde yer almasından kaynaklanmaktadır (30).

Gen mutasyonlarının fenotipik yansımaları sonucu klinik olarak hipertrofinin yaygınlık derecesi, gelişim süresi ve semptomatik özellikleri çeşitlilik gösterir. *β miyozin ağır zincir defekti* en sık rastlanılan genetik mutasyon olup 14. kromozomda yer alır. Bu mutasyona sahip bireylerde hastalık fenotip olarak sık eksprese olur yani penetransı yüksektir (31,32). İkinci en sık rastlanılan mutasyon 1. kromozomda bulunan *kardiyak troponin T* mutasyonudur ve daha yüksek ani kardiyak ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir (33,34). nc en sık rastlanılan mutasyon 11. kromozomda yer alan *miyozin bağlayan protein C* mutasyonu olup fenotipik ekspresyonu daha azdır, daha ileri yaşlarda görülür ve prognoz diğer mutasyonlara göre daha iyidir (17,35). Sporadik formların spontan mutasyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir. Hastalığın %50'sinden fazlasının genetik geçişli olduğu düşünülmektedir (36).

Morfoloji

Sol Ventrikül Hipertrofisi

HKM hastalarında tipik olarak sol ventrikül duvar kalınlığının artmasına bağlı olarak sol ventrikül kitlesi artmıştır, ventrikül kavitesi ise tipik olarak küçük ya da normal boyutlardadır. (2). HKM'de sol ventrikül hipertrofisi oldukça heterojendir. Hastadan hastaya değişen, sol ventrikülün farklı bölgelerinde farklı derecelerde hipertrofi gözlenir (37-39). Çoğu hastada sol ventrikülün serbest duvarının posterior segmenti ile karşılaştırıldığında interventriküler septumun ve anterolateral duvarın orantısız tutulumu görülür (13). Hipertrofi anterior septuma lokalize olduğunda *asimetrik septal hipertrofi* denir ve hastalığın sık görülen

formudur. Hipertrofi *konsantrik* olabileceği gibi ventrikülün septum dışı bir ya da birkaç bölgesini tutabilir.

Mitral Kapak

HKM'li olguların yaklaşık 2/3'ünde mitral kapak boyutlarında ve şeklinde değişiklikleri de içeren yapısal anormallikler izlenmiştir. Her 2 yaprakçığın uzamasına veya ön yaprakçığın ya da arka yaprakçığın orta bölümünün segmental genişlemesine bağlı olarak mitral kapak boyutlarında normalin 2 katına kadar artış görülebilir. Bazı hastalarda anterolateral papiller kas doğrudan anteriyor mitral yaprakçığa yapışarak musküler kavite içinde obstrüksiyona yol açar (40,41).

Histopatoloji

HKM'de miyositlerin tranvers çapı genişlemiş, yerleşimleri düzensizleşmiş ve şekilleri bozulmuştur. Kas grupları normalde olduğu gibi paralel değil, karmaşık dizilim gösterir. HKM'den ölen hastalarda bu düzensiz yerleşim %95 oranında bulunmuştur (1,42,43). Hücrel düzensizliğin HKM'li yenidoğanlarda da saptanmış olması, yapısal anormalliğin doğumdan beri var olduğunu düşündürmektedir (44).

HKM hastalarının %80'inden fazlasında intramural koroner arter duvarında kalınlaşma ve lümeninde daralma ile karakterize anormallikler izlenir (45). Yaygın miyokardiyal fibrozis izlenen bölgelerde, arterlerdeki anormalliklerin daha belirgin olması, bu durumun miyokardiyal iskemi gelişiminden sorumlu olduğu hipotezini destekler niteliktedir (46,47). Kollajen matriksin bileşenlerinde de artış vardır ve bu durum ventrikül sertliğini artırır (48). Kas liflerinin oluşturduğu yama biçiminde yapılanma arasında küçük nekrotik alanlar da vardır. Bu odaklar aritmiler için zemin oluşturabilmektedir (2).

Patofizyoloji

Sol Ventrikül Çıkış Yolu (SVÇY) Obstrüksiyonu

Sol ventrikül çıkış yolundaki obstrüksiyonunun sebebini açıklamak amacıyla 2 patofizyolojik açıklama öne sürülmüştür: Venturi etkisi ve sürüklenme etkisi.

Venturi etkisine göre sıvının dar bir bölgede akışı sırasında hızı artarken, eş zamanlı olarak basıncı azalır. Sıvının yolundaki bir cisim, akımın yönüne dik olan ve cismi akımın içine çeken bir kuvvete maruz kalır. Bu nedenle, kan sistolde hipertrofiye septum nedeniyle daralmış çıkış yolundan atılırken hızlanır ve statik basınçlarda bir azalma görülür. Bu şekilde oluşturulan basınç farkı mitral kapak yaprakçığını septuma doğru çeker (49).

Alternatif olarak, akımın sürüklenme etkisi, yani bir sıvı tarafından akım yönünde uygulanan kuvvetin de etkisi olabileceği görüşüne göre SVÇY'na atılan kan serbest kapakçığı öne doğru iter. Doppler ekokardiyografi, sistolik öne hareketin (SÖH), çıkış yolu hızının normal olduğu çok erken dönem sistolde başladığını düşündürmektedir. Görece düşük hızın Venturi kuvvetlerini ortaya çıkarmasının pek olası olmadığı ileri sürülmektedir. Bunun tersine, akımın yavaş olması nedeniyle akan kanın kapakla temasının artacağı, buna bağlı olarak sürüklenme etkisinin artacağı öne sürülen diğer bir mekanizmadır. Akımın sürüklenmesi SÖH'de baskın hidrodinamik mekanizma olabilir, ancak sistol sırasında çıkış yolunda kan hızının artmasıyla birlikte Venturi güçleri de mekanizmaya katkıda bulunabilir (41,50,51).

SÖH septuma ne kadar yakınsa ve temas süresi ne kadar uzunsa obstrüksiyonun derecesi o kadar fazladır (41,50). Bu etki genellikle mitral ön kapağın septuma değmesiyle oluşsa da olguların %5'inde arka kapağın öne hareketi gözlenir (51,52). Mitral kapak ile septumun teması sonucu sol ventrikül ile çıkış yolu arasında basınç gradiyenti meydana gelir. SÖH, bir sürüklenme etkisine veya daha yüksek bir olasılıkla Venturi fenomenine bağlı olabilir ve sadece subaortik tıkanmadan değil, eşzamanlı olarak gerçekleşen ve yaprakçıkların yetersiz eşleşmesi sonucunda ortaya çıkan mitral yetersizliğinden de sorumludur. Oluşan mitral yetmezliği tipik olarak sol atriyumda arkaya doğru yönelmektedir ve hafif veya orta derecededir (53).

Gradiyentin ve çıkış yolundaki engelin nadir (muhtemelen olguların %5'inde) bir nedeni de (genellikle mitral-septal temasın olmaması halinde) kavitenin orta bölgesindeki, anterolateral papiller kasın anormal bir şekilde doğrudan anteriör mitral küspise yapışması, mid-ventriküler miyokard veya papiller kasdaki aşırı hipertrofi ve yanlış dizilimidir (49,53,54).

Aort darlığındaki sabit obstrüksiyonun aksine HKM'de obstrüksiyon dinamik bir süreçtir ve herhangi bir zamanda ölçülen gradiyent sol ventrikül yüklenmesini etkileyen birçok faktöre bağlıdır (55). Sol ventrikül doluşunu arttıran nedenler (ayakların yukarı kaldırılması, çömelme, hastaya sıvı verilmesi), negatif inotropik etki yapan ajanlar gradiyenti azaltırken; ağır bir yemek, orta düzeyde alkol tüketimi, amil nitrit inhalasyonu, valsalva manevrası, dehidratasyon veya kan kaybı sonrası gradiyent artar (49,56,57).

İstirahatte SVÇY obstrüksiyonu (gradiyentin ≥ 30 mmHg olması) HKM ile ilişkili ilerleyici kalp hastalığının ve kardiyovasküler ölümün belirleyicisi olarak saptanmıştır. Obstrüksiyonun ani kardiyak ölümü öngördürücü niteliği, belirgin kalp yetmezliği olmayan olgularda zayıftır (58).

HKM hastalık yelpazesi, SVÇY gradiyentine göre hemodinamik alt gruplara ayrılabilir. Bu sınıflama, devamlı Doppler akımı (“continuous wave Doppler”) ile belirlenen anlık zirve gradiyentine dayanılarak yapılabilir (3).

1. Obstrüktif HKM: İstirahat halinde gradiyentin ≥ 30 mmHg olması
2. ‘Latent’ (uyarılabilir) HKM: İstirahat halinde gradiyentin < 30 mmHg, uyarılma ile ≥ 30 mmHg olması
3. Non-obstrüktif HKM: Gradiyentin istirahat ve uyarılabilir şartlarda < 30 mmHg olması

HKM ilişkili semptomların tipik olarak egzersizle ortaya çıktığı düşünülürse, ‘latent’ gradiyentlerin ortaya çıkarılmasında egzersiz testinin kullanılması muhtemelen en fizyolojik ve tercih edilen provokatif manevradır (59).

Miyokardiyal İskemi

Sol ventrikül duvar kalınlığının artması (miyokard oksijen ihtiyacının artması) ve kapiller yatak ağının azalması (miyokardın oksijen sunusunun azalması) yani sunu ile gereksinim arasındaki uyumsuzluk iskemiye neden olur (46). Diyastolik basıncın artmış olması, bozulmuş vazodilatatör rezerv ve arterlerin sistolde basıya maruz kalması da iskemiye katkıda bulunur (49,56,57,60).

Diyastolik Disfonksiyon

HKM’li olguların büyük bir kısmında sol ventrikül gevşeme ve doluş anormallikleri saptanabilir (61). Diyastolik disfonksiyon, efor dispnesi ve nefes darlığı gibi kalp yetersizliği ile ilişkili semptomlardan sorumludur (62,63). Diyastolik disfonksiyonun derecesi sol ventrikül hipertrofisinin ciddiyetinden bağımsızdır (61). HKM’de diyastolün hem aktif hem de pasif fazı bozulmuştur. Erken diyastolde görülen izovolümetrik gevşeme, sarkoplazmik retikulumda enerjiye bağımlı kalsiyum alımını gerektirir ve HKM’de uzamıştır. Miyosit düzensizliği, hücresel enerji bozukluğu ve mutant sarkomer proteinlerinin kalsiyuma karşı değişmiş affinitesi olası faktörlerdir. Basınçlardaki artış, aktif gevşemenin tamamlanmasından önce gerçekleşen ventrikül dolumunun bir sonucudur. Subendokardiyal iskemi; hem diyastolik disfonksiyon oluşumunda etkilidir, hem de basınç düşüşündeki gecikmenin koroner kan akımının azalmasına yol açabilmesi nedeniyle diyastolik disfonksiyonun bir sonucudur (64).

HKM’de egzersiz sırasında kalp hızının artması ile dolum süresi azalır. Bu durum, bozulmuş kompliyans ile birlikte diyastol sonu hacminde düşüşe neden olarak sol ventrikülün

atım hacmini arttırma kapasitesini sınırlar ve böylelikle HKM'de görülen sınırlı egzersiz kapasitesinin oluşumuna katkıda bulunur (64).

Anormal Vasküler Yanıt

Normal olgularda kardiyak debi, egzersiz sırasında artar. Yüksek kalp hızında dolum zamanı azalır ve sol ventrikül diyastol sonu hacim artışı, yüksek bir venöz dönüş ihtiyacı doğurur. Bu gereksinim, egzersize katılmayan kapasitans yataklarındaki vazokonstriksiyonla karşılanır. Bu mekanizmanın önemi, yüksek kalp atımı durumunda yeterli ventrikül dolumunu önleyen HKM ve diyastolik disfonksiyon varlığında artabilir (64,65). HKM'de uygunsuz vazodilatatör yanıt, miyosit düzensizliği ve fibrozis, arteriyel baroreseptörlerin artmış duyarlılığı ve artmış natriüretik peptid düzeylerine bağlı gelişen anormal duvar gerilimi tarafından aşırı uyarımına bağlanmıştır (65).

Aritmi

Miyosit düzensizliği, fibrozis, iskemi ve SVÇY obstrüksiyonu özellikle ventriküler aritmiler için zemin hazırlar (45,66,67). Süreksiz ventrikül taşikardi (VT) yaklaşık %20-30 oranında görülür (68). Buna karşılık sürekli VT nadirdir ve midventriküler obstrüksiyonu bulunan hastalarda görülen sol ventriküler apikal anevrizmadan kaynaklandığı düşünülmektedir (64).

Atrial fibrilasyon (AF), HKM'li hastalarda en sık görülen sürekli aritmidir (2,3). Sıklıkla mitral yetmezlik ve SVÇY ile ilişkilendirilen sol atriyal dilatasyon ve ileri yaşla ilişkilidir (2,69). Paroksizmal veya kronik AF, HKM'li olguların % 20-25'inde görülür. Olguların 1/3'ünde AF iyi tolere edilir ve ani kardiyak ölümün bağımsız bir göstergesi değildir (69). AF, embolik inme ile ve 50 yaşın altında ve SVÇY obstrüksiyonu olanlarda görüldüğünde ilerleyici kalp yetmezliği ile ilişkili bulunmuştur (69,70). Paroksizmal AF, bazen akut klinik dekompanzasyona yol açar ve elektriksel ya da farmakolojik kardiyoversiyona gereksinim yaratabilir (71,72). HKM'li hastalardaki AF ile ilgili elimizdeki veriler sınırlı olsa da AF ataklarının azaltılması için en etkili ilaç şu an için amiodarondur. Trombüs oluşumu ve embolizasyonu engellemek için tekrarlayan AF ve kronik AF'de varfarin kullanılmaktadır. Bir ya da iki paroksizmal AF atağı HKM'li hastalarda artmış sistemik tromboembolizm riski ile ilişkili olduğundan antikoagulan tedavi başlamak için eşik, bu grup hastalarda düşüktür (2,3,69)

Semptomlar

Hipertrofik kardiyomiyopatili hastaların çoğu asemptomatik ya da hafif semptomatiktir. Korunmuş sol ventrikül fonksiyonları varlığında dispne, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne gibi kalp yetersizliği semptomları herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir (2,20,49,71). Dispne en sık rastlanan semptomdur. Diyastolik disfonksiyona bağlı bozulmuş ventriküler doluş sonucu ortaya çıkan artmış sol ventrikül diyastolik basıncı ve artmış pulmoner venöz basınç dispne gelişimine yol açarlar (71). Sol ventrikülün mikrovasküler dolaşım anormalliğine, oksijen gereksinimi ve sunumu arasındaki dengesizliğe, bozulmuş diyastolik gevşeme nedeniyle gelişen subendokardiyal iskemiye bağlı göğüs ağrısı görülebilir (73). Hastaların bir kısmında aritmilere bağlı senkop, sersemlik ve çarpıntı gibi semptomlar ön planda olabilir (71). Senkobun paroksizmal aritmilere, ileti sistemi defektlerine ve egzersiz sırasında anormal vasküler cevaba bağlı olduğu düşünülmektedir (74,75). Tanı sıklıkla 30'lu ve 40'lı yaşlarda konulur. Ani ölüm ilk belirti olarak ortaya çıkabilir (76-78). Çocukluk çağında ani ölüm daha sık olduğu için erken tanı konulması önem kazanır (79). Hastadan hastaya değişen semptom çeşitliliğinin nedeni; sol ventrikül hipertrofisinin, sol ventrikül basınç gradiyentinin, diyastolik disfonksiyonun ve miyokardiyal iskeminin her hastada değişik derecelerde mevcut olmasıdır (37,38,80,81). Egzersiz genellikle semptomların şiddetinde artışa neden olur (82,83).

Ekokardiyografi

HKM'nin değerlendirilmesinde sık kullanılan yöntemdir. Hem tanının konulması hem de akrabalarda tarama yapılması açısından kullanışlıdır. Ekokardiyografi, morfolojik özelliklerin (hipertrofinin lokalizasyonu, derecesi gibi), fonksiyonel özelliklerin (hiperkontraktıl sol ventrikül gibi) ve hemodinamik bulguların (Doppler ekokardiyografi ile çıkış yolu gradiyentinin değerlendirilmesi gibi) saptanması, diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi ve hastaların izleminde faydalıdır (12,84). Ekokardiyografide tipik HKM bulguları: sol ventrikül hipertrofisi, diyastolik disfonksiyon ve çıkış yolu obstrüksiyonudur (12,37,84).

- **Sol ventrikül hipertrofisi;** Ekokardiyografide HKM'nin en belirgin özelliği sol ventrikül duvarlarının kalınlaşmış olmasıdır. Bu yöntemle HKM tanısı konulması için esas kriter atriyum sistolünden hemen önce diyastolde ölçülen interventriküler septum kalınlığının > 15 mm olmasıdır (2,10,12,13). HKM'de olguların yarısından çoğunda septum ve anterolateral serbest duvar tutulur. Eğer, interventriküler septum > 15 mm olup aynı zamanda

arka duvar kalınlığının en az 1.3-1.5 katı kadar kalınlaşmış ise ‘asimetrik septal hipertrofi’ olarak değerlendirilir (12,37,38).

- **Diyastolik disfonksiyon:** HKM’li hastaların hemen hepsinde diyastolik disfonksiyon vardır (85). Bu hastalarda diyastolik disfonksiyon, ventriküler gevşemenin uzaması, ventriküler emme işlevinin kaybı, miyokardiyal fibrozisin artışı ve duvar sertliğinin artması gibi birçok karmaşık olayın ortak sonucudur. Yapılan ekokardiyografik çalışmalarda HKM’de gerek mitral akımdan elde edilen gerekse doku Doppler veya strain yöntemleriyle elde edilen tüm diyastolik fonksiyon parametrelerinin hipertrofinin derecesinden ve lokalizasyonundan bağımsız olarak bozulduğu ortaya konmuştur (86). Hatta, sol ventrikül hipertrofisi olmayan genetik mutasyon taşıyıcılarında da doku Doppler ekokardiyografi ile diyastolik fonksiyon bozukluğu gösterilmiştir (85).

- **Çıkış yolu obstrüksiyonu;** Önde kalınlaşmış interventriküler septum ile arkada mitral kapağın ön yaprağının öne hareketinin oluşturduğu SVÇY gradiyenti ekokardiyografi ile saptanabilir (41,55). Sistolik öne hareket, 2 boyutlu ekokardiyografi ile transtorasik parasternal uzun aks ve apikal 4 boşluk kesitlerinden, M-mod ekokardiyografi ile parasternal uzun aks kesitlerinden belirlenebilir (41).

Klinik Seyir

Hipertrofik kardiyomiyopati hayatın herhangi bir evresinde (doğumdan >90 yaşa kadar) ortaya çıkabilen tek kardiyovasküler hastalıktır (2,3,87). Toplum kökenli çalışmalarda HKM’de yıllık mortalite oranı yaklaşık %1’dir. Tanı 14 yaşın altında konmuş ise mortalite %2-4’tür (88-91). Klinik seyir değişkendir. Hastaların bir bölümü uzun süre asemptomatik kalır. Çoğunlukla 50 yaşın üzerindeki olgularda, HKM total mortalite beklentisine ek katkıda bulunmaz (2,88-92).

Hastalığın ciddi komplikasyonları ve erken ölüm için yüksek risk taşıyan alt grupları mevcuttur (2,13,70,88,93). Hastalığın seyrinde görülen komplikasyonlar:

1. Çoğunlukla adolesanlarda ve genç erişkinlerde görülen ani ölüm (78, 91, 94-96),
2. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olmaksızın göğüs ağrısına bağlı görülen efor dispnesi ve fonksiyonel kısıtlılık (19, 95),
3. Son dönem kalp yetersizliği (97, 98),
4. Atriyal fibrilasyona bağlı komplikasyonlar (69, 70)

Hastalığın altında yatan genetik bozukluk da prognoz açısından önemlidir. Miyozin bağlayıcı protein C mutasyonları özellikle ileri yaşta ortaya çıkan hastalık ile ilişkilidir ve

genellikle selim seyreder (5,6,11,15). Ancak hastalık bir kez gelişti mi tüm hastalar aritmi, inme ve ani ölüm gibi hastalığın komplikasyonları için risk altındadırlar (2,13,70,88,93,94).

Tedavi

HKM’de tedavi obstrüksiyonu olan ve olmayan hastalarda farklılık gösterse de yapılan tedavilerin hiç biri prognoz üzerine etkili değildir. Obstrüksiyonu olmayan hastalarda, kalsiyum antagonistleri (verapamil) ve beta blokerler (metoprolol, atenolol) kullanılmaktadır (99,100). Beta blokerler aynı zamanda obstrüksiyonu olan HKM’de genellikle ilk seçenek ilaçlardır. Hafif ve orta derecede obstrüksiyonu olanlarda semptomların ve gradiyentin azaltılmasında faydalı olsalar da istirahatte yüksek gradiyentleri olan hastalarda yeterli etkinliği sağlayamazlar; ancak egzersize bağlı gradiyent artışlarını azaltırlar (100, 101). Obstrüksiyonu olan ve beta blokerlere cevap vermeyen olgularda dizopramid tedaviye eklenebilir (102). Obstrüksiyonu mekanik olarak azalmak için perkütan septal alkol ablasyonu, cerrahi miyektomi veya DDD pacemaker uygulanabilir (103-105). Ancak sadece intrakardiyak defibrillatör uygulaması, olası bir ventrikül taşikardisinin veya fibrilasyonu durdurmak suretiyle mortaliteyi önleyebilmektedir (106-107).

SOL ATRİYAL APENDİKS

Sol atriyum, esas olarak sol atriyum kavitesi ve sol atriyal apendiks (SAA) olmak üzere iki bölümden oluşur. Bu iki boşluk dışarıdan sol atriyal koroner ven ve Marshall ligamenti, içeriden ise apendiks ostiyumu ile birbirinden ayrılır. SAA, anterolateral bölgede bulunur ve sol sirkumfleks arterin veya bazı kişilerde sol ana koroner arterin üzerinde sol atriyoventriküler olukta uzanır (108). Sol atriyal apendiksdeki kaslara **pektinat kaslar** denir ve diğer sol atriyum bölgelerinde bulunmaz. Sol atriyum boşluğunun iç yüzeyi düz olmasına rağmen SAA iç yüzeyi pektinat kaslara bağlı olarak kaba bir duvar yapısına sahiptir. Embriyonik olarak, esas sol atriyum boşluğu ve SAA farklı kaynaklardan köken alırlar. Trabeküler SAA, embriyonik sol atriyumun bir kalıntısı iken, düz sol atriyum boşluğu pulmoner venlerin genişlemesi ile oluşur (109). Yaşa ve cinsiyete bağlı olarak apendiksin boyutlarında farklılık olur. Postmortem kalp örneklerinde SAA orifis büyüklüğü, genişlik ve uzunluğunun yaş ve cinsiyete bağlı fakat vücut yüzey alanından bağımsız olarak değişkenlik gösterdiği saptanmıştır (110). Yirmi yaş üstü kadın ve erkeklerde sırasıyla ortalama SAA orifis çapı 1.07 cm ve 1.16 cm, uzunluğu 2.53 cm ve 2.59 cm, genişliği ise sırasıyla 1.66 cm ve 1.83 cm olarak bildirilmiştir. Pektinat kas yapısı %97 olguda ≥ 1 mm kalınlıkta saptanmıştır (110).

Hayvan çalışmlarında SAA'nın sol atriyal basıncı, genişleyebilme ve atriyal natriüretik faktör salgılama özelliklerinin yanında aktive olduğu zaman kalp hızı, diürez ve natriürezi arttıran gerilime duyarlı reseptörleriyle de düzenlediğı saptanmıştır (111,112). SAA, özellikle sol atriyal basınç ve hacim arasındaki ilişkiyi düzenler. Apendiks, sol atriyum kavitesinden daha fazla genişleme özelliğine sahiptir. Sol atriyum kompliyansı, SAA'nın çıkarılmasından sonra azalır (113,114). SAA'nın koroner arter hastalığı veya mitral yetmezliği nedeniyle kleplendiğı olgularda sol atriyal basıncın arttığı gösterilmiştir (115).

Sol Atriyal Apendiksin Değerlendirmesi

SAA, normal fonksiyonlarını kaybettiğinde trombüs gelişimi için bir rezervuar haline gelebilir (116). Özellikle atriyal fibrilasyonda, mitral darlığında SAA'da trombüs gelişimi sıktır ve bu hastalıklarda SAA'nın iyi bir şekilde görüntülenmesi ve değerlendirilmesi gerekmektedir (117-119). SAA'yı değerlendirmede en sık uygulanan teknik ekokardiyografidir. Ancak transtorasik ekokardiyografi (TTE), SAA'yı görüntülemekte yeterli olamamaktadır, bu nedenle de yarı invazif bir teknik olmasına rağmen transözofajiyal yaklaşım kullanılmaktadır (120). Transözofajiyal ekokardiyografi (TÖE) ile SAA genellikle orta-özofagus seviyesinde, 0 derece bazal kısa aks horizontal plan ve sol atriyum-sol ventrikül 90 derece iki boşluk longitudinal planlardan görüntülenir (121). SAA'nın TÖE ile değerlendirmesi iki boyutlu inceleme (anatomi ve kasılma) ve Doppler ile SAA kan akımının incelemesinden oluşur.

1. SAA'nın İki Boyutlu İncelemesi: SAA boyut ve fonksiyonunun değerlendirilmesine ek olarak iki boyutlu inceleme ile SAA'da spontan eko kontrast varlığı, derecelendirilmesi ve trombüs tespiti ile trombüsün büyüklüğü ve mobilitesi incelenebilir. SAA genellikle çok lobludur ve bu nedenle SAA trombüsünü dışlamak için bütün lobların detaylı şekilde incelenmesi gerekir. SAA'nın karmaşık yapısal özellikleri nedeniyle pektinat kas trombüsle karıştırılabilir veya loblar arasındaki trombüs saptanamayabilir (120-121). SAA'nın en bazal bölümünden medial ve lateral kenarları arasındaki uzaklık, SAA'nın uzunluğu; kavitenin en bazal-lateral yüzünden apekse kadar olan uzaklık olarak tanımlanır. Toplam 21 TÖE çalışmasındaki 1594 olguyu içeren bir meta analizde SAA uzunluğu $3,6\pm1,1$ cm, SAA'nın planimetrik olarak transvers görüntüden maksimal alanı $4,9\pm1,3$ cm², minimal $2,7\pm1,2$ cm² olarak saptanmıştır (121).

2. SAA Doppler İncelemesi: SAA'nın laminer akım paternini iyi değerlendirebilmek için renkli Doppler ile akımın en iyi tespit edildiğı bölgeden akım alınmalıdır. Filtreler düşük hızlı

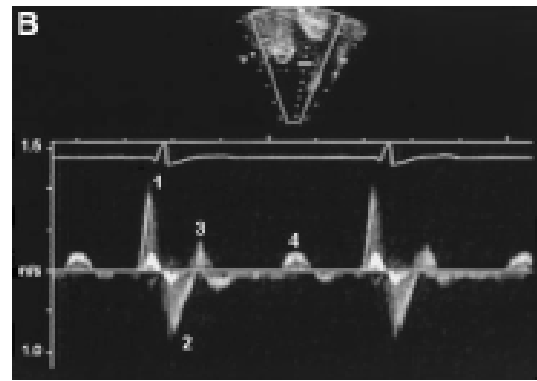
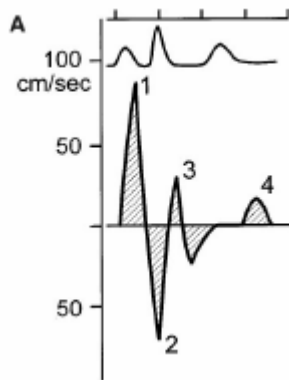
akımları da görebilmek için düşük değerlere ayarlanmalıdır. SAA içinde standart örneklem yeri yoktur. SAA akımı maksimal akım velositelerinin elde edildiği bölümden ölçülmelidir. Günlük pratikte maksimal SAA akım velositeleri genellikle apendiksin proksimal 1/3'ünden kaydedilir (120). Sinüs ritmindeki kişilerde SAA'nın Doppler incelemesinde dört değişik dalga tanımlanmıştır (Şekil –1A ve 1B).

I- Sol atriyal apendiks boşalma (kontraksiyon) dalgası: Geç diyastolde atriyal kasılmanın oluşturduğu, EKG'de P dalgasını izleyen pozitif Doppler sinyalidir. Bu sinyal iki boyutlu ve renkli Doppler görüntülemeye SAA kasılmasıyla eş zamanlıdır; geç diyastolik mitral A dalgası ile ilişkilidir (121,122).

II- Sol atriyal apendiks doluş dalgası: Erken sistolde TÖE transdüserinden uzaklaşan, negatif yönlü Doppler sinyalidir. SAA kontraksiyonundan hemen sonra oluşur ve genellikle kontraksiyon dalgası ile pozitif ilişki gösterir (122,123).

III- Sistolik yansıma dalgaları: SAA kontraksiyon ve doluşunu takip ederler. Kanın pasif olarak atriyumda girip çıkmasından kaynaklanırlar (123).

IV- Erken diyastolik SAA akımı: Mitral doluş E dalgasını ve diyastolik pulmoner venöz doluş dalgasını takip eden düşük genlikli bir dalgadır (124). Bu dalga SAA kasılma kusuru olan hastalarda SAA'da trombüs oluşumunun engellenmesinde önemli olabilir (124).



Şekil-1A: Sinüs ritminde SAA akım şeması. 1. SAA kasılması; 2. SAA doluşu; 3. sistolik refleksiyon dalgaları (pozitif ve negatif); 4. erken diastolik SAA dış akımı. Şekil-1B: Sinüs ritminde SAA akımının pulsed-Doppler görüntüsü

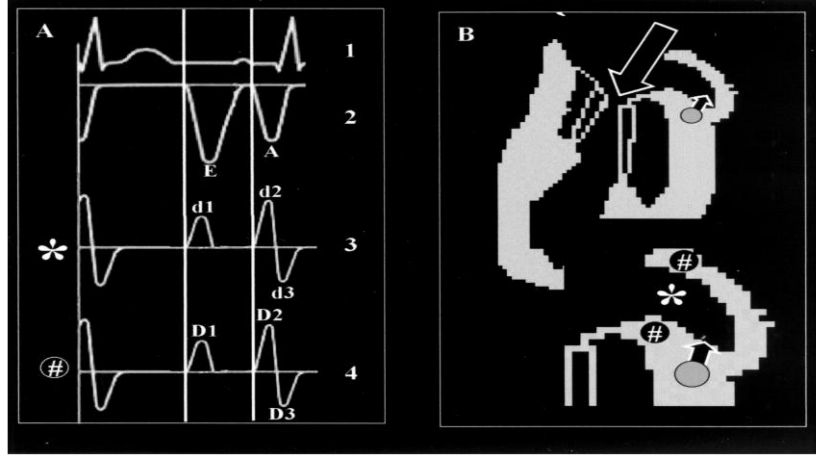
(Kaynak: Agmon Y, Khandheria BK, Gentile F, Seward JB. Echocardiographic assessment of the left atrial appendage. J Am Coll Cardiol 1999;34:1867-77)

Sağlıklı kişilerde kalp hızına bağlı olarak değişen 3 farklı SAA akım şekli gözlenmiştir. Kuadrifazik (dörtlü) akım, iki diyastolik boşalma dalgası hemen sonrasında iki doluş dalgasından oluşur. Kalp hızının artışıyla 1. ve 2. diyastolik boşalma dalgaları arasındaki zaman kısalarak trifazik (üçlü) akım şekline dönüşür. Sinüs taşikardisi, bifazik SAA akım şekline yol açar (124). SAA boşalma akımının maksimum hızı (velositesi), SAA fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan en önemli parametredir. Kardiyak veya sistemik hastalığı olmayan, sinüs ritimli bireylerde SAA tepe boşalma velositesi ortalama 62 ± 6 cm/sn, SAA tepe doluş velositesi ortalama 50 ± 3 cm/sn, SAA erken diyastolik boşalma ve doluş velositeleri ortalama 25 ± 14 cm/sn ve 29 ± 8 cm/sn olarak bildirilmiştir (124). SAA boşalımı erkeklerde daha hızlıdır ve SAA akım velositeleri, yaşla beraber progresif olarak azalır (123).

3. SAA doku Doppler incelemesi: Son yıllarda TÖE sırasında SAA duvarlarının da doku Doppler ile incelenmesinin SAA fonksiyonları hakkında bilgi verdiğine dair çalışmalar yayınlanmıştır (125-128). Doku Doppler ekokardiyografi (DDE), bilindiği üzere konvansiyonel Dopplerin modifiye şeklidir ve miyokard dokusundan elde edilen akım hızlarını analiz ederek kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılır. Konvansiyonel Dopplerle kardiyovasküler sistem içerisindeki yüksek hız ve düşük genlik ile hareket eden eritrositlerden faydalanılarak kanın akım hızı elde edilirken düşük hız ve yüksek genlikli olan duvar hareketleri filtre edilmektedir. DDE tekniğinde ise bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç (gain) ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek miyokarda ait olan yüksek amplitüdü ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir (129). DDE, özellikle miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında normal “pulsed wave” Doppler’e göre daha güvenilir bir değerlendirme sağlamaktadır (129-131). SAA duvarının doku Doppler incelemesinde konvansiyonel mitral Doppler akımlarını gösteren erken diyastolik E ve geç diyastolik atriyal kontraksiyon A dalgalarına eş zamanlı olarak dalgalar elde edilir (Şekil-2). Bunlar E dalgası sırasında oluşan pozitif D_1 , A dalgası ile eş zamanlı olan pozitif D_2 ve negatif D_3 dalgalarıdır (132).

- D_1 , EKG’deki P dalgasından önce oluşan pozitif dalgadır. Atriyumun pasif boşalması sırasında SAA duvarının kalbin arkasındaki TÖE probuna yaklaşması ile oluşur. D_1 oluşumu sırasında apendiks dokusunun TÖE probuna yaklaşmasını sağlayan ise ventrikülün hızlı doluşu sırasında mitral anulusun sol atriyum içine doğru olan hareketidir (Şekil-2B) (132).

- D_2 ve D_3 ise EKG'deki P dalgasından sonra ortaya çıkan ve mitral A dalgasıyla eş zamanlı oluşan bifazik dalga şeklindedir. Sırasıyla SAA duvarının kasılma ve gevşemesine denk gelirler (132).



Şekil-2A: SAA, doku Doppler akım şematik gösterimi

- 1) EKG dalgaları,
- 2) Mitral 'pulsed wave' Doppler akımı,
- 3) SAA 'pulsed wave' Doppler akımı (*),
- 4) SAA duvarı 'pulsed wave' doku Doppler akımı (#)

Şekil-2B: D_1 dalgası oluşurken SAA duvarının kalbin arkasındaki TÖE probuna yaklaşması

(Kaynak: Trambaiolo P, Salustri A, Tanga M, Tonti G, Fedele F, Palamara A. Assessment of left atrial appendage wall velocities by transesophageal tissue Doppler echocardiography: a clinical study in patients with sinus rhythm. J Am Soc Echocardiogr. 2002;15:425-432).

ÇALIŞMANIN AMACI

Hipertrofik kardiyomiyopatide inme ve periferik emboli riski göreceli olarak yüksektir. Bu tür olaylar daha çok paroksizmal ya da kronik atriyal fibrilasyonu (AF) olan olgularda görülmektedir (70). Ancak baskılanmış SAA fonksiyonları, sinüs ritmindeki hastalarda bile tromboemboliye neden olabilir. Bu çalışmanın amacı, sinüs ritmindeki HKM olgularında sol atriyum apendiks fonksiyonlarında değişim olup olmadığını ve olası bir değişimin öngördürücülerini belirlemektir.

GEREÇ-YÖNTEM

Hasta Grubunun Özellikleri

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğine Aralık 2007 ile Haziran 2009 tarihleri arasında başvuran yeni tanı konulmuş ya da daha önce bilinen HKM tanısı olan 69 HKM'li olgu değerlendirildi. Hastalardan 2'si holter EKG monitörizasyonunda AF atakları olması, 1 hasta subaortik membran saptanması, 2 hastada ejeksiyon fraksiyonu < %50 saptanması, 1 hastada aort darlığı ve 1 hastada da HKM ile beraber mitral darlığı olması nedeniyle toplam 7 hasta çalışmadan dışlandı. 34'ü erkek, 28'i kadın olmak üzere toplam 62 HKM hastası araştırma amacı ve protokolü hakkında ayrıntılı bilgi verilip yazılı bilgilendirilmiş gönüllü oluru alınarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma protokolü, 27 Aralık 2007'de Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylandı. HKM tanı kriteri olarak 2 boyutlu ekokardiyografi ile sol ventrikül hipertrofisi yapabilecek hipertansiyon, aort darlığı ve sistemik hastalık gibi bir patoloji olmaksızın hipertrofik (duvar kalınlığı ≥ 15 mm) olan ancak dilate olmayan sol ventrikül varlığının saptanması olarak belirlendi (2,3,10,12,13). İstirahatte devamlı (CW) Doppler ekokardiyografi ile SVÇY gradientinin ≥ 30 mmHg olması obstrüktif HKM olarak kabul edildi (3,12). Çalışmaya hem obstrüktif hem de obstrüktif olmayan HKM olguları dahil edildi. Çalışma grubu, çeşitli nedenlerle TÖE tetkiki istenilmiş, ancak TÖE bulguları olağan saptanan yaş ve cinsiyet dağılımı HKM grubu ile uyumlu 53 sağlıklı birey ile karşılaştırıldı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

Çalışmaya hastaların alınması için aşağıdaki her 3 kriterin de birlikte olma zorunluluğu arandı;

1. Yeni tanı konulmuş ya da daha önceden bilinen HKM tanısı olması
2. Değerlendirme sırasında çekilen EKG'de sinüs ritmi saptanması
3. Ekokardiyografik incelemede sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ≥ 50 olması

Dışlama Kriterleri:

1. Sol ventrikül hipertrofisi yapabilecek diğer nedenlerin bulunması (örn: amiloidoz gibi infiltratif hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği, aort darlığı vb),
2. Ciddi mitral yetmezliğine neden olan primer mitral kapak hastalığı,
3. HKM nedeniyle septal ablasyon ya da cerrahi tedavi uygulanmış olması,
4. Holter EKG monitorizasyonunda atriyal fibrilasyon saptanması,
5. Ciddi koroner arter hastalığı olması (koroner arterlerden en az birinde > %50 darlık olması),
6. Ekokardiyografik incelemede sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%50 olması veya bölgesel duvar hareket kusuru görülmesi,
7. Çalışmaya katılım için bilgilendirilmiş gönüllü olur verilmemesi

Çalışma Yöntemi

HKM tanısı alan veya daha önceden almış olan, çalışma dışlama kriterlerinden herhangi birini taşımayan olgulara, yıllık rutin risk değerlendirilmesi için 24 saatlik ambulator EKG monitörizasyonu, risk ve hemodinamik sınıflarını belirlemek için eforlu ekokardiyografi ile transtorasik ekokardiyografi ve atriyal apendiks fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla TÖE yapıldı.

1) Transtorasik Ekokardiyografik İnceleme

Ekokardiyografik değerlendirme, Hewlett Packard Sonos 7500 cihazıyla (2.5 mHz prob) Amerikan Kardiyoloji Derneği ve Avrupa Kardiyoloji Derneği Kalp Boşlukları Ölçüm Kılavuzu'na uygun olarak yapıldı (133). Ölçümler, sol yan pozisyonda parasternal uzun ve kısa eksen ile apikal iki ve dört boşluk görüntülerden elde edildi. Tüm ekokardiyografik değerlendirmeler VHS video kasede kaydedildi ve bağımsız 2 kardiyolog tarafından çalışma bittikten sonra tekrar değerlendirildiler.

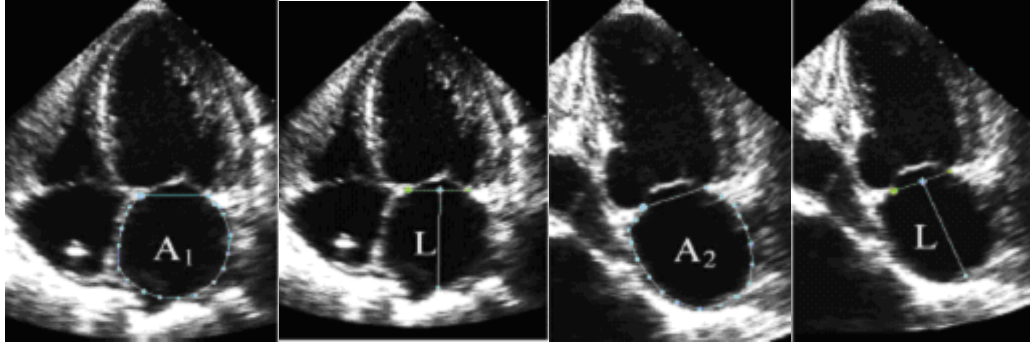
a) Sol ventrikül sistolik fonksiyonları: Sol ventrikül sistolik fonksiyonları, ejeksiyon fraksiyonu (modifiye “Simpson” metodu) ve fraksiyonel kısalma ile değerlendirildi (134).

b) Sol ventrikül diyastolik fonksiyonları: Diyastolik fonksiyonlar mitral kapaktan alınan akım ve doku Doppler ölçümleri ile değerlendirildi. Mitral kapak akımından “pulsed wave” Doppler ile E ve A dalgalarının cm/sn olarak maksimum hızları, E dalgasının deselerasyon zamanı (DZ, msn) hesaplandı. Apikal dört boşluk kesitlerden doku Doppleri ile mitral lateral ve septal anulus Em, Am dalga hızları cm/sn olarak ölçüldü. Apikal dört boşluk kesitten

devamlı Doppler ile izovolümetrik relaksasyon zamanı (devamlı Doppler örneklem hacmini SVÇY ve mitral kapak arasına koyarak ölçülen sistolik atım akımının sonundan transmitral E dalgasının başlangıcına kadar geçen zaman) msn olarak ölçüldü. Psödonormal diyastolik paterni varlığını değerlendirmek için valsalva manevrası ile transmitral akımlar ölçüldü. Diyastolik disfonksiyon varlığı/yokluğu ve evrelemesi, 2009 EAE/ASE diyastolik disfonksiyonun değerlendirilmesine yönelik güncellenen kılavuz doğrultusunda yapıldı. Mitral akım parametreleri ekspiryumun sonunda ve 3 kardiyak siklusun ortalaması olarak değerlendirildi (135-137). Valsalva manevrası E dalgasının tepe hızında 20 cm/s'den daha fazla bir azalma sağlanana kadar her hastaya yaptırıldı. Bu azalma sağlandığında E/A oranına tekrar bakıldı. Valsalva manevrası ile E/A değişim oranı $\geq$ %50 ise diyastolik disfonksiyon olarak kabul edildi. Diyastolik fonksiyonu değerlendirmede daha hassas olması nedeniyle doku Doppler parametreleri de kayıt edildi (136). Mitral kapakların septum ve lateral duvara tutunduğu yerin yaklaşık 1cm üstünden doku Doppler kayıtları alındı. Erken diyastolik (E') ve geç diyastolik (A') dalgalarının tepe hızları ölçüldü. Bu parametrelerin ilgili kılavuzda yaş aralığına göre verilmiş normal değerleri referans alınarak anormal sol ventrikül dolum paterni olup olmadığına karar verildi. Diyastolik fonksiyonlar şu şekilde sınıflandı: 1.normal, 2. bozulmuş sol ventrikül gevşemesi, 3. psödonormal dolum 4. restriktif dolum. Septal E' $\geq$ 8, lateral E' $\geq$ 10, sol atriyum hacim indeksi $< 34 \text{ ml/m}^2$ ise normal diyastolik fonksiyon olarak kabul edildi. Septal E' < 8 , lateral E' < 10 , sol atriyum hacim indeksi $\geq 34 \text{ ml/m}^2$ ise E/A < 0.8 , DZ > 200 , lateral ve septal duvardan alınan E/E' oranlarının ortalaması ≤ 8 , valsalva ile E/A değişim oranı $< \% 50$ ise evre 1 diyastolik disfonksiyon; E/A 0.8-1.5, DZ 160-200 ms, lateral ve septal duvardan alınan E/E' oranlarının ortalaması 9-12, valsalva manevrası ile E/A değişim oranı $\geq \% 50$ ise evre 2 diyastolik disfonksiyon olarak sınıflandı. Evre 3 diyastolik disfonksiyon tanısı için septal E' < 8 , lateral E' < 10 olması durumunda E/A > 2 , DZ < 160 ms, lateral ve septal duvardan alınan E/E' oranlarının ortalaması ≥ 13 , valsalva manevrası ile E/A değişim oranı $\geq \% 50$ koşulu arandı (137). Hem sistolik hem diyastolik fonksiyonları gösteren Tei indeksi, mitral inflow akımının bitiminden diğer mitral inflow dalgasının başlangıcına kadar geçen süreden ejeksiyon süresi çıkartılıp sonucun ejeksiyon süresine bölünmesi ile elde edildi (138).

c) Sol atriyum hacmi: Sol atriyum hacmi, diyastol sonunda mitral kapak açılımından hemen önce sol atriyum alanı apikal 4 (A1) ve apikal 2 (A2) boşluktan planimetrik yöntemle hesaplandı. Daha sonra apikal 4 boşluktan ve apikal 2 boşluktan atriyumun süperior-inferior çapı (L) ölçülerek küçük olan değer, “**Sol atriyum hacmi**= $\frac{8}{3}\pi [(A1) \times (A2) \div L]$ ” formülüne dahil edilerek sol atriyum hacmi hesaplandı (139) (Şekil-3). Sol atriyum hacminin

normal değerleri kadınlarda 32 ± 10 mL, erkeklerde 38 ± 10 mL olarak saptanmıştır (140). Sol atriyum hacmi, vücut yüzey alanına bölünerek sol atriyum hacim indeksi hesaplandı.



şekil -3: Alan-uzunluk yöntemi ile sol atriyum hacmi hesaplanması (139). A1: Apikal 4 boşluktan elde edilen sol atriyum alanı, A2: Apikal 2 boşluktan elde edilen sol atriyum alanı, L: Apikal 2 veya 4 boşluktan elde edilen üstten alta sol atriyum çapı

d) Kapak fonksiyonları: Ekokardiyografik inceleme sırasında tüm kapaklar yetmezlik veya darlık varlığı açısından devamlı Doppler ve renkli Doppler inceleme ile değerlendirildi.

e) Sol ventrikül hipertrofisi: Sol ventrikül hipertrofisi tanısı, interventriküler septum, arka duvar kalınlıkları ve sol ventrikül kitle indeksi hesaplanarak konuldu. Sol ventrikül kitlesi Devereux formülüne göre hesaplandı ve bu değer vücut yüzey alanına bölünerek sol ventrikül kitle indeksi hesaplandı. Sol ventrikül kitle indeksi kadınlarda >100 gr/m², erkeklerde > 125 gr/m² olması sol ventrikül hipertrofisi olarak kabul edildi (141).

$$\text{Devereux formülü: } 0.8 * 1.04 * ((LV_{ed} + pw + ivs)^3 - (LV_{ed})^3) + 0.6$$

f) Sistolik öne hareketin varlığı: 2 boyutlu ekokardiyografi ile transtorasik parasternal uzun aks ve apikal 4 boşluk kesitlerinden değerlendirildi. M-mod ekokardiyografi ile mitral kapağın interventriküler septuma doğru hareketine bakılarak doğrulandı (41,50).

g) SVCY gradiyenti: Sol ventrikül çıkış yoluna devamlı Doppler konularak değerlendirildi. Zirve ve ortalama basınç gradiyentleri kaydedildi.

2) 24 Saatlik Ambulatuvar Elektrokardiyografi Monitörizasyonu

HKM hastalarına rutin olarak yıllık risk değerlendirmesinde yer alan 24 saatlik ambulatuvar EKG monitorizasyonu yapıldı ve aritmi varlığı araştırıldı.

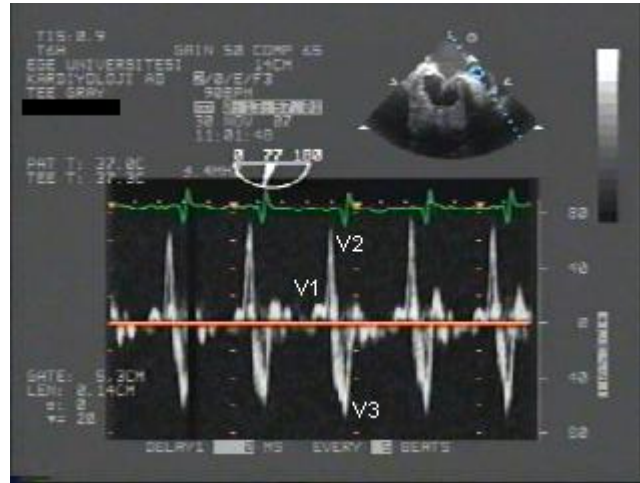
3) Eforlu EKG ve efor sonrası ekokardiyografi

‘Latent’ obstrüksiyonlu olguların saptanması ve olguların yıllık risk değerlendirmesini yapmak amacıyla efor testi, istirahat basınç gradiyenti < 30 mmHg olan olgulara semptom

sınırlı olarak yapıldı. Efor testinden 48 saat önce hastaların almakta oldukları vazomotor ajanlar kesildi. Standart Bruce protokolü uygulandı. Efor testi sırasında bazal ve 3'er dk aralarla 12 derivasyonlu EKG, kalp hızı, kan basıncı ve semptom varlığı değerlendirildi. Efor testi sonlandırıldıktan hemen sonra ekokardiyografi ile SVÇY gradiyenti değerlendirildi (142).

4) Transözofajiyal Ekokardiyografi

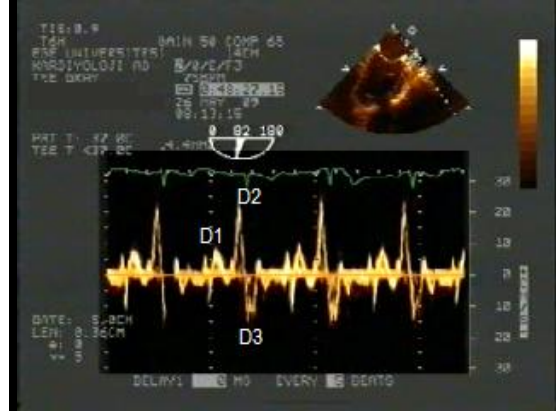
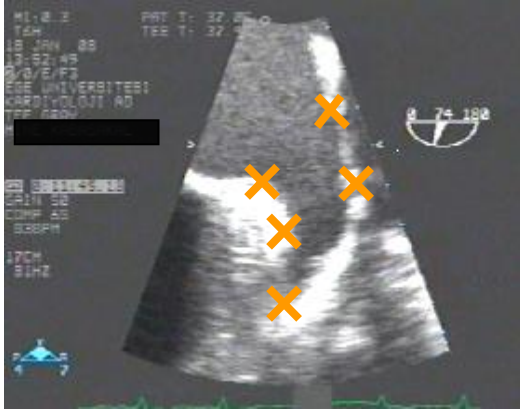
Çalışmaya dahil edilen tüm olgulara SAA'nın anatomik ve fonksiyonel yapısını değerlendirmek için Hewlett Packard Sonos 7500 cihazı (6 mHz çoğul açılı prob) kullanılarak TÖE yapıldı. İşlem sırasında orofarinks uyuşturmak için topikal lidokain ve gerektiğinde sedasyon için midazolam kullanıldı. Tüm görüntüler, super-VHS video teyp kasetlerine kaydedildi ve çalışma bitiminde bağımsız iki kardiyolog tarafından tekrar değerlendirildiler. SAA değerlendirmesi için SAA lümeninden "pulsed-wave" Doppler akım ile SAA duvarlarından doku Doppler kayıtları incelendi, SAA alan ve hacmi hesaplandı ve görsel olarak trombus ve SEK varlığının araştırıldı (123,124,132,143,144). Standart TÖE görüntülerine ek olarak tüm hastalarda çoklu görüntüleme planlarında SAA görüntülendi. SAA akımı görüntülenirken "pulsed wave" Doppler örneklem hacmi SAA'nın proksimal 1/3'üne yerleştirildi. Tüm ölçümler ardışık 3 siklusun ortalaması alınarak hesaplandı. SAA akım velositeleri V_1 , V_2 ve V_3 olarak kaydedildi (Şekil-4).



Şekil-4: SAA'dan pw Doppler ile alınan akım velositeleri

Erken diyastolik SAA akımı, V_1 olarak isimlendirildi. Boşalma (kontraksiyon) velositisi V_2 olarak isimlendirildi ve EKG'deki P dalgasını izleyen pozitif Doppler sinyali olarak alındı. SAA'nın dolma hızı V_3 olarak isimlendirildi ve SAA kontraksiyonundan hemen sonra oluşan negatif dalga olarak kabul edildi. Daha sonra yaklaşık 90° açıda uzun (longitudinal) kesitten SAA'nın diyastol sonu alanı ve hacmi ölçüldü (145).

TÖE ‘pulsed wave’ örnekleme SAA medial duvarının proksimal ve orta kısmına, lateral duvarın yine proksimal ve orta kısmına ve son olarak da SAA’nın lateral ve septal duvarının birleşim noktasına yerleştirilerek doku Doppler kayıtları alındı. Böylelikle 5 noktadan doku Doppler kayıtları alınmış oldu (Şekil-5). Doku Doppler kayıtlarında her duvarın incelemesinde 3 dalga formu görüldü: D_1 , D_2 , D_3 . Lateral duvarın proksimal kısmından alınan dalgaların başına L_1 , orta bölümünden alınanların başına L_2 , septal duvarın proksimal bölümünden dalgaların başına S_1 , orta bölümünden alınanlara S_2 ; septal ve lateral duvarın birleşim noktasındaki dalgaların başına A konularak veriler kayıt edildi. Her 5 bölgeden D_1 , D_2 ve D_3 dalgalarının tepe hızları ölçüldü.



Şekil-5A: SAA duvarlarından doku Doppler kayıtları alınan noktalar, Şekil-5B: SAA lateral duvarının orifise yakın bölümünden (L_1) alınan doku Doppler kaydında D_1 , D_2 ve D_3 velositeleri

D_1 , EKG'deki p-dalgasından hemen önce oluşan pozitif dalga olarak alındı. D_2 ve D_3 , EKG'deki p-dalgasından sonra ortaya çıkan pozitif ve negatif dalga olarak kabul edildi (132) (Şekil-5B). Ayrıca sol atriyum ve SAA'da trombüs ve spontan eko kontrast (SEK) varlığı araştırıldı (142-144). Spontan eko kontrast 0 ile +4 arasında derecelendirildi (143).

0 : SAA içinde herhangi bir ekojenite yoktur.

+1: Hafif yoğunlukta SEK: “Gain” ayarını arttırmaksızın belirlenemez. Sadece SAA'da lokalize minimal ekojenite veya sol atriyal kavitede seyrek dağılmış, kardiyak siklus süresince sadece geçici olarak belirlenen ekojenite vardır.

+2: Hafif-orta yoğunlukta SEK: +1 derecede olduğundan daha yoğun girdapvari şekil bulunur, ancak lokalizasyonu +1 derecedeki ile aynıdır.

+3: Orta yoğunlukta SEK: SAA'da yoğun girdapvari hareket tüm kardiyak siklus boyunca görülür. Sol atriyumda daha az yoğunluktadır.

+4: Ciddi yoğunlukta SEK: SAA'da ve sol atriyal kavitede yoğun EKO dansitesi ve çok yavaş girdapvari hareket vardır.

SAA’da trombüs varlığı, belirgin kenarlı kitle imajı, komşuluğundaki yapılardan farklı ekojenite ve bağımsız hareket eden oluşum kriterleri göz önüne alınarak belirlendi (144). Trombüs varlığına doğru karar verebilmek için TÖE’de birkaç farklı açıdan SAA değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz, SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Veriler, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma şeklinde, süreksiz değişkenler içinse yüzde olarak ifade edildi. Grup ortalamalarını karşılaştırmak için *student t testi*, yüzdeleri karşılaştırmak için *ki-kare testi* kullanıldı. Korelasyon analizlerinde *Pearson (r) testi* kullanıldı. Kategorik değişkenlerin korelasyonu içinse *Spearman (rho) testi* uygulandı. $p \leq 0,05$ olasılık değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

1) Hastaların karakteristik özellikleri:

Çalışmada 62 HKM hastası ve 53 kontrol olgusu karşılaştırıldı. Tablo-I’de her iki grubun genel özellikleri özetlenmiştir. HKM grubunun yaş ortalaması 49 ± 13 , kontrol grubunun 45 ± 16 olup iki grup arasında yaş, cinsiyet dağılımı, vücut ağırlığı, kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo-I).

Tablo I-Çalışma gruplarının genel özellikleri			
	HKM grubu	Kontrol grubu	p değeri
Hasta sayısı	62	53	
Yaş (yıl)	49 ± 13	45 ± 16	0.175
Cinsiyet (erkek/kadın)	34/28	27/26	0.409
Vücut ağırlığı (kg)	75.52 ± 14.07	76.35 ± 14.43	0.755
Kalp hızı (atım/dak)	72.37 ± 11.16	74.37 ± 9.29	0.302
Sistolik kan basıncı (mmHg)	121.41 ± 19.26	121.41 ± 16.56	0.999
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	74.30 ± 12.57	73.18 ± 10.96	0.615
HKM: hipertrofik kardiyomiyopati			

Tablo-II’de HKM grubunun hastalık ve klinik özellikleri özetlenmiştir. İstirahat ve efor testi ile SVÇY gradiyentlerine bakıldığında 22 (% 35.48) olguda obstrüktif tip HKM, 15 (% 24.19) olguda ‘latent’ tip HKM, 23 (% 37.09) olguda obstrüktif olmayan HKM saptandı. 2 hastaya serebrovasküler olaya bağlı sekel bulunduğu için efor testi yapılamadı. Olguların 26’sında (% 41.9) transtorasik ekokardiyografide SÖH mevcuttu. Hastaların ilk tanı tarihlerinden itibaren geçen süre ortalama 56.67 ± 66.86 ay (1-240 ay arası) olarak saptandı. Hastaların 51’inde (% 82.25) asimetric hipertrofi mevcuttu. Fonksiyonel sınıf değerlendirildiğinde olguların %56.5’i sınıf-I idi. Olgulardan 5 (% 8.1)’inde geçirilmiş serebrovasküler olay ve 7 (%11.3)’sinde geçirilmiş senkop öyküsü mevcuttu.

Tablo II- Hipertrofik kardiyomiyopati grubunun klinik özellikleri	
	N(%)
Hipertrofik kardiyomiyopati tipi	
Septal	51(82.25)
Konsantrik	9(14.51)
Apikal	1(1.61)
Midventriküler	1(1.61)
Aile öyküsü	
Yok	34(54.8)
Ani ölüm öyküsü	11(17.7)
HKM öyküsü	9(14.5)
HKM+ani ölüm öykü	5(8.1)
HKM+senkop	2(3.2)
Senkop	1(1.6)
Fonksiyonel sınıf (NYHA)	
I	35(56.5)
II	17(27.4)
III	10(16.1)
IV	0
İnme öyküsü	5(8.1)
Senkop öyküsü	7(11.3)
Atriyal taşikardi	1(1.6)
Sistolik öne hareket	26(41.9)
Almakta oldukları tedaviler	
Antiarritmik	3(4.8)
ACE-İ/ARB	16(25.8)
Aspirin	32(51.6)
Beta bloker	31(50)
Kalsiyum antagonisti	9(14.5)

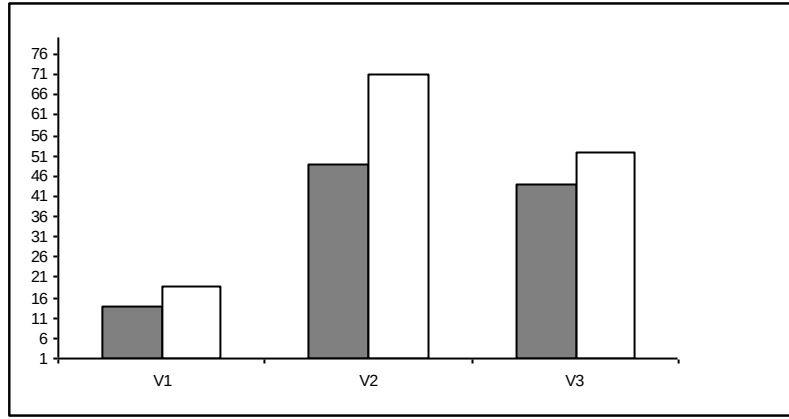
Her iki grubun transtorasik ekokardiyografi verileri karşılaştırıldığında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu dışındaki tüm verilerde iki grup arasında anlamlı fark vardı (Tablo-III). Arka duvar ve interventriküler septum kalınlığı, fraksiyonel kısalma, sol ventrikül kitle ve kitle indeksi, sol atriyum çapı, sol atriyum hacmi ve hacim indeksi HKM grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Tablo III-Transtorasik ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması			
	HKM grubu	Kontrol grubu	p değeri
İnterventriküler septum (cm)	2.22 ± 0.40	1.06 ± 0.16	0.0001
Arka duvar (cm)	1.30 ± 0.30	0.89 ± 0.16	0.0001
SoV sistol sonu çapı (cm)	2.20 ± 0.32	2.60 ± 0.46	0.0001
SoV diyastol sonu çapı (cm)	4.06 ± 0.39	4.40 ± 0.48	0.0001
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	65.27 ± 7.58	63.22 ± 5.70	0.11
SoV diyastol sonu hacmi (ml)	80.89 ± 28.63	95.66 ± 36.02	0.016
SoV sistol sonu hacmi (ml)	28.25 ± 13.62	34.84 ± 16.24	0.020
Fraksiyonel kısalma (%)	45.59 ± 7.71	39.30 ± 7.44	0.0001
SoV kitlesi (gr)	319 ± 87.83	148.04 ± 48.19	0.0001
SoV kitle indeksi (gr/m ²)	174 ± 47.80	79.49 ± 20.51	0.0001
SoA çapı (cm)	4.20 ± 0.60	3.46 ± 0.45	0.0001
SoA hacim indeksi (ml/m ²)	36.30±16.14	20.81 ±7.91	0.0001
<i>Tüm veriler ort ± sd olarak ifade edilmiştir.</i>			
<i>HKM: hipertrofik kardiyomiyopati, SoV: Sol ventrikül, SoA: Sol atriyum</i>			

2) SAA akım velositelerinin değerlendirmesi:

Her iki gruptaki tüm olgulara herhangi bir komplikasyon gelişmeden TÖE işlemi başarı ile gerçekleştirildi. Tablo-IV’de her iki grubun SAA akım velositeleri verilmiştir. Erken diyastolik velosite olan V₁, boşalma (kontraksiyon) velositesi olan V₂, doluş velositesi V₃ HKM grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. Başka bir ifade ile HKM hastalarında SAA akımları belirgin olarak baskılanmıştı (Tablo IV, Şekil-6).

Tablo IV- Sol atriyal apendiks akım velositelerinin transözofajiyal ekokardiyografi ile değerlendirilmesi			
	HKM grubu	Kontrol grubu	p-değeri
V ₁ (cm/sn)	13.87 ± 4.68	19.43 ± 6.38	0.0001
V ₂ (cm/sn)	48.59 ± 19.29	71.61 ± 16.74	0.0001
V ₃ (cm/sn)	44.28 ± 18.20	51.88 ± 17.97	0.0290
<i>Tüm veriler ort ± sd olarak ifade edilmiştir.</i>			

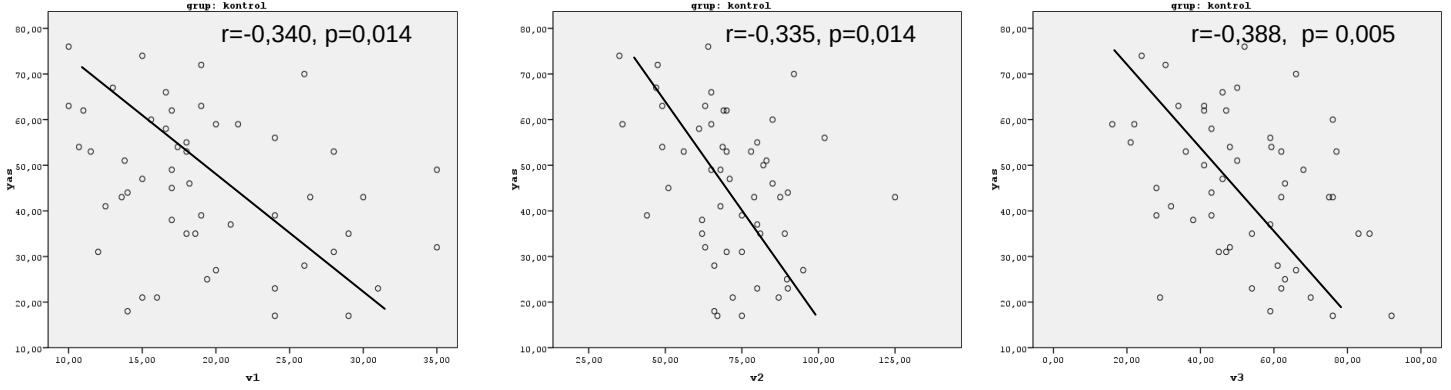


Şekil-6. HKM ve kontrol gruplarının SAA akımlarının karşılaştırılması
□ Kontrol grubu, ■ HKM grubu

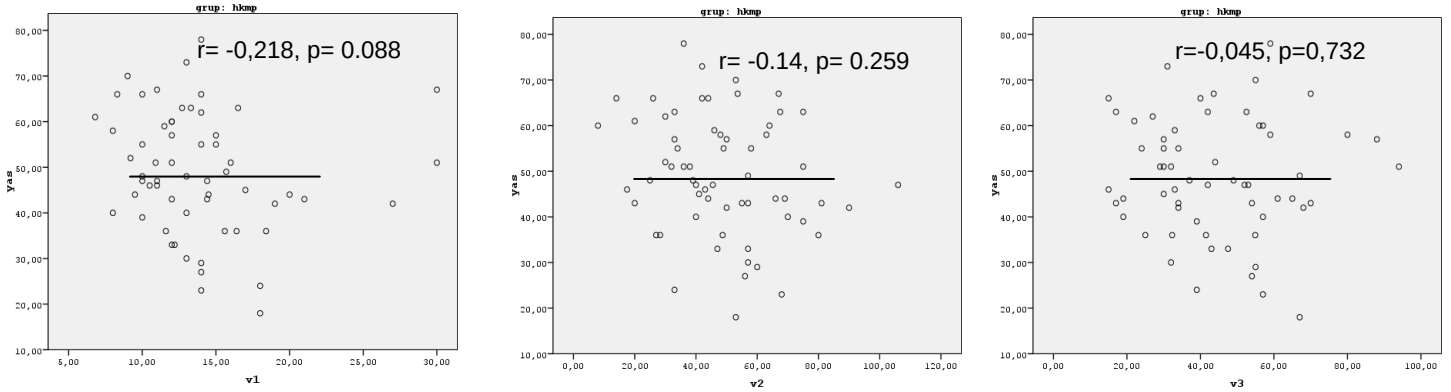
SAA fonksiyonlarını etkileyen faktörleri belirlemek için her iki gruba da ayrı ayrı yapılan çift-değişkenli korelasyon analizi bulguları Tablo-V’de özetlenmiştir. Kontrol grubunda, SAA erken diyastolik (V_1), boşalma (V_2) ve doluş (V_3) velositelerinin yaş arttıkça azaldığı saptandı (V_1 için $r = -0.340$, $p = 0.014$; V_2 için $r = -0.335$, $p = 0.014$; V_3 için $r = -0.388$, $p = 0.005$). Ancak HKM grubunda SAA akım parametreleri yaştan bağımsız olarak düşük saptandı (V_1 için $r = -0.218$ $p = 0.088$, V_2 için $r = 0.14$ $p = 0.259$; V_3 için $r = -0.045$, $p = 0.732$) (Şekil-7). Kontrol grubunda V_2 yaş, sistolik kan basıncı, izovolümetrik gevşeme zamanı, septal ve lateral E’ dalgası hızı, diyastolik disfonksiyon varlığı ile ilişkili bulunurken; HKM grubunda, V_2 tepe akım hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, sistol ve diyastol sonu ventrikül hacmi, sol atriyum hacim indeksi ile ilişkili bulundu ancak diyastolik fonksiyon parametreleri, HKM tanı süresi, sol ventrikül kitle indeksi, zirve ve ortalama gradiyent ile ilişkili bulunmadı. HKM grubunda SAA boşalma velositesi diyastolik disfonksiyon varlığından ve derecesinden bağımsız olarak düşük saptanmıştır (Tablo-V). Ayrıca, SAA boşalma hızı ile beta bloker ($r: -0.11$, $p: 0.38$) veya kalsiyum kanal blokerleri ($r: -0.10$, $p: 0.44$) kullanımı arasında ilişki yoktu.

Tablo V- Sol atriyal apendiks boşalma hızının tek değişkenli korelasyonu				
SAA boşalma hızı (V₂)	HKM grubu		Kontrol grubu	
	R	P	R	p
Yaş (yıl)	-0.218	0.088	-0.335	0.014
HKM tanı süresi	-0.237	0.064		
Sistolik kan basıncı	0.264	0.038	-0.297	0.031
Diyastolik kan basıncı	0.252	0.048	-0.144	0.302
SoV diyastol sonu hacmi (ml)	0.362	0.004	0.077	0.583
SoV sistol sonu hacmi (ml)	0.317	0.012	0.089	0.525
Deselerasyon zamanı (msn)	-0.024	0.852	-0.165	0.237
İzovolümetrik gevşeme zamanı (msn)	0.043	0.740	-0.400	0.003
SoA hacim indeksi (ml / m ²)	-0.33	0.009	-0.143	0.308
SoV kitle indeksi (ml / m ²)	-0.01	0.941	-0.139	0.321
SVÇY basınç gradiyenti (mmHg)	-0.109	0.399		
Doku Doppler				
Lateral Em (cm/sn)	0.066	0.609	0.294	0.033
Am (cm/sn)	0.203	0.114	-0.214	0.124
Septal Em (cm/sn)	0.111	0.392	0.311	0.024
Am (cm/sn)	0.151	0.240	-0.259	0.061
Diyastolik disfonksiyon varlığı	-0.122	0.340	-0.27	0.048
<i>Tabloda korelasyon analizi olarak sadece V₂'nin ikili değişkenli analizleri sunulmuştur.</i>				
<i>HKM: hipertrofik kardiyomiyopati, SoV: Sol ventrikül, SoA: Sol atriyum, SVÇY: Sol ventrikül çıkış yolu</i>				

Şekil-8A: Kontrol grubunda V₁, V₂ ve V₃'ün yaş ile korelasyon grafikleri



Şekil-8B HKM grubunda V₁, V₂ ve V₃'ün yaş ile korelasyon grafikleri



3) SAA alan ve hacimlerinin karşılaştırılması:

HKM grubunda ortalama SAA alanı $4.61 \pm 1.95 \text{ cm}^2$, kontrol grubunda $3.19 \pm 0.97 \text{ cm}^2$ saptandı ($p=0.0001$). HKM'li olgularda SAA hacmi $5.22 \pm 3.58 \text{ ml}$, kontrol grubunda ise $2.98 \pm 1.40 \text{ ml}$ ölçüldü ($p=0.0001$). Hem SAA alanı hem de SAA hacmi HKM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak büyük saptandı.

4) SAA doku Doppler parametrelerinin karşılaştırılması:

SAA duvarlarından alınan tüm doku Doppler akım hızları, HKM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı (Tablo-VI).

Tablo VI- Sol atriyal apendiks doku Doppler dalga hızlarının karşılaştırılması			
(cm/sn)	HKM Grubu	Kontrol Grubu	P değeri
S ₁ D ₁	4.12 ± 1.98	6.08 ± 2.87	0.0001
S ₁ D ₂	12.89 ± 4.05	16.07 ± 4.11	0.0001
S ₁ D ₃	7.74 ± 3.29	12.36 ± 4.00	0.0001
S ₂ D ₁	4.03 ± 1.77	6.31 ± 2.33	0.0001
S ₂ D ₂	15.38 ± 4.44	17.84 ± 4.55	0.006
S ₂ D ₃	9.03 ± 2.84	12.36 ± 4.00	0.0001
AD ₁	4.39 ± 1.93	6.74 ± 2.80	0.0001
AD ₂	16.75 ± 4.04	19.70 ± 6.81	0.007
AD ₃	9.92 ± 3.43	12.30 ± 4.67	0.004
L ₂ D ₁	4.23 ± 1.99	6.15 ± 2.98	0.0001
L ₂ D ₂	16.48 ± 4.24	19.80 ± 3.49	0.0001
L ₂ D ₃	9.98 ± 2.98	14.02 ± 3.88	0.0001
L ₁ D ₁	3.52 ± 1.57	5.90 ± 2.29	0.0001
L ₁ D ₂	13.80 ± 4.25	17.86 ± 4.14	0.0001
L ₁ D ₃	8.72 ± 3.64	13.33 ± 4.13	0.0001
<i>Tüm veriler ort ± sd olarak ifade edilmiştir.</i>			
S: Septal, L: Lateral, A: Apikal			

5) SAA’da spontan eko kontrast ve trombüs varlığının değerlendirilmesi:

Sinüs ritminde olmalarına rağmen HKM grubundan 5 hastada (%8) trombüs ve 35 hastada (%56.5) SEK saptandı. SEK varlığı ile hem SAA akım hızları hem de doku Doppler akım hızları arasında negatif korelasyon saptandı (Tablo-VII). Ayrıca, sol atriyum hacim indeksi yüksek olanlarda, sol ventrikül diyastol sonu basıncının dolaylı göstergesi olan *lateral ve septal duvar E/E’* oranı yüksek olanlarda ve SAA alan ve hacmi artmış hastalarda SEK görülme sıklığı artmış saptandı. Ancak, SEK varlığı ile sol ventrikül kitle indeksi ve SVÇY gradiyenti arasında bir ilişki saptanmadı.

Tablo VII-HKM grubunda SAA’da spontan eko kontrast görülme sıklığının diğer parametrelerle korelasyonu		
Spontan Eko Kontrast	Rho	P değeri
V ₁	-0.290	0.026
V ₂	-0.404	0.001
V ₃	-0.290	0.026
S ₁ D ₂	-0.297	0.029
S ₂ D ₂	-0.328	0.013
L ₁ D ₂	-0.381	0.003
L ₂ D ₂	-0.310	0.019
SVÇY basınç zirve gradiyenti (mmHg)	0.0420	0.748
SAA alanı (cm ²)	0.300	0.019
SAA hacmi (ml)	0.298	0.020
SoA hacim indeksi (ml/m ²)	0.451	0.0001
SoV kitle indeksi (g/ m ²)	0.200	0.119
E/E’septal duvar	0.264	0.038
E/E’ lateral duvar	0.352	0.005
Beta bloker kullanımı	0.166	0.197
Kalsiyum kanal blokeri kullanımı	-0.196	0.126
<i>HKM: hipertrofik kardiyomiyopati, SAA: Sol atriyal apendiks, SoV: Sol ventrikül, SoA: Sol atriyum, SVÇY: Sol ventrikül çıkış yolu</i>		

TARTIŞMA

Hipertrofik kardiyomiyopati, otozomal dominant geçiş gösteren genetik bir kalp hastalığıdır. Sporcuları da içeren genç yaş grubunda ani kardiyak ölümün en sık nedenidir. Ancak HKM tanısı alan bir birey sadece ani kardiyak ölüm riski taşımamakta, hastalığın diğer komplikasyonları açısından da risk altında bulunmaktadır (2,19,69,91,95,98). Maron ve arkadaşları tarafından yapılan bir epidemiyolojik çalışmada HKM ile ilişkili mortalite tanımı kapsamında hastalığın ilerlemesi sonucu oluşan kalp yetmezliğine bağlı ölüm, çoğunlukla AF sonucu oluşan serebral inme, ventriküler aritmiler ve ani ölüm ele alınmıştır (79). HKM ile ilişkili morbidite kapsamında ise AF, senkop, akut kalp yetersizliği atakları veya kronik kalp yetersizliğinin kötüleşmesi, serebral inme, periferik embolizm, ventriküler aritmiler ve endokardit ele alınmaktadır. Dolayısıyla serebral ve periferik emboli HKM’li hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (70,79). SAA, atriyal fibrilasyondaki hastalarda trombüs gelişimi için önemli bir rezervuar haline gelmektedir (116). Son yıllarda sinus ritmindeki hastalarda da SAA fonksiyonlarının bozulması sonucunda tromboembolik olaylar görülebileceğine dair yayınlar mevcuttur (146-149). Bu noktadan hareketle çalışmamızda sinüs ritmindeki HKM olgularında SAA fonksiyonları değerlendirilmiştir. HKM’li 62 hastanın yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş kontrol grubundaki 53 birey ile karşılaştırılması HKM hastalarında hem “pulsed wave” Doppler ile SAA lümeninden elde edilen akımları (V_1 , V_2 ve V_3) hem de SAA duvarlarının 5 ayrı noktasından (S_1 , S_2 , A, L_2 , L_1) kayıt edilen tüm doku Doppler velositeleri (D_1 , D_2 , D_3) belirgin düşük saptanmıştır. Bunun sonucu olarak da HKM grubunda hem trombüs hem SEK sıklığında artış görülmüştür.

“Pulsed wave” Doppler akım hızlarının ölçümü ile değerlendirilen SAA fonksiyonları, çoğunlukla AF, mitral kapak hastalıkları, serebrovasküler olay gibi patolojilerde incelenmiştir (116,119,145,150,151). Ancak literatürde HKM’li olgularda SAA akım velositelerini değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle serebral ve periferik embolizm riski göreceli olarak yüksek olan bu hasta grubunda, sinüs ritmindeyken bile SAA akım velositelerinin düşük olması oldukça önemli bir bulgudur. Çalışmamızda bir önemli bulgu da SAA akım parametrelerindeki azalmanın yaştan bağımsız olması idi. Bilindiği üzere SAA akım hızları artan yaşla birlikte anlamlı olarak azalmaktadır (152). Agmon ve arkadaşları, ≥ 45 yaş, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu $\geq \%50$ olan ve ciddi kapak hastalığı olmayan sinüs ritmindeki bireylerde SAA boşalma ve doluş velositelerinin yaşla beraber progresif olarak azaldığını saptamışlardır (152). Çalışmamızın kontrol grubunda ise beklendiği şekilde tüm SAA akım velositeleri yaşla negatif korelasyon göstermekteydi.

Üstelik HKM grubunda SAA fonksiyonları ile diyastolik fonksiyon parametreleri arasında da bir ilişki saptanmadı, ancak kontrol grubunda SAA boşalım hızı (V_2), izovolümetrik relaksasyon zamanı, septal ve lateral E' dalgalarının hızı, diyastolik disfonksiyonun evresi ile ilişkili bulundu. Ayrıca yine HKM grubunda V_2 ile sol ventrikül kitle indeksi arasında korelasyon yoktu.

Çalışmamızda SAA'yı değerlendirmek için doku Doppler ekokardiyografi tekniği de kullanıldı. Bu amaçla doku Doppler ekokardiyografi tekniğinin kullanılması nispeten yeni bir gelişmedir. Literatürde TÖE ile doku Doppler ekokardiyografi kullanılarak SAA fonksiyonlarının değerlendirildiği 16 çalışma mevcuttur (125-128,132,153-163). Bu çalışmalarda mitral darlığı, atriyal fibrilasyon, mitral yetmezliği, mitral komissurotomi veya mitral balon valvuloplasti yapılan olgularda SAA incelenmiştir. Çalışmamız ise, HKM'de SAA fonksiyonlarının doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirildiği ilk çalışmadır. HKM'li olgularda kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda SAA duvarlarının 5 ayrı noktasından (S_1 , S_2 , A, L_2 , L_1) alınan tüm doku Doppler velositeleri (D_1 , D_2 , D_3) belirgin düşük saptanmıştır. Bu bulguyu, çalışmamızın ilk bulgusu olan SAA akımlarının azalması ile birlikte yorumladığımızda HKM'li hastalarda SAA'in hem akım hem de kasılma fonksiyonun baskılandığını söyleyebiliriz. SAA fonksiyonlarındaki azalma ile uyumlu olarak da HKM grubunda % 8 (5/62) SAA trombüsü ve %56.5 (35/62) oranında SEK saptanmıştır. Ayrıca SAA akım hızları (V_1 , V_2 ve V_3), doku Doppler ile değerlendirilen SAA duvar kontraksiyon hızları (S_1D_2 , S_2D_2 , L_1D_2 , L_2D_2) düşük; sol atriyum hacmi, septal ve lateral duvar E/E' oranı, SAA alan ve hacmi yüksek olanlarda SEK görülme sıklığı artmış olarak saptandı. Sol ventrikül kitle indeksi, SVCY gradiyenti, beta bloker ve kalsiyum kanal blokleri kullanımı, izovolümetrik gevşeme zamanı, deselerasyon zamanı ile SEK görülme sıklığı arasında ilişki saptanmamıştır. Sinüs ritmindeki olgularda sol atriyum ve SAA'da trombüs saptanması oldukça nadir rastlanan bir bulgudur. Agmon ve ark, 20643 olguluk bir TÖE serisinde sinüs ritmindeki 20 hastada SAA trombüsü saptamışlardır. Bu hastaların 15'inde ciddi sol ventrikül disfonksiyonu, mitral kapak protezi veya ciddi mitral darlığı gibi patolojiler mevcutmuş (149). Çalışmamız ise sinüs ritmindeki HKM olgularında artmış trombüs ve SEK varlığını ortaya koyan ilk çalışmadır. Baskılanmış SAA fonksiyonları, HKM'de sinüs ritminde iken de tromboembolik olaylarda artış riskini gösteriyor olabilir.

Çalışmamızın vurgulanması gereken önemli bir sonucu da SAA akım ve doku Doppler parametrelerinin HKM'li olgularda yaştan, sol ventrikül kitlesinden ve diyastolik disfonksiyondan bağımsız olarak baskılanmış olmasıdır ki bu bulgular, olası bir intrensik atriyal miyopatiyi gösteriyor olabilir. HKM'de en sık rastlanılan sarkomer mutasyonu

miyozin ağır zincirindedir (3-6,15-17,21-29). Kalbe özgün 2 miyozin ağır zincir izoform geni bulunmaktadır: α -kardiyak MHC (“myosine heavy chain”) (MYH6) ve β -kardiyak MHC (MYH7). α -izoformu fetal hayatta ve erişkin atriyumunda bulunurken, β -izoformu erişkin ventrikülündeki baskın formdur ve ventriküler miyozin ağır zincirinin % 70’inden fazlasını oluşturur (164). α -izoformu ventriküler miyozinin %30 kadarını oluşturur (165). Fetal hayatta α -izoformu hem atriyumda hem ventrikülde yüksek oranda bulunurken doğumdan sonra ventriküller β -izoformu daha baskın olarak eksprese eder (166). HKM’de hem α , hem β miyozin ağır zincirini kodlayan genlerde mutasyonlar saptanmıştır (167). Dolayısıyla α -MHC gen mutasyonlarından atriyumların da etkilenebilmesi olası olabilir. Ancak α -MHC gen mutasyonu HKM hastalarında çok sık rastlanılan bir mutasyon değildir, β -MHC mutasyonu ise en sık rastlanılan mutasyondur (3,167). Ancak yapılan çalışmalarda hipertrofiye, yetmezlikli insan miyokardında fetal gen programlanmasının aktive olduğu ve böylelikle miyozin ağır zincirinin α -izoformunun azalırken, β -izoformunun arttığı gösterilmiştir (165). MHC izoformlarındaki bu değişiklik hipotiroidizm, hipertrofi/yetmezlik gibi patolojilerde gösterilmiştir (168). Hipertrofik kardiyomiyopatide benzer bir izoform değişikliği sonucunda atriyumlarda daha baskın olan α -MHC azalır, β -MHC artıyor olabilir. Bu da intrensik bir atriyal miyopatinin de olaya eşlik ettiğini gösterebilir. Atriyal miyopati olasılığını net değerlendirebilmek amacıyla HKM’li olgulardan atriyal doku biyopsisinin alınıp MHC gen izoformlarının incelendiği bir çalışmaya ihtiyaç vardır. Bugüne dek böyle bir genetik çalışma yapılmadığından HKM’de atriyal tutulumun fonksiyonel mi, yoksa gerçekten atriyal miyopatiye mi bağlı olduğu bilinmemektedir. Ancak sol atriyumu ve fonksiyonlarını inceleyen az sayıdaki çalışmada bizim bulgularımızla dolaylı olarak benzer yorumlanabilecek sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin Sanada ve arkadaşları, sağlıklı 5 bireyde, esansiyel hipertansiyonu olan 6 ve HKM’si olan 11 hastada sol atriyum pompa fonksiyonunu kalp kataterizasyonu ve sol atriyum sineanjiyografisiyle incelemişlerdir (169). Sol atriyum ön yükünü, sol atriyum kontraksiyonu olmadan önceki sol atriyum basıncı ve hacmi olarak değerlendirmişlerdir. Sol atriyumun kasılmasından hemen önceki basınç ve hacminin hipertansif bireylerde kontrol grubuna göre arttığı (sırasıyla 10 ± 5 mmHg, 71 ± 19 ml/m²’e karşı 7 ± 1 mmHg, 59 ± 6 ml/m²) ancak HKM’li olgulardaki artışın çok daha belirgin olduğu saptanmıştır (16 ± 7 mmHg, 81 ± 25 ml/m²). Aynı çalışmada sol atriyum ard yükü göstergesi olarak değerlendirilen sol ventrikül duvar sertlik sabitinin de benzer şekilde HKM’li grupta hipertansif gruba göre daha belirgin arttığı saptanmıştır (HKM grubu: 0.056 ± 0.017 ; hipertansiflerde 0.035 ± 0.015 ve kontrol grubu: 0.028 ± 0.009). Yani HKM’li bireylerde sol atriyumun hem ön yükü hem de ard yükü artmaktadır. Aynı çalışmada sol atriyumun

ejeksiyonunu değerlendirmek için sol atriyum atım indeksi ve ejeksiyon fraksiyonu incelendiğinde atım indeksinin hipertansif bireylerde daha yüksek, HKM ve kontrol grubunda ise benzer olduğu, sol atriyum ejeksiyon fraksiyonunun ise kontrol grubu ile hipertansif bireylerde benzerken HKM’li olgularda her iki gruba göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. HKM grubunda sol atriyum fonksiyon eğrisinin sola aşağı kaydığı görölmüştür. Hipertansif hastalarda artmış sol atriyum atım hacmi nedeniyle sol atriyum presistolik hacminin artması sol ventriküler dolumun sağlanabilmesi için kompenzatuvar bir mekanizmadır (169). HKM grubunda sol atriyum atım hacmi ve ejeksiyon fraksiyonu kontrol grubu ve hipertansiyon grubuna göre düşük olmasını araştırmacılar da sol atriyal ön yükün artması ile atım hacminin azalması şeklinde yorumlamışlardır. Sol atriyum ard yükünün göstergesi olan sol ventrikül duvar sertliği ile sol atriyum atım indeksi arasında kontrol grubunda ve hipertansif bireylerde anlamlı bir korelasyon görölmezken HKM grubunda negatif korelasyon görölmüştür ($r = -0.775$, $p < 0.01$). Kontrol ve hipertansiyon gruplarında sol atriyum ard yükü artmış olsa bile sol atriyum önyük rezervinin sol atriyumun ejeksiyon özelliklerini koruduğu ancak HKM grubunda sol atriyum ön yük rezervi sınır düzeyine ulaştıktan sonra sol atriyum artan ard yükünü karşılayamadığı ve bu nedenle sol atriyumun ejeksiyon özelliklerinin artan ard yük nedeniyle azaldığı yorumu yapılmıştır. Ancak Sanada ve arkadaşları, göstermiş oldukları sol atriyum kontraktilitesindeki bu azalmanın artmış sol atriyum ard yükü dışında, ard yükün de artmasına neden olabilecek atriyum miyokardındaki tutulumu da bağlı olabileceği yorumunu eklemişlerdir (169). Sol atriyumun önyük ve ard yükünde artış, hem HKM grubunda hem hipertansiyon grubunda görölmesine rağmen sol atriyum ejeksiyon fraksiyonunun sadece HKM grubunda azalmış olması, sol atriyumun tutuluşunun da hastalığın bir spektrumu olduğunu düşündürebilir.

Sol atriyumun ard yükteki değişikliklere hemen cevap vermesinden ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonları bozulduğunda sol atriyumun hacimsel olarak yeniden şekillenmesinden yola çıkarak Sachdev ve arkadaşları, obstrüktif olmayan HKM’li 43 olguda egzersiz kapasitesi ile sol atriyumun hacimsel yeniden şekillenme parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir (170). Bu amaçla retrospektif olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) septal duvar kalınlığı > 16 mm olan ve ekokardiyografi tetkiki ile sağ-sol kalp kateterizasyonlarının yapılış zamanı arasında 48 saatten az süre geçmiş olan ve bu tetkikler yapıldıktan 1 hafta içinde metabolik test yapılan hastalar incelenmiştir. Sol atriyum hacimleri, mitral E ve A dalgaları, deselerasyon zamanı, izovolümetrik gevşeme zamanı ekokardiyografi ile; sol ventrikül kitlesi ve sol atriyum ejeksiyon fraksiyonu MRG ile; pulmoner arter sistolik ve diyastolik basıncı, pulmoner kapiller saplama basıncı, sol ventrikül

diyastol sonu basıncı kateterizasyon ile ölçülmüş. Aerobik egzersiz testinde maksimum O_2 tüketimi, anaerobik eşik, VE/VC_{O_2} (dakika ventilasyonu/ CO_2 üretimi) eğimine bakılarak diğer parametrelerle korelasyon yapılarak egzersiz kapasitesinin öngördürücülerinin saptanması amaçlanmıştır. Analiz sonucunda septal duvar kalınlığı, sol ventrikül kitlesi, diyastolik disfonksiyon parametreleri ile egzersiz testinin herhangi bir parametresi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Sadece sol atriyum hacim indeksi; fonksiyonel kapasitenin objektif bulguları olan maksimum O_2 tüketimi, anaerobik eşik, VE/VC_{O_2} eğimi ile ilişkili saptanmıştır. Hemodinamik parametreler, egzersiz testinin maksimum O_2 tüketimi parametresi ile sol atriyum hacim parametrelerine göre daha iyi bir korelasyon gösterse de sol atriyum hacim parametreleri anaerobik eşik ve VE/VC_{O_2} eğimi ile de anlamlı negatif korelasyon gösterirken; hemodinamik parametrelerden hiçbiri anaerobik eşik ve VE/VC_{O_2} eğimi ile ilişkili saptanmamıştır. Bu çalışmada, literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak istirahatteki Doppler ekokardiyografi ile ölçülen dolum parametrelerinin egzersiz kapasitesinin objektif parametreleri ile korele olmadığı tekrar gösterilmiştir ve sol ventrikül gevşeme göstergelerinin ön yük rezervinin öngördürücüsü olmadığı yorumuna yol açmıştır. Ancak bu çalışmada sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu doku Doppler ekokardiyografi gibi daha hassas yöntemlerle değerlendirilmemiştir ve sol atriyumdaki hacimsel yeniden şekillenmenin en azından kısmen de olsa sarkomer mutasyonu sonucu oluşan bir hastalıkta atriyal miyopati nedeniyle de olabileceği yorumu yapılmıştır (170). Çalışmamızda ise diyastolik fonksiyonları değerlendirmek için daha duyarlı olan doku Doppler tekniğini kullanmamıza rağmen SAA boşalma hızı, diyastolik parametrelerden ve yaştan bağımsız olarak düşük saptandı.

Cecchi ve arkadaşları, sinüs ritmindeki HKM olgularında ($n=110$) AF gelişimi için yüksek riskli hastaları saptayabilmek amacıyla yüksek rezolüsyonlu sinyal ortalamalı EKG’de P dalgasının süresini incelemişlerdir (171). Ortalama 12 yıllık izlemde 18 hastada bir veya daha fazla paroksizmal AF atağı ve 23 hastada klinik kanıtı olmayan ancak Holter kayıtlarında saptanabilen AF atakları gelişmiştir. Klinik olarak atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sinüs ritmindeki P dalga süresi, atağı olmayan 69 hastaya göre daha uzun saptanmıştır (150 ± 20 ms’ye karşı 126 ± 14 ms, $p < 0.001$). Klinik olarak AF kanıtı olmayan ancak Holter kayıtlarında AF atağı görülen hastalarda ise P dalga süresi, bu 2 grubun arasında bir değer olarak (138 ± 15 ms) olarak saptanmıştır. Çalışmada ilginç olarak ekokardiyografide değerlendirilen sol atriyum çapı ile sinyal ortalamalı EKG’de ölçülen P dalga süresi arasında zayıf korelasyon bulunmuştur. Genelde HKM’de AF gelişmesinin olası nedeni sol atriyumun, diyastolik disfonksiyona ve mitral yetmezliğine bağlı gerilmesi, dilatasyonu olarak düşünülse de; bu çalışmada P dalga süresinin sol atriyum çapından bağımsız olarak AF’yi öngördürmesi ve P

dalga süresi ile sol atriyum çapı arasında zayıf bir ilişki bulunması, primer yapısal anormalliklere bağlı olarak da atriyal depolarizasyonun uzamasının AF gelişimine katkıda bulunabileceği yorumuna yol açmıştır (172). Dolayısıyla da HKM’de atriyal miyopati hipotezini destekleyen bir bulgu olabilir.

Sanada ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada yine 5 bireyin bulunduğu kontrol, 6 bireyin bulunduğu hipertansiyon ve 11 olguluk HKM grubunda kateterizasyonla sol atriyum sineanjiyogramlarından elde edilen sol atriyum basınç ve hacim eğrileri kullanılarak sol atriyum duvar sertliği değerlendirilmiştir (173). Hipertansif grupta sol atriyum duvar sertliği sabiti, kontrol grubundan daha yüksek (0.055 ± 0.016 ’e karşı 0.041 ± 0.006), HKM grubunda ise her iki gruptan da anlamlı olarak daha yüksek (0.063 ± 0.018 $p < 0.05$) saptanmıştır. Çalışmada HKM grubunda sol ventrikül duvar kalınlığının sol atriyum duvar sertliği sabiti ile korele olduğu görülmüştür ($r=0,56$; $p<0,01$). Artmış sol atriyum duvar sertliğinin, atriyum kasının sertleşmesinden ve/veya atriyum duvar kalınlığının artışından kaynaklanabileceği literatürde gösterilmiştir (174). Bu nedenle HKM’de sol atriyum duvar sertliği sabitinin artması sol ventrikül hipertrofisi sonucunda artmış sol atriyum ard yükünün atriyal miyokardta yaptığı değişiklikler nedeniyle olabileceği gibi doğrudan atriyal kasın tulumu sonucunda da gelişmiş olabilir.

Benzer yorumlanabilecek bir diğer çalışma ise, Olivotto ve arkadaşları tarafından atriyal fibrilasyonun HKM’nin seyrine etkisini araştırmak için yapılan çalışmadır (69). HKM’li 480 olguda AF gelişimi ve AF gelişiminin öngördürücüleri incelenmiştir. Ortalama 9.1 ± 6.4 yıllık izlem boyunca 107 (%22) hastada AF gelişmiştir. AF gelişiminin en güçlü öngördürücüsü olarak sol atriyum boyutu saptanmıştır. Sol atriyum çapı AF gelişenlerde 49 ± 9 mm, sinüs ritminde kalanlarda ise 41 ± 8 mm saptanmıştır ($p < 0.001$). Ancak ilginç olarak AF gelişen 107 hastanın 13’ünde (%12) sol atriyum normal boyutlarda (<40 mm) bulunmuştur. Bu hastalar sol atriyumu > 40 mm olan hastalarla karşılaştırıldığında yaş, fonksiyonel sınıf, sol ventrikül çıkış yolu gradiyetinin varlığı/yokluğu açısından benzer özelliklerde oldukları görülmüştür. Dahası AF’nin kronikleşme oranları (sol atriyum çapı > 40 mm olanlarda %29, <40 mm olanlarda %23; $p=0.3$) ve inme oranları (sırasıyla %27’ye karşı %31 $p=0.4$) benzer bulunmuştur. İzlemede AF gelişen hastalarda, sinüs ritminde kalan hastalara göre maksimum sol ventrikül duvar kalınlığı daha yüksek bulunurken (23 ± 5 ’e karşı 22 ± 5 mm, $p < 0.01$), SVÇY obstrüksiyonun varlığı her iki grupta benzer sıklıkta olup AF’nin öngördürücüsü olarak saptanmamıştır. Üstelik AF gelişen hastalarda, orta-ciddi mitral yetmezliği hastaların sadece %15’inde görülmüştür (69). Bu çalışmada SVÇY gradiyetinin ve mitral yetmezliğinin atriyal fibrilasyonu öngördürememesi, hatta orta-ciddi mitral yetmezliğinin AF

gelişen HKM’li olguların az bir kısmında bulunması ve sol atriyumu <40 mm olan 13 olguda AF gelişmesi ve AF gelişip sol atriyumu <40 mm olan olgularda AF’nin kronikleşme oranının sol atriyum çapı > 40 mm olup AF gelişen olgularla benzer olması atriyal miyopati olasılığını desteklemektedir. AF gelişmesinin nedeni diyastolik disfonksiyona ve mitral yetmezliğine bağlı sol atriyum dilatasyonu olabileceği gibi, atriyal miyopati sonucu atriyal iletimin bozulması ve uzaması ya da henüz açıklanmamış atriyal miyopati sonucu oluşan hemodinamik değişiklikler nedeniyle de olabilir (69). Diğer bir nokta ise beta-miyozin ağır zincirinde Arg663His ‘missense’ mutasyonu olan bireylerde AF’ye yatkınlık görülmekte ve AF daha genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır (26). Bu durum da; acaba bazı mutasyonlar atriyal miyopatiye de yol açarak veya sol atriyumdaki kas yapısındaki miyozin zincirindeki yer değiştirme sonucu mutasyonun atriyum kasını da etkilemesi sonucu AF’ye zemin mi oluşturuyor sorusunu akla getirmektedir.

HKM esas olarak sadece kardiyomiyositlerde eksprese olan sarkomerik proteinleri kodlayan genlerde mutasyon sonucu gelişen bir hastalık olarak kabul görse de yakınlarda ortaya atılan bir hipotez, HKM’de kardiyomiyositlerde meydana gelen mutasyondan bir hücre soyunun embriyolojik dönemde etkilenebileceği ve böylelikle ventrikül miyokardı dışındaki hastalığın diğer tutulumlarının açıklanabileceğini ileri sürmüştür (175). Olivotta Nisan 2009’da yayınladığı bir makalesinde; “HKM eğer sadece sarkomer mutasyonunun ventrikül miyokardında görülmesiyle oluşuyorsa, neden HKM’de diğer anormallikler de olaya eşlik ediyor?” sorusuna yanıt aramaktadır. HKM’de miyofibrillerin dizilimindeki bozukluk (2,176), kardiyak fibroblastlardaki aşırı aktivasyona bağlı interstisiyel matriksin fibrozisi (2,44,67), histolojik olarak miksoid dejenerasyonun gösterilememesine rağmen mitral kapakların uzaması, büyümesi (177), papiller kasların ve kordaların insersiyon anomalilerinin görülmesi (178), intramural koroner arteriyollerin duvarlarındaki düz kas hücrelerindeki hiperplaziye bağlı olarak arteriyol lümenlerinin daralması (2,176) veya otonom sinir sisteminde disfonksiyon ve kardiyak sinir hücrelerinde norepinefrin geri alımında azalma (179) sadece sarkomerik proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonla açıklanamamaktadır (175). Olivotto, kardiyomiyositler dışındaki hücrelerin de etkilendiğini gösteren yaygın anormalliklerin yenidoğanlarda da görülmesinden ve aynı mutasyona sahip aile bireylerinden bazılarında hipertrofi görülürken bazılarında görülmemesinden yola çıkarak (180,181) embriyonik dönemde kalp gelişirken hücre soylarından birinde olabilecek etkinin HKM’de tüm bu miyokard hücresi dışındaki tutulumları açıklayabileceğini ileri sürmektedir (2,176). Olivotto’ya göre HKM’de miyokard tutulumu dışındaki çeşitli fenotiplerin görülmesinin nedeni farklı hücrelerin ortak atası olan ve daha sonra interstisiyel fibroblastlara, koroner

arterlerin düz kas hücrelerine ve atriyoventriküler yastıkçığa farklılaşan bu hücrenin, sarkomerde oluşan mutasyondan fõtal gelişim sırasında etkilenmesi sonucu oluşabilir (175). HKM'nin ventrikül miyokardının tulumu dışındaki bu bulgularına yol açan olay, atriyumun ya da apendiksin gelişimi sırasında aynı etkiye maruz kalması sonucu atriyal miyokardı da etkileyebilir.

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının (62 HKM, 53 kontrol olgusu) az olması çalışmanın kısıtlılığı olarak değerdendirilebilir. Ancak grupların yaş ve cinsiyet açısından eşleşmiş olması ve de HKM olgularında SAA fonksiyonlarını TÖE ile ilk kez değerdendiren çalışma olması bulguları oldukça değerdere kılmaktadır. Teknik olarak atriyal 'strain' kullanılmamış olması ya da SAA'da trombüs saptanan olguların MRG ile değerdendirilmemiş olması diğere kısıtlılıklar olarak sayılabilir. Ancak hem TÖE hem de doku Doppler teknikleri, kılavuzların önerdiği hassasiyeti ve özgülüğü yüksek yöntemlerdir. Son olarak AF varlığı açısından HKM'li olguların sadece 24 saatlik EKG monitorizasyonu ile değerdendirilmiş olması da diğere bir kısıtlılık kabul edilebilir. 48 saatlik Holter EKG monitorizasyonu yapılsaydı AF varlığı daha iyi değerdendirilebilirdi.

Sonuç olarak, çalışmamızda sinus ritmindeki HKM hastalarında sol atriyal apendiks fonksiyonlarının diyastolik parametrelerden, sol ventrikül kitle indeksinden, SVCY gradiyentinin varlığından bağımsız olarak baskılanmış olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar, atriyumda veya belki sadece sol atriyal apendikte oluşan hemodinamik değışikleri ya da şu ana kadar açıklanamamış bir atriyal miyopatiyi yansıtır olabilir. Her ne kadar literatürde HKM'de atriyal miyopati olasılığını destekleyen dolaylı bulgular olsa da atriyum ve apendiksdan elde edilen doku biyopsilerinde yapılmış genetik bir mutasyon çalışması olmadığından hala bir hipotez olarak değerdendirilmektedir. Ancak, atriyal miyopati olsun veya olmasın çalışmamızın bulguları, HKM'de sinüs ritminde iken bile SAA fonksiyonlarının baskılandığını ve tromboemboli eğiliminin arttığını göstermektedir. Bu nedenle, HKM olguları sinüs ritminde olsalar bile tromboemboli açısından risk altında olabilirler. Bu hastalara TÖE ile SAA değerdendirmesi, olası tromboembolileri önlemek için klinik yaklaşımın bir parçası olarak önerilebilir.

ÖZET

Hipertrofik kardiyomiyopati (HKM), nisbeten sık görülen ve kardiyak sarkomerik proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanan genetik geçişli bir hastalıktır. Tüm HKM olguları; kalp yetmezliği, aritmi, inme ve ani ölüm gibi komplikasyonlar için risk altındadırlar. HKM’de inme ve sistemik emboli riski göreceli olarak yüksektir. Bu olaylar paroksizmal veya kronik atriyal fibrilasyon (AF) olan HKM hastalarında daha sıktır.

Sol atriyal apendiks (SAA), normal fonksiyonlarını kaybettiğinde trombüs gelişimi için bir rezervuar haline gelebilir ve hasta sinüs ritmindeyken bile tromboembolik olaylar gelişebilir. HKM olgularında SAA fonksiyonlarının etkilenip etkilenmediği bilinmemektedir. Bu noktadan hareketle planlanan bu çalışmada, sinüs ritmindeki HKM olgularının SAA fonksiyonlarında değişim olup olmadığını ve olası bir değişimin öngördürücülerini belirlemek amaçlandı.

Gereç-Yöntem: HKM tanısı alan olgular, yaş ve cinsiyeti benzer kontrol grubu hastaları ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. HKM tanı kriteri olarak, sol ventrikül hipertrofisi yapabilecek hipertansiyon, aort darlığı ve sistemik hastalık gibi bir patoloji olmaksızın ekokardiyografi ile hipertrofik (duvar kalınlığı ≥ 15 mm) olan ancak dilate olmayan sol ventrikül varlığı olarak belirlendi. HKM’si olup sinüs ritminde olduğu saptanan ve ekokardiyografik incelemede sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ≥ 50 olan olgular çalışmaya dahil edildi. 24 saatlik ambulator EKG monitörizasyonunda AF saptanan olgular çalışmadan dışlandı. Hastaların hemodinamik sınıflarını belirlemek ve risk değerlendirilmesi amacıyla eforlu ekokardiyografi ve transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Ekokardiyografide sol ventrikül sistolik fonksiyonları, diyastolik fonksiyonları, sol atriyum hacmi, kapak fonksiyonları, sol ventrikül hipertrofisinin derecesi, sistolik öne hareket ve sol ventrikül çıkış yolu basınç gradiyenti değerlendirildi. SAA değerlendirmesi için transözefajiyal ekokardiyografi (TÖE) yapılarak hem SAA lümeninden “pulsed-wave” Doppler akımı ve hem de SAA duvarlarından doku Doppler kayıtları incelendi. SAA alan ve hacmi hesaplandı ve görsel olarak trombüs ve spontan eko kontrast (SEK) varlığı araştırıldı. SAA akım fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla lümeninden kayıt edilen erken diyastolik velosite olan V_1 , boşalma (kontraksiyon) velositesi olan V_2 ve doluş velositesi olan V_3 akım hızları ölçüldü. TÖE sırasında ‘pulsed wave’ örnekleme SAA medial duvarının proksimal ve orta kısmına, lateral duvarın yine proksimal ve orta kısmına, son olarak da SAA’nın lateral ve septal duvarının birleşim noktasına yerleştirilerek 5 farklı noktadan doku Doppler kayıtları alındı. Doku Doppler akımlarında her duvarın incelemesinde 3 dalga formu görüldü: D_1 , D_2 ve D_3 .

Lateral duvarın proksimal kısmından alınan dalgaların başına L_1 , orta bölümünden alınanların başına L_2 , septal duvarın proksimal bölümünden dalgaların başına S_1 , orta bölümünden alınanlara S_2 ; septal ve lateral duvarın birleşim noktasındaki dalgaların başına A konularak veriler kayıt edildi. Her 5 bölgeden D_1 , D_2 ve D_3 dalgalarının tepe hızları ölçüldü.

Bulgular: HKM tanısı olan 62 hasta ve 53 kontrol olgusu çalışmaya dahil edildi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet dağılımı, vücut ağırlığı, kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından anlamlı fark yoktu. HKM grubunda 22 (% 35.48) olguda obstrüktif tip HKM, 15 (% 24.19) olguda 'latent' tip HKM, ve 23 (% 37.09) olguda obstrüktif olmayan HKM saptandı. Her iki grubun transtorasik ekokardiyografi verileri karşılaştırıldığında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu dışındaki tüm verilerde iki grup arasında anlamlı fark vardı. Arka duvar ve interventriküler septum kalınlığı, fraksiyonel kısalma, sol ventrikül kitle ve kitle indeksi, sol atriyum çapı, hacmi ve hacim indeksi HKM grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. TÖE verileri değerlendirildiğinde 'pulsed wave' Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilen SAA akım velositeleri kontrol grubuna göre HKM hastalarında belirgin olarak baskılanmıştı. SAA fonksiyonlarını etkileyen faktörleri belirlemek için her iki gruba da ayrı ayrı yapılan çift-değişkenli korelasyon analizinde kontrol grubunda, SAA erken diyastolik (V_1), boşalma (V_2) ve doluş (V_3) velositelerinin yaş arttıkça azaldığı saptandı (V_1 için $r = -0.340$, $p=0.014$; V_2 için $r = -0.335$, $p=0.014$; V_3 için $r = -0.388$, $p=0.005$). HKM grubunda ise SAA akım parametreleri yaştan bağımsız olarak düşük saptandı (V_1 için $r = -0.218$ $p=0.088$, V_2 için $r = 0.14$ $p= 0.259$; V_3 için $r = -0.045$, $p=0.732$). Kontrol grubunda SAA boşalma hızı (V_2) yaş, sistolik kan basıncı, izovolümetrik gevşeme zamanı, septal ve lateral E' dalgası hızı, diyastolik disfonksiyon varlığı ile ilişkili bulunurken; HKM grubunda V_2 tepe akım hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, sistol ve diyastol sonu ventrikül hacmi, sol atriyum hacim indeksi ile ilişkili bulundu, ancak diyastolik fonksiyon parametreleri, HKM tanı süresi, sol ventrikül kitle indeksi, zirve ve ortalama gradiyent ile ilişkili bulunmadı. HKM grubunda SAA boşalma velositesi diyastolik disfonksiyon varlığından ve derecesinden bağımsız olarak düşük saptandı. Ayrıca, beta bloker veya kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımı ile SAA boşalma hızı arasında ilişki yoktu. Başka bir ifadeyle SAA'nın boşalma fonksiyonun göstergesi olan V_2 ; HKM grubunda yaştan, diyastolik fonksiyon parametrelerinden, sol ventrikül kitle indeksi ve gradiyentten bağımsız olarak düşüktü. HKM grubunda SAA alanı, kontrol grubuna göre belirgin artmış saptandı ($4.61 \pm 1.95 \text{ cm}^2$ 'e karşın $3.19 \pm 0.97 \text{ cm}^2$, $p=0.0001$). Yine HKM'li olgularda SAA hacmi kontrol grubuna göre artmıştı ($5.22 \pm 3.58 \text{ ml}$ 'ye karşın $2.98 \pm 1.40 \text{ ml}$, $p=0.0001$). Doku Doppler velositelerinin (D_1 , D_2 , D_3) hepsi HKM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Bu bulgu, HKM'de

SAA akım hızlarının düşük bulunmasını destekler nitelikteydi. Sinüs ritminde olmalarına rağmen HKM grubundan 5 hastada (%8) trombus ve 35 hastada (%56.5) SEK saptandı. SEK varlığı ile SAA akım hızları arasında negatif korelasyon saptandı (V_1 için $r=-0.290$, V_2 için $r=-0.404$, V_3 için $r=-0.290$). SEK varlığı ile SAA doku Doppler ekokardiyografi parametreleri arasında da negatif korelasyon göstermekteydi (S_1D_2 için $r=-0.297$; S_2D_2 için $r=-0.328$; L_1D_2 için $r=-0.381$ ve L_1D_2 için $r=-0.310$). Tüm bu değerler istatistiksel olarak anlamlıydı.

Sonuç: HKM’li 62 hasta, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş kontrol grubundaki 53 birey ile karşılaştırıldığında; HKM hastalarında hem “pulsed wave” Doppler ile SAA lümeninden elde edilen akımlar (V_1 , V_2 ve V_3) hem de SAA duvarlarından (S_1 , S_2 , A , L_2 , L_1) elde edilen tüm doku Doppler velositeleri (D_1 , D_2 , D_3) belirgin düşük saptanmıştır. Bunun sonucu olarak da HKM grubunda hem trombus hem SEK oluşumunda artış görülmüştür. Bu çalışma HKM’li olgularda SAA fonksiyonlarının değerlendirildiği ve SAA fonksiyonlarının sinüs ritmindeyken bile baskılandığının gösterildiği ilk çalışmadır. SAA akım ve doku Doppler parametrelerinin HKM’li olgularda yaştan, sol ventrikül kitlesinden ve diyastolik disfonksiyondan bağımsız olarak baskılanmış olması, atriyumda veya belki de sadece sol atriyal apendikte oluşan hemodinamik değişiklikleri ya da şu ana kadar açıklanamamış bir atriyal miyopatiyi gösteriyor olabilir. Her ne kadar literatürde HKM’de atriyal miyopati olasılığını destekleyen dolaylı bulgular olsa da atriyum ve apendiksden elde edilen doku biyopsilerinde yapılmış genetik bir çalışma olmadığından hala bir hipotez olarak değerlendirilmektedir. Ancak, atriyal miyopati olsun veya olmasın çalışmamızın bulguları, HKM’de sinüs ritminde iken bile SAA fonksiyonlarının baskılandığını ve tromboemboli eğiliminin arttığını göstermektedir. Bu nedenle, HKM olguları sinüs ritminde olsalar bile tromboemboli açısından risk altında olabilirler. Bu hastalara TÖE ile SAA değerlendirmesi, olası tromboembolileri önlemek için klinik yaklaşımın bir parçası olarak önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J*. 1958; 20 :1-18.
2. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review. *JAMA*. 2002;287:1308-20.
3. 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;42:1587-713.
4. Van Driest SL, Ackerman MJ, Ommen SR et al. Prevalence and severity of 'benign' mutations in the beta-myosin heavy chain, cardiac troponin T, and alpha-tropomyosin genes in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2002;106:3085-90.
5. Seidman JG, Seidman CE. The genetic basis for cardiomyopathy. From mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell*. 2001;104:557-67.
6. Ackerman MJ, Van Driest 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.
7. Maron BJ. Phenotypic expression and clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. In *Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy*, Blackwell Publishing 1st edition. 2004:1-36.
8. Maron BJ, Mathenge R, Casey SA et al. Clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1590-5.
9. Zou Y, Song L, Wang Z et al. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in Chinese-a crosssectional populationbased echocardiographic analysis of 8080 adults. *Am J Med*. 2004;116:14-18.
10. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults: Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA study. *Circulation*. 1995;92:785-9.
11. Maron BJ, Spirito P, Roman MJ et al. Evidence that hypertrophic cardiomyopathy is a common genetic cardiovascular disease: Prevalence in a community-based population of middle-aged and elderly American Indians [abstract]. *Circulation*. 2003;108: IV-664.
12. Klues HG, Schiffrers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. Morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:699-708.
13. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 1997;350:127-33.
14. Maron BJ, Moller JH, Seidman CE et al. Impact of laboratory molecular diagnosis on contemporary diagnostic criteria for genetically transmitted cardiovascular diseases. Hypertrophic cardiomyopathy, long-QT syndrome, and Marfan syndrome. [A statement for health care professionals from the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Disease in the Young, and Basic Science, American Heart Association]. *Circulation*. 1998;98:1460-71.
15. Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1998;338:1248-57.
16. Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1995;332:1058-64.
17. 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.
18. Maron BJ, Niimura H, Casey SA et al. Development of left ventricular hypertrophy in adults in hypertrophic cardiomyopathy caused by cardiac myosin-binding protein C gene mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:315-21.
19. 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. *Circulation*. 1964;30 (IV):3-119.
20. Olivetto I, Zenovich AG, Link MS, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 2006;114(21):2232-9.
21. Schwartz K, Carrier L, Guicheney P, Komajda M. Molecular basis of familial cardiomyopathies. *Circulation*. 1995;91:532-40.
22. Thierfelder L, Watkins H, MacRae C et al. Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy. A disease of the sarcomere. *Cell*. 1994;77:701-12.

23. Anan R, Greve G, Thierfelder L et al. Prognostic implications of novel beta cardiac myosin heavy chain gene mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 1994;93:280-5
24. Coviello DA, Maron BJ, Spirito P et al. Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by mutation of a "hot spot" in the alpha-tropomyosin gene. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:635-40.
25. Erdmann J, Raible J, Maki-Abadi J et al. Spectrum of clinical phenotypes and gene variants in cardiac myosin-binding protein C mutation carriers with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:322-30.
26. Gruver EJ, Fatkin D, Dodds GA et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation caused by Arg663His beta-cardiac myosin heavy chain mutation. *Am J Cardiol.* 1999;83:13H-8H.
27. Kimura A, Harada H, Park JE, et al. Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet.* 1997;16:379-82.
28. Marian AJ, Roberts R. Recent advances in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1995;92:1336-47.
29. Niimura H, Patton KK, McKenna WJ, et al. Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *Circulation.* 2002;105:446-51.
30. Ho YC, Seidman CE. Genetic mutations that remodel the heart in hypertrophic cardiomyopathy. In: Maron BJ ed. *Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy*, 1st ed. Blackwell Publishing. 2004:37-66.
31. 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.
32. Soloman SD, Wolff S, Watkins H, et al. Left ventricular hypertrophy and morphology in familial hypertrophic cardiomyopathy associated with mutations of the beta-myosin heavy chain gene. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(2):498-555.
33. 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.
34. 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.
35. Bonne G, Carrier L, Richard P, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy: from mutations to functional defects. *Circ Res.* 1998;83:580-93.
36. McKenna WJ, Coccolo F, Elliot PM. Gene expression in hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet.* 1998;352:1162.
37. Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE. Patterns and significance of distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1981;48:418-428.
38. Shapiro LM, McKenna WJ. Distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1983;2:437-444.
39. Sakamoto T: Apical hypertrophic cardiomyopathy (apical hypertrophy): An overview. *J Cardiol.* 2001;37(Supple 1):161-178.
40. Figenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. In Feigenbaum's *Echocardiography*. 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2005:523-58.
41. Klues HG, Roberts WC, Maron BJ. Morphological determinants of echocardiographic patterns of mitral valve systolic anterior motion in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1993;87:1570-9.
42. Maron BJ, Roberts WC. Quantitative analysis of cardiac muscle cell disorganization in the ventricular septum of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1979;59:689-706.
43. Maron BJ, Anan TJ, Roberts WC. Quantitative analysis of the distribution of cardiac muscle cell disorganization in the left ventricular wall of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1981;63:882-894.
44. Phadk RS, Vaideeswar P, Mittal B, Deshpande J. Hypertrophic cardiomyopathy: an autopsy analysis of 14 cases. *J Postgrad Med.* 2001;47:165-170.
45. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, et al. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1986;8:545-557.
46. 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;71:234-243.
47. Krams R, Kofflard MJ, Duncker DJ, et al. Decreased coronary flow reserve in hypertrophic cardiomyopathy is related to remodeling of the coronary microcirculation. *Circulation* 1998;97:230-3.
48. Factor SM, Butany J, Sole MJ, et al. Pathologic fibrosis and matrix connective tissue in the subaortic myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:1343-1351.

49. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Progr Cardiovasc Dis.* 1985;28:1-83.
50. Sherrid MV, Gunsburg DZ, Moldenhauer S, Pearle G. Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1344-54.
51. Sherrid MV, Chu CK, Delia E, Mogtader A, Dwyer EM Jr. An echocardiographic study of the fluid mechanics of obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:816-25.
52. Maron BJ, Harding AM, Spirito P, et al. Systolic anterior motion of the posterior mitral leaflet: A previously unrecognized cause of dynamic subaortic obstruction. *Circulation.* 1983;68:282.
53. Ommen SR, Shah MP, Tajik JA. Left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy: past, present and future. *Heart.* 2008;94:1276-1281.
54. 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;98:2505-8.
55. Shah PM, Gramiak R, Kramer DH. Ultrasound localization of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation.* 1969;40:3-11.
56. Braunwald E, Ebert P. Hemodynamic alterations in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis induced by sympathomimetic drugs. *Am J Cardiol.* 1962;10:489-94.
57. Brockenbrough E, Braunwald E, Morrow A. A hemodynamic technic for the detection of hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation.* 1961;23:189-94.
58. 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.* 348:295,2003.
59. Okeie K, Shimizu M, Yoshio H et al. Left ventricular systolic dysfunction during exercise and dobutamine stress in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:856-63.
60. Lazzeroni E, Picano E, morozzi I, et al: Dipyridamole-induced ischemia as a prognostic marker of future adverse cardiac events in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. Echo Persantine Italian Cooperative (EPIC) Study group, Subproject hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1997;96(12):4268-72.
61. 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.
62. Briguori C, Betocchi S, Romano M et al. Exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy depends on left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol.* 1999;84:309-15.
63. Lele SS, Thomson HL, Seo H, et al. Exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy. Role of stroke volume limitation, heart rate, and diastolic filling characteristics. *Circulation.* 1995;92:2886-94.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, et al. Quantitative analysis of myocardial fibrosis in normals, hypertensive hearts, and hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J.* 1986;55:575-81.
68. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, Zenovich AG, Maron BJ. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(5):697-704.
69. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2001;104:2517-24.
70. Maron BJ, Olivotto I, Bellone P et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:301-7.
71. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO et al. Hypertrophic cardiomyopathy: Interrelation of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy. *N Engl J Med.* 1987;316(14):844-52.
72. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. Management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1997;30:775-85.
73. Pasternac A, Noble J, Streulens Y, Elie R, Henschke C, Bourassa MG. Pathophysiology of chest pain in patients with cardiomyopathies and normal coronary arteries. *Circulation.* 1982;65:778-89.

74. 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.
75. Frenneaux MP, Counihan PJ, Caforio AL, Chikamori T, McKenna WJ. Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1990;82:1995-2002.
76. Zipes PD, Camm JA, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death-executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2006;114(10):385-484.
77. Cecchi F, Maron BJ, Epstein SE. Long-term outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy successfully resuscitated after cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13:1283-8.
78. Maron BJ, Roberts WC, Epstein SE. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. A profile of 78 patients. *Circulation.* 1982;65:1388-94.
79. Maron BJ, Olivotto I, Spirito P et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death. Revisited in a large non-referral based patient population. *Circulation.* 2000;102:858-64.
80. Lever HM, Kuram RF, Currie PH et al. Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly: Distinctions from the young based on cardiac shape. *Circulation.* 1989;79:580-9.
81. Elliott PM, Gimeno JR, Mahon NG, Poloniecki JD, McKenna WJ. Relation between severity of left ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet.* 2001;357:420-24.
82. Sharma S, Elliott PM, Whyte G et al. Utility of cardiopulmonary exercise in the assessment of clinical determinants of functional capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2000; 86:162-68.
83. Chikamori T, Counihan PJ, Doi YL et al. Mechanisms of exercise limitation in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:507-12.
84. Maron BJ, Spirito P, Green KJ, Wesley YE, Bonow RO, Arce J. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10:733-42.
85. Michels M, Soliman OI, Kofflard MJ, et al. Diastolic abnormalities as the first feature of hypertrophic cardiomyopathy in Dutch myosin-binding protein C founder mutations. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009 Jan;2(1):58-64.
86. Saccheri MC, Cianciulli TF, Lax JA, et al. Impaired myocardial function in hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography.* 2009 Jul;26(6):657-64.
87. Maron BJ, Spirito P, Wesley Y, Arce J. Development and progression of left ventricular hypertrophy in children with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1986;315:610-614
88. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, et al. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA.* 1999;281:650-655.
89. Fay WP, Taliencio CP, Ilstrup DM, et al. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16:821-826.
90. Shapiro LM, Zezulka A. Hypertrophic cardiomyopathy: a common disease with a good prognosis: five year experience of a district general hospital. *Br Heart J.* 1983;50:530-533.
91. Cannan CR, Reeder GS, Bailey KR, Melton LJ III, Gersh BJ. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1995;92:2488-2495.
92. Maron BJ, Casey SA, Hauser RG, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy with survival to advanced age. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(5):882-8.
93. Maki S, Ikeda H, Muro A et al. Predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1998;82:774-8.
94. Elliott PE, Poloniecki J, Dickie S et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: Identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:2212-18.
95. Kofflard MJ, Waldstein DJ, Vos J, ten Cate FJ. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: A retrospective study. *Am J Cardiol.* 1993;72:939-43.
96. Elliott PM, Sharma S, Varnava A, Poloniecki J, Rowland E, McKenna WJ. Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1596-
97. Maron BJ, Spirito P. Implications of left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1998;81:1339-44.

98. Spirito P, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Occurrence and significance of progressive left ventricular wall thinning and relative cavity dilatation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1987;60:123-9.
99. Kaltenbach M, Hopf R, Kober G, Bussmann WD, Keller M, Petersen Y. Treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with verapamil. *Br Heart J.* 1979;42:35-42.
100. Harrison DC, Braunwald E, Glick G, et al. Effects of beta adrenergic blockade on the circulation with particular reference to observations in patients with hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation.* 1964;29:84-98.
101. Goodwin JF, Shah PM, Oakley CM, Cohen J, Yipintsoi T, Pocock W. The clinical pharmacology of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. In: Wolstenholme GEW, O'Connor M, eds. *Cardiomyopathies.* Boston, MA: Little Brown. 1964:189-213.
102. Pollick C, Kimball B, Henderson M, Wigle ED. Disopyramide in hypertrophic cardiomyopathy. Hemodynamic assessment after intravenous administration. *Am J Cardiol.* 1988;62:1248-51.
103. Faber L, Meissner A, Ziemssen P, Seggewiss H. Percutaneous trans-luminal septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Long term follow up of the first series of 25 patients. *Heart.* 2000;83:326-31.
104. Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE et al. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients. *Circulation.* 1975;52:88-102.
105. McDonald K, McWilliams E, O'Keefe B et al. Functional assessment of patients treated with permanent dual-chamber pacing as a primary treatment for hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 1988;9:893-8.
106. Maron BJ, Estes NAM III, Maron MS, Almquist AK, Link MS, Udelson J. Primary prevention of sudden death as a novel treatment strategy in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2003;107:2872-5.
107. Maron BJ, Spirito P. Implantable defibrillators and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19(10):1118-26.
108. Ho SY, Quintana SD. The Importance of Atrial Structure and Fiber. *Clinical Anatomy* 2009;22:52-63.
109. Sadler TW. Cardiovascular system. In: Langman J, ed. *Langman's medical embryology*, 6th ed. Baltimore: Williams and Wilkins. 1990:179-227.
110. Veinot JP, Hamty PJ, Gentile F, et al. Anatomy of the normal left atrial appendage: a quantitative study of age-related changes in 500 autopsy hearts; implications for echocardiographic examination. *Circulation.* 1997;96(9):3112-5.
111. Zimmerman MB, Blaine EH, Stricker EM. Water intake in hypovolemic sheep: Effects of crushing the left atrial appendage. *Science.* 1981;211:489-491.
112. Kappadoga CT, Linden RJ, Saunders DA. The effect on heart rate of distending the atrial appendage. *Am J Physiol.* 1972;225:705-19.
113. Davis CA, Rembert JC, Greenfield JC. Compliance of left atrium with and without left atrium appendage. *Am J Physiol.* 1990;259:1006-1008.
114. Hoit BD, Walsh RA. Regional atrial distensibility. *Am J Physiol.* 1992;262:1356-360.
115. Tabata T, Oki T, Yamada H, et al. The role of the left atrial appendage in left atrial reservoir function as evaluated by left atrial appendage clamping during cardiac surgery. *Am J Cardiol.* 1998;81:327-333.
116. Al-Saady MN, Obel AO, Camm JA. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart.* 1999;82:547-555.
117. Odell JA, Blackshear JL, Davies E, et al. Thoracoscopic obliteration of the left atrial appendage: potential for stroke reduction. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:565-9.
118. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke.* 1991;22:983-8.
119. Mugge A, Kunn H, Nikutta P, et al. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with non rheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:599-607.
120. Fukuda N, Shinohara H, Sakabe K, et al. Transthoracic doppler echocardiographic measurement of left atrial appendage blood flow velocity. Comparison with transesophageal measurement. *Eur J Echocardiography.* 2003;4:191-95.
121. Pollick C, Taylor D. Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. Implications for the development of thrombus. *Circulation.* 1991;84:223-31.
122. Yao SS, Meisner JS, Factor SM, Frank CW, Strom JA, Shirani J. Assessment of left atrial appendage structure and function by transesophageal echocardiography. *Echocardiography.* 1998;15:243-256.
123. Agmon Y, Khandheria BK, Gentile F, Seward JB. Echocardiographic assessment of the left atrial appendage. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1867-77.

124. Kortz RA, Delemarre BJ, Van Dantzic JM, et al. Left atrial appendage blood flow determined by transesophageal echocardiography in healthy subjects. *Am J Cardiol*. 1993;71:976-81.
125. Karakaya O, Turkmen M, Bitigen A, et al. Effect of percutaneous mitral balloon valvuloplasty on left atrial appendage function: a Doppler tissue study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(4):434-7.
126. Bauer F, Verdonck A, Schuster I, Tron C, Eltchaninoff H, Cribier A, Derumeaux G. Left atrial appendage function analyzed by tissue Doppler imaging in mitral stenosis: effect of afterload reduction after mitral valve commissurotomy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(9):934-9.
127. Parvathaneni L, Mahenthiran J, Jacob S, et al. Comparison of tissue Doppler dynamics to Doppler flow in evaluating left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol*. 2005;95(8):1011-4.
128. Topsakal R, Eryol NK, Çiçek Y, et al. Evaluation of left atrial appendage functions in patients with thrombus and spontaneous echo contrast in left atrial appendage by using color Doppler tissue imaging. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2004;9(4):345-51.
129. Galiuto L, Lignone G, Demaria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol*. 1998;81:609-14.
130. Alan D. Waggoner and S. Michelle Bierig. Tissue Doppler imaging: A useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001;14:1143-52.
131. Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, et al. Regional left ventricular dysfunction evaluated by pulsed-tissue Doppler echocardiography. *Echocardiography*. 1999;16:491-500.
132. Trambaiolo P, Salustri A, Tanga M, Tonti G, Fedele F, Palamara A. Assessment of left atrial appendage wall velocities by transesophageal tissue Doppler echocardiography: a clinical study in patients with sinus rhythm. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15:425-432.
133. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Chamber Quantification Writing Group. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440-1463.
134. Feigenbaum H, Amstrong FW, Ryan T. Evaluation of systolic and diastolic function of the left ventricle, Feigenbaum's echocardiography, 6th edition, Philadelphia, Lipincott Williams&Wilkin. 2005:138-180.
135. Appleton CP, Jensen JL, Hatle LK, Oh JK. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997;10:271-91.
136. Sohn D, Chai I, Lee D, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:474-80.
137. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:107-33.
138. Tei C, Ling LH, Hodge DO et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function: a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*. 1995;26:357-66.
139. Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, et al. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1036-1043.
140. Wang Y, Gutman JM, Heilbron D, et al. Atrial volume in normal adult population by two dimensional echocardiography. *Chest*. 1984;86:595-601.
141. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1997;55(4):613-618.
142. Shah JS, Esteban MT, Thaman R, et al. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2008;94(10):1288-94.
143. Fatkin D, Kelly R, Feneley MP: Relation between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:961-969.
144. Kronik G, Stöllberger C, Schuh M, Abzieher F, Slany J. Interobserver variability in the detection of spontaneous echo contrast, left atrial thrombi by transesophageal echocardiography. *Br Heart J*. 1995;74:80-83.
145. Di Angelantonio E, Ederhy S, Benyounes N, Janower S, Boccara F, Cohen A. Comparison of Transesophageal Echocardiographic Identification of Embolic Risk Markers in Patients With Lone Versus Non-Lone Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2005;95:592-596.

146. Handke M, Harloff A, Hetzel A, et al. Left atrial appendage flow velocity as a quantitative surrogate parameter for thromboembolic risk: determinants and relationship to spontaneous echocontrast and thrombus formation-a transesophageal echocardiographic study in 500 patients with cerebral ischemia. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1366-72.
147. Uslu N, Nurkalem Z, Orhan AL, Aksu H, Sari I, Soylu O, Gurdogan M, Topcu K, Gorgulu S, Eren M. Transthoracic echocardiographic predictors of the left atrial appendage contraction velocity in stroke patients with sinus rhythm. *Tohoku J Exp Med.* 2006;208(4):291-8.
148. Erdoğan D, Goren MT, Diz-Kucukkaya R, Inanc M. Assessment of cardiac structure and left atrial appendage functions in primary antiphospholipid syndrome: a transesophageal echocardiographic study. *Stroke.* 2005;36(3):592-6.
149. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Clinical and echocardiographic characteristics of patients with left atrial thrombus and sinus rhythm: experience in 20 643 consecutive transesophageal echocardiographic examinations. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(5):433-4.
150. Sommerville W, Chambers J. Systemic embolism in mitral stenosis: relation to the size of the left atrial appendix. *Br Med J.* 1964;2(5418):1167-9.
151. Neilson GH, Galea EG, Hossack KF. Thromboembolic complications of mitral valve disease. *Aust N Z J Med.* 1978;8:372-6.
152. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Left atrial appendage flow velocities in subjects with normal left ventricular function. *Am J Cardiol.* 2000;86(7):769-73.
153. Sahin T, Ural D, Kilic T, et al. Evaluation of left atrial appendage functions according to different etiologies of atrial fibrillation with a tissue Doppler imaging technique by using transesophageal echocardiography. *Echocardiography.* 2009;26(2):171-81.
154. Cianciulli TF, Saccheri MC, Lax JA, et al. Right and left atrial appendage function in patients with mitral stenosis and sinus rhythm. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2009;25(4):363-70.
155. Cianciulli TF, Saccheri MC, Lax JA, Sarmiento RA, Bermann AM, Gagliardi JA, Cirio JJ, Dorelle AN, Prezioso HA, Vidal LA. Left and right atrial function after percutaneous mitral valvuloplasty in mitral stenosis and sinus rhythm. *J Heart Valve Dis.* 2008;17(5):492-500.
156. Takahashi N, Nakamura Y, Komatsu S, Kusano KF, Ohe T. The feasibility of tissue Doppler acceleration as a new predictor of thrombogenesis in the left atrial appendage associated with nonvalvular atrial fibrillation. *Echocardiography.* 2008;25(1):64-71.
157. Cayli M, Acartürk E, Demir M, Kanadaşı M. Systolic tissue velocity is a useful echocardiographic parameter in assessment of left atrial appendage function in patients with mitral stenosis. *Echocardiography.* 2007;24(8):816-22.
158. Bitigen A, Bulut M, Tanalp AC, Kirma C, Barutçu I, Pala S, Erkol A, Boztosun B. Left atrial appendage functions in patients with severe rheumatic mitral regurgitation. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2007;23(6):693-700.
159. Donal E, Sallach JA, Murray RD, et al. Contrast-enhanced tissue Doppler imaging of the left atrial appendage is a new quantitative measure of spontaneous echocardiographic contrast in atrial fibrillation. *Eur J Echocardiogr.* 2008;9(1):5-11.
160. Gurlertop Y, Yilmaz M, Acikel M, et al. Tissue Doppler properties of the left atrial appendage in patients with mitral valve disease. *Echocardiography.* 2004;21(4):319-24.
161. Topsakal R, Eryol NK, Ozdoğru I, et al. Color Doppler tissue imaging to evaluate left atrial appendage function in patients with mitral stenosis in sinus rhythm. *Echocardiography.* 2004;21:235-40.
162. Eryol NK, Topsakal R, Kiranatli B, et al. Color Doppler tissue imaging to evaluate left atrial appendage function in mitral stenosis. *Echocardiography.* 2003;20(1):29-35.
163. Tekten T, Onbaşılı OA, Ceyhan C, Ercan E. The relationship of the left atrial spontaneous echo contrast integrated backscatter with left atrial appendix function and tissue doppler characteristics. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2002;2(2):113-8.
164. Saez LJ, Gianola KM, McNally EM et al. Human cardiac myosin heavy chain genes and their linkage in the genome. *Nucleic Acids Res.* 1987;15:5443-59.
165. Nakao K, Minobe W, Roden R, Bristow MR, Leinwand LA. Myosin heavy chain gene expression in human heart failure. *J Clin Invest.* 1997;100:2362-70.
166. Nadal-Ginard B, Mahdavi V. Molecular basis of cardiac performance. Plasticity of the myocardium generated through protein isoform switches. *J Clin Invest.* 1989;84:1693-700.
167. Niimura H, Patton KK, McKenna WJ et al. Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *Circulation.* 2002;105:446-51.

168. Kinugawa K, Minobe WA, Wood WM, et al. Signaling pathways responsible for fetal gene induction in the failing human heart: evidence for altered thyroid hormone receptor gene expression. *Circulation*. 2001;103:1089-94.
169. Sanada H, Shimizu M, Shimizu K et al. Left atrial afterload mismatch in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1991;68:1049-54.
170. Sachdev V, Shizukuda Y, Brenneman CL, et al. Left atrial volumetric remodeling is predictive of functional capacity in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2005;149(4):730-6.
171. Cecchi F, Monterecci A, Olivetto I, et al. Risk for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy assessed by signalaveraged P wave duration. *Heart*. 1997;78:44-9.
172. Cecchi F, Olivetto I, Maron BJ. Pathophysiology and Clinical Consequences of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. In: Maron BJ ed. *Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy*, 1st ed. Blackwell Publishing. 2004:105-121.
173. Sanada H, Shimizu M, Siguhara N, Shimizu K, Ino H, Takeda R. Increased left atrial chamber stiffness in hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1993;69(1):31-5.
174. Gaasch WH, Levine HJ, Quinones MA, Alexander JK. Left ventricular compliance: mechanisms and clinical implications. *Am J Cardiol*. 1976;38:645-53.
175. Olivetto I, Cecchi F, Poggesi C, Yacoub MH. Developmental origins of hypertrophic cardiomyopathy phenotypes: a unifying hypothesis. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6(4):317-21.
176. Basso C, Thiene G, Corrado D, Buja G, Melani P, Nava A. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in the young: pathologic evidence of myocardial ischemia. *Hum Pathol*. 2000;31:988-98.
177. Klues HG, Maron BJ, Dollar AL, Roberts WC. Diversity of structural mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1992;85(5):1651-1660.
178. 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(5):668-73.
179. Schäfers M, Dutka D, Rhodes CG, et al. Myocardial presynaptic and postsynaptic autonomic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res*. 1998;82(1):57-62.
180. Ashrafian H, Watkins H. Reviews of translational medicine and genomics in cardiovascular disease: new disease taxonomy and therapeutic implications cardiomyopathies: therapeutics based on molecular phenotype. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1251-1264.
181. Ho YC, Seidman CE. A contemporary approach to hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2006;113:858-862.