



**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAğCILAR EğİTİM VE
ARAşTIRMA HASTANESİ**

KARDİYOLOJİ KLİNİğİ

**HİPERTROFİK KARDİYOMİYOPATİ HASTALARINDA SERUM
LUMİCAN SEVİYELERİ İLE MİYOKARDİYAL FİBROZİS
ARASINDAKİ İLİşKİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Emirhan Hancıoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAĞCILAR EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ**

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

**HİPERTROFİK KARDİYOMİYOPATİ HASTALARINDA SERUM
LUMİCAN SEVİYELERİ İLE MİYOKARDİYAL FİBROZİS
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Emirhan Hancıoğlu

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İrfan Şahin

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji asistanlığına başladığım ilk günden itibaren desteğini hiç esirgemeyen, bilgisinden ve tecrübesinden faydalandığım, bu tez çalışmasının hazırlamasında gerekli tüm olanakları sağlayan çok sevgili hocam, kliniğimiz eğitim sorumlusu Prof. Dr. Ertuğrul Okuyan'a

Bugüne kadar öğrettikleri ile bana kardiyolojiyi sevdiren, klinisyenliğini ve vizyonunu örnek almaya çalıştığım, sevgili tez danışmanım Prof. Dr. İrfan Şahin'e

Tez sürecimin başından sonuna kadar her aşamasında yardımcı olan, ihtiyacım olduğunda her zaman fedakarlığını gösteren, yüksek enerjisiyle birlikte tuttuğumuz sayısız nöbeti güzelleştiren ablam, Uzm. Dr. Sevgi Özcan'a

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım, uzmanlık eğitimim boyunca gelişimimde çok katkısı olan değerli abim Uzm. Dr. Gökmen Kum'a

Tez çalışmam süresince vermiş olduğu destek ve katkılarından dolayı Uzm. Dr. Esra Dönmez'e

Asistanlık dönemim boyunca birbirimize koşulsuz destek olduğumuz, unutulmayacak birçok anı biriktirdiğimiz, her biriyle ayrı ayrı çalışmaktan onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma

Birlikte geçirdiğimiz beş yıl boyunca yardımlarını esirgemeyen tüm uzmanlarıma, hemşire ve personel arkadaşlarıma

Tez yazımında motivasyonumu yüksek tuttukları için kıdemlim Uzm. Dr. Sevil Tuğrul Yavuz'a, Dr. Doğançan Dörücü'ye, Uzm. Dr. Gülşah Soytürk'e ve Dr. Oğuz Kaan Kutucu'ya

Son olarak, bugünlere gelirken her zaman koşulsuz sevgi ve desteklerini hissettiğim annem Neslihan Hancıoğlu'na, babam Erdal Hancıoğlu'na ve abim Mert Hancıoğlu'na çok teşekkür ederim.

Dr. Emirhan HANCIOğLU



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 PATOFİZYOLOJİ.....	4
2.1.1 LVOT obstrüksiyonu	4
2.1.2 Diyastolik Disfonksiyon.....	5
2.1.3 Miyokardiyal iskemi	6
2.1.4 Otonomik Disfonksiyon	6
2.2 FİZİK MUAYENE	6
2.3 TANISAL TESTLER.....	7
2.3.1 Elektrokardiyografi.....	7
2.3.2 Ekokardiyografi	8
2.3.3 Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	9
2.3.4 Bilgisayarlı Tomografi (BT)	10
2.3.5 Anjiyografi ve Kardiyak Kateterizasyon	10
2.4 TEDAVİ	11
2.4.1 Medikal tedavi	11
2.4.2 Septal Redüksiyon Tedavisi.....	12
2.4.3 Çift Odacıklı Kalp Pili İmplantasyonu (Dual Chamber Pacing)	13
2.5 ATRİYAL FİBRİLASYON	13
2.6 ANİ KARDİYAK ÖLÜM	14
2.7 LUMİCAN	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
4. BULGULAR.....	23
5.TARTIŞMA	30
6. SONUÇ.....	34
7. KAYNAKLAR	35

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. SLRP ailesine ait moleküllerin sınıflandırılması	16
Tablo 2. Hastaların temel klinik ve demografik karakteristikleri.....	23
Tablo 3. Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarının geç gadolinyum tutulumuna göre klinik karakteristikleri ve komorbiditeleri.	25
Tablo 4. Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarının geç gadolinyum tutulumuna göre laboratuvar bulguları	26
Tablo 5. Geç gadolinyum tutulumunun univariate ve multivariate lojistik regresyon analizine göre prediktörleri.....	28

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. EKG’de dev negatif T dalgaları (apikal hipertrofik kardiyomiyopati).....	7
Şekil 2. Lumican, troponin ve pro-BNP düzeyleri için ROC eğrisi analizi	29

KISALTMALAR

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AF: Atrial fibrilasyon
AHA: Amerikan Kalp Cemiyeti
AKÖ: Ani kardiyak ölüm
ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri
AV: Atriyovenriküler
BT: Bilgisayarlı tomografi
CW: Sürekli dalga
DM: Diyabetes mellitus
ECM: Hücre dışı (ekstrasellüler) matriks
EKG: Elektrokardiyogram
ESC: Avrupa Kalp Cemiyeti
GAG: Glikozaminoglikan
GFR: Glomerüler filtrasyon hızı
GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HKMP: Hipertrofik kardiyomiyopati
HT: Hipertansiyon
HPL: Hiperlipidemi
ICD: İmplant edilebilir kardiyak defibrilatör
KAH: Koroner arter hastalığı
KBY: Kronik böbrek yetmezliği
KKB: Kalsiyum kanal blokleri
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LAD: Sol atriyal çap
LGE: Geç gadolinyum tutulumu
LV: Sol ventrikül
LRR: Tekrarlayan lösinden zengin
LVOT: Sol ventrikül çıkış yolu
LVOTG: Sol ventrikül çıkış yolu gradiyenti
MRA: Mineralokortikoid reseptör antagonisti
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MYBPC3: Miyozin bağlayıcı protein C3
MYH7: Miyozin ağır zincir7
NSVT: Süreksiz ventriküler taşikardi
NYHA: New York Kalp Cemiyeti
PSIR: Phase-sensitive inversion-recovery
SAM: Sistolik anterior hareket
SCD: Sudden cardiac death
SLRP: Küçük lösinden zengin proteoglikan
SRT: Septal redüksiyon tedavisi
SVO: Serebrovasküler olay
SVT: Supraventriükler taşikardi
TEE: Transözefajiyal ekokardiyografi
TTE: Transtorasik ekokardiyografi
VKİ: Vücut kitle indeksi
VT: Ventriküler taşikardi
YOAK: Yeni oral antikoagölan

ÖZET

Amaç: Hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP) en sık görülen kalıtsal kardiyovasküler hastalıklardan biridir. Miyokardiyal fibrozis, HKMP patofizyolojisinde önemli bir yer tutar ve ani kardiyak ölüm ile ilişkilidir. Lumican, SLRP II sınıfına ait bir molekül olup, non-kardiyak dokularda fibrozis ile seyreden patolojilerde arttığı bilinmektedir. Son yıllardaki çalışmalarda, lumicanın çeşitli kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi gösterilmiş olup, HKMP'deki rolü tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı, HKMP hastalarında serum lumican seviyeleri ile miyokardiyal fibrozis arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza Haziran 2022-Mart 2023 tarihleri arasında toplam 114 hasta dahil edildi. HKMP, transtorasik ekokardiyografide sol ventrikülün herhangi bir segmentinin kalınlığının, açıklayacak ikincil bir neden olmadan 15 mm ve üzerinde olması olarak tanımlandı. Kontrol grubu ise transtorasik ekokardiyografik değerlendirmede normal duvar kalınlığına sahip yaş ve cinsiyet olarak eşleşen hastalar olarak belirlendi. Hastalar HKMP ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı (HKMP: 64 hasta, kontrol:50 hasta). HKMP grubundaki hastalar, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'deki geç gadolinyum tutulum (LGE) derecesine göre LGE (+) ve LGE (-) olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan hastalardan sabah 7-9 arasında, gece açlığı sonrası venöz kan örneği alınarak serum lumican seviyeleri ölçüldü.

Bulgular: HKMP hastalarında serum lumican seviyeleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksekti ($10,26 \pm 4,37$ 'e karşın $0,52 \pm 0,38$; $p < 0,0001$). Aritmi varlığı (%71,4'e karşın %44,4; $p = 0,031$), ICD implantasyonu öyküsü (%57,1'e karşın %0; $p < 0,0001$), HKMP SCD risk skoru ($4,1 \pm 3,3$ ' e karşın $2,1 \pm 1,3$; $p = 0,002$) LGE(+) grupta LGE(-) grubuna göre yüksek bulundu. Ayrıca, LGE(+) grupta LGE(-) grubuna göre serum lumican düzeyi ($12,08 \pm 5,54$ 'e karşın $8,85 \pm 2,45$; $p = 0,003$), NT-proBNP [$1069,0$ ($140,0-7751,0$)'a karşın $738,0$ ($23,5-5268,0$); $p = 0,022$] ve troponin ($36,1 \pm 35,4$ 'e karşın $18,9 \pm 12,9$; $p = 0,010$) değerleri yüksek izlendi. Multivariate regresyon analizinde serum lumican ($p = 0,018$), NT-proBNP ($p = 0,043$) ve MR interventriküler septum kalınlığı ($p = 0,033$) LGE için bağımsız prediktörler olarak saptandı. Lumican 9,06 cut off değeri, %68 sensitivite, %66 spesifite ile miyokardiyal fibrosis için ön gördürücü bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda, HKMP hastalarının serum lumican seviyeleri daha yüksek saptanmıştır. LGE ciddiyeti ile lumican arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Lumican, HKMP hastalarında miyokardiyal fibrozisin bağımsız bir prediktörü olarak izlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Hipertrofik kardiyomiyopati, lumican, miyokardiyal fibrozis



ABSTRACT

Aim: Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is one of the most common inherited cardiac disease and is associated with sudden cardiac death. Myocardial fibrosis plays an important role in the pathophysiology of HCM. Lumican belongs to the SLRP II class and its role in fibrosis development in non-cardiac tissues was previously evaluated. In addition, it was found to be associated with cardiac fibrosis in heart failure. However, its role in HCM remains unknown. The aim of this study was to investigate the relationship between serum lumican levels and extent of myocardial fibrosis in HCM patients.

Materials and Methods: A total of 114 patients were enrolled in our study between June 2022 and March 2023. The patients were divided into two groups as HCM and control group (HCM: 64 patients, control: 50 patients). HCM was defined as thickening of any segment of left ventricle ≥ 15 mm on transthoracic echocardiography regardless of secondary cause. The age and gender matched patients with normal wall thickness formed control group. Further imaging with cardiac magnetic resonance imaging (MRI) was performed and patients in HCM group were divided into two groups according to the extent of late gadolinium enhancement (LGE) as LGE (+) and LGE (-). Serum lumican levels were evaluated in each patient.

Results: Serum lumican levels were higher in HCM patients compared to the control group ($10,26 \pm 4,37$ versus $0,52 \pm 0,38$; $p < 0,0001$). Presence of arrhythmia (71.4% vs. 44.4%; $p = 0.031$), history of ICD implantation (57.1% vs. 0%; $p < 0.0001$), HCM SCD risk score (4.1 ± 1) 3.3 vs. 2.1 ± 1.3 , $p = 0.002$) were higher in LGE (+) group than LGE (-) group. In addition, serum lumican level (12.08 ± 5.54 vs. 8.85 ± 2.45 , $p = 0.003$), NT-proBNP [1069.0 ($140.0-7751.0$) vs. 738.0 ($23.5-5268.0$); $p = 0.022$] and troponin (36.1 ± 35.4 vs. 18.9 ± 12.9 ; $p = 0.010$) were higher in the LGE (+) group compared to the LGE (-) group. In multivariate regression analysis, serum lumican ($p = 0.018$), NT-proBNP ($p = 0.043$) and MR interventricular septum thickness ($p = 0.033$) were found as independent risk factors associated with LGE presence in patients with HCM. A cut-off value of 9.06 lumican was associated with 68% sensitivity and 66% specificity in prediction of LGE.

Conclusion: High serum lumican level was found as an independent risk factor associated with LGE in HCM patients. The results of this study suggest that assessment of the serum lumican level gives additional information to stratify of patients with HCM.

Keywords: Hypertrophic cardiomyopathy, lumican, myocardial fibrosis



1. GİRİŞ

Hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP), sarkomer proteinlerini kodlayan genlerdeki çeşitli mutasyonlar sonucu gelişen, genetik bir kardiyak hastalıktır(1,2). Genel popülasyonda insidansı 1/500 olan en yaygın monogenik kardiyak hastalıktır(3). Güncel kılavuzlarda sol ventrikül hipertrofisini açıklayabilecek sekonder bir nedenin yokluğunda, sol ventrikülün bir veya daha fazla segmentinde diyastol sonu çapın ≥ 15 mm olması şeklinde tanımlanmaktadır(4–6). Tanı almış hastaların birinci derece yakınlarında veya genetik testi pozitif hastalarda ise bu eşik değer 13-14 mm olarak kabul edilmektedir(7). HKMP’de kardiyomiyosit sarkomer geni varyantları, kardiyomiyositlerde hipertrofi ve dizilimlerinde düzensizlik, inflamasyon ve fibrozise neden olarak artmış sol ventrikül (LV) duvar kalınlığına yol açar(5,8). Miyositlerde görülen bu olumsuz değişiklikler, diyastolik disfonksiyon ile kalp yetmezliği, ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüme neden olabilmektedir(5,9). Hipertrofik kardiyomiyopatideki geniş genetik ve fenotipik heterojeniteye bağlı olarak hastalar yaşamları boyunca asemptomatik seyredebilecekleri gibi, daha ciddi, hayatı tehdit eden durumlar görülebilmektedir. Bunların arasında kalp yetmezliği, ventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyonla ilişkili inme gibi tromboembolik olay, ani kardiyak ölüm (AKÖ) bilinen en sık komplikasyonlardır(10,11). Bu nedenle, risk sınıflandırması, komplikasyonların önlenmesi ve sonuçların iyileştirilmesi için HKMP’li hastalarda prognoz belirleyicilerinin oluşturulmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Son çalışmalar, HKMP hastalarının %75 ila 95’inde elektrokardiyogram (EKG) paternleri nonspesifik değişiklikler gösterse de(12), EKG anormalliklerinin ciddiyetinin kardiyak manyetik rezonanstaki sol ventrikül kütlesi, miyokard hipertrofisi ve fibroz gibi yapısal ve fonksiyonel bulgular ile ilişkili olduğunu göstermiştir(13–15). Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti’nin 2014’te yayınlanan kılavuzu tarafından önerilen HKMP SCD-risk modeli klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır. HKMP SCD-risk modeli, ailede ani kardiyak ölüm öyküsü, maksimal sol ventrikül duvar kalınlığı, senkop, sürekli olmayan ventriküler taşiaritmiler (NSVT), yaş, sol atriyal çap (LAD) ve maksimal sol ventrikül çıkış yolu gradiyent (LVOTG) içermektedir(16). Yapılan çalışmalar HKMP SCD-risk modelinin çok düşük riskli hastaları ICD implantasyon adayı olarak saptayabildiği gibi, çok yüksek riskli hastalarda güvenirliliğinin azaldığını göstermiştir(17–19). 2020’de yayınlanan Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği kılavuzunda ise geç gadolinyum tutulumu (LGE), sistolik işlev bozukluğu ve sol apikal ventriküler anevrizmalar gibi yeni yüksek riskli belirteçler dahil edilmiştir(20).

Miyokardiyal fibrozis, HKMP'nin karakteristik özelliklerinden biri olup, ani kardiyak ölüm, ventriküler taşiaritmiler, sol ventrikül disfonksiyonu ve kalp yetmezliği ile ilişkilidir(21–25). İleri seviye HKMP hastalarında yapılan histolojik çalışmalarda, fokal ve interstisyel fibrozisin arttığı gösterilmiştir. Fibrozisin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, öncelikle gen mutasyonlarına bağlı miyositlerin erken ölümü(26–29), ikincil olarak da intrakaviter obstrüksiyon, küçük damar hastalığı ve iskemi gibi patolojik değişikliklerle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir(22,25,30). HKMP hastalarında küçük, intramural koroner arterlerde duvar kalınlaşması ve lümende daralma görülmektedir(31). Bu damarlar interstisyel fibrozis dokusunda seyreder ve iskemiye neden olarak, miyokardiyal fibrozise katkıda bulunmaktadır. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMRG), kardiyak yapının non-invaziv kapsamlı değerlendirilmesini sağlamak ve miyokardiyal fibrozisin bir belirteci olan geç gadolinyum tutulumunu (LGE) ölçmek için kullanılmaktadır(32). LGE, HKMP'li hastalarda sıklıkla saptanabilir ve miktarı kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm ve ölümcül olmayan kardiyak aritmiler gibi olumsuz klinik sonuçlar ile ilişkilidir(33–36). Bununla birlikte, LGE değerlendirmesi için kontrast kullanım ihtiyacı, ilave maliyet artışına ve son dönem kronik böbrek hastalığı olan hastalarda nefrojenik sistemik fibrozise veya olumsuz alerjik reaksiyonlar neden olabilmektedir(37). Ayrıca, LGE yönteminin özelliklerinden dolayı lokalize fibrozise göre diffüz lokalize fibröz vakalarında kullanımı kısıtlıdır(38). Böylece, HKMP hastalarında risk sınıflandırmasını iyileştirmeye yönelik, kalp yetmezliği ve AKÖ'ün sorumlu mekanizması olan altta yatan substratı tanımlamaya yönelik biyobelirteçlerin arayışına ihtiyaç duyulmuştur(39). HKMP hastalarında, yüksek sitokin seviyeleri, kardiyak troponin T ve miyokardiyal inflamasyon belirteçleri, miyokardiyal nekroz ve fibroz ile ilişkilendirilmiştir(40–42). Benzer şekilde, kollajen sentezi ve yıkımının parçalanma ürünleri, interstisyel fibroz için biyobelirteçler olarak kullanılmaktadır(43–45).

Kardiyak fibrozis, aktive kardiyak fibroblastların yapısal fibriller kolajen I ve III'ü, kardiyomiyosit ölümünün fokal alanlarında (replasman fibroz), kardiyomiyositlerin arasında (interstisyel fibrozis) ve damarların etrafında (perivasküler fibroz) depolaması ile karakterize hücre dışı matriksin (ECM) aşırı üretimidir(46). HKMP kliniğinin ilerlemesinde yeniden modellenen matriksin yalnızca miktarı değil niteliği de önem taşımaktadır(47,48). Kardiyak ECM, kollajen fibriller, elastik fibriller ve proteoglikanlardan oluşmaktadır. Proteoglikanlar, kovalent bağlı glikozaminoglikan(GAG) zincirleri eklenmiş bir protein çekirdeğinden oluşan makromoleküllerdir(49). Proteoglikanlar ECM'de su dengesini düzenler ve hücrel

adezyonu, proliferasyonu ve migrasyonu sağlamaktadır(50,51). Küçük lösinden zengin proteoglikanlar (SLRP) kardiyak ECM'de kollajen organizasyonu dahil farklı rollere sahip salgılanmış glikozile edilmiş protein ailesini oluşturmaktadır(52). Lumican, keratocan, mimecan, decorin, biglycan, fibromodulin, epiphycan ve osteoadherin SLRP üyeleri arasındadır(53–58). Yapılan çalışmalarda SLRP'nin ekstraselüler matriksin doku hidrasyonu ve kollajen fibrillogenезine ek olarak immun cevap, hücre migrasyonu, proliferasyonu ve diferansiyasyon, apoptozis, doku onarımı ve tümör büyümesi gibi fonksiyonlarında da önemli role sahip olduğu gösterilmiştir(59–61). Kalp yetmezliği hastalarında SLRP lumican düzeylerinin arttığı gösterilmiştir(62,63), ayrıca fareler üzerinde yapılan lumican knockout çalışmalarında kalp yetmezliğinin ilerlemesi ve survival için önemli olduğu gösterilmiştir(64,65). Lumican düzeyinin, sağlıklı kontrol deneklerine kıyasla koroner arter hastalığı olan hastalarda(66) ve periferik arter hastalığı bulunan hastalarda arttığı saptanmıştır(67). Bununla birlikte, lumicanın HKMP'de en çok düzenlenen proteinlerden biri olduğu, ve çalışmalarda non-kardiyak dokularda fibrozis gelişiminde önemli rolü olduğu gösterilmiştir(63,68,69). Günümüzde, lumicanın hipertrofik kardiyomiyopatide görülen miyokardiyal fibrozis mekanizması üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada, HKMP hastalarında lumicanın, fibriller kollajen ile birlikte miyokardiyal fibrozis alanlarında birikimi moleküler seviyede gösterilmiştir(70). Bununla birlikte, HKMP'de kardiyak hipertrofi ve miyokardiyal fibrozisin değerlendirilmesinde lumicanın plazma seviyeleri klinik olarak henüz incelenmemiştir. Biz bu çalışmamızda, HKMP hastalarında serum lumican seviyelerinin ile miyokardiyal fibrozis arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP), kardiyak miyositlerdeki sarkomer proteinlerinin gen mutasyonlarına bağlı görülen, genetik geçişli bir kalp hastalığıdır. Otozomal dominant geçişli bir hastalık olup , genel popülasyonda prevalansı 1:500 dür(5). Kadın-erkek cinsiyetleri arasında eşit olarak görülür. HKMP'nin genel olarak kabul edilen tanımı hipertrofiye neden olabilecek başka bir kardiyak veya sistemik hastalığın yokluğunda sol ventrikülün (LV) herhangi bir segmentinde end diyastolik çapın 15mm ve üzerinde olmasıdır. Hipertrofi, en sık asimetrik septal hipertrofi olarak ortaya çıksa da LV duvarının herhangi bir segmentinde (apikal,mid ventriküler) tutulum görülebilir(71). Çalışmalarda günümüze kadar kardiyak sarkomer proteinini kodlayan genlerden en az 8 tanesinde 1500 ün üzerinde mutasyon tanımlanmıştır. Bunların arasında en sık beta miyozin ağır zincir (MYH7) ve myiozin bağlayıcı protein C3 (MYBPC3) genlerindeki varyantların HKMP ilişkili olduğu gösterilmiştir(72). Sarkomerlerdeki varyantların hangi mekanizma ile klinik fenotipi açığa çıkardığı tam olarak bilinmemekle birlikte, mutant genler sonucu miyositlerde hipertrofi ve fibrozis gelişir ve ejeksiyon fraksiyonu korunmuş olmasına rağmen sol ventrikülün sistolik ve diyastolik işlevi bozulur. HKMP, klinik olarak hayatın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilmektedir. Tanı almış hastalar yaşamları boyunca asemptomatik seyredebilir. Semptomatik hastalarda ise en sık nefes darlığı, çarpıntı, angina gibi semptomlar görülürken bir kısmında kalp yetmezliği, ventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyonla ilişkili tromboembolik olay ve ani kardiyak ölüm gibi daha ciddi durumlar ile de karşılaşmaktadır(73).

2.1 PATOFİZYOLOJİ

HKMP'de semptomların ortaya çıkmasının altında birkaç farklı mekanizma bulunmaktadır. Bunlardan başlıcaları; LVOT obstrüksiyonu, diyastolik disfonksiyon, miyokardiyal iskemi ve otonomik disfonksiyondur.

2.1.1 LVOT obstrüksiyonu

HKMP hastalarının üçte ikisinde dinlenim halinde veya provakasyonla sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu görülür. Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu genellikle mitral yaprağın sistolik anterior hareketine (SAM) bağlı gelişir ve SAM için iki temel

mekanizma öne sürülmüştür. Bunlardan birincisi, septal hipertrofi nedeniyle daralmış olan sol ventrikul çıkış yolunun oluşturduğu anormal kan akım vektörlerinin, mitral kapağın öne doğru yer değiştirmesine neden olmasıdır. İkinci mekanizma ise, daha uzun yaprakçıklar ve papiller kaslardan dolayı mitral aparatın öne doğru yer değiştirmesi ile birlikte mitral aparattaki anatomik değişikliklerin kapağı anormal akım vektörlerine daha duyarlı hale getirmesidir(74). Bunun sonucunda sistolik öne hareket oluşur ve LVOT daralır. Bununla birlikte yüksek intrakaviter basınç ve mitral kapak yaprakçıklarında koaptasyon kusuruna bağlı mitral yetersizliği gelişir. HKMP hastaları LVOT gradiyentinin derecesine göre hemodinamik olarak 2 gruba ayrılır. Gradiyentin derecesi transtorasik ekokardiyografide “devamlı Doppler akımı” (continuous wave doppler) kullanılarak belirlenebilir. İstirahatte veya provakatif manevralar ile zirve gradiyentinin 30mmHg ve üzerinde olması “obstrüktif” tip HKMP, 30mmHg’nin altında olması “non-obstrüktif” tip HKMP olarak kabul edilir. LVOT obstrüksiyonu dinamik bir paterne sahip olması nedeniyle ventrikül yüklenme ve kontraktilesindeki değişikliklerden etkilenmektedir. Artmış kontraktile, düşük ard yük ve azalmış ön yüke bağlı LVOT gradiyenti artabilir. LVOT’taki gradiyent günlük aktivite, beslenme veya solunumsal olarak spontan değişiklikler gösterebilir(75). Bu nedenle dinlenim halinde düşük gradiyent veya gradiyenti olmayan semptomatik hastalarda obstrüksiyonu açığa çıkarmak için provakatif testlerin (ayağa kalkma, Valsalva manevrası, amil nitrit inhalasyonu) yapılması önerilir(76).

2.1.2 Diyastolik Disfonksiyon

HKMP hastaların çoğunda diyastolik disfonksiyon görülmektedir. Ciddi miyokard hipertrofisi ve fibrozise bağlı olarak ventriküler sertlik gelişir. Ventrikül relaksasyonu bozulur ve ventriküler dolum basınçları yükselir, bunun sonucunda LVOT obstrüksiyonundan bağımsız olarak egzersiz intoleransı veya kalp yetmezliği semptomları ortaya çıkabilir(77). Ventrikül relaksasyonun bozulmasıyla, atriyal sistol ventrikül dolumu için daha da önemli hale gelir, bu nedenle atriyal fibrilasyon ve benzeri ritimlerin ortaya çıkması hastanın semptomlarını daha da kötüleştirir.

2.1.3 Miyokardiyal iskemi

HKMP hastaları miyokard oksijen sunumu-ihtiyaç arasındaki uyumsuzluğa bağlı olarak miyokard iskemisine duyarlı hale gelirler. Miyokard hipertrofisi, intramural arteriollerin media tabakasında hipertrofi ve lümenlerinde daralma yetersiz koroner kan akımına neden olur(31). Koroner dolaşımdaki bu bozulma yüksek intrakaviter basınçlı LVOT obstrüksiyonu ve hiperdinamik sistolik fonksiyon ile birlikte daha da kötüleşebilmektedir.

2.1.4 Otonomik Disfonksiyon

Sağlıklı bireylerde egzersize yanıt olarak kalp hızı ve kan basıncı yükselir. HKMP hastalarında özellikle egzersize katılmayan koroner yatağındaki vazokonstriksiyonuna bağlı bu fizyolojik yanıtın olmaması otonomik disfonksiyon olarak değerlendirilmektedir. Otonomik disfonksiyonun prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte, yapılan çalışmalarda hastaların %25'inde egzersize anormal kan basıncı yanıtının olduğu belirtilmiştir(78). Egzersize anormal kan basıncı yanıtı, egzersiz sırasında sistolik kan basıncının 20mmHg dan daha az yükselmesi veya sistolik kan basıncında en yüksek değerine göre 20mmHg dan daha fazla düşüş gözlenmesi olarak tanımlanmıştır(79). HKMP de anormal vasküler kontrole neden olan mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, artmış baroreseptör aktivitesi ve beyin natriüretik peptid salınımının artması ile ilişkili olabileceği öne sürülmüş olup bu vasküler instabilitenin ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm için tetikleyici olabileceği belirtilmiştir.

2.2 FİZİK MUAYENE

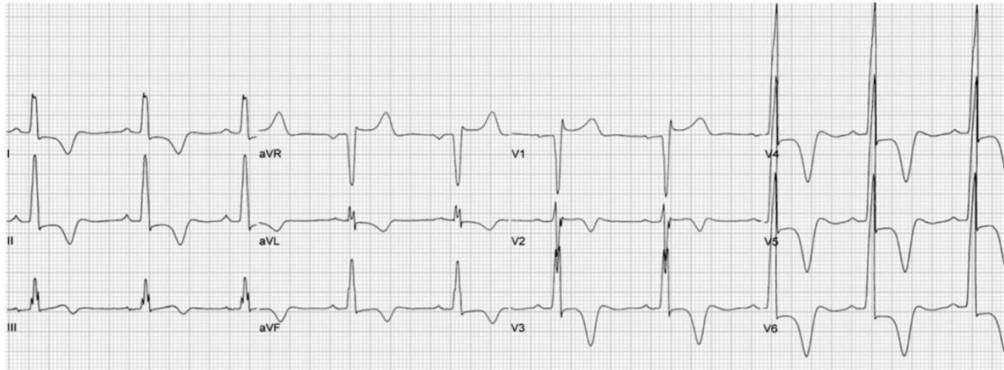
Fizik muayene, asemptomatik hastalarda genellikle doğaldır ancak ciddi sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu olan semptomatik hastalarda belirgin bulgular olabilir. Jugüler ven inspeksiyonunda, sağ ventrikül kompliyasının azalması ile ilişkili belirgin a dalgası görülebilir. Palpasyonla apikal prekordiyal vurunu laterale doğru yer değiştirmesi sık görülmektedir. Hipertrofiye bağlı non kompliyant sol ventrikül, sol atriyum sistolünün (presistolik impuls) güçlenmesine neden olur ve S4 palpe edilebilir. Daha nadir olarak üç komponentli bir apikal impuls oluşabilir bu sol ventrikülün geç sistolik çıkıntısından

kaynaklanmaktadır. Karotislerde tipik olarak, çift başlı nabız (pulsus bisferiens) alınabilir. Hızlı yükselen, sıçrayıcı karotis pulsasyonu ikinci bir tepe ile takip edilir(80). Oskültasyonda ise S1 genellikle normaldir ve S4' den sonra gelir. S2 normal olabilir veya ciddi LVOT darlığı olan hastalarda ejeksiyon zamanı uzayacağı için paradoksal çiftleşme görülebilir. HKMP hastalarında kaba, kreşendo-dekreşendo tarzında sistolik üfürümü olabilir. Bu üfürüm genellikle en iyi sol alt sternum sınırında duyulur ve boyun damarları ve aksillaya yayılım göstermez. Üfürümün şiddeti ve süresi ventrikül yüklenmesini değiştiren durumlara göre değişkenlik gösterebilir. Venöz dönüşün arttığı durumlarda üfürüm süresi kısa ve şiddeti daha azdır. Ventrikül doluşunun azalması ve kontraktilitesinin artması durumunda ise üfürüm daha da şiddetlenir ve uzun sürer.

2.3 TANISAL TESTLER

2.3.1 Elektrokardiyografi

Hastaların %90'ında anormal elektrokardiyografi (EKG) bulguları mevcuttur ve bunlardan bazıları miyokard enfarktüsünü taklit edebilir. EKG de en sık prekordiyal derivasyonlarda artmış voltaj, T dalga inversiyonu, lateral (I , AVL , V5-V6) ve inferior derivasyonlarda (II,III,AVF) derin ve dar Q dalgası değişiklikleri, sol atrial genişleme (P mitrale) ile sol anterior hemiblok gibi iletim bozuklukları görülmektedir(81). EKG'deki voltaj artışı ile sol ventrikül duvar kalınlığı arasında kesin bir bağlantı ortaya konmamıştır ancak EKG paterni ile sol ventrikül hipertrofinin dağılımı veya lokalizasyonu arasında ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcuttur. Japonyada araştırmacılar bu ülkede yaygın olarak görülen apikal HKMP'de EKG'de dev T dalga inversiyonunun, hastalığın bu formu için tanısal olduğunu bildirmişlerdir(82). (Şekil 1)



Şekil 1. EKG'de dev negatif T dalgaları (apikal hipertrofik kardiyomiyopati)

Ambulatuvar elektrokardiyografi, atriyal ve ventriküler taşiaritmelerin tespiti için klinik değerlendirmenin rutin bir parçasıdır. Özellikle süresiz ventrikül taşikardi ataklarının (NSVT) saptandığı HKMP hastaları, ani kardiyak ölüm açısından daha yüksek risk altındadır. Genç hastalarda görülen NSVT'lerin, > 35 yaş hastalarda görülenlere göre, ani kardiyak ölüm için daha prognostik olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır(83). Hastaların yaklaşık %38'inde paroksizmal supraventriküler aritmiler görülmektedir(84).

2.3.2 Ekokardiyografi

Transtorastik ekokardiyografi (TTE) HKMP'nin tanısında ilk olarak tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Hipertrofinin paternini, sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunun varlığının ve ciddiyetinin, sol ventrikül (LV) ve sol atriyum çap ve volümlerinin, mitral kapağın fonksiyonunun, LV apikal anevrizması varlığının, LV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır(85). Bunun yanında sol ventrikül hipertrofisine veya dinamik LVOT obstrüksiyonuna neden olabilecek sekonder nedenlerin ve eşlik eden diğer yapısal ve fonksiyonel kalp hastalıklarının saptanmasına yardımcı olur. LV obstrüksiyonu dinamik ve ön yük-ard yük değişimlerinden etkilenen bir durum olduğu için dinlenme halinde yapılan ekokardiyografi, obstrüktif paterni olan hastaların %50'sine kadarında, LVOT gradiyentini gözden kaçırabilir veya olduğundan daha az saptayabilir(86). HKMP hastalarında efor ilişkili semptomları LVOT obstrüksiyonu ile ilişkilendirebilmek için en az >50 mmHg gradiyent bulunmalıdır. Bu nedenle dinlenme halde gradiyentin <50mmHg olması durumundan provakatif testler ile (Valsalva manevrası, ayağa kalkma, amil nitrit inhalasyonu) LVOT obstrüksiyonunun açığa çıkarılması gerekmektedir. Semptomatik HKMP hastalarında ise dinlenme halinde veya provakasyonla <50mmHg gradiyent alınması halinde stres TTE önerilir(87).

Kontrast ekokardiyografi, septal alkol ablasyon işlemi sırasında, uygun miyokard bölgesinin ve o bölgeyi besleyen septal perforatör arterin lokalize edilmesi için kullanılmaktadır. Septal alkol ablasyonunun, kontrast ekokardiyografi kılavuzu eşliğinde yapılması daha başarılı ve daha kısa işlem oranı, işleme bağlı daha az infarkt alanı ve düşük oranlarda tam kalp bloğu gelişmesini sağlamaktadır(88).

Transözefajiyal ekokardiyografi (TEE) ise septal miyektomi cerrahisi planlanan HKMP hastalarında intraoperatif olarak kullanılmaktadır(89). TEE septal hipertofinin uzanımını, mitral kapaktaki anomaliyi ve mitral regürjitasyonun yanı sıra post operatif reziduel mitral kapağın sistolik öne hareketini veya yeni gelişebilecek ventriküler septal defekt, aort yetmezliği gibi durumların belirlenmesini sağlar.

2.3.3 Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Kardiyak MRG, klinik olarak HKMP' den şüphelenilen hastalarda ekokardiyografik değerlendirmenin non diyagnostik veya yetersiz olması durumunda sınıf 1 endikasyonla önerilir(90). Ventrikül fonksiyonları, miyokard dokusunun karakterizasyonu ve kardiyak morfoloji hakkında ekokardiyografiye göre daha detaylı bilgi vermektedir. TTE' de zayıf görüntülenen sol ventrikül duvar segmentlerinin daha net olarak değerlendirilmesini sağlamaktadır(91). Özellikle miyokard hipertrofisi apikal, anterolateral ve posterior septum gibi segmentlerde sınırlı kaldığında, tutulumun görüntülenmesinde TTE' ye göre daha üstündür.

Bazı HKMP vakalarında LV duvar maksimal kalınlığı, TTE ile olduğundan daha az veya fazla ölçülebilir. LV duvar kalınlığı, ani kardiyak ölüm ilişkili majör risk faktörlerinden biri olduğu için MRG ile kapsamlı değerlendirilmesi gerekmektedir(92). Yine, ani kardiyak ölüm için bir diğer risk faktörü olan sol ventrikül apikal anevrizması, bazen TTE ile gözden kaçırılabilir, bu hasta grubunda da MRG ile değerlendirme, risk sınıflandırması ve buna yönelik tedavi kararlarının alınması için önemli bir yer tutmaktadır(93).

HKMP hastalarının %65'inin kardiyak MR'ında geç gadolinyum tutulumu (LGE) bulunmaktadır. LGE, miyokard fibrozisi ve skar dokusunun tespit edilmesinde kullanışlı bir yöntemdir. Miyokardiyal fibrozis, sol ventrikülde dilatasyon veya remodeling ile ilişkili olabileceğinden, hastalarda kalp yetmezliği gelişmesine ve ani kardiyak ölüme neden olabilir. Yapılan çalışmalarda, sol ventrikül kütlelerinin %15 ve üzerinde geç gadolinyum tutulumu olmasının, ani kardiyak ölüm riskini 2 kat arttıracığı gösterildiği gibi, tutulumun olmadığı veya minimal olduğu hastalarda bu riskin oranı düşüktür(94,95).

Sol ventrikül çıkış yolu anatomisini net bir şekilde değerlendirmek, hastaların septal miyektomi cerrahisine mi yoksa septal alkol ablasyonuna mı daha uygun olduğunu belirlemek için önemlidir. Özellikle mitral kapağın sistolik öne hareketinin septum ile olan temas noktasının ve LVOT'ta gradiyent yapabilecek mitral kapak, papiller kas veya

kordalardaki herhangi bir anormalliğin belirlenmesi, hastaların septal redüksiyon tedavi stratejisinin kararı açısından önemlidir(96). Kardiyak MRG, LVOT ve mitral aparattaki bu anormal durumların tespitinde TTE' nin yetersiz kalması durumunda sınıf 1 endikasyonla önerilir(97). Bunlara ek olarak, subaortik membran gibi LVOT obstrüksiyonuna neden olabilecek diğer nedenleri de açığa çıkarabilir.

Kardiyak MRG, sol ventrikül hipertrofisinin ayırıcı tanısında önemli bir role sahiptir. Sol ventrikül hipertrofisinin lokalizasyonu ve geç gadolinyum tutulumunun dağılım paterni ve özelliklerindeki önemli farklılıklar, HKMP' nin, hipertrofiye neden olabilecek sekonder durumlardan (amiloidoz, glikojen depo hastalıkları, hipertansiyon gibi) ayırt edilmesine yardımcı olmaktadır(98).

2.3.4 Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Kardiyak BT, yüksek kontrast rezolüsyon özelliği sayesinde, sol ventrikülün yapısının ve fonksiyonunun net bir şekilde incelenmesini sağlar. Bunlara ek olarak, koroner arter anatomisinin ve koroner arterlerin çıkış anomalisinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Genel yaklaşımda, TTE görüntülerinin teknik olarak yetersiz olduğu ve kardiyak MRG' nin kontraendike olduğu ve ulaşamadığı durumlarda BT tercih edilebilmektedir(99).

2.3.5 Anjiyografi ve Kardiyak Kateterizasyon

Koroner anjiyografi, genellikle septal miyektomi planlanan ve aynı zamanda ateroskleroz açısından risk faktörleri olan hastalara uygulanır. Bazı hastalarda yaygın koroner tutulum veya kritik koroner arter darlığı bulunması halinde, septal miyektomi ile birlikte koroner bypass cerrahisinin de yapılması yönünde karar alınabilmektedir(100). Ayrıca septal ablasyon işlemi uygulanacak hastalarda, septal anatomisinin değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılır. Non invaziv görüntüleme yöntemlerinin, klinik tanıda yetersiz olmaları durumunda kardiyak kateterizasyon tercih edilebilir. Özellikle non invaziv testler ile sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunun varlığı veya derecesinin tam olarak değerlendirilememesi durumunda invaziv hemodinamik değerlendirme önerilir(101).

2.4 TEDAVİ

HKMP’de tedavi stratejisine, hastanın semptomları, sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonun varlığı ve obstrüksiyonun derecesi kapsamlı bir şekilde değerlendirildikten sonra karar verilir. LVOT obstrüksiyonu olan semptomatik hastalarda, ilaç tedavisi, septal redüksiyon tedavisi ve çift odacıklı kalp pili implantasyonu mevcut tedavi yöntemleridir. Non obstrüktif hasta grubunda ise kalp yetmezliğine, angina ve gelişebilecek aritmilerin kontrolüne yönelik tedavi hedeflenir.

2.4.1 Medikal tedavi

Beta blokerler, obstrüktif tip (istirahat veya provakasyon ile) HKMP hastalarında, genellikle ilk tercih edilen ilaç grubudur. Non-vazodilatör beta bloker grubu ilaçlar başlanır ve semptomlar kontrol altına alınmaya kadar doz titrasyonu önerilir. Beta blokerler semptomlarda hafiflemeyi, negatif kronotropik etkileri ile diyastol süresinin uzamasını ve ventrikül pasif doluşunun artmasını sağlayarak gerçekleştirir(102). Egzersiz ile ortaya çıkan LVOT gradiyentinin azalmasında daha etkilidirler. İstirahattaki LVOT gradiyentini azalttıklarına dair kanıtlar yetersizdir. Non dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörleri (verapamil, diltiazem) ise beta blokerlerin etkisinin yetersiz olduğu veya kontraendike olduğu durumlarda ikinci seçenek olarak tercih edilirler(103). Verapamil belirgin vazodilatör özelliğinden dolayı ard yükü azaltıp, dinlenimde >100mmHg LVOT gradiyenti olan hastalarda ve yüksek pulmoner arter basıncı varlığında hastanın semptomlarını daha da kötüleştirebilir(104). HKMP hastalarında beta bloker ve kalsiyum kanal blokerlerinin hipertansiyon gibi eşlik eden bir durum olmadığı sürece kombine kullanımları önerilmemektedir.

Disopramid sınıf 1A antiaritmik olup, beta bloker ve kalsiyum kanal bloker tedavilerine yanıt alınamaması üzerine tercih edilebilir. Proaritmik etkiye ve ani kardiyak ölüm riskine neden olmadan, LVOT gradiyentini azaltır ve fonksiyonel kapasitenin artmasını sağlar(105). Atriyoventriküler nod (AV nod) üzerinden iletimi hızlandırıp özellikle AF si olan hastalarda ventrikül hızını arttırabileceğinden, AV nod baskılayıcı ilaçlardan biri ile birlikte kullanılması önerilir. QTc intervalinde uzama yapabilmektedir, bu nedenle doz artışlarında QTc nin yakın takibi, QTc >480ms olduğunda doz azaltılması

gerekir. Bunlara ek olarak doz kısıtlayıcı antikolinerjik yan etkileri (idrar retensiyonu, konstipasyon, ağız kuruluğu) görülebilmektedir.

Mavacamten, HKMP tedavisinde son dönemde kullanılmaya başlanan selektif, geri dönüşümlü kardiyak miyozin ATPaz inhibitörüdür(106,107). 2022 yılında EXPLORER-HCM faz 3 çalışmasının yayınlanmasının ardından onay almıştır. Obstrüktif HKMP'ye sekonder NYHA II-III kalp yetmezliği semptomları olan hastalarda fonksiyonel kapasitenin artırılması ve semptomların iyileştirilmesi için endikasyonu vardır(107). Etki mekanizması, aktin-miyozin çapraz köprüleşmesinin oluşumunu azaltarak, LVOT gradiyentinin azalmasını ve kardiyak doluş basınçlarının düzelmesi üzerinedir.

Konjestif semptomları olan hastalarda düşük doz diüretik tedavi, semptomlarda rahatlama sağlayabilir ancak yüksek dozda diüretikler önyükü azaltıp, LVOT gradiyentini arttıracığı için önerilmemektedir.

2.4.2 Septal Redüksiyon Tedavisi

Septal redüksiyon tedavisi (SRT), optimal medikal tedaviye rağmen NYHA fonksiyonel kapasitesi sınıf III-IV olan, efor ilişkili senkop-presenkop öyküsü olan ve dinlenme halinde veya provakosyonla >50mmHg LVOT gradiyenti olan hastalara önerilmektedir(108). SRT cerrahi ile ya da septal alkol ablasyonu ile perkütan olarak yapılabilir.

Septal miyektomi (Morrow yöntemi) genellikle en sık tercih edilen cerrahi yöntemdir. Mortalite oranı %1 in altındadır ve deneyimli merkezlerde %90-95 aralığında başarı oranı vardır(109). Septal miyektomi cerrahisi sonucu, LVOT gradiyentinin ortadan kalkması veya önemli ölçüde azalması ile hastaların semptomları düzelirken, fonksiyonel kapasiteleri artmaktadır. Ayrıca, mitral kapağın anterior hareketi ile ilişkili mitral yetersizliğinin azalmasını ve sol atriyum boyutunun küçülmesini sağlar(110). Hastaların %11-20'sinde miyektomi ile birlikte mitral kapak cerrahisi de gerekebilmektedir. Özellikle, papiller kas anomalisi, anterior mitral yaprakçıkta belirgin elongasyon, orta-ciddi mitral yetersizliği gibi durumlar, septal miyektomi ile aynı anda, ek cerrahi prosedürlerle düzeltilebilmektedir(111).

Septal alkol ablasyon tedavisi ise, anjiyografik olarak septal perforatör arter yoluyla bu arterin beslediği bölgeye alkol enjekte edilmesi ile bu alanda skar dokusu oluşturularak, septumun inceltilmesi işlemidir. Alkol enjeksiyonunun öncesinde miyokard

kontrast ekokardiyografi ile septum anatomisinin değerlendirilmesi önerilir. Kontrast maddenin, bazal septum ve septum – mitral kapak temas noktasında net olarak görüntülenemediği durumlarda işleme devam edilmemelidir(112). Septal miyektomi ile septal alkol ablasyon işleminin karşılaştırıldığı meta-analizlerde, her iki prosedürün de fonksiyonel kapasitede düzelme sağladığını ve benzer mortalite oranlarına sahip oldukları gösterilmiştir. Septal ablasyon işlemi kardiyak MRG'sinde yaygın skarlı olan ve septumu ciddi hipertrofik (>30mm) olan hastalarda daha az etkilidir. Yine miyektomi cerrahisi ile kıyaslandığında septal ablasyon işleminde kalıcı kalp pili gerektirecek AV blok riski daha yüksektir. İşlem sonrası rezidüel LVOT gradiyenti septal ablasyon işleminde daha fazla görülür ve hastaların %7-20 sinde tekrarlayan işlem veya cerrahi gerekebilmektedir (113,114). Cerrahinin kontraendike olduğu veya ciddi komorbidite veya ileri yaş nedeniyle cerrahi riskin yüksek olduğu durumlarda ise septal ablasyon işlemi öncelik tercih edilir.

2.4.3 Çift Odacıklı Kalp Pili İmplantasyonu (Dual Chamber Pacing)

İki odacıklı kalp pili implantasyonunun, LVOT gradiyentini azalttığı, semptomlarda düzelmeyi ve yaşam kalitesinde artışı sağladığını destekleyen randomize kontrollü çalışmalar bulunmaktadır(115). Atriyoventriküler ardışık (sequential) pacingin parametreleri, sağ ventrikül apeksinin maksimum pre eksitasyonunun sağlandığı ve sol ventrikül doluşunun minimal düzeyde bozulacağı şekilde optimize edilmelidir (genellikle restte algılanan AV intervali 100 ± 30 ms olacak şekilde programlanır) (116). Günümüzde çift odacıklı kalp pili implantasyonu yaygın olarak kullanılmamakla birlikte, optimal medikal tedaviye yanıt alınamayan ve septal redüksiyon tedavilerine uygun olmayan semptomatik hastalarda, alternatif olarak uygulanabilir.

2.5 ATRİYAL FİBRİLASYON

Atriyal fibrilasyon (AF), HKMP hastalarında en sık görülen aritmidir. Genel popülasyonda, prevalansı %22 dir. Hastalarda LVOT obstrüksiyonu, mitral regürjitasyon veya diyastolik disfonksiyona bağlı sol atriyum basıncında artış izlenir, bunun sonucunda sol atriyum çapı ve volümü artar buna bağlı olarak atriyal fibrilasyon

gelişebilir. Yine HKMP hastalarında miyokardiyal fibrozis, elektriksel aktiviteyi düzensizleştirip, atriyal ektopile neden olarak atriyal fibrilasyon gelişmesini tetikleyebilir.

AF tedavisinde, semptomların kontrolü ve inmenin önlenmesi hedeflenir. Hız kontrolü planlanan hastalarda, hasta tercihi ve komorbid durumuna göre beta bloker, verapamil veya diltizem tercih edilebilir(117). Ritm kontrolü stratejisinde karar kılınan hastalarda ise farmakolojik tedavide amiodaron, disopiramid, sotalol gibi antiaritmik ilaçlar kullanılmaktadır. Medikal kardiyoversiyonun yetersiz kaldığı veya kontrendike olduğu durumlarda kateter veya cerrahi AF ablasyon ile ritm kontrolü sağlanabilmektedir.

AF gelişen hastalar tromboembolik olaylar(inme ve periferik emboli) açısından yüksek risk altındadırlar(118). Özellikle inme mortalite açısından belirleyici olmaktadır. HKMP hastalarında, geleneksel inme risk skorlarının prediktif olmaması nedeniyle, AF saptanan hastalarda CHA₂DS₂-VASc skorundan bağımsız olarak oral antikoagülan tedavi başlanması önerilir(119). Yeni nesil oral antikoagülanlar (YOAK), varfarinin önünde ilk seçenek olarak tercih edilmektedir(120).

2.6 ANİ KARDİYAK ÖLÜM

Ani kardiyak ölüm (AKÖ), HKMP'nin ön görülemeyen, en ciddi komplikasyondur. HKMP hastalarının çoğu yaşamlarını normal bir şekilde sürdürürken, %1'inde ani kardiyak ölüm riski vardır(121). HKMP, genç hastalarda ani kardiyak ölümün en sık sebebidir ve genç hastalar yaşlı popülasyona kıyasla daha çok risk altındadır(16). AKÖ'de en sık saptanan fatal ritm ventriküler fibrilasyon iken, AV blok ve asistolden de kaynaklanabilmektedir(122,123). Günümüzde, ani kardiyak ölümün primer ve sekonder korunmasında implante edilebilir kardiyak defibrilatör (ICD) tedavisi etkin bir şekilde kullanılmaktadır. ICD tedavisi için seçilecek hastaların kapsamlı bir klinik değerlendirmeden geçmesi gerekir. Bu değerlendirme için non invaziv risk skrolama sistemleri geliştirilmiştir. 2014 Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) kılavuzunda, hastaların 5 yıllık ani ölüm riskinin tahmininde kullanılması için bir skrolama sistemi önerilmiştir(16). Bu algoritmada kullanılan parametreler; yaş, ailede HKMP ilişkili ani ölüm öyküsü olması, bir veya daha fazla açıklanamayan senkop öyküsünün olması (aritmisi ile ilişkili düşünülen), 24-48 saatlik ritm Holter'inde süresiz ventriküler taşikardi (NSVT) tespit edilmesi, maksimal sol ventrikül duvar kalınlığı (≥ 30 mm), maksimum

LVOT gradiyenti (istirahatte ve Valsalva manevrası ile ölçülen) ve sol atriyum çapıdır. Hastalar bu skorlama sisteminde, 5 yıllık risklerine göre düşük (<%4), orta (>%4-%6) ve yüksek (>%6) risk sınıfına ayrılır. Yüksek risk grubundaki hastalara sınıf IIA, orta risk grubundaki hastalara ise sınıf IIB endikasyonlar ile ICD implantasyonu önerilmektedir. Son olarak, 2020 de yayınlanan Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) kılavuzunda ise aşağıdaki özellikleri taşıyan hastalar, AKÖ gelişmesi açısından yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir:

- Ailede HKMP ilişkili ani ölüm öyküsü (birinci derecede yakınında veya <50 yaş yakın akrabalarında)
- Aşırı sol ventrikül hipertrofisi (≥ 30 mm)
- Bir veya daha fazla açıklanamayan senkop öyküsünün olması (aritmi ilişkili olduğu düşünülen)
- HKPM ile birlikte düşük ejeksiyon fraksiyonu (< 50%)
- Sol ventrikül apeksinde anevrizma varlığı
- Kardiyak MRG 'de aşırı geç gadolinyum tutulumu
- 24-48 saatlik ritm Holter elektrokardiyografisinde süreksiz ventriküler taşikardi (NSVT) tespit edilmesi

AHA kılavuzunda bu risk faktörlerinden en az birini taşıyan hastalara, primer korunma için ICD implantasyonu önerilmiştir (kardiyak MRG'de geç gadolinyum tutulumu ve ambulator EKG'de NSVT olması halinde sınıf IIB, diğer risk faktörleri için öneri düzeyi IIA)(93,124–128).

Her iki kılavuzda, kardiyak arrest, ventriküler fibrilasyon veya dökümanente sürekli ventriküler taşikardi öyküsü olan HKMP hastalarına sekonder korumada sınıf I endikasyonla ICD tedavisi önerilmektedir (129,130).

İmplant edilecek ICD tipinin kararı da önem taşımaktadır. Transvenöz veya subkutan ICD implantasyonu tercih edilebilir(131,132). Yüksek defibrilasyon eşiği riski olsa da, komplikasyonlar açısından daha güvenli olması nedeniyle genellikle 'tek coil' ICD leadlerinin kullanılması önerilmektedir(133).

2.7 LUMİCAN

Ekstrasellüler matriks (ECM), memeli dokularında hücreler arası boşlukları dolduran, yapısal ve biyolojik birçok görevi olan kompleks bir yapı olarak tanımlanmaktadır(134). ECM, temel olarak iki ana bileşenden oluşur. Bunlar fibröz proteinler (kollajen, elastin) ve proteoglikanlardır(135). Proteoglikanlar, merkezindeki protein çekirdeğine kovalent bağlı bir glikozaminoglikan (GAG) zincirinden oluşan moleküllerdir(136). Küçük lösinden zengin proteoglikanlar (SLRP) ise protein çekirdeklerinde ağırlıklı olarak tekrarlayan lösinden zengin (LRR) yapılarının bulunması nedeniyle bu şekilde adlandırılan bir alt gruptur(137). SLRP'ler hücrenin yapısal bütünlüğünün korunması dışında, adezyon, migrasyon ve proliferasyon gibi hücresel işlevlerde rol almaktadır.

SLRP'ler dizi hizalanmalarının ve N-terminalindeki dört sistein rezidülerinin aralıklarına göre 5 sınıfa ayrılırlar(138)(Tablo 1). Sınıf I SLRP grubunda biglycan ve Sınıf I SLRP grubunda biglycan ve decorin bulunurken, sınıf II ise lumican ve fibromodulinden oluşur(139).

Tablo 1. SLRP ailesine ait moleküllerin sınıflandırılması

SINIF I	SINIF II	SINIF III	SINIF IV	SINIF V
Biglycan	Fibromodulin	Epiphycan	Chondroadherin	Podocan
Decorin	Lumican	Opticin	Nyctalopin	Podocan like protein1 (PODNL-1)
Asporin	Keratocan	Osteoglycin	Tsukushi	
	Osteoadherin			

Bu beş sınıftaki SLRP'lerin çekirdek proteinleri genellikle 40-60 kilodalton(kDa) boyutunda olup, farklı yapıda GAG zincirleri içerirler. Yukarıda belirtildiği gibi lumican

(LUM), sınıf II SLRP grubunun üyesi olup, GAG yan zinciri olarak keratan sülfat içermektedir. Lumican, tarihsel olarak ilk önce civciv korneasında gösterilmiş, sonrasında deri, kemik ,aorta ,akciğer ve böbrek gibi çeşitli dokularda da bulunduğu tespit edilmiştir(140–143). Lumican geni, insanda 12. kromozom üzerinde lokalizedir ve ekspresyonu dokular arasında farklılıklar gösterir(144).

Lumicanın bağ dokularında kollajen fibrilogenezinde önemli bir rolü vardır. LUM kollajen fibrillerine bağlı bulunur ve doku bütünlüğünün korunması için gereken kollajen fibril sertliği ile interfibriller boşluğun düzenlenmesini sağlar. Kollajen fibrillerinin düzenli bir yapıda olması, dokuların optimal fonksiyonu açısından önemlidir. Yapılan bir çalışmada, “lumican knockout” farelerin kornealarındaki düzensiz ve kalınlaşmış kollajen fibrilleri nedeniyle, korneal opasitenin arttığı gösterilmiştir(145).

Lumican ile hücre yüzeyindeki reseptörler arasındaki etkileşim yara iyileşmesi, inflamatuvar yanıt gibi hücresel fonksiyonlar için önem taşımaktadır. $\beta 2$ integrin reseptörleri aracılığı ile nötrofil ve makrofajların kemotatik migrasyonunu kolaylaştırırken, $\beta 1$ integrin reseptörleri ile etkileşimi sonucunda epitelyal hücrelerinin migrasyonuna yardımcı olur(146,147). Lumicanın lökositlerde, TLR-4 aracılı immun yanıt üzerine de etkisi vardır. Bunu CD14 protein aracılığı ile kompleman dirençli bakterilerin, makrofaj fagositozu ile temizlenmesini sağlayarak gerçekleştirir.

Lumican seviyelerinin pulmoner fibrozis ve hepatik fibrozis gibi fibrotik hastalıklarda yükseldiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır(68,148). Aterosklerotik koroner arterlerin intima tabakasında lumican miktarının arttığı gözlenmiştir(149). Yine, tıkalıcı periferik arter hastalığı olanların femoral arterlerinde ve dejeneratif aort stenozu olan hastaların aort kapaklarında lumican gen ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir(150,151).

Günümüzde lumicanın çeşitli tümör hücrelerinde de eksprese olduğu bilinmektedir. Tümör progresyonu ile pozitif veya negatif korelasyonu olabilmektedir. Bazı malignite türlerinde hastalığın ilerlemesi ve kötü prognoz ile ilişkiliyken, bazılarında ise anti-tümörojenik etkilerinden dolayı regresyon sağladığı gösterilmiştir(152).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Haziran 2022-Mart 2023 tarihleri arasında SBÜ Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi (EAH) Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda HKMP tanısı konulan, takip ve tedavi edilen 64 hasta ardışık olarak dahil edilmiştir. Kontrol grubunda ise transtorasik ekokardiyografik değerlendirmede normal duvar kalınlığına sahip yaş ve cinsiyet olarak eşleşen, 50 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışma SBÜ İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi EAH etik kurul komitesinin onayı alınarak ve Helsinki deklarasyonuna uygun bir şekilde yapılmıştır (Etik Kurul Onay Tarihi: 01.06.2022 Karar No: 2022.05.35). Hastalardan aydınlatılmış onam formu alındıktan sonra hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

- ❖ Sol ventrikülün herhangi bir bölgesinde miyokard kalınlığının ekokardiyografi veya kardiyak MR'da 15 mm veya üzerinde olması,
- ❖ 18 yaşından büyük hastalar ve
- ❖ Aydınlatılmış onam formu veren hastalar.

Çalışmanın Dışlama Kriterleri

- ❖ Akut dekompanse kalp yetmezliği olan hastalar,
- ❖ Azalmış ejeksiyon fraksiyonu ($<40\%$),
- ❖ Önemli koroner arter hastalığı (KAH),
- ❖ Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu (hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı <30 mL/dak/m²),
- ❖ Kontrolsüz hipertansiyon (ilaç kullanımına rağmen),
- ❖ Ciddi kapak hastalığı (orta-ileri aort darlığı, ileri mitral yetersizliği).
- ❖ Kardiyak tutulum yapabilecek herhangi bir sistemik hastalığı olan hastalar.

Hastaların temel demografik verileri, hastane elektronik bilgi sistemi üzerinden taranarak kaydedilmiştir. Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, antiagregan, antikoagulan, beta-bloker (β -bloker), kalsiyum kanal blokeri (KKB), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ)/ anjiyotensin reseptör blokeri (ARB), minerolokortikoid reseptör antagonisti (MRA) ve amiodaron kullanımları, ek hastalıkları, 12 derivasyonlu EKG, ritim holter, transtorasik ekokardiyografi ve KMRG parametreleri kaydedildi. Ek hastalıkları olarak diyabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı (KAH), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HPL), serebrovasküler olay (SVO), ritmin atrial fibrilasyon (AF) olması, kronik obstrüktif

akciğer hastalığı (KOA) ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) not edildi. Nedene bakılmaksızın 3 ay veya daha uzun süre devam eden böbrek hasarı veya tahmini glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) <60 ml/dk/1.73 m² olması KBY olarak tanımlandı(153). Açlık kan şekerinin ≥ 126 mg/dl veya tokluk kan şekerinin ≥ 200 mg/dl veya HBA1C değerinin ≥ 6.5 olması DM olarak tanımlandı(154). Bu tanımdan bağımsız olarak oral antidiyabetik ilaç veya insülin kullanımını olan önceden DM tanısı almış hastalar da DM olarak kabul edildi. Sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg, diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması veya antihipertansif ilaç alma ihtiyacı HT kanıtı olarak kabul edildi (155). Tanısal koroner anjiyografi ile en az bir majör epikardiyal damarda %50 lümen çapı darlığı saptanmış olması KAH olarak tanımlandı(156). GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) rehberine göre KOA hastalığı tanımlandı. Ayrıca önceden tanı almış hastalar da KOA olarak tanımlandı¹⁵⁴. SVO, herhangi bir zamandaki geçici iskemik atak ve/veya inme hikayesi olarak belirlendi. Geçici iskemik atak, 24 saatten kısa süren geri dönüşümlü nörolojik defisit olarak tanımlanırken, inme ise 24 saatten uzun süren, serebral kan akımının bozulmasına bağlı nörolojik defisit olarak tanımlandı(157). Herhangi bir tütün ürününün inhalasyon yoluyla kullanım öyküsü sigara kullanımı olarak tanımlandı. Hastaların boy ve kiloları kaydedilerek vücut kitle indeksleri (VKİ); kilogram/metre² formülüyle hesaplandı.

Hastaların yaş, maksimum sol ventrikül (LV) duvar kalınlığı, sol atrium çapı, maksimum sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) gradiyenti, non-sustained ventriküler taşikardi (NSVT) ve açıklanamayan senkop hikayesi, ailede ani kardiyak ölüm hikayesi kullanılarak HKMP SCD-risk skoru hesaplandı(16). Çalışma hastaları HKMP ve normal kontrol popülasyonu olarak iki gruba ayrıldı. Çalışma grubundaki HKMP hastaları daha sonra önceki çalışmalarda cut-off olarak belirlenen KMRG'de LGE ≥ 15 olanlar LGE+ ve LGE <15 olan hastalar LGE(-) olmak üzere iki gruba ayrıldı(95).

Elektrokardiyografik Analiz

Çalışmaya alınan hastaların bazal ve kontrol muayenesinde elektrokardiyografik (EKG) inceleme yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların EKG'leri standardizasyonun sağlanması için 12 derivasyonlu olarak 10 mm/Mv ve 25 mm/sn hızında olacak şekilde çekildi. EKG'lerde ritim, kalp hızı ve QT süre ölçümü yapıldı. QT ölçümü; milisaniye olarak ölçülen QT süresi Bazett formülüne göre düzeltilerek QTc süresi hesaplandı. Ritmin AF olması R-R aralıklarının düzensiz olması ve P dalgasının bulunmaması olarak tanımlandı. Hastalara tanı sırasında ve kontrollerinde 24 saat ritim holter incelemesi yapıldı. Ritim

holter incelemesinde ortalama, en düşük ve en yüksek kalp hızı, ventriküler taşikardi (VT), nonsustain VT veya supraventriküler taşikardi (SVT) varlığı değerlendirildi. İnceleme sırasında VT, NSVT ve SVT izlenmesi halinde hastalar aritmi pozitif olarak değerlendirildi.

Ekokardiyografik Analiz

Tüm hastalara ekokardiyografik inceleme bazalde ve semptomlarında herhangi bir değişiklik olması halinde iE33 xMATRIX Echocardiography System (Philips, Eindhoven, The Netherlands) ekokardiyografi cihazı kullanılarak yapıldı. Kalp boşlukları ölçümü end-diastolik ve end-sistolik çapları ve kalp kapaklarının fonksiyonlarının değerlendirilmesi rutin olarak güncel kılavuzlara göre yapıldı(158). Parasternal uzun aks görüntülemesinde, sol ventrikül duvar kalınlığı ölçümleri olan interventriküler septum ve posterior duvar ölçümleri yapıldı. Maksimum duvar kalınlığı, septal hipertrofisi olan hastalarda septumun en kalın bölgesi, diğer HKMP hastalarında ise sol ventrikülün en kalın segmenti olarak kabul edildi. Sol atriyum anteroposterior çapı ölçümü sinus valsalva seviyesinden parasternal uzun aksan yapıldı. M-Mod ekokardiyografi ile mitral ön yaprakçıktan geçecek şekilde yerleştirilen kursor aracılığıyla sistolik anterior hareket (SAM) varlığı belirlendi. Sol ventrikül çıkış yolu maksimum gradiyenti, sol ventrikül çıkış yoluna(LVOT) paralel olarak yerleştirilen sürekli dalga (CW) Doppler kursoru yerleştirilerek belirlendi. LVOT maksimum gradiyenti istirahat ve valsalva manevrası ile ölçülerek kaydedildi. Bernoulli denkleminde göre LVOT maksimum gradiyenti ≥ 30 mmHg olanlar obstrüktif tip HKMP olarak tanımlandı. Modifiye Simpson yöntemi kullanılarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçüldü.

MR Protokolü

Kardiyak MR görüntüleme için 1.5 T hızlı tarayıcı cihaz (MAGNETON Aera, Siemens, Erlangen, Almanya) kullanılarak nefes kontrolü ve elektrokardiyografi altında elde edildi. Sine görüntülemesinde 4-boşluk, 3-boşluk ve 2-boşluk uzun ve kısa-eksen kesitleri sol ventrikül (LV) atriyoventriküler bileşkeden başlanarak apekse kadar alındı. Kontrast madde uygulanmasının öncesinde ve uygulamanın 15. dk'da görüntüler alındı. Kontrast madde olarak 0.1 mmol/kg venöz gadobutrol (Gadovist®, Bayer, Leverkusen, Germany) kullanıldı. Kontrast madde öncesindeki görüntülerde ilk inversion-recovery pulsu sonrasında 5 kalp atımı boyunca 5 imaj alınması, 3 kalp atımı boyunca recovery dönemi ve ikinci inversion-recovery pulsu sonrasında 3 kalp atımı boyunca 3 imaj alınması

şeklinde uygulandı. Kontrast madde verilmesi sonrasında alınan görüntülerde ise; ilk inversion-recovery pulsu sonrasında 4 kalp atımı boyunca 4 imaj alınması, 1 kalp atımı boyunca recovery döneminde, ikinci inversion-recovery pulsu sonrasında 3 imaj daha alınması, 1 kalp atımı boyunca recovery periyodu ve üçüncü inversion-recovery pulsu sonrası son 2 imajın alınması şeklinde uygulandı.

Miyokardiyal LGE için phase-sensitive inversion-recovery (PSIR) tekniği ile kontrast madde verilmesinin 10. dakikasından başlanarak gradient spoiled fast low-angle shot sekansları alındı. İnversiyon süreleri, 2-dikey faz kodlama yönünde elde edilen imajlarla boş normal miyokardiyuma doğru ayarlanarak artefakt dışlandı. İnversiyon zamanı, miyokard sinyalini baskılayabilmek için her hasta için ayrıca belirlendi. Tüm MR görüntü analizleri için yazılım programı Argus (Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya) kullanıldı.

Kan Örnekleri

Çalışmaya alınan hastalardan sabah 7 ile 9 arasında gece açlığından sonra venipunktür ile jel biyokimya tüplerine yaklaşık 1-7 mL kan örneği alındı. Alınan venöz kan örnekleri 4°C'de 15 dakika santrifüj edildi, serum örnekleri ayrıldı ve -80°C'de saklandı. Serum lumican seviyeleri, ticari olarak temin edilebilen bir Enzim-Bağlı İmmünosorbent Elabscience tarafından test kiti (CSB-E09797h, Cusabio Biotech Co., Ltd., Wuhan, Çin) kullanılarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel testler Statistical Package for the Social Sciences 22.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu “Kolmogorov-Smirnov” ya da “Shapiro Wilk” testi ile belirlendi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen parametreler ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik olan değişkenler ise yüzde (%) ve sayısal olarak gösterildi. Bağımsız sayısal değişkenler karşılaştırılmasında “Student’s T testi” veya parametrik olmayan eşdeğeri “Mann-Whitney U” testi kullanılarak karşılaştırıldı. Gruplar arasında kategorik dataların karşılaştırılmasında “Ki-Kare” testi kullanıldı. Çalışmaya alınan hastaların lumican düzeyleri hipertrofik kardiyomiyopati ve normal kontrol grubu hastalarında karşılaştırıldıktan sonra hastalar KMRG de saptanan LGE ≥ 15 ve < 15 olacak şekilde iki

gruba ayrılarak karşılaştırıldı. HKMP hastalarında fibrozisin bağımsız belirleyicilerinin değerlendirilmesinde lojistik regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak p değerinin <0.05 saptanması anlamlı olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamıza Haziran 2022-Mart 2023 tarihleri arasında toplam 114 hasta dahil edildi (64 HKMP hastası, 50 kontrol grubu). Hastaların temel klinik ve demografik karakteristikleri Tablo 2’de gösterildi. Hastaların yaş ortalaması $54,5 \pm 9,4$ ve %62,3’ü erkekti. Hastaların %44,7’sinde HT, %28,1’inde DM, %32,5’inde KAH, %4,4’ünde SVO, %10,5’inde KBY, %36,8’inde hiperlipidemi, %5,3’ünde KOAH saptanırken çalışma popülasyonunda sigara kullanımı %50,9, AF ritmi %14.0 saptandı. Hastalar HKMP ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrıldığında gruplar arasında yaş, cinsiyet, VKİ, HT, DM, KAH , SVO öyküsü, KBY, hiperlipidemi, KOAH ve sigara kullanımı açısından anlamlı fark saptanmadı. HKMP grubunda atrial fibrilasyon ritmi (%20,9’a karşın %6,8; $p=0,036$), lumican değeri ($10,26 \pm 4,37$ ’e karşın $0,52 \pm 0,38$; $p<0,0001$) istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Hastalar medikal tedavilerine göre değerlendirildiğinde HKMP grubunda β bloker (%87,5’e karşın %70,0; $p=0,021$) ve antikoagulan (%25,0’a karşın %6,0; $p=0,007$) kullanımı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Transtorasik ekokardiyografik değerlendirmede LV diyastol sonu çapı ($44,9 \pm 5,6$ ’ya karşın $47,1 \pm 4,2$; $p=0,023$), sol atriyum çapı ($41,7 \pm 5,9$ ’a karşın $36,7 \pm 4,1$; $p<0,0001$), interventriküler septum çapı ($19,5 \pm 4,1$ ’e karşın $10,8 \pm 1,2$; $p<0,0001$), sol ventrikül posterior duvar çapı ($12,2 \pm 1,8$ ’e karşın $10,5 \pm 1,1$; $p<0,0001$), orta mitral yetersizliği varlığı (%36,5’e karşın %6,9; $p=0,001$) HKMP grubunda anlamlı yüksek bulundu.

Tablo 2. Hastaların temel klinik ve demografik karakteristikleri

Değişkenler	Tüm Hastalar n=114	HKMP n=64	Kontrol n=50	p
Klinik karakteristikler ve komorbiditeler				
Yaş(yıl)	$54,5 \pm 9,4$	$54,6 \pm 11,4$	$54,4 \pm 6,1$	0,902
Erkek, n(%)	71 (62,3)	39(60,9)	32(64,0)	0,846
VKİ (kg/m ²)	$29,6 \pm 4,6$	$29,1 \pm 4,4$	$30,1 \pm 4,8$	0,328
Hipertansiyon, n(%)	51 (44,7)	31 (48,4)	20 (40,0)	0,827
Diyabetes mellitus, n(%)	32 (28,1)	17 (26,6)	15 (30,0)	0,685
KAH, n(%)	37 (32,5)	17 (26,6)	20 (40,0)	0,128
SVO, n(%)	5 (4,4)	4 (6,3)	1 (2,0)	0,251

KBY, n(%)	12 (10,5)	8 (12,5)	4 (8,0)	0,437
Hiperlipidemi, n(%)	42 (36,8)	20 (31,3)	22 (44,0)	0,161
KOAH, n(%)	6 (5,3)	5 (7,8)	1 (2,0)	0,146
Sigara, n(%)	58 (50,9)	30 (46,9)	28 (56,0)	0,334
Atrial fibrilasyon, n(%)	16(14,0)	13 (20,9)	3 (6,8)	0,036
Lumican (ng/ml)	5,99±5,85	10,26±4,37	0,52±0,38	<0,0001
İlaçlar				
ACEİ/ARB, n(%)	63 (55,3)	31 (48,4)	32 (64,0)	0,097
MRA, n(%)	18 (15,8)	12 (18,8)	6 (12,0)	0,327
Beta Bloker, n(%)	91 (79,8)	56 (87,5)	35 (70,0)	0,021
KKB, n(%)	33 (28,9)	19 (29,7)	14 (28,0)	0,844
Amiodarone, n(%)	5 (4,4)	4 (6,3)	1 (2,0)	0,251
Antiplatelet, n(%)	51 (44,7)	28 (43,8)	23 (46,0)	0,811
Antikoagulan, n(%)	19 (16,7)	16 (25,0)	3 (6,0)	0,007
Transtoraksal Ekokardiyografi Bulguları				
LV Ejeksiyon Fraksiyonu, n(%)	57,7±6,3	57,9±6,6	57,3±6,1	0,554
LV diyastol sonu çapı, mm	45,9±5,2	44,9±5,6	47,1±4,2	0,023
Sol atriyum çapı, mm	39,5±5,8	41,7±5,9	36,7±4,1	<0,0001
İVS çapı, mm	15,7±5,4	19,5±4,1	10,8±1,2	<0,0001
LV posterior duvar çapı, mm	11,7±1,9	12,2±1,8	10,5±1,1	<0,0001
Orta mitral yetersizliği, n(%)	26(22,8)	23 (36,5)	3 (6,9)	0,001

ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, **ARB:** Anjiyotensin reseptör blokeri, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **KBY:** Kronik böbrek yetmezliği, **KKB:** Kalsiyum kanal blokeri, **KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, **LV:** Sol ventrikül, **MRA:** Mineralokortikoid reseptör antagonisti, **SVO:** Serebrovasküler olay, **VKİ:** Vücut kitle indeksi,

HKMP grubundaki hastalar LGE tutulumuna göre iki gruba ayrıldığında gruplar arasında yaş, cinsiyet, VKİ, HT, DM, KAH, SVO öyküsü, KBY, hiperlipidemi, KOAH, sigara kullanımı, NYHA III-IV varlığı, ritmin atrial fibrilasyon olması, aile hikayesi, senkop öyküsü ve kullandıkları medikal tedavi açısından anlamlı fark saptanmadı. Aritmi varlığı (%71,4'e karşın %44,4 ; p=0,031), ICD implantasyonu öyküsü (%57,1'e karşın %0 ; p<0,0001), HKMP SCD risk skoru (4,1±3,3' e karşın 2,1±1,3; p=0,002) LGE (+) grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarının geç gadolinyum tutulumuna göre klinik karakteristikleri ve komorbiditeleri.

Değişkenler	LGE ≥15 n=28	LGE<15 n=36	p
Klinik karakteristikler ve komorbiditeler			
Yaş(yıl)	54,4±10,1	54,8±12,6	0,897
Erkek, n(%)	18 (64,3)	21 (58,3)	0,628
VKİ (kg/m ²)	29,9±5,1	28,6±3,7	0,274
Hipertansiyon, n(%)	21 (75,0)	25 (69,4)	0,624
Diyabetes mellitus, n(%)	7 (25,0)	10 (27,8)	0,803
KAH, n(%)	9 (32,1)	8 (22,2)	0,373
SVO, n(%)	1 (3,6)	3 (8,3)	0,422
KBY, n(%)	4 (14,3)	4 (11,1)	0,704
Hiperlipidemi, n(%)	10 (35,7)	10 (27,8)	0,497
KOAH, n(%)	3 (10,7)	2 (5,6)	0,447
Sigara, n(%)	13 (46,4)	17 (47,2)	0,575
NYHA III/IV, n(%)	8 (28,6)	10 (27,8)	0,944
Atrial fibrilasyon, n(%)	6 (21,4)	7 (20,6)	0,936
Aile öyküsü, n(%)	9 (32,1)	9 (25,0)	0,528
Senkop, n(%)	6 (21,4)	3 (8,3)	0,135
Aritmi, n(%)	20 (71,4)	16 (44,4)	0,031
ICD, n(%)	16 (57,1)	0 (0)	<0,0001
HKMP SCD risk skoru	4,1±3,3	2,1±1,3	0,002
İlaçlar			
ACEİ/ARB, n(%)	14 (50,0)	17 (47,2)	0,825
MRA, n(%)	4 (14,3)	8 (22,2)	0,420
Beta Bloker, n(%)	25 (89,3)	31 (86,1)	0,703
KKB, n(%)	6 (21,4)	13 (36,1)	0,202
Amiodarone, n(%)	3 (10,7)	1 (2,8)	0,190
Antiplatelet, n(%)	13 (46,4)	15 (41,7)	0,703
Antikoagulan, n(%)	9 (32,1)	7 (19,4)	0,244

ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, **ARB:** Anjiyotensin reseptör blokleri, **HKMP SCD:** Hipertrofik kardiyomiyopati ani kardiyak ölüm, **ICD:** İmplant edilebilir defibrilatör, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **KBY:** Kronik böbrek yetmezliği, **KKB:** Kalsiyum kanal blokleri, **KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalık, **MRA:** Mineralokortikoid reseptör antagonisti, **NYHA:** New York Kalp Cemiyeti, **VKİ:** Vücut kitle indeksi,

HKMP hastaları laboratuvar bulgularına göre değerlendirildiğinde LGE+ grupta LGE- gruba göre serum lumican düzeyi ($12,08 \pm 5,54$ e karşın $8,85 \pm 2,45$; $p=0,003$), NT-proBNP [$1069,0$ ($140,0-7751,0$)'a karşın $738,0$ ($23,5-5268,0$) ; $p=0,022$] ve troponin ($36,1 \pm 35,4$ karşın $18,9 \pm 12,9$; $p=0,010$) değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Ritim holter bulgularına göre değerlendirildiğinde ise NSVT ($\%46,4$ e karşın $\%11,1$; $p=0,002$) LGE (+) grupta anlamlı yüksek saptandı. HKMP hastalarının transtorasik ekokardiyografik incelemesinde sol atriyum çapı ($43,6 \pm 6,1$ e karşın $40,2 \pm 5,5$; $p=0,022$), interventriküler septum çapı ($20,9 \pm 5,1$ e karşın $18,5 \pm 3,1$; $p=0,023$) LGE (+) grupta anlamlı yüksek saptandı. Bununla birlikte kardiyak MRG sonuçlarına göre LGE miktarı ($29,3 \pm 9,9$ 'a karşın $8,9 \pm 2,1$; $p<0,0001$), interventriküler septum çapı ($21,4 \pm 3,7$ 'ye karşın $18,3 \pm 3,6$; $p=0,001$) LGE (+) grupta LGE (-) gruba göre anlamlı yüksek bulundu (Tablo 4).

Tablo 4. Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarının geç gadolinyum tutulumuna göre laboratuvar bulguları

Değişkenler	LGE ≥ 15 n=28	LGE < 15 n=36	p
Transtorasik ekokardiyografik Bulguları			
LV Ejeksiyon Fraksiyonu, n(%)	$57,1 \pm 7,3$	$58,7 \pm 5,9$	0,366
LV end diyastolik çap, mm	$45,2 \pm 5,7$	$44,7 \pm 5,7$	0,763
LV end sistolik çap, mm	$26,1 \pm 7,2$	$25,5 \pm 5,7$	0,733
Sol atriyum çapı, mm	$43,6 \pm 6,1$	$40,2 \pm 5,5$	0,022
İVS çapı, mm	$20,9 \pm 5,1$	$18,5 \pm 3,1$	0,023
LV posterior duvar çapı, mm	$12,6 \pm 1,7$	$12,5 \pm 1,9$	0,892
Orta mitral yetersizliği, n(%)	12 (42,9)	11 (31,4)	0,349
SAM, n(%)	6 (21,4)	8 (22,2)	0,939
LVOT obstrüksiyonu, n(%)	7 (25,0)	7 (19,4)	0,635
LVOT gradient, mmHg	$14,0(10,0-110,0)$	$12,0(6,0-151,0)$	0,229
Kardiyak MR bulguları			
LGE	$29,3 \pm 9,9$	$8,9 \pm 2,1$	<0,0001
İVS, mm	$21,4 \pm 3,7$	$18,3 \pm 3,6$	0,001
LV EF	$62,5 \pm 11,5$	$64,9 \pm 10,5$	0,486
Kardiyak output	$5,2 \pm 1,1$	$4,7 \pm 2,4$	0,751
RV EF	$61,1 \pm 2,9$	$60,4 \pm 4,2$	0,558
Ritm Holter			

Ortalama kalp atım hızı	74,5±10,1	74,4±8,9	0,977
NSVT, n(%)	13 (46,4)	4 (11,1)	0,002
SVT, n(%)	6 (21,4)	13 (36,1)	0,202
VT, n(%)	3 (10,7)	2 (5,6)	0,446
Laboratuvar Sonuçları			
Lumican (ng/ml)	12,08±5,54	8,85±2,45	0,003
WBC x10 ³ /μL	8,1±1,9	8,4±2,6	0,572
Hemoglobin (mg/dL)	14,3±1,7	14,1±1,7	0,518
Platelet x10 ³ /μL	232,6±73,7	258,8±72,4	0,203
Alanin transaminaz(U/L)	23,2±12,9	19,8±9,5	0,241
Aspartat aminotransaminaz(U/L)	24,2±8,6	21,3±16,5	0,419
Albümin(gr/dL)	4,3±0,5	4,3±0,5	0,906
Kreatinin(mg/dL)	0,9±0,1	0,9±0,2	0,707
GFR	87,4±17,9	84,7±20,6	0,629
CRP(mg/L)	3,5(0,51-42,4)	3,5(0,3-35,9)	0,869
TSH(μIU/Ml)	1,5(0,6-12,1)	1,2(0,2-7,5)	0,516
NT-proBNP(pg/mL)	1069,0(140,0-7751,0)	738,0(23,5-5268,0)	0,022
Troponin(pg/mL)	36,1±35,4	18,9±12,9	0,010

CRP: C-reaktif protein, **EF:** Ejeksiyon fraksiyonu, **İVS:** İnterventriküler septum, **GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı, **LGE:** Geç gadolinyum tutulumu, **LV:** Sol ventrikül, **LVOT:** Sol ventrikül çıkış yolu, **NSVT:** Süreksiz ventriküler taşikardi, **NT-pro BNP:** N-terminal B tipi natriüretik peptid, **RV:** Sağ ventrikül, **SAM:** Sistolik anterior hareket, **SVT:** Supraventriküler taşikardi, **TSH:** Tiroid uyarıcı hormon, **VT:** Ventriküler taşikardi, **WBC:** Beyaz kan hücresi sayımı

Geç gadolinyum tutulumunun (LGE) bağımsız prediktörlerini değerlendirmek için sırasıyla serum lumican, troponin, NT pro-BNP düzeyi, HKMP SCD-risk skoru, NSVT ve aritmi öyküsü, MR interventriküler septum çapı, transtoraksik ekokardiyografide sol atriyum ve interventriküler septum çapı univariate lojistik regresyon analizinde değerlendirildi. Univariate lojistik regresyon analizde serum lumican, troponin, NT-pro BNP düzeyi, HKMP SCD-risk skoru, NSVT ve aritmi öyküsü, MR interventriküler septum çapı, transtoraksik ekokardiyografide interventriküler septum çapı korele izlendi. Bu veriler multivariate lojistik regresyon analizinde incelendi. Multivariate lojistik regresyon analizinde serum lumican düzeyi [p=0,018, β:1,561 ,OR(%95 CI):1,080-2,257], NT-proBNP [p=0,043, β:1,209,OR(%95 CI): 1,079-2,527] ve MR interventriküler septum

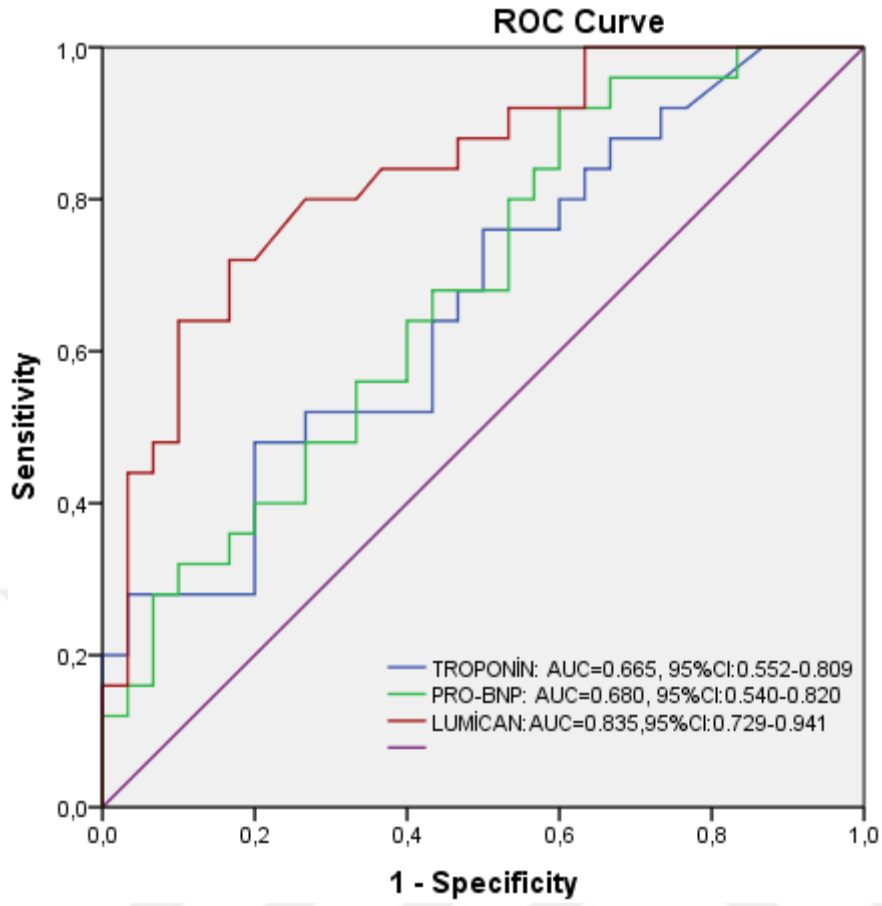
çapı [$p=0,033$, $\beta:1,322$, OR(%95 CI): 1,023-1,707] LGE için bağımsız prediktörler olarak saptandı (Tablo.5).

Tablo 5. Geç gadolinyum tutulumunun univariate ve multivariate lojistik regresyon analizine göre prediktörleri

	Univariate OR	%95 CI	p	Multivariate OR	%95 CI	p
Lumican	1,357	1,095-1,681	0,005	1,561	1,080-2,257	0,018
Troponin	1,038	1,006-1,072	0,021	1,035	0,983-1,090	0,190
NT Pro-BNP	1,027	1,002-1,064	0,042	1,209	1,079-2,527	0,043
HKMP SCD-Risk skoru	1,760	1,149-2,698	0,009	0,989	0,588-1,663	0,967
NSVT	1,144	1,040-1,517	0,003	0,170	0,019-1,499	0,110
Aritmi	1,320	1,112-1,915	0,034	0,585	0,116-2,958	0,516
MRG İVS	1,299	1,087-1,552	0,004	1,322	1,023-1,707	0,033
TTE LA	1,007	0,949-2,069	0,052			
TTE İVS	4,030	1,139-9,220	0,033	1,301	0,108-5,655	0,836

İVS: interventriküler septum, **HKMP SCD:** Hipertrofik kardiyomiyopati ani kardiyak ölüm, **LA:** Sol atriyum, **MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme, **NSVT:** Süreksiz ventriküler taşikardi, **TEE:** Transözefayijal ekokardiyografi, **TTE:** Transtorasik ekokardiyografi,

Lumican, troponin ve NT-proBNP düzeyleri için optimal cut off değeri ve eğri altında kalan alanı (AUC) belirlemek için ROC eğrisi analizi yapıldı. HKMP hastalarında geç gadolinium tutulumunu ön görmek için lumican, troponin ve NT-proBNP'nin doğruluğuna yönelik ROC eğrisi, şekil 2' de gösterilmiştir. Serum lumican düzeyi için AUC 0,835 [%95 CI: 0,729-0,941], 9,06 cut off değeri %68 sensitivite, %66 spesifite ile ilişkili saptandı. Troponin düzeyi için AUC 0,665 [%95 CI: 0,522-0,829], 17,7 cut off değeri %60 sensitivite, %57 spesifite ile ilişkili saptandı. Son olarak NT-proBNP düzeyi için AUC 0,680 [%95 CI: 0,540-0,820], 932,4 cut off değeri %60 sensitivite, %60 spesifite ile ilişkili bulundu.



Şekil 2. Lumican, troponin ve NT pro-BNP düzeyleri için ROC eğrisi analizi

5.TARTIŞMA

HKMP hastalarında serum lumican seviyelerinin ile miyokardiyal fibrozis arasındaki ilişkiyi inceleme amacıyla yaptığımız çalışmamızın sonucunda, serum lumican düzeyleri HKMP hastalarında kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde yüksek saptandı. HKMP hastalarını LGE ≥ 15 ve LGE < 15 olmasına göre iki gruba ayırdığımızda (LGE+/LGE-) ise serum lumican, NT-proBNP, MRG'de interventriküler septum kalınlığı, NSVT, aritmi, HKMP-SCD risk skoru LGE (+) grupta, LGE (-) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Regresyon analizi yapıldığında ise serum lumican, NT-proBNP düzeyleri ve MRG'deki interventriküler septum kalınlığı LGE açısından bağımsız prediktör olarak saptandı. Bununla birlikte çalışmamıza sonuçlarına göre, serum lumican: 9,06 cut off değeri %68 sensitivite, %66 spesifite, troponin: 17,7 cut off değeri %60 sensitivite, %57 spesifite ve NT- proBNP: 932,4 cut off değeri %60 sensitivite, %60 spesifite ile LGE ≥ 15 değeri için ipucu sağlamaktadır. Bu bulgularında klinik olarak yüksek riskli HKMP hastalarının belirlenmesinde yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

Miyokardiyal fibrozis HKMP patofizyolojisinde ve hastalığın progresyonunda önemli bir yer tutmaktadır. Kalp yetmezliği, ventriküler taşiaritmiler ve ani kardiyak ölüm açısından risk belirleyecisi olarak kabul edilir. Günümüzde miyokardiyal fibrozis kardiyak MRG'de geç gadolinyum tutulumu (LGE) ile tespit edilse de bugüne kadar serum biyobelirteçleri ile arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi hedefleyen ve klinik pratikte kullanımı hedefleyen çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. NT-proBNP ventrikül duvar gerilimi sonucu miyositler ve perimiyokard bölgelerindeki fibroblastlardan dolaşıma salgılanan bir nörohormondur ve HKMP hastalarında yükselmektedir(159). HKMP hastalarında kalp yetmezliği açısından prediktif değeri vardır. Yapılan bir çalışmada yüksek NT-proBNP değerlerinin HKMP hastalarında sol ventrikül kütlesi ve LGE ile korele olduğu gösterilmiştir(160). Bizim çalışmamızda da benzer olarak LGE (+) hasta grubunda NT-proBNP değerleri LGE (-) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve LGE'nin bağımsız prediktörü olarak saptandı. Kardiyak troponin miyokardiyal hasar ile ilişkili belirteç olup, daha önceki çalışmalarda HKMP'de troponin seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir(161). Artmış troponin seviyelerinin HKMP hastalarında advers kardiyovasküler olaylar ile ilgili prognostik değeri vardır(162). Fakat daha önce yapılan çalışmaların sonuçları karşılaştırıldığında, HKMP'de LGE ile troponin seviyeleri arasındaki ilişkinin çelişkili olduğu görülmektedir. Bir çalışmada yüksek sensitif troponin değerlerinin LGE tutulumu olan HKMP tanısı olan hastalarda olmayanlara kıyasla anlamlı

yüksek olduğu bildirilmiştir(163). Altmış iki HKMP hastası ile yapılan bir başka çalışmada ise LGE varlığı ile troponin değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirtilmiştir(25). Bizim çalışmamızda ise troponin seviyelerini LGE (+) grupta, LGE (-) gruba göre anlamlı yüksek bulduk fakat LGE açısından bağımsız prediktör olarak saptanmadı.

Miyokardiyal fibrozisin ciddi hipertrofi ile ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. HKPM hastalarının LGE tutulumuna göre iki gruba ayrıldığı bir çalışmada, LGE(+) grubun maximal duvar kalınlığının ve sol ventrikül kütesinin LGE(-) gruba göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir(164). HKMP hastalarında, apelin molekülü ile miyokardiyal fibrozisin ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, LGE(+) hasta grubunda maximal duvar kalınlığı daha fazla bulunmuştur(165). Bu iki çalışmada da(164,165) LGE(+) grupta ortalama ejeksiyon fraksiyonu daha düşüktür. Bizim çalışmamızda da önceki çalışmaların sonuçları ile benzer olarak interventriküler septum duvar kalınlığı LGE (+) grupta LGE (-) gruba kıyasla daha yüksek olup, regresyon analizinde, interventriküler septum kalınlığını LGE yönünden bağımsız prediktör olarak saptandı. Bunun yanı sıra, çalışmamızda LGE göre gruplar ayrıldığında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu açısından gruplar arasında diğer çalışmalardan farklı olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hipertrofik kardiyomiyopati ani kardiyak ölümün en önemli risk faktörlerinden birisidir. Ani kardiyak ölümün önlenmesinde en etkin tedavi yöntemi ICD olsa da hasta seçimi ve hastaların tedaviden fayda görüp görmeyeceği konusu belirsizliğini korumaktadır. ESC 2014' te yayınladığı kılavuzunda 5 yıllık HKMP-SCD risk skoruna göre yüksek riskli hastaların belirlenmesini ve ICD tedavisine yönlendirilmesini önermiştir(16). Fakat daha sonra yapılan bir çalışmada bu risk skorunun ani kardiyak ölüm için prediktif değerinin olmadığı gösterilmiştir(18). Bu çalışmada ESC risk skoruna göre olan düşük risk grubundaki hastalarda doğru ICD şoklamaları tespit edilmiş olup, risk skoruna göre yüksek riskli grupta değerlendirilen hastaların ise gerçekte düşük riskli oldukları gösterilmiştir. Bu çelişkili durum yeni prognostik belirteçlerin ihtiyacını doğurmuştur. Kardiyak MRG' deki fibrozis tutulumunun ani kardiyak ölüm ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir(166). HKMP hastalarında LGE tutulumu ile HKMP-SCD risk skorunun korelasyonunun incelendiği bir çalışmada, yüksek risk skoru olan hastalarda daha fazla LGE tutulumu görülmüş, LGE tutulumunun riskli hastaların belirlenmesinde ve ICD kararının alınmasında destekleyici olabileceği bildirilmiştir(13). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer olarak LGE (+) olan hasta grubunda HKMP-SCD risk skoru yüksek bulundu fakat bağımsız prediktör olarak saptanmadı. Fibrotik miyokard dokusu

reentran ventriküler taşikardiler için tetikleyici bir mekanizma olup, NSVT güncel HKMP kılavuzlarında ani kardiyak ölüm için majör risk faktörlerinden biri olarak kabul edilir. Yapılan bir çalışmada, HKMP hastalarında LGE ile ventriküler taşiaritmiler arasındaki korelasyon gösterilmiştir(167). Bizim çalışmamızda ise benzer olarak LGE (+) olan hasta grubunda NSVT oranı daha yüksek saptanmasına rağmen LGE için bağımsız prediktör olarak saptanmadı.

Proteoglikanlar, kovalent bağlı glikozaminoglikan yan zinciri içeren proteinler olup, ekstrasellüler matriksin (ECM) kollajen ile birlikte ana bileşenlerindendir. Yara iyileşmesi, immün yanıt, tümör büyümesi gibi hastalık süreçleri üzerine etkileri vardır(136). Lumican küçülük lösinden zengin bir proteoglikandır (SLRP) ve ECM’de lokalizedir(152). Kollajene direkt olarak bağlanarak dokularda kollajen fibrillogenezinde önemli rol oynar. Lumican seviyelerinin pulmoner fibrozis, hepatik fibrozis gibi patolojilerde arttığı bilinmektedir(68,148). Kalp yetmezliği ve ateroskleroz ciddiyeti ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Literatürde HKMP hastalarında çeşitli fibrozis biyobelirteçlerinin yararını gösteren çalışmalar bulunsa da bu hastalarda lumicanın miyokardiyal fibrozisdeki rolünü inceleyen yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır(168,169). Yapılan bir çalışmada, HKMP hastalarının miyokard proteom analizlerinde lumicanın en çok upregüle olan proteinler arasında olduğu bununla birlikte artan bu lumican seviyelerinin fibrozis miktarı ve diyastolik disfonksiyon ile korele olduğu gösterilmiştir(63). Lumican knock-out fareler üzerinde yapılan deneylerde lumicanın miyokardiyal fibrozis üzerindeki rolü araştırılmış, aortik bantlama (banding) sonrası basınç aşırı yüklenmesine bağlı lumican knock-out farelerde sol ventrikül dilatasyonunun ve mortalitenin arttığı gösterilmiştir(65). Diğer bir çalışmada, kardiyak lumican seviyelerinin %50 azaltılan farelerde basınç yüklenmesi sonrası kardiyak fibrozis azaldığı, diyastolik disfonksiyonda düzelme görülmüştür(170). Bununla birlikte bir çalışmada, lumican knock-out farelerde kardiyak hipertrofi geliştiği gözlenmiş, bunun lumican eksikliğinin ekstrasellüler matrikste kollajen dizilimini ve organizasyonunu düzensizleştirmesine bağlı olduğu düşünülmüştür(64). Bu çalışmaların sonuçları bir araya getirildiğinde, lumicanın kardiyak miyositlerde yapısal bütünlüğün korunmasındaki önemi daha da anlaşılır duruma gelmiştir. Son dönemde yapılan bir çalışmada, Rixon ve ark. lumicanın HKMP’deki rolünün moleküler düzeyde detaylı bir incelemesini yapmışlardır(70) ve bu çalışmada lumicanın, miyokardın fibrotik alanlarında arttığı ve fibriller kollajen ile birlikte lokalize olduğu gösterilmiş ayrıca lumicanın kollajenin yanında birikimi ile daha kalın kollajen fibrillerinin açığa çıkmasına neden olabileceği öne

sürülmüştür. Fibrillerdeki bu kalınlaşmanın da HKMP’de miyokard doku gerginliğinin artmasına ve diyastolik fonksiyonların bozulmasına yol açabileceği belirtilmiştir⁷⁰. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, HKMP hastalarında serum lumican seviyeleri ile miyokardiyal fibrozis arasındaki ilişkinin kardiyak MRG’de LGE tutulumu kullanılarak incelendiği ilk çalışmadır. Çalışmamızın sonuçlarına göre serum lumican seviyeleri HKMP hastalarında yüksek olmakla birlikte, lumicanın ciddi LGE tutulumu için yüksek prediktif değeri vardır ve bu sonuçlar önceki çalışmaların sonuçlarını destekler niteliktedir.

Çalışmamızın tek merkez ve nispeten az sayıda hastayla yapılması en önemli limitasyonudur. İkinci olarak hastaların sadece bazal lumican düzeyleri alınmış olup, hastalığın seyri boyunca serum düzeylerindeki değişime bakılmamıştır. Ayrıca hastaların takipte görülen klinik sonlanımları değerlendirilmemiştir. Üçüncü olarak hastaların serum lumican düzeylerine bakılmış olup değerlerin doku düzeyinde korelasyonu yapılmamıştır, bu nedenle daha önce çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda da gösterildiği gibi mevcut lumican düzeyinin sadece HKMP ilişkili olup olmadığı daha ileri analizler ile gösterilmesine ihtiyaç bulunmaktadır. Son olarak HKMP hastalarında serum lumican düzeylerinin takipteki sonlanımlarla ilişkisini inceleyecek daha büyük çalışmalar gerekmektedir.

6. SONUÇ

Miyokardiyal fibrosis HKMP patofizyolojisiinde önemli bir rol oynamaktadır. Kardiyak MRG’de geç gadolinyum tutulumu (LGE) miyokardiyal fibrosizin kapsamlı değerlendirilmesine olanak sağlasa da klinik pratikte daha kolay ulaşılabilir prognostik belirteçlerin kullanım ihtiyacı bulunmaktadır. Lumican SRLP sınıfına ait bir proteoglikan olup kardiyovaskuler hastalıklarda fibrosiz ile ilişkisi bilinmektedir. Çalışmamızda HKMP hastalarında serum lumican seviyeleri ile LGE ciddiyeti arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur. Lumican, HKMP hastalarında ciddi LGE’nin bağımsız prediktörüdür. Çalışmamızın sonuçlarına göre lumicanın, HKMP hastalarında miyokardiyal fibrozisin ciddiyetinin değerlendirilmesinde kardiyak MRG’ye ek olarak kullanılabileceği ve klinisyenlere takip ve tedavinin yönlendirilmesinde yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Seidman, J. G. & Seidman, C. The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* 104, 557–567 (2001).
2. Richard, P., Villard, E., Charron, P. & Isnard, R. The Genetic Bases of Cardiomyopathies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 48, A79–A89 (2006).
3. Maron, B. J. *et al.* Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation* 92, 785–789 (1995).
4. Geske, J. B., Ommen, S. R. & Gersh, B. J. Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical Update. *JACC Heart Fail.* 6, 364–375 (2018).
5. Marian, A. J. & Braunwald, E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ. Res.* 121, 749–770 (2017).
6. Maron, B. J. *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J. Am. Coll. Cardiol.* 64, 83–99 (2014).
7. Ommen, S. R. *et al.* 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 142, e558–e631 (2020).
8. Authors/Task Force members *et al.* 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 35, 2733–2779 (2014).
9. Maron, B. J., Roberts, W. C. & Epstein, S. E. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: a profile of 78 patients. *Circulation* 65, 1388–1394 (1982).
10. Maron, B. J. & Maron, M. S. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet Lond. Engl.* 381, 242–255 (2013).
11. Maron, B. J. *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 Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 42, 1687–1713 (2003).
12. Maron, B. J. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 287, 1308–1320 (2002).

13. Riza Demir, A. *et al.* The relationship between myocardial fibrosis detected by cardiac magnetic resonance and Tp-e interval, 5-year sudden cardiac death risk score in hypertrophic cardiomyopathy patients. *Ann. Noninvasive Electrocardiol. Off. J. Int. Soc. Holter Noninvasive Electrocardiol. Inc* 24, e12672 (2019).
14. Dohy, Z. *et al.* How are ECG parameters related to cardiac magnetic resonance images? Electrocardiographic predictors of left ventricular hypertrophy and myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 25, e12763 (2020).
15. Österberg, A. W. *et al.* High ECG Risk-Scores Predict Late Gadolinium Enhancement on Magnetic Resonance Imaging in HCM in the Young. *Pediatr. Cardiol.* 42, 492–500 (2021).
16. O'Mahony, C. *et al.* A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur. Heart J.* 35, 2010–2020 (2014).
17. Reis, L. *et al.* Prevention of Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy: What has Changed in The Guidelines? *Arq. Bras. Cardiol.* 110, 524–531 (2018).
18. Maron, B. J. *et al.* Independent Assessment of the European Society of Cardiology Sudden Death Risk Model for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 116, 757–764 (2015).
19. Liu, J. *et al.* Improvement in sudden cardiac death risk prediction by the enhanced American College of Cardiology/American Heart Association strategy in Chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 17, 1658–1663 (2020).
20. Maron, M. S. *et al.* Enhanced American College of Cardiology/American Heart Association Strategy for Prevention of Sudden Cardiac Death in High-Risk Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol.* 4, 644–657 (2019).
21. Basso, C. *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in the young: pathologic evidence of myocardial ischemia. *Hum. Pathol.* 31, 988–998 (2000).
22. Shirani, J., Pick, R., Roberts, W. C. & Maron, B. J. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *J. Am. Coll. Cardiol.* 35, 36–44 (2000).
23. Choudhury, L. *et al.* Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 40, 2156–2164 (2002).

24. Varnava, A. M., Elliott, P. M., Mahon, N., Davies, M. J. & McKenna, W. J. Relation between myocyte disarray and outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 88, 275–279 (2001).
25. Varnava, A. M., Elliott, P. M., Sharma, S., McKenna, W. J. & Davies, M. J. Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis, and small vessel disease. *Heart Br. Card. Soc.* 84, 476–482 (2000).
26. Crilley, J. G. *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy due to sarcomeric gene mutations is characterized by impaired energy metabolism irrespective of the degree of hypertrophy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 41, 1776–1782 (2003).
27. Debold, E. P. *et al.* Hypertrophic and dilated cardiomyopathy mutations differentially affect the molecular force generation of mouse alpha-cardiac myosin in the laser trap assay. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 293, H284–291 (2007).
28. Lombardi, R. *et al.* Resolution of established cardiac hypertrophy and fibrosis and prevention of systolic dysfunction in a transgenic rabbit model of human cardiomyopathy through thiol-sensitive mechanisms. *Circulation* 119, 1398–1407 (2009).
29. Tardiff, J. C. Sarcomeric proteins and familial hypertrophic cardiomyopathy: linking mutations in structural proteins to complex cardiovascular phenotypes. *Heart Fail. Rev.* 10, 237–248 (2005).
30. Camici, P. G. & Crea, F. Coronary microvascular dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 356, 830–840 (2007).
31. Maron, B. J., Wolfson, J. K., Epstein, S. E. & Roberts, W. C. Intramural ('small vessel') coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 8, 545–557 (1986).
32. Jan, M. F. & Tajik, A. J. Modern Imaging Techniques in Cardiomyopathies. *Circ. Res.* 121, 874–891 (2017).
33. McLELLAN, A. J. A. *et al.* Diffuse Ventricular Fibrosis on Cardiac Magnetic Resonance Imaging Associates With Ventricular Tachycardia in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 27, 571–580 (2016).
34. Briasoulis, A., Mallikethi-Reddy, S., Palla, M., Alesh, I. & Afonso, L. Myocardial fibrosis on cardiac magnetic resonance and cardiac outcomes in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis. *Heart Br. Card. Soc.* 101, 1406–1411 (2015).
35. O'Hanlon, R. *et al.* Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 56, 867–874 (2010).

36. Schelbert, E. B. *et al.* Myocardial Fibrosis Quantified by Extracellular Volume Is Associated With Subsequent Hospitalization for Heart Failure, Death, or Both Across the Spectrum of Ejection Fraction and Heart Failure Stage. *J. Am. Heart Assoc.* 4, e002613 (2015).
37. Thomsen, H. S. *et al.* Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur. Radiol.* 23, 307–318 (2013).
38. Parsai, C., O'Hanlon, R., Prasad, S. K. & Mohiaddin, R. H. Diagnostic and prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in non-ischaemic cardiomyopathies. *J. Cardiovasc. Magn. Reson. Off. J. Soc. Cardiovasc. Magn. Reson.* 14, 54 (2012).
39. Maron, B. J. Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 121, 445–456 (2010).
40. Kuusisto, J. *et al.* Low-grade inflammation and the phenotypic expression of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Br. Card. Soc.* 98, 1007–1013 (2012).
41. Zen, K. *et al.* Analysis of circulating apoptosis mediators and proinflammatory cytokines in patients with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy: comparison between nonobstructive and dilated-phase hypertrophic cardiomyopathy. *Int. Heart. J.* 46, 231–244 (2005).
42. Moreno, V. *et al.* Serum levels of high-sensitivity troponin T: a novel marker for cardiac remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Card. Fail.* 16, 950–956 (2010).
43. Lombardi, R. *et al.* Myocardial collagen turnover in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 108, 1455–1460 (2003).
44. Ho, C. Y. *et al.* Myocardial fibrosis as an early manifestation of hypertrophic cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 363, 552–563 (2010).
45. Ellims, A. H. *et al.* Evaluating the Utility of Circulating Biomarkers of Collagen Synthesis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ. Heart Fail.* 7, 271–278 (2014).
46. Almaas, V. M. *et al.* Increased amount of interstitial fibrosis predicts ventricular arrhythmias, and is associated with reduced myocardial septal function in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. Eur. Pacing Arrhythm. Card. Electrophysiol. J. Work. Groups Card. Pacing Arrhythm. Card. Cell. Electrophysiol. Eur. Soc. Cardiol.* 15, 1319–1327 (2013).

47. González, A., Schelbert, E. B., Díez, J. & Butler, J. Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure: Biological and Translational Perspectives. *J. Am. Coll. Cardiol.* 71, 1696–1706 (2018).
48. López, B., Querejeta, R., González, A., Larman, M. & Díez, J. Collagen cross-linking but not collagen amount associates with elevated filling pressures in hypertensive patients with stage C heart failure: potential role of lysyl oxidase. *Hypertens. Dallas Tex* 1979 60, 677–683 (2012).
49. Iozzo, R. V. & Schaefer, L. Proteoglycan form and function: A comprehensive nomenclature of proteoglycans. *Matrix Biol. J. Int. Soc. Matrix Biol.* 42, 11–55 (2015).
50. Ruoslahti, E. & Yamaguchi, Y. Proteoglycans as modulators of growth factor activities. *Cell* 64, 867–869 (1991).
51. Hardingham, T. E. & Fosang, A. J. Proteoglycans: many forms and many functions. *FASEB J.* 6, 861–870 (1992).
52. Christensen, G., Herum, K. M. & Lunde, I. G. Sweet, yet underappreciated: Proteoglycans and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Matrix Biol. J. Int. Soc. Matrix Biol.* 75–76, 286–299 (2019).
53. Grover, J., Chen, X.-N., Korenberg, J. R. & Roughley, P. J. The Human Lumican Gene: ORGANIZATION, CHROMOSOMAL LOCATION, AND EXPRESSION IN ARTICULAR CARTILAGE (*). *J. Biol. Chem.* 270, 21942–21949 (1995).
54. Saika, S. *et al.* Role of Lumican in the Corneal Epithelium during Wound Healing. *J. Biol. Chem.* 275, 2607–2612 (2000).
55. Funderburgh, J. L. & Conrad, G. W. Isoforms of corneal keratan sulfate proteoglycan. *J. Biol. Chem.* 265, 8297–8303 (1990).
56. Corpuz, L. M. *et al.* Molecular cloning and tissue distribution of keratocan. Bovine corneal keratan sulfate proteoglycan 37A. *J. Biol. Chem.* 271, 9759–9763 (1996).
57. Funderburgh, J. L. *et al.* Sequence, molecular properties, and chromosomal mapping of mouse lumican. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 36, 2296–2303 (1995).
58. Funderburgh, J. L. *et al.* Sequence and structural implications of a bovine corneal keratan sulfate proteoglycan core protein. Protein 37B represents bovine lumican and proteins 37A and 25 are unique. *J. Biol. Chem.* 268, 11874–11880 (1993).
59. Iozzo, R. V. The family of the small leucine-rich proteoglycans: key regulators of matrix assembly and cellular growth. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 32, 141–174 (1997).

60. Fullwood, N. J. *et al.* Cell surface-associated keratan sulfate on normal and migrating corneal endothelium. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 37, 1256–1270 (1996).
61. Wight, T. N., Kinsella, M. G. & Qwarnström, E. E. The role of proteoglycans in cell adhesion, migration and proliferation. *Curr. Opin. Cell Biol.* 4, 793–801 (1992).
62. Engebretsen, K. V. T. *et al.* Lumican is increased in experimental and clinical heart failure, and its production by cardiac fibroblasts is induced by mechanical and proinflammatory stimuli. *FEBS J.* 280, 2382–2398 (2013).
63. Coats, C. J. *et al.* Proteomic Analysis of the Myocardium in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Circ. Genomic Precis. Med.* 11, (2018).
64. Dupuis, L. E. *et al.* Lumican Deficiency Results In Cardiomyocyte Hypertrophy With Altered Collagen Assembly. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 84, 70–80 (2015).
65. Mohammadzadeh, N. *et al.* The extracellular matrix proteoglycan lumican improves survival and counteracts cardiac dilatation and failure in mice subjected to pressure overload. *Sci. Rep.* 9, 9206 (2019).
66. Onda, M. *et al.* Expression of lumican in thickened intima and smooth muscle cells in human coronary atherosclerosis. *Exp. Mol. Pathol.* 72, 142–149 (2002).
67. Yang, Y., Wu, Q.-H., Li, Y. & Gao, P.-J. Association of SLRPs with carotid artery atherosclerosis in essential hypertensive patients. *J. Hum. Hypertens.* 32, 564–571 (2018).
68. Krishnan, A. *et al.* Lumican, an extracellular matrix proteoglycan, is a novel requisite for hepatic fibrosis. *Lab. Investig. J. Tech. Methods Pathol.* 92, 1712–1725 (2012).
69. Xiao, D. *et al.* Lumican promotes joint fibrosis through TGF- β signaling. *FEBS Open Bio* 10, 2478–2488 (2020).
70. Rixon, C. *et al.* Lumican accumulates with fibrillar collagen in fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *ESC Heart Fail.* 10, 858–871 (2022).
71. Gersh, B. J. *et al.* 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 58, e212–260 (2011).

72. Richard, P. *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 107, 2227–2232 (2003).
73. Maron, B. J. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 379, 655–668 (2018).
74. Numata, S. *et al.* Excess Anterior Mitral Leaflet in a Patient With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy and Systolic Anterior Motion. *Circulation* 131, 1605–1607 (2015).
75. Ayoub, C. *et al.* Comparison of Valsalva Maneuver, Amyl Nitrite, and Exercise Echocardiography to Demonstrate Latent Left Ventricular Outflow Obstruction in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 120, 2265–2271 (2017).
76. Joshi, S. *et al.* Standing and exercise Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the range of gradients with upright activity. *J. Am. Soc. Echocardiogr. Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr.* 24, 75–82 (2011).
77. Dass, S. *et al.* Exacerbation of cardiac energetic impairment during exercise in hypertrophic cardiomyopathy: a potential mechanism for diastolic dysfunction. *Eur. Heart J.* 36, 1547–1554 (2015).
78. Frenneaux, M. P., Counihan, P. J., Caforio, A. L., Chikamori, T. & McKenna, W. J. Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 82, 1995–2002 (1990).
79. Sadoul, N. *et al.* Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 96, 2987–2991 (1997).
80. Braunwald, E., Lambrew, C. T., Rockoff, S. D., Ross, J. & Morrow, A. G. IDIOPATHIC HYPERTROPHIC SUBAORTIC STENOSIS. I. A DESCRIPTION OF THE DISEASE BASED UPON AN ANALYSIS OF 64 PATIENTS. *Circulation* 30, SUPPL 4:3-119 (1964).
81. McLeod, C. J. *et al.* Outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy and a normal electrocardiogram. *J. Am. Coll. Cardiol.* 54, 229–233 (2009).
82. Yamaguchi, H. *et al.* Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (apical hypertrophy): ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. *Am. J. Cardiol.* 44, 401–412 (1979).

83. Wang, W. *et al.* Prognostic Implications of Nonsustained Ventricular Tachycardia in High-Risk Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 10, e004604 (2017).
84. Adabag, A. S., Casey, S. A., Kuskowski, M. A., Zenovich, A. G. & Maron, B. J. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 45, 697–704 (2005).
85. Afonso, L. C., Bernal, J., Bax, J. J. & Abraham, T. P. Echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy: the role of conventional and emerging technologies. *JACC Cardiovasc. Imaging* 1, 787–800 (2008).
86. Kumar, S. *et al.* Standardized Goal-Directed Valsalva Maneuver for Assessment of Inducible Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J. Am. Soc. Echocardiogr. Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr.* 31, 791–798 (2018).
87. Shah, J. S. *et al.* Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Br. Card. Soc.* 94, 1288–1294 (2008).
88. Faber, L., Seggewiss, H., Ziemssen, P. & Gleichmann, U. Intraprocedural myocardial contrast echocardiography as a routine procedure in percutaneous transluminal septal myocardial ablation: detection of threatening myocardial necrosis distant from the septal target area. *Catheter. Cardiovasc. Interv. Off. J. Soc. Card. Angiogr. Interv.* 47, 462–466 (1999).
89. Marwick, T. H. *et al.* Benefits of intraoperative echocardiography in the surgical management of hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 20, 1066–1072 (1992).
90. Rickers, C. *et al.* Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 112, 855–861 (2005).
91. Hindieh, W. *et al.* Discrepant Measurements of Maximal Left Ventricular Wall Thickness Between Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Echocardiography in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 10, e006309 (2017).
92. Bois, J. P., Geske, J. B., Foley, T. A., Ommen, S. R. & Pellicka, P. A. Comparison of Maximal Wall Thickness in Hypertrophic Cardiomyopathy Differs Between Magnetic

- Resonance Imaging and Transthoracic Echocardiography. *Am. J. Cardiol.* 119, 643–650 (2017).
93. Rowin, E. J. *et al.* Hypertrophic Cardiomyopathy With Left Ventricular Apical Aneurysm: Implications for Risk Stratification and Management. *J. Am. Coll. Cardiol.* 69, 761–773 (2017).
 94. Weng, Z. *et al.* Prognostic Value of LGE-CMR in HCM: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc. Imaging* 9, 1392–1402 (2016).
 95. Chan, R. H. *et al.* Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 130, 484–495 (2014).
 96. Patel, P. *et al.* Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients Without Severe Septal Hypertrophy: Implications of Mitral Valve and Papillary Muscle Abnormalities Assessed Using Cardiac Magnetic Resonance and Echocardiography. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 8, e003132 (2015).
 97. Rowin, E. J., Maron, B. J., Lesser, J. R., Rastegar, H. & Maron, M. S. Papillary muscle insertion directly into the anterior mitral leaflet in hypertrophic cardiomyopathy, its identification and cause of outflow obstruction by cardiac magnetic resonance imaging, and its surgical management. *Am. J. Cardiol.* 111, 1677–1679 (2013).
 98. Maron, M. S., Rowin, E. J. & Maron, B. J. How to Image Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 10, e005372 (2017).
 99. Nagueh, S. F. *et al.* American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with hypertrophic cardiomyopathy: Endorsed by the American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J. Am. Soc. Echocardiogr. Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr.* 24, 473–498 (2011).
 100. Sorajja, P. *et al.* Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. *Circulation* 108, 2342–2348 (2003).
 101. Geske, J. B., Sorajja, P., Ommen, S. R. & Nishimura, R. A. Variability of left ventricular outflow tract gradient during cardiac catheterization in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc. Interv.* 4, 704–709 (2011).
 102. Stenson, R. E., Flamm, M. D., Harrison, D. C. & Hancock, E. W. Hypertrophic subaortic stenosis. Clinical and hemodynamic effects of long-term propranolol therapy. *Am. J. Cardiol.* 31, 763–773 (1973).

103. Bonow, R. O. *et al.* Effects of verapamil on left ventricular systolic function and diastolic filling in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 64, 787–796 (1981).
104. Epstein, S. E. & Rosing, D. R. Verapamil: its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 64, 437–441 (1981).
105. Sherrid, M. V. *et al.* Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 45, 1251–1258 (2005).
106. Grillo, M. P. *et al.* In vitro and in vivo pharmacokinetic characterization of mavacamten, a first-in-class small molecule allosteric modulator of beta cardiac myosin. *Xenobiotica Fate Foreign Compd. Biol. Syst.* 49, 718–733 (2019).
107. Olivetto, I. *et al.* Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond. Engl.* 396, 759–769 (2020).
108. Maron, B. J. *et al.* Low Operative Mortality Achieved With Surgical Septal Myectomy: Role of Dedicated Hypertrophic Cardiomyopathy Centers in the Management of Dynamic Subaortic Obstruction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 66, 1307–1308 (2015).
109. Nguyen, A. *et al.* Does septal thickness influence outcome of myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy? *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* 53, 582–589 (2018).
110. Finocchiaro, G. *et al.* Impact of Septal Reduction on Left Atrial Size and Diastole in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Echocardiogr. Mt. Kisco N* 33, 686–694 (2016).
111. Kofflard, M. J. *et al.* Initial results of combined anterior mitral leaflet extension and myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 28, 197–202 (1996).
112. Faber, L., Seggewiss, H. & Gleichmann, U. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: results with respect to intraprocedural myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 98, 2415–2421 (1998).
113. Agarwal, S. *et al.* Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55, 823–834 (2010).
114. Zeng, Z., Wang, F., Dou, X., Zhang, S. & Pu, J. Comparison of percutaneous transluminal septal myocardial ablation versus septal myectomy for the treatment of

- patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy--a meta analysis. *Int. J. Cardiol.* 112, 80–84 (2006).
115. Nishimura, R. A. *et al.* Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 29, 435–441 (1997).
 116. Topilski, I., Sherez, J., Keren, G. & Copperman, I. Long-term effects of dual-chamber pacing with periodic echocardiographic evaluation of optimal atrioventricular delay in patients with hypertrophic cardiomyopathy >50 years of age. *Am. J. Cardiol.* 97, 1769–1775 (2006).
 117. Camm, A. J. *et al.* 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur. Heart J.* 33, 2719–2747 (2012).
 118. Guttman, O. P., Rahman, M. S., O'Mahony, C., Anastasakis, A. & Elliott, P. M. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart Br. Card. Soc.* 100, 465–472 (2014).
 119. Guttman, O. P. *et al.* Prediction of thrombo-embolic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-CVA). *Eur. J. Heart Fail.* 17, 837–845 (2015).
 120. Noseworthy, P. A., Yao, X., Shah, N. D. & Gersh, B. J. Stroke and Bleeding Risks in NOAC- and Warfarin-Treated Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 67, 3020–3021 (2016).
 121. Elliott, P. M. *et al.* Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Br. Card. Soc.* 92, 785–791 (2006).
 122. Elliott, P. M. *et al.* Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 33, 1596–1601 (1999).
 123. Joseph, S., Balcon, R. & McDonald, L. Syncope in hypertrophic obstructive cardiomyopathy due to asystole. *Br. Heart J.* 34, 974–976 (1972).
 124. Mentias, A. *et al.* Late Gadolinium Enhancement in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Preserved Systolic Function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 72, 857–870 (2018).
 125. Monserrat, L. *et al.* Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 42, 873–879 (2003).

126. Spirito, P. *et al.* Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 342, 1778–1785 (2000).
127. Spirito, P. *et al.* Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 119, 1703–1710 (2009).
128. Bos, J. M. *et al.* Role of family history of sudden death in risk stratification and prevention of sudden death with implantable defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 106, 1481–1486 (2010).
129. O'Mahony, C. *et al.* International External Validation Study of the 2014 European Society of Cardiology Guidelines on Sudden Cardiac Death Prevention in Hypertrophic Cardiomyopathy (EVIDENCE-HCM). *Circulation* 137, 1015–1023 (2018).
130. Syska, P. *et al.* Implantable cardioverter-defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy: efficacy and complications of the therapy in long-term follow-up. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 21, 883–889 (2010).
131. Hauser, R. G. *et al.* Safety and efficacy of transvenous high-voltage implantable cardioverter-defibrillator leads in high-risk hypertrophic cardiomyopathy patients. *Heart Rhythm* 5, 1517–1522 (2008).
132. Lambiase, P. D. *et al.* Evaluation of subcutaneous ICD early performance in hypertrophic cardiomyopathy from the pooled EFFORTLESS and IDE cohorts. *Heart Rhythm* 13, 1066–1074 (2016).
133. Okamura, H. *et al.* Single-Coil Defibrillator Leads Yield Satisfactory Defibrillation Safety Margin in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ. J. Off. J. Jpn. Circ. Soc.* 80, 2199–2203 (2016).
134. Manou, D. *et al.* The Complex Interplay Between Extracellular Matrix and Cells in Tissues. *Methods Mol. Biol. Clifton NJ* 1952, 1–20 (2019).
135. Theocharis, A. D., Skandalis, S. S., Gialeli, C. & Karamanos, N. K. Extracellular matrix structure. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 97, 4–27 (2016).
136. Sun, P. *et al.* Effects of MiR-21 on the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells in rats with atherosclerosis via the Akt/ERK signaling pathway. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 23, 2216–2222 (2019).
137. Ng, A. & Xavier, R. J. Leucine-rich repeat (LRR) proteins: integrators of pattern recognition and signaling in immunity. *Autophagy* 7, 1082–1084 (2011).
138. McEwan, P. A., Scott, P. G., Bishop, P. N. & Bella, J. Structural correlations in the family of small leucine-rich repeat proteins and proteoglycans. *J. Struct. Biol.* 155, 294–305 (2006).

139. Schaefer, L. & Iozzo, R. V. Biological Functions of the Small Leucine-rich Proteoglycans: From Genetics to Signal Transduction. *J. Biol. Chem.* 283, 21305–21309 (2008).
140. Blochberger, T. C., Vergnes, J. P., Hempel, J. & Hassell, J. R. cDNA to chick lumican (corneal keratan sulfate proteoglycan) reveals homology to the small interstitial proteoglycan gene family and expression in muscle and intestine. *J. Biol. Chem.* 267, 347–352 (1992).
141. Dolhnikoff, M., Morin, J., Roughley, P. J. & Ludwig, M. S. Expression of lumican in human lungs. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 19, 582–587 (1998).
142. Schaefer, L. *et al.* Small proteoglycans of normal adult human kidney: distinct expression patterns of decorin, biglycan, fibromodulin, and lumican. *Kidney Int.* 58, 1557–1568 (2000).
143. Raouf, A. *et al.* Lumican is a major proteoglycan component of the bone matrix. *Matrix Biol. J. Int. Soc. Matrix Biol.* 21, 361–367 (2002).
144. Chakravarti, S., Stallings, R. L., SundarRaj, N., Cornuet, P. K. & Hassell, J. R. Primary structure of human lumican (keratan sulfate proteoglycan) and localization of the gene (LUM) to chromosome 12q21.3-q22. *Genomics* 27, 481–488 (1995).
145. Chakravarti, S. *et al.* Corneal opacity in lumican-null mice: defects in collagen fibril structure and packing in the posterior stroma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41, 3365–3373 (2000).
146. Lee, S., Bowrin, K., Hamad, A. R. & Chakravarti, S. Extracellular matrix lumican deposited on the surface of neutrophils promotes migration by binding to beta2 integrin. *J. Biol. Chem.* 284, 23662–23669 (2009).
147. Zeltz, C. *et al.* Lumican inhibits cell migration through $\alpha 2\beta 1$ integrin. *Exp. Cell Res.* 316, 2922–2931 (2010).
148. Pilling, D., Vakil, V., Cox, N. & Gomer, R. H. TNF- α -stimulated fibroblasts secrete lumican to promote fibrocyte differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 112, 11929–11934 (2015).
149. Naito, Z. Role of the small leucine-rich proteoglycan (SLRP) family in pathological lesions and cancer cell growth. *J. Nippon Med. Sch. Nippon Ika Daigaku Zasshi* 72, 137–145 (2005).
150. Bubenek, S. *et al.* Assessment of gene expression profiles in peripheral occlusive arterial disease. *Can. J. Cardiol.* 28, 712–720 (2012).

151. Martín-Rojas, T. *et al.* Proteomic profile of human aortic stenosis: insights into the degenerative process. *J. Proteome Res.* 11, 1537–1550 (2012).
152. Nikitovic, D., Papoutsidakis, A., Karamanos, N. K. & Tzanakakis, G. N. Lumican affects tumor cell functions, tumor-ECM interactions, angiogenesis and inflammatory response. *Matrix Biol. J. Int. Soc. Matrix Biol.* 35, 206–214 (2014).
153. Levey, A. S. *et al.* Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 67, 2089–2100 (2005).
154. Petersmann, A. *et al.* Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes Off. J. Ger. Soc. Endocrinol. Ger. Diabetes Assoc.* 127, S1–S7 (2019).
155. Whelton, P. K. *et al.* 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertens. Dallas Tex 1979* 71, 1269–1324 (2018).
156. Lawton, J. S. *et al.* 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 145, e18–e114 (2022).
157. Easton, J. D. *et al.* Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 40, 2276–2293 (2009).
158. Lang, R. M. *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr. Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr.* 28, 1-39.e14 (2015).

159. Gawor, M. *et al.* Circulating biomarkers of hypertrophy and fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy assessed by cardiac magnetic resonance. *Biomark. Biochem. Indic. Expo. Response Susceptibility Chem.* 23, 676–682 (2018).
160. Cambronero, F. *et al.* Biomarkers of pathophysiology in hypertrophic cardiomyopathy: implications for clinical management and prognosis. *Eur. Heart J.* 30, 139–151 (2009).
161. Ho, J. E. *et al.* Biomarkers of cardiovascular stress and fibrosis in preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Open Heart* 4, e000615 (2017).
162. Kubo, T. *et al.* Significance of high-sensitivity cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 62, 1252–1259 (2013).
163. Kawasaki, T. *et al.* Usefulness of high-sensitivity cardiac troponin T and brain natriuretic peptide as biomarkers of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 112, 867–872 (2013).
164. Sultan, F. A. T. & Saadia, S. Patterns of Left Ventricular Hypertrophy and Late Gadolinium Enhancement on Cardiac MRI in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy and their Prognostic Significance - An Experience from a South Asian Country. *J. Clin. Imaging Sci.* 11, 14 (2021).
165. Zhou, Y., Yuan, J., Wang, Y. & Qiao, S. Predictive Values of Apelin for Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int. Heart. J.* 60, 648–655 (2019).
166. Hinojar, R. *et al.* ESC sudden-death risk model in hypertrophic cardiomyopathy: Incremental value of quantitative contrast-enhanced CMR in intermediate-risk patients. *Clin. Cardiol.* 40, 853–860 (2017).
167. Karabinowska-Małocha, A. *et al.* The Relationship between Cardiac Magnetic Resonance-Assessed Replacement and Interstitial Fibrosis and Ventricular Arrhythmias in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J. Pers. Med.* 12, 294 (2022).
168. Gawor, M. *et al.* The usefulness of sST2 and galectin-3 as novel biomarkers for better risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiol. Pol.* 75, 997–1004 (2017).
169. Sahin, I. *et al.* Higher copeptin levels are associated with worse outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin. Cardiol.* 40, 32–37 (2017).
170. Mohammadzadeh, N. *et al.* Moderate Loss of the Extracellular Matrix Proteoglycan Lumican Attenuates Cardiac Fibrosis in Mice Subjected to Pressure Overload. *Cardiology* 145, 187–198 (2020).



