



**TÜRK
KARDİYOLOJİ
DERNEĞİ**

HİPERTROFİK KARDİYOMİYOPATİ

AÇÇ/ESC Klinik Uzman Uzlaşısı Belgesi

HİPERTROFİK KARDİYOMİYOPATI İLE İLGİLİ KLİNİK UZMAN UZLAŞI BELGESİ

Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti'nin Klinik Uzman Uzlaşısı Belgeleri ile ilgili Çalışma Grubunun ve Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin Uygulama Kılavuzları ile ilgili Komitesi'nin Raporu

Writing Committee Members, Barry J. Maron, (Co-Chair)^{ab}, William J. McKenna, (Co-Chair)^{ab*}, Gordon K. Danielson, Lukas J. Kappenberger^{ab*}, Horst J. Kuhn^{b*}, Christine E. Seidman, Pravin M. Shaha, William H. Spencer III^a, Paolo Spirito^{ab*}, Folkert J. Ten Cate^{ab*}, E. Douglas Wigle^a

ACCF Task Force on Clinical Expert Consensus Documents Members, Robert A. Vogel, (Chair), Jonathan Abrams, Eric R. Bates, Bruce R. Brodie¹, Peter G. Danias¹, Gabriel Gregoratos, Mark A. Hlatky, Judith S. Hochman, Sanjiv Kaul, Robert C. Lichtenberg, Jonathan R. Lindner, Robert A. O'Rourke, Gerald M. Pohost, Richard S. Schofield, Cynthia M. Tracy, William L. Winters Jr | ESC Committee for Practice Guidelines Members*, Werner W. Klein, (Chair), Silvia G. Priori, (Co-Chair), Angeles Alonso-Garcia, Carina Blomstrom-Lundqvist, Guy De Backer, Jaap Deckers, Markus Flather, Jaromir Hradec, Ali Oto, Alexander Parkhomenko, Sigmund Silber, Adam Torbicki

Dokümanın Türkçe çevirisini gözden geçirenler:

Tuğrul Okay, Fehmi Mercanoğlu, Bülent Mutlu.

Türk Kardiyoloji Derneği Kılavuz Kurulu

Dr. Oktay Sancaktar, Başkan

Dr. Hakan Kültürsay

Dr. Nevres Koylan

Dr. Haldun Müderrisoğlu

Dr. Engin Bozkurt

Dr. Bülent Mutlu

Dr. Ahmet Temizhan

© American College of Cardiology Foundation and

European Society of Cardiology; 2003

European Society of Cardiology

2035, Route des Colles, Les Templiers - BP 179,

06903 Sophia Antipolis Cedex - France

Tel: +33 4 92 94 7600, Faks: +33 4 92 94 7601

E-mail: guidelines@escardio.org Web site: www.escardio.org

İçindekiler

• Önsöz	3
• Giriş.....	4
Komitenin düzenlenmesi ve kanıtların gözden geçirilmesi	4
Bu Uzman Uzlaşısı Belgesinin Amacı	4
• Genel görüşler ve bakış açıları	5
• İsimlendirme, tanımlar ve klinik tanı.....	5
• Sol ventrikül çıkışı yolu obstrüksiyonu.....	6
• Genetik özellikler ve moleküler tanı	9
• Klinik seyir konusundaki genel görüşler.....	13
• Belirtiler ve farmakolojik tedavi stratejileri	16
Beta adrenerjik blokerler	17
Verapamil	18
Disopiramid.....	19
Son dönem hastalarda ilaç kullanımı	20
Aseptomatik hastalar	21
Enfektif endokardit profilaksisi.....	21
Gebelik.....	22
• İlaça yanıt vermeyen hastalarda tedavi seçenekleri	22
• Çıkışyolu obstrüksiyonunu ve semptomları gideren diğer yaklaşımlar	25
Çift odacıklı kalp pili uygulaması.....	25
Perkütan alkol septal ablasyonu	28
• Ani Kardiyak Ölüm	34
Risk sınıflaması.....	34
Korunma	40
Sporcular ile ilgili öneriler	42
• Atriyal Fibrilasyon	43
• Kaynaklar	45

Önsöz

Bu belge, Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti Vakfı (American College of Cardiology Foundation-ACCF) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (European Society of Cardiology-ESC) kaynaklarını bir araya getirmek suretiyle, bir Klinik Uzman Uzlaşısı Belgesi (Clinical Expert Consensus Document; CECD) olarak hazırlanmıştır. Bu belgenin, hipertrofik kardiyomyopati hastalarının tanı ve tedavisi ile ilgili güncel görüşleri ortaya koyması amaçlanmıştır. Klinik Uzman Uzlaşısı Belgeleri, pratisyenleri, ödeme yapanları ve konuyla ilgili diğer kişileri, ACCF ve ESC'nin, klinik uygulamada gelişmekte olan alanlar ve/veya yaygın olarak kullanılan ya da yeni teknolojilere ilişkin görüşler konusunda bilgilendirmek amacıyla hazırlanmaktadır. Uzman uzlaşısı belgelerinin kapsayacağı başlıkların yukarıdaki şekilde düzenlenmiş olmasının nedeni, bazı konulara ilişkin kanıtlar, teknolojik deneyimler ve/veya klinik uygulamaların, Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti/Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA) Uygulama Kılavuzları'nın resmi sürecinde değerlendirilmeyi hak edecek denli bir gelişme evresi geçirmemiş olduğunun kabul edilmesidir. Sıklıkla, söz konusu başlık halen devam etmekte olan çok sayıdaki araştırmanın konusudur. Bu nedenle, okuyucular CECD'yi ACC ve ESC'nin kesin kanıtların henüz bulunmadığı veya mevcut kanıtların henüz yeterince kabul görmediği alanlarda, klinik uygulamayı yönlendirmek ve bilgilendirmek için gösterebildiği en iyi yaklaşım olarak kabul etmelidir. CECD'ler, mümkün oldukça endikasyon ve kontrendikasyonları da kapsarlar. CECD'lerin kapsadığı bazı konular, daha sonra ACC/AHA Uygulama Kılavuzları tarafından da ele alınacaktır.

Klinik Uzman Uzlaşısı Belgeleri Çalışma Grubu, belgeyi hazırlayan uzmanların, dış ilişkilerinden veya kişisel ilgi alanlarından kaynaklanabilecek mevcut veya muhtemel çıkar çatışmalarından kaçınmak için her tür çabayı gösterir. Özellikle, metni kaleme alan grubun (yazıcı grup; "writing committee") tüm üyelerinden, mevcut veya muhtemel çıkar çatışması olarak kabul edilebilecek tüm ilişkilerini çalışma grubunu bilgilendirmek açısından beyan etmeleri istenir. Bu ifadeler, üst çalışma grubu tarafından gözden geçirilir ve ilk toplantıda, yazıcı grubun tüm üyelerine sözlü olarak bildirilir ve değişiklikler oldukça da güncellenir.

Robert A. Vogel, MD FACC
ACCF Klinik Uzman Uzlaşısı Belgeleri Çalışma Grubu Başkanı

Werner W. Klein, MD, FACC, FESC
ESC Uygulama Kuralları Komitesi Başkanı

Giriş

Komitenin düzenlenmesi ve kanıtların gözden geçirilmesi

Yazıcı Komite, Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti Vakfı (American College of Cardiology Foundation-ACCF) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği'ni (European Society of Cardiology-ESC) temsil eden, hipertrofik kardiyomiyopati (HKM) alanında uzmanlığı kabul edilmiş katılımcılardan oluşmuştur. Hem akademik hem de özel sektör temsil edilmiştir. Belge, ACCF tarafından atanan 2 kurum görevlisi uzman, ESC tarafından atanan 3 kurum görevlisi uzman, ACCF Klinik Elektrofizyoloji Komitesi'nin 12 üyesi ve ilaveten Yazıcı Komite tarafından görevlendirilen 4 uzman tarafından gözden geçirilmiştir. Belge, Ağustos 2003'te, ACCF Mütevelli Heyeti ve Temmuz 2003'te ESC Kurulu tarafından onaylanmıştır. Bu belge, Klinik Uzman Uzlaşısı Belgeleri Çalışma Grubu tarafından yeniden gözden geçirilinceye veya kullanımdan kaldırılıncaya dek geçerli kabul edilecektir. Bu belgenin sonunda kaynak gösterilen yayınlara ek olarak, ACCF ve ESC'nin internet sitelerinde, konuya ilişkin destekleyici kaynakları da içeren bir kaynakça bulunmaktadır.

Bu Uzman Uzlaşısı Belgesinin Amacı

Hipertrofik kardiyomiyopati, karmaşık ve nisbeten sık görülen genetik bir kalp hastalığıdır (erişkin toplumda yaklaşık 1:500 sıklığında)1 ve 40 yıldan uzun bir süredir yoğun inceleme ve araştırma konusu olmuştur.2-15 Hipertrofik kardiyomiyopati, kadın ve erkekleri eşit oranda etkiler ve birçok ırkta ve ülkede ortaya çıkar; ancak kadınlarda, azınlıklarda ve yeterli hizmet alamayan toplumlarda yeterince tanımlanamamaktadır.16-20

Hipertrofik kardiyomiyopati, gençlerde (eğitilmiş sporcular dahil) ani kardiyak ölümün özellikle sık rastlanan bir nedenidir21-29 ve her yaşta hastada, ölüm ve komplikasyon nedeni olabilir, bununla birlikte sıklıkla normal bir hayat beklentisi de söz konusu olabilir30-35 Heterojen klinik seyri ve görünümü nedeniyle,7,36-42 HKM sıklıkla belirsizliği ve dolayısıyla kardiyovasküler hastalık uzmanları, özellikle de bu tür hastalarla sık karşılaşmayanlar, için hastalığa yaklaşımda güç bir durumu ifade eder.

Ayrıca, HKM'li hasta alt kümelerini hedefleyen yeni tedavi stratejilerinin yakın zamanda gündeme gelmesiyle birlikte,7,43-49 tartışma kaçınılmazdır ve bunun sonucu belli aralıklarla çözülmesi zor problemler ortaya çıkar. Dolayısıyla, HKM'nin hızla gelişen takip ve tedavisine ilişkin klinik konuları geniş bir bakış açısıyla ortaya koymanın ve açıklığa kavuşturmanın tam zamanıdır.

Genel görüşler ve bakış açıları

Bu bilimsel klinik beyan, ACC ve ESC tarafından görevlendirilmiş uzmanlardan oluşan bir grubun uzlaşısını yansıtmaktadır. Yazıcı grup, her biri HKM konusunda geniş bir deneyime sahip olan kardiyovasküler hastalık uzmanlarından ve moleküler biyologlardan oluşmuştur. Uzmanlar grubu, büyük oranda, bu karmaşık hastalığın takip ve tedavisi üzerinde odaklanmış ve HKM hastalığının geniş yelpazesi içinde bulunan çok sayıdaki hasta alt gruplarının sağduyulu, pratik ve güncel bir yaklaşımla tedavisi için stratejiler geliştirmiştir. HKM'ye, genel kardiyoloji uygulamasında çok sık rastlanmaması, hastalığın çok farklı şekillerde ortaya çıkabilmesi, ölüm ve diğer komplikasyonlara yol açan mekanizmaların çeşitliliği ve hastanın olağan dışı nedenlerle başvurması gibi nedenlerle,^{7,11,13,36-38,42,51-59} ilaçlara veya cihazlara ilişkin kararları belirleyen kanıtlar genellikle randomize olmayan ve geriye dönük araştırmalardan elde edilmiştir. Koroner arter hastalığı (KAH) ve konjestif kalp yetersizliğinin takip ve tedavisine ilişkin önemli soruları yanıtlayan çalışmalar gibi geniş çaplı, kontrollü ve randomize çalışma tasarımları,⁶⁰⁻⁶² yukarıda sayılan nedenlerden dolayı, HKM için sağlanamamıştır. Bu nedenle, tedavi stratejileri, zorunlu olarak, sıklıkla gözlemsel tasarımlı, nadiren de nisbeten küçük hasta gruplarıyla yapılan çalışmalardan, araştırmacıların kişisel klinik deneyimlerinin birikiminden elde edilen veya diğer kalp hastalıklarından makul çıkarımlar yapılarak elde edilen verilerden yararlanılarak oluşturulmuştur. Dolayısıyla, tüm hastalar için geçerli olan, prognozu ve tedaviyi belirleyen kesin klinik akış şemalarının hazırlanması güç olmuştur ve bu konuda henüz tam bir uzlaşi sağlanamamıştır. Bazı klinik durumlarda, takip ve tedaviye ilişkin karar ve stratejilerin, hastanın bireysel özelliklerine göre belirlenmesi kaçınılmazdır.

Son on yılda, HKM'nin moleküler temeli, klinik seyri ve tedavisine ilişkin bilgilerde önemli bir artış olmuştur. Özellikle, bu hastalığın çok sayıdaki klinik ve moleküler heterojenitesi ve -tedaviye ilişkin görüşleri kaçınılmaz bir şekilde etkileyen- çok sayıdaki hasta alt grupları, giderek daha fazla fark edilir olmuştur. Bu hastalığın takip ve tedavisine ilişkin stratejilerin bir kısmı yenidir ve halen gelişmeye devam etmektedir; bu nedenle bu belge, bu stratejilerin tedavi donanımı içindeki rolünü her zaman kesin olarak değerlendiremeyebilir. Ayrıca, hastalığın geniş yelpazesi içindeki bazı nadir dışı alt gruplar için, tedaviyi kesin olarak yönlendirebilecek yeterli veri bulunmamaktadır. Uzmanlar grubu, bütün bunları göz önünde bulundurarak, sadece güncel ve uygun bir belge değil, aynı zamanda, yıllarca geçerliliğini koruyacak bir belge hazırlamayı amaçlamıştır.

İsmlendirme, tanımlar ve klinik tanı

HKM'nin klinik tanısını en kolay ve güvenilir biçimde koymanın yolu, iki boyutlu

ekokardiyografide sol ventrikül hipertrofisi'nin (sol ventrikül duvar kalınlaşmasının yaygın veya segmental şeklini gösteren ve tipik asimetric dağılımlı hipertrofi) gösterilmesidir.³⁶ Sol ventrikül duvarının kalınlaşması, hipertrofiye yol açabilecek başka bir kardiyak veya sistemik hastalık (örn., hipertansiyon veya aort darlığı) olmaksızın ve sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonundan bağımsız olarak, genişlememiş ve hiperdinamik bir odacığın (sıklıkla sistolde kavitenin tamamen tıkanır) bulunması ile birlikte dir.^{1,5,7,36} HKM'nin mutata klinik tanı kriteri maksimum duvar kalınlığının 15 mm veya üzerinde bulunması olduğu halde, genotip-fenotip ilişkileri, duvardaki herhangi bir kalınlaşmanın (normal sınırlar içerisinde olanlar da dahil olmak üzere), HKM mutanta geninin varlığıyla ilişkili olabileceğini göstermiştir.^{6,17,19,63-65} Sol ventrikül duvarındaki, muhtemelen HKM ile ilişkili 13-14 mm'lik hafif bir kalınlaşma, sporcu kalbinin belirli uç örneklerini ifade eden fakat fizyolojik nitelikteki hipertroflilerden ayırt edilmelidir.⁶⁶⁻⁶⁸ Tüm sol ventrikülün yüksek çözünürlüklü tomografik görüntülerinin elde edilmesini sağlayan gelişmiş manyetik rezonans görüntüleme yönteminin kullanıma girmesi, özellikle ekokardiyografik çalışmalardan teknik açıdan yeterli olmaması veya segmental hipertrofinin, sol ventrikül duvarı içinde olağan dışı yerleşimler göstermesi halinde,- ek bir tanı yöntemi olarak yarar sağlayabilir.

Teare'nin 1958'deki modern tanımından bu yana, klinik heterojenitesi, günlük kardiyoloji uygulamalarında nisbeten az görülmesi ve geçmişteki araştırmacıların bu hastalıkla ilgili farklı deneyimlerini yansıtacak şekilde, HKM birçok farklı isimle anılmaktadır. İsimlendirme konusunda yaşanan bu sorun, hastalığın, tıp ve tıp dışı çevrelerde tanınmasına bir engel oluşturmuştur. Günümüzde hipertrofik kardiyomiyopati (veya HKM) ismi, geniş çapta kabul görmektedir,⁷ çünkü HKM, sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunun hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati,⁷⁰ müköler subaortik stenoz⁷¹ veya idiyopatik hipertrofik subaortik stenoz⁷² isimlendirilmelerinde olduğu gibi, hastalığın değişmez bir özelliği şeklindeki yanlış çıkarımlara yol açmadan, hastalığın tüm yelpazesini tanımlamaktadır. Gerçekten de, HKM'li hastaların çoğunda, normal şartlarda dinlenme halinde çıkış yolu obstrüksiyonu yoktur; ancak uyarıcı manevralar veya maddeler aracılığıyla, farklı seviyelerde dinamik subaortik gradyentler ortaya çıkabilir.^{7,13,41,72} ⁷⁷ Obstrüksiyonun (dinlenme halinde) sıklıkla bulunmamasına karşın, hem semptomatik hem de asemptomatik hastalarda tedavi yöntemlerinin çoğunun, çıkış yolu obstrüksiyonu olan HKM'li hastaları hedeflemiş olması dikkate değer bir bulgudur.^{41,43-49,78-108}

Sol Ventrikül Çıkış Yolu Obstrüksiyonu

HKM'nin tıkanmayla veya tıkanmasız seyreden tiplerinin birbirinden ayırt edilmesi, klinik açıdan önem taşır. Bu ayırım, dinlenme ve/veya provakasyon

halinde, sol ventrikül çıkış gradyentinin bulunup bulunmamasına göre yapılır.^{5,7,11,13,41,109,110} Aslında, hastaların çoğunda geleneksel yaklaşım tedavi stratejilerinin, hemodinamik duruma göre belirlenmesi şeklinde olmuştur. Çıkış yolu gradyentleri, güçlü bir apikal sistolik üfürüme eşlik eden bir dizi farklı ve ilginç klinik bulgunun ortaya çıkmasına,^{14,72,11} ventriküler septumun bazal kısmında hipertrofi ile birlikte çıkış yolunun daralmasına ve bir çok hastada mitral kapakta genişleme ve uzamaya yol açar.^{39,112-114} Obstrüksiyon subaortik^{13,71,72} olabileceği gibi, kavitenin ortasında da^{13,115} yerleşim gösterebilir. Subaortik tıkanmanın nedeni, mitral kapak yaprakçıklarının sistolik öne hareketi ("systolic anterior motion"; SAM) ve ventriküler septuma mid-sistolik teması olabilir.^{13,71,113,116-119} Çıkış yolunun bu şekilde mekanik olarak engellenmesi, sistolün erken döneminde fırlatılan kanın önemli bir kısmının yüksek hızlı ejeksiyonu sırasında gerçekleşir. Sistolik öne hareket, muhtemelen bir sürükleme etkisine^{117,122} veya daha yüksek bir ihtimalle bir Venturi fenomenine^{13,118} bağlı olabilir ve sadece subaortik tıkanmadan değil, eşzamanlı olarak gerçekleşen ve yaprakçıkların yetersiz eşleşmesi sonucunda ortaya çıkan mitral yetersizliğinden (genellikle hafif veya orta düzeyde) de sorumludur. Mitral yetersizliği, tipik olarak sol atriyumda arkaya doğru yönelmektedir;^{11,123} mitral yetersizliği akımı sol atriyumda merkeze veya öne doğru yönlendiriyorsa, bu takdirde mitral kapağa ilişkin bağımsız anormalliklerden kuşkululanmalıdır (örn., miksomatöz dejenerasyon, mitral kapakçıklarda fibroz veya papiller kas lokalizasyonu anomalisi).^{13,91,115,124} Gradyentlerin ve çıkış yolundaki engelin nadir (muhtemelen olguların %5'inde) bir nedeni de, genellikle mitral-septal temasın olmaması halinde- kavitenin orta bölgesindeki, anterolateral papiller kasın anormal bir şekilde doğrudan anteriyor mitral küspise yapışması, aşırı mid-ventriküler miyokard veya papiller kasdaki aşırı hipertrofi ve yanlış dizilimdir.^{13,91,115}

Geçmişte belirli aralıklarla tartışma konusu olmakla birlikte,^{72,120,125,126} subaortik gradyentin (30 mm Hg veya daha fazla) ve beraberindeki sol ventrikül kavite içi basınç artışının, çıkış yolunda gerçek mekanik engeli yansıttığı ve HKM'li hastalarda patofizyolojik ve prognostik öneme sahip olduğu yaygın bir biçimde kabul görmektedir.^{127,128} Aslında, çıkış yolu obstrüksiyonu, HKM ile ilişkili ölümün (obstrüksiyon olmayan hastalara göre nisbi risk 2.0), New York Kalp Birliği (New York Heart Association-NYHA) sınıflamasına göre sınıf III veya IV ciddi semptom gelişmesinin; kalp yetersizliği ve inmeye bağlı ölüm (obstrüksiyon olmayan hastalara göre nisbi risk 4.4)'ün güçlü ve bağımsız bir öngördürücüsüdür.¹²⁷ Ancak, gradyentin eşik değeri 30 mm Hg'nin üzerine çıkarıldığında, çıkış yolu obstrüksiyonuna bağlı ciddi semptom ve ölüm gelişme ihtimali daha yüksek bulunmamıştır.¹²⁷

Kronik çıkış yolu gradyantleri ile ilişkili hastalık sonuçlarına muhtemelen, sol ventrikül duvar gerilimi, miyokard iskemisi ve sonunda hücre ölümü ve yerini fibroz dokunun alması aracılık eder.^{7,127,129} Dolayısıyla, sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunun varlığı, en üst düzeyde tıbbi yaklaşıma cevap vermeyen ciddi derecede semptomatik hastalarda, belirgin subaortik gradyantleri azaltmak veya ortadan kaldırmak için girişim yapılmasını gerekli kılar^{11,14,41,127}

HKM'deki obstrüksiyon tipik olarak dinamik nitelik taşır (yani, sabit değildir): çıkış yolu gradyantinin büyüklüğü (hatta varlığı) kendiliğinden değişebilir ve ağır bir yemek veya az miktarda alkol gibi çeşitli fizyolojik değişikliklere bağlı olarak önemli ölçüde farklılık gösterebilir.^{72,73,109} Hastaları, hemodinamik alt gruplara ayırmak için farklı gradyant sınır değerleri önerilmiş olmakla birlikte, gradyente göre kesin hemodinamik sınıfların belirlenmesi güç olabilir; çünkü her bir hastada, öngörülemeyen dinamik değişiklikler ortaya çıkabilir.^{72,73}

Bununla birlikte, tüm HKM hastalık yelpazesini, hemodinamik alt gruplara ayırmak mantıklıdır. Bu sınıflama, devamlı Doppler akımı ("continuous wave Doppler") ile belirlenen temsili anlık (enstantane) zirve gradyentine dayanılarak yapılabilir: 1) obstrüktif- gradyant bazal şartlarda (istirahat halinde) 30 mm Hg veya üzerinde olması (Doppler ile 2.7 m/s), 2) latent (uyarılabilir) obstrüksiyon-gradyant bazal şartlarda 30 mm Hg'den az, uyarılma halinde ise 30 mm Hg veya üzerinde olması, 3) non-obstrüktif- gradyant bazal ve uyarılabilir şartlarda, 30 mm Hg'nin altında olması. Halihazırdaki klinik eğilim uyarınca, sol ventrikül çıkış yolu gradyenti rutin uygulamada devamlı Doppler akımı ("continuous wave Doppler") ile girişimsel olmayan (non-invazif) bir şekilde ölçülmektedir. Bu yaklaşım, (aterosklerotik koroner arter hastalığı veya intrinsek kapak hastalığı gibi eşlik eden anomalilerden şüphelenmediği sürece) hastalığın seyri sırasında seri olarak kalp kateterizasyonu gereksinimini ortadan kaldırmaktadır.

Geçmişte, ekokardiyografi, kalp kateterizasyonu ve egzersiz laboratuvarlarında latent (indüklenebilir) gradyantleri ortaya çıkarmak için çeşitli girişimlerin (örn., amid nitrit solunması, Valsalva manevrası, ventrikülün erken vuru sonrası cevap, isoproterenol veya dobutamin infüzyonu, ayakta durma ve fizyolojik egzersiz) geliştirilmiş olduğunu vurgulamak önemlidir,^{3,72,73} ancak, bu manevralar için kesin bir standardizasyon yapmak mümkün olmamıştır ve bunların birçoğu fizyolojik olmayan yöntemler olarak kabul edilmiştir. Hastanın takip ve tedavisine ilişkin önemli kararlar verebilmek açısından, egzersiz sırasında ve/veya hemen sonrasında latent gradyantlerin tanımlanabilmesi için en fizyolojik ve tercih edilen uyarıcı manevra -HKM ile ilişkili belirtiler tipik olarak egzersiz ile ortaya

çıkıldığı takdirde- "treadmill" veya bisiklet egzersiz testidir. Alkol ile septal ablasyon bölümünde de tartışıldığı gibi, intravenöz dobutamin uygulanması, tercih edilmeyen bir yöntemdir.^{130,131}

Genetik özellikler ve moleküler tanı

Hipertrofik kardiyomiyopati, Mendel'in otozomal dominant geçiş kuralları uyarınca kalıtsal olarak edinilir ve her biri, kasılma, yapılandırma veya düzenleyici işlevlere sahip kalın ve ince liflerden meydana gelen kalp sarkomerinin protein elemanlarını kodlayan 10 genden herhangi birinin mutasyonu sonucunda ortaya çıkar.^{6,9,17-19,64,65,132-139} Farklı özelliklere sahip klinik yelpaze tek bir hastalık ve sarkomerin birincil hastalığı olarak kabul etmek edilebilir.^{18,63} HKM'ye en sık neden olan üç gen, beta-miyozin ağır zinciri (ilk tanımlanan), miyozin bağlayan protein C ve kardiyak troponin T, günümüze değin genotiplendirilmiş olan hastaların muhtemelen yarısından fazlasını oluşturmaktadır. Diğer yedi gen, daha az sayıda hastadan sorumludur: düzenleyici ve esansiyel miyozin hafif zincirleri, titin, alfa-tropomiyozin, alfa-aktin, kardiyak troponin-I ve alfa miyozin ağır zinciri. Bu genetik çeşitlilik, gen içi heterojenite ile uyum içindedir; yaklaşık 200 mutasyon tanımlanmıştır (bakınız <http://genetics.med.harvard.edu/~seidman/cg3>). Bu mutasyonların çoğu sadece bir amino asit kalıtıntısının, bir başkasıyla yer değiştirmesi şeklindedir ("missense" mutasyon).⁶³ Aslında, HKM'den sorumlu moleküler kusurlar, birbiriyle ilişkisiz bireylerde genellikle farklıdır ve kuşkusuz ki önceden tanımlanmış genlerde (hatta, her biri az sayıda ailesel HKM olgusundan sorumlu olan başka genlerde de) daha tanımlanması gereken birçok mutasyon bulunmaktadır.

HKM'nin fenotipik ifadesi (yani sol ventrikül hipertrofisi), sadece nedensel mutasyonun sonucunda değil, aynı zamanda, değiştirici genlerin ve çevresel faktörlerin de etkisi altında ortaya çıkar.^{140,141} Değiştirici genlerin, morfolojik oluşum üzerindeki etkisinin boyutu henüz sistematik olarak araştırılmamış olmakla birlikte, aynı aileden olup, hastalığa neden olan aynı mutasyonları taşıyan bireyler arasındaki fenotipik değişkenlikten anlaşılabilir. Hipertrofinin moleküler biyolojik özelliklerinin karmaşık yapısı nedeniyle, çok sayıda gen fenotipin ifade edilmesini etkileyebilir. Sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili elektrofizyolojik anormalliklerin ortaya çıkışı konusunda genetiğin rolü, giderek daha fazla fark edilmeye başlanmıştır. Örneğin, beta-miyozin ağır zinciri Arg663 His mutasyonu ile, HKM'de atriyal fibrilasyon (AF) riskinin arttığı gösterilmiştir.¹³⁶

Hücrel enerji homeostazının düzenleyicisi olarak işlev gören, AMP ile aktive olmuş protein kinazın (PRKAG2'nin), gama-2-düzenleyici alt birimini kodlayan

gendeki "missense" mütasyonların, ventriküler preeksitasyon ile seyreden ailesel sol ventrikül hipertrofisine yol açtığı bildirilmiştir.^{134,142} Sol ventrikül hipertrofisi için farklı bir moleküler neden olan, miyosit dizilimindeki bozulma (kısmen, miyositlerdeki glikojen birikimini yansıtır) gibi klasik histolojik belirtilerin ve ilerleyici iletim sistemi hastalığı ile kalp blokunun bulunmaması, PRKAG2'yi HKM'deki tipik sarkomer proteini geni mütasyonlarından ayırt etmeye yarar.¹⁴² Aslında bu sendrom, gerçek HKM'den farklı bir metabolik depo hastalığı olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, kardiyak miyopatisi ve WPW hastalığı olan olguların klinik risk değerlendirmesini ve tedavisini, HKM'li hastalardan elde edilen verilere dayandırmak doğru olmayabilir. Ayrıca, sol ventrikül duvarında, HKM'yi andırır kalınlaşma, başka hastalıkları olan çocuklarda (ve bazen erişkinlerde) (örn., Noonan sendromu, mitokondriyal miyopatiler, Friedrich ataksisi, metabolik bozukluklar, Anderson-Fabry hastalığı [lizozomal enzim alfa-galaktozidazın X'e bağlı yetmezliği], sol ventrikül "non-compaction"¹⁴⁵ ve kardiyak amiloydoz,¹¹⁰) görülebilir.

Son on yıl içinde yapılmış olan moleküler biyolojik çalışmalar, HKM'nin belirgin klinik ve genetik heterojenitesini vurgulamış ve konuya ilişkin yeni bakış açıları kazandırmıştır; bunların arasında, mutant bir genin etkisi altında olan, fakat iki boyutlu ekokardiyogramda (veya EKG'de) hastalığa ilişkin kanıtları bulunmayan hastaların, klinik öncesi dönemde tanınabilmesi de sayılabilir.^{6,17,57,64,65,146,147} Aslında HKM'nin, hastalık fenotipinin eksik ve zaman içinde ve değişken şekillerde ortaya çıkması ve hastalıktan etkilenmiş bir çok kişinin klinik olarak tanınmaması yüzünden genel kardiyoloji uygulamasında bu hastalığın yeterince temsil edilememesi nedenleri ile, genel toplumda belirtilen 1:500 oranından (ortaya çıkan fenotipin ekokardiyografi ile tanınmasına dayanılarak)¹ daha sık görülmesi muhtemeldir.⁵⁰ Bireysel soyağacının klinik değerlendirmesinde, etkilenen olgunun, hastalığın ailesel doğası ve otozomal geçişi hakkında bilgilendirilmesi zorunludur.

Genetik bir kusur taşıyan bireylerin tümünde, yaşamın her döneminde, HKM'ye ilişkin klinik özellikler (örn., ekokardiyogramda sol ventrikül hipertrofisi, EKG'de anormal kalıp veya hastalıkla ilişkili belirtiler) bulunması şart değildir; özellikle gençlerde, 12 derivasyonlu EKG bozuklukları veya Doppler doku görüntülemeye saptanan diyastolik fonksiyon bozukluğu, fenotipin ekokardiyogramda görünür olmasından önce ortaya çıkabilir.¹⁴⁸⁻¹⁵¹ Aslında, klinik ve moleküler genetik çalışmalar, HKM'ye neden olan mutant genin varlığını göstermek için, sol ventrikül duvarının belirli bir kalınlığa sahip olması gerektiğini ortaya koymuştur.^{17,65,146-148,152} Örneğin, 13 yaşından küçük çocukların, ekokardiyogramda sol ventrikül hipertrofisine ilişkin kanıtlar olmaksızın, "sessiz" mütasyon taşıyıcıları olmaları, sık rastlanan bir durumdur. Bu tür çocuklarda

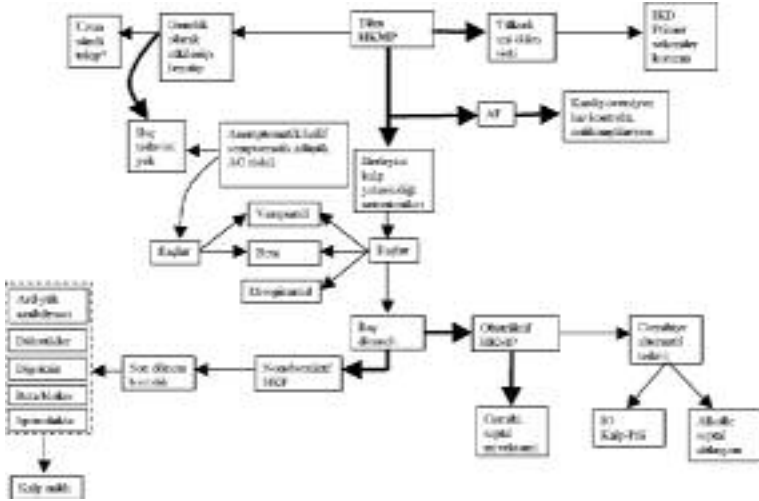
en sık rastlanan gelişim, ergenlik yıllarında vücuttaki büyüme ve olgunlaşmayla birlikte, sol ventrikülün önemli ölçüde yeniden şekillenmesi ile birlikte sol ventrikül hipertrofisinin kendiliğinden ortaya çıkması şeklindedir; hastalığın morfolojik ifadesi, genellikle fiziksel olgunlaşma gerçekleştikten sonra (17-18 yaş civarında) tamamlanır.^{150,152,153}

Ayrıca, son yıllarda, erişkin bireylerde, eksik penetrans olabileceğini ve hastalığın (en sık kardiyak miyozin bağlanma proteini-C veya troponin T mutasyonlarına bağlı olarak) sol ventrikül hipertrofisi olmadan (minimal hipertrofi ile) ortaya çıkabileceğini gösteren genotip-fenotip çalışmalarına dayanılarak, HKM için yeni tanı kriterleri geliştirilmiştir.^{17,19,65,135,149,151} Hem kesitsel, hem de seri ekokardiyografi çalışmaları,⁶⁵ miyozin bağlanma proteini C genindeki mutasyonların, yaşa bağlı penetrans gösterdiğini ve fenotipin geç ortaya çıkmasına yol açtığını ortaya koymuştur. Geç ortaya çıkan hastalıkta, sol ventrikül hipertrofisinin ekokardiyogramda ilk kez belirmesi orta yaşlarda ve hatta daha geç gerçekleşir. Bu nedenle, büyüme tamamlandıktan sonra elde edilen ekokardiyogramın (ve EKG'nin) normal bulunmasının, genetik olarak etkilenmemiş bir akrabayı tanımladığı şeklindeki geleneksel inanış, yeniden gözden geçirilmiştir. Bu tür geç ortaya çıkan fenotipik hastalıklar, erişkinlik dönemine girmiş ve belirtisi olmayan aile bireylerine sadece normal bir ekokardiyograma ve EKG'ye dayanılarak hastalığa neden olan mutant bir HKM geni taşımadıklarına dair kesin bir güvence vermenin artık mümkün olmadığını ortaya koymaktadır.

Birinci dereceden akrabaların ve diğer aile bireylerinin klinik açıdan taranması teşvik edilmelidir. Bu nedenle, DNA temelli bir tanı yöntemi kullanılamayacaksa, aile bireylerinin taranması için önerilen klinik stratejiler, ergenlik sırasında (12-18 yaş) her yıl anamnez, fizik muayene, 12 derivasyonlu EKG ve iki boyutlu ekokardiyografi değerlendirmelerini kapsar. Sol ventrikül hipertrofisinin erişkinlikte geç ortaya çıkma olasılığı nedeniyle, ekokardiyogramı normal olan erişkin ya da 18 yaşını geçmiş akrabaların her beş yılda bir klinik incelemeden geçmesi makul ve tedbirli bir yaklaşımdır. On iki yaşından küçük akrabaların sistematik taranması, çocukta yüksek riskli bir aile öyküsü bulunmadıkça veya çocuk yoğun rekabete dayalı spor programlarına katılmadıkça, çoğu kez gerekmez. Aile taraması yoluyla (veya başka şekilde) tanımlanan hasta olguların, "Risk Değerlendirmesi ve Ani Kardiyak Ölüm" başlığı altında tanımlandığı şekilde, yaklaşık 12-18 aylık aralarla değerlendirilmesi benimsenmiştir.

HKM tanısını koymanın en kesin yolu, mutant genler için laboratuvarında DNA analizi yapılmasıdır. Ancak günümüzde, genetik araştırmaların, pratik klinik

uygulamalara ve rutin klinik yaklaşımlara dönüştürülmesini engelleyen bazı unsurlar bulunmaktadır. Bunlar arasında, genetik heterojenitenin fazla olması, nedensel mutasyonların -her biri ayrı ayrı düşünüldüğünde- HKM'li hasta kitlesinde çok sık olmaması ve karmaşık, zaman alıcı ve pahalı laboratuvar yöntemlerinin kullanımı açısından bakıldığında hastalığa neden olan 10 farklı mutasyonun arasından sadece birini tanımlamanın zorluğu sayılabilir. Günümüzde mutasyon analizi, araştırma amaçlı birkaç laboratuvarda yapılabilmektedir. Yakın zamanda, doğrudan DNA sıralanması için daha iyi otomatik yöntemlerin ve sıralanma" profilinin çıkarılması amacıyla dolaylı yaklaşımların geliştirilmiş olması, büyük soyağaçları söz konusu olduğunda, aile üyelerini ve karmaşık bağlantı analizlerini için içine karıştırmadan, tek olguda HKM'nin moleküler nedeninin belirlenmesine imkan tanımıştır. Fakat, her olguda incelenmesi gereken genlerin sayısının ve boyutunun büyüklüğü, gen temelli tanının etkinliğini sınırlamaya devam etmektedir. Ancak, bir olguda mutasyon bir kez saptandıktan sonra, tüm aile bireylerinin genetik durumunun tam olarak tanımlanması artık kolay ve ucuzdur.



Şekil 1 Hipertrofik kardiyomiyoPATİnin (HKM'nin) geniş yelpazesi dahilindeki hasta alt gruplarının klinik görünümü ve tedavi yaklaşımları. Ayrıntılar için metne bakınız. AF = atriyal fibrilasyon; İÖ = iki odacıklı; İKD = implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör; AÖ = ani kardiyak ölüm ve Rx = tedavi. 11 numaralı kaynaktan, izin alınarak uyarlanmıştır. * Özel durumlar dışında özel bir tedavi veya girişim gerekmez.

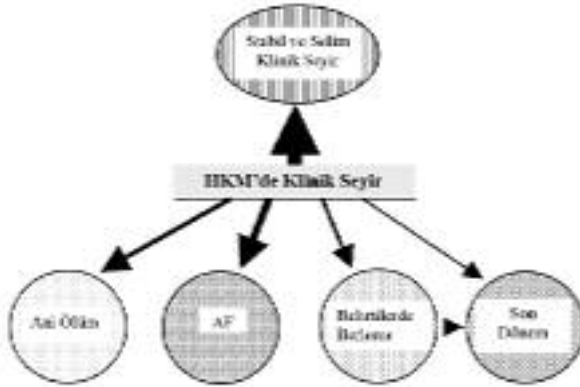
Gen tedavisinin, insanlardaki kalıtsal bazı hastalıklara uyarlanması konusu ilgi görmekle birlikte, halihazırda HKM'de bu teknolojinin klinik kullanımı son derece zordur. Hipertrofik kardiyomiyoPATİ, otozomal dominant olarak

geçmektedir ve etkilenen kişilerde, alellerden biri mutasyonlu, diğer ise mutasyonsuzdur. Bu hastalıktaki mutasyonların çoğunda kodlanan protein içindeki amino asitlerden sadece biri değiştiğinden, teorik olarak gen tedavisinin zor görevi seçici olarak mutasyonlu geni, kodlanan proteini veya her ikisini birden hedeflemek ve etkisizleştirmek olacaktır. Ayrıca, bu hastalığın bazı şekillerinde belirtilerin bulunmadığı ve hastanın normal yaşam süresini tamamlayabildiği dikkate alındığı takdirde, hastaların gen tedavisi için seçilmeleri de karmaşa yaratacaktır. Bunun yanı sıra, bu tür tedavi edici girişimler muhtemelen sadece yüksek riskli ailelerin sol ventrikül hipertrofisi gelişmeden önce tanınan çok genç üyelerinin oluşturduğu küçük alt gruplar için uygulanabilir olacaktır. HKM'nin spontan hayvan modelleri 154 veya fare ve tavşanları içeren model organizmalar, hastalık belirtilerini ve yanısıra hipertrofi ve interstisyel (matriks) fibrozu azaltacak farmakolojik tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olabilir.¹⁵⁵⁻¹⁵⁸

Klinik seyir konusundaki genel görüşler

Hipertrofik kardiyomyopati, bebeklikten yaşlılığa (birinci günden 90 yıl ve üzerine kadar) dek yaşamın herhangi bir döneminde klinik olarak ortaya çıkma olasılığı bulunan benzersiz bir kalp-damar hastalığıdır. Klinik seyrin değişken olması, hastalığın tipik özelliğidir ve hastalar uzun süreler boyunca stabil kalabilir; HKM'li hastaların %25 kadarı, normal yaşam süresine (75 yaş veya üzeri) ulaşabilir.^{7,30,31,34-159} Ancak, birçok hastanın seyri ani, beklenmeyen ölüm, embolik inme ve kalp yetersizliğine ilişkin sonuçlar gibi istenmeyen klinik olaylarla kesintiye uğrayabilir.^{5,7,29,30,38} Hipertrofik kardiyomyopati ayrıca, bebeklerde ve çok küçük çocuklarda, ileri düzeyde kalp yetersizliğinin nadir rastlanan bir nedenidir ve bu yaş grubunda ortaya çıkması, kendi başına kötü prognoz göstergesidir.^{53,58}

Genellikle, kötü klinik seyir, tedavi yaklaşımını belirleyen aşağıdaki yollardan birini veya birkaçını izleyerek oluşur (Şekil 1 ve 2):^{5,7,11,14,26} 1) erken ani ve beklenmeyen ölüm açısından yüksek risk; 2) sol ventrikül sistolik fonksiyonunun korunmuş olduğu durumda büyük oranda zorlanmayla ortaya çıkan nefes darlığı, göğüs ağrısı (tipik veya atipik özellikteki angina) ve senkop ve pre-senkop (baş dönmesi/sersemlik) içeren şuur bozukluğu şeklindeki ilerleyici belirtiler; 3) sol ventrikülde yeniden şekillenme ("remodelling") ve sistolik fonksiyon bozukluğu ile birlikte, ileri düzeyde ("son dönem") konjestif kalp yetersizliğine ilerleme^{37,160} ve 4) embolik inme de dahil olmak üzere, atriyal fibrilasyona atfedilebilir komplikasyonlar.^{38,161-163}



Şekil 2 Hipertrofik kardiyomiyopatide (HKM'de), hastalığın başlıca ilerleme yolları. Okların kalınlığı, simgelediği yolun HKM toplumunda hangi sıklıkta görüldüğünü ifade etmektedir. AF = atriyal fibrilasyon.

Bununla birlikte, HKM'nin klinik özelliklerinin ve tedavi yaklaşımlarının tam olarak anlaşılması, bu hastalığı algılamamız üzerinde önemli etkisi olan, hastaların başvuru şekillerinin ve hasta seçimindeki yanlılıkların farkına varılmasını gerekli kılar^{5,7,11,59,164} Muhtemelen, diğer kalp damar hastalıklarından çok daha farklı olarak- kırk yılı aşkın bir zaman diliminde yayınlanmış olan klinik verilerin büyük bölümü, Kuzey Amerika ve Avrupa'daki birkaç seçilmiş üçüncü basamak merkezden elde edilmiştir. Ancak bu merkezlere gelen hastalar, yüksek risk taşımaları veya cerrahi tedavi gibi özel uzmanlık alanıyla ilgili tedavi yöntemlerini gerektirecek derecede şiddetli belirtileri olması nedeniyle sevk edilmiş hastalardır.^{59,164} Diğer taraftan, klinik açıdan istikrarlı seyir gösteren, asemptomatik veya yaşlı hastalar bu yayınlarda yeterince temsil edilmemiştir.

Üçüncü basamak merkezlerden bildirilen yıllık %3-6 arasındaki HKM'ye bağlı erken ölüm oranlarının sıklıkla kaynak gösterilmesi, bu hastalığın ve genel riskin genel riskin ve bu hastalığın, hastalardaki etkisinin abartılmasına yol açmış olabilir. Bu abartılı görüşler, HKM'nin, kaçınılmaz bir biçimde istenmeyen olaylara yol açan ve genellikle tedavi amaçlı ciddi girişimler gerektiren ve bir hastalık olduğu biçimindeki bir yanlış algılama ile sonuçlanmıştır.^{7,59,165} Bununla birlikte; üçüncü basamak merkezlerden daha yakın zamanda gelen ve daha az sayıda seçilmiş hasta içeren, bölgesel ve toplum tabanlı gruplara ilişkin çalışmalarda, üçüncü basamağa sevk edilmiş hastalara ilişkin taraflılığın kalkmış olması nedeniyle genel hastalık durumunun daha fazla temsil edildiği söylenebilir. Bu raporlarda, yıllık mortalite oranları yaklaşık %1 gibi daha

düşük düzeyde belirtilmekte ve hastaların sağkalımının, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki erişkin toplumundakinden farklı olmadığı ifade edilmektedir.^{7,30,31} Yine de, HKM yelpazesi içinde yıllık mortalite oranları %1'in çok üzerinde ve daha önce belirtilen %6'lık orana yakın olan hasta alt gruplarının bulunduğu dikkate alınmalıdır.^{7,11,41,165,166}

Sarkomer proteinindeki mütasyonlara atfedilebilen hipertrofik kardiyomiyopati, yaşlılarda da ortaya çıkar¹³⁹ ve genetik olmayan hipertansif kalp hastalığından ve ileri yaşlarda ortaya çıkan yaşla ilişkili değişikliklerden ayırt edilmelidir. HKM'li hastaların bazılarında sağkalımın uzun olmasını belirleyen göstergeler tam olarak bilinmemektedir. İyi huylu genetik temellerin, iyi prognoz ve normal yaşam beklentisi sağlaması olasıdır. Ancak, günümüzde genotip verileri, sadece en sık kardiyak miyozin bağlayan protein C'de mutasyonun görüldüğü sınırlı sayıdaki yaşlı hasta için elde edilebilmiştir.¹³⁹ HKM'li yaşlı hastalar nisbeten daha hafif düzeyde sol ventrikül hipertrofisi gösterirler ve bu hastalarda ciddi semptomlar olmayabilir. Hatta bazı (yaşlı) hastalarda istirahat halinde, büyük subaortik gradyentler bulunabilir. Bu gradyentlere, sıklıkla öne doğru yer değiştirmiş olan normal büyüklükteki mitral yaprakçıklarla ilişkili sistolik öne doğru hareket (SAM)-septal temas yol açmaktadır ve bu durumun tahminen özellikle sol ventrikül çıkış yolunun küçülmüş olması ile birlikte mitral arka yaprakçığın kalsifikasyonu ile ortaya çıktığı sanılmaktadır.¹⁶⁷ Sol ventrikül hipertrofisi ve sistemik hipertansiyonu olan HKM'li yaşlı hastalarda kesin klinik tanının konulması, özellikle de sol ventrikül duvar kalınlığının 20 mm'den az olduğu ve sistolik öne hareketin bulunmadığı durumlarda genellikle güçtür. Genotiplendirmenin yapılamadığı hallerde, kan basıncındaki yükselmeye orantısız derecede belirgin sol ventrikül hipertrofisinin olması; sol ventrikül hipertrofisinin sadece HKM'ye özgü olağan dışı görünülerinin³⁶ ve istirahat halinde sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunun varlığı, HKM tanısını destekleyen muhtemel bulgulardır.¹²⁷

HKM nadir olmayarak sistemik hipertansiyon ve/veya koroner arter hastalığı gibi diğer kalp hastalıkları ile birlikte görülebilir. Bu tür hastalarda, HKM'nin takip ve tedavisi, eşlik eden hastalıklardan bağımsız olarak dikkate alınmalıdır ve her bir hastalık, kendi özelliklerine göre tedavi edilmelidir. Örneğin, bu konudaki belirli sorunlar, HKM'ye bağlı istirahat veya uyarılabilir sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunun bulunması halinde, hipertansiyonun kontrol altına alınmasında anjiyotensini dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin kullanılmasından kaçınılması ve anjina pektoris olan HKM'li hastalarda, koroner arter hastalığı tanısını dışlamadaki başarısızlıktır.

Özet olarak, HKM'nin, bazı hastalarda önemli klinik sonuçlara ve erken ölüme

yol açabilirken, diğer birçok hastada önemli bir tedavi edici girişim gereksinimi olmadan hiçbir yetersizliğe yol açmadan veya hafif yetersizliklerle normal yaşam sürelerini doldurmalarına olanak tanıyan karmaşık bir hastalık olduğu kabul edilmelidir. HKM'den etkilenen birçok bireyde, doğal yaşamları boyunca tedavi gerekemeyebilir ve bu hastalar hastalığın prognozu hakkında bilgilendirilmeli ve rahatlatılmalıdır.

Belirtiler ve farmakolojik tedavi stratejileri

HKM'nin tedavisinde temel amaçlardan biri, kalp yetmezliğine ilişkin belirtilerin giderilmesidir (Şekil 1). Beta blokerlerin, 1960ların ortalarında kullanıma girmesinden bu yana geçen 35 yıldan uzun bir zaman boyunca, efor dispnesine (göğüs ağrısı ile birlikte veya olmadan) ilişkin rahatsızlık verici belirtilerin giderilmesi ve egzersiz kapasitesinin artırılması amacıyla ilk tedavi yaklaşımı, geleneksel olarak farmakolojik tedavi olmuştur.^{3,10,14,168-179} Ayrıca, istirahat halinde veya uyarılma ile sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu olmayan olmayan HKM'li hastaların önemli bir kısmında ilaçlar tek tedavi seçeneği olmuştur. Aslında, HKM'de ilaçların etkilerini karşılaştıran az sayıda randomize çalışma yapılmış olmakla birlikte, genel eğilim egzersize intolerans ortaya çıktığında farmakolojik tedaviye başlanması şeklindedir.^{5,7,11,179} (Şekil 1).

Efor dispnesi (sıklıkla göğüs ağrısı ile birlikte), baş dönmesi, presenkop ve senkop, genellikle sistolik fonksiyonun korunduğu ve sol ventriküde genişlemenin bulunmadığı durumlarda ortaya çıkar.^{5,7,11,14,180} Belirtilerin büyük oranda, anormal gevşeme ve esneklikte azalma sonucunda oluşan yetersiz olması şeklindeki diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Diyastolik disfonksiyon, sol atriyum ve sol ventrikül diyastol sonu basınçlarının artmasına (atım hacminin ve kalp debisinin azalmasıyla birlikte),¹⁸¹⁻¹⁸⁸ pulmoner konjesyona ve egzersizin tepe noktasında oksijen tüketiminin azalmasıyla birlikte egzersiz performansının düşmesine yol açar.¹⁸⁹

Bu tür belirtilerin patofizyolojisi, bu tür bir diyastolik kalp yetersizliğine bağlı olarak miyokard iskemisi,¹⁹⁰⁻²⁰¹ mitral yetersizliği ile ilişkili çıkış yolu obstrüksiyonu^{13,127} ve atriyal fibrilasyon¹⁶³ gibi diğer önemli patofizyolojik mekanizmalarla iç içe geçmiş olabilir. Aslında, hastaların çoğunda -çıkış yolu obstrüksiyonu (veya ileri düzeyde hipertrofi) yoksa- belirtiler diyastolik fonksiyon bozukluğuna veya miyokard iskemisine bağlı olabilir. Diğer hastalar (yani sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu olanlar), sol ventrikül basınçlarının artmış olması ve eşzamanlı mitral yetersizliği bulunması nedeniyle, sadece diyastolik fonksiyon bozukluğu olanlara göre daha fazla etkilenmişlerdir. Bu hastalarda çıkış yolu gradyentini azaltan veya ortadan kaldıran tedavi girişimlerinden (en sık olarak miyektomi veya alkolle ablasyon) sonra sık olarak gözlenen dramatik fayda, bunun kanıtıdır.^{7,13-15,49,81,83-88,90-95,102-106,202}

Aterosklerotik koroner arter hastalığı bulunmadan göğüs ağrısı, nitelik olarak

tipik angina pectoris veya atipik bir karakterde olabilir. Göğüs sıkıntılarının çoğunun miyokard iskemisi ataklarına bağlı olması muhtemeldir. Otopside bulunan skar dokuları^{51,195,199,203} sabit veya geri dönüşümlü miyokard perfüzyon defektleri, manyetik rezonans görüntüleme de skar oluşumuna ilişkin bulgular,¹²⁹ atriyal "pacing" sırasında net laktat salınımı ve koroner damarların dilatasyon kapasitesinde bozulma,^{190,192,193,198,201,204} bu varsayımı destekler nitelikteki bulgulardır. Miyokardiyal iskemi muhtemelen (mediyal hipertrofi nedeniyle)¹⁹⁵⁻²⁰¹ duvarları kalınlaşmış ve lümeni daralmış intramural koroner arteriyollerin şekillendirdiği anormal mikro-vasküler yapılanmanın ve/veya büyük oranda artmış sol ventrikül kitlesi ile koroner akım arasındaki uyumsuzluğun bir sonucudur. Tipik anginal göğüs ağrısı, HKM belirtiler topluluğunun bir parçası olabildiğinden (klinik seyri bozabilen) eşlik eden koroner arter hastalığı, bu hastalarda genellikle atlanmaktadır. Dolayısıyla, sebat eden anginası olan HKM'li hastalardan yaş 40'ın üzerinde olanlar veya koroner arter hastalığı risk faktörlerini taşıyanlar ile HKM ile ilgili septal miyektomi veya alkol ablasyonu gibi herhangi bir invaziv girişim öncesi koroner arter hastalığı varlığının muhtemel görülmesi durumunda koroner anjiyografi endişkasyonu vardır.

Beta adrenerjik blokerler

Beta blokerler, obstrüksiyonu olsun veya olmasın HKM'li hastalara genellikle hastanın kendi sübjektif faydalanımı ve tarihi yararlılık anlayışı dikkate alınarak geleneksel olarak uygulanmış olan negatif inotrop ilaçlardır.^{11,14,168,169,172,179} Ancak, HKM'de beta blokerler tedavisine ilişkin kararların alınması, semptomların ciddiyetinde günlük değişmelerin olduğu göz önüne alınacak olursa, güçtür. Hastalarda tedavinin belirlenmesi veya ilaçlarda ya da dozlarda değişikliğin kararlaştırılmasında, yürüme bandı veya bisiklet egzersizlerinin (zirve oksijen tüketimi ölçülerek veya ölçülmeden¹⁸⁹) yararlı olduğu görülmüştür. Eğer kısıtlayıcı semptomlarda ilerleme olursa, ilaç dozu, kabul edilen tedavi edici aralık dahilinde artırılabilir. Hastaların ilaçlara verdiği yanıtlar elde edilen yararın süresi ve boyutu açısından çok değişkendir ve ilaçların seçimi yaygın bir biçimde standardize edilmemiştir ve kısmen pratisyenlerin, araştırmacıların ve merkezlerin bireysel deneyimlerine bağımlı kalmıştır.

HKM'nin tıbbi tedavisinde ilk kullanılan ilaç propranololdür; daha yakın zamanda ise propranololün uzun etkili preparatları veya atenolol, metoprolol veya nadolol gibi daha kardiyoselektif ilaçlar kullanılmıştır. Çıkış yolunda obstrüksiyonu olan ve olmayan hastalarda, günde 480 mg'a kadar varan dozlarda (çocuklarda 2 mg/kg), egzersiz kapasitesinde artışı ve sübjektif

semptomatik iyileşmeyi gösteren çok sayıda rapor bulunmaktadır. Bazı araştırmacıların, yüklü propranolol dozları (günde 1000 mg'a kadar) kullanarak önemli bir yan etki olmadan uzun süreli sağkalım ve semptomlarda düzelme olduğunu iddia etmelerine rağmen,¹⁷² bu kabul gören bir uygulama değildir. Bununla birlikte, beta blokerlerin orta düzeydeki dozları dahi küçük çocuklarda büyümeyi etkileyebilir veya okul performanslarını azaltabilir ya da çocuklarda ve erişkinlerde, depresyonu tetikleyebilir; dolayısıyla bu tür hastalar yakından takip edilmelidir.

Çok sayıdaki ciddi çalışma ve tecrübe, bu ilaçların standart dozlarının kalp yetersizliği semptomlarının oluştuğu veya semptomatik tonusun yüksek olduğu hallerde egzersizle uyarılan gizli çıkış yolu gradyentini azaltabildiğini ve ciddi semptomları hafifletebildiğini desteklemektedir. Ancak, beta blokerlerin istirahat şartlarında çıkış yolu obstrüksiyonunu istikrarlı bir şekilde azalttığına dair çok az kanıt bulunmaktadır. Dolayısıyla, beta blokerler sadece egzersiz sırasında çıkış-yolu gradyenti olan semptomatik hastaların tedavi yaklaşımında tercih edilen ilaçlardır.

Beta blokerlerin, efor dispnesi ve egzersiz intoleransı semptomlarına yararlı etkileri, büyük oranda kalp hızındaki azalmaya ve bunun sonucu olarak diastolün ve relaksasyonun uzaması ile ventrikülün pasif dolumunun artmasına atfedilebilir. Bu ilaçlar, sol ventrikülün kontraktilesini ve miyokardın oksijen ihtiyacını azaltır ve –bunun sonucu olarak- muhtemelen miyokard iskemisini hafifletir. Muhtemel yan etkiler arasında, yorgunluk, empotans, uyku bozuklukları ve kronotropik yetersizlik sayılabilir.

Verapamil

Kalsiyum antagonisti verapamil 1979 yılında HKM'nin tedavisinde yeni bir negatif inotropik ilaç olarak kullanıma sunulmuştur.¹⁷⁰ Obstrüksiyonu olan ve olmayan hastaların ampirik tedavisinde yaygın biçimde kullanılmış; aralarında göğüs ağrısı olan olguların da bulunduğu birçok hastanın, bu tedaviden yarar gördüğü bildirilmiştir.^{176,205,206} Günde 480 mg'a kadar dozlarda (genellikle kontrollü salınımı olan preparatlar şeklinde) kullanılan verapamilin ventrikülün gevşemesini ve dolumunu artırmak, miyokard iskemisini gidermek ve sol ventrikülün kontraktilesini azaltmak suretiyle semptomlar üzerinde olumlu etkileri olduğu görülmüştür.^{181,182,206} Ancak kabızlık ve saç dökülmesi gibi hafif yan etkiler bir yana verapamilin nadiren klinik açıdan önemli istenmeyen sonuçlara yol açtığı gösterilmiş; ciddi semptomları (ortopne ve paroksizmal noktürnal dispne) olan ve çıkış yolunda belirgin obstrüksiyon ile birlikte, pulmoner arter basıncı da belirgin ölçüde artmış az sayıdaki HKM'li hastada, ölüme neden olduğu bildirilmiştir.¹⁴ Verapamilin istenmeyen hemodinamik etkileri muhtemelen, negatif inotropik etkilere üstün gelen ve çıkış yolundaki tıkanıklığın

artması, pulmoner ödem ve kardiyojenik şok ile sonuçlanan “vazodilatasyon” özelliğinden kaynaklanmaktadır. Bu endişeler nedeniyle, dinlenme halinde çıkış yolu obstrüksiyonu ve ciddi semptomları bulunan verapamil dikkatle kullanılmalıdır. Bazı araştırmacılar, obstrüktif HKM'nin tedavisinde kalsiyum antagonistlerinin kullanımını önermemekte, bu tür ciddi semptomları olan hastalar için (sıklıkla bir beta bloker ile birlikte) disopiramid'i tercih etmektedir.^{14,173} Verapamilin, intravenöz uygulamalar sırasında bildirilen ani ölüm sebebiyle bebeklerde ve küçük çocuklarda endike değildir. Bebek, küçük çocuk ve ergenlik öncesi çocuklarda verapamilin oral dozları belirlenmemiştir.

Klinik hekimlerinin çoğu efor dispnesinin tıbbi tedavisinde, beta blokerleri verapamilden daha fazla tercih etmektedirler. Bununla birlikte, hangi ilacın önce başlanacağı önemli değildir. Ancak, beta bloker kullanımından yarar görmeyen veya astım öyküsü olan hastalara verapamil başlanması yaygın bir uygulama haline gelmiştir. Verapamil ile elde edilen iyileşme, ilacın birincil etkilerine bağlı olabilir ve bazı durumlarda da kısmen beta blokerlerin bırakılmasıyla zaman içinde sinsice ortaya çıkmış olan yan etkilerinin yavaş yavaş ortadan kalkmasına atfedilebilir. Günümüzde, beta blokerler ile verapamilin birlikte kullanılmasının, iki ilaçtan birinin tek başına kullanılmasına göre daha üstün olduğunu gösteren herhangi bir kanıt yoktur.

Disopiramid

Negatif inotropik ve tip I-A antiaritmik bir ilaç olan disopiramid, HKM'li hastaların tedavi rejimine, 1982'de eklenmiştir. İstirahat obstrüksiyonu bulunan fonksiyonel kapasitesi belirgin olarak kısıtlı hastalarda disopiramidin (günde 300-600 mg dozda ve uygulanan doza bağlı etki), sistolik öne hareketi, çıkış yolu obstrüksiyonu ve mitral yetersizliğinin volümünü azaltmak suretiyle, semptomatik fayda sağladığına dair raporlar bulunmaktadır.^{168,171,173,174,177} Ağız ve gözlerde kuruluk, kabızlık, hazımsızlık ve idrar yapmada güçlük gibi antikolinergik yan etkileri uzun etkili preparatların kullanıma girmesiyle birlikte azalmıştır; bu preparatlarla kardiyooktif yararların da daha uzun süreli olduğu gözlenmiştir. Disopiramid, atriyal fibrilasyon sırasında atriyoventriküler (AV) düğüm iletisini hızlandırarak, ventrikül hızını artırdığından, istirahat kalp hızının normal düzeyde olmasını sağlamak için tedaviye düşük dozlarda beta blokerlerin ilavesi önerilmektedir.

Disopiramid antiaritmik özelliklere de sahip olmakla birlikte, HKM hastalarında proaritmik etkilerin rol oynadığına ilişkin çok az kanıt bulunmaktadır. Bununla birlikte, sol ventrikülde aritmojenik bir yapılanmasının söz konusu olduğu bir hastalıkta proaritmik konusu endişe kaynağı olmaya devam ettiğinden; ilacın

kullanımı sırasında QT aralığındaki uzama yakından takibedilmelidir. Ayrıca, non-obstrüktif HKM'de disopiramid kullanımı, kalp debisini azaltarak zararlı olabilir. Bu durum araştırmacıların çoğunun ve beta blokerlere veya verapamile cevapsız çıkış yolu obstrüksiyonlu hastalarda bu ilacı kullanmalarını kısıtlayıcı bir unsur olmuştur.

Günümüzde sotalol ve diğer kalsiyum antagonistlerine (diltiazem gibi) ilişkin bilgiler, bu ilaçların HKM'de kullanımını önermek için yeterli değildir. Kardiyoaaktif ilaç rejimine tercihan belirgin çıkış yolu obstrüksiyonunun olmadığı durumlarda diüretiklerin eklenmesi akıllıca olabilir. Birçok hastada diyastolik disfonksiyon bulunduğu ve bunun sonucu olarak ventrikülün yeterince dolması için yüksek dolum basıncına gereksinim olduğundan, diüretiklerin dikkatli kullanılmasında yarar vardır. Güçlü damar genişletici özellikleri sebebiyle nifedipin özellikle çıkış yolu obstrüksiyonu olan hastalarda zararlı olabilir. Proaritmik konusundaki endişe nedeniyle, disopiramid ile birlikte amiodaronun (veya disopiramid ve sotalol kombinasyonunun) ya da kinidin ile birlikte verapamilin (veya kinidin ve prokainamid kombinasyonunun) kullanılmasından kaçınılmalıdır. Ayrıca, istirahat veya provakasyon çıkış yolu obstrüksiyonunun varlığı halinde nitrogliserin, ACE inhibitörleri veya dijitalin de kullanımı kontrendikedir veya önerilmemelidir. İleri derecede kalp yetersizliği bulunan ve diğer ilaçlara cevap vermeyen hastalarda, amiodaronun yüksek dozda (günde 400 mg veya üzerinde) kullanımında dikkatli olmak gerekir. Erektile disfonksiyonu olan hastalarda PDE (fosfodiesteraz) inhibitörleri, bu ilaçların hafif "afterload" azaltıcı etkilerinin istirahat ve provakasyon obstrüksiyonu bulunan hastalardaki kötüleştirici etkileri göz önünde bulundurularak dikkatle kullanılmalıdır.

Son dönem hastalarda ilaç kullanımı

Non-obstrüktif HKM'si olan hastaların küçük fakat önemli bir kısmında, çoğu kez sol ventrikülde duvar incelmeye ve odacık genişlemeye şeklinde gözlenen yeniden şekillenmeye ("remodeling") bağlı olarak, sistolik ventrikül disfonksiyonu ve ciddi kalp yetersizliği gelişir. HKM'deki bu özel oluşum hastaların sadece yaklaşık %5'inde ortaya çıkar ve "son evre", "tükenme" veya "genişleme" evresi olarak bilinir.^{7,37,160} Bu tür sistolik yetersizliği olan hastalarda ilaçla tedavi stratejileri, tipik sol ventrikül hipertrofisi olan, dilatasyonu bulunmayan ve sistolik fonksiyonların korunduğu HKM'li hastalardaki tedavi rejimlerinden farklıdır (yani tedavinin ACE inhibitörleri veya anjiyotensin II-reseptör blokerleri veya diüretikler gibi "afterload" azaltıcı ilaçlara, dijital, beta blokerler veya spironolaktone yönlendirilir) (Şekil 1). Ancak, beta blokerlerin, (dilate kardiyomiopati ve koroner arter hastalığında edinilen deneyimin aksine) "son evre" hastalarında, konjestif kalp yetersizliği veya ventriküler sistolik

disfonksiyonunu önlediği veya bu duruma faydalı olduğuna ilişkin herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Sonuçta, son dönem kalp yetersizliği olan hastalar, kalp transplantasyonu için aday olabilirler ve HKM'li hastalar için bu tedavi seçeneği söz konusu olduğunda geniş hastalık yelpazesi içindeki primer alt grubu temsil ederler²⁰⁷ (Şekil 1).

Asemptomatik hastalar

Büyük oranda seçilmemiş gruplardan ve ailelerde yapılan genotiplendirme çalışmalarından elde edilen veriler, HKM hastalarının çoğunda ya hiçbir belirti olmadığını ya da hafif belirtiler bulunduğunu ortaya koymaktadır.^{5-7,17-19,30,50,55,59,64,65,164} Belirtisi olmayan hastaların çoğunda tedavi gerekmezken, bazılarında yaşın genç olması ve ani kardiyak ölümün veya hastalığın ilerlemesi ile ilgili profilaktik tedavi düşüncesi tedavi yaklaşımı açısından önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır.^{21,27,127,208,209}

Asemptomatik (veya hafif semptomatik) hastalarda, semptomların ortaya çıkışını geciktirmek veya önlemek ve prognozu iyileştirmek amacıyla profilaktik ilaç kullanımı, -yıllardan beri tartışma konusu olmakla birlikte- bu yaklaşımın muhtemel etkinliğini destekleyecek veya çürütecek kontrollü verilerin bulunmaması nedeniyle, tamamen ampirik temele dayanmaktadır.¹¹ Geçmişte, çalışmaya dahil edilebilecek hasta topluluklarının yeterli sayıya ulaşmamasının yanı sıra, bu hastalıktaki kötü sonlanım noktalarının beklenenden erken ortaya çıkması nedeniyle bu konu çözümlenememiştir. Diğer yandan, HKM hastalarının önemli bir kısmının beklenen yaşam sürelerine ulaştıkları, giderek daha çok fark edilir olmuştur.^{30-32,34,55} Genel olarak, bu hastalığın kalp yetersizliği semptomlarının ilerlemesini geciktirmek veya önlemek için uygulanan tedaviler farmakolojik veya girişim temelli stratejilerle sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunu gidermeye ve atriyal fibrilasyonu kontrol etmeye veya ortadan kaldırmaya yönelik olmuştur. Günümüzde ise, hastalığın ilerlemesini durdurmayı amaçlayan tedaviler ani kardiyak ölüm riski taşıyan hastalarla sınırlıdır (Risk Değerlendirmesi ve Ani Kardiyak Ölüm başlığı altında tartışılmıştır). Sol ventrikül çıkış yolu gradyenti belirgin şekilde yükselmiş (yaklaşık 75-100 mm Hg veya üzeri) asemptomatik genç hastalarda belirtilerin ortaya çıkışını geciktirmek ve klinik seyri olumlu yönde etkilemek amacıyla ampirik ve profilaktik olarak kullanılan beta blokerler, verapamil veya disopiramidin etkinliği bilinmemektedir.

Enfektif endokardit profilaksisi

HKM'de küçük bir bakteriyel endokardit riski bulunmaktadır. Bu risk büyük ölçüde istirahatte sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu veya mitral kapak hastalığı olan hastalarla sınırlıdır.²¹⁰ Kapaktaki vejetasyonun yerleşim bölgesi

genellikle, kalınlaşmış ön mitral yaprakçık olmakla birlikte, çıkış yolunun endokardiyal temas plağında (mitral-septal temas noktasında) veya aort kapağında da yer alabileceği bildirilmektedir.^{210,211} Bu nedenle, istirahat veya egzersiz şartlarında çıkış yolu obstrüksiyonu olan HKM hastalarında, kan kaynaklı bakteremi riski oluşturan diş ile ilişkili veya bazı cerrahi girişimler sırasında, AHA önerileri²¹² uygulanmalıdır.

Gebelik

HKM'li hastalarda gebelik ve doğum sırasında risk artışına dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Annenin mutlak mortalitesi çok düşüktür (bununla birlikte, HKMli hastalarda genel topluma göre muhtemelen daha yüksektir) ve daha çok klinik profilleri yüksek riskli olan kadınlarla sınırlı olduğu sanılmaktadır.²¹³ Bu tür hastalara gebelik sırasında özel koruyucu önlemler uygulanmalıdır. Bunun dışında, HKM'li gebe hastaların çoğu sezaryene gerek kalmadan normal vaginal doğum yapabilir.

İlaça yanıt vermeyen hastalarda tedavi seçenekleri

Bazı hastalarda, semptomların kontrol altına alınmasında tıbbi tedavi yeterli olmaz ve yaşam kalitesi, hasta için kabul edilemez hale gelir. Klinik seyirin bu aşamasında, en yüksek düzeyde ilaçla tedavi yaklaşımı denendikten sonra, büyük ölçüde sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunun olup olmaması dikkate alınarak diğer tedavi seçeneklerine geçmek gerekir (Şekil 1).

Cerrahi

Herhangi bir merkeze sevk edilmeyen tüm HKM hastalarının yaklaşık %5'ini (fakat üçüncü basamak merkezlere sevk edilmiş hastaların %30 kadarını) oluşturan küçük fakat önemli bir grup hasta, genellikle cerrahi tedavi adayı kabul edilir. Bu hastaların, sürekli (continuous) Doppler ekokardiyografi ile ölçülen istirahatte/bazal şartlarda ve/veya tercihan fizyolojik egzersiz ile provakasyon çıkış yolu gradyentleribeligirgin şekilde artmıştır (zirve anlık gradyent genellikle 50 mm Hg veya üzerinde). Buna ek olarak, bu hastalarda en yüksek seviyedeki medikal tedaviye cevap vermeyen NYHA fonksiyonel sınıf III ve IV düzeyinde efor dispnesi ve göğüs ağrısı şeklinde belirgin kısıtlayıcı semptomlar vardır.^{7,8,11,14,41,90,92,102,103} Son 40 yılda dünya çapındaki bazı merkezlerin deneyimleri dikkate alınarak ifade etmek gerekirse, çıkış yolu obstrüksiyonunun giderilmesinde ventriküler septal miyektominin (Marrow işlemi olarak da bilinir)⁸ faydası kanıtlanmış bir yaklaşım olarak kabul edilmiştir ve obstrüktif HKM'si olan ve ilaçlara cevap vermeyen erişkin ve çocuklarda standart tedavi seçeneği ve altın standart olmuştur.^{7,11,14,15,41,70,78,81,84,85,90-95,102-106,214} Miyektomi operasyonu bu işlem konusunda deneyimli merkezlerde yapılmalıdır.

Miyektomi, aortotomi yoluyla gerçekleştirilmektedir ve proksimal septumdan aort kapağının tabanına yakın bir bölgeden başlayıp, mitral yaprakçıkların distal sınırının ötesine uzanan (yaklaşık 3-4 cm), dikkatlice tanımlanmış küçük (yaklaşık 5-10 g) bir kas parçasının çıkarılması yoluyla uygulanır.²¹⁵ Bu işlem, sol ventrikül çıkış yolunu genişletir ve bunun sonucunda hastaların büyük çoğunluğunda ejeksiyon ve mitral kapaktaki sistolik öne hareketin önünde herhangi bir mekanik engel bırakmayarak sol ventrikül sistolik basıncını hemen normale döndürür, mitral yetersizliği ortadan kaldırır ve sonunda da sol ventrikül diyastol sonu basıncını azaltır. Gradyentin, (birçok olguda alkolle septal ablasyon sonucunda gözlenen daha yavaş rahatlamamanın aksine) cerrahi ile bu kadar ani rahatlaması, özellikle ciddi ölçüde fonksiyonel kısıtlılığı olan hastalarda faydalıdır.

Bazı cerrahlar obstrüktif HKM için, septal rezeksiyonun genişletildiği ve klasik Morrow işlemindekinden daha öteye kadar uzatıldığı (aort kapağından 7-8 cm uzağa, papiller kasların olduğu düzeye) daha yaygın bir miyektomi işlemi uygulamışlardır.^{70,91} Buna ek olarak, papiller kasın hareketini artırmak ve mitral kapağın ön bağlantısını azaltmak amacıyla anterolateral papiller kas sol ventrikülün lateral serbest duvarı ile yaptığı bağlantıdan kısmen serbestleşecek şekilde kesilebilir.⁹¹ Mitral kapağın kendisinden kaynaklanan anormalliklere (miksomatöz mitral kapak gibi) bağlı olarak ileri derecede mitral yetersizliği olduğu belirlenen hastalarda, mitral kapak değişimi veya onarımı da bir başka seçenek olarak uygulanmıştır.¹²⁴

Geçmişte bazı cerrahlar rezeksiyon alanındaki bazal anteriyor septum nisbeten ince (örn., 18 mm'nin altında) olduğu ve kas rezeksiyonunun septal perforasyona veya yetersiz hemodinamik bir sonuca yol açma riski bulunduğu⁹³ özel hasta grubunda mitral kapağı değiştirmenin^{216,217} avantajlı olduğuna karar vermişlerdir. Ancak günümüzde, miyektomi alanında deneyimli bazı cerrahi merkezler mitral kapağı değiştirme işlemini (yapısal mitral kapak hastalığı olmadığında), ventriküler septum nisbeten ince olsa bile savunmamaktadırlar; dikkatlice gerçekleştirilmiş septal redüksiyon, tercih edilen yöntemdir.

Özellikle mitral kapakçıkları uzamış veya şekil değiştirmiş bazı hastalarda, miyektomi ile birlikte mitral valvüloplasti (plikasyon) yapılması önerilmiştir.⁸⁴ Anomalili bir papiller kasa bağlı olarak kavite ortasında müsküler obstrüksiyon olması halinde geniş çaplı bir distal miyektomi⁹¹ veya diğer bir seçenek olarak mitral kapak değişimi¹¹⁵ gerekir. Bazen hastalarda, özellikle de çocuklarda, trabeküllerin veya krista supraventrikülaris kasının aşırı hipertrofisine bağlı olarak, sağ ventriküler çıkışında obstrüksiyon olabilir;²¹⁸ çıkış yolu yaması ("patch") ile birlikte veya tek başına sağ ventriküler çıkış yolu kasının rezeksiyonu gradyenti ortadan kaldırır.

Kuzey Amerika ve Avrupa'daki merkezlerden gelen, 2000'den fazla hastaya

ilişkin yayınlanmış raporlar, ventriküler septal miyektomi operasyonu ile belirgin ölçüde tutarlı sonuçlar elde edildiğini ortaya koymaktadır. Günümüzde, deneyimli merkezlerde her yaştaki hastalarda hatta çocuklarda tek başına miyektomi (kapak değişimi veya koroner arter "by-pass" greffleme gibi kalbe ilişkin işlemler olmaksızın) operasyona ilişkin düşük mortalite (%1-3, hatta daha yakın zamanda daha da az olduğu bildirilmektedir) ile gerçekleştirilmektedir.^{7,11,15,81,92-95,101-107} Cerrahi risk yaşlı hastalarda (özellikle pulmoner hipertansiyona bağlı ciddi kısıtlayıcı belirtileri olanlarda), geçirilmiş miyektomi öyküsü olanlarda veya ek kalp cerrahisi işlemleri uygulanacak olan olgularda daha yüksek olabilir. Tam kalp bloku (kalıcı kalp pili gerektiren) ve iyatrojenik ventriküler septal perforasyon gibi komplikasyonlar günümüzde daha nadir (%1-2 veya daha az) ortaya çıkmakla birlikte, kısmi veya tam sol dal bloku kas rezeksiyonunun kaçınılmaz bir sonucudur; ancak istenmeyen kötü sonuçlara yol açmaz.^{15,81,85,90-93,102-106} HKM cerrahisi uygulayan merkezlerde operasyon sırasında ekokardiyografi kılavuzluğu (transözofagal veya iletkenin doğrudan sağ ventrikül yüzeyine uygulanmasıyla) standart uygulamadır ve yapılması düşünülen miyektomi yeri ve miktarının tesbitinde, mitral kapağın yapısal özelliklerinin belirlenmesinde ve kas rezeksiyonunun sistolik öne hareket ve mitral yetersizliği üzerindeki etkisinin değerlendirilmesinde yararlıdır.^{93,123,219}

Septal miyektomi, cerrahiden sonraki beş yıl veya daha uzun bir zaman süresi boyunca, kısıtlayıcı semptomlarda ve egzersiz kapasitesinde kalıcı ve uzun süreli iyileşme (NYHA belirtilerinde bir veya daha fazla sınıf yükselmesi ve egzersizde zirve oksijen tüketiminde bariz artış) ve bayılma sıklığında azalma sağlar.^{7,11,13-15,81,90-95,102-106,220} Miyektomiden sonra elde edilen semptomatik iyileşmenin bazal çıkış yolu gradyentinin ve mitral yetersizliğin belirgin ölçüde azalması veya ortadan kalkmasına ve sol ventrikül sistolik ve diyastol sonu basınçlarının sol ventrikülün diyastol dolumunu ve miyokard iskemisini olumlu yönde etkileyecek şekilde normale dönmesine (hastaların %90'ından fazlasında) bağlı olduğu düşünülmektedir.²⁰⁴ Miyektomi, sol atriyum boyutunda bir azalma ile sonuçlanabildiğinden,²²¹ özellikle 45 yaşından genç hastalarda, cerrahi sonrası atriyal fibrilasyonun ortaya çıkma ihtimali azalabilir (ve sinüs ritmi daha kolay bir şekilde yeniden sağlanabilir).

Şiddetli ve tedaviye cevapsız belirtileri tartışmasız bir biçimde egzersiz sırasında ortaya çıkan (dinlenme halinde obstrüksiyonun olmadığı veya hafif olduğu) belirgin çıkış yolu gradyentine bağlı olan seçilmiş hastalar da miyektomiden yarar görebilir. Erişkin veya çocuklarda başarılı bir miyektomiden sonra sistolik öne hareketin veya yüksek sol ventrikül istirahat gradyentinin yeniden ortaya çıkması son derece olağandışı bir durumdur ve septal miyektomi operasyonunda çok deneyimli olan merkezlerde tekrarlayan çıkış yolu gradyenti nedeniyle hastanın yeniden opere edilmesi oldukça nadir gerek duyulur.^{15,81,95,103,105}

Âdet olduğu üzere, obstrüktif HKM'li asemptomatik veya hafif semptomatik hastalarda bazı nedenlerden dolayı cerrahi önerilmemiştir: 1) bazı cerrahi serilerde şiddetli belirtileri olan ve opere edilmeyip tıbbi tedavi görmüş hastalara göre miyektomiden sonra sağkalım süresinde iyileşme olduğu bildirilmiş olmakla birlikte, cerrahinin yaşam süresi üzerindeki etkisi henüz tam olarak bilinmemektedir; 2) günümüzde, operasyona bağlı mortalite çok düşük olmakla birlikte, bazı hastalarda cerrahinin oluşturduğu risk hastalığa bağlı riski aşabilir; 3) çıkış yolu obstrüksiyon genellikle normal bir yaşam süresine izin verir; 4) çıkış yolundaki tıkanmanın cerrahi yolla giderilmesinin hastalık sonucundan bağımsız olan son dönem evreye ilerlemeyi ortadan kaldırdığına dair kanıtlar yoktur ya da yetersizdir.

Her ne kadar kesin kanıtlar bulunmasa da, geriye dönük ve randomize olmayan bazı çalışmalar, ciddi semptomları olan hastalarda çıkış yolu obstrüksiyonunun cerrahi yolla rahatlatılmasının, uzun vadede mortaliteyi ve muhtemelen ani kardiyak ölüm riskini azalttığını desteklemektedir.^{10,95,105} Cerrahinin tamamen iyileştirici olmadığı yaşam kalitesini ve fonksiyonel (egzersiz) kapasiteyi artırmak için yapıldığı vurgulanmalıdır. Belirgin çıkış yolu obstrüksiyonlu (istihatta 75-100 mm Hg veya daha fazla), asemptomatik veya hafif semptomlu genç hastalar, bu görüşe bir istisna oluşturabilir. Bu hasta altkümüsi için yeterli veri bulunmamakla birlikte, belirgin sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu olan genç hastalarda ciddi semptomların bulunmaması halinde cerrahi girişim olasılığının göz önünde bulundurulması mantıklı bir yaklaşımdır.

Çıkış yolu obstrüksiyonunu ve semptomları gideren diğer yaklaşımlar

Ventriküler septal miyektomi genellikle bu işlem konusunda önemli ölçüde deneyim sahibi olan büyük merkezlerle sınırlı kalmıştır. Ancak bazı hastalar coğrafi engeller nedeniyle bu özel cerrahi hizmetlere kolayca ulaşamayabilir veya eşlik eden tıbbi durumlar (özellikle ileri yaş, geçirilmiş kalp cerrahisi veya yetersiz kişisel motivasyon) nedeniyle cerrahi için uygun aday olarak kabul edilmeyebilir. Cerrahi adayları ile aynı klinik verileri olan seçilmiş hastalarda, iki teknik cerrahinin potansiyel alternatifleri olarak düşünülebilir.

Çift odacıklı kalp pili uygulaması

Bazı araştırmacılar, gözlemsel ve kontrolsüz çalışmalarda kalıcı çift odacıklı "pacing" in ciddi çıkış yolu obstrüksiyonu ve tedaviye dirençli semptomlar üzerindeki etkilerini araştırmıştır.^{80,100,222} Bu çalışmalardaki veriler zorunlu olarak hastaların nisbeten kısa zaman dilimlerinde semptom seviyelerine ilişkin öznel algılamalarına dayandırılmıştır. Bu araştırmacılar çift odacıklı "pacing" in hastaların çoğunda çıkış gradyentinde önemli ölçüde azalma sağladığını ve

semptomları azalttığını bildirmişlerdir. Bu gözlemler, kalp pili ile gradyentte sağlanan azalmanın, belirtilerde sürekli bir hafiflemeye yol açmasından çıkarılmaktadır. Bununla birlikte, diğer kateterizasyon laboratuvarı çalışmalarında geçici A-V sekanslı "pacing" ile çıkış gradyentinde sağlanan azalmanın ventriküler doluş ve kalp dakika atım volumü ("cardiac output") üzerinde zararlı etkilerinin olabileceği gösterilmiştir.^{97,223}

Bu bulguların ardından, HKM'de çift odacıklı kalp pilinin kullanımı üç adet randomize, cross-over çalışmada (ikisi çift-kör) incelenmiştir. Bu çalışmalarda, hastalara "pacing" modlarının herbiri ve kontrol amacıyla AAI modu ("pacing" yok) birbiri ardısıra önce etkinleştirip, sonra da etkisizleştirmek suretiyle ve her biri 2-3 ay sürelerle uygulanmıştır.^{43,47,98,99} İki randomize, cross-over, çift-kör çalışmada (biri çok merkezli, diğeri Mayo Klinik'ten) HKM'li hastalarda "pacing" etkilerinin gözlemsel verilerde elde edilenden daha kötü olduğu bildirilmiştir.^{43,98} Örneğin, pil ile çıkış gradyentinde elde edilen ortalama azalma her ne kadar istatistiksel açıdan anlamlı ise de kontrolsüz çalışmalarda elde edilenden çok daha ılımlı (%25-40 civarında) olmuş ve hastalar arasında belirgin bireysel farklılıklar göstermiştir. Çalışmalardan birinde, ortalama subaortik gradyent pil uygulamasından sonraki dokuz ay boyunca bile operasyon öncesindeki aralıkta kalmıştır (ortalama 48 mm Hg).

Bu kontrollü çalışmalarda hastalar, yaşam kalitesi skoru ile tayin edilen subjektif semptomatik düzelmeyi hem pilin etkin olduğu hem de etkin olmadığı ("AAI-back-up") dönemlerde benzer seviyelerde bildirmişlerdir.^{43,98} Egzersiz kapasitesine ilişkin objektif ölçümler de (örn., koşu bandında egzersiz zamanı ve maksimal oksijen tüketimi) pilin aktif olduğu ve olmadığı dönemlerde farklılık göstermemiştir. Bu gözlemler, pil uygulaması sırasında bildirilen subjektif semptomatik yararın sıklıkla egzersiz kapasitesinde iyileşme şeklindeki objektif kanıtlar olmadan ortaya çıktığını göstermektedir; dolayısıyla bu durum plasebo etkisi olarak kabul edilebilir.^{43,89,98} Ayrıca, uzun ve kısa süreli pil uygulamaları arasında, gradyentteki azalma açısından hiçbir ilişkinin bulunmadığının gösterilmiş olması, kateterizasyon laboratuvarında kısa süreli pil uygulamasıyla elde edilen gradyent yanıtının ölçülmesinin, uzun süreli etkinliğin tahmininde kısıtlı bir klinik değere sahip olduğuna işaret etmektedir.⁴³ Ancak, geçici pil uygulaması ile gradyentte azalma sağlanamaması, kalıcı pilin muhtemelen endike olmadığını ortaya koymaktadır.

Avrupa'da gerçekleştirilen, HKP'de pil uygulamasına ilişkin, çok merkezli, randomize, cross-over, tek kör çalışmada (Kardiyomiyopatide Pil Uygulaması-Pacing in Cardiomyopathy [PIC]), geçici pil uygulaması sırasında gradyentte anlamlı azalma saptanamayan hastalar, kronik pil uygulamasına alınmamıştır.

Diğer iki randomize çalışmada elde edilenlere çok benzerlik gösteren veriler uyarınca (ancak, kendi subjektif değerlendirmelerine göre pil uygulamasını sürdürmeyi seçen büyük bir hasta grubuyla birlikte), PIC araştırmacıları kalp pili uygulamasının ilaç tedavisine cevapsız obstrüktif HKM'si olan ve ciddi semptomları bulunan hastalarda bir seçenek olduğu sonucuna varmışlardır. Bununla birlikte, verilerin tümü birlikte değerlendirildiğinde mevcut veriler ileri derecede semptomatik olan obstrüktif HKM'li hastalarda çift odacıklı pil uygulamasının birincil tedavide kullanılmasını desteklememektedir. Pil uygulaması ve miyektomi operasyonunu karşılaştıran randomize olmayan bir çalışmada, cerrahi ile hemodinamik ve semptomatik sonucun daha üstün olduğu kanıtlanmıştır.⁹⁹

Tablo 1 Septal Miyektomi ve Perkütan Alkol ile Septal Ablasyon Yöntemlerinin Karşılaştırılması *

Parametre	Myektomi	Ablasyon
Operasyona ilişkin mortalite	%1-2	%1-2
Gradyente azalma (istirahatte)	< 10 mmHg	< 25 mmHg
Belirtiler (öznel)	Azalma	Azalma
Belirtiler (nesnel)	Azalma	Azalma
Septumda anatomik farklılık halinde etkinlik	Genellikle	Belli Değil
Pil uygulaması (ileri derecede A-V blok)	%1-2	%5-10
Tahmini hasta seçimi	x	15-20x
Ani ölüm riski (uzun vadeli)	Çok Düşük	Belli Değil
Mevcut takip süresi	40 yıl'dan fazla	6 yıl civarında
Miyokard içinde skar oluşumu	Yok	Mevcut

* Veriler, yayınlanmış verilerin özümsemesine dayanılarak yapılan en iyi tahminleri yansıtmaktadır; en yakın zamanlı klinik deneyimler vurgulanmıştır.

Her ne kadar birincil tedavi olarak önerilmese de, gradyentin rahatlatılması ve semptomların ve egzersiz toleransının iyileştirilmesi bakımından fayda görmesi muhtemel seçilmiş hasta altgruplarında, çift odacıklı kalp pili uygulamasının denenmesini destekleyecek kanıtlar bulunmaktadır. Örneğin, cerrahi dışı seçeneklerin tercih edileceği bazı yaşlı hastalarda (65 yaşın üzerinde), pil uygulaması ile belirtilerde hem subjektif hem de objektif yararların sağlanması muhtemeldir.⁴³ Bunun dışında, bir hastanın pil uygulamasından yarar görme olasılığı bulunduğu karar vermek için esas alınacak veriler son derece kısıtlıdır. Örneğin, kronik pil uygulaması sonucunda gradyente elde edilen azalmanın boyutu ile belirtilerde elde edilen yarar arasında çok küçük bir ilişki bulunmaktadır. Kontrolsüz bir çalışmada, pil uygulaması sonucunda sol ventrikül duvarının incelenmesiyle yeniden şekillendiği öne sürüldüyse de,⁸⁰ randomize bir çalışmada bu gözlem doğrulanamamıştır.⁴³ Ayrıca, pil

uygulamasının HKM'de ani kardiyak ölüm riskini azalttığına,^{43,80} zemindeki hastalığı durdurduğuna veya seyrini değiştirdiğine veya non-obstrüktif tipte hemodinamik veya semptomatik yarar sağladığına ilişkin herhangi bir kanıt yoktur.²²⁴

Pil tedavisinin pozitif bir üstünlüğü, ilaca bağlı bradikardi endişesini ortadan kaldırmak suretiyle daha güçlü bir tıbbi tedavi yapılmasına izin vermesidir.⁸² Yüksek risk sebebiyle implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (İKD) uygulanmış ve aynı zamanda sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu da bulunan hastalar, çıkışyolu gradyentinde azalma etkisi sağlamak açısından İKD'nin çift odacıklı pil ögesinden yarar görebilirler. ACC/AHA/NASPE 2002 kılavuzları, sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu olan ve tıbbi tedaviye yanıt vermeyen ciddi semptomatik HKM'li hastalarda pil uygulamasını, sınıf IIB endikasyon olarak nitelirmektedir.²²⁵

Ancak, pil tedavisinin (obstrüksiyonun ve semptomların hafifletilmesi amacıyla) sürdürülmesinin, HKM'de, kalple ilişkili diğer durumlara göre çok daha karmaşık olabileceği vurgulanmalıdır. Dolayısıyla, bu işlem en iyi sonuçların alınabilmesi için hem pil uygulaması hem de HKM konusunda deneyimli merkezler tarafından yapılmalıdır. Gradyente (ve muhtemelen belirtilerde) bir azalma sağlanması ve bunun sürdürülmesi, sağ ventrikülün tepe noktasının ve distal septumun diğer bölgelerden önce uyarılmasının sağlanmasına ve ventriküler dolumu ve kardiyak debiyi bozmaksızın, (hem dinlenme hem de egzersiz sırasında) tam ventriküler yakalamaya ("capture") bağlıdır. Bu nedenle, HKMli hastalarda pil uygulaması tedavisindeki kritik önem taşıyan unsur çift odacıklı pilin optimal A-V aralığının belirlenmesidir. Pilin A-V aralığını tam ventriküler yakalamayı sağlayacak şekilde programlamak için, intrinsek A-V düğüm iletilisinin bir beta bloker veya verapamil ile ya da seçilmiş olgularda A-V düğümün ablasyonu yoluyla yavaşlatılmasının (ve dolayısıyla hastanın, pile bağımlı hale getirilmesi) gerekebileceği ileri sürülmüştür. HKM'de başka hiçbir tedavi yönteminin (cerrahi ve alkolle septal ablasyon dahil olmak üzere), etkinliğini kanıtlamak için bu denli sıkı randomize testlere tabi tutulmamış olduğu da bilinmektedir. Günümüzde, ileri derecede kalp hastalığı olan HKM'li hastalarda biventriküler pil uygulamasının rolüne ilişkin hiçbir veri bulunmamaktadır.

Perkütan alkol septal ablasyonu

Cerrahiye ikinci seçenek, daha yakın zamanda geliştirilmiş olan alkol ile septal ablasyon yöntemidir (Tablo 1).^{44,46,49,79,83,86-88,101,226-234} İlk kez 1995'te tanımlanan bu kateter girişiminde proksimal ventriküler septumda bir miyokard enfarktüsü oluşturmak amacıyla sol ön inen koroner arterin septal dalına mutlak (en az %95) alkol uygulanır. Septal ablasyon, miyektominin

hemodinamik sonuçlarını taklid edecek şekilde (akinetik veya hipokinetik septal harekete yol açarak) bazal septal kalınlığı ve kaviteye doğru hareketi azaltıp, sol ventrikül çıkış yolunu genişletir; ve dolayısıyla mitral kapağın sistolik öne hareketini ve mitral yetersizliğini azaltır.^{44,46,49,88,227}

Bu yöntemde, aterosklerotik koroner arter hastalığı için halen geçerli olan geleneksel metodlar ve teknolojiler kullanılmaktadır. Standart koroner arteriyogramlar yapıldıktan sonra, esnek koroner kılavuz telleri kullanılarak proksimal majör septal perforatör artere koroner balon yerleştirilir. Yüksek dereceli A-V blok oluşması olasılığına karşı, sağ ventrikülün tepe noktasına geçici bir pil kateteri yerleştirilir. Balon şişirildikten sonra, balonun istenen pozisyonda olup olmadığını kontrol etmek ve alkolün sol ön inen koroner artere veya koroner venöz sisteme sızmadığından emin olmak için arteriyogram işlemi gerçekleştirilir.

Uygun septal perforatör dalı seçebilmek için, miyokardiyal kontrast ekokardiyografinin kılavuzluğu (eko kontrast veya radyopak madde enjeksiyonu ile) önem taşır. Bu yöntem, alkol uygulaması için hedeflenen septum alanını kesin olarak belirlemek ve seçilen septal perforatör arterin sol veya sağ ventriküler miyokardın veya papiller kasların diğer uzak ve istenmeyen bölgelerini sulayıp sulamadığını anlamak açısından yararlıdır.^{79,230} Bazı gruplar, basınçlı anjiyografik ve floroskopi kılavuzluğundaki yöntemleri tercih ederler.^{226,227,233} Hedeflenen septal perforatör ve infarkt geliştirilecek alan, balonla tıkanmanın ve/veya kontrast enjeksiyonunun hemen ardından çıkış gradyentinin aniden düşmesiyle saptanır.

Enjekte edilecek etanolün miktarı, septal anatominin görüntülenmesi ve kontrast maddenin hangi hızda temizlendiğinin anlaşılmasından sonra tahminen belirlenir.^{46,79,86,226,233} Çoğu kez, 1-3 cc (ortalama 1.5-2 cc) konsantre edilmiş alkol (en az %95 konsantrasyonda), balon kateter aracılığıyla septal perforatör ve septuma yavaşça uygulanır. Bu uygulama 400-2500 ünite keratinin fosfokinaz salınımına yol açan ve sol ventrikül kitlesinin %3-10'una (septumun %20'si) tekabül ettiği tahmin edilen bir nekroz alanına eşdeğer bir miyokard enfarktüsü oluşturur. Ancak, günümüzde alkol ablasyonu uygulayan çok sayıda merkez daha az miktarda alkol kullanarak daha küçük çaplı septal infarktler oluşturmakta ve böylece tam kalp bloku sıklığını azaltmaktadırlar.^{44,233}

Başarıyla sonuçlanan alkolle septal ablasyon uygulaması, istirahat çıkış yolu gradyentinde kateter laboratuvarında saptanabilir düzeyde hızlı bir azalma sağlayabilir. Ancak daha sık gözlenen yanıt gradyentte 6-12 ay içinde görülen

ilerleyici bir azalma şeklindedir. Bu yavaş düşüş, genellikle miyektomi ile elde edilen düzeylere ulaşır ve sol ventrikülün genel ejeksiyonunu önemli ölçüde zayıflatmadan septumun yeniden şekillenmesi ile sonuçlanır.^{46,49,229-234} Bu durumun, bazal durumda istirahat gradyentleri yüksek olan hastalarda olduğu kadar, sadece provakasyonla çıkış yolu obstrüksiyonu olan hastalarda da gözlemlendiği bildirilmiştir.²³⁴ Alkolle septal ablasyon ile sıklıkla gradyentte bifazik bir yanıt ortaya çıkmaktadır. Bu yanıtta, gradyent önce (muhtemelen miyokardın sersemlemesine [stunning] bağlı) belirgin bir azalma ile akut bir yanıt ortaya çıkmakta, ancak ertesi gün işlemden önceki düzeyin %50'sine yükselmektedir; ancak birkaç ay içinde gradyentin önemli ölçüde azaldığı görülmektedir. İki farklı merkezde miyektomi ve alkol ablasyonu ile elde edilen sonuçlar karşılaştırılmış ve her iki yöntemle de gradyentte benzer azalmalar sağlandığı görülmüştür.⁹⁶ Tek merkezli diğer bir karşılaştırmalı analizde hem cerrahi hem de ablasyon yöntemleriyle dinlenme ve uyarılma halindeki gradyentlerin önemli ölçüde azaltılabildiği, ancak bu azalmanın cerrahide daha fazla olduğu belirlenmiştir.¹⁰¹

Ablasyonun takiben, azalmış sol ventrikül çıkış yolu gradyentinin beklenen sonuçları olan sol ventrikül basınçlarının normalleşmesi ve sistolik yüklenmenin azalması şeklinde başka olumlu yapısal ve işlevsel etkiler olduğu da bildirilmiştir.²³¹ İki çalışma grubundan elde edilen ekokardiyografik analizlerde, alkol ablasyonu ile sol ventrikül hipertrofinde alkolle hedeflenen bölgenin ötesinde yaygın bir gerileme olduğu bildirilmiştir^{229,233} ancak işleme sekonder olarak gelişen bu ventriküler yeniden şekillenmenin tahmin edilemez niteliktedir ve tam olarak anlaşılammıştır. Ayrıca, duvardaki aşırı incelmeyi aritmojenik yatkınlığa, hatta son dönem hastalığın gelişmesine yol açabileceği konusunda endişeler de bulunmaktadır.

Birkaç merkezdeki ablasyon hastalarının büyük bir bölümünde, 2-5 yıllık nisbeten kısa takip sürelerinde, kısıtlayıcı semptomlarda ve yaşam kalitesinde subjektif iyileşmeler olduğu gösterilmiştir. Cerrahide olduğu gibi, ablasyonun ile birlikte semptomlarda gözlenen azalma da dramatiktir.^{44,46,49,88,101,108,232,234} Buna ek olarak, bazı çalışmalarda koşu bandındaki toplam egzersiz süresi ve zirve oksijen tüketimi açısından, egzersiz performansının subjektif olarak arttığı gösterilmiştir.^{46,96,101,232} Bununla birlikte, alkolle septal ablasyon işlemi randomize kontrollü ve uzun süreli takiplerin yapıldığı dikkatli çalışmalarla incelenmelidir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, hem septal miyektomi hem de ablasyonun, egzersiz testi parametrelerinde düzelmeye neden olduğu, ancak cerrahinin bu açıdan daha üstün bulunduğu bildirilmiştir.²³²

Deneyimli merkezlerde, alkol ablasyonu ile ilişkili mortalite ve morbiditenin nisbeten düşük olduğu, cerrahi miyektomide de benzer oranlar bulunduğu belirlenmiştir. İşleme ilişkin mortalitenin %1-4 olduğu bildirilmekteyse de, daha yakın tarihli işlemlerde bunun daha da azalmış olması olasıdır. İşleme bağlı olarak meydana gelen yüksek dereceli A-V blok nedeniyle kalp pili uygulaması %5'ten %30'a kadar değişen oranlar bildirilmekteyse de,^{46,88,101,228} daha az miktarda alkol kullanılarak, bu komplikasyonun giderek daha az görüldüğü belirtilmektedir. Genellikle sol dal blokuna yol açan septal miyektominin aksine, alkol ablasyonu sıklıkla sağ dal bloku oluşturmaktadır.^{45,46} Ayrıca, koroner arter diseksiyonunun ortaya çıkması ve alkolün geriye doğru yayılımı sonucunda koronerin tıkanması ve koroner akımın durması ("no-flow")⁸⁷ ile geniş çaplı anteroseptal miyokard enfarktüsü gelişmesi de söz konusu olabilir.

Hastaların alkol ablasyonu için doğru seçimi son derece önemli bir konudur.²²⁸ Septal miyektomi için önerilen hastalardakine benzer şekilde,^{5,7,8,11,13,41} alkolle septal ablasyon adaylarında HKM'de kullanılan tüm ilaçlara cevapsız olması, ileri derecede kalp yetersizliği semptomlarının bulunması (NYHA sınıf III ve IV) ve yanı sıra bazal şartlarda veya egzersiz sırasında fizyolojik uyarıcı manevralarla Doppler ekokardiyografide ölçülen subaortik gradyentinin 50 mm Hg veya üzerinde bulunması gerekir.²²⁸ Alkolle septal ablasyon için seçilen hastalardaki çıkış gradyentinin, sistolik öne harekete ve proksimal mitral kapak-septum temasına bağlı olduğu gösterilmiş olmalıdır;¹¹⁹ kavite ortasında daha distal mükümler obstrüksiyon oluşturan anormal papiller kas yerleşimi gibi konjenital anaomaliler dışlanmalıdır.

Bununla birlikte, yaklaşık olarak sadece altı yılda tüm dünyada uygulanan alkol ablasyonunun sayısının 3000 civarında olduğu tahmin edilmektedir ki bu sayı, miyektomi operasyonunun uygulanmaya başlamasından beri geçen 40 yıllık süre içinde gerçekleştirilen miyektomi işlemlerinin sayısından fazladır.²²⁸ Son yıllarda ablasyona duyulan ilgi nedeniyle, obstrüktif HKM için yapılan miyektomi işlemlerinin %90'dan fazla azaldığı^{103,228} dikkati çekmektedir.

Alkol ile ablasyon işleminin sıklığının, miyektomiye göre orantısız olması (günümüzde ablasyonun cerrahiden 15-20 kez daha fazla uygulandığı tahmin edilmektedir), ablasyon için seçilen hastalarda belirti ve gradyent düzeyi eşiklerinin gizli ve savunulamaz bir biçimde düşürüldüğü ve artık daha az semptomatik NYHA sınıf II, daha az obstrüksiyonlu ve daha genç hastalara bu işlemin uygulandığı konusunda bazı endişelerin doğmasına neden olmuştur.²²⁸ Bu durumun ortaya çıkışı kısmen, ablasyon işleminin daha az sıkıntı yaratması ve operasyondan sonra hastanede yatış süresinin ve sternotomi

yapılmaması nedeniyle iyileşme süresinin daha kısa olması gibi nedenlerle, (cerrahiyle kıyaslandığında) nisbeten daha kolay uygulanır olması ile ilgilidir. Ancak bu gerçek, alkolle septal ablasyon uygulamasına daha gevşek ölçütlerin getirilmesi için bir savunma olamaz.

Alkolle septal ablasyon için hasta seçimini etkileyen bir başka unsur da, hastanın uygun olup olmadığı konusunda alınan kararın sadece (egzersiz yerine) dobutamin infüzyonu gibi fizyolojik olmayan uyarılarla elde edilen subaortik gradyent ölçümlerine dayandırılmasıdır.^{88,230} Dobutamin bir inotropik ve katekolamin salgılanmasını indükleyerek normal kalpte veya HKM dışındaki kalp hastalıklarında da subaortik gradyenti güçlü bir şekilde uyarır,^{130,131,235} dolayısıyla fizyolojik ve klinik önemi tartışmalı²³⁵ bir ilaçtır ve obstrüksiyonu olan hastalarda istenmeyen sonuçlara yol açabilir. Gradyenti indüklemek için sadece dobutamine bağımlı kalmak, gerçekten sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu olmayan bazı hastalara septal ablasyon uygulanmasına yol açabilir. Bu nedenle, büyük girişimler için muhtemel aday olarak düşünülen ciddi semptomatik HKM hastalarında dobutaminin çıkış yolu gradyentini provoke etmek amacıyla kullanılmaması önerilmektedir.

Alkolle septal ablasyon ile ilişkili önemli bir endişe de, bu işleme doğrudan atfedilebilen aritmi ile ilişkili (ani kardiyak ölüm dahil) kardiyak olaylar açısından doğan uzun vadeli risktir. Miyektominin aksine, alkolle septal ablasyon iyileşmiş bir intramiyokardiyal septal skar görünümünde bir aritmojenik yapı oluşturarak ölümcül re-entrant aritmi riskini artırabilir.²²⁶ Bu durum, HKM'li hastaların birçoğunda zemindeki hastalığın bir parçası olarak zaten kararsız bir elektrofizyolojik yapının bulunması sebebiyle özellikle önem taşır.^{2,208,236,237} Ancak, HKM hastalarında ani kardiyak ölüm riski epeyce uzun bir zaman (muhtemelen tüm yaşam) boyunca mevcut olduğundan, aritmi ile ilişkili olayların ve ani kardiyak ölümün alkolle septal ablasyonun yol açtığı ve iyileşmiş intramiyokardiyal skar dokusunun bir sonucu olduğuna karar vermek uzun yıllar (olasılıkla on yıllar) alacaktır. Aslında bu durum, genç hastalar açısından önem taşımaktadır; çünkü bu hastalarda ani kardiyak ölümün yıllık riskinde küçük bir artış dahi yaşamın önemli ölçüde kısalması olasılığını ortaya çıkaracaktır. Küçük hasta gruplarında septal ablasyondan sonraki kısa sürede re-entrant ventriküler taşiaritminin indüklenebilir olmadığına ilişkin raporlar,⁴⁶ HKM için tipik olan uzun risk döneminde geç başlangıçlı ventriküler taşiaritmilerin ortaya çıkma olasılığını dışlamak için yeterli değildir.^{26,208}

Dolayısıyla, günümüzde alkolle ablasyonun ani kardiyak ölüm üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Alkolle septal ablasyon uygulanan hastaların doğal öyküsüne ilişkin daha fazla bilgi edinilinceye ve intramiyokardiyal skarın

sonuçlarına ilişkin kuşkular giderilinceye kadar, özellikle cerrahi miyektomi seçeneğinin uygulanabilir olması halinde, hastaların dikkatlice seçilmesi (büyük oranda işlemi daha yaşlı erişkinlerle sınırlı tutarak) akıllıca olacaktır. Alkolle ablasyonun çocuklarda birinci derecede rolü yok gibi görünmektedir ve uygulanması önerilmez.

Morfolojik heterojenite nedeniyle, obstrüktif HKM'li hastaların tümü septal ablasyon için ideal adaylar değildir. Bu tedavi yöntemi septal perforatör koroner arterlerin sabit anatomik dağılımına ve boyutuna dayanır. Bu nedenle, ablasyon yönteminde bu arterlerin dağılım ve boyutundaki septal hipertrofinin dağılımı ile ilişkili farklılıklara veya sol ventrikül çıkışı yolu morfolojisindeki büyük oranda uzamış mitral yaprakçıklar veya anomalili papiller kas gibi diğer karmaşık durumlara göre uyarlamalar yapılması mümkün değildir. Doğrudan operasyon yaklaşımı tıkanmanın giderilmesinde daha fazla esnekliğe sahiptir ve primer kapak hastalığı (örn., miksomatöz mitral kapak prolapsusu veya aort darlığı),¹²⁴ aterosklerotik koroner arter hastalığı veya sol ön inen koroner arterin segmental miyokardiyal köprüleşmesi²³⁸ ve yanı sıra mitral kapak ve ilgili yapılarının anomalileri gibi eşlik eden kalp anormalliklerinin de düzeltilmesine olanak tanır. Ayrıca obstrüksiyonun cerrahi yolla giderilmesi hemen sonuç verir (alkolle ablasyonda ise daha geç sonuç alınır) ki bu özellik, ileri derecede kalp yetersizliği belirtileri olan hastalarda hayati önem taşır.

Alkolle septal ablasyon yönteminde, özellikle de en uygun septal perforatör dalın seçiminde uzmanlık kazanmanın göstergesi olan "öğrenme eğrisi" diktir (kısmen, uygun HKM'li hasta sayısının az olması nedeniyle); bu nedenle septal ablasyon herhangi bir girişimsel kardiyoloji uzmanı tarafından uygulanabilecek rutin bir işlem olarak görülmemelidir. Hasta seçiminin uygun şekilde yapılabilmesi, olabilecek en düşük mortalite ve morbidite oranlarının sağlanması ve en fazla yararın elde edilebilmesi için, alkolle ablasyon (ve miyektomi) yönteminin HKM ve bu işlem konusunda önemli ölçüde ve özel deneyime sahip merkezlerle sınırlı olması önerilir.

Alkolle ablasyon HKM hastaları için bir tedavi seçeneği ve cerrahiye bir alternatif olmakla birlikte, halen belirgin sol ventrikül çıkışı yolu obstrüksiyonlu ve en üst düzeyde tıbbi tedaviye cevapsız ciddi semptomatik hastalarda standart ve birincil tedavi olarak kabul edilmemektedir (Tablo 1). Septal miyektomi, bu HKM'li hasta altı grubu için altın standart olmaya devam etmektedir.^{7,11,14,41,232}

Tablo 2 HKM'de Ani Ölüm Risk Faktörleri*

Başlıca faktörler	Muhtemel faktörler
Kardiyak arrest (ventriküler fibrilasyon)	Atriyal fibrilasyon
Spontan uzamış ("sustained") ventriküler taşikardi	Miyokardiyal iske mi
Erken ani ölüm aile öyküsü	Sol ventrikül çıkışı yolu obstrüksiyonu
Açıklanamayan senkop	Yüksek riskli mutasyon
Sol ventrikül duvar kalınlığının >30 mm	Yoğun (rekabete dayalı)
Egzersizde anormal kan basıncı	Kısa ("non-sustained") ventriküler taşikardi (Holter)

* Ayrıntılar için metne bakınız

Ani Kardiyak Ölüm

Risk sınıflaması

Teare'nin 1958'de HKM için yaptığı güncel tanımdan¹² bu yana, ani ve beklenmeyen (ileri derecede kalp yetersizliği ile ilişkili olmayan) ölüm, bu hastalığın en feci ve genellikle öngörülemeyen komplikasyonu ve erken ölümün en sık nedeni olarak kabul edilmiştir. Ani kardiyak ölüm, sıklıkla asemptomatik veya hafif semptomlu genç bireylerde hastalığın ilk belirtisi olarak ortaya çıkabilir.^{7,10,21-29,42,56,208,209,237-248} Yüksek riskli HKM hastaları tüm hasta toplumunun sadece küçük bir bölümünü oluşturur^{5,7,11,21,22,27,249} ve geçmişteki araştırmalar, tüm HKM spektrumu içinde küçük fakat önemli bir yer tutan bu yüksek riskli hasta grubuna odaklanmıştır. Ani kardiyak ölüm HKM'nin ilk belirtisi olabildiğinden,^{23, 25-27,239} çoğu kez güvenilir uyarıcı işaretler veya belirtiler olmadan gerçekleşir ve daha çok uyandıktan sonra sabahın erken saatlerinde meydana gelir.²⁴ Ani kardiyak ölüm en sık adölesan çağında ve 30-35 yaşından küçük genç erişkinlerde görülmekle birlikte, orta yaş ve ötesinde de bu risk vardır.²⁶ Ani kardiyak ölümün genç bireylerde daha sık görülme eğiliminin sebebi bilinmemektedir. Dolayısıyla, belli bir yaşa ulaşmak HKM ile ilişkili felaketlere karşı bağımsızlık kazandırmaz. Ani kardiyak ölüm sıklıkla hafif egzersiz veya minimal eforlar sırasında (veya uykuda) gerçekleşmekle birlikte, yoğun egzersiz sırasında da ortaya çıkması nadir değildir.^{23,25} Aslında, HKM rekabete dayalı sporlar (en sık basketbol ve futbol) yapan sporcular da dahil olmak üzere genç bireylerde, kardiyovasküler sistem ile ilişkili ani kardiyak ölümün en sık rastlanan nedenidir.²⁵

Büyük oranda defibrilatör tedavilerini gerektiren aritmik olaylarda kaydedilmiş olan mevcut veriler, HKM'de ani kardiyak ölümün ortaya çıkışı nedeninin elektriksel olarak kararsız olan miyokardiyal yapılanmadan kaynaklanan kompleks ventriküler taşiaritmiler olduğunu ortaya koymuştur.^{2,208,209,236,237} Aslında, ventriküler aritmiler, HKM'li erişkinlerde önemli bir klinik özelliktir.

Erişkin hastaların %90'ında rutin olarak uygulanan 24 saatlik ambulatuar EKG (Holter) incelemesinde ventriküler aritmi belirlenmiştir. Bu aritmiler genellikle sık veya kompleks niteliktedir ve ventriküler erken vuruları (hastaların %20'sinde 200 veya daha fazla), çiftli ventriküler erken vuruları ("couplet") (%40'ından fazlasında) veya sürekli olmayan ventriküler taşikardi ("non-sustained" ventriküler taşikardi) ataklarını (%20-30'unda) içerir. 250 Diğer yandan, bazı hastalarda supraventriküler taşiaritmilerin ventriküler taşiaritmileri tetiklemesi veya kalp pili uygulamasını gerektiren bradiaritmilerin ortaya çıkması da mümkündür. HKM'de, yaşamı tehdit eden taşiaritmilerin (yoğun fiziksel egzersiz gibi) çevresel faktörlerle uyarılabileceği^{23,25} ya da hastalık sürecinin kendisinden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. Son ihtimal söz konusu olduğunda bu durum, muhtemelen çıkış yolu obstrüksiyonuna bağlı^{13,127} diyastolik (veya sistolik) fonksiyon bozukluğu^{37,181-188} ve miyokard iskemisinde artış,^{190,192-198,238,251} sistemik arteriyel hipotansiyon,^{29,252,253} veya atım hacminde ve koroner perfüzyonda azalmaya yol açan supraventriküler taşikardi şeklindeki tehlikeli döngüyü içerebilir.

Ani kardiyak ölüm riskinin belirlenmesine ilişkin çok sayıda veri bulunduğu ve bu konuda epeyce bilgi edinildiği halde, yüksek riskli her hastanın klinik risk göstergeleri dikate alınarak tam olarak belirlenmesinin halen mümkün olmadığı vurgulanmalıdır. Bu konu, büyük oranda HKM hastalığının ortaya çıkışındaki heterojeniteye, kardiyoloji uygulamalarında çok yaygın rastlanmamasına ve muhtemel fizyopatolojik mekanizmalarının karmaşıklığına bağlı olarak, halen çözümlenememiş bir sorundur.^{1,7,36,41,50,59} Her şeye rağmen yüksek riskli hastaların çoğunun girişimsel olmayan klinik göstergelerle tanımlanması mümkündür^{21,22,255} ve ani ölen HKM hastalarının sadece küçük bir bölümü (%3 kadarı), halihazırda kabul edilen göstergelerden herhangi birinin bulunmadığı olgulardır. 21 Aşağıdaki durumlarda ani kardiyak ölüm riski en yüksektir (Tablo 2): 1) geçmişte kardiyak arrest öyküsü veya kendiliğinden ortaya çıkan uzamış ("sustained") VT;²³⁹ 2) ailede HKM ile ilişki erken ani ölüm hikayesi (özellikle yakın akrabada ani nitelikte ise ve birden fazla ise);^{5,7,21} 3) yüksek riskli bir mutant genin tanımlanması;^{6,19,63,132,245-247} 4) sebebi belirlenemeyen senkop, özellikle genç hastalarda veya egzersize bağlı veya tekrarlayıcı nitelikteyse;^{7,11} 5) Ambulatuar (Holter) EKG kayıtlarında kısa ("non-sustained") VT (3 veya daha fazla vuru ve en az 120 vuru/dak hızla);^{230,242,256-258} 6) ayakta yapılan egzersize hipotansiyon (veta arter basıncında düşme) şeklindeki anormal kan basıncı cevabı hemodinamik dengesizliğin göstergesidir ve 50 yaşın altındaki hastalarda veya hipotansif olanlarda daha fazla tahmin değerine sahiptir;^{29,252,253,259} 7) özellikle adölesanlarda ve genç erişkinlerde ventrikül duvarının 30 mm veya daha fazla kalınlaştığı aşırı sol ventrikül hipertrofisi.^{21,27,28}

HKM hastalarında (özellikle 60 yaşın altında olanlarda), risk sınıflaması ve semptomların belirtilerin gelişimi açısından her yıl ayrıntılı kişisel ve ailesel öykü, iki boyutlu ekokardiyografi (başlıca sol ventrikül hipertrofinin derecesini ve çıkışyolu obstrüksiyonunu değerlendirmek için), VT için 24 veya 48 saatlik ambulator EKG (Holter) incelemesi ve ayakta yapılan maksimal egzersiz (koşu bandı veya bisiklet) sırasındaki kan basıncını cevabını içeren kapsamlı bir klinik değerlendirme yapılmalıdır. Bunun ardından, belirli aralıklarla ve klinik durumda bir değişiklik olduğunda risk analizi yapılmalıdır.

Son zamanlarda, (geleneksel iki boyutlu ekokardiyografi ile belirlenen) sol ventrikül hipertrofi derecesinin bir risk göstergesi olabileceği görüşü ilgi toplamaya başlamıştır.²⁷ Birbirinden bağımsız iki araştırma grubu, geniş HKM hasta topluluklarında sol ventrikül duvar kalınlığı ile ani kardiyak ölüm arasında doğrudan bir ilişki olduğunu bildirmiştir.^{21,22,27} Bu çalışmalardan birinde,²⁷ HKM hastalarının yaklaşık %10'unda bulunan aşırı sol ventrikül hipertrofi (maksimum kalınlık 30 mm veya daha fazla) uzun vadeli riski önemli ölçüde artırmıştır. Ani kardiyak ölüm en sık asemptomatik veya hafif semptomatik adölesan veya genç erişkinlerde ortaya çıkmış ve oranının 10 yılda %20, 20 yılda ise %40 olduğu tahmin edilmiştir (yıllık mortalite %2). Geriye dönük kesitsel analizlerde, aşırı hipertrofinin yaşlılarda gençlere göre daha nadir görülmesi nedeniyle beklenenden erken gerçekleşen ani kardiyak ölüm için bir risk faktörü olabileceğine dair destekleyici kanıtlar elde edilmiştir;^{21,22,260} bu bulgu ani kardiyak ölümün genç yaşlarda oluşma eğilimini, duvarda incelmeye yapısal yeniden şekillenmeyi veya her ikisini birden yansıtır olabilir. Aşırı hipertrofi ile yaş arasında saptanan bu ilişki, 50 yaşın üzerindeki hastaların %1'inden daha azında gözlenen, duvar kalınlığının 35 mm veya daha fazla olduğu durumlarda daha da güçlenmektedir.²⁶⁰ Ancak bir başka araştırma grubu, aşırı hipertrofinin sadece, açıklanamayan senkop, ailede erken ani kardiyak ölüm öyküsünün bulunması, Holter'de uzamamış ("non-sustained") VT veya egzersiz sırasında anormal kan basıncı cevabı gibi diğer risk faktörleri ile birlikte olması halinde ani kardiyak ölümün bir göstergesi olacağını savunmuştur.²² Günümüzde tek başına aşırı hipertrofinin ani kardiyak ölümün implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör (IKD) ile önlenmesi için bir öneri yapmaya yeterli olup olmadığı konusu henüz kesin bir biçimde çözümlenmemiş olmakla birlikte, genç hastalarda bu tür bir girişim yine de tartışılmalıdır.

Bununla beraber, ani kardiyak ölüm hipertrofinin boyutu ile ilişkili olduğu anlayışı sol ventrikül duvarının 30 mm'den daha ince olması halinde riskin düşük olduğu anlamına gelmez; çünkü söz konusu hastada, bunun dışındaki diğer risk göstergeleri mevcut olabilir. Aslında, aniden ölen hastaların çoğunda

ventrikül duvarının kalınlığı 30 mm'den azdır.^{21,22,27,28} Hatta, troponin T ve I mutasyonları bulunan yüksek riskli ailelerin küçük bir bölümünde ani kardiyak ölümün hafif derecedeki sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili olduğu, bunların arasında sol ventrikül kalınlığı ve kitlesi normal olan az sayıdaki hastanın da bulunduğu bildirilmiştir.^{19,248,261} Ancak bu tür olaylar genel HKM hasta spektrumunda nadiren görülür. Prognoz genellikle sol ventrikül hipertrofisinin şekli ve dağılımı ile sıkı bir bağlantı göstermese de, ağır basan bulgu morfolojik spektrumun alt ucunda bulunan segmental duvar kalınlaşmasının (yani, tam yeri ne olursa olsun, 20 mm'den daha ince), diğer risk faktörlerinin bulunmadığı durumlarda genellikle olumlu prognosis sağladığı şeklindedir.^{11,27,28} Bu tür lokalize hipertrofi, sol ventrikülün en distal kısmı ile sınırlı HKM'nin ("apikal HKM"), non-obstrüktif türünü içerir.^{33,40,52}

Kalp kası hücrelerinin düzensiz yerleşimi,^{4,51,236} hücre ölümünün ardından bir onarım süreci olarak miyokardiyal skar oluşumu (muhtemelen, intramüral küçük damar hastalığı veya uygunsuz kas kitlesi-koroner akım eşleşmesinin meydana getirdiği anormal mikrovasküler yapıya bağlı iskemiden kaynaklanır)^{129,195,199,200,203} ve interstisyel (matriks) kollajen tabakasının genişlemesi²⁶² primer aritmojenik yapı oluşturarak muhtemelen bazı duyarlı hastalarda yaşamı tehdit eden reentran ventriküler taşiaritmilere zemin hazırlar. İleri derecede sol ventrikül hipertrofisinin ani olaylarla bağlantısının, bu derecede bir duvar kalınlaşmasının miyokardın yapısına, oksijen ihtiyacına, koroner vasküler direnç ve kapiler yoğunluğuna (bunların hepsi, elektrofizyolojik açıdan kararsız bir yapı oluştururlar) etkileri dikkate alındığında, pek de beklenmedik bir durum olmadığı görülür. Hipertrofi derecesinin, diyastolik disfonksiyon ve kısıtlayıcı semptomların şiddeti ile ilişkili olmadığı zannedilmektedir.^{188,263} İleri derecede sol ventrikül hipertrofisi olan hastaların çoğunda belirgin semptomatik sınırlılık,^{22,27,263} sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu veya sol atriyumda büyüme bulunmaması, çelişkili bir durumdur.

HKM'de ani kardiyak ölüm olasılığı ile en ilişkili uyarıcı semptomun şuur bozukluğu (yani, senkop veya presenkop) olması, bir klinik varsayımdır.^{128,165} Ancak, senkopun ani kardiyak ölümün öngördürücüsü olarak duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür; çünkü, bu hastalıkta ortaya çıkan bu tür olayların aritmilerden kaynaklanmaması veya çıkış yolu obstrüksiyonuna bağlı olması mümkündür. Aslında, bayılmanın birçok muhtemel nedeni vardır ve bunlardan bazıları temeldeki hastalık ile ilişkili değildir ve sıklıkla nörokardiyojenik (yani vagal, nöral yolla oluşan sendromlar) kökenlidir.^{5,7,11,264} HKM'li hastalarda zeminde şuur bozukluğuna ilişkin bir neden tanımlanamadığında dahi, bu semptom kompleksi özellikle egzersize bağlı ve tekrarlayıcı nitelikteyse, gençlerde ortaya çıkıyorsa veya hastalıkla ilişkili olduğu düşünülen yakın zamanlı tek

bayılma atağı şeklinde ise, (bazı tedbirlerin alınmasını) gerektirebilir.¹²⁸ Bu nedenle senkop yaşamı tehdit eden bir aritmi ortaya çıktığı taktirde -yaşamı güvenli bir şekilde korumak amacıyla- defibrilatör implantasyonu için bir temel teşkil edebilir.²⁰⁸

Mevcut veriler, sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunun (gradyent 30 mm Hg veya daha fazla), HKM'deki için küçük ve ikinci derecede bir risk faktörü olarak kabul edilebileceğini ortaya koymaktadır.^{29,30,127} Gradyentin ani kardiyak ölüm riski üzerindeki etkisi, obstrüksiyonun karar vermede etkin tek parametre olarak görülmesi ve koruyucu amaçlı İKD girişiminin gerçekleştirilmesine temel oluşturacak kadar güçlü değildir (pozitif tahmin değeri değeri sadece %7).¹²⁷

HKM çocuklarda son derece nadir tanımlanır ve yaşamın bu kadar erken bir döneminde böyle bir tanının uzun bir yaşam süresi boyunca yaratacağı riskler açısından belirsizliğin söz konusu olması sebebiyle sıklıkla güç bir durum meydana getirir. Konuya ilişkin bir raporda, sol ön inen koroner arterin intramiyokardiyal segmentlerle kısa tüneller (köprüleşme "bridged") oluşturmasının kardiyak arrest riskini muhtemelen miyokardiyal iskemi aracılığıyla bağımsız olarak artırdığı bildirilmiştir.²³⁸ Ancak, hasta seçimindeki muhtemel yanlılık, sağ kalan erişkinlerde ve kalp dışı nedenlerle ölenlerde koroner arter köprüleşmesinin sık görülmesi ve bu anormalliğin ileriye dönük olarak tanımlanması için girişimsel koroner arteriyografi gerekmesi, koroner köprüleşmenin ani kardiyak öüm için bir risk faktörü olma özelliğini azaltmaktadır.

Genotip-fenotip ilişkilerine dayanılarak, HKM'den sorumlu olan genetik kusurların ani kardiyak ölüm ve kalp yetmezliği riski ile prognoz için birinci derecede belirleyici ve sınıflandırıcı gösterge olabileceği ileri sürülmüştür; buna göre belirli mütasyonlar olumlu veya olumsuz prognoza yol açmaktadır (yüksek ve düşük riskli mütasyonlar gibi).^{6,19,132,138,247,265,266} Örneğin, bazı kardiyak beta-miyozin ağır zincir mütasyonlarının (Arg403Gln ve Arg719Gln gibi) ve bazı troponin T mütasyonlarının, daha yüksek erken ölüm sıklığı ile ilişkili olduğu, yaşam beklentisini azalttığı ve hastalığın daha erken ortaya çıkmasına neden olduğu; buna karşılık kardiyak miyozin bağlayan protein C (özellikle InsG791) veya alfa tropomiyozin (Asp175Asn) gibi diğer HKM genlerinin ise daha olumlu bir prognoz sağladığı ileri sürülmüştür.⁶³ Ancak, yüksek (veya düşük) risk taşıdığı düşünülen özel mütasyonların klinikte rutin olarak araştırılmasının, iyi sonuç vermediği gösterilmiştir.^{265,266} Bu nedenle, genotiplendirme sonucunda yüksek riskli olarak belirlenmiş az sayıdaki aileden elde edilen epidemiyolojik-genetik verilerden yola çıkarak ve yalnızca belirli bir mütasyonun varlığına dayanılarak, genlere özgül klinik sonuçlara ilişkin kesin yargılara varmak için henüz erkendir.⁶ Dolayısıyla, belirli bir mütasyonun

varlığı veya yokluğunun, tek başına kesin bir prognostik gösterge oluşturmak için yeterli olmadığı ve HKM mutasyonlarının ayırıcı klinik özellikler taşımadığı konusu, giderek daha çok benimsenmektedir.

Mutant bir HKM geni taşıdığı halde sol ventrikül hipertrofisi bulunmayan ve HKM'si klinik olarak belirgin olmayan erişkinlerin^{54,245} veya erişkinlikte kendiliğinden hipertrofi gelişen bireylerin^{6,17,64,65,146} prognozu belirsizdir. Ancak, bu erken dönemde, bu alt grubun olumsuz bir prognozla ilişkili olmadığı söylenebilir (Şekil 1). Troponin T mutasyonu olan az sayıdaki ailede, sol entrikül hipertrofisi bulunmayan veya çok hafif olan genç bireyler arasında gözlenen az sayıdaki ani kardiyak ölüm olgusu, bu bilgiye bir istisna teşkil eder.^{19,245,247,248}

Elektrofizyolojik inceleme (yani programlı ventriküler uyarı) gibi girişimsel göstergelerin,^{264,267} kararsız elektriksel temele sahip olan ve yaşamı tehdit eden aritmi kaynaklı ani kardiyak ölüm açısından yüksek risk taşıyan HKM hastalarının tanımlanmasında rutin bir role sahip olduğuna dair inandırıcı kanıtlar bulunmamaktadır. Koroner arter hastalığı ve dilate kardiyomiopatiye edinilen deneyime benzer şekilde, (en sık indüklenen aritmiler olan) polimorfik VT ve VF'nun çoklu ventriküler ekstra-uyarılarla özgül olmayan elektrofizyolojik inceleme cevapları oldukları kabul edilmektedir^{5,11} ve bu uzmanlık gerektiren laboratuvar çalışmalarının sonuçları uygulanan protokolün agresiflik derecesi ile yakından ilişkilidir.²⁶⁷ Örneğin, üç adet ventriküler erken depolarizasyon ile uyarı, HKM'de (koroner arter hastalığının aksine) nadiren monomorfik VT oluşumunu tetiklerken, sıklıkla -hatta ani kardiyak ölüm riski olan bazı hastalarda bile- polimorfik VT veya VF'nu indüklemektedir.

Artık egemen olan görüş, bu tür ventriküler aritmilerin laboratuvarında indüklenmesini kapsayan risk sınıflama stratejilerinin HKM hastalarında rutin olarak uygulanmasını cazip görmemekte, yanı sıra agresif girişimleri de desteklememektedir.^{5,7,11} Ancak, programlı ventriküler uyarı yapılsın veya yapılmıyorsa elektrofizyolojik çalışma, sebebi açıklanamayan senkop atakları bulunanlar gibi seçilmiş hastalarda bir miktar değerli olabilir.

HKM'deki ani kardiyak ölüm riskine ilişkin klinik göstergelerin çoğu, muhtemelen düşük ani ölüm sıklığı sebebiyle düşük pozitif tahmin değerlerine sahiptirler ve bu yüzden değerleri sınırlıdır.^{11,21,27,28,30,242} Ancak bu göstergelerin yüksek negatif tahmin değerleri (en az %90) sebebiyle, risk faktörlerinin ve diğer belirli klinik tabloların bulunmaması durumunda, ani kardiyak ölüm veya diğer istenmeyen olaylar açısından az riskli hastaların belirlenmesi amacıyla

kullanılabileceklerini göstermektedir.¹¹ Aşağıdaki durumlarda, erişkin hastalar olasılıkla düşük riskli kabul edilebilir: 1) göğüs ağrısı veya efor dispnesinin bulunmaması veya hafif olması (NYHA fonksiyonel sınıf I ve II); 2) ailede, HKM'ye bağlı erken ölüm öyküsünün bulunmaması; 3) HKM ile ilişkili senkop atağının olmaması; 4) ambilatuar EKG (Holter) sırasında uzamamış ("non-sustained") ventriküler taşikardinin olmaması; 5) çıkışyolu gradyentinin dinlenme halinde 30 mm Hg'nin altında olması; 6) sol atriyum boyutunun normal veya hafif büyümüş (45 mm'den az) olması; 7) ayakta yapılan egzersize normal kan basıncı yanıtı; 8) hafif sol ventrikül hipertrofisi (duvar kalınlığı 20 mm'den az).

Risk faktörleri olmayıp açık bir şekilde olumlu prognoza sahip hastalar, tüm HKM toplumunun önemli bir bölümünü oluştururlar. Bu tür hastaların çoğunda yoğun tıbbi tedavi gerekli değildir ve bu hastalar prognozlarına ilişkin bilgilendirilmeli ve rahatlatılmalıdır. Eğlence ve iş amaçlı etkinliklerin kısıtlanmasına gerek yoktur; buna karşılık yoğun rekabete dayalı sporlardan kaçınılması tavsiye edilir.

Korunma

Geçmişte ani kardiyak ölümün önlenmesine ilişkin çabalar, ani kardiyak ölüm riskinin kabul edilemeyecek denli yüksek olduğu az sayıdaki HKM hastasına yönlendirilmiştir. Yüksek riskli olduğu düşünülen hastalarda ani kardiyak ölüm riskini profilaktik olarak azaltacak veya konjestif belirtilerin ilerlemesini geciktirecek tedavi stratejileri ise beta adrenerjik blokerler, verapamil ve tip I-A antiaritmikler (kinidin, prokainamid) gibi ilaçların kullanılmasına dayandırılmıştır. Bununla birlikte, asemptomatik HKM hastalarında ani kardiyak ölüm riskini azaltmak amacıyla ampirik olarak uygulanan bu ilaçların, koruyucu açıdan etkili olduğunu gösteren herhangi bir kanıt bulunmamaktadır ve ani kardiyak ölümü daha etkin bir biçimde önleyen İKD gibi uygulamaların kullanıma girmiş olduğu günümüzde, bu stratejinin modası geçmiş gibi görünmektedir. Ayrıca, düşük dozda (300 mg'den az) amiodaronun HKM'de sağkalımı artırdığı gösterilmiş olmakla birlikte,^{243,257} bu ilaçla tedavi hastanın yakından izlenmesini gerektirir ve genç hastalarda uzun süren riskli dönem boyunca muhtemel toksisite nedeniyle tolere edilemeyebilir.

Güncel kriterler dikkate alınarak belirlenen ani kardiyak ölüm risk düzeyinin kabul edilemeyecek ve girişimi gerektirecek kadar yüksek olması halinde, tam korunma sağlama ihtimali bulunan ve bazı hastalarda hastalığın doğal seyrini değiştirebilen İKD, mevcut en etkin ve güvenilir tedavi seçeneğidir.^{208,209,237,268} (Şekil 1). Geriye dönük, çok merkezli bir çalışmada, nisbeten kısa olan 3 yıllık bir süre boyunca izlenen yüksek riskli bir

hasta grubunun %25'inde İKD'lerin, ölümcül olabilecek ventriküler taşikardileri uygun ve doğru bir şekilde algılayarak otomatik olarak ortadan kaldırdığı ve sinüs ritmini tekrar sağladığı bildirilmiştir.²⁰⁸ İkincil korunmada (implantın kalp durmasının veya spontan ve uzamış ventriküler taşikardisinin ardından yapılması) bu cihazın uygun tedavi oranı yılda %11 iken, genellikle asemptomatik veya hafif semptomatik hastalardaki birincil korunma için (girişimsel olmayan yöntemlerle belirlenen risk faktörlerine dayanılarak implant uygulaması) yılda %5'tir. Kurtarılan yaşamlara karşılık fazladan implante edilen İKD oranı sadece 4:1'dir. Uygun defibrilatör şoklarına maruz kalan hastalar genellikle gençtir (ortalama yaş 40). İKD'ler, devreye girmeden önce uzun süre (9 yıla kadar) sessiz kalabilmektedir; bu da ani kardiyak ölümün ne zaman ortaya çıkacağını tahmin etmenin güçlüğü, riskli dönemin muhtemelen uzun süreceğini ve HKM çalışmalarında, sağkalımı değerlendirmek için uzun süreli takip yapmak gerektiğini ortaya koymaktadır.^{26,208} Dolayısıyla, birincil korunma için defibrilatör yerleştirme kararı hastada ilk kez yüksek riskin belirleneceği zamandan sonraya ertelenmesi mümkün olamayabilir; bununla birlikte bu karar cihazın devreye girdiği dönemden çok önce de denk verilebilir. Girişimsel gereçlerin daha büyük bir hasta grubunda ve uzun süreler boyunca kullanımına ilişkin veriler elde etmek amacıyla, İKD'li HKM hastalarında,²⁰⁸ çok merkezli uluslararası bir çalışma halen sürdürülmektedir.

Kalp durması veya uzamış ("sustained") ve kendiliğinden ortaya çıkan VT öyküsü bulunan hastalarda, İKD ani kardiyak ölümden ikincil korunma amacıyla kuvvetle önerilmektedir.^{7,208} Birden çok klinik risk faktörünün bulunması, ani kardiyak ölümden birincil korunma amacıyla İKD uygulamak şeklindeki agresif koruyucu tedavi yapılmasını telkin eden yeterli risk seviyesini ifade eder.^{208,268} Belli bir hastada büyük risk oluşturduğu düşünülen tek faktörün (örn., ailedeki yakın akrabalarda AKÖ öyküsü) bulunması halinde, profilaktik İKD uygulaması mutlaka dikkate alınmalıdır.^{7,27,268}

Herhangi bir risk faktörünün tek başına olumlu tahmin yapma değeri düşük olduğundan, hasta tedavisine ilişkin bu tür kararlar her bir hasta için ayrı değerlendirme yapılarak ve yaş, tanımlanan risk faktörünün gücü, hasta ve aile için risk faktörünün kabul edilebilirlik düzeyi ve uygulanacak cihazın uygun olmayan şekilde devreye girmesine bağlı ya da "lead" sisteminden kaynaklanan komplikasyonlar gibi genel klinik profiller göz önünde tutularak alınmalıdır. Ayrıca, hekim ve hastaların İKD'ler konusunda benimsedikleri tutumların (ve sağlık hizmeti sistemlerine göre bu tür gereçlerin elde edilmesinin) da ülke ve kültürlere göre değişkenlik gösterebileceği dikkate değer bir noktadır; bu durumun, klinikteki karar verme süreci ve HKM'de implant eşliği üzerinde

önemli etkilerinin olabileceği unutulmamalıdır.²⁶⁹ ACC/AHA/NASPE 2002 kılavuzlarında, İKD uygulaması, ani kardiyak ölümden birincil korunmada sınıf IIb, ikincil korunmada (kardiyak arrestin ardından) ise sınıf I endikasyon olarak tanımlanmıştır.²²⁵

Günümüzde çocuk kardiyologları bu tür cihazların uygulanması (özellikle birincil korunma için) konusunda haklı bir tereddüt içindedirler; bunun başlıca nedeni cihazın uzun süreler boyunca izlenmesi gereksinimi ve bu uzun süreler içinde cihaza bağlı komplikasyonların ortaya çıkma ihtimalidir. Ancak, ergenlik dönemi İKD tedavisi için psikolojik açıdan zor bir dönem olmakla birlikte, HKM'li hastalarda, yaşamın tam da bu döneminde ani kardiyak ölüm riskinin en yüksek olduğu unutulmamalıdır.^{7,21-23,25-28,208} Çok küçük yaştaki yüksek riskli hastalar için önerilen ampirik bir başka seçenek, büyüme ve olgunlaşma tamamlandıktan sonra İKD yerleştirilinceye kadar bir köprü oluşturması açısından amiodaron kullanılmasıdır. Bazı araştırmacıların HKM'nin son evresini de ani kardiyak ölüm açısından bir risk faktörü olarak kabul etmeleri, transplantasyon için uygun bir kalp bulununcaya kadar geçen süre içinde, İKD implantasyonunun uygun olacağını düşündürmektedir.

Sporcular ile ilgili öneriler

Yirmi altıncı Bethesda Konferansı'ndaki Uzman Uzlaşısı panelinin önerileri uyarınca,²⁴¹ HKM'li genç hastalarda yoğun rekabete dayanan sporlar -bu tür aşırı yük getiren yaşam tarzının ani kardiyak ölüm riskini artırabilmesi sebebiyle- kısıtlanmalıdır. Zeminde kardiyovasküler hastalığı (HKM dahil) bulunan ve ani kardiyak ölümün geliştiği eğitimli sporcularda, yoğun düzeyde zorlanma ile ani kardiyak ölüm arasında bir ilişki olduğu belirlenmiştir.^{25,270}

Genç sporcuların, yarışma ve rekabet ortamından uzaklaştırılmasının ani kardiyak ölüm riskini azalttığına dair dolaylı ve rastlantısal kanıtlar bulunmaktadır.^{241,271} HKM nedeniyle ani ölüm, eğitilmiş atletlerin tümünde yaşamın rekabet evresinde görülmez; HKM ile ilişkili ani kardiyak ölümlerin sadece bazıları yoğun fiziksel aktiviteye bağlıdır^{25,26} ve sporcuların maruz kaldığı zorlayıcı çevresel koşullar (kan hacmi, su alımı ve elektrolitlerle ilişkili olarak) dikkate alındığında bu grup için kesin bir risk sınıflaması yapmanın güçlüğü ortaya çıkmaktadır. Yine de, genel tıp toplumunun uzlaştığı görüş ani kardiyak ölüm riskinin azaltılması açısından HKMli genç sporcuların rekabete dayanan sporlarda yer almasından kaçınılması şeklinde olduğundan sporun bırakılması bu hastalık için bir tedavi yöntemi olarak kabul edilebilir.^{241,271} Diğer HKM hastaları (organize sporlara katılmayanlar) için katı yaşam tarzları veya iş değişiklikleri açısından yapılan önerilerin dayanaktan yoksun olmasının yanı sıra uygulanması da güçtür; ancak bu hastaların, ani zorlanmaya yol

açabilecek (örn., kısa mesafe koşusu) veya sistematik izometrik egzersiz (örn., ağırlık kaldırma) gibi yoğun fiziksel etkinliklere katılmamaları önerilmektedir. Her ne kadar yeterli veri bulunmasa da, genetik olarak etkilenmiş ancak fenotipik olarak normal görünen aile bireylerinin ani kardiyak ölüm açısından yüksek risk sahibi olduğunu gösterecek herhangi bir kanıt halihazırda yoktur. Bu nedenle, bu tür bireylere diğer birçok HKM'li hastadaki gibi aktivite kısıtlaması getirilmesinin veya kalbe ilişkin belirtilerin, ailede ani kardiyak ölüm öyküsünün veya kötü huylu olarak nitelenen mutant bir genin bulunmadığı durumlarda bu bireyleri rekabete dayalı sporlardan uzak tutmanın yararlı olacağına dair görüşün temeli yetersizdir. Ancak, bu hasta alt grubunda girişimsel olmayan değerlendirme yöntemleri kullanılarak düzenli aralıklarla (muhtemelen yıllık) risk değerlendirmesi yapılması gereklidir.

Atriyal Fibrilasyon

Atriyal fibrilasyon, HKM'deki en sık rastlanan kalıcı aritmidir ve genellikle agresif tedavi stratejilerinin uygulanmasını gerektirir.^{30,38,161-163,249} (Şekil 1). Atriyal fibrilasyon, HKM'li hastaların %20-25'inde^{30,163,249} -paroksizmal ataklar şeklinde veya kronik olarak- atriyumdaki büyümeye ve yaşla birlikte insidansının artmasına bağlı olarak¹⁶³ eninde sonunda ortaya çıkar. Ayrıca, (sadece Holter kayıtları ile tanımlanabilen) subklinik atriyal fibrilasyonun daha da sık görülmesi muhtemeldir. Klinik kohort çalışmalarında atriyal fibrilasyonun, hastaların yaklaşık üçte biri tarafından epeyce iyi tolere edildiği ve ani beklenmedik ölümün bağımsız bir göstergesi olmadığı ortaya çıkmıştır.¹⁶³ Ancak, bazı duyarlı hastalarda atriyal fibrilasyonun yaşamı tehdit edici ventriküler aritmileri tetiklemesi mümkündür.^{244,254} Bununla birlikte, atriyal fibrilasyon kalp yetersizliğine bağlı ölüm, ölümcül ve ölümcül olmayan inmenin ortaya çıkışı ve uzun vadede, hastalığın kalp yetersizliği semptomlarıyla ilerlemesi ile bağımsız olarak ilişkilidir.^{38,161,163} Hastaların, özellikle de geçmişte atriyal fibrilasyon öyküsü olanların, yaklaşık %30'unda septal miyektominin hemen ardından geçici atakların ortaya çıktığı saptanmıştır.²⁰² Aritmi kronik hale geldiğinde, 50 yaşından önce ortaya çıktığında ve çıkış yolu obstrüksiyonu varsa, atriyal fibrilasyona bağlı komplikasyonların gelişme riski artar.¹⁶³

Paroksizmal AF atakları da kliniğin senkop veya kalp yetersizliği şeklinde aniden bozulmasından sorumlu olabilir; bu durum zaten gevşemesi ve kompliyansı azalmış hipertrofik sol ventrikülden artmış ventrikül hızı ve atriyum kontraksiyonunun (ve onun ventrikül doluşuna katkısının) kaybının bir sonucu olan diyastolik doluşun azalması ve kardiyak dakika atım volümünün (kardiyak "out-put") azalmasına bağlıdır.¹⁶¹⁻¹⁶³ HKM'de atriyal fibrilasyon genel olarak ACC/AHA kılavuzlarına göre tedavi edilmelidir.²⁷² Özellikle başlangıçtan sonraki 48 saat içinde başvuran hastalara, atriyal trombüslerin kabul edilebilir düzeyde

bir kesinlik ile dışlanabileceği varsayılarak, elektriksel veya farmakolojik kardiyoversiyon uygulanmalıdır. HKM hastalarında antiaritmik ilaçların etkinliğini gösteren karşılaştırmalı veriler bulunmamakla birlikte, amiodaron –geniş ölçüde diğer kalp hastalıklarındaki kullanımı dikkate alındığında- atriyal fibrilasyonun tekrarlamasını önleyebilecek en etkili antiaritmik ilaç olarak genel kabul görmektedir.²⁷³

HKM'de, atriyal fibrilasyonun kalp yetersizliği ve ölümün yanı sıra inme ile de ilişkili sebebiyle, sinüs ritminin idamesi için genellikle agresif bir strateji izlenmelidir.³⁸ Kronik atriyal fibrilasyonda beta blokerlerin, verapamilin (ve digoksinin) kalp hızını kontrol altına almada etkili olduğu kanıtlanmıştır, bununla birlikte, bazı seçilmiş hastalarda nadiren A-V düğümü ablasyonu ve kalıcı ventriküler pil uygulaması gerekebilir. Paroksizmal veya kronik atriyal fibrilasyonu olan hastalarda, (warfarin ile) antikoagülan tedavi endikedir.^{7,11,38,163} HKM'de, bazen bir veya iki atriyal fibrilasyon atağının dahi sistemik tromboembolizasyon riskini artırması nedeniyle, antikoagülan tedaviye başlama eşiği düşük olmalıdır ve bu tedavi ilk AF atağını geçiren hastaları da kapsayabilir.^{7,38,163} Warfarin atriyal fibrilasyon ile ilişkili diğer kardiyak durumlarda aspirinden üstün bulunduğundan, tromboembolizm riski taşıyan HKM'li hastalarda önerilen ilaçtır. Antikoagülasyon atriyal fibrilasyonu bulunan HKM'li hastalarda tromboembolik olayların riskini azaltsa da, antikoagülasyonun inme riskini tamamen ortadan kaldırmadığı da bir gerçektir.^{38,163} Bu tür klinik kararlar, hemorajik komplikasyon gelişme riski, yaşam tarzı değişiklikleri ve tedaviye uyum beklentisi değerlendirildikten sonra, her hasta için ayrı alınmalıdır.

Asemptomatik kısa ("non-sustained") supraventriküler taşikardisi (sadece ambulatuar [Holter] EKG veya egzersiz testinde belirlenen ve sol atriyumda büyüme ile ilişkili) olan hastalarda en uygun yaklaşımın ne olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır. Ayrıca günümüzde, özellikle HKM hastalarında atriyal fibrilasyonun tedavisi için gündeme gelen, pulmoner ven radyofrekans ablasyonu, cerrahi MAZE işlemi veya implante edilebilir atriyal defibrilatörler gibi yeni seçeneklerle ilgili olarak, henüz kesin olarak önerilebilecek kadar deneyim kazanılmamıştır.

Kaynaklar

1. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. 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* 1995;92:785-9.
2. Ferrans VJ, Morrow AG, Roberts WC. Myocardial ultrastructure in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. A study of operatively excised left ventricular outflow tract muscle in 14 patients. *Circulation* 1972;45:769-92.
3. Frank S, Braunwald E. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Clinical analysis of 126 patients with emphasis on the natural history. *Circulation* 1968;37:759-88.
4. Maron BJ, Roberts WC. Quantitative analysis of cardiac muscle cell disorganization in the ventricular septum of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1979;59:689-706.
5. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 1997;350:127-33.
6. Maron BJ, Moller JH, Seidman CE et al. Impact of laboratory molecular diagnosis on contemporary diagnostic criteria for genetically transmitted cardiovascular diseases. Hypertrophic cardiomyopathy, long-QT syndrome, and Marfan syndrome. [A statement for health care professionals from the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Disease in the Young, and Basic Science, American Heart Association]. *Circulation* 1998;98:1460-71.
7. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. A systematic review. *JAMA* 2002;287:1308-20.
8. Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE et al. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients. *Circulation* 1975; 52:88-102.
9. Schwartz K, Carrier L, Guicheney P, Komajda M. Molecular basis of familial cardiomyopathies. *Circulation* 1995;91:532-40.
10. Shah PM, Adelman AG, Wigle ED et al. The natural (and unnatural) history of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circ Res* 1974; 35 (Suppl II):179-95.
11. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997;336:775-85.
12. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults, *Br Heart J* 1958;20:1-18.
13. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA et al. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Pros Cardiovasc Dis* 1985;28:1-83.

14. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995; 92:1680-92.
15. Williams WG, Wigle ED, Rakowski H, Smallhom J, LeBlanc J, Trusler GA. Results of surgery for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1987;76:V104-8.
16. Maron BJ, Carney KP, Lever HM et al. Relationship of race to sudden cardiac death in competitive athletes with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:974-80.
17. Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998;338:1248-57.
18. Thierfelder L, Watkins H, MacRae C et al. Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy. A disease of the sarcomere. *Cell* 1994;77:701-12.
19. Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic N Engl J Med 1995;332:1058-64.
20. Kyriakidis M, Triposkiadis F, Anastasakis A et al. Hypertrophic cardiomyopathy in Greece. Clinical course and outcome. *Chest* 1998; 114:1091-6.
21. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. Identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2212-8.
22. Elliott PM, Gimeno B Jr., Mahon NG, Poloniecki JD, McKenna WJ. Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2001;357:420-1.
23. Maron BJ, Roberts WC, Epstein SE. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. A profile of 78 patients. *Circulation* 1982;65:1388-94.
24. Maron BJ, Kogan J, Proschan MA, Hecht GM, Roberts WC. Circadian variability in the occurrence of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1405-9.
25. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA* 1996;276:199-204.
26. Maron BJ, Olivetto I, Spirito P et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death. Revisited in a large non-referral based patient population. *Circulation* 2000;102:858-64.
27. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic

- cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1778-85.
28. Spirito P, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and occurrence of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:1521-6.
 29. Maki S, Ikeda H, Muro A et al. Predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;82:774-8.
 30. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, Gohman TE, Almquist AK, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA* 1999;281:650-5.
 31. Maron BJ, Casey SA, Hauser RG, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy with survival to advanced age. *J Am Coll Cardiol* 2003. In Press.
 32. Cannan CR, Reeder GS, Bailey KR, Melton LJ III, Gersh BJ. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study, 1976 through 1990. *Circulation* 1995;92:2488-95.
 33. Eriksson MJ, Sonnenberg B, Woo A et al. Long-term outcome in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 638-45.
 34. Fay WP, Taliencio CP, Ilstrup DM, Tajik AJ, Gersh BJ. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:821-6.
 35. Lever HM, Karam RF, Currie PJ, Healy BP. Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. Distinctions from the young based on cardiac shape. *Circulation* 1989;79:580-9.
 36. Klues HG, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. Morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1699-708.
 37. Maron BJ, Spirito P. Implications of left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;81:1339-44.
 38. Maron BJ, Olivotto I, Bellone P et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:301-7.
 39. Klues HG, Maron BJ, Dolla AL, Roberts WC. Diversity of structural mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992;85:1651-60.
 40. Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S et al. Hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (apical hypertrophy). Ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. *Am J Cardiol* 1979;44:401-12.

41. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO III, Leon MB, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy. *N Engl J Med* 1987;316:844-52.
42. Hecht GM, Klues HG, Roberts WC, Maron BJ. Coexistence of sudden cardiac death and end-stage heart failure in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:489-97.
43. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kieval RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation* 1999;99:2927-33.
44. Faber L, Meissner A, Ziemssen P, Seggewiss H. Percutaneous trans-luminal septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Long term follow up of the first series of 25 patients. *Heart* 2000;83:326-31.
45. Flores-Ramirez R, Lakkis NM, Middleton KJ, Killip D, Spencer WH III, Nagueh SF. Echocardiographic insights into the mechanisms of relief of left ventricular outflow tract obstruction after nonsurgical septal reduction therapy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:208-14.
46. Gietzen FH, Leuner CJ, Raute-Kreinsen U et al. Acute and long-term results after transcatheter ablation of septal hypertrophy (TASH). Catheter interventional treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999;20:1342-54.
47. Kappenberger L, Linde C, Daubert C et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. PIC Study Group. *Eur Heart J* 1997; 18:1249-56.
48. Kappenberger LJ, Linde C, Jeanrenaud X et al. Clinical progress after randomized on/off pacemaker treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Pacing in Cardiomyopathy (PIC) Study Group. *Europace* 1999; 1:77-84.
49. Knight C, Kurbaan AS, Seggewiss H et al. Nonsurgical septal reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Outcome in the first series of patients. *Circulation* 1997;95:2075-81.
50. Maron BJ, Peterson EE, Maron MS, Peterson JE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population referred for echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1994;73:577-80.
51. Davies MJ, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy-pathology and pathogenesis. *Histopathology* 1995;26:493-500. Louie EK, Maron BJ. Apical hypertrophic cardiomyopathy. Clinical and two-dimensional

- echocardiographic assessment. *Ann Intern Med* 1987; 106:663-70.
52. Louie EK, Maron BJ. Apical hypertrophic cardiomyopathy. Clinical and two-dimensional echocardiographic assessment. *Ann Intern Med* 1987; 106:663-70.
- Maron BJ, Tajik AJ, Ruttenberg HD et al. Hypertrophic cardiomyopathy in infants. Clinical features and natural history. *Circulation* 1982; 65:7-17.
53. Maron BJ, Kragel AH, Roberts WC. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy with normal left ventricular mass. *Br Heart J* 1990; 63:308-10.
54. Maron BJ, Mathenge R, Casey SA, Poliac LC, Longe TF. Clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1590-5.
55. Maron BJ, Mathenge R, Casey SA, Poliac LC, Longe TF. Clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1590-5.
56. Nicod P, Polikar R, Peterson KL. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death. *N Engl J Med* 1988;318:1255-7.
58. Rosenzweig A, Watkins H, Hwang DS et al. Preclinical diagnosis of familial hypertrophic cardiomyopathy by genetic analysis of blood lymphocytes. *N Engl J Med* 1991 ;325:1753-60.
57. Skinner JR, Manzoor A, Hayes AM, Joffe HS, Martin RP. A regional study of presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy in infants. *Heart* 1997;77:229-33.
59. Maron BJ, Spirito P. Impact of patient selection biases on the perception of hypertrophic cardiomyopathy and its natural history. *Am J Cardiol* 1993;72:970-2.
60. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:1882-90.
61. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
62. Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001 ;344:1651-8.
63. Seidman JG, Seidman CE. The genetic basis for cardiomyopathy. From mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* 2001;104:557-67.
64. Charron P, Dubourg O, Desnos M et al. Clinical features and prognostic implications of familial hypertrophic cardiomyopathy related to the cardiac myosin-binding protein C gene. *Circulation* 1998;97:2230-6.

65. Maron BJ, Niimura H, Casey SA et al. Development of left ventricular hypertrophy in adults in hypertrophic cardiomyopathy caused by cardiac myosin-binding protein C gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:315-21.
66. Maron BJ, Pelliccia A, Spirito P. Cardiac disease in young trained athletes. Insights into methods for distinguishing athlete's heart from structural heart disease, with particular emphasis on hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995;91:1596-601.
67. Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, Proschan MA, Spirito P. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med* 1991 ;324:295-301.
68. Palka P, Lange A, Fleming AD et al. Differences in myocardial velocity gradient measured throughout the cardiac cycle in patients with hypertrophic cardiomyopathy, athletes and patients with left ventricular hypertrophy due to hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:760-8.
69. Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliott PM, Smith GC, Pennell DJ. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardio /* 2003; 41:1561-7.
70. Schoendube FA, Klues HG, Reith S, Flachskampf FA, Hanrath P, Messmer BJ. Long-term clinical and echocardiographic follow-up after surgical correction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with extended myectomy and reconstruction of the subvalvular mitral apparatus. *Circulation* 1995; 92:M122-7.
71. Pollick C, Rakowski H, Wigle ED. Muscular subaortic stenosis. The quantitative relationship between systolic anterior motion and the pressure gradient. *Circulation* 1984; 69:43-9.
72. Braunwald E, Lambrew C, Rockoff D et al. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. I. a description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation* 1964;30(Suppl IV):3-217.
73. Kizilbash AM, Heinle SK, Grayburn PA. Spontaneous variability of left ventricular outflow tract gradient in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1998; 97:461-6.
74. Panza JA, Man's TJ, Maron BJ. Development and determinants of dynamic obstruction to left ventricular outflow in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992; 85:1398-405.
75. Klues HG, Leuner C, Kuhn H. Left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Increase in gradient after exercise. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:527-33.
76. Panza JA, Petrone RK, Fananapazir L, Maron BJ. Utility of continuous wave

- Doppler echocardiography in the noninvasive assessment of left ventricular outflow tract pressure gradient in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:91-9.
77. Ross J Jr., Braunwald E, Gault JH, Mason DT, Morrow AG. The mechanism of the intraventricular pressure gradient in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* 1966; 34:558-78.
78. Cohn LH, Trehan H, Collins JJ Jr. Long-term follow-up of patients undergoing myotomy/myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;70:657-60.
79. Faber L, Seggewiss H, Gleichmann U. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Results with respect to intraprocedural myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1998; 98:2415-21.
80. Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV, Panza JA, Tripodi D, McAreavey D. Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:2731-2.
81. Heric B, Lytle BW, Miller DP, Rosenkranz ER, Lever HM, Cosgrove DM. Surgical management of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:195-206.
82. Jeanrenaud X, Schlapfer J, Fromer M, Aebischer N, Kappenberger L. Dual chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Beneficial effect of atrioventricular junction ablation for optimal left ventricular capture and filling. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20:293-300.
83. Kim JJ, Lee CW, Park SW et al. Improvement in exercise capacity and exercise blood pressure response after transcatheter alcohol ablation therapy of septal hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999;83:1220-3.
84. McIntosh CL, Maron BJ, Cannon RO III, Klues HG. Initial results of combined anterior mitral leaflet plication and ventricular septal myotomy-myectomy for relief of left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992;86(Suppl):M60-7.
85. Krajcic Z, Leachman RD, Cooley DA, Coronado R. Septal myotomy-myomectomy versus mitral valve replacement in hypertrophic cardiomyopathy. Ten-year follow-up in 185 patients. *Circulation* 1989;80:157-64.
86. Kuhn H, Gietzen FH, Schafers M et al. Changes in the left ventricular outflow tract after transcatheter ablation of septal hypertrophy (TASH) for hypertrophic obstructive cardiomyopathy as assessed by transoesophageal echocardiography and by measuring myocardial glucose utilization and

- perfusion. *Eur Heart J* 1999; 20:1808-17.
87. Kuhn H, Gietzen F, Leuner C. 'The abrupt no-flow'. A no-reflow like phenomenon in hypertrophic ccardiomyopathy. *Eur Heart J* 2002; 23:91-3.
88. Lakkis NM, Nagueh SF, Dunn JK, Killip D, Spencer WH III. Nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. One-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:852-5.
89. Linde C, Gadler F, Kappenberger L, Ryden L. Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. PIC Study Group. *Pacing In Cardiomyopathy. Am J Cardiol* 1999; 83:903-7.
90. Maron BJ, Merrill WH, Freier PA, Kent KM, Epstein SE, Morrow AG. Long-term clinical course and symptomatic status of patients after operation for hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* 1978; 57:1205-13.
91. Maron BJ, Nishimura RA, Danielson GK. Pitfalls in clinical recognition and a novel operative approach for hypertrophic cardiomyopathy with severe outflow obstruction due to anomalous papillary muscle. *Circulation* 1998;98:2505-8.
92. McCully RB, Nishimura RA, Tajik AJ, Schaff HV, Danielson GK. Extent of clinical improvement after surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1996;94: 467-71.
93. McIntosh CL, Maron BJ. Current operative treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1988;78:487-95.
94. Merrill WH, Friesinger GC, Graham TP Jr. et al. Long-lasting improvement after septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1732-5.
95. Mohr R, Schaff HV, Danielson GK, Puga FJ, Pluth JR, Tajik AJ. The outcome of surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Experience over 15 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97: 666-74.
96. Nagueh SF, Ommen SR, Lakkis NM et al. Comparison of ethanol septal reduction therapy with surgical myectomy for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1701-6.
97. Nishimura RA, Hayes DL, Ilstrup DM, Holmes DR Jr., Tajik AJ. Effect of dual-chamber pacing on systolic and diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Acute Doppler echocardiographic and catheterization hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:421-30.
98. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover trial. *JAm Coll Cardiol* 1997;29:435-41.
99. Ommen SR, Nishimura RA, Squires RW, Schaff HV, Danielson GK, Tajik AJ. Comparison of dual-chamber pacing versus septal myectomy for the

- treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A comparison of objective hemodynamic and exercise end points. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:191-6.
100. Pasma JL, Blanksma PK, Van Der Wall EE, Vaalburg W, Crijns HJ, Lie Kl. Effects of permanent dual chamber pacing on myocardial perfusion in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 1996;76:358-62.
 101. Qin JX, Shiota T, Lever HM et al. Outcome of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy after percutaneous transluminal septal myocardial ablation and septal myectomy surgery. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1994-2000.
 102. Robbins RC, Stinson EB. Long-term results of left ventricular myotomy and myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111:586-94.
 103. Schulte HD, Borisov K, Gams E, Gramsch-Zabel H, Losse B, Schwartzkopf B. Management of symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy long-term results after surgical therapy. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47:213-8.
 104. Ten Berg JM, Suttorp MJ, Knaepen PJ, Ernst SM, Vermeulen FE, Jaarsma W. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Initial results and long-term follow-up after Morrow septal myectomy. *Circulation* 1994;90:1781-5.
 105. Theodoro DA, Danielson GK, Feldt RH, Anderson BJ. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy in pediatric patients. Results of surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:1589-97.
 106. Yu EH, Omran AS, Wigle ED, Williams WG, Siu SC, Rakowski H. Mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Relation ship to obstruction and relief with myectomy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2219-25.
 107. Gadler F, Linde C, Daubert C et al. Significant improvement of quality of life following atrioventricular synchronous pacing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Data from 1 year of follow-up. PIC study group. *Pacing In Cardiomyopathy. Eur Heart J* 1999;20:1044-50.
 108. Ruzyllo W, Chojnowska L, Demkow M et al. Left ventricular outflow tract gradient decrease with non-surgical myocardial reduction improves exercise capacity in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2000;21:770-7.
 109. Paz R, Jortner R, Tunick PA et al. The effect of the ingestion of ethanol on obstruction of the left ventricular outflow tract in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1996;335:938-41.
 110. Kuhn H, Mercier J, Kohler E, Frenzel H, Hort W, Loogen F. Differential

- diagnosis of hypertrophic cardiomyopathies. Typical (sub-aortic) hypertrophic obstructive cardiomyopathy, atypical (mid-ventricular) hypertrophic obstructive cardiomyopathy and hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1983;4(Suppl F:93-104.):93-104.
111. Wigle ED. Cardiomyopathy. The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2001;86:709-14.
 112. Klues HG, Roberts WC, Maron BJ. Morphological determinants of echocardiographic patterns of mitral valve systolic anterior motion in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 87:1570-9.
 113. Spirito P, Maron BJ. Patterns of systolic anterior motion of the mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy. Assessment by two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1984;54:1039-46.
 114. Qin JX, Shiota T, Lever HM et al. Impact of left ventricular outflow tract area on systolic outflow velocity in hypertrophic cardiomyopathy. A real-time three-dimensional echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:308-14.
 115. Klues HG, Roberts WC, Maron BJ. Anomalous insertion of papillary muscle directly into anterior mitral leaflet in hypertrophic cardiomyopathy. Significance in producing left ventricular outflow obstruction. *Circulation* 1991 ;84:1188-97.
 116. Maron BJ, Harding AM, Spirito P, Roberts WC, Waller BF. Systolic anterior motion of the posterior mitral leaflet. A previously unrecognized cause of dynamic subaortic obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1983;68:282-93.
 117. Sherrid MV, Gunsburg DZ, Moldenhauer S, Pearle G. Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1344-54.
 118. Cape EG, Simons D, Jimoh A, Weyman AE, Yoganathan AP, Levine RA. Chordal geometry determines the shape and extent of systolic anterior mitral motion. In vitro studies. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1438-48.
 119. Shah PM, Taylor RD, Wong M. Abnormal mitral valve coaptation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Proposed role in systolic anterior motion of mitral valve. *Am J Cardiol* 1981 ;48:258-62.
 120. Maron BJ, Spirito P, Green KJ, Wesley YE, Bonow RO, Arce J. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:733-42.
 121. Wilson WS, Criley JM, Ross RS. Dynamics of left ventricular emptying in hypertrophic subaortic stenosis. A cineangiographic and hemodynamic

- study. *Am Heart J* 1967;73:4-16.
122. Sherrid MV, Chu CK, Delia E, Mogtader A, Dwyer EM Jr. An echocardiographic study of the fluid mechanics of obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:816-25.
 123. Grigg LE, Wigle ED, Williams WG, Daniel LB, Rakowski H. Transesophageal Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Clarification of pathophysiology and importance in intraoperative decision making. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:42-52.
 124. Petrone RK, Klues HG, Panza JA, Peterson EE, Maron BJ. Coexistence of mitral valve prolapse in a consecutive group of 528 patients with hypertrophic cardiomyopathy assessed with echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:55-61.
 125. Criley JM. Unobstructed thinking (and terminology) is called for in the understanding and management of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:741-3.
 126. Murgo JP, Alter BR, Dorethy JF, Altobelli SA, McGranahan GM Jr. Dynamics of left ventricular ejection in obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1980;66:1369-82.
 127. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;348:295-303.
 128. Kofflard MJ, Ten Cate FJ, van der Lee C, van Domburg RT. Hypertrophic cardiomyopathy in a large community-based population. Clinical outcome and identification of risk factors for sudden cardiac death and clinical deterioration. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:987-93.
 129. Choudhury L, Mahrholdt H, Wagner A et al. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2156-64.
 130. Pellikka PA, Oh JK, Bailey KR, Nichols BA, Monahan KH, Tajik AJ. Dynamic intraventricular obstruction during dobutamine stress echocardiography. A new observation. *Circulation* 1992;86: 1429-32.
 131. Okeie K, Shimizu M, Yoshio H et al. Left ventricular systolic dysfunction during exercise and dobutamine stress in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:856-63.
 132. Anan R, Greve G, Thierfelder L et al. Prognostic implications of novel beta cardiac myosin heavy chain gene mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1994;93:280-5.
 133. Coviello DA, Maron BJ, Spirito P et al. Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by mutation of a "hot spot" in the alpha-tropomyosin gene. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:635-40.

134. Blair E, Redwood C, Ashrafian H et al. Mutations in the gamma(2) subunit of AMP-activated protein kinase cause familial hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for the central role of energy compromise in disease pathogenesis. *Hum Mol Genet* 2001 ;10:1215-20.
135. Erdmann J, Raible J, Maki-Abadi J et al. Spectrum of clinical phenotypes and gene variants in cardiac myosin-binding protein C mutation carriers with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001 ;38:322-30.
136. Gruver EJ, Fatkin D, Dodds GA et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation caused by Arg663His beta-cardiac myosin heavy chain mutation. *Am J Cardiol* 1999;83:13H-8H.
137. Kimura A, Harada H, Park JE et al. Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1997; 16:379-82.
138. Marian AJ, Roberts R. Recent advances in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995;92:1336-47.
139. Niimura H, Patton KK, McKenna WJ et al. Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *Circulation* 2002;105:446-51.
140. Osterop AP, Kofflard MJ, Sandkuijl LA et al. AT1 receptor A/C1166 polymorphism contributes to cardiac hypertrophy in subjects with hypertrophic cardiomyopathy. *Hypertension* 1998;32:825-30.
141. Lechin M, Quinones MA, Omran A et al. Angiotensin-I converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995;92:1808-12.
142. Arad M, Benson DW, Perez-Atayde AR et al. Constitutively active AMP kinase mutations cause glycogen storage disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2002;109:357-62.
143. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 105:1407-11.
144. Beer G, Reinecke P, Gabbert HE, Hort W, Kuhn H. Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). *Z Kardiol* 2002; 91:992-1002.
145. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Jost CA, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction. A step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001;86:666-71.
146. Charron P, Dubourg O, Desnos M et al. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped adult population. *Circulation* 1997; 96:214-

9.

147. Charron P, Dubourg O, Desnos M et al. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in genotyped children. *Eur Heart J* 1998; 19:1377-82.
148. Panza JA, Maron BJ. Relation of electrocardiographic abnormalities to evolving left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy during childhood. *Am J Cardiol* 1989;63:1258-65.
149. Ho CY, Sweitzer NK, McDonough B et al. Assessment of diastolic function with Doppler tissue imaging to predict genotype in preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;105:2997.
150. Hagege AA, Dubourg O, Desnos M et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy. Cardiac ultrasonic abnormalities in genetically affected subjects without echocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 1998; 19:490-9.
151. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D et al. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation* 2001; 104:128-30.
152. Maron BJ, Spirito P, Wesley Y, Arce J. Development and progression of left ventricular hypertrophy in children with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1986;315:610-4.
153. Spirito P, Maron BJ. Absence of progression of left ventricular hypertrophy in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:1013-7.
154. Fox PR, Liu SK, Maron BJ. Echocardiographic assessment of spontaneously occurring feline hypertrophic cardiomyopathy. An animal model of human disease. *Circulation* 1995;92:2645-51.
155. Geisterfer-Lowrance AA, Christe M, Conner DA et al. A mouse model of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Science* 1996;272:
156. Lim DS, Lutucuta S, Bachireddy P et al. Angiotensin II blockade reverses myocardial fibrosis in a transgenic mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103:789-91.
157. Marian AJ, Wu Y, Lim DS et al. A transgenic rabbit model for human hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1999;104:1683-92.
158. Semsarian C, Ahmad I, Giewat M et al. The L-type calcium channel inhibitor diltiazem prevents cardiomyopathy in a mouse model. *J Clin Invest* 2002; 109:1013-20.
159. Takagi E, Yamakado T, Nakano T. Prognosis of completely asymptomatic adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:206-11.

160. Spirito P, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Occurrence and significance of progressive left ventricular wall thinning and relative cavity dilatation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987;60:123-9.
161. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki JD, McKenna WJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. A longitudinal study. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:1279-85.
162. Spirito P, Lakatos E, Maron BJ. Degree of left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy and chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1992;69:1217-22.
163. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:2517-24.
164. Spirito P, Chiarella F, Carratino L, Berisso MZ, Bellotti P, Vecchio C. Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population. *N Engl J Med* 1989;320:749-55.
165. McKenna WJ, Deanfield J, Faruqui A, England D, Oakley C, Goodwin J. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. Role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981;47:532-8.
166. Krikler DM, Davies MJ, Rowland E, Goodwin JF, Evans RC, Shaw DB. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. Associated accessory atrioventricular pathways, *Br Heart J* 1980;43:245-51.
167. Lewis JF, Maron BJ. Elderly patients with hypertrophic cardiomyopathy. A subset with distinctive left ventricular morphology and progressive clinical course late in life. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:36-45.
168. Sherrid MV, Pearle G, Gunsburg DZ. Mechanism of benefit of negative inotropes in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1998;97:41-7.
169. Cohen LS, Braunwald E. Amelioration of angina pectoris in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis with beta-adrenergic blockade. *Circulation* 1967;35:847-51.
170. Kaltenbach M, Hopf R, Kober G, Bussmann WD, Keller M, Petersen Y. Treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with verapamil. *Br Heart J* 1979;42:35-42.
171. Matsubara H, Nakatani S, Nagata S et al. Salutary effect of disopyramide on left ventricular diastolic function in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:768-75.
172. Ostman-Smith I, Wettrell G, Riesenfeld T. A cohort study of childhood hypertrophic cardiomyopathy. Improved survival following high-dose beta-adrenoceptor antagonist treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1813-

- 22.
173. Pollick C. Muscular subaortic stenosis. Hemodynamic and clinical improvement after disopyramide. *N Engl J Med* 1982;307:997-9.
174. Pollick C, Kimball B, Henderson M, Wigle ED. Disopyramide in hypertrophic cardiomyopathy. I. Hemodynamic assessment after intravenous administration. *Am J Cardiol* 1988;62:1248-51.
175. Rosing DR, Kent KM, Maron BJ, Epstein SE. Verapamil therapy. A new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. ii. effects on exercise capacity and symptomatic status. *Circulation* 1979;60:1208-13.
176. Rosing DR, Condit JR, Maron BJ et al. Verapamil therapy. A new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy: iii. effects of long-term administration. *Am J Cardiol* 1981;48:545-53.
177. Sherrid M, Delia E, Dwyer E. Oral disopyramide therapy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1988;62:1085-8.
178. Spicer RL, Rocchini AP, Crowley DC, Rosenthal A. Chronic verapamil therapy in pediatric and young adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984;53:1614-9.
179. Gilligan DM, Chan WL, Joshi J et al. A double-blind, placebo controlled crossover trial of nadolol and verapamil in mild and moderately symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1672-9.
180. Frenneaux MP, Porter A, Caforio AL, Odawara H, Counihan PJ, McKenna WJ. Determinants of exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1521-6.
181. Bonow RO, Frederick TM, Bacharach SL et al. Atrial systole and left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy. Effect of verapamil. *Am J Cardiol* 1983;51:1386-91.
182. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR, Maron BJ, Bacharach SL, Green MV. Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Short- and long-term effects. *Circulation* 1985;72:853-64.
183. Briguori C, Betocchi S, Romano M et al. Exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy depends on left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol* 1999;84:309-15.
184. Lele SS, Thomson HL, Seo H, Belenkie I, McKenna WJ, Frenneaux MP. Exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy. Role of stroke volume limitation, heart rate, and diastolic filling characteristics. *Circulation* 1995;92:2886-94.
185. Lewis JF, Spirito P, Pelliccia A, Maron BJ. Usefulness of Doppler echocardiographic assessment of diastolic filling in distinguishing "athlete's

- heart" from hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1992;68:296-300.
186. Betocchi S, Hess OM, Losi MA, Nonogi H, Krayenbuehl HP. Regional left ventricular mechanics in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993;88:2206-14.
187. Spirito P, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Severe functional limitation in patients with hypertrophic cardiomyopathy and only mild localized left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:537-614.
188. Spirito P, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and diastolic filling abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:808-13.
189. Sharma S, Elliott P, Whyte G et al. Utility of cardiopulmonary exercise in the assessment of clinical determinants of functional capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;86:162-8.
190. Cannon RO III, Schenke WH, Maron BJ et al. Differences in coronary flow and myocardial metabolism at rest and during pacing between patients with obstructive and patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:53-62.
191. Cecchi F, Olivetto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003. In Press.
192. Grover-McKay M, Schwaiger M, Krivokapich J, Perloff JK, Phelps ME, Schelbert HR. Regional myocardial blood flow and metabolism at rest in mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:317-24.
193. Krams R, Kofflard MJ, Duncker DJ et al. Decreased coronary flow reserve in hypertrophic cardiomyopathy is related to remodeling of the coronary microcirculation. *Circulation* 1998;97:230-3.
194. Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC. Hypertrophic cardiomyopathy and transmural myocardial infarction without significant atherosclerosis of the extramural coronary arteries. *Am J Cardiol* 1979; 43:1086-102.
195. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:545-57.
196. Nienaber CA, Gambhir SS, Mody FV et al. Regional myocardial blood flow and glucose utilization in symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993;87:1580-90.
197. O'Gara PT, Bonow RO, Maron BJ et al. Myocardial perfusion abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Assessment with thallium-201 emission computed tomography. *Circulation* 1987;76:1214-23.
198. Takata J, Counihan PJ, Gane JN et al. Regional thallium-201 washout

- and myocardial hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy and its relation to exertional chest pain. *Am J Cardiol* 1993;72:211-7.
199. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, Wu DJ, Hamashima Y, Kawai C. Quantitative analysis of myocardial fibrosis in normals, hypertensive hearts, and hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1986;55:575-81.
 200. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T et al. Quantitative analysis of narrowings of intramyocardial small arteries in normal hearts, hypertensive hearts, and hearts with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1987;75:1130-9.
 201. Schwartzkopff B, Mundhenke M, Strauer BE. Alterations of the architecture of subendocardial arterioles in patients with hypertrophic cardiomyopathy and impaired coronary vasodilator reserve. A possible cause for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1089-96.
 202. Ommen SR, Thomson HL, Nishimura RA, Tajik AJ, Schaff HV, Danielson GK. Clinical predictors and consequences of atrial fibrillation after surgical myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002;89:242-4.
 203. Basso C, Thiene G, Corrado D, Buja G, Melacini P, Nava A. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in the young. Pathologic evidence of myocardial ischemia. *Hum Pathol* 2000; 31:988-98.
 204. Cannon RO III, McIntosh CL, Schenke WH, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Effect of surgical reduction of left ventricular outflow obstruction on hemodynamics, coronary flow, and myocardial metabolism in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1989; 79:766-75.
 205. Gistri R, Cecchi F, Choudhury L et al. Effect of verapamil on absolute myocardial blood flow in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994;74:363-8.
 206. Udelson JE, Bonow RO, O'Gara PT et al. Verapamil prevents silent myocardial perfusion abnormalities during exercise in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1989; 79:1052-60.
 207. Shirani J, Maron BJ, Cannon RO III, Shahin S, Roberts WC. Clinicopathologic features of hypertrophic cardiomyopathy managed by cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1993;72:434-40.
 208. Maron BJ, Shen W-K, Link MS et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342:365-73.
 209. Elliott PM, Sharma S, Varnava A, Poloniecki J, Rowland E, McKenna WJ. Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1596-

601.

210. Spirito P, Rapezzi C, Bellone P et al. Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy. Prevalence, incidence, and indications for antibiotic prophylaxis. *Circulation* 1999;99:2132-7.
211. Roberts WC, KishelJC, McIntosh CL, Cannon RO III, Maron BJ. Severe mitral or aortic valve regurgitation, or both, requiring valve replacement for infective endocarditis complicating hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:365-71.
212. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *Circulation* 1997;96:358-66.
213. Autore C, Conte MR, Piccininno M et al. Risk associated with pregnancy in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1864-9.
214. Agnew TM, Barratt-Boyes BG, Brandt PW, Roche AH, Lowe JB, O'Brien KP. Surgical resection in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis with a combined approach through aorta and left ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;74:307-16.
215. Spirito P, Maron BJ, Rosing DR. Morphologic determinants of hemodynamic state after ventricular septal myotomy-myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. M mode and two-dimensional echocardiographic assessment. *Circulation* 1984;70:984-95.
216. McIntosh CL, GreenbergGJ, Maron BJ, Leon MB, Cannon RO III, Clark RE. Clinical and hemodynamic results after mitral valve replacement in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 1989;47:236-46.
217. Cooley DA, Wukasch DC, Leachman RD. Mitral valve replacement for idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Results in 27 patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1976; 17:380-7.
218. Maron BJ, McIntosh CL, Klues HG, Cannon RO III, Roberts WC. Morphologic basis for obstruction to right ventricular outflow in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993;71:1089-94.
219. Marwick TH, Stewart WJ, Lever HM et al. Benefits of intraoperative echocardiography in the surgical management of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1066-72.
220. Redwood DR, Goldstein RE, Hirshfeld J et al. Exercise performance after septal myotomy and myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1979;44:215-20.
221. Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS et al. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation* 1976;53:273-9.

222. Rishi F, Hulse JE, Auld DO et al. Effects of dual-chamber pacing for pediatric patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:734-40.
223. Betocchi S, Losi MA, Piscione F et al. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy on left ventricular outflow tract obstruction and on diastolic function. *Am J Cardiol* 1996; 77:498-502.
224. Cannon RO III, Tripodi D, Dilsizian V, Panza JA, Fananapazir L. Results of permanent dual-chamber pacing in symptomatic non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994; 73:571-6.
225. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. Summary article: a report of the American college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (acc/aha/naspe committee to update the 1998 pacemaker guidelines). *Circulation* 2002;106:2145-61.
226. Kuhn H, Gietzen FH, Leuner C et al. Transcoronary ablation of septal hypertrophy (TASH). A new treatment option for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Z Kardiol* 2000;89(Suppl 4):IV41-54.
227. Kuhn H, Gietzen F, Leuner C, Gerenkamp T. Induction of subaortic septal ischaemia to reduce obstruction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Studies to develop a new catheter-based concept of treatment. *Eur Heart J* 1997;18:846-51.
228. Maron BJ. Role of alcohol septal ablation in treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2000;355:425-6.
229. Mazur W, Nagueh SF, Lakkis NM et al. Regression of left ventricular hypertrophy after nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103:1492-6.
230. Nagueh SF, Lakkis NM, He ZX et al. Role of myocardial contrast echocardiography during nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:225-9.
231. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ et al. Changes in left ventricular filling and left atrial function six months after nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1123-8.
232. Firoozi S, Elliott PM, Sharma S et al. Septal myotomy-myectomy and transcoronary septal alcohol ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A comparison of clinical, hemodynamic and exercise outcomes. *Eur Heart J* 2002;20:1617-24.
233. Boekstegers P, Steinbigler P, Molnar A et al. Pressure-guided nonsurgical

- myocardial reduction induced by small septal infarctions in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:846-53.
234. Gietzen FH, Leuner CJ, Obergassel L, Strunk-Muller C, Kuhn H. Role of transcatheter ablation of septal hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy, NYHA functional class III or IV and outflow obstruction only under provokable conditions. *Circulation* 2002; 106:454-9.
235. Luria D, Klutstein MW, Rosenmann D, Shaheen J, Sergey S, Tzivoni D. Prevalence and significance of left ventricular outflow gradient during dobutamine echocardiography. *Eur Heart J* 1999;20:386-92.
236. Varnava AM, Elliott PM, Mahon N, Davies MJ, McKenna WJ. Relation between myocyte disarray and outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001;88:275-9.
237. Silka MJ, Kron J, Dunnigan A, Dick M. Sudden cardiac death and the use of implantable cardioverter defibrillators in pediatric patients. The Pediatric Electrophysiology Society. *Circulation* 1993;87: 800-7.
238. Yetman AT, McCrindle BW, MacDonald C, Freedom RM, Gow R. Myocardial bridging in children with hypertrophic cardiomyopathy- a risk factor for sudden death. *N Engl J Med* 1998;339:1201-9.
239. Cecchi F, Maron BJ, Epstein SE. Long-term outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy successfully resuscitated after cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1283-8.
240. Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK, Epstein SE. Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy. A prospective study. *Am J Cardiol* 1981;48:252-7.
241. Maron BJ, Isner JM, McKenna WJ. 26th Bethesda conference. Recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities, task force 3: hypertrophic cardiomyopathy, myocarditis and other myopericardial diseases and mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:880-5.
242. McKenna WJ, England D, Doi YL, Deanfield JE, Oakley C, Goodwin JF. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. I. Influence on prognosis. *Br Heart J* 1981 ;46:168-72.
243. McKenna WJ, Oakley CM, Krikler DM, Goodwin JF. Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1985;53:412-6.
244. Stafford WJ, Trohman RG, Bilsker M, Zaman L, Castellanos A, Myerburg RJ. Cardiac arrest in an adolescent with atrial fibrillation and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:701—4.
245. Varnava AM, Elliott PM, Baboonian C, Davison F, Davies MJ, McKenna

- WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. Histopathological features of sudden death in cardiac troponin t disease. *Circulation* 2001; 104:1380-4.
246. Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS et al. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992;326:1108-14.
247. Watkins H. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:422-4.
248. Moolman JC, Corfield VA, Posen B et al. Sudden death due to troponin T mutations. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:549-55.
249. Cecchi F, Olivotto I, Montereggi A, Santoro G, Dolara A, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy in Tuscany. Clinical course and outcome in an unselected regional population. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1529-36.
250. Adabag AS, Casey SA, Maron BJ. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. Patterns and prognostic significance of tachyarrhythmias on ambulatory holter ecg. *Circulation* 2002;106: 11710.
251. Dilisizian V, Bonow RO, Epstein SE, Fananapazir L. Myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy is frequently related to cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:796-804.
252. Olivotto I, Maron BJ, Montereggi A, Mazzuoli F, Dolara A, Cecchi F. Prognostic value of systemic blood pressure response during exercise in a community-based patient population with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2044-51.
253. Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, Bannerjee S, Frenneaux MP, McKenna WJ. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997;96:2987-91.
254. Boriani G, Rapezzi C, Biffi M, Branzi A, Spirito P. Atrial fibrillation precipitating sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13: 954.
255. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001 ;22:1374-150.
256. Monserrat L, Elliott PM, Sharma S, Virdee M, Penas-Lado M, McKenna WJ. Non-Sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: a marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol* 2003. In Press.
257. Cecchi F, Olivotto I, Montereggi A, Squillatini G, Dolara A, Maron BJ. Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia and the potential

- role of amiodarone treatment in hypertrophic cardiomyopathy. Assessment in an unselected non-referral based patient population. *Heart* 1998;79:331-6.
258. Spirito P, Rapezzi C, Autore C et al. Prognosis of asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. *Circulation* 1994;90:2743-7.
259. Ciampi Q, Betocchi S, Lombardi R et al. Hemodynamic determinants of exercise-induced abnormal blood pressure response in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:278-84.
260. Maron BJ, Piccininno M, Casey SA, Bernabo P, Spirito P. Relation of extreme left ventricular hypertrophy to age in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;91:626-8.
261. Mogensen J, Kubo T, Duque M et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations. *J Clin Invest* 2003; 111:209-16.
262. Shirani J, Pick R, Roberts WC, Maron BJ. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:36-44.
263. Maron MS, Gohman TE, Casey SA, Maron BJ. Significance and Relationship Between Magnitude of Left Ventricular Hypertrophy and Congestive Heart Failure Symptoms in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(Suppl A):173A (abstr).
264. Kuck KH, Kunze KP, Schluter M, Nienaber CA, Costard A. Programmed electrical stimulation in hypertrophic cardiomyopathy. Results in patients with and without cardiac arrest or syncope. *Eur Heart J* 1988;9:177-85.
265. Ackerman MJ, VanDriest SL, Ommen SR et al. Prevalence and age-dependence of malignant mutations in the beta-myosin heavy chain and troponin T genes in hypertrophic cardiomyopathy. A comprehensive outpatient perspective. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:2042-8.
266. Van Driest SL, Ackerman MJ, Ommen SR et al. Prevalence and severity of "benign" mutations in the beta-myosin heavy chain, cardiac troponin T, and alpha-tropomyosin genes in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 106:3085-90.
267. Fananapazir L, Chang AC, Epstein SE, McAreavey D. Prognostic determinants in hypertrophic cardiomyopathy. Prospective evaluation of a therapeutic strategy based on clinical, Holter, hemo-dynamic, and electrophysiological findings. *Circulation* 1992;86: 730-40.
268. Maron BJ, Estes NAM, III, Maron MS, Almquist AK, Link MS, Udelson JE. Primary prevention of sudden death as a novel treatment strategy in

- hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 107: 2872-5.
269. Camm AJ, Nisam S. The utilization of the implantable defibrillator-a European enigma. *Eur Heart J* 2000;21:1998-2004.
270. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol* 2003. In Press.
271. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998; 339:364-9.
272. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2001; 22:1852-923.
273. McKenna WJ, Harris L, Rowland E et al. Amiodarone for long-term management of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984;54:802-10.



Sağlıklı Kalplerle Geleceğe

Darülaceze Cd. Fulya Sk. Ekşioğlu İş Merkezi 9/1 Okmeydanı, 34384 İstanbul
T. 212 221 17 30 / 38 F. 212 221 17 54
ikd@ikd.org.tr www.ikd.org.tr