

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF HİPERTROFİK KARDİYOMYOPATİ**  
**HASTALARINDA SEPTAL REDÜKSİYON TEDAVİSİNDE**  
**ALKOL DIŞI AJANIN KULLANILDIĞI GÖZLEMSEL ÇALIŞMA:**  
**TEK MERKEZ DENEYİMİ**

**Dr. Serkan Asil**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak HazırlanmıŐtır**

**ANKARA**

**2016**

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF HİPERTROFİK KARDİYOMYOPATİ**  
**HASTALARINDA SEPTAL REDÜKSİYON TEDAVİSİNDE**  
**ALKOL DIŞI AJANIN KULLANILDIĞI GÖZLEMSEL ÇALIŞMA:**  
**TEK MERKEZ DENEYİMİ**

**Dr. Serkan Asil**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak HazırlanmıŐtır**

**TEZ DANIŐMANI**

**Prof. Dr. KUDRET AYTEMİR**

**ANKARA**

**2016**

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel ve manevi desteğini esirgemeyen, bilgisi ve hayat mücadelesi ile bana yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Kudret AYTEMİR' e saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen, yetişmemde büyük emeği olan ve biz asistanlara bir aile ortamı yaşatan başta Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Necla ÖZER olmak üzere, Prof. Dr. Lale TOKGÖZOĞLU, Prof. Dr. Kenan ÖVÜNÇ, Prof. Dr. Giray KABAKÇI, Prof. Dr. Serdar AKSÖYEK, Prof. Dr. Enver ATALAR' a teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Eğitim sürecinde her zaman desteğini gördüğüm bir büyüğüm olarak hep hayatımda olacak Prof. Dr. Barış KAYA, Doç. Dr. Levent ŞAHİNER, Doç. Dr. Hikmet YORGUN, Yrd. Doç. Dr. Banu EVRANOS ve Yrd. Doç. Dr. Uğur CANPOLAT' a ve eğitim sürecinde benimle birlikte çalışıp hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen tüm araştırma görevlileri arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Çalışmanın analiz aşamasında büyük katkıları olan Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndan istatistik uzmanı Hakan Çakır'a içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığımız tüm Kardiyoloji Anabilim Dalı hemşireleri, teknisyenleri ve diğer yardımcı personeline teşekkür ederim.

Yetişmemde ve bugünlere gelmemde büyük emeği ve desteği olan sevgili annem, babam ve kardeşlerime; manevi desteğini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Esmâ ASİL' e sonsuz sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Asil S. Obstrüktif Hipertrofik Kardiyomiyopati Hastalarında Septal Redüksiyon Tedavisinde Alkol Dışı Ajanın Kullanıldığı Gözlemsel Çalışma: Tek Merkez Deneyimi, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Tezi. Ankara, 2016.** Günümüzde ilaç tedavisine rağmen semptomatik obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatide iki farklı girişimsel tedavi şekli mevcuttur. Her ne kadar cerrahi miyektomi altın standart yöntem olsa da, alkol septal ablasyon uygulaması da birçok yönden cerrahiye göre avantaj sağlamaktadır. Ancak alkol septal ablasyonun komplikasyon oranının yüksek olması nedeniyle alkol-dışı ajanların geliştirilmesi ihtiyacı doğmuştur. Bu amaçla merkezimizde obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati tedavisinde sıvı embolik ajanlar (Siyanoakrilat, Squid) ile septal arter embolizasyonu uygulanmaktadır. Bu çalışmada yeni bir sıvı embolik ajan olan Squid ile septal ablasyonun akut ve uzun dönem izlemde etkinlik ve güvenilirliği incelenmiştir. Çalışmaya Squid ile septal ablasyon yapılan 25 hasta (%52 kadın; ortalama yaş  $55.8 \pm 17.1$  yıl) alındı. Hastalara işlem öncesi ve sonrası izlemde klinik değerlendirme, EKG, transtorasik ekokardiyografi ve 24 saatlik Holter monitörizasyonu yapıldı. İşlem sonrası kateter ile ölçülen sol ventrikül çıkım yolu gradienti istatistiksel anlamlı azaldı ( $68 \text{ mmHg}$  vs  $20 \text{ mmHg}$ ;  $p < 0,001$ ). İki hastada geçici komplet atrioventriküler blok, 1 hastada diagonal artere squid embolizasyonu gözlemlendi, ancak klinik olumsuz sonuçlanımlara yol açmadı. Oniki aylık izlemde ölüm izlenmedi İşlem sonrası pik CKMB ve troponin I değerleri sırası ile  $112 (35-282) \text{ ng/ml}$  ve  $11 (4-93) \text{ ng/ml}$  olarak saptandı. İşlem öncesi 7 hasta (%28) NYHA sınıf 2, 18 hasta (%72) NYHA sınıf 3 semptomlara sahipken; 12. ay izlemde 19 hasta (%79.2) NYHA sınıf 1, 5 hasta (%20.8) NYHA sınıf 2 semptoma sahip idi ( $p < 0,001$ ). İşlem sonrası sağ dal bloğu sıklığının arttığı gözlemlendi (işlem öncesi 2 (%8) hasta, işlem sonrası 9 (%36) hasta;  $p = 0,002$ ). İşlem öncesi ve izlemde sol ventrikül diyastol sonu çapı, sistol sonu çapı ve ejeksiyon fraksiyonu değişiklik göstermedi ( $p > 0,05$ ). İnterventriküler septum kalınlığı izlemde belirgin gerileme gösterdi (işlem öncesi  $21 \pm 5 \text{ mm}$ , 12. ay izlem  $18 \pm 3 \text{ mm}$ ;  $p = 0,014$ ). Oniki aylık izlemde ekokardiyografi ile ölçülen SVÇY gradientinde düşme

devam etmekteydi ve sadece 3 hastada (%12.5) gradient  $>50$  mmHg olarak ölçüldü (işlem öncesi ortanca gradient 78 (40-190) mmHg vs. 12. Ay izlemde 23 (0-145) mmHg;  $p>0.001$ ). İşlem sonrası mitral yetersizliği ciddiyetinde istatistiksel anlamlı gerileme gösterildi ( $p=0,012$ ). İzlemde sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametrelerinde anlamlı değişiklik izlenmedi. Sol atriyum volüm indeksinde (işlem öncesi  $47\pm 8$  ml/m<sup>2</sup>, 12. ay takip  $40\pm 10$  mL/m<sup>2</sup>;  $p=0,016$ ) ve sol ventrikül kitle indexinde (işlem öncesi  $171\pm 61$  g/m<sup>2</sup>, 12. ay takip  $136\pm 23$  g/m<sup>2</sup>;  $p=0,004$ ) belirgin azalma gözlemlendi. Sonuç olarak squid ile septal ablasyonun akut ve 1 yıllık takip boyunca semptomları kontrol altına aldığı ve SVÇY gradientini güvenli ve etkili şekilde azalttığı gösterilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Hipertrofik kardiyomyopati, sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu, septal ablasyon, Squid septal ablasyon

## ABSTRACT

**Asil S. Septal reduction therapy using nonalcohol agent in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: Single Center Experience. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Cardiology, Ankara, 2016.**

Cases refractory to medical treatment have had two options either surgical septal myectomy or alcohol septal ablation to alleviate left ventricular outflow tract gradient. Although surgical myectomy is the gold standard method, alcohol septal ablation offers advantages over surgery in many ways. Alcohol septal ablation is associated some life-threatening complications and promising new techniques will be developed for the treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. For this purpose our center proposed an alternative strategy inducing nonalcohol septal artery embolization by liquid embolic (cyanoacrylate and squid). The aim of this observational study is evaluate the acute and long term feasibility and efficacy of this novel squid septal ablation. Twenty-five patients who was performed squid septal ablation (%52 female; mean age  $55.8 \pm 17.1$  years) was enrolled in these study. All participants underwent symptomatic assessment, electrocardiogram, 24h Holter recording and Transthorasic echocardiographic examination. Postprocedural peak left ventricular outflow tract gradients were significantly reduced in cardiac catheterization (68 mmHg vs 20mmHg;  $p < 0,001$ ). There was no mortality but transient periprocedural complete atrioventricular block were noted in two of the patients and squid embolization to diagonal artery one of the patient. Peak serum CK-MB level was 112(35-282) ng/ml and peak serum troponin I level was 11(4-93) ng/ml. Before the procedure 7 patients (%28) had NYHA class 2, 18 patients(%72) had NYHA class 3 symptoms. At 12 months follow-up visit, 19 patients had (%79.2) NYHA class 1, 5 patients had (%20.8) NYHA class 2 symptoms ( $p < 0,001$ ). The incidence of RBBB has been increased after the procedure (preprocedural 2 (%8) patients, postprocedural 9 (%36) patients;  $p = 0,002$ ). After the procedure LVEDD, LVESD and EF showed non-significant change after the procedure ( $p > 0,05$ ). Interventricular septum thickness showed a significant reduction during the follow-up (preprocedural

21±5, 12. months follow up 18±3;p=0,014). In addition peak LVOT gradient revealed a persistent reduction during follow up (preprocedural 78(40-190) mm.hg vs. 12 months follow-up 23(0-145) mmHg; p>0.001). In 3 patients (%12.5), LVOT gradient showed no reduction and persisted to be >50 mmHg. The degree of mitral regurgitation was also reduced after the procedure (p=0,012). Left ventricular diastolic parameters showed no change during follow up. Left atrium volume index (47±8ml/m<sup>2</sup> vs. 40±10mL/m<sup>2</sup> p=0,016), and left ventricular mass index (171±61 g/m<sup>2</sup> vs.136±23g/m<sup>2</sup> p=0,004) were decreased significantly during follow up. In conclusion, our small-sized preliminary study results suggests that septal ablation with Squid is a safe and effective method in reducing symptoms and decreasing left ventricular outflow tract gradient during follow up.

**Keywords:** Hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular outflow tract obstruction, septal ablation, Squid septal ablation

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>i</b>
<b>ÖZET</b>	<b>II</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>IV</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>VI</b>
<b>KISALTMALAR</b>	<b>VIII</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>X</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	<b>XI</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>5</b>
2.1. Hipertrofik Kardiyomiyopati	5
2.1.1. Epidemiyoloji	5
2.1.2. Etyoloji ve Genetik	5
2.1.3. Patolojik ve Morfolojik Özellikler	6
2.1.4. Patofizyoloji	7
2.1.5. Tanı	10
2.1.6. Klinik	11
2.1.6.1. Ani Kardiyak Ölüm	11
2.1.6.2. Kalp Yetersizliği	13
2.1.6.2.1. Sol Ventrikül Çıkım Yolu Obstrüksiyonu ve Kalp Yetersizliği	13
2.1.6.2.2. Sol Ventrikül Çıkım Yolu Obstrüksiyonu Olmadan ve Kalp Yetersizliği	14
2.1.6.3. Atriyal Fibrilasyon	15
2.1.7. Tedavi	16
2.1.7.1. Sol ventrikül Çıkım Yolu Obstrüksiyonu Olan Hastada Tedavi	16
2.1.7.1.1. Medikal Tedavi	17
2.1.7.1.2. İnvaziv Tedavi	18
2.1.7.1.2.1. Cerrahi Septal Miyektomi	18
2.1.7.1.2.2. Alkol Septal Ablasyon	19
2.1.7.1.2.3. İki Odacıklı Piller	22
2.1.7.2. Sol ventrikül Çıkım Yolu Obstrüksiyonu Olmayan Hastada Tedavi	22
2.1.7.3. Atriyal Fibrilasyon Tedavisi	23
2.1.7.4. Ani Kardiyak Ölüm Tedavisi	24
2.2. Alkol Dışı Ajanlar ile Septal Ablasyon	25
<b>3. HASTALAR VE YÖNTEM</b>	<b>28</b>



3.1. Hastalar -----	<b>28</b>
3.1.1. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri -----	29
3.2. Yöntem -----	<b>29</b>
3.2.1. Elektrokardiyografi-----	29
3.2.2. Ekokardiyografi -----	29
3.2.3. Holter ve Kalp Pili Kontrolü İncelenmesi -----	30
3.2.4. Squid (Onyx®) ile Septal Ablasyon İşlemi -----	30
3.3. Etik Kurul Onayı -----	31
3.4. İstatistiksel Analiz -----	31
<b>4. BULGULAR -----</b>	<b>32</b>
4.1. Çalışma Popülasyonun Demografik Özellikleri -----	32
4.2. Çalışma Popülasyonun Prosedürel Özellikleri -----	33
4.3. İşlem Öncesi ve Kontrollerde NYHA ve BNP ile İlişkili Semptomatik değerlendirme- 36	
4.4. İşlem Öncesi ve Kontrollerde Elektrokardiyografik Değişimler-----	40
4.5. İşlem öncesi ve Kontrollerde Ekokardiyografik Parametreler -----	42
4.6. İşlem Öncesi ve Kontrollerde Diyastolik Fonksiyonlar Yönünden Değerlendirilmesi - 47	
4.7. İşlem öncesi ve Kontrollerde Sağ ventrikül, Sol Atriyum ve Sol Ventrikül kitle değerlendirilmesi -----	49
4.8. İşlem Öncesi ve Kontrollerde Aritmi Değerlendirmesi -----	53
<b>5. TARTIŞMA -----</b>	<b>54</b>
<b>6. SONUÇLAR-----</b>	<b>66</b>
<b>7. KAYNAKLAR-----</b>	<b>67</b>
<b>8. EKLER -----</b>	<b>91</b>
<b>8.1. EK-1:Etik kurul onayı -----</b>	<b>91</b>

**KISALTMALAR**

<b>ADEi</b>	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
<b>AF</b>	Atriyal Fibrilasyon
<b>ARB</b>	Anjiyotensin Reseptör Blokeri
<b>AV</b>	Atrioventiküler
<b>AY</b>	Aort Yetersizliği
<b>BNP</b>	Beyin Natriüretik Peptid
<b>CKMB</b>	Kreatin Kinaz Miyokardiyal Band
<b>DMSO</b>	Dimetil Sülfokside
<b>DSÇ</b>	Diyastol Sonu Çapı
<b>EKG</b>	Elektrokardiyografi
<b>EVOH</b>	Etilen-Vinil Alkol Kopolimeri
<b>HKMP</b>	Hipertrofik Kardiyomiyopati
<b>ICD</b>	İmlante Edilebilir Kardiyoverter defibrilatör
<b>IVRT</b>	İzovolemik Relaksasyon Zamanı
<b>LAD</b>	Sol Ön İnen Arter
<b>LBBS</b>	Sol Dal Bloğu
<b>MI</b>	Myokard İnfarktüsü
<b>MRG</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MY</b>	Mitral Yetersizliği
<b>NYHA</b>	New York Heart Association

<b>RBBB</b>	Sağ Dal Bloğu
<b>SAM</b>	Sistolik Öne Hareket
<b>sPAB</b>	Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
<b>SSÇ</b>	Sistol Sonu Çapı
<b>SV</b>	Sol Ventrikül
<b>SVÇY</b>	Sol ventrikül Çıkım Yolu
<b>SVEF</b>	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>TAPSE</b>	Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketi
<b>TTE</b>	Transtorasik Ekokardiyografi
<b>VF</b>	Ventriküler Fibrilasyon
<b>VSD</b>	Ventriküler Septal Defekt
<b>VT</b>	Ventriküler Taşikardi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 2.1.</b> Miyokardial kontrast ekokardiyografi. ....	20
<b>Şekil 4.1.</b> Hastaların komorbidite oranlarının dağılımı .....	32
<b>Şekil 4.2.</b> İşlem öncesi ve sonrası katater ile ölçülen SVÇY gradientindeki değişim .....	34
<b>Şekil 4.3.</b> İşlem sırasında kateter ile elde edilen basınç traseleri .....	35
<b>Şekil 4.4.</b> İzlem sürelerine göre NHYA semptom sınıfları .....	37
<b>Şekil 4.5.</b> Kontrollerde BNP düzeyinin değişimi .....	38
<b>Şekil 4.6.</b> Sol ventrikül çıkım yolu gradient değişimi .....	43
<b>Şekil 4.7.</b> Transtorasik ekokardiyografide işlem öncesi ve 12. ay kontrol SVÇY gradientleri	44
<b>Şekil 4.8.</b> İzlem boyunca mitral yetersizliği değişimi .....	45
<b>Şekil 4.9.</b> Sol ventrikül kitle ve kitle indeksinin izlem boyunca değişimi. ....	50
<b>Şekil 4.10.</b> Sol atriyum volümü ve volüm indeksinin izlem boyunca değişimi .....	51

**TABLULAR DİZİNİ**

<b>Tablo 4.1.</b> Çalışma popülasyonun demografik özellikleri .....	33
<b>Tablo 4.2.</b> Prosedürel özellikler .....	36
<b>Tablo 4.3.</b> Bazal ve kontrol vizitlerine göre semptom ve laboratuvar bulgularındaki değişimler .....	39
<b>Tablo 4.4.</b> İşlem öncesi ve kontrollerde elektrokardiyografik değişimler .....	41
<b>Tablo 4.5.</b> İşlem öncesi ve kontrollerde ekokardiyografik parametreler .....	46
<b>Tablo 4.6.</b> İşlem öncesi ve kontrollerde diyastolik fonksiyonlar yönünden değerlendirilmesi	48
<b>Tablo 4.7.</b> İşlem öncesi ve kontrollerde sağ ventrikül, sol atriyum ve sol ventrikül kitle değerlendirmesi.....	52
<b>Tablo 4.8.</b> İşlem öncesi ve kontrollerde aritmi değerlendirmesi .....	53



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hipertrofik kardiyomyopati (HKMP) en sık görülen genetik kalp hastalığıdır ve toplumda yaklaşık 1:500 sıklığında görülmektedir (1). Hastalığın heterojen bir klinik seyri vardır, ani kardiyak ölüm, kalp yetersizliği ve asemptomatik seyir gibi değişen klinik prezentasyonları olabilir. Hastalık kalınlaşmış miyokard dokusu ve buna neden olabilecek sistemik ve kardiyak diğer nedenlerin olmaması (aort darlığı, hipertansiyon, atlet kalbi vb.) ve dilate olmayan ventrikül ile tanımlanmaktadır(2). Hipertrofik kardiyomyopatide semptomlardan sol ventrikül çıkım yolu (SVÇY) obstrüksiyonu, diyastolik disfonksiyon, mitral yetersizlik (MY), myokardiyal iskemi ve aritmiler sorumlu tutulmaktadır (3).

Sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu istirahat veya provakasyon ile gradientin 30 mmHg ve üzeri ölçülmesi olarak tanımlanmaktadır (4,5). Gradient hastaların 1/3'ünde istirahatte var iken, 1/3'ünde provakasyon ile ortaya çıkmaktadır ve bu grup hasta labil obstrüksiyon olan hastalar olarak tanımlanmaktadır (4,5). Ancak hastaların geriye kalan kısmında istirahat ve provakasyon ile gradient izlenmemektedir ve bu grup hastalar non obstrüktif HKMP olarak adlandırılmaktadır(4,5). Obstrüksiyon sol ventrikül (SV) sistolik basıncını artırarak ventriküler relaksasyonu geçiktirmekte, SV diyastolik basınç, miyokardiyal iskemi ve MY artmakta ve kardiyak atım hacminde azalma meydana getirerek semptomların oluşmasında neden olmaktadır (2,5). Çıkım yolu obstrüksiyonun nedeni genellikle mitral ön yaprağın sistolik öne hareketi (SAM- systolic anterior motion) ve hipertrofiye septum ile sistolde ventüre etkisi ile birleşmesi ile açıklanmaktadır (6). Yapılan birçok çalışmada SVÇY gradientinin semptomların oluşmasında ana etken olduğu ve prognozun major belirleyicisi olduğu gösterilmiştir(3,6,7).

Hipertrofik kardiyomyopati hastalarında klinik prezentasyon ani ölüm, sol ventrikül sistolik fonksiyonunun korunmuş olduğu diyastolik kalp yetersizliği, senkop ve presenkopu içeren şuur bozukluğu şeklindeki ilerleyici belirtiler, sol ventrikülde yeniden şekillenme ve sistolik fonksiyon bozukluğu ile birlikte ileri düzeyde "son dönem" konjestif kalp yetersizliğine ilerleme ve

embolik inme de dahil olmak üzere atriyal fibrilasyona atfedilen bulgular şeklinde olabilmektedir (8). Hastalarda bu semptomlara ilişkin ilk tedavi yaklaşımı geleneksel olarak farmakolojik tedavi olmuştur. Farmakolojik tedaviye rağmen NYHA kalp yetersizliği sınıflaması 3 ve 4 semptomları olan, SVÇY da septal hipertrofi ve mitral ön yaprak septal hareketine bağlı ekokardiyografi ile istirahat veya provakasyon ile 50 mmHg ve üzeri gradient olan hastalarda invaziv septal redüksiyon tedavisi gündeme gelmektedir (5,9)

Septal redüksiyon tedavisi kararı kalp damar cerrahi, kardiyolog ve anestesizt tarafından oluşturulan 'Kalp Takımı' tarafından alınmalı ve işlem yöntemi hasta bazlı değerlendirilmelidir (5). Cerrahi septal miyektomi (Marrow işlemi) uygun hastalarda tecrübeli merkezlerde tercih edilebilecek invaziv tedavi yaklaşımıdır (5,9). Alkol septal ablasyon; cerrahinin kontraendike olduğu veya ciddi, ek komorbiditeler nedeniyle cerrahi riskin kabul edilebilir olmadığı durumlarda, uygun hasta ve tecrübeli merkezlerde cerrahi septal miyektomiye alternatif olarak tercih edilebilecek tedavi yöntemidir(5,9).

Alkol septal ablasyon yaklaşık 20 yıldır uygulanan ve septumun bazal bölümünü besleyen septal perforatör damarın alkol ile tıkanması ve o bölgenin enfarkt sonucunda incilmesi sonucu çıkış yolunun genişlemesi ve gradientin azalması ile semptomlarda belirgin iyileşme görülen invaziv tedavi yaklaşımıdır (5,9,10). Septal ablasyon işleminde SVÇY'da görülen gradient azalmasının dışında hastalarda MY şiddetinde, hipertrofinin ilerlemesinde azalma ve diyastolik fonksiyonlarda gelişme de izlenmektedir (11,12). Sol ventrikül basınçlarında düşme ve diyastolik fonksiyonlarda iyileşme sonrasında hastalarda sol atriyum basınç ve hacimlerinde düşme pulmoner hipertansiyonda iyileşme ve atriyal fibrilasyon insidansında azalma bildirilmiştir (13). Laboratuvar sonuçlarında görülen bu iyileşme 5 yıllık takipler boyunca hastaların semptomları, egzersiz kapasiteleri ve yaşam kalitelerinde de gösterilmiştir (14). Yapılan metaanalizler de alkol septal ablasyonun ani kardiyak ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm sıklığında cerrahi miyektomi ile benzer sonuçlar gösterdiği bildirmiştir (15,16). Çalışmalarda işlem ile ilgili en büyük kaygılardan biri ileri derece atriyoventriküler (AV) bloklara bağlı %10

ile %20 arasında görülen kalıcı kalp pili ihtiyacının miyektomiye oranla daha fazla olmasıdır (16).

İşlem ile ilgili birçok avantaja rağmen özellikle alkol uygulamasının işlem komplikasyonlarından sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Alkol uygulaması sırasında sol ön inen artere (LAD) alkol kacağına bağlı yaygın ön duvar miyokard infarktüsü riski oluşmaktadır (17). Sol ön inen artere alkol kacağını engellemek için LAD'ye balon yerleştirmekte diseksiyon riskini getirmektedir (17). Alkol hücre zarlarında geçme özelliği ile diğer koroner dallara sızması yaygın infarktüslere ve ventriküler septal rüptüre neden olabilir (18,19). Alkol kimyasal toksik bir ajandır ve alkol ile oluşan septal infarktüs iskemik infarktüstten farklı karakterler taşımaktadır. Alkole bağlı akut infarktüs alanında lökosit ve makrofajlar bulunmaz ve doku fiksasyonuna bağlı granülasyon dokusu oluşmaz (20). Alkol septal ablasyon sonrası oluşan skar dokusu tahmin edilemez düzensiz sınırlı ve homojen olmayan yapısı ile monomorfik ventriküler taşikardi için substrat oluşturabildiği gösterilmiştir (21).

Alkol septal ablasyonun bu gibi olası komplikasyonlara yol açması yeni ajanların test edilmesine gerekçe oluşturmuştur. Bu amaçla coil, polivinil alkol partikülleri, radyofrekans ve kryo ile endokaviter ablasyon ve jelatin partikülleri gibi birçok madde kullanılmıştır (22-25).

En son olarak merkezimizde 2006-2013 yılları arasında embolik ajan olarak kanama ve vasküler malformasyonlarda kullanılan siyonaakrilat (glue) ile septal ablasyon işlemi yapılmış ve dünya üzerinde bu amaçla ilk kez kullanılarak dikkat çekmiştir (5,26,27). Merkezimizde 2006-2009 yılları arasında yapılan ve 18 hastalık glue septal ablasyonu içeren tecrübede işleme bağlı hiçbir komplikasyon izlenmezken işlemden hemen sonra tüm hastalarda, 6. Ayda 15 hastada gradientte azalma, tüm hastalarda septum kalınlığında ve semptomlarda istatistiksel anlamlı azalmanın devam ettiği gösterildi (26).



Merkezimizde sıvı embolik ajan olan ve arteriyovenöz malformasyonların tedavisinde kullanılan etilen-vinil alkol kopolimeri (EVOH), dimetil sülfokside (DMSO) ve tantalyum içeren Squid® (Balt, Montmercy, France) (28) Mart 2013 tarihinden itibaren septal ablasyon endikasyonu taşıyan ve optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik olan hastalarda kullanılmaya başlanmıştır. Akrilik ajanlar ile karşılaştırıldığı zaman nonadheziv olan Squid daha az visköz bir formül içermekte (Squid-12) ve bu sayede arteriyollere kadar penetre olarak ve diğer sıvı ajanlara üstünlük sağlamaktadır (28). Literatürde Squid ile daha önce bildirilmiş septal ablasyon vakası bulunmamaktadır.

Bu çalışmada merkezimizde Mart 2013 tarihinden itibaren Squid ile septal ablasyon yapılan, hastane kayıt sisteminde düzenli kontrollere gelen ve takibi yapılmış hastaların retrospektif olarak dosya ve kayıtları incelenerek işlem başarısı, komplikasyon ve takip süreleri boyunca semptomatik ve ekokardiyografik fayda durumları belirlendi.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hipertrofik Kardiyomiyopati

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

Robert Donald Teare 'nin 1958'deki hastalığı ailesel geçiş ve ani ölüm ile ilişkili kalbin myositlerinde düzensiz kalınlaşma "*asymmetrical hypertrophy or muscular hamartoma*" olarak tanımlamasından bu yana, hastalıkla ilgili farklı isimlendirmeler kullanılmıştır (29,30). Ancak günümüzde en geniş kapsamlı isimlendirme olan hipertrofik kardiyomiyopati kabul görmektedir (2). Hastalığın sıklığı ile ilgili 20 yıl önce yapılan CARDIA (*Coronary Artery Risk Development in Young Adults*) çalışmasından en net sonuçlar elde edilmiştir; 23-35 yaş arası 4111 sağlıklı erişkinde yapılan ekokardiyografi taraması sonucu HKMP sıklığı 1:500 olarak saptanmıştır (1). Bu çalışmanın sonuçlarına benzer sıklık oranları yapılan başka çalışmalarda da gösterilmiştir (31,32). 2012 de 3600 sağlıklı kişide hastalığa neden olan 8 genin taramasında HKMP' ye neden olan mutasyonların sıklığı 1:200 olarak saptanmış ve CARDIA çalışması sonuçlarına göre 2.5 kat artmış sıklık belirtilmiştir (33). Bu sonuçlara göre genetik pozitif, fenotip negatif hastaların da oldukça sık bulunduğu ve zaman içerisinde HKMP kliniği gösterebilecekleri düşünülmektedir (33,34).

Hipertrofik kardiyomiyopati her ırk ve etnik kökünde bildirilmiştir ve erkeklerde biraz daha sık rapor edilmektedir (1,35).

#### 2.1.2. Etyoloji ve Genetik

Hastaların %60'ında hastalığa kardiyak sarkomer proteinlerindeki ekspresyon ve yaş ile ilişkili penetrans farkı olan otozomal dominant mutasyonların neden olduğu gösterilmiştir (36). Hastaların %40-50'sinde hipertrofik kardiyomiyopatiye neden olan başka genetik, kromozomal, metabolik ve nöromusküler hastalıklar saptanmıştır (37).

Hastalığın etyolojisinde yer aldığı net kanıtlanan en az 11 farklı gen ve 1400 üzerinde mutasyon tanımlanmıştır (36). İlk tanımlanan ve en sık

görülen mutasyon  $\beta$  myozin ağır zincir geninde saptanmıştır (38). Diğer sık görülen mutasyonlar miyozin bağlayıcı protein C, kardiyak troponin T, troponin I, troponin C, tropomyozin alfa-1, miyozin hafif zincir, alfa aktin ve titin olarak sıralanabilir (5). Sarkomerik protein mutasyonu pozitif olan hastaların daha erken prezentasyon, daha sık ani kardiyak arrest, daha ciddi hipertrofi ve fibrosiz gösterdiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (39). Hastalığın genetiği ile ilgili bilgiler net olmakla birlikte klinik prezentasyon çevresel faktörler, diğer genetik ve epigenetik belirleyicilere, mikroRNA ve protein modifikasyonlarına bağlı farklı olabilmektedir(33,36).

Hipertrofik kardiyomyopatiye neden olan en sık metabolik hastalık Anderson-Fabry hastalığıdır (40). Bunun yanında Danon hastalığı, Friedrich Ataksisi, Noonan Sendromu, LEOPARD sendromu, Castello Sendromu, amiloidoz, Akromegali gibi bir çok hastalık HKMP'ye neden olmaktadır ancak bunların tüm HKMP hastaları içinde sıklığı %5-10 arasında değişmekte %25-30 HKMP hastasında neden bilinmemekle beraber tekli mutasyonların neden olduğu düşünülmektedir (5).

### 2.1.3. Patolojik ve Morfolojik Özellikler

İngiliz patolog Donald Teare hastalığı ilk olarak şu cümle ile tanımlamıştır “ Kalp kası liflerinin garip, disorganize düzenlenmesi ile ilişkili hipertrofisi “ (29). Hastalığın genetiği ile ilgili veriler netleşmesine rağmen patolojisi ile ilgili bilgiler sınırlıdır (41). Mutasyonlar nedeniyle proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler miyositlerde strese neden olarak tropik ve mitotik faktörlerin aktivasyonuna bağlı miyosit hipertrofi ve düzensiz yerleşimine ve kollajen sentezine neden olmaktadır (42). Histolojik olarak hastalığın 3 ana bulgusu; miyosit hipertrofisi, miyofiber düzensizlikleri ve intertisyal fibrosizdir (43). Miyositlerin transvers çapları artmış ve oblik yerleşimlidir, çekirdekleri anormal şekilli ve daha büyük hale gelmiştir (43). Koroner arterlerde de intima ve media proliferasyonuna bağlı displastik değişiklikler ve lümen daralması görülebilmektedir (44).

Bazalden septumun ortasına kadar septumun asimetric hipertrofisi en yaygın morfolojik tutulum olmasında rağmen HKMP de sol ventrikül hipertrofisinin herhangi bir şekli meydana gelebilir (41). Hastaların %10'unda simetrik hipertrofi görülüp tanıda zorluğa neden olabilmektedir (41). Endokardiyal plak ya da ventriküler septumun kalınlaşmış subaortik kısmı genellikle hastalığın obstrüktif tipinde görülür ve ön mitral yaprakçık septuma değer (41). Ön mitral leaflet ve papiller kas anteriora doğru yer değiştirmesi sonucu arka mitral yaprak ön mitral yaprağın orta bölgesi ile koaptasyon gerçekleştirir ve distal ön leaflet sistolde septuma doğru ventüri etkisi ile çekilir (45).

#### **2.1.4. Patofizyoloji**

Hipertrofik kardiyomiyopati kompleks patofizyolojisi, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, SVÇY obstrüksiyonu, MY, miyokardiyal iskemi ve aritmiler birleşiminden kaynaklanmaktadır. Hastalığın tedavi planlanmasında SVÇY obstrüksiyonu olup olmaması ana belirleyici olduğu için tanımlanması önem taşımaktadır.

Diyastolik disfonksiyon temel patofizyolojik mekanizma olarak düşünölmekte ve ventrikül gevşeme bozuklukları ve sertliğinden kaynaklanmaktadır (3). Hipertrofik kardiyomiyopatide, miyosit hipertrofisine ve düzensizliğine, anormal intraselüler kalsiyum akışına, bozulmuş ventrikül geometrisine ve miyokard iskemisine bağlı sol ventrikül gevşeme bozukluğu gelişir (46-48). Gevşemenin uzamasına bağlı olarak erken diyastolik doluş ve doluş basınçlarının artması ve sol ventrikülün yeterli genişleyememesi ile de geç diyastolik doluş bozulur. Hipertrofik kardiyomiyopatide semptom yada gradient varlığından bağımsız olarak istirahat yada egzersiz sırasında diyastolik anormallikler mevcuttur. Diyastolik disfonksiyon hipertrofinin yaygınlığından ve dağılımından bağımsızdır; hafif ve lokalize hipertrofi vakalarında bile belirgin diyastolik disfonksiyon saptanabilir. Bu durum hipertrofik kardiyomiyopatide makroskopik olarak normal gözöken dokularda da miyopatik sürecin olduğunu gösterir (47,49). Miyokardiyal iskemide

relaksasyonda geikme ve boşluk sertliğine neden olarak diyastolik disfonksiyona neden olur (48). Bu hastalarda kompensatuar olarak geç diyastolik dolum artmıştır ve taşikardi ve atriyal fibrilasyon gibi geç diyastolik dolumu azaltan nedenler hastaların semptomatik hale gelmesine neden olmaktadır (50).

Sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu ilk olarak Braunwald ve ark. tarafından tanımlandığından beri klinik, prognostik ve tedavi yaklaşımları açısından HKMP hastalarında giderek önemi artmaktadır (7,51). Çıkım yolu obstrüksiyonu olan hastalarda semptomatik rahatlama için birçok invaziv tedavi yaklaşımı geliştirildi (örneğin; ventriküler septal miyoktemi, alkol septal ablasyon ve iki odacıklı piller) (2,10). Transtorasik ekokardiyografi veya kardiyak kateterizasyonda pik 30 mmHg ve üzeri gradient SVÇY obstrüksiyonu için tanısals kabul edilmekle birlikte invaziv işlemler için sınır değer 50 mmHg olarak kabul edilmektedir (5,9). Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarının %30 'una yakın kısmında sol ventrikül çıkış yolu ile aorta arasında istirahat basınç gradienti mevcuttur (5,9). Hastaların %30'unda gradient fiziksel veya farmakolojik manevralarla (önyük ya da ardyükte düsmeye veya kontraktilitede artışa bağlı) oluşabilir (5,9). Kalan %30 hastada da obstrüksiyon izlenmez ve nonobstrüktik HKMP olarak adlandırılırlar (5,9).

Sol ventrikül çıkış yolunda saptanan gradient genel olarak anterior mitral kapakçığın midsistolde anterior hareketine bağlıdır (*SAM-sistolik anterior motion*) (52). Mitral ön yaprak sistolik öne hareketi sol ventrikül çıkış yolunun anormal geometrisi ve oriyantasyonuna ve artmış ejeksiyon fraksiyonundan dolayı anterior kapakçık ucunun çekilmesine(venturi etkisine) bağlıdır (6,53). Kapakığın bu hareketine, kapakçık elongasyonu ve anormal papiller kas insersiyonu da katkıda bulunur ve obstrüksiyon bazı hastalarda papiller kas hipertrofisine bağlı mid-kaviter olabilir (54). Obstrüksiyon sol ventrikül sistolik basıncını artırarak, ventriküler relaksasyonun uzaması, sol ventrikül diyastolik basınçlarının artması, MY'nin artması, miyokardiyal iskeminin artmasına ve kardiyak ıkımın azalmasına neden olarak semptomların oluşmasında ana etken olmaktadır (2,3,6).

Sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu olan hastaların hemen hemen hepsinde SAM ve mitral kapak koaptasyon kusuruna bağlı mitral yetersizliği mevcuttur (55). Mitral yetersizliği jeti orta ve geç sistolde lateral ve posteriora doğrudur, anteriora doğru jetler kapağın birincil fonksiyon bozukluğunu akla getirmelidir. Ventriküler yüklenme kontraktilitede olan değişiklikler çıkım yolu obstrüksiyon ciddiyeti gibi mitral yetersizliği ciddiyetinde etkileyebilir (9). Nonobstrüktif vakaların ancak %30'da mitral yetersizliği görülür ve genellikle hafif derecededir(9).

Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında iskemi genellikle ateroskleroz kaynaklı değil, sunum-ihityaç dengesinin bozulması ile ilgilidir (48). Kalbin hipertrofiye myokard dokusu ve artmış ventriküler yüklenme nedeniyle oksijen ihtiyacı artmıştır, ancak koroner damarlarda mikrovasküler disfonksiyon ve arteriyol duvar kalınlaşmasına bağlı intralüminal daralma nedeniyle kan akımı sınırlıdır; sonuçta iskemi hastalığının her aşamasında sık gözlenen semptomların oluşmasında ve prognozda etkili bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır (44,56).

Atriyal fibrilasyon (AF) HKMP hastalarında en sık gözlenen aritmidir ve son yapılan derlemede sıklığı %22.5 insidansı %3.1 olarak saptanmıştır (5,57). Sol atriyal basınç ve çapta artma, diyastolik disfonksiyon, SVÇY obstrüksiyonu, mitral yetersizlik predispozan faktörler arasında yer almaktadır (57). Hipertrofik kardiyomiyopatide AF geliştiğinde zaten bozuk olan ventriküler doluşa atriyumun katkısı kaybolacağından, AF'in farmakolojik ya da elektriksel olarak sinüs ritmine döndürülmesi düşünülmelidir.

İzole ventriküler ekstra atımlar ve non-sustained ventriküler taşikardi(NSVT) sık olup, non-sustained VT oranı %20 civarındadır (58). Sol ventrikül duvar kalınlığı, MR da geç gadolinyum tutulumu ve yaş artıkça aritmi sıklığı artmaktadır (59). Non-sustained ventriküler taşikardinin ani ölüm için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir, ancak anti-aritmik tedavi genellikle gerekmez (60). Sustained ventriküler taşikardi daha az sıklıkla gözlenir ancak genellikle apikal hipertrofi veya anevrizma gibi nedenlerden kaynaklanır (61). Hemodinamik açıdan tolere edilemeyen ventriküler

taşikardiler (VT) de ani ölüm risk yüksektir ve implante edilebilir cardyoverter defibrilatör (ICD) için değerlendirilmelidir (5,9).

### 2.1.5. Tanı

Hipertrofik kardiyomiyopati dilate olmayan sol ventrikül duvarında kalınlaşma ve bunu açıklayabilecek herhangi bir kardiyak ve sistemik yüklenme bulgusu olmaması olarak tanımlanabilir (5,9). Tanıda erişkin hastalarda herhangi bir görüntüleme (Ekokardiyografi, manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi) yöntemi ile miyokardın bir veya daha fazla segmentinde 15 mm üstü kalınlığın gösterilmesi yeterlidir (5). Tanı kriterini karşılamayan 13-14 mm kalınlıklarda tamamlayıcı belirti ve testler (aile hikayesi, elektrokardiyografi değişiklikleri, kardiyak olmayan belirtiler ve laboratuvar testleri ) ile HKMP tanısı konulabilir (5). Kesin tanı konulmasında ve risk altındaki aile bireylerinin belirlenmesinde genetik testlerde kullanılabilir (9).

Tanıda zorluk oluşturan durumlar hastalığın geç fazındaki hipokinetik dilate ventrikül, atlet kalbi fizyolojik hipertrofisi, hipertansiyon, kapak hastalığı gibi nedenlere bağlı hipertrofi ve yaşlılarda izole bazal septum hipertrofisidir. Atlet kalbi sol, sağ ventrikül, sol atriyal ve aortik kök boşluklarının genişlemesi ve ventrikül septum kalınlaşması ile tanınabilirken (62), yaşlılardaki septal hipertrofi varlığında HKMP tanısının; sarkomer mutasyonu pozitifliği, 25 mm üzerindeki hipertrofi, SVÇY'nda gradient olması veya mitral ön yaprak da sistolik öne hareketin bulunması ile konulması önerilmektedir (9).

Birinci derece akrabalarında HKMP tanısı olan hastalarda görüntüleme yöntemlerinin herhangi birisi ile miyokardın bir veya daha fazla segmentinde nedeni açıklanamayan 13 mm ve üzeri kalınlaşma tanısal olarak kabul edilebilir (5).

### 2.1.6. Klinik

Hipertrofik kardiyomiyopati erken çocukluktan ileri yaşlara kadar herhangi bir yaşta tanı alabilir. Kalıtsal metabolik hastalık ve konjenital sendromun bir parçası olarak görülüyor ise yenidoğan döneminde prezentasyon gösterirken, transtiretin (Wild type-TTR) mutasyonuna bağlı amiloidozda hasta 65 yaş civarında prezentasyon gösterebilir (63-65). Hastaların tanıları çok değişken zamanlarda olabildiği gibi hastalıktan sağkalımda çok çeşitlilik gösterebilmekte, 80 yaş üzeri birçok hasta bulunmakta ve hastaların çoğu normal yaşam süresine ulaşabilmektedir (66).

Klinik prezentasyon asemptomatik veya minimal semptomdan ani kardiyak ölüme ve ileri evre kalp yetersizliğine kadar değişkenlik gösterebilir (67). Asemptomatik hastalarda tanı insidental, tarama sırasında kalpte üfürüm, elektrokardiyografide (EKG) değişiklik saptanması ile konulabilir. Semptomatik olan hastalarda en sık gözlenen semptomlar göğüs ağrısı, nefes darlığı, çarpıntı ve presenkop ve senkoku içermektedir (9). Özellikle genç asemptomatik hastaların bir kısmında ani kardiyak ölüm prezentasyonu şekli olabilir (68). Hastalık bir ve/veya birden fazla klinik komplikasyon ile karşımıza gelebilir. Birincil olarak asemptomatik ve minimal semptomatik hastada ani ölüm (68). İkinci olarak SVÇY obstrüksiyonu olan ve olmayan korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği ve son dönem hastalarda düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (2,69). Üçüncül olarak kalp yetersizliği semptomları ile birlikte atriyal fibrilasyon ve embolik inme (57,70).

#### 2.1.6.1. Ani Kardiyak Ölüm

Ani kardiyak ölüm hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında en beklenmeyen ve yıkıcı komplikasyondur. Bu hastalarda yıllık kardiyovasküler nedenli ölüm oranları %1-2'dir ve en sık nedenleri ani kardiyak ölüm, kalp yetersizliği, tromboembolizm olarak sıralanmaktadır (71). Gençlerde ve çocuklarda ani kardiyak ölümün en sık nedeni HKMP' dir (72). Risk 60 yaş ve üzeri hastalarda azalmakta ve cinsiyet farkı göstermemektedir (73,74). Ani



kardiyak ölümün en sık mekanizması ventriküler taşikardi (VT) ve ventriküler fibrilasyon (VF) olarak gösterilmiştir (75).

Ventriküler taşikardiye stabil olmayan elektrofizyolojik substratları oluşturan, düzensiz oblik ve dik yerleşimli hücresel yapı, myokardiyal fibrosizme bağlı sessiz iskemi ve intertisyel fibrosizme bağlı aritmojenik odaklara bağlı oluşan histopatolojik yapı neden olmaktadır (44,76,77).

Ani ölüm açısından yüksek risk altındaki hastaları belirlemek için çeşitli risk prediktörleri belirlenmiş ve risk skorları oluşturulmuştur (5). Tüm hastalara klinik ve aile hikayesi, 24-48 saat ambulatuar EKG, transtorasik Ekokardiyografi (TTE), gerekirse kardiyak MRG ve semptom sınırlı egzersiz testi yapılmalıdır. Kardiyak arrest, sustained VT atakları ya da sık nonsustained VT episodları, genç tanı yaşı, ekokardiyografide 30 mm'ye eşit yada daha çok duvar kalınlığı, ailede ani ölüm, özellikle 40 yaş altında egzersize anormal tansiyon yanıtı, nörokardiyojenik olmayan senkop, sol atriyal çap ve SVÇY obstrüksiyonu ani ölüm için risk faktörü olarak kabul edilmektedir(60,78-82). Manyetik rezonans görüntüleme geç gadolinium tutulumu miktarı, genetik mutasyon tipi (Troponin T ve Beta myozin ağır zincir mutasyonu) sol ventrikül apikal anevrizma ve miyokardiyal iskemi varlığında ani ölüm riski ile ilişkili olabilir (83-87).

Daha önce kardiyak arrest yaşamış veya hemodinamiyi bozan devamlı VT atağı yaşamış altta yatan başka neden bulunamamış HKMP hastaları ani ölüm için çok yüksek risk altındadır ve ICD ile tedavi edilmelidir (5). Diğer risk faktörlerini taşıyan hastalarda 5 yıllık mutlak riski öngören yeni bir risk skorlaması geliştirilmiş ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti kılavuzu tarafından önerilmiştir (5,78). HKMP Risk-SCD adlı bu skorlama sisteminde yaş, ani kardiyak ölüm aile hikayesi, açıklanamayan senkop, SVÇY gradienti, maximum sol ventrikül duvar kalınlığı, sol atriyal çap ve non-sustained VT risk belirleyicileri olarak bulunmaktadır (5,78). Beş yıllık riski %4 altında olan hastalar düşük risk olarak değerlendirilerek ICD implantasyonu önerilmemekte, riski %6 üzeri olan hastalar ise yüksek riskli olarak değerlendirilerek ICD implantasyonu önerilmekte, %4-6 arası riske sahip

hastalar ise orta risk grubunda değerlendirilerek ICD implantasyonu yapılabileceği belirtilmektedir (5).

### **2.1.6.2. Kalp Yetersizliği**

Hipertrofik kardiyomyopati hastalarında kalp yetersizliği semptomları sık gözlenirken, NYHA evre 3-4 kalp yetersizliği hastaları hastaneye yapılan başvurular içerisinde %10-20 hastada görülmektedir (9). Kalp yetersizliği bazı hastalarda diyastolik disfonksiyona ve küçük ventriküle bağlı korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği şeklinde kendini gösterirken; bazı diğer hastalarda sistolik fonksiyonların bozulduğu düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği şeklinde kendini gösterir. Kalp yetersizliğinin her iki tipinde de kliniğe SVÇY obstrüksiyonu ve eşlik eden MY katkıda bulunabilir (88).

Hipertrofik kardiyomyopati hastaları yaşam boyu kardiyak yeniden şekillenme, fibrosiz ve myokardiyal incelme gösterebilirler (89). Hastalığın erken fazlarında hastalar genelde asemptomatik ve kardiyak fonksiyonlar normale yakın iken hastalık ilerledikçe SV hafif-orta dilatasyonu ile birlikte diyastolik ve sistolik fonksiyonlarda SV duvar kalınlığında ve ejeksiyon fraksiyonunda düşme gözlenir (88). Bir kısım hastada SV dilatasyonu olmadan ciddi diyastolik disfonksiyon atriyal dilatasyon ile prezentasyon gösteren restriktif fenotip görülmektedir (88). Kalp yetersizliğinin bu heterojen prezentasyonu ve SVÇY obstrüksiyonun olup olmadığının net tanımlanması tedavi yönetiminde en önemli basamağı oluşturmaktadır

#### **2.1.6.2.1. Sol Ventrikül Çıkım Yolu Obstrüksiyonu ve Kalp Yetersizliği**

Sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu TTE'de pik Doppler gradientinin 30 mmHg ve üzeri olması ile tanımlanır, ancak invaziv işlem yapmak için sınır 50 mmHg ve üzeri olarak değerlendirilmektedir (5). İstirahatte 30 mmHg üzeri gradient saptanması kalp yetersizliği semptomları ve ölüm için bağımsız bir belirleyici olarak saptanmıştır (90). Hipertrofik kardiyomyopati hastalarında SVÇY gradienti dinamik yapıdadır ve gün içinde bile farklılık gösterebilir (67,91). Sistolik kasılmada artma, preload ve afterloadda azalma gradienti

artırma yönünde etki etmektedir (92). Dehidratasyon, ağır yemek sonrası, alkol alımı gibi günlük aktivitelerde SVÇY gradientini etkileyebilmektedir (92,93). İstirahatte gradient saptanmayan hastalarda amilnitrit, dobutamin, isoproterenol veya valsalva manevrası gibi provakatif manevralar ile gradient saptanabilir.(51,94).

Kalp yetersizliği semptomları olan hastalarda SVÇY gradient var ise gradienti azaltacak veya tamamen ortadan kaldıracak medikal, invaziv septal redüksiyon ve iki odacıklı pil tedavileri ile hastaların semptomları ortadan kalkabilir (67).

#### **2.1.6.2.2. Sol Ventrikül Çıkım Yolu Obstrüksiyonu Olmadan ve Kalp Yetersizliği**

Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarının 1/3' ünde çıkım yolu obstrüksiyonu yok veya 30mmHg altındadır ve bu grup hastalar nonobstrüktif HKMP olarak adlandırılırlar (4). Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan hastalarda semptomlardan sorumlu olan mekanizma diyastolik disfonksiyondur ve tedavi genellikle medikal ile sınırlıdır (9). Medikal tedavinin amacı diyastolik basınçları düşürmek ve dolüm sürelerini uzatmaktır, bu amaçla diüretikler ve hız kırıcı ajanlar olan Beta bloker ve kalsiyum kanal blokerleri kullanılabilir (5,9). Refraktör kalp yetersizliği devam eden hastalarda kalp nakli düşünülebilir (89). Hastalığın daha ileri evrelerinde, son dönem hastalarda tükenme fenomeni (burn-out) nedeni ile sistolik fonksiyonların bozulduğu düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği kliniğe hakim olabilir (89). Tükenme fenomenine mikrovasküler iskeminin neden olduğu ilerleyici, geri dönüşümsüz fibrosis ve skar neden olmaktadır (89,95). Son dönem hastalığa ilerlemenin gösterilebilmiş tek prediktörü ailede son dönem hastalığa ilerlemek olarak saptanmıştır (89). Bu hastaların tedavisinde düşük ejeksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında kılavuzlar tarafından önerilen Beta bloker, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEi), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), mineralokortikoid

antagonistleri, diüretikler, ICD, biventriküler piller ve gerekirse kalp nakli düşünölmelidir (5,9,89).

Sol ventriköl çıkım yolu obstrüksiyonundan bağımsız olarak HKMP hastaları anjına şikayeti ile başvurabilir. Bu hastalarda altta yatan neden aterosklerotik damar hastalığı ve myokardiyal köprü olabileceğı unutulmamalıdır (96,97). Bu hastalarda anjinanın en sık nedeni hastalığın patofizyolojisinde önemli yer tutan miyokardiyal iskemidir ve tedavisinde beta bloker ve kalsiyum kanal blokerleri kullanılabilir (5,9,56,95).

### **2.1.6.3. Atriyal Fibrilasyon**

Atriyal fibrilasyon (AF) HKMP izleminde en sık görölen devamlı aritmidir (5). Takipte hastaların %20-25 kadarında görölebilen AF' nin sıklığı HKMP hastalarında 4 kat artmıştır (57,70). Sol atriyal çap, volüm ve yaş kesin prediktör olarak saptanan faktörlerdir (57). Atriyal fibrilasyon başlangıcı normal popölasyona göre 10 yıl daha erkendir ve 55 yaş civarında başlangıç gösterirken, genç ve çocuklarda nadir olarak izlenir (70).

Klinikte hastalar asemptomatik, klinik olarak stabil çarpıntı, nefes darlığı ve göğüs ağrısı veya akut dekompanse kalp yetersizliği ve hipotansiyon ile başvurabilirler (5,67). Asemptomatik hastalarda sol atriyal çap >45 mm ise 6-12 ay aralıklar ile ambulatuvar EKG ile tarama önerilmektedir (5).

Atriyal fibrilasyon ve sol atriyal remodeling HKMP hastalarında kötü sonlanımlar için güçlü bir prediktördür (98). Sık paroksizmal AF atakları veya kronik AF hastaneye başvuru sıklığını artırır, yaşam kalitesini bozar ve aynı zamanda kalp yetersizliği semptomlarının kötüleşmesine neden olmaktadır (70,98). Atriyal fibrilasyonun ani kardiyak ölüm için bir prediktör olduğı gösterilememiştir (5,68).

Tromboembolizm AF'nin en sık komplikasyonudur ve son yayınlarda sıklığı %27.1, yıllık insidansı da %3.8 olarak saptanmıştır (57).

Tromboembolizm profilaksisinde kullanılan CHADS-VASc skoru sisteminin HKMP hastalarında geçerliliği gösterilememiş ve kullanımı önerilmemektedir (5,9). Genişlemiş sol atriyumda pıhtı riskinin yüksek olması nedeniyle HKMP hastalarında AF atağı yaşayanlara ömür boyu antikoagülasyon önerilmektedir (5,9).

### **2.1.7. Tedavi**

Hipertrofik kardiyomyopatide tedavinin amacı: semptomları hafifletmek, komplikasyonları engellemek, ani ölüm riskini azaltmaktır (9). Tedavi stratejisini saptayabilmek için tam fizik muayene, ekokardiyografi, holter monitorizasyonu, treadmill ya da egzersiz testi ile hastanın risk profilinin ve SVÇY obstrüksiyonunun belirlenmesinde fayda vardır (9).

HKMP hastalarının büyük bir kısmı asemptomatiktir ve normal yaşam beklentisine sahiptir (99). Hasta ve yakınlarına hastalık ilerleyişi hakkında bilgi verilmeli, diğer aile bireyleri taranmalı ve hastaya zorlayıcı egzersiz yapmaması gerektiği ve aerobik egzersiz yapabileceği anlatılmalıdır (9). Semptomlardan bağımsız olarak her hasta ani ölüm riski açısından değerlendirilmelidir (9). Sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu olan asemptomatik hastalarda dehidratasyon ve vazodilatasyon (diüretikler, vazodilatör diğer medikal tedaviler) yapacak faktörlerden kaçınması gerektiği öğretilmelidir (9,51).

Semptomatik hastalarda tedavi yaklaşımını belirleyen ana faktör SVÇY obstrüksiyonudur. Dispne, göğüs ağrısı, senkop gibi semptomların ana sorumlusu olan SVÇY gradienti hastaların %70 kadarında bulunmakta ve ana tedavi hedefini oluşturmaktadır (4).

#### **2.1.7.1. Sol ventrikül Çıkım Yolu Obstrüksiyonu Olan Hastada Tedavi**

Hastalar sıvı kaybı, aşırı alkol alımı, çok yemek yemeden kaçınmaları, nitrat ve fosfodiesteraz-5 inhibitörleri kullanmamaları konusunda

bilgilendirilmelidir (51,100). Yeni başlayan ve hızı kontrol altına alınamayan AF SVÇY'nda gradienti artırır ve dekompansezyona neden olur, bu nedenle hızlı bir şekilde sinus ritmi sağlanmalı veya hız kontrolü yapılmalıdır (70).

#### **2.1.7.1.1. Medikal Tedavi**

Semptomatik hastalarda medikal tedavinin ana hedefi semptomları kontrol almaktır. Beta blokerler negatif inotropik etkileri ile farmakolojik tedavinin birinci sıra ilaçlarıdır (101). Özellikle istirahat ve provakasyon ile SVÇY obstrüksiyonu olan hastalarda kalp hızını yavaşlatır, ventriküler kontraksiyonu azaltır, ventrikül gevşemesini artırır, diyastolik dolumu artırır ve sonuçta gradient ve semptomlarda belirgin azalma göstermektedir (9,101,102). Miyokardiyal iskemi de belirgin azalma sağlayarak anjinal semptomları baskılar (9). Propranololün istirahat ve provake gradientte azalma sağlayarak semptomları baskıladığı ve sotalolün supraventriküler ve ventriküler aritmileri baskılamada etkili olduğu gösterilmiştir (103,104). Latent ve provake gradientin tedavisinde Beta blokerler en etkili ilaçlar iken istirahat anında olan ciddi gradientte etkinliklerinin sınırlı olduğu düşünülmektedir (105).

Beta blokerleri tolere edemeyen veya tedaviye rağmen semptomatik kalan hastalarda nondihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri efektif semptomatik rahatlama sağlayabilir ve verapamil bu konuda en fazla deneyim olan ilaçtır (106). Ciddi obstrüksiyon ve artmış pulmoner arter basıncı durumunda kullanılırken pulmoner ödem riskini artırabilmektedir (107). Diltiazem ile de benzer sonuçlar elde edilmiş ve Beta bloker ve verapamili tolere edemeyen hastalarda tercih edilebilmektedir (108). Dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin vs.) obstrüktif fizyolojinin hakim olduğu hastalarda gradienti arttırıcı vazodilatör etkilerinden dolayı kullanılmamalıdır (9).

Beta blokerlerin etkisiz olduğu hastalarda bir klas 1A antiaritmik olan disopiramid medikal tedaviye eklenebilir (5). Özellikle negatif inotropik etkileri ile SVÇY gradientinde azalma sağlayarak proaritmik etki oluşturmadan

semptomatik fayda sağlayan disopiramidin, antikolinergic yan etkileri ve QT uzamasına neden olması kullanımı sınırlandırmaktadır (5,109,110). Monoterapi olarak da kullanılabilen disopiramidin öncelikle bir Beta bloker veya kalsiyum kanal blokerine kombine edilmesi önerilmektedir (5).

Bu medikal tedavi ile semptomatik olan hastalarda hipervolemi bulguları var ise diüretikler hipovolemiye neden olmadan dikkatli kullanılabilirler (5,9).

### **2.1.7.1.2. İnvaziv Tedavi**

Farmakolojik tedaviler ile semptomları kontrol altına almak HKMP hastalarında çoğu zaman mümkün olamamakta ve invaziv tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır (105). İnvaziv tedavi SVÇY gradienti  $\geq 50$  mmHg, medikal tedaviye dirençli NYHA 3-4 semptomları olan ve bunların septal hipertrofi ve SAM ile ilişkisi net olarak ortaya konulan hastalarda düşünölmelidir (5,9).

#### **2.1.7.1.2.1. Cerrahi Septal Miyektomi**

En sık kullanılan invaziv tedavi cerrahi septal miyektomidir (Morrow prosedürü) (111). 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 3-15 gram) bir kas parçasının çıkarılması yoluyla uygulanır (111,112). Bu işlem klasik Morrow prosedürü olarak tanımlanırken bazı cerrahlar gradienti daha fazla azaltabilmek için distale doğru miyektomi genişletilmiş ve gerekli görülürse papiller kas hareketini artırmak ve mitral kapağın ön bağlantısını azaltmak için anterolateral papiller kasın sol ventriköl lateral duvarı ile yaptığı bağlantı da kısmen serbestleştirilmiştir (113). Miyektomiyi genişletmek anterolateral papiller kasın serbestleşmesine ve SVÇY'nun daha fazla genişlemesine, ventüri etkisinin kaybolması ve gradientin daha iyi düşmesi ile sonuçlanmaktadır (114). Bazal septum kalınlığı arttıkça cerrahinin faydasının

artacağı düşünülmektedir ve septal kalınlığı fazla olmayan hastalarda geniş septal miyektomi komplikasyon riskini (Ventriküler Septal Defekt (VSD), komplet AV blok) artırabilmektedir(115,116). Bu tarz hastalarda mitral kapak ve papiller kası müdahalesinin minimal bir septal redüksiyon işlemine eklenmesinin başarı şansını artıracığı gösterilmiştir (117). Çıkım yolu gradientini azaltma için rutin mitral kapak replasmanı eklenmesi geçmişte denenmiş ve faydalı olabileceği gösterilmiştir (118). Ancak infektif endokardit, tromboembolizm ve antikoagülasyon gibi protez kapak komplikasyonları nedeniyle günümüzde mitral kapağın kendisinden kaynaklı anormalliklere bağlı ileri derece mitral yetersizliği belirlenen hastalarda mitral kapak değişimi ve onarımı önerilmektedir (119). Eş zamanlı mitral kapak onarımı ihtiyacı %11-20 hastada duyulmaktadır (120).

Septal redüksiyon cerrahisi %90-95 işlem başarıları ile uygulanmakta, uzun dönem takipte semptomatik fayda %70-80 olarak devam etmekte, sağkalım normal popülasyona benzer izlenmektedir (121). Miyektomi sonrasında SVÇY'nda genişleme, sol ventrikül end-diastolik çapında artma, basınçlarda düşme, sol artiyal çapta, AF sıklığında azalma ve MY'de azalma izlenmektedir (4,120,122) Ventriküler septal defekt, AV tam blok ve aortik ve mitral kapak hasarı gibi komplikasyonlar tecrübeli merkezlerde oldukça düşük (<%1) izlenmektedir (123).

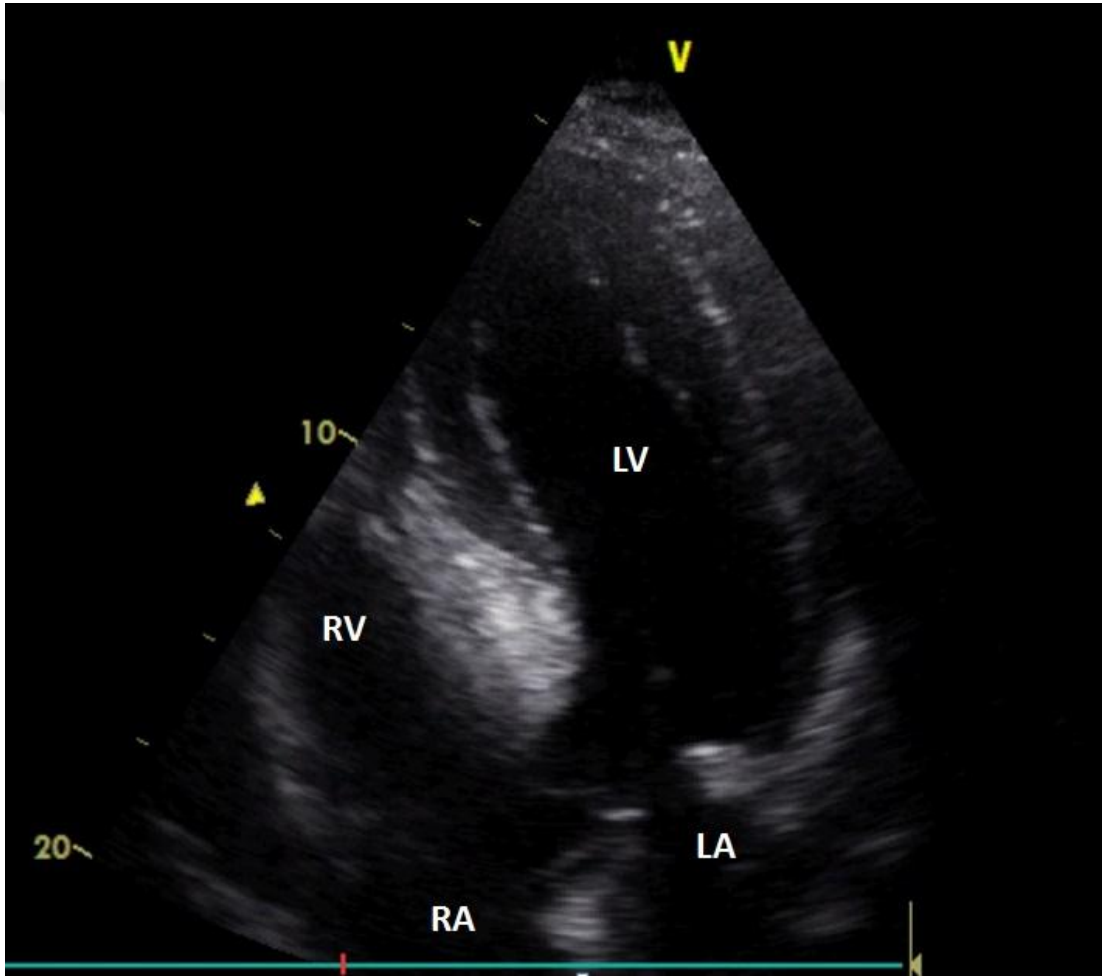
#### **2.1.7.1.2.2. Alkol Septal Ablasyon**

İlk olarak 1995 yılından tanımlanan alkol septal ablasyon, septal perforatör damarlara selektif alkol injeksiyonu sonucu o bölgede lokalize skar yaratarak SVÇY'nda genişleme, gradientte azalma ve miyektomiye benzer sonuçlar almayı hedefleyen tedavi yaklaşımıdır (10). İlk geliştirildiğinde cerrahi aday olamayan, ileri yaşlı, ek komorbiditeleri olan hastalar için önerilmekte olan işlem şimdilerde cerrahiye alternatif oluşturmaktadır (5,124).

İşlem öncesinde hastaların %7-20 si kadarında gözlenen Av blok riski nedeniyle geçici kalp pili implantasyonu ve hedef bölgeyi besleyen septal arteri tanımlamak için miyokardiyal kontrast ekokardiyografi kullanımı



önerilmektedir (5,9,125). Miyokardiyal kontrast ekokardiyografi kılavuzluğunda işlem %15-20 hastada hedef damar değişikliği veya işlemde vazgeçmek şeklinde girişimsel stratejiyi etkileyebilmekte ve aynı zamanda infarkt alanını küçülterek komplikasyon sıklığını azaltmaktadır (Şekil 2.1) (126,127). Hazırlıklardan sonra standart anjiyoplasti ekipmanları ve antikoagülasyon altında hedef septal arter kanüle edilir ve %96 etonolden saniyede 0,5-1 ml olacak şekilde toplam 1-3 ml injekte edilmelidir (127). Hedef septal damar sol ana koroner, diyagonal arter, intermediate arter ve posterior inen arterden köken alabilir (127).



**Şekil 2.1:** Miyokardiyal kontrast ekokardiyografi.

İşlemden sonra hastalar aritmi ve ileti defektleri riski nedeniyle 24-48 saat yoğun bakımda monitorize edilmelidir (9). Gradientte azalma işlemden

hemen sonra miyokardiyal sersemleme nedeniyle izlenirken, uzun dönem etki yeniden şekillenme ve skar ilişkili olarak 3. ayda belirginleşmektedir (9).

Cerrahi ile alkol septal ablasyonu karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır (5). Birçok metaanalizde her iki işleminde benzer mortalite oranları ile fonksiyonel sınıf da iyileşme gösterdikleri saptanmış ve bu faydanın uzun dönem takiplerde benzer olarak devam ettiği gösterilmiştir (16,128). Özellikle yaşlı ek komorbiditesi çok ve daha önce cerrahi geçirmiş hastalarda septal alkol ablasyon öncelikli düşünülürken; genç, çocuk, septum kalınlığı >30 mm olan ve başka nedeni kardiyak cerrahi yapılacak hastalarda cerrahi septal miyektomi tercih edilmelidir (9). Yaşlı hastalarında alkol septal ablasyondan belirgin fayda gördüğü gösterilmiştir (129).

Septal ablasyon tecrübeli merkezlerde yapıldığı takdirde akut işlem başarısı %80 civarında izlenmektedir (130). İşlem sonrası gradientin çok merkezli bir çalışmada 88 (58–123) mmHg' dan 21 (11–41) mmHg' ya, ortalama NYHA sınıfı da 3(2–3) den 1'e (1–2) ( $P<0.01$ ) düştüğü gösterilmiştir (131). Sol ventrikül remodeling 6-12 ay boyunca devam ederek çıkım yolunda genişleme, gradientte azalma, MY'de azalma, diyastolik fonksiyonlarda iyileşme ve sol atriyal çapta küçülme ve AF sıklığında azalma izlenmektedir (9,13,132). Septal alkol ablasyon sonrası hastaların uzun dönem sağkalımı yaşlarına uyumlu genel popülasyon ve miyektomi uygulanmış hasta popülasyonuna benzer olarak saptanmıştır (133,134).

İşlemin en sık gözlemlenen komplikasyon %7-20 oranında görülen komplet AV bloktur (5). Hastaların %5 kadarında hastane yatışı sırasında ventriküler taşiaritmiler gözlenmiş ve hastane içi mortalite %2 olarak saptanmıştır (135). Septum kalınlığı 15 mm altında olan hastalarda VSD riski nedeniyle alkol septal ablasyon önerilmemektedir (9). Alkol septal ablasyon sonrası oluşacak skar dokusunun aritmojenik olup, ventriküler taşiaritmi ve ani kardiyak ölüm sıklığını artıracağına yönelik çok fazla yayın bulunmakla birlikte meta-analiz sonuçları uzun dönem sağkalım ve ani kardiyak ölüm sıklığında fark olmadığını göstermiştir (136-138).

### 2.1.7.1.2.3. İki Odacıklı Piller

Bazı araştırmacılar gözlemsel ve kontrolsüz çalışmalarda iki odacıklı piller ile oluşturulan ventriküler dissenkroni ile çıkış yolu obstrüksiyonu ve gradientinde azalma ve semptomatik iyileşme olabileceğini göstermeleri üzerine tedavi alternatifini olarak değerlendirilmiştir (139). Bu konu ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmalarda hastalara İki odacıklı pil implante edildikten sonra bir kısmında pil '*pacinig*' yapmayacak şekilde ayarlanırken diğer grupta sürekli '*pacinig*' sağlanmış ve egzersiz kapasitesi hiç pil implante edilmeyen gruba göre iyileşme gösterirken pil implante edilen gruplar arasında fark saptanmamıştır (140,141). Bu çalışmalarda pil ile çıkış gradientinde 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 (140,141). Alkol septal ablasyon ile karşılaştıran bir çalışmada ablasyon grubunda belirgin üstünlük gösterilmiştir (142). Bu bulgular plasebo etkisini düşündürmekle birlikte gradientte azalma ve semptomatik faydanın gösterilmiş olmasından dolayı septal redüksiyon tedavisini kabul etmeyen veya tedaviden fayda görmeyen hastalarda kılavuzlarda düşünölebileceği belirtilmiştir (5,9).

### 2.1.7.2. Sol ventrikül çıkım Yolu Obstrüksiyonu Olmayan Hastada Tedavi

Korunmuş ejeksiyonu fraksiyonu olan ve çıkım yolu obstrüksiyonu olmayan HKMP hastalarında tedavinin ana hedefi sol ventrikül diyastol sonu basıncı düşörmek, ve sol ventrikül dolumunu iyileştirmektir (5). Bu amaçla diyastolik dolumu artıracak kalp hızını yavaşlatacak Beta bloker, kalsiyum kanal blokerleri ve kıvrım diüretikler kullanılabilir (5). Digoksin pozitif inotropik etkilerinden dolayı HKMP hastalarında önerilmemektedir (143).

Hastalığın son dönemlerinde tükenme fazında ejeksiyon fraksiyonunda düşme ve kavitede genişleme beklenirken o dönemde tedavi düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarına benzer öneriler ile

yapılmalıdır (5,144). Ejeksiyon fraksiyonunun %50 altına düşmesi halinde renin-anjiyotensin-aldosteron inhibitörleri ile standart kalp yetersizliği tedavisinin başlanması önerilmektedir (5,9,144). Medikal tedaviye dirençli NYHA sınıf 3-4 kalp yetersizliği semptomları olan düşük ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında ortotopik kalp naklide bir alternatif oluşturmaktadır (5,9).

### **2.1.7.3. Atriyal Fibrilasyon Tedavisi**

Atriyal fibrilasyon tedavisi HKMP hastalarında birkaç özellik dışında genel popülasyona benzerlik göstermektedir, hastalarının AF ye toleransı normal popülasyondan daha az olabilmekte ve sinus ritminin idamesi sağlanmaya çalışılmalıdır (5,145). Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında en sık gözlenen sürekli aritmi olan AF akut dekompansezyona yol açıyor ise hızlı bir şekilde direkt-akım kardiyoversiyon ile tedavi edilmesi önerilmektedir (5). Anjina, nefes darlığı gibi semptomlar var ise öncelikle intravenöz beta bloker veya amiodaron ile tedavi önerilmekte, hemodinamik stabil hastalarda beta bloker ve kalsiyum kanal blokerleri ile hız kontrolü sağlanmalıdır (5,145). Hız kontrolü sağlandıktan sonra elektif şartlarda sinus ritmi idamesi düşünülmelidir (145).

Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında inme profilaksisinde CHADS-VASc skorunun kullanımı HKMP hastalarında etkinliği gösterilmediği için önerilmemektedir (145). Yüksek inme riski nedeniyle paroksizmal veya kalıcı AF olmasında bağımsız tüm hastalara yaşam boyu sinus ritmi sağlansa da antikoagülasyon önerilmektedir (145).

Hız kontrolü için Beta bloker ve kalsiyum kanal blokerleri öncelikle tercih edilmeli ve istirahat kalp hızı hedefi 100 atım/dk altında olmalıdır (145). Hız kontrolü sağlanamayan hastalarda AV nod ablasyonu ve kalıcı kalp pili yerleştirilmesi düşünülebilir (145). Sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu olmayan hastalarda kalp hızı kontrolü için digoksinde tercih edilebilir (145).

Hipertrofik kardiyomyopati hastalarında sinus ritmi idamesinde antiaritmik tedavi ve AF ablasyonu faydası ile ilgili randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Amiodaron tedavisininin AF de sinus ritmi idamesinde, sotalolün supraventriküler taşikardilerin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (104,146). Disopromidin SVÇY gradientini azaltmada etkinliği kanıtlanırsa da AF de etkinliği net değildir (109). CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) çalışmasında sınıf IC anti-aritmiklerin koroner arter hastalarında (KAH) mortaliteyi artırdığı gösterildikten sonra flekainid, propafenon gibi ilaçların HKMP hastalarında kullanımı kısıtlanmıştır (147). Medikal tedaviye dirençli veya yan etki nedeniyle kullanılmayan ve sol atriyumunu aşırı genişlememiş hastalarda AF ablasyon düşünülebilir (145). Ablasyon sonrası sinus ritmi idamesi 2015 yılında yapılan bir metananalizde %47-82 arasında, ortalama %64-67 olarak bulunmuştur (148).

#### **2.1.7.4. Ani Kardiyak Ölüm Tedavisi**

Hastaların ilk tanı anında ve tekrarlayan değerlendirmelerde ani kardiyak ölüm risk skorları hesaplanmalıdır (9). Ani kardiyak ölüm riskini belirlemek için elektrofizyolojik testler HKMP hastalarında önerilmemektedir (9).

Ani kardiyak ölüm riski olan ve SVÇY gradienti bulunan hastalara yarışmalı sporlara katılmaması ve zorlayıcı spor yapmaması önerilmelidir (5). Ani kardiyak ölümü engellemek için anti-aritmik tedavileri test eden randomize bir çalışma bulunmamaktadır (5). Amiodaron ile yapılmış gözlemsel çalışmalarda Holterde devamlı olmayan VT sıklığını azalttığı ve VF eşiğini yükseltebileceği gösterilmiş ancak ani ölüm riskini azalttığı gösterilememiştir (149).

Daha önce kardiyak arrest yaşamış veya hemodinamiyi bozan devamlı VT atağı yaşamış altta yatan başka neden bulunamamış HKMP hastaları ani ölüm için çok yüksek risk altındadır ve implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör ile tedavi edilmelidir (5). Diğer risk faktörlerini taşıyan hastalarda HKMP Risk-SCD skoru hesaplanmalı ve skorlarına göre ICD önerilmelidir(5).

Bu skorlama sisteminde yaş, ani kardiyak ölüm aile hikayesi, açıklanamayan senkop, SVÇY gradienti, maximum sol ventrikül duvar kalınlığı, sol atriyal çap ve non-sustained VT risk belirleyicileri olarak bulunmaktadır (5,78). On altı yaş altı olgular, elit atletler, metabolik/infiltratif bozukluklar, egzersizle sol ventrikül çıkış yolunda basınç farkı olanlar, önceden miyektomi ve/veya septal alkol ablasyonu işlemi geçirmiş olanlar ve maksimum sol ventrikül kalınlığı 35 mm üzerinde olanlarda ani ölüm riskini öngörmek gayesiyle bu risk skorlaması henüz değerlendirilmemiştir (5). Beş yıllık riski %4 altında olan hastalar düşük risk olarak değerlendirilerek ICD implantasyonu önerilmemekte, riski %6 üzeri olan hastalar ise yüksek riskli olarak değerlendirilerek ICD implantasyonu önerilmekte, %4-6 arası riske sahip hastalar ise orta risk grubunda değerlendirilerek ICD implantasyonu hasta bazlı değerlendirilerek yapılabileceği belirtilmektedir (5). Tüm hastalara ICD implantasyonu öncesi uygunsuz şok, komplikasyonlar ve sosyopsikolojik etkileri anlatılmalıdır (5).

## **2.2. Alkol Dışı Ajanlar ile Septal Ablasyon**

Alkol septal ablasyon 1995 yılında ilk kullanımından sonra obstrüktif tip HKMP hastalarında en sık kullanılan tedavi modalitelerinden biri olmuştur. Alkol septal ablasyonun semptomatik ve hemodinamik faydası kanıtlanmış olmakla birlikte, işleme bağlı komplikasyon oranları ve hayatı tehdit eden komplikasyon sıklığı nedeniyle alkol dışı ajanlar ile perkütan ablasyon teknikleri geliştirilme ihtiyacı duyulmuştur (130-132).

Alkolün düşük viskozite ve hücre zarlarında geçme özelliği ile diğer koroner dallara sızması yaygın infarktüslere ve ventriküler septal rüptüre neden olabilmektedir (18,19). Alkolün geriye doğru sol inen artere (LAD) kaçmasını engellemek için septal damar proksimalinde balon şişirilmesi ve bu balona bağlı LAD diseksiyonu veya balonun yetersiz şişirilmesine bağlı LAD' ye alkol kaçağına bağlı yaygın ön duvar miyokard infarktüsü (MI) riski oluşmaktadır (17). Alkol kimyasal toksik bir ajandır ve alkol ile oluşan septal infarktüs iskemik infarktüsten farklı karakterler taşımaktadır. Alkole bağlı akut infarktüs alanında lökosit ve makrofajlar bulunmaz ve doku fiksasyonuna

bağlı granülasyon dokusu oluşmaz (20). Alkol septal ablasyon sonrası oluşan skar dokusu tahmin edilemez düzensiz sınırlı ve homojen olmayan yapısı ile monomorfik ventriküler taşikardi için substrate oluşturabildiği gösterilmiştir (21).

Yukarıda bahsedilen nedenlerden dolayı alkol dışı ajanlar ile septal ablasyona ilgi artmış ve vasküler tıkaç olarak kullanılan coil, polivinil alkol, siyanoakrilat ve endokaviter radyofrekans ve kryo ile septal ablasyon yöntemleri geliştirilmiştir (23,26,150-153). Daha önce merkezimizde siyanoakrilat (glue) ile septal ablasyon işlemi komplikasyonsuz bir şekilde 18 hastaya başarı ile uygulanmış ve hastaların uzun dönem takiplerinde de hemodinamik ve semptomatik faydanın devam ettiği gösterilmiştir (26,154).

Jacob ve ark. (151) tarafından 2004 yılında 7 hastaya coil ile hemodinamik ve klinik olarak başarılı, komplikasyonsuz septal ablasyon işlemi uygulanmış ve coilin alternatif yöntem olabileceği gösterilmiştir. Durand ve ark. (150) tarafından 20 hastaya coil ile başarılı septal ablasyon işlemi yapıldığı, hastalarda AV blok gelişimi olmazken 1 hastada VSD gelişmesi nedeniyle ölüm meydana geldiği rapor edilmiştir. Aynı çalışmada hastalara yapılan MRG de alkol septal ablasyona göre daha keskin sınırlı ve küçük bir septal alanda enfarktın lokalize kaldığını göstermişlerdir (150). Keane ve ark. (153) daha kontrollü bir ablasyon için 3 hastada endokardiyal kryo enerji ile septal ablasyon gerçekleştirdiler ve akut işlem başarısı 2 hastada gerçekleşirken uzun dönemde sadece bir hastada hemodinamik fayda devam etmekteydi. Lawrenz ve ark. (152) 19 hastada endokardiyal radyofrekans septal ablasyon gerçekleştirmiş ve tüm hastalarda hemodinamik ve semptomatik fayda elde ederken 4 hastada (%21) AV tam blok geliştiği rapor edilmiştir.

Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar endokardiyal yöntemlerden ziyade transkroner ablasyonun daha faydalı olabileceğini düşündürmektedir, ancak kullanılan alkol dışı septal ablasyon yöntemlerinden hangisinin daha üstün olduğu konusunda bilgi eksikliği bulunmaktadır. Girişimsel nöroradyoloji alanında bir çok farklı madde endovasküler embolik ajan olarak

kullanılmakta; özellikle nonadhesiv ve daha az trombojenik olması özelliği ile Squid (Onyx®) bu alanda sıklıkla tercih edilmekte ve araştırmacılara akla septal ablasyon için ideal ajan olabilir mi sorusunu getirmektedir (28).





### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

#### 3.1. Hastalar

Çalışmaya Mart 2013 tarihinden itibaren merkezimizde semptomatik obstrüktif HKMP tanısı olan ve Squid ile septal ablasyon yapılmış hastalar alındı. Çalışma retrospektif olarak planlandığı için hasta alımına Aralık 2015 tarihine kadar işlem yapılan tüm hastalar dahil edildi. Hastanemiz bilgisayar kayıt sisteminden ve dosyalardan hasta vizitlerine dair notlar ve tetkik sonuçları elde edilerek bilgilere ulaşıldı. Öncelikle hastaların bazal demografik, klinik özellikleri, semptom durumları, daha önce aldığı medikal tedaviler kayıt edildi. Tüm hastaların ayrıntılı fizik incelemesi boy, vücut ağırlığı ölçümleri, ek hastalık, ani kardiyak ölüm riskleri detaylı kayıt edildi.

Hastaların tümünde işlem öncesi değerlendirilmedi ve sonrası klinik vizitlerde, rutin laboratuvar incelemeleri ve beyin natriüretik peptid (BNP) düzeyi kayıt edildi. Septal ablasyon işlemi öncesi bazal ve işlem sonrası Troponin I ve kreatin kinaz Miyokardiyal band (CK-MB) takibi yapıldı ve pik değerleri kayıt edildi.

Tüm hastaların dosyalarından işlem öncesi EKG' leri elde edildi ve işlem sonrası ve izlem EKG' leri ile karşılaştırmalar yapıldı. Hastaların işlem öncesi ve izlem vizitlerine ait standart parametreler ve ayrıntılı doku Doppler ölçümlerini içeren TTE verileri elde edildi. Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarının tümünde bazal değerlendirme ve her vizitte ani ölüm riski için Holter incelemesi yapıldı ve daha önce ICD implantasyonu yapılmış hastalarda pil kontrolü ile ventriküler ve atriyal taşikardi kayıtları incelendi. Çalışma için hastaların kayıtlarındaki Holter ve pil kontrolü raporlarına ulaşılmış ventriküler ve supraventriküler taşikardi sıklıklarına bakılmıştı.

Toplamda 25 hastanın verilerine ulaşılmış olup 1 hastada işlemden 15 gün sonra ani kardiyak ölüm gerçekleştiği için izlem verilerine ulaşılamamış 24 hastanın izlem verileri incelenmiştir. Kontrole gelen hasta popülasyonunun Squid (Onyx®) septal ablasyon öncesi ve tedavi sonrası izlem verileri kendi arasında karşılaştırıldı.

### 3.1.1. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

- 21 yaş altı hastalar
- Akut ve kronik enfeksiyonu olanlar
- Squid dışı ajan ile septal ablyasyon uygulanan hastalar
- Daha önce septal miyektomi veya septal ablyasyon yapılmış hastalar
- İskemik kalp hastalığı olanlar
- Başka yapısal kalp veya kapak hastalığı olanlar

## 3.2. Yöntem

### 3.2.1. Elektrokardiyografi

Hastaların dosyalarında işlem öncesi çekilen ve işlem sonrası izlemde çekilen EKG'lerine ulaşılmış ve ritim, PR mesafesi, QRS genişliği karşılaştırılmıştır.

### 3.2.2. Ekokardiyografi

Bölümüze başvuran hastaların tümüne standart olarak yapılan ekokardiyografik inceleme HKMP hastalarına da işlem öncesi ve işlem sonrası kontrollerinde yapılmıştır ve verileri sistemden elde edilmiştir. Hastaların tamamında işlem öncesi ve izlemde ekokardiyografik inceleme aynı hekim tarafından Vivid S5 ekokardiyografi cihazı ile 2.5 Mhz transdüser kullanılarak sol yan yatar pozisyonda, EKG monitörizasyonu eşliğinde yapılmıştır. Tüm olgularda parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen, apikal dört boşluk ve apikal beş boşluk görüntüleri alınmış ve M mod ekokardiyografik, iki boyutlu ekokardiyografik, 'pulse vawe (PW)' Doppler, renkli Doppler, PW doku Doppler ekokardiyografik değerlendirmeler yapılmıştır. Sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları, interventriküler septum ve arka duvar kalınlıkları ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF), sol atriyum çapı, hacmi ve volüm indexi, sol ventrikül kitlesi ve kitle indeksi, sağ ventrikül mid bölge çapı ve triküspit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE) ölçümleri alınmıştır

Doppler ekokardiyografi ile mitral ie akım ve aortik akımlar değerlendirilmiş, erken (E) ve geç (A) doluş tepe hızları, E/A oranı, izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) ölçölmüş ve doku Doppler ile mitral anölüsün septal kısmından tepe diyastolik E' hızı, septal E/é hesaplanmıştır. Elde edilen tüm veriler işlem öncesi ve sonrası karşılaştırmıştır.

### **3.2.3. Holter ve Kalp Pili Kontrolü İncelenmesi**

Bölümümüzde HKMP hastalarına rutin olarak her kontrollerinde ani ölüm riskini öngörmek için Holter ve ICD implantasyonu yapılmış olan hastalarda aritmik epizodları saptamak için pil kontrolü yapılmaktadır. Tüm olgularda işlem öncesi ve sonrası kontrol kayıtları incelenerek aritmik epizod sıklığı karşılaştırılması yapıldı. Hastanemizde rutin olarak Lifecard CF (Del Mar Reynolds medical Irvine USA) holter cihazları kullanılmaktadır. Holter sisteminin 6 kanallı cihazları kullanılarak 24 saatlik Holter monitörizasyonu yapılmaktadır. Pil kontrolleride hastanın pil markasına uygun kontrol cihazları ile bölümümüz öğretim görevlilerince yapılmaktadır.

### **3.2.4.Squid (Onyx®) ile Septal Ablasyon İşlemi**

Lokal anestezi altında tüm hastalara eşlik edebilecek önemli koroner arter hastalığını ekarte etmek ve uygun septal dalı belirlemek için koroner anjiyografi yapılmakta, takiben uygun septal dalı olan hastalara sağ femoral venden geçici kalp pili sağ ventrikül apexine yerleştirilmektedir. Takiben sol ana koroner arter 6F veya 8F kateter ile kanüle edilmekte ve 0.014 inch kılavuz tel ile uygun septal artere girilmektedir. Bu aşamadan sonra septal dal squid (DMSO) uyumlu mikrokateter ile kanüle edilir (Echelon or Rebar from EV3, Irvine California, Sonic from Balt, Montmercy, France). Septal arter selektif anjiyografisi ile anatomi ve kollateralizasyon belirlenir ve mikrokateter uygun pozisyona alınarak squid injeksiyonuna başlanır. Septal arter oklüzyonu sonrasında mikrokateter ve tüm sistemi geri çekilir koroner anjiyografi ile embolizasyon kontrol edilir. Takiben transtorasik ekokardiyografi ve kardiyak kateterizasyon ile SVÇY gradienti ve diğer olası komplikasyonlar kontrol edilip işleme son verilir

### 3.3. Etik Kurul Onayı

Çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiş olup çalışma protokolü için Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu onayı almıştır (karar no: GO 15/785-20, değerlendirme tarihi 16.12.2015).

### 3.4. İstatistiksel Analiz

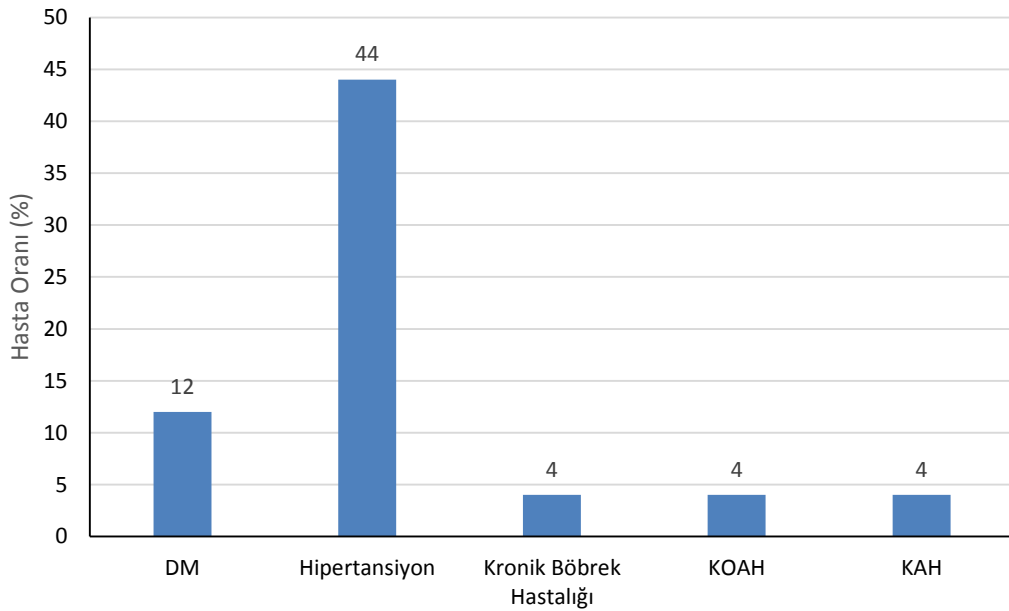
İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. İşlem öncesi ve sonrası karşılaştırmalar da "Eşleştirilmiş örneklerde t testi", normal dağılmayan verilerde "Wilcoxon işaretli sıralar testi" kullanıldı. Tüm izlem sürelerinin karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren değişkenlerde "tekrarlı örneklerde ANOVA testi" ve normal dağılmayan göstermeyen değişkenlerde "Friedman testi" kullanıldı. Anlamli bulunan izlem sürelerinin ikili kıyaslanması bonferroni düzeltmesi yapıldı.

İstatistiksel analizlerde  $p < 0.05$  değeri anlamli olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma Popülasyonunun Demografik Özellikleri

Çalışmaya toplam 25 squid ile septal ablasyon işlemi yapılan HKMP hastası (13 kadın (%52); ortalama yaş  $55.8 \pm 17.1$  yıl) alındı. Hastaların işlem öncesi elde edilen verilerinde; 11 tanesinde (%44) eşlik eden hipertansiyon, 3 tanesinde (%12) diyabetes mellitus, 1 tanesinde koroner arter hastalığı, 1 tanesinde kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve 1 tanesinde kronik böbrek hastalığının olduğu bulunmuştur. (Şekil 4.1). Hastaların ortanca hastalık süresi 36 aydır (2-240). İşlem öncesi hastaların 21 tanesi maksimal tolere edilen doza kadar titre edilmiş beta bloker ve 4 tanesi kalsiyum kanal blokeri kullanmaktadır. Hastaların işlem öncesi 9 tanesinde ani kardiyak ölüm birincil koruma amacıyla DDD-ICD implante edilmiş, 1 hastaya da AV blok nedeniyle VVI-PM implante edilmiştir. Çalışma popülasyonunun bazal karakteristik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.



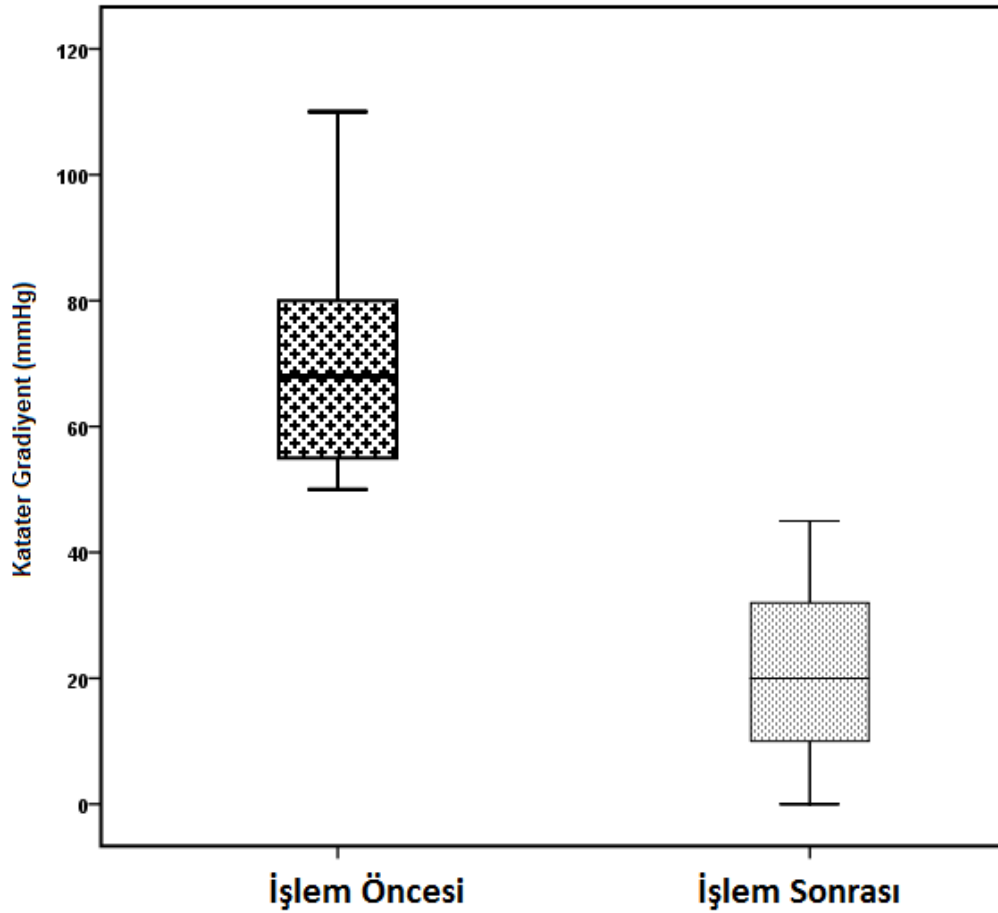
**Şekil 4.1.** Hastaların komorbidite oranlarının dağılımı

**Tablo 4.1.** Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri

<b>Değişkenler</b>	<b>Total (n=25)</b>
Yaş (yıl)	55.8±17.1
Cinsiyet	
Kadın	13(52,0)
Erkek	12(48,0)
Vücut Kitle İndeksi(kg/m <sup>2</sup> )	30,1±4,8
Diyabetes Mellitus	
Yok	22(88,0)
Var	3(12,0)
Hipertansiyon	
Yok	14(56,0)
Var	11(44,0)
Kronik Böbrek Hastalığı	
Yok	24(96,0)
Var	1(4,0)
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	
Yok	24(96,0)
Var	1(4,0)
Koroner Arter Hastalığı	
Yok	24(96,0)
Var	1(4,0)
Hastalık Süresi (Ay)	36(2-240)
İlaç Tedavisi	
Beta Blokerler	21(84,0)
Kalsiyum Kanal Blokerler	4(16,0)
İşlem öncesi Pil Durumu	
Yok	15(60,0)
VVI-PM	1(4,0)
DDD-PM	-
VVI-ICD	-
DDD-ICD	9(36,0)
<b>Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.</b>	

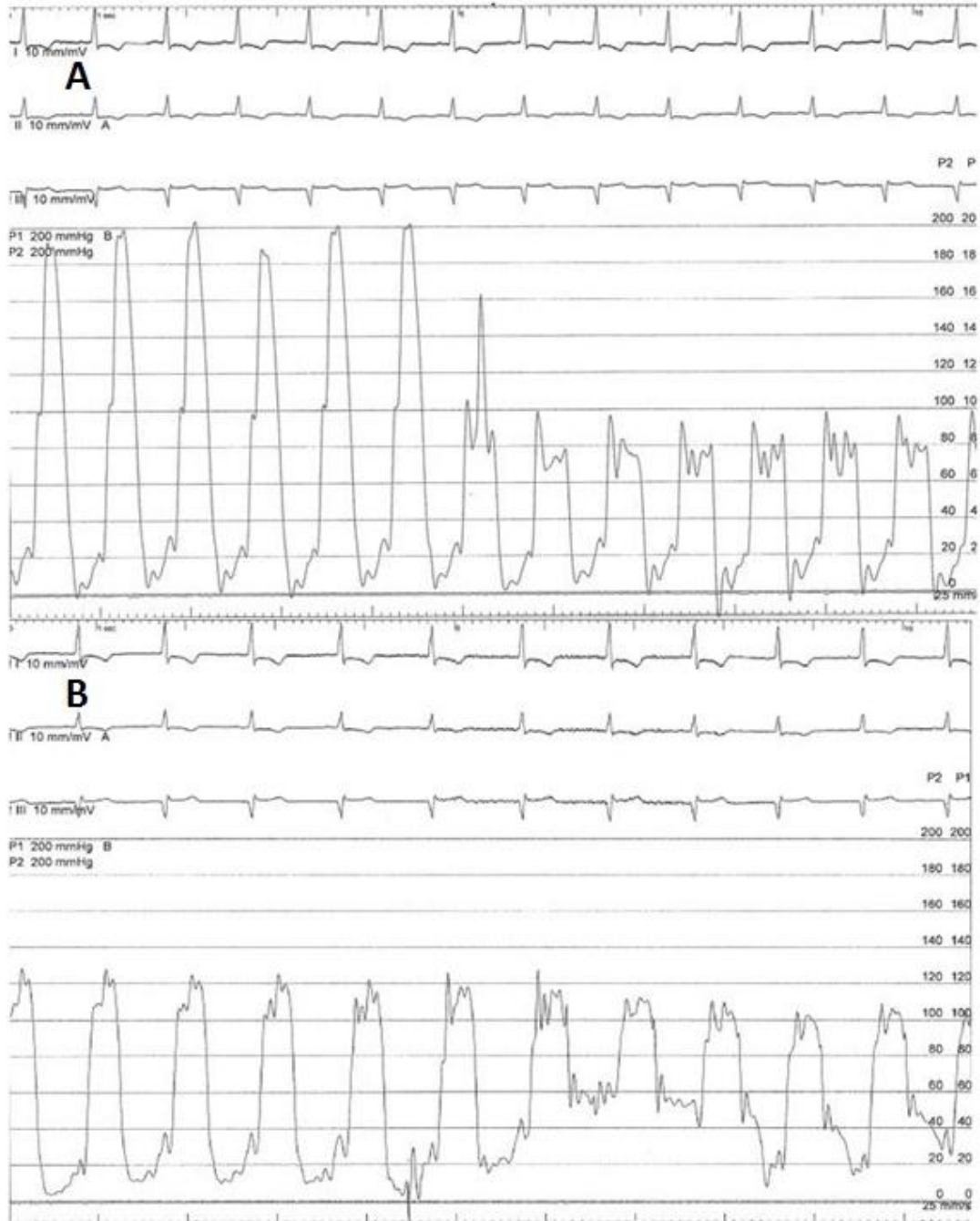
#### 4.2. Çalışma Popülasyonunun Prosedürel Özellikleri

Hastaların işlem öncesi kateter laboratuvarında ölçülen ortanca peak to peak SVÇY gradienti işlem sonrası anlamlı şekilde azalmıştır (68 mmHg vs 20 mmHg; p<0,001) (Şekil 4.2).



**Şekil 4.2.** İşlem öncesi ve sonrası katater ile ölçülen SVÇY gradientindeki değişim

İşlem sırasında hastaların 20 tanesinde (%80) bir adet septal dal squid ile tıkanarak septal ablasyon yapılmışken, 5 hastada (%20) 2 adet septal dal squid ile tıkanmıştır. İşlem sırasında herhangi bir mortalite saptanmazken 3 (%12) hastada komplikasyon gelişmiştir. Bu komplikasyonlardan 2 (%8) tanesi kalıcı pil ile tedavi edilmesi gereken komplet AV blok, 1 (%4) tanesi Squid embolizasyonudur. Squid embolizasyonu birinci diagonal artere olmuştur ve klinik olumsuz sonlanıma neden olmamıştır.



**Şekil 4.3.** İşlem sırasında kateter ile elde edilen basınç traseleri

**A.** Squid septal ablasyon öncesi SVÇY da elde edilen peak to peak 100 mmHg basınç farkı.

**B.** Squid septal ablasyon sonrası SVÇY gradientinin değişim



İşlem öncesi CKMB ve troponin I ortanca değerleri sırası ile 2.8(1.2-5) ng/ml ve 0.01 (0.01-0.07) ng/ml olarak saptanmıştır. İşlem sonrası yapılan kardiyak biyobelirteç takibinde ortanca pik CKMB ve troponin I değerleri sırası ile 112(35-282) ng/ml ve 11(4-93) ng/ml'ye yükseldiği ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0.001$ ).

İşleme ait mortalite izlenmezken 1 hastada işlem sonrası 15. günde evinde ani kardiyak ölüm gerçekleşmiştir. İşleme ait sonuçlarının başarılı olduğu bu hastada işlemden 4 yıl önce AV blok nedeniyle VVI-PM implantasyonu yapılmış ve merkezimizde yapılan ilk değerlendirmesinde ani kardiyak ölüm riski düşük değerlendirildiği için ICD'ye upgrade düşünülmemiştir. Tablo 4.2 de prosedürel özellikler özetlenmiştir.

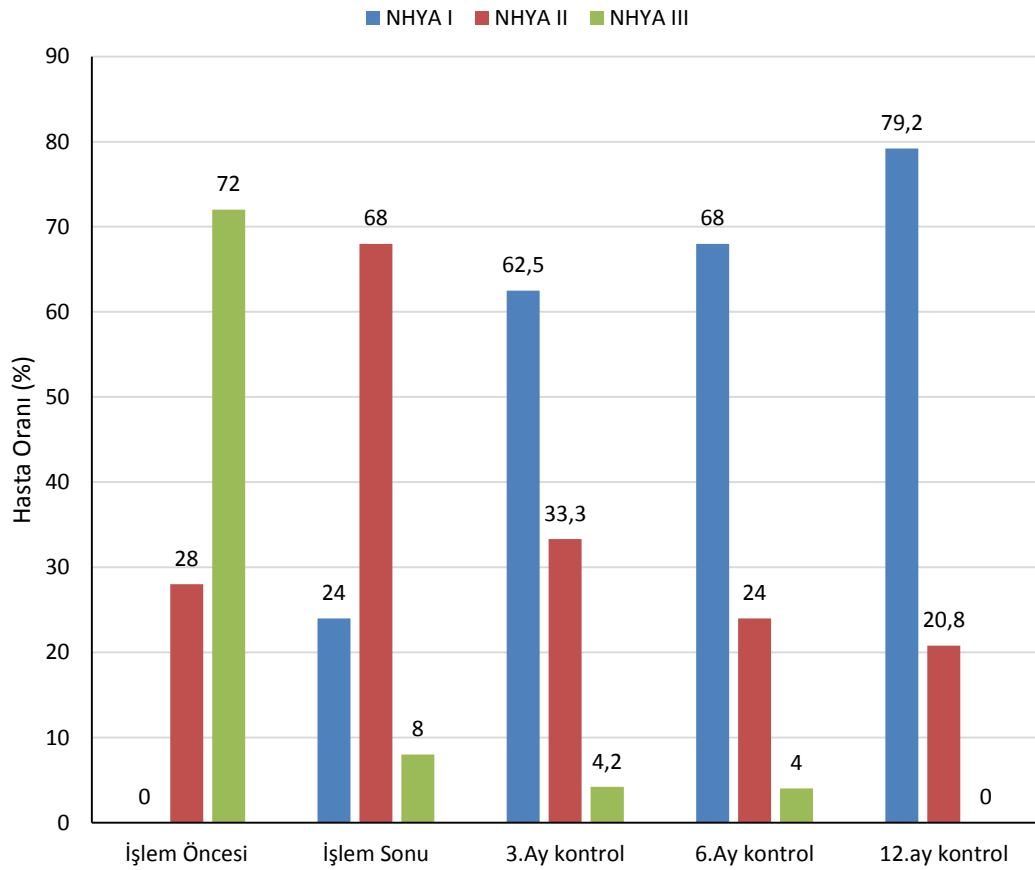
**Tablo 4.2.** Prosedürel özellikler

Değişkenler	İşlem Öncesi	İşlem Sonu	p
İşlem öncesi katater gradient (mmHg)	68(50-110)	20(0-70)	<0,001*
Squid ile tıkanan septal dal sayısı			
1	20(80,0)	-	-
2	5(20,0)	-	-
Mortalite	-	-	-
Komplikasyon			
Yok	-	22 (88.0)	-
Var	-	3 (12.0)	
İleri derece AV blok		2( 8.0)	
Squid embolizasyonu		1 (4.0)	
CKMB (ng/ml)	2,8(1,2-5)	112(34-282) <sup>†</sup>	<0,001*
Troponin I (ng/ml)	0,01(0,01-0,07)	11(4-93) <sup>†</sup>	<0,001*
<b>Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalaması±standart sapma olarak gösterildi.</b>			
<b>Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.</b>			
<b>†: işlem sonu yapılan biyobelirteç takibinde pik CKMB ve Troponin I değerleri alınmıştır.</b>			
<b>*P&lt;0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır</b>			
<b>Kısaltmalar: CKMB: Kreatin kinaz Miyokardiyal Bandı, AV:Atriyoventriküler</b>			

### 4.3. İşlem Öncesi ve Kontrollerde NYHA ve BNP ile İlişkili Semptomatik değerlendirme

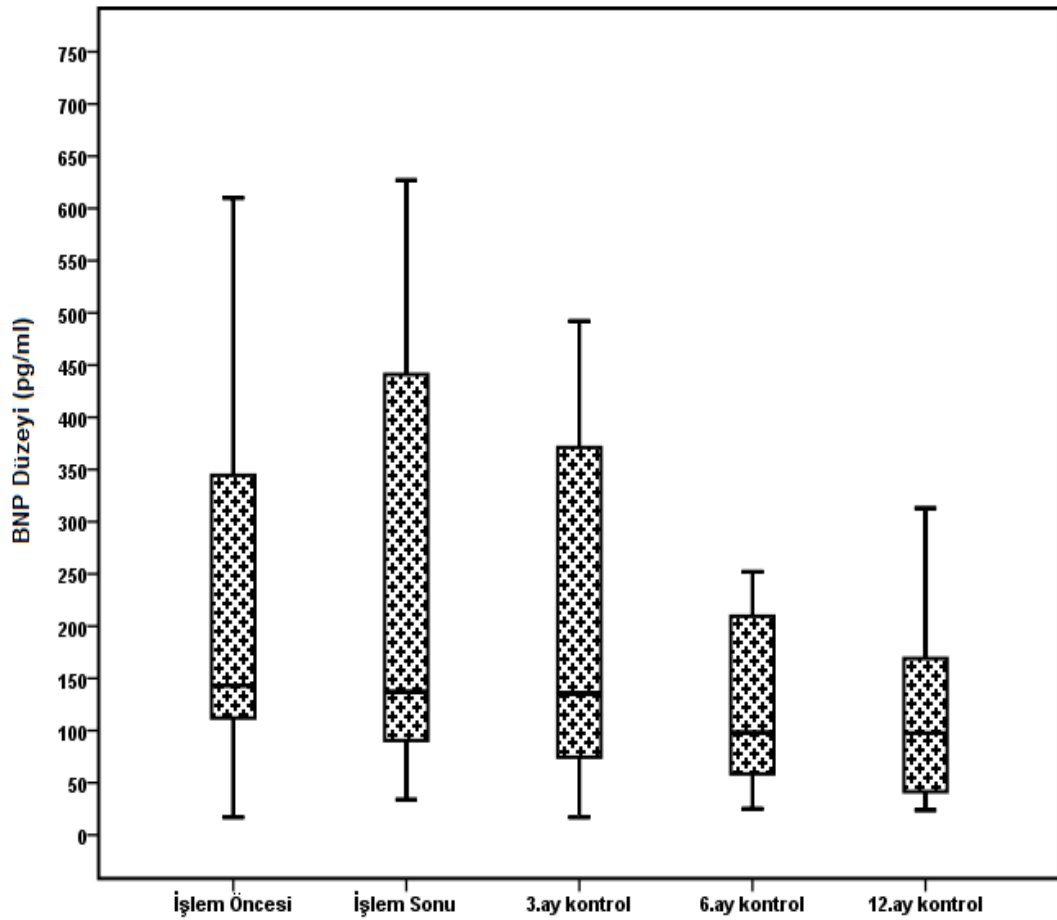
İşlem öncesi 7 hasta (%28) NYHA sınıf 2, 18 hasta (%72) NYHA sınıf 3 semptoma sahiptir ve NYHA sınıf 1 ve 4 semptomlara sahip hasta yoktur. İşlem sonrası ve kontrollerde hastaların semptomatik durumlarında belirgin

iyileşme izlenmiştir. İşlem sonrası yapılan ilk değerlendirmede 6 hasta (%24) NYHA sınıf 1 semptom, 17 hasta (%68) NYHA sınıf 2, 2 hasta (%8) NYHA sınıf 3 semptom belirtmiştir. İzlemede süresince hastalardaki klinik değerlendirmede semptomatik faydanın artarak devam ettiği ve 12. ay kontrolde 19 hastanın (%79.2) NYHA sınıf 1, 5 hastanın (%20.8) NYHA sınıf 2 semptomuna sahip olduğu ve NYHA sınıf 3 ve 4 semptomları olan hasta olmadığı belirlenmiştir ( $p < 0,001$ ) (Şekil 4.4).



**Şekil 4.4.** İzlem sürelerine göre NYHA semptom sınıfları

İşlem öncesi ortanca BNP değeri 150 (17-3500) pg/mL olarak ölçülmüştür. İşlem sonrası ve ilk kontrolde (3.ay) ortanca BNP düzeyleri benzer olmasna rağmen 6. ayda BNP düzeylerinde anlamlı düşüş olduğu ve sonrasında da benzer düzeyde devam ettiği bulunmuştur (p=0,005) (Şekil 4.5). Tablo 4.3 de NYHA ve BNP değişim bulguları özetlenmiştir.



**Şekil 4.5.** Kontrollerde BNP düzeyinin değişimi\*

\* BNP değeri 750'nin üzerinde olan hastalar değerlendirmeye alınmış olup grafikte gösterilmemiştir.

**Tablo 4.3.** Bazal ve kontrol vizitlerine göre semptom ve laboratuvar bulgularındaki değişimler

Değişkenler	İşlem Öncesi	İşlem Sonu	Kontrol			p
			3. Ay	6. Ay	12. Ay	
NYHA						
1	-	6(24,0)	15(62,5)	17(68,0)	19(79,2)	<b>&lt;0,001*</b>
2	7(28,0)	17(68,0)	8(33,3)	6(24,0)	5(20,8)	
3	18(72,0)	2(8,0)	1(4,2)	1(4,0)	-	
4	-	-	-	-	-	
BNP (pg/ml)	150(17-3500)	154(34-3700)	145(17-3217)	104(25-2870)	98(24-660)	<b>0,005*</b>

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

\* p<0.05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir

Kısaltmalar: NYHA: Newyork Kalp Cemiyeti, BNP: Beyin Natriüretik Peptid

#### 4.4. İşlem Öncesi ve Kontrollerde Elektrokardiyografik Değişimler

İşlem öncesindeki EKG kayıtlarında 23 hastanın (%92) sinus ritminde, 2 hastanın (%8) atriyal fibrilasyon ritminde olduğu belirlenmiştir. Sinus ritminde olan hastaların 3'ünde (%12) sol dal bloğu (LBBB), 2'sinde sağ dal bloğu (RBBB) bulunmaktadır. İşlem sonrası atriyal fibrilasyon sıklığında değişme yaşanmazken, sağ dal bloğuna sahip hasta sayısı 9'a (%36) çıkarken, sol dal bloğu olan hasta sayısının 1'e düştüğü ve 2 hastada işlem sonrası AV tam blok geliştiği gösterilmiştir ( $p=0,002$ ). Komplet Av blok gelişen 2 hasta kalıcı kalp pili ile tedavi edilmiş, ancak kontrol değerlendirmelerde hastaların kalp pili bağımlı olmadığı tekrar sol dal bloğuna döndükleri gözlemlenmiştir. Benzer şekilde sağ dal bloğu gelişen 4 hastanın tekrar dar QRS'li sinus ritmine döndüğü izlenmiştir. İşlem sonrası ve kontrollerde AF sıklığında değişme yaşanmamıştır. Tüm izlem boyunca ortalama PR mesafesi ve QRS süresinde anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte ( $p>0,05$ ), ortalama PR mesafesinin 12.ayda düşüş gösterdiği ve QRS süresinin işlem sonrası ve 3. ay kontrolünde en yüksek düzeyde olduğu belirlenmiştir. Tablo 4.4 de elektrokardiyografi değişim bulguları özetlenmiştir.

**Tablo 4.4.** İşlem öncesi ve kontrollerde elektrokardiyografik değişimler

Değişkenler	İşlem öncesi	İşlem Sonu	Kontrol			p
			3. Ay	6. Ay	12. AY	
<b>EKG</b>						
Sinus Ritmi	23 (92,0)	21(84.0)	22(91.7)	22(91.7)	22(91.7)	<b>0,002*</b>
LBBB	3(12,0)	1(4,0)	3(12,5)	3(12,5)	3(12,5)	
RBBB	2(8,0)	9(36,0)	8(33,3)	6(25,0)	5(20,8)	
AF	2(8,0)	2(8,0)	2(8,3)	2(8,3)	2(8,3)	
AV blok	-	2(8,0)	-	-	-	
PR intervali	172±40	188±43	172±22	172±32	166±18	0,108
QRS mesafesi	107±24	121±29	120±31	111±27	115±26	0,111

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

\*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

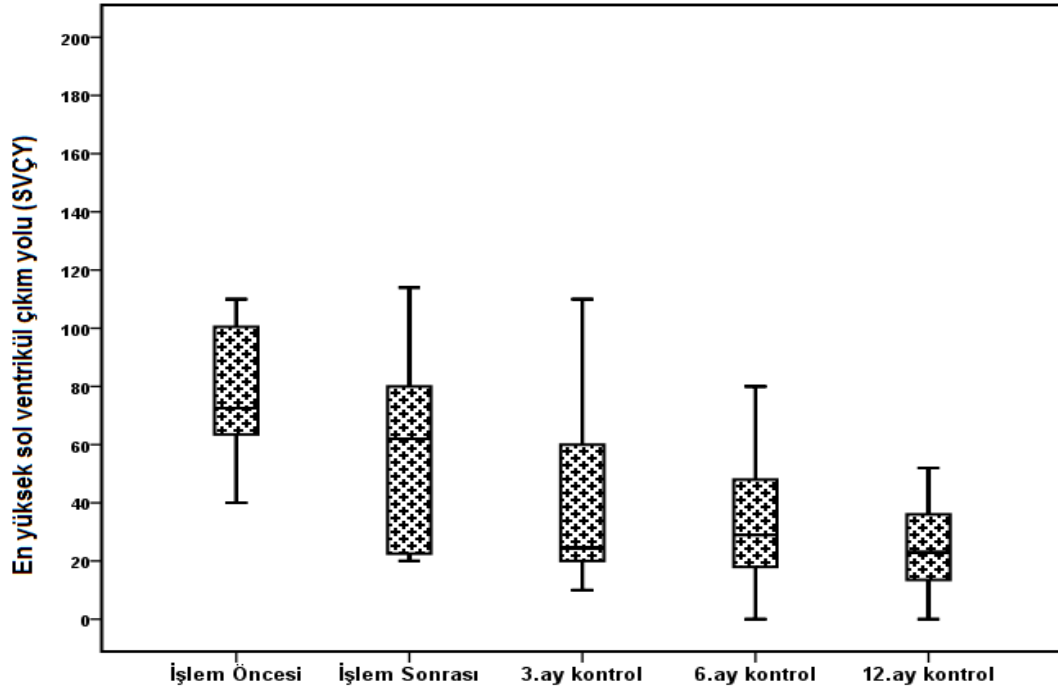
Kısaltmalar: EKG: Elektrokardiyografi, LBBB: Sol dal bloğu, RBBB: Sağ dal bloğu, AF:Atriyal fibrilasyon, AV:Atriyoventriküler, PR:PR intervali, ORS:QRS mesafesi,

#### 4.5. İşlem öncesi ve Kontrollerde Ekokardiyografik Parametreler

Transtorasik ekokardiyografide işlem öncesi, işlem sonrası ve kontrol verileri Tablo 4.5'de gösterilmiştir. İşlem öncesi diyastol sonu çapı (DSÇ) ve sistol sonu çapı (SSÇ) sırasıyla  $44\pm 4$  mm ve  $27\pm 3$  olarak ölçülmüştür ve sonraki kontrollerde anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). İşlem öncesi sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) ortalama  $66\pm 6$  olarak saptanmıştır ve izlem süresi boyunca istatistiksel açıdan anlamlı değişiklik belirlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

İşlem öncesi  $21\pm 5$  mm olarak ölçülen septum kalınlığında 3. aydaki kontrolde anlamlı bir incelmeye olduğu, ancak sonraki kontrollerde de septum kalınlığının 3. ay kontrolüne benzer bir değerde kaldığı bulunmuştur ( $p=0,014$ ). İşlem öncesi arka duvar kalınlığı  $12\pm 3$  mm olarak ölçülmüştür ve izlemede anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

İşlem öncesi istirahat veya provakasyon ile ölçülen en yüksek sol ventrikül çıkım yolu (SVÇY) gradient ortancası 78 (40-190) mmHg'dır. İşlem sonrası yapılan ilk değerlendirmede gradient 68 (20-130) mmHg olarak ölçülmüştür ( $p>0,05$ ). İzlemede SVÇY gradientinde belirgin düşme izlenmiş olup, 12. ay kontrolünde 23 (0-145) mmHg olarak saptanmıştır ( $p<0,001$ ) (Şekil 4.6 ve şekil 4.7).



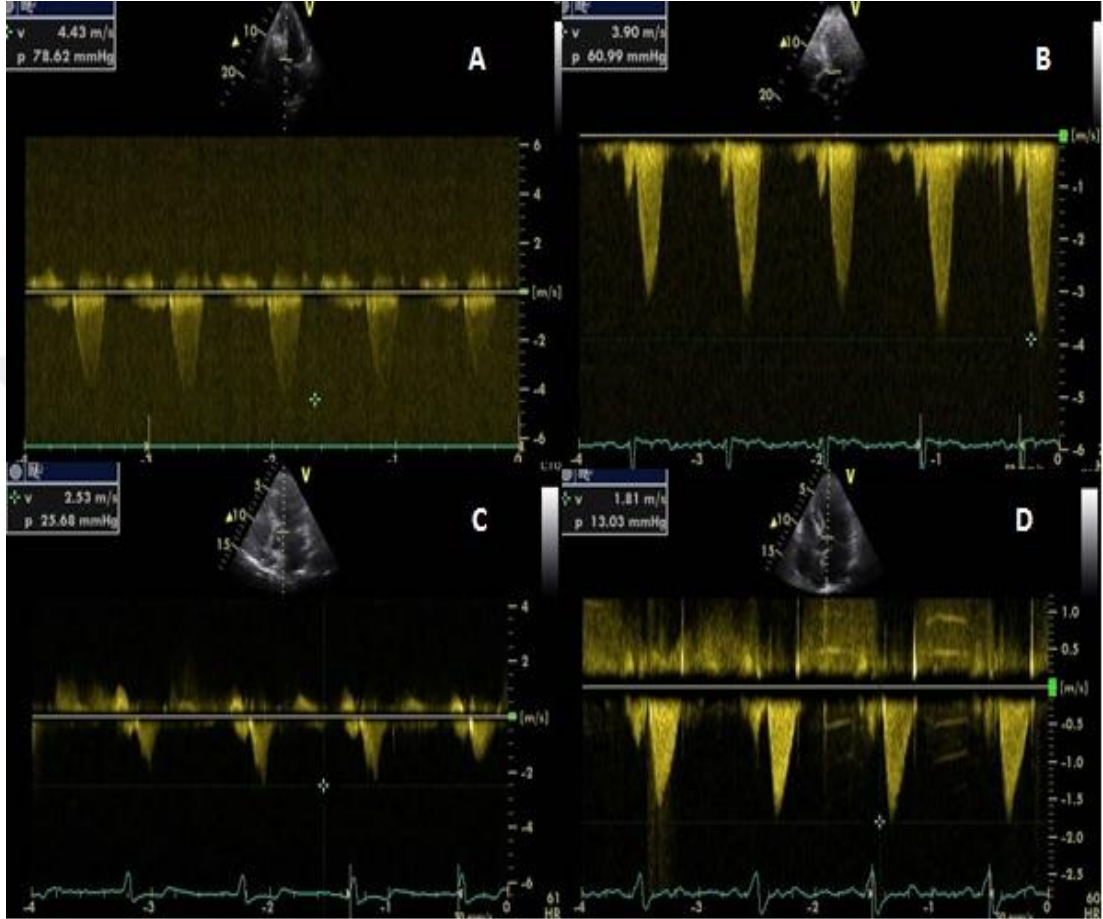
**Şekil 4.6.** Sol ventrikül çıkım yolu gradient değişimi

İşlem öncesi yapılan ekokardiyografide renkli Doppler ile değerlendirilen mitral yetersizliği 1 hastada (%4) eser-yok, 16 hastada (%64) hafif, 7 hastada (%28) orta, 1 hastada (%4) ciddi izlenmiş olup, işlem sonrası 4 hastada (%16) eser-yok, 15 hastada (%60) hafif, 5 hastada (%20) orta, 1 hastada (%4) ciddi MY saptanmıştır. Kontrollerde eser-yok ve hafif MY olan hasta sayısında artma izlenirken orta-ciddi MY sıklığında azalma izlemiştir. Bir hastamızda işlem sonrası ve kontrollerde SVÇY gradientinde azalma olmaması ve MY'nin ciddi olarak devam etmesi nedeniyle hastaya cerrahi miyektomi ve Mitral valv replasmanı yaptırılmıştır. Sonuç olarak 12. ay kontrolünde 20 hastanın (%86.9) hafif-eser MY, 3 hastanın ise orta MY (%13.1) ile takip edildiği ve izlem sürecinde olan bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p=0,012$ ) (Şekil 4.8).

İşlem öncesi aort yetersizliği (AY) 19 hastada (%76) eser-yok, 5 hastada (%20) hafif, 1 hastada (%4) orta derecede olarak değerlendirilmiştir.



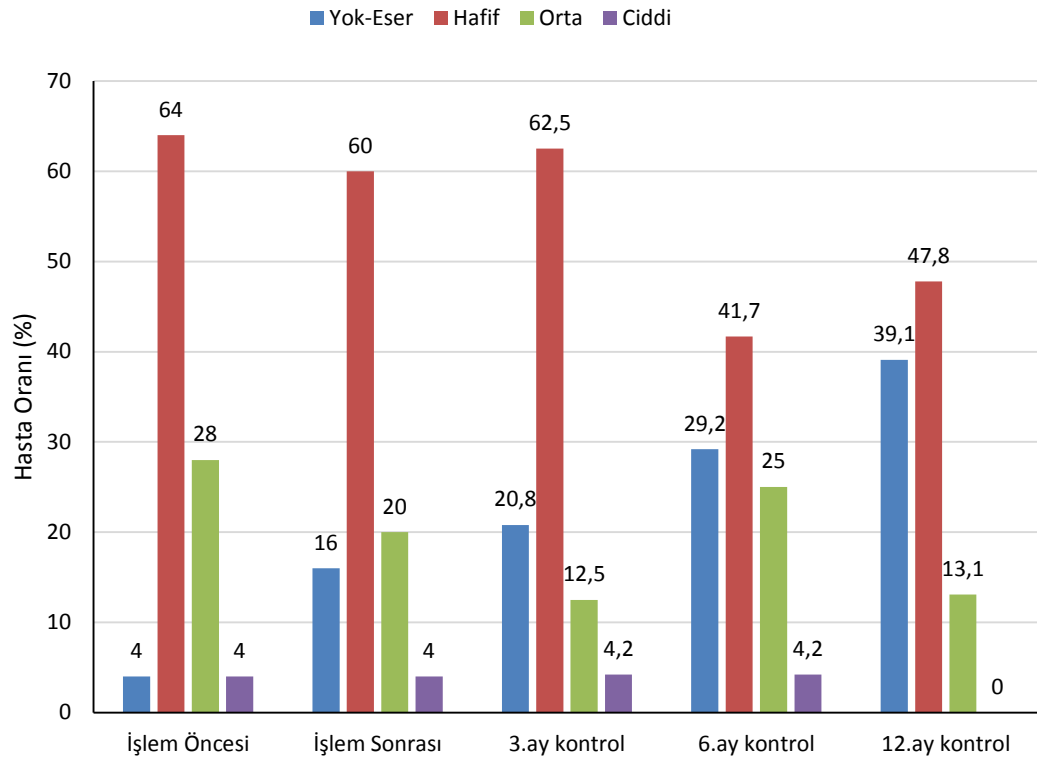
İşlem sonrası ve kontrol verilerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim saptanmamıştır ( $p=0,941$ ).



**Sekil 4.7.** Transtorasik ekokardiyografide işlem öncesi ve 12. ay kontrol SVÇY gradientleri

**A-B.** İşlem öncesi sol ventrikül çıkım yolu gradienti

**C-D.** Aynı hastalarda gradientte 12. ay sonundaki azalmanın gösterilmesi.



**Şekil 4.8.** İzlem boyunca mitral yetersizliği değişimi

**Tablo 4.5.** İşlem öncesi ve kontrollerde ekokardiyografik parametreler

Değişkenler	Bazal	İşlem Sonu	Kontrol			p
			3. Ay	6. Ay	12. Ay	
DSÇ(mm)	44±4	44±3	44±3	43±3	44±3	0,072
SSÇ (mm)	27±3	27±3	27±3	28±4	28±2	0,184
SVEF	66±6	66±4	66±5	65±3	65±3	0,136
Septum Kalınlığı (mm)	21±5	22±5	18±3	19±3	18±3	<b>0,014*</b>
Arka Duvar Kalınlığı (mm)	12±3	12±3	12±2	12±2	11±1	0,152
SVÇY gradienti (mmHg)	78(40-190)	68(20-130)	25(10-110)	29(0-130)	23(0-145)	<b>&lt;0,001*</b>
MY						
Yok-Eser	1(4,0)	4(16,0)	5(20,8)	7(29,2)	9(39,1)	<b>0,012*</b>
Hafif	16(64,0)	15(60,0)	15(62,5)	10(41,7)	11(47,8)	
Orta	7(28,0)	5(20,0)	3(12,5)	6(25,0)	3(13,1)	
Ciddi	1(4,0)	1(4,0)	1(4,2)	1(4,2)	-	
AY						
Yok-Eser	19(76,0)	18(72,0)	18(75,0)	19(79,2)	19(82,7)	0,941
Hafif	5(20,0)	7(28,0)	5(20,8)	4(16,7)	4(17,3)	
Orta	1(4,0)	-	1(4,2)	1(4,2)	-	
Ciddi	0(0)	-	-	-	-	

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

\*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Kısaltmalar: DSÇ:Diyastol sonu çapı, SSÇ:Sistol sonu çapı, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon Fraksiyonu, SVÇY: Sol ventrikül Çıkım yolu gradienti, MY: Mitral yetersizliği, AY: Aort yetersizliği

#### 4.6. İşlem Öncesi ve Kontrollerde Diyastolik Fonksiyonlar Yönünden Değerlendirilmesi

İşlem öncesi ekokardiyografik olarak yapılan diyastolik değerlendirmeden E pik değeri ortanca 62(37-160) cm/sn olarak ölçülmüş ve 12 aylık (12. Ay ortanca epik değeri 61(35-146) cm/sn  $p=0,966$ ) takip boyunca anlamlı farklılık belirlenmemiştir. A pik değeri işlem öncesi ortanca 87(32-132) cm/sn, 12. ayda 83(58-122) cm/sn olarak ölçülmüştür ( $p= 0,168$ ). Deselerasyon zamanı işlem öncesi ortalama  $187\pm 41$  ms iken 12. ay kontrolde  $252\pm 57$ ms olarak ölçülmüştür ( $p=0,013$ ). İşlem öncesi  $112\pm 34$  ms olan IVRT işlem sonrası ve kontrollerde istatistiksel anlamlı bir değişiklik göstermemiştir ve 12. ayda  $116\pm 27$  ms olarak ölçülmüştür ( $p=0,306$ ). Septal é işlem öncesinde ortanca 6(4-9) iken işlem sonrası kontrollerde düşme göstermiş ve 12. ay kontrolde ortanca 5(3-7) değerine ulaşmıştır ( $p=0,009$ ). E/A oranı işlem öncesi ortanca 0,73(0,33-3,4) olarak saptanırken işlem sonrası ve kontrollerde benzer kalarak 12. ayda 0,72(0,38-2,42) değerine ulaşmıştır ( $p=0,850$ ). E/septal é değeri işlem öncesi ortanca 9,25(6-22,5) iken izlem boyunca anlamlı bir artış göstererek 12. ayda ortanca 13,05(7,6-24,3) değerine ulaşmıştır ( $p=0,029$ ). E/lateral é değeri işlem öncesinde 6,9 (4,7-17,8) ölçülmüştür ve işlem sonrası ve takipte bir miktar artma gözlenmekle birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ). E/é işlem öncesinde ortanca 8,5 (5,6-19,9) olarak saptanırken işlem sonrası bir miktar artış göstererek 10,2 (4,7-22,1) değerine ulaşmıştır. Üçüncü ay kontrolde ortanca 9,6 (4,0-26,4), 12. ay kontrolde ortanca 10,6 (6,9-19,5) değerine yükselmiştir ( $p>0,05$ ). Diyastolik parametrelerdeki değişim tablo 4.6 da özetlenmiştir.

**Tablo 4.6.** İşlem öncesi ve kontrollerde diyastolik fonksiyonlar yönünden değerlendirilmesi

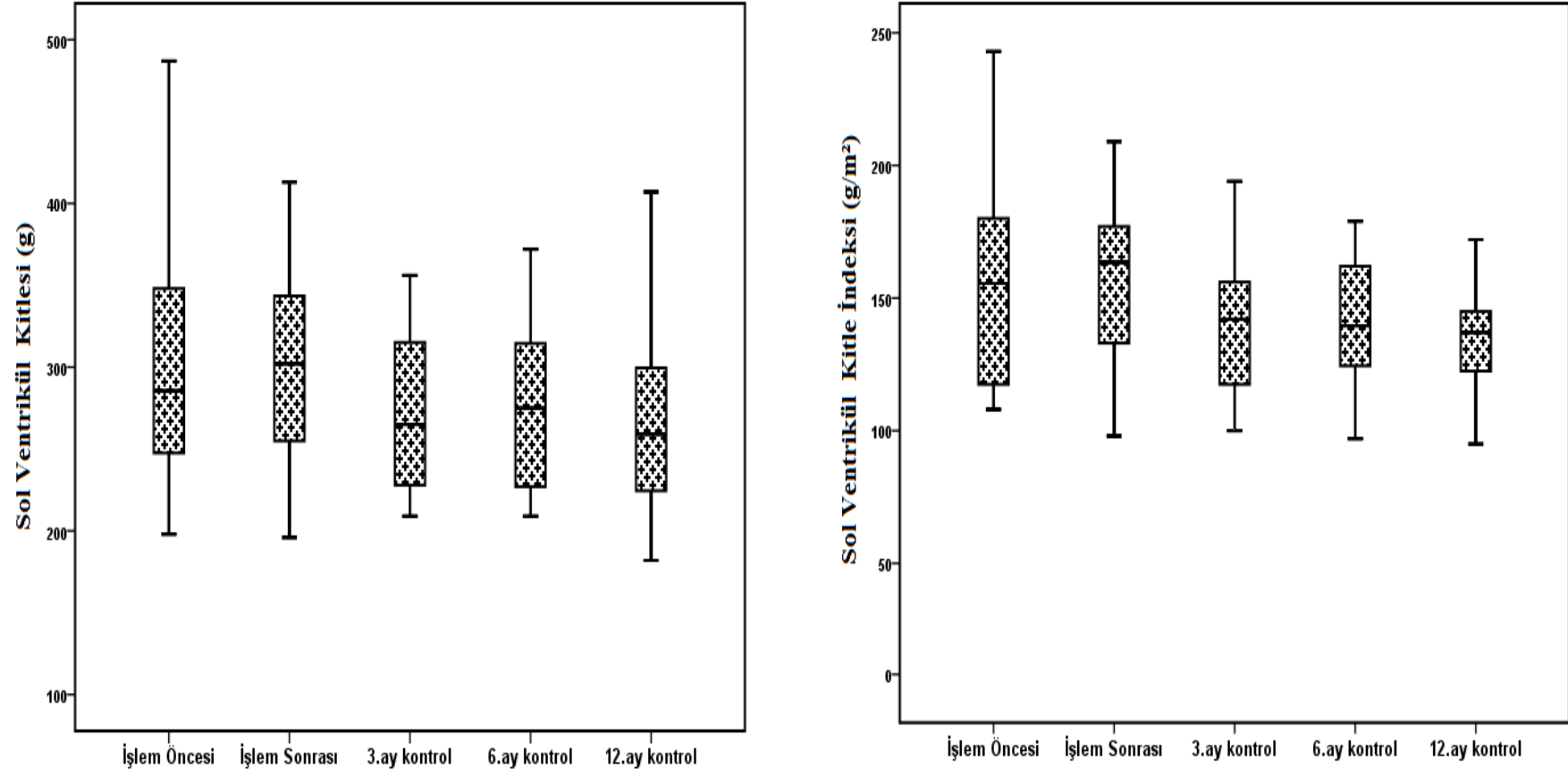
Değişkenler	Bazal	İşlem Sonu	Kontrol			p
			3. Ay	6. Ay	12. Ay	
E pik (cm/sn)	62(37-160)	60(40-142)	62(34-154)	62(38-162)	61(35-146)	0,966
A pik (cm/sn)	87(32-132)	90(24-129)	85(44-124)	79(59-107)	83(58-122)	0,168
Deselerasyon zamanı (ms)	187±41	201±55	217±65	231±61	252±57	<b>0,013*</b>
IVRT (ms)	112±34	110±23	111±23	116±24	116±27	0,306
Septal é	7(4-9)	6(3-9)	5(3-8)	5(3-7)	5(3-7)	<b>0,009*</b>
E/A	0,73(0,33-3,4)	0,65(0,43-4,6)	0,75(0,36-2,01)	0,7(0,4-1,8)	0,72(0,38-2,42)	0,850
E/septal é	9,25(6-22,5)	12,65(5,7-31)	12,75(4,85-30,8)	11,5(7,6-32,4)	13,05(7,6-24,3)	<b>0,029*</b>
E/Lateral é	6,9(4,7-17,8)	7,3(3,6-15,8)	7,4(3,1-22,0)	7,7(4,1-24,0)	7,6(4,4-14,6)	0,189
Ortalama E/é	8,5(5,6-19,9)	10,2(4,7-22,1)	9,6(4,0-26,4)	9,4(6,0-26,4)	10,6(6,9-19,5)	0,083
<p><b>Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.</b>  <b>Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.</b>  <b>* p&lt;0.05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.</b>  <b>Kısaltmalar: IVRT: İzovolümetrik relaksasyon zamanı</b></p>						

#### 4.7. İşlem öncesi ve Kontrollerde Sağ ventrikül, Sol Atriyum ve Sol Ventrikül kitle değerlendirmesi

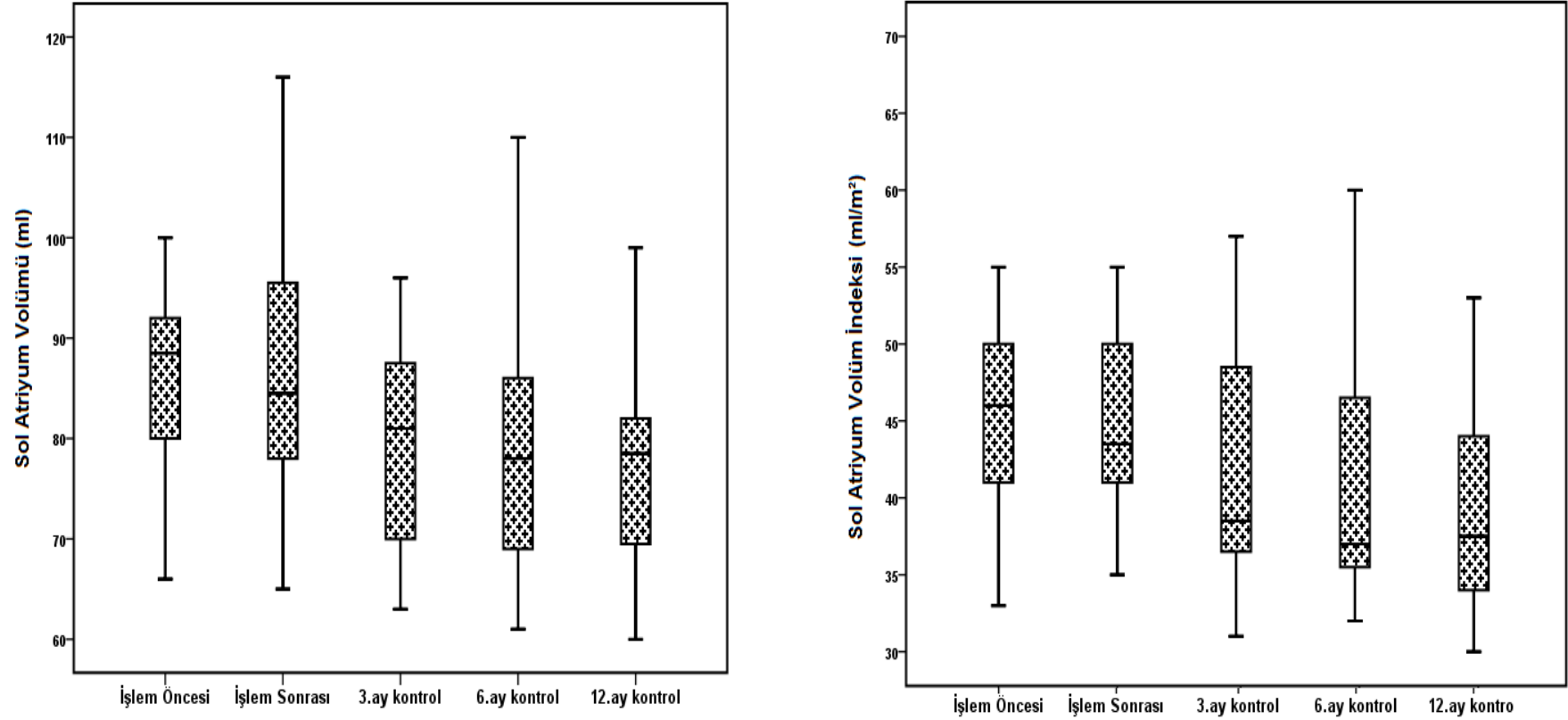
İşlem öncesi TAPSE ve sağ ventrikül çapı ölçümleri sırasıyla  $21\pm 2$  mm ve  $27\pm 2$  mm olarak ölçülmüştür ve işlem sonrası ve kontrollerde istatistiksel anlamlı değişiklik izlenmemiştir ( $p>0.05$ ). İşlem öncesi triküspit yetersizliği devamlı akım Doppler pik velosite ile ölçülen sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) ortalaması  $37\pm 12$  mmHg olarak ölçülmüştür. İşlem sonrası ve izlemde sPAB değerinde bir miktar düşme belirlenmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Sol ventrikül kitle ve kitle indexi işlem öncesinde  $328\pm 120$  gram ve  $171\pm 61$  gram/m<sup>2</sup> olarak ölçülmüştür. İşlem sonrasında bir miktar artışa rağmen izlemde progrese düşme göstermiş ve 12. ayda ortalama sol ventrikül kitlesi  $266\pm 55$  gram ( $p=0,008$ ) kitle indexi  $136\pm 23$  gram/m<sup>2</sup> olarak ölçülmüştür ( $p=0,004$ ) (Şekil 4.9).

İşlem öncesi TTE'de parasternal uzun ekseninde ölçülen sol atriyum ortalama  $42\pm 5$  mm olarak bulunmuş ve izlemde belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir ( $p=0,360$ ). İşlem öncesi sol atriyum volümü  $89\pm 15$  ml, volüm indexi  $47\pm 8$  ml/m<sup>2</sup> olarak ölçülmüştür. Onikinci ay kontrolde sol atriyum volümü  $78\pm 14$  ml ( $p<0,001$ ), sol atriyum volüm indexi  $40\pm 10$  ml/m<sup>2</sup>'ye düşmüştür ( $p=0,016$ ) (Şekil 4.10). Tablo 4.7 sağ ventrikül, sol atriyum ve sol ventrikül kitle değerlendirmesine ait bulgular özetlenmiştir.



**Şekil 4.9.** Sol ventrikül kitle ve kitle indeksinin izlem boyunca değişimi.



**Şekil 4.10.** Sol atriyum volümü ve volüm indeksinin izlem boyunca değişimi



**Tablo 4.7.** İşlem öncesi ve kontrollerde sağ ventrikül, sol atriyum ve sol ventrikül kitle değerlendirmesi

Değişkenler	Bazal	İşlem Sonu	Kontrol			p
			3. Ay	6. Ay	12. Ay	
TAPSE	21±2	20±2	21±2	21±3	21±2	0,858
Sağ ventrikül çapı (mm)	27±2	28±2	28±2	28±2	28±3	0,792
sPAB (mmHg)	37±12	36±10	34±10	37±12	32±13	0,067
SV kitlesi (g)	328±120	336±126	277±57	277±50	266±55	<b>0,008*</b>
SV kitle indexi (g/m <sup>2</sup> )	171±61	175±61	145±31	141±21	136±23	<b>0,004*</b>
Sol atriyum (mm)	42±5	42±5	41±5	43±6	43±5	0,360
Sol Atriyum volumü (ml)	89±15	89±15	82±14	82±17	78±14	<b>&lt;0,001*</b>
Sol Atriyum volüm indexi (ml/m <sup>2</sup> )	47±8	47±8	43±8	42±10	40±10	<b>0,016*</b>

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi

\* p<0.05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir

Kısaltmalar:TAPSE: Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketi, SV: sol ventrikül, sPAB:sistolik pulmoner arter basıncı

#### 4.8. İşlem Öncesi ve Kontrollerde Aritmi Değerlendirmesi

İşlem sonrası dönemde aritmik epizod sıklığında herhangi bir değişim saptanmamıştır ( $p=0.949$ ). Ancak 1 hastada işlem öncesi ve sonrası dönemde çok sık paroksizmal AF atakları olması üzerine kryobalon AF ablasyon uygulanmıştır. Bulgular tablo 4.8 de özetlenmiştir.

**Tablo 4.8.** İşlem öncesi ve kontrollerde aritmi değerlendirilmesi

Değişkenler	Bazal	İşlem Sonu	Kontrol			P
			3. Ay	6. Ay	12. Ay	
Holter/Pil kontrolü						
Normal	21(84,0)	-	19(79,2)	19(79,2)	19(79,2)	0,949
VT	-	-	-	-	-	
NSVT	1(4,0)	-	-	1(4,2)	2(8,3)	
AF/AFL	3(12,0)	-	5(20,8)	4(16,7)	3(12,5)	
AV blok	-	-	-	-	-	

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi

\*  $p<0.05$  istatistiksel anlamlılık göstermektedir

Kısaltmalar: VT: Ventriküler Taşikardi, NSVT:Non-sustained ventriküler taşikardi, AF/AFL:Atriyal fibrilasyon/atriyal flutter AV:Atriyoventriküler blok

## 5. TARTIŞMA

Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında sol ventrikül çıkım yolu gradienti semptomların oluşmasında ve tedavi yaklaşımında ana belirleyicidir (7). Medikal tedaviye rağmen semptomları devam eden olgularda cerrahi miyektomi ve alkol ile septal arter ablasyonu septum kalınlığını azaltmak amacıyla uygulanan başlıca tedavi seçenekleridir (9). Sol ventrikül çıkış yolunun genişletilmesi, mitral kapağın öne doğru hareketini ortadan kaldırarak dinamik gradientin ortadan kalkmasını sağlar. Perkütan yöntemle septal koroner arterin kateterizasyonu ve etanol enjeksiyonuyla lokalize bir infarktüs yaratılarak SVÇY gradientinin azaltılması ilk kez 1995 yılında Sigwart tarafından yayınlanmıştır (10). Bu yöntem öncelikle cerrahi riskin yüksek olduğu ya da tekniğin uygulanmadığı olgularda bir alternatif olarak düşünülmüştür (10). Takip eden dönemde alkol septal ablasyonun tecrübeli merkezlerde uzun dönem sonuçlarının cerrahi kadar etkili olması, kılavuzlarda cerrahi ile benzer endikasyonlar almasını sağlamıştır (5,135,155).

Alkol septal ablasyonun semptomatik ve hemodinamik faydası kanıtlanmıştır. Ancak işleme bağlı komplikasyon sıklığının yüksek olması nedeniyle alkol dışı ajanlar ile perkütan ablasyon teknikleri geliştirilme ihtiyacı duyulmuştur (130-132). Literatürde alkol dışı ajanlar ile yapılan septal ablasyon işlemi ile ilgili sınırlı sayıda çalışmaların arasında karşılaştırmalı araştırmalar yoktur. Bu nedenle günümüzde ideal alkol dışı ajan arayışları devam etmektedir. Vasküler tıkaç olarak kullanılan coil, polivinil alkol, siyanoakrilat ve endokaviter radyofrekans ve kryo ile septal ablasyon yöntemleri geliştirilmiştir (23,26,150-153).

Endokaviter yaklaşım ile septal ablasyon çalışmaları çelişkili sonuçlar göstermektedir. Yapılan bir çalışmada akut işlem başarısı yüksek iken takipte gradientte artış izlenmiş olup başka bir çalışmada ise uzun dönem başarı yüksek olmasına rağmen komplikasyon oranı yüksek bulunmuştur (152,153). En son 2016 yılında Crossen ve ark. (156) 11 hastaya 3 boyutlu haritalama yöntemi ile RF ablasyon uygulamış ve 10 hastada uzun dönem takipte

gradienteki düşüşün devam ettiğini göstermiştir. Endokaviter yaklaşım ile septal ablasyon, septar arter anatomisi transkoroner işlem yapmaya uygun olmayan hastalar için bir alternatif olabilir.

Transkoroner yaklaşımlar alkol septal ablasyona alternatif arayışları içerisinde en önemli yeri tutmaktadır. Durand E ve ark. (150) yapmış olduğu çalışmada 21 hastaya coil ile septal ablasyon işlemi %90 başarı ile uygulanmıştır. Ancak izlemde hastaların SVÇY gradienti ve septum kalınlığında azalmanın alkol septal ablasyon çalışmalarından daha düşük olduğu belirlenmiş ve hastaların %25'inde SVÇY gradienti >50mmHg olarak devam etmiştir. Coil ile septal ablasyon işleminde tüm ince dalların tam tıkanamaması nedeniyle transmural enfarkt oluşmamaktadır. İzlemde kollateral damarların gelişmesi yöntemin başarısını kısıtlayan en önemli faktör olmakla birlikte özellikle büyük septal damarları olan hastalarda riski daha düşük olduğu için tercih edilmektedir (150). Gross ve ark. (23) yaptığı çalışmada 18 hastaya polivinil alkol septal ablasyon yapılmıştır. Hastaların tümünde semptomatik fayda elde edilmiş ve 3 yıllık izlemde ortalama gradientin  $82\pm44$  den  $35\pm30$  mmHg düştüğü belirlenmiştir. Ancak bu çalışmada 4 hastada takip sürecinde tekrarlayan işlem ihtiyacı olduğu belirtilmiştir. Sıvı bazlı embolik ajan olan siyonaakrilat (glue) ile septal ablasyon işlemi merkezimizde komplikasyonsuz bir şekilde 18 hastaya başarı ile uygulanmıştır. Altı aylık izlem boyunca 3 hastada SVÇY gradienti >50 mmHg, 2 hastada NYHA sınıf 3 semptom saptanmış ve hastaların 12 aylık uzun dönem takiplerinde de hemodinamik ve semptomatik faydanın devam ettiği gösterilmiştir (26,154).

Girişimsel nöroradyoloji alanında bir çok farklı madde endovasküler embolik ajan olarak kullanılmaktadır. Özellikle nonadhesiv ve daha az trombojenik özelliği nedeniyle Squid (Onyx®) bu alanda sıklıkla tercih edilmekte ve araştırmacılara akla septal ablasyon için ideal ajan olabilir mi sorusunu getirmektedir (28). Squid 2005 yılında Amerikan İlaç ve Besin Dairesi (FDA) tarafından sıvı embolik ajan olarak kullanımı onaylanmıştır (157).

Sıvı embolik ajanlar Glue(siyanoakrilat), Squid (Onyx) ve dehidrate alkolün bazı farklılıkları bulunmaktadır. Glue partiküllerinin damar ve doku içine penetrasyonu başarılıdır. Ancak en büyük dezavantajı sıvı veya kan ile temasında çok hızlı polimerize olarak mikrokater de yapışma ve avülsiyona neden olabilmesidir. Bu nedenle çok hızlı ve devamlı enjeksiyon yapılması gerekmektedir (158). Squid sıvı embolik ajan olarak Glue'ya göre daha iyi derin damar penetrasyonu, daha az geri beslenme oranını, daha az adezyon özelliğine sahiptir. Ayrıca daha yavaş ve kontrollü injeksiyona izin vererek geri kaçak oranı daha düşük ve tolere edilebilir olmaktadır. İnjektasyon sırasında ağrı ve DMSA'ya bağlı inflamasyon dezavantajlarını oluşturmaktadır (159).

Bu çalışmada Squid ile septal ablasyon yapılan hastalarda SVÇY gradientinde düşme, işleme bağlı komplikasyon ve mortalite değerlendirilmiştir. İşlem öncesi klinik değerlendirmeler, laboratuvar değerleri, elektrokardiyografi, ekokardiyografik sistolik ve diyastolik fonksiyonları ve aritmi değerlendirmeleri işlem sonrası ve izlem değerleri ile karşılaştırılmıştır. İşlemin semptomatik, hemodinamik ve yapısal tüm etkileri 12 aylık takip boyunca değerlendirilmiştir. Bu çalışma, HKMP hastalarında Squid ile septal ablasyonun kısa ve uzun dönem etkilerini inceleyen literatürdeki ilk çalışmadır.

Çalışmaya dahil olan hastaların bazal demografik özellikleri, ilaç kullanım durumları ve ek komorbiditeleri literatürde yayınlanmış alkol septal ablasyon ve alkol dışı ajanları ile yapılan septal ablasyon çalışmaları ile benzerlik göstermektedir (131,135,150).

İşleme ait özelliklerde 20 (%80) hastada tek septal dal tıkanırken, 5 (%20) hastada 2 septal tıkanmıştır. Septal alkol ablasyon ile yapılan çalışmalarda birden çok damara alkol injeksiyonu komplikasyon oranlarını artırdığı için önerilmemektedir (5,136). Ancak alkol dışı ajanlar ile yapılan septal ablasyon yöntemlerinin daha güvenli olması, kimyasal nekroz yerine iskemik nekroz yapması ve komplikasyon oranının daha düşük olması operatörleri daha cesur davranmaya yöneltmiştir. Durand ve ark. (150) 20

hastada coil ile yaptıkları septal ablasyon çalışmasında sadece 12 hastada (%60) tek septal damar tıkanmışken, 1 hastada 3 septal damar aynı seansta tıkanmıştır. Merkezimizde glue ile yapılan çalışmada ise 12 hastada (%66.6) tek septal damar tıkanmışken, 6 hastada (%33) 2 septal damar tıkanmıştır. Septal damar sayısının sonlanımlara etkisi sınırlı hasta sayılarından dolayı incelenememiştir.

Yapılan bu çalışmada işleme bağlı mortalite izlenmezken bir hastada işlemden 15 gün sonra ani ölüm riski yüksek olmamasına rağmen ani kardiyak ölüm yaşanmıştır. Bu hastanın işleminde herhangi bir komplikasyon yaşanmamış ve gradientte (80 mmHg dan 47 mmHg) belirgin düşüş görülmüştür. İşlem ile ilgili 3 hastada komplikasyon görülmüştür ve bunlardan 2 tanesi (%8) komplet AV blok gelişimidir. Cerrahi ve alkol ile yapılan septal redüksiyon işlemlerinde AV blok nedeni kalıcı kalp pili implantasyonu önemli bir sorundur. Cerrahi septal miyektomi sonrası komplet AV blok riski %4 civarında bildirilirken, alkol septal ablasyon işlemi sonrasında ise bu risk %7-20 arasında değişmektedir (123,135,155,160). 2015 yılında Liebrechts ve ark. (137) tarafından yapılan metanalizde 2013 hastada alkol septal ablasyon sonrası kalıcı kalp pili implantasyonu %10 olarak bulunmuştur. Alkol dışı ajan ile septal ablasyon yöntemlerinden olan glue ve coil septal ablasyonda PM ihtiyacı saptanmazken, endokaviter RF ile 19 hastaya septal ablasyon yapılan bir çalışmada 4 hastada (%21) komplet AV blok izlenmiştir (152). Bu çalışmada AV blok 2 hastada (%8) izlenmiş ve izlem döneminde bu hastaların pil ihtiyacı kalmadığı görülmüştür. Alkol dışı ajan ile septal ablasyon yöntemleri kimyasal nekroz yerine iskemik nekroz ile etki ettikleri için nekroz daha sınırlı alanda olmakta ve komplikasyon riski daha düşük izlenmektedir (26,150). Squid diğer ajanlara göre daha az adheziv ve derin damar penetrasyonu daha iyi olması nedeniyle septal damar distal yatağına kadar penetre olmakta ve geniş bir iskemik nekroz oluşturmaktadır. Bu sayede Squid, alkol septal ablasyona benzer bir gradient düşüşü sağlarken AV blok riski alkol septal ablasyondan az, diğer transkoroner alkol dışı ajanlardan yüksek olabileceği düşünülmektedir. Bu hastalara kalıcı kalp pili implantasyonu öncesinde bekleme süresi ile ilgili net bilgi yoktur. Bu

çalışmada Komplet Av blok gelişen hastaların 3. ay kontrolde pil ihtiyaçları kalmadığı görülmüştür.

İşlem sırasında 1 hastada Squid'un mikrokatetere yapışmış ve geri çekme sırasında 1. diyagonal artere embolize olmuştur. Bu hastada işlem sonu pik CKMB değeri 282ng/ml Troponin I değeri 93 ng/ml olarak saptanmıştır. Ancak bu durumun kötü klinik sonuçlarına neden olmadığı görülmüştür. Literatürde vaka bildirimleri şeklinde alkol kaçaklarına bağlı ön duvar miyokard infarktüsü vakaları bildirilmiştir (161).

Yapılan bu çalışmada işlem sonrası ölçülen pik CKMB değeri 112(34-282) ng/ml, Troponin I değeri 11(4-93) ng/ml olarak saptanmıştır. Van Dockum ve ark. (132) yaptığı çalışmada alkol septal ablasyon sonrası ortalama CKMB  $217 \pm 95$  U olarak belirtilmiştir. Merkezimizde 2010 yılında glue ile yapılan septal ablasyon sonrası pik serum CKMB ortalama  $47.9 \pm 20.7$  ng/ml, pik serum troponin T değeri 0.9 ng/ml olarak saptanmıştır(26). Chang ve ark. (162) tarafından alkol septal ablasyon sonrası işlem sonu pik CK değeri ile sonuçlarının ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Squid ile septal ablasyonda alkol septal ablasyondan daha az ancak alkol dışı diğer ajanlarla yapılan septal ablasyondan daha yüksek CKMB salınım gerçekleşmesi, Squid ile daha büyük infarkt oluşturulması ile ilişki olabilir. Bu durumun sonuçlarını etkileyip etkilemediği araştırılmalıdır.

İşlem öncesi kateterde ölçülen ortanca gradient 68(50-110) mmHg, işlem sonrası 20(0-70) mmHg olarak bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Bu sonuçlar ile benzer olarak; Sorajja ve ark. (135) tarafından 138 hastada alkol septal ablasyon ile yapılan çalışmada da işlem öncesi kateter ile ölçülen ortalama gradient  $80 \pm 50$  mmHg iken işlem sonrası  $10 \pm 19$  mmHg olarak saptanmıştır. Bu çalışmada işlem sonrası 1 hastada gradient 70 mmHg olarak devam ettiği halde ek uygun septal dalı olmadığı için işleme devam edilmemiştir.

İşlem öncesi hastaların 18 tanesi (%72) NYHA sınıf 3, 7 tanesi (%28) NYHA sınıf 2 semptomu sahipti ve işlem sonrasında başlayarak 12 aylık takip boyunca hastaların semptomatik durumlarında belirgin iyileşme izlendi

( $p < 0.001$ ). Onikinci ay kontrode hastaların 19 tanesi (%79.2) NYHA sınıf 1, 5 tanesi (%20.8) NYHA sınıf 2 semptomu sahipti. Liebregts ve ark. (137) tarafından 2015 yılında yapılan en az 3 yıllık takipleri bulunan çalışmaların alındığı metaanalizde 2013 septal alkol ablasyon yapılan hasta incelenmiş ve işlem sonrası hastaların %92'sinde NYHA sınıf 1-2 semptomlarının devam ettiği görülmüştür. Glue septal ablasyon yapılan 27 hastanın 1 yıllık takibinde de hastaların semptomatik faydalarının devam ettiği gösterilmiştir ( $3.0 \pm 0.3$  vs.  $1.5 \pm 0.8$ ,  $p < 0.001$ ) (154). İşlem başarı kriterlerinden olan en az bir NYHA sınıf yükselmesi bu çalışmadaki hastaların hepsinde gerçekleşmiş ve 1 yıllık takip boyunca da devam etmiştir.

Yapılan bu çalışmada işlem öncesi BNP değerine göre işlem sonrası ve izlemde istatistiksel anlamlı düşme izlenmiştir ( $p = 0.005$ ). Septal ablasyon hastalarında BNP'nin prognostik etkisi ile ilgili veri olmamakla birlikte HKMP hastalarında yüksek BNP seviyelerinin kardiyovasküler kötü sonuçları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (163).

İşlem öncesi 23 hasta (%92) sinus ritminde, 2 hasta (%8) AF ritmindeydi ve işlem sonrası AF ve sinus ritmi sıklığında değişiklik izlenmedi ( $p > 0.05$ ). İşlem öncesi sol dal bloğu olan 3 hastanın 2'sinde komplet AV blok gelişirken, sağ dal bloğu olan hasta sayısı 2'den 9'a çıkmıştır ( $p = 0.002$ ). Cerrahi septal miyektomi sonrası hastaların %40 kadarında LBBB gelişirken, septal alkol ablasyon sonrası %50-70'lere varan oranlarda RBBB izlenmektedir (123,164,165). Bu çalışmada Komplet AV bloğa benzer şekilde RBBB'da izlem döneminde 4 hastada gerilemiştir. Patofizyolojik olarak benzer bir süreç olan akut koroner sendrom sonrasında gelişen ileti defektlerinde spontan gerileme sıklıkla görülmektedir (166). Bu veriler bize iskemik nekroz zemininde olan ileti gecikmelerinde kalıcı kalp pili implantasyonu kararı verilmeden en az 5-7 gün beklenilmesi gerektiğini düşündürmektedir (167). İşlem sonrası PR mesafesi ve QRS süresinde istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

İşlem öncesi ve sonrası dönemde yapılan ekokardiyografide sol ventrikül diyastol sonu, sistol sonu çapları ve ejeksiyon fraksiyonunda belirgin



bir değişim izlenmemiştir ( $p>0.05$ ). Literatürdeki çalışmalarda benzer şekilde septal redüksiyon sonrası sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında ve çaplarda belirgin değişim izlenmemiş ve klinik sonlanımlar ile ilişkisi gösterilememiştir (168,169). Hastalığın progresif yapısı gereği bazı hastalarda sistolik fonksiyonlarda düşmenin izlendiği tükenme sendromu “*burn-out*” görülebilmektedir. Ancak 12 aylık takiplerin olduğu çalışmada bu süre içerisinde hiçbir hastada sistolik fonksiyonlarda düşme izlenmemiştir.

İşlem sonrası takiplerde ortalama arka duvar kalınlığında değişme izlenmezken ( $p>0.05$ ), ortalama septum kalınlığında işlemden hemen sonra yapılan ölçümde bir miktar artış görülmüştür ve takip eden dönemde septum kalınlığı progresif olarak incelmıştır ( $p=0.014$ ). İşlemden hemen sonra septum kalınlığında gerçekleşen bu artış patofizyolojik olarak o an gerçekleşen nekroz ve ödeme bağlamak mümkündür. 2009 yılında Alam ve ark. (128) tarafından yapılan metaanalizde işlem öncesi septal kalınlık  $21.7\pm 1.2$ mm, işlem sonrası  $15.8\pm 2.8$ mm olarak saptanmış ve cerrahi miyektomi grubundan istatistiksel farklı bulunmamıştır. İşlem öncesi septum kalınlığının işlem sonrası sonlanımları etkilediğine dair birçok çalışma bulunmakta ve septum kalınlığı fazla olan hastalarda cerrahi miyektominin daha etkili olduğu tekrarlayan işlem ihtiyacını azalttığı bilinmektedir (5,170,171). Alkol dışı ajanlar ile yapılan septal ablasyon yöntemlerinde, septal incelme bu çalışmayla benzer oranda gerçekleşmiş ve alkolden bir miktar daha az olmuştur (26,150).

Yapılan bu çalışmada işlem öncesi SVÇY gradienti, işlem sonrası yapılan ilk değerlendirmede istatistiksel anlamlı azalma göstermemiş, hatta bazı hastalarda artmıştır ( $p>0.05$ ). Bu sonuç septal ablasyon işleminden sonra görülen bifazik yanıtla bağlanabilir. Bu yanıtta, gradientte önce (muhtemelen miyokardın sersemlemesine [stunning] bağlı) belirgin bir azalma ile akut bir yanıt ortaya çıkmaktadır, ancak ertesi gün işlemden önceki düzeyin %50'sine tekrar yükselmektedir. İzlemede SVÇY yeniden şekillenmesi ile birkaç ay içinde gradientin önemli ölçüde azaldığı görülmektedir (8). 12 aylık takip boyunca gradientte anlamlı azalma

izlenmiştir (78 mmHg, 23 mmHg  $p<0,001$ ). Altıncı ay kontrolünde SVÇY gradienti istirahat ve provakasyon ile  $>50$  mmHg olan sadece 3 hasta bulunmaktaydı. Bu hastaların ikisinde semptomatik fayda devam ettiği için medikal tedavi ile izlem kararı verildi. Ancak bir hastada semptomatik ciddi MY ve SVÇY gradientinin 105 mmHg olması nedeniyle cerrahi miyektomi ve mitral kapak replasmanı yapıldı. Hastada işlemten sonra belirgin semptomatik fayda görüldü ve rezidüel gradient izlenmedi. Onikinci ay takipte rezidüel gradienti olan 2 hastaya, 1 hasta daha eklendi ancak bu hastada da semptomatik fayda devam ettiği için izlem kararı verildi. 2016 yılında Veselka ve ark.(171) tarafından ortalama takibin 5 yıl olduğu 1275 septal alkol ablasyon yapılan hastanın metaanalizinde %24 hastada rezidüel veya rekürrens gradient olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada 12. ay takibinde 21 (%84) hastada SVÇY gradienti istirahat ve provakasyon ile 50 mmHg altına düşmüştür ve en az septal alkol ablasyona kadar etkili olduğu gösterilmiştir.

Yapılan bu çalışmada septal ablasyon sonrası MY ciddiyetinde istatistiksel anlamlı düşüş izlenmiştir( $p=0.012$ ). Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında SVÇY gradientinden sorumlu ana mekanizma mitral ön yaprak öne hareketi olarak kabul edilmekte ve bu nedenle eşlik eden MY sık bulunmaktadır (55). Mitral yetersizliği ciddiyeti SVÇY gradienti ile ilişkilidir ve dinamik yapı gösterir. Gradientte ve mitral ön yaprak sistolik harekettinde azalma yapan her durum MY ciddiyetini azaltır (172). Septal alkol ablasyon kısa dönem verileri ve 10 yılı aşkın takip verilerinin bulunduğu çalışmalarda da MY gradientte azalma ile birlikte azalmakta ve takipte bu azalma devam etmektedir (130,169,173,174).

Bu çalışmada aort yetersizliği sıklığında işlem öncesi ve sonrası belirgin farklılık saptanmamıştır ve literatürde bu konu ile ilgili çalışma bulunmaktadır.

Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında diyastolik disfonksiyon hastalığının temel patofizyolojik mekanizmalarından biridir ve ventrikül gevşeme bozuklukları ve sertliğinden kaynaklanmaktadır (3). Hastalarda semptom, gradient varlığının ve morfolojiden bağımsız olarak diyastolik

anormalliklerin mevcut olduğu bilinmektedir (47). Bu çalışmada işlem öncesi 2 hastada evre 3, 2 hastada evre 2, diğer tüm hastalarda evre 1 diyastolik disfonksiyon bulunmaktaydı. İşlem öncesi ve sonrası kontrollerde E pik, A pik, IVRT, E/A parametrelerinde istatistiksel anlamlı değişim izlenmedi ( $p>0.05$ ). Deselerasyon zamanı ( $p=0.013$ ) ve E/Septal  $\epsilon$  ( $p=0.029$ ) de istatistiksel anlamlı artış, septal  $\epsilon$  ( $p=0.009$ )de istatistiksel anlamlı azalma, E/lateral  $\epsilon$  ve ortalama E/ $\epsilon$  ( $p>0.05$ ) de değişim izlenmemiştir. Septal  $\epsilon$  ve E/septal  $\epsilon$  oranında istatistiksel anlamlı değişimler izlenmiş olup bu iki sonuç septal bölgede yaratılan infarkt ile ilişkili bulunmuş ve diyastolik fonksiyonları doğru gösteremeyeceği düşünülmüştür. Alkol ablasyon sonrası birçok çalışmada diyastolik fonksiyonlarda iyileşme gösterilmiş olmasına rağmen bu çalışmada net fayda gösterilememiştir (11,175). You-Zhou Chen ve ark. (174) yapmış olduğu çalışmada benzer şekilde Epik, Apik, E/A oranında anlamlı değişim izlenmezken, deselerasyon zamanı ve E/ $\epsilon$  oranında azalma izlenmiştir. Benzer sonuçları Jassal ve ark. (11) yaptığı çalışmada saptamışlardır. Yapılan bu çalışmada diyastolik parametrelerde iyileşme izlenmezken deselerasyon zamanının uzaması ile diyastolik parametrelerde bir miktar kötüleşme olabileceği düşünülmüştür. Ancak hastalığın ilerleyici doğası, diyastolik disfonksiyona katkı sağlayan faktörler ile etkileşimi ve diyastolik disfonksiyonu net gösteren bir parametre olmaması nedeniyle kesin yorum yapmak mümkün değildir. Bu nedenle detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmada sağ ventrikül fonksiyonları hakkında fikir veren TAPSE ve sağ ventrikül orta bölge çapında ve sPAB ölçümünde işlem öncesi ve sonrası istatistiksel anlamlı bir değişim görülmemiştir ( $p>0.05$ ). Septal redüksiyon tedavisi sonrası sağ ventrikül fonksiyonları ve pulmoner arter basıncında değişime hedef alan bir çalışma bulunmamakla birlikte, birçok çalışmada ekokardiyografik parametreler içerisinde TAPSE, sPAB ve sağ ventrikül çapı yer bulmuş ve farklı sonuçlar rapor edilmiştir (169).

Sol ventrikül kitle( $p=0.008$ ) ve kitle indeksi ( $p=0.004$ ) değerleri işlem sonrası istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır. İşlem sonrası sol

ventrikül kitle ve kitle indeksinde görülen miktar artış nekroz ve ödeme bağlanırken, kontrollerde istatistiksel anlamlı düşme görülmüştür. Deb ve ark. (176) tarafından septal miyektomi hastalarında yapılmış olan çalışmada ekokardiyografi ölçümlerinde SV kitle ve kitle indeksinde işlem sonrası belirgin azalma izlenmiş ve 2 yıllık takip sürecince bu azalma devam etmiştir. Literatürde septal alkol ablasyon sonrası MRG ile sol ventrikül yeniden şekillenmesine bağlı SV kitle ve kitle indeksinde istatistiksel anlamlı azalma gösteren çalışmalar ile bu çalışmanın sonuçları korelasyon göstermektedir (132,177). Bu çalışma sol ventrikülde ters yeniden şekillenmesini ekokardiyografi ile göstermesi açısından önemlidir

Sol atriyum çapı, volümü ve volüm indeksi HKMP hastalarında önemli bir prognostik göstergedir ve tedavi yaklaşımları sonrası düzelmeye hedeflenmektedir (178). Tedavi sonrası sol atriyum volüm indeksinde  $>10\%$  azalma sol atriyum ters yeniden şekillenmesini göstermektedir ve birçok çalışmada sonlanımlara olumlu etki ettiği gösterilmiştir (179). Sol atriyum volümü ve volüm indeksinin esas belirleyicileri diyastolik disfonksiyon derecesi, SVÇY gradienti ve MY ciddiyetidir (169). Bu çalışmada işlem sonu ve izlemde sol atriyum volüm indeksinde istatistiksel anlamlı azalma görülmekle birlikte ters yeniden şekillenme için sınır ( $>10\%$ ) aşılamamıştır ( $p=0.016$ ). Çalışmada diyastolik disfonksiyonda belirgin azalma izlenmemiş olmasına rağmen, SVÇY gradientindeki ve mitral yetersizliğindeki azalma sol atriyum volüm indeksinin azalmasına neden olmuş olabilir. Moravsky ve ark. (179) yaptığı çalışmada septal miyektomi sonrası sol atriyum volüm indeksinde belirgin azalma izlenmiş ve bu azalma SVÇY gradientindeki azalma ile korele bulunmuştur. Aynı çalışmada MY ve sol atriyum volüm indeksindeki azalmanın ana belirleyicisi olarak SVÇY gradienti belirlenmiştir (179). Yapılan bu çalışma alkol dışı septal ablasyon yöntemleri içerisinde HKMP hastalarında sol ventrikül ve sol atriyum ters yeniden şekillenmesini gösteren tek çalışmadır.

Bu çalışmada izlem boyunca aritmik epizodlarda istatistiksel anlamlı değişim yaşanmamıştır ( $p>0.05$ ). Alkol septal ablasyon sonrası oluşan skar

dokusuna bağılı aritmi sıklığında artış ile ilgili çalışmalar bulunmakta ve alkol septal ablasyon sonrası ani kardiyak ölüm sıklığı %3-10 oranında bildirilmektedir (136). Kalıcı kalp pili olan hastalarda kayıtların incelenmesi ile elde edilen verilerden yapılan 42 hastalık çalışmada alkol septal ablasyon sonrası ventriküler aritmi sıklığı yıllık %4,9 olarak bulunmuştur(180). Leonardi ve ark. (15) yaptığı metaanalizde cerrahi septal miyektomi ve alkol septal ablasyon arasında ani kardiyak ölüm ve tüm nedenlere bağılı mortalitede fark saptanmamıştır. Yapılan bu çalışmada squid septal ablasyon sonrası 1 hastada (%4) ani kardiyak ölüm yaşanmış ve 12. ay kontrolünde de 2 hastada (%8) NSVT atağı izlenmiştir ancak aritmi sıklığında artış izlenmemiştir ( $p>0.05$ ).

Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında atrial fibrilasyon riski 4-6 kat artmıştır ve en sık gözlenen aritmidir (5). Son yapılan derlemede sıklığı %22.5 insidansı %3.1 olarak saptanmıştır (5,57). İşlem öncesi AF hikayesi olmayan 132 hastada septal alkol ablasyon sonrası ortalama  $3.6\pm 2.7$  yıllık takipte AF 10 (%7.6) hastada izlenmiştir (181). Bu çalışmada işlem öncesi 2 (%8) hastada permanent AF, 1 hastada paroksizmal AF bulunmaktaydı ve takip boyunca AF sıklığında istatistiksel anlamlı artış izlenmedi ( $p>0.05$ ). Altıncı ay takip sonrasında 1 hastaya sık paroksizmal AF atakları izlenmesi nedeniyle kryo-AF ablasyon yapılmış ve belirgin fayda izlenmiştir. Yapılan bu çalışma alkol dışı ajanlar ile septal ablasyon yöntemleri içerisinde septal ablasyon sonrası aritmi sıklığını inceleyen tek çalışmadır.

Çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Hasta sayısının az olması ve takip süresinin görece kısa olması bu çalışmanın en önemli kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Squid ile septal ablasyon işleminin geçerliliğinin kanıtlanması için alkol septal ablasyon ve cerrahi septal miyektomi ile karşılaştırmalı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, squid septal ablasyonun HKMP hastalarında umut vadeden bir tedavi yaklaşımı olduğu kanıtlanmıştır ve uzun dönem izlem sonuçlarıyla septal alkol ablasyonun alternatifi olabileceği gösterilmiştir.

Düşük komplikasyon oranı ve alkol septal ablasyona benzer etkinlik nedeniyle ideal alkol dışı septal ablasyon ajanı olabileceği düşünülmektedir.



## 6. SONUÇLAR

1. Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında squid septal ablasyonun düşük komplikasyon ve yüksek etkinlik oranı ile alternatif bir tedavi yaklaşımı olabileceği gösterilmiştir.
2. İşlem sonrası sol ventrikül çıkım yolu gradientinde, NYHA semptomatik sınıfında ve BNP değerlerinde istatistiksel anlamlı azalma izlenmiş ve 12 aylık takip boyunca bu durum korunmuştur.
3. İşlem sonrası ileti defektleri görülme sıklığında istatistiksel anlamlı artış izlenmiştir. Ancak 3. ay takip sonrasında kalıcı kalp pili ihtiyacı olan hastamız kalmamıştır.
4. Squid septal ablasyon sonrası sistolik fonksiyonlarda istatistiksel anlamlı değişim izlenmez iken ekokardiyografide septum kalınlığı, SVÇY gradienti belirgin olarak azalmış ve bu etki takip boyunca devam etmiştir.
5. Squid septal ablasyon sonrası SVÇY gradientindeki azalma ile birlikte mitral ön yaprağın sistolde öne hareketi (SAM) azalmış ve mitral yetersizliği ciddiyeti istatistiksel anlamlı olarak düşmüştür.
6. Squid septal ablasyon sonrası diyastolik fonksiyonlarda istatistiksel anlamlı değişim izlenmemiştir. Bu durum hastalığın ilerleyici doğası ve diyastolik disfonksiyona katkı sağlayan ek faktörlere bağlanmıştır.
7. Squid septal ablasyon sonrası sol ventrikül kitle ve kitle indeksi ile sol atriyum volümü ve volüm indeksinde istatistiksel anlamlı düşme gösterilmiş ve izlem boyunca bu sonuçlar devam etmiştir. Bu çalışma alkol dışı ajanlar ile septal ablasyon yöntemleri içerisinde HKMP hastalarında sol ventrikül ve sol atriyum ters yeniden şekillenmesini gösteren tek çalışmadır.

## 7. 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. *Circulation* 1995;92:785-789.
2. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *Jama* 2002;287:1308-1320.
3. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995;92:1680-1692.
4. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006;114:2232-2239.
5. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *European heart journal* 2014:ehu284.
6. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA et al. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Progress in cardiovascular diseases* 1985;28:1-83.
7. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine* 2003;348:295-303.
8. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the European Society of Cardiology



Committee for Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;42:1687-1713.

9. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of echocardiography, American Society of nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;58:e212-e260.
10. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *The Lancet* 1995;346:211-214.
11. Jassal DS, Neilan TG, Fifer MA et al. Sustained improvement in left ventricular diastolic function after alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *European heart journal* 2006;27:1805-1810.
12. Lakkis NM, Nagueh SF, Dunn JK, Killip D, Spencer WH. Nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: one-year follow-up. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;36:852-855.
13. Sorajja P, Nishimura RA, Ommen SR, Rihal CS, Gersh BJ, Holmes DR. Effect of Septal Ablation on Myocardial Relaxation and Left Atrial Pressure in Hypertrophic Cardiomyopathy: An Invasive Hemodynamic Study. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2008;1:552-560.
14. Fernandes VL, Nielsen C, Nagueh SF et al. Follow-up of alcohol septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: the

Baylor and Medical University of South Carolina experience 1996 to 2007. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2008;1:561-570.

15. Leonardi RA, Kransdorf EP, Simel DL, Wang A. Meta-analyses of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy comparative rates of overall mortality and sudden cardiac death after treatment. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2010;3:97-104.
16. Agarwal S, Tuzcu EM, Desai MY et al. Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;55:823-834.
17. Holmes DR, Valeti US, Nishimura RA. Alcohol septal ablation for hypertrophic cardiomyopathy: indications and technique. *Catheterization and cardiovascular interventions* 2005;66:375-389.
18. Aroney CN, Goh TH, Hourigan LA, Dyer W. Ventricular septal rupture following nonsurgical septal reduction for hypertrophic cardiomyopathy: treatment with percutaneous closure. *Catheterization and cardiovascular interventions* 2004;61:411-414.
19. Agarwal S, Purcell I, Furniss S. Apical myocardial injury caused by collateralisation of a septal artery during ethanol septal ablation. *Heart* 2005;91:e2-e2.
20. Raute-Kreinsen U. Morphology of necrosis and repair after transcatheter ethanol ablation of septal hypertrophy. *Pathology research and practice* 2003;199:121-127.
21. Haines DE, Wayne JG, DiMARCO J. Intracoronary Ethanol Ablation in Swine. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 1994;5:422-431.
22. Lafont A, Durand E, Brasselet C, Mousseaux E, Hagege A, Desnos M. Percutaneous transluminal septal coil embolisation as an alternative to alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart* 2005;91:92.

23. Gross CM, Schulz-Menger J, Krämer J et al. Percutaneous transluminal septal artery ablation using polyvinyl alcohol foam particles for septal hypertrophy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute and 3-year outcomes. *Journal of Endovascular Therapy* 2004;11:705-711.
24. Lawrenz T, Lieder F, Leuner C, Kuhn H. 143 Endocardial radiofrequency ablation of septal hypertrophy, a new catheter-based modality of gradient reduction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Europace* 2005;7:22-22.
25. Llamas-Esperón GA, Sandoval-Navarrete S. Percutaneous septal ablation with absorbable gelatin sponge in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2007;69:231-235.
26. Oto A, Aytemir K, Okutucu S et al. Cyanoacrylate for septal ablation in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of interventional cardiology* 2011;24:77-84.
27. Pollok J, White Jr R. The use of Cyanoacrylate adhesive in peripheral embolisation. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:907-13.
28. Szajner M, Roman T, Markowicz J, Szczerbo-Trojanowska M. Onyx® in endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations—a review. *Polish Journal of Radiology* 2013;78:35.
29. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *British heart journal* 1958;20:1.
30. Coats CJ, Hollman A. Hypertrophic cardiomyopathy: lessons from history. *Heart* 2008;94:1258-1263.
31. Zou Y, Song L, Wang Z et al. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic

- analysis of 8080 adults. *The American journal of medicine* 2004;116:14-18.
32. Hada Y, Sakamoto T, Amano K et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of adult Japanese workers as detected by echocardiographic screening. *The American journal of cardiology* 1987;59:183-184.
  33. Bick AG, Flannick J, Ito K et al. Burden of rare sarcomere gene variants in the Framingham and Jackson Heart Study cohorts. *The American Journal of Human Genetics* 2012;91:513-519.
  34. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;65:1249-1254.
  35. Maron BJ, Carney KP, Lever HM et al. Relationship of race to sudden cardiac death in competitive athletes with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;41:974-980.
  36. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;60:705-715.
  37. Schwartz RS, Watkins H, Ashrafian H, Redwood C. Inherited cardiomyopathies. *New England Journal of Medicine* 2011;364:1643-1656.
  38. Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a  $\beta$  cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 1990;62:999-1006.
  39. Olivetto I, Girolami F, Ackerman MJ et al. Myofilament protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clinic Proceedings: Elsevier*, 2008:630-638.

40. Elliott P, Baker R, Pasquale F et al. Prevalence of Anderson–Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson–Fabry Disease Survey. *Heart* 2011;97:1957-1960.
41. Kocovski L, Fernandes J. Sudden cardiac death: a modern pathology approach to hypertrophic cardiomyopathy. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2015;139:413-416.
42. Marian A. Pathogenesis of diverse clinical and pathological phenotypes in hypertrophic cardiomyopathy. *The Lancet* 2000;355:58-60.
43. Hughes S. The pathology of hypertrophic cardiomyopathy. *Histopathology* 2004;44:412-427.
44. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC. Intramural (“small vessel”) coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 1986;8:545-557.
45. Shah PM, Taylor RD, Wong M. Abnormal mitral valve coaptation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: proposed role in systolic anterior motion of mitral valve. *The American journal of cardiology* 1981;48:258-262.
46. Gwathmey JK, Warren SE, Briggs GM et al. Diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. Effect on active force generation during systole. *Journal of Clinical Investigation* 1991;87:1023.
47. Finocchiaro G, Haddad F, Pavlovic A et al. How does morphology impact on diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy? A single centre experience. *BMJ open* 2014;4:e004814.
48. Cannon Rr, Rosing D, Maron B et al. Myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy: contribution of inadequate vasodilator reserve and elevated left ventricular filling pressures. *Circulation* 1985;71:234-243.

49. Reddy V, Korcarz C, Weinert L, Al-Sadir J, Spencer KT, Lang RM. Apical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1998;98:2354-2354.
50. Bonow R, Dilsizian V, Rosing D, Maron B, Bacharach S, Green M. Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: short-and long-term effects. *Circulation* 1985;72:853-864.
51. BRAUNWALD E, LAMBREW CT, ROCKOFF SD, ROSS J, MORROW AG. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: I. A description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation* 1964;29:IV-3-IV-119.
52. Pollick C, Morgan CD, Gilbert BW, Rakowski H, Wigle ED. Muscular subaortic stenosis: the temporal relationship between systolic anterior motion of the anterior mitral leaflet and the pressure gradient. *Circulation* 1982;66:1087-1094.
53. 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. *Journal of the American College of Cardiology* 1989;13:1438-1448.
54. Falicov RE, Resnekov L, Bharati S, Lev M. Mid-ventricular obstruction: a variant of obstructive cardiomyopathy. *The American journal of cardiology* 1976;37:432-437.
55. Wigle ED, Adelman AG, Auger P, Marquis Y. Mitral regurgitation in muscular subaortic stenosis. *The American journal of cardiology* 1969;24:698-706.
56. Cecchi F, Olivotto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine* 2003;349:1027-1035.

57. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart* 2013;heartjnl-2013-304276.
58. Savage DD, Seides SF, Maron BJ, Myers DJ, Epstein SE. Prevalence of arrhythmias during 24-hour electrocardiographic monitoring and exercise testing in patients with obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1979;59:866-875.
59. Rubinshtein R, Glockner JF, Ommen SR et al. Characteristics and clinical significance of late gadolinium enhancement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation: Heart Failure* 2010;3:51-58.
60. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;42:873-879.
61. Inada K, Seiler J, ROBERTS-THOMSON KC et al. Substrate characterization and catheter ablation for monomorphic ventricular tachycardia in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2011;22:41-48.
62. Pelliccia A, Di Paolo FM, De Blasiis E et al. Prevalence and clinical significance of aortic root dilation in highly trained competitive athletes. *Circulation* 2010;122:698-706.
63. Sheffield BS, Yip S, Ruchelli ED et al. Fatal congenital hypertrophic cardiomyopathy and a pancreatic nodule morphologically identical to focal lesion of congenital hyperinsulinism in an infant with Costello syndrome: Case report and review of the literature. *Pediatric and Developmental Pathology* 2015;18:237-244.

64. Kopajtich R, Nicholls TJ, Rorbach J et al. Mutations in GTPBP3 cause a mitochondrial translation defect associated with hypertrophic cardiomyopathy, lactic acidosis, and encephalopathy. *The American Journal of Human Genetics* 2014;95:708-720.
65. Damy T, Costes B, Hagège AA et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *European heart journal* 2015;ehv583.
66. Maron BJ, Casey SA, Haas TS, Kitner CL, Garberich RF, Lesser JR. Hypertrophic cardiomyopathy with longevity to 90 years or older. *The American journal of cardiology* 2012;109:1341-1347.
67. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *The Lancet* 2013;381:242-255.
68. Maron BJ. Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010;121:445-456.
69. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine* 1997;336:775-785.
70. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:2517-2524.
71. Elliott PM, Gimeno JR, Thaman R et al. Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2006;92:785-791.
72. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes analysis of 1866 deaths in the united states, 1980–2006. *Circulation* 2009;119:1085-1092.



73. Olivotto I, Maron MS, Adabag AS et al. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;46:480-487.
74. Palmer SJ. The nurse's role in diagnosing hypertrophic cardiomyopathy. *British Journal of Cardiac Nursing* 2013;8.
75. Maron BJ, Haas TS. Unanticipated long-term survival after cardiac arrest in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2007;116:II\_766.
76. 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.
77. 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;35:36-44.
78. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *European heart journal* 2014;35:2010-2020.
79. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabò P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine* 2000;342:1778-1785.
80. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;36:2212-2218.
81. 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;96:2987-2991.

82. Elliott PM, Gimeno JR, Tomé MT et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *European heart journal* 2006;27:1933-1941.
83. Briasoulis A, Mallikethi-Reddy S, Palla M, Alesh I, Afonso L. Myocardial fibrosis on cardiac magnetic resonance and cardiac outcomes in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis. *Heart* 2015;101:1406-1411.
84. Fananapazir L. Advances in molecular genetics and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Jama* 1999;281:1746-1752.
85. Dilsizian V, Bonow RO, Epstein SE, Fananapazir L. Myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy is frequently related to cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 1993;22:796-804.
86. Yamada M, Elliott P, Kaski J et al. Dipyridamole stress thallium-201 perfusion abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Relationship to clinical presentation and outcome. *European heart journal* 1998;19:500-507.
87. Maron MS, Finley JJ, Bos JM et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008;118:1541-1549.
88. Melacini P, Basso C, Angelini A et al. Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *European heart journal* 2010;ehq136.
89. Harris KM, Spirito P, Maron MS et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2006;114:216-225.

90. Autore C, Bernabò P, Barillà CS, Bruzzi P, Spirito P. The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy varies in relation to the severity of symptoms. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;45:1076-1080.
91. Braunwald E, Ebert PA. Hemodynamic alterations in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis induced by sympathomimetic drugs\*. *The American journal of cardiology* 1962;10:489-495.
92. Maron BJ, Maron MS, Wigle ED, Braunwald E. The 50-year history, controversy, and clinical implications of left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy: from idiopathic hypertrophic subaortic stenosis to hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54:191-200.
93. 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. *New England Journal of Medicine* 1996;335:938-941.
94. Wigle ED, Lenkei SC, Chrysohou A, Wilson DR. Muscular subaortic stenosis: The effect of peripheral vasodilatation. *Canadian Medical Association Journal* 1963;89:896.
95. Maron MS, Olivotto I, Maron BJ et al. The case for myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54:866-875.
96. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, Gersh BJ, Berger PB, Tajik AJ. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. *Circulation* 2003;108:2342-2348.
97. Basso C, Thiene G, Mackey-Bojack S, Frigo AC, Corrado D, Maron BJ. Myocardial bridging, a frequent component of the hypertrophic cardiomyopathy phenotype, lacks systematic association with sudden cardiac death. *European heart journal* 2009;30:1627-1634.

98. Kubo T, Kitaoka H, Okawa M et al. Clinical Impact of Atrial Fibrillation in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Results From Kochi RYOMA Study. *Circulation Journal* 2009;73:1599-1605.
99. 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;281:650-655.
100. Stauffer J-C, Ruiz V, Morard J-D. Subaortic obstruction after sildenafil in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine* 1999;341:700-701.
101. Sherrid MV, Pearle G, Gunsburg DZ. Mechanism of benefit of negative inotropes in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1998;97:41-47.
102. Cabrera-Bueno F, García-Pinilla JM, Gómez-Doblas JJ, Montiel-Trujillo A, Rodríguez-Bailón I, de Teresa-Galván E. Beta-blocker therapy for dynamic left ventricular outflow tract obstruction induced by exercise. *International journal of cardiology* 2007;117:222-226.
103. Stenson RE, Flamm M, Harrison DC, Hancock E. Hypertrophic subaortic stenosis: clinical and hemodynamic effects of long-term propranolol therapy. *The American journal of cardiology* 1973;31:763-773.
104. Tendra M, Wycisk A, Schneeweiss A, Poloński L, Wodniecki J. Effect of sotalol on arrhythmias and exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology* 1993;82:335-342.
105. Spoladore R, Maron MS, D'Amato R, Camici PG, Olivotto I. Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence. *European heart journal* 2012;ehs150.

106. Bonow R, Rosing D, Epstein S. The acute and chronic effects of verapamil on left ventricular function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *European heart journal* 1983;4:57-65.
107. Epstein SE, Rosing DR. Verapamil: its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1981;64:437-441.
108. TOSHIMA H, KOGA Y, NAGATA H, TOYOMASU K, ITAYA K-i, MATOBA T. Comparable effects of oral diltiazem and verapamil in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Double-blind crossover study. *Japanese heart journal* 1986;27:701-715.
109. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;45:1251-1258.
110. Sherrid MV, Shetty A, Winson G et al. Treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy symptoms and gradient resistant to first-line therapy with  $\beta$ -blockade or verapamil. *Circulation: Heart Failure* 2013;6:694-702.
111. 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.
112. 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;70:984-995.
113. 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;98:2505-2508.

114. Patel P, Dhillon A, Popovic ZB et al. Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients Without Severe Septal Hypertrophy Implications of Mitral Valve and Papillary Muscle Abnormalities Assessed Using Cardiac Magnetic Resonance and Echocardiography. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2015;8:e003132.
115. McIntosh C, Maron B. Current operative treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1988;78:487-495.
116. Dearani JA, Ommen SR, Gersh BJ, Schaff HV, Danielson GK. Surgery insight: septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy—the Mayo Clinic experience. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 2007;4:503-512.
117. Ferrazzi P, Spirito P, Iacovoni A et al. Transaortic chordal cutting: mitral valve repair for obstructive hypertrophic cardiomyopathy with mild septal hypertrophy. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;66:1687-1696.
118. Fighali S, Krajcer Z, Leachman RD. Septal myomectomy and mitral valve replacement for idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: short- and long-term follow-up. *Journal of the American College of Cardiology* 1984;3:1127-1134.
119. 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. *Journal of the American College of Cardiology* 1992;20:55-61.
120. Eric H, Omran AS, Wigle ED, Williams WG, Siu SC, Rakowski H. Mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: relationship to

- obstruction and relief with myectomy. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;36:2219-2225.
121. Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;46:470-476.
  122. Woo A, Williams WG, Choi R et al. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005;111:2033-2041.
  123. Smedira NG, Lytle BW, Lever HM et al. Current effectiveness and risks of isolated septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *The Annals of Thoracic Surgery* 2008;85:127-133.
  124. Kwon DH, Kapadia SR, Tuzcu EM et al. Long-term outcomes in high-risk symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing alcohol septal ablation. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2008;1:432-438.
  125. Reinhard W, Ten Cate FJ, Scholten M, de Laat LE, Vos J. Permanent pacing for complete atrioventricular block after nonsurgical (alcohol) septal reduction in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *The American journal of cardiology* 2004;93:1064-1066.
  126. Faber L, Seggewiss H, Welge D et al. Echo-guided percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: 7 years of experience. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 2004;5:347-355.
  127. Fifer MA, Sigwart U. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: alcohol septal ablation. *European heart journal* 2011;32:1059-1064.

128. Alam M, Dokainish H, Lakkis NM. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy-alcohol septal ablation vs. myectomy: a meta-analysis. *European heart journal* 2009;30:1080-1087.
129. Gietzen F, Leuner C, Obergassel L, Strunk-Mueller C, Kuhn H. Transcoronary ablation of septal hypertrophy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: feasibility, clinical benefit, and short term results in elderly patients. *Heart* 2004;90:638-644.
130. Gietzen F, Leuner CJ, Raute-Kreinsen U et al. Acute and long-term results after transcoronary ablation of septal hypertrophy (TASH). Catheter interventional treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *European Heart Journal* 1999;20:1342-1354.
131. Veselka J, Lawrenz T, Stellbrink C et al. Early outcomes of alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2014;84:101-107.
132. van Dockum WG, Beek AM, Folkert J et al. Early onset and progression of left ventricular remodeling after alcohol septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 2005;111:2503-2508.
133. Sorajja P, Ommen SR, Holmes DR et al. Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2012:CIRCULATIONAHA. 111.076257.
134. Veselka J, Krejčí J, Tomašov P, Zemánek D. Long-term survival after alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a comparison with general population. *European heart journal* 2014;35:2040-2045.
135. Sorajja P, Valeti U, Nishimura RA et al. Outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008;118:131-139.



136. Folkert J, Soliman OI, Michels M et al. Long-Term Outcome of Alcohol Septal Ablation in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy A Word of Caution. *Circulation: Heart Failure* 2010;3:362-369.
137. Liebrechts M, Vriesendorp PA, Mahmoodi BK, Schinkel AF, Michels M, Jurriën M. A systematic review and meta-analysis of long-term outcomes after septal reduction therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC: Heart Failure* 2015;3:896-905.
138. Maron BJ, Spirito P, Shen W-K et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Jama* 2007;298:405-412.
139. Jeanrenaud X, Goy J-J, Kappenberger L. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *The Lancet* 1992;339:1318-1323.
140. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ et al. 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;99:2927-2933.
141. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *Journal of the American College of Cardiology* 1997;29:435-441.
142. Gao Y, Li Y, Han Z, Zhang X, Zhao H, Jiang T. [Transcoronary ablation of septal hypertrophy versus dual-chamber cardiac pacing for the treatment of aged patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy]. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi* 2007;35:333-336.
143. BRAUNWALD E, BROCKENBROUGH EC, FRYE RL. Studies on digitalis V. Comparison of the effects of ouabain on left ventricular

dynamics in valvular aortic stenosis and hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* 1962;26:166-173.

144. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European journal of heart failure* 2012;14:803-869.
145. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European heart journal* 2010;31:2369-2429.
146. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki JD, McKenna WJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *Journal of the American College of Cardiology* 1990;15:1279-1285.
147. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *New England Journal of Medicine* 1991;324:781-788.
148. Ha HS, Wang N, Wong S et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy patients: a systematic review. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 2015;44:161-170.
149. Melacini P, Maron B, Bobbo F et al. Evidence that pharmacological strategies lack efficacy for the prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2007;93:708-710.
150. Durand E, Mousseaux E, Coste P et al. Non-surgical septal myocardial reduction by coil embolization for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: early and 6 months follow-up. *European heart journal* 2008.
151. Iacob M, Pinte F, Tintoiu I et al. Microcoil embolisation for ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Kardiologia polska* 2004;61:350-355.

152. Lawrenz T, Borchert B, Leuner C et al. Endocardial radiofrequency ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute results and 6 months' follow-up in 19 patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;57:572-576.
153. Keane D, Hynes B, King G, Shiels P, Brown A. Feasibility study of percutaneous transvalvular endomyocardial cryoablation for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *The Journal of invasive cardiology* 2007;19:247-251.
154. Okutucu S, Aytemir K, Oto A. Glue septal ablation: A promising alternative to alcohol septal ablation. *JRSM Cardiovascular Disease* 2016;5:2048004016636313.
155. Kuhn H, Lawrenz T, Lieder F et al. Survival after transcatheter ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy (TASH): a 10 year experience. *Clinical Research in Cardiology* 2008;97:234-243.
156. Crossen K, Jones M, Erikson C. Radiofrequency septal reduction in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2016.
157. Ayad M, Eskioglu E, Mericle RA. Onyx®: a unique neuroembolic agent. *Expert review of medical devices* 2006;3:705-715.
158. Kim LJ, Albuquerque FC, Ali Aziz-Sultan M, Spetzler RF, McDougall CG. Low morbidity associated with the use of NBCA liquid adhesive for preoperative transarterial embolization of central nervous system tumors. *Neurosurgery* 2006;59:98-104.
159. Gore P, Theodore N, Brasiliense L et al. The utility of onyx for preoperative embolization of cranial and spinal tumors. *Neurosurgery* 2008;62:1204-1212.

160. Faber L, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Horstkotte D, Seggewiss H. One-year follow-up of percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy in 312 patients: predictors of hemodynamic and clinical response. *Clinical Research in Cardiology* 2007;96:864-873.
161. Pérez MJA, de la Morena Valenzuela G, Blanes JRG, Sánchez MdCC, Martínez JAH, Chavarri MV. Balloon rupture and alcohol leakage into the left anterior descending coronary artery during percutaneous septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2005;58:872-874.
162. Chang SM, Lakkis NM, Franklin J, Spencer WH, Nagueh SF. Predictors of outcome after alcohol septal ablation therapy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 2004;109:824-827.
163. Geske JB, McKie PM, Ommen SR, Sorajja P. B-type natriuretic peptide and survival in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;61:2456-2460.
164. Gomes OM, Coelho AA, Osterne E, Abrantes RD. Coronary morphology and conduction system disturbance induced by therapeutic embolization of the coronary septal artery. *The heart surgery forum*, 2010:E45-8.
165. Coakley E, Steinberg DH, Tibrewala A et al. Effect of alcohol septal ablation in patients with hypertrophic cardiomyopathy on the electrocardiographic pattern. *The American journal of cardiology* 2008;102:621-624.
166. Gang UJO, Hvelplund A, Pedersen S et al. High-degree atrioventricular block complicating ST-segment elevation myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention. *Europace* 2012;14:1639-1645.

167. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European heart journal* 2013;eht150.
168. Moss TJ, Krantz MJ, Zipse MM et al. Left ventricular systolic function following alcohol septal ablation for symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *The American journal of cardiology* 2014;113:1401-1404.
169. Finocchiaro G, Haddad F, Kobayashi Y et al. Impact of Septal Reduction on Left Atrial Size and Diastole in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Echocardiography* 2016.
170. Jensen MK, Jacobsson L, Almaas V et al. Influence of Septal Thickness on the Clinical Outcome After Alcohol Septal Ablation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2016;9:e003214.
171. Veselka J, Jensen MK, Liebrechts M et al. Long-term clinical outcome after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: results from the Euro-ASA registry. *European heart journal* 2016.
172. Sherrid MV, Wever-Pinzon O, Shah A, Chaudhry FA. Reflections of inflections in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54:212-219.
173. De la Torre Hernandez JM, Masotti M, Lerena Saenz P et al. Effectiveness and Safety Beyond 10 Years of Percutaneous Transluminal Septal Ablation in the Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: Results from a Multicenter Registry. *JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY: ELSEVIER SCIENCE INC 360 PARK AVE SOUTH, NEW YORK, NY 10010-1710 USA*, 2013:B134-B134.

174. Chen Y-Z, Duan F-J, Yuan J-S et al. Effects of alcohol septal ablation on left ventricular diastolic filling patterns in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart and vessels* 2015;1-8.
175. Meliga E, Steendijk P, Valgimigli M, Ten Cate FJ, Serruys PW. Effects of Percutaneous Transluminal Septal Myocardial Ablation for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy on Systolic and Diastolic Left Ventricular Function Assessed by Pressure–Volume Loops. *The American journal of cardiology* 2008;101:1179-1184.
176. Deb SJ, Schaff HV, Dearani JA, Nishimura RA, Ommen SR. Septal myectomy results in regression of left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *The Annals of thoracic surgery* 2004;78:2118-2122.
177. Dąbrowski M, Chojnowska L, Małek L et al. An assessment of regression of left ventricular hypertrophy following alcohol ablation of the interventricular septum in patients with hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular outflow tract obstruction. *Kardiologia polska* 2011;70:782-788.
178. Nistri S, Olivotto I, Betocchi S et al. Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy). *The American journal of cardiology* 2006;98:960-965.
179. Moravsky G, Bruchal-Garbicz B, Jamorski M et al. Myocardial mechanical remodeling after septal myectomy for severe obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2013;26:893-900.
180. Noseworthy PA, Rosenberg MA, Fifer MA et al. Ventricular arrhythmia following alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *The American journal of cardiology* 2009;104:128-132.

181. Moss TJ, Zipse MM, Krantz MJ, Sauer WH, Salcedo EE, Schuller JL. Incidence of Atrial Fibrillation following Alcohol Septal Ablation for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 2016.





**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**

Sayı : 16969557 - 1338

**ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU**

**Toplantı Tarihi** : 16 ARALIK 2015 ÇARŞAMBA  
**Toplantı No** : 2015/25  
**Proje No** : GO 15/785 (Değerlendirme Tarihi: 16.12.2015)  
**Karar No** : GO 15/785 - 20

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Kudret AYTEMİR'in sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Necla ÖZER ve Yrd. Doç. Dr. Uğur CANPOLAT ile birlikte çalışacakları Dr. Serkan ASİL'in tezi olan, GO 15/785 kayıt numaralı ve "*Obstrüktif Hipertrofik Kardiyomyopati Hastalarında Septal Redüksiyon Tedavisinde Alkol Dışı Ajanların Kullanıldığı Gözlemsel Çalışma: Tek Merkez Deneyimi*" başlıklı proje önerisi araştırmının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Nurten Akarsu (Başkan)

9 Prof. Dr. Rahime Nohutçu (Üye)

2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken (Üye)

10. Prof. Dr. R. Köksal Özgül (Üye)

İZİNLİ  
3. Prof. Dr. M. Yıldırım Sara (Üye)

11. Prof. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye)

4. Prof. Dr. Sevda F. Müftüoğlu (Üye)

12. Prof. Dr. Leyla Dinç (Üye)

5. Prof. Dr. Cenk Sökmensüer (Üye)

13. Prof. Dr. Hatice Doğan Buzoğlu (Üye)

6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye)

İZİNLİ  
14. Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Üye)

İZİNLİ  
7. Prof. Dr. Ali Düzova (Üye)

İZİNLİ  
15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl (Üye)

8. Prof. Dr. Levent Akın (Üye)

16. Av. Meltem Onurlu (Üye)