

Hipertrofik kardiyomiyopatide olumsuz klinik olayları öngörmeye sol atriyum boyutunun önemi

Importance of left atrial size in predicting adverse clinical events in hypertrophic cardiomyopathy

Dr. Gökhan Kahveci,¹ Dr. Fatih Bayrak,² Dr. Bülent Mutlu,³ Dr. Yelda Başaran³

¹Rize Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Rize; ²Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul;

³Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç: Bu çalışmada, hipertrofik kardiyomiyopatili (HKM) hastalarda gelişebilecek olumsuz klinik olayları öngörmeye sol atriyum boyutunun rolü araştırıldı.

Çalışma planı: Çalışmaya HKM tanısı konan ardışık 83 hasta (45 erkek, 38 kadın; ort. yaş 47±17) ileriye dönük olarak katıldı. Başvuruda hastalara standart transtorasik ekokardiyografi uygulandı. Sol atriyum çapı, parasternal uzun eksen pozisyonunda sistol sonunda ölçüldü ve vücut yüzey alanına oranlandı (sol atriyum çapı indeksi-SAÇİ). Hastalar kardiyovasküler ölüm ve/veya kalp yetersizliği semptomlarında kötüleşmeden oluşan klinik sonlanım açısından ortalama 622±366 gün (dağılım 14-1142 gün) süreyle takip edildi.

Bulgular: Yirmi yedi hastada (%32.5) olumsuz klinik olay (2 ölüm, 25 NYHA fonksiyonel sınıfında kötüleşme) gelişti. Hastalar SAÇİ ortanca değerine (2.5 cm/m²) göre incelendiğinde, SAÇİ ≥2.5 cm/m² olan hastaların log NT-proBNP düzeyleri ve en büyük duvar kalınlıkları daha fazla; klinik sonlanım, ileri NYHA fonksiyonel sınıfı, önemli mitral yetersizlik ve sol ventrikül çıkış yolu tıkanıklığı oranları daha yüksek bulundu. Yapılan ROC analizinde, SAÇİ için 2.2 cm/m² kestirim değerinin klinik sonlanımı öngörmedeki duyarlılığı %89, özgüllüğü %34, negatif ve pozitif öngörü değerleri sırasıyla %84 ve %38 bulundu. Kaplan-Meier analizinde, SAÇİ değeri <2.2 cm/m² olan hastalarda olumsuz sağkalım oranı anlamlı derecede yüksek idi. İkili lojistik regresyon analizinde artmış SAÇİ'nin belirleyicileri şunlardı: Kadın cinsiyet, ileri NYHA fonksiyonel sınıfı, log NT-proBNP, en büyük duvar kalınlığı, önemli mitral yetersizliği ve sol ventrikül çıkış yolu tıkanıklığı. Çokdeğişkenli analizde ise, log NT-proBNP artmış SAÇİ'nin tek bağımsız belirleyicisi idi (OR= 2.1; %95 Güven aralığı: 1.3-3.4; p=0.004).

Sonuç: Bulgularımız, SAÇİ'nin HKM'li hastalarda olumsuz klinik olayların tahmininde güçlü bir öngördürücü olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Atrium fonksiyonu, sol; kardiyomiyopati, hipertrofik; ekokardiyografi; kalp atriyumu; prognoz; risk faktörü.

Objectives: This study sought to investigate the role of left atrial diameter in predicting adverse clinical events in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM).

Study design: The study prospectively included 83 consecutive patients (45 males, 38 females; mean age 47±17 years) with HCM. Admission transthoracic echocardiograms were obtained. Left atrial diameter was measured at end-systole from the parasternal long-axis view and left atrial diameter index (LADI) was derived (left atrial diameter/body surface area). Clinical endpoints were defined as cardiovascular death and/or worsening heart failure symptoms. The mean follow-up period was 622±366 days (range 14 to 1142 days).

Results: Adverse clinical events were seen in 27 patients (32.5%), including two deaths and deterioration in NYHA functional class (n=25). Based on the median LADI of 2.5 cm/m², patients whose LADI was ≥2.5 cm/m² had a higher value of log NT-proBNP, increased maximal wall thickness, and higher rates of adverse events, advanced NYHA functional class, significant mitral regurgitation, and left ventricular outflow tract obstruction. In ROC analysis, the cutoff value of 2.2 cm/m² for LADI predicted adverse events with 89% sensitivity, 34% specificity, 84% negative and 38% positive predictive values. Kaplan-Meier analysis showed that patients with LADI <2.2 cm/m² had a significantly lower rate of adverse events. In binary logistic regression, predictors of increased LADI were female sex, advanced NYHA functional class, log NT-proBNP, maximal wall thickness, significant mitral regurgitation, and left ventricular outflow tract obstruction. However, log NT-proBNP was the only independent predictor of increased LADI in multivariate regression analysis (OR= 2.1; 95% CI: 1.3-3.4; p=0.004).

Conclusion: Our data suggest that LADI may be used as a powerful predictor of adverse clinical events in patients with HCM.

Key words: Atrial function, left; cardiomyopathy, hypertrophic; echocardiography; heart atria; prognosis; risk factors.

Geliş tarihi: 10.07.2008 Kabul tarihi: 05.11.2008

Yazışma adresi: Dr. Gökhan Kahveci, Rize Devlet Hastanesi, İslampaşa Mah., 53100 Rize.
Tel: 0464 - 223 62 90 Faks: 0464 - 217 03 64 e-posta: drmarist@yahoo.co.uk

Sol atriyum çapı, sol atriyum basıncını yansıtır ve aynı zamanda sol ventrikül önyükünün duyarlı bir göstergesidir. Sol atriyum çapındaki artışın atriyal fibrilasyon, inme ve ölüm için risk faktörü olduğu gösterilmiştir.^[1-5]

Hipertrofik kardiyomyopati (HKM) hastalarda yapılmış sınırlı sayıdaki çalışmada, genişlemiş sol atriyumun tekrarlayan atriyal fibrilasyon ve kötü klinik gidişin belirleyicisi olduğu saptanmıştır.^[6,7]

Çalışmamızda, HKM'li hasta grubunda artmış sol atriyum çapının klinik gidiş üzerine etkisi incelendi.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, Kasım 2002-Aralık 2005 tarihleri arasında hastanemize başvuran ardışık 83 HKM hastası (45 erkek, 38 kadın; ort. yaş 47±17) alındı. Hipertrofik kardiyomyopati tanısı, hipertrofiye yol açabilecek başka bir kardiyak veya sistemik hastalık bulunmaması durumunda, transtorasik ekokardiyografide sol ventrikülde hipertrofi (duvar kalınlığı en az 15 mm) saptanmasıyla kondu.^[8] Başvuruda hastalardan plazma N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid (NT-proBNP) düzeyi için kan örneği alındı, ardından ayrıntılı klinik ve ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Hastaların fonksiyonel kapasiteleri NYHA (New York Heart Association) sınıflamasına göre, laboratuvar sonuçlarından habersiz bir hekim tarafından değerlendirildi. Daha önceden miyektomi ya da septal ablasyon uygulanmış, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %55'in altında olan, eşlik eden kardiyovasküler (koroner arter hastalığı, organik kalp kapak hastalığı, hipertansiyon, atriyal fibrilasyon), akciğer veya böbrek hastalığı olan veya sağkalımı etkileyebilecek sağlık sorunu bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için lokal etik kurulu onayı alındı.

Ekokardiyografi. Standart M-mod, ikiboyutlu ve Doppler ekokardiyografi Vivid Five System (GE, Vingmed Ultrasound, Horten, Norveç) cihazı ve 2.5 ve 3.5 MHz transdüser kullanılarak yapıldı. Parasternal uzun eksen, kısa eksen, apikal 4 ve 2 boşluk pozisyonlarından elde edilen görüntüler kaydedildi.

En büyük duvar kalınlığı ikiboyutlu ekokardiyografi ile ölçüldü ve herhangi bir segmentteki en büyük kalınlık olarak tarif edildi.^[9] Sol ventrikül çıkış yolu zirve anlık gradiyenti, dinlenme sırasında sürekli dalga Doppler ile hesaplandı.^[10] Sol ventrikül diyastolik doluşu, diyastol sırasında apikal 4-boşluk pozisyonunda örnek volümü mitral yaprakçıkların uç kısmına konarak belirlendi. Mitral yetersizliği, renkli Doppler ekokardiyografi ile belirlenen yetersizlik jet alanının,

en büyük sol atriyum alanına oranlanmasıyla derecelendirildi.^[11] Orta ve ileri dereceli mitral yetersizliği önemli olarak değerlendirildi. Sol atriyum çapı sistol sonunda, parasternal uzun eksen pozisyonunda ölçüldü ve vücut yüzey alanına oranlandı (Sol atriyum çapı indeksi - SAÇİ). Hastaların sol atriyum çapları sadece başvuruda ölçüldü. Başvurudaki tek ölçüm değerinin takipteki prognostik önemi araştırıldı.

Klinik sonlanım. Klinik sonlanım, kardiyovasküler ölüm ve/veya kalp yetersizliği semptomlarında kötüleşme (NYHA sınıf I-II hastaların sınıf III-IV'e, sınıf III hastaların sınıf IV'e ilerlemesi ve sınıf IV hastaların ileri klinik bozulmaya bağlı hastaneye yatırılışı) olarak tanımlandı. Ortalama takip süresi 622±366 gün (dağılım 14-1142 gün) idi.

İstatistiksel değerlendirme. İstatistiksel değerlendirme için SPSS for Windows (version 11.5) programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma olarak belirtildi. Sürekli değişkenlerin grup karşılaştırmasında iki uçlu Student t-testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Fisher kesin ya da ki-kare testi kullanıldı. NT-proBNP değerleri normal dağılım göstermediği için logaritmik değerleri alınarak istatistik yapıldı. Artmış sol atriyum çapının tekdeğişkenli belirleyicilerini saptamak için ikili lojistik regresyon analizi uygulandı. Bu analizde anlamlı kabul edilen değişkenler için çokdeğişkenli analiz yapıldı. ROC (receiver operating characteristic) analizi ile sol atriyum çapının klinik sonlanımı belirlemedeki kestirim değeri saptandı. Bu değer üzerinde ve altında olan grupların olaysız sağkalım oranlarını karşılaştırmak için Kaplan-Meier sağkalım analizi yapıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların demografik, klinik ve ekokardiyografik özellikleri Tablo 1'de sunuldu.

Altmış altı hastada (%79.5) asimetric septal hipertrofi (diyastol sonu septal kalınlığın, diyastol sonu sol ventrikül posterior duvar kalınlığına oranı >1.5), 11 hastada (%13.3) konsantrik sol ventrikül hipertrofisi, altı hastada (%7.2) ise apikal hipertrofi saptandı. Otuz beş hastada (%42.2) dinlenme sırasında sol ventrikül çıkış yolu tıkanıklığı (>30 mmHg gradiyent) görüldü. Başvuruda, hastaların %86'sı beta-bloker, %33'ü anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ya da anjiyotensin reseptör blokleri, %15'i kalsiyum kanal blokleri, %5'i amiodaron kullanmaktaydı.

Ortalama en büyük duvar kalınlığı 2.5±0.5 cm, ortalama SAÇİ 2.55±0.50 cm/m², ortancası

Tablo 1. Klinik ve ekokardiyografik değişkenlerin sol atriyum çapı indeksi (SAÇİ) ortancasına göre dağılımı

	Tüm hastalar (n=83)			SAÇİ <2.5 cm/m ² (n=42)			SAÇİ ≥2.5 cm/m ² (n=41)			p
	n	%	Ort.±SS	n	%	Ort.±SS	n	%	Ort.±SS	
Kadın cinsiyet	38	45.8		13	31.0		25	61.0		0.006
Yaş (yıl)			47±17			45±17			49±18	A.D
Beden kütle indeksi (kg/m ²)			26.2±5.1			26.5±5.8			26.0±4.3	A.D
Ani ölüm için aile öyküsü	20	24.1		11	26.2		9	22.0		A.D
Senkop öyküsü	18	21.7		9	21.4		9	22.0		A.D
Sistolik kan basıncı (mmHg)			127±27			129±28			126±27	A.D
Diyastolik kan basıncı (mmHg)			73.9±15			73.5±14			74±16	A.D
NYHA fonksiyonel sınıf										
I	32	38.6		21	50.0		11	26.8		
II-III	51	61.5		21	50.0		30	73.2		0.026
Sol ventrikül çıkış yolu tıkanıklığı	35	42.2		11	26.2		24	58.5		0.003
En büyük duvar kalınlığı (cm)			2.5±0.5			2.4±0.5			2.6±0.6	0.028
Sol ventrikül										
Diyastol sonu çapı (cm)			4.3±0.7			4.3±0.6			4.3±0.7	A.D
Sistol sonu çapı (cm)			2.4±0.6			2.4±0.5			2.5±0.7	A.D
Ejeksiyon fraksiyonu (%)			75±10			76±10			75±11	A.D
Mitral doluş										
E dalgası (m/sn)			0.76±0.2			0.76±0.3			0.76±0.2	A.D
A dalgası (m/sn)			0.75±0.3			0.74±0.3			0.77±0.3	A.D
Deselerasyon zamanı (msn)			213±75			211±74			215±77	A.D
İzovolumik relaksasyon zamanı (msn)			110±29			108±28			112±31	A.D
Önemli mitral yetersizliği	33	39.8		12	28.6		21	51.2		0.029
Klinik sonlanım	27	32.5		8	19.1		19	46.3		0.007
NT-proBNP (pg/ml)			2251±4399			1246±2493			3280±5581	0.0001
Log NT-proBNP			6.8±1.4			6.2±1.4			7.4±1.1	0.0001

AD: Anlamli değil; NTproBNP: N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid; NYHA: New York Heart Association.

2.49 cm/m² bulundu. Fonksiyonel sınıf 32 hastada (%38.6) NYHA sınıf I, 34 hastada (%41) sınıf II, 17 hastada (%20.5) sınıf III bulundu. Ortalama NT-proBNP düzeyi 2251±4399 pg/ml idi.

Sol atriyum çapının klinik önemi. Takip süresince 27 hastada (%32.5) olumsuz klinik sonlanım gelişti. Bu hastaların ikisinde ani ölüm, 25'inde NYHA fonksiyonel sınıfında kötüleşme ve/veya hastaneye yatış görüldü.

Belirlenen SAÇİ ortancasına göre hastalar iki gruba ayrılarak incelendi (Tablo 1). Sol atriyum çapı indeksi ≥2.5 cm/m² olan hastaların log NT-proBNP düzeyleri ile en büyük duvar kalınlıkları daha fazla idi. Ayrıca, bu grupta klinik sonlanım, ileri NYHA fonksiyonel sınıfı, önemli mitral yetersizlik ve sol ventrikül çıkış yolu tıkanıklığı oranları daha yüksek bulundu.

Yapılan ROC analizinde, SAÇİ için 2.2 cm/m²'lik kestirim değerinin %89 duyarlılık, %34 özgüllük, %84 negatif öngörü ve %38 pozitif öngörü değeriyle klinik sonlanımı öngördüğü saptandı (Eğri altında kalan alan = 0.704; Şekil 1). Kaplan-Meier sağkalım

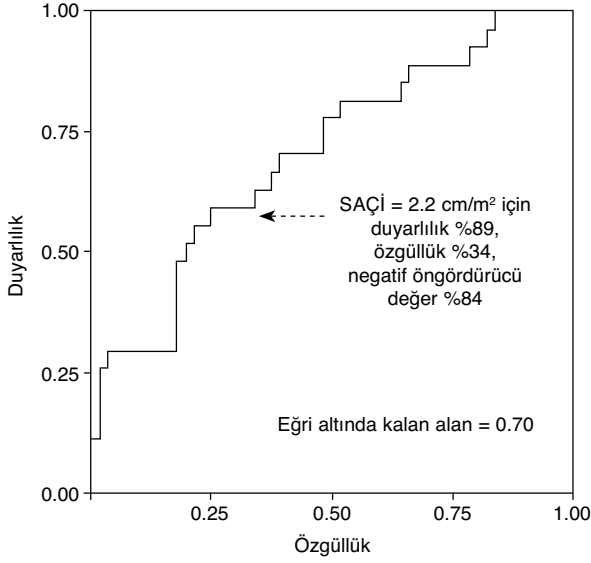
analizinde, SAÇİ değeri 2.2 cm/m²'nin altında olan hastalarda olaysız sağkalım oranının anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (Şekil 2).

Artmış sol atriyum çapının belirleyicileri. İkili lojistik regresyon analizinde artmış sol atriyum çapının belirleyicileri şunlardı: Kadın cinsiyet, ileri NYHA fonksiyonel sınıfı, log NT-proBNP, en büyük duvar kalınlığı, önemli mitral yetersizliği ve sol ventrikül çıkış yolu tıkanıklığı. Çokdeğişkenli analizde ise log NT-proBNP, artmış sol atriyum çapının bağımsız tek belirleyicisi olarak bulundu (OR= 2.1; %95 Güven aralığı: 1.3-3.4; p=0.004).

TARTIŞMA

Çalışmamızda sol atriyum çapının HKM'li hastalardaki klinik önemini araştırdık. Sol atriyum çapının, uzun dönem takipte olumsuz klinik sonlanım ile ilişkili olduğunu ortaya koyduk.

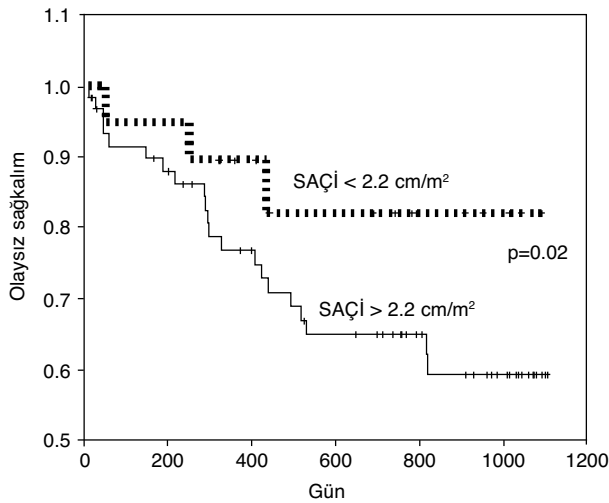
Hipertansiyon, ventriküler hipertrofi ve diğer kardiyovasküler hastalıklar, diyastolik disfonksiyona ve dolayısıyla sol ventrikül doluş basıncında artmaya ve kronik basınç yüklenmesi ile de atriyal yeniden



Şekil 1. Sol atriyum çapı indeksinin (SAÇİ) olumsuz klinik sonlanımı belirlemedeki değerini gösteren ROC analizi.

şekillenmeye yol açarlar. Hipertrofik kardiyomyopati hastaların hemen hepsinde diyastolik disfonksiyon vardır.^[12] Bu hastalarda diyastolik disfonksiyon, ventriküler gevşemenin uzaması, ventriküler emme işlevinin kaybı, miyokardiyal fibrozisin artışı ve duvar sertliğinin artması gibi birçok karmaşık olayın ortak sonucudur. Bu durum, çoğunlukla göğüs ağrısı ve nefes darlığı olarak klinikte kendini gösterir.^[13] Sol ventrikül doluş basıncının yüksek oluşu zamanla sol atriyal basıncı artırır ve sonuçta sol atriyum genişler.^[14]

Hipertrofik kardiyomyopatide sol atriyum genişlemesi yaygındır ve daha önceki çalışmalarda sol



Şekil 2. Sol atriyum çapı indeksinin (SAÇİ) 2.2 cm/m²'lik kestirim değerine göre düzenlenmiş Kaplan-Meier eğrisi.

ventrikül çıkış yolu tıkanıklığı, diyastolik disfonksiyon ve tekrarlayan/kronik atriyal fibrilasyon ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalarda ekokardiyografik olarak belirlenen sol atriyum çapının, diyastolik disfonksiyonu göstermede, diğer sol ventrikül doluşunu gösteren parametrelere göre daha güvenilir olduğu gösterilmiştir.^[15]

Nistri ve ark.^[17] geniş bir HKM grubunu dokuz yıl takip etmişler, başlangıç sol atriyum çapının her 5 mm'lik artışının bütün nedenlere bağlı ölüm riskini %20 artırdığını göstermişlerdir. Başka bir çalışmada ise, cerrahi miyektomi öncesi ölçülen sol atriyum çapının, işlem sırasında ya da sonrasındaki ölümün tek klinik ve/veya ekokardiyografik öngördürücüsü olduğu saptanmıştır.^[16]

Hipertrofik kardiyomyopati hastalarda semptomların nedeni, miyokardiyal yetersiz kanlanması, dinamik sol ventrikül çıkış yolu tıkanıklığı, mitral yetersizliği ve diyastolik disfonksiyonun toplam etkisi olabilir. Bu nedenle, genişlemiş sol atriyum olumsuz klinik sonlanım hakkında bilgi verebilir. Hatta bir derlemede, kalp hastalıkları için sol atriyumun, diyabetli hastaların takibinde kullanılan glikolize hemoglobin kadar yararlı bir parametre olduğu bildirilmiştir.^[17]

Çalışmamızda NT-proBNP, sol atriyum genişlemesinin tek bağımsız öngördürücüsü olarak belirlendi. Bu sonuç çok şaşırtıcı değildir. Çünkü, en büyük duvar kalınlığı, sol ventrikül çıkış yolu tıkanıklığı ve mitral yetersizliği gibi sol atriyum genişlemesine yol açan nedenlerin, aynı zamanda artmış plazma NT-proBNP düzeyleri ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[18]

Sol atriyum genişlemesi atriyal fibrilasyon gelişimine, kalp yetersizliği semptomlarında ve ölüm riskinde artışa yol açabilir. Hipertrofik kardiyomyopati hastasının yaşamı boyunca atriyal fibrilasyon riski %25'in üzerindedir. Atriyal fibrilasyon gelişimi, semptomatik durumda kötüleşmeye, inmeye ve ölüme yol açabilir.^[19] Çalışmamızda, sol atriyum çapı indeksinin kestirim değerinin altında olduğu hastalarda olaysız sağkalım oranının yüksek olduğunu saptadık (duyarlılık %89, negatif öngördürücü değer %84). Sol atriyum genişlemesine yol açan etkenlerin ortadan kaldırılması (en büyük duvar kalınlığının azaltılarak sol ventrikül çıkış yolu tıkanıklığının giderilmesi ya da mitral yetersizliğinin düzeltilmesi) klinik gidişin iyi olmasını sağlayacaktır. Ekokardiyografi ile sol atriyum çapı ölçümü tekrarlanabilir, kolay ve ucuz bir yöntemdir. Sonuç olarak, rutin yüzey ekokardiyografi ile parasternal uzun eksenle ölçülen sol atriyum çapı HKM'li hastaların klinik gidişi hakkında değerli bilgi vermektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında, diyastolik fonksiyonların invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilmiş olması, sol atriyum ölçümünün tek düzlemde (anteroposterior) yapılmış olması (Bu durum bazı hastalarda sol atriyum çapının olduğundan daha küçük ölçülmesine yol açmış olabilir.) sayılabilir. Ayrıca, ölen hasta sayısı az olduğu için, sol atriyum çapının ölüm üzerine olan etkisi tam olarak incelenememiş olabilir.

KAYNAKLAR

1. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;89:724-30.
2. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1995;92:835-41.
3. Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC, Takemoto Y, et al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc* 2001;76:467-75.
4. Beinart R, Boyko V, Schwammenthal E, Kuperstein R, Sagie A, Hod H, et al. Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:327-34.
5. Rossi A, Ciccoira M, Zanolla L, Sandrini R, Golia G, Zardini P, et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1425-30.
6. Tani T, Tanabe K, Ono M, Yamaguchi K, Okada M, Sumida T, et al. Left atrial volume and the risk of paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:644-8.
7. Nistri S, Olivetto I, Betocchi S, Losi MA, Valsecchi G, Pinamonti B, et al. Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy). *Am J Cardiol* 2006;98:960-5.
8. Klues HG, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1699-708.
9. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1778-85.
10. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;348:295-303.
11. Helmcke F, Nanda NC, Hsiung MC, Soto B, Adey CK, Goyal RG, et al. Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. *Circulation* 1987;75:175-83.
12. Ommen SR, Nishimura RA. Hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:239-91.
13. Geske JB, Sorajja P, Nishimura RA, Ommen SR. Evaluation of left ventricular filling pressures by Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: correlation with direct left atrial pressure measurement at cardiac catheterization. *Circulation* 2007;116:2702-8.
14. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:87-92.
15. Briguori C, Betocchi S, Losi MA, Manganelli F, Piscione F, Pace L, et al. Noninvasive evaluation of left ventricular diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;81:180-7.
16. Woo A, Williams WG, Choi R, Wigle ED, Rozenblyum E, Fedwick K, et al. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005;111:2033-41.
17. Douglas PS. The left atrium: a biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1206-7.
18. Bayrak F, Kahveci G, Fotbolcu H, Tigen K, Mutlu B, Basaran Y. The role of plasma N-terminal pro B-type natriuretic peptide to predict the clinical course of patients with hypertrophic cardiomyopathy. [Article in Turkish] *Türk Kardiyol Dern Arş* 2005;33:77-83.
19. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, Gohman TE, Almquist AK, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA* 1999;281:650-5.