

# Mitral Annulus Kalsifikasyonu ile Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki<sup>¶</sup>

## THE RELATIONSHIP BETWEEN MITRAL ANNULAR CALCIFICATION AND CORONARY ARTERY DISEASE

Suat ALTINMAKAS\*, Bahadır DAĞDEVİREN\*\*, Nurgül KESER\*, Cihangir UYAN\*\*\*, Vakkas GÜMÜŞ\*\*\*\*, Oral PEKTAŞ\*\*\*\*\*

\* Yrd.Doç.Dr., Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

\*\* Dr., Siyami Ersek Hastanesi,

\*\*\* Doç.Dr., Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

\*\*\*\* Dr., Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

\*\*\*\*\* Prof.Dr., Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, İSTANBUL

### Özet

Patolojik çalışmalar mitral annular kalsifikasyon (MAK) ve koroner aterosklerozun benzer etiyolojiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu çalışmanın amacı transtorasik ekokardiyografi ile MAK belirlenen olgularda koroner arter hastalığının (KAH) sıklığını ve ciddiyetini belirlemek ve, yaş ve cinsiyet açısından benzer olan bir kontrol grubu ile karşılaştırmaktır. Bu amaçla ekokardiyografik değerlendirmesinde MAK(+) olan 78 hastanın [ortalama yaşları: 67±8, 57'si kadın (%73)] koroner anjiyografik bulguları, ekokardiyografik değerlendirmede MAK (-) olan 92 hastanın [ortalama yaşları: 66±5, 65' kadın (%71)] koroner anjiyografik bulguları ile karşılaştırıldı. Tip II Diabetes Mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperkolesterolemi (HK) varlığı ve sigara kullanımı tüm hastalar için ortak kardiyak risk faktörü olarak belirlendi. Bulgular: Koroner anjiyografik bulgularının karşılaştırılması; mitral annular kalsifikasyonu kadın olgularda koroner arter hastalığı sıklığının anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır [MAK (+) %86 - MAK(-) %70  $p<0,05$ ]. Ancak KAH' a tutulan damar sayısı ve ana koroner arter hastalığının tutulum sıklığı açısından MAK (+) ve (-) olgular arasında anlamlı fark belirlenmemiştir. Risk faktörlerinin değerlendirilmesinde, DM, HT, yaş ve MAK varlığı KAH ile korelasyon göstermiştir. Bununla birlikte yapılan multivariant analiz, KAH varlığının tahmininde cinsiyet ( $p=0,02$ ) ve MAK varlığının ( $p=0,04$ ) bağımsız belirleyiciler olduğunu ortaya koymuştur.

Bu sonuçlar MAK mevcut kadın hastalarda KAH'ın daha sık görüldüğünü ortaya koymakta ve MAK ile KAH'ın benzer etiyolojiye sahip olduğu hipotezini desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Mitral annular kalsifikasyon, Koroner arter hastalığı

T Klin Kardiyoloji 2000, 13:64-68

### Summary

Pathological studies suggest that mitral annular calcification (MAC) and coronary atherosclerosis have similar etiology. The purpose of the study was to determine the prevalence and severity of coronary artery disease (CAD) in patients with MAC detected by transthoracic echocardiography and to compare with sex and age matched control subjects. For this purpose we evaluated angiographic results of 78 patients [mean ages: 67±8, 57 females (%73)] with MAC and 92 patients [mean ages: 66±5, 65 females (%71)] without MAC. Presence of DM, hypertension (HT), hypercholesterolemia, and smoking were also accepted as cardiac risk factors in all patients. The comparison of angiographic results showed that coronary artery disease prevalence was significantly higher in female patients with MAC than control subjects (86% versus 70%,  $p<0,05$ ). But the number of vessels involved by CAD and prevalence of main coronary artery disease was not found significantly different between MAC(+) and (-) groups. CAD was correlated with DM, MAC, HT and age in evaluation of risk factors. However, multivariate analysis defined MAC ( $p=0,02$ ) and sex ( $p=0,04$ ) as independent predictors for the presence of CAD.

The results show increased prevalence of CAD in female patients with MAC and supports hypothesis that mitral annular calcification (MAC) and coronary atherosclerosis have similar etiology.

**Key Words:** Mitral annular calcification, Coronary artery disease

T Klin J Cardiol 2000, 13:64-68

**Geliş Tarihi:** 20.10.1999

**Yazışma Adresi:** Dr.Suat ALTINMAKAS  
Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji AD Maltepe, İSTANBUL

<sup>¶</sup> Bu çalışma XV. Ulusal Kardiyoloji Kongresinde (Ekim-1999) poster olarak sunulmuştur.

Annular kalsifikasyon kapak ringlerini, mitral kapak posterior leaflet ventriküler yüzünü, aortik kuspislerin aortik yüzünü ve kalbin fibröz iskelet sistemini tutan yaşlanma ile ortaya çıkan ve daha çok kadınlarda görülen degeneratif bir patolojidir (1-5). Bu degeneratif patoloji sonucu oluşan idi-

opatik mitral annulus kalsifikasyonu (MAK) ise otopsi çalışmalarında en sık gözlenen kardiyak anomalilerdendir (6). Genç olgular üzerinde yapılan otopsi çalışmaları koroner atherosklerozun etyolojisinde rol aldığı düşünülen köpük hücrelerinin mitral kapak posterior leaflet ventriküler yüzünde ve aortik küspislerin aortik yüzünde de olduğu gösterilmiştir (4,5). Köpük hücrelerinin bu lokalizasyonundan dolayı koroner arter hastalığı (KAH) ile mitral annular kalsifikasyonun ortak etiyolojiye sahip olabileceği düşünülmüş ve otopsi çalışmalarında mitral annulus kalsifikasyonu olan olgularda koroner arterlerde aterosklerotik kalsifikasyon ve daralmanın daha sık olması bu teoriyi desteklemiştir (4). MAK varlığında KAH görülme sıklığı ve ciddiyetini klinik olgular üzerinde araştıran tek çalışmada ise bu olgularda KAH sıklığının kontrol grubuna oranla arttığı bildirilmiştir (7). Bizim bu çalışmayı yapmamızdaki amaç; transtorasik ekokardiyografi ile mitral annular kalsifikasyon belirlenen olgularda koroner arter hastalığının sıklığı ve ciddiyetini araştırmak ve, yaş ve cinsiyet açısından benzer bir kontrol grubu ile kıyaslamaktır.

### Metod

Bu amaçla çalışmamıza 1998 ve 1999 yılları içinde değişik nedenlerle koroner anjiyografileri yapılan ve ekokardiyografik değerlendirmelerinde mitral annulus kalsifikasyonu belirlenen [MAK(+) Grup] 57'si kadın olan 78 hasta (Ortalama yaş:67±8) alınırken, kontrol grubu olarak aynı dönemler arasında koroner anjiyografileri yapılan ve ekokardiyografik değerlendirmede mitral annulus kalsifikasyonu olmayan [MAK (-) Grup] 65'i kadın 92 hasta (Ortalama yaş:66±5) alındı.

Romatizmal kapak hastalığı, kardiyomiyopati, prostetik kalp kapağı ve kronik böbrek yetersizliği olan hastalar çalışma dışında tutuldu. Hastaların tamamına ekokardiyografik değerlendirme sol lateral dekubitus pozisyonunda Vingmed GFM 725 -3,25 MHz mekanik prob ile gerçekleştirildi. Mitral annulus kalsifikasyonu tanısı atriyo-ventriküler bileşke bölgesinde ve posterior mitral leaflette ekodense görüntü belirlenmesi ile konuldu. Hastaların tümüne koroner anjiyografi ve sol kalp kateterizasyonu femoral arterden standart Judkins tekniği ile uygulandı. Koroner arterlerde darlık yaratan lez-

yonların ciddiyet dereceleri digital kayıtlar üzerinden kantitatif olarak hesaplandı. Sol ana koroner arterde %50, major koroner arterlerde %70 ve üzerindeki darlıklar ciddi darlık olarak kabul edildi. Bu darlık düzeyinin altındaki lezyonlar ise ciddi olmayan darlıklar olarak sınıflandı. Çalışmamızda koroner arter hastalığı açısından risk faktörleri olarak diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperkolesterolemi, sigara öyküsü sorgulandı. DM varlığı için hastanın bu nedenle önceki bir dönemde veya halen tedavi görüyor olması kriteri alındı. HT varlığı için sistolik kan basıncının 140, diastolik kan basıncının 90 mmHg üzerinde olması veya HT için ilaç tedavisi görüyor olma kriteri aranırken hiperkolesterolemi için kolesterol düzeyinin 200 mg/dl üzerinde olma kriteri arandı.

İstatistiksel değerlendirme: Çalışmamızda sürekli sayısal veriler grup ortalaması ± standart sapma olarak belirtildi ve bu tür verilerin karşılaştırılmasında student t testi kullanıldı. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak grup oranları şeklinde verildi ve karşılaştırmaları Ki-kare testi ile yapıldı. Koroner arter hastalığı ve mitral annular kalsifikasyon için bağımsız değişkenleri belirlemede multivariant analiz kullanıldı. P<0,05 olması anlamlı kabul edildi. KAH ile risk faktörleri arasındaki korelasyon ise Pearson testi ile değerlendirildi.

### Bulgular

Her iki grupta risk faktörlerinin görülme sıklığı ve hasta gruplarının genel özelliklerine ait veriler ve istatistiksel karşılaştırması Tablo 1'de, koroner anjiyografi uygulanmasının nedenleri ve grup oranları Tablo 2'de görülmektedir. MAK (+) ve

**Tablo 1.** Hasta gruplarında yaş, cinsiyet ve risk faktörlerinin dağılımı

	MAK (+) n=78	MAK (-) n=92	p Değeri
Yaş	67±8	66±5	>0,05
Kadın/Erkek Oranı	%73/27	%71/29	>0,05
Hiperkolesterolemi	23 (%30)	22 (%24)	>0,05
Hipertansiyon	36 (% 46)	24 (%26)	<0,05
Diabet	18 (% 23)	16 (%17)	>0,05
Sigara	7 ( % 9)	11 ( %12)	>0,05

MAK: Mitral annular kalsifikasyon

**Tablo 2.** Koroner anjiyografi uygulama nedenleri

	MAK (+) n= 78	MAK (-) n=92	p Değeri
Miyokard İnfarktüsü	24 (%31)	23 (%25)	>0,05
Kararlı Angina	31 (%40)	32 (%36)	>0,05
Kararsız Angina	12 (%15)	18 (%19)	>0,05
Diğer Nedenler	11 (%14)	19(%20)	>0,05

MAK: Mitral annular kalsifikasyon

**Tablo 3.** MAK(+) ve MAK(-) olgularda KAH sıklığı ve ciddiyeti

	MAK (+) n=78	MAK (-) n=92	p değeri
KAH(+)	70 (%90)	69 (%75)	<0,01
3 Damar Hastalığı	32 (%42)	38 (%41)	Anlamsız
2 Damar Hastalığı	18 (%23)	12 (%14)	Anlamsız
Tek Damar Hastalığı	12 (%15)	9 (%10)	Anlamsız
Ana Koroner Hast.	5 (%7)	5 (%5)	Anlamsız
Ciddi olmayan KAH	3 (%4)	5 (%5)	Anlamsız
Kadın olgu sayısı	n=57	n=65	
KAH(+) Kadınlar	49 (%86)	45 (%70)	<0,05

MAK: Mitral annular kalsifikasyon; KAH: Koroner arter hastalığı

MAK (-) hastaların koroner anjiyografik bulgularının istatistiksel karşılaştırmadan elde edilen sonuçlar ise Tablo 3'de görülmektedir. Tablo 1 ve 2'de görüldüğü gibi MAK (+) ve (-) olgular arasında HT dışında risk faktörleri, geçirilmiş miyokard infarktüsü görülme sıklığı ve anjiyografik değerlendirme nedenleri açısından anlamlı fark gözlenmemiştir.

Ancak Tablo 3'de görüldüğü üzere mitral annulus kalsifikasyonu olan olgularda koroner arter hastalığı görülme sıklığı anlamlı derecede yüksek olarak bulunurken, koroner arter hastalığına yakalanan damar sayısı ve ana koroner arter hastalığının görülme sıklığı açısından kontrol grubu ile MAK (+) grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Hasta grupları arasında KAH sıklığının cinsiyet ile ilişkisini değerlendirmek amacı ile yapılan karşılaştırmada ise MAK (+) ve (-) erkek hastalar arasında anlamlı fark yok iken [MAK (+) %100 - MAK (-) %88  $p>0,05$ ] kadın hastalar arasında MAK (+) olanlarda KAH sıklığı anlamlı derecede yüksektir. Koroner arter hastalığı ile risk faktörleri arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan değerlendirmede KAH ile diyabet, hipertansiyon, MAK, cinsiyet ve yaş arasında anlamlı korelasyon

bulunurken, multivariant analiz ile yapılan değerlendirmede KAH varlığı için mitral annular kalsifikasyon ( $p=0,04$ ) ve cinsiyetin ( $p=0,02$ ) bağımsız belirleyiciler olduğunu ortaya koymuştur.

## Tartışma

Kapak ringlerini, aortik kuspisleri ve mitral leafletleri etkileyen annular kalsifikasyonun bir formu olan mitral annular kalsifikasyonun yaşlı ve kadın hastalarda daha sık olarak görüldüğü bilinmektedir (1-6). Çoğunlukla fonksiyonel önemi olmayan MAK'ın mitral darlığı, mitral yetersizliği, sol kalp boşluklarında genişleme, ileti kusurları, inme ve endokardit ile ilişkili olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (2-5,8-16). Ancak koroner arter hastalığı ile MAK'ın ortak etiyojolojiye sahip olabileceği ilk olarak otopsi çalışmalarında iddia edilmiştir (4-5). Bu çalışmalarda temel olarak koroner ateroskleroz patogenezinde rol alan köpük hücrelerin sadece koroner arterlerin endotelinde değil aortik küspislerin aortik yüzeyinde, mitral kapak posterior leafletin ventriküler yüzünde bulunması benzer etiyojolojiyi düşündürmüştür. Köpük hücrelerinin zamanla büyüyerek metabolik ihtiyaçlarının artması ve bu ihtiyacın karşılanamaması durumunda bu hücrelerde dejenerasyon ve kalsifikasyon oluşması bu hücrelerin görüldüğü bölgelerde kalsifikasyon oluşumunun nedeni olduğu ileri sürülmüştür (5). Ayrıca transözefajial ekokardiyografi ile yapılan çalışmalarda ise aortik aterom plakları ile KAH'ın birlikteliği gösterilmiştir (17-19). Ancak MAK belirlenen olgularda koroner arterlerde aterosklerotik daralmaların ve kalsifiye plakların görülmesi otopsi çalışmalarında MAK ve KAH'ın ortak etiyojolojiye sahip olduğunu ileri sürerken bu durum klinik olgular üzerinde sadece bir çalışmada değerlendirilmiş ve patolojik çalışmaları destekleyen sonuçlar elde edilmiştir (7). Klinik olarak MAK'lı olgular üzerinde yapılan bu çalışmada MAK varlığına yüksek oranda KAH ve aortik aterom varlığının eşlik ettiği gösterilmiştir. Bu çalışma sonuçları MAK, aortik aterom ve KAH'ın ortak etiyojolojiye sahip olduğunu ileri süren çalışmaları desteklemektedir (7,17-19). Fakat MAK'lı olgularda Adler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (7) cinsiyet yönünden dengelenmiş bir kontrol grubu

alınmamıştır, bizim çalışmamızda ise yaş ve cinsiyet açısından dengelenmiş bir kontrol grubu karşılaştırma için kullanılmıştır. Bu çalışmada da bizim çalışmamız ile benzer olarak MAK varlığının yüksek oranda KAH ile birlikte olduğunu göstermiştir. Fakat bu çalışmada KAH ciddiyetini göstermek için değerlendirilen KAH'a tutulan damar sayısının ve sol ana koroner arter hastalığının MAK'lı olgularda daha yüksek oranda olduğu ileri sürülmüştür (7). Bizim çalışmamızda ise MAK'lı olgularda koroner arter hastalığına tutulan damar sayısı ve sol ana koroner arter hastalığı görülme sıklığının farklı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu nedenle MAK varlığına bakarak hastalarda KAH ciddiyetini tahmin için daha fazla sayıda hasta içeren çalışmaların sonucunu beklemek daha doğru olacaktır.

Mitral annular kalsifikasyon ve aortik ateroskleroz kardiyak risk faktörleri ile ilişkisini gösteren çalışmalar sigara dışında KAH için geçerli risk faktörlerin bu patolojiler için de geçerli olduğunu ortaya koymuştur (4,5,20,21). Bu nedenle bizim çalışmamızda da KAH ve MAK için ortak risk faktörleri değerlendirilmiş ve bu risk faktörlerinden sadece hipertansiyon sıklığının MAK'lı olgularda daha yüksek oranda bulunduğu belirlenmiştir. Fakat multivariyant analiz ile yapılan değerlendirmede MAK varlığı için hipertansiyonun bağımsız bir değişken olduğu gösterilememiştir. Bu nedenle bu risk faktörlerinden herhangi birini MAK varlığı için bağımsız bir belirleyici olarak değerlendirmek mümkün değildir.

Çalışmamızda koroner anjiyografiye giden hastalar arasında koroner arter hastalığı varlığını tayinde etkili bağımsız değişkenleri belirlemek için yapılan multivariyant analiz ise KAH varlığı için cinsiyet ve MAK'ın bağımsız faktörler olduğunu göstermiştir. Bu sonuç yaşlı kadın hastalarda MAK belirlenmesinin, yüksek oranda KAH varlığını işaret ettiği için hasta başı değerlendirmede faydalı bir bulgu olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak bu çalışma MAK belirlenen kadın hastalarda KAH'ın daha yüksek oranda görüldüğünü ortaya koymakta ve MAK'ın koroner arter hastalığı ile benzer etiyolojiye sahip olduğunu ileri süren patolojik çalışmaları desteklemektedir.

## KAYNAKLAR

1. Roberts WC and Waller BF. Mitral valve "annular" calcium forming a complete circle or "O" configuration. Clinical and necropsy observations. *Am Heart J* 1981; 101:619.
2. Korn D, DeSanctis RW, Sell S. Massive calcification of the mitral annulus: a clinicopathological study of fourteen cases. *N Engl J Med* 1962;267:200-9.
3. Fulkerson PK, Beaver BM, Auseon JC, Graber HL. Calcification of the mitral annulus: etiology, clinical association, complications, and therapy. *Am J Med* 1979;66:967-77.
4. Roberts WC. The senile cardiac calcification syndrome. *Am J Cardiol* 1986;58:572-4.
5. Thubrikar MJ, Deck JD, Aduad J, Chen JM. Intramural stress as a causative factor in atherosclerotic lesion of the aortic valve. *Atherosclerosis* 1985;55:299 -311.
6. Mann JM, and Davies MJ. The pathology of the mitral valve. In: Wells FC, and Shapiro LM, eds. *Mitral Valve Disease*. 2nd ed. London: Butterworths, 1996: 16-27.
7. Adler Y, Herz I, Vaturi M, Fusman R, Shohat-Zabarski R, Fink N, et al. Mitral Annular Calcium Detected by Transthoracic Echocardiography Is a Marker for High Prevalence and Severity of Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography. *Am J Cardiol* 1998;82:1183-6.
8. Aronow WS. Mitral annular calcification: significant and worth acting upon. *Geriatrics* 1991;46:73- 86.
9. Rytand DA, Lipsitch LS. Clinical aspects of calcification of the mitral annulus fibrosus. *Arch Intern Med* 1946;78:544-64.
10. Furlan AJ, Cracium AR, Salcedo EE, Mellino M. Risk of stroke in patients with mitral annulus calcification. *Stroke* 1984;15:801-5.
11. Kirk RS, Russell JGB. Subvalvular calcification of mitral valve. *Br Heart J* 1969;31:684-92.
12. Nair CK, Thomson W, Ryschon K, Cook C, Hee TT, Sketch MH. Long term follow-up of patients with echocardiographically detected mitral annulus calcium and comparison with age- and sex-matched control subjects. *Am J Cardiol* 1989;63:465-70.
13. Burnside JW, DeSanctis RW. Bacterial endocarditis on calcification of the mitral annulus fibrosus. *Ann Intern Med* 1972;76:615-8.
14. Rem JA, Hachinski VC, Boughner DR, Barnett HJM. Value of cardiac monitoring and echocardiography in TIA and stroke patients. *Stroke* 1985;16:950-6.
15. Nishide M, Irino T, Gotoh M, Naka M, Tsuji K. Cardiac abnormalities in ischemic cerebrovascular disease studied by two-dimensional echocardiography. *Stroke* 1983;14:541-5.
16. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990;323:1505-11.

17. Adler Y, Zabarski RS, Vaturi M, Shapira Y, Ehrlich S, Jortner R et al.. The association between mitral annulus calcium and aortic atheroma as detected by transesophageal echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1998;81:784-6.
18. Fazio GP, Redberg RF, Winslow T, Schiller NB. Transesophageal echocardiographically detected atherosclerotic aortic plaque is a marker for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:144-50.
19. Khoury Z, Gottlieb S, Stern S, Keren A. Frequency and distribution of atherosclerotic plaques in the thoracic aorta as determined by transesophageal echocardiography in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;79:23-7.
20. Roberts WC. Morphologic features of the normal and abnormal mitral valve. *Am J Cardiol* 1983;51:1005-28.
21. Sprecher DL, Schaefer EJ, Kent KM, Gregg RE, Zech LA, Hoeg JM, McManus B, Roberts WC, Brewer HB. Cardiovascular features of homogenous familial hypercholesterolemia: analysis of 16 patients. *Am J Cardiol* 1984;54:20-30.