

**T. C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TEK KAPAK VE ÇİFT KAPAK KALSİFİKASYONLU
HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER RİSK
FAKTÖRLERİ VE KAROTİS İNTİMA MEDIA
KALINLIĞININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. JÜLİDE YAĞMUR
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. HASAN TURHAN**

MALATYA 2007

**T. C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TEK KAPAK VE ÇİFT KAPAK KALSİFİKASYONLU
HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER RİSK
FAKTÖRLERİ VE KAROTİS İNTİMA MEDIA
KALINLIĞININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. JÜLİDE YAĞMUR
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. HASAN TURHAN**

MALATYA 2007

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	II
KISALTMALAR DİZİNİ.....	III
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kalsifikasyon.....	3
2.1.1. Kardiyovasküler Sistem Kalsifikasyonu.....	4
2.1.1.1. Vasküler Kalsifikasyon.....	5
2.1.1.2. Ateroskleroz.....	8
2.1.1.3. Karotis İntima Media Kalınlığı.....	11
2.1.1.4. Aort Kapak Kalsifikasyonu.....	15
2.1.1.4.1. Tanım.....	15
2.1.1.4.2. Patogenezi.....	17
2.1.1.4.3. Ateroskleroz ile İlişkisi.....	21
2.1.1.4.4. Tedavi.....	23
2.1.1.5. Mitral Annüler Kalsifikasyon.....	24
2.1.1.5.1. Tanım.....	24
2.1.1.5.2. Sıklığı.....	24
2.1.1.5.3. Etyopatogenezi.....	25
2.1.1.5.4. Klinik Önemi.....	26
2.1.1.5.5. Ateroskleroz ile İlişkisi.....	28
2.1.1.5.6. Tanı.....	29
2.1.1.5.7. Tedavi.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Araştırma Grubu.....	31
3.2. İstatistiksel Değerlendirme.....	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ.....	41
7. ÖZET.....	42
8. SUMMARY.....	43
9. KAYNAKLAR.....	44

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Ön (yakın) ve arka (uzak) duvarın ultrasonografik görünümü.....	13
Şekil 2. Normal ve kalsifik aortik kapak.....	15
Şekil 3. Aortik kapak kalsifikasyonunda aterosklerotik süreçler.....	18
Şekil 4. Mitral ve aort kapak kalsifikasyonu.....	30
Şekil 5. İntima media kalınlığının ultrasonografik görünümü.....	32
Tablo 1. Aort kapak kalsifikasyonu için risk faktörleri.....	22
Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri.....	34
Tablo 3. Çift kapak kalsifikasyonunun bağımsız belirleyicileri.....	35

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ADE:** Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ATP III: Yetişkin Tedavi Paneli III
AKK: Aort kapak kalsifikasyonu
BMP2: Kemik matriks proteini 2
DM: Diyabetes mellitus
HDL: High density lipoprotein
HT: Hipertansiyon
İMK: İntima media kalınlığı
KAH: Koroner arter hastalığı
KİMK: Karotis intima media kalınlığı
LDL: Low density lipoprotein
MAK: Mitral annüler kalsifikasyon
MGP: Matriks G1a proteini
Mİ: Miyokard infarktüsü
NCEP: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
OPN: Osteopontin
PTH: Paratiroid hormon
RAAS: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
TTE: Transtorasik ekokardiyografi
VK: Vasküler kalsifikasyon
VKİ: Vücut kitle indeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler kalsifikasyon, kan damarlarında, miyokarda ve kalp kapaklarındaki patolojik kalsiyum-fosfat birikimine işaret etmektedir. Kalsifikasyonun klinik sonuçları, yaygınlığına ve etkilediği organa bağlı olarak değişir. Kardiyovasküler sistemdeki kalsifikasyon, yerleşim yerine (kardiyak kapaklarda veya damarsal yapılarda) ve histolojisine göre (intimal veya medial kalsifikasyon) olarak sınıflandırılmıştır (1).

Aort kapak kalsifikasyonu (AKK), eşlik eden stenoz ile birlikte kapak replasmanı gerektiren en sık nedendir. Aortik skleroz olarak tanımlanan kan akımında tıkanıklığın olmadığı hafif kapak kalınlaşmasından, aortik stenoz olarak tanımlanan bozulmuş yaprakçık hareketinin olduğu şiddetli kalsifikasyona kadar değişen bir hastalık sürecidir (2). Daha önceki patolojik bir çalışma, erken aterosklerotik lezyonları tanımlayan köpük hücrelerini, koroner arterlerin endotelinde, posteriyor mitral lifletin valvüler yüzeyinde ve aortik kapakların aortik yüzeyinde saptamıştır (3). Diğer bazı araştırmalar, AKK'nin histopatolojik olarak aterosklerotik plaklara benzer olduğunu göstermiştir; bu da AKK'nin aterosklerozun bir diğer bulgusu olarak kabul edilebileceğini desteklemektedir (4-6).

Mitral annüler kalsifikasyon (MAK), mitral kapağın kronik, nonenflamatuvar ve dejeneratif bir sürecidir. AKK ile benzer şekilde sıklığı yaşla artar ve sıklıkla birbirlerine eşlik ederler. MAK ile ateroskleroz, koroner arter hastalığı, karotid arter aterosklerozu ve aortik ateromlar arasında yakın ilişki bildirilmiştir (7-11).

İntima media kalınlığı (İMİK) olarak ifade edilen artmış arteryel duvar kalınlığı ve vasküler yapıdaki değişiklikler, istenmeyen kardiyovasküler sonuçların bağımsız belirleyicileri olarak bilinmektedirler. İMK'nin endotelyal organ hasarının erken bir belirteci ve aterosklerotik hastalığın başlangıç bulgusu olduğu gösterilmiştir (12,13). MAK ve AKK skorları ile aterosklerozun bir göstergesi olarak karotis intima media kalınlığı (KİMİK) arasında ilişki saptanmıştır (14).

Bazı çalışmalarda, MAK ve/veya AKK ile koroner arter hastalığı veya karotid aterosklerotik hastalık arasındaki yakın ilişki gösterilmiş olmasına rağmen, hangi klinik kardiyovasküler risk faktörlerinin MAK ve AKK ile ilişkili olduğu hakkında bazı çelişkiler mevcuttur (7-10,15,16).

Bu çalışmada, elektif koroner anjiyografi öncesi ekokardiyografi yapılan tek kapak (AKK) ve çift kapak kalsifikasyonlu (AKK ve MAK) hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerini ve KİMİK'yi karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalsifikasyon

Kalsifikasyon, dokularda kalsiyum tuzlarının birikmesine verilen addır. Vücut gelişimi sırasında kemik dokusunun oluşumunda meydana gelen kalsifikasyon doğal bir süreçtir. Buna karşın patolojik kalsifikasyon, kalsiyum tuzlarının az oranda demir ve magnezyum gibi diğer mineraller ile birlikte dokularda anormal birikimidir. Patolojik kalsifikasyon birçok farklı neden ile ortaya çıkabilir ve oluş şekline bağlı olarak “distrofik kalsifikasyon” ve “metastatik kalsifikasyon” olarak ikiye ayrılır. Bu ayrımı sağlayan özellikler, kalsifikasyon oluşan dokunun niteliği (canlı veya nekrotik doku) ve kişinin kan kalsiyum düzeyidir (17).

Distrofik Kalsifikasyon

Distrofik kalsifikasyon canlılığını yitirmiş nekrotik dokularda oluşur ve kişiler normal serum kalsiyum seviyesine sahiptir (kalsiyum metabolizmasında bozukluk yoktur). Her tür nekroz sonunda (koagülasyon, kazeifikasyon, likefaksiyon, enzimatik yağ nekrozu) distrofik kalsifikasyon gelişebilir. Her ne kadar distrofik kalsifikasyon önceki bir hücre zedelenmesinin bir göstergesi olsa da, genellikle bir organ fonksiyon bozukluğu nedenidir. Mitral ve aort kapaklarında meydana gelen kalsifikasyonlar, kapakların esnekliğini bozarak daralmalara ve fonksiyonun bozulmasına neden olurlar (aortik ve mitral stenoz). İlerlemiş aterosklerotik lezyonlarda kalsifikasyon kaçınılmazdır ve aterosklerozda meydana gelen distrofik kalsifikasyonlar damar lümenini daraltırlar (17).

Distrofik kalsifikasyon patogenezi, her biri hücre içi veya hücre dışı olabilen başlangıç (çekirdekleşme) ve ilerleme dönemlerini kapsar; son ürün olarak kalsiyum fosfat kristalleri oluşur. Bilindiği gibi ölü veya ölmekte olan hücrede plazma membranının kaybı nedeniyle, kalsiyum iyon gradiyenti sürdürülemez ve hücre içi kalsiyum girişi olur. İntrasellüler kalsifikasyon mitokondrilerde, ekstrasellüler kalsifikasyon ise membrana bağlı veziküllerde kalsiyum birikmesi ile başlar. Daha sonra ortamdaki Ca^{++} ve PO_4^- iyonlarının artarak birikmesi ile yapısal bir değişim olur ve mikrokristaller oluşur. Osteopontin (OPN), osteonektin, osteokalsin gibi proteinler matris molekülleri ile minerallerin etkileşimini artırarak distrofik kalsifikasyon oluşumuna katkıda bulunurlar. Buna karşın gama karboksiglutamik asit, distrofik kalsifikasyon oluşumunu inhibe eder. Distrofik kalsifikasyonun inhibisyonu önemlidir; çünkü medikal olarak önlenemez ise, bugün henüz uygulamaya geçmemiş olmakla beraber distrofik kalsifikasyonun neden olduğu birçok zararlı etki için koruyucu bir tedavi elde etme şansı olabilir (17).

Metastatik Kalsifikasyon

Distrofik kalsifikasyon hücresel zedelenme sonucu oluşurken, metastatik kalsifikasyon kalsiyum metabolizmasındaki bozukluk sonucu oluşan kan kalsiyum seviyesindeki artışa bağlı olarak ortaya çıkar. Serum kalsiyum seviyesini artıran hastalıklar metastatik kalsifikasyonlara neden olurlar. Metastatik kalsifikasyonlar vücutta herhangi bir bölgede oluşabilirler. En sık olarak kan damarları, akciğer ve böbrekler tutulur. Morfolojik olarak distrofik kalsifikasyona benzerdir. Çok aşırı bir birikim olmadığı sürece genellikle fonksiyon bozukluğuna yol açmazlar. Radyolojik bulgu verebilirler (17) .

2.1.1. Kardiyovasküler Sistem Kalsifikasyonu

Kardiyovasküler kalsifikasyon; kan damarları, miyokard ve kalp kapaklarındaki patolojik kalsiyum-fosfat birikimine işaret etmektedir. Kardiyovasküler kalsifikasyonun klinik sonuçları yaygınlığına ve etkilediği organa bağlıdır. Kalpte kapak yaprakcıklarının kalsifikasyonu ve bunun sonucunda kalınlaşma ve yırtılma, hem doğal hem de biyoprotez kardiyak kapakların yetmezliğinde önemli rol oynar (18,19). Küçük arteriyollerde vasküler medial kalsifikasyon, diyaliz hastalarının büyük bir kısmında hemen daima ölümcül deri nekrozu olan, kalsifik üremik arteriyolopatiden sorumludur

(20). Stenoza yol açan vasküler medial kalsifikasyon da, ender görülen genetik bir bozukluk olan idiyopatik infantil arteriyel kalsifikasyonun önemli bir bulgusu olup, ölüm nedenidir (21).

Bu gözlemlerin tersine geçen yüzyıl içinde; yaşlanmada, üremide, diyabet ve aterosklerozda görülen kan damarlarının kalsifikasyonunun, benign bir bulgu olduğu düşünülürdü. Bu düşünce kardiyovasküler risk ve klinik olayların değerlendirilmesinde ilerlemiş tekniklerin gelişimine bağlı olarak değişmiştir. Koroner arterlerde kalsifikasyon, aterosklerotik plak yükü (22), artmış miyokard infarktüsü (Mİ) (23) ve anjiyoplasti sonrası disseksiyon (24) riski ile doğru orantılıdır. Otopsi incelemelerinde intimal kalsifikasyonun plak instabilitesinin (plak rüptürü) güvenilir bir belirteci olduğu bulunmuştur (25). İskemik kalp hastalığındaki yüksek mortalite hızlarından, kısmen artmış aortik medial kalsifikasyon sorumludur. Bu durum artmış arteriyel duvar sertliği, artmış nabız basıncı ve azalmış koroner arter perfüzyonuna neden olmaktadır. Artmış vasküler kalsifikasyonun yaygın olduğu diyabetli ve yaşlı hastalardaki mortalite ve morbiditede bu kardiyovasküler faktörler sorumlu tutulmaktadır (26).

Kardiyovasküler sistemdeki kalsifikasyon, yerleşim yerine (kardiyak kapaklarda veya damarsal yapılarda) ve histolojisine göre (intimal veya medial kalsifikasyon) sınıflandırılmıştır. Koroner kalsifikasyon yetişkinlerde hemen her zaman ateroskleroza bağlıdır ve intimaldir (1).

2.1.1.1. Vasküler Kalsifikasyon

Vasküler kalsifikasyon (VK), aterosklerozun belirgin bir özelliği olmasına rağmen, patofizyolojik mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Osteonektin, osteokalsin ve matriks G1a proteini (MGP) gibi kemik ile ilişkili proteinler, kalsifiye vasküler dokularda saptandığından; kalsifikasyonun kemik dokudaki mineralizasyona benzer bir şekilde aktif ve kontrollü bir süreç olduğu kabul edilmiştir. Damar duvarında kalsiyum birikimlerinin varlığı aterosklerozun bir göstergesidir ve damar duvarının esnekliğinde azalmaya yol açar (27). Aterosklerozun patogenezi; lokal vasküler hasar, enflamasyon, oksidatif stres ve VK'yi içerir (1).

Patologlar aterosklerotik arterlerde osteoblast benzeri hücreleri, hemopoetik elemanlar ile birlikte kemik benzeri dokunun varlığını 19. yüzyılda saptamışlardır (28).

Geçen yüzyılın büyük bölümünde VK ilerlemiş aterosklerotik plaklar içinde ortaya çıkan pasif, düzensiz, dejeneratif bir süreç olarak görülmüştür. VK'ye neden olan düzenli ossifikasyon süreci son on yılda ortaya atılmıştır (4,29). Ossifikasyon, balon valvüloplasti sonrası restenotik aortik kapakların %60'ında histolojik olarak saptanmıştır (30). Karotid aterosklerotik plak örneklerinin ve kalsifiye kardiyak kapak dokusunun yaklaşık olarak %15'inde ossifikasyon vardır (31).

Morfolojisi

Bazı çalışmalar, VK'nin mineral komponentini tanımlamış ve kalsiyum-fosfat bileşeninin kemikteki benzer şekilde biyoapatit olduğunu bulmuştur (32,33). Kan damarlarındaki kalsifiye birikimlerin yerleşim ve morfolojisi farklıdır. Aterosklerotik lezyonlarda kalsifikasyon, esas olarak hastalığın erken basamağında yayılmış noktasal bir formda intimada bulunur; süreç ilerledikçe kalsiyum-fosfat kristallerinin çökeltileri, aterosklerotik nekrotik bölgeleri ile ilişkili daha büyük yamalı kristaller oluşturmak üzere birikirler. Kalsifiye vasküler ve kapak lezyonlarının önemli bir kısmı, kemik iliği, kırık ve matür lamellar kemik ile bir bütün olarak kemikleşme gösterirler (31,34). VK'nin ikinci histolojik bölgesi, Mönckeberg'in medial sklerozu olarak bilinen media tabakasıdır. Bu tür kalsifikasyon, intimal kalsifikasyondan bağımsız olarak ortaya çıkar ve elastin ve kollajenden zengin ekstrasellüler matriks ile ilişkilidir. Bu tür kalsifikasyonun tipik morfolojisi, hastalığın erken aşamasında elastik lamina boyunca oluşan lineer birikimlerdir. İlerlemiş lezyonlarda media, mineralin çevresel halkalarıyla doldurulmuştur. Bazı vakalarda, osteositler ve kemik trabekülleri hastalığın ileri basamaklarında gözlenmiştir. Medial kalsifikasyon baskın olarak yaşlı, diyabetik ve üremik hastalarda bulunur ve yüksek kardiyovasküler hastalık mortalitesinden kısmen sorumludur. Aterosklerotik üremik hastalarda, hiç şüphesiz bu iki tip kalsifikasyonun bir karışımı ortaya çıkar (35).

Moleküler Mekanizmalar

Geçen yüzyılda VK'nin doku nekrozu ve/veya metabolik kalsiyum fosfat dengesizliği ile ilişkili olarak kalsiyum-fosfatın, kontrolsüz çökmesine yol açan dejeneratif bir süreç olduğu kabul edilmiştir. Bununla birlikte, günümüzde ektopik mineralizasyonun aslında yüksek düzeyde düzenlenmiş bir süreç olduğu ve kemik oluşumuyla ortak mekanizmaları paylaştığını gösteren önemli gözlemler mevcuttur. Kalsifiye kan damarlarının morfolojik özellikleri kemikle bazı ortak özelliklere sahiptir.

Bunlar arasında biyoapatitler, matriks vezikülleri ve uygun koşullarda kültüre edildiğinde mineralize bir matriks oluşturabilen hücrelerin varlığı sayılabilir (36,37). Kesin kemik benzeri dokular Mönckeberg sklerozu, ateroskleroz ve aortik stenozun insan lezyonlarında belirlenmiştir (31,38). Kıkırdaksı metaplazi, kalsifiye damarlarda ve kalp kapaklarında bildirilmiştir (31). Bu gözlemlere dayanarak, VK'yi tanımlamada dört farklı mekanizma ileri sürülmüştür. Bunlar inhibisyon kaybı, kemik oluşumunun uyarılması, dolaşan çekirdek kompleksleri ve hücre ölümüdür.

Çoğu vücut sıvısı ve organda kalsiyum-fosfat birikimini önleyen inhibitörler bulunur. Bu durum, vücut sıvıları kalsiyum ve fosfat yönünden doygunluğa ulaşırsa bile, spontan olarak neden mineralize olmadıklarını açıklar (39). Bu inhibitör moleküllerden ilk keşfedileni MGP'dir. MGP'nin, kalsiyum-fosfat temizlenmesinde rolü vardır ve kalsiyum fosfat birikimini önlemedeki potansiyel mekanizması, kalsiyum şelasyonudur. Bu da, dolaşan MGP ve komplekslerinin belirlenmesiyle desteklenmiştir (40). MGP geni olmayan farelerin, büyük elastik arterlerin yaygın kalsifikasyonunun bir sonucu olarak arteryel rüptür ve kalp yetmezliğine bağlı olarak, yaşamlarının ikinci ayında öldükleri saptanmıştır. Ek olarak, bu farelerde uygunsuz kıkırdak kalsifikasyonu ve osteopeni görülmüştür (41). MGP ayrıca matriks ilişkisi yoluyla kemik morfogenetik protein 2 aktivitesini ve böylece osteojenik farklılaşmayı inhibe eder. MGP hem arter hem de kıkırdak kalsifikasyonunun başlıca düzenleyicisidir (39).

OPN, kemikler ve dişler gibi mineralize dokularda bulunan asidik bir fosfoproteindir. Aterosklerotik plaklarda ve kalsifiye aortik kapaklarda, kalsifikasyon bölgelerinde bulunur, ancak normal arterlerde bulunmaz (42,43). Apatit kristali büyümesinin bir inhibitörü olarak mineralizasyonun düzenlenmesinde rol alır ve osteoklast fonksiyonunu uyarır. OPN olmayan farelerde, bariz bir kemik veya vasküler fenotip görülmezken; bunlar ooferektominin indüklediği osteoporoz (44) ve paratiroid hormonun (PTH) indüklediği kemik rezorbsiyonundan (45) tamamen korunurlar. Bu bulgular, kemik rezorbsiyonunun düzenlenmesinde OPN'nin önemli fonksiyonunu doğrulamaktadır. OPN sadece kristal büyümesini inhibe ederek değil; ayrıca aktif regresyonu uyararak vasküler hasarın adaptif yanıtında indüklenebilir bir inhibitör olarak görev almaktadır (39).

Hücre ölümü, VK için önemli bir çekirdek mekanizma olarak, uzun süredir sorumlu tutulmaktadır. Bilinmektedir ki; ölen hücreler kalsiyum-fosfata yüksek oranda

geçirgen hale gelirler ve böylece bu iyonları, çözünürlük ürünlerinin ötesinde yoğunlaştırabilir ve kristallerin homojen nükleasyonunu artırabilirler. Ek olarak fosfolipid zarlar, kalsiyum-fosfat kristallerinin büyümesi ve heterojen nükleasyon için bölgeler sağlayabilirler (46). Kıkırdak ve kemikte, kalsiyum-fosfat kristalinin oluşumu için bilinen nükleasyon sahaları olan matriks vezikülleri, kalsifiye olan vasküler lezyonlarda gözlenmiştir. Ölen düz kas hücrelerinden açığa çıktıkları görülmüştür (47). Halen vasküler düz kas hücrelerinin, vasküler kalsifikasyonların oluşumundan sorumlu olduğu kabul edilmektedir ve bu süreçte kilit rol oynarlar. Ayrıca hücre-hücre etkileşimleri, lipidler ve plazma inorganik fosfat düzeylerinin de dahil olduğu diğer faktörler, kalsifikasyon sürecini etkilerler. Vasküler düz kas hücreleri, aterosklerotik lezyon gelişimine migrasyon, proliferasyon ve matriks veziküllerinin salınımı yoluyla katkıda bulunurlar (39).

2.1.1.2. Ateroskleroz

Ateroskleroz, gelişmiş toplumlarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Genel tahminlere göre morbidite ve mortalite oranı sağlıklı kişilerden çıkarıldığında 2020 yılına kadar kardiyovasküler hastalıklar ve özellikle ateroskleroz, toplam hastalık yükünün en önemli sebebi olmaya devam edecektir (48). 2020 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı yaşamı kısıtlayan önde gelen nedenler listesinde koroner kalp hastalığı birinci, inme dördüncü sırayı alacaktır. Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada epidemik olmaya başlamıştır; aterogenez ve sıklıkla eklenen tromboz, altta yatan en sık nedenlerdir (49).

Tanımı

Lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak, ilerleyici arteriyel darlık ve tıkanmalara neden olan, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan hastalığa ateroskleroz denir. Ateroskleroz nedenleri tespit edilip tedavi edilebildiği takdirde durdurulabilen veya geriletilebilen multifaktöryel, morbid ve mortal, sadece koroner damarları değil tüm arteriyel yapıları etkileyen sistemik bir hastalıktır (50).

Patogenezi

Aterosklerozun patogenezi lokal vasküler hasar, enflamasyon, oksidatif stres ve vasküler kalsifikasyonu içerir. Aterosklerozun geç basamakları için belirgin olan VK, vasküler duvardaki mineral birikimine yol açan dejeneratif bir süreç olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte aterosklerozun erken aşamalarında ve oluşumunda VK'yi tanımlayan yeni çalışmalar, kardiyovasküler hastalıklardaki klinik olaylar ile ilişkilendirmiştir (1).

Aterosklerotik süreci hangi olay veya olaylar dizisinin başlattığı bilinmemektedir. Bu süreci açıklamaya yönelik geliştirilen hipotezler içinde en yaygın kabulü, hasara tepki hipotezi görmektedir. Ross tarafından ortaya atılan bu varsayımda, olayları endotel disfonksiyonu başlatmaktadır (51). Metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar ve enfeksiyonlar endotel disfonksiyonuna neden olurlar. Bilinen risk faktörlerinin hepsi de, endotelde işlevsel bozukluğa yol açabilir. Disfonksiyon, tek hücre sırasından oluşan bu tabakanın, kan ile damar duvarı arasında bariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini ve antitrombotik yapısını bozar. Bunun sonucunda gelişen enflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi, aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur. Disfonksiyon, endotelin işlevlerinde dengesizliğe neden olur. Gevşeme ile kasılma, antitrombojenite ile protrombojenite ve antiproliferasyon ile proproliferasyon arasındaki denge bozulur (52). Aktive olmuş endotel hücrelerinden adhezyon molekülleri, sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri salınır. Salgılanan çekici maddeler ile lezyonlu alana göç eden monositler, enflamatuvar sitokinler salgırlar. İnterlökin 1-beta, tümör nekroz faktör-alfa gibi sitokinler, endotele daha çok lökosit ve Low density lipoprotein (LDL) bağlanmasına neden olmanın yanısıra, protrombojenik bir özellik de verirler (51). Endotele tutunduktan sonra subendotelyal alana geçen monositler burada makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar okside LDL'yi fagosite ederek köpük hücresine dönüşürler ve büyüme faktörleri, sitokinler, hidrolitik enzimler, prokoagülan maddeler salgırlar. Bunlar endotelde daha fazla hasar oluşturarak yerel vazokonstrüksiyona, bu bölgenin trombositlerle ilişkiye girmesine, düz kas hücrelerinin aktivasyonuna ve hücre dışı matriks yapımına neden olurlar (52).

En erken patolojik bulgu yağlı izler (fatty streak) olup, daha sonra bu bölgelerde fibröz plaklar gelişir. Komplikasyonlardan sorumlu olan esas lezyonlar bu plaklardır. Başlıca komplikasyonlar; trombüs gelişimine yol açan fissür, ülserasyon, endotel

disfonksiyonu, anevrizma ve sekonder kalsifikasyon gelişimidir. Bunlara bağlı olarak ilgili damarın beslediği organ ve dokularda akut veya kronik iskemik hastalık ve fonksiyon bozuklukları gelişir (50).

Risk Faktörleri

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) 2001'de yayınlanan III. Yetişkin Tedavi Panelinde (ATP III), koroner arter hastalığı (KAH) risk faktörleri aşağıda özetlendiği şekilde sınıflandırılmıştır (53) .

Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (NCEP ATP III)

1. Lipid risk faktörleri (LDL ve trigliserid yüksekliği, High density lipoprotein (HDL) düşüklüğü, aterojenik dislipidemi)

2. Nonlipid risk faktörleri

A. Modifiye edilebilen risk faktörleri

- a. Hipertansiyon
- b. Sigara içimi
- c. Diyabetes Mellitus (DM)
- d. Obezite
- e. Fiziksel inaktivite
- f. Aterojenik diyet
- g. Trombojenik/ hemostatik durum

B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri

- a. Yaş
- b. Erkek cinsiyet
- c. Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü

Koroner Arter Hastalığı İçin Bağımsız Risk Faktörleri (NCEP ATP III)

1. Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55)
2. Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü
3. Sigara içimi
4. Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)
5. Düşük HDL kolesterol düzeyi (HDL < 40 mg/dl)
6. Yüksek LDL kolesterol düzeyi (LDL ≥ 130 mg/dl)

HDL > 60 mg/dl ise risk hesaplamalarında bir risk faktörü çıkarılır. Çünkü HDL kolesterol yüksekliği KAH riskini azaltır. DM varlığı, KAH risk eşdeğeri olarak değerlendirilir.

2.1.1.3. Karotis İntima Media Kalınlığı

Normal arter duvarı üç tabakadan oluşur. En içteki lümeni çevreleyen tabaka intima'dır. Tek sıra biçiminde dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks, bazal membran ve insan intimasına özel olarak az sayıda düz kas hücrelerinden oluşur. İntima kalınlığı mekanik stresin değişkenliğine bağlı olarak yerel farklılıklar gösterir (54). Kan akımının oluşturduğu mekanik stresin fazla olduğu bölgelerde, düz kas hücreleri uyarılır ve bu bölgeyi kalınlaştıran proteoglikanları üretirler; bu bölgelerde bebeklikten itibaren tek tük makrofajlar da belirmeye başlar. Unutulmaması gereken nokta, kan akımına uyum nedeniyle oluşan bu kalınlaşmanın, damar lümenini kesinlikle daraltmadığıdır. Ancak ilginç olarak bu bölgeler ateroskleroza yüksek derecede yatkınlık gösteren kesimlerdir (12). Sol koroner arterin, karotis arterinin ve karın aortunun distal kesimlerindeki çatallanma yerleri en tipik örneklerdir. İntimadan internal elastik membran ile ayrılan orta tabakaya media adı verilir. Kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur. Adventisyadan eksternal elastik membran ile ayrılır. En dış tabaka ise adventisya'dır. Gevşek bir bağ dokusu yapısındaki bu tabaka, boyuna dizilmiş kollajen lifler, vaza vazorum ve sinir uçlarından oluşur (13).

İMK, ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrasonografi ile ölçülmüştür (55). Ölçümlerin daha rahat yapılabilmesi ve karotis arterinin sık olarak

incelenmesinden dolayı, 1990'lı yıllardan itibaren İMK ölçümünde karotis arterinin kullanılmasına başlanılmıştır (56). O tarihten beri yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda KİMK ateroskleroza belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır (12,13,54-56).

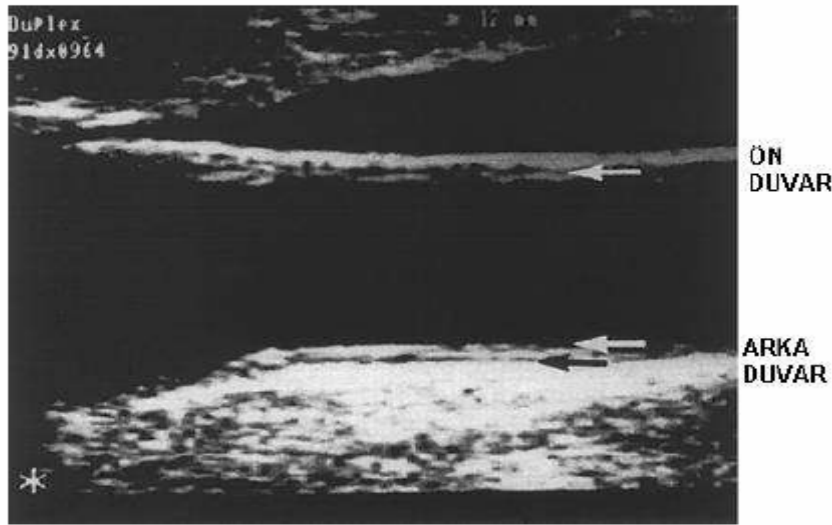
KİMK'nin ultrason ile gösterilmesi intima ile mediayı birbirinden ayıramaz. İMK'nin artışı, intima ve media tabakalarının kalınlaşması sonucunda olmaktadır (57). İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz; medianın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyona bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır.

Sistemik bir hastalık olan ateroskleroz, çocukluk çağından başlayarak sessiz bir ilerleme ile klinik olarak (Mİ veya inme) orta ve ileri yaşlarda karşımıza çıkmaktadır. Çocukluk ve ergenlik döneminde risk faktörlerinin bulunması, bu ilerlemeyi hızlandırır. Bu nedenle, erken aterosklerotik değişikliklerin gösterilebilmesi, risk faktörlerinin azaltılabilmesi için çok önemlidir. Bu erken değişiklikler, İMK'nin artması ve arterlerin vazodilatatör fonksiyonlarının bozulmasıdır (58).

Bazı damarlar ateroskleroza daha eğilimli iken, aterosklerozun lokal veya tek bir alana kısıtlı kalması oldukça nadirdir. Aynı zamanda bir arteriyel bölgede hastalığa ait klinik belirtilerin ortaya çıkması, diğer arteriyel bölgelerde de klinik olayları kuvvetli bir şekilde belirlemektedir. İMK ölçümüyle, ilgi duyulan vasküler bölgenin uzağındaki bir bölgeden ölçüm yapılarak, o vasküler bölgeye ait bilgi verilebilmektedir. En sık karotid arter hastalığı ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki incelenmiş olup, bazı çalışmalarda da kapak kalsifikasyonu ile arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (14,59).

B-mod ultrasonografi noninvazif olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle, bireylerdeki aterosklerotik yükün değerlendirilmesi açısından etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. B-mod ultrasonografi ile damar duvarının çeşitli katmanları, vücudun değişik bölgelerinde görüntülenebilir. İntima ve medianın toplam kalınlığının ölçümü en sık kullanılan yöntemdir. Karotis arterleri yüzeysel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır (60).

Karotis arterlerinin 2 boyutlu görüntülemesinde, damarın ön duvarı (transdusere yakın olan), lümen ve posterior duvar (transduserden uzak olan) ayırt edilebilir. Her iki duvarda sırası ile ekojenitesi yüksek, ekojenitesi zayıf ve ekojenitesi yüksek katmanlar ayırt edilebilir (Şekil 1). Ekojenitesi yüksek bölgenin üst sınırı (öncül sınır), eko veren anatomik geçiş bölgesine denk gelmektedir ve 'gain' ayarlarına bağımlı değildir. Ekojenitesi yüksek bölgenin alt sınırı (uzak sınır) ultrasonografi sisteminin 'gain' ayarlarına bağlıdır ve herhangi bir anatomik bölgeyi temsil etmez. İMK'nin ölçülmesinde, ekojenitesi yüksek bölgelerin öncül sınırlarının ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Bu ölçüm yöntemine "öncül sınır yöntemi" denilmektedir. Arka duvarda ise lümen ile intima geçişi, ilk ekojen bölgenin öncül sınırına denk gelmektedir. Bu duvarda ikinci ekojen bölgenin öncül sınırı ise media-adventisya sınırına uymaktadır. Arka duvarda İMK'nin ölçülmesinde sonografi ile histoloji arasında uyum mevcuttur. Öncül sınır yöntemi ile yapılan ölçümlerde yakın (ön) duvar yapısı histopatolojiye göre daha az ölçülmektedir. Adventisya, mediaya göre daha ekojeniktir ve yakın (ön) duvarda adventisya-media sınırından potansiyel ekolar, adventisyanın alt tabakalarındaki yüksek ekojeniteler nedeniyle kaybolmaktadır (60).



Şekil 1. Ön (yakın) ve arka (uzak) duvarın ultrasonografik görünümü

KİMK ölçümü kalp ritminden etkilenmediğinden, ilaç kesilmesine gerek duyulmadan yapılabilir. İMK ölçümü diyastol sırasında, lümen çapının en dar, İMK'nin ise en geniş olduğu an yapılır.

Sağlıklı bireylerde normal İMK 0.25-1.0 mm olarak kabul edilir. İMK yaşla ilişkilidir, yıllık 0.01-0.02 mm artış gösterir (61). Bu nedenle, yetişkinlerde normal

olarak kabul edilen 1.0 mm sınırı gençlerde normal olarak kabul edilemez. Bugün için yaşa göre ayarlanmış bir skala bulunmasa da, genellikle gençlerde 0.75 mm üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda ise anormal demek için o popülasyonun ortalama değerlerinin üzerinde olması gerektiği savunulmaktadır. KİMK progresyon hızında ise 0.02-0.05 mm/yıl artış anormal olarak kabul edilmektedir (58,61,62).

KİMK yaygınlığı ve derecesi, kardiyovasküler risk faktörleri ve semptomatik KAH'nin yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur. KAH ve inme gelişme riskini belirleyebilmiştir. Birçok çalışmada, KİMK ile KAH sıklığı arasında ilişki tespit edilmiştir (12, 56, 62).

Cardiovascular Health Study (CHS) çalışmasında, kardiyovasküler hastalık hikayesi olmayan 65 yaş üzerindeki 4476 vaka ortalama 6.2 yıl izlenmiştir. Bu çalışmada, İMK arttıkça yıllık inme ve KAH insidansının arttığı tespit edilmiştir (63).

Rotterdam çalışmasında, 55 yaş üzerindeki 8000 vaka ortalama 2.7 yıl takip edilmiş ve KİMK'de 0.163 mm'lik bir artışın, Mİ görülme riskinde 1.43 oranında bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Kardiyovasküler risk faktörlerine göre bir ayarlama yapıldığında, bu risk 1.25 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada KİMK, yaş, erkek cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), sistolik kan basıncı, hipertansiyon, total kolesterol, diyabet arasında pozitif bir ilişki; HDL seviyeleri ile ters bir ilişki saptanmıştır (64).

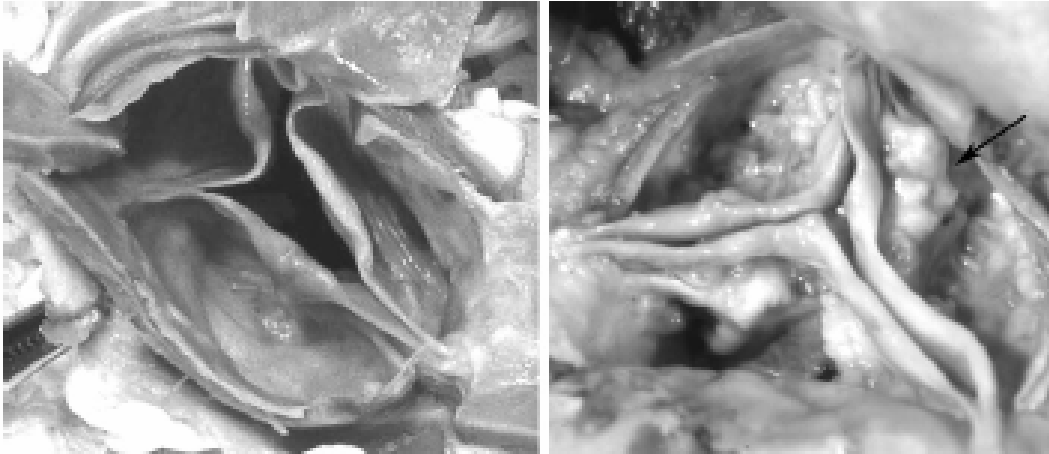
Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) çalışmasında da, İMK ile Mİ ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada bilinen inme ve KAH olmayan 45-64 yaş arasındaki 15792 kişi 6 ile 9 yıl arasında takip edilmiştir. İMK ölçümleri, ana karotis arteri, internal karotis arteri ve bifürkasyonun uzak duvarından alınmıştır. Çalışma sonunda, KİMK ile KAH arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu ilişki, risk faktörlerine göre ayarlama yapıldığında, bir miktar azalsa da tamamen ortadan kalkmamıştır. Mİ'yi belirlemede, ana karotis arteri diğer bölgelere göre daha üstün bulunmuştur; ayrıca KİMK yaş, VKİ, sistolik ve diyastolik kan basıncı, sigara, LDL-kolesterol ile ilişkili bulunmuştur (65).

Sgorbini ve arkadaşlarının (14) yaptığı çalışmada, İMK, AKK ve MAK arasında belirgin ve güçlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Birçok yeni çalışma MAK ile aortik ateromların varlığı, aterom kalınlığı ve karotid arter hastalığı arasında ilişki göstermiştir. Bu çalışmalar, ayrıca MAK hastalarının daha yüksek sıklıkta karotid arter stenozuna sahip olduklarını saptamışlardır (8,9). Adler ve arkadaşlarının (66) yaptığı yeni bir prospektif transözefageal ekokardiyografik çalışmada, MAK varlığı ve şiddeti ile aortik aterom arasında anlamlı ilişki göstermiştir. Bu ilişki, MAK'li hastalardaki sistemik emboli ve strokun yüksek sıklığını, kısmen de olsa açıklamaktadır.

2.1.1.4. Aort Kapak Kalsifikasyonu

2.1.1.4.1. Tanım

AKK eşlik eden stenoz ile birlikte, kapak replasmanı gerektiren en sık nedendir. Aortik skleroz olarak tanımlanan kan akımında tıkanıklığın olmadığı hafif kapak kalınlaşmasından, aortik stenoz olarak tanımlanan bozulmuş yaprakçık hareketinin olduğu şiddetli kalsifikasyona kadar değişen bir hastalık sürecidir. Normal ve kalsifik aortik kapak Şekil 2'de gösterilmiştir (2).



Şekil 2: Solda minimal olarak etkilenen aortik kapak ve sağda şiddetli olarak etkilenen stenotik aortik kapak, ok ile belirgin lipokalsifik değişiklikler gösterilmektedir.

Kalsifik kapak stenozunun sıklığı yaşla birlikte artar, bu da hastalığı geriyatrik kardiyolojide majör bir problem haline getirir. Kalsifik aort kapak hastalığı, 1600'lü yıllardan itibaren bilinmektedir. Günümüze kadar bu süreci tanımlayan bazı çalışmalar

yayınlanmıştır. Yirminci yüzyılın ilk yıllarında kapak kalsifikasyonunun, romatizmal hastalığa veya dejenerasyona bağlı olduğu düşünülmekteydi (67). Kalsifikasyonla ilişkili konjenital biküspid kapaklar zamanla tanındı ve Edwards (68) biküspid kapağın doğumda nadiren stenotik olduğunu fakat hayatın ileriki döneminde kalsifiye olmaya eğilimli olduğunu ileri sürmüştür. Gelişmiş dünyadaki kalsifik kapak hastalığının romatizmal, konjenital biküspid ve dejeneratif etyolojilerinin dağılımı, romatizmal ateşteki azalma ve artmış yaşam süresine bağlı olarak değişmiştir. Dejeneratif kalsifikasyon etyolojide ilk sırayı almıştır. Erkeklerde baskın olarak ortaya çıkan ve toplumun yaklaşık %1'inde görülen konjenital bir anomali olan biküspid aortik kapak, aortik kapak stenozu ile ilişkili ikinci en sık nedendir (69).

Aort kapak sklerozu 65 yaş üzerindeki erişkinlerin 1/4'ünü etkilerken, aort kapak stenozu 65 yaş üzerindeki genel populasyonun %2-9'unu etkilemektedir. Yaşlanmayla birlikte hem skleroz (85 yaş üzeri %48) hem de stenoz (85 yaş üzeri %4) sıklığında artış olmaktadır (70).

Geçmiş yıllarda kapak hastalıklarının özellikle de aort kapak hastalığının epidemiyolojisini ortaya koyan birkaç çalışma yayınlanmıştır. Kalp kapak hastalıkları ile ilgili Avrupa Kalp Çalışması'nda, aort kapak stenozu en yaygın kapak anomali olarak tespit edilmiştir (tüm grupta %33.9, cerrahi grupta %46.6). Aort stenozunun etyolojisi hastalarda %81.9 dejeneratif-kalsifik, %11.2 romatizmal, %5.6 konjenital ve %1.3 endokardit sonrası olarak tespit edilmiştir. Kapak replasmanı yapılan 512 Aort stenozlu vakanın; %54.3'ü yaşlı (70 yaş üstü), %80'i normal sol ventrikül sistolik fonksiyonları olan (Ejeksiyon Fraksiyonu %60), %85'i kalp yetmezliği semptomları olan hastalardan oluşmaktaydı (71).

Cardiovascular Health Study (CHS) çalışmasında, belirgin kardiyovasküler hastalığı olmayan 65 yaş üzeri 5621 hastada yapılan Doppler ekokardiyografik incelemede, aortik skleroz tüm populasyonun %29'unda saptanırken, aortik stenoz %2 oranında saptanmıştır (16).

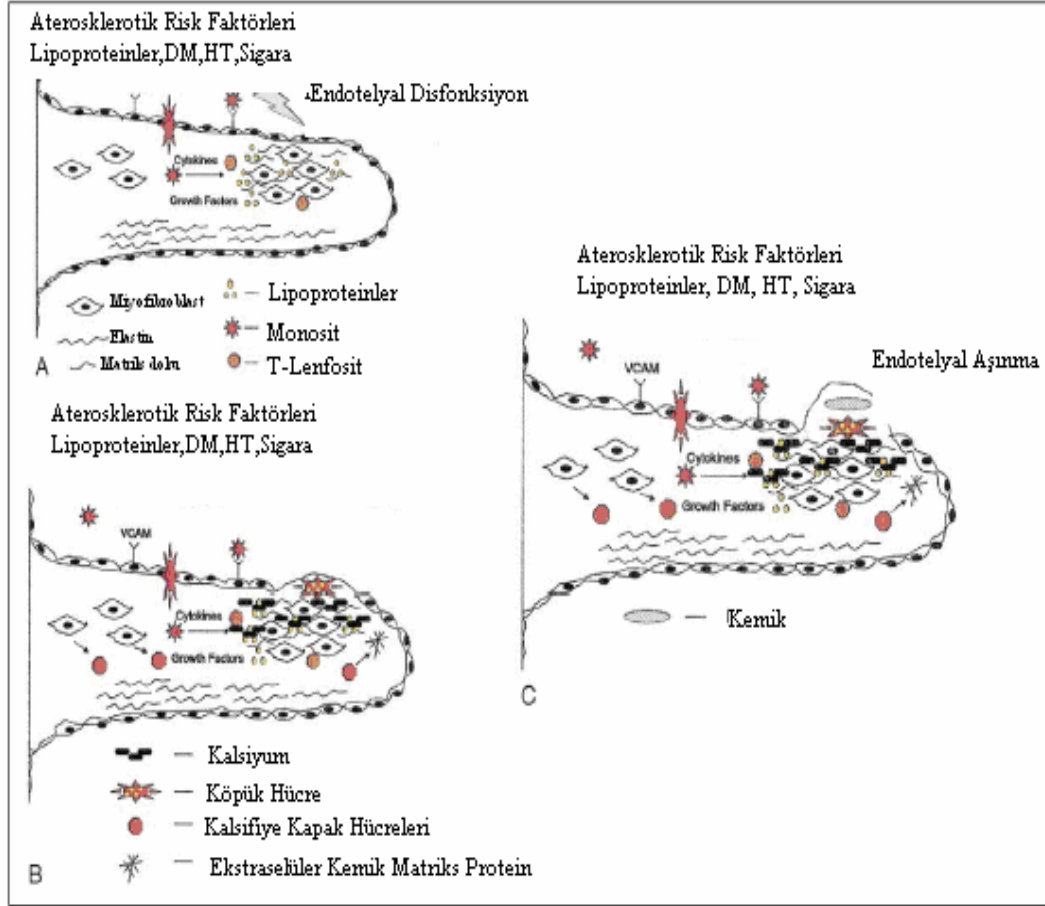
Aortik sklerozda losartan ve atenolol etkisini inceleyen LIFE ekokardiyografi alt çalışmasında, (55-80 yaş arası, 960 hipertansif hasta) aortik sklerozun sıklığı %40.4,

aort stenozunun sıklığı %1.6 saptanmıştır; 4 yıllık takipten sonra bu oranlar sırasıyla %63 ve %4'e yükselmiştir (72).

2.1.1.4.2. Patogenezi

AKK'ye yol açan moleküler mekanizmalar günümüzde aydınlatılmaktadır. Kalsifiye kapaklarda görülen lipid infiltrasyonu, sklerotik doku, enflamasyon ve distrofik kalsifikasyon gibi anormallikler, santral ve periferel arterlerin aterosklerotik lezyonlarında görülenlere benzerdir. Aterosklerotik risk faktörlerinin, kalp kapaklarının kalsifik stenozunun gelişmesini etkilediği bildirilmiştir. Artmış kreatinin ve kalsiyum kadar, sekonder hiperparatiroidizm, Paget hastalığı da kapak kalsifikasyonunun gelişimi ile ilişkilidir(73).

İskeletin kalsifikasyonuna zıt olarak kapakçıkların kalsifikasyonunu tanımlamak için birçok terim vardır; ektopik kalsifikasyon, distrofik kalsifikasyon ve metastatik kalsifikasyon. Ektopik kalsifikasyon, ekstrasellüler sıvıdaki çözünür olan inorganik fosfat ve kalsiyum iyonları, hidroksiapatit oluşturmak üzere kristalize olunca ortaya çıkar. Aynı kristal kemiğin çoğunluğunu oluşturur. Kristalizasyon için çekirdek yapı, ölen hücrelerin plazma membranından açığa çıkan bir matriks vezikülüdür. Bu durum senil patolojik mekanizmayı desteklemektedir. Bununla birlikte yaşlı hastaların az bir kısmında aortik kapak yaprakçıklarında kalsiyum birikimi olur; bu da yaşın dışında başka patolojik etkilerin rol oynadığını desteklemektedir. Son zamanlarda enflamasyon ve lipid infiltrasyonunun da dahil olduğu, aterosklerotik arterlerdeki benzer aktif süreçlerin rol oynadığı anlaşılmıştır. Kapak kalsifikasyonunun patolojik süreçleri ile ilgili veriler gözden geçirilmektedir. Kalsifik aort kapak stenozunun aterosklerotik bir süreç içerdiğini ortaya koymak için yeni bir hipotez oluşturulmaktadır (Şekil 3) (74).



Şekil 3: Aort kapak kalsifikasyonunda aterosklerotik süreçler: (A) erken, (B) matür, (C) aort kapak lezyonu. Kardiyovasküler risk faktörleri ve anormal kan akımı endotelial disfonksiyona neden olur. Bu durum modifiye lipoproteinler ile birlikte enflamatuvar hücreler, sitokinler ve büyüme faktörlerinin oluşumunu indükler ve ardından kapakçığın aortik kısmında ekstrasellüler matris sentezi ve miyofibroblast hücre proliferasyonu indüklenir. Ektopik kalsifikasyon bundan sonra gelir ve hücrelerin apoptozu ve matris vezikülleri ile hızlanır. Matür lezyonlarda matris metaloproteinazlar ve proinflamatuvar sitokinler, arterlerdeki aterosklerotik plağa benzer bir lezyon oluşturmak üzere karşılıklı etkileşir. Anjiyotensin II gibi renin anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) komponentleri, kalsifikasyon sürecini çok sayıda mekanizma yolu ile uyarıyor görünmektedir. Miyelofibroblastların bir alt grubunun osteoblast-benzeri hücreye farklılaştığı, alkalen fosfataz ürettiği ve kalsifikasyonu ilerleten osteopontin ve kemik matris protein 2 (BMP2) gibi ekstrasellüler kemik matris proteinlerini salgıladığı ileri sürülmektedir. Şiddetli lezyonlarda lamellar kemik, muhtemelen endokondral kalsifikasyondan ortaya çıkabilir ve remodeling bulguları gösterebilir (74).

Endotelial Hastalık

Normal aortik kapak yaprakçığı aortik kısımda gevşek organize bağ dokudan yapılmış, spongiyoze bir tabakayı çevreleyen tek tabaka halindeki endotelial hücrelerden ve ventriküler tarafta elastin içeren bir tabakadan oluşur. Normal aortik kapak yaprakçıkları makroskopik olarak düz ve incedir. Mikroskopik olarak aortik taraftan 3 doku tabakası izlenir: Fibröz, spongiyoz ve ventriküler. Aortik yaprakçığın üç tabakalı yapısı hücresel bileşen olarak miyofibroblastlar, matriks bileşeni olarak glikozaminoglikanların çevirdiği farklı düzlemler ve yönlerde organize olmuş kollajen ve elastik fiberlerden oluşur. Doğal aortik kapakçıkta hücreler, sürekli olarak ekstrasellüler matriksi yenilemektedir. Artan yaşla birlikte kapak yaprakçık uçlarının nonspesifik kalınlaşması, adipöz hücrelerin sayısında bir artış ve doku tabakalarının incilmesi ile ortaya çıkar (75). Arterlerdeki aterosklerotik hastalığa benzer şekilde, kapak hastalığında erken bir olay olarak endotelial hasar görülmektedir. Hafif ve şiddetli etkilenmiş kapakçıkların mikroskopik değerlendirmesi, subendotelial kalınlaşma ile birlikte endotelial tabaka ve bazal membran bozulmasını gösterir (75). Bu lezyonlar, kollajen fiberlerin anormal dizilişi ve enflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu (4), lipoproteinler (76), ekstrasellüler kemik matriks proteinleri ve kemik minerallerini (31) içerir. Düşük yırtıcı stres ve yüksek gerilim gücüne bir cevap olarak mekanik endotelial hasarın, aortik yaprakçıkların fibroza ve spongiyozasında lipid infiltrasyonu ve enflamasyonuna yol açtığı düşünülmektedir. Kalsifiye aortik kapakların endotelial hücre tabakası elektron mikroskopunda hasarlanmış görünür. Bu lezyonlar özellikle kapağın aortik kısmındaki spongiyoz tabakasında oluşur. Asimetrik bir lezyon gelişimi, sistemik basınç ve anormal kan akımının (konjenital biküspid aortik kapakçıklarda görüldüğü gibi) skleroza ve kalsiyum birikimine yol açtığına işaret eder. Bir kapak lezyonunun anormal kan akımı bölgesindeki bu gelişimsel olay, lezyonların sıklıkla dallanma noktalarında ortaya çıktığı aterosklerotik arterler için bildirilenlere benzerdir (74).

Enflamasyon

Nitrit oksit ve prostasiklinin azalması endotelial disfonksiyonun bir göstergesidir. Bu iki molekülün damarlardaki enflamasyon sürecini düzenlediğine inanılmaktadır. Enflamasyon aortik kapak kalsifikasyonunun belirgin bir özelliğidir ve aterosklerotik risk faktörlerinin tetiklediği endotelial disfonksiyona bağlı gelişebilir. T lenfositler ve enflamatuvar sitokinler, kalsifikasyon sürecinin erken aşamasından

itibaren rol alırlar. Monositler hastalıklı kapağın subendotelyal boşluğuna göç eder ve makrofajlara dönüşürler. Arteryel aterosklerotik lezyonlara benzer olarak, aortik kapak lezyonunda az sayıda nötrofil vardır. Kapak kalsifikasyonunun gelişiminde proinflamatuvar sitokinler yardımcı rol oynar. Bulgular Transforming Growth Factor beta 1'in kalsifik sürecin gelişiminde rol oynayan önemli bir sitokin olduğunu göstermiştir; kemiği indükleyen özellikleri vardır ve kemik morfogenetik proteinlerini içeren bir gen ailesinin üyesidir (74,77).

Lipidler

Kalsifiye aortik kapaklardaki lipid birikimi onlarca yıl öncesinde bildirilmiştir, fakat kalsiyumla olan ilişkisi bilinmemekteydi. Son bulgular vasküler dokudaki lipidin, kalsifikasyonu stimüle ettiğini göstermiştir. Aortik kapakların mineral bileşimi hücresele düzeyde kolesterol ile ilişkilidir ve kolesterolün kalsiyum kristallerinin çökmesinde rol oynadığına inanılmaktadır. Koroner aterosklerotik lezyonlarda bulunan 25-OH-kolesterol gibi kolesterol oksidasyon ürünleri, in vitro kalsifikasyonu da hızlandırır (78). Oksitlenmiş LDL aterosklerotik lezyonlardakine benzer bir mekanizmayla, membran reseptörleri yoluyla makrofajlarda birikir (79).

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE)

ADE aterosklerotik lezyonlarda tanımlanmıştır. Çoğunluğu ekstrasellülerdir. LDL partiküllerinin bir komponenti olan apolipoprotein ile eş yerleşimlidir. Bu da ADE'nin lezyona LDL kolesterol partikülleri yoluyla taşınabildiğini destekler. Modifiye LDL'nin alınması ve monosit infiltrasyonunun uyarılmasıyla ilişkili olan Anjiyotensin II de, erken aortik sklerotik lezyonlarda saptanmıştır. Hastalıklı aortik kapakta normal kapak fibroblastlarının bir kısmı miyofibroblastlara dönüşür. Anjiyotensin I reseptörleri bazı miyofibroblastlarda saptanmıştır (80). AKK'nin patogenezinde RAAS'nin ve sorumlu yollarının rolünü belirlemek için daha ileri çalışmalara gerek vardır.

Genetik

Kapak kalsifikasyonunun gelişiminde genetik faktörler önemli olabilir. Aortik stenozu olmayanlarla karşılaştırıldığında, aortik stenozu olan 100 hastada yapılan bir çalışmada, vitamin D reseptör genotiplerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmiştir

(81). Apolipoprotein polimorfizmleri, kalsifikasyon ve stenoz için muhtemel bir genetik bulgudur (82).

Ossifikasyon

Yeni yayınlanmış çalışmalar, stenotik kalsifiye kapakların ossifiye olmuş alanlarında osteoblastlar ve osteoklastlar gibi kemik hücrelerinin varlığına işaret etmektedir (31). Kapak yaprakçıklarında tipik olarak damarlanma yoktur. Kemik oluşumu veya ossifikasyon, bir kan deposu ve oksijene ihtiyaç duyar. Ossifiye kapaklardaki yeniden damarlanma, büyük olasılıkla kemik gelişimi için gerekli desteği sağlar. Yeniden damarlanmanın bir uyararı iskemidir. Kalınlaşmış sklerotik bir kapak yaprakçığı, yeniden damarlanma ve kemikleşme oluşumunu tetikleyen iskemik bir doku haline gelebilir. Kemikleşmede rol alan hücreler kandan gelirler; kondroblast, osteoblast ya da osteoklast olmak üzere uyarılırlar (69).

2.1.1.4.3. Ateroskleroz ile İlişkisi

Son yıllarda AKK'nin birçok risk faktörü belirlenmiştir. Yapılan bir çalışmada; erkek cinsiyet, trigliseridler ve sigara içimi; aortik stenozlu hastalarda erken aortik kapak replasmanı için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir (83). CHS çalışmasında, AKK ile ilişkili klinik faktörlerin, ateroskleroz ile ilişkili risk faktörleri ile benzer olduğu gösterilmiştir: Yaş, erkek cinsiyet, boy (ters orantılı), sigara, HT öyküsü, artmış Lipoprotein(a) ve LDL-kolesterol seviyeleri. Ayrıca takip süresince kardiyovasküler olay sıklığı aortik kapak sklerozu olanlarda, olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Kardiyovasküler mortalite, Mİ ve kalp yetersizliği sırasıyla aortik sklerozlu hastalarda %66, %46, %33 daha fazlaydı (16). Diğer bir çalışmada, aortik sklerozun gelişiminin ekokardiyografik progresyonu için risk faktörleri olarak diyabet ve artmış VKİ kadar; yüksek LDL, sigara içimi ve HT olduğu belirlenmiştir (84). Bununla birlikte daha yeni bir çalışmada, LDL ve total kolesterol düzeyleri ile aortik stenoz progresyonu arasında ilişki saptanmamıştır (85). Hafif-orta derecede renal hastalık ve AKK arasında anlamlı bir ilişki görülme de (86); son dönem böbrek hastalığının, progresyon hızında bir risk faktörü olduğu uzun süreden beri bilinmektedir (87). Yakın zamandaki bir çalışma, Metabolik Sendrom'un kalsifikasyon için ek bir risk faktörü olduğunu belirlemiştir (88). Yaş ve HT, yapılan çalışmaların çoğunda kapak kalsifikasyonu ile ilişkili bulunmasına rağmen, dislipidemi ve DM zayıf ilişkili

(16) veya ilişkisiz (89,90) bulunmuştur. Paget hastalığı, sekonder hiperparatiroidizm, renal hastalık gibi artmış kemik yapım hızları olan metabolik kemik hastalıkları, artmış serum kreatinin ve kalsiyumu kapak kalsifikasyonunun progresyonu ile ilişkilidir, fakat aort stenozu olan hastaların küçük bir kısmını kapsar (91,92). Tablo 1’de AKK için risk faktörleri gösterilmiştir (74).

Tablo 1: AKK İçin Risk Faktörleri

Dislipidemi
Hipertansiyon
Diyabetes Mellitus
Sigara içimi
Konjenital aortik kapak (biküspid kapak)
Hiperparatiroidizm
Son dönem böbrek yetmezliği
Paget hastalığı

AKK ilerleyicidir. Zaman içinde kapak stenozunun şiddetindeki ilerleme hızını ortaya koyan birkaç çalışma yapılmıştır. Bu raporlara göre, genel olarak yıllık kapak alanında 0,1 cm²’lik bir azalma olmuştur. Daha hızlı ilerleme ile ilgili birçok faktör tespit edilmiştir. Bunlar arasında sol ventriküler fonksiyonu, biküspid kapak stenozu, baştaki sklerozun şiddeti gibi hemodinamik ve kapakla ilişkili değişkenler ve özellikle yaş, sigara, HT, obezite, diyabet, lipid yüksekliği, kronik böbrek yetmezliği, diyaliz, aterosklerotik hastalık gibi risk faktörleri sayılabilir (70). Sadece kapak stenozu değil, kapak sklerozu da ilerleyici bir hastalıktır. Aort kapak sklerozunun ilerleme hızıyla ilişkili çalışmalar son zamanlarda yayınlanmıştır. Faggiona ve arkadaşları (93), sklerozlu 400 hastayı takip ettikleri çalışmalarında, takip süresince 131 hastada (%32.7) aort stenozunun belli bir derecede geliştiğini; 400 hastanın 24’ünde (%6) hızlı ilerleme olduğunu (maksimum aortik velositede yıllık 0.3 m/sn artma), 5 yıldan uzun süre takip edilen yaklaşık 100 hastanın %14’ünde hafif aort stenozu, %8’inde ileri aort stenozu geliştiğini saptamışlardır.

LIFE çalışmasında (72), aort kapak stenozu gelişme riski sklerozu olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksekti: 1 yılda %2.8’e karşın %0.4, 4 yılda %6.9’a karşın %0.9. Aort kapak sklerozu ve hafif aortik kapak stenozu, bu yaşlı yüksek riskli hipertansif popülasyonda devamlı artmış olup, bu ilerleme ne losartan ne de atenolol tedavisi ile engellenebilmiştir.

Ateroskleroz ve AKK'nin risk faktörleri arasındaki benzerlikler, kalsifik aortik kapak hastalığının primer olarak aterosklerozun bir bulgusu olduğu hipotezine yol açmıştır (83). Ancak AKK ve ateroskleroz arasındaki hücrel ve mineral bileşimdeki uyumluluğa rağmen, bu iki lezyon arasındaki farklılıklar da dikkati çekmektedir. Örneğin aterosklerozda düz kas hücreleri belirgin olarak tutulmuşken, hastalıklı aortik kapak yaprakçıklarında tipik düz kas hücreleri görülmez. Farklılaşmış fibroblastlar ve miyofibroblastlar daha baskındır. Aterosklerotik plaklarda kalsifik değişiklikler görülebilirken, kalsifikasyon AKK'nin daha belirgin özelliğidir ve daha erken ortaya çıkar. Klinik bir bakış açısından, HT ve hiperlipidemi gibi klinik faktörler her iki hastalık ile güçlü olarak ilişkili iken; cinsiyet ve diyabet gibi aterosklerozun diğer geleneksel risk faktörleri AKK ile aynı güçte ilişkili değildir. Son olarak AKK'de hastalık gelişiminin önemli bir bileşeni yaprakçık kalınlaşması ve akım obstrüksiyonunda kademeli bir artışla birlikte olan belirgin kalsifikasyondur. Zıt olarak koroner aterosklerozu olan hastalardaki olaylar, tromboz ve vasküler oklüzyon ile birlikte olan plak rüptürü ile ilişkili akut olaylardır. Böylece plak stabilizasyonu ve antitrombotik tedavi stratejileri ateroskleroz tedavisinin belirgin bir özelliği olmasına rağmen, bu yaklaşımlar AKK için daha az yararlı gibi görünmektedir (2). Bulgular şiddetli AKK'si olan hastaların neden sadece %40'ının anlamlı koroner aterosklerozu olduğunu ve koroner aterosklerozlu hastaların çoğunluğunda neden AKK olmadığını açıklar. Bununla birlikte artan yaşla aortik kapak hastalığı için kapak replasmanına tabi tutulan hastaların %60'dan fazlasında, aynı zamanda koroner arter hastalığı vardır (75).

2.1.1.4.4. Tedavi

Amerika Birleşik Devletleri Food and Drug Association tarafından henüz onaylanmış, aortik kapak stenozu için medikal tedavi yoktur. Son zamanlarda, randomize olmayan klinik çalışmalar, medikal tedavilerin AKK'yi yavaşlatabileceğini göstermiştir. İki retrospektif çalışma (84,94) ve bir prospektif popülasyon çalışmasında (85), ekokardiyografik olarak statin kullanan hastalarda, aortik stenoz gelişiminin yıllık hızının anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir. Ancak progresyon hızı plazma lipidlerindeki değişikliklerle açıklanamamıştır.

Enflamasyon ve RAAS aktivasyonunun AKK'de rol oynadığını gösteren yeni patolojik verilerden dolayı, anti-enflamatuvar ve ADE inhibisyonunu sağlayan ilaçları kapsayan yeni çalışmalar önerilmektedir.

2.1.1.5. MİTRAL ANNÜLER KALSİFİKASYON

2.1.1.5.1. Tanım

MAK, mitral kapağın fibröz tabanında oluşan kronik dejeneratif nonenflamatuvar bir süreçtir (95). Yaşlı hastaların otopsi çalışmalarında yaygın olarak bulunur. Sıklığı yaşla artar. Kadınlarda daha sık ve daha masif olma eğilimindedir. Transtorasik Ekokardiyografi'de (TTE) J,C,U veya O harfleri şeklinde bir opasite olarak görünür (96).

Patolojik bir antite olarak MAK'yi ilk defa tanımlayan araştırmacı Bonninger'dir (97). MAK hakkındaki ilk bilgilerimiz otopsi serilerinden gelmektedir. Daha sonraları, röntgenografik olarak tespit edilmeye başlanmıştır. Hirschfeld ve Emikson tarafından MAK 1975'te, ekokardiyografik olarak, posterior ventriküler endokarda paralel olarak hareket eden ekodens bir band olarak tanımlanmıştır (98).

Başlangıçta silik ve benign bir durum olarak kabul edilen MAK ile ilgili ilk patolojik çalışmalar, kalsiyumun annulusun asellüler kısmında lokalize olduğunu, sol atrium içine ve mitral liflet altından sol ventrikül duvarına yayılabildiğini ve 3 cm çapa ulaşabildiğini göstermiştir (99). Kirk ve Russell'ın MAK hakkındaki otopsi bilgileri, olguların çoğunda kalsifik depozitlerin önemli bir kısmının fibröz mitral ringde lokalize olmadığını, daha çok posterior mitral liflet ile posterior duvar arasındaki açılı mesafede bulunduğunu göstermiştir (100).

2.1.1.5.2. Sıklığı

MAK'nin sıklığı yaş ile artar. Geniş ekokardiyografik çalışmalarda, MAK sıklığı %2.8 ile %6.3 arasında bulunmuştur (101). 3254 hastayı içeren bir ekokardiyografik çalışmada, MAK'nin sıklığı %6.3 bulunmuştur (99). Elli yaşını aşmış hastaların otopsi serilerinde, MAK insidansı yaşa ve cinse bağlı olarak %10-15 arasındadır (102). Nekropside tespit edilen 200 MAK olgusunun %70 kadarı 65 yaş üzeri kadınlardı (103). Altmış ile doksan yaş arasındaki MAK prevalansı %8.8 ile %38 arasında bulunmuştur (104). Seçilmiş yaşlı popülasyonda prevalans %50'ye ulaşır. En yüksek prevalansın 65 yaşını geçmiş kadınlarda olması muhtemeldir (96). Kronik

böbrek yetmezlikli hastalarda prematüre ve daha yüksek MAK sıklığı vardır. Prospektif bir çalışmada, MAK %36 oranında bulunmuştur (105).

Framingham Kalp Çalışmasında, 1197 denek 16 yıl boyunca ekokardiyografi ile takip edilmiş, %14'ünde MAK tespit edilmiştir. Kalsifikasyondaki her 1 mm artış için kardiyovasküler mortalite %10 oranında artmıştır (106).

2.1.1.5.3. Etyopatogenezi

MAK'ye katkıda bulunan faktörler yıllardır araştırılmaktadır. Bunlar arasında en çok kabul gören fikir, Roberts ve Perloff tarafından özetlenmiştir. Onlara göre kalsifikasyon, kardiyovasküler fibröz iskeletin dejeneratif gelişiminin sonucudur (107). Romatizmal, enflamatuvar, trombotik süreçlerin sorumlu olduğu düşünceleri genelde kabul edilmemiştir (95). Yirmili yaşlarda kollajenin yapısındaki fibrillerin değiştiği ve otuzlu yaşlardan itibaren buraya lipidlerin çöktüğü gösterilmiştir. Yaklaşık olarak ellili yaşlarda kalsifikasyonların küçük odaklarının annulus ile kas fibrilleri arasında mevcut olduğu gösterilmiştir (108). Mitral kapak stresini artıran durumların, bu dejeneratif değişiklikleri hızlandıracağı beklenebilir (95).

Mitral aparatusun maruz kaldığı pik kuvvet, mitral orifisin alanı ve sol ventrikül pik kuvvetlerine bağlıdır. Eğer sol ventrikülün pik sistolik basıncı artarsa, sol ventriküler kuvvetlerin mitral annulusa olan stresleri artacaktır. Arteriyel hipertansiyon, aort stenozu ve hipertrofik kardiyomiopati sol ventrikülün sistolik basıncını artıran durumlardır (95). Bundan dolayı bu durumların artmış MAK sıklığı ile birlikte olması sürpriz değildir (97).

Posterior mitral kapakçık, sol ventrikülün çıkış yolundaki kuvvetlere daha dik olduğundan ve annulusa bağlantısı daha büyük olduğundan; bu kapakçığın ön kapakçıktan daha çok stres altında kalması muhtemeldir (109). Bu artmış kuvvetler posterior kapakçığın başlangıcından mitral annulusa geçmekte ve bu noktada dejeneratif süreci başlatmaktadır (95). Bütün bunlar MAK'nin neden posterior yerleşimi tercih ettiğini açıklamaktadır.

Anormal mitral kapak hareketi, annulusa olan stresleri artırmakta ve kalsifikasyonu başlatmaktadır (95). Mitral kapak prolapsusu, bunun en iyi örneğidir. Sol ventrikül kaviter basıncını artıran ve mitral kapağın anormal artmış hareketine sebep olan durumların, MAK ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir (97).

MAK Hurler Sendrom'lu çocuklarda not edilmiştir (110). Bu metabolik anormalliklerin kalsifikasyona yatkınlık yapabileceğini telkin etmektedir. Bu hastaların kalplerinde anormal fibroblastlar ve hızlanmış kollajen dejenerasyonu not edilmiştir. Marfan Sendromu'nda da artmış MAK sıklığı vardır. Ancak burada nedenin artmış stres mi yoksa bağ dokusundaki anormallik mi olduğu hala çözülememiştir (97).

2.1.1.5.4. Klinik Önemi

MAK başlangıçta yaşlılarda ortaya çıkan senil, benign dejeneratif bir durum olarak biliniyordu. Ancak zamanla, bunun birçok komplikasyona yol açabilen klinik bir antite olduğu anlaşılmıştır. Birçok çalışmada, MAK ve aterosklerotik risk faktörleri arasında bir ilişki gösterilmiştir (9-11, 95). Ayrıca MAK ve bir dizi kardiyak patoloji arasında korelasyon bulunmuştur. Bazı çalışmalarda, MAK olan hastalarda sol atriyal büyüme, hipertrofik kardiyomiyopati, atriyal fibrilasyon, serebrovasküler olay ve AKK'nin insidansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (11,111-113). Yapılan bir çalışmada, MAK olan hastalarda AKK sıklığı %43, aort stenozu sıklığı %17 oranında bulunmuştur (11). Ek olarak MAK'nin sino-atriyal hastalık, AV blok ve interventriküler iletim bozuklukları ile ilişkisi olduğu kanıtlanmıştır. Bu ilişki bariz olarak, AV nod, His demeti, demet dalları gibi mitral annulusa bitişik yapılardaki kalsiyum birikimlerinin neden olduğu hasara bağlanmıştır (114).

MAK'nin muhtemel bir komplikasyonu bakteriyel endokardittir. Mitral annulusun avasküler yapısı, daha yüksek oranda abse formasyonuna yol açar (115).

MAK ve inme arasındaki ilişkiden, Rytand ve Lipsitch'in 1946'da MAK olan bir hastada inme tariflemesinden bu yana şüphelenilmektedir. O zamandan beri çoğu vaka raporu ve çalışma bu ilişkiyi tarif etmiştir (95,111,116).

MAK ve Karotid Arter Hastalığı

MAK'li 133 hastayla 1998'de yapılan bir çalışmada, %40'dan daha fazla karotid stenoz insidansının MAK'li hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. MAK kalınlığının 5 mm'den daha büyük olmasının, %60'dan daha fazla karotis stenozu insidansıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Multivaryat analizde karotid stenoz varlığı için MAK, en güçlü tek risk faktörü olarak bulunmuştur (8).

Aronow ve arkadaşları (116), MAK, karotid stenoz ve inme arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. MAK ve şiddetli karotis stenozu olan hastaların, sadece karotis stenozu olan hastalara göre 1.5 kat daha fazla inme riski olduğunu bulmuşlardır. MAK'li hastalardaki artmış inme riskinin; MAK, aortik ateromlar ve karotid stenoz arasındaki ilişkiye bağlı olabileceğini göstermişlerdir.

MAK ve Kalsiyum Metabolizması

Birkaç çalışmada MAK ve anormal kalsiyum metabolizması arasında bir ilişki gösterilmiştir (120-122). MAK, Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların %26'sından daha fazlasında bulunmuştur (120,121). Roberts ve arkadaşları (122), 18 otopsi hastasından bir analiz yayınlamışlardır. Kronik hiperkalseminin kalp üzerindeki etkisini incelemişler ve kardiyak annulus ve kapak yaprakçıklarında artmış kalsiyum birikimi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Roberts ayrıca kolesterol düzeyi 200 mg/dl üzerinde olan hastalarda intimal kalsifikasyonun luminal daralmaya neden olabileceği kararına varmıştır. Böylece Roberts'in teorisine göre kronik hiperkalsemi, mitral annulusta, miyokardiyal fiberlerde ve koroner arterlerde kalsiyum birikimi için bir risk faktörü olarak görülebilir.

MAK ve Cinsiyet

Orta ve ileri yaş hastalarda, mitral annulus ve koroner arterlerdeki kalsiyum birikimleri arasındaki ilişki ve prevalans üzerine cinsiyetin etkisi aydınlatılmamıştır. Aterosklerozda erkek cinsiyet baskınlığı iyi bilinmektedir. Buna karşın yaşlılarda MAK, postmenepozal kadınlarda daha sık görülmektedir (11,123). Teorik olarak aynı etyolojik mekanizmalara dayandırılan koroner kalsiyum ve MAK arasındaki tersine dönmüş cinsiyet baskınlığı, çelişkili görünmektedir. Bu çelişki kadınlar ve erkeklerde MAK'nin muhtemelen farklı patogeneze dayanmasından oluşabilir. Bazı çalışmalarda MAK'nin yaşlı kadınlarda, postmenepozal osteoporozun neden olduğu şiddetli kemik

kaybı ile ilişkili ektopik kalsiyum birikimlerinden kaynaklandığı gösterilmiştir (124,125). Ayrıca erkeklerdeki MAK gelişimi esas olarak ateroskleroz ile ilişkili risk faktörlerine bağlı olabildiğinden, postmenopozal kadınlarda osteoporoz ile ilişkili ek bir mekanizma olabilir.

MAK ve İmmünolojik Belirteçler

Aterosklerozun patogeneğinde sorumlu tutulan faktörler arasında, immün sistemin rolü bilinmektedir. β 2-glikoprotein I antikorları ve ateroskleroz arasındaki yakın ilişki bir dizi hayvan modelinde kanıtlanmıştır (118). 5 mm'den daha fazla MAK kalınlığı olan hastaların, MAK'li olmayan hastalardan, anlamlı olarak daha yüksek düzeylerde β 2-glikoprotein I antikorlarına sahip olduğu bulunmuştur (119).

2.1.1.5.5. Ateroskleroz İle İlişkisi

Roberts 65 yaş üzeri 200 otopsi raporunu gözden geçirmiştir. MAK'li hastaların %84'ünün en az bir koroner arterinde kalsifiye çökeltilerin olduğunu ve %19'unda AKK olduğunu göstermiştir. Aterosklerotik lezyonları temsil eden köpük hücrelerinin, hayatın 2. ve 3. dekatlarında ve ergenlik döneminde, epikardiyal koroner arterlerin endotelinde, posterior mitral kapakçığın ventriküler yüzeyinde ve aortik kapakçığın aortik yüzeyinde bulunabildiğini kanıtlamıştır. Bu köpük hücre birikimleri erken aterosklerotik lezyonları temsil eder (103). Bazı hayvan çalışmalarında, yüksek kolesterolü diyet verilen tavşanlarda aterosklerozun indüklendiği gösterilmiştir. Bu çalışmalar mitral kapağın posterior yaprakçığında ve aortik kapak yaprakçığının aortik yüzeyinde yağlı plak oluşumu için yüksek bir eğilim olduğunu göstermektedir. Bu yağlı plaklar büyümeye devam ettikçe, zamanla dejenere ve kalsifiye olduklarını tespit etmişlerdir (3). Yukardaki bulgulara dayanarak ve ateroskleroz ve MAK'nin birçok risk faktörünün ortak olması nedeniyle; Roberts MAK, AKK ve koroner aterosklerozun aynı etyolojiden kaynaklandıklarını ve aslında aynı hastalığın farklı formları olduklarını ileri sürmüştür. Senil kardiyak kalsifikasyon sendromu üzerine bir yazısında, mitral annüler sahadaki kalsifik birikimlerin sadece anlamlı koroner ateroskleroz gelişen bir popülasyonda gözlenmesinden dolayı, MAK'nin yaşlılarda aterosklerozun bir formu olduğunu kabul etmenin mantıklı olduğunu ifade etmiştir (3).

Retrospektif 74 MAK'li hastayı karşılaştıran bir çalışmada (117), MAK'li hastaların daha yüksek aortik aterom insidansına sahip oldukları bulunmuştur. MAK'li hastalardaki ateromların daha kompleks, 5 mm'den daha kalın olduğu ve mobil elementlerden oluştuğu tespit edilmiştir. MAK, aortik ateromlar için en güçlü bağımsız belirleyici olarak tanımlanmıştır. MAK kalınlığı ve aortik ateromların kalınlığı arasındaki ilişki MAK kalınlığı ve inme arasındaki ilişkiyi de desteklemiştir.

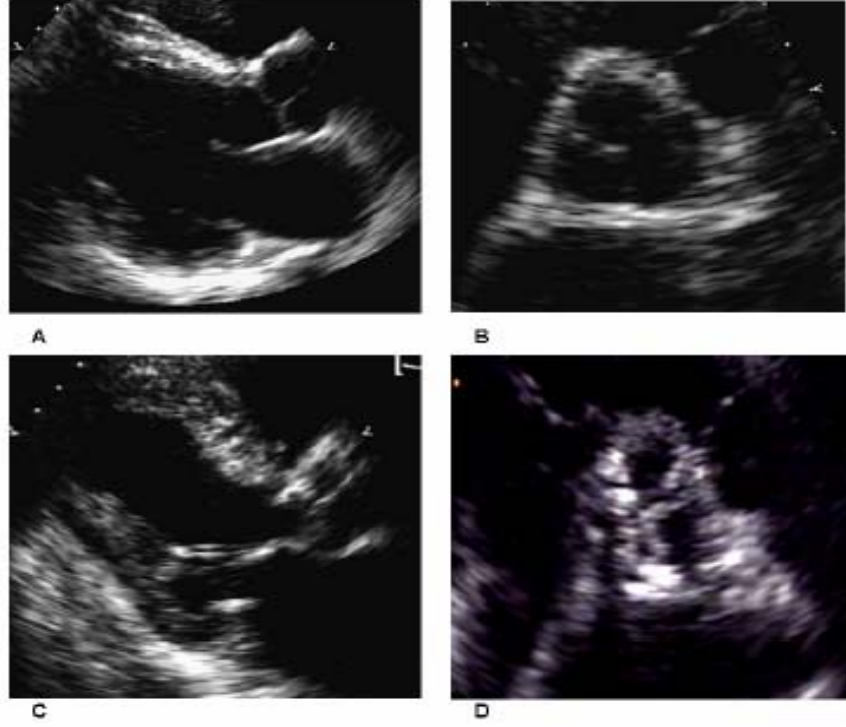
MAK'li 165 hastayla yapılan bir çalışmada da (10), MAK'li hastalarda %70 veya daha fazla koroner stenoz, 3 damar hastalığı ve %50 veya daha fazla sol ana koroner arter stenozu tespit edilmiştir. MAK, koroner arter stenozu için en güçlü tek bağımsız belirleyici olarak tanımlanmıştır.

2.1.1.5.6. Tanı

MAK ilk defa otopsi çalışmalarında tespit edilmiştir. Daha sonraları rastlantısal olarak göğüs X-ray grafilerinde C,O veya J şeklinde kalsifikasyonlar olarak saptanmıştır. MAK'yi tespitinde daha sonraları fluoroskopi ve ekokardiyografi devreye girmiştir. Ekokardiyografi, MAK'yi teşhiste en güvenilir ve standart yöntemdir. Çünkü güvenle uygulanabilen, tekrarlanabilen ve sensitivitesi ile spesifitesi en yüksek olan yöntemdir (98,126).

MAK, M-mod ekokardiyografi ile posterior mitral lifletin altında, sol ventrikül arka duvarına paralel olarak hareket eden ekodens bir band olarak tanımlanır. Bazı araştırmacılar bu ekodens bandın kalınlığının 3mm'yi geçmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir (127). 2-D ekokardiyografide parasternal uzun eksen, kısa eksen ve 4 boşlukta posterior mitral lifletin arkasında, altında ve atriyoventriküler oluğun birleşme yerinde ekodens yapıların varlığı ile tespit edilir (Şekil 4).

M-mod ile saptanan ekodens bandın kalınlığına bakılarak, MAK sınıflandırılabilir. Eğer bandın kalınlığı 5mm'nin altında ise hafif, 5mm'den büyük ise orta ve ciddi olarak adlandırılır (95).



Şekil 4: Mitral ve aortik kapak kalsifikasyonu. A-B: Mitral ve aortik kapak düzeyinde kalsifikasyon görülmemektedir. C-D: Çok sayıda bölgede kalsifikasyon görülmektedir (70).

2.1.1.5.7. Tedavi

Eğer MAK ekokardiyografik olarak saptanırsa; kardiyak büyüklük, fonksiyon ve kalbin diğer bölgelerindeki kalsifikasyonlar dahil olmak üzere tam bir kardiyovasküler değerlendirme yapılmalıdır (97). Mitral annulusun içindeki kalsifikasyona yol açan gelişimi durduracak veya geri çevirecek bir tedavi şekli bilinmemektedir (95). Ancak MAK ile birlikte bulunabilecek durumlar araştırılmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Grubu

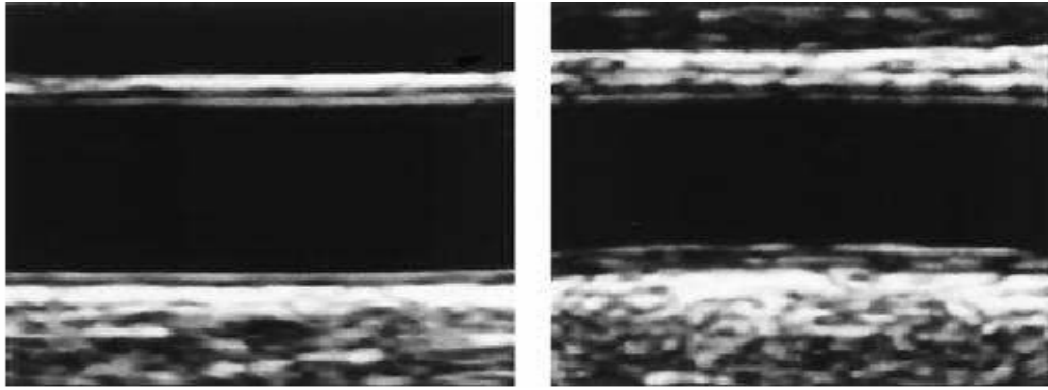
Çalışmaya, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran, elektif koroner anjiyografi öncesi TTE yapılan, çift kapak (AKK ve MAK) kalsifikasyonu tespit edilen 100 hasta ile tek kapak (AKK) kalsifikasyonu tespit edilen 90 hasta dahil edildi.

Romatizmal kalp hastalığı, hipertrofik kardiyomiyopati, böbrek yetmezliği, konjenital kalp hastalığı, bakteriyel endokardit, prostetik kapağı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan tüm hastalara araştırma ile ilgili bilgi verilerek hasta onam formu alındı. Çalışma protokolü, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

TTE, yüksek rezolüsyonlu ekokardiyografi aletiyle (HDI-5000; ATL, Borhell, Washington-USA) ve 4-MHz bir prob ile lateral dekübitis pozisyonunda yapıldı. Parasternal uzun eksen ve kısa eksen, apikal pencereden dört boşluk ve iki boşluk görüntüler elde edildi. "American Society Echocardiography" standartlarına göre M-mod, iki boyutlu (2-D), Doppler ve renkli Doppler görüntü ve ölçümler elde edilerek değerlendirildi. M-mod görüntülerde, posterior mitral kapağın arkasında ve sol ventrikül arka duvarına paralel olarak seyreden; 2-D ekokardiyografiden elde edilen görüntülerde, parasternal uzun eksen ve apikal dört boşlukta mitral lifletlerin arkasında veya altında, parasternal kısa eksende ise atriyoventriküler oluktaki parlak ekodens bandlar "taş gölgesi", MAK olarak değerlendirildi. AKK bir veya daha fazla

yaprakçıkta 1 mm'den büyük parlak yoğun ekolar ve tutulan yaprakçığın azalmış hareketi olarak tanımlandı. Doppler hızının 2 m/sn'den düşük olması durumunda, akımın normal sınırlarda olduğu kabul edildi. 16 mmHg'den büyük maksimum basınç gradiyenti olması, aort kapak stenozu olarak tanımlandı.

KİMK ölçümleri, ekokardiyografi sonrası tüm hastalara uygulandı. Bütün hastalarda her iki *arteria carotis communis*, internal karotid arter ve karotis bulbusu ayrıntılı olarak morfoloji açısından incelendi. Aterosklerotik plak varlığı ve İMK, ayrı olarak değerlendirmeye alındı. Yalnızca arka (uzak) duvar 1 cm'lik alanda değerlendirildi ve İMK ölçümleri yapıldı. Aterosklerotik plaklı segmentler kullanılmadı. Ultrasonografik analiz için, lümen-intima ve media-adventisya yüzeylerinin karakteristik ekojenitelerinden yararlanılarak intima-media kalınlığı ölçüldü (Şekil5).



Şekil 5: İntima-media kalınlığının ultrasonografik görünümü. Solda normal intima-media kalınlığı olan karotis arter; sağda ise intima-media kalınlığı artmış karotis arter.

Koroner anjiyografi, tüm hastalarda 6-french sağ ve sol kalp kateteri ile (Philips Medical Systems Integris H 3500 ve 5000) Judkins tekniği kullanılarak yapıldı. Hastaların klinik ve demografik özellikleri kaydedildi: Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (vücut ağırlığı/boyun karesi (kg/m^2)), HT (antihipertansif ilaçlar ile tedavi edilen, bilinen hipertansiyon veya 2 kez kan basıncı ölçümünün 140/90 mmHg üzerinde olması), DM (diyet veya ilaçlar ile tedavi edilen, bilinen diyabet veya açlık serum glukoz düzeyinin 126mg/dl üzerinde olması), KAH (anjiyografik olarak %50 veya üzerinde koroner lezyon varlığı ya da önceki koroner by-pass ya da perkütan koroner girişim öyküsü) ve hiperkolesterolemi (hiperkolesterolemi tedavisi alan ya da açlık ya da tokluk serum kolesterol düzeyinin 200mg/dl üzerinde olması), sigara kullanımı (halen sigara içimi ya da geçmiş 12 ay içinde aktif sigara içilmesi) olarak tanımlandı.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler ise yüzde (%) olarak verildi. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında unpaired t testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi kullanıldı. Tek kapak veya çift kapak kalsifikasyonun gelişmesinde iki grup arasında bağımsız belirleyicileri saptamak amacı ile “stepwise backward lojistik regresyon analizi” kullanıldı. Yaş, cinsiyet ve hipertansiyon sıklığı değişkenler olarak dahil edildi. Tüm istatistiksel testler çift yönlü olarak yapıldı. P değeri <0.05 olması, istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi. İstatistiksel analizde SPSS statistical software (version 10.0, SPSS, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı.

4.BULGULAR

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Koroner Anjiyografi laboratuvarına başvuran elektif koroner anjiyografi öncesi ekokardiyografi yapılan, çift kapak kalsifikasyonlu 100 (AKK ve MAK) ve tek kapak (AKK) kalsifikasyonlu 90 hasta alındı. Tablo 2’de hastaların demografik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 2: Hastaların Demografik Özellikleri

DEĞİŞKENLER	AKK ve MAK	AKK	P değeri
Yaş(yıl)	68.1±8.7	62.8±9.8	0.000
Cinsiyet(K)	47 (%47)	29 (%32)	0.038
Hipertansiyon	%69	%53	0.027
KAH	66 (%66)	54 (%60)	0.39
DM	%20	%16	0.55
Sigara	%21	%28	0.20
Hiperkolesterolemi (>200mg/dL)	%30	%37	0.25
VKİ(kg/m ²)	26.3±4.2	26.5±4.1	0.69
İMK	0.87±0.15	0.87±0.20	0.95

KAH: Koroner arter hastalığı, DM: Diyabetes mellitus, VKİ: Vücut kitle indeksi, İMK: İntima media kalınlığı, AKK: Aort kapak kalsifikasyonu, MAK: Mitral annüler kalsifikasyon

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı, çift kapak kalsifikasyonunda 68.1 ± 8.7 yıl, tek kapak kalsifikasyonunda 62.8 ± 9.8 yıldır. Çift kapak kalsifikasyonu olan hastalar, tek kapak kalsifikasyonu olan hastalara göre anlamlı olarak daha yaşlı idiler ($p=0.000$).

Çift kapak kalsifikasyonlu hastaların 47 tanesi kadın, 53 tanesi erkek ve tek kapak kalsifikasyonlu hastaların 29 tanesi kadın, 61 tanesi erkekti. Aralarında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.038$). Çift kapak kalsifikasyonu olan hastalarda kadın cinsiyet oranı, tek kapak kalsifikasyonu olan hastalara göre daha yüksekti.

HT çift kapak kalsifikasyonu olan hastaların %69'unda, tek kapak kalsifikasyonu olanların %53'ünde vardı. HT sıklığı, çift kapak kalsifikasyonu olanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.027$).

İki grup arasında; hiperlipidemi (sırasıyla %30'a karşın %37, $p=0.25$), sigara içimi (sırasıyla %21'e karşın %28, $p=0.20$), DM (sırasıyla %20'ye karşın %16, $p=0.55$), VKİ (kg/m^2) (sırasıyla 26.3 ± 4.2 'ye karşın 26.5 ± 4.1 , $p=0.69$) ve anjiyografik olarak saptanan koroner arter hastalığı (sırasıyla %66'ya karşın %60, $p=0.39$) yönünden anlamlı fark saptanmadı.

Her iki grup arasında KİMK değerlerinin karşılaştırılmasında da anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.95$).

Yapılan lojistik regresyon analizinde, yaş ve kadın cinsiyet çift kapak kalsifikasyonunda, tek kapak kalsifikasyonuna göre bağımsız belirleyiciler olarak bulundu (Tablo 3).

Tablo 3: Çift kapak kalsifikasyonunun bağımsız belirleyicileri

Değişkenler	Odds oranı	Güvenlik Aralığı	P değeri
Yaş(yıl)	1.06	1.02-1.10	<0.001
Cinsiyet(K)	1.84	1.12-3.4	0.048
Hipertansiyon	0.6	0.3-1.12	0.11

5.TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçlarını iki ana başlıkta özetleyebiliriz: (1) Yaş ve kadın cinsiyet çift kapak kalsifikasyonunda tek kapak kalsifikasyonuna göre bağımsız belirleyici faktörler olarak bulundu. (2) Tek kapak ve çift kapak kalsifikasyonu olan hastalarda KİMK ve KAH arasında anlamlı fark saptanmadı.

Vasküler veya valvüler kalsifikasyonun basit senil bir dejenerasyondan ziyade, aktif endokral kemik oluşumuna bağlı düzenli bir süreç olduğu gösterilmiştir. Ayrıca valvüler kalsifikasyon, temel olarak ateroskleroz ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilendirilmiştir (31,34).

Çalışmamızda özellikle sadece AKK olanlar ile AKK ve MAK beraber olan hastaları karşılaştırmayı amaçladık. Bu gözle bakıldığında, AKK'ye, MAK eklenmesinde, bağımsız belirleyici faktörler olarak yaş ve cinsiyetin rol oynadığını gösterdik. Yaş, genel olarak hem aterosklerozda hem kapak kalsifikasyonunda hem de birçok sistemik hastalıkta belirleyici risk faktörlerinden biridir. Çift kapak kalsifikasyonunda da, yaşın belirleyici rol almasının beklenen bir durum olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda, AKK'den çift kapak kalsifikasyonuna gidişte, kadın cinsiyet bağımsız faktör olarak bulundu. Ateroskleroz ve koroner arterlerdeki kalsifik depozitlerin prevalansının erkeklerde daha yüksek olduğu bilinmektedir. Buna karşın yapılan çalışmalarda, MAK'nin özellikle kadınlarda daha fazla oranda görüldüğü rapor edilmiştir (11,123). Mekanizma tam belli olmamakla birlikte, cinsiyet hormonlarından kaynaklanan metabolizma farklılığı bunda rol oynuyor olabilir.

Yaşla birlikte azalan PTH düzeyleri göz önüne alındığında, kalsiyum düzenleyici hormonların, kalsifikasyon ve osteoporoz arasındaki ilişkide rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (128). Bunun yanında osteoporozlu hastalarda, VK rapor edilmiştir (129-132). Benzer olarak kadınlarda MAK'nin bağımsız bir belirleyicisi olarak, kemik mineral yoğunluğu ve yaş bulunmuştur (133). Bununla birlikte kardiyak kalsifikasyonun osteoporoz ile sonuçlanan kemik metabolizmasının ikincil bir sonucu mu, yoksa hem osteoporoz hem de AKK'nin altta yatan ortak bir mekanizması mı olduğu açık değildir.

Diğer kapak kalsifikasyonları ile birlikte MAK ve koroner aterosklerozun gelişimi için risk faktörlerinin prevalansı arasındaki ilişkiyi gösteren yayınlar mevcuttur (11,123). MAK'nin yaşlı populasyonda jeneralize aterosklerozun bir bulgusu olabileceği ileri sürülmüştür (123,134). MAK ile HT, DM, hiperkolesterolemi gibi majör koroner arter risk faktörleri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (10,11,107,123).

Boon ve arkadaşlarının (11), yaptığı ekokardiyografik çalışmada, MAK ve AKK ile ilişkili risk faktörleri yaş, kadın cinsiyet, HT, DM, hiperkolesterolemi ve genişlemiş sol atriyum olarak tespit edilmiştir. Bu risk faktörlerinden yaş, HT ve genişlemiş sol atriyum ile güçlü bir ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca MAK'li hastalarda yüksek bir AKK (%43) ve kalsifik aortik kapak stenozu (%17) prevalansı bulunmuştur. Ancak risk faktörleri için ayarlama yapıldıktan sonra AKK, MAK ve aort kapak stenozu arasında hiçbir ilişki bulunmamıştır. Araştırmacılar bu birlikteliğin ortak vasküler risk faktörlerinden kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Bununla birlikte yayınlanan çalışmalarda hasta popülasyonu yönünden homojen bir dağılım söz konusu değildir. Bu çalışmalarda, hasta grupları genel popülasyondan veya ekokardiyografi, tomografi ve anjiyografi laboratuvarlarından seçilmiştir. Ayrıca tüm kardiyovasküler risk faktörlerinin, aterosklerozun, valvüler veya vasküler kalsifikasyonun artmasında temel faktörün yaş olması, tüm bunlar arasındaki ilişkiyi göstermede yaşanan karmaşık sonuçların nedeni olabilir. Bizim çalışmamız da bu heterojen spektrumun içinde yer almaktadır.

Tohno ve arkadaşları (135) yaptıkları bir takip çalışmasında, aort kalsifikasyonunun 60'lı yaşlarda pik yaptığını ve daha sonra bir artış göstermediğini

rapor etmişlerdir. Yine aynı çalışmada, mitral kapakta kalsiyum ve fosfor birikiminin, yaşla beraber arttığı ve 70'li yaşlarda pik yaptığını göstermişlerdir. Abdominal aorta ve mitral kapaktaki kalsiyum ve fosfor birikimi ile anlamlılık saptamamışlardır. Bununla birlikte mitral kapaktaki kalsiyum miktarı ile *scaphoid* kemik dansitesi arasında düşük de olsa bir ilişki göstermişlerdir. Tüm bu bulguların ışığında, mitral kapak kalsifikasyonunda kemikten salınan kalsiyum ve fosforun rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Çalışmamızda, her iki grup arasında yaş, cinsiyet ve HT yönünden fark saptanmakla birlikte; hiperlipidemi, sigara içimi, DM yönünden anlamlı fark saptanmadı. Her iki kapak kalsifikasyonunun da, temelde ateroskleroz ile ilişkili olduğu düşünülürse, bu beklenen bir sonuçtur.

Kim ve arkadaşlarının (136), yaptıkları çalışmada, MAK ve AKK sıklığı ile stenotik koroner arterlerin sayısı ile tanımlanan KAH yaygınlığı arasında, pozitif lineer ilişki bildirilmiştir. Ayrıca multipl kapak kalsifikasyonu ve ikiden fazla kardiyovasküler risk faktörü olan grupta, multipl kapak kalsifikasyonu olmayan ve bir ya da daha az risk faktörü olan gruba göre, KAH sıklığını daha yüksek tespit etmişlerdir. Multipl kapak kalsifikasyonunun, çoklu kardiyovasküler risk faktörleriyle kombinasyonunun, KAH belirleyiciliğini artırdığını saptamışlardır.

Bununla birlikte çalışmamızda, her iki hasta grubunda, KAH yönünden anlamlı bir farklılık saptanmadı. Çift kapak kalsifikasyonunun daha şiddetli bir ateroskleroza yansıttığı düşünülürse; çift kapak kalsifikasyonu ve tek kapak kalsifikasyonu olanlarda aynı sıklıkta KAH olması beklenen bir sonuç değildir. Benzer şekilde anjiyografik olarak yapılan çalışmalarda, tartışmalı sonuçlar rapor edilmiştir. Bunun nedenlerinden bir tanesi, KAH'ın anjiyografik olarak tanımlanmasının getirdiği sınırlılık olabilir. %50'den az darlığı olanların, sonuçta KAH olarak tanımlanmasalar da, aslında ateroskleroza sahip oldukları söylenebilir. Çalışmamızda, KAH varlığını koroner anjiyografide %50'den fazla luminal daralma olarak tarifledik. Bunun yanında bazı çalışmalar KAH tanımını %70'den fazla lümen darlığı olarak tanımlamışlardır (10,137). Bu sınırlılığı aşmak amacıyla, tüm hastalarımızda KİMK'yi ultrasonografik olarak değerlendirdik.

KİMK, hem aterosklerozun yaygınlığını değerlendirmede hem de kardiyovasküler mortalitenin değerlendirilmesinde önemli bir belirleyicidir. Özellikle 0.8 mm üzerindeki KİMK, artmış koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler olay riskini beraberinde getirmektedir. İMK'nin endotelial organ hasarının erken bir belirteci ve sistemik aterosklerotik hastalığın başlangıç bulgusu olduğu gösterilmiştir (12,13). Adler ve arkadaşları (8), MAK varlığı ve karotid arter aterosklerotik hastalığı arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Şiddetli MAK olan hastalarda anlamlı ve daha fazla karotis stenozu tespit etmişlerdir. Sgorbini ve arkadaşlarının (14) yaptığı çalışmada, İMK, AKK ve MAK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Bu bilgilerin ışığında, çift kapak kalsifikasyonu olan hastalarda KİMK'nin daha fazla olmasını beklerken, tek kapak kalsifikasyonu olan hastalara göre farklılık göstermediğini tespit ettik. Tek kapaktan çift kapak kalsifikasyonuna gidişte, KİMK kalınlığının artmaması, MAK gelişiminde ateroskleroz veya kardiyovasküler risk faktörleri dışında, başka etkili faktörlerin veya mekanizmaların rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Aort ve mitral kapak kalsifikasyonunun, vasküler sistemdeki aterosklerozla ilişkili olduğu gösterilmekle birlikte (138), aortik kapaktaki kalsifikasyon ilerlemesinin ateroskleroz ilerlemesi ile korelasyon göstermediği rapor edilmiştir (139). Aortik kapakta kalsifikasyonun başlamasından sonraki ilerleme sürecinin daha hızlı olduğu ve ateroskleroz ve kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak ilerlediği gösterilmiştir (139).

Bu gözle bakıldığında, MAK eklendiği halde KİMK veya KAH sıklığında artış olmaması, MAK gelişiminde başka mekanizmaların da rol oynayabileceği olasılığını düşündürmektedir. Aynı şekilde çift kapak kalsifikasyonu olanlarda kadın cinsiyet baskınlığı olması, bu görüşü destekleyebilir.

Tohno ve arkadaşlarının ileri sürdüğü, mitral kapak kalsifikasyonunun yaşa bağlı arttığı ve kemikten salınan kalsiyum-fosfatın kalsifikasyonda rol aldığı görüşü göz önüne alınırsa (135,140), çalışmamızda AKK'ye, MAK eklenmesine rağmen, KİMK'nin artmaması daha kolay yorumlanabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda yaş ve kadın cinsiyetin, tek kapak kalsifikasyonu olan hastalara göre, çift kapak kalsifikasyonu olan hastalarda bağımsız belirleyici faktör olduğunu gösterdik. Tek ve çift kapak kalsifikasyonu olan hastalarda, koroner anjiyografik ve karotis ultrasonografik verilere göre, KAH ve karotid arter ateroskleroza yönünden anlamlı fark olmaması, aort ve mitral kapak kalsifikasyon sürecinin tamamen aynı yollara sahip olmadığını düşündürmektedir.

6.SONUÇ

Kliniğimizde elektif koroner anjiyografi öncesi TTE yapılan çift kapak kalsifikasyonlu ve tek kapak kalsifikasyonlu hastalarda, kardiyovasküler risk faktörleri ve karotis intima-media kalınlığı değerlendirildi. Yapılan değerlendirmede; yaş, HT ve kadın cinsiyet çift kapak kalsifikasyonlu hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. İki grup arasında DM, hiperlipidemi, sigara içimi, VKİ, anjiyografik olarak saptanan KAH ve ultrasonografik olarak saptanan İMK değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Yapılan lojistik regresyon analizinde, yaş ve kadın cinsiyet, çift kapak kalsifikasyonunun bağımsız belirleyicileri olarak bulundu.

7.ÖZET

Tek Kapak ve Çift Kapak Kalsifikasyonlu Hastalarda Kardiyovasküler Risk Faktörleri ve Karotis İntima Media Kalınlığının Karşılaştırılması

Amaç: Önceki çalışmalarda, koroner risk faktörleri ve kapak kalsifikasyonları arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiş olmasına rağmen; kapak kalsifikasyonları ile koroner risk faktörleri, anjiyografik ve ultrasonografik olarak tanımlanan koroner arter hastalığı ve karotis intima media kalınlığının yayılımı arasındaki ilişki açıkça gösterilememiştir. Bununla ilişkili olarak bu çalışmada, tek ve çift kapak kalsifikasyonu olan hastalardaki kardiyovasküler risk faktörleri ve karotis intima media kalınlıklarını değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metodlar: Çalışmaya çift kapak kalsifikasyonu olan 100 hasta (aort kapak kalsifikasyonu ve mitral annüler kalsifikasyon; 47 kadın ve 53 erkek; ortalama yaş 68.1 ± 8.7 yaş) ve tek kapak kalsifikasyonu olan 90 hasta (aort kapak kalsifikasyonu; 29 kadın ve 61 erkek; ortalama yaş 62.8 ± 9.8 yaş) alındı. Tüm hastalara transtorasik ekokardiyografi, karotis ultrasonografi ve koroner anjiyografi yapıldı. Hastaların klinik ve demografik özellikleri kaydedildi.

Sonuçlar: Yaş, kadın cinsiyet ve hipertansiyon çift kapak kalsifikasyonu olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla; $p=0.000$, $p=0.038$ ve $p=0.027$). Her iki grup arasında hiperlipidemi, sigara içimi, diyabetes mellitus, vücut kitle indeksi, koroner arter hastalığı ve karotis intima media kalınlığı yönünden anlamlı farklılık bulunmadı. Çift kapak kalsifikasyonu olan hastalarda, yaş ve kadın cinsiyet bağımsız belirleyiciler olarak bulundu.

Karar: Yaş ve kadın cinsiyetin, çift kapak kalsifikasyonunun bağımsız belirleyicileri olduğu gösterildi. Ek olarak her iki grupta koroner arter hastalığı ve karotis intima media kalınlığının yayılımının benzer olduğu saptandı. Bu veriler, aort ve mitral kapak kalsifikasyonlarının farklı patojenik mekanizmaları olabileceğini ve mitral annüler kalsifikasyon gelişiminde ayrıca bazı ek faktörlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Aort kapak kalsifikasyonu, mitral annüler kalsifikasyon, karotis intima media kalınlığı, kardiyovasküler risk faktörleri

8. SUMMARY

Comparison of Cardiovascular Risk Factors and Carotis Intima Media Thicknesses in Patients with Single Valve and Double Valve Calcifications

Introduction and Aim: Although previous studies have shown a significant association between coronary risk factors and valvular calcifications, the relation between the extent of valvular calcifications and coronary risk factors, angiographically documented coronary artery disease and ultrasonographically documented carotis intima media thickness has not been shown clearly. Accordingly, in this study, we aimed to evaluate the cardiovascular risk factors and carotis intima media thicknesses in patients with single and double valve calcifications.

Materials and Methods: 100 patients having double valve calcifications (aortic valve calcification and mitral annular calcification; 47 female and 53 male; mean age 68.1 ± 8.7 years) and 90 patients having single valve calcification (aortic valve calcification; 29 female and 61 male; mean age 62.8 ± 9.8 years) were enrolled into the study. All patients underwent transthoracic echocardiography, carotis ultrasonography and coronary angiography. Clinical and demographic characteristics of the patients were recorded.

Results: Age, female gender and hypertension were found to be significantly higher in patients with double valve calcifications ($p=0.000$, 0.038 and 0.027 ; respectively). In means of hyperlipidemia, smoking, diabetes mellitus, body mass index, coronary artery disease and carotis intima media thickness, no significant difference was observed between the both groups. Age and female gender were found to be independent predictors in patients with double valve calcifications.

Conclusion: Age and female gender have been shown to be independent predictors of double valve calcifications. In addition, the extent of coronary artery disease and carotis intima media thickness were detected to be similar in both groups. These data have suggested that aortic and mitral valve calcifications may have different pathogenetic mechanisms and mitral annular calcification may also have some additional pathogenetic factors.

Keywords: Aortic valve calcification, mitral annular calcification, carotis intima media thickness, cardiovascular risk factors

9. KAYNAKLAR

1. Mazini MJ, Schulze PC. Proatherogenic pathways leading to vascular calcification. *Eur J Radiol*, 2006; 57(3): 384-93.
2. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*, 2005; 21;111(24): 3316-26.
3. Roberts WC. The senile cardiac calcification syndrome. *Am J Cardiol*, 1986; 58:572-4.
4. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis: histologic and immunohistochemical studies. *Circulation*, 1994; 90: 844-53.
5. Olsson M, Rosenqvist M, Nilsson J. Expression of HLA-DR antigen and smooth muscle cell differentiation markers by valvular fibroblasts in degenerative aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 1994; 24:1: 1664-71.
6. Olsson M, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A, Rosenqvist M, Ryden L, Nilson J. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in non-rheumatic stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol*, 1994; 23: 1662-70.
7. Jeon DS, Atar S, Brasch AV, Luo H, Mirocha J, Naqvi TZ, et al. Association of mitral annulus calcification, aortic valve sclerosis and aortic root calcification with abnormal myocardial perfusion single photon emission tomography in subjects aged ≤ 65 years old. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 38: 1988-93.
8. Adler Y, Koren A, Fink N, Tanne D, Fusman R, Assali A, et al. Association between mitral annulus calcification and carotid atherosclerotic disease. *Stroke*, 1998; 29: 1833-7.
9. Adler Y, Fink N, Spector D, Wisner I, Sagie A. Mitral annulus calcification—a window to diffuse atherosclerosis of the vascular system. *Atherosclerosis*, 2001; 155:1-8.
10. Adler Y, Herz I, Vaturi M, Fusman R, Zabarski RS, Fink N, et al. Mitral annulus 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.
11. Boon A, Cheriex E, Lodder J, Kessels F. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart*, 1997; 78: 472-4.
12. Mayet J. Is carotid artery intima-media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? *J Cardiovasc Risk*, 2002; 9: 77-81.
13. Jadhav UM. Carotid intima media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J*, 2001; 53: 458-62.
14. Sgorbini L, Scuteri A, Leggio M and Leggio F. Association of mitral annulus calcification, aortic valve calcification with carotid intima media thickness. *Cardiovascular Ultrasound*, 2004; 2: 19.
15. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick S. Association of aortic valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med*, 1999; 341:142-7.
16. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*, 1997; 29: 630-4.

17. Kumar V, Cotran SR, Robbins SL. Basic Pathology 7. baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2003; 37.
18. Schoen FJ, Levy RJ. Tissue heart valves: current challenges and future research perspectives. *J Biomed Mater Res*, 1999; 47: 439–65.
19. O’Keefe JH, Lavie CJ, Nishimura RA, Edwards WD. Degenerative aortic stenosis. One effect of the graying of America. *Postgrad Med*, 1991; 89: 143–7.
20. Coates T, Kirkland GS, Dymock RB, Murphy BF, Brealey JK, Mathew TH, Disney AP. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriolopathy. *Am J Kidney Dis*, 1998; 32: 384–91.
21. Rutsch F, Vaingankar S, Johnson K, Goldfine I, Maddux B, Schauerte P, Kalhoff H, Sano K, Boisvert WA, Superti-Furga A, Terkeltaub R. PC-1 nucleoside triphosphate pyrophosphohydrolase deficiency in idiopathic infantile arterial calcification. *Am J Pathol*, 2001; 158: 543–54.
22. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, Schwartz RS. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 31: 126–33.
23. Beadenkopf WG, Daoud AS, Love BM. Calcification in the coronary arteries and its relationship to arteriosclerosis and myocardial infarction. *Am J Roentgenol*, 1964; 92: 865–71.
24. Fitzgerald PJ, Ports TA, Yock PG. Contribution of localized calcium deposits to dissection after angioplasty. An observational study using intravascular ultrasound. *Circulation*, 1992; 86: 64–70.
25. Burke AP, Taylor A, Farb A, Malcom GT, Virmani R. Coronary calcification: insights from sudden coronary death victims. *Z Kardiol*, 2000; 89: 49–53.
26. Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Ronnema T, Laakso M. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996; 16: 978–83.
27. Trion A, Van der Laarse A. Vascular smooth muscle cells and calcification in atherosclerosis. *Am Heart J*, 2004; 147(5): 808-14.
28. Virchow R. Cellular pathology; as based upon physiological and pathological histology. (Chance F, translator; an unabridged and unaltered republication of the English translation originally published by J.B. Lippincott and Co, Philadelphia, 1863). New York: Dover Publications: 1971; 404-8.
29. Demer LL, Watson KE, Boström K, Mechanism of calcification in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med*, 1994; 4: 45-9.
30. Feldman T, Glagov S, Carroll JD. Restenosis following successful balloon valvuloplasty: bone formation in aortic valve leaflets. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1993; 29: 1-7.
31. Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*, 2001; 103: 1522-8.
32. Kim KM. Calcification of matrix vesicles in human aortic valve and aortic media. *Fed Proc*, 1976; 35: 156–62.
33. Tanimura A, McGregor DH, Anderson HC. Calcification in atherosclerosis: I. Human studies. *J Exp Pathol*, 1986; 2: 261–273.
34. Hunt JL, Fairman R, Mitchell ME, Carpenter JP, Golden M, Khalapyan T, Wolfe M, Neschis D, Milner R, Scoll B, Cusack A, Mohler ER. Bone formation in carotid plaques: a clinicopathological study. *Stroke*, 2002; 33: 1214–9.

35. Edmonds ME, Morrison N, Laws JW, Watkins PJ. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1982; 284: 6928–30.
36. Bostrom K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*, 1993; 91: 1800–9.
37. Wada T, McKee MD, Steitz S, Giachelli CM. Calcification of vascular smooth muscle cell cultures: inhibition by osteopontin. *Circ Res*, 1999; 84: 166– 78.
38. Bostrom K, Watson KE, Stanford WP, Demer LL. Atherosclerotic calcification: relation to developmental osteogenesis. *Am J Cardiol*, 1995; 75: 88B–91B.
39. Speer YM, Giachelli MC. Regulation of cardiovascular calcification. *Cardiovascular Pathology*, 2004; 13:63– 70.
40. Price PA, Thomas GR, Pardini AW, Figueira WF, Caputo JM, Williamson MK. Discovery of a high molecular weight complex of calcium, phosphate, fetuin, and matrix Gla protein in the serum of etidronate-treated rats. *J Biol Chem*, 2002; 277: 3926– 34.
41. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*, 1997; 386:78–81.
42. O'Brien ER, Garvin MR, Stewart DK, Hinohara T, Simpson JB, Schwartz SM, Giachelli CM. Osteopontin is synthesized by macrophage, smooth muscle, and endothelial cells in primary and restenotic human coronary atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb*, 1994; 14: 1648– 56.
43. O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, Ferguson M, Giachelli C, Alpers CE, Otto CM. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation*, 1995; 92: 2163–8.
44. Yoshitake H, Rittling SR, Denhardt DT, Noda M. Osteopontin-deficient mice are resistant to ovariectomy-induced bone resorption. *Proc Natl Acad Sci USA*; 96: 8156– 60 (published erratum appears in *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 Sep 14;96(19):10944.
45. Ihara H, Denhardt DT, Furuya K, Yamashita T, Muguruma Y, Tsuji K, Hruska KA, Higashio K, Enomoto S, Nifuji A, Rittling SR, Noda M. Parathyroid hormone-induced bone resorption does not occur in the absence of osteopontin. *J Biol Chem*, 2001; 276: 13065– 71.
46. Schoen FJ, Tsao JW, Levy RJ. Calcification of bovine pericardium used in cardiac valve bioprostheses. *Am J Pathol*, 1986; 123:134– 45.
47. Tanimura A, McGregor DH, Anderson HC. Matrix vesicles in atherosclerotic calcification. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1983; 2: 173–7.
48. Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. S: 1377- 87. 2001.
49. Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10.Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık. 1. Basım. S: 2002; 1065- 109.
50. Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces and atherosclerosis. *Am J. Pathol*, 1999; 155: 1- 5.
51. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature*, 1993; 362: 801- 9.
52. Koing W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *Eur Heart J*. 1999; (supp T): T19-T26.
53. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education

- Program NationalHeart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, *NIH Publication No*, 2002; 02-5215.
54. Mukherjee D. Carotid artery intimal- medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J*, 2002; 144: 753- 9.
 55. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal Plus Medial Thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*, 1986; 74: 1399- 406.
 56. O'Leary DH, Polak JF. Intima- Media Thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol*, 2002; 90: 18- 21.
 57. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis ? *Curr Opin Cardiol*, 2002; 17: 526- 30.
 58. Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *Am Heart J*, 2001; 141: 694- 703.
 59. Rothwell PM. The Interrelation Between carotid, femoral and coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2001; 22: 11- 4.
 60. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb*, 1993; 13: 482- 6.
 61. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, Dhanjil S, Griffin M, Belcaro G, Rumley A, Lowe GD. Carotid Plaque, Intima Media Thickness, Cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. *Stroke*, 1999; 30: 841- 50.
 62. Hennerici M, Meairs S. Ultrasound imaging of early Atherosclerosis. Touboul PJ, Hennerici M editors. Intima-Media Thickness, *Drugs and Stroke*, 2002; 1st edition.S: 83- 9.
 63. O'Leary DH. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N engl J Med*, 1999; 340: 14-22.
 64. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee De. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*, 1997; 96: 1432-7.
 65. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*, 1997; 146: 483- 94.
 66. Adler Y, Vaturi M, Fink N, Tanne D, Shapira Y, Weisenberg D, Sela N, Sagie A: Association between mitral annulus calcification and aortic atheroma: a prospective transesophageal echocardiographic study. *Atherosclerosis*, 2000; 152: 451- 6.
 67. Vaslef SN, Roberts WC. Early descriptions of aortic valve stenosis [editorial]. *Am Heart J*, 1993; 125: 1465– 74.
 68. Edwards JE. The congenital bicuspid aortic valve. *Circulation*, 1961; 23: 485– 8.
 69. Mohler ER. Aortic valve calcification how and why? *ACC Current journal Review*, 2001; 84- 5.
 70. Faggiano P, Canterin FA, Baldessin F, Lorusso R, D'Aloia A, Dei Cas L. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. *Cardiovascular Ultrasound*, 2006; 4: 27.
 71. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaut P, Vahanian A: A

- prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*, 2003; 24: 1231.
72. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, Liu JE, Boman K, Gerds E, Papademetriou V, Nieminen MS, Rokkedal J, Dahlöf B, Devereux RB: Effect of losartan versus atenolol on aortic valve sclerosis (a LIFE substudy). *The Am J Cardiol*, 2004; 94: 1076.
 73. Mohler ER. Aortic-valve calcification: Are atherosclerotic processes involved? *Lancet*, 2000; 356: 524- 5.
 74. Mohler ER. Mechanisms of Aortic Valve Calcification. *The Am J Cardiol*, 2004; 1396- 402.
 75. Somers P, Knaapen M, Mistiaen W. Histopathology of calcific aortic valve stenosis. *Acta Cardiol*, 2006; 61: 557- 62.
 76. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999; 19: 1218- 22.
 77. Tedgui A, Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. *Circ Res*, 2001; 88: 877– 87.
 78. Demer LL. Lipid hypothesis of cardiovascular calcification. *Circulation*, 1997; 95: 297– 8.
 79. Li AC, Glass CK. The macrophage foam cell as a target for therapeutic intervention. *Nat Med*, 2002; 8: 1235– 42.
 80. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, Otto CM, Probstfield JL. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation*, 2002; 106: 2224 – 30.
 81. Ortлеpp JR, Hoffmann R, Ohme F, Lauscher J, Bleckmann F, Hanrath P. The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis. *Heart*, 2001; 85: 635– 8.
 82. Avakian SD, Annicchino-Bizzacchi JM, Grinberg M, Ramires JA, Mansura AP. Apolipoproteins AI, B, and E polymorphisms in severe aortic valve stenosis. *Clin Genet*, 2001; 60: 381– 4.
 83. Mohler ER, Sheridan MJ, Nichols R, Harvey WP, Waller BF. Development and progression of aortic valve stenosis: Atherosclerosis risk factors- a causal relationship? A clinical morphologic study. *Clin Cardiol*, 1991; 14: 995- 9.
 84. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldman ME. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol*, 2001; 88: 693- 5.
 85. Bellamy MF, Pellika PA, Klarich KW, Tajik QAJ, Enriquez-Sarano M. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment and progression of aortic stenosis in the community. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 1723- 30.
 86. Fox CS, Larson MG, Vasan RS, Guo CY, Parise H, Levy D, Leip EP, O'Donnell CJ. Cross-sectional association of kidney function with valvular and annular calcification: The Framingham Heart Study. *J Am Soc Nephrol*, 2006; 17: 521- 7.
 87. Raggi P, Bommer J, Chertow GM. Valvular calcification in hemodialysis patients randomized to calcium based phosphorus binders or sevelamer. *J Heart Valve Dis*, 2004; 13:134- 41.
 88. Katz R, Wong ND, Kronmal R, Takasu J, Shavelle DM, Probstfield JL, Bertoni AG, Budoff MJ, O'Brien KD. Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation*, 2006; 113: 2113- 9.

89. Lindroos M, Kupari M, Valvanne J, Strandberg T, Heikkila J, Tilvis R. Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J*, 1994; 15: 865– 70.
90. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Sicks JR, O’Fallon WM, Wiebers DO, Whisnant JP, Seward JB, Tajik AJ. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 38: 827– 34.
91. Strickberger SA, Schulman SP, Hutchins GM. Association of Paget’s disease of bone with calcific aortic valve disease. *Am J Med*, 1987; 82: 953– 6.
92. Maher ER, Pazianas M, Curtis JR. Calcific aortic stenosis: A complication of chronic uraemia. *Nephron*, 1987; 47: 119– 22.
93. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Erlicher A, Romeo C, Cervesato E, Pavan D, Piazza R, Huang G, Nicolosi GL: Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis. *Am J Cardiol*, 2003; 91:99.
94. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation*, 2001; 104: 2205– 9.
95. Fulkerson PK, Beaver BM, Auseon JC, Graber HL. Calcification of the mitral annulus: etiology, clinical associations, complications and therapy. *Am J Med*, 1979; 66: 967– 77.
96. Aronow WS. Mitral annular calcification: Significant and worth acting upon. *Geriatrics*, 1991; 46: 73–86.
97. Nestico RF, De Pace NL, Morganroth J, Kotler MN, Ross J. Mitral annular calcification: Clinical, Pathophysiologic and echocardiographic review. *Am Heart J*, 1984; 107: 989- 96;
98. Hirschfeld DS, Emikson BB. Echocardiogram in calcified mitral annulus. *Am J Cardiol*, 1975; 36: 354.
99. Bernard J. Lewandowsk, Fred Weinsberg. Incidence of aortic cusp and mitral annulus calcification as determined by echocardiography. *AJR*, 1982; 138; 829-32.
100. Kirk RS, Russell JGB. Subvalvular calcification of the mitral valve. *Br Heart J*, 1969; 31: 684– 92.
101. Forman MB, Virmani R, Robertson RW. Mitral annular calcification in chronic renal failure, *Arch Intern Med* 1984; 85: 367- 71.
102. Labovitz JA, Nelson JG, Windhorst DM. Frequency of mitral valve dysfunction from mitral annular calcium as detected by Doppler echocardiography. *Am J Cardiol*, 1985; 55: 133- 37.
103. Roberts WC. Morphologic features of the normal and abnormal mitral valve. *Am J Cardiol*, 1983; 51: 1005- 28.
104. Roberts WC. The structure of the aortic valve in clinically isolated aortic stenosis; an autopsy study of 162 patients over 15 years of age. *Circulation*, 1970; 42: 91-7.
105. Nestico PF, Pace NL, Kotler MN. Calcium and phosphorus metabolism in dialysis patient with and without mitral annular calcium. Analysis of 30 patients. *Am. J. Cardiol*, 1983; 51: 497.
106. Fox CS, Vasani RS, Parise H, Levy D, O’Donnell CJ, D’Agostino RB, Benjamin EJ: Framingham Heart Study. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2003; 107: 1492- 6.
107. Roberts WC, Perloff JK. Mitral valvular disease. *Ann Intern Med*, 1972; 77: 939.

108. Sell S, Scully RE. Aging changes in the aortic and mitral valves. *Am J. Pathol*, 1965; 46: 345.
109. Cobbs BW. Clinical recognition and medical management of rheumatic heart disease and other acquired valvular disease. Chapt. 45. *The Heart* 3rd. Ed. (Hurst J. Willis Ed) *New York Mc. Graw-Hill*. 1974.
110. Lindsay S. The cardiovascular system in gargolism. *Br. Heart J*, 1950; 12: 17.
111. Aronow W.S., Koenigsberg M., Kronzon I, Gutstein H., Association of mitral annular calcium with new thromboembolic stroke and cardiac events at 39-month follow-up in elderly patients. *Am. J. Cardiol*, 1990; 65; 1511– 2.
112. Aronow W.S., Schwartz K.S, Koenigsberg M., Correlation of atrial fibrillation with presence or absence of mitral annular calcium in 604 persons older than 60 years. *Am. J. Cardiol*, 1987; 59:1213– 4.
113. Nair C.K., Kudesia V., Hansen D., Thompson W., Pagano T., Ryschon K, Sketch M.H, Echocardiographic and electrocardiographic characteristics of patients with hypertrophic cardiomyopathy with and without mitral annular calcium. *Am. J. Cardiol*, 1987; 59: 1428– 30.
114. Nair C.K., Runco V., Everson G.T et. al, Conduction defects and mitral annulus calcification. *Br. Heart. J*, 1980; 44:162– 7.
115. Burnside J.W, Desanctis R.W., Bacterial endocarditis on calcification of the mitral annulus fibrosus. *Ann. Inter. Med*, 1972; 76: 615– 8.
116. Aronow W.S., Schoenfeld M.R, Gutstein H., Frequency of thromboembolic stroke in persons 60 years of age with extracranial carotid arterial disease and/or mitral annular calcium. *Am. J. Cardiol*, 1992; 70: 123– 4.
117. Benjamin E.J., Plehn J.F., D'Agostino R.B. et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. *New Engl. J. Med*, 1992; 327: 374– 9.
118. George, M. Blank, Y. Levy, P. Meroni, M. Damianovich, A. Ticani and Y. Shoenfeld, Differential effects of anti-beta2-glycoprotein I antibodies on endothelial cells and on the manifestations of experimental antiphospholipid syndrome. *Circulation*, 1998; 979: 900– 6.
119. Adler Y., George J, Shoenfeld Y. et. al. Association between mitral annulus calcium and anti β 2 glycoprotein I antibody levels. *J. Noninvas. Cardiol*, 1999; 3: 111–115.
120. Schott C.R., Kotler M.N., Segal B.L., Parry W, Mahan J., Echocardiographic spectrum in chronic renal failure. *Circulation*, 1976; 54: 221.
121. D'Cruz A., Bhatt G.R., Cohen H.C, Blick G., Echocardiographic detection of cardiac involvement in patients with chronic renal failure. *Arch Intern Med*, 1978; 138; 720– 4.
122. Roberts W.C, Waller B.F., Effect of chronic hypercalcemia on the heart: An analysis of 18 necropsy patients. *Am. J. Med*, 1981; 71:371– 84.
123. Savage DD, Garrison RJ, Castelli WP, et al. Prevalence of submitral (annular) calcium and its correlates in a general population-based sample (The Framingham Study). *Am J Cardiol*, 1983; 51: 1375– 8.
124. Sugihara N, Matsuzuki M., The influence of severe bone loss on mitral annular calcification in postmenopausal osteoporosis of elderly Japanese women. *Jpn. Circ. J*, 1993; 57; 14–26.
125. Mori H., Oku Y., Hashiba K., Seto M, Mameya G., The relationship of osteoporosis to mitral annular and aortic valvular calcification in elderly women. *J. Cardiol*, 1990; 20: 393– 9.
126. D'Cruz I, Panetta R, Cohen H, Glick G. Submitral calcification or sclerosis in elderly patients: M mode and two- dimensional echocardiography in “mitral annular calcification”. *Am J. Cardiol*, 1979; 44: 31- 8.

127. Mazzaferri S, Coon G, Bandini S, et al. Role of aging, chronic renal failure and dialysis in the calcification of mitral annulus. *Nephron Dial. Transplant* 8, 1993; 335- 40.
128. Marcus R, Madvig P, Young G. Age-related changes in parathyroid hormone and parathyroid hormone action in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984; 58: 223– 30.
129. Barenholtz EI, Berman M, Kukreja SC, Kouznetsova T, Lin C, Chomka EV. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int*, 1998; 62:209–21.
130. Parhami F, Morrow AD, Balucan J, Leitinger N, Watson AD, Tintut Y, et al. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation: A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997; 17: 680– 7.
131. Burnett JR, Vasikaran SD. Cardiovascular disease and osteoporosis: Is there a link between lipids and bone? *Ann Clin Biochem*, 2002; 39: 203– 10.
132. Mody N, Parhami F, Sarafian TA, Demer LL. Oxidative stress modulates osteoblastic differentiation of vascular and bone cells. *Free Radic Biol Med*, 2001; 15: 509– 19.
133. Davutoglu V, Yilmaz M, Soyuncu S, Celen Z, Turkmen S, Sezen Y, Akcay M, Akdemir I, Aksoy M. Mitral annular calcification is associated with osteoporosis in women. *Am Heart J*, 2004; 147: 1113– 6.
134. Nair CK, Sudhakaran C, Aronow WS, Thomson W, Woodruff MP, Sketch MH. Clinical characteristics of patients younger than 60 years with mitral annular calcium: comparison with age- and sex-matched control subjects. *Am J Cardiol*, 1984; 54: 1286 – 7.
135. Tohno S, Tohno Y, Minami T, Moriwake Y, Nishiwaki F, Utsumi M, Morimoto M, Takakura Y, Yamada MO. Accumulation of calcium and phosphorus in the mitral valve in comparison with the abdominal aorta and the scaphoid bone. *Biol Trace Elem Res*, 2000; 77: 33- 42.
136. Kim HK, Park SJ, Suh JW, Kim YJ, Kim HS, Sohn DW, Oh BH, Lee MM. Association between cardiac valvular calcification and coronary artery disease in a low-risk population. *Coron Artery Dis*, 2004; 15: 1- 6.
137. Atar S, Jeon DS, Luo H, Siegel RJ. Mitral annular calcification: A marker of severe coronary artery disease in patients under 65 years old. *Heart*, 2003; 89: 161– 4.
138. Allison MA, Cheung P, Criqui MH, Langer RD, Wright CM. Mitral and aortic annular calcification are highly associated with systemic calcified atherosclerosis. *Circulation*, 2006; 113: 861- 6.
139. Messika-Zeitoun D, Bielak LF, Peyser PA, Sheedy PF, Turner ST, Nkomo VT, Breen JF. Aortic valve calcification: Determinants and progression in the population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007; 27: 642- 8.
140. Tohno Y, Tohno S, Mahakkanukrauh P, Azuma C, Moriwake Y, Ongkana N. Earlier accumulation of calcium, phosphorus, and magnesium in the coronary artery in comparison with the ascending aorta, aortic valve, and mitral valve. *Biol Trace Elem Res*, 2006; 112: 31- 42.