

İSKEMİK SEREBROVASKÜLER OLAYLARDA KALP KAPAK VEYA ANNULUS KALSİFİKASYONUNUN ROLÜ*

M.Akif TOPÇUOĞLU, Hakan AY, Lale S. TOKGÖZOĞLU,
Kaan KAYAHAN, Adnan ABACIĞ, Okay SARIBAŞ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ve Kardiyoloji AD'ları., Ankara

ÖZET

Aort veya mitral kapak/annulus kalsifikasyonu sıklıkla romatizmal kapak hastalıkları veya yaşlanmaya bağlı dejeneratif bir sürecin sonucunda oluşmaktadır. Bu antitelerin embolik potansiyellerini araştıran yeterli sayıda çalışma yoktur. Bu çalışma kardiyak valvül veya annulus kalsifikasyonlarının, iskemik serebrovasküler olay(SVO)'lu hastalardaki görülme sıklıklarını ve etyopatogeneizde oynadığı rolü belirlemek amacıyla yapılmıştır. 1993-1995 yılları arasında HÜTF Nöroloji servisinde izlenmiş olan 183 iskemik SVO hastasına standart bir protokol çerçevesinde ayrıntılı etyolojik inceleme yapılmıştır. Ekokardiyografi (EKO)'de kardiyak kapak ve/veya annulus kalsifikasyonu saptanan 56 (%30.6) hasta çalışmaya alınmıştır. Kalsifikasyonlar, izole (tek kapak veya annulusta kalsifikasyon), kombine (birden çok kapak ve/veya annulusta kalsifikasyon), komplike (kapak disfonksiyonuna yol açmış kalsifikasyon), romatizmal kalp hastalıkları (RKH) ile ve diğer kalp hastalıklarıyla birlikte olanlar şeklinde beş sub-gruba ayrılmıştır. Bu gruplarda sorumlu olabilecek diğer risk ve etyolojik faktörler belirlenmiştir. Ayrıca klinik atak tipi, lezyon topografisi saptanmış etyopatogeneizden sorumluluk derecesi ve yaş ile ilişkisi araştırılmıştır. İskemik SVO'da kalp kapak ve/veya annulus kalsifikasyonu %30.6 hastada bulunmuştur. Yaş ortalaması 62.1'dir. RKH ile beraber olanlar çıkarılırsa yaş 66.2'ye çıkmaktadır. %73.2 hastada en az bir ateroskleroz risk faktörü olduğu belirlenmiştir, bu oran RKH ile birlikte olmayanlar için %90.6'dır. Hiçbir hastada kalsifikasyon, SVO nedeni olarak kesinleştirilememiştir. Sonuç olarak, iskemik SVO hastalarında kalp kapak/annulus kalsifikasyonunun ileri yaş ve ateroskleroz risk faktörlerinin varlığı ile artan oranda bulunan, sık bir EKO bulgusu olduğu görülmüştür. Bu patolojiler etyopatogeneizden sorumlu faktör olarak ele alınmamalı, daha çok eşlik eden bir patoloji olarak düşünülmelidir.

Anahtar Sözcükler; mitral kapak, mitral annulus, aort kapağı, aortik annulus, kalsifikasyon, iskemik SVO

ROLE OF HEART VALVE OR ANNULUS CALCIFICATIONS IN ISCHEMIC STROKE

Aort and mitral valve/annulus calcifications are caused by rheumatic fever and degenerative process of aging . There are few studies concerning emboligenic potentials of these pathologies.The aim of this study was to determine the frequency and etiological role of heart valve/annulus calcification in patients with ischemic stroke. 183 consecutive patients hospitalised between years of 1993-1995 were revised. All patients underwent an extensive etiologic evaluation according to a standard protocol. 56 (30.6%) patients with valve/annulus calcification were included. Patients were classified as isolated (calcification at a single valve/annulus), combined (calcification at more than one valve/annulus), complicated (calcification accompanied with valve dysfunction), together with rheumatic valve disease and together with other heart disease. Clinical and topographical features were determined and the role in etiopathogenesis was evaluated in the isolated and combined groups. 30.6% of patients with ischemic stroke had cardiac valve/annulus calcification. The mean age of 62.1 increased up to 66.2 when the rheumatic valve disease group was excluded. Atherosclerosis risk factors were present in 73.2% of patients. If rheumatic valve diseases were ignored, this ratio rised up to 90.6%. Calcifications couldn't be clarified as the exact cause in any of the patients. In conclusion, heart valve/annulus calcifications are frequent echocardiographic findings in ischemic stroke patients. This pathologies are highly prevalent among elderly patients and/or presence of atherosclerosis risk factors. It should be appreciated as an accompanying pathology rather than a responsible factor for the stroke.

Key Words: Mitral valve, mitral annulus, aortic valve, aortic annulus, calcification, ischemic stroke

GİRİŞ

Aort veya mitral kapak/annulus kalsifikasyonu, romatizmal kapak hastalığı zemininde veya genel ateroskleroz ve yaşlanmaya bağlı ortaya çıkan dejeneratif bir sürecin sonucunda gelişmektedir (1,2). Mitral annulus kalsifikasyonu (MAK) ve kalsifik aort darlığı orta derece riskli kardioembolizm kaynaklarıdır (3,4). Ancak her iki patolojinin de izole olarak bulunuşu sık olmayan bir durumdur ve embolijenik potansiyel net olarak ortaya konulamamıştır (5,6). Mitral kapak kalsifikasyonu (MKK), aort annuler kalsifikasyon (AAK) ve aort kapak kalsifikasyonu (AKK) 'nun ise İskemik SVO'lardaki etyolojik önemi bilinmemektedir (4).

Bu çalışma kalp kapak / annulus kalsifikasyonunun, iskemik SVO hastalarında görülme sıklığı ve etyopatogeneizde oynadığı rolün belirlenmesi amacıyla planlanmıştır.

SVO : Serebrovasküler Olay
EKO : Ekokardiyografi
RKH : Romatizmal Kalp Hastalığı
MAK : Mitral Anulus Kalsifikasyonu
MKK : Mitral Kapak Kalsifikasyonu
AAK : Aort Anulus Kalsifikasyonu
AKK : Aort Kapak Kalsifikasyonu
AD : Aort Darlığı

GEREÇ VE YÖNTEM

1993-1995 yılları arasında HÜTF Nöroloji servisinde izlenmiş olan 183 iskemik SVO hastasına standart bir protokol (Tablo-1) çerçevesinde ayrıntılı etyolojik analiz yapılmıştır. EKO'da kalp kapak/annulus kalsifikasyonu saptanan 56 (%30.6) hasta çalışmaya alınmıştır. Kapak kalsifikasyonları genellikle beraberlerinde SVO etyolojisinde rol oynayan birden fazla faktör ile birlikte olduklarından, izole (tek kapak

ve/veya annulus kalsifikasyonu), kombine (birden fazla kapakta ve/veya annulusta kalsifikasyon), komplike (kapakta fonksiyon bozukluğu yaratmış olan kalsifikasyon), romatizmal kapak hastalıklarıyla birlikte ve diğer major embolijenik kalp hastalıklarıyla birlikte olanlar şeklinde 5 alt-gruba ayrılmıştır.

Bu hastalarda sorumlu olabilecek diğer risk ve etyolojik faktörler belirlenmiştir. Ayrıca her bir grup için klinik atak tipleri, lezyon topografisi saptanmış ve etyopatogenezden sorumluluk derecesi tartışılmıştır. Alt-gruplar arasında bu parametreler açısından farklılık olup olmadığı da incelenmiştir. Bunun için dört gözlü X², grup birleştirerek dört gözlü X² ile çok gözlü X² testleri kullanılmıştır.

Tablo - I: Standart Etiyoloji Araştırma Protokolü

1- Total kan sayımı ve tüm kan biyokimyası
2- 14 saatlik açlık sonrası kan lipid ve lipoprotein analizi
3- EKG
4- Transtorasik ekokardiografi
5- Karotid ve vertebral renkli dopler ultrasonografi
6- Kranial BT ve MRI
7- Hematolojik inceleme (Protein C,S,antitrombin -III,fibrinojen)
8- İmmünolojik inceleme (ANA,AntiDNA ve Antikardiolipin antikor)
9- Holter monitörizasyon*
10- Serebral anjiyografi*

Spesifik indikasyonlarda

Hastalar etyopatogenez açısından kliniğimiz tarafından modifiye edilen TOAST kriterleri (7) kullanılarak sınıflanmıştır. Buna göre kardiyembolik, aterotrombotik ve miks tip etyoloji grupları belirlenmiştir (Tablo-II).

Tablo II :Etiyolojik Sınıflama Kriterleri

1-Kardiyembolizm
1-Klinik: -Ani başlangıç (10 dakikadan kısa süre)
-Hızlı düzelme (ilk 1 saatte)
-Hemisferik klinik sendromlar (Wernicke afazisi gibi)
-Başlangıçta şuur durumu bozukluğu
2-EKO, EKG veya Holter monitörizasyonunda kardiyak patoloji saptanması
3-Ateroskleroz risk faktörlerinin olmaması (DM, hiperlipidemi, malign hipertansiyon)
4-Karotid doppler USG'de: -İpsilateral türbilans yaratmayan %50'den az darlık olması
-%50'den az darlık yapan plağın ülsere ve tromboze olmaması
-%50'den az darlığa neden olan plağın homojen olması
5- BT ve MRI'da hemodinamik bozukluk veya hipertansiyona bağlı lezyon olmaması
2- Aterosklerotik büyük damar hastalığı
1-Klinik: Fraksiyone üst ekstremite kuvvet defisiti,Antescadan T.IA. olması, Broca afazisi
2-Ateroskleroz risk faktörlerinin olması [DM, hipertansiyon, hiperlipidemi]
3-Klinik,EKG veya EKO ile gösterilmiş major kardiyembolik odak olmaması
4-EKO veya Doppler USG ile gösterilmiş asendan aorta veya karotid arterlerde aterom plağı olması [Alan darlığı derecesi kriter olarak alınmamıştır.]
3- Miks tip veya sınıflanamayan: En az iki grubun kriterlerinin tam olarak birlikteliği
4- Diğer: Non aterosklerotik vaskülopatiler, hematolojik ve bilinmeyen

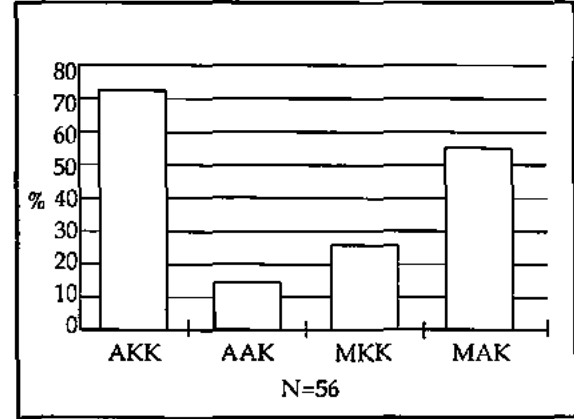
BT ve Kranial MRI bulgularına göre major serebral arterlerin stem veya ana dal tıkanıklıklarına bağlı lezyonlar 'büyük,' uç dal lezyonları ise 'küçük' infarkt olarak kabul edilmiştir. Kullanılan şablona göre (8) bu belirlenim yapılamamışsa infarktın en geniş yerinde çap 3 cm'den fazla ise 'büyük', 1,5 cm'den az ise 'küçük' olarak belirlenmiştir(9).

BULGULAR

İskemik SVO'lu hastaların %30.6'sında mitral veya aort kapağın annulus/kuspislerinde ekokardiyografik olarak kalsifikasyon saptanmıştır. Bu hastaların ortalama yaşı 62.1'dir. Romatizmal kapak hastalıkları zemininde gelişenler çıkarıldığında yaş ortalaması 66.2'ye çıkmaktadır. Bu genel SVO yaş ortalamamızın üzerindedir.

Kalsifikasyonların tipleri şekil-1'de gösterilmektedir. İzole kalsifikasyonların %63.6'sı AKK'dır. AKK+AAK (Aort kapakta ve annulusda kombine kalsifikasyon) % 7.2, MAK+MKK (Mitral kapakta ve annulusda kombine kalsifikasyon) % 8.9 hastada tespit edilmiştir.

Şekil-I: Kalsifikasyon Lokalizasyonları*



* Her bir lokalizasyon için ayrı ayrı belirlenmiştir. Birden fazla lokalizasyonda kalsifikasyon saptanan olgular ayrıca gösterilmemiştir.

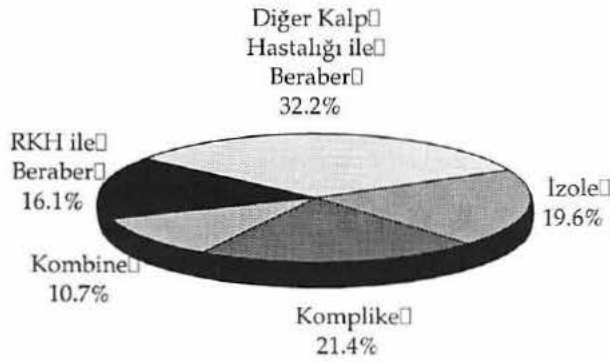
Kalsifikasyon saptanan hastaların %14.3'ü TIA kliniğiyle başvurmuştur. Serebral infarkt saptanan inmeli hastaların %33.9' unda küçük arter tutulumu vardır.(Tablo-III)

Ekokardiyografide %19.6 hastada tek, %10.7 hastada ise birden çok kapak ya da annulusta başka valvüler patoloji veya miyokardial bozukluk eşlik etmeksizin kalsifikasyon saptanmıştır. %21.4 hastada kalsifikasyonlar kapak fonksiyon bozukluklarıyla (MY, MD, AY, AD) komplike olmuştur. %16.1 hastada romatizmal kapak hastalıkları (RKH) zemininde gelişmiş olup %32.2 hastada duvar hareket bozuklukları, intra-kaviter

Tablo III: Kalsifikasyonlarda Klinik Özellikler

	İzole	Kombine	Komplike	RKH ile beraber	Diğer	Toplam
n	11	6	12	9	18	56
%	19.6	10.7	21.4	16.1	32.2	100
Yaş Ortalaması	59.7±9.6	68.5±9.5	61.9±8.5	52.2±12.1	66.1±10.1	62.1
%TIA	9.1	16.7	16.7	11.1	16.7	14.3
%Küçük Arter	63.6	33.4	25	22.2	33.4	33.9

trombus veya sol ventrikül hipertrofisi vardır (şekil-2).



İzole kapak kalsifikasyonları için küçük arter tutulumu daha fazladır ($p<0.05$). RKH zemininde kalsifikasyonlar daha küçük yaşta gelişmektedir ($p<0.05$). İstatistiksel olarak fark bulunamamasına rağmen RKH ile birlikte olanların dışındaki kalsifikasyonların, yaş arttıkça daha fazla odağa yayıldığı, kapak fonksiyonlarını bozduğu ve diğer aterosklerotik kardiyak lezyonlarla birlikteliğinin dolayısıyla SVO hasta grubunda görülme sıklığının arttığı izlenimi alınmıştır.

Hastaların toplam %42.9'unda diastolik disfonksiyon (DD), %23.2 oranında da sol atrial dilatasyon (SAD) saptanmıştır. Atrial fibrillasyon (AF) %26.8 hastada saptanmıştır. Bunların %53.4'ünde RKH mevcuttur. Koroner arter hastalığı (KAH) %26.8 hastada saptanmıştır (Tablo-IV).

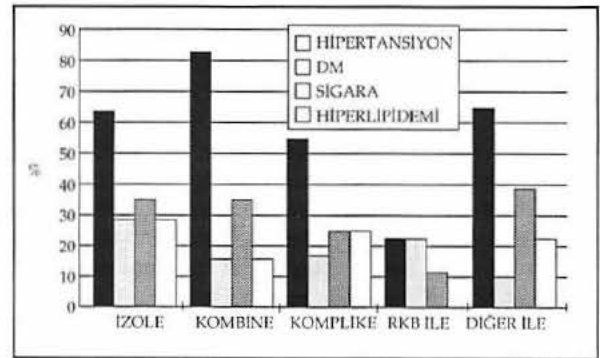
Tablo-IV: Kalsifikasyonlarda Eşlik Eden Kardiyak Bozukluklar

%	İzole	Kombine	Komplike	RKH ile beraber	Diğer	Toplam
AF	9.1	16.7	16.7	88.7	16.7	26.8
KAH	9.1	16.7	16.7	0	61.1	26.8
DD	72.8	33.4	41.7	22.2	38.9	42.9
SAD	0	16.7	8.3	66.7	27.8	23.2
n	11	6	12	9	18	56

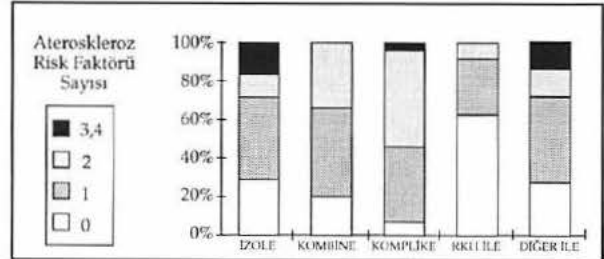
SAD; Sol Atrial Dilatasyon, DD; Diastolik Disfonksiyon, KAH; Koroner Arter Hastalığı, AF; Atrial Fibrillasyon

%73.2 hastada en az bir ateroskleroz risk faktörü olduğu saptanmıştır (şekil-III, IV). RKH ile beraber olan grup çıkarılınca bu oran %90.6'ya çıkmaktadır ($p>0.05$).

Şekil III: Ateroskleroz Risk Faktörü Tipleri

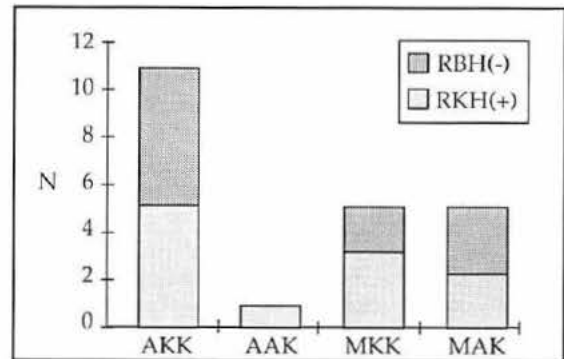


Şekil IV: Ateroskleroz Risk faktörü sayısı



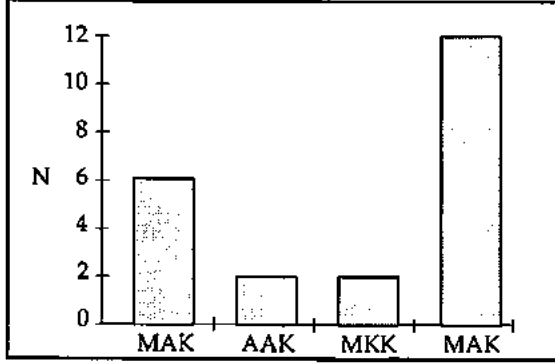
Kalsifikasyonlarda eşlik eden AF oranları şekil-V'de gösterilmiştir. Non-Romatizmal grupta AF oranı %14.9'dur.

Şekil V: AF'yu Hastalarda Kalsifikasyon Tipleri



Karotid aterosklerotik stenozlarıyla en fazla birlikte bulunan aort kapak kalsifikasyonudur (%68.4). Diğer patolojilerin görülme sıklıkları Şekil-VI'de gösterilmiştir.

Şekil IV: Karotid Darlıklarıyla Birlikte Görülen Kalsifikasyon Tipleri



Hastaların %46.4'ünde kardiyoembolizm, %26.8 aterosklerotik vaskülopati ve %26.8 miks tip etyoloji SVO nedeni olarak kabul edilmiştir. Hiçbirinde kalsifikasyon tek başına SVO nedeni sayılmamıştır. Tespit edildikleri her hastada en az bir başka neden daha olduğu saptanmıştır.

TARTIŞMA

Kalp kapak veya annulus kalsifikasyonlarının embolik potansiyeleri bilinmemektedir (4-6,10). Kalsifik embolilerin anti-trombotik tedavilere dirençli olması ve spontan ya da medikal rekanalizasyon göstermemesi nedeniyle bu patolojilerin SVO etyopatogenezindeki yeri belirlenmesi önemlidir(11).

Kalp kapak/annulus kalsifikasyonları içerisinde sadece MAK iskemik SVO'lar için bağımsız risk faktörüdür (12-15). Yaşlanmaya bağlı dejeneratif bir sürecin sonucunda gelişmekte ve kadınlarda daha sık bulunmaktadır (13). Zamanla mitral rejurjitasyon ya da mitral darlık ile komplike olabilmektedir (12,16-18). Ayrıca diğer SVO risk faktörlerine MAK eşlik ettiği zamanda [AKK, Atrial fibrillasyon, konjesif kalp yetmezliği ve karotid ateroskleroza ile birlikte oluş oranı yüksektir(14,19)] da embolinin kalsifiye materyalden ibaret olabileceği gösterilmiştir(19). Bu nedenlerle iskemik SVO'lu hastalarda yüksek oranda (%4,9-25,8) bulunuşu beklenen bir bulgudur(19). Bir çalışmada SVO riskini 2.1 kat artırdığı ve EKO'da her 1 mm kalınlık artışı ile riskin 1.24 kat arttığı belirtilmiştir(12).

AKK ile serebral embolizm arasında henüz bir ilişki gösterilmemiştir (6,20) Ancak AKK, ileri devrede iskemik SVO için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilen kalsifik aort darlığına (AD) yol açmaktadır (2,3,21). Yaşlı iskemik SVO hasta

grubunda ise kalsifik AD %1-14 oranında belirlenmektedir (2,3,22,23). Ancak karotid aterosklerotik stenozlarıyla en fazla birlikte bulunan kalsifikasyon tipi olması, etyopatogenezde sıklıkla aterosklerozun rol oynadığına işaret etmektedir.

Çalışma grubunda SVO nedeni olabilecek kalsifikasyon hiçbir hastada saptanmamış, birlikte olduğu diğer kardiyak ve vasküler patolojiler etyopatogenezden sorumlu tutulmuştur. Literatürde de direkt emboli kaynağı olmaktan çok serebral ve kardiovasküler aterosklerozun işareti olarak ele alınması gerektiği düşünülmektedir (10,24). Bu nedenle az sayıda olgu dışında yüksek oranda serebrovasküler ateroskleroz eşlik ettiği için SVO'nun embolik olduğu söylenememektedir (4,10,14,19).

Sonuç olarak, iskemik SVO hastalarında, kalp kapak / annulus kalsifikasyonları, ileri yaş ve ateroskleroz risk faktörleri ile artan oranda bulunan, sık bir EKO bulgusudur. Etyopatogenezden sorumlu faktör olarak değerlendirilmemeli, daha çok eşlik eden bir patoloji olarak ele alınmalıdır. Genel olarak tedavi planı da eşlik eden diğer kardiyak ya da vasküler patolojiye göre planlanıp yürütülmelidir. Ancak bazı girişimsel işlemlerin komplikasyonlarında (24,25) veya tedaviye direnç durumlarında kalsifikasyonların önemi olabilir(21).

KAYNAKLAR

- 1-Boundoulos H, Vavuranakis M, Wooley CF. Valvular heart disease;the influence of changing etiology on nosology. J Heart Valve Dis-1994;3:516-526
- 2-Lindroos M, Kupari M, Valvanne J, Strandberg T, Heikkilä J, Tilvis R. Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. Eur Heart J-1994;15:865-870
- 3-Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterisation of the early lesion of degenerative valvular aortic stenosis. Circulation-1994;90:844-853
- 4-Cerebral Embolism Task Force: Cardiogenic brain embolism. Arch Neurol-1989;46: 727-741
- 5-Correia J, Henriques IL, Leitao A. Mitral valve annular calcification in stroke patients:predicting value for ischemic stroke?(Abstract) Eur J Neurol-1995;2(Suppl-2):70
- 6-Boon A, Lodder J, Cheriex E, Kessels F. The risk of stroke in a cohort of 794 patients with calcification on the aortic valve with or without stenosis. (Abstract) Eur J Neurol-1995;2 (Suppl-2):53
- 7-Adams HP, Bendixen BH, Kapelle LJ, Biller J, Love BB, Lee Gordon D, Marsh EE III. and the TOAST investigators. Classification of subtype of acute ischaemic stroke: Decision for use in a multicenter clinical trial. Stroke-1993;24:35-41
- 8-Bories J, Dehy S, Chiras J. Ct in hemispheric ischemic attacks. Neuroradiology-1985;27:468-483
- 9-Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation of embolic stroke:A randomised trial. Stroke-1983;14:668-676
- 10-Hart RG. Cardiogenic brain embolism. Lancet-1992;339:589-594
- 11-Sirna S, Biller J, Skorton DJ, Seabold JE. Cardiac evaluation of the patient with stroke. Stroke-1990;21:14-23
- 12-Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, Belanger AJ, Coami K, Fuller DL, Wolf PA, Levy D. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. NEJM-1992;327:374-379
- 13-deBono DP, Warlow CP. Mitral annulus calcification and cerebral or retinal ischaemia. Lancet-1979;2:383-384

14-Furlan AJ, Cracuin AR, Salcedo E et al. Risk of stroke in patients with mitral annular calcification. *Stroke*-1984;15:801-803
15-Madias JE. Mitral annular calcification and the risk of stroke. *N Eng J Med*-1992;327:1761-1762
16-Gustafsson C, Britton M, Brolund F, Eriksson SV, Lindvall K. Echocardiographic findings and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Cardiology*-1992; 81 :189-195
17-Savage DD, Garrison RJ, Castelli WP et al. Prevalence of submitral (annular) calcium and its correlates in a general population-based sample. *Am J Cardiol*-1983; 51: 1375-1378
18-Jespersen CM, Egeblad H. Mitral annulus calcification and embolism. *Acta Med Scand*-1987; 222 :223-228
19-Aronow WS, Koenigsberg M, Kronzon I, Gutstein H. Association of mitral anular calcium with new thrombotic stroke and cardiac events at 39-month follow-up in elderly patients. *Am J Cardiol*-1990; :1511

20-Rancurel G, Marelle L, Vincent D et al. Spontaneous calcific embolus from a calcific aortic stenosis in a middle cerebral artery infarct. *Stroke*-1989;20:691-693
21-Kapila A, Hart RG. Calcific cerebral emboli and aortic stenosis. Detection of computed tomography. *Stroke*-1986;17:619-621
22-Brockmeier LB, Adolph RJ, Gustin BW et al. Calcium emboli to retinal artery in calcific aortic stenosis. *Am Heart J*-1981;101:32-35
23-Joubert EJ, Van Gelder AL, Datazs B, Pilloy WJ. The cardiovascular status of the black stroke patients. *S Afr Med J*-1989;76:657-664
24-Perloff JK. Cardiac valves and stroke. (Abstract) *Eur J Neurol*-1995;2(Suppl-2):4
25-Selka S, Almassi GH, Leitschuh ML, Spontaneous coronary artery embolus associated with calcific aortic stenosis. *Chest*-1994; 105:1289-1290