

**T.C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**İNTRAKRANİYAL ARTERİYAL KALSİFİKASYON İLE SERUM ALKALEN**  
**FOSFATAZ SEVİYELERİNİN İLİŞKİSİ**

**DR. HAMZA ŞAHİN**  
**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ YÖNETİCİSİ**  
**PROF. DR. MUSTAFA GÖKÇE**

**KAHRAMANMARAŞ-2014**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez danışmanım, çok değerli sayın hocam Prof. Dr. Mustafa Gökçe'ye,  
Eğitimimin tamamlanmasında büyük katkıları olan sayın Doç. Dr. Deniz Tuncel'e, Yrd. Doç. Dr. Fatih Koçtürk'e ve Yrd. Doç. Dr. Uygur Utku'ya,  
Çalıştığım tüm Asistan arkadaşlarıma, bu süreçte yardımı ve emeği geçen tüm hemşire ve personellerimize,  
Yanımda olmadığı zamanlarda bile varlığını ve desteğini hep hissettiğim, en değerli varlığım sevgili eşim Dr. Merve Şahin'e,  
Bu günlere gelmemde büyük payı olan anneme, babama ve ablama saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Hamza Şahin

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
TABLolar DİZİNİ .....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	v
GRAFİKLER DİZİNİ .....	vi
KISALTMALAR .....	vii
ÖZET .....	viii
İNGİLİZCE ÖZET .....	xi
1. GİRİŞ Ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. İnme Tanımı ve Epidemiyolojisi .....	2
2.2. İnme Risk Faktörleri .....	3
<u>2.2.1. Değiştirilemeyen risk faktörleri</u> .....	3
<u>2.2.2. Değiştirilebilir risk faktörleri</u> .....	3
2.3. İskemik İnme Patofizyolojisi ve Ateroskleroz .....	5
2.4. Alkale Fosfataz (ALP) .....	6
<u>2.4.1. Serum ALP düzeyleri</u> .....	6
<u>2.4.2. Klinik etkileri</u> .....	6
2.5. Vasküler Kalsifikasyon (VK) .....	7
<u>2.5.1. Patofizyolojik mekanizmaları</u> .....	10
<u>2.5.2. Klinik etkileri</u> .....	13
3. GEREÇ Ve YÖNTEMLER .....	15
4. BULGULAR .....	17
5. TARTIŞMA .....	26
4. SONUÇLAR .....	30
4. KAYNAKLAR .....	31

## TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

<b>Tablo 1.</b> Serum ALP izoenzimlerinin referans aralıkları.....	6
<b>Tablo 2.</b> İntimal kalsifikasyonun nedeni, patogenezi ve sonucu.....	8
<b>Tablo 3.</b> Medial kalsifikasyonun nedeni, patogenezi ve sonucu.....	9
<b>Tablo 4.</b> Grupların kadın-erkek dağılımı ve yaş ortalaması.....	17
<b>Tablo 5.</b> İnme risk faktörleri ile cinsiyet arasındaki ilişki.....	18
<b>Tablo 6.</b> Grupların serum ALP ortalamalarının karşılaştırılması.....	20
<b>Tablo 7.</b> İAK yükü ile serum ALP düzeyi arasındaki ilişki.....	20
<b>Tablo 8.</b> İAK ve inme risk faktörleri arasındaki ilişki.....	21
<b>Tablo 9.</b> İAK ile serum P, Ca, alb ve kreatin düzeyleri.....	22
<b>Tablo 10.</b> İAK ve serum CRP ilişkisi.....	22
<b>Tablo 11.</b> Serum ALP değerleri ile inme risk faktörleri arasındaki ilişki....	24
<b>Tablo 12.</b> ALP ile serum P, Ca, alb ve kreatin düzeyleri ilişkisi.....	25

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

<b>Şekil 1.</b> İntimal kalsifikasyon örneği.....	7
<b>Şekil 2.</b> Medial kalsifikasyon örneği.....	8
<b>Şekil 3.</b> İntimal ve medial kalsifikasyonun klinik sonuçları.....	9
<b>Şekil 4.</b> Vasküler kalsifikasyon aktivatör ve inhibitörleri.....	11
<b>Şekil 5.</b> Vasküler kalsifikasyonun patofizyolojik mekanizmaları.....	13
<b>Şekil 6.</b> İntrakraniyal arteriyel kalsifikasyon örnekleri.....	16

## GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No

<b>Grafik 1.</b> Gruplardaki cinsiyet dağılımı.....	17
<b>Grafik 2.</b> Başvuru tanısı ile kalsifikasyon arasındaki ilişki.....	19
<b>Grafik 3.</b> CRP ve kalsifikasyon ilişkisi.....	23

## KISALTMALAR

ALP	:	Alkalen Fosfataz
LDL	:	Düşük dansiteli lipoprotein
VLDL	:	Çok düşük dansiteli lipoprotein
HDL	:	Yüksek dansiteli lipoprotein
ICA	:	İnternal karotid arter
ACA	:	Anterior serebral arter
MCA	:	Orta serebral arter
VA	:	Vertebral arter
BA	:	Basilar arter
PCA	:	Posterior serebral arter
AS	:	Ateroskleroz
AF	:	Atriyal fibrilasyon
CRP	:	C-reaktif protein
SVH	:	Serebrovasküler hastalık
VK	:	Vasküler kalsifikasyon
İAK	:	İntrakraniyal arteriyal kalsifikasyon
OHA	:	Orak hücreli anemi
İK	:	İntimal kalsifikasyon
MK	:	Medial kalsifikasyon
VDKH	:	Vasküler düz kas hücresi
OKS	:	Oral kontraseptif
KMP-2	:	Kemik morfogolik protein-2
RANKL	:	Nükleer faktör-kappa B ligand reseptör aktivatörü
KMP-7	:	Kemik morfogolik protein-7
MGP	:	Matriks G1a protein
IGF-1	:	İnsülin benzeri büyüme faktörü
PTH	:	Paratiroid Hormon
PTHrP	:	Paratiroid hormon ilişkili peptid
CaSR	:	Kalsiyum duyarlı reseptörler

## ÖZET

### “İNTRAKRANİYAL ARTERYAL KALSİFİKASYON İLE SERUM ALKALEN FOSFATAZ SEVİYELERİNİN İLİŞKİSİ”

**Giriş ve amaç:** Alkale fosfataz (ALP) genel olarak kemik veya hepatik hastalıkların bir göstergesi olarak bilinir. ALP inorganik pirofosfatı inhibe ederek vasküler kalsifikasyona katkı sağlamaktadır. Yapılan birçok çalışmada kalsifiye damar yapısı ve serum ALP düzeyleri ile inme arasında bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Ancak intrakraniyal arteriyel kalsifikasyon ile serum ALP düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı ise azdır. Biz bu çalışmada, çeşitli sebeplerle hastanemize başvurmuş kişilerde tespit edilen intrakraniyal arteriyel kalsifikasyon ile serum ALP seviyeleri arasında bir ilişki olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

**Hastalar ve metodlar:** Çalışma retrospektif olup, bilgisayar ortamında kayıtlı veriler kullanılarak yapıldı. Ocak 2012-Haziran 2014 tarihleri arasında KSÜ Tıp Fakültesi Hastanesi'ne çeşitli tıbbi rahatsızlıklarla başvurmuş olan, beyin tomografisi çekilmiş ve tomografi çekimi öncesi ve sonrası ilk bir hafta içerisinde serum ALP düzeyleri bakılmış olan 18 yaş üstündeki hastaların verileri alındı. Kontrol grubu olarak ise aynı tarihlerde KSÜ Tıp Fakültesi Hastanesi polikliniklerine çeşitli sebeplerle başvurmuş, öncesinde herhangi bir hastalık ve/veya inme riski öyküsü olmayan ve serum ALP değerleri bakılmış olan, benzer yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip kişilerin verileri alındı.

Çalışma 504'ü hasta ve 200'ü kontrol olmak üzere toplam 704 kişinin verileri kullanılarak yapıldı. Hastalar kalsifikasyonu olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Hastalar ve kontrol grubunda serum ALP değerlerinde akut yüksekliğe neden olan hepatobiliyer hastalık (kolelitiazis, viral hepatit, pankreatit gibi), sepsis, kırık ve kemik tutulumu yapan kanser (multiple myelom, metastazlar gibi) öyküsü ve serum total bilirubin, GGT, AST ve ALT yüksekliği tespit edilen kişiler ise çalışmaya alınmadı.

Hastalar beyin tomografi sonucuna göre intrakraniyal arteriyel kalsifikasyonu (İAK) olanlar ve olmayanlar olarak iki ana gruba ayrıldı. Bu iki grubun demografik özellikleri, inme risk faktörleri (HT, DM, HL, KAH, AF, sigara, eski inme öyküsü) ve



serum ALP düzeyleri ile İAK yükü karşılaştırıldı; kontrol grubunun serum ALP düzeyleriyle kıyaslandı. Kranial tomografide 90 hounsfield ünite üzerindeki hiperdens lezyonlar İAK olarak değerlendirildi. İAK yükü, tomografide kalsifikasyon tespit edilmeyenler ile aksiyel kesitte damar duvarında %50'den az ve %50'den fazla kalsifikasyon tespit edilenler olmak üzere üç gruba ayrılarak değerlendirildi. Bilateral ICA, MCA, ACA, PCA, BA ve VA'ler değerlendirildi; kalsifikasyonu olmayanlara 0 puan, %50'den az olanlara 1 puan ve %50'den fazla olanlara 2 puan verildi ve total kalsifikasyon yükü 0-12 puan arasında hesaplandı. Serum ALP ve total İAK yükü arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Bu çalışmada, kalsifikasyonu olan ve olmayan gruplar ile kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımında anlamlı fark bulunmazken, her üç grubun da yaş ortalamaları istatistiksel olarak birbirinden farklıydı ( $p<0,05$ ).

SVH ile başvuranların %90,2'sinde ( $N=129$ ) kalsifikasyon vardı; %9,8'inde ( $N=14$ ) kalsifikasyon yoktu. Akut bilinç bozukluğu, baş ağrısı, baş dönmesi ve SVH kliniği olanlarda anlamlı olarak kalsifikasyon daha sık görülmekteydi ( $p<0,001$ ).

Kalsifikasyonu olan grubun ALP ortalaması ( $88,2 \pm 28$ ); kalsifikasyonu olmayan grubun ( $60,4 \pm 17,2$ ) ve kontrol grubunun ( $69,6 \pm 16,1$ ) ALP ortalamalarından daha yüksek bulundu. Klasifikasyon yükü ile serum ALP düzeyi arasındaki ilişkiye baktığımızda ise hafif kalsifikasyonu olanlarda ( $N=78$ ) ALP ortalaması  $78,4 \pm 24$ ; ciddi kalsifikasyonu olanlarda ( $N=330$ ) ALP ortalaması  $90,5 \pm 28,4$  bulundu ( $p<0,001$ ).

Kalsifikasyonu olan ve olmayan grupları inme risk faktörleri açısından karşılaştırdığımızda sigara hariç diğer risk faktörleri (SVH, DM, HT, KAH, AF ve HL) açısından bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ( $p < 0,05$ ). DM, HT, KAH, BY ve HL risk faktörleri olanlarda ise anlamlı olarak serum ALP değerleri yüksek bulundu ( $p<0,05$ ).

ALP'si yüksek olan grupta serum P, Ca, Alb ve kreatin ortalamaları anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Kalsifikasyonu olan grupta ise sadece albümin ve kreatin ortalamaları yüksek bulundu. CRP değerleri ile kalsifikasyon ve ALP arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi ( $p<0,05$ ).

**Sonuçlar:** Bu araştırmaya göre aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

- İAK ile serum ALP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ( $p<0,05$ ).

- İAK'sı olan grupta serum ALP ortalamalarının anlamlı olarak hem kontrol grubundan hem de kalsifikasyonu olmayan gruptan daha yüksek olduğu saptandı.
- İAK'sı olan grubun içerisinde, ciddi kalsifikasyonu olanların hafif-orta kalsifikasyonu olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek serum ALP ortalamasına sahip olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ).
- Yaştan ve cinsiyetten bağımsız olarak İAK ile serum ALP arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi ( $p<0,05$ ).
- Çalışmamızda inme risk faktörleri (Yaş, DM, HT, KAH, AF, HL, Sigara, inme öyküsü ve CRP yüksekliği gibi) ile hem intrakraniyal arteriyal kalsifikasyon hem de serum ALP değerleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi.
- Tek tek bütün bu risk faktörleri dışlandığında İAK ile serum ALP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu ortaya kondu ( $p<0,05$ ).
- Yorum: İAK'sı olanlarda serum ALP değerleri yüksek bulunmuştur. İnme riski fazla olanlarda İAK görülmesi ve serum ALP yükselmeleri daha çok olmaktadır. İAK'nın varlığı ve serum ALP yükselmeleri inme riski artışının bir belirleyicisi olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** İnme, vasküler kalsifikasyon, ALP

## SUMMARY

### “RELATIONSHIP BETWEEN INTRACRANIAL ARTERIAL CALCIFICATION AND SERUM ALKALINE PHOSPHATASE LEVELS”

**Introduction and objective:** Alkaline phosphatase (ALP) is generally known as an indicator of bone or hepatic disease. ALP leads to vascular calcification by inhibiting inorganic pyrophosphate. In many studies, calcifying vascular structure and serum ALP levels are shown as independent risk factors of ischemic stroke. However, there are a few studies which are investigating the relationship between serum ALP levels and intracranial arterial calcification. Here, we aimed to investigate whether there is a relationship between serum ALP levels and intracranial arterial calcification or not.

**Subjects and methods:** This retrospective study was performed using data stored in the hospital automation system. Between January 2012 - June 2014, patients who were admitted with various medical conditions to the KSU Faculty Hospital were included in this study. They were all over 18 years-old and had brain CT scans study. Their serum ALP levels were examined in a week before and after the brain CT scans study. The control group consist of subject who applied to the family outpatient clinic or other clinics in KSU Faculty Hospital for routine check up control. Their serum ALP levels were analyzed on the application time. They had no brain CT scans study.

704 subject (504 patients and 200 controls) were included. Patients were divided into two groups according to the having calcification or not.

Subject whose serum ALP levels had a high elevation causing by hepatobiliary disease (such as viral hepatitis, pancreatitis, cholelithiasis), sepsis, fractures and cancer which involves bone metastases ( such as multiple myeloma) were excluded. The subject who had an elevation of serum total bilirubin, GGT, AST and ALT in their routine blood tests were excluded, too.

Patients were divided into two main groups whether they had intracranial arterial calcification (IAC) or not according to the results of brain computed tomography (CT). The demographic characteristics, stroke risk factors (hypertension, diabetes, HL, CAD, AF, smoking, stroke history), IAC burden and serum ALP levels of the two groups were compared. ALP levels of the patients and control group were compared, too. Hyperdense

lesions which were over 90 hounsfield units (HU) on cranial CT was considered to be IAC. IAC burden was assessed by divided into three groups. The first group had no calcification; the second group had less than 50% calcification and the third group had more than 50% calcification in the vessel wall on axial CT slices. Bilateral ICA, MCA, ACA, PCA, BA and VA were evaluated. We gave zero point for patients with no calcification; 1 point for patients with less than 50% calcification and 2 point for patients with more than 50% calcification. Total burden of calcification score was calculated that between 0-12 points. The relationship between serum ALP and total burden of IAC were statistically evaluated.

**Results:** There was no significant difference in gender distribution between the patient and control group, but the mean age was different statistically from each other in all three groups.

The average ALP level of the group with calcification ( $88.2 \pm 28$ ) was higher than the group of without calcification ( $60.4 \pm 17.2$ ) and the control ( $69.6 \pm 16.1$ ). When we look at the relationship between burden of calcification and serum ALP level, the average ALP level of mild calcification group (N=78) was  $78.4 \pm 24$ , the average ALP level of severe calcification group (N=330) was  $90.5 \pm 28.4$  ( $p < 0.001$ ).

When we compare the groups with and without calcification in terms of stroke risk factors; other risk factors except smoking (CVD, diabetes mellitus, hypertension, CAD, AF and HL) showed statistically significant differences between these two groups ( $p < 0.05$ ). In the patients with diabetes mellitus, hypertension, CVD, Rf (Renal failure) and HL had significantly higher ALP levels ( $p < 0.05$ ).

IAC was shown in 90,2% (N=129) of subjects with cerebrovascular diseases (CVD). Tere was no calcification 9,8% (N=14) of subjects with CVD. IAC were significantly more frequent in patients with a diagnosis of acute altered mental status, headache, vertigo and CVD ( $p < 0.001$ ).

The average of serum P, Ca, album and creatinine levels were significantly higher in the group of high serum ALP ( $p < 0,05$ ). The average of only albumin and creatinine were higher in the group with calcification. A significant association was detected between CRP levels with calsification and ALP levels ( $p < 0,05$ ).

**Conclusions:** According to this study, we reached the following conclusions:

- A statistically significant association between serum ALP levels and calcification was detected ( $p < 0.05$ ).
- Serum ALP levels of the calcification group were found to be higher than the control group and the group without calcification.
- Serum ALP levels were detected significantly higher in the severe calcification group than the mild to moderate calcification group ( $p < 0.05$ ).
- Regardless of age and gender, a significant relationship was found between serum ALP levels with intracranial arterial calcification ( $p < 0.05$ ).
- A significant relationship between stroke risk factors (age, diabetes mellitus, hypertension, CAD, AF, HL, smoking, stroke history and high CRP levels) with intracranial arterial calcification and serum ALP levels was detected.
- A statistically significant relationship between serum ALP levels and IAC was established by excluding all these risk factors from the statistical study.
- Comment: Serum ALP values were significantly higher in patients with IAC. IAC and serum ALP elevations were more detected in the patients who had high stroke risk. The presence of IAC and serum ALP elevations may be a predictor of increased risk of stroke.

**Key words:** Stroke, vascular calcification, ALP

## 1. GİRİŞVeAMAÇ

Alkalen fosfataz (ALP) genel olarak kemik veya hepatik hastalıkların (örneğin vitamin D eksikliği, renal osteodistrofi veya kolestaz gibi) bir göstergesi olarak bilinir. Yapılan birçok çalışmada kalsifiye damar yapısı ve serum ALP düzeyleri ile inme arasında bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu etkinin de ALP'nin organik pirofosfatın hidrolizini katalizleyerek vasküler kalsifikasyona olan katkısıyla açıklanmaktadır. Organik pirofosfat ise vasküler kalsifikasyonun bir inhibitörüdür [1].

ALP'nin inme ile olan ilişkisine baktığımızda yüksek ALP değerleri inme sonrası kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur [2, 3]. Daha büyük çalışmalarda ALP ile inme arasında bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir [4].

Ateroskleroza bağlı gelişen kronik iskemi, serebral küçük damar hastalığının major patolojik mekanizmalarından biridir [5]. Bununla birlikte, benzer vasküler risk faktörleri olanlarda küçük damar hastalığı çok büyük bir farklılık göstermektedir [6, 7]. Bu durum da muhtemel bilinmeyen mekanizmaların katkı sağladığını göstermektedir. Yapılan büyük çalışmalarda çeşitli damar yatağındaki kalsifikasyonla serebral küçük damar hastalığı arasında bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir [8, 9]. Özellikle vasküler medial kalsifikasyon, arteriyel sertliği uyatarak [10] çeşitli serebral iskemik duruma (örneğin SVH, beyaz madde hiperintensitesi, serebral mikrokanamalar) katkı sağlamaktadır.

ALP ve vasküler kalsifikasyon arasındaki kanıtlanmış ilişki sayesinde, ALP ve serebral damar hastalığı arasındaki bağlantıda vasküler kalsifikasyonun rol oynadığı söylenebilir [11].

Bu çalışmada intrakraniyal arteriyel kalsifikasyon yükü ile serum ALP seviyeleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İnme Tanımı ve Epidemiyolojisi:

İnme terimi spesifik olarak serebrovasküler hastalığa bağlı olarak gelişen, ani yerleşimli, fokal nörolojik bir sendromu ifade etmektedir. Serebrovasküler hastalık terimi ise kan damarlarını ilgilendiren patolojik bir süreç sonucu beyinde oluşan tüm bozuklukları tanımlamaktadır [12].

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) inme terimini “ani gelişen, 24 saat veya daha uzun süren, ölüme yol açabilen damarsal kökenli, fokal veya global serebral fonksiyon bozukluğu ile oluşan klinik bulgular olarak tanımlamıştır”. Travma, enfeksiyon, tümör gibi nedenlere bağlı infarkt veya kanama, serebral iskemiye bağlı geçici ataklar tanımlama dışında bırakılmıştır [13-16].

İnme dünyada üçüncü ana ölüm sebebidir, sakatlığa yol açan hastalıklar arasında ise birinci sırada yer alır [17]. Türkiye’de de toplam ölümler içinde %15 sıklığı ile ikinci sıradadır [18]. Yaşlara göre yıllık inme insidansı 55-64 yaş arasında 1.7/1000, 65-74 yaş arasında 4.9-8.9/1000, 75 yaş ve üzerinde 13.5-17.9/1000’dir [13, 14, 19, 20]. İnme prevalansı ise batı toplumunda 8/1000 olarak bildirilmiştir [21]. Ülkemizde inme prevalansı ile ilgili sağlıklı veriler yoktur.

Tüm inmelerin %80’nini iskemik inme, %10-15’ini intraserebral kanama, %5’ini subaraknoid kanama ve kalanını da diğer inme nedenleri oluşturur [13, 15, 18, 22].

## **2.2. İnme Risk Faktörleri:**

Epidemiyolojik çalışmalarla iskemik inmeye neden olabilecek risk faktörlerinin saptanması sağaltıcı ve koruyucu hekimlik açısından büyük önem taşımaktadır [13]. Akut iskemik inmenin etkilerini tersine çevirebilecek tıbbi veya cerrahi yöntemler henüz saptanamadığından inme için risk faktörlerine sahip hastaların erken tanınması ve tedavisi inmeyi önleyebilmektedir [15, 16]. İskemik inme risk faktörleri değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak ikiye ayrılır.

### **2.2.1. Değiştirilemeyen risk faktörleri:**

1. Yaş: İnmenin bilinen en önemli risk faktörüdür. Yaşla birlikte inme riski artmaktadır. İnme insidansı 55 yaşından sonra her dekat için 2 kat artar [14, 23-25].

2. Cinsiyet: İnme insidansı erkeklerde kadınlardan 1.25 kat daha fazladır. Kadınların yaşam süresinin daha uzun olması sebebiyle inmeden mutlak ölüm sayısı kadınlarda daha yüksektir [14].

3. İrk: Zencilerde, Çinlilerde ve Japonlarda inme insidansı, beyazlara göre daha yüksektir [13, 14].

4. Aile öyküsü/genetik faktörler: Ailesinde inme öyküsü olanlarda inme riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve herediter özelliklerin burada rol oynadığı düşünülmektedir [13, 14].

### **2.2.2. Değiştirilebilir risk faktörleri:**

a. Hipertansiyon: Hem iskemik hem hemorajik inme için en önemli risk faktörüdür. 2009 WHO verilerine göre hipertansiyon inme riskini 3-4 kat artırır ve inme risklerinin %35-50'sini oluşturur. İnme ölümlerinin %51'i de hipertansiyon nedeniyledir [14].

b. Diabetes mellitus: Diyabet ateroskleroz yatkınlığını ve hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi gibi diğer aterojenik risk faktörlerinin sıklığını artırır. Yapılan çalışmalarda diyabetin iskemik inme riskini üç kat artırdığı gösterilmiştir [13-15, 26].

c. Dislipidemi: Yapılan çalışmalar LDL, HDL ve trigliserid düzey patolojilerinin özellikle aterotrombotik inme riskini artırdığını göstermiştir [14].

d. Kalp hastalıkları: İskemik inmelerin yaklaşık %20'si kardiyembolizme



bağlıdır. Kriptojenik inmelerin yaklaşık %40'ında potansiyel kardiyak emboli kaynağı mevcuttur [13, 14]. Atriyal fibrilasyonun (AF) her yaş grubunda inme riskini beş kat arttırdığı tespit edilmiştir [14, 27, 28].

e. Sigara: Sigara içenlerde içmeyenlere göre inme riski %50 daha fazladır [14, 29, 30]. Sigaranın iskemik inme riskini 1.9 kat, subaraknoid kanama riskini 2-4 kat arttırdığı saptanmıştır [14, 30].

f. Asemptomatik karotis stenozu: 65 yaş üzeri kadınlarda %5-7, erkeklerde %7-10 civarında %50'nin üzerinde asemptomatik karotis stenozu olduğu saptanmıştır [13, 14]. Framingham çalışmasının verilerine göre karotis stenozu, iskemik inmelerin %15-20'sinin nedenidir [14, 28].

g. Obezite ve fiziksel inaktivite: Obezite tüm dünyada dramatik şekilde artan bir sağlık sorunudur [31]. Obezitenin inme için risk oluşturması diğer risk faktörlerini tetiklemesi ile olmaktadır. Özellikle santral obezitenin inme riskini arttırdığı, bu riskin kilo vererek ve günlük fiziksel aktivite ile düzelebileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [14, 32, 33].

h. Orak hücreli anemi: Orak hücreli anemiye (OHA) sahip hastaların %5-10'unda inme gözlenmektedir [14, 25].

i. Alkol: Alkol tüketimi ile iskemik inme riski arasında "J" şeklinde bir ilişki mevcuttur [14, 25]. Hafif ya da orta oranda alkol tüketiminin iskemik inmeden koruyucu yönü olurken, çok fazla tüketenlerde bu risk artmaktadır [13, 14, 34].

j. Oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi: OKS kullanımı, 35 yaş üzeri kadınlarda inme riskini beş kat artırmaktadır [13].

k. Hiperhomosisteinemi: Hiperhomosisteineminin aterosklerotik ve tromboembolik hastalıklar için yaygın, bağımsız ve modifiye edilebilir bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [13].

l. Madde kullanımı: Amfetamin, eroin, kokain gibi bağımlılık yapıcı maddelerin kullanımı, hem hemorajik hem iskemik inmeye yol açabilmektedir [14].

m. Hiperkoagülabilité sendromları: Hiperkoagülabilitéye yol açan durumlar venöz trombozlara yol açmakla birlikte iskemik inmelere de neden olabilirler [13].

n. Migren: Migren ile inme ilişkisi özellikle genç kadınlarda olup, auralı migren öyküsü olanlarda gösterilmiştir [25, 35-37].

o. İnflamatuvar süreçler: İskemik inme geçirenlerde CRP ve serum amiloid A gibi akut faz reaktanlarının yüksek olduğu tespit edilmiştir [13, 14, 38].

### 2.3. İskemik İnme Patofizyolojisi ve Ateroskleroz:

Bir beyin kan damarının tıkanması ya da kan akımının yavaşlaması sonucu serebral iske mi meydana gelir. Beyin kan akımı değ erinin kritik eş ik noktası 15-18ml /100gr beyin dokusu / dakika'dır. İnsanda beyin kan akımı 10-20 ml/dak/100 gr olduğ unda iskemik penumbra oluş ur. İskemik penumbra, serebral arter tıkanıklığı nda infarktın geliş tiği ağır iskemik çekirdeği çevreleyen kolleteral dolaş ımın sağladığı rezidüel serebral kan akımı nedeni ile akut hücre nekrozunun görölmediği bir bölgedir [39]. Beyin kan akımı tekrar sağlandığı nda potansiyel olarak kurtarılabileceği ö ne sürölmektedir [40]. Bu durumda iskemik dokunun enerji ihtiyacı alt düzeydedir. Böylelikle bir süre için de olsa hücre bütünlüğ ünü korur. İskemi süresi uzarsa hücre ölümü baş lar. Eğer 10ml/100gr beyin dokusu/dk'nın altına inerse, inme dakikalar içerisinde geliş ir [41-43].

Beyin iskemisinin mekanizmalarına bakacak olursak:

- Hemodinamik infarkt (ağır arteryal stenoz, ateroskleroz, tromboz),
- Emboli (arteryel, kardiak, transkardiak),
- Lipohiyalinoz, lokal aterosklerotik hastalıklar,
- Serebral perfüzyonda azalma (primer-sekonder vaskülit, hiperkoagulablite durumları, arteryel diseksiyon, sistemik hipotansiyon, hiperviskozite, vazospazm, fibromüsküler displazi, Moya-moya hastalığı, beyine drene olan venlerin tıkanıklığı, ana arterlere dıştan tümör basısı) [44].

Ateroskleroz: Lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değ iş ik oranlarda içeren intimal plaklara bağ lı olarak meydana gelen, ilerleyici arteriyel darlık ve tıkanmalara, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan hastalığ a ateroskleroz (AS) denir. Kuzey Amerika ve Avrupa gibi geliş miş toplumlarda daha sıklıkla rastlanan ateroskleroz erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görölmekte ve insidansı yaş ile birlikte artmaktadır. AS koroner arter hastalığı ve inme gibi ölümcül hastalıkların altında yatan sistemik bir hastalıktır. Önceleri bir lipid depo hastalığı gibi bakılan aterosklerozun monosit ve makrofajların hakim olduğ u kronik iltihabi bir hastalık olduğ u anlaşılmıştır [15, 45, 46].

## 2.4. Alakalen Fosfataz (ALP):

ALP alkali ortamda farklı türlerdeki fosfat esterlerinin hidrolizini katalizleyen, hücre membranına bağlı glikoprotein özellikli bir enzimdir [47, 48]. ALP'yi magnezyum, kobalt ve mangan gibi iyonlar aktive ederken kalsiyum ve inorganik fosfat inhibe eder, çinko ise yapısal rol oynar. Başlıca kaynakları; osteoblastlar, hepatositlerin kanaliküler yüzü, biliyer epitelin lümen bakan yüzü, ince barsakların fırçamsı kenarı, böbrekte proksimal tübül, plasenta ve beyaz kürelerdir [48].

### 2.4.1. Serum ALP düzeyleri:

Normal şartlarda insan serumu dört farklı kaynaktan ALP izoenzimi içermektedir. Bunlar; kemik, karaciğer, ince barsak ve gebelikte plasenta dokularıdır. Sağlıklı erişkinlerde total alkalen fosfataz (T-ALP) aktivitesinin çoğunluğunu karaciğer (L-ALP) ve kemik izoenzimleri (B-ALP) oluşturmakla birlikte, düzeyini intestinal ve plasental izoenzimler de etkiler [48, 49]. Yetişkinde normal ALP düzeyleri 20-140 U/L arasında değişmektedir. Serum ALP izoenzimlerinin kadın, erkek ve çocuklara göre serum düzeyleri tablo-1'de gösterilmektedir.

**Tablo-1:** Serum ALP izoenzimlerinin referans aralıkları.

ALP izoenzimleri	Cinsiyet		
	Kadın	Erkek	Çocuk
Kemik (B)	20-74 U/L	23-75 U/L	62-100 U/L
Karaciğer (L1)	18-72 U/L	15-71 U/L	1-31 U/L
Karaciğer (L2)	1-14 U/L	1-9 U/L	1-7 U/L
İntestinal (I1, I2, I3)	<14 U/L	<14 U/L	<14 U/L

### 2.4.2. Klinik etkileri:

ALP osteoblastların fonksiyonel fenotipik belirteçidir. ALP aktivitesi vasküler kalsifikasyonun (VK) ve ekstraselüler matriks birikiminin erken belirteçidir. Endokondral kemikleşmede ALP aktivitesi hidroksiapatit oluşumu için kritik öneme sahiptir [50]. Damarlarda da ALP sentezi varsa kemikteki benzer etki yapar. Aterosklerotik lezyon içindeki vasküler düz kas hücrelerinde ALP aktivitesi yüksek bulunmuştur [50, 51]. ALP vasküler kalsifikasyonun etkili bir inhibitörü olan pirofosfat

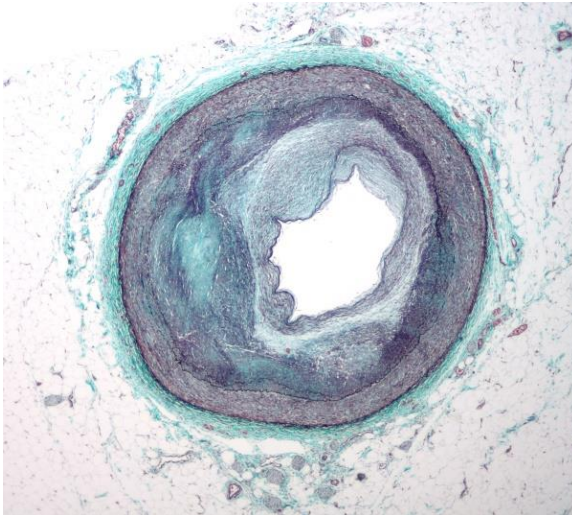
düzeylelerini azaltarak VK' a sebep olur [11, 52, 53].

## 2.5. Vasküler Kalsifikasyon:

Vasküler kalsifikasyon (VK), arter duvarının media ve/veya intima tabakalarının mineral depolanmasına bağılı elastisite kaybı ve kalınlaşmasıyla karakterize patolojik bir süreçtir [54]. VK, arter duvarında iskelet sistemindekine benzer bir şekilde kalsiyum fosfat depolanması şeklinde de tanımlanabilir. Kalsifikasyonun; kemik ve dişte olması normal olup; yumuşak dokularda, eklem çevrelerinde, kalpte, damarlarda ve diğere dokularda meydana gelmesi her zaman patolojiktir [55, 56]. Etyolojik olarak patolojik kalsifikasyonlar iki gruba ayrılır. Metastatik kalsifikasyon; sistemik kalsiyum ve fosfor metabolizmasındaki bozukluklara bağılı kalp, kan damarları ve diğere yumuşak dokularda görülen tiptir. Distrofik kalsifikasyon ise aterosklerotik plaklar ve nekrotik dokular gibi dejeneratif patolojiler sonrası kalsiyum-fosfor metabolizmasından bağımsız olarak meydana gelen kalsifikasyon tipidir. Vasküler kalsifikasyon, kardiyovasküler olay gelişimi açısından hastalar için önemli bir risk faktörüdür. İntimal ve medial kalsifikasyon olmak üzere başlıca iki tipi vardır [54, 55].

### İntimal kalsifikasyon (İK):

İK, tipik olarak aorta, koroner arter ve büyük arterlerde meydana gelir ve ilerlemiş "aterosklerozun" (arter intimasının etkilendiğı tıkaçıcı lezyonlar) göstergesi olarak kabul edilir [57]. Ateroskleroziste, intima tabakası inflamasyonla birlikte kalınlaşır ve kalsifiye hale gelir. Çalışmalarda, koroner arterlerde kalsifikasyon kardiyak mortalite ile ilişkili bulunmuştur [58] (Şekil-1 ve tablo-2).



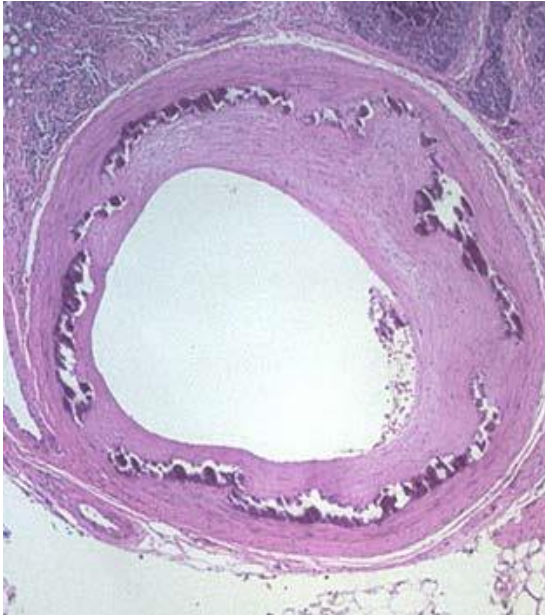
**Şekil-1:** İntimal kalsifikasyon örneğı

**Tablo-2:** İntimal kalsifikasyonun nedeni, patogenezi ve sonucu

<b>İntimal Kalsifikasyon</b>	
Neden	Kardiyovasküler Hastalık
Patogenez	Lipid, makrofaj, VDKH (vasküler düz kas hücresi), inflamasyon
Sonuç	Akut tıkanma (oklüzyon olur)

Medial kalsifikasyon (MK):

MK, osteoporoz, hipertansiyon, metabolik sendrom, diyabetes mellitus ve/veya kronik böbrek yetmezliği hastalarında sıklıkla rastlanan; elastik tip ve müküler tip arterlerin diffüz mineral depolanmasıyla karakterizedir [57]. Medial kalsifikasyon sonucu "arteriyoskleroz" (orta ve büyük ana arterlerin media tabakasının yaygın etkilendiği lezyonlar) oluşur. Arteriyoskleroz, azalmış arteriyel kompliyans (arterlerde elastisite azalması) ile karakterize olup; artmış fibrozis, elastik lif kaybı ve damar duvarında yoğun kalsifikasyon sonucudur [59]. Sonuçta, arter duvarı sertleşmekte ve yine kardiyovasküler mortalite riski artmaktadır [60] (Şekil-2 ve tablo-3).

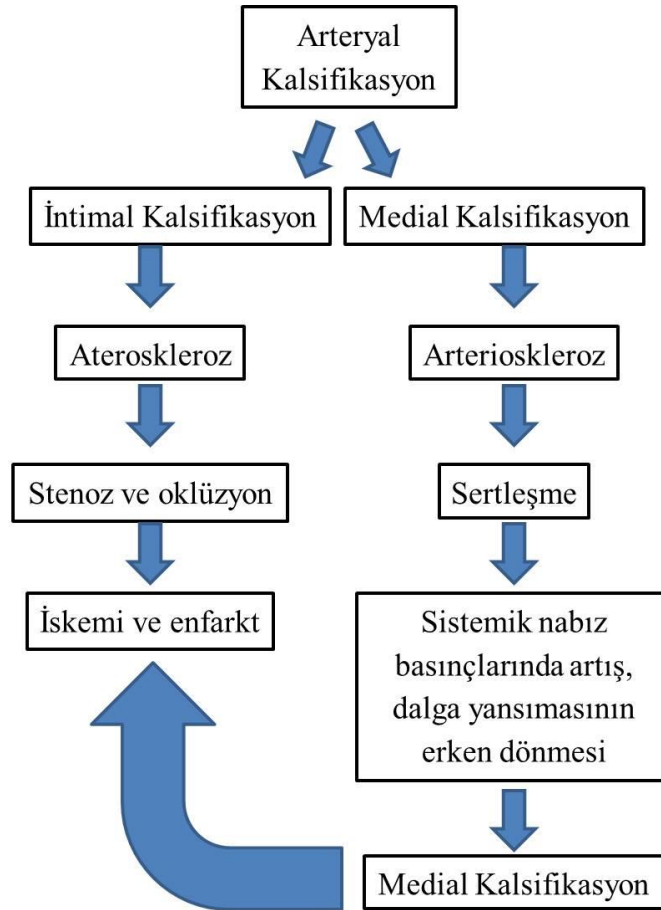


**Şekil-2:** Medial kalsifikasyon örneği

**Tablo-3:** Medial kalsifikasyonun nedei, patogenezi ve sonucu

<b>Medial Kalsifikasyon</b>	
Neden	KBY, diyabet, yaşlılık
Patogenez	Elastin, VDKH (vasküler düz kas hücresi)
Sonuç	Vasküler sertlik (oklüzyon olmaz)

İntimal ve medial kalsifikasyonun klinik sonuçları: İntimal kalsifikasyon klinik olarak kendini sıklıkla ateroskleroz ile birlikte gösterir. Hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi ve sigara içimi bu tip kalsifikasyonlar için risk faktörleridir [61]. Medial kalsifikasyonlar ise diabetiklerde, ileri yaşlarda ve kronik böbrek yetmezliği varlığında sıklıkla izlenir [57]. Medial kalsifikasyonlu hastaların yaşama oranlarının intimal kalsifikasyonlu hastalara göre daha iyi olduğu gözlenmiştir (Şekil-3).



**Şekil-3:** İntimal ve medial kalsifikasyonun klinik sonuçları

### **2.5.1. Patofizyolojik mekanizmaları:**

Uzun yıllardır VK bilinen bir durum olmakla beraber son yıllarda yaşlanmaya bağlı pasif bir mekanizması olmadığı anlaşılmıştır. Yeni kanıtlar kalsifikasyon oluşumu aktivatörleri ve mineralizasyon inhibitörlerinin yarış halinde olduğu sıkı kontrol altında olan bir sürece işaret etmektedir. Ancak kesin mekanizma tam olarak bilinmemektedir [62]. Güncel olarak vasküler kalsifikasyonun birbirine bağlı birçok özel mekanizmalarla aktif olarak düzenlendiği düşünülmektedir [55] (Şekil-2).

#### **I. Vasküler kalsifikasyon patogenezinde ana mekanizmalar:**

1) Apopitozis: Normal damar hücresi ile karşılaştırıldığında aterom plakta bulunan damar düz kas hücresinin apopitozise artmış duyarlılık gösterdiği saptanmıştır [63, 64]. Damar düz kas hücresi kaynaklı apopitotik oluşumların, kalsiyum kristal oluşumunda bir matris kese gibi davranarak vasküler kalsifikasyonun başlamasına neden olduğu düşünülmektedir [65, 66].

2) Osteokondrojenik Farklılaşma: Damar düz kas hücreleri, yüzeyinde kalsifik kollajen fibril ve matrisde apatit birikimi nedeniyle osteokondrojenik hücelere dönüşmektedir ve bu hücreler kemik ilişkili protein sentezleyerek kristal oluşumunu ve depolanmasını destekler [67]. In vitro çalışmalarda, damar düz kas hücrelerinin fenotipik değişimi sonucu alkalen fosfataz (ALP), osteokalsin ve osteopontin gibi kemik ilişkili proteinleri eksprese ettikleri bulunmuştur [68]. İn vivo hayvan çalışmalarında da, apolipoprotein-E ve matris Gla protein (MGP) olmayan ratların kalsiyum depolanmış damar duvarlarında, osteokondrosite benzer hücelere rastlanmıştır [69, 70].

3) Elastin Yıkımı: Elastin, damar duvarı ve düz kas hücrelerinin ana yapıtaşıdır. Elastinin yıkımı vasküler kalsifikasyonun başlama ve progresyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Proteazlar ile yıkılan elastinin, kalsiyuma yüksek affinitesi oluşmakta ve elastik lameller boyunca hidroksiapatit gelişimini kolaylaştırmaktadır [61, 71].

#### **II. Vasküler kalsifikasyon patogenezinde moleküler mekanizmalar:**

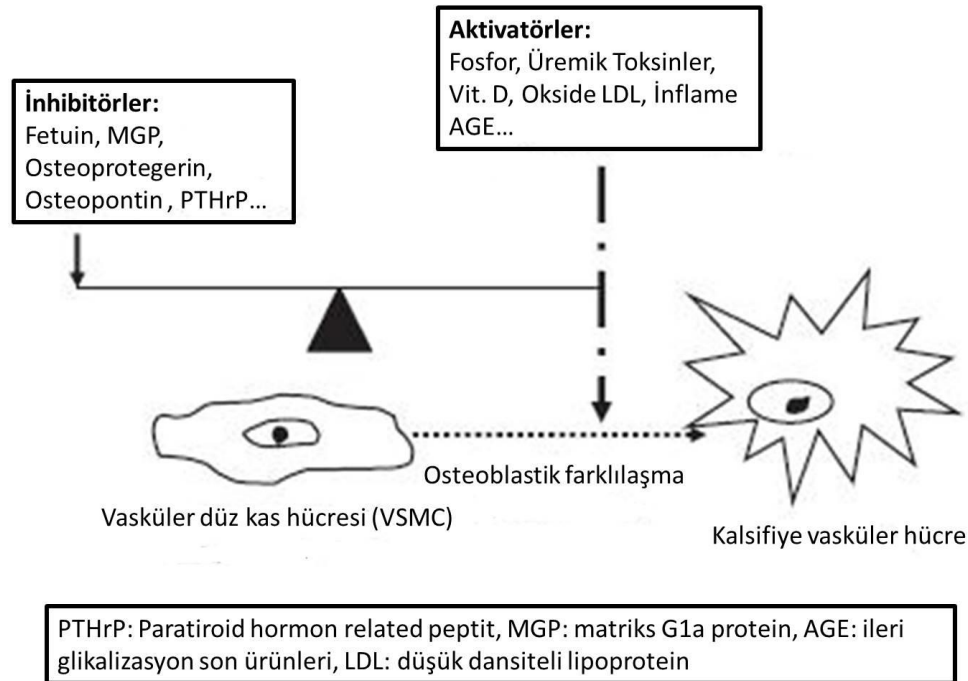
Vasküler kalsifikasyon patogenezinde, inhibitör ve aktivatör proteinlerin rol oynadığı açıklık kazanmıştır [72-76]. Aktivatörlerden, kemik morfogenez protein-2 (KMP-2) ve nükleer faktör-kappa B ligand reseptör aktivatörü (RANKL) ve inhibitörlerden MGP

(Matriks Gla protein), kemik morfogenik protein-7 (KMP-7), osteoprotegerin, fetuin-A, osteopontin karşılıklı kompleks mekanizmalarla vasküler kalsifikasyon sürecini düzenlemektedirler. Ayrıca, aktivatör moleküllerin mikroRNA (miR) üzerinden de etki edebildikleri düşünülmektedir [77].

Vasküler Kalsifikasyon inhibitörleri: MGP, Fetuin-A, Osteoprotegrin, İnsülin, Adiponektin, FGF-23/Klotho, BMP7, Osteopontin, Östrojen, Manganese, Pirofosfataz/fosfodiesteraz (NPP-1), HDL, K vitamini, Transmembran protein (ANK), İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), Paratiroid Hormon (PTH), Paratiroid hormon ilişkili peptid (PTHrP), Pirofosfat.

Vasküler Kalsifikasyon aktivatörleri: Hiperfosfatemi ve Hiperkalsemi, İnflamatuvar faktörler, Varfarin, LDL, Glukoz, Oksidatif stres, D vitamini, Leptin, Elastin fragmantasyonu, Heat shock protein 70, Cathepsin S, BMP2 ve 4, Msx2, Nükleer faktör kappa B ligand reseptör aktivatörü/osteoprotegerin, Osteokalsin, Runx2/Cbfa1, Üremik toksinler, Alkalen fosfataz, Osterix, Sox9, Collagen.

Vasküler kalsifikasyon aktivatör ve inhibitörleri şekil-4'te gösterilmektedir.



**Şekil-4:** Vasküler kalsifikasyon aktivatör ve inhibitörleri



a) Fosfor metabolik yolu: Fosfor, vasküler düz kas hücre apoptozisinin ve osteokondrojenik farklılaşmanın iyi bilinen bir uyarıcısıdır.

b) Pirofosfat: Pirofosfat hidroksiapatit oluşumunun fizyolojik inhibitörüdür. Aynı zamanda vasküler kalsifikasyonu da etkin bir şekilde engeller.

c) Klotho-Fibroblast Büyüme Faktörü-23 Aksı: Fosfor ve D vitamini regülasyonunda önemli rol oynayan bu ikili, üriner fosfor atılımını artırır ve 1- $\alpha$ -25 hidroksilaz aktivitesini baskılar.

d) Kalsiyum Duyarlı Reseptör: Kalsiyum duyarlı reseptörler (CaSR), kalsiyum metabolizmasının düzenlendiği, paratiroid bez, böbrek, kemik ve barsaklarda bulunur. Yapılan çalışmalarda, damar düz kas hücrelerinde CaSR ekspresyonunda azalmanın artmış mineralizasyon ile ilişkili olduğu, kalsimimetik ajanların CaSR ekspresyonunda artış yapmak suretiyle, vasküler kalsifikasyonun ilerlemesini durdurduğunu; fosfor aracılı kalsifikasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir [78, 79].

e) Oksidatif Stres: Oksidatif stres, hücrelerin, oksidasyona doğal savunma kabiliyeti ve aşırı üretilen serbest oksijen radikallerine maruz kalması arasındaki dengenin bozulmasıyla meydana gelen normal hücrel ve moleküler fonksiyon bozukluğudur [80]. Oksidatif stresin, vasküler kalsifikasyon patogeneziindeki rolü tam ortaya konulamamışsa da yakın dönemde yapılan çalışmalar, bu ilişkiyi destekler niteliktedir [81, 82].

f) İnflamasyon: İnflamasyon, artmış CRP, fibrinojen ve azalmış albumin ile karakterizedir. Kardiyovasküler olaylar ve mortalite için genel popülasyonda önemli bir risk faktörüdür [83, 84]. İnflamasyon, aynı zamanda dolaşımdaki fetüin-A gibi bazı faktörleri etkileyerek de vasküler ve yumuşak doku kalsifikasyonlarını kolaylaştırabilir [85, 86].

### III. Vasküler kalsifikasyon ve mineral metabolizması ilişkisi:

• Hiperkalsemi ve hiperfosfatemi: Kalsiyum-fosfor bozukluğunun vasküler kalsifikasyona neden oluşu 2 farklı mekanizma ile açıklanmaktadır:

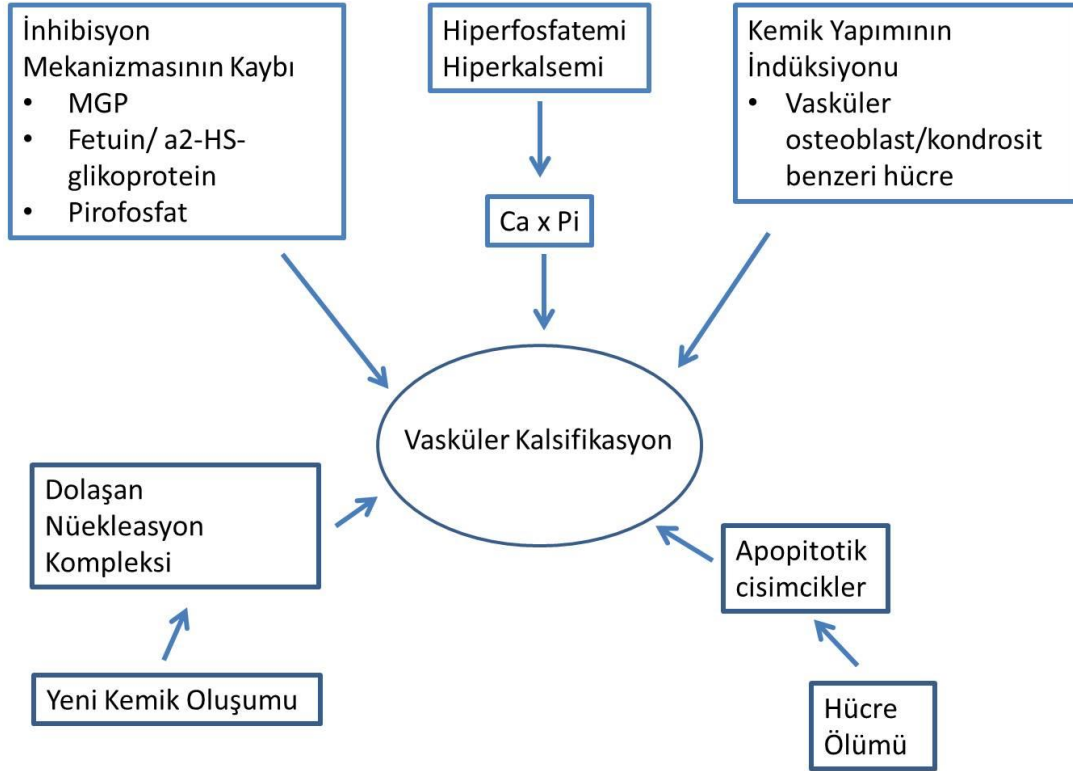
- 1- Damarlarda pasif bir süreç ile kalsiyum-fosfat ürününün çökmesi,
- 2- Vasküler düz kas hücrelerinde kemik ilişkili gen ekspresyonunda artışa yol açma [87].

• Paratiroid hormon: Paratiroid hormonun vasküler kalsifikasyondaki rolü henüz açıklığa kavuşmamıştır. Genel görüş, PTH'nın vasküler kalsifikasyona karşı

koruyucu bir etki gösterebileceği; düşük PTH seviyelerinin ve adinamik kemik hastalığının ise vasküler kalsifikasyonu arttırabileceği yönündedir [88].

• D Vitamini ve vasküler kalsifikasyon: Çok sayıda hayvan çalışmasında, vasküler kalsifikasyonun D vitamini uygulanmasını takiben arttığı gösterilmiştir [89-94]. Ancak D vitamini ve vasküler kalsifikasyon arasındaki ilişki net değildir.

Vasküler kalsifikasyonun patofizyolojik mekanizmaları şekil-5'te özetlenmektedir.



**Şekil-5:** Vasküler kalsifikasyonun patofizyolojik mekanizmaları

### 2.5.2. Klinik etkileri:

Vasküler kalsifikasyon, kalsifikasyonun yaygınlığına ve etkilenen organa göre birçok klinik problemlerle ilişkilidir. Vasküler kalsifikasyon büyük ve orta boy arterlerden arteriyollere kadar hemen hemen tüm arterleri etkileyebilir. Venler ise bu değişikliklerden hemen hemen hiç etkilenmezler [95]. Arteriyal kalsifikasyonlar arteriyal duvar sertleşmesine neden olur. Artan arteriyel sertlik; artmış nabız basıncı (artmış sistolik kan basıncı ve azalmış diastolik kan basıncı sonucu) [96], artmış sol ventrikül hipertrofisi (azalmış büyük arter kompliansı sonucu) [97-99] ve artmış kardiyovasküler mortalite riskiyle ilişkilidir [99, 100].

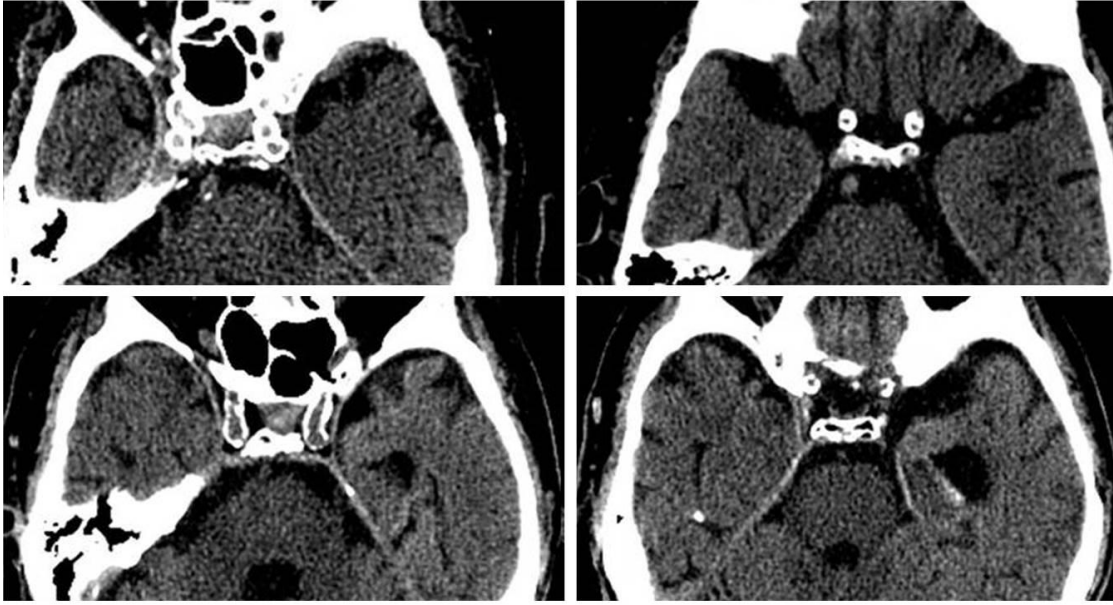
İskemik kalp ve beyin hastalığı, konjestif kalp yetersizliği ve aritmiler kardiyovasküler kalsifikasyonun önemli sorunlarıdır. Aterosklerotik lezyon etrafındaki arter kalsifikasyonu plak fragilitesini artırır, akut plak rüptürüne neden olabilir [101-103]. Vasküler kalsifikasyonun artmış koroner ve serebral olayları, düşük sürvi oranını ve genel popülasyon [104, 105], nondiyabetik ve diyabetik asemptomatik kişilerde [101] ve diyaliz hastalarında [100, 103, 106, 107] hem kardiyovasküler, hem tüm sebeplerden dolayı artmış mortaliteyi predikte ettiği açık bir şekilde gösterilmiştir.

### 3. GEREÇ Ve YÖNTEMLER

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin acil servisine ve çocuk bölümü hariç bütün polikliniklerine, Ocak 2012 - Haziran 2014 tarihleri arasında çeşitli şikayetlerle başvuran; bazıları ayaktan bazıları yatarak takip ve tedavi edilen; hastanemizin otomasyon sisteminde (Enlil HBYS) kayıtları eksiksiz olarak tutulmuş olan 18 yaş üstü kişilerin verileri kullanılarak yürütüldü. Toplamda çalışmamıza uygun olan kişilerin verileri bilgisayar ortamında tek tek incelenerek çalışma verileri elde edildi. Çalışmaya 18 yaşını doldurmuş hastalarla birlikte bugüne kadar herhangi bir hastalığı olmayıp, genel tarama amaçlı polikliniklere başvurmuş olan sağlıklı kontroller alındı. Hastaların içinde bu iki yıllık süreç boyunca beyin BT'si çekilmiş ve tomografi çekimi öncesi ve sonrası ilk bir hafta içinde serum ALP düzeyi bakılmış olanlar tespit edildi. Tomografisi çekilmeyen veya değerlendirmeye uygun olmayan tomografi görüntüsü olanlar; akut serum ALP yüksekliğine neden olan hastalık öyküsü olanlar (hepatobiliyer hastalık, sepsis, kırık ve kemik tutulumu yapan kanser öyküsü olanlar ve serum total bilirubin, GGT, AST ve ALT yüksekliği tespit edilenler) ve belirtilen zamanda serum ALP düzeyine bakılmayanlar çalışmaya alınmadı. Kontrol grubunu seçerken ise hastaneye başvurusunda rutin kan tahlillerinde serum ALP düzeyleri bakılmış olan, beyin tomografisi çekilmemiş ve bugüne kadar bilinen bir hastalık öyküsü olmayan 18 yaş ve üstündeki kişiler dikkate alındı.

İntrakranial Arter Kalsifikasyonu Değerlendirme: Hastaların beyin tomografi görüntülemelerinde intrakraniyal arterlerin damar duvarında izlenen 90 hounsfield ünite üzerindeki hiperdens lezyonlar intrakraniyal arteriyal kalsifikasyon (İAK) olarak değerlendirildi. Bilateral ICA, MCA, ACA, PCA, BA ve VA'ler tek tek değerlendirilip kalsifikasyonu olanlar ve olmayanlar tespit edildi. Beyin tomografisinde aksiyel kesitte kalsifikasyon gözlenen tüm intrakraniyal arterlerde, arter duvar çapında görsel olarak yaklaşık %50'den az kalsifikasyon tespit edilenlere 1 puan ve %50'den fazla kalsifikasyon tespit edilenlere 2 puan verildi (şekil-6). Kalsifikasyon tespit edilmeyenlere de 0 puan verildi. Herbir hasta için bütün bu puanlar toplanarak İAK yükü elde edildi. İAK yükünün alabileceği minimum değer 0 ve maksimum değer 12 puan olarak belirlendi (0-12). İAK yükü 0 puan olan hastalar İAK olmayanlar; 1-2 arasında puan alanlar hafif-orta kalsifikasyonu olanlar; 3 ve üzeri puan alanlar ciddi kalsifikasyonu

olanlar olarak değerlendirildi.



**Şekil-6:** İntrakraniyal arteriyel kalsifikasyon örnekleri

Kalsifikasyonu olanlar ve olmayanlar olarak belirlediğimiz bu iki grupta hastaların demografik özellikleri, inme risk faktörleri (HT, DM, HL, KAH, AF, sigara, eski inme öyküsü), serum Ca, albümin, P, kreatin düzeyleri karşılaştırıldı. Kalsifikasyonu olan ve olmayan grubun serum ALP düzeyleri ile kontrol grubunun serum ALP düzeyleri kıyaslandı. Hafif-orta ve ciddi kalsifikasyonu olanlar arasında da serum ALP düzeyleri arasında fark olup olmadığına bakıldı. Serum ALP değerleri ile hastaların demografik özellikleri, inme risk faktörleri (HT, DM, HL, KAH, AF, sigara, eski inme öyküsü), serum Ca, albümin, P, ve kreatin düzeyleri karşılaştırıldı. CRP yüksekliği ile kalsifikasyon ve ALP arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı. SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 programı kullanılarak elde edilen bütün bu veriler literatürdeki verilerle kıyaslandı ve sonuçta İAK ile serum ALP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığı tartışıldı.

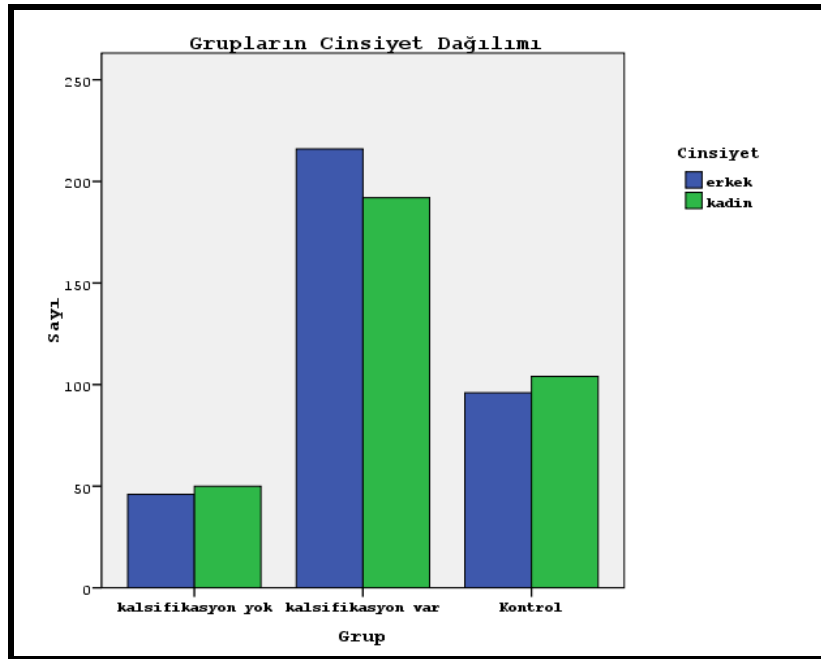
İstatistiksel analiz: Veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 programına girildi. İstatistiksel analizlerde Two Independent Samples Test, Ki-Kare testi ve Kruskal-Wallis testi, Post hoc test olarak Mann-Whitney U testi ve ayrıca Mantel-Haenszel Common Odds Ratio Estimate analizleri kullanıldı. Tüm analizlerde;  $p < 0,05$  değerleri anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Bu iki yıllık süreçte 924 kişinin verileri incelendi. Ancak, çalışma 504'ü hasta ve 200'ü kontrol olmak üzere toplam 704 kişinin verileri kullanılarak tamamlandı. Hastalar kalsifikasyonu olanlar (N:408) ve olmayanlar (N:96) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kontrol grubu (N:200) da üçüncü grup olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılanların demografik özelliklerine baktığımızda, kalsifikasyonu olan ve olmayanlar ile kontrol grubundaki kişilerin kadın-erkek dağılımında anlamlı fark bulunmazken ( $p=0,429$ ) ( $p>0,05$ ), her üç grubun da yaş ortalamaları istatistiksel olarak birbirinden farklıydı ( $p<0,05$ ) (Tablo 4 ve Grafik 1).

**Tablo-4:** Grupların kadın-erkek dağılımı ve yaş ortalaması.

Grup	Kalsifikasyon Yok (N:96)	Kalsifikasyon Var (N:408)	Kontrol (N:200)
Kadın	50 (%52,1)	192 (%47,1)	104 (%52)
Erkek	46 (%47,9)	216 (%52,9)	96 (%48)
YAŞ ORTALAMASI	38,9 ± 14,2	70,9 ± 12,9	46,8 ± 15,6



**Grafik-1:** Gruplardaki cinsiyet dağılımı

İnme risk faktörleri ile cinsiyet arasındaki ilişkiye baktığımızda, sigara hariç diğer risk faktörlerinde (SVH, DM, HT, KAH, HL, AF) erkek kadın oranı birbirine yakinken; sigara içenlerin %91,5'nin (N=43) erkek, %8,5'nin (N=4) kadın olduğu tespit edildi ( tablo-5).

**Tablo-5:** İnme risk faktörleri ile cinsiyet arasındaki ilişki.

Risk faktörleri		Cinsiyet		P değeri
		Erkek	Kadın	
SVH	Yok	109 (%47,4)	121 (%52,6)	P = 0,059
	Var	153 (%55,8)	121 (%44,2)	
DM	Yok	194 (%53,9)	166 (%46,1)	P = 0,176
	Var	68 (%47,2)	76 (%52,8)	
HT	Yok	95 (%50,3)	94 (%49,7)	P = 0,549
	Var	167 (%53)	148 (%47)	
KAH	Yok	164 (%51,9)	152 (%48,1)	P = 0,960
	Var	98 (%52,1)	90 (%47,9)	
AF	Yok	246 (%53,2)	216 (%46,8)	P = 0,60
	Var	16 (%38,1)	26 (%61,9)	
BY	Yok	213 (%52,5)	195 (%47,5)	P = 0,661
	Var	49 (%50)	49 (%50)	
Sigara	Yok	219 (%47,9)	238 (%52,1)	P<0,001
	Var	43 (%91,5)	4 (%8,5)	
HL	Yok	188 (%54)	160 (%46)	P = 0,171
	Var	74 (%47,4)	82 (%52,6)	

Hastaların hastaneye başvuru tanısı ile kalsifikasyon arasındaki ilişkiye baktığımızda ise;

- Akut bilinç değişikliği (ABD: senkop, deliryum, epileptik nöbet ve hafif konfüzyondan komaya kadar olan durumlar) ile başvuranların %83,3'ünde (N=205) kalsifikasyon vardı; %16,7'sinde (N=41) kalsifikasyon yoktu.

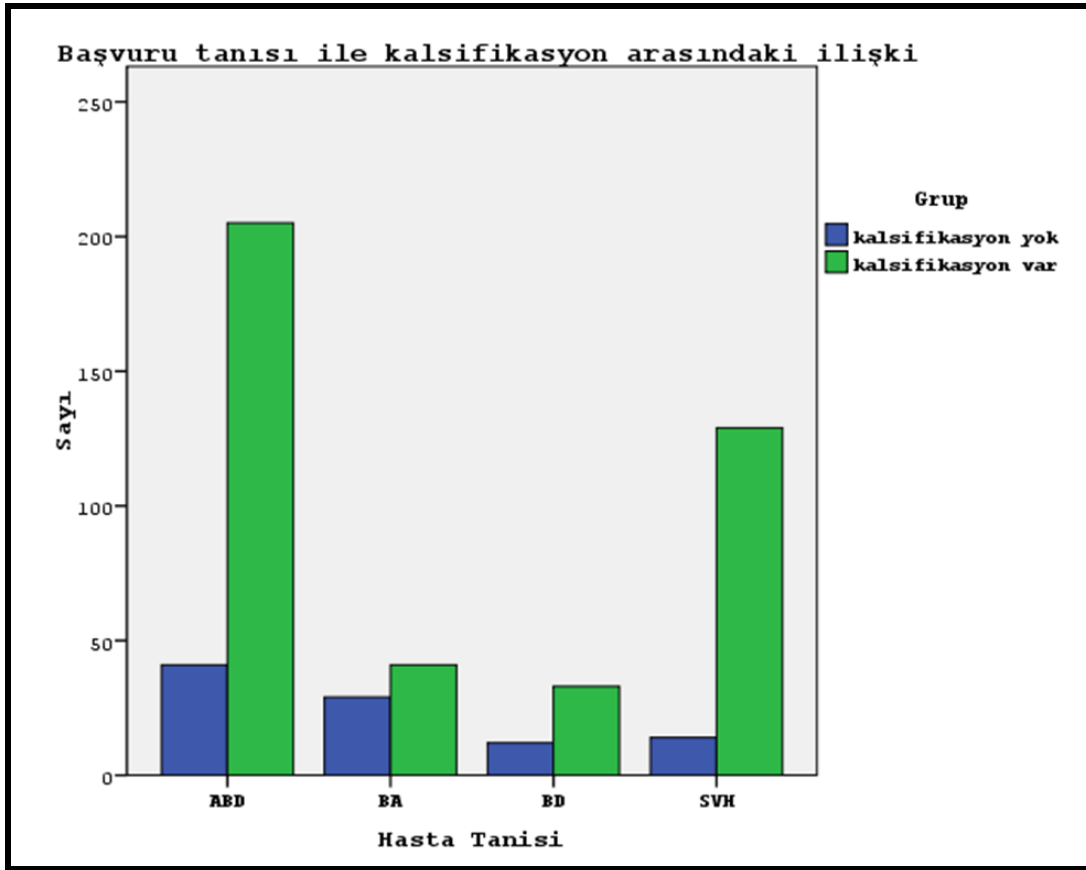
- Baş ağrısı (BA) ile başvuranların %58,6'sında (N=41) kalsifikasyon vardı;

%41,4'ünde (N=29) kalsifikasyon yoktu.

- Baş dönmesi (BD) ile başvuruların %73,3'ünde (N=33) kalsifikasyon vardı; %26,7'sinde (N=12) kalsifikasyon yoktu.

- SVH ile başvuruların %90,2'sinde (N=129) kalsifikasyon vardı; %9,8'inde (N=14) kalsifikasyon yoktu.

Sonuçta ABD, BA, BD ve SVH kliniği ile hastaneye başvuranlarda anlamlı olarak kalsifikasyon daha sık görüldü ( $p<0,001$ ) (grafik-2).



**Grafik-2:** Başvuru tanısı ile kalsifikasyon arasındaki ilişki (ABD= akut bilinç değişikliği, BA= baş ağrısı, BD= baş dönmesi, SVH= serebrovasküler hastalık).

Kalsifikasyonu olan ve olmayanlar ile kontrol grubunun serum ALP ortalamaları karşılaştırıldığında; her üç grubun ALP ortalamaları birbirinden farklı bulundu. Kalsifikasyonu olan grubun ALP ortalaması ( $88,2 \pm 28$ ); kalsifikasyonu olmayan grubun ( $60,4 \pm 17,2$ ) ve kontrol grubunun ( $69,6 \pm 16,1$ ) ALP ortalamalarından anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,05$ ). Grupların serum ALP ortalamalarının karşılaştırılması tablo-6'da gösterilmektedir.



**Tablo-6:** Grupların serum ALP ortalamalarının karşılaştırılması (p<0,05).

Gruplar	N	Serum ALP ortalamaları	P değeri
Kalsifikasyonu olmayanlar	96	60,4 ± 17,2	P<0,05
Kalsifikasyonu olanlar	408	88,2 ± 28	
Kontrol Grubu	200	69,6 ± 16,1	

Klasifikasyon yükü ile serum ALP düzeyi arasındaki ilişkiye baktığımızda ise hafif kalsifikasyonu olanlarda (N=78) ALP ortalaması 78,4 ± 24; ciddi kalsifikasyonu olanlarda (N=330) ALP ortalaması 90,5 ± 28,4 bulundu. Ciddi kalsifikasyonu olanlarda serum ALP değeri anlamlı olarak daha yüksek elde edildi (p<0,001) (tablo-7).

**Tablo-7:** İAK yükü ile serum ALP düzeyi arasındaki ilişki.

Gruplar	Serum ALP ortalamaları	P değeri
Hafif kalsifikasyon	78,4 ± 24	P<0,001
Ciddi kalsifikasyon	90,5 ± 28,4	

Kalsifikasyonu olan ve olmayan grupları inme risk faktörleri açısından karşılaştırdığımızda (tablo-8); sigara hariç diğer risk faktörleri (SVH, DM, HT, KAH, AF, BY ve HL) açısından bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p < 0.01). SVH (%92,7'sinde), DM (%97,2'sinde), HT (%94'ünde), KAH (%95,2'sinde), AF (%92,6'sında), BY (%88,8'inde) ve HL (%93,6'sında) gibi risk faktörleri olanlarda kalsifikasyon daha fazla oranda görüldü. Sigara ile kalsifikasyon arasında anlamlı bir fark elde edilmedi (p>0,005).

**Tablo-8:** İAK ve inme risk faktörleri arasındaki ilişki.

Risk faktörleri		Kalsifikasyon		P değeri
		Yok	Var	
SVH	Yok	76 (%33)	154 (%67)	P<0,001
	Var	20 (%7,3)	254 ( <b>%92,7</b> )	
DM	Yok	92 (%25,6)	268 (%74,4)	P<0,001
	Var	4 (%2,8)	140 ( <b>%97,2</b> )	
HT	Yok	77 (%40,7)	112 (%59,3)	P<0,001
	Var	19 (%6)	296 ( <b>%94</b> )	
KAH	Yok	87 (%27,5)	229 (%72,5)	P<0,001
	Var	9 (%4,8)	179 ( <b>%95,2</b> )	
AF	Yok	95 (%20,6)	367 (%79,4)	P<0,05
	Var	1 (%2,4)	41 ( <b>%97,6</b> )	
BY	Yok	85 (%20,9)	321 (%79,1)	P<0,05
	Var	11 (%11,2)	87 ( <b>%88,8</b> )	
Sigara İçme	Yok	90 (%19,7)	367 (%80,3)	<b>P&gt;0,05</b>
	Var	6 (%12,8)	41 (%87,2)	
HL	Yok	86 (%24,7)	262 (%75,3)	P<0,001
	Var	10 (%6,4)	146 ( <b>%93,6</b> )	

Kalsifikasyon olan ve olmayan gruplar ile serum fosfor, kalsiyum, albümin ve kreatin düzeyleri arasındaki ilişkiye baktığımızda; bu iki grup arasında fosfor ve kalsiyum ortalamaları açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ); ancak albümin ve kreatin ortalamaları açısından anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0,05$ ) (tablo-9).

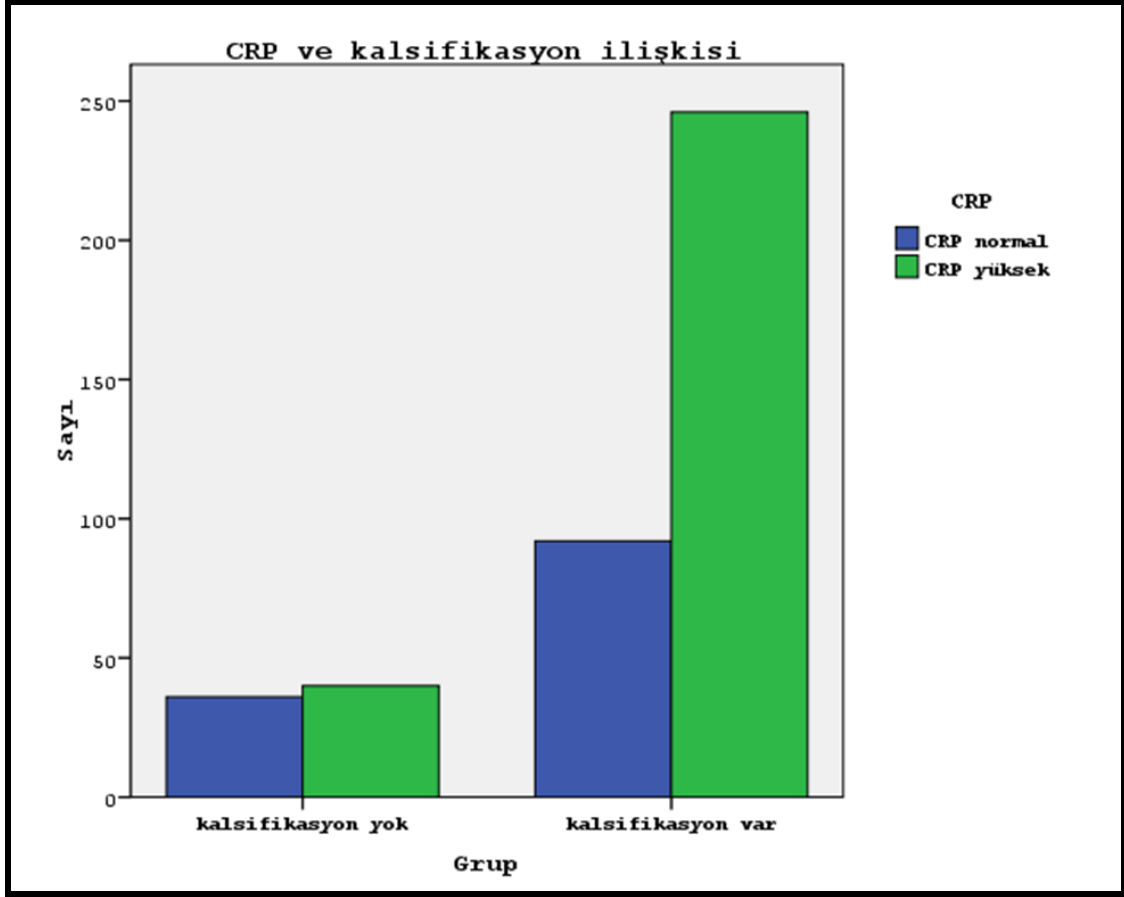
**Tablo-9:** İAK ile serum P, Ca, alb ve kreatin düzeyleri.

	Kalsifikasyon		P değeri
	Yok	Var	
<b>P</b>	3,2 ± 0,8	3,4 ± 0,9	P=0,119
<b>Ca</b>	9 ± 0,5	9,1 ± 0,8	P=0,097
<b>Albümin</b>	3,7 ± 0,7	3,5 ± 0,6	<b>P&lt;0,05</b>
<b>Kreatin</b>	1 ± 1	1,6 ± 2,3	<b>P&lt;0,001</b>

Kalsifikasyon ve CRP ilişkisinde, kalsifikasyonu olanların %72,8'inde (N=246) anlamlı olarak CRP yüksek bulunurken ( $p<0,05$ ); kalsifikasyonu olmayanların %52,6'sında (N=40) CRP yüksek bulundu. Sonuçta kalsifikasyonu olanlarda CRP'nin anlamlı olarak daha yüksek seviyelerde olduğu görüldü ( $p<0,05$ ) (Tablo-10) (grafik-3).

**Tablo-10:** İAK ve serum CRP ilişkisi.

Gruplar	Kalsifikasyon		P değeri
	Yok	Var	
CRP Normal	%47,4 (N=36)	%27,2 (N=92)	<b>P&lt;0,05</b>
CRP Yüksek	%52,6 (N=40)	%72,8 (N=246)	



**Grafik-3:** CRP ve kalsifikasyon ilişkisi

Serum ALP değerleri ile inme risk faktörleri arasındaki ilişkiye baktığımızda (tablo-11); SVH'ı olanların (N=274) serum ALP ortalaması ( $85 \pm 29$ ), SVH'ı olmayanların (N=230) serum ALP ortalamasından ( $80,2 \pm 27,7$ ) hafif derecede yüksek olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p > 0,005$ ). Aynı şekilde AF'si olanlarda da hafif derecede yüksek serum ALP düzeyi elde edilmesine rağmen; AF'si olmayanlara göre anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p > 0,05$ ). Sigara içmeyenlerin (N=457) serum ALP ortalaması ( $83 \pm 28,9$ ), sigara içenlerin (N=98) serum ALP ortalamasından ( $81,6 \pm 24,5$ ) daha yüksek elde edildi ( $p > 0,05$ ). DM, HT, KAH, BY ve HL risk faktörleri olanlarda ise anlamlı olarak serum ALP değerleri yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ).

**Tablo-11:** Serum ALP değerleri ile inme risk faktörleri arasındaki ilişki.

Risk faktörleri		Serum ALP ortalamaları	P değeri
SVH	Yok	80,2 ± 27,7 (N=230)	<b>P=0,079</b>
	Var	85 ± 29 (N=274)	
DM	Yok	80,9 ± 28,7 (N=360)	P=0,004
	Var	87,9 ± 27,3 (N=144)	
HT	Yok	77,1 ± 26,5 (N=189)	P=0,001
	Var	86,3 ± 29,1 (N=315)	
KAH	Yok	79,8 ± 27,2 (N=316)	P=0,002
	Var	88 ± 29,8 (N=188)	
AF	Yok	82,3 ± 28,5 (N=462)	<b>P=0,088</b>
	Var	89,4 ± 28 (N=42)	
BY	Yok	80,8 ± 26 (N=406)	P=0,023
	Var	91,4 ± 35,7 (N=98)	
Sigara içme	Yok	83 ± 28,9 (N=457)	<b>P=0,951</b>
	Var	81,6 ± 24,5 (N=47)	
HL	Yok	79,8 ± 27,4 (N=348)	P=0,000
	Var	89,7 ± 29,7 (N=156)	

Serum ALP değeri ile serum fosfor (P), kalsiyum (Ca), albümin (Alb) ve kreatin düzeyleri arasındaki ilişki tablo-12’de özetlenmiştir. Görüldüğü gibi ALP’si yüksek olan grupta serum P, Ca, Alb ve kreatin ortalamaları anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ).

**Tablo-12:** ALP ile serum P, Ca, alb ve kreatin düzeyleri ilişkisi.

	<b>ALP</b>		<b>P değeri</b>
	>92 U/L (N=178)	32-92 U/L (N=526)	
<b>P</b>	3 ± 1,3	2,2 ± 1,8	P<0,001
<b>Ca</b>	8,1 ± 3	6 ± 4,3	P<0,001
<b>Alb</b>	3,1 ± 1,3	2,3 ± 1,8	P<0,001
<b>Kreatin</b>	1,5 ± 1,9	0,9 ± 2	P<0,001

ALP ile CRP arasındaki ilişkiye baktığımızda; CRP'si yüksek olan grubun (N=219) serum ALP ortalaması ( $82,9 \pm 26,8$ ), CRP'si normal olan grubun (N=332) serum ALP ortalamasından ( $74,7 \pm 24$ ) anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,001$ ).

Son olarak intrakraniyal arteriyal kalsifikasyon ile serum ALP düzeyleri arasında, inme risk faktörleri'den (Yaş, DM, HT, KAH, AF, HL, Sigara, inme öyküsü) ve CRP yüksekliğinden bağımsız bir şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlendi ( $p<0,05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Serebrovasküler hastalık birçok gelişmiş ülkede mortalitenin altında yatan ikinci nedendir; özürlülük yapan nedenler arasında ise birinci sıradadır [108]. Vasküler yatakta iskemi gelişmesi ile ilgili birçok değiştirilemeyen ve değiştirilebilir risk faktörleri tanımlanmıştır. İnme patofizyolojisi ile ilgili çalışmalar ise devam etmektedir. Son zamanlarda özellikle üzerinde durulan; inme ile ilişkisini ortaya koyan çok sayıda çalışmalar yapılmış olan ve bu çalışmalar neticesinde sadece yaşlanmaya bağlı bir süreç olmadığı anlaşılan; özellikle arter duvarında iskemiye neden olup birçok sistemi etkileyen durum vasküler kalsifikasyondur (VK). VK arter duvarının media ve/veya intima tabakalarının mineral depolanmasına bağlı elastisite kaybı ve kalınlaşmasıyla karakterize patolojik bir süreçtir [54]. VK arteryal sertliği uyarır [10] ve bu durum da serebral iskemi gelişmesine (iskemik inme, beyaz madde hiperintensitesi, serebral mikrokamamalar) katkı sağlar [109-111].

VK'nın aterosklerozun indikatörü olarak geniş bir şekilde kullanılmasından dolayı, ateroskleroz yükünün non-invaziv bir ölçümü olan tomografi ile kalsifikasyon ölçümüne ilgi artmaktadır. Son yıllarda VK'nın inme üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda, kontrastsız beyin BT'de intrakraniyal arter duvarında tespit edilen 90 hounsfield ünite üzerindeki lezyonlar İAK olarak kabul edilip araştırmalara dahil edilmiştir. Kalsifikasyon yükü ise damar çapındaki daralma yüzdesi esas alınarak hesaplanmıştır. BT'nin kalsifikasyon ölçümündeki güvenilirliği ise birçok deneysel çalışmada kanıtlanmıştır [112-114]. Bizde çalışmamızda yukarıda belirtilen kriterleri esas alarak elde ettiğimiz verileri kullandık.

VK gelişim süreçlerine baktığımızda çeşitli patofizyolojik mekanizmaların (Apopitozis, Osteokondrojenik Farklılaşma, Elastin yıkımı ile VK aktivatör ve inhibitörleri gibi) birlikte rol aldığı düşünülmektedir. VK gelişiminde aktivatör bir rol oynayan ALP'nin son zamanlarda yapılan çalışmalarla birlikte önemi giderek artmaktadır. Esasında ALP kemik veya hepatik hastalıkların (örneğin vitamin D eksikliği, renal osteodistrofi veya kolestaz gibi) bir markıdır; bununla birlikte küçük bir miktarı da bağırsak, böbrekler ve lökositlerden salgılanır. ALP'nin vasküler hastalıklardaki rolü üzerinde son zamanlarda sıklıkla durulmaktadır ve ALP vasküler kalsifikasyonun erken bir belirteci olarak kullanılmaktadır [115]. ALP'nin inorganik

pirofosfatın hidrolizini katalizleyerek vasküler kalsifikasyona katkı sağladığı çalışmalarla gösterilmiştir [1, 52, 53]. Arteriyel duvardaki pirofosfat ise potent bir vasküler kalsifikasyon inhibitörüdür. Bununla birlikte intrakraniyal arteriyel kalsifikasyon ile serum ALP düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışma sayısı azdır. Bu nedenle, İAK ile serum ALP değerleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırdık.

Bu çalışmada kalsifikasyon ile serum ALP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ( $p<0,05$ ). Kalsifikasyonu olan grupta serum ALP ortalamalarının anlamlı olarak hem kontrol grubundan hem de kalsifikasyonu olmayan gruptan daha yüksek olduğu saptandı. Kalsifikasyonu olan grubun kendi içerisinde, ciddi kalsifikasyonu olanların hafif-orta kalsifikasyonu olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek serum ALP ortalamasına sahip olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ). İlginç olarak kalsifikasyonu olmayan grubun serum ALP ortalaması kontrol grubunun serum ALP ortalamasından daha düşük elde edildi. Bu durumu şu şekilde açıklayabiliriz: Birincisi kontrol grubunun beyin BT çalışması yapılmadığı için bunların içerisinde muhtemelen intrakraniyal arteriyel kalsifikasyonu olanlar da bulunmaktadır. İkincisi kontrol grubunun yaş ortalaması kalsifikasyonu olmayan gruptan daha fazla bulundu. Literatürde de belirtildiği üzere kalsifikasyon ileri yaşlarda daha sık gözlenmektedir [116]. Buda bize aslında kontrol grubuna beyin BT görüntülemesi yapıldığı takdirde intrakraniyal arteriyel kalsifikasyon tespit etme ihtimalimizin yüksek olduğunu düşündürmektedir. Yaşlı olan hastalarda kalsifikasyon daha fazla izlendiğine göre bu çalışmada kalsifikasyon ile ALP arasındaki tespit edilen anlamlı ilişkide esas etkili faktör yaş mıdır? Çalışmamızda bu amaçla yaş faktörünü dışladıktan sonra yaptığımız istatistiksel analizde yaştan bağımsız olarak intrakraniyal arteriyel kalsifikasyon ile serum ALP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit ettik ( $p<0,05$ ). Sonuç olarak, kalsifikasyonu olanlarda ALP değerlerinin yüksek olduğu gibi; ALP değeri yüksek olan grupta (bu çalışmada kontrol grubunda) kalsifikasyon görülme ihtimalinin de yüksek olduğu düşünülebilir. Önceki yapılan bazı çalışmalarda cinsiyetle kalsifikasyon arasında ilişki saptanırken [117], bazı çalışmalarda ise herhangi bir ilişki gösterilememiştir [118]. Bizim çalışmamızda ise çalışmaya alınan bütün gruplarda kadın ve erkek dağılımı birbirine yakın seyretti. Kalsifikasyon ve ALP arasında var olan bu ilişkiye cinsiyetin herhangi bir etkisi bu çalışmada gösterilemedi ( $p>0,05$ ).

Yukarda belirtildiği gibi ALP vasküler kalsifikasyon oluşumunda aktivatör rol oynamaktadır. Vasküler kalsifikasyon ise damar çapında daralmaya ve arter sulama alanında iskemiye neden olmaktadır. Sonuçta beyindeki intrakraniyal arterlerde vasküler



kalsifikasyon tespit edilmesi serebral iskemik hadise gelişmesine katkı sağlamaktadır. Bizde çalışmamızda serebrovasküler hastalığı olanlarda intrakraniyal arter kalsifikasyon görülme oranını %92 (N=254) bulduk. İskemik inme kliniği ile başvuranlarda intrakraniyal arteriyal kalsifikasyon sıklığının fazla olduğu daha önceki çalışmalarda da gösterilmiştir [119, 120]. Örneğin, 159 akut iskemik inmeli hastalardan oluşan bir çalışmada intrakraniyal arter kalsifikasyonu %86,2 (N=137) bulunmuştur [121]. Yani kalsifikasyon ve inme arasında doğru orantılı bir ilişki bulunmaktadır. Kalsifikasyon arttıkça inme riski artmakta; inme sıklığı arttıkça da kalsifikasyon görülme oranı artmaktadır. Sonuçta daha önceki çalışmalarda görüldüğü gibi intrakraniyal vasküler kalsifikasyon inmenin akut bir belirleyicisi olarak kullanılabilir [122].

Önceki çalışmalarda arteriyal kalsifikasyon, geleneksel aterosklerotik risk faktörleri (örneğin ileri yaş, diyabet, hipertansiyon, kolesterol) ile beraber serebrovasküler hastalık riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur [116, 119]. Bizim çalışmamızda da, cinsiyetten bağımsız olarak, intrakraniyal arteriyal kalsifikasyon ile sigara hariç diğer geleneksel risk faktörleri (SVH, DM, HT, KAH, AF ve HL) arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Sigara kayıtları yetersiz olduğundan sigara içimi ve kalsifikasyon arasında daha önceki yayınlarda belirtilen anlamlı bir ilişki bu çalışmada izlenmemiştir [120]. Ayrıca KBY hastalarında vasküler kalsifikasyonun daha sık görüldüğü önceki çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da gösterilmiştir [123]. Bu çalışmada vasküler kalsifikasyonu olanlarda serum kreatinin ortalamasının yüksek olması da bu durumu destekler niteliktedir. PTH ve vitamin D kayıtları yeterli olmadığından bu iki değerle kalsifikasyon arasında bir değerlendirme yapılamamıştır. Kalsiyum ve fosfor düzeyleri ise bu çalışmada kalsifikasyonu olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmadı ( $p>0,05$ ). Bu durum şu şekilde açıklanabilir: Öncelikle daha önce yapılan çalışmalarda KBY olan hastalarda fosfor atılımının azaldığı; artan serum fosfor ve kalsiyum iyonlarının birleşerek kalsiyum-fosfor ürünü oluşturduğu ve vasküler kalsifikasyon gelişiminden esas sorumlu olan mekanizmanın bu ürün olduğu raporlanmıştır [60, 124, 125]. Bizim çalışmamızı oluşturan gruplardaki kişilerin hepsi KBY hastası olmadığından ve ayrıca değerlendirmeye alınabilecek yeterli sayıda KBY hastası da olmadığından; kalsiyum ve fosforun vasküler kalsifikasyon üzerindeki etkileri bu çalışmada ortaya konamamıştır. Ayrıca bu çalışmada, inme risk faktörlerine sahip kişilerde serum ALP ortalamasının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak inme ile ALP arasında direkt bir ilişki gösterilememiştir ( $p>0,05$ ). Daha önceki bazı çalışmalarda da ALP ve serebral ateroskleroz arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiş [126];

bununla birlikte inme mortalitesi üzerine ALP'nin anlamlı bir etkisi olduğu ortaya konmuştur [127, 128]. Bizim çalışmamızda da ALP ile inme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ortaya konamadı. Ancak ALP'nin vasküler kalsifikasyon oluşumuna olan katkıları göz önüne alındığında, ALP'nin doğrudan olmasa da vasküler kalsifikasyon üzerinden dolaylı olarak serebrovasküler hastalık riski ve mortalitesini arttırdığı düşünülebilir. Bu amaçla inme ve ALP arasındaki ilişkiyi daha net ortaya koyan daha geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ateroskleroz sistemik vasküler bir süreçtir [129]. İnflamasyon ateroskleroz gelişiminde kritik öneme sahiptir ve CRP artışı ile yansıtılmaktadır. Önceki çalışmalarda olduğu gibi [130], bizim çalışmamızda da serum ALP düzeylerinin ve ayrıca intrakraniyal arteriyel kalsifikasyonun CRP ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bu durum aterosklerozun ileri evrelerinde BT ile kolayca tespit edilebilen [131, 132] kalsifiye plaklara bir açıklama olabilir [129]. BT'de tespit edilen vasküler kalsifikasyon, çalışmalarda gösterilmiştir ki, koroner kalp hastalığının bir prediktörü [133] ve klinik inmenin potansiyel bir markırıdır [134]. Albümin ise negatif akut faz reaktandır. İnflamatuar süreçlerde düzeyleri düşmektedir. Bizim çalışmamızda da kalsifikasyonu olanlarda albümin değerleri daha düşük saptanmıştır. Sonuçta, önceki yayınlarda [126-128] olduğu gibi bizim çalışmamızda da elde edilen bu bulgular, vasküler kalsifikasyon gelişim sürecinde inflamasyonun önemli bir etkisinin olduğunu destekler niteliktedir.

Çalışmamızda inme risk faktörleri (Yaş, DM, HT, KAH, AF, HL, Sigara, inme öyküsü ve CRP yüksekliği gibi) ile hem intrakraniyal arteriyel kalsifikasyon hem de serum ALP değerleri arasında yukarıda belirtildiği gibi anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Ancak bütün bu riskfaktörlerinin varlığı İAK ve ALP arasında gerçekten bir ilişki olup olmadığı konusunda yanıltıcı bir faktör olabilir. Bu yüzden, çalışmamızda tek tek bütün bu risk faktörleri dışlandığında İAK ile serum ALP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu ortaya konmuştur ( $p<0,05$ ).

## 6. SONUÇLAR

Bu araştırmaya göre aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

- İAK ile serum ALP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ( $p<0,05$ ).
- İAK'sı olan grupta serum ALP ortalamalarının anlamlı olarak hem kontrol grubundan hem de kalsifikasyonu olmayan gruptan daha yüksek olduğu saptandı.
- İAK'sı olan grubun içerisinde, ciddi kalsifikasyonu olanların hafif-orta kalsifikasyonu olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek serum ALP ortalamasına sahip olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ).
- Yaştan ve cinsiyetten bağımsız olarak İAK ile serum ALP arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi ( $p<0,05$ ).
- Çalışmamızda inme risk faktörleri (Yaş, DM, HT, KAH, AF, HL, Sigara, inme öyküsü ve CRP yüksekliği gibi) ile hem intrakraniyal arteriyal kalsifikasyon hem de serum ALP değerleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi.
- Tek tek bütün bu risk faktörleri dışlandığında İAK ile serum ALP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu ortaya kondu ( $p<0,05$ ).
- Yorum: İAK'sı olanlarda serum ALP değerleri yüksek bulunmuştur. İnme riski fazla olanlarda İAK görülmesi ve serum ALP yükselmeleri daha çok olmaktadır. İAK'nın varlığı ve serum ALP yükselmeleri inme riski artışının bir belirleyicisi olabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Harmey D, Hessle L, Narisawa S, et al. Concerted regulation of inorganic pyrophosphate and osteopontin by *akp2*, *enpp1*, and *ank*: an integrated model of the pathogenesis of mineralization disorders. *Am J Pathol* 2004;164:1199e 209.
2. Ryu WS, Lee SH, Kim CK, et al. Increased serum alkaline phosphatase as a predictor of long-term mortality after stroke. *Neurology* 2010;75:1995e2002.
3. Kim J, Song TJ, Song D, et al. Serum alkaline phosphatase and phosphate in cerebral atherosclerosis and functional outcomes after cerebral infarction. *Stroke* 2013;44:3547e9.
4. Shimizu Y, Imano H, Ohira T, et al. Alkaline phosphatase and risk of stroke among Japanese: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:1045e55.
5. Brown WR, Thore CR. Review: cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011;37:56e74.
6. Smith EE. Leukoaraiosis and stroke. *Stroke* 2010;41:S139e43.
7. Atwood LD, Wolf PA, Heard-Costa NL, et al. Genetic variation in white matter hyperintensity volume in the Framingham Study. *Stroke* 2004;35:1609e13.
8. Vidal JS, Sigurdsson S, Jonsdottir MK, et al. Coronary artery calcium, brain function and structure: the AGES-Reykjavik Study. *Stroke* 2010;41:891e7.
9. Bos D, Ikram MA, Elias-Smale SE, et al. Calcification in major vessel beds relates to vascular brain disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:2331e7.
10. Shroff RC, McNair R, Figg N, et al. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation* 2008;118:1748e57.
11. Ryu WS, Lee SH, Kim CK, Kim BJ, Kwon HM, Yoon BW. High serum alkaline phosphatase in relation to cerebral small vessel disease: *Atherosclerosis* 2014;232(2):313-8.
12. Ropper AH, Samuels MA. *Adams and Victor's Principles of Neurology* (Çev: Emre M). 9. Basım, s.746-837, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, 2011.
13. Turgut C. İskemik inmede risk faktörleri ve TOAST sınıflaması. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005.
14. Karaman B. İskemik inmeli hastalarda karotis intima-media kalınlığının vasküler risk faktörleri ile korelasyonu ve inme tipleri arasındaki dağılımı. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Uzmanlık Tezi, İzmir, 2013.
15. Yılmaz M. Akut iskemik inmede internal karotis arterin intima-media kalınlığı ile CRP ilişkisi: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005.
16. Kumral K, Kumral E: Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları, Inme Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No: 72, 1993;2:9-10.
17. Towfighi A, Saver JL: Stroke declines from third to fourth leading cause of death in the United States: historical perspective and challenges ahead. *Stroke* 2011 Aug; 42(8):2351-5.
18. Emre M. Nöroloji temel kitabı. 1. Basım, s.669-703, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, 2013.
19. Bonitta R: Epidemiology of stroke. *Lancet*.1992; 339:342-344.

20. Taraka H, Hayashi M, Date C et al. Epidemiologic studies of stroke in Slubata, a Japanese provincial city preliminary report on risk factors for cerebral infarction. *Stroke* 1985;16:773-780.
21. Thom T, Haase N, Rosamond W ve ark. Heart disease and stroke statistics- 2009 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006;113:85-151.
22. Smith WS, English JD, Johnston SC. Cerebrovascular diseases. In: Facuci AS, Braunwald E, Kasper DL, editors. *Harrison's Principle of Internal Medicine*. 17th ed. USA: McGraw Hill; 2008. pp. 2513–6.
23. Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, et al. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke*. 1996; 27: 373–380.
24. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, et al. Secular trends in stroke incidence and mortality: the Framingham Study. *Stroke*.1992; 23: 1551–1555.
25. Midi İ, Afşar N. İnme risk faktörleri: *Klinik Gelişim* 2010;23(1):1-15.
26. Vermeer SE, Sandee W, Algra A, Koudstaal PJ, Kappelle LJ, Dippel DW; Dutch TIA Trial Study Group. Impaired glucose tolerance increases stroke risk in non diabetic patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *Stroke* 2006; 37: 1413–1417.
27. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol lowering with simvastatin on stroke and othern major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757-767.
28. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, Larson MG, Kannel WB, Benjamin EJ. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2003; 290:1049 –1056.
29. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988; 259:1025–1029.
30. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989; 298:789–794.
31. Jood K, Jern C, Wilhelmsen L et al. Body mass index in mid-life is associated with a first stroke in men: A prospective population study over 28 years. *Stroke* 2004; 35: 2764–2769.
32. Suk SH, Sacco RL, Boden-Albala B et al. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2003; 34: 1586–1592.
33. Sacco RL, Adams R, Albers G et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577–617.
34. World Health Organization Stroke 1989, Recommendation on stroke prevention, diagnosis and therapy. *Stroke* 1989;20.1407-1431. .
35. Tzourio C, Iglesias S, Hubert JB, et al. Migraine and risk of ischaemic stroke: a case-control study. *BMJ*. 1993; 307: 289–292.
36. Carolei A, Marini C, De Matteis G. History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. The Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young. *Lancet*. 1996; 347: 1503–1506.

37. Bushnell CD. Migraine and risk of ischemic stroke: an evidence-based medicine review. *J Clin Outcomes Manage.* 2001; 8: 33–39.
38. Ridker PM, Buring JE, shih J et al, Prospective study of CReactive Protein and the risk of future cardiovascular events among healthy women. *Circulation* 1998;98:731-733.
39. Garcia j, Yoshida Y, Li Y, Zhang ZG, Lian J, Chopp M. Progression from İschemic İnjury to İnfact following middle cerebral artery occlusive in the rot Am J Pathol 1993;142:623-645.
40. Heiss WD . Experimental evidence of ischemic thresholds and functional recovery. *Stroke* 1992;23:1668-1672.
41. Atlas SW. Magnetic resonance imaging of brain and spine, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins, 2009; 1768-1783.
42. Calamante F, Thomas DL, Pell GS, Wiersma J, Turner R. Measuring cerebral blood flow using magnetic resonance imaging techniques. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19(7):701.62.
43. Cenic A, Nabavi DG, Craen RA, Gelb AW, Lee TY. Dynamic CT measurement of cerebral blood flow: a validation study. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20(1).
44. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle J, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE and the TOAST Investigators. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definition for use in multicenter clinical trial. *Stroke.* 1993 ;24:35-41.
45. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 505: 1135-1143.
46. Utku U. Hipotiroidizmin Serebral Kan Akım Hızı Üzerine Etkisi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kahramanmaraş 2010.
47. Reichling JJ, Kaplan MM. Clinical use of serum enzymes in liver diseases. *Dig. Dis. Sci.* 1988; 33: 1601–1614.
48. Akça S, Çelik K, Aydın H, Yıldız G, Alagöz H, Yılmaz A.Siroz Hastalarında Alkalen Fosfataz İzoenzimlerinin Farklı Yöntemlerle Belirlenmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2010; 8(1): 15-22.
49. Çavuşoğlu K, Çakır AŞ, Kutman C. Radyoterapi Alan Akciğer Kanseri Hastalarda Serum Alkalın Fosfataz (ALP) Düzeylerindeki Değişimin Belirlenmesi: Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2008: 22 (4): 223 - 228.
50. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res.* 2006;10;99(10):1044-59.
51. Shioi A, Katagi M, Okuno Y, et al. Induction of bone-type alkaline phosphatase in human vascular smooth muscle cells: Role of tumor necrosis factor-alpha and oncostatin M derived from macrophages. *Circ Res* 2002;91:9-16.
52. Schoppet M, Shanahan CM. Role for alkaline phoshatase as an inducer of vascular calcification in renal failure? *Kidney Int* 2008;73:989-991.
53. Harmey D, Hessle L, Narisawa S, et al. Concerted regulation of inorganic pyrophosphate and osteopontin by akp2, enpp1, and ank: An integrated model of the pathogenesis of mineralization disorder. *Am J Pathol* 2004; 164:1199-1209.
54. Bal AZ. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında vasküler kalsifikasyon ve belirteçlerinin ilişkisi ve bu ilişkiye etki eden faktörler. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı Yan Dal Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013.
55. Ataş R. Hemodiyaliz hastalarında vasküler kalsifikasyonda etkili faktörler: d-vitamini ve fosfor bağlayıcıların rolü. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2010.

56. Uysal M. Üremik hastalarda vasküler kalsifikasyon ile oksidatif stres ve inflamasyon arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2008.
57. de Oliveira RB, Okazaki H, Stinghen AE, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease: a review. *J Bras Nefrol* 35:147-61, 2013.
58. Nicoll R, Henein MY. Arterial calcification: friend or foe? *Int J Cardiol* (in press), 2012.
59. Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Causes and consequences of increased arterial stiffness in chronic kidney disease patients. *Kidney Blood Press Res* 30:97-107, 2007.
60. Giachelli CM. Mechanisms of vascular calcification in uremia. *Semin Nephrol* 24:401-402, 2004.
61. Hosaka N, Mizobuchi M, Ogata H, Kumata C, Kondo F, Koiwa F, et al. Elastin degradation accelerates phosphate-induced mineralization of vascular smooth muscle cells. *Calcif Tissue Int* 2009;85:523-9.
62. Ulutaş Ö. Hemodiyaliz hastalarında vasküler kalsifikasyon, serum fetuin-a ve osteopontin düzeyleri. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı Yan Dal Uzmanlık Tezi, Malatya, 2013.
63. Scott S, O'Sullivan M, Hafizi S, Shapiro LM, Bennett MR. Human vascular smooth muscle cells from restenosis or in-stent stenosis sites demonstrate enhanced responses to p53: implications for brachytherapy and drug treatment for restenosis *Circ Res* 90:398-404, 2002.
64. Littlewood TD, Bennett MR. Apoptotic cell death in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 14:469-75, 2003.
65. Kockx MM. Apoptosis in the atherosclerotic plaque: quantitative and qualitative aspects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18:1519-22, 1998.
66. Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, Bennett MR, Shanahan CM, Weissberg PL. Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies. *Circ Res* 87:1055-62, 2000.
67. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res* 109:697-711, 2011.
68. Shao JS, Cai J, Towler DA. Molecular mechanisms of vascular calcification: lessons learned from the aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:1423-30, 2006.
69. Bea F, Blessing E, Bennett B, Levitz M, Wallace EP, Rosenfeld ME. Simvastatin promotes atherosclerotic plaque stability in apoE-deficient mice independently of lipid lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:1832-7, 2002.
70. Speer MY, Yang HY, Brabb T, Leaf E, Look A, Lin WL, et al. Smooth muscle cells give rise to osteochondrogenic precursors and chondrocytes in calcifying arteries. *Circ Res* 104:733-41, 2009.
71. Simionescu A, Philips K, Vyavahare N. Elastin-derived peptides and TGF-beta1 induce osteogenic responses in smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 334:524-32, 2005.
72. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 386:78-81, 1997.
73. Speer MY, McKee MD, Guldberg RE, Liaw L, Yang HY, Tung E, et al. Inactivation of the osteopontin gene enhances vascular calcification of matrix Gla protein-deficient mice: evidence for osteopontin as an inducible inhibitor of vascular calcification in vivo. *J Exp Med* 196:1047-55, 2002.

74. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 112:357-66, 2003.
75. Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circ Res* 95:1046-57, 2004.
76. Hruska KA, Mathew S, Saab G. Bone morphogenetic proteins in vascular calcification. *Circ Res* 97:105-14, 2005.
77. Balderman JA, Lee HY, Mahoney CE, Handy DE, White K, Annis S, et al. Bone morphogenetic protein-2 decreases microRNA-30b and microRNA-30c to promote vascular smooth muscle cell calcification. *J Am Heart Assoc* 1:e003905, 2012.
78. Alam MU, Kirton JP, Wilkinson FL, Towers E, Sinha S, Rouhi M, et al. Calcification is associated with loss of functional calcium-sensing receptor in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 81:260-8, 2009.
79. Mentaverri R, et al. The calcimimetic R-568 retards uremia-enhanced vascular calcification and atherosclerosis in apolipoprotein E deficient (apoE<sup>-/-</sup>) mice. *Atherosclerosis* 205:55- 62, 2009.
80. Small DM, Coombes JS, Bennett N, Johnson DW, Gobe GC. Oxidative stress, anti-oxidant therapies and chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 17:311-21, 2012.
81. Phan O, Ivanovski O, Nguyen-Khoa T, Mothu N, Angulo J, Westenfeld R, et al. Sevelamer prevents uremia-enhanced atherosclerosis progression in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 112:2875-82, 2005.
82. Guilgen G, Werneck ML, de Noronha L, Martins AP, Varela AM, Nakao LS, et al. Increased calcification and protein nitration in arteries of chronic kidney disease patients. *Blood Purif*;32:296-302, 2011.
83. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 38:938-942, 2001.
84. Kletzmayer J, Horl WH: Iron overload and cardiovascular complications in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 17(suppl 2):25–29, 2002.
85. Ketteler M, Vermeer C, Wanner C, Westenfeld R, Jahn-Dechent W, Floege J: Novel insights into uremic vascular calcification: role of matrix Gla protein and alpha-2-Heremans Schmid glycoprotein/fetuin. *Blood Purif* 20:473–476, 2002.
86. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Bohm R, Metzger T, Wanner C, Jahn-Dechent W, Floege J: Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 361:827–833, 2003.
87. Covic A, Kanbay M, Voroneanu L, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin Sci (Lond)* 119:111-21, 2010.
88. Martola L, Barany P, Stenvinkel P. Why do dialysis patients develop a heart of stone and bone of china? *Blood Purif* 23:203-10, 2005.
89. Cardús A, Panizo S, Parisi E, Fernandez E, Valdivielso JM: Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification. *J Bone Miner Res* 22: 860–866, 2007.
90. Bas A, Lopez I, Perez J, Rodriguez M, Aguilera-Tejero E: Reversibility of calcitriol-induced medial artery calcification in rats with intact renal function. *J Bone Miner Res* 21: 484–490, 2006.
91. Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, Slatopolsky E. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int* 72: 709–715, 2007.
92. Hirata M, Katsumata K, Endo K, Fukushima N, Ohkawa H, Fukagawa M: In subtotaly nephrectomized rats 22-oxacalcitriol suppresses parathyroid hormone with



- less risk of cardiovascular calcification or deterioration of residual renal function than 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub>. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1770–1776, 2003.
93. Lopez I, Aguilera-Tejero E, Mendoza FJ, Almaden Y, Perez J, Martin D, Rodriguez M. Calcimimetic R-568 decreases extraosseous calcifications in uremic rats treated with calcitriol. *J Am Soc Nephrol* 17: 795–804, 2006.
94. Henley C, Colloton M, Cattley RC, Shatzen E, Towler DA, Lacey D, Martin D: 1,25- Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> but not cinacalcet HCl (Sensipar/Mimpara) treatment mediates aortic calcification in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 20: 1370–1377, 2005.
95. Goldsmith D, Ritz E, Covic A: Vascular calcification: a stiff challenge for the nephrologist: does preventing bone disease cause arterial disease? *Kidney Int* 66:1315–1333, 2004.
96. Chertow GM, Burke SK, Raggi P: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 62:245–252, 2002.
97. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F: Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 15:1014–1021, 2000.
98. Yildiz A, Memisoglu E, Oflaz H, Yazici H, Pusuroglu H, Akkaya V, Erzenegin F, Tepe S. Atherosclerosis and vascular calcification are independent predictors of left ventricular hypertrophy in chronic haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, April 1, 2005; 20(4): 760 - 767.
99. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM: Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 99:2434–2439, 1999.
100. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H: Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 18:1731–1740, 2003.
101. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, Chertow GM: Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardio* 39:695–701, 2002.
102. Salusky IB, Goodman WG: Cardiovascular calcification in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 17:336–339, 2002.
103. Matsuoka M, Iseki K, Tamashiro M, Fujimoto N, Higa N, Touma T, Takishita S: Impact of high coronary artery calcification score (CACS) on survival in patients on chronic hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 8:54–58, 2004.
104. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD: Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 36:1253–1260, 2000.
105. Keelan PC, Bielak LF, Ashai K, Jamjoum LS, Denktas AE, Rumberger JA, Sheedy IP, Peyser PA, Schwartz RS: Long-term prognostic value of coronary calcification detected by electron-beam computed tomography in patients undergoing coronary angiography. *Circulation* 104:412–417, 2001.
106. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM: Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 38:938–942, 2001.
107. Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Goncalves M, Negrao AP: A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19:1480–1488, 2004.

108. Fanning NF, Walters TD, Fox AJ, Symons SP. Association between calcification of the cervical carotid artery bifurcation and white matter ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27(2):378-83.
109. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006;113:657e63.
110. Ohmine T, Miwa Y, Yao H, et al. Association between arterial stiffness and cerebral white matter lesions in community-dwelling elderly subjects. *Hypertens Res* 2008;31:75e81.
111. Seo WK, Lee JM, Park MH, et al. Cerebral microbleeds are independently associated with arterial stiffness in stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2008;26: 618e23.
112. Hoffmann U, Kwiat DC, Handwerker J, et al. Vascular calcification in ex vivo carotid specimens: precision and accuracy of measurements with multi-detector row CT. *Radiology* 2003;229:375–81.
113. Denzel C, Lell M, Maak M, et al. Carotid artery calcium: accuracy of a calcium score by computed tomography: an in vitro study with comparison to sonography and histology. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;28:214–20.
114. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, et al. 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.
115. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res* 2006;99:1044 –1059.
116. Yun KH, Jeong MH, Oh SK, Park EM, Kim YK, Rhee SJ, et al. Clinical signification of aortic knob width and calcification in unstable angina. *Circ J* 2006;70:1280-1283. .
117. Ptak T, Hunter GH, Avakian R, et al. Clinical significance of cavernous carotid calcifications encountered on head computed tomography scans performed on patients seen in the emergency department. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27:505–09.
118. Chen XY, Lam WW, Ng HK, et al. The frequency and determinants of calcification in intracranial arteries in Chinese patients who underwent computed tomography examinations. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:91–97.
119. Allison MA, Criqui MH, Wright CM. Patterns and risk factors for systemic calcified atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:331-336.
120. de Weert TT, Cakir H, Rozie S, Cretier S, Meijering E, Dippel DW, van der Lugt A. Intracranial internal carotid artery calcifications: association with vascular risk factors and ischemic cerebrovascular disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(1):177-84.
121. Chung PW, Park KY, Moon HS, Kim YB, Youn YC, Byun JS, Kwon OS. Intracranial internal carotid artery calcification: a representative for cerebral artery calcification and association with white matter hyperintensities. *Cerebrovasc Dis* 2010;30(1):65-71.
122. Lee JG, Lee KB, Roh H, Ahn MY, Bae HJ, Lee JS, Woo HY, Hwang HW. Intracranial arterial calcification can predict early vascular events after acute ischemic stroke: *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23(5):e331-7.
123. Bugnicourt JM, Chillon JM, Massy ZA, Canaple S, Lamy C, Deramond H, Godefroy O. High prevalence of intracranial artery calcification in stroke patients with CKD: a retrospective study: *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(2):284-90.

124. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 18:1731-40, 2003.
125. El-Abbadi MM, Pai AS, Leaf EM, et al. Phosphate feeding induces arterial medial calcification in uremic mice: role of serum phosphorus, fibroblast growth factor-23, and osteopontin. *Kidney Int* 75:1297-307, 2009.
126. Damera S, Raphael KL, Baird BC, et al. Serum alkaline phosphatase levels associate with elevated serum C-reactive protein in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;79:228e33.
127. Kerner A, Avizohar O, Sella R et al. Association between elevated liver enzymes and C-reactive protein: possible hepatic contribution to systemic inflammation in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 193–197.
128. Cheung BM, Ong KL, Cheung RV et al. Association between plasma alkaline phosphatase and C-reactive protein in Hong Kong Chinese. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 523–527.
129. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995; 92:1355–1374.
130. Webber M, Krishnan A, Thomas NG, et al. Association between serum alkaline phosphatase and C-reactive protein in the United States National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:167e73.
131. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:827– 832.
132. Criqui MH, Kamini A, Allison MA, Ix JH, Carr JJ, Cushman M, Detrano R, Post W, Wong ND. Risk factor differences for aortic versus coronary calcified atherosclerosis: the multiethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 010;30:2289 –2296.
133. Vliedgenhart R, Oudkerk M, Hofman A, Oei HH, van Dijck W, van Rooij FJ, Witteman JC. Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly. *Circulation*. 2005;112:572–577.
134. Nandalur KR, Baskurt E, Hagspiel KD, Finch M, Phillips CD, Bollampally SR, Kramer CM. Carotid artery calcification on CT may independently predict stroke risk. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186: 547–552.