

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

RESEARCH ARTICLE

İNTRAKRANİYAL ARTERİYEL KALSİFİKASYON İLE SERUM ALKALEN FOSFATAZ SEVİYELERİNİN İLİŞKİSİ

Hamza ŞAHİN, Mustafa GÖKÇE

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada, intrakraniyal arteriyel kalsifikasyon (İAK) ile serum ALP seviyeleri arasında bir ilişki olup olmadığı incelendi.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Burada, çeşitli sebeplerle iki yıl boyunca hastanemize başvurmuş olan 504 hastanın verileri incelendi. Hastalar İAK olanlar ve olmayanlar olarak iki ana gruba ayrıldı. Ayrıca kalsifikasyonu olanlar İAK yüküne göre "hafif-orta ve ciddi kalsifikasyonları olanlar" şeklinde iki alt gruba ayrıldı. İAK yükünü hesaplamak için kontrastsız beyin BT'de intrakraniyal damar duvarında %50'den az olan kalsifikasyonlara bir puan; %50 veya daha fazla olan kalsifikasyonlara iki puan verildi. Sonra bu puanlar toplanarak İAK yükü hesaplandı. İAK yükü üç puanın altında olanlar hafif-orta kalsifikasyon; üç ve üzerinde puanı olanlar ciddi kalsifikasyon olarak yorumlandı. Tüm grupların demografik özellikleri, inme risk faktörleri, ALP düzeyleri ve İAK yükü karşılaştırıldı. Bulgular ki-kare, bağımsız iki örneklem t testi, Mann-Whitney U, Kruskal Wallis ve Spearman's rho testleri ile değerlendirildi. Regresyon analiz yöntemi olarak binary lojistik regresyon analizi uygulandı.

BULGULAR: Bu çalışmada, kalsifikasyonu olan grubun ALP ortalaması ($88,2 \pm 28$ U/L); kalsifikasyonu olmayan grubun ($60,4 \pm 17,2$ U/L) ALP ortalamasından daha yüksek bulundu ($p < 0,05$). Ayrıca ciddi kalsifikasyonu olanların ALP ortalaması ($90,5 \pm 28,4$ U/L); hafif-orta kalsifikasyonu olanların ALP ortalamasından ($78,4 \pm 24$ U/L) daha fazla bulundu ($p < 0,001$). Kalsifikasyonu olan ve olmayan gruplar arasında inme risk faktörleri açısından anlamlı bir fark elde edildi. İnme risk faktörleri olanlarda anlamlı olarak serum ALP değerleri yüksek bulundu.

TARTIŞMA ve SONUÇ: İAK'sı olanlarda serum ALP değerleri daha yüksek bulundu. İnme riski fazla olanlarda İAK görülmesi ve ALP düzeyi yüksekliği daha çok olmaktadır. İAK'nın varlığı ve ALP düzeyi yüksekliği inme riski artışının bir belirleyicisi olabilir.

Anahtar Sözcükler: İnme, vasküler kalsifikasyon, ALP.

Yazışma Adresi: Dr. Öğr. Üyesi Hamza Şahin, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş.

Telefon: 0344 221 23 37

E-posta: hamzasahin85@hotmail.com

Geliş Tarihi: 19.09.2021

Kabul Tarihi: 10.10.2021

Tüm yazarlar ORCID ID: Hamza Şahin 0000-0002-5486-5785, Mustafa Gökçe 0000-0003-2965-8482.

Bu makale şu şekilde atf edilmelidir: Şahin H, Gökçe M. Intrakraniyal arteriyel kalsifikasyon ile serum alkaleen fosfatase seviyelerinin ilişkisi. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2021; 27(3): 200-209. doi: [10.5505/tbdhd.2021.37108](https://doi.org/10.5505/tbdhd.2021.37108)

RELATIONSHIP BETWEEN INTRACRANIAL ARTERIAL CALCIFICATION AND SERUM ALKALINE PHOSPHATASE LEVELS

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, whether there is a relationship between serum ALP levels and intracranial arterial calcification was investigated.

METHODS: Here, 504 patients who applied to our hospital were included. These patients were divided into two main groups by whether they had intracranial arterial calcification (IAC) or not. Those with calcifications were divided into two subgroups (mild-moderate and severe calcifications) according to the their IAC burden. To calculate IAC burden on non-contrast brain CT, calcifications that were less than 50% of the intracranial vessels wall were assigned one point; and calcifications that were equal to or more than 50% were assigned two points for each artery (ICA, MCA, ACA, PCA, VA and BA) evaluated. Those with IAC burden less than three points were interpreted as mild-to-moderate calcification and those with more than or equal to 3 points were interpreted as severe calcification. Demographic characteristics, stroke risk factors, ALP levels and IAC burden of all groups were compared. The results were evaluated with chi-square, two independent samples t-test, Mann-Whitney U, Kruskal Wallis and Spearman's rho tests. Binary logistic regression analysis was also performed.

RESULTS: In this study, the average ALP level of the group with calcification ($88,2 \pm 28$ U/L) was higher than the group of without calcification ($60,4 \pm 17,2$ U/L) ($p < 0,05$). The average ALP level of severe calcification group ($90,5 \pm 28,4$ U/L) was higher than the average ALP level of mild to moderate calcification group ($78,4 \pm 24$ U/L) ($p < 0,001$). Stroke risk factors were significantly different between these groups. The patients with stroke risk factors had significantly higher ALP levels.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Serum ALP levels were significantly higher in patients with IAC. IAC and ALP levels were higher in patients with high stroke risks. The presence of IAC and ALP elevations may be a predictor of increased stroke risk.

Keywords: Stroke, vascular calcification, ALP.

GİRİŞ VE AMAÇ

Alkalen fosfataz (ALP) genel olarak kemik veya hepatik hastalıkların bir göstergesi olarak bilinir. Yapılan birçok çalışmada kalsifiye damar yapısı ve serum ALP düzeyleri ile inme arasında bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki ALP'nin organik pirofosfatın hidrolizini katalizleyerek vasküler kalsifikasyona olan katkısıyla açıklanmaktadır. Organik pirofosfat ise vasküler kalsifikasyonun bir inhibitörüdür (1).

ALP'nin inme ile olan ilişkisini değerlendiren çalışmalarda yüksek ALP değerleri inme sonrası kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (2,3). Daha büyük ölçekli çalışmalarda ise 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 seyri çok büyük bir farklılık göstermektedir (6,7). Bu durum da muhtemel bilinmeyen mekanizmaların aterosklerotik sürece 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 uyurarak (9,10) çeşitli serebral olaylara (SVH, beyaz madde hiperintensitesi, serebral mikrokamamalar) katkı sağlamaktadır. Kontrastsız beyin BT'de kolaylıkla tespit edilebilen vasküler kalsifikasyon aynı zamanda koroner kalp hastalığının bir prediktörü (11) ve klinik inmenin potansiyel bir markıdır (12-14).

ALP ve vasküler kalsifikasyon arasındaki kanıtlanmış ilişki sayesinde, ALP ve serebral damar hastalığı arasındaki bağlantıda vasküler kalsifikasyonun rol oynadığı söylenebilir (15). Ancak bu ilişki intrakraniyal arterlerde gösterilmemiştir. Bu çalışmada öncelikle intrakraniyal arteriyel kalsifikasyon yükü ile serum ALP seviyeleri arasında bir ilişki olup olmadığı incelenmiş olup; ikincil olarak ise bu iki parametrenin inme risk faktörleri ile olan ilişkisi araştırılmıştır.

YÖNTEM VE GEREÇLER

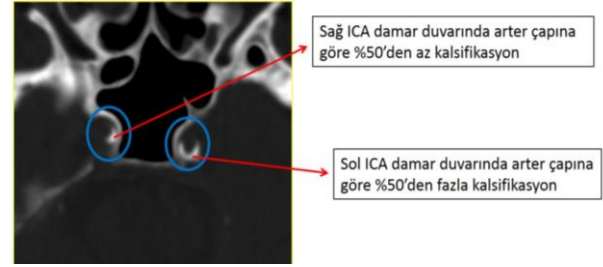
Çalışma Helsinki Deklerasyonu Etik Standartlarına uygun olarak yapıldı. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel

Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Oturum No: 2014/05, Karar No: 14, Tarih: 12.05.2014). Çalışma retrospektif olup çalışmaya dahil edilen olgulardan imzalı onam alınmadı. Bu çalışma hastanemize iki yıl boyunca çeşitli şikayetlerle başvuran; ayaktan ve/veya yatarak takip ve tedavi edilen; hastanenin otomasyon sisteminde kayıtları eksiksiz olarak tutulmuş olan 18 yaş üstü kişilerin verileri kullanılarak yürütüldü.

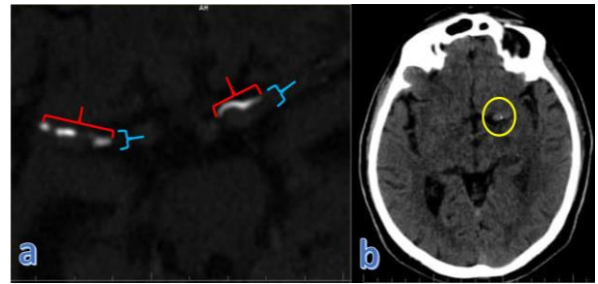
Bu hastalardan 18 yaşını doldurmuş ve herhangi bir nedenle beyin BT'si çekilmiş olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Beyin BT sonucuna göre bu hastalar İAK olanlar ve olmayanlar olarak iki ana gruba ayrıldı. Ayrıca kalsifikasyonu olanlar İAK yüküne göre "hafif-orta ve ciddi kalsifikasyonları olanlar" şeklinde iki alt gruba ayrıldı. Hastaların içinde beyin BT'si çekimi öncesi veya 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 (hepatobilyer 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.

Intrakranial Arteriyel Kalsifikasyonu Değerlendirme: Hastaların beyin tomografi görüntülemelerinde intrakraniyal arterlerin damar duvarında izlenen 90 hounsfield ünite üzerindeki hiperdens lezyonlar intrakraniyal arteriyel kalsifikasyon (İAK) olarak değerlendirildi. Bilateral ICA, MCA, ACA, PCA, VA'lar ve BA arter tek tek değerlendirilip kalsifikasyonu olanlar ve olmayanlar tespit edildi. Beyin tomografisinde aksiyel kesitte ICA, BA ve VA arterlerde, arter duvarında sirküler tarzda seyreden ve arter çapına göre yaklaşık %50'den az kalsifikasyon tespit edilenlere bir puan; %50 veya daha fazla kalsifikasyon tespit edilenlere iki puan verildi (Resim 1). MCA, ACA, PCA arterlerde ise, arter duvarında longitudinal tarzda seyreden ve arter çapına göre yaklaşık %50'den az kalsifikasyon tespit edilenlere bir puan; %50 veya daha fazla kalsifikasyon tespit edilenlere iki puan verildi (Resim 2). Kalsifikasyonu tespit edilmeyenlere de sıfır puan verildi. Her bir hasta için bütün bu puanlar toplanarak İAK yükü elde edildi. İAK yükünün alabileceği minimum değer sıfır ve



Resim 1. Çalışmamıza alınan bir hastanın kontrastsız aksiyel beyin tomografisinde her iki internal karotis arter (ICA) duvarında sirküler tarzda kalsifikasyonlar görülmektedir.



Resim 2. Kontrastsız aksiyel beyin tomografisinde; (a) her iki orta serebral arter duvarında longitudinal tarzda seyreden (kırmızı parantezler) arter çapına (mavi parantezler) göre %50'den fazla kalsifikasyonlar görülmektedir. (b) Sol orta serebral arter duvarında noktasal tarzda seyreden (sarı çember) arter çapına göre %50'den az kalsifikasyon görülmektedir.

maksimum değer on bir puan olarak belirlendi (0-11). İAK yükü sıfır puan olan hastalar İAK olmayanlar; bir veya iki puan alanlar hafif-orta kalsifikasyonu olanlar; üç ve üzeri puan alanlar ciddi kalsifikasyonu olanlar olarak değerlendirildi.

Kalsifikasyonu olanlar ve olmayanlar olarak belirlediğimiz iki ana grupta hastaların demografik özellikleri, serum ALP düzeyleri, inme risk faktörleri (HT, DM, HL, KAH, AF, sigara, eski inme öyküsü), serum Ca, albümin, P, kreatinin düzeyleri karşılaştırıldı. Hafif-orta ve ciddi kalsifikasyonu olan alt gruplar arasında da serum ALP düzeyleri açısından bir fark olup olmadığına bakıldı. Serum ALP değerleri ile hastaların demografik özellikleri, inme risk faktörleri (HT, DM, HL, KAH, AF, sigara, eski inme öyküsü), düzeltilmiş Ca değeri, albümin, P, ve kreatinin düzeyleri karşılaştırıldı. CRP yüksekliği ile kalsifikasyon ve ALP arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı. Bu çalışmada CRP yüksekliği açısından 5 mg/l eşik değer olarak alındı. Hastanemizde biyokimya laboratuvarının "Cobas c702, Roche" kiti kullanılarak elde ettiği "32-92 U/L" ALP değeri yetişkinler için normal değer aralığı olarak kabul edildi. Bu aralığın üstündeki ALP değerleri yüksek kabul edilip çalışmaya alındı.

İstatiksel analiz: Veriler IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20 programı kullanılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenler için iki bağımsız örneklem t testi, Kruskal-Wallis testi ve Post-hoc test olarak Mann-Whitney U testi; kategorik değişkenler için Ki-Kare testi ve ayrıca Mantel-Haenszel Common Odds Ratio Estimate analizi; korelasyon için Spearman's rho testi kullanıldı. Regresyon analiz yöntemi olarak binary (ikili) logistik regresyon analizi uygulandı. Tüm analizlerde $p < 0,05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

Yaş ve kreatinin sürekli değişkenler oldukları için bu iki değişken önce kategorik değişkenlere dönüştürüldü. Yaş, kişi sayısı birbirine yakın olacak şekilde, 70 yaş altı ($N=198$) ve 70 yaş üstü ($N=216$) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kreatinin ise kendi laboratuvar değerimiz ($0,9-1,2$ mg/dl) baz alınarak kreatinin değeri $1,2$ mg/dl altı normal; $1,2$ mg/dl üstü yüksek kreatinin grubu olarak belirlendi. Daha sonra binary logistik regresyon analizi yapıldı.

BULGULAR

Bu çalışma 504 hastanın verileri kullanılarak tamamlandı. Hastalar kalsifikasyonu olanlar ($N=408$) ve olmayanlar ($N=96$) olmak üzere iki ana gruba ayrıldı. Kalsifikasyonu olanlar ayrıca hafif-orta kalsifikasyonu ($N=78$) ve ciddi kalsifikasyonu ($N=330$) olanlar olarak iki alt gruba ayrıldı. Çalışmaya katılanların demografik özelliklerine baktığımızda, kalsifikasyonu olan ($K/E=47,1/52,9$) ve olmayan ($K/E=52,1/47,9$) hastaların cinsiyet dağılımında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,429$). Bununla birlikte bu iki grubun yaş ortalamaları anlamlı olarak birbirinden farklıydı ($p < 0,05$). Kalsifikasyon olan ve olmayan grubun yaş ortalamaları sırası ile $70,9 \pm 12,9$ yıl; $38,9 \pm 14,2$ yıl bulundu. Serum ALP düzeyi yüksek olanların ($N=178$; >92 U/L) yaş ortalaması $66,9 \pm 15,9$ yıl; serum ALP düzeyi normal olanların ($N=526$; $32-92$ U/L) yaş ortalaması $57,2 \pm 19,7$ yıl bulundu. Yaş ile serum ALP düzeyleri arasında anlamlı ($p=0,000$) ancak zayıf bir ilişki vardı (Spearman $\rho=0,208$). Cinsiyet ile serum ALP düzeyleri arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmadı ($E=78,5 \pm 24,1$ U/L; $K=79,6 \pm 28,3$ U/L; $p=0,962$).

Hastaların hastaneye başvuru tanısı ile kalsifikasyon arasındaki ilişki Tablo 1'de verilmiştir.

Kalsifikasyonu olan grubun ALP ortalaması

($88,2 \pm 28$ U/L) kalsifikasyonu olmayan grubun ($60,4 \pm 17,2$ U/L) ALP ortalamasından anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi ($p < 0,05$). Bununla birlikte ciddi kalsifikasyonu ($N=330$; ALP ortalaması $90,5 \pm 28,4$ U/L) olanlarda hafif-orta kalsifikasyonu ($N=78$; ALP ortalaması $78,4 \pm 24$ U/L) olanlara göre serum ALP ortalaması anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0,001$).

Tablo 1. Başvuru tanısı ile kalsifikasyon rasındaki ilişki.

Başvuru tanısı	Kalsifikasyon
Akut bilinç değişikliği (senkop, deliryum, epileptik nöbet, hafif konfüzyon, koma)	%50,2 (N= 205)
Baş ağrısı	%10 (N= 41)
Baş dönmesi	%8,1 (N= 33)
SVH	%31,6 (N= 129)

SVH; serebrovasküler hastalıklar.

Kalsifikasyonu olan ve olmayan grupları inme risk faktörleri açısından karşılaştırdığımızda; sigara hariç diğer risk faktörleri (SVH, DM, HT, KAH, AF, KBY ve HL) açısından bu iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edildi ($p < 0,001$). Kalsifikasyonu olanlarda SVH (%62,3), DM (%34,3), HT (%72,5), KAH (%43,9), AF (%10), KBY (%21,3) ve HL (%35,8) gibi risk faktörleri daha fazla oranda görüldü. Kalsifikasyonu olan 41 kişinin sigara içtiği; kalsifikasyonu olmayan ise sadece 6 kişinin sigara içtiği tespit edildi. Sigara ($N=47$) ile kalsifikasyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0,05$).

Kalsifikasyon olan ve olmayan gruplar ile serum fosfor, kalsiyum, albümin ve kreatinin düzeyleri arasındaki ilişkiye baktığımızda; bu iki grup arasında fosfor ve kalsiyum ortalamaları açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Ancak albümin ortalamaları ($p=0,010$) kalsifikasyon olmayan grupta ve kreatinin ortalamaları ($p=0,000$) ise kalsifikasyon olan grupta daha yüksek bulundu.

Kalsifikasyon ve CRP ilişkisinde, kalsifikasyonu olanların %72,8'inde ($N=46$) CRP düzeyi daha yüksek bulundu. Kalsifikasyonu olmayanların %52,6'sında ($N=0$) CRP düzeyi daha yüksek bulundu. Sonuç olarak kalsifikasyonu olanlarda CRP'nin anlamlı olarak daha yüksek seviyelerde olduğu görüldü ($p < 0,05$).

Serum ALP değerleri ile inme risk faktörleri arasındaki ilişki; SVH'ı olanların ($N=274$) serum ALP ortalaması (85 ± 29 U/L), SVH'ı olmayanların ($N=230$) serum ALP ortalamasından ($80,2 \pm 27,7$

U/L) çok hafif yüksek bulundu ($p>0,05$). DM, HT, KAH, KBY ve HL risk faktörleri olanlarda ise anlamlı olarak serum ALP değerleri daha yüksek bulundu ($p<0,05$); sigara ve AF açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Ayrıca ALP'si yüksek olan grupta sadece serum kreatinin ortalamaları anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,010$); ancak aralarında zayıf bir ilişki vardı (Spearman's rho değeri 0,150).

ALP ile CRP arasındaki ilişkiye baktığımızda; CRP'si yüksek olan grubun ($N=286$) serum ALP ortalaması ($84,3\pm 27,9$ U/L), CRP'si normal olan grubun ($N=128$) serum ALP ortalamasından ($77,9\pm 27,9$ U/L) anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,010$).

Son olarak intrakraniyal arteriyel 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 (örneğin yaş dışlandığında Mantel-Haenszel $OR=9,339$; $p=0,000$). Bununla birlikte, HL'nin ve AF'nin intrakraniyal arteriyel

kalsifikasyona katkısı olmadığı bulundu. HL'nin etkisi HT dışlandığında anlamsız bulundu (Mantel-Haenszel $OR=1,76$; $p=0,152$). AF'nin etkisi HT ($OR=5,36$; $p=0,088$), KAH ($OR=4,64$; $p=0,132$) ve CRP düzeyleri ($OR=6,44$; $p=0,67$) dışlandığında ortadan kalktı ($p<0,05$). Benzer şekilde HL'nin serum ALP düzeyleri üzerine olan etkisi KAH dışlandığında izlenmedi ($OR=1,54$; $p=0,60$).

Binary logistik regresyon analizinde kalsifikasyonu olanlarda, kalsifikasyonu olmayanlara göre ALP yüksekliği 8,4 kat; HT sıklığı 3,1 kat; DM 6,2 kat; inme öyküsü 3 kat; yaş 20,5 kat daha fazla tespit edildi ($p<0,05$).

Intrakraniyal arteriyel kalsifikasyon, serum ALP düzeyleri ve inme risk faktörleri arasındaki ilişki Tablo 2'de; binary logistik regresyon analizi sonuçları Tablo 3'de özetlenmiştir.

Kalsifikasyon ve ALP gruplarında serum P, Ca, albümin ve kreatinin ortalamalarının karşılaştırılması ise Tablo 4'de; kalsifikasyonların arter ağacına göre dağılımı da Şekil 1'de, kalsifikasyon şiddetine göre serum ALP ortalamaları Şekil 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. İntrakraniyal arteriyel kalsifikasyon, serum ALP düzeyleri ve inme risk faktörleri arasındaki ilişki.

Gruplar	Kalsifikasyon yok	Kalsifikasyon var	p	Serum ALP ortalaması (>92 U/L)	p
Yaş (yıl)	38,9 ± 14,2	70,9 ± 12,9	,000	66,9 ± 15,9	,001
Cinsiyet	Kadın	50 (%52,1)	,375	79,6±28,3	,962
	Erkek	46 (%47,9)		216 (%52,9)	
SVH	Var	20 (%20,8)	,000	85 ± 29	,079
DM	Var	4 (%4,2)	,000	87,9 ± 27,3	,004
HT	Var	19 (%19,8)	,000	86,3 ± 29,1	,001
HL	Var	10 (%10,4)	,000	89,7 ± 29,7	,000
AF	Var	1 (%1)	,004	89,4 ± 28	,088
Sigara	Var	6 (%6,2)	,249	81,6 ± 24,5	,951
KBY	Var	11 (%11,5)	,028	91,4 ± 35,7	,023
CRP	Yüksek	%52,6	,001	84,3 ± 27,9	,010

ALP; Alkalin fosfataz, SVH; serebrovasküler hastalık, DM; diyabetes mellitus, HT; hipertansiyon, HL; hiperlipidemi, AF; atrial fibrilasyon, KBY; kronik böbrek yetmezliği, CRP; C reaktif protein.

Tablo 3. Binary logistik regresyon analizi.

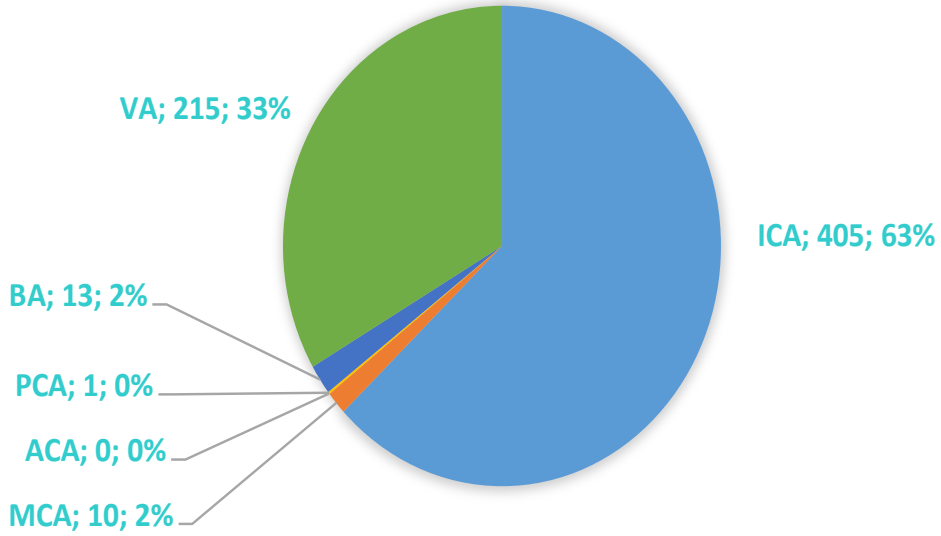
Değişkenler	p	OR	%95 Güven aralığı	
Cinsiyet*	,648	,845	,410	1,741
DM	,003	6,185	1,825	20,955
HT	,010	3,052	1,308	7,122
KAH	,874	1,096	,353	3,406
AF	,777	,714	,069	7,370
Sigara	,600	1,518	,319	7,225
HL	,835	1,117	,396	3,152
CRP	,756	1,128	,528	2,408
SVH	,004	3,047	1,421	6,532
KBY	,321	,445	,090	2,199
ALP	,000	8,386	2,830	24,850
Kreatinin	,450	1,745	,412	7,397
Yaş	,000	20,476	7,231	57,982

DM; diyabetes mellitus, HT; hipertansiyon, KAH; koroner arter hastalığı, AF; atrial fibrilasyon, HL; hiperlipidemi, CRP; C reaktif protein, SVH; serebrovasküler hastalıklar, KBY; kronik böbrek yetmezliği, ALP; alkalin fosfataz.

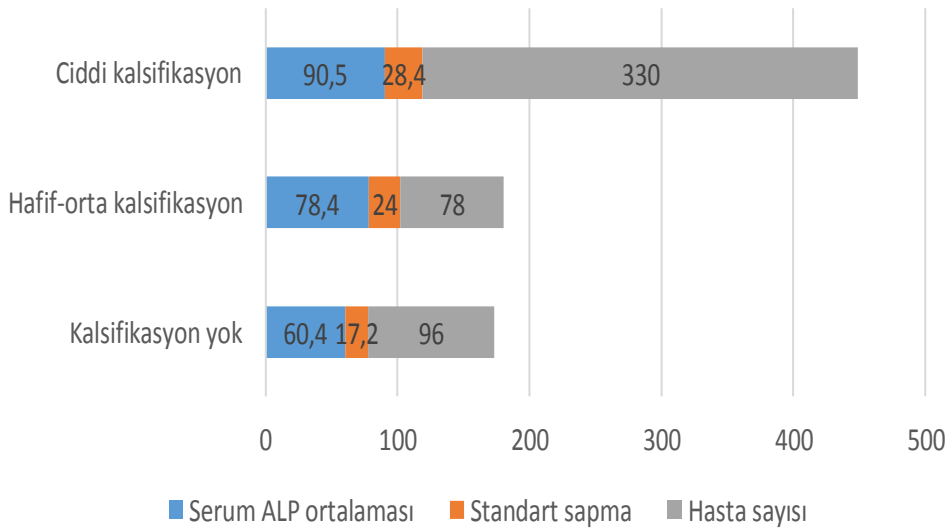
Tablo 4. Kalsifikasyon ve ALP gruplarında serum P, Ca, albümin ve kreatinin ortalamalarının karşılaştırılması.

	Kalsifikasyon yok	Kalsifikasyon var	p	Yüksek ALP	Normal ALP	p
P	3,2 ± 0,8 mg/dl	3,4 ± 0,9 mg/dl	,119	3,3 ± 0,8 mg/dl	3,3 ± 0,9 mg/dl	,550
Ca (düzeltilmiş)	9 ± 0,5 mg/dl	9,1 ± 0,8 mg/dl	,097	9,1 ± 0,9 mg/dl	9 ± 0,6 mg/dl	,619
Albümin	3,7 ± 0,7 mg/dl	3,5 ± 0,6 mg/dl	,010	3,6 ± 0,6 mg/dl	3,6 ± 0,6 mg/dl	,976
Kreatinin	1 ± 1 mg/dl	1,6 ± 2,3 mg/dl	,000	1,7 ± 1,9 mg/dl	1,4 ± 2,3 mg/dl	,010

P; fosfor, Ca; kalsiyum, ALP; alkalen fosfataz.



Şekil 1. Kalsifikasyonların arter ağaçlarına göre dağılımı.



Şekil 2. Kalsifikasyon şiddetine göre serum ALP ortalamaları, standart sapmaları ve hasta sayıları.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada kalsifikasyonu olan grubun serum ALP ortalamalarının anlamlı olarak kalsifikasyonu olmayan gruptan daha yüksek olduğu saptandı. ($p=0,000$). Buna ek olarak ciddi kalsifikasyonu olanların hafif-orta kalsifikasyonu olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek serum ALP ortalamasına sahip olduğu tespit edildi ($p=0,001$).

Serebrovasküler hastalıklar birçok gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde mortalitenin ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir (16). Bununla birlikte inme patofizyolojisi hakkında birçok çalışma yürütülmektedir. Son zamanlarda özellikle üzerinde durulan bir durum vasküler kalsifikasyondur (VK). VK'nın inme ile ilişkisini ortaya koyan çok sayıda çalışma yapılmış olup; bu çalışmalar neticesinde sadece yaşlanmaya bağlı bir süreç olmadığı anlaşılmıştır. VK özellikle arter duvarında iskemiye neden olup birçok sistemi etkilemektedir.

VK arter duvarının media ve/veya intima tabakalarının mineral depolanmasına bağlı elastisite kaybı ve kalınlaşmasıyla karakterize patolojik bir süreçtir (13,17,18). VK arteriyel sertliği uyarır (9,10) ve bu durum da serebral iskemi gelişmesine (iskemik inme, beyaz madde hiperintensitesi, serebral mikrokranomalar) katkı sağlar (19-22).

Önceki çalışmalarda VK'nın aterosklerozun indikatörü olarak geniş bir şekilde kullanılmasından dolayı (23), non-invaziv bir yöntem olan tomografi ile kalsifikasyon ölçümüne ilgi artmaktadır. Bu çalışmalarda kontrastsız beyin BT'de intrakraniyal arter duvarında tespit edilen 90 hounsfield ünitesi üzerindeki lezyonlar İAK olarak kabul edilmiştir. Kalsifikasyon yükü ise damar duvarında ve çapındaki değişiklikler esas alınarak hesaplanmıştır (24-26). Günümüzde bazı skorlama yöntemleri (Kockelkoren metodu) kullanılarak intimal ($\text{skor}<7$) ve medial ($\text{skor}\geq 7$) kalsifikasyon ayrımı da yapılabilmektedir (13,22). Bu çalışmamızda ise, intimal ve medial kalsifikasyon ayrımı yapmadan, rutin uygulamada daha kolay uygulanabilmesi, çok zaman almaması ve kalsifikasyon ile ALP arasındaki ilişkiye genel bir bakış olması açısından "İntrakraniyal Arter Kalsifikasyonu Değerlendirme" bölümünde bahsedilen skorlama yöntemi kullanıldı.

VK gelişim süreçlerinde çeşitli patofizyolojik mekanizmaların (apoptozis, osteokondrojenik

farklılaşma, elastin yıkımı, VK aktivatör ve inhibitörleri gibi) birlikte rol aldığı düşünülmektedir. ALP ise VK gelişiminde aktivatör rolü oynamaktadır. Esasında ALP kemik veya hepatik hastalıkların (vitamin D eksikliği, renal osteodistrofi veya kolestaz gibi) bir markıdır; bununla birlikte küçük bir miktarı da bağırsak, böbrekler ve lökositlerden salgılanır. Son zamanlarda ALP'nin vasküler hastalıklardaki rolü üzerinde sıklıkla durulmaktadır. Çalışmalar sonucunda da ALP genellikle vasküler kalsifikasyonun erken bir belirteci olarak yorumlanmıştır (27).

ALP inorganik pirofosfatın hidrolizini katalizleyerek vasküler kalsifikasyona katkı sağlamaktadır (1,28). Arteriyel duvardaki pirofosfat ise potent bir vasküler kalsifikasyon inhibitörüdür. Bununla birlikte intrakraniyal arteriyel kalsifikasyon ile serum ALP düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir çalışma yoktur. Bu nedenle, çalışmamızda İAK ile serum ALP değerleri arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Literatürde de belirtildiği üzere kalsifikasyon ileri yaşlarda daha sık gözlenmektedir (29). Çalışmamızda intrakraniyal arteriyel kalsifikasyonu olanların yaş ortalaması, kalsifikasyonu olmayanlara göre daha fazla bulundu. Bununla birlikte bu durum "Kalsifikasyon ile ALP arasındaki tespit edilen anlamlı ilişkide esas etkili faktör yaş mıdır?" sorusuna akla getirmektedir. Çalışmamızda bu amaçla yaş faktörünü dışladıktan sonra yaptığımız analizde yaştan bağımsız olarak intrakraniyal arteriyel kalsifikasyonu olanlarda serum ALP düzeylerinin 9-9,5 kat daha fazla olduğunu tespit ettik (Mantel-Haenszel Common Odds Ratio Estimate=9,339; $p=0,000$). Bununla birlikte regresyon analizinde tüm risk faktörlerini birlikte değerlendirdiğimizde kalsifikasyonları olanlarda ALP yüksekliği kalsifikasyonları olmayanlara göre 8,4 kat daha fazla izlenmekteydi. Önceki bazı çalışmalarda cinsiyetle kalsifikasyon arasında ilişki saptanırken (30), diğer çalışmalarda ise herhangi bir ilişki gösterilememiştir (31). Bizim çalışmamızda ise çalışmaya alınan bütün gruplarda kadın ve erkek dağılımı birbirine yakın bulundu ($p>0,05$).

Yukarıda belirtildiği gibi ALP vasküler kalsifikasyon oluşumunda aktivatör rol oynamaktadır. Vasküler kalsifikasyon ise damar

çapında daralmaya ve arter sulama alanında iskemiyeye neden olmaktadır. Sonuçta beyindeki intrakraniyal arterlerde vasküler kalsifikasyon tespit edilmesinin serebral iskemik hadise gelişmesine katkı sağladığı düşünülebilir. Bu bağlamda iskemik inme kliniği ile başvuranlarda intrakraniyal arteriyel kalsifikasyon sıklığının fazla olduğu daha önceki çalışmalarda da gösterilmiştir (32,33). Örneğin, 159 akut iskemik inmeli hastalardan oluşan bir çalışmada intrakraniyal arteriyel kalsifikasyon görülme oranı %86,2 (N=137) bulunmuştur (34). Bizim çalışmamızda serebrovasküler hastalığı olanlarda intrakraniyal arteriyel kalsifikasyon görülme oranını %92 (N=254) buldu. Bu durum "Kalsifikasyon arttıkça inme riski artmakta; inme sıklığı arttıkça da kalsifikasyon görülme oranı artmaktadır." şeklinde de yorumlanabilir. Sonuç olarak, önceki çalışmalarda da görüldüğü üzere, intrakraniyal arteriyel kalsifikasyon akut inme gelişiminin bir belirleyicisi olarak kullanılabilir (35).

Önceki çalışmalarda arteriyel kalsifikasyon geleneksel inme risk faktörleri (ileri yaş, diyabet, hipertansiyon, HL gibi) ile beraber serebrovasküler hastalık riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (29,32). Bizim çalışmamızda, cinsiyetten bağımsız olarak, intrakraniyal arteriyel kalsifikasyon ile sigara, HL, KAH ve AF hariç diğer geleneksel inme risk faktörleri (eski inme öyküsü, DM, HT) arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Regresyon analizi sonucuna göre çalışmamızda intrakraniyal arteriyel kalsifikasyonu olanlarda kalsifikasyon olmayanlara göre HT sıklığı 3,1 kat; DM sıklığı 6,2 kat; inme öyküsü 3 kat ve yaş yüksekliği 20,5 kat daha fazla tespit edildi. Sigara kayıtları yetersiz olduğundan sigara içimi ve kalsifikasyon arasında daha önceki yayınlarda belirtilen anlamlı bir ilişki bu çalışmada izlenmedi (33).

KBY hastalarında vasküler kalsifikasyonun daha sık görüldüğü önceki çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da gösterildi (36). Ayrıca çalışmamızda vasküler kalsifikasyonu olanlarda serum kreatinin ortalamasının yüksek olması da bu durumu desteklemektedir. PTH ve vitamin D kayıtları yeterli olmadığından bu iki değerle kalsifikasyon arasında bir değerlendirme yapılamamıştır. Kalsiyum ve fosfor düzeyleri ise, kalsifikasyonu olanlarda ve olmayanlarda anlamlı olarak farklı bulunmadı ($p>0,05$). Bu durum şu şekilde açıklanabilir: Daha önceki çalışmalarda KBY olan hastalarda fosfor atılımının azaldığı;

artan serum fosfor ve kalsiyum iyonlarının birleşerek kalsiyum-fosfor ürününü oluşturduğu ve vasküler kalsifikasyon gelişiminden esas sorumlu olan mekanizmanın bu ürün olduğu raporlanmıştır (37-39). 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 konulamamıştır.

Bu çalışmada sigara, AF ve eski inme öyküsü hariç diğer inme risk faktörlerine (DM, HT, KAH, KBY ve HL) sahip kişilerde serum ALP ortalamasının daha yüksek olduğu tespit edildi. HL'nin serum ALP düzeyleri üzerine olan etkisi ise KAH dışlandığında izlenmedi (OR=1,54; $p=0,60$). Bununla birlikte inme ile ALP arasında direkt bir ilişki gösterilemedi ($p>0,05$). Daha önceki bazı çalışmalarda da ALP ve serebral ateroskleroz arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (40). Bununla birlikte inme mortalitesi üzerine ALP'nin anlamlı bir etkisi olduğu ortaya konmuştur (41,42). Bizim çalışmamızda da ALP ile inme arasında anlamlı bir ilişki ortaya konulamadı. 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 çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ateroskleroz sistemik vasküler bir süreçtir (43). İnflamasyon ateroskleroz gelişiminde kritik öneme sahiptir ve CRP artışı ile yansıtılmaktadır. Önceki çalışmalarda olduğu gibi (44), çalışmamızda da CRP düzeyi yüksek olan grupta serum ALP ortalaması daha büyük ($p<0,001$) ve kalsifikasyonu olanların CRP düzeyi daha yüksek ($p<0,05$) tespit edildi. Bu durum aterosklerozun ileri evrelerinde BT ile kolayca tespit edilebilen (45,46) kalsifiye plaklara bir açıklama olabilir (43). Albümin ise negatif akut faz reaktanıdır. İnflamatuar süreçlerde düzeyleri düşmektedir. Çalışmamızda kalsifikasyonu olanlarda albümin değerleri daha düşük saptanmıştır. Önceki yayınlarda (40-42) olduğu gibi çalışmamızda elde edilen bu bulgular, vasküler kalsifikasyon gelişim sürecinde inflamasyonun önemli bir etkisinin olduğunu destekler niteliktedir.

Çalışmamızın en büyük eksikliği verilerin geriye dönük elde edilmiş olmasıdır. Bundan

dolayı bazı veriler (sigara ve AF gibi) yetersiz elde edilmiştir. Bunun dışında İAK yükünün hesaplanması sübjektif olup veriler tek bir araştırmacı tarafından elde edilmiştir. Bu yüzden bu durumun bias'a neden olabileceği düşünülebilir. Buna ek olarak kullandığımız yöntemin validasyon çalışması da yapılmamıştır. Ancak bu çalışmada kullandığımız yöntemin günlük pratikte herkes tarafından kolay uygulanabilir olması, verilerin ek eğitime gerek duymadan kolay yorumlanabilmesi ve tüm bu işlemlerin fazla zaman kaybına neden olmaması çalışmanın artıları olarak yorumlanabilir. Ayrıca daha önceki çalışmalarda gösterilmemiş olan İAK ile serum ALP düzeyleri arasındaki ilişki hakkında klinik araştırmacılara genel bir fikir vermesi açısından çalışmamızın değerli olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak çalışmamızda İAK ile serum ALP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişkinin İAK yükü arttıkça daha belirgin olduğu da gözlenmiştir. Buna ek olarak hem intrakraniyal arteriyel kalsifikasyonun hem de serum ALP düzey yüksekliğinin iskemik inme riski fazla olan kişilerde daha fazla olduğu da tespit edilmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak artmış İAK yükünün ve yüksek serum ALP düzeyinin akut iskemik inme prediktörleri olabileceği düşünülebilir.

KAYNAKLAR

- 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. *The American journal of pathology* 2004; 164 (4): 1199-1209.
- Ryu WS, Lee SH, Kim CK, et al. Increased serum alkaline phosphatase as a predictor of long-term mortality after stroke. *Neurology* 2010; 75 (22): 1995-2002.
- 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 (12): 3547-3549.
- Shimizu Y, Imano H, Ohira T, et al. Alkaline phosphatase and risk of stroke among Japanese: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association* 2013; 22 (7): 1046-1055.
- Brown WR, Thore CR. Review: cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2011; 37 (1): 56-74.
- Smith EE. Leukoaraiosis and stroke. *Stroke* 2010; 41 (10 Suppl): S139-143.
- Atwood LD, Wolf PA, Heard-Costa NL, et al. Genetic variation in white matter hyperintensity volume in the Framingham Study. *Stroke* 2004; 35 (7): 1609-1613.
- Vidal JS, Sigurdsson S, Jonsdottir MK, et al. Coronary artery calcium, brain function and structure: the AGES-Reykjavik Study. *Stroke* 2010; 41 (5): 891-897.
- Bos D, Ikram MA, Elias-Smale SE, et al. Calcification in major vessel beds relates to vascular brain disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2011; 31 (10): 2331-2337.
- Shroff RC, McNair R, Figg N, et al. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation* 2008; 118 (17): 1748-1757.
- Vliegenthart R, Oudkerk M, Hofman A, et al. Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly. *Circulation* 2005; 112 (4): 572-577.
- Nandalur KR, Baskurt E, Hagspiel KD, et al. Carotid artery calcification on CT may independently predict stroke risk. *AJR American journal of roentgenology* 2006; 186 (2): 547-552.
- Kockelkoren R, Vos A, Van Hecke W, et al. Computed Tomographic Distinction of Intimal and Medial Calcification in the Intracranial Internal Carotid Artery. *PloS one* 2017; 12 (1): e0168360.
- Gocmen R, Arsava EM, Oguz KK, et al. Atherosclerotic intracranial internal carotid artery calcification and intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Atherosclerosis* 2018; 270: 89-94.
- Ryu WS, Lee SH, Kim CK, et al. High serum alkaline phosphatase in relation to cerebral small vessel disease. *Atherosclerosis* 2014; 232 (2): 313-318.
- Fanning NF, Walters TD, Fox AJ, et al. Association between calcification of the cervical carotid artery bifurcation and white matter ischemia. *AJNR American journal of neuroradiology* 2006; 27 (2): 378-383.
- Bal AZ. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında vasküler kalsifikasyon ve belirteçlerinin ilişkisi ve bu ilişkiye etki eden faktörler. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi NDYDUT, Ankara, 2013.
- Golüke NMS, de Brouwer EJM, de Jonghe A, et al. Intracranial artery calcifications: Risk factors and association with cardiovascular disease and cognitive function. *Journal of neuroradiology = Journal de neuroradiologie* 2020; S0150-9861 (20): 30241-30248.
- 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 (5): 657-663.
- Ohmine T, Miwa Y, Yao H, et al. Association between arterial stiffness and cerebral white matter lesions in community-dwelling elderly subjects. *Hypertension research: Official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2008; 31 (1): 75-81.
- Seo WK, Lee JM, Park MH, et al. Cerebral microbleeds are independently associated with arterial stiffness in stroke patients. *Cerebrovascular diseases* 2008; 26 (6): 618-623.
- Pektezel MY, Arsava EM, Gocmen R, et al. Intracerebral hematoma expansion and intracranial internal carotid artery calcifications. *Clinical neurology and neurosurgery* 2021; 200: 106361.
- Yılmaz A, Akpınar E, Topcuoglu MA, et al. Clinical and imaging features associated with intracranial internal carotid artery calcifications in patients with ischemic stroke. *Neuroradiology* 2015; 57 (5): 501-506.
- 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 (2): 375-381.
25. 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. *European journal of vascular and endovascular surgery: The official journal of the European Society for Vascular Surgery* 2004; 28 (2): 214-220.
 26. 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. *Journal of the American College of Cardiology* 1998; 31 (1): 126-133.
 27. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circulation research* 2006; 99 (10): 1044-1059.
 28. Schoppet M, Shanahan CM. Role for alkaline phosphatase as an inducer of vascular calcification in renal failure? *Kidney international* 2008; 73 (9): 989-991.
 29. Yun KH, Jeong MH, Oh SK, et al. Clinical significance of aortic knob width and calcification in unstable angina. *Circulation journal: Official journal of the Japanese Circulation Society* 2006; 70 (10): 1280-1283.
 30. 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. *Journal of computer assisted tomography* 2003; 27 (4): 505-509.
 31. 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. *Cerebrovascular diseases* 2006; 21 (1-2): 91-97.
 32. Allison MA, Criqui MH, Wright CM. Patterns and risk factors for systemic calcified atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2004; 24 (2): 331-336.
 33. de Weert TT, Cakir H, Rozie S, et al. Intracranial internal carotid artery calcifications: association with vascular risk factors and ischemic cerebrovascular disease. *AJNR American journal of neuroradiology* 2009; 30 (1): 177-184.
 34. Chung PW, Park KY, Moon HS, et al. Intracranial internal carotid artery calcification: a representative for cerebral artery calcification and association with white matter hyperintensities. *Cerebrovascular diseases* 2010; 30 (1): 65-71.
 35. Lee JG, Lee KB, Roh H, et al. Intracranial arterial calcification can predict early vascular events after acute ischemic stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: The official journal of National Stroke Association* 2014; 23 (5): e331-337.
 36. Bugnicourt JM, Chillon JM, Massy ZA, et al. High prevalence of intracranial artery calcification in stroke patients with CKD: a retrospective study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2009; 4 (2): 284-290.
 37. Giachelli CM. Mechanisms of vascular calcification in uremia. *Seminars in nephrology* 2004; 24 (5): 401-402.
 38. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrology, dialysis, transplantation: Official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2003; 18 (9): 1731-1740.
 39. 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 international* 2009; 75 (12): 1297-1307.
 40. Damera S, Raphael KL, Baird BC, et al. Serum alkaline phosphatase levels associate with elevated serum C-reactive protein in chronic kidney disease. *Kidney international* 2011; 79 (2): 228-233.
 41. 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. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2005; 25 (1): 193-197.
 42. Cheung BM, Ong KL, Cheung RV, et al. Association between plasma alkaline phosphatase and C-reactive protein in Hong Kong Chinese. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2008; 46 (4): 523-527.
 43. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. 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 (5): 1355-1374.
 44. 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. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2010; 48 (2): 167-173.
 45. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology* 1990; 15 (4): 827-832.
 46. Criqui MH, Kamini A, Allison MA, et al. Risk factor differences for aortic versus coronary calcified atherosclerosis: the multiethnic study of atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2010; 30 (11): 2289-2296.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Oturma No: 2014/05, Karar No: 14, Tarih: 12.05.2014).

Onam: Yazarlar çalışmanın retrospektif bir çalışma olması nedeniyle olgulardan imzalı onam alınmadığını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: HŞ, MG. Konsept: HŞ, MG. Tasarım: HŞ, MG. Veri Toplama veya İşleme: HŞ, MG. Analiz veya Yorum: HŞ, MG. Literatür Taraması: HŞ, MG. Yazma: HŞ, MG.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.