T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

NÖTROFİL LENFOSİT ORANI VE İNTRAKRANİYALARTERİYEL KALSİFİKASYON TİPLERİNİN ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Ozan Tangur

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

NÖTROFİL LENFOSİT ORANI VE İNTRAKRANİYALARTERİYEL KALSİFİKASYON TİPLERİNİN ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Ozan Tangur

Tez Danışmanı:
Doç. Dr Sefer Günaydın Günaydın
Tez Danışmanı:
Doktor Öğretim Görevlisi Nurdan Göçkün

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....**I**

ŞEKİL LİSTESİ.....**II**

TABLO LİSTESİ.....**III**

ÖZET.....**IV**

ABSTRACT.....**VI**

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....**1**

2. GENEL BİLGİLER.....4

2.1. VASKÜLER KALSİFİKASYON ALT TİPLERİ ve KLİNİK OLASI SONUÇLARI.....**5**

2.2 . İNTRAKRANİYAL ARTERİYEL KALSİFİKASYON ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ.....**9**

2.3 . NÖTROFİL LENFOSİT ORANI ve İNME.....**15**

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....**17**

4. BULGULAR.....**19**

5. TARTIŞMA.....**25**

6. SONUÇ.....**32**

7. KAYNAKLAR.....**33**

KISALTMALAR

BT :Bilgisayarlıtomografi

NLR : Nötrofil lenfositoranı

HbA1c : Hemoglobin A1c

HDL : Yüksek yoğunluklulipoprotein

LDL : Düşük yoğunluklu lipoprotein

CRP : C-reaktif protein

Cbfa-1 : Core-binding factor subunit alpha*1*

BMP-2 : Kemik morfogenetik protein-2

MGP : Matrix γ-karboksiglutamik asit

OPG : Osteoprotegerin

VSMC : Vasküler düz kas hücreleri

HU : Hounsfield unit

PLR : Trombosit-lenfosit oranı

CAC : Koroner arter kalsifikasyonu

ABI : Ankle brachial index (ayak bileği-kol indeksi)

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1: VASKÜLER KALSİFİKASYON TİPLERI VE KLİNİK SONUÇLARI.....2

ŞEKİL 2: VASKÜLER KALSİFİKASYON TİPLERİNİN HİSTOLOJİK GÖRÜNÜMÜ.....6

ŞEKİL 3: VASKÜLER KALSİFİKASYON TİPLERİNİN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ GÖRÜNÜMÜ.....9

ŞEKİL 4: İNTERNAL KAROTİD ARTER'DE KALSİFİKASYON TİPLERİNİN BT VE HİSTOLOJİK KESİTTE GÖRÜNÜMÜ.....11

ŞEKİL 5: İNTİMAL VE MEDİAL KALSİFİKASYONUN AYRIMI İÇİN PUANLAMA.....13

ŞEKİL 6 :İNTİMAL VE MEDİAL KALSİFİKASYON AYRIM PUANLAMASINA KARŞILIK GELEN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ GÖRÜNÜMLER.....13

TABLO LİSTESİ

TABLO 1: TÜM HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ, NLR, LİPİD PROFİLİ VE HBA1C DEĞERLERİ.....19

TABLO 2: TÜM HASTA POPÜLASYONUNDA KALSİFİKASYON TİPLERİNE GÖRE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER, NLR, LİPİD PROFİLİ VE HBA1C DEĞERLERİ.....20

TABLO 3: ERKEK HASTALARDA KALSİFİKASYON TİPLERİNE GÖRE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER, NLR, LİPİD PROFİLİ VE HBA1C DEĞERLERİ.....21

TABLO 4: KADIN HASTALARDA KALSİFİKASYON TİPLERİNE GÖRE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER, NLR, LİPİD PROFİLİ VE HBA1C DEĞERLERİ....22

TABLO 5: 69 YAŞ ALTI HASTALARDA KALSİFİKASYON TİPLERİNE GÖRE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER, NLR, LİPİD PROFİLİ VE HBA1C DEĞERLERİ.....23

TABLO 6: 70 YAŞ ÜSTÜ HASTALARDA KALSİFİKASYON TİPLERİNE GÖRE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER, NLR, LİPİD PROFİLİ VE HBA1C DEĞERLERİ.....24

ÖZET

Arka Plan: Özellikle abdominal ve torasik aorta, femoral, iliak, koroner, karotis ve serebral arterler gibi arterlerde görülen vasküler kalsifikasyon, lokalize intimal plaklar veya Mönckeberg sklerozu olarak bilinen yaygın medial kalsifikasyon şeklinde ortaya çıkabilir. Kalsifikasyon gelişimi altında yatan biyolojik mekanizmalar karmaşıktır ve tam olarak anlaşılamamıştır.

Yöntem: Bu retrospektif kohort çalışmasında, 1 Nisan 2022 ile 13 Nisan 2023 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde takip edilen 1173 hasta incelendi. Hastalara akut iskemik inme tanısı öykü, klinik ve nörogörüntüleme incelemelerindeki bulgulara dayanarak konuldu. Çalışmaya 50 yaş üstü, karotis damar sistemine ait akut lateralize nörolojik defisit varlığı olan, manyetik rezonans görüntülemede klinik ile uyumlu difüzyon kısıtlılığı saptanan veya trombektomi prosedürlerinde trombüs materyali gözlemlenen ve ilk başvuruda BT anjiyografi (kranyal ve servikal) ve hemogram değerleri mevcut olan hastalar dahil edildi. İlk 24 saat içinde görülen diğer laboratuvar değerleri (HbA1c, lipid profili, CRP) incelendi. CRP değeri referans değerin üzerinde olanlar, subakut inme düşünülenler çalışmaya dahil edilmedi. Kriterlere uyan hastalar dominant kalsifikasyon tiplerine göre intimal, medial ve non-kalsifiye olarak üçe ayrıldı ve gruplar demografik özellikleri, nötrofil lenfosit oranı, lipid profili, HbA1c ve serum kalsiyum düzeylerine göre incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda medial kalsifikasyona sahip hastalar ile intimal ve kalsifiye olmayan gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımında önemli farklılıklar tespit edildi. Medial arteriyel kalsifikasyona sahip hastaların daha ileri yaşta olduğu gözlendi, cinsiyet dağılımına göre medial arteriyel kalsifikasyon izlenen hastalarda kadın hastaların erkek hastalara oranı yüksek bulundu. LDL, medial arteriyel kalsifikasyona sahip hastalarda en düşük düzeyde bulundu. Yetmiş yaş altı hastalar incelendiğinde medial arteriyel kalsifikasyon grubunda HbA1c değeri daha yüksek bulundu. Gruplar arasında serum kalsiyum, HDL, kolestrol, trigliserit düzeyleri ve nötrofil lenfosit oranında fark bulunmadı. Gruplar genel sağlıklı popülasyon ile kıyaslandığında yüksek HbA1c değeri ve kötü lipid profili saptandı.

Sonuç: Yaş, kadın cinsiyet ve yüksek HbA1c seviyeleri, medial arteriyel kalsifikasyon için risk faktörleri olarak izlenmiş olup, erkek cinsiyet, yüksek LDL düzeyleri ise intimal arteriyel kalsifikasyon için risk faktörü olarak bulunmuştur. Nötrofil lenfosit oranı tüm gruplarda sağlıklı popülasyona göre yüksek bulunsa da grupların arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak yüksek HbA1c düzeyi, kötü lipid profili ve yüksek NLR oranı inme için risk faktörü olarak saptanmıştır. Ancak akut iskemik inme risk faktörleri ile kalsifikasyon tipleri arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: Serebrovasküler bozukluklar,Nötrofil/lenfosit oranı,Bilgisayarlı tomografi

ABSTRACT

Background: Vascular calcification, particularly in arteries such as the abdominal and thoracic aorta, femoral, iliac, coronary, carotid and cerebral arteries, may present as localized intimal plaques or diffuse medial calcification known as Mönckeberg sclerosis. The biological mechanisms underlying the development of calcification are complex and poorly understood.

Methods: In this retrospective cohort study, 1173 patients who were followed up in the Neurology Clinic of Haseki Training and Research Hospital between April 1, 2022 and April 13, 2023 were analyzed. Acute ischemic stroke was diagnosed based on history, clinical and neuroimaging findings. Patients over 50 years of age with acute lateralized neurological deficits of the carotid vasculature, clinically compatible diffusion limitation on magnetic resonance imaging or thrombus material observed in thrombectomy procedures, and CT angiography (cranial and cervical) and hemogram values available at initial presentation were included in the study. Other laboratory values (HbA1c, lipid profile, CRP) seen within the first 24 hours were analyzed. Patients with CRP values above the reference value and those with suspected subacute stroke were excluded. Patients who met the criteria were divided into three groups as intimal, medial and non-calcified according to dominant calcification types and the groups were analyzed according to demographic characteristics, neutrophil lymphocyte ratio, lipid profile, HbA1c and serum calcium levels.

Results: In our study, significant age and gender differences were found between patients with medial calcification and intimal and non-calcified groups. Patients with medial arterial calcification were older, and the ratio of female to male patients was higher in patients with medial arterial calcification according to gender distribution. LDL levels were lowest in patients with medial arterial calcification. When patients under seventy years of age were analyzed, HbA1c value was higher in the medial arterial calcification group. Serum calcium, HDL, cholesterol, triglyceride, triglyceride levels and neutrophil to lymphocyte ratio did not differ between the groups. When the groups were compared with the general healthy population, high HbA1c values and poor lipid profile were found

Discussion: Age, female gender and high HbA1c levels were found to be risk factors for medial arterial calcification, while male gender and high LDL levels were found to be risk factors for intimal arterial calcification. Although neutrophil to lymphocyte ratio was higher in all groups compared to the healthy population, no statistically significant difference was found between the groups. In our study, high HbA1c level, poor lipid profile and high NLR ratio were found to be risk factors for stroke in accordance with the literature. However, it is thought that more research is needed to better understand the relationship between acute ischemic stroke risk factors and calcification types.

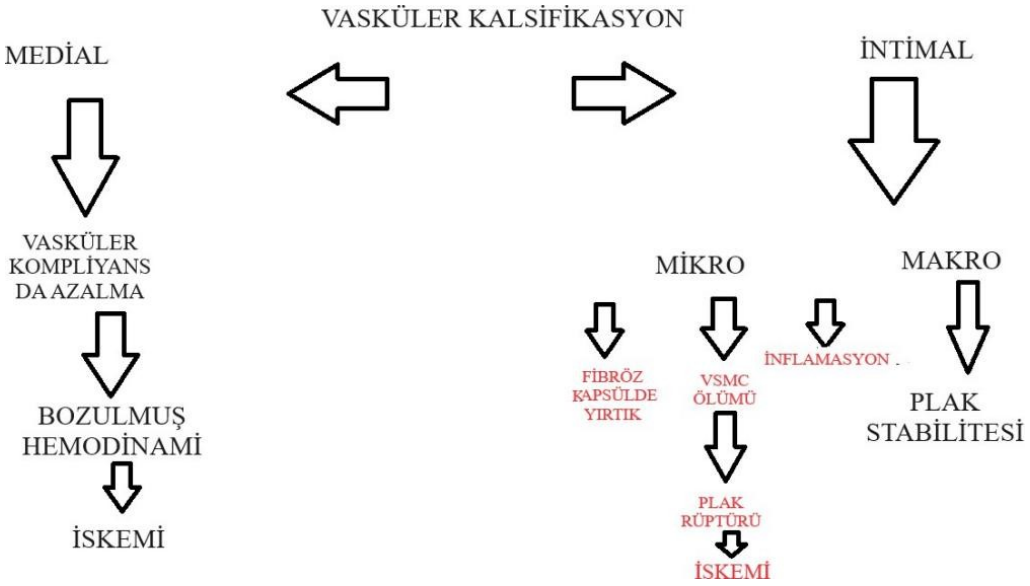
Keywords:Computed tomography,Neutrophil/lymphocyte ratio,Cerebrovascular disorders

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vasküler kalsifikasyon, özellikle arterlerde görülen, abdominal ve torasik aorta ile birlikte femoral arter, iliak arter, koroner arter, karotid arter ve serebral arterleri etkileyebilen bir durumdur. Arter kalsifikasyonu, lokalize intimal plaklarda ve Mönckeberg'in medial kalsifikasyonu olarak bilinen yaygın bir şekilde mediada meydana gelebilir (1).

İntrakraniyal internal karotid arter kalsifikasyonu kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) ile sıkça gözlemlenir ve kolayca tanımlanabilir olmasına rağmen, klinik önemi uzun süre göz ardı edilmiştir.

Kalsifikasyon, büyük intrakraniyal arterlerin intimal ve medial katmanlarında bulunabilir. İntimal tabakadaki aterosklerotik plaklarda, küçük ve noktasal kalsifikasyonlar, kararsız plaklar için bir işaretçi olabilirken, daha büyük kalsifikasyonlar plak stabilizasyonuna katkıda bulunabilir. Buna karşılık, büyük arterlerin ve arteriyollerin internal elastik lamina ve medial katmanındaki kalsifikasyonu arteriyel sertleşmeye katkıda bulunur ve beyin kapillerleri ve parankimasında artmış nabız basıncına yol açması muhtemeldir. Bu durumun, küçük damar hastalığına ve bilişsel bozulmaya katkıda bulunduğu öne sürülmektedir (2).



Şekil 1: Vasküler kalsifikasyon tipleri ve klinik sonuçları (3).

Bu iki farklı kalsifikasyon tipi ve klinik sonuçları şekil 1 de özetlenmiştir (3). Daha önceleri kalsifikasyon ayrımı için non invazif ve pratik bir ölçüm yöntemi bulunmamakla birlikte2017 yılında Kockelkoren ve arkadaşları tarafından geliştirilen bir puanlama sistemi ile kontrastsız BT'de internal karotid arter kalsifikasyonunun intimal ve medial olarak ayrımını yapmak kolay ve pratik hale gelmiştir (4).

İnme özellikle yaşlı toplumda önde gelen morbidite ve mortalite sebeplerindendir. Aterosklerotik lezyonlar, dünya genelinde iskemik inme nedeni olarak öne çıkmaktadır. Aterosklerozun patogenezindeki temel faktörlerden birisi de inflamasyondur (5). Aterosklerotik plakların gelişimi ve ilerlemesinde esas olarak inflamasyon ve bağışıklık mekanizmaları sorumludur. Nötrofillerin aterogenezi etkileyebileceği ve plak kırılganlığını artırabileceği çeşitli mekanizmalar ile tanımlanmıştır. Nötrofil aktivasyonunda salınan nötrofil granül proteinleri, lezyon büyümesini etkin bir şekilde sürdürebilir, destabilizasyona ve rüptüre katkıda bulunabilir (6).

Nötrofil/lenfosit oranı (NLR), akut inflamasyonun bir göstergesi olarak nötrofil artışının olumsuz etkilerini ve fizyolojik stresin bir göstergesi olarak lenfosit azalmasını aynı anda gösteren ve inme riskini tahmin etmeye yardımcı bir belirteç olarak kabul edilebilir fakat bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (7).

Araştırmamızda, inflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edilen NLR'nın intrakraniyal internal karotid arter'de ağırlıklı olarak intimal veya medial tipte kalsifikasyona sahip olan hastalar arasında farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesi amaçlanmıştır. İkincil olarak, lipid profili, yaş , HbA1c ve serum kalsiyum değerlerinin intrakraniyal internal karotid arter kalsifikasyon tipleri ile ilişkisinin olup olmadığının incelenmesi planlanmış olup bulunan değerlerin sağlıklı popülasyon için normal kabul edilen değer aralığı ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Hipotezimize göre, aktif inflamasyonun ve aterosklerozun bir göstergesi olan intimal tip kalsifikasyona sahip hastalarda, medial tip veya kalsifikasyon izlenmeyenlere kıyasla daha yüksek NLR değerleri beklenmektedir. İnme tanısı konan hastalarda rutin beyin tomografisi ve kan testlerinin hem inme etiyolojisinin belirlenmesinde, tedavisinde ve prognozunun tahmin edilmesinde yardımcı olabileceği, hem de uzun dönem takipte, hemogramda görülen NLR değişikliklerinin, hastaların vasküler yapısının evrimini tahmin etmekte kullanılabileceği ön görülmektedir. İnflamasyonun inme ve etiyolojisindeki rolünün daha iyi anlaşılması, bu süreci durduran veya geri çeviren yeni tedavilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

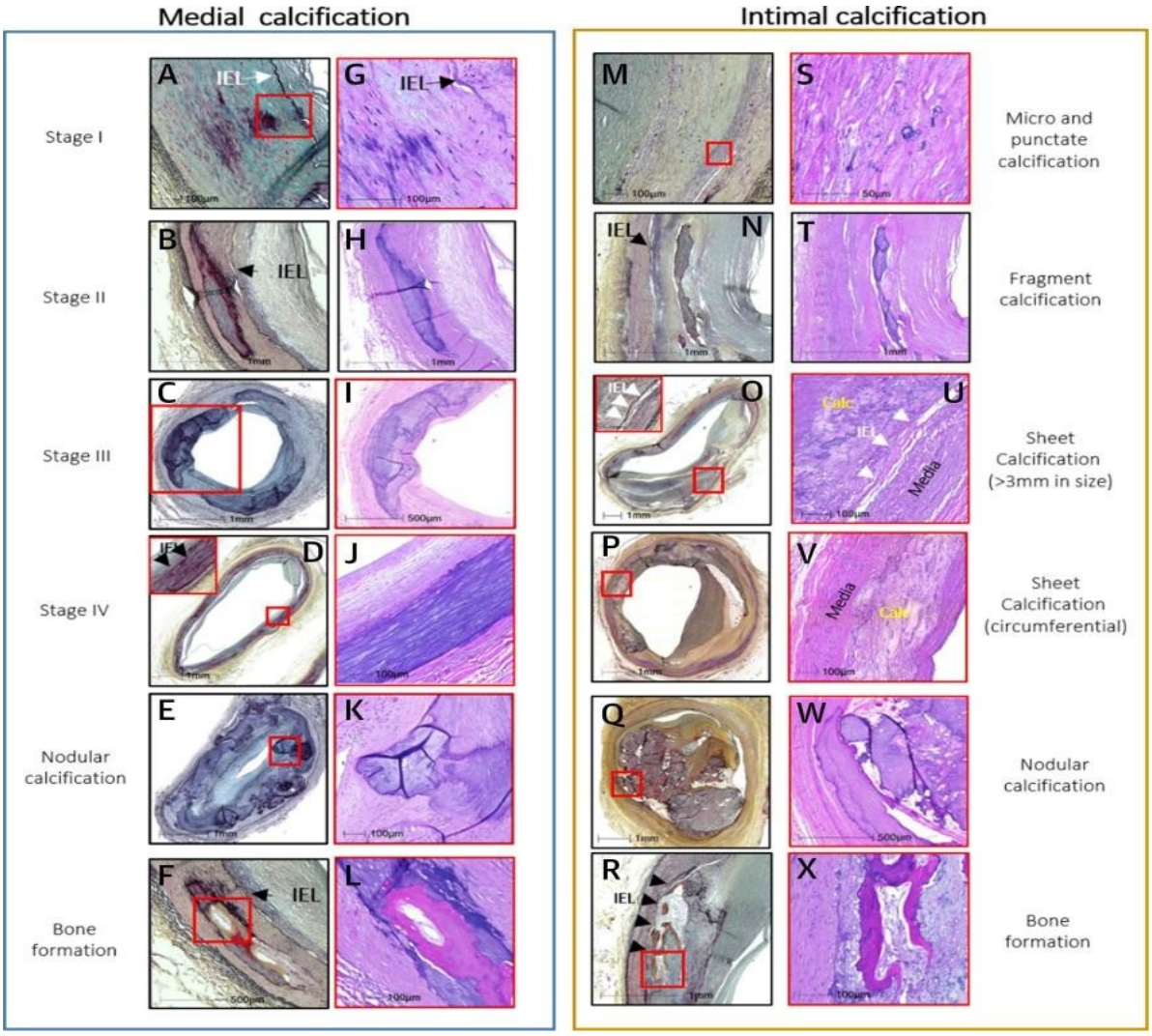
2. GENEL BİLGİLER

Vasküler kalsifikasyon, embriyonik osteogenezin tekrarlanması gibidir. 19. yüzyıldaki patologlar, aterosklerotik arterlerde kemik benzeri dokunun varlığını, lameller yapıyı, osteoblast benzeri hücreleri ve hematopoetik elementleri tanımışlardır ancak 20. yüzyılın büyük bir bölümünde, vasküler kalsifikasyon, aterosklerotik plaklarda pasif, düzenlenmemiş, dejeneratif bir süreç olarak kabul edilmiştir. Vasküler kalsifikasyonun arkasındaki düzenlenmiş ossifikasyon kavramı, son on yılda öne çıkmıştır. Ossifikasyon, balon valvüloplasti sonrası restenotik aort kapaklarının %60'ında histolojik olarak tanımlanmıştır, ayrıca, yaklaşık %15 oranında karotis aterosklerotik plak örneklerinde ve kalsifiye kalp kapak dokusunda ossifikasyon görülmüştür. Vasküler kalsifikasyon, osteojenik ve kondrojenik farklılaşmayı içerebilir. Osteoblastlar ve kondroblastlar farklı hücre tipleri olsa da, mineralizasyon mekanizması ve alkalen fosfataz, Cbfa-1 ve osteopontin gibi gen ekspresyonu açısından önemli bir örtüşme gösterirler. Kemik oluşumu ve kemik yapısal proteinlerin birçok önemli düzenleyicisi, aterosklerotik plaklarda eksprese edilir, bunlar arasında kemik morfogenetik protein-2 (BMP-2), osteopontin, matrix γ-karboksiglutamik asit protein (MGP) ve osteoprotegerin (OPG) bulunur (8, 9).
Vasküler kalsifikasyonun düzenlendiğine dair en erken kanıtlardan bazıları Tanimura ve arkadaşları tarafından insan kalsifiye aortalarında matris veziküllerin (osteogenezde rol oynayan yapılar) bulunmasıyla ortaya çıkmış olup daha sonraki in vitro çalışmalar, vasküler medial hücrelerin içinde bir ossifikasyon süreci olduğunu göstermiştir (10).
Giachelli ve arkadaşları, özel bir vasküler düz kas hücreleri popülasyonunda bir kemik matris proteinini göstererek vasküler kalsifikasyon araştırmalarını moleküler seviyeye taşıdılar (11). Bu bilgiler, vasküler kalsifikasyonun mekanizmasını anlamak için önemlidir. Bu bulgular, vasküler kalsifikasyonun sadece pasif bir mineral birikimi olmadığını, aynı zamanda aktif bir süreç olduğunu göstermektedir.
Daha sonra, kültürde üretilen vasküler hücrelerde kemik morfogenetik protein, osteopontin ve matris GLA proteini gibi osteojenik faktörler de bildirilmiştir.

Vasküler düz kas hücrelerinin kültürleri, kemik yapı proteinleri içerir ve β- gliserofosfat eklendiğinde mineralize olur (12). Vasküler düz kas hücreleri (VSMC), farklı fenotiplere sahip hücrelerin alt popülasyonlarını içerir. VSMC kültürleri osteojenik farklılaşma geçirdikçe, düz kas spesifik işaretçilerini kaybeder, bu da de-diferansiyasyonu göstermektedir (13). Dilüsyonel klonlama yöntemiyle izole edilen VSMC'nin bir alt grubu, kemik proteinlerini spontan olarak göstermekte ve osteoblastlar tarafından üretilenlere benzer bir mineralize matris sentezlemektedir.
Bu bulgular, VSMC'nin fenotipik plastisitesinin ve farklılaşma kapasitesinin altını çizmekte, aynı zamanda da kalsifiye vasküler hücrelerin, osteoblastlar dışında C3H10T1/2 klonal hücrelere benzer şekilde diğer mezenkimal hücre farklılaşma yeteneğini koruduğunu göstermektedir (14-17).
Genel olarak mevcut kanıtlar mineralize matrisin, çok yönlü bir vasküler hücrenin osteoblastik farklılaşmış hücreleri tarafından üretildiğini göstermektedir (18).

2.1. VASKÜLER KALSİFİKASYON ALT TİPLERİ ve KLİNİK OLASI SONUÇLARI

Genel popülasyonda inme için bağımsız bir risk faktörü olarak bilinen arteriel kalsifikasyon geleneksel olarak aterosklerozun bir uzantısı olarak bilinmekteydi.
1965 yılında karotid sifonda medial tabakada ve internal elastik laminanın etrafında da kalsifikasyon tanımlanmıştır (19).
Mevcut bilgiler ışığında vasküler kalsifikasyon intimal ve medial kalsifikasyon olarak ikiye ayrılmaktadır ve yakın dönemde internal karotid arter kalsifikasyonunun çoğunlukla internal elastik lamina çevresinde yoğunlaştığı bildirilmiştir (20). Bu iki kalsifikasyon tipinin histolojik görünümleri şekil 2' de gösterilmiştir (9). İntimal kalsifikasyon dağınık yerleşimli ve punktat nanokristaller halinde olan birikim gösterir. Lezyon birikiminin artışı ile kalsiyum fosfat kristalleri kümeleşelerek nekrotik aterom çekirdeğini oluşturan büyük kalsiyum fosfat kristallerini oluşturur. İntimal kalsifikasyonun varlığı inme de ilişkili bulunmuştur (21). Vasküler kalsifikasyonun plak rüptürünü kolaylaştırabildiğive miyokard infarktüs riski ile korele olduğu gibi, yüksek ateroskleroz yüküyle Ehara ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (22).



Şekil 2: Vasküler kalsifikasyon tiplerinin histolojik görünümü (9).

Klasik ateroskleroz intimal ve subintimal lipid birikimlerinin yağlı çizgilenme olarak birikmesi ile başlar ve eksantrik lümen obliterasyonuna yol açıp altındaki media tabakasını incelten bir plak olarak devam eder. Plak stabilizasyonu günümüzde kalın bir fibroz çap ve küçük bir lipid çekirdek varlığı ile ilişkilendirilmiştir (23). Genel kanı kalsifiye aterom plaklarının kalsifiye olmayan aterom plaklarına göre daha stabil olduğu lehinedir. İntravasküler görüntüleme teknolojilerinin ilerlemesi ile mikrokalsifikasyonların ve noktalar halinde olan kalsifikasyonun aktif inflamasyon ile ilişkili olduğu görülmüştür (23).

Kalsifikasyonun plak rüptürüne etkisi muhtemelen bifazik etki göstermektedir. Noktalı kalsifikasyon plak rüptürü ile pozitif korele görünümde izlenip, geniş kalsifikasyonların ise plak instabilizasyonu ile ters olduğu gösterilmiştir (24). Karotid sifonun hem medial hem intimal kalfisikasyonu yaş, nabız basıncı ve ailesel vasküler hastalık öyküsü ile ilişkilidir, ayrıcaintimal kalsifikasyonun sigara kullanımı ve hipertansiyon varlığı ile ilişkisigösterilmişken medial arteriyel kalsifikasyonun diabetus mellitus ve vasküler hastalık öyküsü ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (25).

Nadir görülen monogenetik bir hastalık olan psödoksantoma elastikum büyük ve orta büyüklükteki arterlerde, özellikle bacaklarda ve karotis sifonunda medial kalsifikasyon için model bir hastalık olarak kabul edilebilir. Kısa süre önce psödoksantoma elastikumdaki karotid sifon kalsifikasyonunun artmış ak madde lezyonları ve kronik laküner enfarktlar ile ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (26).

İki yüz yetmiş altı hastanın yer aldığı bir kohort çalışmasında geçici iskemik atak ve akut inme geçiren hastalarda arteriyel kalsifikasyon en sık %64.8 oranı ile intrakraniyal internal karotid arterde izlenmiş olup vertebral arterde %30.2, baziller arterde %19.5, orta serebral arterde ise %6.3 oranında bildirilmiştir (27). Rotterdam çalışmasında 2524 hasta incelenmiş olup intrakraniyal arteriyel kalsifikasyon inme riski ile ilişkili bulunmuştur (28). Shapiro ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yapılan çalışmada parçalı kalsifikasyonun azalmış lümen çapı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (29). Christensen ve arkadaşlarının zenon 133 kullanarak yaptığı çalışmada maksimum akım hızı medial arteriyel kalsifikasyonu olan hastalarda olmayanlara göre daha az olarak bulunmuştur (30). Hareket ile kramplara ve ekstremitede kıllanmada azalmaya yol açıp, iyileşmeyen ülserlere, kritik ekstremite iskemisine ve amputasyonlara yol açan periferik arter hastalığında da ateroskleroz ile ilişkili intimal kalsifikasyon rol oynadığı gibi medial arteriyel kalsifikasyonun da katkı sağladığı gösterilmiştir (31).

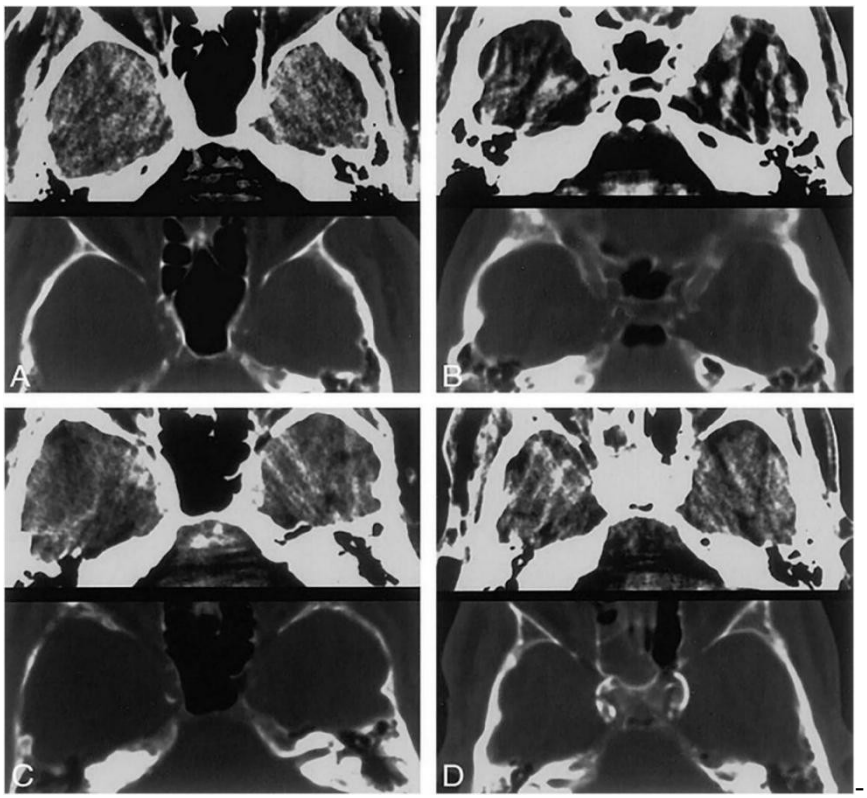
Endovasküler tedavinin sonuçlarını inceleyen MR CLEAN çalışmasında medial arteriyel kalsifikasyona sahip hastaların intimal tipte arteriyel kalsifikasyona sahip hastalara göre kalsifikasyon volumüne bağlı olmadan daha iyi klinik sonlanıma sahip olduğu gösterilmiştir (32).

Sonuç olarak; bu bulgular ışığında intimal ve medial kalsifikasyonun farklı sebepleri ve sonuçları olduğu ve serebrovasküler hastalık riskinin tayini için bu ayrımın yapılmasının önemli olacağı, arteriyel kalsifikasyonun varlığının artmış inme riski, kötü prognoz ve kötü tedavi sonlanımı ile ilişkili olduğu söylenebilir (27).

2.2 . İNTRAKRANİYAL ARTERİYEL KALSİFİKASYON ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

İntrakraniyal arteriel kalsifikasyon ölçümü üç şekilde yapılabilir; 1) MR incelemesi 2) Histolojik inceleme, 3) Kontrastsız bilgisayarlı tomografi incelemesi. Çalışmamızda da kullanılan kontrastsız BT'de Woodcock görsel puanlaması gibi nitel görsel puanlar ve Agatston skoru ve kalsiyum hacmi gibi nicel yöntemler ile ölçüm metodları kullanılmıştır. Kontratsız BT dışında *susceptibility weighted imaging* (SWI)'da da kalsifikasyon kan ürünlerinden ayırabilir. Kontrast madde kullanılmadan yapılan BT doğruluk oranı ve düşük maliyet nedeni ile en iyi kalsifikasyon ölçüm metodu kabul edilmektedir (27).

Kalitatif görsel derecelendirme sistemlerinde, kalsifikasyonun yaygınlığı ve kalınlığı değerlendirilerek bir puan verilir. En yaygın kullanılan görsel derecelendirme sistemi Woodcock görsel skorlamasıdır. Bu sistemde, kalsifikasyon şiddeti yok, hafif (ince, kesikli), orta (ince, sürekli veya kalın, kesikli) ve şiddetli (kalın, sürekli) olarak alt tiplere ayrılır (33).



Şekil 3: Vasküler kalsifikasyon tiplerinin bilgisayarlı tomografi görünümü (33)

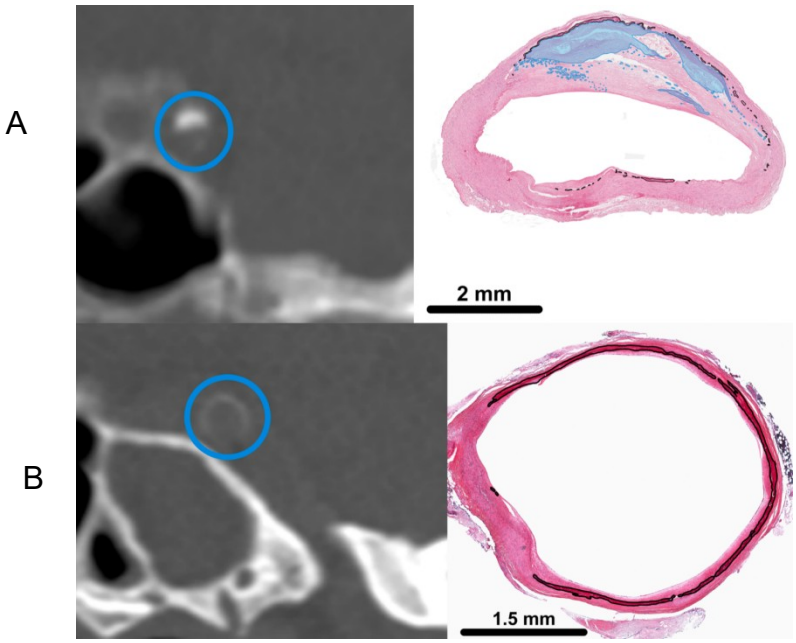
Karotid sifon seviyesinde 5 mm kalınlığında aksiyel BT taramaları alınarak dört farklı BT kalsifikasyon modeli gösterilmiştir. Her görüntüde beyin (üst) ve kemik (alt) pencereleri gösterilmektedir. (A) İki taraflı ince, kesikli kalsifikasyon. (B) Sağ tarafta ince, sürekli kalsifikasyon. (C) Sağ tarafta kalın, kesikli kalsifikasyon. (D) İki taraflı kalın, sürekli kalsifikasyon.

Kantitatif yöntemleri inceleyecek olursak 2006 yılında Taoka ve arkadaşları, internal karotid arter kalsifikasyonunu ölçmek için Agatston skorunu kullanmış ve kalsiyum skoru ile karotid sifon ve bifurkasyonda aterosklerozun anjiyografik değişiklikleri arasında bir korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışma, kardiyovasküler risk değerlendirmesinde ve aterosklerotik değişikliklerin erken tanısında Agatston skorunun önemini vurgulamaktadır. Ayrıca, bu skorlama sistemi, koroner arterlerin yanı sıra karotid arterler gibi diğer bölgelerdeki kalsifikasyon ve ateroskleroz ilişkisini anlamamızda da önemli bir rol oynamaktadır (34).

Agatston skoru, kalsiyum birikimini ölçmek için kullanılan yarı otomatik bir yöntemdir. BT taramasında, en az 1 mm^2 alan kaplayan ve yoğunluğu en az 130 HU (Hounsfield Unit) olan piksellerin varlığı kalsifik lezyonun göstergesidir. Ardından, maksimum yoğunluğa bağlı olarak bir alan ve çarpanın çarpımıyla bir skor hesaplanır. Bu skor, koroner arter hastalığının erken risk sınıflandırması için kullanılır ve yüksek bir Agatston skoru, önemli bir kardiyak olay riskini arttırdığı düşünülür (35). Farklı bir kalsiyum ölçüm yöntemi de De weert ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. ImageJ yazılımı için özel bir eklenti oluşturarak, çokgen ROI (*Regions of interest*)'nin el ile çizilmesiyle sağlanmıştır. Kalsiyum hacmi, eşik değerin üzerindeki piksel sayısının (genellikle 130 HU), piksel boyutunun ve artışın çarpımı ile otomatik olarak hesaplanmıştır. Bu yöntemlerin ana dezavantajı, bitişik kemikleri dışlamak için ROI'nin el ile çizilmesi gerekliliğidir (36).

Görsel ölçüm yöntemlerindeki tutarsızlıklar farkı çalışmaların karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır, bu sebeple tekrar edilebilir, doğruluğu yüksek, uygulaması kolay bir skorlama yöntemine ihtiyaç duyulmuştur.

Mevcut kalsifikasyon yöntemleri ile intrakraniyal alanda kolay uygulanabilir bir medial tipte kalsifikasyon ve intimal tipte kalsifikasyon ayrımı yapılamaması üzerine, 2017 yılında Kockelkoren ve arkadaşları tarafından tomografi tabanlı yeni bir puanlama sistemi geliştirilmiştir. Bu çalışmada görsel bir kalsifikasyon skoru geliştirmek için histolojik kesitler ve BT dilimleri karşılaştırılmıştır. Bunun için, daha önce tarif edildiği gibi intimal ve medial kalsifikasyonların ayırt edici özellikleri üzerinde durulmuştur. Örneğin, medial kalsifikasyonlar genellikle ince olup dairesel bir desen içinde ilerlerken (sekil 4), intimal kalsifikasyonlar (aterosklerotik plaklarla birlikte yer alanlar) daha çok kümelenmiş ve sıklıkla intraluminal büyürler (şekil 4) (4).



Şekil 4: İntrakraniyal internal karotid arterde kalsifikasyon tiplerinin BT ve histolojik kesitte görünümü (4)

A: İntrakraniyal internal karotid arterde intimal kalsifikasyon

B: İntrakraniyal internal karotid arterde medial kalsifikasyon

Skoru geliştirmek için BT kesitleri ve histolojik kesitler eşleştirilmiş olup, eşleştirilmiş

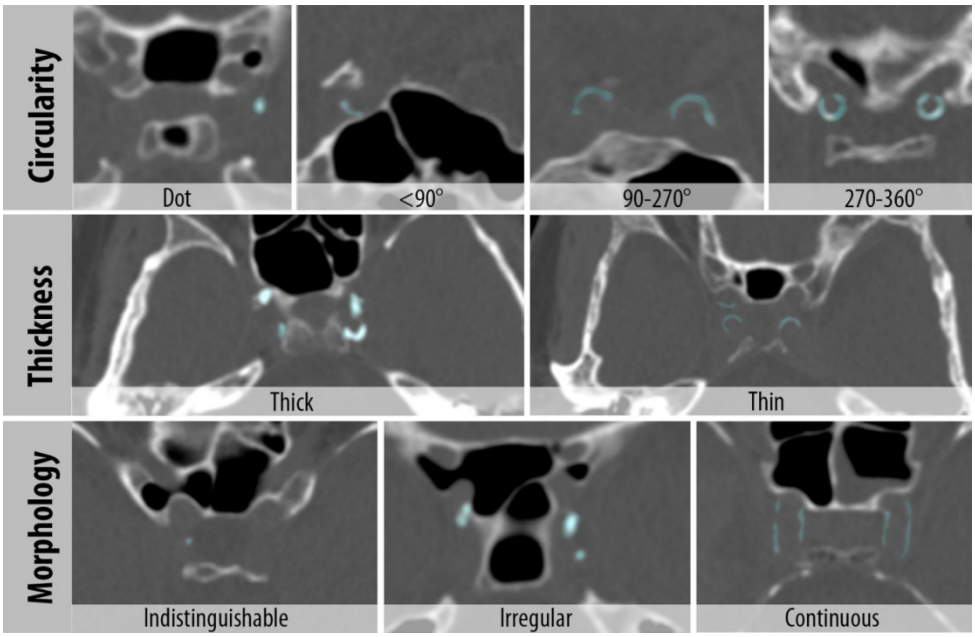
BT ve histolojik kesitlerin analizinde bulunan farklı kalsifikasyon özelliklerine puanlar atanmıştır. Her bir özelliğe verilen puanlar, medial veya intimal kalsifikasyonla ilişkilerine göre ağırlıklandırılmış daha sonra, özelliklerin her bir kombinasyonu için, dominant intimal veya dominant medial kalsifikasyonlarla ilişkili olup olmadığına karar verilmiş ve tüm kombinasyonlara dayanarak kalsifikasyon hakimiyetini ayırmak için optimal bir puan eşiği belirlenmiştir. Eğer bir kalsifikasyon BT'de görünüyor ancak morfolojik özellikler atamak için miktarı çok sınırlıysa, ayırt edilemez olarak sınıflandırılmıştır.

Histolojik ve BT dilimlerinin eşleştirilmesi analizi, önceki literatüre uygun olarak, intimal kalsifikasyonların genellikle kümelenmiş, kalın ve arter boyunca dağınık/yamalı olduğunu göstermiş, buna karşılık medial kalsifikasyonlar genellikle dairesel, ince ve sürekli olarak izlenmiştir. Bu bulgulara dayanarak, skor için özellikler dairesellik, kalınlık ve morfoloji olarak belirlenmiştir.

Dairesellik: Yok (0 puan) ile 270-360 derece (4 puan) arasında, en dairesel kısım dik bir görüş düzlemine göre puanlanmıştır. İntrakraniyal internal karotid arter içindeki maksimum dairesellik skor için kullanılmış. Kalınlık: Kalın (1 puan) veya ince (3 puan) olarak puanlanmıştır. En kalın kalsifikasyon 1.5mm'yi aştığında, arter duvarına dik olarak ölçüldüğünde, kalsifikasyonlar kalın olarak puanlanmıştır. Her iki intrakraniyal internal karotid arterin maksimum kalınlığı skor için kullanılmıştır. Morfoloji: Ayırt edilemez (0 puan), düzensiz/lekesiz (1 puan) veya sürekli (4 puan) olarak puanlanmıştır. Ayırt edilemez ise çok küçük olduğu için herhangi bir morfolojik özellik atanılamayan ve bu nedenle kategorize edilemeyen nokta benzeri kalsifikasyonları tanımlamak için kullanılmıştır. Düzensiz ve/veya yamalı, yayılmış veya düzensiz kalsifikasyonları ifade etmektedir. Sürekli kalsifikasyonlar, daha uzun bir arter segmenti üzerinde düzenli kalsifikasyonlar olarak izlenmiştir. Dominant morfoloji deseni intrakraniyal internal karotid arterlerin yörüngesi üzerinde puanlanmıştır. Toplamda 7 puan ve üzeri alanlar medial tiple kalsifikasyon olarak sınıflandırılmış, 6 puan ve altında puan alanlar intimal tipte kalsifikasyon olarak değerlendirilmiştir. Tomografi kesitleri, Şekil 6'da sunulmuşken, şekil 5 ise bu özelliklere karşılık gelen puanları içermektedir (4)

Özellik	Puanlar
Dairesellik	
- Nokta(lar)	1
- <90 derece	2
- 90-270 derece	3
- 270-360 derece	4
Kalınlık	
- Kalın (>1.5 mm)	1
- İnce (<1.5 mm)	3
Morfoloji	
- Ayırt Edilemez	0
- Düzensiz/Yamalı	1
- Sürekli	4

Şekil 5: İntimal ve medial kalsifikasyonun ayrımı için puanlama (4)



Şekil 6: İntimal ve medial kalsifikasyon ayrım puanlamasına karşılık gelen BT görünümleri (4).

İntrakraniyal kalsifikasyon genellikle 5mm dilim kalınlığında ve aksiyal düzlemde skorlanır. Kavernöz internal karotid arterin ortalama çapının 4-7mm olduğunu ve genellikle aksiyal görüntülerde paralel olarak seyrettiğini düşünürsek, skorlama için uygun dilim sayısı sınırlıdır. İntrakraniyal internal karotid arter kalsifikasyonunun etiyolojisi, intimal ve medial kalsifikasyonların birleşiminden mi yoksa her birinden ayrı mı kaynaklandığı konusunda belirsizlikler bulunmaktadır ancak internal karotid arter kalsifikasyonu, inme ve diğer intrakraniyal vasküler hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir (37, 38).

Kockelkoren ve arkadaşları, intrakraniyal internal karotid arterlerin çoğunluğunun, histolojide görselleştirildiği gibi dominant kalsifikasyon paternine göre doğru bir şekilde puanlandığını veya ayırt edilemez, yok olarak puanlandığını göstermiştir. Kalsifikasyon BT görüntülerinde yokken, bazen hala histolojide çok küçük miktarlarda tespit edilir ancak BT'nin tespit eşiğinin altında kalır. Ayırt edilemez kategori, BT görüntülerinde düzgün bir şekilde sınıflandırılamayacak kadar az görünür kalsifikasyona sahip hastaları temsil eder.Muhtemelen, kalsifikasyon miktarlarının sınırlı olması nedeniyle, bu hastalar aynı zamanda erken müdahaleden en az fayda sağlayanlar olacaktır ve bu nedenle, bu hasta grubu içinde sınıflandırmanın eksikliği daha az önemli kabul edilebilir (4).

2.3 . NÖTROFİL LENFOSİT ORANI ve İNME

Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), sistemik inflamasyonun belirgin bir göstergesi olarak kabul edilir ve akut iskemik inme sonrası mortaliteyi öngörmede yeni bir belirteç olarak ortaya çıkmıştır (39).

NLR, kanser, kardiyak hastalık ve sepsis için prognoz göstergesi olarak kullanılmakta, ayrıca koroner arter hastalığının varlığı ve şiddetiyle ve metabolik sendromla ilişkilendirilmiştir (40- 42).

Endovasküler tedaviden kimin fayda göreceğini öngörmek için yaygın olarak kullanılan bir biyobelirteç yoktur ancak lökosit sayımları akut inme triyajı sırasında rutin olarak alındığından, NLR kolayca erişilebilen bir biyobelirteçtir. Endovasküler tedavi sonuçlarını öngörmek için NLR'nin kullanılanabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. İnme, her yıl yaklaşık 6 milyon ölüm ve tüm ölümlerin %10'dan fazlası ile insan sağlığı için önde gelen tehditlerden biri haline gelmiştir. İki tür inme vardır, biri tüm akut inmelerin %85'ini oluşturan iskemik inme, diğeri hemorajik inmedir. İnme hastalarının prognozunu etkileyen temel faktörlerin belirlenmesi, klinik etkinliği artırmak ve inme hastalarının prognozunu iyileştirmek adına uygun tedavi stratejilerinin geliştirilmesi klinisyenler için kritik öneme sahiptir. İnmenin iki önemli patofizyolojik mekanizması vardır: oksidatif stres ve inflamasyon. İnmeden sonra, inflamatuar yanıt aktive olur ve inflamasyon ikincil beyin hasarında önemli bir rol oynar (43-47) ve bu çeşitli inflamatuar hücrelerin aktivasyonunu ve immünosupresyonunu tetikleyebilen karmaşık bir süreç ile olur. Yapılan çalışmalar, inmenin ilerlemesi ve prognozu üzerinde nötrofillerin ve lenfositlerin farklı rollerini bulmuştur. Nötrofiller, inmeden sonraki ilk birkaç saat içinde iskemik bölgeye geçebilir ve artan doku hasarı, kötü nörolojik prognoz ile ilişkili kimyasal aracıları salabilir, aynı zamanda inme özel bir immünosupresif durumu tetikleyebilir, örneğin nötrofillerin aktivasyonu, lenfositlerin azalmasına yol açar ve belirli lenfosit türleri, önemli beyin koruyucu immün düzenleyiciler olarak kabul edilir; bu lenfositlerin azalması, sinir fonksiyonunun bozulmasına yol açabilir (35,36,48,49,50).

İnflamasyon, ateroskleroz ve arter kalsifikasyonunun gelişiminde merkezi bir rol oynamaktadır. Bazı inflamatuar biyobelirteçler, örneğin C-reaktif protein, interlökin-6 ve fibrinojen koroner kalp hastalığı, karotis aterosklerozu, iskemik inme ve subklinik kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Erken dönemde belirlenen NLR ile inme şiddeti arasında bir korelasyon bildirilmiştir (51-56). Ayrıca başlangıçtaki NLR'nin iskemik inme hastalarında mortalite ve enfarkt boyutu ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.Son yıllarda, NLR, koroner kalp hastalığı veya iskemik inme olan hastalarda bir inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği önerilmekle birlikte NLR'nin inme hastalarında kötü prognozu tahmin etme değeri hala tartışmalıdır. Bazı çalışmalar, NLR'nin mortalite üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını göstermekle beraber (57) diğer bazı çalışmalar ise yüksek NLR'nin inme hastalarında kötü klinik sonuçların bağımsız bir öngörücüsü olduğunu öne sürmektedir (58).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmada, 01.04.2022 ile 13.04.2023 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniğinde takip edilen iskemik inme tanısı almış 1173 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. İskemik inme tanısı karotis sistemine ait akut ve tek taraflı nörolojik defisitin varlığı ve MR görüntülemelerinde difüzyon ağırlıklı sekanslarda difüzyon kısıtlılığı gözlenmesi veya trombektomi işlemi uygulanan hastalarda trombüs materyalinin izlenmesi ile değerlendirildi. Başvuru sırasında kontrastsız bilgisayarlı beyin tomografisi ile hemogram tetkikinin yapılmış olması ve ilk 24 saat içinde CRP, kolesterol, HDL, LDL, trigliserid kalsiyum düzeyi, HbA1c düzeylerinin tetkik edilmesi dahil etme kriterleri olarak alındı.

CRP değerinin laboratuvar üst referans değeri 5 mg/dl'nin üzerinde olması, posterior serebellar arter, posterior inferior serebellar arter, anterior inferior serebellar arter, superior serebellar arter sulama alanında difüzyon kısıtlılığı izlenmesi, her iki serebral hemisferde difüzyon kısıtlılığı izlenmesi, 50 yaş altı ve yapılan görüntüleme tetkiklerinde artefakt izlenmesi dışlama kriterleri olarak kabul edildi. Geçici iskemik inme düşünülen hastalar çalışmaya alınmadı.

Nöroradyolojik görüntülemeler kontrastsız tetkiklerde 2 mm kesit kalınlığı, erişkinde 280-320 mAS, 120vp kullanılarak; 16 dedektörlü (Toshiba, Aquilion Lightning) veya 128 dedektörlü tomografi (Philips İngenuity, Hollanda) cihazı tarafından yapılmakta olup görüntüler hastanenin PACS sistemi ile değerlendirildi. Ölçümler kontrastsız beyin tomografisi aksiyal görüntüler üzerinden yapıldı, gereklilik halinde PACS'la koronal ve sagittal multiparametrik reformatları (MPR) kullanıldı ve sonuçlar kaydedildi.

İncelenen 1173 hastadan 234'ünün belirlenen kriterlere uyduğu saptandı. Kriterlere uyan bu 234 hastanın görüntüleme örnekleri, 2017 yılında Kockelkoren ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan internal karotid arterde intimal ve medial arteriyel kalsifikasyon puanlama yöntemi kullanılarak değerlendirildi (4).

Puanlama sonucunda intrakraniyal internal karotid arter kalsifikasyon tipine göre 3 grup belirlendi. Hastalar: 1) Ağırlıklı olarak medial tipte intrakraniyal internal karotid arter kalsifikasyonu izlenen hastalar (medial grup), 2) Ağırlıklı olarak

intimal tipte intrakraniyal internal karotid arter kalsifikasyonu izlenen hastalar (intimal grup) ve 3) Kalsifikasyon izlenmeyen hastalar (non-kalsifiye grup) olarak gruplandı.

Her 3 grubun ilk başvuru sırasında alınan hemogram örneklerinden nötrofil lenfosit oranı hesaplandı ve bu 3 ayrı grupta anlamlı seviyede farklılık olup olmadığı değerlendirildi.İkincil olarak bu gruplar arasında cinsiyet, yaş ve ilk başvuru zamanını takiben 24 saat içinde yapılan tetkiklerde kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, kalsiyum düzeyi ve HbA1c değerleri arasında anlamlı fark olup olmadığı incelendi. Daha sonra hastalar 70 yaş altı ve 70 yaş üstü olarak gruplandırıldı, bu iki grup arasında kalsifikasyon skoru, NLR, kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, serum kalsiyum düzeyi, HbA1c düzeyleri arasında anlamlı fark olup olmadığı araştırıldı (Tablo1).

4. BULGULAR

İstatistiksel yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde ANOVA (Tukey test), bağımsız örneklem t test, Kruskal-wallis, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır.

Tablo-1

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş		45.0 - 98.0	68.5	68.9 ± 11.5
Yaş	≤ 69			128.0 0.5
	≥70			106.0 0.5
Cinsiyet	Erkek			140.0 0.6
	Kadın			94.0 0.4
NLR		0.7 - 19.0	2.3	2.9 ± 2.4
Kalsiyum		7.6 - 10.6	9.2	9.1 ± 0.5
Kolestrol		87.0 - 345.0	177.0	179.9 ± 44.1
Trigliserit		42.0 - 1272.0	126.0	151.8 ± 110.1
HDL		15.0 - 77.0	40.0	41.9 ± 11.5
LDL		28.0 - 244.0	102.0	109.2 ± 38.2
HBA1C		4.2 - 13.7	6.0	6.7 ± 1.8

Medial grubunda ***hastaların yaşı*** intimal, non kalsifiye gruplarından anlamlı olarak daha yüksekti.

İntimal grubunda ***hastaların yaşı*** non kalsifiye grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 2)

Medial grubunda ***kadın hastaların oranı*** intimal, non kalsifiye gruplarından anlamlı olarak yüksekti. İntimal ve non kalsifiye grupları arasında ***cinsiyet dağılımı*** anlamlı farklılık göstermemiştir. (Tablo 2)

İntimal, medial ve non kalsifiye grupları arasında ***NLR oranı, kalsiyum, kolestrol, trigliserit, HDL, HBA1C değeri*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 2)

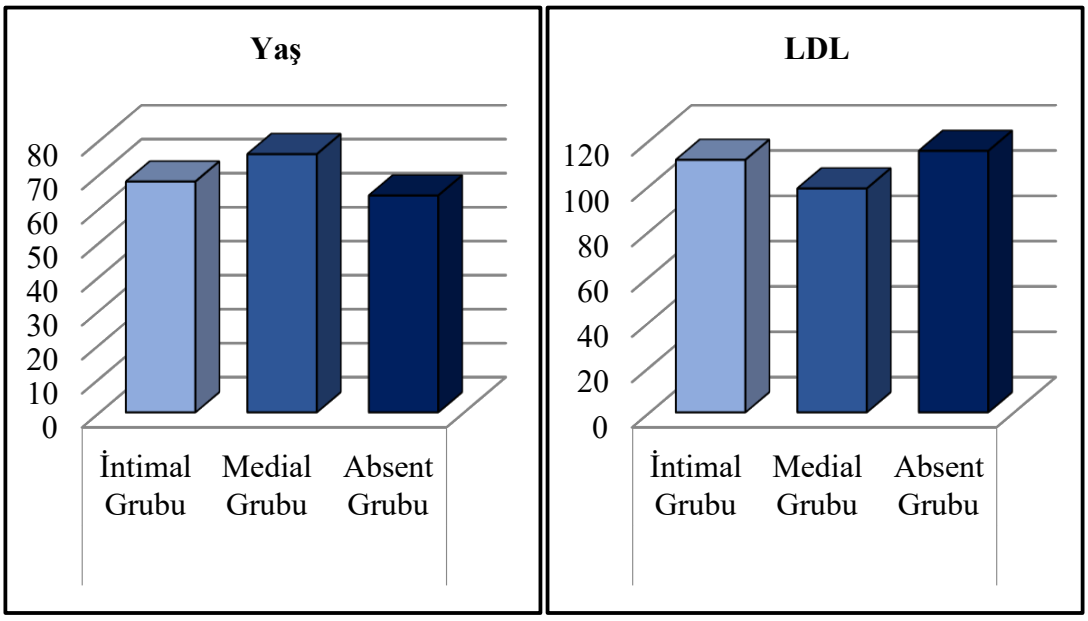
Non kalsifiye grubunda ***LDL değeri*** medial grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. İntimal grubu ile medial ve non kalsifiye grupları arasında ***LDL değeri*** anlamlı farklılık göstermemiştir. (Tablo 2)

Tablo-2

		[1]İntimal Grubu	[2]Medial Grubu	[3]Non Kal. Grubu	p
Yaş	Ort.±ss	67.9 ± 10.3	76.0 ± 9.8	63.8 ± 11.7	***0.000*** [K]
	Medyan	68.0[2]	78.0	62.0[23]	
Yaş	≤ 69 n-%	62 56.4%	19 31.1%	47 74.6%	***0.000*** [X²]
	≥70 n-%	48[2] 43.6%	42 68.9%	16[23] 25.4%	
Cinsiyet	Erkek n-%	72 65.5%	26 42.6%	42 66.7%	***0.006*** [X²]
	Kadın n-%	38[2] 34.5%	35 57.4%	21[2] 33.3%	
NLR	Ort.±ss	3.0 ± 2.4	2.5 ± 1.8	3.0 ± 2.9	0.093 [K]
	Medyan	2.5	2.2	2.0	
Kalsiyum	Ort.±ss	9.1 ± 0.5	9.1 ± 0.6	9.2 ± 0.5	0.809 [K]
	Medyan	9.2	9.1	9.2	
Kolestrol	Ort.±ss	180.4 ± 44.3	173.9 ± 45.7	184.9 ± 42.2	0.300 [K]
	Medyan	175.5	172.0	186.0	
Trigliserit	Ort.±ss	148.6 ± 79.6	155.6 ± 99.5	153.8 ± 157.3	0.699 [K]
	Medyan	128.0	130.0	119.0	
HDL	Ort.±ss	41.0 ± 11.2	43.7 ± 12.3	41.6 ± 11.1	0.298 [K]
	Medyan	39.0	43.0	39.0	
LDL	Ort.±ss	111.4 ± 38.7	98.8 ± 36.6	115.3 ± 37.5	***0.049*** [K]
	Medyan	102.0	97.0[3]	113.0	
HBA1C	Ort.±ss	6.8 ± 1.9	7.0 ± 2.0	6.3 ± 1.2	0.101 [K]
	Medyan	5.9	6.2	5.8	

[K]Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) test [X²]Ki-kare test,

[1]İntimal Grubu ile fark P<0.05, [2]Medial Grubu ile fark p<0.05; [3]Absent Grubu ile fark p<0.05



Erkek hastalarda medial grubunda ***hastaların yaşı*** intimal, non kalsifiye gruplarından anlamlı (p<0.05) daha yüksekti. Erkek hastalarda intimal grubunda ***hastaların yaşı*** non kalsifiye grubundan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. (Tablo 3)

Erkek hastalarda medial grubunda ***yaş≥70 olan hastaların oranı*** absent grubundan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. İntimal grubu ile medial, non kalsifiye grupları arasında ***yaş≥70 olan hastaların oranı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 3)

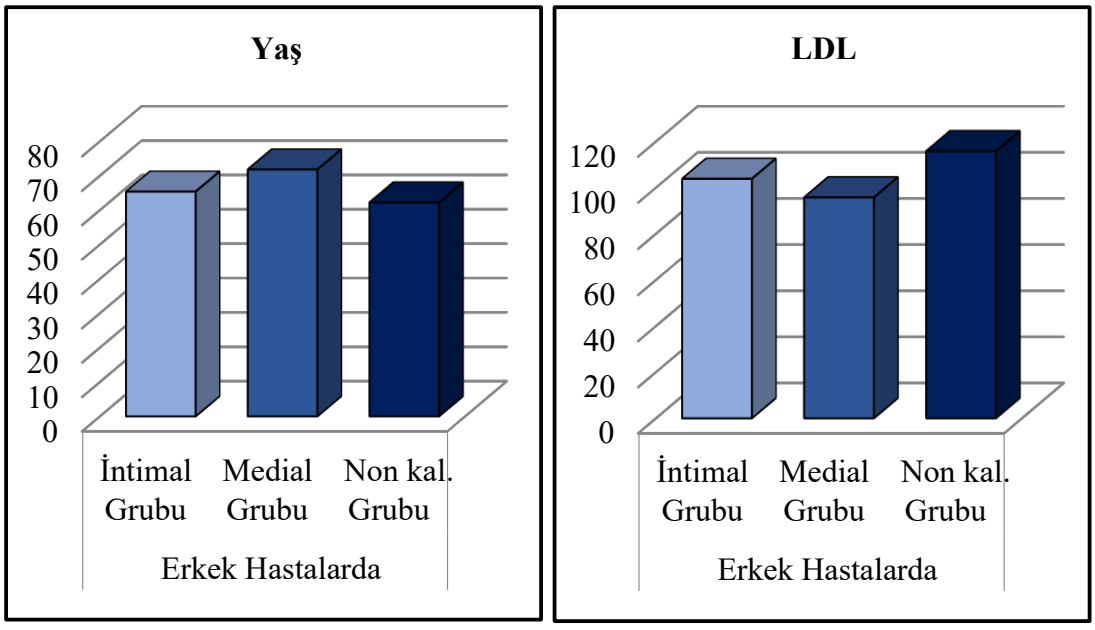
Erkek hastalarda intimal, medial ve Non kalsifiye grupları arasında ***NLR oranı, kalsiyum, kolestrol, trigliserit, HDL, LDL, HBA1C değeri*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 3)

Tablo-3

Erkek		[1]İntimal Grubu	[2]Medial Grubu	[3]Non Kal. Grubu	p
Yaş	Ort.±ss	65.4 ± 9.9	71.8 ± 11.0	62.2 ± 11.2	***0.001*** K
	Medyan	63.5[2]	69.5	58.5[21]	
Yaş	≤ 69 n-%	49 68.1%	13 50.0%	34 81.0%	***0.028*** X^2
	≥70 n-%	23 31.9%	13 50.0%	8[2] 19.0%	
NLR	Ort.±ss	3.2 ± 2.6	2.1 ± 0.9	3.1 ± 3.2	0.089 K
	Medyan	2.6	2.4	2.1	
Kalsiyum	Ort.±ss	9.1 ± 0.4	9.1 ± 0.5	9.2 ± 0.5	0.538 K
	Medyan	9.1	9.1	9.2	
Kolestrol	Ort.±ss	169.5 ± 37.5	170.5 ± 52.1	184.6 ± 46.3	0.180 A
	Medyan	168.5	175.0	189.0	
Trigliserit	Ort.±ss	151.8 ± 82.6	174.0 ± 115.4	171.0 ± 187.0	0.672 K
	Medyan	126.0	150.0	133.5	
HDL	Ort.±ss	38.5 ± 10.3	40.9 ± 14.2	38.8 ± 9.5	0.951 K
	Medyan	38.5	36.5	38.0	
LDL	Ort.±ss	103.8 ± 34.5	95.8 ± 43.5	115.8 ± 41.2	0.093 A
	Medyan	100.0	92.5	116.5	
HBA1C	Ort.±ss	6.8 ± 2.0	7.4 ± 2.2	6.4 ± 1.3	0.120 K
	Medyan	6.0	7.1	5.8	

[A]ANOVA /[K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) test /X^2 Ki-kare test

[1]İntimal Grubu ile fark P<0.05, [2]Medial Grubu ile fark p<0.05



Kadın hastalarda medial grubunda ***hastaların yaşı*** intimal, non kalsifiye gruplarından anlamlı olarak daha yüksekti. Kadın hastalarda intimal ve absent gruplarında ***hastaların yaşı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4)

Erkek hastalarda intimal, medial gruruplarında ***yaş≥70 olan hastaların oranı*** absent grubundan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. İtimal ve medial grupları arasında ***yaş≥70 olan hastaların oranı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4)

Kadın hastalarda intimal, medial ve absent grupları arasında ***NLR ratio, kalsiyum, kolestrol trigliserit, HDL, HBA1C değeri*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4)

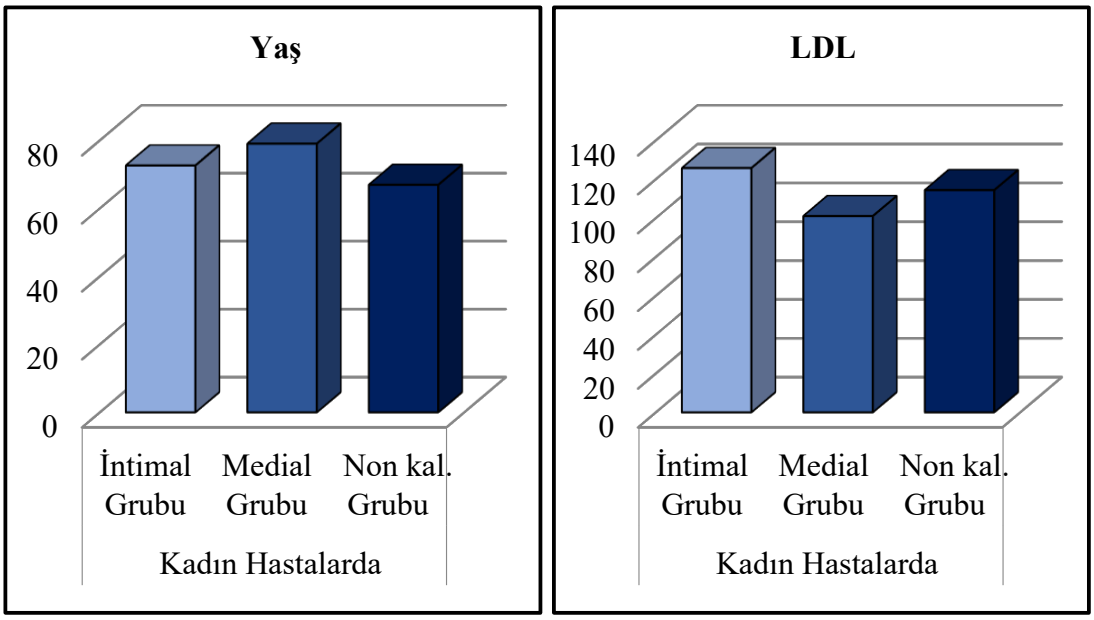
Kadın hastalarda intimal grubunda ***LDL değeri*** medial grubundan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. İntimal grubu ile medial, non kalsifiye grupları arasında ***LDL değeri*** anlamlı farklılık göstermemiştir. (Tablo 4)

Tablo-4

Kadın		[1]İntimal Grubu	[2]Medial Grubu	[3]Non Kal. Grubu	p
Yaş	Ort.±ss	72.6 ± 9.6	79.0 ± 7.6	66.9 ± 12.3	***0.000*** [A]
	Medyan	73.0[2]	80.0	64.0[2]	
Yaş	≤ 69 n-%	13 34.2%	6 17.1%	13 61.9%	***0.003*** [X²]
	≥70 n-%	25 65.8%	29 82.9%	8[12] 38.1%	
NLR	Ort.±ss	2.9 ± 2.0	2.7 ± 2.1	2.8 ± 2.3	0.651 [K]
	Medyan	2.3	2.1	2.0	
Kalsiyum	Ort.±ss	9.2 ± 0.5	9.1 ± 0.7	9.1 ± 0.6	0.871 [K]
	Medyan	9.3	9.2	9.2	
Kolestrol	Ort.±ss	201.0 ± 49.2	176.5 ± 41.0	185.6 ± 33.6	0.055 [A]
	Medyan	189.5	169.0	185.0	
Trigliserit	Ort.±ss	142.7 ± 74.3	141.8 ± 85.0	119.4 ± 56.1	0.383 [K]
	Medyan	132.0	112.0	103.0	
HDL	Ort.±ss	45.8 ± 11.3	45.9 ± 10.4	47.3 ± 12.1	0.828 [K]
	Medyan	41.0	44.0	48.0	
LDL	Ort.±ss	125.7 ± 42.5	101.0 ± 31.0	114.4 ± 29.9	***0.026*** [K]
	Medyan	114.5	98.0[1]	110.0	
HBA1C	Ort.±ss	6.8 ± 1.9	6.8 ± 1.8	6.1 ± 1.2	0.274 [K]
	Medyan	5.9	6.2	5.8	

[A] ANOVA /[K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) test /[X²] Ki-kare test

[1]İntimal Grubu ile fark P<0.05, [2]Medial Grubu ile fark p<0.05



Yaş ≤ 69 olan hastalarda intimal, medial ve absent grupları arasında ***cinsiyet dağılımı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 5)

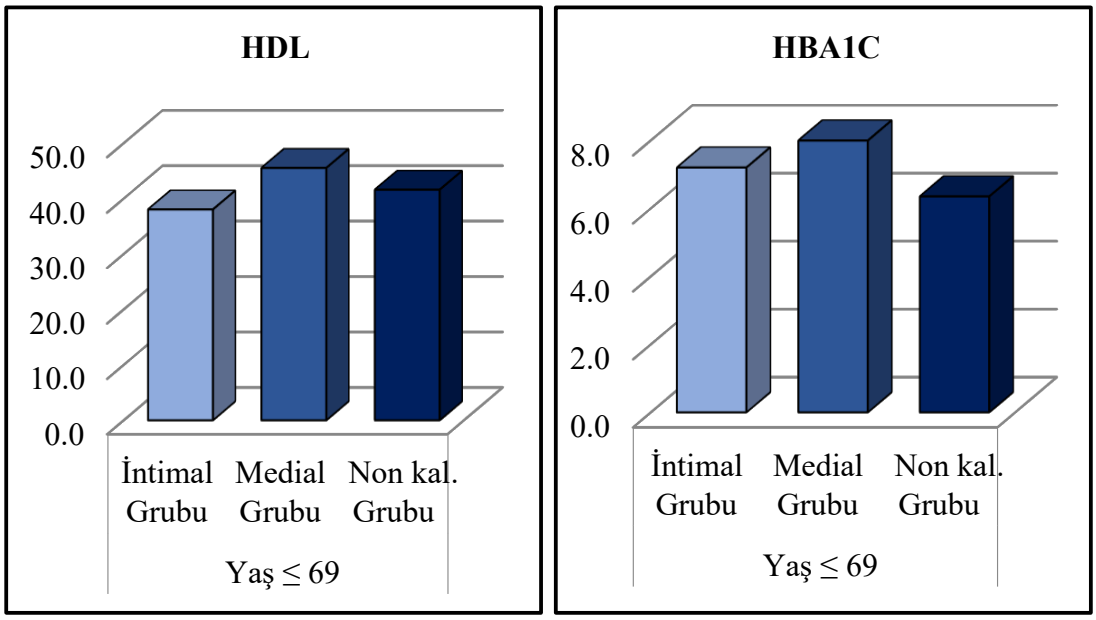
Yaş ≤ 69 olan hastalarda intimal, medial ve non kalsifiye grupları arasında ***NLR , kalsiyım, kolestrol, triglyceride, HDL, LDL değeri*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Yaş ≤ 69 olan hastalarda medial grubunda ***HBA1C değeri*** abdent grubundan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. Yaş ≤ 69 olan hastalarda intimal grubu ile medial, non kalsifiye grupları arasında ***HBA1C değeri*** anlamlı farklılık göstermemiştir. (Tablo 5)

Tablo-5

Yaş ≤ 69		[1]İntimal Grubu	[2]Medial Grubu	[3] Non Kal. Grubu	p
Cinsiyet	Erkek n-%	49 79.0%	13 68.4%	34 72.3%	0.562 X^2
	Kadın n-%	13 21.0%	6 31.6%	13 27.7%	
NLR	Ort.±ss	3.1 ± 2.8	2.0 ± 0.7	2.9 ± 2.4	0.435 K
	Medyan	2.2	2.1	2.0	
Kalsiyum	Ort.±ss	9.2 ± 0.4	9.3 ± 0.6	9.2 ± 0.5	0.733 A
	Medyan	9.2	9.3	9.2	
Kolestrol	Ort.±ss	180.5 ± 42.8	177.9 ± 56.7	190.3 ± 40.2	0.353 K
	Medyan	171.5	173.0	187.0	
Trigliserit	Ort.±ss	166.8 ± 93.7	143.7 ± 84.3	164.2 ± 179.1	0.325 K
	Medyan	139.0	133.0	119.0	
HDL	Ort.±ss	38.0 ± 10.0	45.5 ± 12.4	41.6 ± 10.9	0.062 K
	Medyan	38.5	44.0	38.0	
LDL	Ort.±ss	112.6 ± 37.3	103.6 ± 43.8	119.6 ± 37.1	0.308 K
	Medyan	101.5	98.0	118.0	
HBA1C	Ort.±ss	7.2 ± 2.2	8.0 ± 2.3	6.4 ± 1.3	***0.020*** K
	Medyan	6.1	7.4	5.8[2]	

[A] ANOVA /[K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) test /X^2 Ki-kare test

[2]Medial Grubu ile fark p<0.05



Yaş ≥ 70 olan hastalarda intimal, medial ve non kalsifiye grupları arasında ***cinsiyet dağılımı, NLR oranı, kalsiyum, kolestrol, trigliserit, HDL, LDL, HBA1C değeri*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 6)

Tablo-6

Yaş ≥ 70		[1]İntimal Grubu	[2]Medial Grubu	[3]Non Kal. Grubu	p
Cinsiyet	Erkek n-%	23 47.9%	13 31.0%	8 50.0%	0.200 $^{X^2}$
	Kadın n-%	25 52.1%	29 69.0%	8 50.0%	
NLR	Ort.±ss	3.0 ± 1.7	2.7 ± 2.0	3.2 ± 4.3	0.095 ^{K}
	Medyan	2.7	2.3	2.2	
Kalsiyum	Ort.±ss	9.1 ± 0.5	9.1 ± 0.6	9.0 ± 0.7	0.749 ^{A}
	Medyan	9.1	9.1	9.2	
Kolestrol	Ort.±ss	180.3 ± 46.7	172.1 ± 40.5	169.3 ± 45.5	0.573 ^{A}
	Medyan	176.5	166.5	170.5	
Trigliserit	Ort.±ss	125.3 ± 48.1	160.9 ± 106.2	123.3 ± 50.8	0.312 ^{K}
	Medyan	116.5	128.5	116.5	
HDL	Ort.±ss	44.9 ± 11.5	42.9 ± 12.3	41.7 ± 12.2	0.715 ^{K}
	Medyan	41.5	42.5	41.0	
LDL	Ort.±ss	109.9 ± 40.8	96.6 ± 33.2	102.9 ± 37.2	0.248 ^{A}
	Medyan	103.5	96.5	102.5	
HBA1C	Ort.±ss	6.2 ± 1.5	6.6 ± 1.7	6.0 ± 1.0	0.294 ^{K}
	Medyan	5.8	6.1	5.6	

^{A}ANOVA /^{K} Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) test /$^{X^2}$ Ki-kare test

[2]Medial Grubu ile fark p<0.05

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, intimal ve medial arter kalsifikasyonları olan iki yaygın arter kalsifikasyon tipinin intrakraniyal internal karotid arter üzerindeki etkileri incelenmiş olup ayrıca dominant kalsifikasyon tipleri arasında farklı bir risk profili olup olmadığı değerlendirilmiştir. İntimal, medial ve kalsifiye olmayan gruplarda yaş ortalamaları sırasıyla intimal grupta 67.9, medial grupta: 76, kalsifiye olmayan grupta ise 63.8 idi. Erkek hastalarda yaş ortalamaları sırasıyla 65.4, 71.8 ve 62.2 olarak bulundu. Kadın hastalar incelendiğide: intimal grupta 72.6, medial grupta 79, kalsifiye olmayan grupta ise 66.9 ortalama yaş olarak bulundu. Hem erkek hem de kadın hasta grupları incelendiğinde medial arteriyel kalsifikasyonu olan hastaların yaş ortalaması diğer iki gruba göre daha yüksek bulundu. İntimal kalsifikasyonu olan hastaların yaş ortalaması ise kalsifiye olmayan gruba kıyasla daha ileriydi. Vos ve arkadaşlarının intrakraniyal internal karotid arterdeki kalsifikasyonların kardiyovasküler hastalık risk faktörleriyle ilişkisini araştırdığı çalışmada 1132 hastanın BT incelemeleri değerlendirildiğinde her iki kalsifikasyon tipi için de yaşın önemli bir risk faktörü olduğu, ancak medial kalsifikasyon için yaşın etkisinin daha belirgin olduğu bildirilmiştir (25). Kieffer ve arkadaşlarının, sıçanlarda arter kalsifikasyonunu incelediği araştırmasında yine insanlarda olduğu gibi, sıçanlarda da yaşla birlikte arterlerin kalsifiye olduğu gösterilmiştir (59). Hartiala ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yaşları 40 ile 46 arasında olan 589 olguda koroner arter kalsifikasyon (CAC) prevalansı %19.2 olarak bulunmuştur. Adolesan dönemde yüksek LDL-kolesterol ve sistolik kan basıncının erişkin dönemde CAC'nin bağımsız prediktörleri olduğu belirlenmiş olup, adolesansta maruz kalınan bu risk faktörlerinin koroner kalp hastalığının patogenezinde önemli bir rol oynadığı ve yetişkin dönemde CAC gelişimine katkıda bulunduğu sonucuna varılmıştır (60). Bu bilgiler ışığında, çalışmanızın sonuçlarının literatürdeki bulgularla uyumlu olduğunu ve yaşın medial arteriyel kalsifikasyonla daha yakın olmak üzere her iki arteriyel kalsifikasyonlar için de önemli bir belirleyici olduğunu söyleyebiliriz ancak, bu konuda daha fazla araştırma yapılması

ve farklı popülasyonlarda benzer çalışmaların sonuçlarının karşılaştırılması yararlı olacaktır. Çalışmamızda, medial kalsifikasyonu olan hastaların %57.4'ü kadın idi kadın erkek oranı medial arteriyel kalsifikasyona sahip hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu. Literatürde de medial ağırlıklı kalsifikasyonun daha çok kadın hastalarda ve yaşlı popülasyonda izlendiği bildirilmiştir (25) Çalışmamızda ortalama nötrofil lenfosit oranları intimal, medial ve kalsifiye olmayan gruplar için sırasıyla şu şekilde tespit edilmiştir: intimal grupta 3 ±2.4, medial grupta 2.5± 1.8, kalsifiye olmayan grupta 3±2.9. İntimal ve kalsifiye olmayan gruplarda nötrofil lenfosit oranı medial gruba kıyasla daha yüksek bulunmuş olsa da, bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür, kalsifikasyon tipleri ile ilgili literatürde çalışma bulunmamakla beraber kalsifikasyon ile ilişkisi incelenmiştir. Serrano ve arkadaşlarının çalışmasında, asemptomatik hastalarda NLR lenfosit oranı ile koroner arter kalsifikasyon skoru arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada, asemptomatik hastalarda NLR ve koroner arter kalsifikasyon skoru arasında bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir(61).

Zhou ve arkadaşları tarafından yapılan ve 749 katılımcının katıldığı bir çalışmada arcus aorta kalsifikasyonuna sahip hastalarda yüksek NLR skoru bildirilmiştir (62). Seaoud ve arkadaşlarının çalışmasında da NLR ve PLR'nin kalsifik plakların iyi belirleyicileri olduğu gösterilmiştir (63).

Nam ve arkadaşları tarafından yapılan, Kore'li erkeklerde koroner arter kalsifikasyonu ile NLR arasındaki ilişkiyi inceleyen bir araştırmada NLR, subklinik aterosklerozu olan erkek bireylerde potansiyel kardiyovasküler hastalığı öngörmede önemli bir gösterge olarak bildirilmiştir (64). Forget ve arkadaşlarının, sağlıklı bir popülasyondan elde edilen referans değerlerine dayanarak NLR için normal değerleri belirlemeyi amaçlayan araştırmasında ortalama NLR değeri 1.65 olarak bulunmuş olup normal değerlerin 0.78 ile 3.53 arasında değiştiği belirtilmiştir (65).

Araştırmamızda, kalsifikasyon alt tipleri ve NLR arasındaki ilişki araştırıldığında intimal, medial ve non-kalsifiye gruplar için ortalama NLR değerleri sırasıyla (3.0 ± 2.4), (2.5 ± 1.8) ve (3.0 ± 2.9) olarak tespit edilmiş olıp bu sonuçlar, genel sağlıklı popülasyonun ortalama NLR değerlerinden yüksek bulunmuştur. Üç grup arasında belirgin bir fark bulunmamakla birlikte, çalışmanızda, 70 yaşın altındaki bireylerde NLR incelendiğinde sırasıyla intimal, medial, non kalsifiye gruplarında 3.1 ± 2.8, 2.0 ± 0.7, 2.9 ± 2.4 bulunmuş olup 70 yaş üstündeki hastalarda ise aynı sıra ile : 3.0 ± 1.7, 2.7 ± 2.0, 3.2 ± 4.3 olarak bulunmuştur. Yaş artışı ile beraber intimal kalsifikasyonu olan grupta ortalama NLR değeri (0.1) puan düşüş gösterirken, medial kalsifikasyonu olan hastalarda bu değer (2.0)'ten (2.7)' ye yükselmiştir. Non-kalsifiye gruptaki ortalama NLR ise (2.9)'dan (3.2)' ye yükselmiştir. Elde edilen veriler, NLR nin inme için bir risk faktörü olduğunu göstermiş olup, NLR'nin medial ve intimal kalsifikasyon ve kalsifikasyon izlenmeyen gruplarda yaşa bağlı olarak değişimlerinin farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır, fakat bu ilişkinin tam olarak çözümlenmesi için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Elde ettiğimiz bulgular,ileride yapılacak araştırmalara zemin hazırlayabileceğini düşünmekteyiz. Serum kalsiyum değeri her 3 grup için sırası ile intimal kalsifikasyon grubu, medial kasifikasyon grubu ve non-kalsifiye grubu için Ort.±ss 9.1 ± 0.5 9.1 ± 0.6 9.2 ± 0.5 olarak bulunmuş olup gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde arteriyel kalsifikasyon ve serum kalsiyum oranları arasında farklı sonuçlar bulunmaktadır. Rubin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada serum kalsiyum seviyelerinin yaşlı popülasyonda carotid plak kalınlığı ile korele bulmuştur (66). Golüke ve arkadaşlarını arteriyel kalsifikasyonlar ve serum biyomarkerlerinin sistematik bir incelemesinde, kalsiyum ile arteriyel kalsifikasyon arasındaki olası ilişkiyi araştıran 34 yayınlanmış makale incelenmiştir. Bu çalışmaların çoğunda, kalsiyum ile arteriyel kalsifikasyon arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür
(67). Literatürde serum kalsiyum değerleri genellikle sağlıklı yetişkinler için 8.6 - 10.2 mg/dL arasında değişmektedir (68). Çalışmamızdaki grupların arasında serum kalsiyum değerleri anlamlı fark bulunmamakla beraber, 3 grupta da serum kalsiyum seviyeleri normal sınırlar içinde bulunmuştur.

Çalışmamızda, tüm hastalar incelendiğinde non-kalsifiye grubunda LDL değeri medial grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. İntimal grubu ile medial ve non- kalsifiye grupları arasında LDL değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Sadece kadın hastalar incelendiğinde ise kadın hastalarda intimal grubunda LDL değeri medial grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Erkek hastalarda da en düşük LDL oranı medial arteriyel kalsifikasyonda izlenmekle beraber anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Mikro kalsifikasyonlar intimal plakla beraber bulunup tomografi çözünürlük sınırları içinde görülmeyebilirler ve daha çok sınıflandırılamayan grupta yer almakla birlikte mikrokalsifikasyonların aktif inflamasyon ve artmış rüptür riski ile birlikte olduğu bildirilmektedir (23). Yüksek LDL intimal arteriyel kalsifikasyon için bir risk faktörü olarak belirtilmekte olup (69), çalışmamızda da medial arteriyel kalsifikasyona sahip olan hastaların daha düşük LDL değerlerine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Kolesterol, trigliserid ve HDL değerleri intimal, medial ve non kalsifiye grupları arasında anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Tüm hasta popülasyonunda ise ortalama HDL 41.9 ± 11.5 mg/dL, ortalama trigliserid 151.8 ±110.1 mg/dL, ortalama kolesterol 179.9 ± 44 mg/dL olarak bulundu. Bu değerler Amerikan Kardiyoloji Derneği referans değerleriyle karşılaştırıldığında trigliserid düzeyi sınırda yüksek, HDL düzeyi düşük, LDL düzeyi yüksek olarak bulunmuştur. Çalışmamız kötü lipid profilini inme için risk faktörü olarak saptanmıştır.

Orakzai ve arkadaşlarının çalışmasında 1611 birey elektron ışını tomografisi (EBT) ile CAC açısından taranmış olup non-HDL kolesterol seviyelerinin artan kuartilleri, CAC'nin varlığı ile anlamlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir (70). Yıldız ve arkadaşları, 40 yaş üzeri mamogramlarda BAC (*breast artery calfication*) bulunan 60 premenopozal kadın ve BAC bulunmayan 60 kadın kontrol grubundan oluşan çalışmasında premenopozal kadınlarda BAC ve plazma aterojenik indeksi (PAI), aterojenik katsayı (AC), Castelli risk indeksi-I (CRI-I) ve Castelli risk indeksi-II (CRI-II) arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışma sonucunda hastalık grubunda LDL, non-HDL seviyeleri anlamlı derecede yüksek, HDL seviyeleri ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur (71).

Çalışmamızda tüm gruplarda HbA1c değeri ortalama 6.7 ± 1.8 bulunmuş olup, bu değer 2010 Amerikan Diyabet Derneği, diyabet hastalığı tanı kriteri olan 6.4 üzerindedir ve akut inme geçiren hastalarda risk faktörü olduğu bilinmektedir. Kalsifikasyon tiplerine göre ayrılan gruplarda ise HbA1c düzeyi sırasıyla intimal medial ve non-kalsifiye grupta ortalama 6.8, 7.0, ve 6.3 olarak bulunmuştur. Tüm hasta grubu incelendiğinde fark anlamlı bulunmazken, 69 yaş altı olan hastalarda HbA1c değeri intimal medial ve non-kalsifiye grupta sırasıyla 7.2, 8.0, ve 6.4 olarak bulunmuş olup medial grubunda HbA1c değeri non-kalsifiye grubuna göre istatiksel olarak daha yüksek idi. Jung ve arkadaşları tarafından diyabetik olmayan erkeklerde HbA1c seviyelerine göre CAC prevalansını karşılaştırmak ve HbA1c seviyelerine göre CAC ile insülin direncinin etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmada HbA1c tarafından temsil edilen glikoz durumunun yanı sıra insülin direncinin de CAC ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (72).

2008 yılında Smith ve arkadaşları tarafından yaklaşık 1000 ayak röntgeni, birinci dorsal metatarsal arter kalsifikasyonunun prevalansını belirlemek için incelenmiştir. İncelenen popülasyonun %1.4'ünde 1. dorsal metatarsal arterde medial arteriyel kalsifikasyon bulunmuştur. Bu hastaların %93'ünde tanılı diyabet mevcut olup %100'ünde glikoz toleransı bozukluğu (plazma glikoz konsantrasyonu, glikoz yüklemesinden 2 saat sonra 7.8 mmol/l'den büyük) saptanmıştır. Sonuç olarak birinci dorsal metatarsal arterde medial arter kalsifikasyonunun varlığının glukoz metaboliması bozukluğunun önemli bir göstergesi olduğu öne sürülmüştür (73). Zwakenberg ve arkadaşları tarafından SMART çalışmasından 520 ve DCS kohortundan 198 olmak üzere vasküler hastalık riski taşıyan veya vasküler hastalığı olan hastalar üzerinde kesitsel bir çalışma yürütülmüştür. Çalışmanın sonucunda femoral kalsifikasyon varlığında, çoğu hastada alt ekstremite boyunca intimal arteriyel kalsifikasyon veya medial arteriyel kalsifikasyon bulunduğu ve bunların farklı risk faktörü profilleri ile ilişkili olduğu izlenmiştir. İntimal arteriyel kalsifikasyon ile karşılaştırıldığında, medial arteriyel kalsifikasyon hastaları daha sık diyabet hastası olduğu ve yüksek ABI'ye (*ankle brachial index*) sahip olduğu izlenmiştir (74). Medial arteriyel kalsifikasyonun patogenezi ve vasküler patofizyolojideki rolü üzerine araştırmalar devam etmektedir. Örneğin, Pima Kızılderilileri üzerinde yapılan bir çalışma, tip 2 diyabetli hastalar ve kardiyovasküler mortalite prevalansı ile medial arteriyel kalsifikasyon arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermiştir (75). Diyabetik hastaların medial arteriyel kalsifikasyon ile 1,5 kat mortalite oranı, 5,5 kat amputasyon oranı, 2,4 kat proteinüri oranı, 1,7 kat retinopati oranı ve 1,6 kat koroner arter hastalığı oranı olduğu gözlemlenmiştir (75). Ferrier ve arkadaşları tarafından, ampute olmuş alt ekstremitelerde yapılan çalışmada, diyabetik ve diyabetik olmayan hastaların ekstremitelerinde arter hastalıkları karşılaştırılmış ve diyabetiklerde metatarsal arterlerde %60 tıkanıklık, diyabetik olmayanlarda ise %21 oranında tıkanıklık olduğu belirlenmiştir (76), ayrıca medial arteriyel kalsifikasyon'un özellikle diyabetik nöropati ile güçlü bir ilişkisi olduğu ve Charcot nöroartropatisi olan vaka serisinde %90 ve %78 oranında medial arter kalsifikasyonu bulunduğu gözlemlenmiştir (77).

Anand ve arkadaşlarının çalışmasında daha önce bilinen koroner hastalık öyküsü olmayan 398 Tip 2 diyabetli hastada koroner arter kalsifikasyonu sıklığını ve ilerlemesini araştırmışlardır. Başlangıçtaki koroner arter kalsifikasyon şiddeti ve HbA1c'nin 7'nin üzerinde olmasının CAC'ın ilerlemesinde bağımsız belirleyiciler olduğu tespit edilmiştir (78). Bizim çalışmamızda da tüm hasta popülasyonunda yüksek HbA1c değeri inme için risk faktörü olarak saptanmış olup ayrıca 70 yaş altı popülasyonda medial arteriyel kalsifikasyona sahip grupta diğer gruplara göre HbA1c değeri yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda karşılaştırılan 3 kalsifikasyon grubunu özetlersek, medial arter kalsifikasyonu kadınlarda daha sık izlenmiştir. Medial arteriel kalsifikasyon saptanan hastalar daha ileri yaşta idi. LDL değeri en düşük bu grupta bulundu. 70 yaş altı grupta medial arter kalsifikasyonu olan hastalarda HbA1c değeri yüksek idi. Serum kalsiyum seviyesi, nötrofil-lenfosit oranları arasında anlamlı fark bulunmadı. Genel sağlıklı popülasyon ile karşılaştırıldığında ise 3 grupta da kötü lipid profili olduğu, yüksek HbA1c değerleri ve yüksek nötrofil -lenfosit oranına sahip olduğu saptandı.

Vos ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, intimal kalsifikasyon için erkek cinsiyet, sigara içme; medial kalsifikasyon için ise yaş ve diyabet mellitus, risk faktörleri olarak tespit edilmiştir (25). Golüke ve arkadaşlarının karışık demansı olan hastaların intrakraniyal internal carotid arterlerini incelediği çalışmada, intimal kalsifikasyon için erkek cinsiyet, hipertansiyon, sigara içme, miyokard enfarktüsü; medial kalsifikasyon için ise sadece diyabet mellitus risk faktörü olarak belirlenmiştir (79). Zwakenberg ve arkadaşlarının femoral arterleri incelediği çalışmasında da, intimal kalsifikasyon için sigara içme, periferik arter hastalığı öyküsü, yüksek osteonektin seviyesi; medial kalsifikasyon için ise yaş, diyabet, HbA1c, yüksek ABI (*ankle brachial index*) risk faktörleri olarak vurgulanmıştır (74). Sonuç olarak bizim çalışmamızda da diğer çalışmalardaki bulgulara benzer olarak medial arteriyel kaslfikasyonda daha belirgin olmak üzere her iki kalsifikasyon tipinin de yaşla ilişkili olduğu ve medial kalsifikasyonun diyabet varlığı ile daha ön plana geçtiği görülmüştür. Nötrofil lenfosit oranı ise inme hastalarında risk faktörü olarak yüksek olduğu izlenmişken, intrakraniyal arteriyel kalisifkasyon üzerindeki etkisi çalışmamızda saptanamamıştır. Bu konularda daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamız intrakraniyal arteriyel kalsifikasyon türlerinin demografik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkilerini karşılaştırmalı olarak analiz etmektedir. Bulgular, yaş dağılımının medial tipte kalsifikasyona sahip olan hastalarda diğer 2 gruba göre daha ileri yaşta olduğunu gösterdi, intimal tipte kalsifikasyon izlenen grubun ise kalsifikasyon izlenmeyen gruba göre daha ileri yaşta olduğu izlendi. 69 yaş altı hastalarda, medial grupta HbA1c değerleri non-kalsifiye gruba göre daha yüksek bulundu ayrıca, medial grupta kadın hastaların erkek hastalara oranı, intimal kalsifikasyon izlenen veya kalsifikasyon izlenmeyen hastaların oluşturdukları gruplara göre daha yüksek kadın oraına sahip olduğu izlendi. Tüm hasta popülasyonu incelendiğinde medial arteriyel kalsifikasyon grubunun en düşük LDL değerine sahip olduğu görüldü.

Bu sonuçlar yaş, kadın cinsiyet ve diyabetin medial ağırlıklı kalsifikasyon için risk faktörleri olduğu, erkek cinsiyet ve yüksek LDL değerinin intimal ağırlıklı kalsifikasyon için risk faktörleri olduğunu göstermektedir. Nötrofil-lenfosit oranının tüm gruplarda sağlıklı popülasyondan yüksek olmasına rağmen gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Serum kalsiyum seviyesi gruplar arasında ve genel sağlıklı popülasyon ortalamaları ile karşılaştırıldığında fark izlenmemiştir.

Çalışmamız nötrofil-lenfosit oranı, dislipidemi ve yüksek HbA1c düzeylerinin ve ileri yaşın artmış inme riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, akut iskemik inme risk faktörleri ve kalsifikasyon tipleri arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması için ek araştırmaların gerekliliğini vurgulamaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Rocha-Singh KJ, Zeller T, Jaff MR. Peripheral arterial calcification: prevalence, mechanism, detection, and clinical implications. Catheter Cardiovasc Interv. 2014; 83(6): E212-20.

2. Jonas W. Bartstra, et al. Intracranial arterial calcification: Prevalence, risk factors, and consequences: JACC Review Topic of the Week J Am Coll Cardiol. 2020; 76 (13): 1595– 1604.

3. Ho CY, Shanahan CM. Medial Arterial Calcification: An Overlooked Player in Peripheral Arterial Disease. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2016; 36:1475–1482. 4.Kockelkoren R, Vos A, Van Hecke W, Vink A, Bleys RLAW, Verdoom D, et al. Computed tomographic distinction of intimal and medial calcification in the intracranial internal carotid artery. PLOS ONE 2017; 12(1): e0168360.

5. Fava C, Montagnana M. Atherosclerosis is an inflammatory disease which lacks a common anti-inflammatory therapy: How human genetics can help to this issue. A narrative review. Front Pharmacol. 2018;9:55.

6. Rotzius P, Thams S, Soehnlein O, Kenne E, Tseng CN, Björkström NK, et al. Distinct infiltration of neutrophils in lesion shoulders in ApoE-/- mice. Am J Pathol. 2010;177(1):493- 500.

7. Suh B, Shin DW, Kwon H-M, Yun JM, Yang H-K, Ahn E, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio and ischemic stroke risk in generally healthy adults. PLoS ONE 2017; 12(8): e0183706 .

8. Abedin M, Tintut Y, Demer LL. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramification. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24(7):1161–1170.

9. Lanzer P, Hannan FM, Lanzer JD, Janzen J, Raggi P, Furniss D, et al. Medial arterial calcification: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2021; 78 (11) 1145–1165.

10. Tanimura A, McGregor DH, Anderson HC. Matrix vesicles in atherosclerotic calcification. Proc Soc Exp Biol Med. 1983; 172: 173–177.

11. Giachelli C, Bae N, Lombardi D, Majesky M, Schwartz S. Molecular cloning and characterization of 2B7, a rat mRNA which distinguishes smooth muscle cell phenotypes in vitro and is identical to osteopontin (secreted phosphoprotein I, 2aR). Biochem Biophys Res Commun. 1991; 177: 867–873.

12. Shioi A, Nishizawa Y, Jono S, Koyama H, Hosoi M, Morii H. β-glycerophosphate accelerates calcification in cultured bovine vascular smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995; 15: 2003–2009.
13. Steitz SA, Speer MY, Curinga G, Yang HY, Haynes P, Aebersold R, et al. Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification: upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers. Circ Res. 2001; 89(12):1147-1154.
14. Watson KE, Bostrom K, Ravindranath R, Lam T, Norton B, Demer LL. TGF-β 1 and 25- hydroxycholesterol stimulate osteoblast-like vascular cells to calcify. J Clin IBunvest. 1994; 93: 2106–2113.
15. Tintut Y, Alfonso Z, Saini T, Radcliff K, Watson K, Bostrom K, Demer LL. Multilineage potential of cells from the artery wall. Circulation. 2003; 108: 2505–2510.
16. Towler DA, Bidder M, Latifi T, Coleman T, Semenkovich CF. Diet-induced diabetes activates an osteogenic gene regulatory program in the aortas of low density lipoprotein receptor-deficient mice. J Biol Chem. 1998; 273: 30427–30434.
17. Cheng SL, Shao JS, Charlton-Kachigian N, Loewy AP, Towler DA. Msx2 promotes osteogenesis and suppresses adipogenic differentiation of multipotent mesenchymal progenitors. J Biol Chem. 2003; 278: 45969–45977.
18. Chavkin NW, Chia JJ, Crouthamel MH, Giachelli CM. Phosphate uptake-independent signaling functions of the type III sodium-dependent phosphate transporter, PiT-1, in vascular smooth muscle cells. Exp Cell Res. 2015; 333 (1):39-48.
19. Fisher CM, Gore I, Okabe N, White PD. Calcification of the carotid siphon. Circulation. 1965;32(4):538-48.
20. Vos A, Van Hecke W, Spliet WG, Goldschmeding R, Isgum I, Kockelkoren R, et al. Predominance of nonatherosclerotic internal elastic lamina calcification in the intracranial internal carotid artery. Stroke. 2016;47(1):221-3.
21. Naik V, Leaf EM, Hu JH, Yang HY, Nguyen NB, Giachelli CM, Speer MY. Sources of cells that contribute to atherosclerotic intimal calcification: an in vivo genetic fate mapping study. Cardiovasc Res. 2012;94(3):545-54.
22. Ehara S, Kobayashi Y, Yoshiyama M, Shimada K, Shimada Y, Fukuda D, et al. Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound study. Circulation. 2004;110(22):3424-9.

23. Amann K. Media calcification and intima calcification are distinct entities in chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(6):1599-605.
24. Shi X, Gao J, Lv Q, Cai H, Wang F, Ye R, Liu X. Calcification in atherosclerotic plaque vulnerability: Friend or foe? Front Physiol. 2020;11:56.
25. Vos A, Kockelkoren R, de Vis JB, van der Schouw YT, van der Schaaf IC, Velthuis BK, et al. DUST study group. Risk factors for atherosclerotic and medial arterial calcification of the intracranial internal carotid artery. Atherosclerosis. 2018;276:44-49.
26 Pavlovic AM, Zidverc-Trajkovic J, Milovic MM, Pavlovic DM, Jovanovic Z, Mijajlovic M, et al. Cerebral small vessel disease in pseudoxanthoma elasticum: three cases. Can J Neurol Sci. 2005;32(1):115-8.
27. Wang X, Chen X, Chen Z and Zhang M. Arterial calcification and its association with stroke: Implication of risk, prognosis, treatment response, and prevention. Front. Cell. Neurosci.2022; 16:845215.
28. Bos D, Portegies ML, van der Lugt A, Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Intracranial carotid artery atherosclerosis and the risk of stroke in whites: the Rotterdam Study. JAMA Neurol. 2014;71(4):405-11.
29. Shapiro SD, Goldman J, Morgello S, Honig L, Elkind MSV, Marshall RS, et al. Pathological correlates of brain arterial calcifications. Cardiovasc Pathol. 2019;38:7-13.
30. Christensen NJ. Musicle blood flow, measured by zenon 133 and vascular calcification in diabetics. Acta Med Scan. 1968; 183: 449–454.
31. St. Hilaire C. Medial arterial calcification: A significant and independent contributor of peripheral artery disease. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2022;42:253– 260.
32. Compagne KCJ, Clephas PRD, Majoie CBLM, Roos YBWEM, Berkhemer OA, van Oostenbrugge RJ, et al. MR CLEAN Investigators. Intracranial carotid artery calcification and effect of endovascular stroke treatment. Stroke. 2018;49(12):2961-2968.
33. He XW, Zhao R, Li GF, Zheng B, Wu YL, Shi Y H, et al. Lack of correlation between intracranial carotid artery modified woodcock calcification score and prognosis of patients with acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis. Front. Neurol.2019;10:696.

34. Taoka T, Iwasaki S, Nakagawa H, Sakamoto M, Fukusumi A, Takayama K, et al. Evaluation of arteriosclerotic changes in the intracranial carotid artery using the calcium score obtained on plain cranial computed tomography scan: correlation with angiographic changes and clinical outcome. J. Comput. Assist. Tomogr. 2006; 30, 624–628.

35. Janowitz WR, Agatston AS, and Viamonte M Jr. Comparison of serial quantitative evaluation of calcified coronary artery plaque by ultrafast computed tomography in persons with and without obstructive coronary artery disease. Am. J. Cardiol. 1991; 68:1-6.

36. De Weert TT, Cakir H, Rozie S, Cretier S, Meijering E, Dippel DW, et al. Intracranial internal carotid artery calcifications: association with vascular risk factors and ischemic cerebrovascular disease. AJNR Am J Neuroradiol. 2009;30(1):177-84.

37. Schubert T, Santini F, Stalder F, Bock J, Meckel S, Bonati L, et al. Dampening of blood- flow pulsatility along the carotid siphon: does form follow function? Am J Neuroradiol. 2011;32:1107–12.

38. Chiro GDI, Libow LS. Blood Flow in the Healthy Aged Male. Radiology. 1970;99:103-7.

39. Song SY, Zhao XX, Rajah G, Hua C, Kang RJ, Han YP, et al. Clinical significance of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with ischemic stroke or hemorrhagic stroke: An updated meta-analysis. Front Neurol. 2019;10:1032.

40. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. Am J Emerg Med. 2020;38(3):641-647.

41. Jadoon SK, Soomro R, Ahsan MN, Ijaz Khan RM, Iqbal S, Yasmin F, et al. Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio with clinical, pathological, radiological, laboratory features and disease outcomes of invasive breast cancer patients: A retrospective observational cohort study. Medicine (Baltimore). 2023;102(20):e33811.

42. Butt K, D'Souza J, Yuan C, Jayakumaran J, Nguyen M, Butt HI, Abusaada K. Correlation of the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) with contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary interventions. Cureus. 2020;12(12):e11879.

43. Barthels D, Das H. Current advances in ischemic stroke research and therapies. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2020; 1866:165260.
44. Campbell BCV, Khatri P. Stroke. Lancet. 2020; 396:129–42.
45. Herpich F, Rincon F. Management of acute ischemic stroke. Crit Care Med. 2020;48:1654–63.
46. Elkind MSV, Boehme AK, Smith CJ, Meisel A, Buckwalter MS. Infection as a stroke risk factor and determinant of outcome after stroke. Stroke. 2020; 51:3156–68.
47. Hermann DM, Kleinschnitz C, Gunzer M. Implications of polymorphonuclear neutrophils for ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: predictive value, pathophysiological consequences and utility as therapeutic target. J Neuroimmunol. 2018; 321:138–43.
48. Cai W, Liu S, Hu M, Huang F, Zhu Q, Qiu W, et al. Functional dynamics of neutrophils after ischemic stroke. Transl Stroke Res. 2020; 11:108–21.
49. Petrone AB, Eisenman RD, Steele KN, Mosmiller LT, Urhie O, Zdilla MJ. Temporal dynamics of peripheral neutrophil and lymphocytes following acute ischemic stroke. Neurol Sci. 2019; 40:1877–85.
50. Gill D, Veltkamp R. Dynamics of T cell responses after stroke. Curr Opin Pharmacol. 2016; 26:26–32.
51. Li JJ, Zhu CG, Yu B, Liu Y-X, Yu M-Y. The role of inflammation in coronary artery calcification. Ageing Res Rev 2007;6(4):263- 270.
52. Weissberg PL, Bennett MR. Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340:1928-1929.
53. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C- reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. N Engl J Med 2004;350:1387-1397.
54. Ammirati E, Moroni F, Norata GD, Magnoni M, Camici PG. Markers of inflammation associated with plaque progression and instability in patients with carotid atherosclerosis. Mediators Inflamm 2015;2015:718329.

55. Cao JJ, Thach C, Manolio TA, Psaty BM, Kuller LH, Chaves PHM, et al. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study. Circulation 2003;108:166-170.
56. Sung JH, Lee JE, Samdarshi TE, Nagarajarao HS, Taylor JK, Agrawal KK, et al. C- reactive protein and subclinical cardiovascular disease among AfricanAmericans: (the Jackson Heart Study). J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2014;15:371-376.
57. Shi J, Peng H, You S, Liu Y, Xu J, Xu Y, et al. Increase in neutrophils after recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis predicts poor functional outcome of ischaemic stroke: a longitudinal study. Eur J Neurol. 2018; 25:687–45.
58. Yilmaz E, Bayram Kacar A, Bozpolat A, Zararsiz G, Gorkem BS, Karakukcu M, et al. The relationship between hematological parameters and prognosis of children with acute ischemic stroke. Childs Nerv Syst. 2017; 34:655–61.
59. Kieffer P, Robert A, Capdeville-Atkinson C, Atkinson J, Lartaud-Idjouadiene I. Age- related arterial calcification in rats. Life Sciences 2000; 66 (24): 2371-2381.
60. Hartiala O, Magnussen CG, Kajander S. Knuuti J, Ukkonen H, Saraste A et al. Adolescence risk factors are predictive of coronary artery calcification at middle age: The cardiovascular risk in young Finns study. J Am Coll Cardiol. 2012; 60 (15): 1364–1370.
61. Serrano CV Jr, de Mattos FR, Pitta FG, Nomura CH, de Lemos J, Ramires JAF, Kalil- Filho R. Association between neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios and coronary artery calcification score among asymptomatic patients: Data from a Cross- Sectional Study. Mediators Inflamm. 2019;2019:6513847.
62. Zhou S, Cai B, Zhang Y, Wang L, Liu X, Xu G. The relationship between neutrophil-to- lymphocyte ratio and aortic arch calcification in ischemic stroke patients. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017;26(6):1228-1232.
63. Seaoud E, Selim N, Esherbiny I, Mostafa A. Can mean platelet volume, platelet /lymphocyte ratio and neutrophil /lymphocyte ratio predict severity of coronary artery calcification assessed by multidetector CT coronary angiography?, Zagazig University Medical Journal, 2021; 27(1):165-173.

64. Nam SH, Kang SG Song SW. The neutrophil-lymphocyte ratio is associated with coronary artery calcification in asymptomatic Korean males: A Cross-Sectional Study. BioMed Res Int. 2017:2017: 1989417

65. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? BMC Res Notes. 2017 Jan 3;10(1):12.

66. Rubin MR, Rundek T, McMahon DJ, Lee HS, Sacco RL, Silverberg SJ. Carotid artery plaque thickness is associated with increased serum calcium levels: the Northern Manhattan study. Atherosclerosis. 2007; 194(2):426-32.

67. Golüke NMS, Schoffelmeer MA, De Jonghe A, Emmelot-Vonk MH, De Jong

68. Goldstein DA. Serum Calcium. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 43.Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK250

69. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. Nephrol Dial Transplant. 2003;18(9):1731-40.

70. Orakzai SH, Nasir K, Blaha M, Blumenthal RS, Raggi P. Non-HDL cholesterol is strongly associated with coronary artery calcification in asymptomatic individuals. Atherosclerosis 2009; 202(1): 289-295.

71. Yıldız A, Seçen Ö, Yıldız C, Çiçekçi M. Relationship between breast arterial calcification and lipid profile, plasma atherogenic index, Castelli's risk index and atherogenic coefficient in premenopausal women. IJC Metabolic & Endocrine. 2016; 11: 19-22.

72. Jung CH, Rhee EJ, Kim KJ, Kim BY, Park SE, Chang Y, et al. Relationship of glycated hemoglobin A1c, coronary artery calcification and insulin resistance in males without diabetes. Archives of Medical Research, 2015; 46 (1): 71-77.

73. Smith CD, Bilmen JG, Iqbal S, Robey S, Pereira M. Medial artery calcification as an indicator of diabetic peripheral vascular disease. Foot & Ankle International.

76. Ferrier TM. Comparative study of arterial disease in amputated lower limbs from diabetics and non-diabetics (with special reference to feet arteries). Med J Aust. 1967;1(1):5-11.

77. Clouse ME, Gramm HF, Legg M, Flood T. Diabetic osteoarthropathy. Clinical and roentgenographic observations in 90 cases. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1974;121(1):22-34.

78. Anand DV, Lim E, Darko D, Bassett P, Hopkins D, Lipkin D, et al. Determinants of progression of coronary artery calcification in Type 2 Diabetes: Role of glycemic control and inflammatory/vascular calcification markers. J Am Coll Cardiol. 2007; 50 (23) 2218–2225.

79. Golüke NMS, de Brouwer EJM, de Jonghe A, Claus JJ, Staekenborg SS, Emmelot-Vonk MH, de Jong PA, Koek HL. Intracranial artery calcifications: Risk factors and association with cardiovascular disease and cognitive function. J Neuroradiol. 2022 May;49(3):281-287