

Stent Restenozunu Öngördürmede Eozinofil-Lenfosit Oranının Kullanışlılığı

Usefulness of Eosinophil-Lymphocyte Ratio to Predict Stent Restenosis

Mehmet Zihni Bilik, Mehmet Ata Akıl, Halit Acet, Murat Yüksel, Mustafa Oylumlu, Nihat Polat, Adem Aktan, Sait Alan

ÖZET

Amaç: Stent içi restenoz (SR), perkütan koroner girişimin (PKG) önemli komplikasyonlarından biridir. Eozinofil ile SR arasındaki ilişkiyi ortaya çıkaran çok sayıda çalışma olmasına rağmen, literatürde eozinofil-lenfosit oranı (ELO)'nın SR gelişimi ile ilişkisi hakkında veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada, hastaların başvuru ELO değerlerinin SR ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Çalışmaya, daha önce koroner stent takılmış olup hastanemize stabil angina nedeniyle başvuran ve tekrar koroner anjiyografisi yapılan 314 hasta dahil edildi. Hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Anjiyografik olarak SR tespit edilen 197 kişi hasta grubuna alındı, stentleri açık olan 117 hasta ise kontrol grubuna dahil edildi.

Bulgular: Yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, platelet sayısı, platelet-lenfosit oranı (PLO), hemoglobin düzeyleri ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ölçümleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Başvuruda bakılmış olan kan beyaz küre sayısı (WBC), nötrofil, eozinofil, C-reaktif protein (CRP), ELO ve nötrofil-lenfosit oranı (NLO) değerleri SR grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek lenfosit değerleri daha düşüktü. Tüm hastalar ELO düzeylerine göre iki gruba ayrıldığında, yüksek-ELO grubunda düşük-ELO grubuna kıyasla daha sık SR görüldü. Başvuru ELO değerinin $\geq 0,745$ olması durumunda, SR'u %64 sensitivite ve %61 spesifite ile öngördürebildiği saptandı.

Sonuç: Bu çalışmada ELO değerleri kontrol grubuna kıyasla SR grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Çalışmadan elde ettiğimiz bulgular ışığında kolay ve ucuz bir yöntem olan ELO, SR açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir ve yüksek ELO, SR için bir öngördürücü olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Koroner restenoz, stentler, eozinofiller, lenfositler

ABSTRACT

Objective: Stent restenosis (SR) is an important complication of percutaneous coronary intervention. There are many studies explored the relation of eosinophils with SR, however, there is no data about relationship between eosinophil-lymphocyte ratio (ELR) and SR. In this study we aimed to investigate the relationship between the value of ELR on admission and SR.

Methods: The study was included 314 patients who had been applied a coronary stent implantation and they were admitted to cardiology clinic with stabile angina and underwent repeat coronary angiography. The data obtained from patients were analyzed retrospectively. The patient group was consisted of 197 patients who were diagnosed as SR, and the control group was consisted of 117 patients whose stents were patent angiographically.

Results: The groups were similar in terms of age, gender, hypertension, diabetes mellitus, LDL-C, HDL-C, platelet count, platelet-lymphocyte ratio (PLR), hemoglobin and left ventricle ejection fraction (LVEF). White blood cell (WBC), neutrophil, eosinophil, C-reactive protein (CRP), ELR and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) on admission were higher in the SR group compared to the controls. All patients were categorized into two groups according to ELR values and SR was more frequent in the high ELR group compared to low ELR group. An ELR value of ≥ 0.745 predicted SR with 64% sensitivity and 61% specificity.

Conclusion: In this study ELR was found statistically higher in SR patients compared to the controls. According to our data ELR as an inexpensive and easy method, may contribute to determination of high risk patients and increased ELR can be used as a predictor of SR.

Key words: Coronary restenosis, stents, eosinophils, lymphocytes

GİRİŞ

Perkütan koroner girişim (PKG), koroner arter hastalığının (KAH) tedavisinde en yaygın kullanılan revaskülarizasyon yöntemidir. PKG'in günümüzdeki en önemli sorunlarından birisi stent içi restenozdur (SR). Girişimsel kardiyoloji ve antiplatelet tedavi konusundaki önemli gelişmelere rağmen SR önemini korumaya devam etmektedir. Koroner artere stent yerleştirme ile endotel tabakasında hasar meydana geldiği ve bunun sonucunda enflamatuvar sürecin aktivasyonuna yol açan hücresel yanıtın ortaya çıktığı bildirilmiştir [1,2]. SR gelişiminde enflamasyonun önemli bir rolü mevcuttur. Arteriyal hasara bağlı artmış olan enflamatuvar durumun, SR'un temel mekanizmalarından olan neointimal hiperplazi ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur [3]. Stent implantasyonundan sonra geç dönemde ortaya çıkan SR'nun patogenezinde arteriyal duvar iyileşmesinin gecikmesi ve stente karşı oluşan, özellikle eozinofillerin önemli bir rol üstlendiği allerjik reaksiyonların da yer aldığı enflamasyon tespit edilmiştir[4]. Yapılan bazı çalışmalarda nötrofil, lenfosit, monosit ve eozinofil gibi enflamasyonda aktif görev yapan bazı hematolojik parametrelerin ve nötrofil-lenfosit oranı (NLO), platelet-lenfosit oranı (PLO) gibi parametrelerin SR ile ilişkisi ortaya konulmuştur [5-7]. Ancak bildiğimiz kadarıyla SR ile eozinofil-lenfosit oranı (ELO) arasındaki ilişki henüz çalışılmamıştır. Bu çalışmada daha önce stent takılmış olup kontrol anjiyografide SR tespit edilen hastaların işlem öncesi ELO'nı, SR gelişmeyen hastaların değerleri ile kıyasladık. Böylece SR ile ELO arasındaki ilişkiyi araştırarak SR'unu öngördürmede ELO değerlerinin kullanılıp kullanılmayacağını tespit etmeyi amaçladık.

YÖNTEMLER

Çalışma Populasyonu

Çalışmaya daha önce koroner artere stent uygulanmış olup Ocak 2013-Mayıs 2015 tarihleri arasında hastanemiz kardiyoloji kliniğine başvuran ve herhangi bir nedenle tekrar koroner anjiyografisi yapılan ve stentleri anjiyografik olarak görüntülenmiş olan toplam 314 hasta dahil edildi. Hastaların klinik, anjiyografik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak analiz edildi. Bunlardan 197 hastada anjiyografik olarak SR tespit edildi ve bu hastalar hasta

grubuna dahil edildi. Anjiyografik olarak stentleri açık tespit edilen 117 hasta ise kontrol grubuna dahil edildi. Hastaların tekrar koroner anjiyografiye alınma nedenleri ya invazif olmayan testlerde iskemi saptanması (Miyokard perfüzyon sintigrafisi ya da treadmill testi) ya da klinik olarak hastaların Klass 3-4 anginalarının olması idi. Çalışmaya stent içi trombüsü olan hastalar, akut koroner sendromu olanlar, geçirilmiş koroner bypass öyküsü olanlar, alerji öyküsü olanlar, aktif enfeksiyonu olanlar, karaciğer veya böbrek hastalığı olanlar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar, hematolojik ve immünolojik hastalık öyküsü olanlar, sistemik enflamatuvar hastalığı olanlar, malignite öyküsü olanlar, antienflamatuvar veya immünsupresif ilaç tedavisi alanlar dahil edilmedi.

Hematolojik ve Biyokimyasal Testler

Hastalardan başvuru sırasında alınan venöz kandan hematolojik ve biyokimyasal testler çalışılmıştır. Kandaki şekilli elemanların sayısı ve tiplerinin tespiti otomatik bir tam kan sayımı analiz cihazı (Abbott Cell- Dyn 3700; Abbott Laboratory, Illinois, USA) ile rutin olarak her hastadan yapılmıştır. ELO, kan eozinofil sayısının, kan lenfosit sayısına oranlanmasıyla elde edildi.

Anjiyografik Analiz

Koroner anjiyografi, femoral arter yoluyla Judkins tekniği kullanılarak sol ve sağ koroner arteriogramlar alınarak gerçekleştirilmiştir. Dijital olarak kaydedilmiş olan koroner anjiyogramların kantitatif analizi yapıldı. Koroner anjiyogramlar, hastaların klinik bilgilerinden habersiz iki girişimsel kardiyolog tarafından değerlendirildi. Stent restenozu, stent öncesi ve sonrası 5 mm'lik alan ile stent içinde gelişen darlık olarak kabul edildi. Darlığın, normal damar çapına oranla $\geq 50\%$ olması ciddi restenoz olarak kabul edildi.

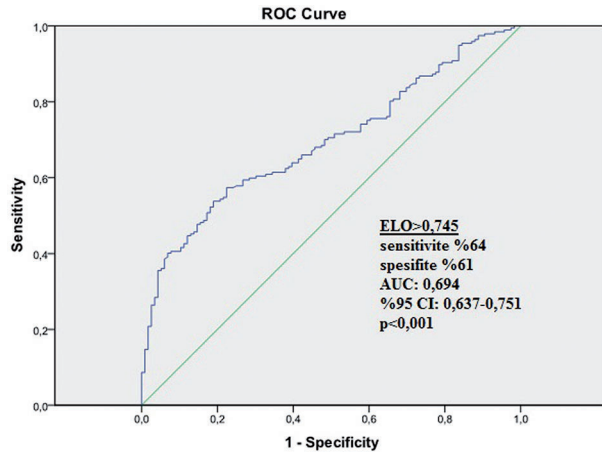
İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS istatistik programının 18.0 versiyonu (SPSS Inc., Chicago, Illinois) kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin dağılımının tespiti için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak verildi ve iki grup arasındaki karşılaştırmalarda Student-t testi kulla-

nıldı. Kategorik veriler yüzde olarak ifade edildi ve gruplar arasındaki karşılaştırmada ki-kare testi kullanıldı. Stent restenozunu öngördüren optimum ELO eşik değerini saptamak için receiver operating characteristic (ROC) curve analizi kullanıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 314 hasta, SR gelişen (n=197) ve kontrol grubu (n=117) şeklinde iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik ve laboratuvar verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara kullanımı, glukoz, üre, kreatinin, trigliserid, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, platelet sayısı, PLO, hemoglobin düzeyleri ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ölçümleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Başvuruda bakılmış olan tam kan sayımı parametrelerinden beyaz küre sayısı (WBC), nötrofil, eozinofil, C-reaktif protein (CRP) düzeyleri SR grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek iken, lenfosit değerleri anlamlı olarak daha düşüktü. ELO ve NLO, SR grubunda daha yüksek idi ($p<0,001$, $p=0,045$ sırayla) (Tablo 1, şekil 1). Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar en yüksek spesifite ve en yüksek sensitiviteyi sağlayan ELO değerine göre iki gruba ayrıldığında, Yüksek ELO grubunda ($ELO\geq 0,745$) SR gelişme sıklığı %67, düşük ELO grubunda ($ELO<0,745$) SR gelişme sıklığı %53 olarak saptandı ($p=0,002$) (Tablo 2).



Şekil 1. Eozinofil-lenfosit oranı (ELO) için ROC eğrisi analizi. AUC, eğri altında kalan alan; CI, güven aralığı (confidence interval)

Receiver operating characteristic (ROC) eğrisi analizi sonucunda, başvuru ELO değerinin $\geq 0,745$ olması durumunda, SR'u %64 sensitivite ve %61 spesifite ile öngördürebildiği saptandı ($p<0,001$) (Şekil 1).

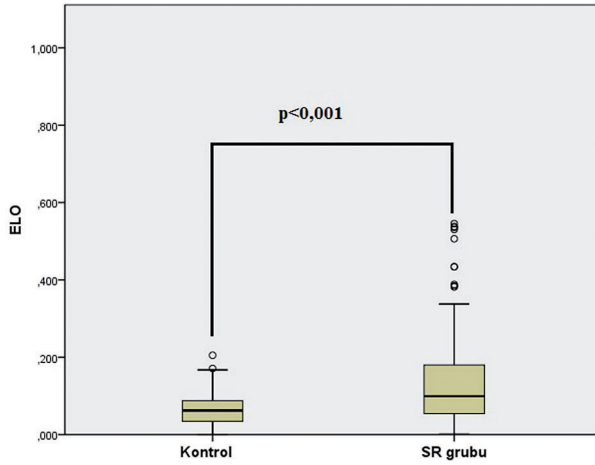
Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hasta gruplarının demografik ve laboratuvar bulguları

	Stent Restenoz (n=197)	Kontrol Grubu (n=117)	p
Yaş, yıl	63±11	64±12	0,661
Erkek cinsiyet, n(%)	131 (66)	73 (62)	0,466
Hipertansiyon, n (%)	82 (41)	43 (33)	0,287
Diabetes mellitus, n (%)	53 (27)	29 (25)	0,405
Sigara, n (%)	74 (38)	38 (32)	0,216
Glukoz, mg/dl	138±70	156±106	0,108
Üre, mg/dl	39±20	41±25	0,427
Kreatinin, mg/dl	0,89±0,23	0,95±0,27	0,077
Trigliserid, mg/dl	185±124	180±85	0,721
Total kolesterol, mg/dl	172±43	176±38	0,527
LDL-kolesterol, mg/dl	101±36	101±30	0,925
HDL-kolesterol, mg/dl	36±9	38±12	0,145
CRP, mg/dl	2,6±1,5	1,1±0,6	<0,001
Hemoglobin, g/dl	13,3±2,1	13,1±2,2	0,352
WBC, $\times 10^3/\mu\text{l}$	9,1±2,1	8,1±1,7	<0,001
Nötrofil, $\times 10^3/\mu\text{l}$	6,1±2,0	4,9±1,6	<0,001
Lenfosit, $\times 10^3/\mu\text{l}$	2,1±0,7	2,4±0,9	<0,001
Eozinofil, $\times 10^3/\mu\text{l}$	0,268±0,21	0,165±0,13	<0,001
Platelet, $\times 10^3/\mu\text{l}$	256±67	252±84	0,657
ELO	0,146±0,14	0,067±0,04	<0,001
NLO	3,61±2,84	2,89±2,32	0,045
PLO	148±141	131±118	0,279
LVEF, %	51,2±11,2	51,7±11,4	0,664

CRP, C-reaktif protein; ELO, eozinofil-lenfosit oranı; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; NLO, nötrofil-lenfosit oranı; PLO, platelet-lenfosit oranı; SR, stent restenozu; LVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; WBC, beyaz küre sayısı

Tablo 2. Yüksek ve düşük ELO gruplarında SR görülme sıklığı

	Düşük ELO grubu (n=135)	Yüksek ELO grubu (n=179)	p
Stent restenozu yok, n (%)	63 (47)	54 (30)	0,002
Stent restenozu var, n (%)	72 (53)	125 (70)	



Şekil 2. Stent restenozu (SR) grubu ve kontrol grubunun ELO düzeylerinin box-plot grafik ile karşılaştırılması. ELO, eozinofil-lenfosit oranı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, restenoz gelişen grupta başvuru ELO değerleri, kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayrıca, yüksek ELO grubunda SR gelişme sıklığı, düşük ELO grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. $ELO > 0,745$ değerlerinde SR'unu %64 sensitivite ve %61 spesifite ile öngördürebildiğini tespit ettik.

PKG, ciddi koroner arter darlıklarının tedavisinde en yaygın kullanılan revaskülarizasyon yöntemidir. Ayrıca, karotis arter ve diğer periferik arter darlıklarında da kullanılmaktadır [8]. Stent restenozu, PKG sonrası görülebilen, mortalite ve morbidite ile ilişkili en önemli sorunlardan biridir. SR gelişimi, kompleks ve çok faktörlü bir süreçten oluşmaktadır. Temel mekanizması tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, enflamasyonun ve enflamasyona yol açan bazı durumların restenoz için önemli risk faktörleri olduğu belirtilmiştir. Stent restenozu ile ilişkilendirilen temel mekanizmalardan bir tanesi stent yerleştirme sonucu ortaya çıkan mekanik hasara bağlı lokal vasküler enflamasyon, bir diğeri de sistemik enflamasyondur. Sonuçta, stent içinde neointimal proliferasyon gelişmesi ile stent restenozu gelişmektedir [1,2]. Çeşitli enflamasyon markırları ile SR'u arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmıştır. Sistemik enflamasyonun göstergelerinden biri olan CRP, kardiyovasküler sonuçları öngördüren bir parametre olarak kullanılmıştır [9]. Ayrıca bir meta analizde işlem öncesi yüksek CRP düzey-

lerinin, stent implantasyonu sonrası SR gelişme riskini gösterebilen önemli bir öngördürücü olduğu tespit edilmiştir [10]. Bizim çalışmamızda da SR gelişen grupta CRP düzeyleri kontrol grubuna oranla anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Hematolojik parametrelerden WBC, nötrofil, monosit, lenfosit ve eozinofillerin enflamasyon sürecinde çok önemli görevleri mevcut olup bu parametreler aynı zamanda enflamasyon göstergesi olarak da kullanılmaktadır. Artmış WBC sayısı, KAH için bağımsız bir risk faktörü olup kardiyovasküler olay gelişim sıklığı ile de ilişkilidir [11]. Hatta sağlıklı bireylerde bile yüksek WBC sayısı, uzun dönem izlemlerde KAH veya miyokard enfarktüsü gelişimi açısından risk faktörü olarak bulunmuştur [12].

Nötrofil, eozinofil ve monosit gibi enflamasyonla ilişkili parametrelerin KAH gelişimiyle ilişkisi ortaya konulmuş olup bu parametrelerin kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile yakın bir korelasyonu mevcuttur [13]. Lenfosit sayısının ise kardiyovasküler olay gelişimi ile ters bir korelasyonu mevcuttur. Lenfosit sayısının düşük olması kardiyovasküler olay gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir [14,15].

WBC, nötrofil, monosit ve eozinofil yüksekliği ile lenfosit düşüklüğünün stent trombozu ve stent restenozu ile de ilişkisi gösterilmiştir [1,2,5]. Ayrıca yapılan çalışmalarda NLO [7], PLO, lenfosit-monosit oranının da kardiyovasküler sonuçlarla ilişkisini tespit eden, stent trombozu ve SR gelişimini öngördürebildiğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır [6,16-18]. Yayınlanmış çalışmalara benzer olarak bu çalışmada da, WBC, nötrofil, eozinofil düzeyleri SR grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek iken, lenfosit değerleri ise SR grubunda anlamlı olarak daha düşüktü. Ayrıca, SR grubundaki NLO değerlerini kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek tespit ettik. Ancak PLO ile SR arasında ilişki saptamış olan çalışmalardan farklı olarak biz bu çalışmamızda, PLO değerleri açısından SR grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tespit edemedik.

Eozinofillerin, ateroskleroz gelişiminde potansiyel düzenleyiciler olarak görev yapabildiği gösterilmiştir. Eozinofillerin sitotoksik ve protrombotik medyatörleri üretebilmeleri; katyonik proteinler ve

peroksidaz içermeleri; reaktif oksijen türlerini üretebilme yetenekleri; endotel hasarını, platelet aktivasyonunu ve fibroblastların kollojen salgılamasını indükleyebilmeleri bu görüşü destekleyen bulgulardır [19,20]. PKG uygulanmış olan 909 hastayı içeren bir çalışmada, eozinofil sayısının yüksek olmasının, uzun dönem mortalite riskini öngördürebildiği tespit edilmiştir [21]. Yapılan başka bir çalışmada eozinofil aktivasyonunu gösteren bir belirteç olan eozinofilik katyonik protein düzeylerinin yüksek olması, stent takılan hastalarda kötü klinik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur [5]. Ek olarak, SR gelişiminde stent implantasyonu sonrası damarda alerjik bir reaksiyon geliştiği [22], eozinofillerin aktive olarak stentin metal stratlarının etrafında neointimal hiperplaziye neden olan kronik enflamasyona yol açtığı gösterilmiştir [23].

Rittersma ve ark.'larının yayınlamış oldukları bir çalışmada, balon anjiyoplasti sonrası restenoz gelişen 16 hastadan ve stent implantasyonu sonrası restenoz gelişen 16 hastadan elektif direksiyonel aterektomi yöntemiyle restenoz doku örnekleri alınıp histolojik olarak analiz edilmiş; balon anjiyoplasti grubuna kıyasla stent restenoz grubu doku örneklerinin, anlamlı şekilde daha fazla eozinofil içerdiğini ve eozinofillerin özellikle stent stratlarının etrafındaki dokuda yoğunlaşmış olduğunu göstermişlerdir. Elde ettikleri bulgulara göre, koroner artere müdahale sonrası özellikle de stent implantasyonu sonrası oluşan endotel hasarına karşı alerjik komponent içeren immün cevap geliştiğini öne sürmüşlerdir [24].

Yayınlamış olan başka çalışmalarda da, stent takılan hastalarda alerjik reaksiyonların stent restenoz gelişimine katkıda bulunduğu saptanmıştır [25]. Stent restenozu gelişen bir vakanın histolojik incelemesinde restenotik dokuda eozinofil infiltrasyonun olduğu granülasyon dokusu tespit edilmiştir [26].

Bu bulgulara göre stent implantasyonu sonrası damar duvarında eozinofillerin toplanıyor olması ve restenoz gelişen stent stratlarının etrafında çok miktarda eozinofil bulunmuş olması, stent restenoz gelişiminde alerjik enflamatuvar reaksiyonların da rol oynadığını göstermektedir [24].

Eozinofil sayısının yüksek olması ve lenfosit sayısının düşük olması, stent restenozu için risk

faktörü olarak görülmektedir. Eozinofil sayısının ve eozinofilleri aktive eden bazı proteinlerin SR ile ilişkisi araştırılmasına rağmen, bildiğimiz kadarıyla literatürde henüz SR ile ELO arasındaki ilişkiyi araştıran bir araştırma mevcut değildir. Bu çalışmada, ELO'nun stent restenozu gelişimi için bir risk faktörü olarak kullanılıp kullanılamayacağını retrospektif olarak araştırdık. Çalışma sonucunda, SR gelişen grupta ELO değerlerini SR gelişmeyen kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulduk. Ayrıca, çalışma popülasyonumuzu ELO düzeylerine göre iki gruba ayırdığımızda, düşük-ELO grubuna kıyasla, yüksek-ELO grubundakilerde daha sık SR gelişmiş olduğunu gördük.

Çalışmamızın önemli kısıtlılıklarından bazıları, çalışmanın retrospektif olarak düzenlenmiş olması ve tek merkezli olarak yapılmış olmasıdır. Ayrıca hastalara takılmış olan stentlerin intravasküler ultrason (IVUS) veya optik koherens tomografi ile stent apozisyonunu değerlendirme, SR'nun önemli nedenlerinden olan stent malpozisyonunu dışlama konusunda yardımcı olabilirdi. Fakat bu yöntemler, rutin olarak her hastaya uygulanmadığından bu çalışmaya alınan hastalarda uygulanmamıştır. Stent uzunluğu ve çapı, SR gelişimi için bağımsız birer öngördürücü olarak kabul edilmektedir. Ancak, çalışmamıza alınan hastaların çoğunun ilk işlemi dış merkezde yapılmış olduğundan ve bu verilere ulaşamadığımızdan, takılmış olan stentlerin uzunluğu ve çapı ile ilgili verilerimiz istatistiksel olarak kullanılmak için yetersizdi. Bu da çalışmamızın önemli kısıtlılıklarından biri olarak kabul edilebilir.

Sonuç olarak, stent takılmış olan ve restenoz tespit edilen hastaların işlem öncesi bakılan ELO değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu. Elde ettiğimiz bulgulara göre stent takılmış olan hastalarda stent restenozunu öngördüren parametrelere ek olarak basit ve ucuz bir parametre olan ELO'nun bakılması, stent restenozu gelişimi açısından hastaların riskini belirlemeye yardımcı olabilir. Ancak, daha geniş hasta popülasyonuna sahip ve prospektif olarak yapılacak araştırmalarla ELO'nun SR ile olan bu ilişkisinin gösterilmesi ELO'nun yaygın olarak kullanılmasını sağlayabilir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

- Li JJ, Nie SP, Zhang CY, et al. Is inflammation a contributor for coronary stent restenosis? *Med Hypotheses* 2007;68:945-951.
- Jukema JW, Verschuren JJ, Ahmed TA, Quax PH. Restenosis after pci. Part 1: Pathophysiology and risk factors. *Nat Rev Cardiol* 2012;9:53-62.
- Kornowski R, Hong MK, Tio FO, et al. In-stent restenosis: Contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:224-230.
- Niccoli G, Montone RA, Ferrante G, Crea F. The evolving role of inflammatory biomarkers in risk assessment after stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1783-1793.
- Niccoli G, Sgueglia GA, Conte M, et al. Eosinophil cationic protein and clinical outcome after bare metal stent implantation. *Atherosclerosis* 2011;215:166-169.
- Oylumlu M, Yıldız A, Yüksel M, et al. Usefulness of platelet-lymphocyte ratio to predict stent thrombosis in patients with st elevation myocardial infarction. *Kosuyolu Heart J* 2014;17:81-85.
- Turak O, Ozcan F, Isleyen A, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict bare-metal stent restenosis. *Am J Cardiol* 2012;110:1405-1410.
- Polat N, Elbey MA, Akil E, et al. Karotis arteri stent yerleştirme: Tek merkez deneyimi ve klinik sonuçları. *Dicle Med J* 2014;41
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of c-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Eng J Med* 2002;347:1557-1565.
- Ferrante G, Niccoli G, Biasucci LM, et al. Association between c-reactive protein and angiographic restenosis after bare metal stents: An updated and comprehensive meta-analysis of 2747 patients. *Cardiovasc Revasc Med* 2008;9:156-165.
- Horne BD, Anderson JL, John JM, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1638-1643.
- Yarnell JW, Patterson CC, Sweetnam PM, Lowe GD. Haemostatic/inflammatory markers predict 10-year risk of ihd at least as well as lipids: The caerphilly collaborative studies. *Eur Heart J* 2004;25:1049-1056.
- Meyer-Sabellek W, Brasch H: Atherosclerosis, inflammation, leukocyte function and the effect of statins. *J Hypertens* 2006;24:2349-2351.
- Ommen SR, Gibbons RJ, Hodge DO, Thomson SP. Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;79:812-814.
- Bian C, Wu Y, Shi Y, et al. Predictive value of the relative lymphocyte count in coronary heart disease. *Heart Vessels* 2010;25:469-473.
- Acet H, Ertas F, Akil MA, et al. Novel predictors of infarct-related artery patency for st-segment elevation myocardial infarction: Platelet-to-lymphocyte ratio, uric acid, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Anatol J Cardiol* 2015;15:648-656.
- Yüksel M, Yıldız A, Oylumlu M, et al. The association between platelet/lymphocyte ratio and coronary artery disease severity. *Anatol J Cardiol* 2015;15:640-647.
- Murat SN, Yarlioglu M, Celik IE, et al. The relationship between lymphocyte-to-monocyte ratio and bare-metal stent in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016. pii: 1076029615627340
- Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, et al. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1982;97:78-92.
- Chihara J, Yamamoto T, Kurachi D, et al. Possible release of eosinophil granule proteins in response to signaling from intercellular adhesion molecule-1 and its ligands. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;108 Suppl 1:52-54.
- Toor IS, Jaumdally R, Lip GY, et al. Eosinophil count predicts mortality following percutaneous coronary intervention. *Thromb Res* 2012;130:607-611.
- Budinger L, Hertl M: Immunologic mechanisms in hypersensitivity reactions to metal ions: An overview. *Allergy* 2000;55:108-115.
- Nakatani M, Takeyama Y, Shibata M, et al. Mechanisms of restenosis after coronary intervention: Difference between plain old balloon angioplasty and stenting. *Cardiovasc Pathol* 2003;12:40-48.
- Rittersma SZ, Meuwissen M, van der Loos CM, et al. Eosinophilic infiltration in restenotic tissue following coronary stent implantation. *Atherosclerosis* 2006;184:157-162.
- Koster R, Vieluf D, Kiehn M, et al. Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis. *Lancet* 2000;356:1895-1897.
- Kawano H, Koide Y, Baba T, et al. Granulation tissue with eosinophil infiltration in the restenotic lesion after coronary stent implantation. *Circ J* 2004;68:722-723.