

■ Orijinal Makale

Stent Restenozunu Tahmin Etmede Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksinin Rolü

Role of Systemic Immune Inflammation Index in Predicting Stent Restenosis

 Ahmet Balun*

Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi, Kardiyoloji Bölümü, Balıkesir, Türkiye

Öz

Amaç: Koroner arter hastalığı için implante edilen stentlerin restenozu önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır ve hangi hastalarda gelişebileceği net değildir. Aterosklerotik süreçte ve stent içi restenozda inflamasyon önemli bir rol oynamaktadır. Çalışmamızda stent içi restenozu tahmin etmede Sistemik immün inflamasyon indeksinin (SII) kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada Haziran 2019 ile Haziran 2022 yılları arasında akut koroner sendrom veya stabil anjina pektoris ile hastaneye başvurup başarılı stent implantasyonu uygulanmış ve sonrasında 1 yıl içinde stabil anjina pektoris nedeniyle tekrar koroner anjiyografi yapılmış hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların ikinci yapılan koroner anjiyografileri öncesinde alınan rutin hemogram testinden SII değeri (Platelet x Nötrofil) / (Lenfosit) formülü ile hesaplanmıştır. Toplam 213 hasta çalışmaya dahil edilmiştir ve hastalar stent içi restenoz olan (n:58) ve restenoz olmayan (n:155) olarak iki gruba ayrılmıştır.

Bulgular: SII ortanca değeri restenoz (+) olan grupta daha yüksek saptandı (920 vs 582, p=0,001). SII değeri ile restenoz arasındaki ilişki ROC eğrisi ile değerlendirildi ve 809 optimal kesme değerinin %60,3 sensitivite ve %64,5 spesifisite ile restenozu tahmin ettiği belirlendi (Eğri altındaki alan: 0,642; %95 GA: 0,559-0,725, p=0,001). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde Diabetes mellitus (OR:2,409, CI %95: 1,228-4,727, p=0,011), hiperlipidemi (OR:2,703, CI %95: 1,335-5,472, p=0,006) ve Log10 SII'nin (OR:3,659, CI %95: 1,360-9,848, p=0,010) stent içi restenozun bağımsız öngördürücüsü olduğu saptandı.

Sonuç: Stent içi restenozda diabet, hiperlipidemi ve inflamasyon önemli rol oynamaktadır. Bir inflamasyon belirteci olan ve kolay hesaplanabilen SII'nin stent içi restenozunun bağımsız öngördürücüsü olduğu görülmüştür. Stent içi restenozu tahmin etmede inflamasyon belirteçlerinin katkısı olabileceği düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Sistemik immün inflamasyon indeks, Stent içi restenoz, İnflamasyon, Ateroskleroz

Sorumlu Yazar*: Ahmet Balun, Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi, Kardiyoloji Bölümü, Balıkesir, Türkiye

E-posta: abalun@bandirma.edu.tr

Orcid: 0000-0002-7723-9912

Doi: 10.18663/tjcl.1206970

Geliş Tarihi: 18.11.2022 Kabul Tarihi: 29.01.2023

Abstract

Aim: Restenosis of implanted stents for coronary artery disease is an important problem and it is not clear in which patients it may develop. Inflammation plays an important role in the atherosclerotic process and in-stent restenosis. In our study, we aimed to investigate the usability of the Systemic immune inflammation index (SII) in predicting in-stent restenosis.

Material and Methods: In the study, patients who were admitted to the hospital with acute coronary syndrome or stable angina pectoris and underwent successful stent implantation between June 2019 and June 2022 and then underwent coronary angiography again within 1 year due to stable angina pectoris were retrospectively analyzed. The SII value was calculated by the formula (Platelet x Neutrophil) / (Lymphocyte) from the routine hemogram test taken before the second coronary angiography of the patients. A total of 213 patients were included in the study, and the patients were divided into two groups as those with in-stent restenosis (n:58) and those without restenosis (n:155).

Results: The median level of SII was found to be higher in the group with restenosis (+) (920 vs 582, p=0.001). The relationship between the SII value and restenosis was evaluated with the ROC curve, and the optimal cut-off value of 809 was determined to predict restenosis with 60.3% sensitivity and 64.5% specificity (Area under the curve: 0.642; 95% CI: 0.559-0.725, p=0.001). In multivariate logistic regression analysis, Diabetes mellitus (OR:2.409, CI 95%: 1.228-4.727, p=0.011), hyperlipidemia (OR:2.703, CI 95%: 1.335-5.472, p=0.006) and Log10 SII (OR:3,659, CI 95%: 1.360-9.848, p=0.010) was found to be an independent predictor of in-stent restenosis.

Conclusion: Diabetes, hyperlipidemia and inflammation play an important role in in-stent restenosis. SII, which is an inflammation marker and can be calculated easily, was found to be an independent predictor of in-stent restenosis. It should be considered that inflammation markers may contribute to the prediction of in-stent restenosis.

Keywords: Systemic immune inflammation index, In-Stent restenosis, Inflammation, Atherosclerosis

Giriş

Koroner arter hastalığının altın standart tedavisi haline gelen perkütan koroner girişimlerde koroner arterdeki lezyonlar için stent implantasyonu yapılmaktadır. Ancak implante edilen stentlerde nativ damarlar gibi ateroskleroz ve neointimal hiperplazi nedeniyle stent içi restenoz görülebilmektedir [1]. Stentin proksimal ve distal 5mm'lik segmentleri de içeren stent içi %50 ve üzeri darlıklar stent içi restenoz olarak değerlendirilmektedir [2]. Stent içi restenozu literatürde erken ve geç stent restenozu olarak ikiye ayrılmıştır [3]. Stent içi restenozda aterosklerotik süreç dışında stent malpozisyonu, uygun boyutta stent implante edilmemesi, yeterli stent açıklığı sağlanmaması gibi işlem kaynaklı nedenlere bağlı olabilir. Ancak optimal perkütan koroner işleme ve optimal medikal tedaviye rağmen stent içi restenozlarıyla karşılaşmaktayız. Özellikle diabetes mellitus, hiperlipidemi gibi komorbiditesi olanlarda stent içi restenoz sık olarak izlenmektedir [4]. Erken dönemde stent içi restenozları genellikle işleme bağlı olduğu geç stent restenozlarının da ateroskleroz ve neointimal hiperplaziye bağlı olduğu düşünülmektedir. Stent içi restenozunu öngörebilmek, stent restenozu gelişebilecek hastalara ilaç kaplı stent implante edilmesi, daha yakın takibe çağırılması, sıkı lipidemik ve glisemik kontrol yapılması açısından önemlidir.

Aterosklerozda ve stent içi restenozda inflamasyonun önemi

gösterilmiş ve çeşitli inflamasyon parametreleri geliştirilmiştir [5,6]. Sistemik immün inflamasyon indeksi (SII)'de son yıllarda geliştirilen inflamasyon parametrelerinden biridir ve trombosit lenfosit ve nötrofil değerleriyle hesaplanmaktadır. SII, aterosklerotik hastalıklar dışında infeksiyon hastalıkları, kanser gibi hastalıkların prognozunu göstermek içinde son yıllarda kullanılmıştır [7-9]. Bizim çalışmamızdaki amaç stent içi restenozunu tahmin etmede SII'nin kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma retrospektif olarak dizayn edilmiştir. Çalışmaya Haziran 2019 ile Haziran 2022 yılları arasında hastanemize akut koroner sendrom veya stabil anjina pektoris ile başvurup perkütan koroner girişim ile başarılı stent implantasyonu uygulanmış ve sonrasında 1 yıl içinde tekrar koroner anjiyografi yapılmış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik ve klinik değerlerine hastane kayıt sistemi üzerinden ulaşılmıştır. Çalışma Helsinki bildirgesine uygun olarak gerçekleştirilmiştir ve yerel etik kurul onayı alınmıştır.

Stent trombozu ile başvuran, daha önce koroner bypass cerrahisi olan hastalar ve ilk perkütan koroner girişimde stent implantasyonu optimal olmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Yine ikili antiplatelet tedaviye şiddetli intoleransı olan veya alerjisi olanlar, hematolojik hastalık öyküsü olanlar, kronik böbrek hastalığı olanlar, şiddetli karaciğer hastalığı

olanlar, trombositopeni ve trombositozu olanlar, antikoagülan kullanan hastalar, aktif enfeksiyonu olan, kronik enflamatuar hastalığı ve malignitesi olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Stent proksimal ve distal 5 mm'sini kapsayan segmentte %50 ve üzeri darlık olması stent içi restenozu olarak değerlendirilmiştir, Kantitatif ölçüm ile darlık düzeyi hesaplanmıştır. Hastaların ikinci yapılan koroner anjiyografi öncesinde alınan rutin hemogram ve biyokimya testleri hastane kayıt sisteminden elde edilmiştir. SII değeri (Platelet x Nötrofil) / Lenfosit formülü ile hesaplanmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 23 paket programı ile yapıldı. Sürekli değişkenler için veri normal dağılıma uyuyorsa ortalama \pm standart sapma olarak, normal dağılıma uymuyorsa medyan [Q1-Q3] ve kategorik değişkenler yüzdeler olarak sunuldu. Normal dağılım gösteren iki bağımsız

grubun karşılaştırılması için Student t testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan iki bağımsız grubun karşılaştırılması için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-Kare testi uygulandı. Stent restenozunda SII'nin tanı testi olarak kullanılması, özgüllük ve duyarlılık değerleri ROC eğrisi kullanılarak hesaplandı. P değerleri için $<0,05$ 'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Toplam 213 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar restenoz (+) ve restenoz (-) olarak iki gruba ayrılmıştır. Restenoz (+) grupta yaş ortalaması $57,8 \pm 11,6$ olan 58 hastadan, Restenoz (-) grupta yaş ortalaması $60,6 \pm 12$ olan 155 hastadan oluşmaktaydı. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. Çalışmaya katılan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların Demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar parametreleri

	Restenoz - (n:155)	Restenoz + (n:58)	p
Demografik Veriler			
Yaş (Yıl)	60,6 \pm 12	57,8 \pm 11,6	0,12
Erkek Cinsiyet, n (%)	118 (76,1)	44 (75,9)	0,55
Komorbidite, n (%)			
Diabetes Mellitus	54 (34,8)	32 (55,2)	0,006
Hipertansiyon	64 (41,3)	24 (41,4)	0,556
Hiperlipidemi	42 (27,1)	24 (41,4)	0,034
Aktif Sigara Kullanımı	54 (24,8)	27 (46,6)	0,08
LVEF %	51,3 \pm 10,7	47,8 \pm 11,8	0,041
Prezentasyon, n (%)			
AKS	100 (64,5)	42 (72,4)	0,178
SAP	55 (35,5)	16 (27,6)	
Anjiyografik Bulgular			
Stent Uzunluğu	18,1 \pm 5,9	20 \pm 5,8	0,047
Stent Çapı	3,2 \pm 0,5	3,1 \pm 0,5	0,083
İlaç Salımlı Stent, n (%)	39 (25,2)	13 (22,4)	0,412
Laboratuvar Değerleri			
Hemoglobin, (g/dL)	13,9 \pm 1,7	13,8 \pm 1,8	0,772
Beyaz küre sayısı, (103/uL)	10,2 \pm 4,3	11,7 \pm 3,4	0,113
Nötrofil sayısı, (103/uL)	7,12 \pm 4,04	8,29 \pm 3,42	0,052
Lenfosit sayısı, (103/uL)	2,36 \pm 1,65	2,02 \pm 0,86	0,138
Trombosit, (103/uL)	225,4 \pm 79,9	259,8 \pm 104,1	0,011
Kreatinin, (mg/dL)	0,95 \pm 0,2	1,02 \pm 0,25	0,04
Total Kolesterol, (mg/dL)	180,9 \pm 37,6	186,4 \pm 54,8	0,537
LDL-Kolesterol, (mg/dL)	110,6 \pm 33,6	109 \pm 36,6	0,51
HDL-Kolesterol, (mg/dL)	42,3 \pm 9,3	33,6 \pm 9,8	$<0,001$
SII	582 [377-1096]	920 [517-1810]	0,001

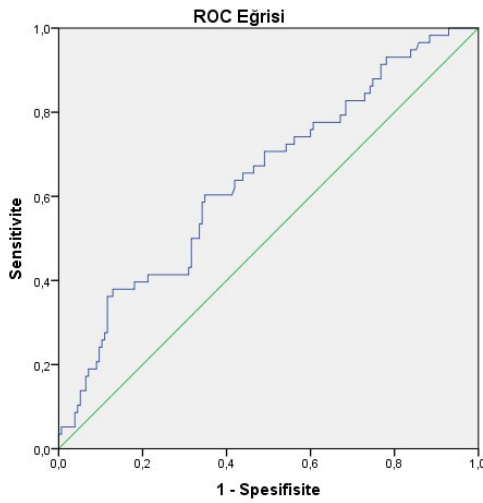
Restenoz (+) olan grupta restenoz (-) olan gruba göre daha fazla diabetes mellitus gözlenmiştir ($p=0,006$). Hipertansiyon, hiperlipidemi ve aktif sigara kullanımı açısından gruplar arasında fark yoktur. Restenoz (+) olan grubun Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($47,8 \pm 11,8$ vs $51,3 \pm 10,7$, $p=0,041$). Her iki grubun anjiyografik bulguları karşılaştırıldığında Restenoz (+) olan

hastalara daha uzun stent implante edildiği izlenmiştir ($20 \pm 5,8$ vs $18,1 \pm 5,9$, $p=0,047$).

Laboratuvar bulguları incelendiğinde restenoz (+) olan grupta platelet sayısı anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir ($259,8 \pm 104,1$ vs $225,4 \pm 79,9$, $p=0,011$). Restenoz (+) olan grupta kreatinin değeri anlamlı olarak daha fazla olduğu izlenmiştir ($1,02 \pm 0,25$ vs $0,95 \pm 0,2$, $p=0,04$). Hastaların lipid profilleri

incelendiğinde ise HDL kolesterol seviyesi Restenoz (+) olan grupta daha düşüktür ($33,6 \pm 9,8$ vs $42,3 \pm 9,3$, $p < 0,001$). SII ortanca değeri restenoz (+) olan grupta daha yüksek saptanmıştır (920 vs 582, $p = 0,001$). Gruplar arasında diğer laboratuvar parametreleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

SII değeri ile restenoz arasındaki ilişki ROC eğrisi ile değerlendirildi (Figür 1). SII'nin 809 optimal kesme değerinin %60,3 sensitivite ve %64,5 spesifisite ile restenozu tahmin ettiği belirlendi (Eğri altındaki alan: 0,642; %95 GA: 0,559-0,725, $p = 0,001$).



Figür 1.

Tablo 2. Stent restenozunu etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analizi

	Tek Değişkenli	Çok Değişkenli
	Odds Oranı (%95 Güven aralığı)	Odds Oranı (95% Güven aralığı)
Stent Uzunluğu	1,053 (1,000-1,108, $p = 0,048$)	1,043 (0,987-1,102, $p = 0,132$)
Kreatinin	4,106 (1,050-16,046, $p = 0,042$)	2,014 (0,457-8,865, $p = 0,355$)
LVEF	0,972 (0,947-0,999, $p = 0,043$)	0,977 (0,948-1,007, $p = 0,132$)
Diabetes mellitus	2,302 (1,246-4,254, $p = 0,008$)	2,409 (1,228-4,727, $p = 0,011$)
Hiperlipidemi	1,899 (1,010-3,570, $p = 0,046$)	2,703 (1,335-5,472, $p = 0,006$)
Log10 SII	4,710 (1,903-11,661, $p = 0,001$)	3,659 (1,360-9,848, $p = 0,01$)

Çalışmamızda literatüre benzer şekilde diabetes mellitusu olan hastalarda daha sık stent içi restenozu olduğu izlenmiştir [17]. Diabetes mellitus pek çok yolak ile ateroskleroza ve stent içi restenozu yol açtığı bilinmektedir. Diabetli hastalarda vasküler düz kas hücrelerinde fenotipik farklılıkların gözlemlendiği ve bu hastalarda kronik olarak aktive olan IL-1 β 'nin daha agresif adezyonayolaştığı gösterilmiştir [18]. Ayrıca diabetik hastalarda hiperlipidemi ve makrofajlarda artmış LDL kolesterol alımının hızlı bir ateroskleroza neden olmaktadır [19]. Ateroskleroz gelişiminde ana rol oynayan hiperlipideminin tedavisinde LDL kolesterolün düşürülmesi ve HDL kolesterolünün artırılması hedeflenmektedir. Özellikle LDL kolesterol seviyesinin yüksek olduğu durumlarda aterosklerozun arttığı ve hızlandığı daha

çok değişkenli lojistik regresyon analizinde Diabetes mellitus (OR:2,409, CI %95: 1,228-4,727, $p = 0,011$), hiperlipidemi (OR:2,703, CI %95: 1,335-5,472, $p = 0,006$) ve Log10 SII'nin (OR:3,659, CI %95: 1,360-9,848, $p = 0,010$) stent içi restenozunun bağımsız öngördürücüsü olduğu saptandı (Tablo 2).

Tartışma

Çalışmamızda, klinik uygulamada kolayca kullanılabilir SII değerinin stent içi restenoz gelişiminde anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir ve Diabetes Mellitus, hiperlipidemi ve Log10 SII'nin stent içi restenozunun bağımsız öngördürücüleri olduğu izlenmiştir. Literatürde SII ile koroner arter hastalığı ciddiyeti ve prognozu ilişkilendirilmiş olsa da stent içi restenozu gelişimi ile ilişkisini gösteren ilk çalışmadır [10,11].

Aterosklerozun kronik inflamatuvar hastalık olduğu ve gelişiminde inflamasyonun rol aldığı daha önceki çalışmalar ile gösterilmiştir [12]. Son yıllarda nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı gibi belirteçlerin inflamasyonun göstergesi olduğu ve bunların aterosklerozla ilişkisi olduğu gösterilmiştir [13,14]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde trombosit, nötrofil ve lenfosit değerleri ile bir inflamasyon belirteci olan SII değerleri hesaplanmıştır ve ateroskleroza yol açarak stent restenozuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Nötrofillerin trombotik süreçleri tetikleyebilir ve aterosklerozda da rol alır [15]. Trombositlerde endotel ile ilişkisi ile homeostaz sağlamanın yanı sıra endotel hücrelerinin aktivasyonu ile inflamatuvar süreçlerin başlamasına ve ateroskleroza yol açmaktadır [16].

önceki çalışmalarda gösterilmiş [20]. Çalışmamızda benzer şekilde stent içi restenoz gözlenen hastalarda daha fazla hiperlipidemi izlenmiştir. Ancak laboratuvar değerlerine bakıldığı zaman restenoz izlenen ve izlenmeyen grupta benzer oranda LDL kolesterol izlenmiştir, hastalar daha öncesinde koroner arter hastalığı tanısı konduğu için düzenli statin tedavisi aldıkları düşünülmektedir bu nedenle LDL kolesterol açısından anlamlı fark saptanmamış olabilir. Ayrıca çalışmamızda daha önceki çalışmalara benzer şekilde stent içi restenozu olan grupta daha düşük HDL kolesterol düzeyi izlenmiştir [21]. HDL endotel makrofajlarından kolesterol çıkışını sağlamak yanında oksidasyonu, vasküler inflamasyonu ve trombozu azaltarak ateroskleroza karşı koruyucudur [22].

Stent içi restenozu için stent tipi, uzunluğu ve genişliği de önemli faktörlerdir. Son yıllarda geliştirilen yeni jenerasyon ilaç salımlı stentlerde metal stentlere göre daha az stent restenozu izlenmektedir [23]. Çalışmamızda iki grup arasında stent tipi açısından anlamlı fark izlenmemiştir, bu da çalışma popülasyonunda ilaç salımlı stentlerin az kullanılmasından kaynaklanmış olabilir. Stent uzunluğu açısından ise restenoz grubunda anlamlı olarak daha uzun stent implante edildiği görülmüştür. Literatürde benzer şekilde lezyon ve stent uzunluğunun stent içi restenozu için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir [24].

Sonuç

Koroner arter hastalığının altın standart tedavisi olan perkütan koroner girişimlerde implante edilen stentlerin restenozu önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Aterosklerotik süreçte olduğu gibi stent içi restenozda da diabet, hiperlipidemi ve inflamasyon önemli rol oynamaktadır. Bir inflamasyon belirteci olan ve kolay hesaplanabilen SII'nin stent içi restenozunun bağımsız öngördürücüsü olduğu görülmüştür. Hiperlipidemik ve diyabetik hastalar dışında inflamasyon belirteçleri yüksek olan hastalarında stent restenozu açısından değerlendirilmesi önemlidir

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan ilki tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olması. İkinci olarak inflamasyon indeksinin hastaların ikinci koroner anjiyografilerinden önce alınan hemogram testinden hesaplanmamış olması, inflamasyon indeksinin uzun dönem sonuçlarını net olarak ortaya çıkarmamaktadır, akut dönemde kullanılabilirliğini göstermiştir.

Çıkar Çatışması / Finansal Destek Beyanı

Bu yazıdaki yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur

Kaynaklar

1. Zhang DM, Chen SL. Potential Mechanisms of In-stent Neointimal Atherosclerotic Plaque Formation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2021;78:388–93.
2. Pleva L, Kukla P, Hlinomaz O. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review. *J Geriatr Cardiol.* 2018;15:173.
3. Sabbah M, Kadota K, El-Eraky A, Kamal HM, Abdellah AT, el Hawary A. Comparison of in-stent neoatherosclerosis and tissue characteristics between early and late in-stent restenosis in second-generation drug-eluting stents: an optical coherence tomography study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33:1463–72.
4. Jakubiak GK, Pawlas N, Cieślars G, Stanek A. Pathogenesis and Clinical Significance of In-Stent Restenosis in Patients with Diabetes. *Int J Environ Res Public Health.*;18. November 1, 2021. DOI: 10.3390/IJERPH182211970.
5. Drachman DE, Simon DI. Inflammation as a mechanism and therapeutic target for in-stent restenosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2005;7:44–9.
6. Zhu Y, Xian X, Wang Z, ve ark. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules.*;8. September 1, 2018. DOI: 10.3390/BIOM8030080.
7. Adali MK, Buber I, Kilic O, Turkoz A, Yilmaz S. Ticagrelor improves systemic immune-inflammation index in acute coronary syndrome patients. *Acta Cardiol.* 2021. DOI: 10.1080/00015385.2021.1973770.
8. Karimi A, Shobeiri P, Kulasinghe A, Rezaei N. Novel Systemic Inflammation Markers to Predict COVID-19 Prognosis. *Front Immunol.*;12. October 22, 2021. DOI: 10.3389/FIMMU.2021.741061.
9. Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, ve ark. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2017;23:6261–72.
10. Candemir M, Kiziltunç E, Nurkoç S, Şahinarslan A. Relationship Between Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and the Severity of Stable Coronary Artery Disease. *Angiology.* 2021;72:575–81.
11. Yang YL, Wu CH, Hsu PF ve ark. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest.*;50. May 1, 2020. DOI: 10.1111/ECI.13230.
12. Zhu Y, Xian X, Wang Z, ve ark. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules.*;8. September 1, 2018. DOI: 10.3390/BIOM8030080.
13. Balta S, Celik T, Mikhailidis DP, ve ark. The Relation Between Atherosclerosis and the Neutrophil-Lymphocyte Ratio. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22:405–11.
14. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets.* 2015;26:680–1.
15. An Z, Li J, Yu J, ve ark. Neutrophil extracellular traps induced by IL-8 aggravate atherosclerosis via activation NF-κB signaling in macrophages. *Cell Cycle.* 2019;18:2928.
16. Custodio-Chablé SJ, Lezama RA, Reyes-Maldonado E. Platelet activation as a trigger factor for inflammation and atherosclerosis. *Cir Cir.* 2020;88:233–43.

17. Sukhija R, Aronow WS, Sureddi R, ve ark. Predictors of in-stent restenosis and patient outcome after percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2007;100:777–80.
18. Herder C, Dalmas E, Böni-Schnetzler M, Donath MY. The IL-1 Pathway in Type 2 Diabetes and Cardiovascular Complications. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26:551–63.
19. Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circ Res.* 2019;124:315–27.
20. Guijarro C, Cosín-Sales J. LDL cholesterol and atherosclerosis: The evidence. *Clin Investig Arterioscler.* 2021;33 Suppl 1:25–32.
21. Yoshimura M, Umemoto S, Kawano R, ve ark. Non-Fasting Hypertriglyceridemia as an Independent Risk Factor for Coronary In-Stent Restenosis after Primary Bare Metal Stent Implantation in Patients with Coronary Artery Disease. *Int Heart J.* 2021;62:970–9.
22. Barter P. HDL-C: role as a risk modifier. *Atheroscler Suppl.* 2011;12:267–70.
23. Ullrich H, Olschewski M, Münzel T, Gori T. Coronary In-Stent Restenosis: Predictors and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118:637–44.
24. Kastrati A, Elezi S, Dirschinger J, Hadamitzky M, Neumann FJ, Schömig A. Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement. *Am J Cardiol.* 1999;83:1617–22.