

Klinik Araştırma

Koroner Arter Ektazisi Varlığı ve Ciddiyeti ile Lenfosit/Monosit Oranı Arasındaki İlişki

Uzm.Dr. Murat GÖK*, Uzm.Dr. Harun KUNDİ*

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı izole koroner arter ektazisi olan hastalarda ektazinin varlığı ve ciddiyetiyle lenfosit monosit oranı arasındaki ilişki araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, hastanemizde koroner anjiyografi olan ciddi koroner arter stenozu olmayıp, koroner arter ektazisi olan 123 hasta ve normal koroner anjiyografiye sahip olan 83 kişilik kontrol grubu dahil edildi. Koroner arter ektazisinin ciddiyeti Markis sınıflamasına göre yapıldı. Tam kan sayımından elde edilen verilerle de lenfosit/monosit oranı hesaplandı.

Bulgular: Yapılan karşılaştırmalı analizlerde total kolesterol, trigliserid, düşük molekül ağırlıklı lipoprotein, lenfosit monosit oranı, lenfosit sayısı, hemoglobin, hipertansiyon, trombosit sayısı, sigara içiciliği izole koroner arter ektazili hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Çok değişkenli regresyon analizinde ise lenfosit monosit oranı izole koroner arter ektazisi olan grupta negatif olarak, sigara içiciliği ise pozitif olarak daha anlamlı saptandı. Markis sınıflamasına göre lenfosit monosit oranı düzeyi ile izole koroner arter ektazisinin ciddiyeti arasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi.

Sonuç: Lenfosit monosit oranı koroner arter ektazili hastalarda negatif olarak ilişkili bulundu.

Anahtar Kelimeler: Enflamasyon, Koroner ektazi, Lenfosit monosit oranı

Association of the Presence and Severity of Isolated Coronary Artery Ectasia and Lymphocyte Monocyte Ratio

Abstract

Objective: The aim of this study is to investigate the relationship between lymphocyte-to-monocyte ratio and the presence and severity of isolated coronary artery ectasia.

Material and Method: A total of 123 patients with coronary artery ectasia without obstructive coronary artery disease and 83 participants with normal coronary artery were included in this study. The severity of isolated CAE was determined according to the Markis classification.

Results: Total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein cholesterol, lymphocyte-to-monocyte ratio, lymphocyte count, hemoglobin, hypertension, platelet count, smoking were significantly associated with isolated coronary artery ectasia. In multivariate regression analysis, lymphocyte-to-monocyte ratio and smoking were found to be significantly associated with the presence of isolated coronary artery ectasia. However, there was no association between lymphocyte-to-monocyte ratio and Markis classification.

Conclusion: Lower lymphocyte-to-monocyte ratio were significantly and independently related to the presence of isolated coronary artery ectasia.

Keywords: Inflammation, Coronary ectasia, Lymphocyte-monocyte ratio

* Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara.

Yazışma Adresi: Murat Gök, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara. e-mail: drmuratg@hotmail.com

Geliş Tarihi: 02.05.2016 Kabul Tarihi: 01.08.2016

Giriş

Koroner arter ektazisi (KAE); koroner ektazik segmentin komşu normal damar çapına göre 1,5-2 kat arasında genişlemesi, koroner arter anevrizması ise 2 kat veya daha fazla genişlemesi olarak tanımlanır.¹ KAE'si etyolojik açıdan incelendiğinde en sık ateroskleroz ile

ilişkilidir.² Enflamasyon, oksidatif stres, konjenital anomaliler, kollejen doku hastalıkları ve konnektif doku hastalıkları diğer sebepler arasında gösterilmektedir.^{3,4} Enflamasyonun KAE'deki rolü daha önce sıkça gösterilmiştir.⁵⁻⁷ Beyaz küre alt tiplerinin enflamasyonla olan ilişkisi bilinmektedir. Nötrofil-lenfosit oranının enflamas-

yonla güçlü şekilde ilişkili olduğu ve ayrıca bu oranın da KAE'nin ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁸ Lenfosit ve monosit hücreleri immün yanıt ve enflamasyonla ilişkilidir. Lökopeni kardiyovasküler advers olaylarla ilişkili bulunmuştur.^{9,10} Ayrıca monosit sayısındaki yüksekliğin de kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir.^{11,12} Son zamanlarda enflamasyonun yeni bir göstergesi olan lenfosit/monosit oranının (LMO) onkolojik ve kardiyak hastalıklarda advers olaylarla ilişkisi yayınlanmıştır.¹³⁻¹⁵ Son yayınlarda bu oranın azalmasının ST- elevasyonlu miyokard enfarktüsü (MI) hastalarında işlem sonrası no-reflow gelişmesi ve koroner yavaş akım hastalarında da yavaş akım ciddiyeti ve C-reaktif protein (CRP) ile negatif olarak korele olduğu gösterilmiştir.^{16,17} Bizde bu çalışmada izole KAE'si olan hastalarda hastalığın varlığı ve şiddetinin LMO ile ilişkisini göstermeyi planladık.

Gereç ve Yöntem

Hasta Seçimi

Bu çalışmaya kardiyoloji polikliniğimize göğüs ağrısı ile başvuran, efor testi veya miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi saptanan, koroner anjiyografi yapıp, izole KAE saptanan 123 hasta ve benzer yaş grubunda olup, normal koroner arterlere (NKA) sahip 83 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hipertansiyon kriteri tekrarlı ölçümlerde 140/90 mmHg üzeri tansiyonu saptanan veya antihipertansif tedavi kullanımı, diyabet kriteri olarak açlık kan şekeri en az 2 ölçümde 126 mg/dL veya antidiyabetik tedavi kullanımı, hiperlipidemi kriteri olarak da total serum kolesterol değeri >200 mg/dL veya lipid düşürücü tedavi kullanımı olan hastalar olarak belirlendi.

Akut koroner sendrom veya miyokard enfarktüsü öyküsü olan, koroner baypas geçiren, önceden perkütan koroner girişim yapılmış olan, böbrek-karaciğer yetmezliği, kronik bronşit, kalp yetersizliği (EF < %40), atriyal fibrilasyon öyküsü olan, ciddi kalp kapağı patolojisi, aktif enfeksiyöz hastalığı olan ve anemisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Anjiyografik değerlendirme

Koroner anjiyografiler Siemens AxiomSensis XP cihazında, 6 Fr sağ ve sol kalp kateteri ile nitrogliserin kullanmadan, Judkins tekniği ile yapıldı. Anjiyografiler 25 kare/milisaneye hızla DICOM dijital ortamına kaydedildi. Hastalar hakkında ve çalışma hakkında bilgi sahibi olmayan, koroner anjiyografide uzmanlaşmış iki anjiyo-

grafi uzmanı tarafından değerlendirildi. KAE koroner arterin komşu koroner damarla karşılaştırıldığında 1,5 kat ya da daha fazla genişlemesi olarak tanımlandı.¹ Ektazik segmentin ciddiyeti Markis sınıflaması ile derecelendirildi.⁴ Azalan ciddiyet sıralamasına göre, iki ya da üç damarın yaygın ektazik tutulumu tip 1, bir damarda yaygın tutulum ve diğer bir damarda bölgesel tutulum tip 2, sadece tek bir damarda yaygın tutulum varlığı tip 3, bölgesel ya da segmental tutulum tip 4 olarak değerlendirildi.

Laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi

Tüm hastalardan koroner anjiyografi yapıldığı gün kan örnekleri alındı. Serum glukoz, üre, kreatinin, hemoglobin, nötrofil, monosit, lenfosit, trombosit, total kolesterol, yüksek molekül ağırlıklı lipoprotein (HDL), düşük molekül ağırlıklı lipoprotein (LDL), trigliserid değerlerine bakıldı. Hemoglobin, beyaz küre sayımı (WBC) Beckman-Coulter Gen-S otomatik kan sayımı cihazında yapıldı. LMO bu kan numunesiyle ölçülen toplam lenfosit sayısının monosit sayısına bölünmesiyle elde edildi.

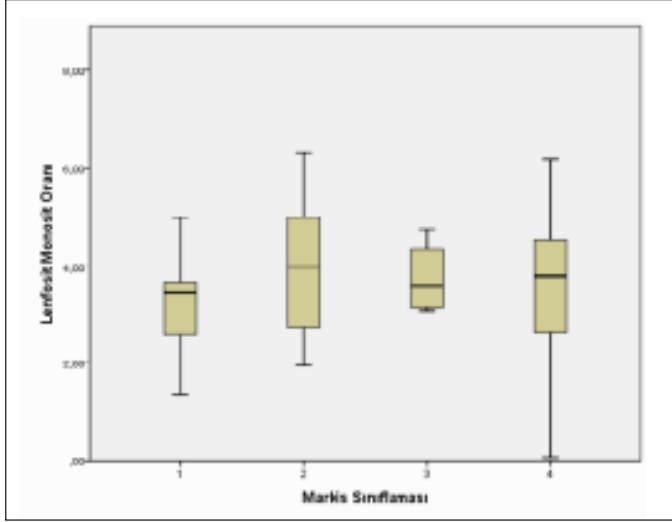
İstatistiksel değerlendirme

Veri analizinde SPSS 22.0 istatistik paket programı (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) kullanıldı. Kolmogorov-Smirnov testi dağılım analizi için kullanıldı. Normal dağılıma sahip sayısal veriler ortalama \pm standart sapma olarak, normal dağılıma sahip olmayan veriler ise ortanca ve %25-75 aralık olarak verildi. Kategorik veriler sayı ve yüzde (%) olarak verildi. Tek değişkenli regresyon analizi izole KAE'lerin potansiyel ön gördürücülerini bulmak için kullanıldı. P < 0,15 olan değişkenler çok değişkenli regresyon analizine dahil edildi ve çok değişkenli regresyon analizinde p < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Son olarak receiver-operating characteristic (ROC) eğri analizinde LMO'nun izole KAE varlığını öngördüren kestirim değeri hesaplandı.

Bulgular

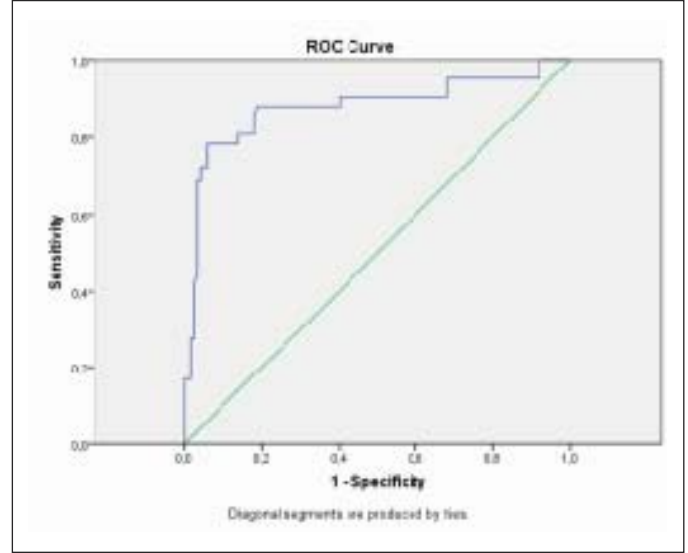
Yüzyirmiüç izole KAE olan hasta ve 83 NKA'sı olan 206 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma popülasyonunun klinik, laboratuvar ve anjiyografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Yapılan tek değişkenli regresyon analizinde hipertansiyon, hemoglobin, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, trigliserid düzeyi, total kolesterol, düşük molekül ağırlıklı lipoprotein, sigara içiciliği ve LMO iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı saptandı ve bu değişkenler ile çok değişkenli regresyon analizi yapılarak, koroner ektazinin bağımsız prediktörleri araştırıldı (Tablo

2). Yapılan analiz sonucunda LMO izole KAE'li hastalarda negatif olarak daha anlamlı saptandı ($p=0.002$), sigara ise pozitif olarak daha anlamlı saptandı ($p<0,001$). Markis sınıflamasındaki grupların LMO'ları arasında anlamlı fark saptanmadı (Şekil 1).



Şekil 1: İzole koroner arter ektazisinde Markis sınıflaması ile lenfosit/monosit oranı arasındaki ilişki

Son olarak yapılan ROC eğri analizinde LMO'nun KAE'li hastalardaki kestirim değeri araştırıldı (Şekil 2). Eğri altında kalan alan 0,828 olarak ölçüldü. LMO <4,7 olarak alındığında izole KAE'yi tahmin etmede %85 duyarlılık ve %82 özgüllüğe sahipti.



Şekil 2: ROC eğri analizinde lenfosit/monosit oranının koroner arter ektazisini öngördürmedeki rolü

Tablo 1: Çalışmaya alınan olguların klinik, biyokimyasal ve anjiyografik verileri

Değişkenler	Kontrol (n=83)	Koroner ektazi (n=123)	p değeri
Cinsiyet, n (%)	45 (54,2)	85 (69,1)	0,360
Yaş, mean ± SD	54±10	56 ± 11	0,250
Diabetes Mellitus, n (%)	16 (19,3)	24 (19,5)	0,967
Sigara, n (%)	28 (33,7)	5 (4,1)	<0,001*
Hipertansiyon, n (%)	14 (16,9)	45 (36,6)	0,001*
Hiperlipidemi, n (%)	8 (9,6)	5 (4,1)	0,165
Beyaz Küre Sayısı, mean ± SD, (x109/μL)	7800±1304	7933±2131	0,580
Hemoglobin, mean ± SD, (g/L)	14,7±1,2	14,3±1,8	0,079*
Nötrofil, mean ± SD, (x109/μL)	4930±1457	5010±1916	0,748
Lenfosit, mean ± SD, (x109/μL)	4511±1574	2122±747	<0,001*
Monosit, mean ± SD, (x109/μL)	547±155	633 ±323	0,155
Trombosit, mean ± SD, (x109/μL)	282±76	224±60	<0,001*
Trigliserit, median (IQR), (μmol/L)	135 (105-154)	136 (88-187)	0,009*
Total Kolesterol, mean ± SD, (mg/dL)	156±25	196±50	<0,001*
LDL Kolesterol, mean ± SD, (mg/dL)	102±25	121±43	<0,001*
HDL Kolesterol, mean ± SD, (mg/dL)	45±10	44±11	0,648
Kreatin, mean ± SD, (mg/dL)	0,84±0,22	0,91±0,19	0,370
Ejeksiyon Fraksiyonu, mean ± SD, (%)	61,4±4,4	61,4±4,6	0,950
Lenfosit/Monosit Oranı, median (IQR)	8,57 (6,00-11,25)	3,64 (2,88-4,47)	<0,001*
Sistolik Kan Basıncı, mean ± SD, mmHg	130±11	132±9	0,390
Diastolik Kan Basıncı, mean ± SD, mmHg	72±11	74±10	0,480
Markis Sınıflaması			
Tip 1, n (%)		26 (21,2)	
Tip 2, n (%)		17 (13,8)	
Tip 3, n (%)		15 (12,2)	
Tip 4, n (%)		65 (52,8)	

HDL: Yüksek molekül ağırlıklı lipoprotein, LDL: Düşük molekül ağırlıklı lipoprotein, *: istatistiksel anlamlı

Tablo 2: Çok değişkenli regresyon analizi

Değişkenler	p değeri	Düzeltilmiş OR (95% CI)
Düşük molekül ağırlıklı lipoprotein	0,089	0,943 (0,890-1,000)
Hemoglobin	0,778	0,910 (0,472-1,754)
Hipertansiyon	0,899	1,168 (0,106-12,902)
Lenfosit / Monosit oranı	0,002*	0,395 (0,222-0,703)
Lenfosit	0,109	0,997 (0,990-1,005)
Total Kolesterol	0,098	0,0995 (0,890-1,100)
Trigliserit	0,174	0,993 (0,982-1,003)
Trombosit	0,063	0,973 (0,947-1,089)
Sigara	<0,001*	0,002 (0,001-0,004)

Tartışma

Biz bu çalışmada izole KAE'li hastalarda LMO düzeyinin NKA'lere sahip hastalara göre daha düşük olduğunu saptadık. Yaptığımız literatür taraması sonucunda izole KAE'li hastalarda LMO daha önce araştırılmamıştı.

Koroner arter ektazisinin patofizyolojisi net olarak açıklanamamıştır fakat yapılan yayınlarda enflamasyon, endotelial disfonksiyon, oksidatif stres, vaskülit ve ateroskleroz dökümente edilmiştir.⁴ Yapılan kapsamlı histolojik çalışmalarda damarın tunika media ve tunika intima tabakalarında hasar görülmüştür.¹⁸

Sigaranın aterosklerozdaki rolü ve mekanizması uzun süredir bilinmektedir ve endotelde enflamatuvar süreci başlattığı suçlanmaktadır. Çevresel sigara dumanının damar endotel bütünlüğünü bozucu ve trombosit aktivasyonunu arttırıcı, monositlerin aterosklerotik lezyonlara girişini hızlandırıcı etkileri birçok çalışmada ortaya konulmuştur.¹⁹⁻²¹ Kronik olarak pasif sigara dumanına maruz kalmanın genç adolesanlarda lipoprotein ve oksijen transportuna olumsuz etkileri çalışmalarda da vurgulanmıştır.^{22,23}

Enflamasyonun aterosklerozun her basamağında rolü olduğu bilinen bir gerçektir. Enflamasyon aterosklerotik süreci direkt tetikler, diğer taraftan da aterosklerotik yük arttıkça HsCRP düzeyi artar. HsCRP intima tabakasındaki erken aterosklerotik lezyonların içinde depolanır ve bu da monositler için kemotaksise neden olur.¹⁹⁻²⁴ Yüksek duyarlılık C-reaktif protein (HsCRP) düzeyi ile gelecekteki kardiyovasküler risk arasında tutarlı bir ilişki vardır.²⁴⁻²⁶

Kocaman ve arkadaşları²⁷ izole KAE'li hastalarda monosit, lenfosit ve nötrofil sayısının non obstrüktif koroner arter hastalığı (KAH) ve NKA'ye sahip hastalardan daha

fazla olduğunu bulmuştur. Monositlerin aktive olması kronik enflamasyon ve aterosklerozda önemli rol oynar ve monosit ve değişime uğramış makrofaj hücreleri diğer enflamatuvar sitokinlerin üretimini tetiklerler.²⁸ Ayrıca trombosit üzerine yapışmış aktive monositler birlikte aşırı derecede protrombotiktir ve hastalarda akut koroner sendrom sıklığını arttırırlar.²⁹ Akut kardiyovasküler olaylarda lökosit sayısının azaldığı bildirilmiştir ve lenfosit sayısı ile kardiyovasküler mortalite arasında ters bir ilişki vardır.³⁰ Yükselmiş lökosit sayısı MI geçiren hastalarda artmış mortalite ile ilişkilidir.³¹ Bunu açıklayan birkaç mekanizma öne sürülmüştür; lökositlerin endotel hücrelerinde proteolitik ve oksidatif stresle hasar oluşturması, mikrovaskülerizasyonun bozulması, koagülasyonun artması ve monositleri aktive edilmesi gibi.³² Sabatine ve ark.³³ MI hastalarında yükselmiş serum lökosit sayısı ile azalmış miyokard perfüzyonu ve 6 aylık mortalitede artış saptamıştır.

Lenfosit /monosit oranı tam kan sayımından kolayca hesaplanabilen yeni bir enflamatuvar belirteçtir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda LMO'nun sistemik enflamatuvar yanıtın göstergesi ve bazı malignite alt türlerinin potansiyel prognostik göstergesi olduğu yayınlanmıştır.³⁴ Yue ve ark.³⁵ çalışmalarında diyabetik retinopatinin şiddeti ile LMO arasında ilişki saptamış ayrıca LMO'nun diyabetik retinopatinin bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu belirtmişlerdir. LMO ayrıca koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığı gibi vasküler patolojilerle de bağlantılı bulunmuştur.³⁶ Kurtul ve ark.¹⁶ çalışmalarında MI hastalarında işlem sonrası no-reflow gelişmesiyle LMO arasında ilişki bildirmişlerdir.¹⁶

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. İlk olarak araştırma popülasyonumuz obstrüktif KAH'da ektazik segmentlerin histopatolojik incelenmesini içermektedir. Hasta sayısı kısmen azdır. Ayrıca CRP baka-

madığımız için LMO ile olan ilişkisi değerlendirilememiş, intravasküler ultrason gibi ileri tetkikleri kullanmadığımız için kontrol grubumuzun koronerlerinin tamamen normal olduğu teyit edilememiştir.

Sonuç

Çalışmamız da bu verileri destekler niteliktedir ve azalmış LMO izole KAE grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır.

Kaynaklar

- Hartnell GG. Parnell BM. Pridie RB. Coronary artery ectasia, its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J* 1985;54:392-9
- Krüger D. Stierle U. Herrmann G. Simon R. Sheikhzadeh A. Exercise-Induced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasias and aneurysms (Dilate coronaropathy). *Am J Cardiol* 1999;34:461-70.
- Sayin T. Döven O. Berkalp B. Akyürek Ö. Güleç S. Oral D. Exercise-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery ectasia without obstructive coronary artery disease. *Int J of Cardiol* 2001;78:143-49.
- Markis JE. Joffe CD. Cohn PF. Feen DJ. Herman MV. Gorlin R. Clinical significance of coronary artery ectasia. *Am J Cardiol* 1976;37:217-22.
- Sincer I. Aktürk E. Açıkgöz N. Ermiş N. Koşar MF. Evaluation of the relationship between serum high sensitive C-reactive protein and the elasticity properties of the aorta in patients with coronary artery ectasia. *Anadol Kardiyol Derg* 2011;11:414-20
- Li JJ. Nie SP. Qian XW. Zeng HS. Zhang CY. Chronic inflammatory status in patients with coronary artery ectasia. *Cytokine* 2009;46:61-4.
- Li JJ. Li Z. Li J. Is any link between inflammation and coronary artery ectasia? *Med Hypotheses* 2007;69:678-83
- Sarli B. Baktir AO. Saglam H. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with severity of coronary artery ectasia. *Angiology* 2014;65:147-51
- Horne BD. Anderson JL. John JM. et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1638-43.
- Nunez J. Minana G. Bodi V. et al. Low lymphocyte count and cardiovascular diseases. *Curr Med Chem* 2011;8:3226-33.
- Van Der Laan AM. Hirsch A. Robbers LF. et al. A proinflammatory monocyte response is associated with myocardial injury and impaired functional outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: monocytes and myocardial infarction. *Am Heart J* 2012;163:57-65
- Maekawa Y. Anzai T. Yoshikawa T. et al. Prognostic significance of peripheral monocytosis after reperfused acute myocardial infarction: a possible role for left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:241-6.
- Hu P. Shen H. Wang G. Zhang P. Liu Q. Du J. Prognostic significance of systemic inflammation-based lymphocyte monocyte ratio in patients with lung cancer: based on a large cohort study. *PLoS ONE* 2014;9:e108062.
- Han LH. Jia YB. Song QX. Wang JB. Wang NN. Cheng YF. Prognostic significance of preoperative lymphocyte-monocyte ratio in patients with resectable esophageal Squamous cell carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:2245-50.
- Murat SN. Yarlioglues 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* doi: 10.1177/1076029615627340 (2016)
- Kurtul A. Yarlioglues M. Celik IE. et al. Association of lymphocyte-to-monocyte ratio with the no-reflow phenomenon in patients who underwent a primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2015;26:706-712
- Yayla Ç. Akboğa MK. Gayretli Yayla K. et al. A novel marker of inflammation in patients with slow coronary flow: lymphocyte-to-monocyte ratio. *Biomark Med* 2016;Apr18: (Epubahead of print)
- Kajinami K. Kasashima S. Oda Y. Koizumi J. Katsuda S. Mabuchi H. Coronary ectasia in familial hypercholesterolemia: histopathologic study regarding matrix metalloproteinases. *Modern Pathology* 1999;12(12):1174-80.
- Hausberg M. Mark AL. Winniford MD. Brown RE. Somers VK. Sympathetic and vascular effects of short-term passive smoke exposure in healthy non-smokers. *Circulation* 1997;96:282-7.
- He Y. Lam TH. Li LS. et al. Passive smoking at work as a risk factor for coronary heart disease in Chinese women who never smoked. *BMJ* 1994;308:380-4.
- Howard G. Wagenknecht LE. Burke GL. et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis is Risk In Communities (ARIC) Study. *JAMA* 1998;279:119-24.
- Moscwicz WB. Mosteller M. Schieken RM. et al. Lipoprotein and oxygen transport alteration in passive smoking preadolescent children. The MCV twin study. *Circulation* 1990;81:586-92.
- Steenland K. Passive smoking and the risk of heart disease. *JAMA* 1992;267:94-9.
- Torzewski M. Rist C. Mortensen RF. Zwaka TP. Bienek M.

- Waltenberger J. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2094-209
25. Ockene IS. Matthews CE. Rifai N. Ridker PM. Reed G. Stanek E. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem* 2001;47:444-50.
26. Cao JJ. Thach C. Manolio TA. et al. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 108:166-170.
27. Kocaman SA. Taçoy G. Sahinarslan A. Cengel A. Relationship between total and Differential leukocyte counts and isolated coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis* 2008; 19:307-10.
28. Canpolat U. Aytemir K. Yorgun H. et al. The role of preprocedural monocyte-to-high-density lipoprotein ratio in prediction of atrial fibrillation recurrence after cryoballoon-based catheter ablation. *Europace* 2015:euu291.
29. Tapp LD. Shantsila E. Wrigley BJ. Pamukcu B. Lip GY. The CD14++CD16+ monocyte subset and monocyte-platelet interactions in patient with ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Haemost* 2012;10:1231-41.
30. Dragu R. Khoury S. Zuckerman R. et al. Predictive value of white blood cell subtypes for long-term outcome following myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2008;196:405-12.
31. Menon V. Lessard D. Yarzebski J. Furman MI. Gore JM. Goldberg RJ. Leukocytosis and adverse hospital outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92: 368-72
32. Dharma S. Hapsari R. Siswanto BB. van der Laarse A. Jukema JW. Blood Leukocyte Count on Admission Predicts Cardiovascular Events in Patients with Acute Non-ST Elevation Myocardial Infarction. *Int J Angiol* 2015;24:127-32.
33. Sabatine MS. Morrow DA. Cannon CP. et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 trial) substudy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1761-8.
34. Hutterer GC. Sobolev N. Ehrlich GC. et al. Pretreatment lymphocyte-monocyte ratio as a potential prognostic factor in a cohort of patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Pathol* 2015;68:351-5.
35. Yue S. Zhang J. Wu J. Teng W. Liu L. Chen L. Use of the monocyte-to-lymphocyte ratio to predict diabetic retinopathy. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:10009-19.
36. Gary T. Pichler M. Belaj K. et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in PAOD patients. *Int J Clin Pract* 2014;68:1483-87.
-