



Ortalama Trombosit Hacmi ve Trombosit Sayısı Abdominal Aort Anevrizması Olan Hastalarda Trombüs Varlığı ile İlişkili midir?

Are Mean Platelet Volume and Platelet Count Associated with Presence of Thrombus in Patients with Abdominal Aortic Aneurysm?

© Mehmet Toptaş, © Gündüz Durmuş*, © İbrahim Akkoç, © Semi Öztürk*, © Mazlum Şahin**, © Erdal Belen*, © Mehmet Mustafa Can*

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyovasküler Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Ortalama trombosit hacmi (OTH) platelet fonksiyonlarının bir göstergesi olup enflamasyon ve trombüs kaskadı ile ilişkilidir. Çalışmamızda infrarenal abdominal aort anevrizması (İAAA) olan hastalarda, anevrizma içinde trombüs olanlar ve olmayanlar arasında trombosit sayısı ve OTH değerlerini karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Çapraz kesitsel dizayna sahip çalışmamızın popülasyonu prospektif ardışık olarak İAAA saptanan 76 hastadan oluşmaktadır. Hastalar anevrizmanın içinde trombüs olup olmamasına göre iki gruba ayrıştırılarak klinik ve laboratuvar değerler açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: İAAA olan hastaların 27'sinde (%35,5) anevrizma içinde trombüs mevcutken 49'unda (%64,5) trombüs saptanmadı. İki grup arasında demografik özellikler, semptomlar, ek hastalıklar ve laboratuvar bulguları açısından fark saptanmadı. Anevrizma içinde trombüs olan ve olmayan İAAA hastalarında OTH değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (9,30±1,0 vs. 9,84±1,4; p=0,09).

Sonuç: Anevrizma içinde trombüs olan ve olmayan İAAA hasta grupları arasında trombosit sayısı ve OTH değerleri arasında fark saptanmadı. Trombotik ve nontrombotik İAAA hastalarında protrombotik durumu anlamak için daha fazla sayıda belirtecin birlikte değerlendirilmesi daha uygun olabilir.

Anahtar Sözcükler: Anevrizma, ortalama trombosit hacmi, trombosit, trombüs

Abstract

Aim: Mean platelet volume (MPV) is an indicator of platelet activation and is associated with inflammation and thrombus cascade. In this study, we aimed to compare platelet count and MPV levels in patients with infrarenal abdominal aortic aneurysm (IAAA) with and without thrombosis in the aneurysm.

Methods: In this cross sectional study, we included 76 consecutive patients who were diagnosed with IAAA. The patients were divided into two groups according to the presence or absence of thrombus in the aneurysm and, clinical and laboratory values were compared.

Results: Twenty-seven (35.5%) patients with IAAA had thrombus and 49 (64.5%) did not have thrombus. There was no statistically significant difference in demographic characteristics, symptoms, additional diseases and laboratory findings between the groups. There was also no significant difference in MPV values between patients with and without thrombus in aneurysm (9.30±1.0 vs. 9.84±1.4; p=0.09).

Conclusion: There was no difference in platelet count and MPV values between patients with and without thrombus in aneurysm. It may be more appropriate to evaluate a larger number of markers together to identify the prothrombotic state in thrombotic and nonthrombotic IAAA patients.

Keywords: Aneurysm, mean platelet volume, thrombocyte, thrombus

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Erdal Belen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 505 591 50 24 E-posta: belenerdal@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1634-1750

Geliş Tarihi/Received: 06 Mayıs 2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30 Mayıs 2017

©Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Büteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

Giriş

İnfrarenal abdominal aort anevrizması (İAAA), aortun renal arter seviyesi altı herhangi bir segmentinin kişinin yaşı ve vücut yüzeyine göre olması gereken transvers çapının en az iki katına çıkması ile kendini gösteren irreversibl, progresif ve dejeneratif bir hastalıktır (1). Günümüzde diğer kardiyovasküler hastalıklara benzer şekilde sıklığı giderek artan ve yaşam kalitesini etkileyen ve zamanında tıbbi müdahalede bulunulmadığında mortal seyreden bir hastalıktır. İAAA'nın içinde trombüs oluşumu birçok faktöre bağlı olup, mevcut trombüs hem hastalığın prognozunu hem de tedavi seçimini ve cerrahi sonuçlarını etkilemektedir (2-4). Anevrizma içindeki trombüs, hem altındaki aort duvarında proteolitik degredasyonu artırarak hem de duvarın aorttaki kandan aldığı oksijen desteğini azaltmak suretiyle aort anevrizmasının en ölümcül komplikasyonu olan rüptür gelişimini hızlandırır (5,6). Bu nedenle trombüs oluşumunu öngörmek önemlidir.

Doku veya vasküler endoteliumda hasar sonrası meydana gelen kanamayı durdurmak trombositlerin primer görevidir (7). Endotel defektlerini kapatmak fizyolojik görevi olsa da, plak disrupsiyonuna cevaben artan platelet aktivasyonunun anevrizmal segmentlerde trombus oluşturması akut miyokard enfarktüsüne benzer bir paradigmadır. Plak progresyon ve dağılımı süreci enflamatuvar ve immün değişikliklerle tetiklenir. Bu değişiklikler yüzey endotelini E-selektin ve P-selektin hücre adezyon molekülleriyle proaterotrombotik yüzeye çevirir (8). Plak hasarını takiben, depo granülleri ve adeziv bağlayıcılarının salınımı ile platelet aktivasyonu olur ve takiben platelet agregasyonu olur (9). Aterosklerotik plak dağılımı olurken artmış olan platelet agregasyonu kemik iliğinden daha büyük ve reaktif plateletler salınımını potansiyelize eder (10). Bu yeni salınan plateletlerin artmış aktivasyonu mikrogranüller içindeki tromboksan A2, platelet faktör 4, P-selektin gibi aktif maddelerin artmış konsantrasyonuna ve glikoprotein 2b/3a gibi adeziv reseptörlerin artmış ekspresyonuna bağlıdır (11,12). Ortalama trombosit hacmi (OTH) platelet aktivitesi ve boyutunun bir göstergesi olup platelet aktivasyonunun rolü anevrizmal segmentlerde trombüs oluşumunda önemlidir (13).

Çalışmamızda platelet aktivasyonunun önemli bir belirteci olan platelet sayısı ve yüksek OTH değerlerinin İAAA'lı hastalarda trombüs oluşumunu öngörerek takip ve tedavide uyarıcı bir belirteç olabileceği hipotezi ile İAAA'lı hastalarda anevrizmal segment içinde trombüs olan ve olmayan hastalarda platelet ve OTH değerlerini karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem

Çalışmamıza Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onam alınarak (karar

no: 371) ve hastalardan yazılı onam alınarak çalışmaya başlanmıştır. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Bölümü'ne başvuran ve İAAA saptanan hastalar ardışık olarak çalışmaya dahil edildi. Çapraz kesitsel dizayna sahip çalışmamızda İAAA saptanan hastalar anevrizma kesesi içinde trombüs olan ve olmayanlar olarak ikiye ayrıldı. Acil servise karın ağrısı, yan ağrısı, açıklanmayan hipotansiyon ile başvuran ve yapılan tetkikler sonrası İAAA tespit edilen 50 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastalarda İAAA varlığını saptamak ya da tanısı net aydınlatılmayan hastalarda İAAA tanısını dışlayabilmek açısından kontrastlı bilgisayarlı tomografi görüntülemesi yapıldı. Hastaların yaşı, başvuru klinikleri, vital bulguları, sigara içme öyküsü, ek hastalıklar, ailede AAA varlığı, bilinen AAA öyküsü, geçirilmiş cerrahiler kaydedildi.

Dışlanma kriterleri ise; hematolojik hastalıklar, anemi, aktif enfeksiyöz ve enflamatuvar hastalıklar, romatolojik hastalıklar, kortikosteroid tedavisi alıyor olmak, nonsteroid antiinflamatuvar kullanıyor olmak, sitotoksik ilaç kullanmak, trombolitik tedavi veya glikoprotein 2b/3a inhibitörü uygulanması, tiroid hastalığı, sigara kullanımı, kronik böbrek yetersizliği [estimated glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) <60 mL/min/1,73 m²] ve anormal karaciğer fonksiyonları (transaminaz seviyelerinin üst limitin üç katını aşmış olması) ve malignite varlığı olarak belirlendi.

Biyokimyasal Analiz

Tam kan sayımı analizleri merkez laboratuvarında saatlik düzenli aralıklarla kontrolü yapılan ve aylık olarak genel bakımı yapılan aynı cihaz ile yapıldı (LH-780, Beckman Coulter, Brea, CA, USA). Kan örnekleri sabit miktarda etil diamin tetra asidik asidi içeren standart tüplere alındı. Kan alımını takiben bir saat içinde tam kan sayımı ölçümü yapıldı.

İAAA tespiti için kontrastlı bilgisayarlı tomografi kullanıldı ve ölçümler önerildiği gibi iç duvardan iç duvara şeklinde yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, medyan olarak verildi. Sayısal değişkenlerin bağımsız iki grupta karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında Student t-test, sağlanmadığında Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Gruplarda oranların karşılaştırması ki-kare analizi ile yapıldı. İstatistiksel analiz için SPSS 18.0 versiyon (Statistical Package for the Social Sciences Inc; Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı ve p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Toplam İAAA hasta sayısı 76 olup, bunların 27'sinde (%25,9) anevrizma içinde trombüs varken 49'unda (%64,5) trombüs saptanmadı. İAAA'da trombüs saptanan

hastaların yaş ortalaması 44,6±11 (yaş) olup yedisi (%25,9) kadındı. İki grup arasında yaş, cinsiyet ve diğer komorbiditelerin varlığı açısından fark saptanmadı (Tablo 1).

Biyokimyasal parametreler incelendiğinde glukoz, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kreatinin değerleri bakımından iki grup arasında fark saptanmadı (Tablo 2). Hematolojik parametreler analiz edildiğinde platelet sayısı [257629,63±93861,2 ($\times 10^6/L$); vs. 222591,84±83901,4 ($\times 10^6/L$), $p=0,099$] ve OTH (9,30±1,0 fL vs 9,84±1,4 fL; $p=0,090$) değerleri açısından iki grup arasında fark saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 1. Trombüs olan ve olmayan grupların demografik özellikler, semptomlar ve ek hastalıklar açısından karşılaştırılması

		Grup 1 (n=27)	Grup 2 (n=49)	p
		Ort ± SD	Ort ± SD	
Anevrizma boyutu (mm)		44,6±11,9	51,5±16,0	0,071
Yaş (yıl)		72,4±9,7	74,4±10,2	0,405
		n (%)	n (%)	p
Cinsiyet	Erkek	20 (74,1)	44 (89,8)	0,101
	Kadın	7 (25,9)	5 (10,2)	-
Semptom	Hassasiyet	1 (4,8)	11 (22,4)	0,272
	Defans	0 (0,0)	0 (0,0)	-
	Rebound hassasiyet	0 (0,0)	0 (0,0)	-
	Karın ağrısı	3 (11,1)	16 (32,6)	0,352
	Hiperaktif barsak sesleri	0 (0,0)	2 (4,0)	0,471
	Bulantı	3 (11,1)	14 (28,5)	0,736
	Konstipasyon	0 (0,0)	3 (6,1)	0,364
	Diyare	1 (4,8)	2 (4,0)	0,530
	Hematokezya	0	1 (2,0)	0,619
	Melena	0	2 (4,0)	0,471
Ek hastalık	Hipertansiyon	4 (14,8)	14 (28,5)	0,905
	Diyabet	1 (4,8)	4 (8,1)	0,896
	KOAH	2 (7,4)	9 (18,3)	0,611
	Serebrovasküler olay	0 (0,0)	4 (8,1)	0,535
	Atriyal fibrilasyon	0 (0,0)	8 (16,3)	0,115
	KAH	4 (14,8)	15 (30,6)	0,637

Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon, KAH: Koroner Arter hastalığı, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer hastalığı

Tablo 2. Trombüs olan ve olmayan grupların biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılması

	Grup 1 (n=27)	Grup 2 (n=49)	p
	Ort ± SD	Ort ± SD	
AST (U/L)	42,82±82,4	40,47±77,9	0,776
ALT (U/L)	40,37±101,4	23,37±40,1	0,425
LDH (U/L)	226,19±78,2	311,53±249,4	0,523
HDL (mg/dL)	36,30±11,0	40,85±11,4	0,265
LDL (mg/dL)	108,00±48,7	112,25±53,0	0,818
TG (mg/dL)	132,08±58,2	152,42±92,7	0,699
VLDL (mg/dL)	18,75±1,7	30,26±14,1	0,283
T. Kolesterol (mg/dL)	170,92±61,0	182,33±62,5	0,606
Globülin (g/dL)	3,16±0,5	3,25±0,5	0,676
Albumin (g/dL)	3,44±0,6	3,43±0,7	0,939
Glukoz (mg/dL)	108,57±22,7	128,13±76,0	0,990
PT (saniye)	13,08±2,7	14,97±6,8	0,302
INR	1,09±0,2	1,27±0,6	0,336
aPTT (saniye)	29,67±4,4	30,19±7,2	0,797

Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon, aPTT: Aktive parsiyel trombin zamanı, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CK: Kreatin kinaz, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran, LDH: Laktat dehidrogenaz, TG: Trigliserit, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, PT: Protrombin zamanı, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

Tablo 3. Trombüs olan ve olmayan grupların hematolojik parametreler açısından karşılaştırılması

	Grup 1 (n=27)	Grup 2 (n=49)	p
	Ort ± SD	Ort ± SD	
WBC (mm^{-3})	11368,15±7334,9	9882,24±4714,0	0,591
Nötrofil (mm^{-3})	8759,26±7608,0	7115,31±4507,4	0,602
Lenfosit (mm^{-3})	1704,44±834,0	1864,69±1054,5	0,753
Hemoglobin (g/dL)	12,16±2,4	11,83±2,8	0,620
Hematokrit (%)	37,44±6,8	36,75±8,4	0,714
RBC ($\times 10^6/L$)	4,30±0,6	4,18±0,9	0,539
MCV (fL)	86,87±9,0	89,23±7,3	0,351
Trombosit ($\times 10^6/L$)	257629,63±93861,2	222591,84±83901,4	0,099
MPV (fL)	9,30±1,0	9,84±1,4	0,090
RDW (%)	14,89±1,4	14,90±1,9	0,918
NLR	8,59±13,0	4,96±5,1	0,708
PLR	204,14±163,0	143,67±76,5	0,275

Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon, RBC: Kırmızı kan hücresi, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, OTH: Ortalama trombosit hacmi, NLR: Nötrofil lenfosit oranı, PLR: Trombosit lenfosit oranı, RDW: Kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği, WBC: Beyaz kan hücresi, fL: Femtolitre

Tartışma

Çalışmamızda İAAA içinde trombüs olan ve olmayan kişiler arasında platelet sayısı ve OTH değerleri açısından fark saptanmadı.

Aterotrombotik durumlarla artmış OTH ilişkisi daha önceki çalışmalarda gözlenmiş olmasına rağmen, bu nedenin mekanizması henüz net olarak açıklanamamıştır (14-16). Olası bir mekanizma olarak akut trombotik durumlarda artmış platelet tüketimine sekonder artmış serum trombopoietin seviyesinin megakaryosit proliferasyonuna yol açması ve kemik iliğinden hemostatik olarak immatür aktif daha büyük plateletlerin salınmasının artmasını sağlaması olarak yorumlanmıştır (17-20). Bu vurguyla ilişkili olarak Senaran ve ark. (21) akut miyokard enfarktüsü hastalarda serum trombopoietin seviyesi ve OTH arasında korelasyon bulmuştur. Akut miyokard enfarktüsü hastalarda sağlıklı kontrollere göre artmış OTH ve serum trombopoietin seviyeleri tespit etmişlerdir. Trombopoezin platelet hacminde önemli bir mekanizma olması yanında, platelet tüketiminde OTH'yi etkilediği ve arttırdığı gösterilmiştir (22). Aterotrombotik hastalıkların bir spektrumunda çalışma yapan Chu ve ark. (23) acil servise akut göğüs ağrısı ile başvuran 282 hastada artmış OTH değerinin Akut Koroner sendromun erken ve bağımsız bir belirteci olacağını bulmuşlardır.

Benzer bir şekilde Yılmaz ve ark. (24) da ST yükselmez miyokard enfarktüsü, unstabil angina ve stabil anginal hastalarda OTH değerleri arasında kademeli bir düşüş gözlemlenmişlerdir. Daha da önemlisi Klovaite ve ark. (25) bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış OTH değeri olanlarda miyokard enfarktüsü riskinin %38 daha fazla görüldüğünü belirtmişlerdir. Arteriyel katılık artış indeksi ile ölçülmesi sonucunda damar duvarı sertliği ile OTH arasında ilişki tespit edilmiştir (26). Aterosekleroz ve arteriyel duvarın etkilenmesi ile ilgili birçok çalışmaya rağmen özellikle koroner arter dışındaki vasküler segmentlerde trombüs gelişimi ile OTH arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar ilginç sonuçlar vermiştir. Farah ve Samra (27) tarafından yakın zamanda yayınlanan çalışmada trombüse bağlı stroke gelişimi ile MPV arasında yakın ilişki tespit edilmiştir. Buna karşın endoteli yakından ilgilendiren Behçet hastalığında trombüs gelişimi ile OTH arasında ilişki olmadığını Ricart ve ark. (28) saptamışlardır. İtalya'da yürütülen ve 11084 hastanın dahil edildiği popülasyon bazlı çalışmada yüksek OTC değerlerinin trombotik olaylarla ilişkisiz olduğu saptanmıştır (29). Biz çalışmamızda şu ana dek ilk defa olmak üzere İAAA içinde trombüs varlığı ile OTH arasındaki ilişkiyi inceledik ve önceki OTH trombüs ilişkisini inceleyen çalışmalarla benzer şekilde trombüs olan ve olmayan gruplar arasında fark saptamadık. Bunun nedeni oksidatif stres, enflamasyon, immünolojik

süreç ve protrombotik mekanizmalar başta olmak üzere trombüs oluşumunda multifaktöryel patolojik süreçlerin rol alması olabilir. Özellikle ekstrakardiyak vasküler alanlar olmak üzere trombüs oluşum sürecinin izlenmesinde OTH ön plana çıkan bir belirteç olarak göze çarpmamaktadır. Şu ana kadar yapılan ve çoğu Akut Koroner sendrom ile ilişkili çalışmaların neredeyse hepsi trombusa bağlı hastalığın akut fazında yapılmıştır. Buna bağlı olarak akut enflamatuvar ve trombotik fazda trombosit yapımı hızlanarak genç trombositlerin dolaşıma çıkması OTH'nin yüksek olmasının nedeni olabilir. Yani OTH, akut hastalık fazında neden değil sonuç olabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Tek merkezli yürütülen rölatif olarak küçük örneklem büyüklüğüne sahip olmasının yanında hasta gruplarının uzun dönem takip sonuçlarının rapor edilmemesi çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Sonuç

Platelet sayısı ve OTH değerleri bakımından trombüs olan ve olmayan İAAA'lı hastalar arasında farklı saptanmamıştır. Ateroseklerotik anevrizma gelişimi ile trombüs formasyonu benzer patofizyolojik süreçlere sahip olmasına rağmen elde ettiğimiz bu sonuç ilginç olmakla birlikte daha fazla sayıda hasta ve ileri enflamatuvar belirteçler kullanılarak çalışmanın tekrar edilmesi yararlı olabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: 371).

Hasta Onayı: Hasta onayı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.T., G.D., İ.A., S.Ö., M.Ş., E.B., M.M.C. Konsept: M.T., E.B., M.M.C. Dizayn: G.D., İ.A., S.Ö., M.Ş. Veri Toplama veya İşleme: G.D., İ.A., S.Ö., M.Ş. Analiz veya Yorumlama: M.T., E.B., M.M.C. Literatür Arama: G.D., İ.A., S.Ö., M.Ş., M.T., E.B., M.M.C. Yazan: M.T., E.B., M.M.C.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Singh M, Koyfman A, Martinez JP. Abdominal Vascular Catastrophes. Emerg Med Clin North Am 2016;34:327-39.
2. Setacci F, Galzerano G, De Donato G, et al. Abdominal aortic aneurysm. J Cardiovasc Surg (Torino) 2016;57:72-85.

3. Toczek J, Meadows JL, Sadeghi MM. Novel Molecular Imaging Approaches to Abdominal Aortic Aneurysm Risk Stratification. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e003023.
4. Vanhainen A, Mani K, Golledge J. Surrogate Markers of Abdominal Aortic Aneurysm Progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36:236-44.
5. Kazi M, Thyberg J, Religa P, et al. Influence of intraluminal thrombus on structural and cellular composition of abdominal aortic aneurysm wall. *J Vasc Surg* 2003;38:1283-92.
6. Vorp DA, Lee PC, Wang DH, et al. Association of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm with local hypoxia and wall weakening. *J Vasc Surg* 2001;34:291-9.
7. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007;357:2482-94.
8. Borissoff JJ, Spronk HM, ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:1746-60.
9. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med* 2002;8:1227-34.
10. Ranjith MP, Divya R, Mehta VK, Krishnan MG, KamalRaj R, Kavishwar A. Significance of platelet volume indices and platelet count in ischaemic heart disease. *J Clin Pathol* 2009;62:830-3.
11. Chu SG, Becker RC, Berger PB, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:148-56.
12. DeFilippis AP, Oloyede OS, Andrikopoulou E, et al. Thromboxane A(2) generation, in the absence of platelet COX-1 activity, in patients with and without atherothrombotic myocardial infarction. *Circ J* 2013;77:2786-92.
13. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2002;13:301-6.
14. Hendra TJ, Oswald GA, Yudkin JS. Increased mean platelet volume after acute myocardial infarction relates to diabetes and to cardiac failure. *Diabetes Res Clin Pract* 1988;5:63-9.
15. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, et al. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:284-90.
16. Yang A, Pizzulli L, Luderitz B. Mean platelet volume as marker of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable and unstable angina pectoris. *Thromb Res* 2006;117:371-7.
17. Erhart S, Beer JH, Reinhart WH. Influence of aspirin on platelet count and volume in humans. *Acta Haematol* 1999;101:140-4.
18. Eto K, Kunishima S. Linkage between the mechanisms of thrombocytopenia and thrombopoiesis. *Blood* 2016;127:1234-41.
19. Kaushansky K, Drachman JG. The molecular and cellular biology of thrombopoietin: the primary regulator of platelet production. *Oncogene* 2002;21:3359-67.
20. van der Loo B, Martin JF. Megakaryocytes and platelets in vascular disease. *Baillieres Clin Haematol* 1997;10:109-23.
21. Senaran H, Ileri M, Altınbaş A, et al. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001;24:405-8.
22. Corash L. The relationship between megakaryocyte ploidy and platelet volume. *Blood Cells* 1989;15:81-107.
23. Chu H, Chen WL, Huang CC, et al. Diagnostic performance of mean platelet volume for patients with acute coronary syndrome visiting an emergency department with acute chest pain: the Chinese scenario. *Emerg Med J* 2011;28:569-74.
24. Yılmaz MB, Cihan G, Guray Y, et al. Role of mean platelet volume in triagging acute coronary syndromes. *J Thromb Thrombolysis* 2008;26:49-54.
25. Klovaite J, Benn M, Yazdanyar S, Nordestgaard BG. High platelet volume and increased risk of myocardial infarction: 39,531 participants from the general population. *J Thromb Haemost* 2011;9:49-56.
26. Panova-Noeva M, Arnold N, Hermanns MI, et al. Mean Platelet Volume and Arterial Stiffness - Clinical Relationship and Common Genetic Variability. *Sci Rep* 2017;7:40229.
27. Farah R, Samra N. Mean platelets volume and neutrophil to lymphocyte ratio as predictors of stroke. *J Clin Lab Anal* 2017.
28. Ricart JM, España F, Navarro S, et al. Mean platelet volume does not seem to relate to thrombosis or posterior uveitis in Behçet's disease. *Clin Hemorheol Microcirc* 2013;54:51-7.
29. Biino G, Portas L, Murgia F, et al. A population-based study of an Italian genetic isolate reveals that mean platelet volume is not a risk factor for thrombosis. *Thromb Res* 2012;129:8-13.