

Akut Miyokard İnfarktüsli Hastalarda Ortalama Trombosit Hacmi ve Trombosit Sayısının Değerlendirilmesi

Dr. Neslihan AKBULUT*, Yrd.Doç.Dr. Mustafa YILDIZ**, Dr. Banu ŞAHİN YILDIZ*, Dr. Songül AKTAŞ*, Prof.Dr. Mustafa YAYLACI*

*Dr Lütfü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

**Sakarya Üniversitesi SYO; Kardiyoloji ve İç Hastalıkları Polikliniği, Sakarya

ÖZET

Amaç: Trombosit agregasyonu, akut miyokard infarktüs patogeneğinde önemli bir rol oynar. Trombosit büyüklüğü, trombosit fonksiyonunun bir belirticidir. Büyük trombosit hemostatik olarak aktif olup, akut miyokard infarktüsü ve intrakoronar trombus formasyonunda rol alabilir. Bu çalışmada akut miyokard infarktüsli hastalarda ortalama trombosit hacmi ve trombosit sayısındaki değişiklikler araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 62 (24 kadın, yaş ortalaması: 57.9±9.4 yıl) akut miyokard infarktüsli hasta ve 66 (28 kadın, yaş ortalaması: 56.8±8.5 yıl) sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Trombosit sayısı ve hacmi için kan örnekleri akut miyokard infarktüsli hastalarda hastaneye başvuruşlarında, diğer olgularda ise hastaların rutin takiplerinde alındı.

Bulgular: Akut miyokard infarktüsli hasta grubunda trombosit sayısı kontrol grubuna göre daha düşükken ($215341.8 \pm 60879.68/\text{mm}^3$ e karşı $271727.3 \pm 49169.57/\text{mm}^3$, $p < 0.001$); kontrol grubunda ortalama trombosit hacmi akut miyokard infarktüsli hasta grubundan daha düşüktü (9.79 ± 0.50 fl'e karşı 10.49 ± 0.87 fl, $p < 0.001$).

Sonuç: Akut miyokard infarktüsli hastalarda ortalama trombosit hacmi artarken; trombosit sayısı azalmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akut miyokard infarktüsü, Ortalama trombosit hacmi, Trombosit sayısı, İnflamasyon

The Evaluation of Mean Platelet Volume and Platelet Count in Patients with Acute Myocardial Infarction

SUMMARY

Aim: Platelet aggregation plays an important role in the pathogenesis of acute myocardial infarction. Platelet size is a determinant of platelet function. Large platelets are hemostatically active and may have a role in the formation of intracoronary thrombosis and acute myocardial infarction. In this study, the changes in mean platelet volume and platelet count were investigated in patients with acute myocardial infarction.

Material and Method: Sixty-two patients with acute myocardial infarction (24 women, mean age: 57.9±9.4 years) and 66 control subjects (28 women, mean age: 56.8±8.5 years) were studied. Blood samples for platelet count and mean platelet volume were obtained from the patients with acute myocardial infarction on admission and from control group during routine evaluation.

Results: Mean platelet volume was higher in patients with acute myocardial infarction (10.49 ± 0.87 fl) compared to control group (9.79 ± 0.50 fl) ($p < 0.001$). Platelet count was significantly lower in patients with acute myocardial infarction ($215341.8 \pm 60879.68/\text{mm}^3$) compared to control group ($271727.3 \pm 49169.57/\text{mm}^3$) ($p < 0.001$).

Conclusion: As a results, it is shown that there is an increase in mean platelet volume and a decrease in platelet count in acute myocardial infarction.

Key Words: Acute myocardial infarction, Mean platelet volume, Platelet count, İnflammation

GİRİŞ

Koroner arter hastalığı, gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Ortalama yaşam süresinin uzaması nedeniyle, tekrarlayan kardiyovasküler olaylara açık hasta sayısı giderek artmaktadır. Akut koroner sendromlarda aterosklerotik plak rüptürü trombojenik olayın başlamasındaki en önemli nedenken;¹ intrakoroner trombüsün oluşumu ve ilerlemesinde dolaşımdaki trombosit aktivitesi önemlidir. Endotel devamlılığının bozulması ile, doku faktörü ve trombosit arasındaki ilişki sonucu, trombosit aktivasyonu başlar. Trombosit aktivasyonu sonucu trombosit granüllerinin içeriği salınır [PBP (platelet basic protein), β -TG (β -thromboglobulin), CTAP-III (peptide activating connective tissue), NAP-2 (peptide activating neutrophils), multimerin, selektin P, CCL5 (RANTES), CXCL4 (platelet factor 4) ve soluble CD40L].¹⁻³ Trombosit aktivasyon derecesi trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi ve trombosit büyüklüğünün yüzdesi gibi morfolojik parametreler aracılığı ile indirekt olarak değerlendirilebilir.^{4,5} Bu çalışmanın amacı, akut miyokard infarktüsü hastalarda ortalama trombosit hacmi ve trombosit sayısındaki değişiklikleri incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Olgular

Bu klinik çalışma Dr. Lütfü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. İç Hastalıkları Kliniği Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatarak tedavi gören 62 (38 erkek (%60), 24 kadın (%40)) akut miyokard infarktüsü hastada gerçekleştirildi. Dr. Lütfü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. İç Hastalıkları Polikliniği'nde tetkik edilen, 28'i kadın (%38), 38'i erkek (%62) toplam 66 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcılardan çalışmaya kendi rızaları ile katıldıklarını belirten izin belgesi alındı.

Akut miyokard infarktüsü tanısı; 30 dakikayı aşan tipik göğüs ağrısı, oniki kanallı elektrokardiyogram (EKG)'da birbirini takip eden en az iki derivasyonda ST segment yükselmesi ve serum enzim düzeyinin yüksek olması kriterlerinden en az ikisinin varlığında konuldu.

Tüm bireyler normal böbrek ve karaciğer fonksiyonlarına sahip olup hiçbirisi glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonisti, antikoagülan, antihiperlipidemik, beta bloker grubu ilaçlar kullanmamaktaydı.

Trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi ölçümü

Trombosit sayısı (/mm³) ve ortalama trombosit hacmi (fl) için kan örnekleri akut miyokard infarktüsü hasta grubunda hastaneye başvuru sırasında, standart tedavi (nonsteroidal analjezikler veya morfin, intravenöz nitroglicerol, heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin, beta bloker, fibrinolitik) rejiminden önce, kontrol grubunda ise poliklinik ortamında antekubital ven yoluyla EDTA'lı tüplere alındı. Kan örnekleri Symex XT 2000 I (Seri No:11233, Roche, Germany) marka hemogram cihazı ile çalışıldı.

Biyokimyasal parametrelerin ölçümü

Total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol düzeyleri hastanemiz Biyokimya Laboratuvarında Modüler PF+DP+İSE (Seri No:1231-28, Roche, Germany) cihazı kullanılarak belirlendi. Elde edilen verilerden LDL kolesterol değeri aşağıdaki formülle hesaplandı:

$$\text{LDL-kolesterol} = \text{Total kolesterol} - (\text{trigliserid}/5 + \text{HDL-kolesterol})$$

İstatistik

İstatistikler SPSS version 8.0 hazır paket program kullanılarak yapıldı. Tüm değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtildi. Çalışma ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde Student's t test kullanıldı. Ortalama trombosit hacmi ile değişkenler arasındaki korelasyon Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Akut miyokard infarktüs grubu ve kontrol grubu arasında yaş, kolesterol, trigliserit, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol değerleri açısından anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0.46$, $p=0.80$, $p=0.83$, $p=0.63$, $p=0.95$). Akut miyokard infarktüsü hasta grubunda trombosit sayısı kontrol grubuna göre daha düşükken (215341.8 ± 60879.68 'a karşı

Tablo 1. Çalışma ve kontrol gruplarının genel sonuçları

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p
Yaş (yıl)	57.9±9.4	56.8±8.5	0.46
Trombosit (/mm ³)	215341.8±60879.68	271727.3±49169.57	<0.001
Ortalama trombosit hacmi (fl)	10.49±0.87	9.79±0.50	<0.001
Kolesterol (mg/dl)	196.69±62.19	190.57±37.77	0.80
Trigliserid (mg/dl)	145.25±72.16	138.50±70.81	0.83
HDL- Kolesterol (mg/dl)	47.78±12.53	50.33±9.58	0.63
LDL- Kolesterol (mg/dl)	127.91±57.93	129.16±5.70	0.95

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

271727.3 ± 49169.57, p<0.001); kontrol grubunda ortalama trombosit hacmi akut miyokard infarktüsü hasta grubundan daha düşüktü (9.79±0.50'e karşı 10.49±0.87, p<0.001) (Tablo 1).

Ortalama trombosit hacmi ile kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit, hipertansiyon, hipertansiyon süresi (4.51±5.58 yıl), diyabetes mellitus, diyabetes mellitus süresi (3.80±5.68 yıl) ve sigara içme arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla p=0.35, r=0.15; p=0.35, r=-0.15; p=0.18, r=0.22; p=0.84, r=-0.03; p=0.85, r=0.02; p=0.17, r=0.17; p=0.46, r=-0.09; p=0.09, r=0.21; p=0.32, r=0.12) (Tablo 2). Çalışma grubunda hastaların %15'inde diyabetes mellitus, %20'inde hipertansiyon mevcuttu. Onsekiz (%30) hasta sigara kullanıyordu.

Tablo 2. Ortalama trombosit hacmi ile değişkenler arasındaki ilişki

	p	r
Kolesterol (mg/dl)	0.35	0.15
HDL- Kolesterol (mg/dl)	0.35	0.15
LDL- Kolesterol (mg/dl)	0.18	0.22
Trigliserid (mg/dl)	0.84	-0.03
Hipertansiyon	0.85	0.02
Hipertansiyon süresi (yıl)	0.17	0.17
Diyabetes mellitus	0.46	-0.09
Diyabetes mellitus süresi (yıl)	0.09	0.21

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

TARTIŞMA

Çalışmamızda akut miyokard infarktüsü hastalarda ortalama trombosit hacmi kontrol grubuna göre daha yüksek saptanırken, trombosit sayısı daha düşük bulundu. Akut koroner sendromlarda aterosklerotik plak rüptürü trombojenik olayın başlamasındaki en önemli nedenken,¹ intrakoronar trombusun oluşumu ve ilerlemesinde dolaşımdaki platelet aktivitesi önemlidir. Endotel devamlılığı-

nın bozulması ile, doku faktörü ve trombosit arasında gerçekleşen ilişki sonucu, trombosit aktivasyonu başlar. Sheer stres de aterosklerotik ve ince koroner damarlarda türbülans kan akımına neden olarak, platelet aktivasyonu ve agregasyonunda rol oynar. Trombosit aktivasyonu sonucu granüler içerik salınır ve membran proteinleri hücre yüzeyinde eksprese edilir. Granüllerde varolan ve degranülasyon esnasında salınan trombosit metabolitleri, PBP (platelet basic protein), PF4 (platelet factor 4), β -TG (β -thromboglobulin), CTAP-III (peptide activating connective tissue), NAP-2 (peptide activating neutrophils), multimerin ve selektin P'dir. β -thromboglobulin ve PF4'ün plazma konsantrasyonları in vivo trombosit aktivasyonunun spesifik ve sensitiv belirteçleridir.² Bazal şartlarda, spesifik bir trombosit proteini olan β -TG plazmada eser miktarda bulunur. Trombosit aktivasyonu esnasında plateletlerden kana salınır ve idrarla atılır.³ Trombosit aktivasyon derecesi trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi ve trombosit büyüklüğünün yüzdesi gibi morfolojik parametreler aracılığı ile indirekt olarak değerlendirilebilir.⁴⁻⁷ Büyük trombositler daha yoğun granül içerir ve daha fazla tromboksan A2 üretirler. Artmış ortalama trombosit hacmi in vitro adenosin difosfat (ADP) ve kollojene bağımlı agregasyonla ilişkili bulunmuştur.⁸

Martin ve ark.⁹ artmış ortalama trombosit hacminin kardiyak ölüm için bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Mevcut çalışmada olduğu gibi, iskemik kalp hastalığında artmış ortalama trombosit hacmi Pizzuli ve ark.⁶ ile Senaran ve ark.⁷ tarafından da gösterilmiştir. Yine mevcut çalışmanın sonuçları ile uyumlu olarak iskemik kalp hastalarında trombosit sayısında azalma olduğu gösterilmiştir.^{6,10} Ortalama trombosit hacminde artış, kalp yetmezliğinin akut fazında görülen katekolamin stimülasyonundan sonra, dalaktan salınan büyük trombositlerin sayısında ar-

tiş nedeni ile olabilir.¹¹ Ortalama trombosit hacminde artış akut iskemik esnasında küçük trombositlerin kullanımına da bağlı olabilir.¹² Kararsız anjina pektorisli hastalarda standart tedavi (non-steroid analjezikler veya morfin, intravenöz nitroglicerine, düşük molekül ağırlıklı heparin, beta-bloker) plazma β -TG konsantrasyonlarını ve trombosit morfolojik parametrelerini değiştirmemiştir.¹³

Yüksek ortalama trombosit hacmi koroner kalp hastalığına sahip hastalarda miyokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörüdür.⁵ Diyabetes mellitus,¹⁴ hiperkolesterolemi¹⁵ ve renal arter stenozlu¹⁶ hastalarda artmış trombosit boyutu rapor edilmiştir. Sigara içenlerde de trombosit boyutu yüksek bulunmuştur.¹⁷ Yüksek ortalama trombosit hacmi seviyeleri akut iskemik infarktüs hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.¹⁸⁻²⁰ Çalışma grubumuzda kolesterol, trigliserit, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve sigara içimi ile ortalama trombosit hacmi arasında anlamlı korelasyon saptanmamış olup; bu durum vaka sayısı ile ilişkili olabilir.

Thompson ve ark.²¹ kemik iliğinden salınan trombositlerin hacminin dolaşımdaiken değişmediğini göstermişlerdir. Trombosit hacmi megakaryositlerden trombopoiesis safhasındayken belirlenir. Megakaryositlerin çekirdeğindeki artmış kromatin içeriğinin büyük ve hiperaktif trombosit oluşumuna yol açacağı ifade edilmiştir.²² Bath ve ark.²³ koroner by-pass operasyonu beklerken ölen hastaların kemik iliğlerinde, aktif megakaryositlerin DNA içeriğini artmış bulmuşlardır. Akut koroner sendromlarda hızlı tüketildiği için, kemik iliğinde üretilen trombositler henüz olgunlaşmadan büyük hacimli olarak dolaşıma salınırlar.¹² Kemik iliğinde hızlı üretilen trombositlerin ortalama hacimleri daha büyüktür. Ayrıca koroner olaylarda küçük hacimli trombositlerin büyük hacimlilere göre daha önce tüketilmesi de ortalama trombosit hacmindeki artıştan sorumlu olabilir.²⁴

Akut koroner sendromların gelişiminde kronik inflamasyonun alevlenerek ateroskleroz plağının rüptürüne neden olduğu düşünülmektedir. İnflamatuvar yanıtın sorumlu olan interleukin-6'nın da akut koroner sendromlu hastalarda kontrollere göre yüksek bulunduğu gösterilmiştir.²⁵ Trombosit boyutu öncü hücre (megakaryosit gibi) dönem-

lerinde belirlenir. İnterleukin-3 veya interleukin-6 gibi sitokinler megakaryositleri etkiler ve daha reaktif, geniş trombositlerin üretimine yol açarlar.^{26,27} Serebrovasküler olay öncesi proinflamatuvar durum, yüksek ortalama trombosit hacmi ve protrombotik durumla ilişkili olabilir.

Antikoagülan olarak EDTA kullanıldığında trombosit şişkinliğinden dolayı ortalama trombosit hacmi artar.^{28,29} Bununla beraber son bir çalışmada kan alımından sonra 2 saat içinde analiz yapıldığında, trombosit büyüklüğündeki bu artışı yaklaşık 0.5 fL altında bulunmuştur.²⁰ Rapor edilen bu trombosit şişkinliği kan tüplerinde EDTA'nın farklı miktarlarına bağlı olabilir. Bu nedenle çalışmamızda tüm katılımcılara standart kan tüpleri kullanıldı ve tüm kan örnekleri kan alındıktan sonra 2 saat içinde analiz edildi.

Trombosit büyüklüğüne değişik ilaçların etkileri bilinmektedir. Asetilsalisilik asit trombosit aktivasyonunu etkilemeksizin agregasyonunu azalttığından, çalışmamızda tüm hastalara asetilsalisilik asit tedavisi ile beraber kan alımını takiben literatür eşliğinde¹³ standart tedavi rejimi (nonsteroidal analjezikler veya morfin, intravenöz nitroglicerine, heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin, beta bloker) uygulanmıştır.

Streptokinazla tedavi edilen akut miyokard infarktüsü hastalarda β -TG'nün plazma konsantrasyonu aspirinle azalmıştır.² İskemik kalp hastalarında heparin tedavisi β -TG plazma konsantrasyonunu etkilememiştir.³⁰ Klopidoğrel in vitro şartlarda ortalama trombosit hacminde ADP aracılı artışı anlamlı olarak inhibe eder.³¹ Değişik trombosit inhibitörleri ile ortalama trombosit hacmi arasındaki olası ilişki klinik verilerle desteklenmemiştir. Daha önceki çalışmalarda losartan³² ve doksazosin'in³³ in vitro ortamda trombosit büyüklüğüne etkileri incelenmiştir. Trombosit şekil değişikliği, trombosit aktivasyon ve agregasyonunun erken fazında görülür. Sağlıklı bireylerden hazırlanan trombositlerden zengin plazmaya anjiyotensin II eklenmesi ortalama trombosit hacminde anlamlı bir artışa neden olmuştur. Bu artış, benzer konsantrasyonlarda, selektif anjiyotensin II antagonisti losartan ile anlamlı olarak inhibe edilmiştir. Doksazosin 30 ve 60. saniyelerde, 5-Hidroksitriptamin (serotonin) aracılı ortalama trombosit hacmi artışını anlamlı olarak inhibe etmiştir.

3-hidroksi-3-metil koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri veya statinler kolesterol düşürücü potansiyellerinden bağımsız olarak faydalı vasküler etkilere sahiptirler.³⁴ Endotelial tip III nitrik oksit sentaz (eNOS) up-regülasyonu, in vitro ve in vivo koşullarda statinlerin bir etki mekanizması olarak gösterilmiştir.^{35,36} Nitrik oksit kan basıncı düzenlenmesi, bölgesel kan akımı artışı, lökosit aktivasyonunda azalma ve trombosit agregasyonunda inhibisyon gibi çeşitli olaylarda görev alır.^{37,38} Ek olarak eNOS ekspresyonu olmayan hayvanlarda (eNOS knockout mice) arteriyel hipertansiyon, orta serebral arterin oklüzyonundan sonra geniş serebral infarkt gelişimi gösterilmiştir.³⁹ Statinler aracılığı ile eNOS up-regülasyonu inme korunmasında potansiyel bir mekanizma olarak farelerde serebral kan akımını artırır.³⁵ Bir sentetik HMG-CoA redüktaz inhibitörü olan atorvastatin trombositlerde eNOS up-regülasyonuna neden olarak in vivo platelet aktivasyonunda azalma yapmıştır.⁴⁰

Sonuç olarak, akut miyokard infarktüsülü hastalarda trombosit hacmi artarken, trombosit sayısında azalma saptanmıştır. Akut miyokard infarktüsünde artmış trombosit yıkımı, üretimin hızlı olması sonucu daha büyük trombositlerin dolaşıma çıkması, interlökin-3 ve interlökin-6 gibi sitokinlerin etkisi ortalama trombosit hacminde artmaya neden olabilir.

KAYNAKLAR

1. Ulutin T, Sönmez H, Uçısık N, et al. The molecular markers of hemostatic activation on coronary artery disease. *Thromb Res* 1997; 88:329-32.
2. Salvioni A, Perego GB, Marenzi G, et al. Platelet activity in early stage of acute myocardial infarction: Relation to time of presentation, treatment with either tissue plasminogen activator or streptokinase and cyclooxygenase inhibition. *J Thromb Thrombolysis* 1998; 5:65-71.
3. Mundal HH, Hjemdahl P, Urdal P, et al. Beta-thromboglobulin in urine and plasma: influence of coronary risk factors. *Thromb Res* 1998; 90:229-37.
4. Bath PMW, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996; 7:157-61.
5. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br. J. Haematol* 2002; 117:399-404.
6. Pizzulli L, Yang A, Martin JF, et al. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J* 1998; 19:80-4.
7. Senaran H, İleri M, Altınbaş A, et al. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001; 24:405-8.
8. Smith NM, Pathansali R, Bath PM. Platelets and stroke. *Vasc Med* 1999; 4:165-72.
9. Martin JF, Plumb J, Kilbely RS. Changes in volume and density of platelet in myocardial infarction. *Br Med J* 1983; 287:456-9.
10. Yeşilbursa D, Yuvaç U, Serdar A, Odabaşı A, Cordan J. Akut koroner sendrom ve kararlı angina da trombosit hacmi ve sayısındaki değişiklikler. *T Klin Kardiyoloji* 2003; 16:93-6.
11. Hurlen M, Seljeflot I, Arnesen H. Increased platelet aggregability during exercise in patients with previous myocardial infarction. Lack of inhibition by aspirin. *Thromb Res* 2000; 99:487-94.
12. Sewell R, Ibbotson RM, Philips R, Carson P. High mean platelet volume after myocardial infarction: is it due consumption of small platelets? *BMJ* 1984; 289:1576-8.
13. Butkiewicz A, Kemona H, Dymicka-Piekarska V, Bychowski J. Beta-thromboglobulin and platelets in unstable angina. *Kardiologia Pol* 2003; 58:449-55.
14. Tschoepe D, Esser J, Schwippert B, et al. Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. *Semin Thromb Hemost* 1991; 17:433-9.
15. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7:157-61.
16. Bath PM, Missouris CG, Buckenham T, MacGregor GA. Increased platelet volume and platelet mass in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Clin Sci (Lond)* 1994; 87:253-57.
17. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol* 1992; 14:281-7.
18. D'Erasmo E, Aliberti G, Celi FS, Romagnoli E, Vecchi E, Mazzuoli GF. Platelet count, mean platelet volume and their relation to prognosis in cerebral infarction. *J Intern Med* 1990; 227:11-4.
19. O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. Platelet size in stroke patients. *Stroke* 1995; 26:995-9.
20. Butterworth RJ, Bath PM. The relationship between mean platelet volume, stroke subtype and clinical outcome. *Platelets* 1998; 9:359-64.
21. Thompson CB, Love DG, Quinn PG, Valeri CR. Platelet size does not correlate with platelet age. *Blood* 1983; 62:487-94.
22. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, thromboxan B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res* 1983; 32:443-60.
23. Bath PMW, Gladwin AM, Carden N, Martin JF. Megakaryocyte DNA content is increased in patients with coronary artery atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 1994; 28:1348-52.

24. Trowbridge A, Slater D, Kishk YT, Martin J. High mean platelet volume after myocardial infarction. *BMJ* 1985; 290:238-9.
25. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996; 94:874-7.
26. Burststein SA, Downs T, Friese P, et al. Thrombocytopoiesis in normal and sublethally irradiated dogs: response to human interleukin-6. *Blood* 1992; 80:420-8.
27. Debili N, Masse JM, Katz A, Guichard J, Breton-Gorius J, Vainchenker W. Effects of the recombinant hematopoietic growth factors interleukin-3, interleukin-6, stem cell factor, and leukemia inhibitory factor on the megakaryocytic differentiation of CD34+ cells. *Blood* 1993; 82:84-95.
28. Smyth DW, Martin JF, Michalis L, Bucknall CA, Jewitt DE. Influence of platelet size before coronary angioplasty on subsequent restenosis. *Eur J Clin Invest*. 1993; 23:361-7.
29. Bath PM. The routine measurement of platelet size using sodium citrate alone as the anticoagulant. *Thromb Haemost* 1993; 70:687-90.
30. Nakajima T, Kawazoe K, Ishibashi K, et al. Reduction of heparin dose is not beneficial to platelet function. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:186-90.
31. Jagroop IA, Mikhailidis DP. Mean platelet volume as an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2003; 120:169-70.
32. Jagroop IA, Mikhailidis DP. Angiotensin II can induce and potentiate shape change in human platelets: effect of losartan. *J Hum Hypertens*. 2000; 14:581-5.
33. Jagroop IA, Mikhailidis DP. Doxazosin, an alpha1-adrenoceptor antagonist, inhibits serotonin-induced shape change in human platelets. *J Hum Hypertens*. 2001; 15:203-7.
34. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 1996; 348:1079-82.
35. Endres M, Laufs U, Huang Z, et al. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:8880-5.
36. Laufs U, La FV, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97:1129-35.
37. Morikawa E, Moskowitz MA, Huang Z, Yoshida T, Irikura K, Dalkara T. L-Arginine infusion promotes nitric oxide-dependent vasodilation, increases regional cerebral blood flow, and reduces infarction volume in the rat. *Stroke* 1994; 25:429-35.
38. Randomski MW, Palmer RM, Moncada S. An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87:5193-7.
39. Huang PL, Huang Z, Mashimo H, et al. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature*. 1995; 377:239-42.
40. Laufs U, Gertz K, Huang P, et al. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* 2000; 31:2442-9.

Geliş Tarihi: 11.04.2006

Kabul Tarihi: 22.07.2006

Yazışma Adresi: Mustafa Yıldız, Bayar Cad., Gülbahar Sok., Emniyet Sitesi No:11, A Blok A Kapısı Daire 6, Kozyatağı-İstanbul