

ÖZGÜN ARAŞTIRMA / ORIGINAL ARTICLE

Kararlı anjina pektorisli prematür aterosklerotik koroner arter hastalığı olan erkeklerde trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacminin tanısal değeri

The diagnostic value of mean platelet volume in males with premature atherosclerotic coronary artery disease having stable angina pectoris

Özgül Malçok Gürel, Fatma Nurcan Özdoğan Başar², Hikmet Selçuk Gedik³, Kemal Korkmaz³, Evvah Karakılıç³, Özcan Özeke², Kumral Çağlı², Ali Şaşmaz²

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada prematür koroner arter hastalığı (KAH)'nda, klasik risk faktörleri yanında trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi (OTH)'nin ek bir biyobelirteç olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Çalışmaya kararlı anjina pektoris (AP) yakınması olan 124 erkek hasta (ortalama yaş: 45,8±13,0 yıl; yaş aralığı: 27-78 yıl) alınmıştır. Hastaların klinik ve laboratuvar verileri (tam kan sayımı, glukoz, kreatinin, lipid profili) kaydedilmiştir. Hematolojik parametreler otomatik kan sayım cihazı ile ölçülmüştür. Tüm hastalar konvansiyonel koroner anjiyografi ile değerlendirilmiştir. Son 6 ay içinde akut koroner sendrom geçiren, kalp kapak hastalığı, yapısal veya konjenital kalp hastalığı, tiroid ve/veya karaciğer fonksiyon bozukluğu, aktif enfeksiyon bulguları olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan 124 erkek hasta; kırk yaş ve altı (≤40) kararlı AP'si olanlar (prematür KAH) (n=51), kırk yaş üstü (>40) kararlı AP'si olanlar (matür KAH) (n=38) ve yaşlarına bakılmaksızın koroner anjiyografide normal koroner arterler (NKA) tespit edilenler (n=35) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Prematür KAH ile matür KAH ve prematür KAH ile NKA'lar OTH düzeyi açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Prematür KAH olanlarda OTH ile trombosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlendi ve bu korelasyon karşıt yönlü idi (r=-0,419, p=0,002). Ciddi KAH olan prematür ve matür KAH olgularında hafif KAH olanlarla karşılaştırıldığında OTH daha yüksek olmakla beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

Sonuç: Kararlı AP'li prematür KAH olan erkek hastalar, matür KAH olan veya NKA tespit edilenlerle karşılaştırıldığında OTH düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak KAH'ın ciddiyeti ile OTH arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan doğrusal bir ilişki bulundu.

Anahtar kelimeler: Kararlı anjina pektoris, ortalama trombosit hacmi, prematür aterosklerotik koroner arter hastalığı, trombosit sayısı

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to investigate whether platelet count and mean platelet volume (MPV) could be new biomarkers addition to classical risk factors in premature coronary artery disease (CAD).

Methods: Totally 124 male patients (mean age: 45.8±13.0 year; range of age: 27-78 year), with stable angina pectoris, were included. Clinical and laboratory findings (whole blood cell count, glucose, creatinine, lipid profile) were recorded. Automatic blood counter was used for hematological parameters. Conventional coronary angiography was performed. Patients having acute coronary syndrome within the last six months, with severe valvular, structural or congenital heart disease, thyroid and hepatic dysfunction or signs of any infection were excluded.

Results: The study population were separated into three groups by coronary angiography: 51 with stable CAD aged ≤40 years (premature CAD), 38 with stable CAD older than 40 (mature CAD) and 35 with the normal coronary arteries (NCA). No significant difference was found in MPV values between premature CAD and mature CAD and also between premature CAD and NCA (p>0.05). A significant negative correlation was found between MPV and platelet count in premature CAD (r=-0.419, p=0.002). Both in premature CAD and mature CAD groups, higher MPV values was found in critical CAD subgroup than noncritical CAD subgroup, but the difference was not statistically significant (p>0.05).

Conclusion: There was no significant difference in MPV between premature and mature male CAD patients compared to NCA group. A positive but non-significant correlation was found between the MPV values and the severity of CAD. *J Clin Exp Invest* 2014; 5 (3): 381-385

Key words: Mean platelet volume, platelet count, premature atherosclerotic coronary artery disease, stable angina pectoris

¹ Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kardiyoloji AD, Ankara, Türkiye.

² Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye.

³ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye.

⁴ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye.

Correspondence: Özgül Malçok Gürel,

Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye Email: ozgulmalcok@gmail.com

Received: 28.02.2014, Accepted: 31.04.2014

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2014, All rights reserved

GİRİŞ

Koroner arter hastalığının (KAH) önemi, toplumdaki yaygınlığı, neden olduğu miyokard infarktüsü (MI), kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm ve benzeri sağlık problemleri ile getirdiği sosyoekonomik yüklerden dolayı artmaktadır. KAH'a genetik ve çevresel faktörlerin sebep olduğu ve hastalığın insidansının yaşla birlikte arttığı bilinmekle birlikte erken yaşlarda KAH görülme sıklığının son zamanlarda arttığı tespit edilmiştir [1-3]. Yapılan bazı çalışmalarda prematür aterosklerotik koroner arter hastalığı (PA-KAH) tanımlanırken sınır 40 yaş ve altı alınmakla birlikte, 30 yaş altını ya da 50 yaş altını sınır olarak alanlar da olmuştur [4,5]. Yapılan çalışmalarda, daha yaşlı hastalarla karşılaştırıldığında, prematür KAH'da daha çok tek damar tutulumu görülmektedir [6]. Ayrıca bu hastalarda hiperlipidemi, sigara içiciliği ve KAH açısından aile öyküsü daha fazla bulunmuştur [7,8]. Prematür KAH'da diabetes mellitus'a yatkınlık, hipertansiyon, lipoprotein metabolizması bozuklukları gibi kalıtılmış faktörler ve platelet agregasyonuna yatkınlık görülebilir [9]. Yapılan çalışmalarda prematür KAH'ın prognozunun daha kötü olması nedeniyle risk faktörlerinin kontrolünde daha dikkatli olunması önerilmiştir [10].

Trombosit büyüklüğü KAH da dahil inflamasyon artışının görüldüğü akut pankreatitten akut pulmoner emboliye kadar birçok klinik durumdan etkilenebilir [11,12]. Artmış trombosit hacminin, trombosit reaktivitesinde artış ve kanama zamanında kısalmayla ilişkili olduğu, büyük trombositlerin metabolik ve enzimatik olarak daha aktif granüller içerdikleri ve daha yüksek trombotik potansiyele sahip oldukları belirtilmektedir [13-17]. Ayrıca hacmi artmış trombositler daha yoğun granül içerir, kollajen ile daha çabuk aktive olur, daha fazla tromboksan B2 üretir, daha fazla serotonin ve beta-tromboglobulin salgırlar ve daha fazla glikoprotein (GP) Ib, GPIIb/IIIa reseptörü eksprese etme kapasitesine sahiptirler. Bunun sonucunda da trombositlerin hem subendotelial dokuya hem de birbirlerine bağlanma kapasitesi artar [18,19]. Bu bilgiler ışığında biz de bu çalışma ile trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi (OTH)'nin PAKAH tanısına katkısı olup olmayacağını ortaya koymayı amaçladık.

YÖNTEMLER

Çalışma popülasyonu

Şubat 2007-Temmuz 2007 tarihleri arasında hastanemiz kardiyoloji polikliniğine eforla göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran ve kararlı angina pectoris (AP) tespit edilen 124 erkek hasta (ortalama yaş:

45,8±13,0 yıl; yaş aralığı: 27-78 yıl) çalışmaya alındı. Koroner anjiyografide herhangi bir aterosklerotik lezyon tespit edilmeyen vakalar kontrol grubunu (n=35) oluşturdu. Son 6 ay içinde akut koroner sendrom (kararsız AP, ST yükselmesi, ST yükselmeli MI) geçiren hastalar, kalp kapak hastalığı (aort darlığı, aort yetmezliği, mitral darlığı, mitral yetmezliği) olan veya yapay kalp kapağı olan, yapısal veya konjenital kalp hastalığı olan, tiroid fonksiyon bozukluğu olan, karaciğer fonksiyon testleri anormal olan, enfeksiyon bulguları olan hastalar ile kadın hastalar ve 70 yaş ve üzeri erkek hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalardan aydınlatılmış onam alınmış olup, çalışma yerel etik kurul tarafından onaylanmıştır.

Anjiyografik inceleme

Hastaların koroner anjiyografi işlemi anjiyografi ve kateterizasyon laboratuvarında (Siemens Axiom Artis markalı cihaz ile) konvansiyonel anjiyografi yöntemiyle yapıldı. Koroner lezyonlar, aynı kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Üç major epikardiyal damardan en az birinde %70 veya sol ana koronerde %50 ve üzerinde darlık oluşturanlar ciddi (kritik) KAH, %70 in altında darlık oluşturan ve/veya plakları olanlar hafif (kritik olmayan) KAH ve darlık ve/veya plak tespit edilmeyenler de normal koroner arterler olarak sınıflandırıldı.

Laboratuvar inceleme

Trombosit sayısı ve OTH ölçümünde otomatik kan sayımı için EDTA içeren tüpler (%15 K3 EDTA 0.054ml/4.5 ml kan) kullanıldı. Antekubital venden minimal staz yaparak vakumlu tüplere kan alındı ve alınan örnek 2 saat sonunda çalışıldı. Tam kan ölçümleri, otomatik kan sayım cihazında (LH 750, Beckman Coulter, England) yapıldı.

İstatistiksel inceleme

Elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri için SPSS 11.0 versiyon yazılım programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma olarak verildi. Sayısal değişkenleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenleri karşılaştırmak için uygun olan yerlerde ki-kare veya Fischer'in ekzakt testi kullanıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde p<0,05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya kırk yaş ve altı (≤40) kararlı AP'si olan 51 erkek (prematür KAH), kırk yaş üstü (>40) kararlı

AP'si olan 38 erkek (matür KAH) ve koroner anjiyografide normal koroner arterler (NKA) tespit edilen, yaşlarına bakılmaksızın 35 erkek (NKA) olmak üzere toplam 124 hasta alındı. Diabetes mellitus, hipertansiyon, sigara alışkanlığı gibi risk faktörle-

ri yönünden karşılaştırıldığında çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Hastaların bazal karakteristik ve laboratuvar bulguları tablo'da özetlenmiştir.

Tablo. Çalışma gruplarının klinik ve laboratuvar bulguları

	Prematür KAH (n=51)	Matür KAH (n=38)	Kontrol (NKA) (n=35)	p
Yaş (yıl)	37.9±3.2	60.8±8.2	42.2±12.1	*<0.001, **<0.05, &<0.001, &&<0.001
HT (n, %)	18 (35.3)	19 (50)	11 (31.4)	AD
DM (n, %)	5 (9.8)	6 (15.8)	2 (5.7)	AD
Sigara (n, %)	24 (47.1)	11 (28.9)	13 (37.1)	AD
Glukoz, mg/dl	101±37	114±56	98±34	AD
Kreatinin, mg/dl	0.85±0.2	0.9±0.1	0.87±0.1	AD
Hemoglobin, gr/dl	15.0±1.6	15.2±1.1	15.1±1.6	AD
BK (10 ³ /mm ³)	9.2±3.0	8.9±2.5	7.9±2.5	AD
Platelet (10 ³ /mm ³)	291±76	262±69	256±62	0,053
OTH (fl)	8.2±0.9	8.1±0.8	8.3±1.2	AD
Fibrinojen (g/dl)	3.6±1.2	3.9±1.4	3.0±0.9	*0.009, &&0.007
Kolesterol (mg/dl)	185±72	192±45	177±39	AD
HDL (mg/dl)	39±11	44±10	45±9	*0.01, **0.02, &0.04
LDL (mg/dl)	119±69	104±32	99±33	AD
TG (mg/dl)	172±108	206±145	170±124	AD

P değeri; *, üç grup arasındaki fark; **, kontrol ve prematür KAH olan gruplar arasındaki fark; &, prematür ve matür KAH grupları arasındaki fark; &&, kontrol ve matür KAH grupları arasındaki fark

AD: İstatistiksel fark anlamlı değil, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, BK: Beyaz küre, OTH: Ortalama trombosit hacmi

Prematür KAH ile matür KAH karşılaştırıldığında OTH ve trombosit sayısı açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). PAKAH olan hastalarda OTH ile trombosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı karşıt yönlü bir korelasyon izlendi ($r = -0,419$; $p = 0,002$). Kırk yaş ve altı grupta ciddi KAH olanlarda OTH, hafif KAH olanlara göre daha yüksek olmakla beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$), 40 yaş ve altı grupta ciddi KAH olanlarla hafif KAH olanlar arasında trombosit sayısı açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada kararlı AP'li prematür KAH olan erkek hastalar ile OTH düzeyi arasında anlamlı bir ilişki

saptanmadı. Ancak ister prematür ister matür olsun ciddi KAH olgularında OTH'de hafif KAH olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmayan doğru bir yükseklik olduğu gözlemlendi.

Literatürde, OTH'nin daha çok akut koroner sendrom gibi inflamatuvar bir süreçte arttığını ancak bazı çalışmalarda kararlı AP'li prematür KAH olanların bazal kan incelemesinde trombositlerin normal bireylerinkinden büyük olduğu ve özellikle in-vitro adrenalin ile indüklenmesi sonrası trombosit agregasyonunun normal bireylere göre daha çok olduğu gösterilmiştir [20,21]. Ancak bu çalışmalarda prematür KAH 50 yaş ve altı olarak alınmış olup bizim çalışmamızda ise sınır 40 yaş ve altıdır. Bu yaş farkı, bizim çalışmamızda OTH düzeylerinin normal gruba ve matür KAH olanlarla karşılaştırıl-

diğında prematür KAH'da farklı çıkmamasının bir nedeni olabilir. Ayrıca stimülasyonla olan trombosit agregasyon artışı ile, OTH'deki artışın stabil durumdan ziyade artmış inflamatuvar süreçle ilgili olduğu ve stabil koroner arter hastalarının yer aldığı bizim çalışmamızda bu sebepten OTH'de anlamlı bir fark izlenmediği düşünülebilir.

OTH ile kararsız AP, akut MI oluşumu ve akut serebral inme arasında ilişki olduğunu gösteren yayınlar vardır. Bu çalışmalarda, akut iskemik olaylarda trombosit hacimlerinde artış görülürken, trombosit sayısında azalma izlenmiş olup OTH'nin artmasının tekrarlayan vasküler olaylarda bağımsız bir risk faktörü olduğu öne sürülmektedir [22-25].

Kılıçlı-Çamur ve ark.'nın kararlı AP, kararsız AP ve akut MI hastalarını içeren çalışmalarında, akut MI grubunda OTH değerleri, kararsız AP olan gruba göre daha yüksek bulunmakla birlikte, elde edilen sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı rapor edilmiştir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde NKA'lı ve kararlı AP'li hastalar arasında ise fark saptanmadığı belirtilmektedir [26].

Genellikle trombosit sayısı ile OTH arasında zıt yönde bir ilişki vardır ve bu ilişki genellikle sabit olarak kanda dolaşan bir trombosit kütlelerini sağlar [27,28]. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak prematür KAH olan hastalarda OTH ile trombosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde zıt yönlü bir korelasyon izlendi.

Çalışmamızda, KAH'ın ciddiyeti ile OTH arasındaki ilişkinin değerlendirildiği altgrup analizinde prematür ve matür KAH olan her iki grupta da OTH, ciddi darlıklarda, hafif darlıklara göre daha yüksek bulunmakla birlikte bu yükseklik istatistiksel anlamlı düzeyde değildi. Bu durum altgrup analizindeki hasta sayısının yetersiz olmasına bağlanabilir. Yine de bu sonuç, Kılıçlı-Çamur ve ark.'nın yaş ortalaması 57.7/yıl olan kararlı KAH ve akut MI hastalarından oluşan çalışmalarındaki hasta damar sayısı ile OTH arasında tespit edilen doğru yönlü ilişkiye benzerdir [26]. Bu çalışmadan farklı olarak, Karan ve ark.'nın, yaş ortalaması 59 olan kararlı KAH'da yaptıkları yakın zamanlı bir çalışmada OTH ile koroner aterosklerozun varlığı ve ciddiyeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır [29]. Ancak koroner yan dal gelişimiyle OTH ve nötrofil lenfosit oranı (NLO) ilişkisinin araştırdığı matür kararlı KAH (ortalama yaş: 66/yıl) hastalarının değerlendirildiği bir başka çalışmada, koroner yan dalların yetersiz geliştiği grupta OTH ve NLO anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [30].

Çalışmanın kısıtlılıkları, kesitsel çalışma olup toplam ve alt grup hasta sayısının yetersiz olması ve kadın hastaların değerlendirilmemesidir.

Sonuç olarak, çalışmamızda kararlı AP'li prematür KAH olan erkek hastalar ile OTH düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak KAH'ın ciddiyeti ile OTH arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki mevcuttur. Bu sonuçlar, prematür kararlı AP'li KAH'da OTH değerinin ek bir risk faktörü ya da ek bir biyobelirteç oluşturup oluşturmadığı konusunda yeterli bilgi vermemektedir. İleride yapılacak olan daha geniş çaplı çalışmalar bu konuya açıklık getirebilir.

KAYNAKLAR

1. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. *N Engl J Med* 1984;311:1144-1147.
2. Weinberger I, Rotenberg Z, Fuchs J, et al. Myocardial infarction in young adults under 30 years: risk factors and clinical course. *Clin Cardiol* 1987;10:9-15.
3. Perski A, Olsson G, Landou C, et al. Minimum heart rate and coronary atherosclerosis: independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction at a young age. *Am Heart J* 1992;123:609-616.
4. Yıldırım N, Arat N, Dogan MS, et al. Comparison of traditional risk factors, natural history and angiographic findings between coronary heart disease patients with age <40 and ≥40 years old. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007;7:124-127.
5. Wang MH, Lee WL, Wang KY, et al. Short-term follow-up results of drug-eluting stenting in premature coronary artery disease patients with multiple atherosclerotic risk factors. *J Chin Med Assoc* 2008;71:342-346.
6. Chouhan L, Hajar HA, Pomposiello JC. Comparison of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction in patients aged < 35 and > 55 years. *Am J Cardiol* 1993;71:157-159.
7. Slack J, Evans KA. The increased risk of death from ischaemic heart disease in first degree relatives of 121 men and 96 women with ischaemic heart disease. *J Med Genet* 1966;3:239-257.
8. Uhl GS, Farrell PW. Myocardial infarction in young adults: risk factors and natural history. *Am Heart J* 1983;105:548-553.
9. Neufeld HN, Goldbourt U. Coronary heart disease: genetic aspects. *Circulation* 1983;67:943-954.
10. Sharma M, Ganguly NK. Premature coronary artery disease in Indians and its associated risk factors. *Vasc Health Risk Manag* 2005;1:217-225.

11. Yılmaz N, Ozkan OV, Buyukbas S, et al. Mean platelet volume in patients with acute pancreatitis. *J Clin Exp Invest* 2011;2:362-365.
12. Selimoğlu Sen H, Abakay O, Taylan M, et al. The importance of mean platelet volume in early mortality of pulmonary embolism. *J Clin Exp Invest* 2013; 4:298-301.
13. 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.
14. Senaran H, Ileri M, Altinbas A, et al. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001;24:405-408.
15. Dalby KS, Milner PC, Martin JF. Bleeding time and platelet volume in acute myocardial infarction--a 2 year follow-up study. *Thromb Haemost* 1988;59:353-356.
16. Corash L, Chen HY, Levin J, et al. Regulation of thrombopoiesis: effects of the degree of thrombocytopenia on megakaryocyte ploidy and platelet volume. *Blood* 1987;70:177-185.
17. Butkiewicz AM, Kemon H, Dymicka-Piekarska V, Bychowski J. Beta-thromboglobulin and platelets in unstable angina. *Kardiolog Pol* 2003;58:449-455.
18. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989;80:410-414.
19. Threatte GA. Usefulness of the mean platelet volume. *Clin Lab Med* 1993;13:937-950.
20. McGill DA, Ardlie NG. Abnormal platelet reactivity in men with premature coronary heart disease. *Coron Artery Dis* 1994;5:889-900.
21. Furman MI, Benoit SE, Barnard MR, et al. Increased platelet reactivity and circulating monocyte-platelet aggregates in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:352-358.
22. Pizzulli L, Yang A, Martin JF, Luderitz B. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J* 1998;19:80-84.
23. Mathur A, Robinson MS, Cotton J, et al. Platelet reactivity in acute coronary syndromes: evidence for differences in platelet behaviour between unstable angina and myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2001;85:989-994.
24. Tohgi H, Suzuki H, Tamura K, Kimura B. Platelet volume, aggregation, and adenosine triphosphate release in cerebral thrombosis. *Stroke* 1991;22:17-21.
25. Khode V, Sindhur J, Kanbur D, et al. Mean platelet volume and other platelet volume indices in patients with stable coronary artery disease and acute myocardial infarction: A case control study. *J Cardiovasc Dis Res* 2012;3:272-275.
26. Kilicli-Camur N, Demirtunc R, Konuralp C, et al. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction? *Med Sci Monit* 2005;11:CR387-CR392.
27. Bessman JD, Williams LJ, Gilmer PR, Jr. Mean platelet volume. The inverse relation of platelet size and count in normal subjects, and an artifact of other particles. *Am J Clin Pathol* 1981;76:289-293.
28. Thompson CB. From precursor to product: how do megakaryocytes produce platelets? *Prog Clin Biol Res* 1986;215:361-371.
29. Karan A, Guray Y, Guray U, et al. [Mean platelet volume and the extent of coronary atherosclerosis in patients with stable coronary artery disease]. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2013;41:45-50.
30. Ayhan S, Ozturk S, Erdem A, et al. Hematological parameters and coronary collateral circulation in patients with stable coronary artery disease. *Exp Clin Cardiol* 2013;18:e12-e15.