



ODÜ Tıp Dergisi / *ODU Journal of Medicine*
http://otd.odu.edu.tr

Araştırma Yazısı

Research Article

Odu Tıp Derg
(2016)1:8-12

Odu J Med
(2016) 1:8-12

Efor Testi Anormal Saptanan Hastalar ile Klinik, Ekokardiyografik, Biyokimyasal ve Hematolojik Parametrelerin ilişkisi

The relation between Patients with Abnormal Exercise Test and Clinical, Echocardiographic, Biochemical and Hematologic Parameters

Zeki Yüksel Günaydin¹, Osman Bektaş¹, Ahmet Kaya¹, Yavuz Kürşat Polat², Özgür Enginyurt³, Mustafa Kerem Çalgın⁴

¹Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ordu

²Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ordu

³Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Ordu

⁴Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ordu

Yazının geliş tarihi / Received: 14 Şubat 2015 / Feb 14, 2015

Düzeltilme / Revised: 30 Haziran 2015/ June 30, 2015

Kabul tarihi/Accepted: 30 Temmuz 2015 / July 30, 2015

Özet

Amaç: Anormal egzersiz stres testi olan hastalar ile normal egzersiz stres testi olan hastaların klinik, ekokardiyografik ve biyokimyasal parametrelerini karşılaştırmak **Yöntem:** Çalışmaya koroner arter hastalığından şüphelenilen 65 hasta dahil edildi. Tüm hastalara transtorasik ekokardiyografi uygulandı. Biyokimyasal ve hematolojik parametreler çalışıldı. Tüm hastaların Framingham, PROCAM, SCORE ve TKD risk skorları hesaplandı ve Bruce protokolüne göre egzersiz stres testi uygulandı. Hastalar normal ve anormal efor testi olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grup arasında parametreler student t test ile değerlendirildi. **Bulgular:** Çalışmada yer alan hastaların ortalama yaşı 52.9 (%53 erkek) idi. Hastaların %7.6 diyabet, %40.9 hipertansiyon ve %22.7 'si sigara kullanıcısı idi. Hesaplanan risk skorları Framingham, PROCAM, SCORE ve TKD (Türk Kardiyoloji Derneği risk skoru) iki grup arasında benzerdi. Bununla beraber anormal egzersiz stres testi ile epikardiyal yağ dokusu ve aortik elastik parametreleri (aortik strain ve aortik distensibilite) arasında bir ilişki tespit edilmedi. Anormal egzersiz stres testi olan grupta normal gruba göre trombosit sayısı ve trombosit dağılım genişliği arasında anlamlı farklılık saptandı. (298.000 vs 253.000 p:0.035, 16.02 vs 14.8 p: 0.027, sırasıyla). **Sonuç:** Çalışmamıza göre trombosit sayısı ve trombosit dağılım genişliğinin anormal egzersiz stres testi olanlarda yüksek olması, koroner arter hastalığının ortaya çıkmasında trombositlerin anahtar rol oynadığının göstergesi olabilir.

Anahtar Kelimeler: efor testi, trombosit dağılım genişliği, kardiyovasküler risk

Abstract

Purpose: In this study we aimed to compare the clinical, echocardiographic and biochemical predictors in patients with abnormal exercise stress test. **Materials and Methods:** This study consist of 65 patients suspected of coronary artery diseases. Routine echocardiography was performed to all study patient, hemogram and biochemical parameters were studied. Turkish society of cardiology risk score (TKD risk score), PROCAM risk score, Framingham risk score and SCORE were calculated. Exercise stress test according to bruce protocol was performed to all patients. The patient were divided into two groups according to exercise testing normal wheter abnormal. All parameters compared within the two groups by student t test. **Results:** 65 patients were enrolled in this study, with a mean age 52.9 (53% men), 7.6% were diabetes mellitus (DM), 40.9% hypertension (HT) and 22.7% smoker. Calculated risk scores (Framingham, ProcAM, SCORE and TKD risk score) were not differ in the two groups. Also there is no relation to epicardial adipose tissue and aortic elastic properties (aortic strain and aortic distensibility). However trombosit distribution width (RDW) and platelets (PLT) is significantly differences in abnormal exercise test findings(16.02 vs 14.8 p: 0.027, 298.09 vs 253.01 p:0.035) **Conclusions:** Our results indicate that there is a significant relevant between abnormal exercise testing findings with PDW and PLT levels. Platelets play a key role in the setting of coronary artery diseases.

Key words: exercise testing, platelet distribution width, cardiovascular risk

Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar tüm gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde başta gelen ölüm nedenidir. Özellikle koroner arter hastalığı (KAH) dünyadaki erişkin popülasyonda artmış mortalite için majör risk faktörü olarak gösterilmektedir(1). Bu nedenle, KAH'nın erken tanınması ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi ayrı bir öneme sahiptir.

Sağlıklı bireyler üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, KAH'nın ortaya çıkma olasılığını artıran bazı özellikler saptanmıştır. Bu özellikler genellikle risk faktörleri ya da göstergeler olarak tanımlanmıştır. Bu göstergelerden türetilen skora sistemlerinden en popüler olanları; Framingham Risk Skoru, PROCAM Risk Skoru, Avrupa için oluşturulan SCORE ve Türkiye için oluşturulan skora sistemleridir(2-3). Bu skora sistemlerinin amacı temelde 10 yıllık KAH riskinin hesaplanmasıdır. Risk faktörleri genel olarak yaş, cinsiyet, genetik yatkınlık, yaşam tarzı, biyokimyasal ve fizyolojik risk faktörleri gibi parametreleri kapsar. Bu skora sistemleri dışında ekokardiyografik olarak değerlendirilebilen aort elastikiyeti ve epikardiyal yağ dokusu gibi KAH ile ilişkili olduğu düşünülen parametreler de mevcuttur(4-5). Bunların dışında da hemostatik sistemin, örneğin artmış plazma fibrinojen ve lökosit düzeyi gibi, KAH için risk faktörü olabileceğine dair yayınlar mevcuttur(6-7).

Yeni tanı yöntemleri geliştirilmiş olmasına rağmen, egzersiz stres testi (EST) KAH tanısı konulmasında, revaskülarizasyon sonrası takipte ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi gibi farklı amaçlarla halen kullanılmaktadır.

Biz bu çalışmada; anormal EST olan hastalarda KAH'nı öngörmede klinik, ekokardiyografik, biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin hangilerinin daha etkili olduğunu değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza hastanemiz Egzersiz Stres Testi laboratuvarına yönlendirilen, stabil angina pectoris tarif eden, 40 yaş ve üzeri 65 hasta dahil edildi. Kırk yaşın altında olan, efor testi kontrendike olan(sol dal bloğu vb.), submaksimal egzersiz stres testi istenmiş olan, bilinen KAH olan, majör kardiyak risk faktörlerinin haricinde trombosit düzeyini etkilediği bilinen hastalıkları olan hastalar (bilinen hematolojik hastalık, kronik inflamatuvar hastalık, kronik karaciğer hastalığı vb.) çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, koroner arter hastalığına yol açan geleneksel risk faktörleri (diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, veya aile anamnezi), sigara kullanıp kullanmadıkları sorgulandı. Egzersiz stres testine ve çalışmaya alınacak olan hastaların 3 gün öncesinden kullandıkları beta-bloker, kalsiyum kanal blokeri, nitratlar ve trimetazidin gibi antiiskemik ilaç tedavileri kesildi. Efor testi modifiye

Bruce Protokolüne göre yapıldı. Hastalardan, egzersiz testi sonunda antekubital venden test sonrası biyokimyasal ve hemotolojik parametreleri değerlendirmek amacıyla kan örnekleri alındı.

Standart ekokardiyografik inceleme ticari olarak mevcut ekokardiyografi cihazı (Philips IE33, Healthcare, Bothell, WA) ile 2,5 MHz probu kullanılarak, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerileri doğrultusunda yapıldı (8-9). Tüm hastalar aynı operatör tarafından sol lateral yatar pozisyonda dinlenme esnasında incelendi ve hastalar işlem boyunca elektrokardiyogram yoluyla monitörize edildi. Epikardiyal yağ dokusu sağ ventrikül serbest duvarının üzerinden ölçüldü. M Mod ile asendan aort kayıtları aort kapağın 3 cm kadar üzerinden yapıldı. Aort çapları sistolde ve diyastolde aortun ön ve arka duvar iç kenarları arasındaki mesafeler alınarak hesaplandı. Aort elastik parametreleri aort fonksiyonunun göstergeleri olarak kabul edildi. Her hasta için aort sistolik (AS) ve diyastolik (AD) indeksleri sistolik ve diyastolik aort çaplarının vücut kitle indeksine bölümü ile elde edildi. Bu indeksler kullanılarak aortun elastik özellikleri olarak aşağıda belirtildiği şekilde hesaplandı:

Nabız basıncı (mmHg) = sistolik kan basıncı - diyastolik kan basıncı

Aortik strain (%) = 100 . (AS - AD) / AD

Distensibilite (cm².dyn⁻¹.10⁻³) = 2. (AS - AD) / nabız basıncı.

Tüm istatistiksel analizler, SPSS 20.0 paketi (SPSS Inc, Chicago, İllinois, USA) kullanılarak eşleştirilmiş t-test ile karşılaştırıldı. Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Farklar P değeri <0,05 olduğunda anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmada bilinen KAH olmayan, stabil anginal yakınma tarifleyen bu nedenle EST yapılan 65 hasta (% 53 Erkek ,yaş ortalaması 52.9) alındı. Hastaların %7.6 diabetes mellitus (DM), %40.9 hipertansiyon (HT) ve %22.7 sigara kullanmaktaydı (Tablo 1).

Framingham risk skoru, Procam risk skoru, Avrupa için oluşturulan SCORE ve Türkiye için oluşturulan skora sistemi (Türk Kardiyoloji Derneği) kullanılarak hesaplandı ancak anormal EST bulguları ile arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Anormal EST bulguları ile DM, HT, sigara kullanımı ve cinsiyet arasında ilişki tespit edilemedi. Dahası epikardiyal yağ dokusu ve aortun elastik özellikleri (aortik strain ve aortik distensibilite) arasında da herhangi bir ilişki saptanmadı (Tablo 2).

Trombosit dağılım genişliği (TDG) ve trombosit sayısı ile anormal EST bulguları olan hastalarda anlamlı farklılık saptandı. (16.02 vs 14.8 p: 0.027, 298.000 vs 253.000 p:0.035). Bununla beraber Hemoglobulin, RDW, Kreatinin, Total kolesterol, HDL, LDL, Trigliserit, AST, ALT, GGT, C-reaktif protein düzeyleri her iki grup arasında benzer tespit edildi (Tablo 3).

Tartışma

Bu çalışmadan çıkan sonuçları özetlersek; birincisi anormal egzersiz testi saptanan, KAH varlığı olduğu düşünülen hastalarda trombosit sayısı normal egzersiz testi olan hastalara göre anlamlı olarak fazladır. İkincisi, yine anormal egzersiz testi olan hastalarda trombosit dağılım genişliği anlamlı olarak daha fazladır. Bu çalışma trombosit sayısı ve trombosit dağılım genişliği miktarının

Tablo 1. Egzersiz Stres Testi Uygulanan Hastalarda Majör Kardiyovasküler risk faktörlerinin dağılımı.

EST Uygulanan Hastalar (n:65)	
Yaş	52.9
Erkek Cinsiyet,%	53
Hipertansiyon,%	40,9
Diyabet,%	7.6
Sigara kullanımı	22.7

EST- Egzersiz stres testi

Tablo 2. Major Kardiyovasküler risk faktörlerinin, Kardiyovasküler risk skorlarının ve Ekokardiyografik parametrelerin Normal ve Anormal Egzersiz Stres testi olan hasta grupları arasında dağılımı

	Anormal EST (n:19)	Normal EST (n:46)	P
Erkek Cinsiyet,%	62	59	0.124
HT,%	35,4	34,1	0.245
Diyabet,%	8.3	7.4	0.345
Sigara,%	21.4	23,0	0.104
Framingham RS	7.8 ± 3.1	6.5 ± 3.9	0.690
SCORE	2.6 ± 1.7	2.4 ± 1.0	0.567
PROCAM	8.0 ± 4.1	7.2 ± 3.1	0.128
TKD RS	8.7 ± 4.3	7.2 ± 4.3	0.235
EYD	5.9 ± 1.8	5.1 ± 1.7	0.644
Aort strain(%)	16.2 ± 3.2	17.1 ± 2.4	0.569
Aort distensibilite (cm ² /dyn)	9.2 ± 3.1	8.9 ± 2.9	0.453

HT-Hipertansiyon; EST-Egzersiz stres testi; EYD-Epikardi- yal yağ dokusu; RS-Risk skoru

KAH için risk faktörleri arasına konulabileceğini göstermesi açısından önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 2020 yılında dünyadaki tüm ölümlerin %36' sı kalp damar hastalıklarına bağlı gerçekleşebileceği öngörülmekte olup, Türkiye de önümüzdeki 10 yılda KAH olan hasta sayısının 5.6 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir(10). Bu durumun ciddiyetini göstermesi bakımından çok önemlidir. Bu nedenle bu hastalığın tedavisi ne kadar önemliyse, tanısının konulması, risk faktörlerinin belirlenmesi ve önlenmesi aynı şekilde önemlidir.

Tablo 3. Hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin Normal ve Anormal Egzersiz Stres testi olan hasta grupları arasında dağılımı.

	Anormal EST (n:19)	Normal EST (n:46)	P
Hemoglobin, g/dL	14 ± 2	13 ± 2	0.670
RDW, %	14 ± 1	15 ± 2	0.443
Trombosit Sayısı(10 ³) mm ³	298 ± 34	253 ± 29	0.035
TDG, %	16.0 ± 2.3	14.8 ± 2.5	0.027
Kreatinin, mg/dL	0.8 ± 0.9	0.9 ± 0.5	0.890
Total kolesterol, mg/dl	202 ± 32	209 ± 38	0.548
HDL, mg/dl	45 ± 8	46 ± 10	0.321
LDL, mg/dl	128 ± 27	125 ± 23	0.124
Trigliserit, mg/dl	163 ± 19	159 ± 21	0.345
AST, u/l	20 ± 5.7	22 ± 5.6	0.298
ALT, u/l	24 ± 4.5	23 ± 4.9	0.789
GGT, u/l	29 ± 11	27 ± 9	0.337
CRP, mg/dL	0.2 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.228

RDW-Eritrosit dağılım genişliği; TDG-Trombosit dağılım genişliği; HDL-Yüksek dansiteli lipoprotein; LDL-düşük dansiteli lipoprotein; AST-Aspartat aminotransferaz; ALT-Alanin aminotransferaz; GGT-gamaglutamil transferaz; CRP-C reaktif protein

Kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin artması nedeniyle bu hastalığa sebep olabilecek faktörlerinin bulunmasına yönelik olarak Framingham Kalp Çalışması yapılmıştır(2). Bu çalışmada oluşturulan risk cetvelinin Amerika halkı için geçerli olabileceğinden yola çıkarak, Avrupa'da SCORE risk hesaplama cetveli oluşturulmuştur. Bunun haricinde de Framingham verilerine benzer verilerin kullanıldığı bir çok skorlama sistemi oluşturulmuştur. Türkiye için de risk cetveli hazırlanmıştır(10). Bizim yaptığımız çalışmada, anormal EST ile bu risk cetvelleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir; bunun nedeni efor testinin özgüllük ve duyarlılığının nisbeten yetersizliğinden kaynaklanıyor olabilir.

Ekokardiyografik olarak değerlendirilebilen epikardiyal yağ dokusu KAH ve majör kardiyovasküler olaylarla ilişkili olabileceği bilinmektedir(5). Yine ekokardiyografi ile kolaylıkla değerlendirilebilen aortik elastik özelliklerinin bozulması ve aort sertliğinin artmasıyla konjestif kalp yetersizliği, akut miyokart enfarktüsü, stroke ve artmış total mortaliteyle ilişkili olduğu bilinmektedir(4). Bizim çalışmamızda ne epikardiyal yağ dokusu ile anormal EST arasında, ne de aortun elastik özellikleri ile anormal EST arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bunun nedeni EST'nin duyarlılığının %73-9, özgüllüğünün %50-74 (Modifiye Bruce Protocol) (11) olması ve bazı özel durumlarda örneğin tek damar hastalığı gibi duyarlılığının daha da düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir(12).

Koroner trombozun genellikle stabil durumda olan koroner arter hastalığının unstabil hale gelmesine(13),

akut MI' a (14) ve MI ile ilişkili ölümlere (15) neden olduğu bilinmektedir. Koroner trombozun gelişiminde, boyutunun artmasında ve devamlılık kazanmasında lokal uyarıcı faktörlerle birlikte sistemik trombojenik etkenlerin de rolü olduğu düşünülmektedir. Bu durumda trombosit aktivasyonunun ve agregasyonunun artması kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde anahtar rol oynayabilir(16). Normalde dolaşımdaki trombositlerin çapları dansiteleri ve reaktiviteleri farklıdır ve büyük hacimli olan trombositler küçüklere göre daha aktif olduğu düşünülmektedir(17-18). Aktive trombositler de KAH ile ilişkili klinik yansımalarından sorumlu tutulmaktadır(19). Trombosit aktivasyonunun derecesi ortalama trombosit hacmi(OTH) ve TDG ile değerlendirilebilir. Trombositler aktive olduğunda daha büyük bir yüzey alanı oluşturmak için şekil değiştirirler. Böylece trombositler aktive olduğunda TDG kolayca ölçülebilir. Aktive trombositler daha büyük gözüktüğünden trombosit boyutundaki değişikliği TDG direkt olarak gösterebilme potansiyeline sahiptir(20). Aktive trombositler prokoagülan yüzey proteinlerini artırarak, trombosan A2 ve beta-tromboglobulin seviyesini artırarak trombotik potansiyellerini artırır(21). OTH ile KAH arasındaki ilişki olup olmadığı tartışmalıdır(19-22). Aynı şekilde TDG' de trombosit çapının değişkenliğini ve reaktif trombosit sayısını değerlendirme açısından faydalı veriler sağlama potansiyeli olsa da KAH ile TDG arasında ilişki konusunda da sınırlı sayıda çalışma vardır(19). Bizim çalışmamızda KAH ile TDG arasında anlamlı derecede ilişki saptanmış olup bu sonuç aktive trombositlerin özellikleriyle birlikte düşünüldüğünde şaşırtıcı değildir. Dahası tartışmalı konulardan biri de trombosit sayısı ile KAH arasındaki ilişkidir. Bazı çalışmalarda trombosit sayısı ile KAH arasında ilişki olduğu saptanırken(23) bazılarında saptanmamıştır(24). Bizim çalışmamız bu tartışmanın KAH ile trombosit sayısı arasında anlamlı derecede ilişki olduğu yönündedir.

Çalışma kısıtlılıkları olarak belki de en önemlisi KAH tanısı için sadece efor testi kullanılmasıdır ve hastaların koroner anjiyografilerinin yapılmamasıdır. Hastaların koroner anjiyografi yapıp kesin KAH tanısı konulan hasta grubuyla çalışma yürütülse ve efor testi yanlış pozitif hastalar çalışma dışı bırakılsaydı daha değerli veriler elde edilebilirdi ancak çalışmanın amacı KAH için öngördürücü risk faktörleriyle olan ilişkiyi değerlendirmektir.

Sonuç olarak, anormal efor testi ile trombosit sayısı ve TDG arasında anlamlı derecede ilişki vardır. Bu koroner arter hastalığının ortaya çıkışında trombositlerin anahtar rol oynadığının göstergesi olabilir. Bu nedenle KAH patofizyolojisinde bu kadar etkin olduğu saptanan trombositlerle ilgili tartışmaları sonlandırmak için daha fazla sayıda hastayla çalışmalar yapmak daha faydalı bilgiler sağlayabilir zira KAH tedavisinde antiagregan ve antiokoagülan kullanılması bunun en iyi göstergesidir.

Kaynaklar

1. Kones, R. Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey. *Drug Des Devel Ther.* 2011; 5(1): 325-80.
2. National Heart, Lung, and Blood Institute. The Framingham Heart Study. Available from: <http://www.framingham.com>
3. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003; 24(11): 987-1003.
4. Safar ME, Blacher J, Jankowski P. Arterial stiffness, pulse pressure, and cardiovascular disease-is it possible to break the vicious circle? *Atherosclerosis* 2011; 218(3): 263-71.
5. Verhagen SN, Visseren FL. Perivascular adipose tissue: as a cause of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2011; 214(1): 3-10.
6. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med.* 1993; 118(12): 956-63.
7. Grimm RH, Neaton JD, Ludwig W. Prognostic importance of the white cell count for coronary, cancer and all cause mortality. *JAMA.* 1985; 254(14): 1932-7.
8. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; 18(12): 1440-63.
9. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002; 15(2): 167-84.
10. Sadi G. Kalp damar hastalıklarında global risk ve hedefler. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2009; 37(2): 1-10
11. Gibbons, R, Balady G, Timothybricker et al. "ACC / AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Journal of the American College of Cardiology.* *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(8): 1531-40
12. Prevtali M, Lanzarini L, Fève R, Poli A, Ferrario M. Comparison of dobutamine stress echocardiography, dipyridamole stress echocardiography and exercise stress testing for diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1993; 72(12): 865-70.
13. De Wood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalance of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Eng J Med.* 1980; 303(16): 897-902.
14. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med.* 1984; 310(18): 1137-40.
15. Zack PM, Ischinger T, Aker UT, Dincer B, Kennedy HL. The occurrence of angiographically detected intracoronary thrombus in patients with unstable angina pectoris. *Am Heart J.* 1984; 108(6): 1408-12.
16. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(8): 1157-64.
17. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1996; 7(2): 157-61.
18. Halbmayr WM, Haushofer A, Radek J et al. Platelet size, fibrinogen and lipoprotein(a) in coronary heart disease. *Coron Artery Dis.* 1995; 6(5): 397-402.

19. De Luca G, Venegoni L, Iorio S et al. Platelet distribution width and the extent of coronary artery disease: results from a large prospective study. *Platelets*. 2010; 21(7): 508–14.
20. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets*. 2002; 13(5): 301–06.
21. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J*. 2001; 22(17): 1561–71.
22. Brown AS, Hong Y, de Belder A et al. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in human diabetes and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17(4): 802–7.
23. Aliberti G, Proietta M, Pulignano I et al. Association between fibrinogen plasma levels and platelet counts in an outpatient population and in patients with coronary heart disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010; 21(3): 216–20.
24. Würtz M, Hvas AM, Kristensen SD et al. Platelet aggregation is dependent on platelet count in patients with coronary artery disease. *Thromb Res*. 2012; 129(1): 56–61.