

## Obstrüktif uyku apne sendromu ile ortalama trombosit hacmi arasındaki ilişkinin incelenmesi

### *Investigation of the relationship between mean platelet volume and obstructive sleep apnea syndrome*

Ersin Şükrü Erden<sup>1</sup>, Erhan Yengil<sup>2</sup>, Ertan Tuncel<sup>1</sup>, Hatice Kayım Bilgiç<sup>1</sup>, Mesut Demirköse<sup>1</sup>, Sedat Motor<sup>3</sup>, Sebahat Genç<sup>1</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) uyku sırasında tekrarlayan üst havayolu obstrüksiyonu ve tekrarlayan aralıklı hipoksi ile karakterizedir ve aralıklı hipoksi ve inflamatuvar aktivite artışı bu hastalıkta kardiyovasküler risk artışında rol oynamaktadır. OUAS önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir ve en önemli komplikasyonları kardiyovasküler bozukluklardır. Ortalama trombosit hacmi (OTH) trombosit aktivasyonu ve fonksiyonunu gösteren bir belirteçtir ve artmış trombosit hacmi trombosit aktivite artışı ile ilişkilidir. İnflamasyon, hipoksi, vasküler hasar, tromboz ve ateroskleroz ile ilişkili farklı hastalıklar OTH ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada OUAS ile OTH arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Bu çalışmada cinsiyet ve yaş bakımından benzer 33 orta OUAS ve 34 ağır OUAS hastası ile 30 sağlıklı bireyin verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Kontrol, orta ve ağır OUAS gruplarında OTH ortalaması sırasıyla;  $7,83 \pm 1,00$ ,  $8,26 \pm 1,40$  ve  $8,94 \pm 1,20$  (fL) bulundu ve ağır OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ( $p=0,001$ ). Korelasyon analizinde; OTH ile apne-hipopne indeksi ve toplam uyku süresi arasında pozitif, trombosit sayısı ve minimum oksijen saturasyonu arasında negatif korelasyon bulundu (Sırasıyla,  $p=0,003$  /  $R=0,295$ ;  $p=0,030$  /  $R=0,221$ ;  $p=0,011$  /  $R=-0,257$ ;  $p=0,019$  /  $R=-0,238$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada ağır OUAS ile OTH artışı ilişkili bulunmuştur ve bu çalışmanın sonuçları OUAS'ta trombosit aktivasyonunun arttığını göstermektedir. OUAS'ta gelişen hipoksi trombosit aktivasyonuna yol açarak OUAS'ta önemli morbidite ve mortalite nedeni olan kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde bir rol oynayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Hipoksi, Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, Ortalama Trombosit Hacmi, Tam Kan Sayımı

#### ABSTRACT

**Objective:** Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is characterized by recurrent upper airway obstruction and intermittent hypoxia during sleep. Intermittent hypoxia and increased inflammatory activity plays a role in increased risk of cardiovascular disease in the OSAS. OSAS is an important cause of morbidity and mortality and cardiovascular disorders are the most important complications of OSAS. Mean platelet volume (MPV) is a marker of platelet activation and function, and increased platelet volume is associated with increased platelet activity. Different diseases related with inflammation, hypoxia, vascular injury, thrombosis and atherosclerosis were found to be associated with MPV. In this study, we aimed to investigate the relationship between OSAS and MPV.

**Methods:** In this retrospective study, data of sex and age matched 33 patients with moderate OSAS, 34 patients with severe OSAS and 30 healthy subjects were evaluated.

**Results:** The mean MPV was found in control, moderate OSAS and severe OSAS groups as  $7.83 \pm 1.00$ ,  $8.26 \pm 1.40$  and  $8.94 \pm 1.20$  (fL) respectively. The mean MPV value was significantly higher in severe OSAS group than control subjects ( $p=0.001$ ). In correlation analysis, there were positive correlation between MPV with apnea-hypopnea index and total sleep time, and negative correlation between MPV with platelet count and minimum oxygen saturation (Respectively,  $p=0.003$  /  $R=0.295$ ,  $p=0.030$  /  $R=0.221$ ,  $p=0.011$  /  $R=-0.257$ ,  $p=0.019$  /  $R=-0.238$ ).

**Conclusion:** In this study, the increased MPV was associated with severe OSAS and the results of this study suggest that the platelet activation is increased in OSAS. Hypoxia caused by OSAS, due to the activated platelets, may play a role in the development of cardiovascular diseases which is an important cause of morbidity and mortality in OSAS. *J Clin Exp Invest* 2013; 4 (4): 492-496

**Key words:** Complete Blood Count, Hypoxia, Mean Platelet Volume, Obstructive Sleep Apnea Syndrome.

<sup>1</sup> Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Hatay, Türkiye

<sup>2</sup> Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği AD, Hatay, Türkiye

<sup>3</sup> Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya AD, Hatay, Türkiye

**Correspondence:** Ersin Şükrü Erden,

Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hatay Email: dreserden@gmail.com

Received: 11.10.2013, Accepted: 22.10.2013

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2013, All rights reserved

## GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) uyku sırasında tekrarlayan üst havayolu obstrüksiyonu ile karakterizedir ve uyku bölünmeleri, aralıklı hipoksi ve gündüz aşırı uyku haline neden olan yaygın bir hastalıktır [1]. OUAS önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir ve en önemli komplikasyonları kardiyovasküler bozukluklardır [2]. OUAS; sistemik arteriyel hipertansiyon, ani kardiyak ölüm, atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği, inme ve iskemik kalp hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilidir [3]. OUAS ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki ile ilgili mekanizmalar çok çeşitli ve karmaşıktır. Bu mekanizmalar; sempatik aktivite artışı, endotel disfonksiyonu, oksidatif stres, inflamasyon ve hiperkoagülabiliteden oluşmaktadır [4]. OUAS ve kardiyovasküler komplikasyonlar arasındaki bağlantıyı sağlayan faktörün artmış pıhtılaşma olduğu düşünülmektedir [5]. OUAS, ateroskleroz gelişiminde önemli olan çeşitli proinflamatuvar ve protrombotik faktörler ile ilişkili bulunmuştur. OUAS ve ateroskleroz; endotel disfonksiyonu, artmış inflamatuvar belirteçler, azalmış fibrinolitik aktivite, trombosit aktivite artışı ve agregasyonu ile ilişkilidir [6].

Trombosit hacmi trombosit aktivasyonu ve fonksiyonunu gösteren bir belirteç olarak tanımlanmıştır ve ortalama trombosit hacmi (OTH) olarak ölçülmektedir [7]. OTH dolaşımdaki trombositlerin ortalama hacmini göstermektedir ve tam kan sayımı testinde rutin parametrelerden biridir. Artmış trombosit hacmi trombosit aktivite artışı ile ilişkilidir. Büyük trombositler daha yoğun granüller içermektedir, metabolik ve enzimatik olarak küçük trombositlere göre daha aktiftirler ve yüksek trombotik potansiyele sahiptirler [8,9]. Miyokard infarktüsü, pulmoner emboli, akut pankreatit, ailevi akdeniz ateşi, diyabetik retinopati ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi inflamasyon, hipoksi, vasküler hasar, tromboz ve ateroskleroz ile ilişkili farklı hastalıklar OTH ile ilişkili bulunmuştur [10-15]. OUAS olgularında OTH'nin incelendiği önceki çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir [16,17].

OUAS, inflamasyon, trombosit aktivite artışı ve ateroskleroz ile ilişkilidir ve hipoksiye neden olmaktadır. Bu çalışmada OUAS ile OTH arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

## YÖNTEMLER

Bu çalışmada; Mustafa Kemal Üniversitesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Uyku Laboratuvarında tüm gece polisomnografi (PSG) uygulanan 97 olgunun verileri Haziran 2013'ten itibaren geriye dönük incelendi. Tüm olguların yaş, cinsiyet, vücut

kitle indeksi, PSG (Compumedics Profusion PSG3, Avustralya) ve tam kan sayımı sonuçları kaydedildi. Tüm PSG kayıtları 30 saniyelik epoklarla AASM (American Academy of Sleep Medicine) kriterlerine göre manuel skorlandı [18]. Uyku saati başına düşen toplam apne ve hipopnelerin sayısı apne-hipopne indeksi (AHI) olarak tanımlandı. AHI 5 ve üzerinde olanlara OUAS tanısı kondu. Çalışmaya alınan olgular üç gruba ayrıldı: AHI 30'un üzerinde olanlar ağır OUAS grubu, 15-30 olanlar orta OUAS grubu ve 5'in altında olanlar kontrol grubu olarak alındı.

## Dışlama kriterleri

OUAS dışında uykuda solunum bozukluğu olanlar, kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı olanlar, antikoagülan ve antiinflamatuvar tedavi alanlar, sistemik kortikosteroid kullananlar, sistemik inflamatuvar hastalığı olanlar, ciddi anemi ya da hematolojik hastalığı olanlar, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı olanlar, malignitesi olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 18.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler normal dağılım yönünden Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Nominal değişkenler arası ilişkiler ki-kare testi ile incelendi. Çoklu grupların ortalamalarının karşılaştırılmasında One-Way ANOVA testi sonrasında ise Bonferroni testi kullanıldı. Pearson korelasyon katsayısı ile sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler incelendi. Tüm istatistiksel veriler için  $p < 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi.

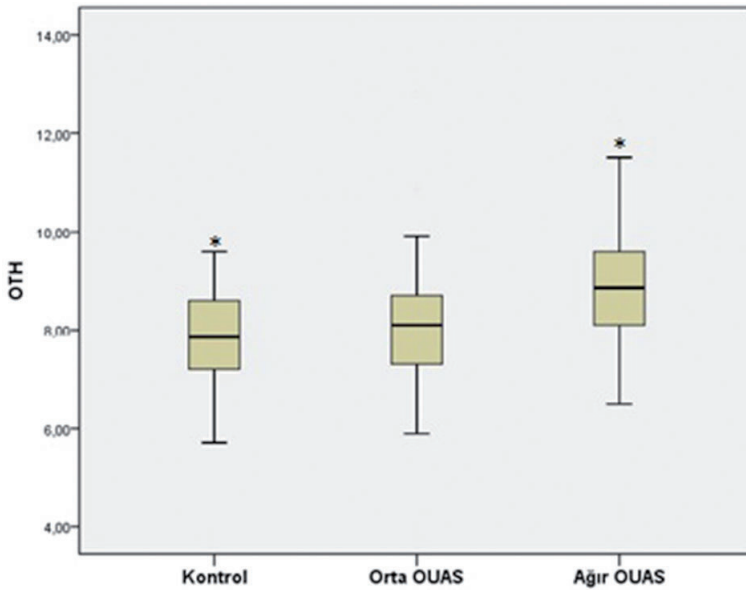
## BULGULAR

Bu çalışma 30 kontrol, 33 orta OUAS ve 34 ağır OUAS olmak üzere 97 olgudan oluşmaktadır. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların demografik verileri ve laboratuvar sonuçları Tablo 1'de görülmektedir. Kontrol grubunda 23 erkek (% 76,7) ve 7 kadın (% 23,3), orta OUAS grubunda 25 erkek (% 75,8) ve 8 kadın (% 24,2), ağır OUAS grubunda 27 erkek (% 79,4) ve 7 kadın (% 20,6) bulunmaktaydı ve gruplar cinsiyet bakımından birbirine benzer idi. Kontrol, orta ve ağır OUAS gruplarında yaş ortalamaları sırasıyla  $50,50 \pm 14,84$ ;  $50,33 \pm 10,16$  ve  $49,02 \pm 10,47$  yılı ve gruplar arasında yaş bakımından anlamlı bir farklılık yoktu. Ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) kontrol, orta ve ağır OUAS grupları için sırasıyla;  $29,63 \pm 3,93$ ;  $31,04 \pm 4,07$  ve  $33,76 \pm 6,09$   $\text{kg/m}^2$  bulundu, ağır OUAS grubunda kontrol grubuna göre VKİ anlamlı yüksek idi ( $p=0,003$ ).

**Tablo 1.** Kontrol grubu ve OUAS gruplarının demografik verileri ve laboratuvar bulguları

	Kontrol	Orta OUAS (II)	Ağır OUAS (III)	p		
	(I) (n=30)	(n=33)	(n=34)	I-II	I-III	II-III
Cinsiyet (E/K)	23/7	25/8	27/7	>0.05	>0.05	>0.05
Yaş (Yıl)	50,50±14,84	50,33±10,16	49,02±10,47	>0.05	>0.05	>0.05
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29,63±3,93	31,04±4,07	33,76±6,09	>0.05	0.003	>0.05
AHI	2,84±1,51	22,90±4,23	59,79±24,56	<0.001	<0.001	<0.001
MOS (%)	91,46±1,94	84,24±7,08	76,64±11,47	0.002	<0.001	0.001
TUS (dk)	407,40±49,69	429,27±67,66	432,00±53,34	>0.05	>0.05	>0.05
BK (x10 <sup>3</sup> / µL)	7760±1778	8039±1234	8204±1393	>0.05	>0.05	>0.05
Hb (g/dL)	14,09±1,31	14,38±1,56	13,59±1,42	>0.05	>0.05	>0.05
PLT (x10 <sup>3</sup> / µL)	256,40±70,93	256,45±53,25	267,76±72,83	>0.05	>0.05	>0.05
OTH (fL)	7,83±1,00	8,26±1,40	8,94±1,20	>0.05	0.001	>0.05

Tüm sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. AHI: Apne-hipopne indeksi, BK: Beyaz küre, Hb: Hemoglobin, MOS: Minimum oksijen saturasyonu, OTH: Ortalama trombosit hacmi, OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu, PLT: Trombosit, TUS: Toplam uyku süresi, VKİ: Vücut Kitle İndeksi.

**Şekil 1.** Kontrol ve OUAS gruplarında OTH değerleri. OTH: Ortalama Trombosit Hacmi (fL), \*p=0,001

Kontrol, orta ve ağır OUAS gruplarında ortalama AHI sırasıyla 2,84±1,51; 22,90±4,23 ve 59,79±24,56 idi ve ağır OUAS grubunda diğer iki gruba göre ve orta OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti (p<0,001). Kontrol, orta ve ağır OUAS gruplarında ortalama minimum oksijen saturasyonu (MOS) sırasıyla 91,46±1,94; 84,24±7,08 ve 76,64±11,47 (%) idi ve ağır OUAS grubunda kontrol ve orta OUAS gruplarına göre anlamlı düşüktü (sırasıyla; p <0,001, p=0,001), orta OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü (p=0,002). Kontrol, orta ve ağır OUAS gruplarında ortalama

toplam uyku süresi (TUS) sırasıyla 407,40±49,69; 429,27±67,66 ve 432,00±53,34 (dk) idi, gruplar arasında TUS bakımından anlamlı bir farklılık yoktu.

Kontrol, orta ve ağır OUAS gruplarında ortalama beyaz küre (BK), hemoglobin (Hb) ve trombosit sayısı (PLT) sırasıyla; 7760±1778, 8039±1234 ve 8204±1393 (x10<sup>3</sup>/ µL); 14,09±1,31; 14,38±1,56 ve 13,59±1,42 (g/dL); 256,40±70,93; 256,45±53,25 ve 267,76±72,83 (x10<sup>3</sup>/ µL) bulundu ve gruplar arasında BK, Hb ve trombosit sayısı bakımından anlamlı fark yoktu. Ortalama OTH; kontrol, orta ve ağır

OUAS grupları için sırasıyla;  $7,83 \pm 1,00$ ;  $8,26 \pm 1,40$  ve  $8,94 \pm 1,20$  (fL) bulundu ve ağır OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ( $p=0,001$ ) (Şekil 1).

Korelasyon analizinde; OTH ile AHİ ve TUS arasında pozitif, PLT ve MOS arasında negatif korelasyon bulundu (Sırasıyla,  $p=0,003$  /  $R=0,295$ ;  $p=0,030$  /  $R=0,221$ ;  $p=0,011$  /  $R= -0,257$ ;  $p=0,019$  /  $R= -0,238$ ).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada ortalama OTH, OUAS olgularında kontrol grubuna göre ve ağır OUAS grubunda orta OUAS grubuna göre yüksek bulundu ve bu yükseklik ağır OUAS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı. OTH ile AHİ ve TUS arasında pozitif, PLT ve MOS arasında negatif korelasyon bulundu.

OUAS dünyada prevalansı giderek artan yaygın bir hastalıktır. Bu hastalık tekrarlayan aralıklı hipoksi ile karakterizedir ve aralıklı hipoksi ve inflamatuvar aktivite artışı bu hastalıkta kardiyovasküler risk artışında rol oynamaktadır [1]. Ateroskleroz OUAS hastalarında yaygındır ve ateroskleroz şiddeti ile OUAS'ta mortalite artışı ilişkili bulunmuştur [5]. OUAS hastalarında tekrarlayan apne atakları sempatik aktivite artışına ve hipoksiye neden olmaktadır ve lipid peroksidasyonunda artış, nitrik oksit türevlerinde azalma, nötrofil ve monositlerden serbest oksijen radikallerinin salınımı ile ilişkilidir ve bu mekanizmaların endotel disfonksiyonuna yol açtığı düşünülmektedir [19]. OUAS inflamasyon ile ilişkilidir ve OUAS'ta inflamatuvar belirteçlerin arttığı ve bu artışın OUAS şiddeti ve hipoksi süresi ile ilişkili olduğu raporlanmıştır [20].

Trombositler, hemostaz ve endotel hasarı oranında hayati bir role sahiptir, bununla birlikte ateroskleroz gelişiminde de önemli bir rol oynamaktadır [21]. Trombositler; koagülasyon, inflamasyon, tromboz ve ateroskleroz gelişiminde rolü olan çok sayıda mediyatör salgıyıcılar [22,23]. OTH, trombosit boyutu ölçümünde yaygın olarak kullanılmaktadır ve trombosit aktivasyonunun bir göstergesidir, büyük trombositler metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftirler [24]. Yüksek OTH değerleri ile kardiyovasküler ve serebrovasküler patolojiler ilişkili bulunmuştur [25-27]. Trombosit sayısı ile OTH arasında ters orantılı bir ilişki vardır [28]. Mevcut çalışmada da trombosit sayısı ile OTH arasında negatif bir korelasyon bulundu.

OUAS hastalarında trombosit agregasyonu ve aktivasyonu önceki çalışmalarda rapor edilmiştir [29,30]. OUAS olgularında OTH'nin değerlendirildi-

ği önceki çalışmalarda OUAS ile artmış OTH arasında ilişki saptanmıştır. Varol ve ark. ağır OUAS hastalarında kontrol grubuna göre OTH'yi anlamlı yüksek bulmuşlardır ve OTH ile desaturasyon indeksi ve AHİ arasında korelasyon bulmuşlardır [16]. Kanbay ve ark. OTH ile OUAS ve OUAS şiddeti arasında ilişki ve OTH ile AHİ arasında korelasyon bulmuşlardır [31]. Nena ve ark. OTH'yi ağır OUAS hastalarında hafif-orta OUAS ve kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek ve OTH ile AHİ, ortalama oksijen saturasyonu, minimum oksijen saturasyonu ve oksijen saturasyonunun % 90'ın altında olduğu toplam uyku süresi ile korele bulmuşlardır [32]. Bizim çalışmamızda da ortalama OTH, OUAS gruplarında kontrol grubuna göre yüksek bulundu ve ağır OUAS grubunda OTH artışı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı. OTH ile AHİ ve TUS arasında pozitif, MOS arasında negatif korelasyon bulundu.

OUAS'ta trombosit aktivasyonuna yol açan muhtemel mekanizma hipoksi olabilir. Bu çalışmada hipoksinin daha belirgin olduğu ağır OUAS olgularında trombosit aktivasyonunun bir göstergesi olan OTH daha yüksek bulunmuştur ve bu sonuçlar hipoksinin trombosit aktivasyonuna neden olduğunu düşündürmektedir. Bu hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan kardiyovasküler olayların gelişiminde trombosit aktivasyonu önemli bir role sahiptir.

Sonuç olarak, bu çalışmada ağır OUAS artmış OTH ile ilişkili bulundu. OTH ile AHİ ve TUS arasında pozitif, PLT ve MOS arasında negatif bir ilişki saptandı. Bu çalışmanın sonuçları OUAS'ta gelişen hipoksinin trombosit aktivasyonuna yol açarak OUAS'ta önemli morbidite ve mortalite nedeni olan kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Garvey JF, Taylor CT, McNicholas WT. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *Eur Respir J* 2009;33:1195-1205.
2. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-1053.
3. McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007;29:156-178.
4. Zamarron C, Garcia Paz V, Riveiro A. Obstructive sleep apnea syndrome is a systemic disease. *Current evidence. Eur J Intern Med* 2008;19:390-398.



5. Toraldo DM, Peverini F, De Benedetto M, De Nuccio F. Obstructive sleep apnea syndrome: blood viscosity, blood coagulation abnormalities, and early atherosclerosis. *Lung* 2013;191:1-7.
6. Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1036-1046.
7. Martin JF, Shaw T, Heggie J, Penington DG. Measurement of the density of human platelets and its relationship to volume. *Br J Haematol* 1983;54:337-352.
8. Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM, Rushin CA, Valeri CR. Size dependent platelet subpopulations: relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity, and function. *Br J Haematol* 1982;50:509-519.
9. Briggs C. Quality counts: new parameters in blood cell counting. *Int J Lab Hematol* 2009;31:277-297.
10. Akgul O, Uyarel H, Pusuroglu H, et al. Prognostic value of elevated mean platelet volume in patients undergoing primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction. *Acta Cardiol* 2013;68:307-314.
11. Şen HS, Abakay Ö, Taylan M, et al. The importance of mean platelet volume in early mortality of pulmonary embolism. *J Clin Exp Invest* 2013;4:298-301.
12. Yılmaz N, Özkan OV, Büyükbaş S, et al. Mean platelet volume in patients with acute pancreatitis. *J Clin Exp Invest* 2011;2:362-365.
13. Arica S, Ozer C, Arica V, et al. Evaluation of the mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2012;32:3559-3563.
14. Ayhan Tuzcu E, Arica S, İlhan N, et al. Relationship between mean platelet volume and retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013 Aug 17 (Epub ahead of print).
15. Erden EŞ, Dokuyucu R, Demirköse M, et al. Investigation of mean platelet volume in chronic obstructive pulmonary disease during stable and acute exacerbation. *J Clin Exp Invest* 2013 (In press).
16. Varol E, Ozturk O, Gonca T, et al. Mean platelet volume is increased in patients with severe obstructive sleep apnea. *Scand J Clin Lab Invest* 2010;70:497-502.
17. Kurt OK, Yildiz N. The importance of laboratory parameters in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013;24:371-374.
18. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, et al. American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, 1 st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
19. El Solh AA, Akinnusi ME, Baddoura FH, Mankowski CR. Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea: a link to endothelial dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1186-1191.
20. Williams A, Scharf SM. Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, and inflammation--is NF-kappaB the key? *Sleep Breath* 2007;11:69-76.
21. Freynhofer MK, Tajsic M, Wojta J, Huber K. Biomarkers in acute coronary artery disease. *Wien Med Wochenschr* 2012;162:489-498.
22. Coppinger JA, Cagney G, Toomey S, et al. Characterization of the proteins released from activated platelets leads to localization of novel platelet proteins in human atherosclerotic lesions. *Blood* 2004;103:2096-2104.
23. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 2005;115:3378-3384.
24. Karpatkin S. Heterogeneity of human platelets. II. Functional evidence suggestive of young and old platelets. *J Clin Invest* 1969;48:1083-1087.
25. 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;11:387-392.
26. Smith NM, Pathansali R, Bath PM. Platelets and stroke. *Vasc Med* 1999;4:165-172.
27. Arikanoğlu A, Yucel Y, Acar A, et al. The relationship of the mean platelet volume and C-reactive protein levels with mortality in ischemic stroke patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:1774-1777.
28. Gasparyan AY, Ayzazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011;17:47-58.
29. Geiser T, Buck F, Meyer BJ, et al. In vivo platelet activation is increased during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2002;69:229-234.
30. Hui DS, Ko FW, Fok JP, et al. The effects of nasal continuous positive airway pressure on platelet activation in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004;125:1768-1775.
31. Kanbay A, Tutar N, Kaya E, et al. Mean platelet volume in patients with obstructive sleep apnea syndrome and its relationship with cardiovascular diseases. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013;24:532-536.
32. Nena E, Papanas N, Steiropoulos P, et al. Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width in non-diabetic subjects with obstructive sleep apnoea syndrome: new indices of severity? *Platelets* 2012;23:447-454.