

Alzheimer Hastalığında Ortalama Trombosit Hacmi Düzeyleri Vasküler

Risk Göstergesi Olabilir mi?

Savaş Güzel¹, Aysun Ünal², Özlem Yıldız¹, Keriman Oğuz², Volkan Küçükyağın¹,
Eda Çelik Güzel³, Esra Bakkal³

e-mail:celikguzel@gmail.com

¹Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı

²Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

³Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı

ÖZET:

Amaç: Vasküler risk faktörlerinin Alzheimer hastalığının (AH) patofizyolojisinde önemli rol oynadığı ve trombositlerin bu süreçte etkili olduğu bildirilmiştir. Ortalama trombosit hacmi (OTH) trombosit aktivitesinin bir belirteçidir ve hemostatik önemi olan fizyolojik bir değişkendir. OTH'nin vasküler hastalıklarda arttığı bildirilmiştir. Bu retrospektif çalışmanın amacı OTH ile AH arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntem: Çalışma grubu bellek bozuklukları nedeniyle polikliniğe başvuran Alzheimer tanısı konan 38 hasta (yaş ortalaması 77.26±8.04) ve 29 sağlıklı birey (yaş ortalaması 76.38 ± 6.79) ile oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubunda OTH düzeyleri ile birlikte biyokimyasal parametreler (folik asit, vitamin B12, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, glukoz, TSH) değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubuna mini mental durum muayenesi (MMSE) uygulandı. Sonuçlar için parametrik dağılım gösterenlerde Student t-test, nonparametrik dağılım gösterenlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Sonuçlar: MMSE değerleri AH'da (16.2 ± 5.78) kontrol grubuna (26.58 ± 2.3) göre anlamlı olarak düşük (p<0.001) ve OTH düzeyleri AH'da (10.22±0.72) kontrol grubuna (9.83±0.49) göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0.05). İleri ve orta kognitif bozukluğu olan AH'da OTH düzeyleri, erken evredeki hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla p<0.01, p<0.05). AH olan hasta grubunda OTH ile MMSE arasında negatif korelasyon saptandı (r= -0.526, p<0.01).

Tartışma: Vasküler risk faktörleri AH patogenezinde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. OTH'nin AH'nin patogenezindeki rolünün ortaya konması, hastalığın vasküler risk faktörleri ile AH'da demans değişiklikleri arasındaki ilişki ve AH için öncü bir bulgu olup olmadığının ortaya konması amaçlanmaktadır. OTH, AH'da damar hasarını göstermek için önemli bir belirteç olabilir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer Hastalığı, Ortalama Trombosit Hacmi, Mini Mental Durum Muayenesi

ABSTRACT:

**Could Mean Platelet Volume Levels Be Vascular Risk Indicators in
Alzheimer's Disease?**

Objective: It has been reported that vascular risk factors play an important role in the pathophysiology of Alzheimer's disease (AD) and platelets is effective in this process. Mean platelet volume (MPV) is a marker of platelet activity and it is a physiological variable which has a significance of hemostasis. It has been reported that MPV increases in vascular disease. The aim of this retrospective study is to investigate the relationship between MPV and AD.

Method: The study group consisted of 38 patients (the mean age 77.26 ± 8.04) which admitted to outpatient clinics because of memory impairment and who were diagnosed Alzheimer's and 29 healthy subjects (the mean age 76.38 ± 6.79). MPV levels and biochemical parameters (folic acid, vitamin B12, total cholesterol, LDL, HDL, triglycerides, glucose, TSH) were measured in patients and control groups. Mini-mental state examination (MMSE) was performed in patients and control groups. The results were assessed by using Student t-test for parametric data and Mann-Whitney U-test for nonparametric data.

Results: MMSE values (16.2 ± 5.78) were significantly lower in AD compared with those of the controls (26.58 ± 2.3) ($p < 0.001$) and MPV levels (10.22 ± 0.72) were significantly higher in AD compared with those of the controls (9.83 ± 0.49) ($p < 0.05$). MPV levels of mid and high levels of cognitive impairment in AD were significantly higher compared with those of mild stage patients (respectively $p < 0.01$, $p < 0.05$). In the group of patients with AD showed a negative correlation between MPV and MMSE ($r = -0.526$, $p < 0.01$).

Discussion: Vascular risk factors play an important role of pathogenesis and progression of AD. We aimed to determine the role of MPV in the pathogenesis of AD, relationship between vascular risk factors and dementia levels in AD and if there is a precursor finding of AD. MPV may be a significant marker to indicate vascular damage in AD.

Keywords: Alzheimer's Disease, Mean Platelet Volume, Mini-Mental State Examination

GİRİŞ

Yaşlı popülasyonda görülen nörodejeneratif demansların en sık nedeni AH'dır. Hastalık, kademeli olarak ilerleyen bellek kaybı, dil ve dikkat sorunları gibi zihinsel fonksiyonlar ile klinik olarak karakterize edilir. Bunların yanı sıra, psikoz, depresyon, anksiyete ve ajitasyon yaygın olarak görülen semptomlardır. AH ana mekanizması, beyin hücrelerinde meydana gelen kaybolmanın nedeni henüz bilinmemekle beraber, hastalığın ortaya çıkmasındaki temel etkenlerin genetik faktörler, anormal proteinlerin rolü, otoimmün reaksiyonlar, toksik reaksiyonlar, kafa travmaları ve virüsler olduğu düşünülmektedir. Ayrıca esansiyel elementlerin ve birçok vasküler risk faktörünün de AH için risk faktörü olduğu anlaşılmıştır(1).

Son yıllarda kolesterol taşınmasında görevli bir protein olan Apolipoprotein E e4 alleli taşıyanların birçoğunun hastalığa yatkın olduğu saptanmıştır(2). AH'nın patofizyolojisinde hipertansiyon, hiperlipidemi ve diabetes mellitus'u içeren major vasküler patolojiler de dikkate alınır(3). Yeni vasküler risk faktörleri (inflamasyon, oksidatif stres, platelet aktivasyonu) ve zihinsel bozukluk arasında da bir ilişki vardır(4,5). Son bulunan kanıtlara göre, trombositler, vasküler hastalığın seyrinde klinopatolojik etki gösterirler. OTH trombosit fonksiyonu için bir marker olarak kullanılır. OTH hemostatik önemi olan fizyolojik bir değişkendir. Büyük trombositler daha reaktifirler, daha fazla protrombotik faktör üretirler ve daha kolay kümelenirler(6).

Bizim çalışmamızın amacı OTH ve AH arasındaki ilişkiyi incelemektir. AH'nın seyrinde OTH'nin yerinin açıklanması, hastalığa bağlı olarak devam eden vasküler patolojilerin daha iyi saptanmasına ve AH ile demans değişiklikleri arasındaki ilişkinin yönetimi için yararlı olacaktır.

MATERYAL VE METOD

Çalışma grubunu Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne bellek bozuklukları nedeniyle başvuran Alzheimer tanısı konan 38 hasta (yaş ortalaması 77.26±8.04) ve 29 sağlıklı birey oluşturdu (yaş ortalaması 76.38 ± 6.79). Alzheimer tipi demans (ATD) tanısı DSM-IV ve NINCDS-ADRDA uyarınca konuldu. Dışlama ölçütleri ATD dışındaki diğer nörolojik bozukluklar ve/veya psikiyatrik bozuklukları, klinik düzeyde depresyonu içermiştir. Demans derecesi MMSE ve Demansın Klinik Evrelendirilmesi Ölçeği (CDR) ile ayrı ayrı evrelendirildi. Hastaların demans derecesi hastalık seyrine göre erken, orta ve ileri evre olmak üzere sınıflandırıldı.

Hasta ve kontrol grubunda OTH düzeyleri ile birlikte biyokimyasal parametreler (folik asit, vitamin B12, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, glukoz, TSH) retrospektif olarak değerlendirildi. Rutin Tam Kan Sayım Parametreleri ile birlikte OTH, Sysmex XT2000i (USA) cihazı ile empedans ve optik scatter yöntemi kullanılarak ölçüldü. Diğer biyokimyasal parametreler (total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, glukoz); Beckman Coulter AU 680 (Germany) biyokimya otoanalizörü ile fotometrik yöntemler kullanılarak orijinal ambalajındaki Beckman coulter ticari kitleri ile ölçüldü. Folik asit, Vitamin B12 ve TSH rutin hormon cihazı Roche Cobas e611 (Germany) ile immun elektrokemilüminesans yöntemler kullanılarak orijinal ambalajındaki Roche ticari kitleri ile ölçüldü. Hasta ve kontrol grubunda BMI, aile öyküsü, sigara içimi, diyabet süresi, yüksek tansiyon mevcudiyeti değerlendirildi. Çalışma Namık Kemal Üniversitesi etik inceleme kurulu tarafından onaylandı.

İstatistiksel analiz için SPSS 16.0 Windows paket programı kullanıldı. Parametrik dağılım gösterenlerde Student t-test, nonparametrik dağılım gösterenlerde Mann-Whitney U testi uygulandı. Grup içi korelasyonlar Pearson korelasyon analizi ile saptandı. Sonuçlar ortalama ± SD olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık p<0.05 olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışma grubunu 38 hasta (yaş ortalaması 77.26±8.04) ve 29 sağlıklı birey (yaş ortalaması 76.38 ± 6.79) oluşturdu. Alzheimer Hastalığı olanlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MMSE değerleri anlamlı olarak daha düşük ve OTH düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla 16.2 ± 5.78 ve 26.58 ± 2.3, p<0.001; 10.22±0.72 ve 9.83±0.49, p<0.05). AH'da trombosit sayısı kontrol grubuna göre daha düşüktü ancak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1). AH olanlarda vitamin B12 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha

yüksek (513.11 ± 423.72 ve 263.37 ± 102.86 , $p<0.01$) ve hemoglobin düzeyleri anlamlı olarak daha düşük saptandı (12.88 ± 1.21 ve 13.66 ± 1.23 , $p<0.01$). AH olanların kognitif bozukluğu evrelere göre incelendiğinde, ileri evre olan AH'da ($n=8$) MMSE düzeyleri, orta evre ($n=15$) ve erken evre ($n=15$) AH göre anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla, 11.25 ± 6.6 , 13.93 ± 4.11 ve 21.13 ± 2.03 , $p<0.01$, $p<0.001$). İleri evre kognitif bozukluğu olan AH'da OTH düzeyleri açısından orta ve erken evredeki hastalarla karşılaştırıldığında, orta evre kognitif bozukluğu olanlara göre anlamlı fark saptanmadı ancak erken evredeki hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla 10.75 ± 0.51 , 10.63 ± 0.77 ve 9.9 ± 0.53 , sırasıyla $p<0.01$, $p>0.05$ ve $p<0.05$). Çalışmamızda MMSE ile OTH arasında negatif bir korelasyon vardı ($r= -0.526$, $p<0.01$) (Tablo 3). İleri evre, orta evre ve erken evre kognitif bozukluğu olan Alzheimer hastaları trombosit sayısı ve vitamin B12 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 1: Alzheimer Hastalığında ve Kontrol Grubunda Analiz Edilen Parametrelerin Ortalama ve Standart Sapma Değerleri ve İstatistiksel Anlamlılık

	KONTROL (n=29)	ALZHEİMER HASTALIĞI (n=38)
Yaş (Yıl)	76.38 ± 6.79	77.26 ± 8.04
Sigara % (Geçmiş/ Şimdiki)	19/14	17/28
BMI (kg/m ²)	24.81 ± 3.24	25.9/37.4
Kan Basıncı(mmHg)		
Sistolik	122.58 ± 15.62	139.78 ± 17.15 ***
Diastolik	75.61 ± 9.82	83.89 ± 10.22 **
Hb (g/dl)	13.66 ± 1.23	12.88 ± 1.21 **
Hct (%)	40.53 (± 2.76)	39.65 (± 3.37)
BKS (10 ³ /UI)	6.68 (± 1.53)	7.21 (± 2.37)
Trombosit sayısı (10 ³ /UI)	237.55 (± 51.37)	234.39 (± 65.02)
MCV (fL)	85.71 (± 4.67)	88.51 (± 7.69)
OTH (fL)	9.83 (± 0.49)	10.22 (± 0.72)*
Glukoz (mg/dL)	90.31 (± 11.13)	110,21 (± 49.43)*
Kolesterol (mg/dL)	182.2 (± 21.75)	192.57 (± 58.02)
LDL (mg/dL)	115.65 (± 20.13)	121.2 (± 46.65)
HDL (mg/dL)	47.85 (± 13.66)	51.91 (± 16.54)
Trigliserit(mg/dL)	130.27 (± 85.51)	123.54 (± 68.57)
B12 (pg/mL)	263.37 (± 102.86)	513.11 (± 423.72)**
Folat (ng/ml)	8.11 (± 3.39)	6.19 (± 3.08)
Kreatinin (pg/mL)	0.72 (± 0.16)	0.81 (± 0.27)
TSH	2.01 (± 2.06)	1.98 (± 0,85)
Mini Mental Test	26.58 (± 2.3)	16.2 (± 5.78)***
* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$;		

Tablo 2: Alzheimer Hastalığında Evrelere Göre Ortalama ve Standart Sapmaları

	Erken Evre	Orta Evre	İleri Evre
Yaş (Yıl)	76.87 (± 9.22)	77.13 (± 7.09)	78.25 (± 8.32)
Hb (g/dl)	13.07 (± 1.26)	12.88 (± 1.39)	12.53 (± 0.74)
Hct (%)	40.58 (± 3.41)	39.45 (± 3.78)	38.3 (± 2.08)
BKS (10³/UI)	7.4 (± 2.01)	6.45 (± 1.68)	8.3 (± 3.65)
Trombosit sayısı	250.07 (± 71.81)	212.2 (± 59.96)	246.62 (± 55.57)
MCV (fL)	87.82 (± 3.33) a*	88.72 (± 11.54)	89.43 (± 4.69)
OTH (fL)	9.9 (± 0.53) a*	10.63 (± 0.77)	10.75 (± 0.51) b**
Glukoz (mg/dL)	127.05 (± 72.8)	97.75 (± 12.78)	101.98 (± 31.11)
Kolesterol (mg/dL)	195.9 (± 36.39)	198.9 (± 77.78)	173.59 (± 57.9)
LDL (mg/dL)	125.51 (± 27.6)	120.7 (± 64.78)	114.46 (± 43.29)
HDL (mg/dL)	53.46 (± 16.33)	52.82 (± 17.36)	46.91 (± 16.97)
Trigliserit(mg/dL)	140.19 (± 80.06)	102.68 (± 45.80)	117.42 (± 73.88)
B12 (pg/mL)	669.63 (±585.42)	396.54 (± 257.01)	455.57 (± 265.03)
Folat (ng/ml)	7.08 (± 4.39)	5.99 (± 1.8)	4.48 (± 2.18)
Kreatinin (pg/mL)	0.87 (± 0.32)	0.8 (± 0.25)	0.73 (± 0.12)
TSH	1.42 (± 1.26) a*	2.87 (± 2.44)	1.41 (± 0.73)
Mini Mental Test	21.13 (± 2.03) a***	13.93 (± 4.11) c	11.25 (± 6.6) b**
BMI (kg/boy²)	25,52 (± 6,06)	28,46 (± 8,04)	25,9 (± 1,96)
TA mevc.	3/5	3/7	3/6
Sigara kul.	1/5	1/7	1/6
DM	1/15	1/15	1/8
BAG	5/15	3/15	2/8
*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001; a=evre1-evre2 b=evre1-evre3 c=evre2-evre3			

Tablo 3: Alzheimer Hastalarında Korelasyon Analizi Bulguları

	r	P
OTH/MMSE	-0.526	<0.01
PLT/BKS(WBC)	0,664	<0.01
MMT/Kreatinin	0,350	<0.05
Yaş/Kreatinin	0,349	<0.05
Kolesterol /LDL	0,857	<0.001
Kolesterol /Trigliserid	0,511	<0.01
TSH/HDL	0,353	<0.05
*p<0.05 - **p<0.01 - ***p<0.001		

TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan çalışmalara göre aktive trombositler nöroenflamasyonda ve Alzheimer hastalığı patojenik mekanizmalarında önemli bir rol oynamaktadır(7, 8). OTH, trombosit aktivasyonunun bir belirteçidir ve çeşitli pro-enflamatuar hastalıkların patofizyolojisinde yer almaktadır(9). Miyokardiyal infarktüs(10), felç(11), tromboembolik bozukluklar(12) ve kronik vasküler hastalıklarda(13) OTH değerlerinde artış bulunmuştur. AH'nın vasküler bir hastalık olabileceğinin kabul edilmesiyle birlikte, OTH'nin AH'nın gelişimindeki risklerin belirlenmesi için faydalı bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir(3).

Büyük trombositlerin varlığı AH'nın patogeneğinde önemli bir etkidir. Çalışmamızda, OTH düzeyleri AH olanlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptandı. Ancak, AH ve OTH düzeyleri arasında ilişki açısından literatürde çelişkili bulgular bildirilmiştir. Yeşil ve ark. yaptıkları çalışmada, Alzheimer hastalarında OTH düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulmuştur ve sonuçları bizim çalışmamızla uyumludur(8). Stellos ve arkadaşları da AH ve hafif kognitif bozukluğu olan hastaları incelemişler ve trombosit aktivasyon belirteci olarak gloprotein IIa/IIIa ve p-selektini kullanmışlardır. AH'da her iki belirteci de kontrol grubuna ve hafif kognitif bozukluğu olanlara göre anlamlı olarak yüksek saptamışlardır. Hastaları bir yıllık periyod ile takip ettiklerinde AH'da hızlı kognitif bozukluğu olan grupta, yavaş kognitif bozukluğu olan gruba göre gloprotein IIa/IIIa ve p-selektini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Bu sonuçların ışığında trombosit aktivasyonu ile kognitif bozulma arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir(7). Bu sonuçların aksine, Rui-tao Wang ve arkadaşları hafif kognitif bozukluk ve Alzheimer hastalığı olanlarda OTH ve PDW düzeylerini anlamlı olarak düşük bulmuşlardır(9). Yine aynı araştırmacı grubunun diğer çalışmalarında vasküler demans ve Alzheimer Hastalığı olanlarda OTH ve PDW değerlerini kontrol grubu göre anlamlı olarak daha düşük saptamışlardır(14). Sonuçlar arasındaki bu farklılığın olası nedenleri AH'nın patofizyolojisinin henüz açık bir şekilde ortaya konmamış olması ve multifaktöryel etkenlerle ortaya çıkmasına bağlı olabilir. Aynı zamanda bu farklılıkların hastaların seçimindeki biastan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Demansa evrelendirme, Alzheimer tipi demansın erken dönemde yakalanması ve ayırt edilmesi, tedaviye başlanması, farmasötik ve/veya psikolojik tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve izlem açılarından kritik değere sahiptir(15). Çalışmamızda Alzheimer hastaları MMSE ve CDR skorlaması ile erken, orta ve ileri evre olarak evrelendirildiğinde, ileri ve orta evredeki hastalarda OTH düzeyleri erken evredeki hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 2). Bu sonuç OTH'nin Alzheimer Hastalığının ileri evre patogenetik mekanizmalarında etkili olduğunu göstermektedir.

AH'da kognitif gerileme ile trombosit aktivasyonu arasındaki ilişki dikkate alınmalıdır. Bizim bulgularımızda MMSE ile OTH arasında negatif korelasyon saptandı (Tablo 3). Stellos ve arkadaşları trombosit aktivasyon belirteci olan glikoprotein GPIIb/IIIa ve p-selektin ile MMSE arasında negatif korelasyonun varlığını bildirmiştir(7). Bu sonuç kognitif bozulmanın OTH düzeylerinin yüksekliği ve aktive trombositlerin etkisini göstermesi açısından oldukça önemlidir. Bizim çalışmamızın aksine MMSE ile OTH ve PDW arasında pozitif bir korelasyon varlığı bildirilmiştir(9). Ancak bu çalışmada bulunan sonucun nedenleri ile ilgili vasküler sebeplerden çok kemik iliği üzerindeki etkili mekanizmalar suçlanmıştır.

Çalışmamızda bazı sınırlamalar vardır. Çalışmanın örneklem boyutu küçüktür. Daha büyük örneklem içeren bir çalışmada bulguları doğrulamak gereklidir. Ayrıca hastaların 5'i statin, 9'u anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI) ve 1'i klopidogrel kullanmaktaydı. Bu ilaçların kullanımının OTH düzeyleri üzerine etkisi olup olmadığı açık değildir. Nitekim; statinler, klopidogrel ve anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri

(ACEI) gibi ilaçların kullanımının OTH düzeylerini etkileyebileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur(16, 17, 18). Ancak AH multifaktöryel bir hastalık olduğu için hastaların tedavi altında olmaları kaçınılmazdır.

Sonuç olarak, AH ve OTH arasındaki karşılıklı ilişkiyi tanımlamak önemlidir. Çünkü basit, noninvaziv, ucuz ve hızlı bir laboratuvar parametresidir. AH'nin damar hasarını tanımlaması için OTH potansiyel bir trombosit belirleyicisi olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir. Daha ileri bir çalışma AH patofizyolojisinde OTH rolünü ve en göze çarpan haliyle AH'nin damar riskinin belirlenmesindeki rolü bakımından gereklidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Cummings JL. Dementia: the failing brain. *Lancet*. 1995;345:1481-1489.
2. Yokeş MB. Molecular genetics of Alzheimer's Disease. *Journal of Cell and Molecular Biology* 2007; 6(2): 73-97.
3. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *Br. Med. J.* 2001;322:1447-1451.
4. Yavuz BB, Yavuz B, Halil M, Cankurtaran M, Ulger Z, Cankurtaran ES, et al. Serum elevated gamma glutamyltransferase levels may be a marker for oxidative stress in Alzheimer's disease. *Int. Psychogeriatr.* 2008; 20: 815-823.
5. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 329-344.
6. Martin JF, Trowbridge E.A, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb. Res.* 1983; 32: 443-460.
7. Stellos K, Panagiota V, Kogel A, Leyhe T, Gawaz M, Laske C. Predictive value of platelet activation for the rate of cognitive decline in Alzheimer's disease patients. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2010; 30: 1817-1820.
8. Yesil Y, Kuyumcu ME, Cankurtaran M, Uz B, Kara A, Kilic MK, et al. Increased mean platelet volume (MPV) indicating the vascular risk in Alzheimer's disease (AD). *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2012 Sep-Oct;55(2):257-60.
9. Wang RT, Jin D, Li Y, Liang QC. Decreased mean platelet volume and platelet distribution width are associated with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Psychiatric Research* 2013;47: 644-649.
10. Kishk YT, Trowbridge EA, Martin JF. Platelet volume subpopulations in acute myocardial infarction: an investigation of their homogeneity for smoking, infarct size and site. *Clin. Sci. (Lond.)* 1985; 68: 419-425.
11. Tohgi H, Suzuki H, Tamura K, Kimura B. Platelet volume, aggregation, and adenosine triphosphate release in cerebral thrombosis. *Stroke* 1991; 22: 17-21.
12. Sharpe PC, Trinick T. Mean platelet volume in diabetes mellitus. *Q. J. Med.* 1993; 86: 739-742.

13. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, 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. Liang QC, Jin D, Li Y, Wang RT. Mean platelet volume and platelet distribution width in vascular dementia and Alzheimer's disease . *Platelets* 2013; Early Online: 1–6.
15. Can H, İrkeç C, Karakaş S. Demans şiddeti derecelendirme ölçeğine bağlıdır: Kısa durum muayene testi ile Reisberg global bozulma ölçeğinin karşılaştırılması. *Klinik Psikiyatri* 2009; 12: 5-20.
16. Jagroop IA, Mikhailidis DP. Angiotensin II can induce and potentiate shape change in human platelets: effect of losartan. *Journal of Human Hypertension* 2000;14: 581-585.
17. Matsagas M, Jagroop IA, Geroulakos G, Mikhailidis DP. The effect of a loading dose (300) of clopidogrel on platelet function in patients with peripheral arterial disease. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2003;9:115-120.
18. Coban E, Afacan B. The effect of rosuvastatin treatment on the mean platelet volume in patients with uncontrolled primary dyslipidemia with hypolipidemic diet treatment. *Platelets* 2008;19:111-114.