

## Klinik Araştırma

## Akut Koroner Sendromda Total Antioksidan Kapasite ve Ortalama Trombosit Hacmi

Yrd.Doç.Dr. Musluhittin Emre ERKUŞ, Yrd.Doç.Dr. İbrahim Halil ALTIPARMAK, Doç.Dr. Zekeriya KAYA, Prof.Dr. Recep DEMİRBAĞ, Doç.Dr. Özgür GÜNEBAKMAZ, Doç.Dr. Yusuf SEZEN

## Öz

**Amaç:** Damar içi tromboz, akut koroner sendrom (AKS) patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Artmış ortalama trombosit hacmi (OTH), kardiyovasküler riskin öngördürücüsü ve trombozu gösteren bir belirteçtir. Bu çalışmada, AKS hastalarında OTH ile total antioksidan kapasitenin (TAK) ilişkisini araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 111 AKS'li hasta (Grup 1, ortalama yaş;  $57 \pm 13$ , %64 erkek) ve kontrol için 21 kişi (Grup 2, ortalama yaş;  $54 \pm 12$ , % 60 erkek ) dahil edildi. TAK ve OTH ölçümleri, ilk müracaat sırasında alınan kanlardan yapıldı.

**Bulgular:** AKS'li hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında plazma OTH değerleri daha yüksek, TAK düzeyleri ise daha düşüktü (her ikisi için,  $p < 0,001$ ). OTH, miyokard enfarktüsli olgularda kararsız anjinası olanlara göre daha yüksek ( $p < 0,001$ ) iken TAK değerleri kararsız anjinası olanlarda daha yüksekti ( $p = 0,030$ ). OTH ve TAK arasında negatif ilişki varken yaş ( $p = 0,045$ ), beden kitle indeksi ( $p = 0,039$ ), diyabet ( $p = 0,002$ ), hiperlipidemi ( $p = 0,037$ ) ve sigara ( $p = 0,002$ ) kullanımı ile OTH arasında pozitif ilişki mevcuttu. Çoklu regresyon analizinde OTH, AKS'da sadece TAK ile bağımsız ilişkiliydi.

**Sonuç:** AKS'li hastalarda, TAK düzeyleri daha düşük, OTH değerleri ise daha yüksektir. Bu durum, AKS'li olgularda TAK'in azalmasının OTH artışında rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Antioksidan kapasite, Ortalama trombosit hacmi, Oksidatif stres

## Total Antioxidant Capacity and Mean Platelet Volume in Acute Coronary Syndrome

## Abstract

**Objectives:** Intravascular thrombosis plays an important role in the pathogenesis of acute coronary syndrome (ACS). Increased mean platelet volume (MPV) is a marker of ongoing thrombosis and predictor of cardiovascular risk. We aimed to assess whether MPV is associated with the total antioxidant capacity (TAC) in patients with ACS.

**Material and Method:** The study includes a total of 111 patients with ACS and 21 subjects, as control group. Blood taken upon the admission of patients were evaluated in order to find out TAC and MPV.

**Results:** Baseline plasma TAC levels and MPV values were significantly different between the groups ( $p < 0,001$ ). MPV values were higher in myocardial infarction. However, TAC levels were higher in unstable angina ( $p = 0,030$ ). There was a negative correlation between TAC and MPV ( $n = 111$ ,  $r = -0,740$ ,  $p < 0,001$ ). However, age, body mass index, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and smoking were positively correlated with MPV (all of,  $p < 0,001$ ). Regression analysis showed that MPV is associated only with TAC in patients with ACS ( $p < 0,001$ ).

**Conclusion:** TAC levels are lower and MPV values are higher in patients with ACS. It is supposed that the decrease in TAC may be effected from the increase in MPV.

**Keywords:** Antioxidant capacity, Mean platelet volume, Oxidative stress

\*Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa

Yazışma Adresi: Musluhittin Emre Erkuş, Şenevler Mah. 6129 Sk. No: 19/B D:5 Karaköprü, Şanlıurfa. e-posta: taha14770@gmail.com

Geliş Tarihi: 12.03.2015 Kabul Tarihi: 06.04.2015

## Giriş

Trombosit büyüklüğü ve yoğunluğu kişiye göre değişkenlik göstermektedir. Enflamasyon, koagülasyon,

tromboz ve aterosklerozda, trombositlerin metabolik ve enzimatik olarak aktivitesinin arttığı gösterilmiştir.<sup>1,2</sup> Trombosit fonksiyonlarını değerlendiren yöntemlerin

uygulamasındaki zorluklar nedeniyle, daha basit ve kolay uygulanabilir ölçüm yöntemi olarak OTH kullanılmaktadır.<sup>3</sup>

Ortalama trombosit hacminin; koroner yavaş akım<sup>4</sup> kalp yetersizliği<sup>5</sup>, ateroskleroz<sup>6</sup>, diabetes mellitus<sup>7</sup>, hipertansiyon<sup>8</sup>, hiperkolesterolemi<sup>9</sup>, sigara içimi<sup>10</sup>, obezite<sup>11</sup>, metabolik sendrom<sup>12</sup> ve akut koroner sendromda<sup>13,14</sup> yüksek olduğu bildirilmektedir. AKS'lilerde artmış OTH'ın patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak artmış trombosit aktivitesi ve agregasyonu üzerinde durulmaktadır.<sup>15</sup> OTH'nin trombosit yaşı, trombosit sayısı, trombopoetin, interlokin-6, sitokinler ve megakaryosit havuzu ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>2,16,17</sup>

Fakat AKS'li olgularda OTH üzerine TAK'nin etkisinin olup olmadığına ait veri bulunmamaktadır. Bu çalışma, AKS olgularda artan OTH üzerine TAK'ın etkisinin olup olmadığını araştırmak amacıyla planlandı.

## Gereç ve Yöntem

Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildikten sonra aydınlatılmış onam formu dolduran kişiler, çalışmaya dahil edildi. Gözlemsel olarak yapılan bu çalışmaya, acil servise ilk defa yeni başlayan göğüs ağrısı ile başvuran hastalar ardışık olarak alındı. Yapılan değerlendirmeler sonrası AKS tanısı konulan 111 hasta çalışma ve normal bulunan 21 kişi de kontrol grubu olarak alındı. Kararsız anjina pektoris, ST yükselmesi olan ve olmayan miyokard enfarktüsü (MI) olgular, AKS olarak kabul edildi. Tüm olguların detaylı öykü ve fizik muayene sonrası EKG'leri çekildi. Son iki ay içerisinde ortaya çıkan, istirahatte gelen veya giderek artan, göğüs ağrısı tarif eden ve kardiyak hasar belirteçleri normal olanlar kararsız anjina, ST segment yükselmesi ve/veya troponin ve CKMB değeri yüksek olanlar MI olarak değerlendirildi.

Önceden koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, kalp kapak hastalığı, ritim ileti problemi olanlar, kararlı anjinası, kronik enflamatuvar ve otoimmün hastalığı olanlar, başvuru sırasında asetil salisilikasit, non-steroid antienflamatuvar, oral antikoagülan ve antioksidan özellikli ya da trombositler üzerine etkili herhangi ilaç alanlar, sigara ve alkol kullananlar, menopoza girmiş kadınlar, ilaç kullanımını gerektiren psikiyatrik hastalık ve bilişsel fonksiyon bozukluğu olanlar çalışma dışı bırakıldı.

## Biyokimyasal İnceleme

İlk başvuru sırasında, herhangi bir tedavi başlamadan

önce alınan venöz kanda glikoz, lipid profili, yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (HsCRP), fibrinojen ve tam kan sayımı otomatik analiz cihazıyla (Abbott, USA) ölçüldü. Tam kan sayımı için potasyum etilen diamin tetraasetatlı tüplere alınan kan örnekleri bekletilmeden çalışıldı ve OTH, tam kan sayımı sonuçlarından elde edildi. TAK değerini ölçmek için heparinli tüplere alınan kan örnekleri Hettich marka santrifüj cihazında 3000 devir/dakika hızda 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Ayrılan plazma numuneleri -80 °C'de çalışmanın yapılacağı zamana kadar saklandı.

## Total Antioksidan Seviye

Fe<sup>2+</sup> iyonunun bazı kompleksleri, hidrojen peroksit ile etkilene girerek OH iyonunu oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen iyonu, düşük pH'da birtakım oksijen radikalleri oluşturur. Oluşan bu radikaller, daha ileri oksidasyon etkileşimlerine girerek renk değişikliğine uğrarlar. Bu renk değişikliği ölçülerek TAK değerlendirilir. Antioksidan seviye ile renk değişimi ters ilişkilidir. Reaksiyon hızı, standart trolox yöntemiyle kalibre edilmiş olup birimi, trolox equivalent/L'dir.<sup>18</sup>

## İstatistiksel İnceleme

Rakamsal veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı veya yüzde şeklinde ifade edildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplararası karşılaştırmalarda student t testi ve ki kare testi kullanıldı. OTH'nin diğer parametrelerle olan ilişkisi Pearson korelasyon analiziyle değerlendirildi. OTH'nin bağımsız ilişkili olduğu parametreleri tespit için çoklu lineer regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0,05$  kabul edildi. İstatistik değerlendirmeler, SPSS 13.0 programı kullanılarak yapıldı.

## Bulgular

Çalışmaya katılanların klinik ve biyokimyasal verileri, tablo 1'de gösterilmiştir. AKS'li olguların %40'ı (n=44) kararsız angina, %60'ı (n=67) MI geçiren hastalardan oluşmaktaydı. Cinsiyet, yaş, BKİ, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, trigliserid, HsCRP ve fibrinojen değerleri her iki grupta benzerdi (hepsi için  $p > 0,05$ ). AKS'li grupta, diyabet, hipertansiyon, ailede koroner arter hastalığı öyküsü, sigara içimi ve açlık kan şekeri anlamlı düzeyde yüksekti (hepsi için  $p < 0,05$ ). TAK ise grup 1'de grup 2'ye göre daha düşük ( $p < 0,001$ ) olmasına rağmen OTH, grup 1'de grup 2'ye göre an-

lamli olacak derecede daha yüksekti ( $p<0,001$ ). OTH, MI geçiren olgularda kararsız anjinası olanlara göre daha yüksekti ( $12,06\pm1,36$  fL karşılık  $9,84\pm1,47$  fL,  $p<0,001$ ) (Şekil 1). Ancak, TAK değerleri, kararsız anjinası olanlarda daha yüksekti ( $1,36\pm0,32$  mmol Trolox equivalent/L karşılık  $1,12\pm0,30$  mmol Trolox equivalent/L,  $p=0,030$ ) (Şekil 2).

Akut koroner sendromlu olgulara arasında yapılan

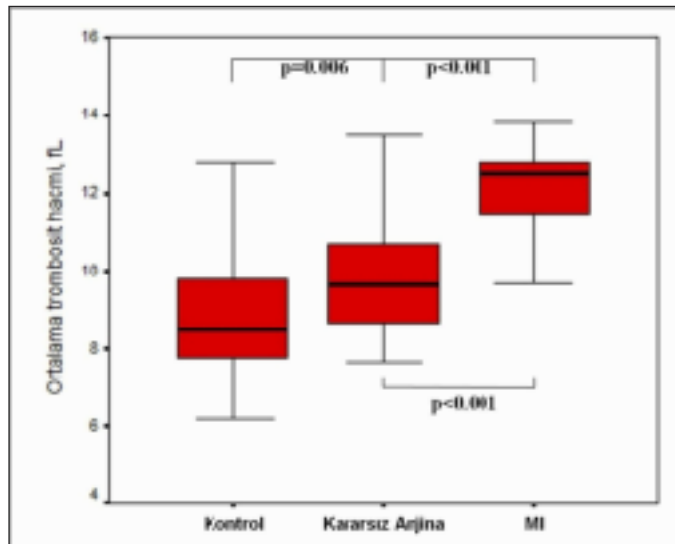
ikili korelasyon ve çoklu regresyon analizlerinde, OTH ile ilişkili klinik ve laboratuvar parametreleri tablo 2'de gösterilmiştir. OTH ile yaş, BKİ, sigara içimi, diyabet ve hiperlipidemi arasında pozitif (hepsi için  $p<0,005$ ), TAK ile negatif ilişki izlenmekteydi ( $r=-0,740$ ,  $p<0,001$ ) (Şekil 3). Çoklu regresyon analizinde ise, TAK diğerlerinden bağımsız olarak OTH düzeyleri ile ilişkili bulundu ( $\beta=-0,694$ , %95 güven aralığı= $(-3,662)$ - $(-2,367)$ ,  $p<0,001$ ).

Tablo 1: Çalışmaya alınan olguların genel demografik, klinik ve biyokimyasal bulguları

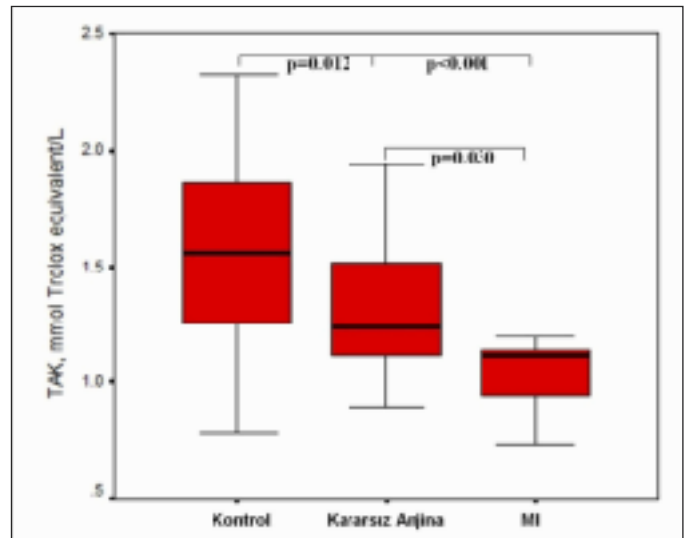
	Grup 1 (n=112)	Grup 2 (n=21)	P
Cinsiyet (Erkek, %)	64	60	0,340
Yaş (yıl)	57±13	54±12	0,125
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27±5	25±4	0,099
Sistolik KB (mmHg)	135±17	133±16	0,755
Diyastolik KB (mmHg)	73±10	69±9	0,115
Hipertansiyon (%)	39	16	0,005
Diabetes mellitus (%)	26	8	0,005
Sigara içimi (%)	45	19	0,002
Hiperlipidemi (%)	28	16	0,060
Açlık kan şekeri (mg/dL)	91±8	85±6	0,034
Total kolesterol (mg/dL)	191±44	188±39	0,682
LDL-Kolesterol (mg/dL)	106±34	111±32	0,506
HDL-Kolesterol (mg/dL)	40±7	40±9	0,915
Trigliserid (mg/dL)	173±84	165±94	0,647
C-reaktif protein (µg/dL)	0,68±0,8	0,61±0,7	0,721
Fibrinojen (mg/dL)	344±68	308±72	0,332
Trombosit sayısı (x10 <sup>3</sup> /ml)	257±75	250±60	0,611
OTH (fL)	10,7±1,7	8,8±1,5	<0,001
TAK (mmol Trolox equivalent/L)	1,31±0,33	1,57±0,38	<0,001

Veriler ortalama ± standart sapma olarak belirtildi.  $P < 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi.

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, KB: Kan basıncı, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, OTH: Ortalama trombosit hacmi, TAK: Total antioksidan kapasite, BKİ: Beden kitle indeksi



Şekil 1: Ortalama trombosit hacminin gruplar arasında karşılaştırılması  
MI: Miyokard enfarktüsü



Şekil 2: Total antioksidan kapasitenin gruplar arasında karşılaştırılması  
MI: Miyokard enfarktüsü, TAK: Total antioksidan kapasite

Tablo 2: Akut koroner sendromlu olgularda ortalama trombosit hacmi ile ilişkili parametreler

	Pearson korelasyon	P	β regresyon katsayısı	%95 güven aralığı		P
				Alt sınır	Üst sınır	
Yaş (yıl)	0,191	0,045	0,104	-0,006	0,035	0,174
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	0,207	0,039	0,138	-0,001	0,096	0,053
SKB (mmHg)	0,070	0,594				
DKB (mmHg)	-0,037	0,736				
HT (%)	0,161	0,092	0,064	-0,480	1,075	0,449
DM (%)	0,288	0,002	0,076	-0,266	0,843	0,304
Sigara içimi (%)	0,291	0,002	0,053	-0,439	0,888	0,503
Hiperlipidemi (%)	0,198	0,037				
AKŞ (mg/dL)	0,087	0,418				
TK (mg/dL)	-0,059	0,555				
LDL-K (mg/dL)	-0,131	0,342				
HDL-K (mg/dL)	-0,068	0,561				
Trigliserid (mg/dL)	-0,129	0,187				
HsCRP (µg/dL)	0,072	0,585				
Fibrinojen (mg/dL)	0,007	0,979				
Trombosit sayısı (x10 <sup>3</sup> /ml)	0,066	0,542				
TAK (mmol Trolox equivalent/L)	-0,740	<0,001	-0,694	-3,662	-2,367	<0,001

AKŞ: Açlık kan şekeri, DM: Diabetes mellitus, DKB: Diyastolik kan basıncı, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol, HsCRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein, HT: Hipertansiyon, LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol, OTH: Ortalama trombosit hacmi, SKB: Sistolik kan basıncı, TAK: Total antioksidan kapasite, TK: Total kolesterol, BKİ: Beden kitle indeksi

## Tartışma

Bu çalışma sonucunda; a) AKS'lu olgularda OTH'nin arttığı, plazma TAK seviyelerinin düştüğü, b) AKS'da OTH'nin diğer parametrelerden bağımsız olarak TAK ile negatif ilişkili olduğu, c) OTH, MI'lı olgularda daha yüksek olarak görülmüştür.

Akut koroner sendrom fizyopatolojisinde, endotel hasarı ve bu hasar üzerine trombositlerin yapışması sorumlu tutulmaktadır.<sup>19</sup> Trombosit adezyonunu trombosit aktivasyonu izlemekte, trombositler daha aktif hale geçmekte ve böylece ortalama trombosit hacimleri (OTH) artmaktadır. Büyük hacimli trombositler, metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftir. İçerisinde daha yoğun trombosit faktör 4, P-selectin, trombosit büyüme faktörü, vasküler neointimal proliferasyonu arttıran kemotaktik maddeler bulunduran α-granülleri içerirler<sup>3</sup> ve küçük yoğunlukta olanlara göre hemostaza daha fazla eğilim oluştururlar.<sup>20</sup> Bu durum, AKS'li olgularda antitrombosit tedavinin faydalı olacağını göstermektedir.

Akut koroner sendromlu olgular, kararlı anjinası olanlara göre daha fazla artmış OTH'ye sahiptirler.<sup>21</sup> MI'lı olgularda OTH'nin koroner darlık derecesi, perkütan işlem sonrası tekrar tıkanma ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>15,22</sup> Bazı çalışmalarda, AKS'de tedaviyi

yönlendirmede faydalı olabileceği ve OTH yüksek olanlarda glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin mortalitede daha fazla düşme sağlayacağından bahsedilmektedir.<sup>2,23,24</sup> Çalışmamızda, AKS'li hastalarda OTH'nin artmış olması, önceki çalışma sonuçları ile uyumludur.

Akut koroner sendromlu olgularda artmış OTH patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak tromboksan A2 ve P selektin artışı, artmış glikoprotein IIb/IIIa reseptör sayısı gibi yüksek aktivite, ADP'ye artmış trombosit agregasyon cevabı ve prostasiklinle agregasyon inhibisyonunda azalma üzerinde durulmaktadır.<sup>25</sup> Klopidoğrel gibi ilaçlar başta olmak üzere kullanılan bazı ilaçlar da OTH etkilemektedir.<sup>26</sup> Angiotensin reseptör blokerleri ve statinlerin de pleotropik etkilerine bağlı olarak OTH'ni düşürebilecekleri bildirilmektedir.<sup>2,27</sup> Bu etkileşimi en aza indirmek için OTH üzerine etkisi olan antitrombositler gibi çeşitli ilaçlar ile antioksidan etkili ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızda kullanılan diğer ilaçlar ile OTH arasında ise anlamlı ilişki izlenmedi.

Trombosit aktivasyonunda, trombositlerde bulunan NADPH oksidaz enzimi aracılığıyla oluşan serbest oksijen radikallerinin hem üretim hem de salınımında artış olmaktadır. Deneysel ve klinik çalışmalarda serbest oksijen radikallerinin nitrik oksiti inaktifleştirerek ve izop-

rostanların oluşumunu arttırarak trombosit aktivasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>28</sup> Gilbert sendromlu olgularda yüksek bilirübin düzeyinin antioksidan etkiye bağlı olarak OTH'yi düşürdüğü,<sup>29</sup> yine tedaviye antioksidanların eklenmesi ile trombosit aktivitesi ve OTH'de azalma olduğu tespit edilmiştir.<sup>30-32</sup> Çalışmamız da TAK ve OTH üzerine olan etkiyi en aza indirmek için kan örnekleri eş zamanlı ve tedavi öncesi alındı. AKS'li olgularda TAK'ın OTH ile arasında negatif ve bağımsız ilişkili olması, OTH üzerine TAK'deki değişimin etkili olduğunu düşündürmektedir.

Akut koroner sendromda TAK'nın azalması sonucu oluşan oksidatif stres, endotel hasarında önemli rol oynadığı bildirilmiştir.<sup>33,34</sup> Artmış oksidanlara karşı antioksidan sistemdeki yetersizlik sonucu özellikle hücre zarındaki lipid yapıları zarar görmekte, hücreler elastisitesini kaybetmekte ve hücre ölümleri artmaktadır.<sup>35</sup> Bizim çalışmamızda AKS'li olgularda TAK değerlerinin düşük olması, önceki çalışma sonuçlarını desteklemektedir. Bununla beraber AKS fizyopatolojisinde hasarlı endotel üzerine trombositlerin yapışması sonrasında gelişen sü-

reçte antioksidanların etkisinin olup olmadığı net bilinmemektedir.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar mevcuttu: 1. Trombosit aktivasyonunu gösteren CD40L ve P selektin gibi markırlarının ölçülmemiş olması, 2. Oksidanlara bakılmamış olması da diğer bir sınırlamasıydı. Oksidan durum ve oksidatif stresin OTH ile olan ilişkisi konusunda daha detaylı fikir verebilirdi. 3. OTH sadece ilk gelişte alınan kanlarda çalışıldı. AKS öncesinde veya sonrasında kan numuneleri alınmadığından OTH'nin önceden mi artış gösterdiği veya ne kadar süre devam ettiği konusunda bir fikir vermemektedir.

## Sonuç

Akut koroner sendromlu olgularda TAK'nin azalmasının OTH artışında rol oynayabileceğini düşündürmektedir. AKS'li olgularda erken dönemde tedaviye antioksidanların eklenmesi uygun olabilir. Bu konunun net olarak ortaya konulabilmesi için daha geniş katılımlı ve trombosit aktivasyonu ile ilgili birden çok parametrenin çalışıldığı büyük ölçekli araştırmalar gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Gasparyan AY, Ayzazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011;17:47-58.
2. Chu SG, Becker RC, Berger PB, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:148-56.
3. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7:157-61.
4. Sen N, Basar N, Maden O, et al. Increased mean platelet volume in patients with slow coronary flow. *Platelets* 2009;20:23-8.
5. Kandis H, Ozhan H, Ordu S, et al. The prognostic value of mean platelet volume in decompensated heart failure. *Emerg Med J* 2011;28:575-8.
6. De Luca G, Santagostino M, Secco GG, et al. Mean platelet volume and the extent of coronary artery disease: results from a large prospective study. *Atherosclerosis* 2009;206:292-7.
7. Watala C. Blood platelet reactivity and its pharmacological modulation in (people with) diabetes mellitus. *Curr Pharm Des* 2005;11:2331-65.
8. El Haouari M, Rosado JA. Platelet function in hypertension. *Blood Cells Mol Dis* 2009;42:38-43.
9. Pathansali R, Smith N, Bath P. Altered megakaryocyte-platelet haemostatic axis in hypercholesterolaemia. *Platelets* 2001;12:292-7.
10. Arslan E, Yakar T, Yavaşoğlu I. The effect of smoking on mean platelet volume and lipid profile in young male subjects. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;8:422-5.
11. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcıt F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract* 2005;59:981-2.
12. Gu Lcan AR, Karakaş MS, Akdemir B, Uçar M, Altekin RE, Yılmaz HS. Relation between mean platelet volume and subclinical atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2014; 42:22-8.
13. Lippi G, Filippozzi L, Salvagno GL, et al. Increased mean platelet volume in patients with acute coronary syndromes. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1441-3.
14. Acar Z, Aga MT, Kiris A, et al. Mean platelet volume on admission is associated with further left ventricular functions in primary PTCA patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16:1567-9.
15. Lekston A, Hudzik B, Hawranek M, et al. Prognostic significance of mean platelet volume in diabetic patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Diabetes Complications* 2014;28:652-7.
16. Beyan C, Kaptan K, Ifran A. The relationship of mean



- platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract* 2010; 64:827-8.
17. Sharma G, Berger JS. Platelet activity and cardiovascular risk in apparently healthy individuals: a review of the data. *J Thromb Thrombolysis* 2011;32:201-8.
  18. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004;37:277-85.
  19. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992;326:242-50.
  20. Brown AS, Martin JF. The megakaryocyte platelet system and vascular disease. *Eur J Clin Invest* 1994;24 Suppl 1:9-15.
  21. Sansanayudh N, Anothaisintawee T, Muntham D, McEvoy M, Attia J, AmmarinThakkinstian. Mean platelet volume and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;175:433-40.
  22. Elsherbiny IA, Shoukry A, El Tahlawi MA. Mean platelet volume and its relation to insulin resistance in non-diabetic patients with slow coronary flow. *J Cardiol* 2012;59:176-81.
  23. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, et al. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:284-90.
  24. Seyyed-Mohammadzad MH, Eskandari R, Rezaei Y, et al. Prognostic value of mean platelet volume in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Anadolu Kardiyol Derg* 2015;15:25-30.
  25. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J* 2001;22:1561-71.
  26. Asher E, Fefer P, Shechter M, et al. Increased mean platelet volume is associated with non-responsiveness to clopidogrel. *Thromb Haemost* 2014;112:137-41.
  27. Akin F, Ayça B, Köse N, et al. Effect of atorvastatin on hematologic parameters in patients with hypercholesterolemia. *Angiology* 2013;64:621-5.
  28. Violi F, Pignatelli P. Platelet oxidative stress and thrombosis. *Thromb Res* 2012;129:378-81.
  29. Cure MC, Cure E, Kirbas A, Cicek AC, Yuce S. The effects of Gilbert's syndrome on the mean platelet volume and other hematological parameters. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013; 24:484-8.
  30. Demrow HS, Slane PR, Folts JD. Administration of wine and grapejuiceinhibits in vivo plateletactivity and thrombosis in stenosed canine coronaryarteries. *Circulation* 1995;91: 1182-8.
  31. Pignatelli P, Pulcinelli FM, Lenti L, Gazzaniga PP, Violi F. Vitamin E inhibits collagen-induced platelet activation by blunting hydrogen peroxide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2542-7.
  32. Carnevale R, Loffredo L, Pignatelli P, et al. Dark chocolate inhibits platelet isoprostanes via NOX2 down-regulation in smokers. *J Thromb Haemost* 2012;10:125-32.
  33. Demirbag R, Yilmaz R, Gur M, et al. Lymphocyte DNA damage in patients with acute coronary syndrome and its relationship with severity of acute coronary syndrome. *Mutat Res* 2005; 578:298-307.
  34. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet* 1994;344:721-4.
  35. Erel O, Vural H, Aksoy N, Aslan G, Ulukanligil M. Oxidative stress of platelets and thrombocytopenia in patients with vivax malaria. *Clin Biochem* 2001;34:341-4.
-