

Akut iskemik inme ile ortalama trombosit hacmi ilişkisi**Relationship of mean platelet volume to an acute ischemic stroke**Deveci Ş¹ Çelebi A² Aşkın S³ Gürsoy A E² Kolukısa M² Hakyemez A⁴¹Özel Nisa Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye²Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye³Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Algoloji Bölümü, Ankara, Türkiye⁴Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye**Özet**

Amaç: Trombosit aktivasyonu iskemik serebrovasküler hastalığın gelişmesinde majör role sahiptir. Ortalama trombosit hacminin (OTH) trombosit aktivitesinin iyi bir göstergesi olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada OTH'nin iskemik inme patogenezindeki yerinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada risk faktörleri ve inme alt tiplerine göre değerlendirilen, ilk ve rekürren inme tanısı ile yatırılarak tetkik ve tedavi edilen 110 olgu yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş 58 kontrol hastası OTH açısından karşılaştırıldı. Hastaların OTH değerlerine inmenin akut döneminde, ilk 24 saatte bakıldı. Ortalama trombosit hacminin inme geçiren hastalarda risk faktörleri, inme alt tipleri, hematolojik ve biyokimyasal parametreler (lökosit, trombosit, kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, glukoz, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), C-reaktif protein (CRP) ile ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Olgu grubunun OTH değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. ($p < 0.001$). Olgu grubunda başvuru sırasındaki OTH değeri ile trombosit sayısı arasında zayıf derecede anlamlı negatif korelasyon bulundu ($r = -0.20$ $p < 0.05$).

Sonuç: İnme hastalarında akut dönemde OTH'nin kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek bulunması OTH anormalliğinin iskemik inme gelişiminde rol oynayan etmenlerden biri olabileceğini, serebrovasküler hastalık sonucunda ortaya çıkan sekonder bir fenomen olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: İnme, ortalama trombosit hacmi.

Summary

Aim: Platelet activation has a major role to play in the development of ischemic cerebrovascular disease. Mean platelet volume (MPV) is reported to be a good indicator of platelet activity. In this study, we aimed to determine the position of MPV in the pathogenesis of ischemic strokes.

Materials and Methods: This study compared MPV values in 110 patients who were hospitalized with the diagnosis of the first and recurrent stroke with the risk factors and stroke subtypes, and 58 control patients who were age and sex matched to patients. MPV parameters are measured in the acute period of the stroke and 24 hours later. We investigated the relationship between the mean platelet volume and risk factors, stroke subtypes, haematological and biochemical parameters, white blood cell, platelet, cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol, glucose, erythrocyte sedimentation ratio (ESR), partial thromboplastin time (aPTT), and C-reactive protein (CRP).

Results: The MPV parameter was found to be higher in the case group than the control group ($p < 0.001$). In the case group, we found a weak significant negative correlation between platelet count ($r = -0.20$ $p < 0.05$) and MPV parameter measured upon admission in the case group.

Conclusion: In acute stroke patients, the MPV value was significantly higher compared to the acute stroke patients within the control group, so that a high MPV value may be one of the factors that play a role in the development of ischemic strokes and cerebrovascular disease, suggesting a rise in a secondary phenomenon.

Key Words: Stroke, mean platelet volume.

Yazışma Adresi: Şule DEVECİ

Özel Nisa Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 06.07.2013 Kabul Tarihi: 19.09.2013

Giriş

Akut inme, bütün dünyada ölüm nedenleri arasında iskemik kalp hastalığı ve kanserlerin ardından üçüncü sırada yer alır. Tüm dünyada özürüllüğün en önemli sebeplerinden birisidir (1,2). Türkiye İnme Risk Faktörlerini Belirleme Çalışması'nda, serebral tiplerine göre iskemik inme oranı %71,2, hemorajik inme oranı ise %28,8 olarak bulunmuştur (3).

İskemik inmede değiştirilemeyen risk faktörleri yaş, cins, ırk, aile öyküsü; değiştirilebilir risk faktörleri hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp hastalıkları, hiperlipidemi, sigara, asemptomatik karotis stenozu, orak hücreli anemi, alkol, obezite, beslenme alışkanlıkları fiziksel inaktivite ve hiperhomosisteinemi olarak sınıflandırılabilir (4).

Trombositler aterosklerotik komplikasyonların patogenezinde ve trombüs oluşumunda önemli rol oynamaktadır (5). Büyük trombositler daha reaktif, daha fazla protrombotik faktör üretirler ve daha kolay yapışır (6,7,8). Diabet, akut miyokard infarktüsü, akut serebral iskemik ve geçici iskemik atakta ortalama trombosit hacminde (OTH) artış olduğunu bildiren çalışmalar vardır (9-12).

Bu çalışmada, tromboz gelişiminde rol oynayan trombosit fonksiyonlarındaki artışın iskemik inme ile ilişkisini göstermek amacıyla inme geçiren hastalarda akut dönemde OTH değerleri araştırıldı ve bir kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Nisan 2009-Eylül 2009 tarihleri arasında bölümümüze başvuran, ilk ve rekürren iskemik inme tanısı ile yatırılarak tetkik ve tedavi edilen 110 olgu çalışma kapsamına dahil edildi. Olgu grubuna ek olarak hastanemize serebrovasküler hastalık dışı nedenlerle başvuran, önceden serebrovasküler olay geçirmemiş, malignitesi, enfeksiyonu olmayan ve trombosit fonksiyonlarını etkileyen herhangi bir ilaç kullanmayan 58 kontrol hastası çalışmaya alındı.

Çalışmaya katılan bütün olgulardan ayrıntılı anamnez alındı, fizik ve nörolojik muayene yapıldı. Hemogram, rutin biyokimyasal inceleme (açlık kan şekeri, üre, kreatinin, elektrolitler, total kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliseridler, bilirubinler), ESR, pıhtılaşma zamanı (PT), aPTT, international normalized ratio (INR), serum fibrinojen düzeylerine bakıldı. Tüm hastalara ilk gün ve bir hafta içerisinde bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ile değerlendirildi. Etiyolojiye yönelik olarak elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve bilateral karotisvertebral arter doppler USG yapıldı. Gerekli olgularda transözefajiyal ekokardiyografi, kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve kraniyal anjiyografi yöntemlerinden faydalanıldı. Tüm hastalar

hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, kardiyak risk faktörleri (atriyal fibrilasyon, romatizmal kalp hastalığı, miyokard iskemisi), sigara, alkol, obezite, inme aile öyküsü, geçici iskemik atak ve geçirilmiş inme hikayesi risk faktörleri açısından değerlendirildi.

Hasta grubunda etiyolojiye yönelik olarak TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) ve lokalizasyona yönelik olarak Bamford sınıflamaları kullanılarak iskemik inme alt gruplarına ayrıldı.

Çalışma süresince kontrol grubunda ve tüm olgularda, hastaneye başvurduktan sonra ilk 24 saat içinde antekubital venden içinde K³EDTA bulunan tüplere kan alınarak, hemogram tetkikleri Abbott laboratuvarları Cell-Dyn 3500-3700 TM cihazı ile çalışıldı. Çalışma prensibi laser yöntemi ve impedans idi. Alınan kanlar 1 saat içinde oda sıcaklığında çalışıldı. OTH; OTH (fl)=Pct (%) x1000: Plt (x10⁹/µL) formülüyle hesaplandı. OTH referans aralığı 7,4-10,4 fL, trombosit referans aralığı 130.000-400.000 olarak alındı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için *Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for windows 10.0* istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda *student's t test*, ki-kare ve ANOVA ve Tukey HSD testleri kullanıldı. Korelasyon analizinde Pearson yöntemi kullanıldı. p<0.05 anlamlılık sınırı olarak alındı.

Bulgular

Çalışmaya yaşları 36-91 arasında değişen 65 erkek (%59,1), 45 kadın (%40,9) toplam 110 olgu alındı. Olgu grubunun yaş ortalaması 66,48±12,88 idi. Kontrol grubu 21 erkek (%36,2), 37 kadın (%63,8) olmak üzere 58 hastadan oluşmaktaydı. Kontrol grubu 30-75 yaş arasındaydı ve yaş ortalaması 56,79±13,77 idi.

Olgu ve kontrol grubunun OTH ve trombosit sayısı karşılaştırmasında; olgu grubunun OTH değerleri, kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede daha fazla bulundu (p<0.001) (Tablo-1).

Tablo-1. Olgu ve Kontrol Grubunun OTH ve Trombosit Sayısı Karşılaştırması.

	Olgu Grubu		Kontrol Grubu		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	P
OTH (fl)	9,25	1,38	8,56	1,27	0,002**
Trombosit	270,14	83,95	261,02	72,72	0,485
10 ⁹ /µL					

Olgu grubunun trombosit sayısı ile kontrol grubunun trombosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Olgu grubunun OTH değerleriyle trombosit değerleri arasında zayıf derecede anlamlı negatif korelasyon bulunurken ($r=-0.20$ $p<0.05$) lökosit, kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, glukoz, ESR, aPTT ve CRP değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($P>0.05$) (Tablo-2).

Tablo-2. Olgu Grubunda OTH'e İlişkin Korelasyonlar.

	OTH	
	R	P
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	0,056	0,570
Kolesterol (mg/dL)	0,029	0,763
Trigliserid (mg/dL)	-0,039	0,687
LDL (mg/dL)	0,051	0,598
Glukoz (mg/dL)	0,041	0,668
ESR (mm/s)	0,015	0,874
aPTT (sn)	0,135	0,161
Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,204	0,033*
CRP (mg/dL)	0,000	0,997

Olgu grubu risk faktörleri açısından incelendiğinde hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, atriyal fibrilasyon, romatizmal kalp hastalığı, miyokard iskemisi, sigara, alkol, obezite risk faktörleri olan ve olmayanlar arasında başvuru sırasındaki OTH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P>0.05$) (Tablo-3).

Tablo-3. Olgu Grubunda Risk Faktörlerine Göre Başvuru Sırasındaki OTH Değerlendirmesi.

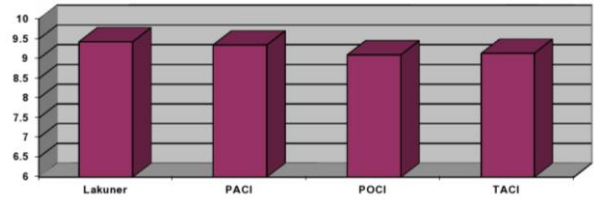
	N	Ortalama	SS	p
Hipertansiyon				
Yok	24	9,32	1,66	
Var	86	9,23	1,31	0,772
Hiperlipidemi				
Yok	64	9,31	1,41	
Var	46	9,17	1,36	0,615
Atriyal Fibrilasyon				
Yok	83	9,11	1,40	
Var	27	9,68	1,25	0,065
Romatizmal Kalp Hastalığı				
Yok	103	9,21	1,38	
Var	7	9,82	1,43	0,265
Miyokard İskemisi				
Yok	93	9,26	1,43	
Var	17	9,18	1,17	0,827

Olgu grubunda ailede inme hikayesine göre OTH değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P>0.05$).

Hikayede geçirilmiş inme ve geçici iskemik atak olan ve olmayanlar arasında başvuru sırasındaki OTH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P>0.05$).

Antikoagülan ve antiagregan kullanan ve kullanmayan olgular arasında OTH değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

TOAST ve Bamford sınıflamaları kullanılarak yapılan iskemik inme alt grupları ile OTH değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil-1).



PACI : Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktları.
TACI : Total Anterior Sirkülasyon İnfarktları.
POCI : Posterior Sirkülasyon İnfarktları.

Şekil-1. Olgu grubunda infarkt lokalizasyonuna göre OTH değeri dağılımı grafiği.

Tartışma

Trombositler aterosklerotik komplikasyonların patogene-zinde ve trombüs oluşumunda önemli rol oynamaktadır (5). OTH; trombosit büyüklüğü, trombosit agregasyonu, tromboksan A2, trombosit faktör 4 ve tromboglobulin salınımı gibi trombositlere özgü aktivite-lerin iyi bir göstergesidir (13,14). Büyük trombositler daha reaktif, daha fazla protrombotik faktör üretirler ve daha kolay yapışır (6-8). OTH artışı diabetes mellitus (15,16), miyokard infarktüsü (17,18), sigara içimi (19) ve renal arter stenozu (20) gibi durumlarda gösterilmiştir.

İskemik inmede yaş ve cinsiyet önemli epidemiyolojik özelliklerdir. İnme ile ilgili en belirleyici unsur yaştır. İnme insidansı oranları erkeklerde kadınlardan daha yüksek olmakla birlikte ileri yaşlarda kadınlar arasındaki hız daha fazladır (21). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak erkek hasta sayısı kadın hasta sayısına göre yüksek bulundu.

Olgu grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında başvuru sırasında OTH değerleri anlamlı derecede yüksek ($p<0,001$) iken trombosit değerleri yönünden anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Çalışmamız ile uyumlu olarak Furiozzi (22), bulguların ortaya çıkma-sından sonraki 2 saat içinde acil servise başvuran 15 iskemik inmeli hastanın OTH ortalamasının yaş ve

cinsiyet bakımından uygun 15 elektif ortopedi hastasının OTH ortalaması ile karşılaştırmış ve anlamlı fark bulunmuştur. Bunun sonucunda da OTH anormalliğinin iskemik olayın asıl patogenezinde yer alan, daha önceden var olan bir anormalliğin yansması olduğunu, serebrovasküler hastalık sonucunda ortaya çıkan sekonder bir fenomen olmadığını ileri sürmüştür.

Gresenegger ve ark. (23), yaptıkları çalışmada OTH ile kolesterol, trigliserit, serum kreatin, Na, K, lökosit sayısı ve CRP arasında anlamlı korelasyon saptanmayıp, OTH ile ortalama trombosit sayısı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda da, olgu grubunda OTH düzeyi ile lökosit sayısı, kolesterol, trigliserid, LDL, glukoz, ESR, aPTT, CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı.

Olgu grubunda OTH değerleriyle trombosit değerleri arasında zayıf derecede anlamlı negatif korelasyon bulundu ($r=-0.20$ $p<0.05$). Trombositlerin çekirdekleri yoktur. Büyüklük ve yoğunluk gibi özelliklerinin trombopoez sırasında belirlendiği ve dolaşıma karıştıktan sonra değişmediği kabul edilmektedir (24,25). Akut miyokard infarktüsünde, OTH'de artış ve trombosit sayısında azalma olduğu ve infarktüsten sonraki 6 haftaya kadar devam ettiği bildirilmiştir (26,18). Bu anormallikler kemik iliği seviyesindeki değişikliklerle ilişkilidir (26). Trombosit hacminin ve sayısının trombopoezde belirlendiği kabul edilmekte ve iskemik kalp hastalığında olduğu gibi bu bulgular, primer değişikliklerin kemik iliği (megakaryosit) seviyesinde olduğunu düşündürmektedir. Bu doğrudan ilişki, OTH'deki artışla sonuçlanan megakaryosit aktivasyonunun iskemik inmenin bir özelliği olma olasılığını düşündürmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda IL-3 ve ya IL-6 gibi sitokinlerin megakaryosit DNA içeriğini etkilediği ve daha büyük ve reaktif trombositlerin üretimine neden olduğu bildirilmiştir (27-29). Bu sebeple serebrovasküler olaydan önce proinflatuar bir durumun daha yüksek OTH değerlerine ve protombotik bir sürece yol açabileceği düşünülebilir. Trombositlerin ortalama yaşam süresi 8 gündür ve trombosit büyüklüğü olasılıkla akut vasküler olaydan etkilenmemektedir. OTH'deki ve trombosit sayısındaki değişiklikler olasılıkla vasküler olaydan önce gelişmekte ve bu infarkt alanındaki trombosit tüketimi nedeni ile olmamaktadır. Yapılan çalışmalarda inmeden sonraki ilk 48 saat içinde OTH düzeyinde artış gözlenmiştir. Buna göre trombosit salınımının infarktüsten önce olduğu düşünülebilir. Öte yandan trombopoiyetinin megakaryosit üretiminin primer fizyolojik düzenleyicisi olduğunun düşünülmesinden ötürü trombopoiyetin seviyesi platelet üretimi için oldukça önemlidir. Daralmış damarlardan geçerken mekanik stresten ötürü trombositlerin yaşam süresinin kısalabileceği daha önceden bildirilmiştir (30). Kısa yaşam süresi ve hızlandırılmış trombopoezden ötürü

trombopoiyetin bu hastalarda artabilir. Bununla ilişkili olarak akut miyokard infarktüsü ve unstabil anjina pektorisli hastalarda trombopoiyetin düzeylerinde artış Şenaran ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (31). Dolayısı ile aterotromboz gelişen kompleks kaskatta megakaryosit aktivasyonuna katkıda bulunabilir.

Çalışmamızda sağlıklı kontroller ile olgu grubu kıyaslandığında hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, gibi risk faktörleri ile OTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu alanda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Nadar ve ark. (32) yaptıkları çalışmada, serebrovasküler hastalık için bir risk faktörü olan hipertansiyonun OTH üzerine olan etkisini incelemişler ve hipertansif hastalarda OTH'nin hipertansiyonu olmayan hastalara göre anlamlı yüksek olduğunu, 6 aylık izlemde sistolik ve diastolik kan basıncında düşüş gözlenenlerde OTH'nin de anlamlı düştüğünü bildirmişlerdir. Hekimsoy ve ark. (9), diyabetik hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla OTH'de artış rapor etmişlerdir. Çalışmamız ile uyumlu olarak Panthansali ve ark. (33), inme, diyabet ve koroner arter hastalığı hikayesi bulunmayan hastalarda yaptıkları çalışmalarında primer hiperkolesteroleminin OTH üzerine olan etkisini araştırmayı amaçlamışlar ve hiperkolesteroleminin OTH üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Bath ve ark. (12), yaptıkları çalışmada majör koroner olaylar ile OTH arasında ilişki saptamamışlardır. Çalışmamızda incelenen risk faktörleri arasında atriyal fibrilasyon, romatizmal kalp hastalığı ve miyokard iskemisi varlığına göre OTH değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamızda daha öncesinde geçici iskemik atak ve geçirilmiş inme öyküsü olan hastalar ile olmayan hastaların OTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bath ve ark. (12) ise, geç dönem prognoza yönelik yaptıkları çok sayıda hastadan oluşan, prospektif, çok merkezli bir çalışmada iskemik inme geçirmiş olan hastalarda OTH büyüklüğünün tekrarlayan inmeler için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirlemişlerdir.

Greisenger ve ark. (23), yaptığı çalışmada inme geçiren hastalarda başvurudan önce antiplatelet ilaç kullanımı ile inme şiddeti arasında bir korelasyon saptamamışlardır. Çalışmamızda başvuru sırasında antiagregan ya da antikoagülan kullanan olgular ile kullanmayan olguların OTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bu bulgu literatür ile uyumlu idi.

Butterwoth ve ark. (34), yaptığı çalışmada laküner infarkt grubunda OTH değerlerini kontrollerinkinden farksız bulurken, büyük damar hastalığına bağlı kortikal infarkt grubunda anlamlı olarak büyük bulmuşlardır. O'Malley ve ark. (11) ise, akut iskemik inmede OTH'i büyük bulmuşlar, fakat inme alt tiplendirmesinde laküner infarkt

grubu ile büyük damar grupları arasında farklılık saptamamışlardır. Yukarıdaki araştırmaların sonuçları arasındaki farklılık inme altgruplandırmasında farklı kriterler kullanılmasına bağlı olabileceği gibi, ölçüm yöntemi farklılıklarına ve grupların az sayıda hastadan oluşmasına bağlı olabilir. Alınan kanın EDTA'lı tüpler içinde bekletildiği süre içinde zamana bağlı olarak trombositlerin hacim kazandığı bilinmektedir (35). Çalışmamızda alınan kanlar iki saat gibi kısa zamanda ölçülmüş, ancak diğer çalışmalarda da olduğu gibi zamana bağlı bir düzeltme yapılmamıştır. Sadece Batterworth ve Bath (34), çalışmalarında bu teknik sorunu gidermek amacı ile sitratlı tüp içine kan almışlardır. Çalışmamızda ise iskemik inme alt grupları ile kontrol grubunun OTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Büyük

kortikal enfarkt ile lakuner enfarkt arasında OTH değerleri bakımından fark olmaması, lokalize trombosit nedeni ile trombosit tüketimin periferik venöz trombosit değişkenlerini etkilemediğini düşündürmektedir.

Bu retrospektif çalışma olgu ve kontrol grubunun hasta sayısı arasında bir miktar fark olması gibi metodolojik olarak bazı sınırlayıcı faktörlere sahiptir.

Sonuç

Yapılan çalışmalar iskemik inmenin oluşmasında büyük trombositlerin rolü olabileceğini desteklemektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar iskemik inmenin akut fazındaki OTH yüksekliğinin iskemik olayın patogeneğinde yer alabileceğini desteklemektedir. Bu konuda patofizyolojik mekanizma açık olmadığından daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. Stroke. Lancet 2003; 362(9391):1211-24.
2. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: A review of population-based studies of incidence, prevalence and case fatality in the 20th century. Lancet Neurol 2003; 2(1): 43-53.
3. Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, Özdemir Ö, Gücüyener D. Türkiye'de beyin damar hastalıkları için majör risk faktörleri. Türk Çok Merkezli Strok Çalışması. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2000; 6(2): 31-5.
4. Utku U, Çelik Y. İnmede etioloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. In: Balkan S (ed). Serebrovasküler Hastalıklar, 2.Baskı, Antalya: Öncü Basımevi; 2005: 61-7.
5. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340(2):115-26.
6. Jakubowski JA, Thomson CB, Vaillaincourt R, Valeri CR, Deykin D. Arachidonic acid metabolism by platelets of differing size. Br J Haematol 1983;53(3):503-11.
7. Martin JF, Trowbridge EA, 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(5):443-60.
8. Haver VM, Gear AR. Functional fractionation of platelets. J Lab Clin Med 1981;97(2):187-204.
9. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandoğan G. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. J Diabetes Complications 2004;18(3):173-6.
10. Senaran H, İleri M, Altınbaş A, Kosar A, Yetkin E, Ozturk M, Karaaslan Y, Kirazlı S. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. Clin Cardiol 2001;24(5):405-8.
11. O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. Platelet size in stroke patients. Stroke 1995;26(6):995-9.
12. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B (PROGRESS Collaborative Group). Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. Stroke 2004;35(3):622-6.
13. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: Measurement, physiology and vascular disease. Blood Coagul Fibrinolysis 1996;7(2):157-61.
14. Sharp DS, Benowitz NL, Bath PM, Martin JF, Beswick AD, Elwood PC. Cigarette smoking sensitizes and desensitizes impedance-measured ADP-induced platelet aggregation in whole blood. Thromb Haemost 1995;74(2):730-5.
15. Tschoepe D, Roesen P, Esser J, Schwippert B, Nieuwenhuis HK, Kehrel B, Gries FA. Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. Semin Thromb Hemost 1991;17(4):433-8.
16. Zuberi BF, Akhtar N, Afsar S. Comparison of mean platelet volume in patients with diabetes mellitus, impaired fasting glucose and non-diabetic subjects. Singapore Med J 2008;49(2):114-6.
17. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. Lancet 1991;338(8780):1409-11.
18. Cameron HA, Philips R, Ibbotson RM, Carson PH. Platelet size in myocardial infarction. Br Med J (Clin Res Ed) 1983;287(6390):449-51.
19. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. Clin Lab Haematol 1992;14(4):281-7.
20. Bath PM, Missouriis CG, Buckenham T, MacGregor GA. Increased platelet volume and platelet mass in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. Clin Sci (Lond) 1994;87(2):253-7.
21. Elkind MSV, Sacco RL. Pathogenesis, classification and epidemiology of cerebrovascular disease. In: Rowland LP, Pedley LA (eds). Merrit's Neurology. 12th ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins 2010: 251-63.
22. Furiozzi F. Mean platelet volume and acute ischemic stroke. Stroke 1996;27(5):1010-1.
23. Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, Mannhalter C, Lalouschek W. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? Stroke 2004;35(7):1688-91.
24. Thomson CB, Love DG, Quinn PG, Valeri CR. Platelet size does not correlate with platelet age. Blood 1983;62(2):487-94.
25. Martin JF, Penington DG. The relationship between the age and density of circulating 51-Cr labelled platelets in the sub-human primate. Thromb Res 1983;30(2):157-64.

26. Martin JF, Plumb J, Kilby RS, Kishk YT. Changes in volume and density of platelets in myocardial infarction. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287(6390) :456-9.
27. Tschoepe D, Roesen P, Esser J, Schwippert B, Nieuwenhuis HK, Kehrel B, Gries FA. Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. *Semin Thromb Hemost* 1991;17(4):433-8.
28. Burstein SA, Downs T, Friese P, et al. Thrombocytopoiesis in normal and sublethally irradiated dogs: response to human interleukin-6. *Blood* 1992;80(2):420-8.
29. Debili N, Massé JM, Katz A, Guichard J, Breton-Gorius J, Vainchenker W. Effects of the recombinant hematopoietic growth factors interleukin-3, interleukin-6, stem cell factor and leukemia inhibitory factor on the megakaryocytic differentiation of CD34+ cells. *Blood* 1993;82(1):84-95.
30. Sinzinger H, Virgolini I, Fitscha P. Platelet kinetics in patients with atherosclerosis. *Thromb Res.* 1990;57(4):507-16.
31. Senaran H, Ileri M, Altınbaş A, et al. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001;24(5):405-8.
32. Nadar SK, Lip GY, Blann AD. Platelet morphology, soluble P-selectin and platelet P-selectin in acute ischaemic stroke. The West Birmingham Stroke Project. *Thromb Haemost* 2004;92(6):1342-8.
33. Pathansali R, Smith N, Bath P. Altered megakaryocyte-platelet haemostatic axis in hypercholesterolemia. *Platelets* 2001;12(5):292-7.
34. Butterworth R, Bath PM. The relationship between mean platelet volume, stroke subtype and clinical outcome. *Platelets* 1998;9(6):359-64.
35. Bath PM. The routine measurement of platelet size using sodium citrate alone as the anticoagulant. *Thromb Haemost* 1993;70(4):687-90.