

# Volume Plaquetário Médio Como Preditor de Desfechos Cardiovasculares Maiores e Fluxo Coronariano Final em Pacientes Submetidos à Intervenção Coronária Percutânea Primária

Luiz Carlos Corsetti Bergoli, Eliza Schuck Castanho, Sandro Cadaval Gonçalves, Rodrigo V. Wainstein, Diogo Piardi, Gustavo Araújo, Márcio Mossmann, Ana Maria Krepsky, Marco V. Wainstein

## RESUMO

**Introdução:** As plaquetas desempenham papel fundamental na fisiopatologia do infarto agudo do miocárdio. Existem evidências de que plaquetas de maior volume apresentem potencial pró-trombótico aumentado. O objetivo deste estudo foi avaliar se o volume plaquetário médio pode prever o fluxo coronariano do vaso tratado e os desfechos cardiovasculares adversos em pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST submetidos à intervenção coronária percutânea primária. **Métodos:** Desfecho primário foi considerado como a ocorrência de eventos cardiovasculares adversos (morte, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, trombose de stent, angina e insuficiência cardíaca classes 3 ou 4) em 30 dias. Desfecho secundário foi avaliado por meio da análise angiográfica do fluxo TIMI pós-procedimento. **Resultados:** Dos 215 pacientes incluídos no registro de intervenção coronária percutânea primária, 168 (78,6%) tiveram volume plaquetário médio calculado antes do procedimento e foram analisados no presente estudo. Valores do volume plaquetário médio foram estratificados em tercís, sendo considerado um valor elevado > 11 fentolitros (fl). Volume plaquetário médio > 11 fl foi preditor independente de eventos cardiovasculares em 30 dias ( $p = 0,02$ ). Observou-se que pacientes com fluxo final TIMI zero ou 1 demonstraram tendência a apresentar volume plaquetário médio maior em relação àqueles com fluxo final TIMI 2 ou 3 ( $11,3 \pm 0,9$  fl vs.  $10,5 \pm 1,3$  fl;  $p = 0,06$ ). **Conclusões:** O volume plaquetário médio basal é um marcador simples, de fácil aferição e útil para prever risco de eventos cardiovasculares em 30 dias em pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST submetidos à intervenção coronária percutânea primária. Estudos futuros podem responder se a terapia antitrombótica mais agressiva resulta em melhores desfechos angiográficos e/ou clínicos nos pacientes com plaquetas maiores e mais ativas.

**DESCRITORES:** Infarto do miocárdio. Intervenção coronária percutânea. Volume plaquetário médio.

## ABSTRACT

### Mean Platelet Volume as a Predictor of Major Cardiovascular Outcomes and Final Coronary Flow in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention

**Background:** Platelets play a key role in the pathophysiology of acute myocardial infarction. There is evidence that higher platelet volumes may have increased prothrombotic potential. The aim of this study was to evaluate whether mean platelet volume can predict culprit coronary vessel flow and adverse cardiovascular outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. **Methods:** Primary endpoint was the composite of adverse cardiovascular events (death, stroke, myocardial infarction, stent thrombosis, class III or IV angina and heart failure) at 30 days. The secondary endpoint was evaluated by the angiographic TIMI flow grade after the procedure. **Results:** Of the 215 patients included in the primary percutaneous coronary intervention registry, 168 (78.6%) had their mean platelet volume calculated before the procedure and were analyzed in the present study. Mean platelet volume values were stratified in tertiles, and a high value was considered as > 11 femtoliters (fl). Mean platelet volume > 11 fl was an independent predictor of cardiovascular events at 30 days ( $p = 0.02$ ). It was observed that patients with final TIMI flow grade zero or 1 showed a trend towards higher mean platelet volume compared with those with final TIMI flow 2 or 3 ( $11.3 \pm 0.9$  fl vs.  $10.5 \pm 1.3$  fl;  $p = 0.06$ ). **Conclusions:** Baseline mean platelet volume is a simple, useful and easy to measure marker to predict the risk of cardiovascular events at 30 days in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Future studies may answer whether more aggressive antithrombotic therapy results in better angiographic and/or clinical outcomes in patients with larger and more active platelets.

**DESCRIPTORS:** Myocardial infarction. Percutaneous coronary intervention. Mean platelet volume.

**P**laquetas com volume maior são metabólicas e enzimaticamente mais ativas, sendo o volume plaquetário médio (VPM) a medida mais comumente usada para avaliar o tamanho das plaquetas. Plaquetas com volume maior contêm mais material pró-trombótico, incluindo tromboxano A2 e B2, P-selectina<sup>1</sup> e maior expressão dos receptores de glicoproteína IIb/IIIa.<sup>1,2</sup> Têm também maior liberação de fator plaquetário 4<sup>3</sup> e fator de crescimento derivado das plaquetas.<sup>4,5</sup> Plaquetas maiores são mais comumente reticuladas, e este é um fator independente de pior resposta à terapia antiplaquetária dupla.<sup>6</sup> Por fim, elas mostram maior agregabilidade em resposta ao ADP<sup>7</sup> e menor redução da agregação com uso de prostaciclina *in vitro*.<sup>8</sup>

O VPM é, desse modo, um marcador de reatividade plaquetária. Diferentemente de todos os outros marcadores de reatividade ou ativação plaquetária, ele é calculado automaticamente pela maioria dos equipamentos que fazem a contagem de células do sangue.<sup>9</sup> Dessa forma, a determinação do tamanho plaquetário por meio do VPM é simples, extremamente barata e facilmente disponível em regime hospitalar e ambulatorial.<sup>10</sup>

Nosso estudo visou avaliar se o VPM, obtido no hemograma à admissão, é preditor do fluxo coronariano pós-procedimento e de eventos cardiovasculares adversos em 30 dias, em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IMCST) submetidos à intervenção coronária percutânea primária (ICPp).

## MÉTODOS

### Delineamento do estudo e desfechos

Estudo de coorte, prospectivo, no qual o desfecho clínico foi a ocorrência de eventos cardiovasculares adversos combinados em 30 dias, compostos por morte, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio (IAM), necessidade de nova revascularização não planejada, insuficiência cardíaca classes 3 ou 4, conforme classificação da *New York Heart Association* (NYHA), ou angina classes 3 ou 4, de acordo com os critérios da *Canadian Cardiovascular Society* (CCS). O seguimento clínico foi realizado por meio de consulta ambulatorial ou contato telefônico. O fluxo final pós-ICPp, de acordo com a classificação TIMI, foi considerado o desfecho angiográfico.

### População e procedimentos

Foram incluídos pacientes com quadro de IMCST submetidos à ICPp em uma unidade de Cardiologia Intervencionista de um hospital terciário. Foram excluídos da análise pacientes com IMCST com complicação mecânica e necessidade de cirurgia cardíaca de urgência. Os critérios utilizados para definição de IMCST foram: elevação do segmento ST no ponto J  $\geq 2$  mm em homens e  $\geq 1,5$  mm em mulheres, em pelo menos duas derivações contíguas nas derivações

V2-V3, e/ou  $\geq 1$  mm em outras duas derivações contíguas, conforme a mais recente definição universal de infarto do miocárdio.<sup>11</sup>

Os pacientes foram pré-tratados com ácido acetilsalicílico (AAS) 300 a 500 mg, dose de ataque de 600 mg de clopidogrel e heparina não fracionada por via endovenosa na dose de 70 a 100 UI/kg. O uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, a realização de trombectomia aspirativa e as estratégias de intervenção percutânea (pré-dilatação, implante de stent direto e pós-dilatação) ocorreram de acordo com a opção do operador. O uso dos anticoagulantes foi cessado após término do procedimento (exceto em casos com indicação absoluta), e a dupla terapia antiplaquetária teve recomendação por 12 meses após o evento.

Utilizamos o VPM basal, coletado na chegada do paciente na emergência, antes da ICPp. Foram excluídos da nossa análise pacientes em que não foi realizada coleta de sangue prévia ao procedimento.

### Análise angiográfica

Foram realizadas análises angiográficas, com determinação dos fluxos TIMI inicial e final, e avaliação da complexidade anatômica pelo escore angiográfico SYNTAX. Para o cálculo do escore SYNTAX, cada lesão coronariana com obstrução luminal  $> 50\%$  em vasos  $\geq 1,5$  mm foi pontuada e, ao final, foram somadas todas as lesões, de acordo com as recomendações específicas (www.syntaxscore.com). O escore foi calculado com base na angiografia inicial, antes de qualquer abordagem terapêutica, e levou em conta a patência da artéria culpada pelo IAM. Assim, na presença de fluxo inicial TIMI zero ou 1, pontuou-se a lesão culpada como uma oclusão total com trombos.

### Análise estatística

Todos os dados foram analisados pelo programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 17.0. As variáveis contínuas foram descritas como média e desvio padrão, e comparadas por meio de teste *t* de Student para variáveis independentes, ou teste de Mann-Whitney, de acordo com sua distribuição. As variáveis categóricas foram apresentadas como percentuais e comparadas por meio do teste qui quadrado ou exato de Fisher, quando apropriado. Após a análise univariada, foi realizada regressão logística múltipla, a fim de determinar o grau de influência e a independência dos fatores preditores de eventos cardiovasculares adversos em 30 dias. Foram incluídas, na regressão logística, as variáveis com associação significativa na análise univariada e aquelas preditoras de desfechos em estudos prévios. Os resultados foram expressos em risco relativo (RR) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Foram considerados significativos valores de *p* bicaudal  $< 0,05$ .

## RESULTADOS

### Pacientes e procedimentos

De 215 pacientes incluídos no registro de ICPp do nosso serviço e com seguimento clínico realizado, 168 (78,6%) apresentaram VPM calculado antes do procedimento e foram analisados no presente estudo. Os valores de VPM variaram de 6,8 a 14,0 fentolitros (fl). Esses valores foram estratificados em tercís, sendo o primeiro tercil de 6,8 a 10,0 fl, o segundo de 10,1 a 11,0 fl, e o terceiro de 11,1 a 14,0 fl. Foram considerados como VPM elevado os valores do tercil superior, ou seja, VPM > 11,0 fl.

Características demográficas basais e clínicas foram semelhantes entre os grupos com VPM ≤ 11 fl e > 11 fl, conforme demonstrado na tabela 1. A média de idade dos pacientes foi de 60,7 ± 12,7 anos e 66,3% eram do sexo masculino. Observou-se uma taxa de *diabetes mellitus* de 15,4% e 60,9% dos pacientes eram hipertensos. História prévia ou atual de tabagismo esteve presente em 68% da população analisada. Houve predomínio de IAM de parede anterior, que ocorreu em 47,3%.

Na tabela 2, é possível observar as características angiográficas basais e relacionadas ao procedimento. O fluxo inicial TIMI zero ou 1 foi observado em 78,1% dos casos. O escore SYNTAX médio foi de 15,4 ± 8,5 e não diferiu entre os grupos (14,6 ± 8,2 vs. 15,9 ± 9,0;  $p = 0,46$ ).

O número médio de stents utilizados por paciente foi de 1,2 ± 0,7, e o volume médio de contraste utilizado foi de 208 ± 88 mL. A via radial foi utilizada em 49,7% dos casos (47,3% vs. 54,2%;  $p = 0,39$ ). Trombectomia aspirativa foi adotada em 65,7% vs. 57,6%, com  $p = 0,27$ .

### Desfechos clínicos e angiográficos

Quando avaliado o óbito hospitalar, observamos uma incidência total de 11,2%. No grupo de pacientes com VPM > 11 fl, a taxa de óbitos no período hospitalar foi superior, porém sem significância estatística (9,1% vs. 15,3%;  $p = 0,20$ ).

O seguimento em 30 dias foi obtido em 100% dos casos. A taxa de eventos cardiovasculares adversos aos 30 dias foi de 23,1%, sendo significativamente maior nos pacientes com VPM elevado (17,3% vs. 33,9%;  $p = 0,021$ ). Análise multivariada identificou o VPM > 11 fl (RR = 2,92; IC 95%: 1,08-7,88;  $p = 0,03$ ) e a classe funcional Killip > 2 (RR = 1,80; IC 95%: 1,09-2,98;  $p = 0,02$ ) como preditores independentes de eventos cardiovasculares adversos em 30 dias (Tabela 3).

Em relação à análise do fluxo coronariano final (Figura), os pacientes com fluxo final TIMI zero ou 1 apresentaram tendência a ter VPM maior, em comparação àqueles com fluxo final TIMI 2 ou 3 (11,3 ± 0,9 fl vs. 10,5 ± 1,3 fl;  $p = 0,06$ ).

TABELA 1  
Características clínicas

Variável	VPM ≤ 11 fl (n = 109)	VPM > 11 fl (n = 59)	Valor de p
Idade, anos	61,2 ± 12,7	59,9 ± 12,7	0,55
Sexo masculino, %	66,4	67,2	> 0,99
Hipertensão arterial, %	60,6	62,7	0,87
<i>Diabetes mellitus</i> , %	12,8	20,7	0,19
Tabagismo, %	65,1	74,6	0,23
Infarto do miocárdio prévio, %	6,4	8,5	0,75
AVC prévio, %	5,5	5,1	> 0,99
Insuficiência cardíaca prévia, %	0,9	1,7	> 0,99
ICP prévia, %	8,2	12,1	0,63
IMCST parede anterior, %	42,7	55,9	0,11
Classificação Killip > 2, %	9,1	15,3	0,31
Creatinina prévia, mg/dL	1,00 ± 0,90	1,05 ± 0,54	0,68
DCE quantitativa, mL/min	86,2 ± 24,6	80,8 ± 27,0	0,20

VPM: volume plaquetário médio; AVC: acidente vascular cerebral; ICP: intervenção coronariana percutânea; IMCST: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST; DCE: depuração da creatinina endógena.

TABELA 2  
Características angiográficas e do procedimento

Variável	VPM ≤ 11 fl (n = 109)	VPM > 11 fl (n = 59)	Valor de p
Via de acesso radial, %	47,3	54,2	0,39
Balão intra-aórtico, %	6,4	8,5	0,62
Inibidor da glicoproteína IIb/IIIa, %	56,1	61,4	0,51
Escore SYNTAX	14,7 ± 8,2	15,9 ± 9,1	0,46
Tempo porta-balão, minutos	70,5 ± 27,2	67,9 ± 22,5	0,60
TIMI pré-ICP 0 ou 1, %	75,5	83,1	0,25
Trombectomia aspirativa, %	65,7	57,6	0,27
Comprimento do stent, mm	24,2 ± 13,1	26,0 ± 15,4	0,42
Número de stents	1,25 ± 0,7	1,25 ± 0,7	0,99
Stent direto, %	31	34,5	0,65
Pós-dilatação, %	52,4	54,4	0,81
Volume contraste, mL	201,4 ± 75,4	220,3 ± 106,9	0,20

VPM: volume plaquetário médio; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; ICP: intervenção coronária percutânea.

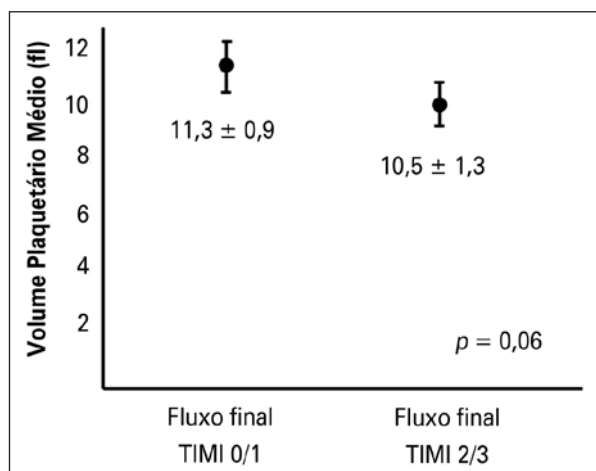
## DISCUSSÃO

Os principais achados do nosso estudo foram os seguintes: em pacientes submetidos à ICPp para o tratamento de IMCST, o VPM avaliado na chegada do paciente ao hospital foi capaz de prever eventos cardiovasculares maiores em 30 dias de seguimento. Embora sem significância estatística, a taxa de óbitos no período hospitalar foi maior naqueles indivíduos com

**TABELA 3**  
**Preditores de eventos cardiovasculares adversos em 30 dias**

Variável	RR	IC 95%	Valor de p
Classificação Killip > 2	1,80	1,09-2,98	0,02
VPM > 11 fl	2,92	1,08-7,88	0,03
Diabetes mellitus	1,72	0,49-6,03	0,40
Sexo masculino	1,16	0,37-3,65	0,79
Via de acesso radial	0,98	0,35-2,75	0,96
Escore SYNTAX	1,01	0,95-1,08	0,68
Idade	1,02	0,98-1,07	0,36
Tempo porta balão	0,98	0,98-1,02	0,94
Creatinina prévia	1,02	1,02-0,58	0,95

RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; VPM: volume plaquetário médio.



**Figura.** Fluxo final e volume plaquetário médio. TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*.

VPM elevado (> 11 fl). Houve também uma tendência de os pacientes com fluxo coronariano final maior apresentarem plaquetas com menor volume.

Pudemos observar que o escore SYNTAX antes da ICP foi semelhante entre os pacientes, independentemente do VPM, o que reforça achados anteriores que demonstraram ausência de associação entre o VPM com a extensão da doença arterial coronariana.<sup>12</sup> O aumento da reatividade plaquetária encontrada em plaquetas com volume maior tem demonstrado acarretar repercussão clínica em diferentes cenários da doença coronariana, tanto em curto como em longo prazos. Estudo realizado por Gonçalves et al.<sup>13</sup> em uma população não selecionada de 1.432 pacientes submetidos à ICP demonstrou que VPM > 9 fl medido antes do procedimento esteve independentemente associado à incidência de morte ou de infarto do miocárdio no seguimento de 1 ano. Outro estudo recente demonstrou que VPM elevado foi independentemente associado com

infarto do miocárdio sem supradesnivelamento de ST, baixa fração de ejeção e gravidade da lesão culpada em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento ST.<sup>14</sup> Meta-análise que incluiu 24 estudos e mais de 6 mil indivíduos confirmou a hipótese de que o VPM elevado é um fator de risco para doença cardiovascular. Três achados dessa meta-análise merecem ser citados: foi observada uma significativa diferença entre VPM de indivíduos com e sem infarto do miocárdio, principalmente quando os pacientes com infarto foram comparados àqueles com doença cardiovascular estável ou sem doença coronariana; VPM elevado associou-se com maior mortalidade após o infarto do miocárdio; e, entre os pacientes submetidos à ICP, o VPM foi significativamente maior entre os que desenvolveram reestenose.<sup>15</sup>

No cenário do infarto do miocárdio, foi demonstrado que o VPM medido 6 meses após o evento foi capaz de prever infarto recorrente e mortalidade em 2 anos.<sup>16</sup> Em 2005, Huczek et al.<sup>17</sup> demonstraram em 398 pacientes submetidos à ICPp que o VPM aferido antes do procedimento foi forte preditor independente de falha de reperfusão e de mortalidade em 6 meses. Fenômeno de *no-reflow* foi observado em 21,2% vs. 5,5% ( $p = 0,0001$ ), quando comparados pacientes com VPM maior ou igual e menor que 10,3 fl, respectivamente. Outro estudo demonstrou também, no contexto de ICPp, que o VPM aumentado foi preditor tanto de fluxo coronariano basal como de mortalidade em 30 dias, apenas nos pacientes que não foram tratados com inibidor da glicoproteína IIb/IIIa.<sup>18</sup> Além disso, dois estudos publicados em 2014 demonstraram associação entre indivíduos não respondedores ao clopidogrel e VPM aumentado, em pacientes com síndrome coronariana aguda,<sup>19,20</sup> fortalecendo a hipótese da maior atividade e da menor inibição plaquetária serem os mecanismos mediadores dos piores desfechos cardiovasculares em indivíduos com VPM aumentado.

Embora cada vez mais esse índice se confirme como um marcador de risco, ainda não está definido um valor estabelecido como ponto de corte. Considerando que o VPM é mais elevado em pacientes com IAM, é provável que o ponto de corte varie conforme o cenário clínico. Por fim, uma questão relevante é saber se uma terapia antitrombótica e antiagregante mais agressiva, nos indivíduos com VPM elevado, resulta em melhores desfechos cardíacos.

### Limitações do estudo

Nosso estudo apresenta limitações, sendo algumas delas inerentes a estudos observacionais. Foi realizada inclusão de uma amostra pequena de pacientes, porém ela foi suficiente para demonstrar, com significância estatística, a relação entre VPM e os desfechos cardiovasculares maiores. Os indivíduos foram incluídos a partir de um único centro de cardiologia intervencionista. Trata-se de um hospital de referência no tratamento de

pacientes com IMCST, com grande parte dos pacientes vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS) e oriundos de região metropolitana, tratando-se, portanto, de uma amostra bastante representativa da nossa população. Por fim, não realizamos seguimento tardio dos pacientes, embora tenhamos observado resultados significativos com desfechos em curto prazo. Nossos pacientes seguem acompanhados e futuros estudos, com período de seguimento mais longo, devem ser realizados.

## CONCLUSÕES

Em pacientes com infarto do miocárdio submetidos à intervenção coronariana percutânea primária, o volume plaquetário médio basal foi um marcador simples, de fácil aferição e útil para predizer risco aumentado de eventos cardiovasculares maiores em 30 dias.

## CONFLITO DE INTERESSES

Não há.

## FONTE DE FINANCIAMENTO

Não há.

## REFERÊNCIAS

1. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J*. 2001;22(17):1561-71.
2. Giles H, Smith RE, Martin JF. Platelet glycoprotein IIb-IIIa and size are increased in acute myocardial infarction. *Eur J Clin Invest*. 1994;24(1):69-72.
3. Kaplan KL, Owen J. Plasma levels of beta-thromboglobulin and platelet factor 4 as indices of platelet activation in vivo. *Blood*. 1981;57(2):199-202.
4. Casscells W. Smooth muscle cell growth factors. *Prog Growth Factor Res*. 1991;3(3):177-206.
5. Ferns GA, Raines EW, Sprugel KH, Motani AS, Reidy MA, Ross R. Inhibition of neointimal smooth muscle accumulation after angioplasty by an antibody to PDGF. *Science*. 1991;253(5024):1129-32.
6. Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M, Arikian M, Tellez A, DeLao T, et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(9):743-9.
7. Karpatkin S, Khan Q, Freedman M. Heterogeneity of platelet function: correlation with platelet volume. *Am J Med*. 1978;64(4):542-6.
8. Jakubowski JA, Adler B, Thompson CB, Valeri CR, Deykin D. Influence of platelet volume on the ability of prostacyclin to inhibit platelet aggregation and the release reaction. *J Lab Clin Med*. 1985;105(2):271-6.
9. Michelson AD. Methods for the measurement of platelet function. *Am J Cardiol*. 2009;103(3 Suppl):20A-26A.
10. Boos CJ, Lip GY. Assessment of mean platelet volume in coronary artery disease- what does it mean? *Thromb Res*. 2007;120(1):11-3.
11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020-35.
12. Güvenç TS, Hasdemir H, Erer HB, İlhan E, Özcan KS, Çalık NA, et al. O volume plaquetário médio abaixo do normal está associado com extensão reduzida de doença arterial coronariana. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(3):255-60.
13. Gonçalves SC, Labinaz M, Le May M, Glover C, Froeschl M, Marquis JF, et al. Usefulness of mean platelet volume as a biomarker for long-term outcomes after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2011;107(2):204-9.
14. Dogan A, Aksoy F, Icli A, Arslan A, Varol E, Uysal BA, et al. Mean platelet volume is associated with culprit lesion severity and cardiac events in acute coronary syndromes without ST elevation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23(4):324-30.
15. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):148-56.
16. Tekbas E, Kara AF, Ariturk Z, Cil H, Islamoglu Y, Elbey MA, et al. Mean platelet volume in predicting short- and long-term morbidity and mortality in patients with or without ST-segment elevation myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011;71(7):613-9.
17. Huczek Z, Kochman J, Filipiak K, Horszczaruk GJ, Grabowski M, Piatkowski R, 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(2):284-90.
18. Estévez-Loureiro R, Salgado-Fernández J, Marzoa-Rivas R, Barge-Caballero E, Pérez-Pérez A, Noriega-Concepción V, et al. Mean platelet volume predicts patency of the infarct-related artery before mechanical reperfusion and short-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Thromb Res*. 2009;124(5):536-40.
19. Asher E, Fefer P, Shechter M, Shechter M, Beigel R, Varon D, et al. Increased mean platelet volume is associated with non-responsiveness to clopidogrel. *Thromb Haemost*. 2014;112(1):137-41.
20. Uzel H, Ozpelit E, Badak O, Akdeniz B, Barış N, Aytemiz F, et al. Diagnostic accuracy of mean platelet volume in prediction of clopidogrel resistance in patients with acute coronary syndrome. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2014;14(2):134-9.