

The role of platelet indices as early prognostic factor in ectopic pregnancy cases

Ektopik gebelik olgularında erken prognostik faktör olarak trombosit indekslerinin rolü

Lebriz Hale AKTÜN¹, Nilay KARACA², Yaşam Kemal AKPAK³

ABSTRACT

Aim: The aim of the study is to evaluate changes in serum levels of platelet indices such as mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW) in ectopic pregnancy and to investigate whether changes in MPV and PDW have predictive value in ectopic pregnancy.

Methods: Retrospective analysis of 113 women with tubal ectopic pregnancies (26 ruptured and 87 unruptured) and 74 healthy pregnant women in their first trimesters were included in the study. Laboratory data related to hemoglobin, hematocrit, thrombocyte levels, MPV, PDW were analyzed.

Results: In the result, platelet counts were found to be significantly lower in ruptured ectopic pregnancy when compared with unruptured ectopic pregnancies and control groups ($p<0.01$). MPV levels were especially lower in the ruptured ectopic pregnancy than in the control group, but there was no significant difference between the groups ($p=0.616$). PDW levels were higher in the ruptured ectopic pregnancy compared to the control group, but there was no statistically significant difference between the three groups ($p=0.451$).

Conclusion: The platelet counts tend to be lower in ruptured ectopic pregnancy and indicate platelet consumption in the inflamed area. MPV appears to be lower in ruptured ectopic pregnancy, suggesting potentially higher grade inflammation in the pathology. Our preliminary results suggested that MPV levels may decrease and PDW levels may increase in ruptured ectopic pregnancies. However, further work is needed to define the usefulness of platelet indices in the diagnosis and clinical follow-up of ectopic pregnancies.

Keywords: Ectopic pregnancy, platelet count, mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW)

Received: 23.05.2018

Accepted: 17.07.2018

¹Medipol University, Medical Faculty, Obstetrics and Gynecology, İstanbul, Turkey

²İstinye University, Health Application and Research Center, Gaziosmanpaşa Branch, Obstetrics and Gynecology, İstanbul, Turkey

³Health Sciences University, Tepecik Training and Research Hospital, Obstetrics and Gynecology, İzmir, Turkey

Yazışma adresi: Nilay Karaca, İstinye University, Health Application and Research Center, Gaziosmanpaşa Branch, Obstetrics and Gynecology, İstanbul, Turkey
e-mail: karacanilay@hotmail.com

Yazarların ORCID bilgileri:

L.H.A. 0000-0001-6141-8265, N.K. 0000-0002-5710-4519, Y.K.A. 0000-0002-1699-8667

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, ektopik gebelikte ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit dağılım genişliği (PDW) gibi trombosit indekslerinin serum düzeyindeki değişimleri değerlendirmek ve MPV ve PDW'deki değişikliklerin ektopik gebelikte öngörü değeri taşıyıp taşımadığını araştırmaktır.

Yöntem: Retrospektif olarak 2013 yılı ile 2016 yılları arasında kliniğimize başvuran 113 tubal ektopik gebeliği olan hastalar (26 rüptür ve 87 rüptür olmamış) ve ilk trimesterde 74 sağlıklı gebeliği olan kadınlar çalışmaya alındı. Toplam 187 gebenin hemoglobin, hematokrit, trombosit düzeyi, MPV, PDW ile ilgili laboratuvar verileri analiz edildi.

Bulgular: Trombosit sayıları, rüptüre olmuş ektopik gebelikte, rüptüre olmamış ektopik gebelikler ve kontrol gruplarına göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,01$). MPV düzeyleri, özellikle rüptüre olmuş ektopik gebelikte kontrol grubuna göre daha düşük bulunmakla birlikte, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,616$). PDW seviyeleri ise rüptüre olmuş ektopik gebelikte kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmakla birlikte, üç grup arasında istatistiksel olarak önemli bir fark görülmedi ($p=0,451$).

Sonuç: Sonuç olarak, trombosit sayıları, rüptüre olmuş ektopik gebelikte daha düşük olma eğilimi gösterir ve enflamasyon alanındaki trombosit tüketimini göstermektedir. MPV değerleri ise, patolojide olası yüksek dereceli inflamasyonu düşündüren rüptüre ektopik gebelikte daha düşük gözükmektedir. Ön sonuçlarımız, rüptüre ektopik gebelik olgularında MPV düzeylerinin düşebileceğini aynı zamanda, PDW seviyelerini artırabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, ektopik gebeliğin tanı ve klinik izleminde trombosit indekslerinin yararlılığını tanımlamak için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Ektopik gebelik, trombosit, ortalama trombosit volümü (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW)

GİRİŞ

Ektopik gebelik, embriyonun uterin boşluğun dışında implante olmasıdır. Tüm gebeliklerin yaklaşık %1-2'si ektopik implantasyon ile sonuçlanır¹. Ektopik gebeliklerin çoğu fallop tüplerinde görülür. Tubal ektopik gebelik için başlıca risk faktörleri, önceki ektopik gebelik, yardımcı üreme teknolojileri ve geçirilmiş tüp cerrahisi olarak sıralanır². Patogenez, fertilize ovumun erken implante olmasına yol açan tubal siliyer disfonksiyon ve fallop tüpünün mikro ortamındaki değişiklikler nedeniyle kusurlu tubal transporta bağlıdır¹.

Trombositler, pıhtılaşma faktörleri ile birlikte hemostazın sağlanmasında temel işlevleri olan dinamik kan parçacıklarıdır. Bu hücreler, lökosit ve endotel hücreleriyle de etkileşimde bulduklarından herhangi bir nedenle uyarıldıkları zaman şekil değişikliklerine uğrarlar. Sonuçta, hemostaz için önemli olan yüzey alanlarını ve içlerinde depolanan biyoaktif molekülleri arttırlar³.

Hemostaz ve trombozdaki önemli rollerine ilaveten, trombositler, inflamatuvar sürece, mikrobiyal konakçı savunmasına, yara iyileşmesine, anjiyogenezise ve yeniden modellemeye katkıda bulunmaktadır⁴. Enflamasyona eşlik eden oksidatif stres, trombositleri etkinleştirebilir ve trombositler de lökositlerin intravasküler alandan dokulara hareketine aracılık eder^{5,6}. Trombositlerin diğer hücreleri etkileme kabiliyeti, hastalıkların patofizyolojisinde rol oynayabileceği anlamına gelebilir.

Trombosit indeksleri (PI) olarak bilinen ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit dağılım genişliği (PDW), otomatik tam kan sayımının bir parçası olarak elde edilen parametreler olup, trombosit aktivasyonunun biyolojik belirteçlerdir^{7,8}. Fazladan maliyete neden olmaksızın pek çok ortamda kolaylıkla ölçülebilen bu parametreler, hastalıkların ciddiyetini değerlendirmek için kullanılabilir. Trombosit indekslerinin hepsinin aynı anda ölçülmesi, bu indekslerde değişikliğe neden olan potansiyel etiyojinin tanısı ve prognozu konusunda bilgi verebilir. Yakın zamanda

yapılan çalışmalar, trombosit indekslerinin tromboz, anjiogenez, inflamasyon ve bağışıklık işlevlerindeki rolünü vurgulamıştır⁹. Dolayısıyla; trombosit indekslerinin, romatoid artrit, ankilozan spondilit, ülseratif kolit ve ateroskleroz gibi bazı inflamatuvar hastalıklarda tanıl ve prognostik değeri olabileceği ileri sürülmüştür¹⁰⁻¹². Aynı şekilde, ektopik gebelikte de, trombosit indeksleri gibi bazı inflamatuvar parametreler, hem implantasyon sahasında hem de sistemik dolaşımında değişikliğe uğramaktadır¹.

Bu çalışma, ektopik gebelik olgularında, MPV ve PDW gibi trombosit indekslerinde meydana gelen değişiklikleri incelemeyi ve bu değişikliklerin ektopik gebelik prognozunda öngörü değeri taşıyıp taşımadığını araştırmayı amaçlamıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Etik Kurul onayı alındıktan sonra, Ocak 2013-Aralık 2016 yılları arasında çalışma merkezine başvuran ve tubal ektopik gebelik tanısı konulan 113 olguya (rüptüre olmuş 26 olgu ve rüptüre olmamış 87 olgu) ve ilk trimesterde sağlıklı gebeliği olan 74 kadına ait verilerin retrospektif olarak karşılaştırılmasına dayalı bir vaka-kontrol çalışması planlandı. Normal dışı jinekolojik öyküsü olmayan, ultrasonografi ile gebelik yaşı onaylatılan ve son menstrüel periyoda göre 12. gebelik haftasına kadar takip edilerek gebeliğinin normal devam ettiği bilinen kadınlar, kontrol grubunu oluşturdu. Bilinen sistemik metabolik ve kronik inflamatuvar hastalıkları olan gebeler (sistemik lupus eritematozis, romatoid artrit, vaskülit, böbrek ve karaciğer yetmezlikleri, hemoglobinoz, diyabet, hipertansiyon bozuklukları, daha önce myokard enfarktüsü ve tromboz öyküsü gibi) çalışma dışı bırakıldı. Toplam 187 gebenin demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları incelendi.

Venöz kan örnekleri alındıktan sonra 2 ml'lik K3 EDTA'lı tüplere boşaltılarak bekletilmeden incelendi. Tam kan sayımı, otomatik hematoloji analiz cihazında yapıldı (XT2000i; Symex, Osaka, Japonya).

İstatistiksel Analiz

Veriler, Sosyal Bilimler için İstatistiksel Paket programı (sürüm 15,0, SPSS IBM, Armonk, NY, USA) kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenler, ortalamaya±standart sapma olarak belirtildi. İkili grup karşılaştırmaları için Student t testi, çoklu grup karşılaştırmaları için ise ANOVA testi ve sonrasında Tukey's HSD testinden yararlanıldı. Çift taraflı $p<0,05$, istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

BULGULAR

Tablo 1'de, ektopik gebelik olgularının ve sağlıklı gebe kadınların demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri karşılaştırılmıştır. Ektopik gebelik ve kontrol grupları arasında yaş, hemoglobin, hematokrit, platelet sayımı, PDW ve MPV değerleri bakımından

Tablo 1. Ektopik gebelik ve kontrol gruplarının demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri.

	Ektopik gebelik (n=113)	Kontrol (n=74)	p
Yaş (yıl)	28,13±2,64	27,64±2,9	0,345
Hemoglobin (gr/dl)	12,15±0,26	12,36±0,43	0,740
Hematokrit (%)	33,65±2,05	34,45±1,65	0,564
Platelet ($\times 10^3/mm^3$)	245,12±61,73	251,32±37,41	0,432
PDW (%)	16,65±3,43	16,43±3,31	0,231
MPV (fl)	8,65±1,09	8,73±0,48	0,330

PDW=trombosit yayılım genişliği, MPV=ortalama trombosit volümü

Tablo 2. Ruptüre olmuş ve olmamış ektopik gebelik olgularının ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri.

	Ruptüre olmuş ektopik gebelik (n=26)	Ruptüre olmamış ektopik gebelik (n=87)	Kontrol (n=74)	p
Yaş (yıl)	27,18±1,45	26,23±2,1	27,14±1,3	0,053
Hemoglobin (gr/dl)	11,72±0,58	11,92±0,8	12,16±1,2	0,426
Hematokrit (%)	33,45±2,05	33,12±1,01	34,45±1,65	0,564
Platelet ($\times 10^3/mm^3$)	205,12±21,73	242,01±15,1	251,32±37,41	0,005*
PDW (%)	16,27±2,82	16,35±3,43	16,43±3,31	0,431
MPV (fl)	8,57±0,76	8,55±1,09	8,73±0,48	0,630

PDW=trombosit yayılım genişliği, MPV=ortalama trombosit volümü, * $p<0,05$, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

anlamlı bir farklılık bulunamadı (sırasıyla $p=0,345$, $p=0,740$, $p=0,564$, $p=0,432$, $p=0,231$ ve $p=0,330$).

Tablo 2'de ruptüre olmuş ektopik gebelik olgularının, ruptüre olmamış ektopik gebelik olgularının ve sağlıklı gebe kadınların demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri karşılaştırılmıştır. Ruptüre olmuş ektopik gebelik olguları, ruptüre olmamış ektopik gebelik olguları ve sağlıklı gebe kadınlar; yaş, hemoglobin, hematokrit, PDW ve MPV değerleri bakımından istatistiksel olarak benzerdi (sırasıyla $p=0,053$, $p=0,426$, $p=0,564$, $p=0,431$ ve $p=0,630$). Ruptüre ektopik gebelik olgularının trombosit seviyeleri, ruptüre olmamış ektopik gebelik olgularının ve kontrol grubunun trombosit seviyelerinden anlamlı olarak düşüktü ($p<0,01$).

TARTIŞMA

Ektopik gebelik, maternal mortalite açısından hala daha yüksek risk taşıyan bir hastalıktır⁹. Özellikle tubal ektopik gebelik olguları, tubanın anatomik yapısı nedeniyle önem taşımaktadır. Tubal ektopik gebeliğin fizyopatolojisinde, cerrahi ve enfeksiyon gibi çeşitli nedenler dolayısıyla tubanın oosit transportundaki işlevinin bozulması ve tuba lümenindeki mikroçevrenin değişmesi söz konusudur¹. Anne ölümlerini önlemede ektopik gebeliklerin erken tanısı oldukça önemlidir. Bu nedenle, erken tanıya yönelik pek çok çalışma planlanmıştır^{2,13-15}.

Ektopik gebelik olgularının %30'u asemptomatik ancak bazıları hemodinamik şok tablosunda başvurabilir^{6,17}. Tanı, genel olarak seri beta HCG ölçümleri ve ultrasonografi yardımıyla konulmaktadır². Gün aşırı yapılan seri beta HCG ölçümlerinde en az %66 değerindeki artış, genellikle sağlıklı bir gebeliğin göstergesi olarak kabul edilse de özellikle 1500 mIU/ml altındaki değerlerde ektopik ve erken gebeliklerin ayırıcı tanısı zor olabilir¹⁸. Bu nedenle, ilk gebelik muayenesinde rutin olarak bakılan biyokimyasal testlerin ayırıcı tanıda kullanılması anlam taşımaktadır. Bu testlerden en önemlisi, ilk muayenede bakılan tam kan sayımı parametreleridir.

Tam kan sayımı yapılarak değerlendirilebilen trombosit sayısı ve trombosit indeksleri, ektopik gebeliğin oluşturduğu inflamatuvar süreç hakkında bilgi verebilir. Bunun nedeni, daha önce yapılan çalışmalarda, inflamasyon sırasında MPV değerlerinin arttığını bildirilmesidir. Gasparyan ve ark.'nın¹⁹ 168 çalışmayı inceledikleri meta-analizde, psöriazis, ailevi Akdeniz ateşi ve ateroskleroz gibi daha az sistemik inflamasyona yol açan hastalıklarda MPV değerlerinin daha düşük seyrettiği ve lupus ile romatoid artrit gibi daha fazla sistemik inflamasyona neden olan hastalıklarda MPV değerlerinin daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.

Ülkümen ve ark.¹³, 153 ektopik gebelik olgusunu incelemiş ve özellikle rüptüre olmuş ektopik gebelik olgularında MPV değerlerinin düştüğünü, PDW değerlerinin yükseldiğini ancak trombosit sayılarının azaldığını belirlemiştir. Öte yandan, Turgut ve ark.²⁰, 138 ektopik gebelik olgusunu değerlendirmiş ve MPV değerlerinin yükseldiğini bildirmiştir. Bu çalışmada ise, özellikle rüptüre olmuş ektopik gebelik olgularında yalnızca trombosit sayımının azaldığı belirlenmiştir. Yine, özellikle rüptüre ektopik gebelik olgularında MPV değerlerinin oranla azaldığı ve PDW değerlerinin oranla arttığı ancak bu değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Bunun nedeni, ektopik gebeliğin daha az sistemik inflamasyona yol açması olabilir.

Trombosit aktivasyonu ile MPV ve PDW değerleri arasındaki ilişkiyi açıklamak bazı faktörlerden dolayı zor olabilir ve bu zorluk nedeniyle, söz konusu ilişkiyi inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilebilir. Örneğin, kan alındıktan sonraki inceleme süresinin uzaması ile MPV değerleri artabilir ve PDW değerleri azalabilir²¹. Aynı şekilde kan örneğinin olduğu tüpteki anti-koagülan ajanın farklı olması da bu değerleri etkileyebilir^{19,22,23}. Üstelik gebelik haftasına bağlı olarak oluşan dilüsyonel trombositopeniyi düzeltmek amacıyla MPV ve PDW seviyeleri artabilir²². Ayrıca, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara alışkanlığı gibi etkenler de trombosit aktivasyonunu değiştirebilir²⁴.

Tüm bu nedenlerden dolayı, çalışma kohortları ara-

sındaki farklılıkların ayrıntılı olarak incelenmesi, trombosit sayısı ve fonksiyonlarının ektopik gebelik olgularında nasıl değiştiğinin araştırılmasında önemli olacaktır. Bu çalışmada, rüptüre ektopik gebelik olgularındaki trombosit sayısının anlamlı olarak azaldığı belirlenmiştir ve bu bulgu, inflamasyon alanındaki trombosit tüketiminin fazla olması ya da oluşan hemorajik tablo ile ilişkili olabilir. Rüptüre ektopik gebelik olgularında, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, MPV değerlerinin göreceli olarak daha düşük ve PDW değerlerinin göreceli olarak daha yüksek olması da, inflamasyona bağlı trombosit tüketimini düşündürmektedir. Ancak, olgu sayısının az olması ve seri tam kan sayımı değerleriyle karşılaştırmaların yapılmaması olması, ulaşılan bulguların gücünü kısıtlamaktadır. Bu çalışma, rüptüre ektopik gebelik olgularında, MPV düzeylerinin düşebileceğini ve PDW seviyelerinin yükselbileceğini göstermektedir.

Maternal mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olan ektopik gebelik durumunda, erken tanının ve prognozun belirlenmesi için seri beta HCG ölçümlerinin ve ultrasonografi incelemesinin yanı sıra tam kan sayımında yer alan trombosit indekslerinden yararlanılabilir. Ektopik gebelik olgularının tanısında ve klinik takibinde trombosit indekslerinin kullanılıp kullanılmayacağını anlamak amacıyla geniş ölçekli ve iyi düzenlenmiş çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Shaw JLV, Dey SK, Critchley HOD, Horn AW. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. Human Reproduction Update. 2010;16(4):432-44. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp057>
2. Varma R, Gupta J. Tubal ectopic pregnancy. Clin Evid. 2009;04:1406.
3. Lopez E, Bermejo N, Berna-Erro A, Alonso N, Salido GM, Redondo PC, et al. Relationship between calcium mobilization and platelet α - and δ -granule secretion. A role for TRPC6 in thrombin-evoked δ -granule exocytosis. Arch Biochem Biophys. 2015;585:75-81. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2015.09.012>
4. Golebiewska EM, Poole AW. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. Blood Rev. 2015;29:153-62. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.10.003>
5. Monteiro PF, Morganti RP, Delbin MA, Calixto MC, Lopes-Pires ME, Marcondes S, et al. Platelet hyperaggregability in high-fat fed rats: A role for intraplatelet reactive-oxygen species production. Cardiovasc Diabetol. 2012;11:5.

- <https://doi.org/10.1186/1475-2840-11-5>
6. Karimi P, Rashtchizadeh N. Oxidative versus thrombotic stimulation of platelets differentially activates signalling pathways. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2013;5:61-5.
 7. Larsen SB, Grove EL, Hvas AM, Kristensen SD. Platelet turnover in stable coronary artery disease-influence of thrombopoietin and low-grade inflammation. *PLoS One*. 2014;9:e85566. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085566>
 8. Osselaer JC, Jamart J, Scheiff JM. Platelet distribution width for differential diagnosis of thrombocytosis. *Clin Chem*. 1997;43:1072-6.
 9. Wagner DD, Burger PC. Platelets in inflammation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:2131-7. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000095974.95122.EC>
 10. Margetic S. Inflammation and haemostasis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012;22:49-62. <https://doi.org/10.11613/BM.2012.006>
 11. Thachil J. Platelets in inflammatory disorders: a pathophysiological and clinical perspective. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41:572-81. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1556589>
 12. Takeyama H, Mizushima T, Iijima H, Shinichiro S, Uemura M, Nishimura J, et al. Platelet activation markers are associated with Crohn's disease activity in patients with low C-reactive protein. *Dig Dis Sci*. 2015;60:3418-23. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3745-2>
 13. Artunc Ulkumen B, Pala HG, Calik E, Oruc Koltan S. Can mean platelet volume and platelet distribution width be possible markers for ectopic pregnancy and tubal rupture? (MPV and PDW in ectopic pregnancy). *Pak J Med Sci*. 2014;30(2):352-5.
 14. Condous G, Okaro E, Khalid A, et al. The accuracy of transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy prior to surgery. *Hum Reprod*. 2005;20:1404-9. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh770>
 15. Banerjee S, Aslam N, Woelfer B, et al. Expectant management of early pregnancies of unknown location: a prospective evaluation of methods to predict spontaneous resolution of pregnancy. *BJOG*. 2001;108:158-63. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2001.00031.x>
 16. Tay JI, Moore J, Walker JJ. Ectopic pregnancy. *BMJ*. 2000;320:916-9. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7239.916>
 17. Cartwright J, Duncan WC, Critchley HOD, Horne AW. Serum biomarkers of tubal ectopic pregnancy: current candidates and future possibilities. *Reproduction*. 2009;138(1):9-22. <https://doi.org/10.1530/REP-09-0060>
 18. Cabar FR, Fettback PB, Pereira P, Zugaib M. Serum markers in the diagnosis of tubal pregnancy. *Clinics*. 2008;63:701-8. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322008000500021>
 19. Gasparyen AY, Ayvazyen L, Mikhailidis D. MPV: a link between thrombosis and inflammation? *Current Pharmaceutical Design*. 2011;17(1):47-58. <https://doi.org/10.2174/138161211795049804>
 20. Turgut A, Sak ME, Ozler A. Alterations of peripheral blood cells in tubal ecto Ginekol Pol. 2013;84:193-6. <https://doi.org/10.17772/gp/1562>
 21. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia*. 2010;14:28-32.
 22. Dundar O, Yoruk P, Tutuncu L. Longitudinal study of platelet size changes in gestation and predictive power of elevated MPV in development of preeclampsia. *Prenat Diag*. 2008;28:1052-6. <https://doi.org/10.1002/pd.2126>
 23. Beyan C, Kaptan K, Ifran A. Platelet count, mean platelet volume, platelet distribution width, and plateletcrit do not correlate with optical platelet aggregation responses in healthy volunteers. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;22(3):161-4. <https://doi.org/10.1007/s11239-006-9014-7>
 24. Ihara A, Kawamoto T, Matsumoto K, Shouno S. Relationship between hemostatic factors and the platelet index in patients with ischemic heart disease. *Pathophysio Haemost Thromb*. 2006;35(5):388-91. <https://doi.org/10.1159/000097694>