

Diz altı baypas yapılan hastalarda ortalama trombosit hacminin sağkalım üzerindeki etkileri

Effects of mean platelet volume on survival of the patients undergoing below-knee bypass

Kazım Beşirli,¹ Safa Göde,¹ Caner Arslan,¹ Berk Arapi,¹ Berra Zümrüt Tan,¹
Hayriye Ertem Vehid,² Kamil Hasan Tüzün¹

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Aile Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada diz altı baypas yapılan hastalardaki ortalama trombosit hacmi (OTH) değerleri, risk faktörleri ve tedavi protokollerinin mortalite ile olan ilişkisi araştırıldı.

Çalışma planı: Diz altı baypas ameliyatı yapılan toplam 117 hasta (96 erkek, 21 kadın; ort. yaş 60.6 yıl; dağılım 45-84 yıl) çalışmaya alındı. Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara ve obezite risklerinden en az birini taşıyan hastalar riskli olarak kabul edildi. Ameliyat sonrası hastalar OTH değerlerine göre dört gruba ayrıldı. Gruplar, sağkalım süreleri açısından birbirleriyle karşılaştırıldı. Yaş, sigara içme miktarı, trombosit sayısı, tedavi protokolü, cinsiyet ve risk durumu parametreleri de istatistiksel olarak incelendi.

Bulgular: Halen hayatta olan ve kaybedilen hastalar arasında; yaş ($p=0.074$), sigara miktarı ($p=0.882$), trombosit sayısı ($p=0.496$) ve tedavi protokolü ($p=0.278$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Cinsiyet ($p=0.303$) ve risk ($p=0.550$) parametrelerine göre, mortalite grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. İkinci OTH grubundaki ($7.5 \text{ fl} \leq \text{OTH} \leq 9.4 \text{ fl}$) hastaların, üçüncü OTH grubundaki ($9.5 \text{ fl} \leq \text{OTH} \leq 11.4 \text{ fl}$) hastalara kıyasla, anlamlı olarak daha uzun yaşadığı gözlemlendi ($p<0.005$, $f=8.62$). Yüksek OTH değeri olan hastaların -tromboza olan yatkınlık nedeniyle- yaşam sürelerinin OTH değeri düşük olan hastalardan daha kısa olduğu saptandı.

Sonuç: Çalışma bulgularımız, yüksek OTH değerinin diz altı baypas yapılan hastalarda sağkalım açısından belirgin bir risk oluşturduğunu göstermektedir. Rutin hemogram incelemelerindeki OTH değeri, bu hastaların yaşam süreleri konusunda önemli ip uçları veren bir yöntem gibi görünmektedir.

Anahtar sözcükler: Dizaltı baypas; ortalama trombosit hacmi; sağkalım.

Background: This study aims to investigate the relationship of the mean platelet volume (MPV) values, risk factors, treatment protocols with the mortality in patients undergoing below-knee bypass.

Methods: A total of 117 patients (96 males, 21 females; mean age 60.6 years; range 45 to 84 years) who underwent below-knee bypass were enrolled in this study. Patients with one of the risk factors at least including diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, smoking and obesity were accepted as high-risk patients. After surgery, patients were divided into four groups according to the MPV values. These groups were compared with each other in terms of survival time. Age, the amount of cigarette smoking, platelet count, treatment protocol, sex and risk status parameters were statistically analyzed.

Results: There was no statistically significant difference in term of age ($p=0.074$), the amount of cigarette ($p=0.882$) platelet count ($p=0.496$), and treatment protocol ($p=0.278$) between survivors and ex-patient. No statistically significant difference was observed in terms of sex ($p=0.303$) and risk ($p=0.550$) parameters between the mortality groups. The second MPV group ($7.5 \text{ fl} \leq \text{MPV} \leq 9.4 \text{ fl}$) had longer survival than third MPV group ($9.5 \text{ fl} \leq \text{MPV} \leq 11.4 \text{ fl}$) patients ($p<0.001$, $f=8.62$). It was observed that patients with higher MPV value had longer survival than patients with lower MPV values due to the tendency for thrombosis.

Conclusion: Our study results suggest that high MPV values constitute an important risk factor for survival of patients with below-knee bypass. The MPV values in the routine hemogram appears to be a practical method providing important clues regarding the survival of these patients.

Key words: Below-knee bypass; mean platelet volume; survival.



Trombositler arteriyel tromboz gelişiminde önemli rol oynar.^[1] Dolayısı ile trombosit aktivitesi kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir risk faktörü haline gelebilir.^[2]

Metabolik ve enzimatik olarak trombositlerin aktivitesi büyüklükleri ile ilgilidir.^[3] Büyük hacme sahip trombositlerin protrombotik potansiyelleri daha yüksektir.^[4] Ortalama trombosit hacminin (OTH) büyük olması, artmış agregasyon, tromboksan sentezi, beta (β) tromboglobulin salınımı ve adezyon molekülünün ekspresyonunun artışı ile ilişkilidir.^[5] Dolayısı ile bu hastalar tromboza daha eğilimlidir. Ayrıca diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperkolesterolemi, sigara kullanımı ve obezitede de OTH değerlerinin yüksek olduğunun gösterilmesi, bu faktörlerle birlikte daha önceden bilinmeyen bir risk faktörünün varlığına da ışık tutmaktadır.^[6]

Ortalama trombosit hacminin, rutin kan sayımı ile kolaylıkla ölçülebilen ve büyüklüğü trombosit aktivitesini; dolayısı ile kardiyovasküler hastalık potansiyeline işaret eden önemli bir göstergedir.^[5]

Örneğin miyokard enfarktüsü (ME) ve stent içi stenozlarda, OTH'nin artmış olduğu gösterilmiştir.^[7,8] O'Malley ve ark.^[9] iskemik inmenin bütün alt tiplerinde OTH değerlerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca renal arter stenozu (RAS)'nda da OTH'nin etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır.^[10] Fakat periferik arter hastalıkları (PAH)'nda OTH'nin rolü ile ilgili bilgiler yetersiz olmakla beraber Berger ve ark.nın^[11,12] yaptıkları bir çalışmada PAH olanlarda OTH değerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır.

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda diz altına baypas yapılan hastalardaki OTH değerlerinin mortalite ile olan ilişkisini araştırdık.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Etik kurul onayı alındıktan sonra Mart 2000 ile Nisan 2011 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi bölümünde diz altı popliteal arter ve trifurcation arterlerine baypas yapılan toplam 117 hasta (96 erkek, 21 kadın; ort. yaş 60.6 yıl; dağılım 45-84 yıl) çalışmaya alındı. Vücut kütle indeksi (VKİ) ortalaması 31.6 olan hastalar, ortalama 25.9 paket/yıl sigara içiyordu. Hastaların 63'ünde DM, 64'ünde HT ve 86'sında hiperlipidemi vardı (Tablo 1).

Hastaların iskemik semptomları Fontaine Ratschkow evrelemesine göre değerlendirildi. Diabetes mellitus, HT, hiperlipidemi, sigara ve obezite risk faktörlerinden en az birini taşıyan hastalar risk faktörü olan gruba dahil edilirken; diğer hastalar risk faktörü olmayan gruba alındı. HbA1c düzeyi %6'dan yüksek olan has-

talar DM; sistolik kan basıncı 140 mmHg, diyastolik kan basıncı 90 mmHg'nin üstünde olan hastalar HT; LDL kolesterol düzeyi 100 mg/dl'nin üstünde olanlar hiperlipidemi ve VKİ'si 35 kg/m²'nin üzerinde olanlar ise obez hasta olarak kabul edildi. Hastaların ameliyat planlaması dijital substraksiyon anjiyografi (DSA) veya bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi ile yapıldı.

Çalışmada 2011 yılı sonunda diz altı baypas yapılan bütün hastaların sağlık durumları araştırıldı. Cinsiyetin, yaşın, risk faktörlerinin, ayrıca içilen sigara miktarının ve trombosit sayılarının mortaliteye olan etkisi incelendi. Bunun yanında ameliyat sonrası verilen asetil salisilik asit (ASA), varfarin, silostazol ve klopidogrel gibi tedaviler ve bunların kombinasyonlarından oluşan protokoller de karşılaştırılarak mortaliteye etkisi olup olmadığı incelendi. Merkezimizde rutin hemogram incelemesindeki OTH'nin normal değerleri 7 fl ile 11 fl arası olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda OTH değerlerine göre hastalar; OTH≤7.4 fl= (grup 1); 7.5 fl≤OTH≤9.4 fl= (grup 2); 9.5 fl≤OTH≤11.4 fl= (grup 3) ve 11.5 fl≤OTH= (grup 4) olacak şekilde dört gruba ayrıldı. Yaşam süresi bakımından gruplar birbirleri ile karşılaştırıldı ve diz altı baypas yapılan hastalarda OTH'nin yaşam süresine olan etkisi araştırıldı.

Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov analiziyle değerlendirildi. Bu değerlendirmeye göre yaş, sigara, trombosit sayısı parametreleri normal dağılıma uygun olmadığından, incelemeler mortaliteye göre Mann Whitney U yöntemi ile yapıldı. Risk, cinsiyet ve ameliyat sonrası tedavi değişkenleri mortaliteye göre Pearson chi-square yöntemi ile araştırıldı. Ortalama trombosit hacmi sınıflarına göre

Tablo 1. Hastaların demografik verileri (n=117)

	Sayı	Yüzde
Erkek cinsiyet	96	82.1
Yaş (yıl)	60.6	
Vücut kütle indeksi (kg/m ²)	31.6	
Sigara (paket/yıl)	25.9	
Diabetes mellitus	63	53.84
Hipertansiyon	64	54.70
Hiperlipidemi	86	73.50

Tablo 2. Yaş, sigara miktarı ve trombosit sayısının mortalite üzerine etkisi

	Ort.±SS	p
Yaş	60.6±12.2	0.074
Sigara miktarı (paket/yıl)	25.9±29.7	0.882
Trombosit sayısı x10 ³	293.6±102.3	0.496

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma.

Tablo 3. Yaşayan ve şu anda yaşamayan hastaların risk* ve cinsiyet açısından karşılaştırılması

	Yaşayan		Yaşamayan		Toplam		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Risk*							
Yok	25	21.4	8	6.8	33	28.2	0.550
Var	59	50.4	25	21.4	84	71.8	
Cinsiyet							
Erkek	67	57.3	29	24.8	96	82.1	0.303
Kadın	17	14.5	4	3.4	21	17.9	

* Risk: Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara ve obezite risk faktörlerinden en az birini taşıyan hastalar.

yaşam sürelerinin incelenmesinde one-way ANOVA yöntemi kullanıldı.

BULGULAR

Yaşayan ve şu anda yaşamayan hastalar arasında yaş (p=0.074), sigara (p=0.882) ve trombosit sayısı (p=0.496) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı (Tablo 2). Cinsiyet (p=0.303) ve risk (p=0.550) değişkenlerine göre de mortalite grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Tablo 3).

Tüm hastaların tedavi protokolleri Tablo 4'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Ameliyat sonrası aldıkları tedavi protokolleri bakımından yaşayan ve şu anda yaşamayan hastalar karşılaştırıldıklarında yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p=0.278).

Yapılan istatistiksel analizde gruplara göre yaşam süreleri açısından anlamlı farklılık gözlemlendi (f=8.62, p<0.001). Bu farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını göstermek amacı ile post hoc yöntemlerden tukey HSD (Tukey's honestly significant difference) testi uygulandı ve sonuçta farklılığın 2. ve 3. gruplar-

daki aritmetik ortalamalardan kaynaklandığı görüldü. İkinci gruptaki hastaların yaşam süreleri ortalama 6.45 yıl iken 3. gruptaki hastaların ortalama yaşam süreleri 3.19 yıl olarak bulundu (Tablo 5 ve Şekil 1). Dolayısı ile OTH oranı 7.5 fl≤OTH≤9.4 fl olan 2. gruptaki hastaların OTH oranı 9.5 fl≤OTH≤11.4 fl olan 3. gruptaki hastalara göre anlamlı olarak daha uzun yaşadığı saptandı. Grupların diğer karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 6).

TARTIŞMA

Büyük trombosit hacmi, kardiyovasküler hastalıklarla güçlü bir ilişkiye sahiptir. Önceki çalışmalar OTH'nin trombosit aktivitesini gösterdiğini desteklemiştir.^[5,7,8] Büyük hacimli trombositler metabolik ve enzimatik yönden protrombotik olarak artmış tromboksan B2 ve glikoprotein 2b/3a reseptör ekspresyonu ile küçük hacimli trombositlere göre daha aktiftir.^[9,10] Geniş trombositler daha fazla kümeleşme ve *in vitro* olarak prostosiklinin antiagregan etkisini azaltma yeteneğine sahiptir.^[11,12] Ayrıca protrombotik faktör salgılayan daha fazla alfa granül içerirler.^[13,14] Bunun dışında

Tablo 4. Yaşayan ve şu anda yaşamayan hastaların aldıkları tedavi protokollerinin oranları (p=0.278)

	Mortalite					
	Yaşayan		Yaşamayan		Toplam	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Tedavi almayan	2	1.7	0	0	2	1.7
Varfarin	8	6.8	3	2.6	11	9.4
Asetil salisilik asit	44	37.6	26	22.2	70	59.8
Silostazol	2	1.7	0	0	2	1.7
Klopidogrel	2	1.7	0	0	2	1.7
Varfarin + asetil salisilik asit	16	13.7	3	2.6	19	16.2
Klopidogrel + asetil salisilik asit	8	6.8	1	0.9	9	7.7
Silostazol + asetil salisilik asit	2	1.7	0	0	2	1.7

Tablo 5. Ortalama trombosit hacmi gruplarının ortalama yaşam süreleri

OTH grup	Sayı	Yüzde	Ort.±SS
1 (≤ 7.4 fl)	9	7.7	5±1.9
2 ($7.5 \text{ fl} \leq \text{OTH} \leq 9.4 \text{ fl}$)	78	66.7	6.5±2.5
3 ($9.5 \text{ fl} \leq \text{OTH} \leq 11.4 \text{ fl}$)	26	22.2	3.2±3.3
4 ($11.5 \text{ fl} \leq \text{OTH}$)	4	3.4	3.5±1.7
<i>Toplam</i>	117	100	

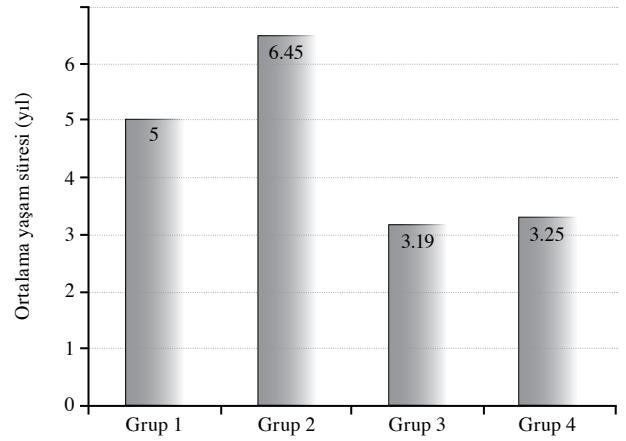
Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; OTH: Ortalama trombosit hacmi.

büyük trombositlerin ağısı yapısı ikili antiplatelet tedaviye zayıf yanıtın bağımsız bir göstergesidir.^[15]

Randon ve ark.^[16] venöz allogreftlerle diz altı baypas yapılan hastalarda bir, üç ve beş yıllık sağkalım oranların %87.4, %69.4 ve %64.5 olduğunu saptamışlardır. Ayrıca Illuminati ve ark.^[17] yaptıkları bir çalışmada distal baypas yapılan 75 yaş üstü hastalardaki sağkalım oranlarını iki yıllık %80 ve üç yıllık %43 olarak bildirmişlerdir. Bunun yanında Lauterbach ve ark.^[18] infra-popliteal baypas yapılan hastaların anket çalışmalarında bir yıllık ve üç yıllık mortalite oranlarını %31.6 ve %62 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmalardan da anlaşılacağı gibi diz altı baypas yapılan hastaların sağkalım oranlarının oldukça kısa olduğu görülmektedir.^[18]

Yaptığımız çalışmada diz altı baypas yapılan hastalarda OTH oranlarının yüksek olması ile sağkalımın kısa olması arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptandı. Ortalama trombosit hacmi oranı $7.5 \text{ fl} \leq \text{OTH} \leq 9.4 \text{ fl}$ arasında olan 2. gruptaki ortalama yaşam süresi 6.45 yıl bulunurken; OTH oranı $9.5 \text{ fl} \leq \text{OTH} \leq 11.4 \text{ fl}$ arasında olan 3. grupta ortalama yaşam süresi 3.19 yıl bulundu ($p < 0.005$). Dolayısı ile diz altı baypas yapılan hastalardan yüksek OTH oranına sahip olanların yaşam sürelerinin daha kısa olduğu görüldü. Bu hastaların takipleri sırasında daha yüksek riske sahip olduklarını basit bir hemogram incelemesindeki OTH oranıyla pratik olarak anlamının mümkün olacağı gösterildi.

Risk, cinsiyet, yaş, sigara miktarı ve trombosit sayısının sağkalıma olan etkisi anlamlı bulunmadı. Çalışmanın ileriki aşamalarında artan hasta sayısı ve



Şekil 1. Ortalama trombosit hacmi gruplarının ortalama yaşam süreleri.

takip süresi ile beraber bu faktörlerin de sağkalıma olan etkisi açısından anlam kazanabileceği öngörülmektedir.

Monaco ve ark.^[19] yaptıkları bir çalışmada femoropopliteal baypas yapılan hastalarda klopidogrel+ASA ile varfarin+ASA tedavilerini kıyaslamış ve mortalite açısından anlamlı bir fark saptamamıştır. Çalışmamızda hastalardan ikisine ameliyat sonrası hiçbir tedavi uygulamadı. Bu hastalarla, diğer tedavi protokollerini uygulayan hastalar, sağkalıma olan etki açısından karşılaştırıldığında aralarındaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0.278$). Ayrıca trombositler üzerinden etki gösteren kapsamlı çalışmalar yoktur. Fakat Erhart ve ark.,^[20] aspirin tedavisinin trombosit sayısına ve hacmine *in vivo* ve *in vitro* olarak anlamlı bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda bazı sınırlamalar bulunmaktadır. Hastaların mortalite nedenlerinin ortaya konmaması bunlardan bir tanesidir. Diabetes Mellitus, HT, hiperkolesterolemi, sigara ve obezitenin OTH'yi artırdığını gösteren çalışmalar vardır.^[21-23] Bunun gibi OTH'yi artıran nedenlere bakılmaksızın sadece direkt yüksek OTH değerlerinin sağkalım açısından risk teşkil ettiği gösterildi. Bir diğer sınırlama ise çalışmanın sadece Türk toplumu üzerinde yapılmış

Tablo 6. Ortalama trombosit hacmi gruplarının ortalama yaşam süreleri açısından birbirleri ile karşılaştırılması

	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4	
	Standart sapma	<i>p</i>	Standart sapma	<i>p</i>	Standart sapma	<i>p</i>	Standart sapma	<i>p</i>
Grup 1	–	–	1.593	0.989	1.725	0.094	2.182	0.449
Grup 2	1.593	0.989	–	–	0.868	<0.001	1.593	0.095
Grup 3	1.725	0.094	0.868	<0.001	–	–	1.725	0.094
Grup 4	2.182	0.449	1.593	0.095	1.725	0.094	–	–

olmasıdır. Diğer toplumlarda sonuçlar daha farklı olabilir. Ayrıca OTH değerinin zaman içerisinde değişkenlik gösterebilmesi de bir diğer sınırlayıcı faktördür.^[24]

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007;357:2482-94.
2. Michelson AD. Platelet function testing in cardiovascular diseases. *Circulation* 2004;110:e489-93.
3. Karpatkin S. Heterogeneity of human platelets. II. Functional evidence suggestive of young and old platelets. *J Clin Invest* 1969;48:1083-7.
4. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J* 2001;22:1561-71.
5. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7:157-61.
6. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, et al. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets* 2004;15:475-8.
7. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, 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;46:284-90.
8. 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;8:148-56. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03584.x.
9. O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. Platelet size in stroke patients. *Stroke* 1995;26:995-9.
10. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon GL, Slater DN. The relationship between platelet and megakaryocyte volumes. *Thromb Res* 1982;28:447-59.
11. Berger JS, Eraso LH, Xie D, Sha D, Mohler ER 3rd. Mean platelet volume and prevalence of peripheral artery disease, the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *Atherosclerosis* 2010;213:586-91. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.09.010.
12. Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract* 2009;63:1509-15. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02070.x.
13. Kaplan KL, Owen J. Plasma levels of beta-thromboglobulin and platelet factor 4 as indices of platelet activation in vivo. *Blood* 1981;57:199-202.
14. Martin JF, Shaw T, Heggie J, Penington DG. Measurement of the density of human platelets and its relationship to volume. *Br J Haematol* 1983;54:337-52.
15. Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M, Arikan 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;52:743-9. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.031.
16. Randon C, Jacobs B, De Ryck F, Beele H, Vermassen F. Fifteen years of infrapopliteal arterial reconstructions with cryopreserved venous allografts for limb salvage. *J Vasc Surg* 2010;51:869-77. doi: 10.1016/j.jvs.2009.11.062.
17. Illuminati G, Bertagni A, Caliò FG, Papaspyropoulos V. Distal polytetrafluoroethylene bypasses in patients older than 75 years. *Arch Surg* 2000;135:780-4.
18. Lauterbach SR, Torres GA, Andros G, Oblath RW. Infragenicular polytetrafluoroethylene bypass with distal vein cuffs for limb salvage: a contemporary series. *Arch Surg* 2005;140:487-93.
19. Monaco M, Di Tommaso L, Pinna GB, Lillo S, Schiavone V, Stassano P. Combination therapy with warfarin plus clopidogrel improves outcomes in femoropopliteal bypass surgery patients. *J Vasc Surg* 2012;56:96-105. doi: 10.1016/j.jvs.2012.01.004.
20. Erhart S, Beer JH, Reinhart WH. Influence of aspirin on platelet count and volume in humans. *Acta Haematol* 1999;101:140-4.
21. Sharpe PC, Trinick T. Mean platelet volume in diabetes mellitus. *Q J Med* 1993;86:739-42.
22. Tschoepe D, Roesen P, Esser J, Schwippert B, Nieuwenhuis HK, Kehrel B, et al. Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. *Semin Thromb Hemost* 1991;17:433-8.
23. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcıt F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract* 2005;59:981-2.
24. Martin JF, Plumb J, Kilbey RS, Kishk YT. Changes in volume and density of platelets in myocardial infarction. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287:456-9.