

## O Volume Médio Plaquetário Diminui na Presença de Fístula da Artéria Coronária?

*Does Mean Platelet Volume Decrease in the presence of Coronary Artery Fistula?*

Isa Sincer,<sup>1</sup> Yusuf Çekici,<sup>2</sup> Mehmet Cosgun,<sup>1</sup> Gulali Aktas,<sup>1</sup> Yilmaz Gunes,<sup>1</sup> Emrah Erdal,<sup>1</sup> Asli Kurtar Mansiroglu,<sup>1</sup> Mehmet Inanir<sup>1</sup>

Abant Izzet Baysal University Hospital,<sup>1</sup> Bolu – Turquia

Gaziantep Dr. Ersin Arslan Education and Research Hospital,<sup>2</sup> Gaziantep – Turquia

### Resumo

**Fundamento:** A fístula da artéria coronária (FAC) é uma conexão anormal que liga a artéria coronária a uma câmara cardíaca ou outro importante vaso sanguíneo. Vários estudos mostraram a associação entre o volume plaquetário médio (VPM) e as doenças cardiovasculares. Na literatura, não há estudo prévio sobre a associação entre os parâmetros hematológicos e a FAC congênita. Por essa razão, nosso objetivo foi investigar a relação do VPM com a FAC.

**Métodos:** Foram incluídos 70 pacientes com artérias coronárias normais e 50 com fístulas de artérias coronárias. Os parâmetros sanguíneos e bioquímicos de rotina foram medidos antes da arteriografia. As diferenças entre os grupos para as variáveis contínuas foram analisadas com o teste *t* ou teste de Mann-Whitney. Valores de *p* < 0,05 foram considerados significativos. A análise de regressão foi utilizada para encontrar preditores independentes de FAC.

**Resultados:** Os dados demográficos basais dos pacientes, incluindo idade e fatores de risco clínicos, foram semelhantes entre os grupos. Comparados à mediana do grupo controle (IIQ), os níveis de HDL-colesterol foram significativamente mais altos (*p* = 0,04) e os níveis de VPM foram significativamente mais baixos no grupo FAC (8,84 ± 1,71fL vs. 10,43 ± 1,34, *p* < 0,001). Na análise multivariada, apenas o VPM foi um preditor significativo de FAC (*p* < 0,001, IC 95% para OR: 0,438 (0,306-0,629)). Foi encontrada uma correlação negativa entre o VPM e fístulas no teste de correlação de Pearson (*r*: -0,454, *p* < 0,001). Um nível de VPM < 9,6 fL apresentou sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 80%, 68%, 71% e 78%, respectivamente (AUC = 0,766, IC 95%, 0,678-0,854) para a previsão de FAC.

**Conclusão:** O presente estudo sugere que o VPM pode diminuir no paciente com FAC. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(1):71-76)

**Palavras-chave:** Fístula Arteriovenosa; Doença da Artéria Coronariana; Volume Plaquetário Médio; Angiografia; Endotélio/disfunção.

### Abstract

**Background:** Coronary artery fistula (CAF) is an abnormal connection that links a coronary artery to a cardiac chamber or another major blood vessel. Several studies have shown the association between mean platelet volume (MPV) and cardiovascular diseases. In the literature, there is no previous study about the association between hematologic parameters and congenital CAF. For this reason, we aimed to investigate the association of MPV with CAF.

**Methods:** 70 patients with normal coronary arteries and 50 with coronary artery fistulas were included. Routine blood and biochemical parameters were measured before the arteriography. Differences between groups for continuous variables were analyzed with *t*-test or Mann-Whitney test. *P* values < 0.05 were considered significant. Regression analysis was used to find independent predictors of CAF.

**Results:** Baseline patient demographics, including age and clinical risk factors, were similar between the groups. Compared to the control group, median (IQR) High-density lipoprotein cholesterol (HDL) levels were significantly higher (*p*=0.04) and MPV levels were significantly lower in the CAF group (8.84 ± 1.71fL vs. 10.43 ± 1.34, *p* < 0.001). In the multivariate analysis, only MPV was a significant predictor of CAF (*p* < 0.001, 95% CI for OR: 0.438 (0.306-0.629)). A negative correlation was found between MPV and fistulae in Pearson's correlation test (*r*: -0.454, *p* < 0.001). An MPV level of < 9.6 fL showed sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of 80%, 68%, 71% and 78% respectively (AUC = 0.766, 95% CI, 0.678-0.854) for the prediction of CAF.

**Conclusion:** The present study suggests that MPV may decrease in patients with CAF. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(1):71-76)

**Keywords:** Arteriovenous Fistula; Coronary Artery Disease; Mean Platelet Volume; Angiography; Endothelium/dysfunction.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Isa Sincer •

Abant Izzet Baysal University Hospital - Department of Cardiology - Alpagut mah. 223 sok.no:20 Camlibel apt. BOLU, Bolu 14280 – Turquia

E-mail: isasincer@yahoo.com

Artigo recebido em 03/07/2018, revisado em 05/10/2018, aceito em 01/11/2018

DOI: 10.5935/abc.20190088

## Introdução

A fístula da artéria coronária (FAC) é uma conexão anormal que liga a artéria coronária a uma câmara cardíaca ou outro vaso sanguíneo principal.<sup>1</sup> No primeiro caso, embora a FAC geralmente seja congênita, o desenvolvimento e a disseminação de técnicas intervencionistas e cirúrgicas ao longo dos anos, com maior prevalência das formas adquiridas, levou a uma mudança na etiologia.<sup>2</sup> A FAC é frequentemente identificada incidentalmente na angiografia diagnóstica. Muito raramente, a isquemia pode ocorrer devido ao aumento da demanda miocárdica de oxigênio, apresentando-se com angina ou dispneia durante o esforço. A incidência exata da FAC não é certa, já que a taxa de subdiagnóstico é alta. No entanto, vários estudos relataram a presença de FAC em 0,13 a 0,22% dos adultos submetidos à angiografia coronária.<sup>3</sup> Cerca de 75% das FAC encontradas incidentalmente são pequenas e clinicamente silenciosas. Até 90% de todas as FAC são únicas, e as fístulas múltiplas estão presentes em 10,7–16% dos casos.<sup>4</sup> As fístulas da artéria coronária surgem mais comumente na artéria coronária direita (%50–60%) e frequentemente drenam para o lado direito do coração (80%).<sup>1</sup> Uma fístula entre uma artéria coronária e uma estrutura cardíaca do lado direito apresenta um fluxo contínuo da vasculatura coronariana para a câmara direita de baixa pressão. Quando o local de drenagem está localizado no átrio esquerdo ou na veia pulmonar, efetivamente ocorre um *shunt* esquerdo-esquerdo que determina uma sobrecarga de volume somente no lado esquerdo do coração. Essa sobrecarga de volume pode levar à disfunção endotelial. No caso de uma FAC de grande calibre, o fenômeno do roubo coronário pode desempenhar um papel na isquemia miocárdica.<sup>5</sup> Diversos estudos mostraram a associação entre o volume plaquetário médio (VPM) e doenças cardiovasculares.<sup>6,7</sup>

Na literatura, não há estudo anterior sobre a relação entre os parâmetros hematológicos e as fístulas coronarianas congênitas. Por esse motivo, nosso objetivo foi investigar a relação do VPM com a FAC.

## Métodos

Os dados angiográficos dos pacientes submetidos à angiografia coronária (AGC) entre fevereiro de 2014 e março de 2018 foram analisados retrospectivamente. Um total de 120 pacientes foi incluído: 70 pacientes com artérias coronárias normais e 50 com FAC sem estenose crítica associada. A angiografia coronária foi realizada devido a alterações isquêmicas no ECG, teste de esforço positivo ou cintilografia de perfusão miocárdica para isquemia.

Os achados clínicos e laboratoriais foram obtidos a partir da revisão dos prontuários dos pacientes. A hipertensão foi definida no caso de pressão arterial > 140/90 mmHg ou o fato de o paciente receber medicação anti-hipertensiva. A diabetes mellitus foi definida no caso de nível de glicose em jejum > 126 mg/dL ou o fato de o paciente receber medicação antidiabética. A presença de colesterol total > 200 mg/dL ou triglicérides > 150 mg/dL foi considerada como hiperlipidemia. Foram excluídos os pacientes com histórico de síndrome coronariana aguda nos últimos

6 meses, histórico de implante de stent coronariano ou cirurgia de revascularização miocárdica, cardiomiopatia hipertrófica ou dilatada idiopática, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal moderada a grave, disfunção hepática grave, fibrilação atrial, valvopatia grave, doenças inflamatórias sistêmicas (por exemplo, artrite reumatoide, lúpus eritematoso), malignidade, histórico de transfusão sanguínea nos últimos 3 meses, infecção recente (1 mês), leucemia ou trombocitopenia. O conselho institucional local aprovou o estudo.

Amostras de sangue venoso periférico foram retiradas dos pacientes admitidos para angiografia ou durante exames regulares de seguimento. Glicose sérica, creatinina, colesterol total, lipoproteína de alta densidade e lipoproteína de baixa densidade foram medidos utilizando um analisador bioquímico automático (Architect C8000, EUA). O hemograma completo e o volume das plaquetas foram determinados utilizando medidas simultâneas óticas e de impedância (Cell Dyn 3700; Abbott Diagnostics, Lake Forest, Illinois, EUA). Foram registrados os valores de plaquetas, linfócitos, monócitos, glóbulos brancos (WBC) e VPM para cada paciente.

As angiografias coronárias foram realizadas através da artéria radial ou femoral e foram avaliadas por três cardiologistas intervencionistas que desconheciam os dados clínicos e laboratoriais dos pacientes. Foram analisados a localização da fístula, o local da drenagem e o formato da fístula.

As análises estatísticas foram realizadas com o programa SPSS 18.0 Statistical Package for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA). A distribuição das variáveis nos grupos de estudo foi analisada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis com distribuição normal foram comparadas pelo teste *t* e expressas como média  $\pm$  desvio padrão. As variáveis sem distribuição normal foram comparadas com o teste U de Mann Whitney e expressas como mediana (intervalo interquartil). As variáveis qualitativas foram expressas em números e porcentagens. As diferenças entre os grupos independentes foram avaliadas pelo teste *t* de Student para variáveis quantitativas normalmente distribuídas, e teste U de Mann-Whitney para variáveis sem distribuição normal, enquanto o teste de qui-quadrado foi utilizado para variáveis qualitativas. O teste de correlação de Pearson foi utilizado para avaliar as correlações do VPM com a presença de FAC. A análise univariada foi utilizada para revelar a associação de variáveis com a presença de FAC. Posteriormente, para determinar os fatores prognósticos independentes da FAC, foi utilizado o modelo de regressão logística multivariada com o método *stepwise-forward*, com variáveis que foram consideradas significativas na análise univariada. A análise da Característica de Operação do Receptor (ROC, *Receiver Operating Characteristic*) foi realizada para encontrar a sensibilidade e especificidade do VPM com o objetivo de prever a presença de fístulas coronarianas. Todos os resultados foram considerados estatisticamente significativos para  $p < 0,05$ .

## Resultados

Os dados demográficos basais dos pacientes, incluindo idade e fatores de risco clínicos, foram semelhantes entre os

grupos, exceto que o número de mulheres foi significativamente menor no grupo com fístula. Medicamentos administrados anteriormente também foram comparáveis entre dois grupos (Tabela 1). Comparado ao grupo controle, o HDL-colesterol foi significativamente maior no grupo FAC. No entanto, a glicose sérica, a creatinina e outros níveis lipídicos não foram significativamente diferentes (Tabela 2).

Embora os níveis de plaquetas, linfócitos, monócitos e leucócitos não tenham sido significativamente diferentes entre os dois grupos, os níveis médios de VPM foram significativamente menores no grupo FAC ( $8,84 \pm 1,71$  fL vs.  $10,43 \pm 1,34$ ,  $p < 0,001$ ) (Tabela 2).

Na análise logística multivariada, o modelo *Forward-Stepwise*, incluindo o VPM, contagem de plaquetas, linfócitos, monócitos e WBC, revelou que apenas o VPM era um preditor significativo de FAC ( $p < 0,001$ , IC 95% para OR: 0,438 (0,306–0,629)). Uma correlação negativa significativa foi encontrada entre o VPM e fístulas no teste de correlação de Pearson ( $r: -0,454$ ,  $p < 0,001$ ). Um nível de VPM  $< 9,6$  fL apresentou sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 80%, 68%, 71% e 78%, respectivamente (AUC = 0,766, IC 95%, 0,678–0,854) para a predição da FAC. A precisão geral do VPM na determinação da FAC foi de 75% (Figura 1).

O diâmetro ventricular direito estava discretamente aumentado no grupo FAC. Outras medidas ecocardiográficas foram semelhantes (Tabela 3). As características angiográficas do grupo com fístula estão resumidas na Tabela 4.

## Discussão

Neste estudo, mostramos que os níveis de VPM estavam significativamente reduzidos no grupo com FAC em comparação com as artérias coronárias normais. Fístulas arteriais coronárias são geralmente assintomáticas. Os sintomas usuais incluem dispnéia, angina ou fadiga durante o esforço e, eventualmente, arritmias. Ocasionalmente, a insuficiência cardíaca congestiva pode acontecer na infância.<sup>8-11</sup> Em adultos, a isquemia miocárdica pode ocorrer devido a roubo do fluxo coronariano.<sup>12</sup>

Em nosso estudo, os diâmetros diastólicos finais do ventrículo direito do grupo com fístula foram estatisticamente maiores do que os do grupo controle nos achados ecocardiográficos. As alterações fisiopatológicas na FAC dependem da diferença de pressão entre a origem da fístula e a sua localização e tamanho.<sup>1</sup> Essa diferença de pressão determina o comprimento, a largura e a tortuosidade da fístula.<sup>1</sup> Um *shunt* esquerdo-direito ocorre em mais de 90% dos casos.<sup>1</sup> Quando a fístula drena para o lado direito do coração, ocorre um fluxo contínuo a partir da fístula devido à presença de baixas pressões nas câmaras direitas, a carga volumétrica é aumentada para o lado direito do coração e, consequentemente, para o leito vascular pulmonar e para as câmaras cardíacas esquerdas. Entretanto, quando a fístula drena para as câmaras cardíacas esquerdas, o fluxo sanguíneo pulmonar não aumenta. Portanto, similar aos nossos achados, a dilatação da câmara cardíaca direita é mais frequente do que a dilatação das câmaras esquerdas. Especialmente no caso de uma FAC de grande calibre, o desvio do sangue para longe da circulação coronária normal, pode resultar na ocorrência do fenômeno de roubo do fluxo coronário e, consequentemente, em isquemia.<sup>1</sup>

Os analisadores hematológicos automáticos calculam o VPM em testes de rotina. O VPM é afetado pela inflamação e é aceito como marcador de ativação plaquetária.<sup>13</sup> Várias doenças, como a síndrome metabólica, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico agudo e diabetes mellitus têm sido relacionadas com o aumento do VPM.<sup>13,14</sup> Por outro lado, níveis reduzidos de VPM foram relatados em indivíduos com artrite reumatoide, pólipos nasais e espondilite anquilosante.<sup>15,16</sup> Da mesma forma, vários estudos na literatura relataram níveis reduzidos de VPM na síndrome do intestino irritável.<sup>17,18</sup> Tem sido proposto que valores menores e maiores de VPM em diferentes condições estão relacionados a estados inflamatórios de alto e baixo grau. Gasparyan et al.,<sup>19</sup> relataram que doenças caracterizadas por inflamação acentuada (por exemplo, artrite reumatoide) estão associadas a valores mais baixos de VPM, enquanto a inflamação de baixo grau (por exemplo, pólipos nasais, doença de Behçet) está relacionada com níveis aumentados de VPM.<sup>19</sup>

**Tabela 1 – Características gerais dos grupos de estudo**

Características basais	Fístula (n = 50)	Controle (n = 70)	p
Idade (média ± DP) (anos)	58 ± 12	55 ± 8	0,123 <sup>a</sup>
Masculino/feminino	32/18	24/46	0,001 <sup>b</sup>
Hipertensão (%)	14 (28%)	13 (19%)	0,223 <sup>b</sup>
Tabagismo	24 (48%)	35 (50%)	0,829 <sup>b</sup>
Histórico familiar	10 (20%)	12 (17%)	0,115 <sup>b</sup>
Diabetes Mellitus	12 (24%)	9 (13%)	0,113 <sup>b</sup>
Ácido Acetilsalicílico	17 (34%)	21(30%)	0,119 <sup>b</sup>
Estatina	15 (30%)	18 (26%)	0,143 <sup>b</sup>
Inibidor da ECA	2 (4%)	3 (4%)	0,938 <sup>b</sup>
Betabloqueador	17 (34%)	20 (29%)	0,26 <sup>b</sup>

ECA: enzima conversora de angiotensina, DP: desvio padrão, os dados foram comparados com o teste t de Student (<sup>a</sup>) e o teste qui-quadrado (<sup>b</sup>).

Tabela 2 – Dados laboratoriais da coorte do estudo

	Fístula (n = 50)	Controle (n = 70)	p
Creatinina (mg/dL)	0,80 (0,30)	0,80 (0,22)	0,50 <sup>a</sup>
Glicemia de jejum (mg/dL)	98 (57)	101(17)	0,90 <sup>a</sup>
LDL-Colesterol (mg/dL)	111 (48)	101(56)	0,47 <sup>a</sup>
HDL-Colesterol (mg/dL)	42 (16)	44(24)	0,04 <sup>a</sup>
Triglicérides (mg/dL)	150 (115)	157(107)	0,49 <sup>a</sup>
Colesterol total (mg/dL)	190 (54)	187(54)	0,56 <sup>a</sup>
Hematócrito (%)	42 (7)	41(6)	0,45 <sup>a</sup>
Monócitos (x10 <sup>3</sup> µl)	0,61(0,36)	0,62(0,24)	0,42 <sup>a</sup>
Hemoglobina (gr/dL)	13,9 ± 1,8	13,3 ± 1,9	0,12 <sup>b</sup>
VPM (fL)	8,84 ± 1,71	10,43 ± 1,34	< 0,001 <sup>b</sup>
Contagens de plaquetas (k/mm <sup>3</sup> )	271 ± 82,72	268 ± 78	0,85 <sup>b</sup>
Linfócitos (x10 <sup>3</sup> µL)	2,37 ± 0,751	2,46 ± 1,01	0,60 <sup>b</sup>
WBC (x10 <sup>3</sup> µL)	8,2 ± 3,1	6,35 ± 2,01	0,18 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Dados sem distribuição normal apresentados como mediana (intervalo interquartil), <sup>a</sup> comparação com teste U de Mann Whitney, <sup>b</sup> comparação com teste t. VPM: volume plaquetário médio; WBC: glóbulos brancos; LDL: lipoproteína de baixa densidade colesterol; HDL: lipoproteína de alta densidade colesterol.

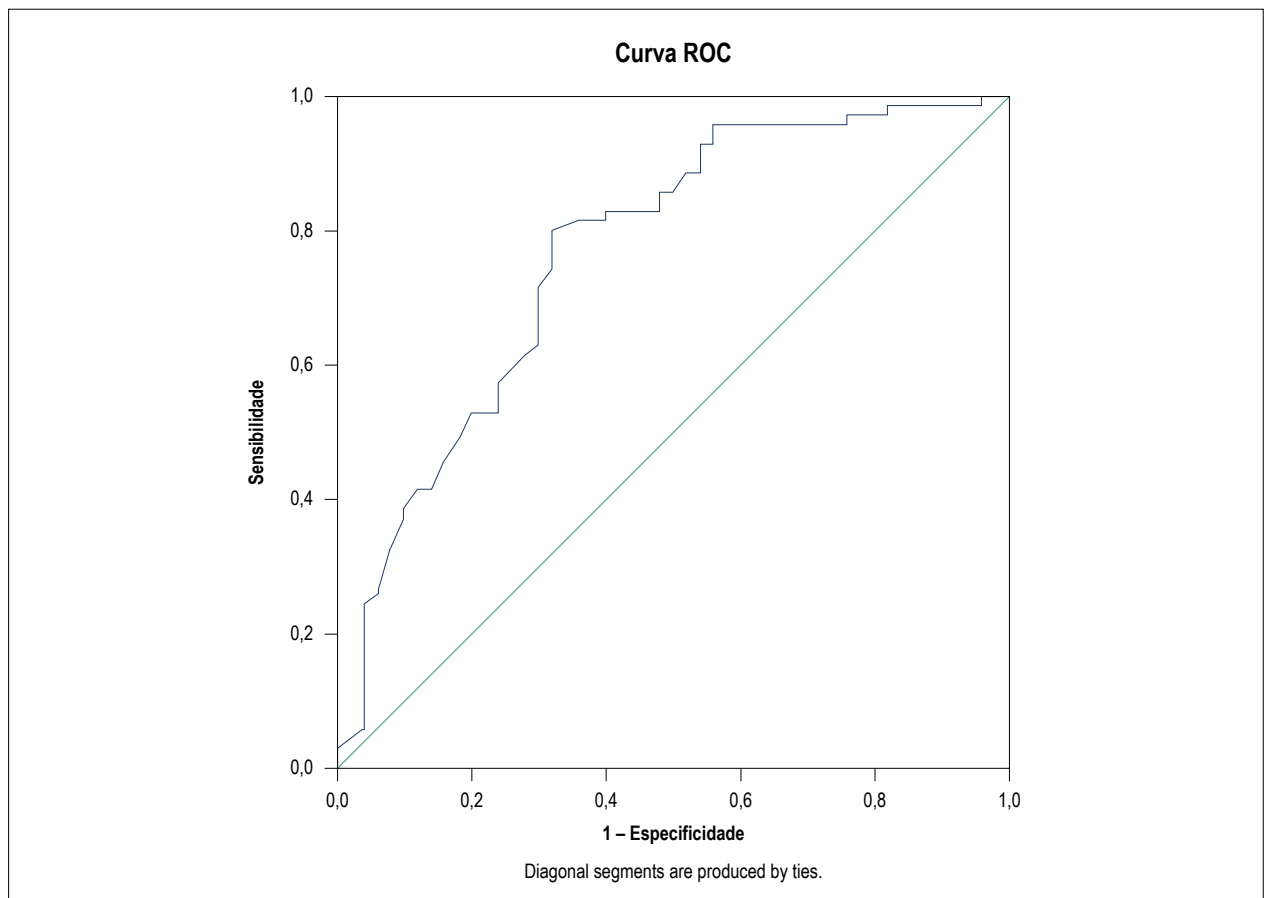


Figura 1 – Segmentos diagonais são produzidos por laços.

**Tabela 3 – Achados ecocardiográficos da população estudada**

Variáveis	Fístula	Controle	p
Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (cm)	4,7 ± 0,65	4,6 ± 0,53	0,22
Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (cm)	3,4 ± 0,86	3,3 ± 0,72	0,123
Fração de ejeção (%)	61,4 ± 8,9	63,1 ± 0,76	0,11
Diâmetro diastólico final do ventrículo direito (cm)	2,87 ± 0,81	2,46 ± 0,4	0,04
Diâmetro do átrio esquerdo (cm)	3,3 ± 0,64	3,4 ± 0,71	0,19

**Tabela 4 – Achados angiográficos da fístula**

Variáveis	N (%)
<b>Origem da fístula</b>	
ACD	16(32%)
ADA	15(30%)
CX	15(30%)
TCE	4(8%)
<b>Local de drenagem das fístulas</b>	
Artéria pulmonar	15(30%)
Ventrículo direito	17(34%)
Átrio direito	5(10%)
Ventrículo esquerdo	13(26%)
<b>Formato das fístulas</b>	
Em linha reta	4(8%)
Única tortuosa	21(42%)
Múltiplas tortuosas	25(50%)

ACD: artéria coronária direita; ADA: artéria descendente anterior; Cx: artéria circunflexa; TCE: tronco da coronária esquerda.

O valor do VPM foi maior na maioria das doenças cardiovasculares.<sup>13,14</sup> No entanto, curiosamente, descobrimos que o VPM em pacientes com FAC é menor do que nos grupos controle. Portanto, especulamos que, ao contrário das síndromes coronarianas agudas, a FAC pode estar associada a uma carga inflamatória baixa, mas contínua. Infelizmente, este é o primeiro estudo na literatura que avaliou o VPM na FAC. Outro autor sugeriu que as plaquetas ativadas tendem a aumentar e causar uma elevação no valor do VPM, e podem ser utilizadas nesse processo inflamatório ativo, deixando as plaquetas menores, causando uma redução no VPM.<sup>20</sup> Por outro lado, outros autores especulam que a superprodução de citocinas pró-inflamatórias e reagentes de fase aguda podem suprimir as dimensões das plaquetas ao interferir na megacariopoiese na medula óssea.<sup>13</sup> Foi observado que o HDL-colesterol tem efeitos moduladores na disfunção endotelial através de efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios.<sup>21</sup> Níveis reduzidos de HDL-colesterol em indivíduos com FAC, em comparação com os controles, podem ser a causa subjacente da disfunção endotelial na FAC, mas estudos prospectivos ainda são necessários para que isso seja confirmado.

O desenho transversal retrospectivo e de centro único são duas limitações importantes do presente artigo.

Outra limitação poderia ser a coorte de estudo relativamente pequena. Até onde sabemos, não há dados sobre a associação entre inflamação e a FAC. A falta de análise dos marcadores inflamatórios é outra limitação importante. No entanto, que seja de nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a relatar uma associação entre FAC e VPM.

## Conclusão

O presente estudo sugere que um valor menor de VPM pode estar associado à FAC. Embora um valor de VPM elevado esteja bem estabelecido em condições com maior mortalidade cardiovascular, esta é a primeira vez em que um VPM mais baixo é encontrado em uma doença cardíaca com baixa mortalidade. Portanto, sugerimos o uso do VPM na determinação de pacientes com FAC, uma vez que é um teste de baixo custo e de simples realização.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Sincer I, Cosgun M, Gunes Y, Mansiroglu AK, Inanir M; Obtenção de dados: Sincer I, Çekici Y, Cosgun M, Erdal E, Mansiroglu AK, Inanir M; Análise e interpretação dos dados: Sincer I, Çekici Y, Aktas G, Gunes Y; Análise estatística: Sincer I, Cosgun M, Aktas G, Erdal E; Redação do manuscrito: Aktas G, Gunes Y, Erdal E, Mansiroglu AK, Inanir M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sincer I, Çekici Y, Aktas G, Gunes Y.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Abant İzzet Baysal University Hospital sob o número de protocolo 68246970/903-99. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

## Referências

1. Buccheri D, Chirco PR, Geraci S, Caramanno G, Cortese B. Coronary artery fistulae: anatomy, diagnosis and management strategies. *Heart Lung Circ.* 2018; 27 (8):940-51.
2. Said SA, el Gamal MI, van der Werf T. Coronary arteriovenous fistulas: collective review and management of six new cases--changing etiology, presentation, and treatment strategy. *Clin Cardiol.* 1997; 20 (9):748-52.
3. Latson LA. Coronary artery fistulas: how to manage them. *Cathet Cardiovasc Interv.* 2007; 70 (1):110-16.
4. Challoumas D, Pericleous A, Dimitrakaki IA, Danelatos C, Dimitrakakis G. Coronary arteriovenous fistulae: a review. *Int J Angiol.* 2014; 23 (1):1-10.
5. Gowda RM, Vasavada BC, Khan IA. Coronary artery fistulas: clinical and therapeutic considerations. *Int J Cardiol.* 2006; 107 (1):7-10.
6. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2003; 9 (3):177-90.
7. Ege MR, Acikgoz S, Zorlu A, Sincer I, Guray Y, Guray U, et al. Mean platelet volume: an important predictor of coronary collateral development. *Platelets.* 2013;24(3):200-4.
8. Wilde P, Watt I. Congenital coronary artery fistulae: six new cases with a collective review. *Clin Radiol.* 1980; 31(3):301-11.
9. McNamara JJ, Gross RE. Congenital coronary artery fistula. *Surgery.* 1969; 65 (1):59-69.
10. Alkhulaifi AM, Horner SM, Pugsley WB, Swanton RH. Coronary artery fistulas presenting with bacterial endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 1995; 60(1):202-4.
11. Skimming JW, Walls JT. Congenital coronary artery fistula suggesting a "steal phenomenon" in a neonate. *Pediatr Cardiol.* 1993;14(3):174-5.
12. Qureshi SA. Coronary arterial fistulas. *Orphanet J Rare Dis.* 2006; 1(1):51
13. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1996;7(2):157-61.
14. Dastjerdi MS, Emami T, Najafian A, Amini M. Mean platelet volume measurement, EDTA or citrate? *Hematology.* 2006;11(5):317-9.
15. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2008;75(3):291-4.
16. Aktas G, Sit M, Tekce H, Alcelik A, Savli H, Simsek T, et al. Mean platelet volume in nasal polyps. *The West Indian Med J.* 2013; 62(6):515-8.
17. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, Potamianos SP, Kosmadaki MG, Koutroubakis IE, et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(3):776-81.
18. Jaremo P, Sandberg-Gertzen H. Platelet density and size in inflammatory bowel disease. *Thromb Haemost.* 1996;75(4):560-1.
19. Gasparyan AY, Ayzvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des.* 2011;17(1):47-58.
20. Polinska B, Matowicka-Karna J, Kemon H. Assessment of the influence of the inflammatory process on the activation of blood platelets and morphological parameters in patients with ulcerative colitis (colitis ulcerosa). *Folia Histochem Cytol.* 2011;49(1):119-24.
21. Natarajan P, Ray KK, Cannon CP. High-density lipoprotein and coronary heart disease: current and future therapies. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1283-99.

