



Mean Platelet Volume sebagai Faktor Prognostik Sepsis pada Anak

Ria Puspitasari, Rina C. Saragih, Munar Lubis

Divisi Emergensi Rawatan Intensif Anak (ERIA),

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP. H. Adam Malik, Medan, Indonesia

ABSTRAK

Sepsis adalah kondisi klinis disfungsi organ yang berpotensi mengancam nyawa. Skor *Pediatric Logistic Organ Dysfunction 2* (PELOD-2) sering digunakan untuk memprediksi kematian pasien sepsis. Sebagian besar penelitian menemukan adanya peningkatan nilai MPV pada pasien sepsis, baik neonatus maupun dewasa. Nilai MPV dapat dijadikan salah satu parameter untuk menilai prognosis pasien sepsis.

Kata kunci: MPV, sepsis

ABSTRACT

Sepsis is a clinical condition of organ dysfunction that potentially life-threatening. *Pediatric Logistic Organ Dysfunction 2* (PELOD-2) is used to predict mortality in patients with sepsis. Many studies found increased MPV value in sepsis (neonates and adults). MPV can become a prognostic parameter in sepsis. **Ria Puspitasari, Rina C. Saragih, Munar Lubis. Mean Platelet Volume as Prognostic Factor in Sepsis in Pediatrics**

Keywords: MPV, sepsis

PENDAHULUAN

Sepsis adalah kondisi klinis disfungsi organ yang berpotensi mengancam nyawa disebabkan oleh respons pejamu terhadap infeksi.¹ Sepsis dan syok septik adalah masalah kesehatan utama yang mempengaruhi jutaan orang di seluruh dunia setiap tahun.¹ Angka kejadian sepsis di Amerika Serikat adalah 0,56 kasus per 1000 populasi per tahun. Insidens tertinggi pada kelompok usia bayi (5,16 kasus per 1000 populasi per tahun) dan menurun tajam pada kelompok usia 10-14 tahun (0,2 kasus per 1000 populasi per tahun).² Di unit perawatan anak Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM), 19,3% dari 502 pasien anak yang dirawat mengalami sepsis, dengan angka mortalitas 54%.³

Profil hematologik, seperti hematokrit, leukosit, dan platelet digunakan pada berbagai skor prediksi prognosis seperti skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), *Multiple Organ Dysfunction Score* (MODS), dan *Logistic Organ Dysfunction Score* (LODS). Pada populasi pediatrik, skor *Pediatric Logistic Organ Dysfunction* (PELOD) 2 sering digunakan untuk memprediksi kematian pada pasien sepsis.⁴

Saat ini banyak peneliti mempelajari volume *platelet*, karena dapat menggambarkan fungsi *platelet* lebih baik dibandingkan jumlah *platelet*. *Mean volume platelet* (MPV) yang memberikan gambaran ukuran *platelet* telah rutin dilaporkan pada pemeriksaan darah lengkap. Meningkatnya nilai MPV menandakan adanya peningkatan produksi dan aktivasi *platelet*. Studi klinis menunjukkan asosiasi antara nilai MPV tinggi dan kejadian tromboembolik, juga kejadian kardiovaskuler dan serebrovaskuler.⁵

Namun peran MPV pada penyakit kritis, khususnya kasus sepsis pada anak, masih belum dipahami sepenuhnya. Banyak studi kohort menunjukkan kaitan antara MPV dan prognosis yang lebih buruk pada pasien sakit kritis, namun beberapa studi lainnya menunjukkan sebaliknya. Tulisan ini membahas peran MPV sebagai faktor prognostik pada pasien sepsis anak.

SEPSIS

Definisi

Sepsis merupakan peradangan sistemik berat dengan patogen yang bersifat invasif. Respons

imun yang dimediasi oleh pelepasan berbagai mediator inflamasi, dapat menyebabkan syok, kegagalan multiorgan, bahkan kematian.⁶

Pada awal tahun 1990-an, *American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine* (SCCM) mengeluarkan pernyataan mengenai definisi sindrom respons inflamasi sistemik (SIRS), sepsis, sepsis berat, syok septik, yang menekankan kesinambungan antara inflamasi akut hingga disfungsi organ.⁷ Pada Februari 2016, *European Society of Intensive Care Medicine dan Society of Critical Care Medicine* (SCCM) menerbitkan konsensus terbaru terkait definisi sepsis dan kriteria klinis.^{1,7} Perubahan tersebut antara lain:

- Istilah sepsis dan sepsis berat dihapuskan.
- Sepsis didefinisikan sebagai keadaan disfungsi organ yang mengancam nyawa akibat respons tidak terkontrol terhadap suatu infeksi.
- Disfungsi organ didefinisikan menggunakan skor SOFA.
- Syok septik didefinisikan sebagai kelompok sepsis dengan gangguan sirkulasi dan seluler atau metabolik cukup berat, berhubungan dengan risiko

Alamat Korespondensi email: crystal.ria37@gmail.com



mortalitas lebih tinggi.

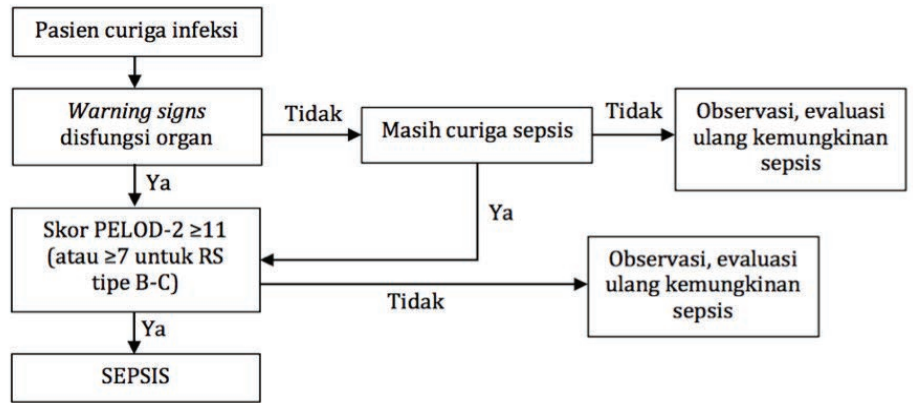
Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) pada tahun 2016 menerbitkan panduan Diagnosis dan Tatalaksana Sepsis pada Anak. Pada panduan tersebut, sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam kehidupan akibat disregulasi respons imun terhadap infeksi.⁸

Diagnosis

Diagnosis sepsis ditegakkan berdasarkan adanya: (1) Infeksi, meliputi (a) faktor predisposisi infeksi, (b) tanda atau bukti infeksi yang sedang berlangsung, (c) respons inflamasi, dan (2) Tanda disfungsi/gagal organ.⁸

(1) Infeksi⁸

Kecurigaan infeksi didasarkan pada predisposisi infeksi, tanda infeksi, dan reaksi inflamasi. Faktor-faktor predisposisi infeksi meliputi faktor genetik, usia, status nutrisi, status imunisasi, komorbiditas (asplenia, penyakit kronis, transplantasi, keganasan, kelainan bawaan), dan riwayat terapi (steroid,



Gambar 1. Alur penegakan diagnosis sepsis⁸

antibiotik, tindakan invasif).⁸

Tanda infeksi berdasarkan pemeriksaan klinis yang ditandai demam atau hipotermia, atau adanya fokus infeksi, dan pemeriksaan laboratorium, yaitu pemeriksaan darah tepi, morfologi darah tepi (granula toksik, *Dohle body*, dan vakuola sitoplasma memiliki sensitivitas 80% untuk prediksi infeksi), *c-reactive protein* (CRP), dan prokalsitonin,

secara berkala. Sepsis memerlukan bukti adanya mikroorganisme melalui pemeriksaan apus Gram, hasil biakan, atau *polymerase chain reaction* (PCR). Pencarian fokus infeksi juga harus dilakukan.

Secara klinis respons inflamasi terdiri dari:⁸

- Demam atau hipotermia.
- Takikardia atau peningkatan denyut jantung yang tidak dapat dijelaskan lebih

Tabel. *Pediatric Logistic Organ Dysfunction* (PELOD) 2⁸

Disfungsi organ dan variabel	Poin Berdasarkan Tingkat Keparahan						
	0	1	2	3	4	5	6
Neurologi <i>Glasgow Coma Score</i>	≥11	5-10			3-4		
<i>Pupillary reaction</i>	Keduanya reaktif					Keduanya non-reaktif	
Kardiovaskuler							
Laktatemia (mmol/L)	< 5,0	5,0-10,9			≥ 11,0		
<i>Mean arterial pressure</i> (mmHg)							
0 - < 1 bulan	≥ 46		31 - 45	17 - 30			≤ 16
1 - 11 bulan	≥ 55		39 - 54	25 - 38			≤ 24
12 - 23 bulan	≥ 60		44 - 59	31 - 43			≤ 30
24 - 59 bulan	≥ 62		46 - 61	32 - 44			≤ 31
60 - 143 bulan	≥ 65		49 - 64	36 - 48			≤ 35
≥ 144 bulan	≥ 67		52 - 68	38 - 51			≤ 37
Renal							
Kreatinin (µmol/L)							
0 - < 1 bulan	≤ 69		≥ 70				
1 - 11 bulan	≤ 22		≥ 23				
12 - 23 bulan	≤ 34		≥ 35				
24 - 59 bulan	≤ 50		≥ 51				
60 - 143 bulan	≤ 58		≥ 59				
≥ 144 bulan	≤ 92		≥ 93				
Respiratori							
PaO ₂ (mmHg)/FiO ₂	≥ 61		≤ 60				
PaCO ₂ (mmHg)	≤ 58	59 - 94		≥ 95			
Ventilasi invasif	Tidak			ya			
Hematologi							
Hitung sel darah putih (x10 ⁹ /L)	> 2		≤ 2z z				
Platelet (x10 ⁹ /L)	≥ 142	77-141	≤ 76				



dari 0,5 sampai 4 jam.

- Bradikardia (pada anak <1 tahun) atau penurunan denyut jantung yang tidak dapat dijelaskan selama lebih dari 0,5 jam,
- Takipneu.

(2) Kecurigaan Disfungsi Organ⁸

Kecurigaan disfungsi organ jika ditemukan salah satu dari 3 tanda klinis, yaitu penurunan kesadaran, gangguan kardiovaskuler, atau gangguan respirasi. Lima sistem organ yang menjadi penanda disfungsi organ adalah kardiovaskuler, respiratori, hematologi, renal, dan neurologi.^{10,11}

(3) Kriteria Disfungsi Organ⁸

Disfungsi organ meliputi disfungsi sistem kardiovaskuler, respirasi, hematologi,

neurologi, dan renal. Adanya disfungsi organ ditegakkan berdasarkan skor PELOD-2. Diagnosis sepsis ditegakkan bila skor ≥ 11 yang berkaitan dengan mortalitas $\geq 30,5\%$ (atau ≥ 7 pada pusat kesehatan tipe B atau C yang berkaitan dengan risiko mortalitas $\geq 7\%$).

Patofisiologi

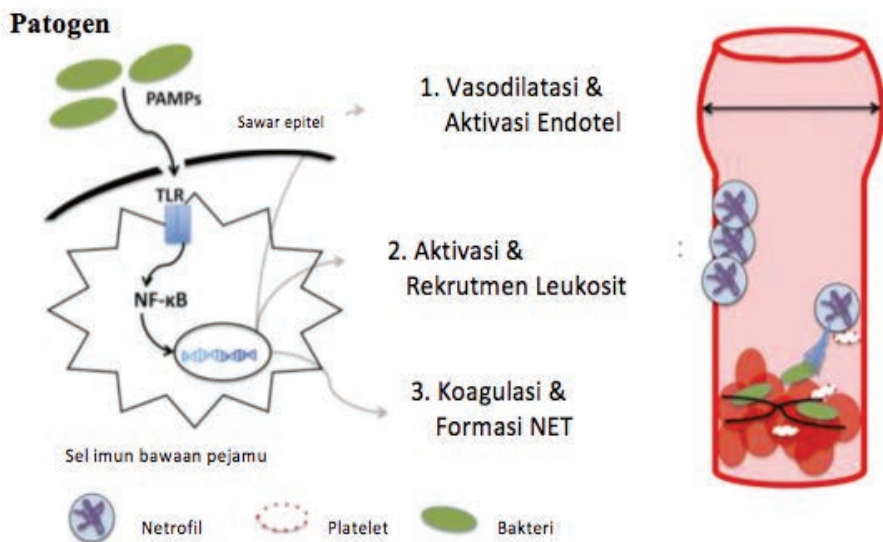
Setelah infeksi awal, patogen mulai bermultiplikasi secara lokal. Terjadi persaingan antara patogen dan kemampuan pejamu untuk membunuh patogen. Sistem pertahanan dini mendeteksi serangan mikroorganisme melalui *pathogen recognition receptors*, yakni *toll-like receptors* (TLR), yang mengenali motif makromolekul dari mikroorganisme. Stimulasi *toll-like receptors* memicu kaskade transduksi sinyal yang mengaktifasi *nuclear factor B* (NF-

B,) yang menimbulkan pelepasan sitokin dan kemokin. Hal ini menyebabkan vasodilatasi lokal, peningkatan permeabilitas vaskuler, perekrutan neutrofil dan monosit, dan koagulopati lokal. Eradikasi patogen tahap awal ini dapat melindungi pejamu. Jika proses ini gagal, dapat terjadi infeksi sistemik dan peradangan sistemik (sepsis).⁹

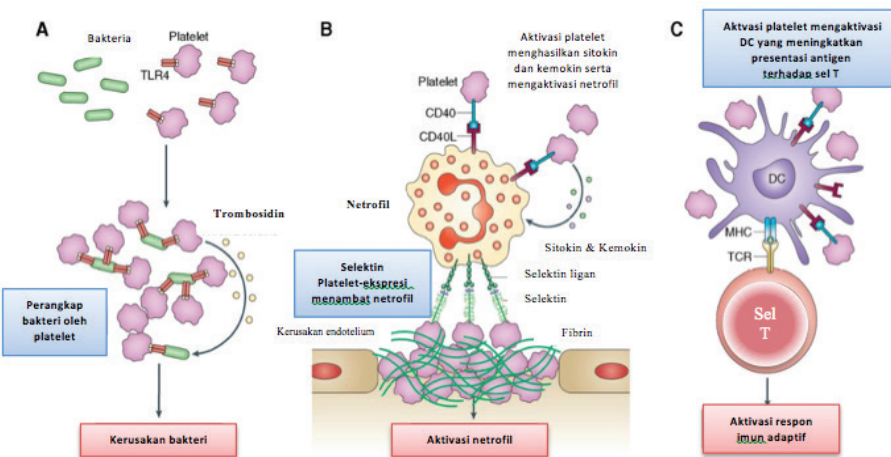
Ketidakeimbangan antara proinflamasi dan respons anti-inflamasi menyebabkan kerusakan jaringan, kegagalan multi-organ, dan kematian yang disebabkan sepsis.⁹

Mean Platelet Volume

Mean platelet volume (MPV) adalah sebuah tes sederhana dan ekonomis yang mudah diinterpretasi dan secara rutin diukur dengan alat penghitung sel otomatis pada pemeriksaan darah lengkap. Pemeriksaan ini menunjukkan volume, fungsi, dan aktivasi *platelet*. Variasi volume dapat sebagai hasil berbagai diferensiasi megakariosit dalam hubungan dengan agen produksi di sumsum tulang daripada penuaan *platelet* dalam sirkulasi. Nilai normal pada anak-anak adalah 7,4-10,4 fL (femtoliters). *Platelet* besar dikenal sebagai *stress platelet* mengandung lebih banyak granula dan materi protrombotik. Peningkatan MPV berhubungan dengan peningkatan pertumbuhan megakariosit sebagai respons terhadap stres trombopoietik. Penyakit di mana terjadi peningkatan produksi *platelet* yang disertai dengan makrotrombositosis berkaitan dengan peningkatan kerusakan dan pelepasan tiba-tiba dari sel yang baru diproduksi, di mana *platelet* muda adalah besar, padat, dan lebih aktif.^{10,11}



Gambar 2. Respons rejamu terhadap patogen¹³



Gambar 3. Mekanisme kerja platelet teraktivasi terhadap respons imun¹²

Mean Platelet Volume pada Sepsis

Aktivasi *platelet* dapat memediasi interaksi sel dan mempengaruhi respons imun bawaan, dengan cara berikut:¹²

- A. Ekspresi TLR *platelet* menyebabkan *platelet* teraktivasi membunuh bakteri dengan memproduksi *thrombosidins*, atau dengan mengagregasi bakteri untuk dieliminasi oleh fagosit.
- B. *Platelet* berinteraksi dengan berbagai sel imun, termasuk leukosit. *Platelet* yang teraktivasi meningkatkan ekspresi P-selektin, CD154, sitokin inflamasi dan kemokin, dan mendorong perlekatan dengan neutrofil pada endothelium yang rusak.
- C. *Platelet* dapat mengaktifasi monosit dan



sel dendritik, melalui interaksi CD40-CD154, yang menyebabkan peningkatan presentasi antigen ke sel T dan meningkatkan respons imun adaptif.¹²

Peningkatan konsumsi *platelet* menyebabkan produksi dan aktivasi *platelet* meningkat sehingga menghasilkan *platelet* yang berukuran lebih besar. Nilai MPV menggambarkan ukuran *platelet* secara keseluruhan. Peningkatan aktivitas *platelet* berhubungan dengan peningkatan volume *platelet* itu sendiri. Peningkatan MPV pada keadaan sepsis mungkin sebagai kompensasi terhadap percepatan destruksi *platelet* akibat sepsis.¹³

Pada tahun 1983, Van der Lelie, dkk. mengukur nilai MPV pada 25 pasien septikemia, 13 di antaranya memiliki nilai MPV meningkat. Pasien yang merespon pemberian antibiotik mengalami penurunan nilai MPV setelah 1 minggu terapi. Namun, 9 dari 11 pasien infeksi berkepanjangan terus mengalami peningkatan MPV 7 hari setelah terapi. Empat pasien yang pada akhirnya meninggal memiliki nilai MPV meningkat pada hari meninggalnya. Temuan tersebut menunjukkan peningkatan nilai MPV berkaitan dengan infeksi yang invasif dan nilai yang terus meningkat menunjukkan terapi inadekuat.¹⁴

Pada tahun 2006, studi prospektif oleh Becchi C, dkk. pada 70 pasien sepsis menunjukkan bahwa terdapat korelasi negatif antara nilai MPV dan tren perjalanan sepsis menggunakan nilai SOFA. Hal tersebut cukup berbeda dengan studi sebelumnya bahwa nilai MPV berbanding terbalik dengan derajat keparahan sepsis. Uji regresi logistik menunjukkan bahwa MPV <9,7 fl memberikan OR 3,04; $p < 0,05$.¹⁵

Studi Oncel, dkk. (2012) menunjukkan perbedaan nyata antara kelompok sepsis neonatorum dan populasi neonatus sehat; pasien sepsis memiliki nilai MPV lebih tinggi bermakna dibandingkan kelompok sehat.¹⁶

Studi Catal F, dkk. (2014) menunjukkan perbedaan bermakna jumlah *platelet* dan rasio MPV/PDW (*platelet distribution width*) antara kelompok kontrol dan sepsis. Nilai MPV memiliki performa diagnostik sepsis cukup baik (Sn 97,8%; Sp 78,7%) dengan nilai *cut-off* 10,35 fl; nilai *cut-off* 10,75 fl memiliki sensitivitas 95,2% dan spesifisitas 84,9% dalam memprediksi kematian saat diagnosis sepsis

ditegaskan.¹⁷

Studi retrospektif Gao, dkk. pada pasien syok septik ($n = 124$) menunjukkan nilai MPV yang lebih tinggi pada kelompok *non-survivor*. Di antara parameter *platelet* lainnya (PDW, *Platelet-large cell ratio* [P-LCR] *platelet crit* [PCT] dan jumlah *platelet*), MPV merupakan parameter dengan nilai prognostik paling baik pada pasien syok septik (AUC= 0,81) menggunakan *cut-off* 10,5 fl.¹⁸

Studi retrospektif berbeda oleh Gao, dkk. mempelajari perubahan berbagai parameter pada pasien syok septik, menunjukkan peningkatan nilai MPV pada pasien syok septik yang meninggal dibandingkan yang hidup [11,2 (95% IK 10,5-12,5) fl vs 10,3 (95% IK 9,7-11,0) fl, RR= 3,362; $p = 0,009$]. Tidak ditemukan perbedaan bermakna nilai PDW, PCT, PLCR, dan jumlah *platelet* antar kedua kelompok. Berdasarkan uji kurva ROC didapatkan nilai AUC 0,812, sensitivitas 81,82%, spesifisitas 65,71% dengan nilai *cut-off* 10,5 fl.¹⁹

Nilai MPV juga digunakan dalam studi diagnostik sepsis bayi berat badan lahir sangat rendah (BBLSR). Studi kohort retrospektif Kim JY, dkk. pada tahun 2015 melibatkan 2.336 bayi usia dibawah 32 hari pasca-persalinan. Studi tersebut menunjukkan bahwa perbedaan berbagai parameter *platelet* antara kelompok sepsis dan non-sepsis sudah dapat ditemukan pada usia dini (1 minggu), khususnya jumlah ($p = 0,0091$), MPV ($p = 0,007$) dan PDW ($p = 0,0372$). Sepsis pada usia dini ditandai dengan menurunnya jumlah *platelet*, dan meningkatnya nilai MPV dan PDW. Nilai MPV (AUC= 0,7044) merupakan nilai diagnostik paling baik dibandingkan jumlah *platelet* (AUC= 0,6921) dan PDW (AUC= 0,6593).²⁰

Tajarernmuang, dkk. melakukan meta-analisis dan pengkajian sistematis peran MPV sebagai indikator prognostik pasien sakit kritis, melibatkan 11 studi observasional dengan 3724 subjek. Tidak terdapat perbedaan nilai awal MPV yang bermakna antara kelompok *survivor* dan *non-survivor*, dengan selisih perbedaan nilai MPV kedua kelompok sebesar 0,17 (95% IK -0,04, 0,38; $p = 0,112$). Namun, setelah mengeksklusi studi dengan jumlah sampel kecil pada analisis sensitivitas, didapatkan selisih perbedaan nilai MPV pada kedua kelompok sebesar 0,32 (95% IK: 0,04, 0,60; $p = 0,03$). Selain itu, nilai MPV lebih tinggi pada

kelompok *non-survivor* setelah hari rawat ke-3. Mereka menyimpulkan bahwa pemeriksaan nilai MPV tunggal pada awal masa rawat perlu dilengkapi dengan pemeriksaan berkala untuk melihat perubahannya agar memiliki nilai prognostik lebih baik.²¹

Ates, dkk. melakukan studi kasus-kontrol retrospektif pada tahun 2015 di Saudi Arabia melibatkan 69 pasien sepsis, 69 pasien SIRS dan 72 subjek kontrol. Studi tersebut menunjukkan bahwa MPV, rasio MPV, dan jumlah *platelet* masih belum memiliki tingkat spesifisitas dan sensitivitas ideal sebagai uji standar diagnosis sepsis. Pada kelompok sepsis, dengan nilai *cut-off* 8,915 fl, MPV memiliki nilai sensitivitas 71% dan spesifisitas 63,9% dalam memprediksi sepsis. Selain itu, tidak ditemukan perbedaan bermakna antara kelompok sepsis dan SIRS, sehingga nilai MPV tidak dapat membedakan kedua kelompok tersebut.²²

C-reactive protein merupakan protein fase akut yang sudah sering digunakan untuk deteksi sepsis neonatorum. Studi Yao, dkk. (2015) menunjukkan bahwa MPV masih inferior dibandingkan CRP dalam mendeteksi dini diagnosis sepsis neonatorum. Dengan nilai *cut-off* MPV 11,4 fl, sensitivitas dan spesifisitas parameter tersebut adalah 40,5% dan 88,4%. CRP dengan nilai *cut-off* 8,5 mg/dL memiliki nilai sensitivitas 74,6% dan spesifisitas 92,0%.²³

Studi Kim CH, dkk. (2015) meneliti nilai prognostik perubahan nilai MPV pada sepsis. Melalui analisis multivariat, peningkatan nilai MPV 72 jam pasca-masuk rawat merupakan prediktor independen untuk angka mortalitas 28-hari (HR 1,44; 95% IK 1,01-2,06; $p = 0,044$).²⁴

RINGKASAN

Nilai MPV memiliki asosiasi yang cukup baik dengan sepsis, baik dari segi diagnostik maupun prognostik. Meskipun beberapa studi memberikan hasil berbeda, sebagian besar studi menunjukkan peningkatan nilai MPV pada populasi sepsis baik neonatus maupun dewasa. Pengukuran berkala nilai MPV juga dapat memberikan informasi prognostik. MPV merupakan salah satu parameter yang menjanjikan dalam penilaian keadaan sepsis. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut dengan skala lebih besar untuk mempelajari peran MPV sebagai faktor prognostik pada sepsis, terutama pada populasi anak.



DAFTAR PUSTAKA

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Medicine*. 2017; 41(2): 580–637
2. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 2014;5:4-11
3. Priyatiningih DR, Latief A, Pudjiadi AH. Karakteristik sepsis di pediatric intensive care unit RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2016.
4. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F; Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques (GFRUP). PELOD-2: An update of the Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score. *Crit Care Med*. 2013;41:761-73
5. Ware J, Corken A, Khetpal R. Platelet function beyond hemostasis and thrombosis. *Curr Opin Hematol*. 2013; 20: 451-56
6. Aziz M, Jacob A, Yang WL, Matsuda A, Wang P. Current trends in inflammatory and immunomodulatory mediators in sepsis. *Journal of Leukocyte Biology*. 2013;93: 329-42.
7. Singer M, Deutchman, Seymour CW. The third International consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10
8. Hadinegoro SRS, Chairulfatah A, Latief A, Pudjiadi AH, Malisic RF, Alam A. Pedoman nasional pelayanan kedokteran Ikatan Dokter Anak Indonesia: Diagnosis dan tatalaksana sepsis pada anak. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2016 .p. 1-7
9. Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in sepsis: Potent immunoregulators and potential therapeutic targets - An updated view. *Mediators of Inflammation [Internet]*. 2013: 1-16. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2013/165974/>
10. Ware J, Corken A, Khetpal R. Platelet function beyond hemostasis and thrombosis. *Curr Opin Hematol* .2013;20: 451-6
11. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004;35: 622-6
12. Graham SM, Conrad L. Platelets in sepsis: Beyond hemostasis. *Blood*. 2016;127(24): 2947-9
13. Zampieri FG, Ranzani OT, Sabatoski V, de Souza HP, Barbeiro H, da Neto LMC, et al. An increase in mean platelet volume after admission is associated with higher mortality in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2014; 4: 20
14. Van der Lelie J, Von dem Borne AK. Increased mean platelet volume in septicemia. *J Clin Pathol*. 1983;36(6):693-6
15. Becchi C, Al Malyan M, Fabbri LP, Marsili M, Boddi V, Boncinelli S. Mean platelet volume trend in sepsis: is it a useful parameter? *Minerva Anestesiol*. 2006;72(9):749-56
16. Oncel MY, Ozdemir R, Yurttutan S, Canpolat FE, Erdev O, Oguz SS, et al. Mean platelet volume in neonatal sepsis. *J Clin Lab Anal*. 2012;26(6):493-6
17. Catal F, Tayman C, Tonbul A, Akça H, Kara S, Tatli MM, et al. Mean platelet volume (MPV) may simply predict the severity of sepsis in preterm infants. *Clin Lab*. 2014;60(7):1193-200
18. Gao Y, Li Y, Yu X, Guo S, Ji X, Sun T, et al. The impact of various platelet indices as prognostic markers of septic shock. *Plos One*. 2014;9(8):e103761
19. Gao Y, Li L, Li Y, Yu X, Sun T, Lan C. Change of platelet parameters in septic shock patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2014;26(1):28-32
20. Kim JY, Yoon J, Lim CS, Choi BM, Yoon SY. Clinical significance of platelet-associated hematological parameters as an early supplementary diagnostic tool for sepsis in thrombocytopenic very-low-birth-weight infants. *Platelet*. 2015;26(7):620-6
21. Tajareeramuang P, Phrommintikul A, Limsukon A, Pothirat C, Chittawatanarat K. The role of mean platelet volume as a predictor of mortality in critically ill patients: A systematic review and meta analysis. *Crit Care Res Pract*. 2016;43:708-34
22. Ates S, Oksuz H, Dogu B, Bozkus F, Ucmak H, Yanit F. Can mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio be used as a diagnostic marker for sepsis and systemic inflammatory response syndrome? *Saudi Med J*. 2015;36(10):1186-90
23. Yao Y, Tu Y, Lu Q. Values of C-reactive protein, percentage of neutrophils and mean platelet volume in early diagnosis of neonatal sepsis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2015;17(5):425-9
24. Kim CH, Kim SJ, Lee MJ, Kwon YE, Kim YL, Park KS, et al. An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *PloS One*. 2015;10(3):30119437