



Hubungan Nilai *Platelet Lymphocyte Ratio*, *D-dimer* dan Fibrinogen Terhadap Tingkat Keparahan Pasien Sepsis

Eka Setia Miharja¹, Bastian Lubis^{1*}, Yutu Solihat¹

1. Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

*penulis korespondensi

DOI: 10.55497/majanestcricar.v42i1.325

ABSTRAK

Latar Belakang: Sepsis merupakan suatu kondisi klinis disfungsi organ yang berpotensi mengancam nyawa, yang disebabkan oleh respons pejamu terhadap infeksi. Pada sepsis, jaringan mengalami perubahan dan ditemukan adanya tanda – tanda peradangan berupa vasodilatasi, peningkatan permeabilitas mikrovaskular, dan akumulasi leukosit. Terdapat beberapa biomarker dalam memprediksi angka kematian yang disebabkan oleh sepsis. *Platelet Lymphocyte Ratio* (PLR), *D-dimer* dan fibrinogen merupakan beberapa biomarker yang dapat dilakukan dengan asumsi memiliki hubungan dengan tingkat keparahan pasien sepsis.

Metode: Penelitian ini merupakan studi observasional dengan metode pengumpulan data secara kohort prospektif dilaksanakan di RSUP H. Adam Malik Medan priode November 2022 – Maret 2023. Pemilihan sampel dengan *consecutive sampling* yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Semua sampel akan diambil data PLR, *D-dimer* dan fibrinogen, serta skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) yang dilakukan perhitungan secara statistik.

Hasil: Dengan uji Chi-Square pada PLR dengan skor SOFA hari pertama dan SOFA hari ke-3 terdapat hubungan yang signifikan pada hari ke-3, didapatkan nilai $p < 0,05$. Hasil serupa didapatkan pada pemeriksaan *D-dimer*, terdapat hubungan yang signifikan pada hari ke-3 dengan didapatkan nilai $p < 0,05$. Sedangkan pada pemeriksaan fibrinogen tidak memiliki hubungan yang signifikan secara statistik baik pada hari pertama maupun hari ke-3 terhadap skor SOFA.

Simpulan: Berdasarkan hasil studi ini, PLR disarankan sebagai indikator inflamasi sistematis alternatif baru pada sepsis. Bukti menunjukkan bahwa peningkatan PLR sangat terkait dengan peningkatan peradangan sistemik yang dapat juga digunakan sebagai prognosis yang buruk pada sepsis.

Kata Kunci: *D-dimer*; fibrinogen; PLR; sepsis; SOFA



The Correlation Between Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Acute Kidney Injury in Sepsis Patients in The Intensive Care Unit

Eka Setia Miharja¹, Bastian Lubis^{1*}, Yutu Solihat¹

1. Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

*corresponding author

DOI: 10.55497/majanestcricar.v42i1.325

ABSTRACT

Background: Sepsis is a clinical condition of organ dysfunction that is potentially life threatening, caused by the host's response to infection. In sepsis, tissue changes occur and signs of inflammation are found in the form of vasodilation, increased microvascular permeability, and accumulation of leukocytes. There are several biomarkers in predicting mortality due to sepsis. PLR, D-dimer and Fibrinogen are some of the biomarkers that can be carried out with the assumption that they have a relationship with the severity of sepsis patients.

Methods: This research constitutes an observational study that utilizes a prospective cohort data collection method conducted at RSUP H. Adam Malik Medan from November 2022 to March 2023. The sample selection employed consecutive sampling, meeting the specified inclusion and exclusion criteria. All samples will gather data on Platelet Lymphocyte Ratio (PLR), D-dimer, fibrinogen, and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, which will subsequently undergo statistical analysis.

Results: The Chi-Square test on PLR with SOFA scores on the first day and SOFA on day 3 there was a significant relationship on day 3 with p - value < 0.05 . Similar results were obtained on the D-dimer examination, there was a significant relationship on day 3 with a value obtained p - value < 0.05 . Whereas the fibrinogen examination did not have a statistically significant relationship either on the first day or the 3rd day on the SOFA score.

Conclusion: Based on this study results, PLR is suggested as a new alternative systematic inflammation indicator in sepsis. Evidence suggests that an increase in PLR is strongly associated with an increase in systemic inflammation which can also be used as a poor prognosis in sepsis.

Keywords: D-dimer; fibrinogen; PLR; Sepsis; SOFA

PENDAHULUAN

Sepsis merupakan suatu kondisi klinis disfungsi organ yang berpotensi mengancam nyawa, yang disebabkan oleh respons pejamu terhadap infeksi. Sepsis juga didefinisikan sebagai infeksi yang disertai dengan respons inflamasi sistemik atau *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) yang disebabkan oleh interaksi antara mikroorganisme patogen dan sistem kekebalan tubuh yang memicu respons inflamasi yang berlebihan dan bersifat merusak.¹ Ada beberapa biomarker yang sering digunakan untuk memprediksi kematian pasien di ICU, seperti *C-Reactive Protein* (CRP) dan prokalsitonin. CRP dan prokalsitonin merupakan biomarker yang dapat memprediksi angka kematian. Namun, tes ini mahal dan tidak semua rumah sakit dapat melakukannya. Dalam beberapa dekade terakhir, berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengatasi kondisi ini, dengan tujuan menetapkan biomarker yang murah dan mudah, yang sejalan dengan konsep inflamasi sepsis dan manajemen terapi yang tepat, mencegah komplikasi yang mungkin terjadi, serta mengurangi kematian.^{2,3} *Platelet lymphocyte ratio* (PLR) adalah biomarker inflamasi baru yang dapat bertindak sebagai indikator terjadinya syok pada penderita sepsis. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa PLR yang tinggi berhubungan dengan peningkatan angka kematian penderita sepsis. Penelitian juga telah menunjukkan bahwa PLR dapat digunakan untuk awal diagnosis dan deteksi sepsis dan sama-sama bermakna dibandingkan dengan inflamasi mahal lainnya seperti Interleukin (IL)-6, IL-8, IL-1, dan TNF- α .^{4,5} Patofisiologi sepsis bukan hanya disregulasi sitokin proinflamasi tetapi juga terdapat peranan penting hemostasis terutama aktivasi proses koagulasi dan aktivasi fibrinolisis. Hal ini menunjukkan bahwa profil hemostasis pada sepsis dapat mengalami abnormalitas yang diukur melalui pemeriksaan hemostasis konvensional. Pemeriksaan yang rutin dilakukan untuk menilai aktivasi koagulasi adalah pemeriksaan *prothrombin time* (PT), *activated partial thromboplastin time* (aPTT), dan kadar fibrinogen. Sedangkan pemeriksaan hemostasis yang rutin dilakukan untuk menilai aktivasi fibrinolisis adalah pemeriksaan *D-dimer*.⁴ Sepsis mengaktifkan sistem koagulasi yang mengakibatkan deposisi fibrin intravaskular

yang luas. Gangguan fibrinolisis terbukti dengan peningkatan kadar plasminogen activator inhibitor-1 lebih lanjut berkontribusi pada keberadaan fibrin. Pada sepsis, peningkatan pembentukan fibrin, gangguan degradasi fibrin, dan deposisi fibrin intravaskular menyebabkan keadaan protrombotik. *Fibrin (fibrinogen) degradation products* (FDPs) adalah fragmen protein dengan berbagai ukuran yang dihasilkan dari aksi proteolitik plasmin pada fibrin atau fibrinogen. Kadar plasma dari fragmen-fragmen ini biasanya meningkat sehubungan dengan *disseminated intravascular coagulation* (DIC) atau koagulasi intravaskular diseminata dan fibrinogenolisis.^{6,7}

Penelitian ini ingin mengetahui apakah PLR, *D-dimer* dan fibrinogen memiliki hubungan dengan tingkat keparahan pada pasien sepsis dihubungkan dengan skor SOFA, dan diharapkan dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas pasien sepsis yang dirawat di ICU.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi observasional dengan metode pengumpulan data secara kohort prospektif untuk menilai PLR, *D-dimer*, dan fibrinogen dapat menilai tingkat keparahan pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP H. Adam Malik Medan yang dihubungkan dengan skor SOFA. Populasi penelitian ini adalah pasien penderita sepsis yang dirawat di ICU RSUP H. Adam Malik Medan periode November 2022 – Maret 2023 yang dipilih dengan teknik konsekutif sampling yang sesuai dengan kriteria inklusi maupun eksklusi. Subjek penelitian adalah pasien penderita sepsis yang dirawat di ICU RSUP H. Adam Malik Medan sebanyak 44 sampel. Penelitian ini sudah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Universitas Sumatera Utara dengan No. 65/KEPK/USU/2023. Pada penelitian ini nilai PLR, *D-dimer*, fibrinogen maupun skor SOFA akan dikategorikan, kemudian dinilai hubungan secara statistik dengan menggunakan uji Chi-Square.

HASIL PENELITIAN

Penelitian diikuti oleh 44 sampel yang terdiagnosis dengan sepsis yang dirawat di ICU RSUP H. Adam Malik Medan.

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Variabel	N = 44
Jenis Kelamin	
Perempuan	21 (47,7%)
Laki-laki	23 (52,3%)
Usia (tahun)	
Median	61,0
Rata-rata \pm SB	57,0 \pm 14,6
Rentang	23 - 88
Berat Badan (kg)	
Median	67,5
Rata-rata \pm SB	66,7 \pm 7,64
Rentang	55,0 - 82,0

Berdasarkan Tabel 1 disajikan data gambaran karakteristik pada subjek penelitian yang disajikan dalam bentuk tabulasi dan dideskripsikan. Pasien penderita sepsis yang dirawat di ICU RSUP H. Adam Malik Medan dengan jenis kelamin laki-

laki sebanyak 23 orang (52,3%) dan dengan jenis kelamin wanita sejumlah 21 orang (47,7%). Pada karakteristik sampel berdasarkan usia didapatkan rerata usia 57,0 \pm 14,6 dengan rerata berat badan sekitar 66,7 \pm 7,64.

Tabel 2. Hubungan PLR terhadap skor SOFA hari ke-1 dan hari ke-3

Variabel	Skor SOFA		Nilai p
	≤ 6	> 6	
PLR hari ke-1			
≤ 200	14	7	0,109
> 200	20	3	
PLR hari ke-3			
≤ 200	16	6	0,003
> 200	6	16	

*Data diuji dengan uji Chi-Square

Berdasarkan Tabel 2, didapatkan sampel yang memiliki PLR ≤ 200 pada hari ke-1 dan memiliki skor SOFA ≤ 6 sebanyak 14 sampel, sedangkan sampel yang memiliki PLR ≤ 200 pada hari ke-1 dan memiliki skor SOFA > 6 sebanyak 7 sampel. Selanjutnya sampel yang memiliki PLR > 200 pada hari ke-1 dan memiliki skor SOFA ≤ 6 sebanyak 20 sampel, sedangkan sampel yang memiliki PLR > 200 pada hari ke-1 dan memiliki skor SOFA > 6 sebanyak 3 sampel. Pada perhitungan menggunakan statistik nilai Chi Square didapatkan $p = 0,109$ ($p > 0,05$) yang berarti pada PLR tidak memiliki hubungan yang signifikan terhadap skor SOFA pada hari ke-1.

Selanjutnya, didapatkan sampel yang memiliki PLR ≤ 200 pada hari ke-3 dan memiliki skor SOFA ≤ 6 sebanyak 16 sampel, sedangkan sampel yang memiliki PLR ≤ 200 pada hari ke-3 dan memiliki skor SOFA > 6 sebanyak 6 sampel. Sampel yang memiliki PLR > 200 pada hari ke-3 dan memiliki skor SOFA ≤ 6 yaitu sebanyak 6 sampel, sedangkan sampel yang memiliki PLR > 200 pada hari ke-3 dan memiliki skor SOFA > 6 sebanyak 16 sampel. Pada perhitungan menggunakan statistik dengan uji Chi Square didapatkan nilai $p = 0,003$ ($p < 0,05$) yang berarti pada PLR memiliki hubungan yang signifikan terhadap skor SOFA pada hari ke-3.

Tabel 3. Hubungan *D-dimer* terhadap skor SOFA hari ke-1 dan hari ke-3

Variabel	Skor SOFA		Nilai p
	≤ 6	> 6	
<i>D-dimer</i> hari ke-1			
≤ 4	28	9	0,561
> 4	6	1	
<i>D-dimer</i> hari ke-3			
≤ 4	13	9	0,042
> 4	9	13	

*Data diuji dengan uji Chi-Square

Berdasarkan Tabel 3, didapatkan sampel yang memiliki *D-dimer* ≤ 4 pada hari ke-1 dan memiliki skor SOFA ≤ 6 yaitu sebanyak 28 orang, sedangkan sampel yang memiliki *D-dimer* ≤ 4 pada hari ke-1 dan memiliki skor SOFA > 6 yaitu sebanyak 9 orang. Sampel yang memiliki *D-dimer* > 4 pada hari ke-1 dan memiliki skor SOFA ≤ 6 sebanyak 6 orang, sedangkan sampel yang memiliki *D-dimer* > 4 pada hari ke-1 dan memiliki skor SOFA > 6 sebanyak 1 orang. Perhitungan menggunakan statistik dengan uji Chi-Square didapatkan p = 0,561 (p > 0,05) yang berarti pada *D-dimer* tidak memiliki hubungan yang signifikan terhadap skor SOFA pada hari ke-1.

Selanjutnya, didapatkan sampel yang memiliki *D-dimer* ≤ 4 pada hari ke-3 dan memiliki skor SOFA ≤ 6 sebanyak 13 orang, sedangkan sampel yang memiliki *D-dimer* ≤ 4 pada hari ke-3 dan memiliki skor SOFA > 6 sebanyak 3 orang. Selanjutnya sampel yang memiliki *D-dimer* > 4 pada hari ke-3 dan memiliki skor SOFA ≤ 6 sebanyak 9 orang, sedangkan sampel yang memiliki *D-dimer* > 4 pada hari ke-3 dan memiliki skor SOFA > 6 sebanyak 19 orang. Pada perhitungan menggunakan statistik nilai Chi-Square didapatkan p = 0,043 (p < 0,05) yang berarti pada *D-dimer* memiliki hubungan yang signifikan terhadap skor SOFA pada hari ke-3.

Tabel 4. Hubungan fibrinogen terhadap skor SOFA hari ke-1 dan hari ke-3

Variabel	Skor SOFA		Nilai p
	≤ 6	> 6	
Fibrinogen hari ke-1			
≤ 200	8	5	0,678
> 200	26	7	
Fibrinogen hari ke-3			
≤ 200	7	4	0,296
> 200	15	18	

*Data diuji dengan uji Chi-Square

Berdasarkan Tabel 4, didapatkan sampel yang memiliki fibrinogen ≤ 200 pada hari ke-1 dan memiliki skor SOFA ≤ 6 sebanyak 8 orang, sedangkan sampel yang memiliki fibrinogen ≤ 200 pada hari ke-1 dan memiliki skor SOFA > 6 sebanyak 3 orang. Selanjutnya sampel yang memiliki fibrinogen > 200 pada hari ke-1 dan memiliki skor SOFA ≤ 6 sebanyak 26 orang, sedangkan sampel yang memiliki fibrinogen > 200 pada hari ke-1 dan memiliki skor SOFA

> 6 sebanyak 7 orang. Pada perhitungan menggunakan statistik nilai *Chi Square* didapatkan p = 0,678 (p > 0,05) yang berarti pada fibrinogen tidak memiliki hubungan yang signifikan terhadap skor SOFA pada hari ke-1.

Selanjutnya, didapatkan sampel yang memiliki fibrinogen ≤ 200 pada hari ke-3 dan memiliki skor SOFA ≤ 6 sebanyak 7 orang, sedangkan sampel yang memiliki fibrinogen ≤ 200 pada hari ke-3 dan memiliki skor SOFA > 6 sebanyak

4 orang. Sampel yang memiliki fibrinogen > 200 pada hari ke-3 dan memiliki skor SOFA \leq 6 yaitu sebanyak 15 orang, sedangkan sampel yang memiliki fibrinogen > 200 pada hari ke-3 dan memiliki skor SOFA > 6 yaitu sebanyak 18 orang. Perhitungan menggunakan statistik dengan uji *Chi Square* didapatkan nilai $p = 0,296$ ($p > 0,05$) yang berarti pada fibrinogen tidak memiliki hubungan yang signifikan terhadap skor SOFA pada hari ke-3.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, uji Chi-Square antara PLR dengan skor SOFA hari pertama dan skor SOFA hari ketiga terdapat hubungan yang signifikan pada hari ke-3 dengan nilai $p < 0,05$. Hasil didapatkan serupa pada pemeriksaan *D-dimer* bahwasanya terdapat hubungan yang signifikan pada hari ke-3 dengan didapatkan nilai $p < 0,05$. Sedangkan pada pemeriksaan fibrinogen tidak memiliki hubungan yang signifikan secara statistik baik pada hari pertama maupun hari ke-3 terhadap skor SOFA. Sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Shen *et al.* yang melakukan studi secara retrospektif terhadap 5537 pasien sepsis yang dirawat di ICU. Semua pasien sepsis dilakukan perhitungan PLR dan dihubungkan dengan skor SOFA 24 jam pasien sepsis tiba di perawatan ICU dan 48 jam selama perawatan ICU. Hasil studi mereka menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan nilai PLR > 200 dengan peningkatan skor SOFA > 10 terhadap peningkatan mortalitas pasien sepsis. Sedangkan nilai PLR < 200 tidak mempunyai hubungan signifikan terhadap peningkatan mortalitas pasien sepsis.⁴

Sepsis merupakan penyebab utama morbiditas kematian di seluruh dunia. Sepsis merupakan disregulasi inflamasi sistemik terhadap respon infeksi. Bukti menunjukkan bahwa disregulasi imun (terutama imunitas seluler), termasuk respons proinflamasi atau antiinflamasi berbeda – beda dalam pembagian sepsis. Leukosit berperan penting dalam respons inflamasi sistemik (infeksi berat, trauma, syok). Respons imun terhadap endotoksin telah ditemukan dengan adanya peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah platelet. Hitung diferensial jenis leukosit dapat dengan mudah dihitung dan parameter yang dapat dipercaya sebagai indeks

keparahan sepsis. Dalam keadaan sepsis dan syok sepsis terjadi suatu proses marginasi atau redistribusi sel limfosit kedalam sistem limfatik dan proses apoptosis limfosit yang sangat cepat. Apoptosis limfosit merupakan karakteristik dominan adanya sepsis dan keadaan ini terus menerus terjadi pada keadaan endotoksinemia. Pada pasien dengan syok sepsis, apoptosis limfosit sangat cepat terjadi, dan berujung pada keadaan limfositopenia berat.^{8,9}

Pada pasien-pasien ICU, disfungsi endotel yang dihasilkan oleh peradangan dapat menyebabkan terjadinya aktivasi platelet dan peningkatan konsumsi platelet dalam mikrosirkulasi. Oleh karena itu, dapat terjadi trombosis difus dan kegagalan multiorgan. Platelet memainkan peran penting dalam proses imunomodulator dan inflamasi dengan menginduksi pelepasan sitokin inflamasi, berinteraksi dengan berbagai jenis bakteri dan sel kekebalan tubuh termasuk neutrofil, T-limfosit, NK sel dan makrofag, yang berkontribusi pada inisiasi atau eksaserbasi proses inflamasi pada sepsis.^{8,9}

PLR adalah penanda prognostik baru yang mengintegrasikan prediksi risiko dari dua parameter, yaitu platelet dan limfosit menjadi satu. Ini memberikan ide tentang jalur agregasi dan inflamasi, dan mungkin lebih bermanfaat dibandingkan jumlah platelet atau limfosit sendirian. Sebuah penelitian yang dilakukan tahun 2016, menyatakan bahwa PLR umum digunakan sebagai penanda untuk jalur agregasi dan inflamasi pada pasien dengan penyakit arteri koroner. PLR juga digunakan sebagai penanda untuk kondisi peradangan lainnya seperti keganasan dan penyakit hati dan ginjal yang berhubungan dengan angka kematian yang tinggi. Oleh karena itu timbul pemikiran bahwa PLR juga akan meningkat pada kondisi sepsis, dimana sudah terjadi kerusakan multi organ.^{10,11} Berdasarkan hasil studi kami, PLR disarankan sebagai indikator inflamasi sistematis alternatif baru pada sepsis. Bukti menunjukkan bahwa peningkatan PLR sangat terkait dengan peningkatan peradangan sistemik yang dapat juga digunakan sebagai prognosis yang buruk pada sepsis. Hal tersebut menjadi penting mengingat prevalensi sepsis semakin hari semakin meningkat, sehingga dibutuhkan suatu alat identifikasi dini berupa biomarker

lain yang sejalan dengan patogenesis sepsis dibandingkan menunggu hasil konfirmasi kultur mikroorganisme dalam pemberian antibiotik yang membutuhkan waktu yang lama. Biomarker yang ideal untuk mendiagnosa infeksi bakteri harusnya cepat, mudah untuk dilakukan pengukuran, dan harga yang terjangkau serta tentunya dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi.

SIMPULAN

Secara statistik didapatkan hubungan yang signifikan antara nilai PLR dan *D-dimer* terhadap skor SOFA. Sedangkan untuk nilai fibrinogen tidak terdapat hubungan yang signifikan terhadap skor SOFA.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R, et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med*. 2015;43(1):3-12. doi: 10.1097/CCM.0000000000000723.
2. Gyawali B, Ramakrishna K, Dharmoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med*. 2019;7:2050312119835043. doi: 10.1177/2050312119835043.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
4. Shen Y, Huang X, Zhang W. Platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor of mortality for sepsis: interaction effect with disease severity-a retrospective study. *BMJ Open*. 2019;9(1):e022896. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022896.
5. Zheng CF, Liu WY, Zeng FF, Zheng MH, Shi HY, Zhou Y, et al. Prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratios among critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care*. 2017;21(1):238. doi: 10.1186/s13054-017-1821-z.
6. Wynn J, Cornell TT, Wong HR, Shanley TP, Wheeler DS. The host response to sepsis and developmental impact. *Pediatrics*. 2010;125(5):1031-41. doi: 10.1542/peds.2009-3301.
7. Han YQ, Yan L, Zhang L, Ouyang PH, Li P, Lippi G, et al. Performance of D-dimer for predicting sepsis mortality in the intensive care unit. *Biochem Med (Zagreb)*. 2021;31(2):020709. doi: 10.11613/BM.2021.020709.
8. 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):e0119437. doi: 10.1371/journal.pone.0119437.
9. Manzoli TF, Delgado AF, Troster EJ, de Carvalho WB, Antunes AC, Marques DM, et al. Lymphocyte count as a sign of immunoparalysis and its correlation with nutritional status in pediatric intensive care patients with sepsis: A pilot study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016;71(11):644-9. doi: 10.6061/clinics/2016(11)05.
10. Kutlucan L, Kutlucan A, Basaran B, Dagli M, Basturk A, Kozanhan B, Gur M, Senocak E, Kos M. The predictive effect of initial complete blood count of intensive care unit patients on mortality, length of hospitalization, and nosocomial infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(8):1467-73.
11. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-77. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.