

Complete Blood Test as a New Prognostic Factor in Fournier's Gangrene Pemeriksaan Darah Lengkap sebagai Faktor Prognostik Baru pada Gangren Fournier

Ivan D. P. Sunardi,¹ Ari Astram,² Christof Toreh,² Eko Arianto,² Fredrik G. Langi³

¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

²Divisi Bedah Urologi Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi-RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado, Indonesia

³Divisi Kesehatan Masyarakat Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

Email: ivan.lie7@gmail.com

Received: April 4, 2022; Accepted: April 27, 2022; Published on line: May 5, 2022

Abstract: Fournier's gangrene is a form of necrotizing fasciitis that begins in the genital and perineal areas and can extend through the fascia to the groin, thigh, and even the abdominal wall. This disease is still associated with a high mortality rate even though with comprehensive therapy. Simple examination, such as a complete blood count, is widely used as a marker of inflammation and could be used as a prognostic factor for Fournier's gangrene. This study aimed to compare Fournier Gangrene Severity Index (FGSI) and complete blood count as a prognostic factor in Fournier's gangrene cases by using machine learning. This was an observational study with a longitudinal data collection design according to cohort method. The results obtained 30 patients with Fournier's gangrene at Prof. Dr. R. D. Kandou Hospital, Manado. Mortality prediction analysis using algorithms of regularized generalized linear model (GLM) and support vector machine (SVM) showed that the AUCs were 98% and 97.5% for GLM and SVM respectively for the regularized GLM and SVM in the ROC curve analysis, with the superiority to the FGSI ($p < 0.001$). In conclusion, the complete blood count could be used as a novel prognostic value of Fournier's gangrene cases.

Keywords: complete blood count; Fournier Gangrene Severity Index (FGSI); prognostic scoring system; Fournier's gangrene

Abstrak: Gangren Fournier adalah bentuk fasiitis nekrotikans yang dimulai di daerah genital dan perineum dan dapat meluas melalui fascia ke selangkangan, paha, dan bahkan dinding perut. Penyakit ini masih dikaitkan dengan angka kematian yang tinggi meskipun dengan terapi komprehensif. Pemeriksaan sederhana seperti hitung darah lengkap, banyak digunakan sebagai penanda peradangan dan dapat digunakan sebagai faktor prognostik untuk gangren Fournier. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan *Fournier Gangrene Severity Index* (FGSI) dengan pemeriksaan parameter hitung darah lengkap sebagai faktor prognostik pada kasus dengan gangren Fournier menggunakan *machine learning*. Jenis penelitian ialah observasional dengan desain pengumpulan data longitudinal menurut metode kohort. Hasil penelitian mendapatkan 30 pasien dengan gangren Fournier di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. Analisis prediksi mortalitas menggunakan algoritma *Regularized Generalized Linear Model* (GLM) dan *Support Vector Machine* (SVM) menunjukkan bahwa AUC masing-masing sebesar 98% dan 97,5% untuk GLM dan SVM tereguler pada analisis kurva ROC, dengan keunggulan dibandingkan FGSI ($p < 0,001$). Simpulan penelitian ini ialah pemeriksaan darah lengkap dapat dijadikan sebagai faktor prognostik baru untuk kasus gangren Fournier.

Kata kunci: hitung darah lengkap; *Fournier Gangrene Severity Index* (FGSI); sistem skoring prognostik; gangren Fournier

PENDAHULUAN

Gangren Fournier merupakan suatu bentuk fasciitis nekrotikans (*fasciitis necroticans*) yang dimulai dari area genital dan perineal dan dapat meluas melalui lapisan fascia ke area lipat paha, paha, bahkan dinding abdomen. Infeksi menyebabkan trombosis pembuluh darah subkutan dan hal tersebut merupakan penyebab utama nekrosis jaringan di bawahnya. Berbagai mikroorganisme baik bakteri Gram positif, bakteri Gram negatif, bakteri anaerob, dan jamur terlibat dalam infeksi tersebut.^{1,2} *Port'd entree* mikroorganisme berperan dalam menentukan progresifitas fasciitis nekrotikans yang terjadi.^{3,4}

Gangren Fournier lebih banyak dialami oleh pria. Insidensi keseluruhan gangren Fournier sekitar 1,6 per 100.000 pria pertahunnya dan menunjukkan puncak insidensi pada usia 50 tahun sekitar 3,3 kasus per 100.000 pria pertahunnya.⁵ Berbagai faktor diketahui berkaitan dengan prediktor klinis yang buruk seperti usia lanjut, adanya komorbid seperti diabetes melitus, alkoholisme dan kaheksia, adanya keterlambatan diagnosis dan terapi, perluasan gangren menjadi fasciitis nekrotikans, reoperasi, dan beberapa data laboratorium saat diagnosis awal seperti rendahnya hematokrit dan konsentrasi albumin, tingginya kadar kreatinin dan alkali fosfatase, serta status sosial ekonomi yang rendah.¹ Walaupun terapi antibiotik dan pembedahan saat ini sudah jauh lebih maju dibandingkan dahulu, penyakit ini sampai sekarang masih berkaitan dengan angka mortalitas yang tinggi yaitu berkisar 20-35%.

Fournier Gangrene Severity Index (FGSI) merupakan sebuah sistem skoring untuk memprediksi mortalitas pada pasien dengan gangren Fournier dan merupakan skoring yang menjadi standar baku secara umum. Namun, penggunaan FGSI sulit diaplikasikan pada pasien saat pertama kali masuk rumah sakit karena penghitungan indeks FGSI melibatkan banyak variabel yang harus diperiksa, terlebih dengan adanya variabel yang tidak cukup lazim untuk bisa didapatkan di rumah sakit primer, serta membutuhkan waktu dan biaya yang tidak sedikit.^{5,6}

Pemeriksaan hitung darah lengkap menjadi suatu pemeriksaan laboratorium klinis yang sering dilakukan. Pemeriksaan ini cukup mudah, cepat, tidak mahal, tersedia secara luas, dan banyak digunakan sebagai penanda prognostik khususnya penyakit inflamasi.⁷

Fournier Gangrene Severity Index yang diusung cukup baik namun kurang aplikatif serta pemeriksaan parameter hitung darah lengkap yang mudah dilakukan, murah, tersedia di seluruh fasilitas kesehatan di dunia, dan pada beberapa penelitian tampaknya telah digunakan sebagai indikator inflamasi; hal-hal ini mendorong peneliti untuk membandingkan FGSI dan pemeriksaan parameter hitung darah lengkap sebagai faktor prognostik pada kasus dengan gangren Fournier.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. Jenis penelitian ialah suatu studi observasional dengan desain pengumpulan data bersifat longitudinal menurut metode kohort. Pengumpulan data diambil dari rekam medis RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. Penelitian ini dilakukan selama enam bulan meliputi pembuatan persetujuan etika penelitian (*ethical clearance*), pengumpulan data, analisis data, penyusunan laporan, dan publikasi.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado dengan nomor keterangan layak etik 177/EC/KEPK-KANDOU/X/2021.

HASIL PENELITIAN

Data 30 pasien dengan gangren Fournier menjadi dasar pengembangan kriteria prognostik dalam penelitian ini. Tabel 1 menyajikan statistik deskriptif variabel-variabel penelitian dari ke-30 pasien tersebut.

Penggunaan hasil pemeriksaan laboratorium rutin dalam prediksi prognosis perawatan gangren Fournier dilakukan dengan *machine learning*, yaitu analisis yang memanfaatkan kemajuan teknologi dalam statistika terapan dan *data science*.

Tabel 1. Statistik deskriptif variabel penelitian

Parameter	n (%)	Mean \pm SD	Median (Q ₁ – Q ₃)
Kelamin			
Laki-laki	26 (87)	(-)	(-)
Perempuan	4 (13)	(-)	(-)
Usia	(-)	49,1 \pm 13,0	(-)
BSA (m ²)	(-)	(-)	2,0 (1,2 - 3,0)
Suhu (°C)	(-)	(-)	36,8 (36,5 - 37,7)
Hematokrit (%)	(-)	34,1 \pm 9,5	(-)
MCV (fL)	(-)	(-)	92,0 (77,0 - 100,2)
MCH (pg)	(-)	(-)	33,5 (29,9 - 36,4)
MCHC (%)	(-)	34,8 \pm 2,9	(-)
Leukosit	(-)	(-)	14,1 (11,1 - 16,5)
Trombosit	(-)	228,6 \pm 75,6	(-)
MPV	(-)	10,7 \pm 1,5	(-)
Neutrofil (%)	(-)	(-)	68,0 (61,2 - 71,8)
Limfosit (%)	(-)	(-)	23,5 (18,5 - 28,8)
RNL	(-)	(-)	2,8 (2,3 - 3,9)
Kreatinin (mg/dL)	(-)	(-)	1,1 (0,8 - 2,4)
Natrium (mmol/L)	(-)	133,2 \pm 8,5	(-)
Kalium (mmol/L)	(-)	3,7 \pm 0,9	(-)
HCO ₃ (mmol/L)	(-)	(-)	32,4 (23,9 - 36,5)
Skor FGSI	(-)	(-)	4,0 (2,0 - 8,8)
Lama rawat (hari)	(-)	(-)	11,0 (6,2 - 16,0)
Status KRS			
Hidup	24 (80)	(-)	(-)
Meninggal	6 (20)	(-)	(-)

Selain pemanfaatan teknologi, pendekatan utama kelompok ini ialah kemungkinan pengembangan sistem skoring dengan bertambahnya data. Metode *machine learning* merupakan area aktif penelitian klinik dan pengembangannya banyak didorong oleh makin tersedianya *big data* untuk analisis.

Dua jenis algoritma *machine learning* yang makin meningkat popularitasnya dalam penelitian kedokteran yaitu *regularized generalized linier model* (GLM) dan *support vector machine* (SVM). Algoritma pertama menggunakan GLM yang disertai mekanisme regularisasi terhadap penambahan jumlah variabel (dalam *machine learning* disebut *feature* atau fitur) dalam model prediksi. Regularisasi tersebut dimplementasikan dengan pemberian penalti yang tujuannya mereduksi jumlah dan magnitudo efek dari variabel prediktor. Jika λ (dibaca "lambda")

merupakan suatu konstanta, maka penalti dapat berbentuk: perkalian λ dengan nilai absolut koefisien prediktor, dikenal sebagai LASSO (*least absolute shrinkage and selection operator*); perkalian dengan kuadrat dari koefisien prediktor, yang disebut juga *ridge regression*; atau, kombinasi linear dari kedua bentuk penalti tersebut, yang sering dinamakan *elasticnet*.^{8,9} Analisis data training penelitian ini menggunakan LASSO, sedangkan nilai λ ditentukan melalui *cyclical coordinate descent in a path-wise fashion* yang diterapkan paket *glmnet* dalam aplikasi R.^{8,10}

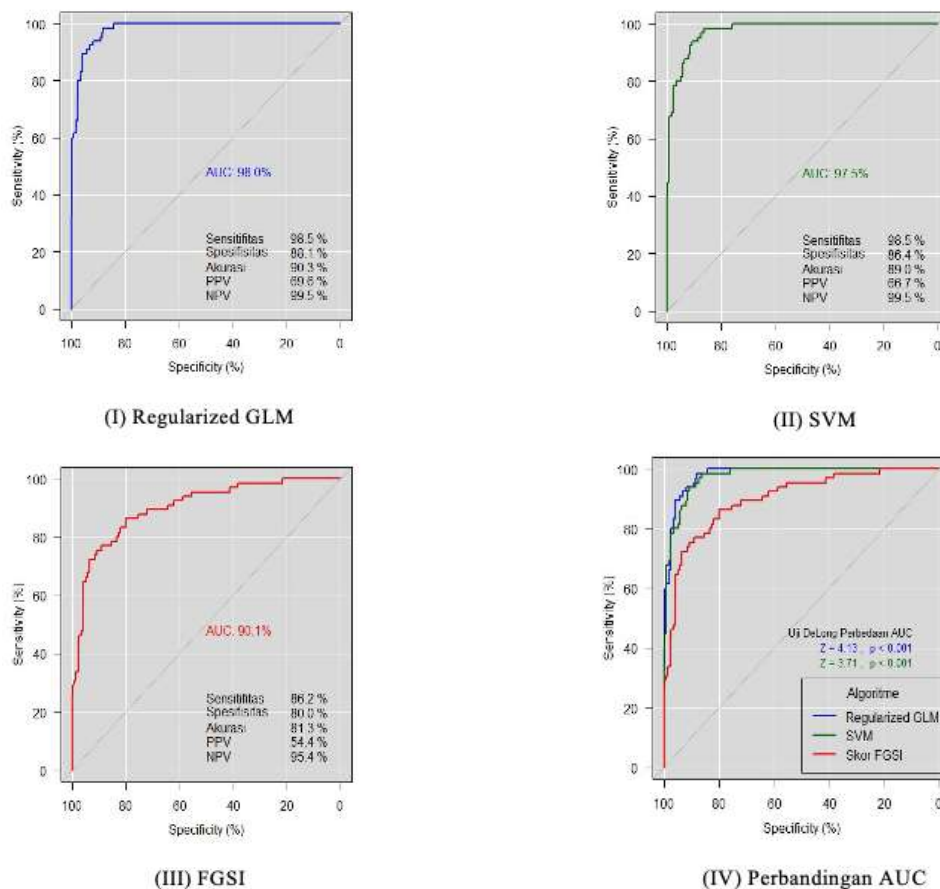
Prediksi menggunakan algoritma kedua, yaitu SVM, bekerja berdasarkan klasifikasi data menurut kategori *outcome* (dalam hal ini, status mortalitas saat keluar rumah sakit/ KRS) dengan memanfaatkan *linear decision boundary* yang disebut *hyperplane*. Penentuan lokasi *hyperplane* dilakukan dengan

memaksimalkan jaraknya terhadap data di kategori berbeda.¹¹ Algoritma ini diimplementasi di R dalam paket e1071. Analisis data training menggunakan kernel radial dan membiarkan nilai parameter lain sesuai setingan default dari fungsi "svm" dalam paket e1071. Hasil analisis prediksi mortalitas menggunakan algoritma *regularized* GLM dan SVM diperlihatkan pada Gambar 1. Luas AUC 98% dan 97,5% masing-masing untuk *regularized* GLM dan SVM dalam analisis kurva ROC, sehingga jelas keduanya lebih superior daripada FGSI ($p < 0,001$). Nilai sensitifitas, spesifisitas, dan akurasi dari dua algoritma *machine learning* ini juga merupakan yang paling baik di antara metode-metode yang dievaluasi dalam penelitian. Sayangnya, mengomunikasikan model yang digunakan algoritma *machine learning* seperti *regularized* GLM dan SVM tidak sesederhana model statistik tradisional.

Semua informasi model *machine learning* bersifat teknis dan hanya terlihat manfaatnya saat digunakan untuk memprediksi data.

BAHASAN

Gangren Fournier merupakan penyakit yang tidak terlalu sering dijumpai namun masih bisa berakibat fatal meskipun berbagai terobosan dan tatalaksana medis maupun operasi sudah optimal dilakukan. Secara khusus, prevalensi penyakit ini akhir-akhir ini mulai meningkat karena berbagai faktor predisposisi, seperti diabetes mellitus dan penyakit terkait kekebalan dan keganasan.¹² Menurut penelitian sebelumnya, insidennya berkisar 1:7500-1:750000 dengan angka kematian 3-67%.¹³ Hong et al¹⁴ melaporkan tingkat kematian 14,8%, sedangkan penelitian lain di Korea melaporkan tingkat 27,2%. Dalam penelitian ini, didapatkan angka kematian sebesar 20%.



Gambar 1. Kurva ROC prediksi mortalitas pada gangren Fournier berdasarkan algoritma *Regularized* GLM (Biru) dan SVM (Hijau) dibandingkan dengan FGSI (Merah)
 Keterangan: GLM, *generalized linier model*; SVM, *support vector machine*

Penyakit ini dapat terjadi pada pria dan wanita, namun, pria diketahui lebih rentan, dengan rasio 10:1.¹⁴ Dalam penelitian ini, terdapat empat pasien wanita, dengan rasio pria-wanita ialah 7:1. Bilton et al menemukan bahwa gangren Fournier terjadi terutama pada individu berusia antara 30 dan 60 tahun, dan penelitian terbaru lainnya juga melaporkan bahwa, meskipun penyakit ini dapat terjadi pada semua usia, penyakit ini paling sering terjadi pada individu berusia lima puluhan.^{13,14} Pada penelitian ini didapatkan usia rerata pasien ialah $49,1 \pm 13,0$ tahun, dengan jumlah pasien di bawah usia 50 tahun yang semakin bertambah. Morais et al¹⁵ pada penelitiannya mengungkapkan bahwa 75% pasien dengan *body surface area* (BSA) $>3,25\%$ (BSA $>$ median IQR) meninggal. Hal ini menunjukkan bahwa selain adanya faktor-faktor lain, semakin luas penyakitnya maka semakin buruk hasilnya. Terlebih pada saat mereka menambahkan BSA dengan FGSI, dengan *cutoff point* masing-masing $>3,25$ dan ≥ 9 . Pada penelitian ini, didapatkan rerata BSA% terinfeksi ialah 2 yang tidak bermakna secara statistik sebagai faktor prognostik.

Di antara sistem penilaian utama untuk memprediksi terjadinya kematian pada kasus gangren Fournier, FGSI tetap yang paling banyak digunakan dengan sensitivitas 65-88% dan spesifisitas 70-100%. FGSI terdiri dari sembilan parameter klinis dan laboratorium (suhu, denyut jantung, laju pernapasan, natrium, kalium

m, kreatinin, leukosit, hematokrit dan bikarbonat). Dalam indeks ini, untuk setiap parameter skor dari 0 sampai 4 diberikan dan FGSI dihitung dengan menambahkan poin dari setiap parameter. *Cut-off point* ialah sembilan, artinya ketika FGSI >9 , kemungkinan kematian ialah 75%, dan ketika 9, kemungkinan bertahan hidup ialah 78%.⁵ Meskipun FGSI telah menunjukkan perannya dalam memprediksi kematian, tinjauan literatur yang menyeluruh menunjukkan bahwa tidak semua parameter FGSI berbeda secara bermakna antara kasus yang selamat dan yang tidak bertahan. Kerugian utama dari FGSI dan skor lainnya seperti Uludag FGSI (UGFSI) ialah bahwa skor-skor ini sulit untuk diterapkan pada penerimaan pasien

karena mencakup banyak variabel. Dalam praktik sehari-hari, sistem penilaian yang lebih disederhanakan, terdiri dari lebih sedikit variabel akan lebih berguna. Studi oleh Lin et al¹⁶ menunjukkan bahwa hematokrit plasma, kreatinin dan kalium merupakan variabel FGSI yang paling berkorelasi dengan kematian. Pada penelitian ini, tiga komponen hitung darah lengkap (hematokrit, trombosit, limfosit) ditambahkan pemeriksaan HCO₃, dengan *cutoff point* $>2,5$ memiliki sensitivitas dan spesifitas prediksi mortalitas berturut-turut mencapai 85% dan 95%, dengan AUC sekitar 97% (Gambar 1). Hasil uji DeLong terhadap perbedaan AUC dalam prediksi mortalitas menunjukkan superioritas sistem skoring ini atas skor FGSI ($p=0,001$). Menurut Jung et al,¹⁷ kadar hematokrit yang rendah dalam keadaan peningkatan kebutuhan oksigen biasanya ditemukan pada kasus syok septik yang memainkan peran negatif dan meningkatkan disfungsi organ. Menurut Monneret et al,¹⁸ penurunan kadar limfosit yang diinduksi sepsis termasuk limfopenia berat karena peningkatan apoptosis, penurunan proliferasi sel T dan produksi sitokin setelah stimulasi, dan peningkatan persentase sel T regulator (Treg) yang bersirkulasi. Venet et al¹⁹ menyatakan bahwa hilangnya keragaman reseptor sel T (dinilai pada tingkat molekuler) terbukti terkait dengan peningkatan mortalitas dan risiko infeksi nosokomial pada pasien dengan syok septik, terlepas dari limfopenia. Hasil penelitian Noris et al²⁰ mendapatkan bahwa proses inflamasi yang terus terjadi, akan terus mengaktifkan trombosit yang bersirkulasi dan meningkatkan volumenya yang disebabkan karena terus terjadinya perangsangan produksi trombosit dan meningkatkan persentase trombosit muda. Trombosit muda memiliki ukuran yang lebih besar, oleh karena itu, pembentukan trombus akhirnya menghasilkan peningkatan *mean platelet volume* (MPV). Selain itu, semakin parah kejadian trombotik, semakin meningkat jumlah trombosit muda dan MPV. Trombosit muda tidak saja memiliki reaktivitas yang lebih tinggi tetapi juga merespon dengan buruk terhadap agen antiplatelet, sehingga diharapkan bahwa MPV yang tinggi memre-

diksi prognosis pasien yang buruk.

Hitung darah lengkap merupakan tes laboratorium yang mudah dan murah dan tersedia di seluruh dunia. Demir et al²¹ dalam penelitiannya mengungkapkan bahwa pada survivor penderita gangrene Fournier, rasio neutrofil-limfosit dan rerata tingkat volume trombosit menurun dan jumlah trombosit meningkat terus menerus selama periode rawat inap. Hal yang sebaliknya berlaku untuk parameter tersebut dalam kelompok nonsurvivor. Namun parameter-parameter tersebut masih digunakan sebatas sebagai nilai ambang bagi klinisi dalam mengambil keputusan klinis. Pada penelitian ini, dicoba untuk mengkaji komponen hitung darah lengkap untuk dijadikan faktor prognostik alternatif yang dapat dimanfaatkan sebagai suplementasi bahkan substitusi dari sistem skoring yang sudah ada. Pada penelitian ini, prediksi dilakukan dengan menggunakan *machine learning* GLM dan SVM, yang merupakan fitur yang relatif baru namun semakin meningkat popularitas dan penggunaannya dalam dunia kedokteran. Bila dibandingkan dengan sistem skoring FGSI, sensitivitas dan spesifisitasnya tidak jauh berbeda. Bahkan, algoritma GLM dan SVM memiliki hasil yang paling baik pada penelitian ini. Dari perolehan data dapat disimpulkan bahwa prediksi menggunakan *machine learning* merupakan sistem yang sangat menjanjikan seiring dengan terus meningkatnya infrastruktur dan data yang ada.

SIMPULAN

Pemeriksaan darah lengkap yang sangat mudah dikerjakan dapat dijadikan sebagai faktor prognostik baru yang jauh lebih sederhana untuk mendapatkan nilai prognostik dari Gangren Fournier.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ruiz-Tovar J, Córdoba L, Devesa JM. Prognostic factors in Fournier gangrene. *Asian J Surg*. 2012;35(1):37-41.
2. Shashirekha CA, Pramod T, Nagaraj KN, Kumar H, Rakesh N. Evaluation of Fournier's gangrene severity index in the management of Fournier's gangrene: a retrospective study. *Int Surg J*. 2016;3(1):169-72.
3. Dos-Santos DR, Roman ULT, Westphalen AP, Lovison K, Spencer Neto FAC. Perfil dos pacientes com gangrena de founier e sua evolução clínica. *Rev Col Bras Cir*. 2018;45(1):1-5.
4. Singh A, Ahmed K, Aydin A, Khan MS, Dasgupta P. Fournier's gangrene. A clinical review. *Arch Ital di Urol e Androl*. 2016;88(3):157-64.
5. Tenório CEL, Lima SVC, de Albuquerque AV, Cavalcanti MP, Teles F. Risk factors for mortality in founier's gangrene in a general hospital: Use of simplified founier gangrene severe index score (SFGSI). *Int Braz J Urol*. 2018;44(1):95-101.
6. Aridogan IA, Izol V, Abat D, Karsli O, Bayazit Y, Satar N. Epidemiological characteristics of Fournier's gangrene: A report of 71 patients. *Urol Int*. 2012;89(4):457-61.
7. Vuong J, Qiu Y, La M, Clarke G, Swinkels DW, Cembrowski G. Reference intervals of complete blood count constituents are highly correlated to waist circumference: Should obese patients have their own "normal values?" *Am J Hematol*. 2014;89(7):671-7.
8. Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent. *J Stat Softw*. 2010;33(1):1-22.
9. Zou H, Hastie T. Regularization and variable selection via the elastic net. *J R Stat Soc Ser B Stat Methodol*. 2005;67(2):301-20.
10. Tibshirani R, Bien J, Friedman J, Hastie T, Simon N, Taylor J, et al. Strong rules for discarding predictors in lasso-type problems. *J R Stat Soc Ser B Stat Methodol*. 2012;74(2):245-66.
11. Chen HF. In silico log p prediction for a large data set with support vector machines, radial basis neural networks and multiple linear regression. *Chem Biol Drug Des*. 2009;74(2):142-7.
12. Hong KS, Yi HJ, Lee RA, Kim KH, Chung SS. Prognostic factors and treatment outcomes for patients with Fournier's gangrene: a retrospective study. *Int Wound J*. 2017;14(6):1352-8.
13. Shyam DC, Rapsang AG. Fournier's gang-

- rene. Surgeon [Internet]. 2013;11(4):222-32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surge.2013.02.001>
14. Hong KS, Yi HJ, Lee RA, Kim KH, Chung SS. Prognostic factors and treatment outcomes for patients with Fournier's gangrene: a retrospective study. *Int Wound J*. 2017;14(6):1352-8.
 15. Morais H, Neves J, Maciel Ribeiro H, Ferreira M, Guimarães N, Azenha N, et al. Case series of Fournier's gangrene: Affected body surface area – The underestimated prognostic factor. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017;16:19-22.
 16. Lin TY, Ou CH, Tzai TS, Tong YC, Chang CC, Cheng HL, et al. Validation and simplification of Fournier's gangrene severity index. *Int J Urol*. 2014;21(7):696-701.
 17. Jung SM, Kim YJ, Ryoo SM, Kim WY. Relationship between low hemoglobin levels and mortality in patients with septic shock. *Acute Crit Care*. 2019;34(2):141-7.
 18. Monneret G, Venet F. A rapidly progressing lymphocyte exhaustion after severe sepsis. *Crit Care*. 2012;16(4):140.
 19. Venet F, Filipe-Santos O, Lepape A, Malcus C, Poitevin-Later F, Grives A, et al. Decreased T-cell repertoire diversity in sepsis: A preliminary study. *Crit Care Med*. 2013;41(1):111-9.
 20. Noris P, Melazzini F, Balduini CL. New roles for mean platelet volume measurement in the clinical practice? *Platelets* [Internet]. 2016;27(7):607–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/09537104.2016.1224828>
 21. Demir CY, Yuzkat N, Ozsular Y, Kocak OF, Soyalp C, Demirkiran H. Fournier gangrene: Association of mortality with the complete blood count parameters. *Plast Reconstr Surg*. 2018;142(1):68E-75E.