



Ateş Şikayeti ile Başvuran Çocuk Hastalarda Trombosit Parametreleri ve Akut Faz Belirteçlerinin Değerlendirilmesi*

Evaluation of Platelet Parameters and Acute Phase Reactants in Pediatric Patients Presenting with Fever

İbrahim Hakan Bucak¹, Habip Almis¹, Mehmet Turgut²

¹ Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

² Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

Makale atfı: Bucak İH, Almis H, Turgut M. Ateş şikayeti ile başvuran çocuk hastalarda trombosit parametreleri ve akut faz belirteçlerinin değerlendirilmesi. J Pediatr Inf 2019;13(3):133-137.

* Bu çalışma, 5. PUADER Kongresi (2016, İzmir)'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Öz

Giriş: Ateşin artmasının viral ve bakteriyel ajanların üremesini baskıladığı ve vücudun akut faz yanıtını desteklediği gösterilmiştir. Akut faz reaktanları, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi, trombosit dağılım genişliği ve plateletkrit gibi tüm parametrelerin viral ve bakteriyel enfeksiyonları seyrinde değişebilmektedir. Bu çalışmada çocukluk çağında ateş şikayeti ile başvuran hastalarda platelet parametreleri ve akut faz belirteçlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Polikliniğe ateş nedeniyle başvuran hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar ateş sürelerine göre üç gruba ayrıldı; Grup 1 < 24 saat, Grup 2 24-48 saat ve Grup 3 > 48 saat. Kontrol grubu hastaları ateşi olmayan ancak hasta çocuklardan seçildi. Ortalama trombosit hacmi, trombosit dağılım genişliği, plateletkrit, trombosit sayısı, eritrosit sedimentasyonu ve fibrinojen her hasta için incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 272 hasta dahil edildi. Gruplar arasında trombosit dağılım genişliği, plateletkrit ve trombosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ancak, ortalama trombosit hacmi, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, fibrinojen ve albumin açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Sonuç: Akut faz belirteçleri ve ortalama trombosit hacmi ateş süresinden etkilenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut faz belirteçleri, çocukluk çağı, ateş, platelet, ortalama trombosit hacmi

Abstract

Objective: Increased fever can suppress the reproduction of viral and bacterial agents and has also been shown to support body's acute phase reaction. Acute phase reactants, platelet count, mean platelet volume, platelet distribution width, and plateletcrit are all parameters that can change during bacterial and viral infections. In this study, we aimed to evaluate platelet parameters and acute phase reactants in patients presenting with fever in childhood.

Material and Methods: Febrile patients admitted to our outpatient clinic were enrolled in the study. The patients were divided into three groups depending on duration of fever; Group 1, < 24 hours; Group 2, 24-48 hours; and Group 3, > 48 hours. The subjects in the control group had no fever, but were all ill. Mean platelet volume, platelet distribution width, plateletcrit, platelet count, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein, albumin, and fibrinogen levels were measured for each patient.

Results: Two hundred seventy-two patients were included in the study. Platelet distribution width, plateletcrit, and platelet count were not statistically significantly different between the groups. However, mean platelet volume, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein, fibrinogen, and albumin levels were statistically significantly different.

Conclusion: Acute phase reactants and mean platelet volume were affected by the duration of fever.

Keywords: Acute phase reactants, childhood, fever, platelets, mean platelet volume

Yazışma Adresi / Correspondence Address

İbrahim Hakan Bucak

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Adıyaman-Türkiye

E-mail: ihbucak@hotmail.com

Geliş Tarihi: 22.01.2019

Kabul Tarihi: 03.04.2019

Giriş

Ateş bir hastalık olmaktan ziyade çocukluk çağında sayısız hastalık ile ilişkili olan klinik durumdur. Ateş sebepleri dört ana grupta toplanabilir; enfeksiyöz, enflamatuvar, neoplastik ve muhtelif nedenler olarak (1). Çocukluk çağında en yaygın sebep olarak karşımıza enfeksiyöz sebepler çıkmaktadır. Ateş, bakteriyel ve viral çoğalmayı önlemektedir. Ayrıca, nötrofil ve lenfosit sayılarını ve akut faz reaksiyonlarını etkilemektedir (1-3).

Hemostaz ve tromboz için merkezi konumda olan trombosit bir çeşit kan hücresidir. Son yıllarda yapılan çalışmalar trombositlerin bağışıklık sistemi üzerinde önemli bir role sahip olduğunu ortaya koymuştur (4,5). Trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım aralığı (PDW) ve plateletkrit (PCT) tam kan sayımı esnasında rutin olarak değerlendirilen parametrelerdir. Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, vasküler enflamatuvar hastalıklar, malign hastalıklarda ve ayrıca bazı özel hasta gruplarında (yoğun bakım ünitesi hastaları, yenidoğan sepsis hastaları vb.) bu trombosit parametrelerinde değişiklik meydana gelmektedir (5-9).

Bu çalışmada, ateş ile başvuran pediatrik hastalarda trombosit parametrelerinde ve akut faz belirteçlerindeki değişiklikleri değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler

Bu geriye dönük olgu-kontrol çalışması, 1 Nisan-30 Haziran 2015 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Polikliniğinde yürütüldü. Polikliniğimizde tedavi gören ateşli hastalar hasta grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Her hasta için ateş süreleri kayıt altına alındı ve bu süreler göre hastalar üç gruba ayrıldı: 24 saatten daha az süren ateş Grup 1, 24-48 saat arasında süren ateş Grup 2 ve 48 saatten fazla süren ateş Grup 3 olarak belirlendi. Kontrol grubu (KG) hasta olup ateş şikâyeti olmayan hastalar ile oluşturuldu. Ateş, dijital temas gerektirmeyen termometre (Mesitas Ltd, İstanbul, Türkiye) ile ölçüldü ve 38°C'nin üstü ateş olarak kabul edildi. Hasta grubuna dahil edilen bütün olgular ateşli hastalardan oluşmaktaydı.

Kemik iliği hastalığı, kanser (lösemi, solid tümör vb.), immün trombositopenik purpura, immünyetmezlik hastalıkları, enflamatuvar bağırsak hastalığı veya artrit olan hastalar ile oral ya da inhalasyon kortikosteroidler alan veya trombosit sayısını etkileyecek antibiyotik veya ilaç kullanan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Rutin kontrol için çocuk hastalıkları polikliniğine gelen sağlıklı çocuklar kontrol grubuna dahil edilmedi.

Hasta ve kontrol gruplarının tıbbi dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Yaş ve cinsiyet, beyaz küre sayısı (WBC), hemoglobin, MPV, PDW, PCT, trombosit sayısı, ESH, CRP, albumin ve fibrinojen seviyeleri her bir grup için kaydedildi. KG'de rastgele seçilen 68 çocuk vardı. KG'deki çocuklar yaş ve cinsiyet açısından ayrıldı ve basit rastgele örnekleme yöntemiyle her bir katmandan kontrol olguları spesifik sayılarda seçildi. KG üyeleri hasta gruplarındakilerle orantılıydı.

Cell-Dyn Ruby Hematology Sistemi kullanılarak tam kan sayımı akım sitometrik yöntemi ile çalışıldı (Abbott Diagnostics, Illinois, ABD). CRP, nefelometrik yöntem kullanılarak Image-800 Sistemi ile ölçüldü (Beckman Coulter, California, ABD). Fibrinojen seviyesi Clauss kantitatif yöntemi kullanılarak Stago koagulometre ile ölçüldü (Diagnostica Stago, Siene, Fransa). ESR Alifax SIR20 cihazı ile (SIRE Analytical Systems, Udine, İtalya) albumin seviyeleri ise Abbot Architect C8000 aparatı kullanılarak ölçüldü (Abbot Laboratories, IL, ABD).

İstatistiksel analizler için Windows SPSS versiyon 13 (SPSS, Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Cinsiyet karşılaştırmaları için ki-kare testi, diğer parametreler için One-way ANOVA kullanıldı. Değişkenlerin çok değişkenli analizi (post hoc test, Türkiye HSD) değişken analizi anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma, Biyomedikal Araştırmaları Yerel Etik Kurulu onayı alınarak yürütüldü (onay sayısı: 2015/02-6).

Bulgular

Çalışmaya, 65'i Grup 1, 70'i Grup 2, 69'u Grup 3 ve 68'i KG'de olmak üzere toplam 272 hasta dahil edildi. Yaş, cinsiyet, beyaz küre sayısı (WBC), hemoglobin, MPV, PDW, PCT, trombosit sayısı, ESH, CRP, albumin ve fibrinojen seviyeleri Tablo 1'de gösterildi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, WBC, hemoglobin, PDW,

Tablo 1. Grupların demografik verileri ve laboratuvar sonuçları

	Yaş (ay)	Cinsiyet (erkek/kız)	WBC (/mm ³)	Hemoglobin (g/dL)	Trombosit (10 ³ /mm ³)	MPV (fl)	PDW %	PCT %	CRP mg/dL	Fibrinojen (mg/dL)	ESH (mm/saat)	Albumin (g/dL)
Grup 1	41.82 ± 34.74	35/30	10374 ± 3504	12.34 ± 1.34	314 ± 85	7.71 ± 1.20	17.84 ± 2.30	0.24 ± 0.62	0.97 ± 1.02	340.48 ± 82.73	8.6 ± 8.1	4.23 ± 0.37
Grup 2	50.02 ± 40.33	37/33	12637 ± 5156	12.13 ± 1.65	324 ± 104	7.20 ± 1.32	17.91 ± 1.90	0.23 ± 0.07	2.77 ± 2.49	387.02 ± 115.55	15.2 ± 18.6	4.19 ± 0.40
Grup 3	54.12 ± 44.13	33/36	14608 ± 2197	12.65 ± 1.77	327 ± 110	7.87 ± 1.39	17.82 ± 2.02	0.24 ± 0.07	3.35 ± 2.77	390.54 ± 130.48	16.8 ± 12.3	4.31 ± 0.42
Kontrol grubu	54.97 ± 44.97	36/32	9714 ± 3290	12.62 ± 1.33	352 ± 94	7.45 ± 1.34	18.24 ± 1.85	0.25 ± 0.06	0.42 ± 0.57	313.31 ± 98.74	5.5 ± 5.4	4.45 ± 0.37
p	0.328	0.895	0.070	0.214	0.148	0.043*	0.581	0.116	0.000*	0.000*	0.000*	0.001*

* $p < 0.05$.

CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, MPV: Ortalama trombosit hacmi, PCT: Plateletkrit, PDW: Trombosit dağılım aralığı, WBC: Beyaz küre sayısı.

Tablo 2. Tekrar değerlendirilen MPV, CRP, fibrinojen, albumin ve ESH bulguları (p< 0.05)

Karşılaştırılan gruplar		MPV	Albumin	CRP	Fibrinojen	ESH
Grup 1	Grup 2	0.217	0.946	0.000	0.130	0.024
	Grup 3	0.918	0.669	0.000	0.083	0.002
	Kontrol grubu	0.702	0.009	0.385	0.510	0.470
Grup 2	Grup 3	0.041	0.316	0.367	0.998	0.892
	Kontrol grubu	0.728	0.001	0.000	0.001	0.000
Grup 3	Kontrol grubu	0.254	0.177	0.000	0.000	0.000

CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, MPV: Ortalama trombosit hacmi.

Tablo 3. Tanı dağılımı

	Akut tonsillit	Akut farenjit	Akut tonsillofarenjit	Akut otitis media	Akut bronşit	Akut bronşiyolit	Akut gastroenterit	Üriner sistem enfeksiyonu	Akut sinüzit	Toplam (n)
Grup 1 (n/%)	5 (7.7)	11 (16.9)	6 (9.2)	5 (7.7)	11 (16.9)	5 (7.7)	9 (13.8)	6 (9.2)	7 (10.8)	65
Grup 2 (n/%)	6 (8.6)	14 (20)	7 (10)	7 (10)	12 (17.1)	6 (8.6)	5 (7.1)	6 (8.6)	7 (10)	70
Grup 3 (n/%)	9 (13)	9 (13)	6 (8.7)	6 (8.7)	12 (17.4)	7 (10.1)	6 (8.7)	6 (8.7)	8 (11.6)	69
Kontrol grubu (n/%)	10 (14.7)	14 (20.6)	4 (5.9)	5 (7.4)	12 (17.6)	4 (5.9)	8 (11.8)	7 (10.3)	4 (5.9)	68
Toplam (n/%)	30 (11)	48 (17.6)	23 (8.5)	23 (8.5)	47 (17.3)	22 (8.1)	28 (10.3)	25 (9.2)	26 (9.5)	272

PCT ve trombosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ancak, MPV, CRP, fibrinojen seviyesi, albumin seviyesi ve ESH seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen üç hastada trombositopeni (hastaların ikisi Grup 2'de, biri Grup 3'te) fark edildi ve trombositoz 23 hastada (hastaların biri Grup 1'de, beşi Grup 2'de, beşi Grup 3'te ve 12'si KG'de) gözlemlendi.

MPV, CRP, fibrinojen, albumin ve ESH seviyeleri post hoc testi kullanılarak tekrar değerlendirildi ve Tablo 2'de p değerleri açıklandı. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da MPV değerleri Grup 3'te grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Grup 1 ve KG arasında CRP değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı değildi ama KG'ye oranla Grup 2 ve Grup 3'te CRP değeri daha yüksekti. Bu yüzden, CRP değerinin ilk günden sonra yükselmeye başladığı görülebilir. Albumin seviyeleri Grup 3 ve KG'ye oranla Grup 1 ve 2'de anlamlı derecede daha düşüktü. CRP seviyelerine benzer şekilde fibrinojen ve ESH seviyeleri de ilk günden sonra yükselmeye başlamış idi. Tablo 3'te hastaların tanılarına yer verildi. Her bir hasta için dosya sistemine dayanarak kesin tanı olacak şekilde kaydedildi. Tanı dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı herhangi bir fark bulunmadı (p= 0.644).

Tartışma

Ateş, çocukluk çağındaki hasta grubunda en sık karşılaşılan klinik semptom olmakla birlikte hastaneye yatırılan hastaların üçte birinde görülmektedir (1,10). Ateş, alta yatan bir hastalığın işaretidir. Taşikardi, irritabilite, soğuk terleme ve kutis marmoratus ateşli hastalarda görülebilmektedir. Ateşin baskılanmasının viral ve bakteriyel ajanların üremesini artırdığı

ve vücudun akut faz reaksiyonunu desteklediğini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (1,11-14). Hipertermi, 40°C'nin üstünde bir vücut sıcaklığı olarak tanımlanır ve çoklu organ yetmezliğine (anefalit, akut solunum güçlüğü sendromu, intestinal iskemi vb.) yol açabilmektedir (15). Ancak, çocukluk çağı hasta grubunda daha önce trombosit parametrelerindeki değişikliği ateş süresi açısından araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Trombositler bir tür kan hücreleridir. Ancak, çekirdekleri olmadığı için bazı yazarlar trombositlerin hücre olarak kabul etmemektedir (16,17). Yine de, trombositler birçok açıdan hücreler gibi hareket ederler. Araştırmacılar trombositlerin hemostazdaki rolü konusunda hemfikirlerdir. Bazı tümör hücreleri de trombositler tarafından bağışıklık sistemine karşı korunmaktadır (18). Aynı zamanda, trombositler konak savunmasının bağışıklık sistemi yanıtı sürecine de dahil olmaktadır (19). Trombosit-lökosit etkileşimleri aterotromboz, enflamatuvar akciğer hastalığı, enflamatuvar bağırsak hastalığı ve enflamatuvar deri hastalığında gösterilmiştir (20). Trombositler, viral ya da bakteriyel temas sonrası çevreye yayılan fosfolipid veziküller içermektedir (5,16). Bu nedenle, trombosit parametreleri enfeksiyon hastalıklarından da etkilenebilmektedir.

Normal trombosit sayısı mikrolitre başına 150.000-450.000'dir. Trombositopeni, normal aralığın altında trombosit sayısı olarak tanımlanır. Bu çalışmada trombositopeni sadece üç hastada gözlemlendi. Trombositopeni oluşumuna yönelik birkaç mekanizma belirtilmiştir. Bunlardan ikisi trombosit üretiminde azalma ve trombosit yıkımında artıştır (5,6). Trombositopeni, yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar için mortalite göstergesidir (7,21). Bu çalışmaya dahil edilen tüm hastalar poliklinik hastalarıydı. Bu sebeple, genel durumları iyi

ve septik değillerdi. Grup 1 ve KG'de trombositopeniye rastlanmadı. Bu yüzden, trombositopeni ve ateş süresi arasında bir ilişki olduğunu düşünmüyoruz. Trombositoz, normal aralığın üzerinde bir trombosit sayısına işaret etmektedir. Trombosit sayısındaki artış bir akut faz yanıtıdır. Enfeksiyon hastalıkları (viral ve bakteriyel), trombositozun en yaygın sebebidir (22). Bu çalışmanın KG'sindeki 12 hastada trombositoz belirlendi. Ancak, gruplar arasındaki trombosit sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Çalışma bulgularımız, ateş süresinin (hem trombositopeni hem de trombositoz baz alınarak) trombosit sayısını etkilemediğini göstermektedir.

Ortalama trombosit hacmi (MPV), trombositlerin ortalama boyut ve üretim hızlarını göstermektedir (23). MPV değerleri yaş ve cinsiyet açısından farklılık göstermemektedir (24). Medikal ve medikal olmayan durumlar; rotavirüs gastroenteriti, respiratuvar sinsityal virüs enfeksiyonu, hepatit B ve C enfeksiyonu, bruselloz ve pulmoner tüberküloz gibi MPV değerlerini etkilemektedir (23,25-29). Son yıllarda yapılan çalışmalarda spesifik hastalıklar açısından MPV değerleri araştırılmıştır. Bu çalışmada çeşitli gruplar içerisinde hasta tanıları homojen bir şekilde dahil edildi. Bu sayede ateş süresinin trombosit parametreleri üzerindeki etkisini değerlendirme olanağına sahip olundu. Grup 2'ye oranla Grup 3'te MPV değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. Bu da MPV değerlerinin ateşin üçüncü gününde değiştiğini göstermektedir ancak bu değerler diğer gruplarkilerden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı değildi. MPV'nin bir akut faz reaktantı olduğu varsayıldığında, ateşin üçüncü gününde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Trombosit dağılım aralığı (PDW) aktif trombosit salımına işaret etmektedir (30). Çeşitli hastalıklarda PDW değerlerinin değişkenlik gösterdiği ortaya konmuştur (9,30,31). Zhang ve arkadaşları (8) düşük trombosit sayısının, yüksek MPV'nin ve yüksek PDW'nin yoğun bakım hastalarında daha ciddi hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bizim bulgularımız, ateş süresi ile hiçbir PDW değişikliği olmadığını göstermektedir. PCT, bir ünite hacminde kanda dolaşan trombositlerin tanımlar ve $PCT = Plt \times MPV$ formülü edilmiştir (32,33). Sahin ve arkadaşları (32) tüberküloz hastalarında daha yüksek PCT değerinin akut faz reaktantları ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda, ateş süresine dayalı PCT'de bir değişiklik gözlenmemiştir.

CRP, ESH, albumin ve fibrinojen akut faz reaktantlarıdır. Bu seviyeler, hastalık başlangıcı itibarıyla ardışık olarak 6-36, 24-48 ve 24-72 saatleri arasında pik yapmaktadır (34-36). Albumin negatif bir akut faz reaktantıdır (35). Bulgularımıza göre, ilk iki gün içinde albumin seviyeleri (Grup 1 ve 2) Grup 3 ve KG'dekine oranla daha düşüktü ve ateş süresinden negatif olarak etkilenmekteydi. Bu çalışmada, akut faz reaktantların (CRP, ESH, albumin ve fibrinojen) seviyeleri önceki çalışmalarla uyumlu olarak ateş süresine bağlı olarak farklılık göstermekte idi.

Bu çalışmadaki esas kısıtlılık, ajan-odaklı bir incelemenin yapılmamış olmasıdır. Bu yüzden her bir enfeksiyon hastalığının ajanını belirlemek olanaksızdı.

Sonuç

Ateş süresi yaygın çocukluk çağı enfeksiyon hastalıklarında akut faz reaktantları üzerinde etkiliydi. Buna karşılık, trombosit sayısı, PDW ve PCT gibi trombosit parametreleri etkilenmemiş idi. Sadece MPV ateşin üçüncü gününde değişiklik gösterdi. Trombosit parametreleri ve akut faz reaktantları üzerine ateşin etkisini değerlendirmek için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik Komite Onayı: Çalışma için etik kurul onayı alınmıştır.

Hasta Onamı: Hasta onamı alınmıştır.

Hakem Deęerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - İHB, HA; Tasarım - İHB, HA; Denetleme - İHB, HA, MT; Kaynaklar - HA, MT; Veri toplanması ve/veya işleme - İHB, HA; Analiz ve/veya yorum - İHB, HA, MT; Literatür taraması - İHB, MT; Yazıyı yazan - İHB, HA; Eleştirel inceleme - Tüm yazarlar.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Nield LS, Kamat D. Fever. In: Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011;169:896-903.
2. Sullivan JE, Farrar HC; the Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics, Committee on Drugs. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics* 2011;127:580-7.
3. El-Radhi AS. Fever management: evidence vs. current practice. *World J Clin Pediatr* 2012;1:29-33.
4. Morrell CN, Aggrey AA, Chapman LM, Modjeski KL. Emerging roles for platelets as immune and inflammatory cells. *Blood* 2014;123:2759-67.
5. Assinger A. Platelets and infection - an emerging role of platelets in viral infection. *Front Immunol* 2014;5:649.
6. Hamzeh-Cognasse H, Damien P, Chabert A, Pozzetto B, Cognasse F, Garraud O. Platelets and infections - complex interactions with bacteria. *Front Immunol* 2015;6:82.
7. Zhang S, Cui YL, Diao MY, Chen DC, Lin ZF. Use of platelet indices for determining illness severity and predicting prognosis in critically ill patients. *Chin Med J (Engl)* 2015;128:2012-8.
8. Oncel MY, Ozdemir R, Yurttutan S, Canpolat FE, Erdevi O, Oguz SS, et al. Mean platelet volume in neonatal sepsis. *J Clin Lab Anal* 2012;26:493-6.
9. Karagöz B, Alacacıođlu A, Bilgi O, Demirci H, Özgün A, et al. Platelet count and platelet distribution with increase in lung cancer patients. *Anatol J Clin Investig* 2009;3:32-4.
10. Crocetti M, Moghbeli N, Serwint J. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years? *Pediatrics* 2001;107:1241-6.
11. Adam HM. Fever and host responses. *Pediatr Rev* 1996;17:330-1.
12. Kluger MJ. Fever revisited. *Pediatrics* 1992;90:846-50.

13. Kluger MJ. Fever: role of pyrogens and cryogens. *Physiol Rev* 1991;71:93-127.
14. Roberts NJ. Impact of temperature elevation on immunologic defenses. *Rev Infect Dis* 1991;13:462-72.
15. Kohl KS, Marcy SM, Blum M, Connell Jones M, Dagan R, Hansen J, et al. Fever after immunization: current concepts and improved future scientific understanding. *Clin Infect Dis* 2004;39:389-94.
16. Hamzeh-Cognasse H, Damien P, Chabert A, Pozzetto B, Cognasse F, Garraud O. Platelets and infections-complex interactions with bacteria. *Front Immunol* 2015;6:82.
17. Garraud O, Cognasse F. Are platelets cells? And if yes, are they immune cells? *Front Immunol* 2015;6:70.
18. Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer* 2011;11:123-34.
19. Huang HS, Chang HH. Platelets in inflammation and immune modulations: functions beyond hemostasis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2012;60:443-51.
20. Totani L, Evangelista V. Platelet-leukocyte interactions in cardiovascular disease and beyond. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:2357-61.
21. Vandijck DM, Blot SI, DeWaele JJ, Hoste EA, Vandewoude KH, Decruyenaere JM. Thrombocytopenia and outcome in critically ill patients with blood stream infection. *Heart Lung* 2010;39:21-6.
22. Kucine N, Chastain KM, Mahler MB, Bussel JB. Primary thrombocytosis in children. *Haematologica* 2014;99:620-8.
23. Hu Y, Lou Y, Chen Y, Mao W. Evaluation of mean platelet volume in patients with hepatitis B virus infection. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:4207-13.
24. Malaki M. Mean platelet volume a key or obstacle in clinical affairs. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2015;5:217-8.
25. Tanju C, Ekrem G, Berksoy Emel A, Nur A. Mean platelet volume as a negative marker of inflammation in children with rotavirus gastroenteritis. *Iran J Pediatr* 2014;24:617-22.
26. Renshaw AA, Drago B, Toraya N, Gould EW. Respiratory syncytial virus infection is strongly correlated with decreased mean platelet volume. *Int J Infect Dis* 2013;17:e678-e680.
27. Purnak T, Olmez S, Torun S, Efe C, Sayilir A, Ozaslan E, et al. Mean platelet volume is increased in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:41-6.
28. Okan DH, Gökmen Z, Seyit B, Yuksel K, Cevdet Z, Deniz A. Mean platelet volume in brucellosis: correlation between brucella standard serum agglutination test results, platelet count, and C-reactive protein. *Afr Health Sci* 2014;14:797-801.
29. Tozkoparan E, Deniz O, Ucar E, Bilgic H, Ekiz K. Changes in platelet count and indices in pulmonary tuberculosis. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1009-13.
30. Dinc B, Oskay A, Dinc SE, Bas B, Tekin S. New parameter in diagnosis of acute appendicitis: platelet distribution width. *World J Gastroenterol* 2015;21:1821-6.
31. Artunc Ulkumen B, Pala HG, Calik E, Oruc Koltan S. Platelet distribution width (PDW): a putative marker for threatened preterm labour. *Pak J Med Sci* 2014;30:745-8.
32. Sahin F, Yazar E, Yıldız P. Prominent features of platelet count, platelet-crit, mean platelet volume and platelet distribution width in pulmonary tuberculosis. *Multidiscip Respir Med* 2012;7:38.
33. Polat H, Sarica MA, Bulut HT, Yucel MO, Gok A, Cift A, et al. The relationship between mean platelet volume and other platelet indices with testicular artery blood flow and fertility: a preliminary study. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:11554-8.
34. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206-17.
35. Ramsay ES, Lerman MA. How to use the erythrocyte sedimentation rate in paediatrics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015;100:30-6.
36. Ulug M, Can-Ulug N, Selek S. Levels of acute phase reactants in patients with acute brucellosis. *Klimik Dergisi* 2010;23:48-50.