

Trauma

응급센터에 내원한 중증외상환자에서 평균혈소판용적의 연속 측정을 통한 다발성 장기부전 예측의 유용성

양현영¹ · 정성필¹ · 좌민홍¹ · 유제성¹ · 공태영¹ · 고동률^{1,2}
황윤정¹ · 이용희¹ · 조영준¹ · 박인철¹ · 김시내³

¹연세대학교 의과대학 응급의학교실, ²강원대학교 대학원 의학과 응급의학교실,
³연세대학교 의과대학 연구부 통계지원실

Usefulness of serial measurement of the mean platelet volume to predict multiple organ dysfunction syndrome in patients with severe trauma

Hyun Young Yang¹, Sung Phil Chung¹, Minhong Choa¹, Je Sung You¹, Taeyoung Kong¹, Dong Ryul Ko^{1,2},
Yoon Jung Hwang¹, Yong Hee Lee¹, Young Joon Cho¹, Incheol Park¹, Sinae Kim³

¹Department of Emergency Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ²Department of Emergency Medicine, Graduate School of Medicine, Kangwon National University, Chuncheon, ³Department of Research Affairs, Biostatistics Collaboration Unit, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Objective: The early prediction of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in trauma patients and provision of prompt treatment may improve their outcomes. We investigated the efficacy of the mean platelet volume (MPV) for predicting MODS in cases of severe trauma.

Methods: This retrospective, observational cohort study was performed with patients prospectively integrated in a critical pathway of TRAUMA. We analyzed the severe trauma patients admitted to the emergency department (ED), based on the Advanced Trauma Life Support guideline, between January 1, 2011 and May 31, 2017. The outcomes were developed from MODS at least 48 hours after ED admission.

Results: A total of 348 patients were enrolled. An increase in the MPV at 12 hours (odds ratio [OR], 2.611; P<0.001) was a strong independent predictor of MODS development. The increasing predictability of MODS was closely associated with an MPV at 12 hours>8.6 fL (OR, 4.831; P<0.001). The area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) value of the MPV at 12 hours (0.751; 95% confidence interval [CI], 0.687-0.818; P<0.01) was not inferior than that of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score, injury severity score, lactate, and total CO₂ for predicting MODS.

Conclusion: MPV was an independent predictor of MODS development in severe trauma patients. Emergency physicians can use the MPV as an ancillary biomarker for predicting MODS.

Keywords: Trauma; Multiple organ dysfunction syndrome; Mean platelet volume; Prognosis

책임저자: 공 태 영

서울특별시 강남구 언주로 211

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 응급의학과

Tel: 02-2019-3030, Fax: 02-2019-4820, E-mail: grampian@yuhs.ac

접수일: 2019년 8월 14일, 1차 교정일: 2019년 10월 23일, 게재승인일: 2019년 10월 24일

Capsule Summary

What is already known in the previous study

Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) is closely associated with higher mortality. Early prediction and timely preventive treatment for MODS in patients with severe trauma may be necessary to improve their clinical outcomes.

What is new in the current study

A higher mean platelet volume is an independent predictor of MODS development in severe trauma patients.

서 론

세계보건기구(World Health Organization)의 발표에 따르면, 외상으로 인해 전 세계적으로 매년 580만명 이상이 사망하고 있으며, 우리나라에서도 40세 이하의 성인 및 소아의 주요 사망 원인인 것으로 알려져 있다.¹⁻³ 외상으로 인한 사망은 시기별로 크게 초기 사망과 후기 사망으로 나눌 수 있는데, 응급 의학의 발전으로 초기 사망률은 다소 감소하고 있는 반면, 수상 24시간 이후의 후기 사망률은 큰 변화가 없거나 오히려 증가하는 것이 다양한 보고를 통해 확인되고 있다.^{4,5} 외상에 의한 초기 사망은 심각한 신경학적 손상과 과다 출혈에 의해 대부분 발생하며, 후기 사망은 다발성 장기부전(multiple organ dysfunction syndrome)의 발생이 가장 큰 원인인 것으로 알려져 있다.⁶ 특히, 외상환자에서의 예방 가능한 사망의 30% 이상이 다발성 장기부전에 의한 것으로 알려져 있으며, 다발성 장기부전의 발생은 중환자실 및 지속성 신 대체 요법(continuous renal replacement therapy)과 같은 고도의 의료 자원의 장기간 사용을 유발하여 의료 효율성 측면에도 부정적 영향을 끼치는 것이 연구 결과를 통해 확인되고 있다.⁷⁻⁹ 따라서, 외상 환자의 생존율을 향상시키고, 치료의 효율성을 높이기 위해서는, 다발성 장기부전의 발생을 조기에 예방하는 것이 중요하며, 이를 위해서는 발생 가능성이 높은 환자를 빠른 시점에 선별해 내는 것이 매우 필수적이다.^{10,11} 외상환자에서 다발성 장기부전이 발생하는 과정에는 다양한 병태 생리학적 기전이 관여하지만, 특히, 외상 직후 발생하는 조직 손상에 의한 염증 반응과 이후의 내재적, 외재적 요인에 의한 과도한 염증 반응이 핵심 기전이라는 것에는 대부분의 전문가들의 의견이 일치하고 있다.^{12,13} 중증외상환자에서 수상으로 인한 골절, 장기 및 연부조직 손상과 같은 직접적인 일차 손상이 발생하면, 전염증성 사이토카인

(proinflammatory cytokine), 아라키돈산(arachidonic acid) 및 혈액응고계(coagulation system) 단백질 등과 같은 급성 반응 물질(acute phase reactant)이 체내에서 다량 분비되며, 일차적 염증 반응이 발생하게 된다.¹⁴ 이후 저혈압, 저산소증과 같은 내재적 요인 혹은 수술 등과 같은 외재적 요인에 의한 이차적 손상이 염증 반응을 증폭 및 악화시키면서 다발성 장기부전으로 진행하게 되는 것이다.^{9,14}

그 동안 많은 연구를 통해, 중증외상환자에서의 다발성 장기부전 발생을 초기에 예측하기 위한 다양한 임상 점수 체계(clinical scoring system)나 생체표지자(biomarker)들이 소개되었으나,^{5,11,15,16} 아직까지 임상에서 활용되고 있는 독립적인 방법은 없는 상황이다. 평균혈소판용적(mean platelet volume)은 혈액 내 혈소판 크기를 나타내는 지표이며, 최근 연구에 따르면 병원 밖 심정지 후 소생 환자, 급성 심근 경색, 패혈성 쇼크 등에서 평균혈소판용적의 증가가 환자의 나쁜 예후와 연관성이 있다는 사실이 보고되었다.¹⁷⁻¹⁹ 또한, 높은 평균혈소판용적은 체내의 염증 강도와 양의 상관 관계를 보이는 것 역시 실험 연구를 통해 보고되었으며, 카테콜아민(catecholamine)과 같은 스트레스 호르몬이 과도하게 분비될 경우, 골수에서 혈액으로의 혈소판 배출이 증가하면서 평균혈소판용적이 증가한다는 사실도 몇몇 연구에서 확인되었다.^{13,17,20,21} 이처럼 지금까지 밝혀진 외상 후 다발성 장기부전의 발생 기전과 평균혈소판용적 지표의 특징을 감안할 때 이들 사이의 특정한 연관성이 있을 것이라는 점을 추정할 수 있다.¹⁵ 그러나, 아직까지 중증외상환자에서의 다발성 장기부전 발생과 평균혈소판용적과의 관련성을 조사한 연구는 보고된 바가 없다. 이에, 본 연구에서는 응급실로 내원한 중증외상환자의 다발성 장기부전의 발생과 평균혈소판용적값과 어떠한 관계가 있는지 확인하고, 평균혈소판용적값의 예후 지표로서의 가능성을 확인하고자 하였다.

방 법

1. 연구 대상 및 자료 수집

본 연구는 전향적 치료 지침을 정한 후 후향적으로 의무 기록 및 자료 분석을 시행한 연구로서, 본원 임상 연구 심의 센터에서 연구 절차 및 진행에 대한 심의 및 허가를 받은 후 시행되었으며, 대상자 동의는 면제되었다(No.3-2017-0188). 연구기간은 2011년 1월부터 2017년 5월 까지였으며, 서울의 일개 대학병원 응급센터에서 중증외상환자로 추정되어 표준진료지침을 시행 받은 만18세 이상의 성인 환자를 대상으로 하였다. 본원에서는 연구 기간 동안 적정 진료의 일환으로 중증외상환자를 대상으로 'TRAUMA' 표준진료지침(critical pathway)을 마련하

여 적용하였으며, 응급의학과 의료진, 외상외과 의료진, 영상의학과 의료진으로 구성된 팀 접근을 통한, 전문적이고 표준화된 진료를 시행하였다. 표준진료지침에 따라 본원에서는 365일, 24시간 외상외과 전문의 진료 및 영상의학과 전문의에 의한 중재적 시술이 가능하였다. 외상으로 내원한 환자가 본원의 중증 외상 분류 기준(Table 1)에 해당할 경우, 응급실 의료진은 즉각적으로 'TRAUMA' 표준진료지침을 활성화하여 내원 15분 이내 외상 초음파(focused assessment sonography in trauma)와 외상외과 전문의 진료가 가능하도록 하였으며, 관련된 다양한 분과 전문가들의 통합적 진료도 신속하게 진행하는 것을 원칙으로 하였다. 지침의 모든 내용은 미국외과학회(American College of Surgeons)에서 제시한 전문외상처치술(Advanced Trauma Life Support)을 바탕으로 구성되었으며, 신속하고 표준화된 진료를 응급실에서 적용하는 것을 목표로 하였다.²² 또한, 본 진료 지침에 따라 응급실에서 초기 처치를 완료한 환자들은 중환자실로 이동하여 집중치료 및 모니터링을 시행 받았으며, 필요한 경우 시술, 수술 등을 추가로 시행 받았다. 단, 수상 기전 등으로 인해 내원 직후, 'TRAUMA' 표준진료지침이 활성화되었다라도, 응급의학과 및 외상외과 전문의 진찰상 외상의 정도가 경미하다고 판단된 경우는, 의료 자원의 효율적 활용을 위해 표준진료지침의 적용을 중도에 해지하였다. 본 연구는 'TRAUMA' 표준진료지침이 중단되지 않고 완료된 환자를 대상으로 하였으며, 이 환자들 중, 타 병원에서 전원을 온 경우, 내원 96시간 이내 사망을 했거나 타 병원으로 전원되어 다발성 장기부전의 발생 여부를 정확히 평가하기 어려운 경우, 적극적 치료를 거부한 경우, 혈액암이 있는 경우, 자가면역질환자, 임산부는 연구 대상에서 제외하였다. 또한, 주요 손상이 머리 부위에 국한되어 신경외과 중환자실에서 치료를 받은 환자의 경우, 별도의 진료 지침을 적용 받았으므로 연구 대상자의 동질성 확보를 위해 대상

에서 제외하였다(Fig. 1).

대상자들의 응급실 내원 당시의 나이, 성별, 체질량 지수 등의 인구학적 특성 및 예후와 연관될 것으로 추정되는 요인, 병력 및 검사 결과값들을 조사하였다. 개별 환자의 손상 정도를 파악하기 위한 지표로서 Injury Severity Score (ISS)를 확인하였다. 본원의 'TRAUMA' 표준진료지침에 따라, 외상외과 의사는 해당되는 모든 환자의 ISS를 파악한 후, 전자 의무기록 시스템에 값을 기록하였다. ISS는 신체를 여섯 부위로 나누어(두경부, 안면부, 흉부, 복부, 사지, 외부) 각 부위별 abbreviated injury scale을 0 (손상 없음)부터 5 (중증 손상)까지로 구분하고, 가장 심한 세 부위의 손상 점수를 제공한 후 합산하여 각 환자의 ISS를 산출하였다. 본 연구에서는 이러한 과정을 통해 기록된 개별 환자의 ISS를 수집하였다. 또한, 생리학적으로 중증도를 확인하기 위하여 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)²³ 점수를 확인하였다. 본원에서는 'TRAUMA' 표준진료지침에 해당된 환자가 중환자실에 입실했을 경우, 담당 의사가 내원 후 최초 24시간 동안 가장 나쁜 생리학 데이터 및 생체 징후, 혈액검사 결과를 바탕으로 전자 의무기록 시스템에 APACHE II 점수를 입력하도록 규정되어 있었으며, 이 값을 본 연구에서는 활용하였다. 내원 당시의 혈압, 맥박, 호흡수, 체온 등의 활력 징후와 의식 변화 여부를 조사하였으며, 혈중 백혈구 수, 혈소판 수, 헤모글로빈(hemoglobin), 프로트롬빈 시간(prothrombin time), 혈액요소질소(blood urea nitrogen), 크레아티닌(creatinine), 칼륨(potassium), 아스파테이트 아미노전이효소(aspartate aminotransferase, AST), 총 이산화탄소 농도(total CO₂, tCO₂), 동맥혈 젖산(lactate) 농도 등의 수치를 조사하였다. 또한, 환자의 정확한 수상 기전, 24시간 내 환자에게 시행된 치료 방법, 수혈된 혈액량 역시 조사하였다.

Table 1. The criteria of 'TRAUMA' critical pathway (CP) activation

Activation criteria of TRAUMA CP	
Mechanism	Clinical suspicion
Any motor vehicle at high speed (>60 KPH)	Glasgow coma scale<14
Ejection or rollover or death of vehicle occupants	Systolic blood pressure<90 mmHg
Pedestrian stuck by moving vehicle	Flail chest
Bicycle accident>20 KPH impact	Penetrating torso injury
Fall down injury>3 m	Definite hemothorax or pneumothorax
Motorcycle accident with separation from vehicle	Open skull fracture, limb paralysis
Crushing injury in head, neck, chest, abdomen and pelvis	Pelvic bone fracture
	Amputation wrist/ankle, upper elbow/knee
	Penetrating injury
	Penetrating head or neck injury

KPH, kilometer per hour.

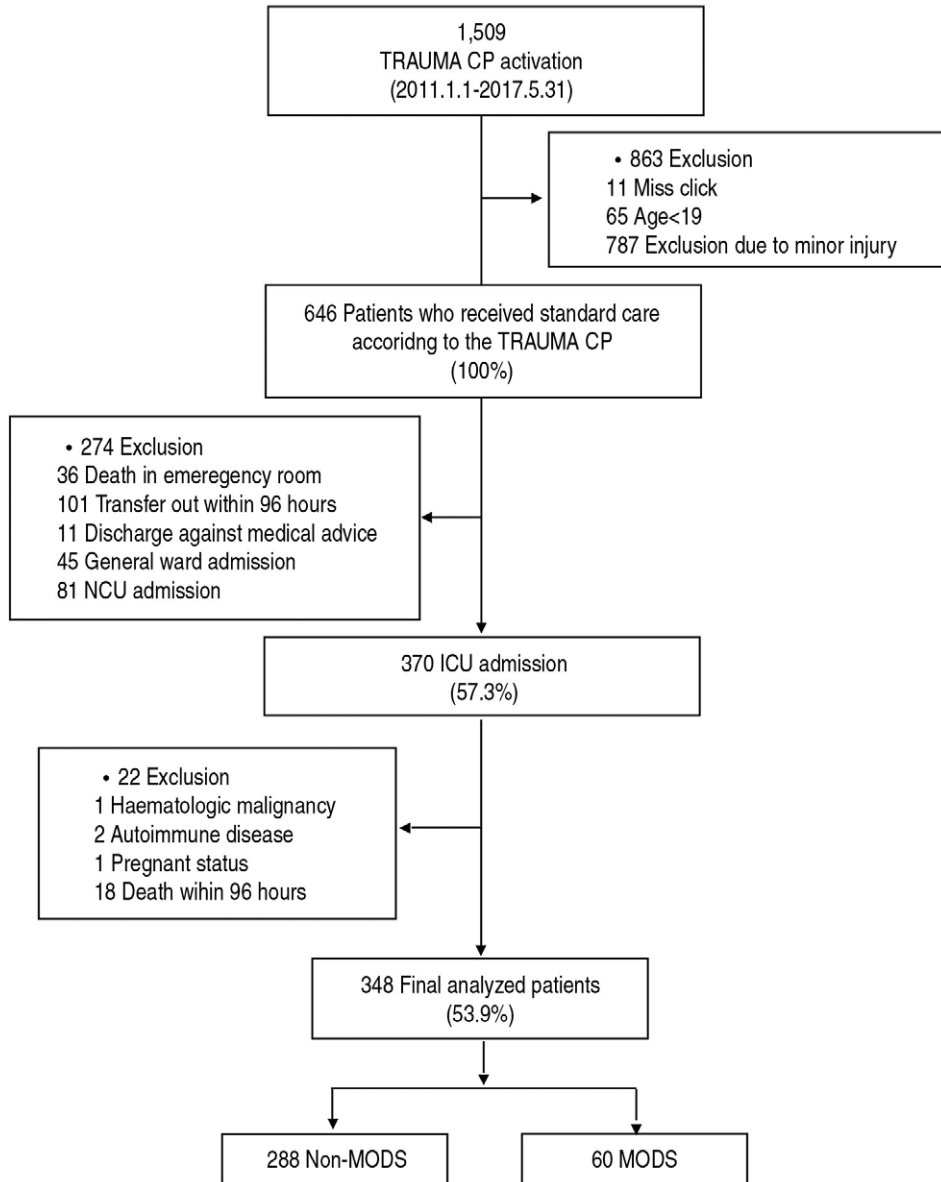


Fig. 1. Flow diagram of patient enrolment, exclusions, and clinical outcomes. CP, critical pathway; NCU, neuroscience intensive care unit; ICU, intensive care unit; MODS, multiorgan dysfunction syndrome.

2. 평균혈소판응집의 측정

본원의 ‘TRAUMA’ 표준진료지침에 따라, 전체혈구계산(complete blood cell count, CBC) 검사는 내원 당일에는 최소 12시간마다, 중환자실 재원 중에는 최소 24시간마다 시행하였으며, 평균혈소판응집은 CBC 검사를 하며 자동적으로 계산되었다. 이에 따라, 본 연구에서는 환자 내원 직후(Time-0)와 내원 12시간째(Time-12), 24시간째(Time-24), 48시간째(Time-48)에 측정된 평균혈소판응집값을 활용하였다. 항응고제로는 ethylenediaminetetraacetic acid를 사용하였으며, 자동분석기는 ADVIA 2120 (Siemens, Forchheim, Germany)를 이용

하였다. 본원의 평균혈소판응집값은 fL 단위로 보고되었고 정상 범위는 7.4-12.1 fL였다.

3. 다발성 장기부전의 정의

본 연구의 주요 결과 변수는 다발성 장기부전의 발생 여부였으며, 다발성 장기부전은 응급실 내원 48시간 이후부터 중환자실 퇴실 시점까지의 기간 중 환자의 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) 점수가 이틀 연속, 6점 이상으로 상승되어 있는 경우로 정의하였다.²⁴ 한편, 사망 등으로 인해 이틀째 SOFA 점수를 측정하지 못한 경우에는, 다발성 장기부전으로 인한 사망으로 추정되더라

도, 연구의 객관성 확보를 위하여 발생군에서 제외하였다. SOFA 점수는 호흡기계, 혈액응고계, 간담도계, 심혈관계, 중추신경계, 신장계 등 총 6가지 기관의 손상 정도에 따른 점수를 각각 구한 뒤 합산하여 총점을 계산하였다. SOFA 점수는 중환자실 입실 시점부터 매일 24시간 간격으로 중환자실에서 퇴실할 때까지 기록하였으며, 측정 전 24시간 이내에 검사한 6개의 생리적 측정값 중 가장 나쁜 측정치를 선택하여 산출하였다.

4. 자료의 분석

수집한 자료는 범주형 변수는 건수(%)으로, 연속형 변수는 평균±표준편차의 형태로 제시하였다. 본 연구를 통해 확인하고자 한 주요 결과 변수는 다발성 장기부전의 발생 여부였다. 다발성 장기부전의 발생군과 비발생군을 비교하기 위해 범주형 변수는 카이제곱 검정을, 연속형 변수는 Student's t-test 또는 Mann-Whitney U test로 분석하였다. 인구학적 특성, 병력, 진단검사 결과, 임상적 지표 등과 다발성 장기부전 발생 사이의 관계를 확인하기 위해 단변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였고, 독립적인 예측 인자를 밝히기 위해, P값이 0.05 미만으로 분석된 변수를 대상으로 다변량 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 특히, 응급실 내원 시점부터 48시간까지 연속적으로 측정된 평균혈소판용적값들이 각각 다발성 장기부전의 발생과 독립적 연관성이 있는지 여부를 확인하였다. 결과는 odds ratios (ORs)와 95% confidence intervals (CIs)로 표시하였다. 평균혈소판용적값의 예후 예측력을 다른 임상 지표들과 비교 분석하였다. 기존 연구에서 외상환자에서 다발성 장기부전 및 사망과 같은 예후 예측의 유용한 인자로 보고된 ISS, APACHE II 점수, 프로트롬빈 시간, 동맥혈 젖산 농도와 평균혈소판용적값의 다발성 장기부전 발생 예측력을 비교하기 위하여, 수신자 조작 특성(receiver-operating characteristics) 곡선을 구하고 곡선하면적(area under curve, AUC)을 계산, 비교하였다. 또한, 중증외상환자에서의 전통적 예후 예측 지표인, ISS, APACHE II 점수, 프로트롬빈 시간, 동맥혈 젖산 농도 각각에 평균혈소판용적값이 조합되었을 경우, 예후 예측력이 향상되는지 여부도 통계적으로 확인하였다. 수집한 자료의 분석은 SAS ver. 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)와 MedCalc (ver. 12.7.0 MedCalc Software, Ostend, Belgium)을 이용하였으며, P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 해석하였다.

결 과

1. 대상 환자의 일반적 특성

본 연구 기간 동안 중증 외상으로 'TRAUMA' 표준진료 지침을 적용 받은 환자들 중, 제외 기준에 해당되지 않아 연구 대상에 포함된 환자는 총 348명이었다(Fig. 1). 이 중 60명의 환자(17.2%)가 내원 96시간 후 다발성 장기부전이 발생한 것으로 판정되었다. 전체 연구 대상 환자들의 30일 내 사망률은 5.5% (19명)였다. 대상 환자의 평균 나이는 50 ± 19 세였으며, 다발성 장기부전 발생군과 비발생군 사이의 차이는 보이지 않았다($P=0.57$). 환자의 과거력상 고혈압은 91명(26.2%), 당뇨는 53명(15.2%), 만성 폐질환 21명(6%), 심혈관질환은 23명(6.6%), 뇌혈관질환은 7명(2%), 암은 8명(2.3%), 만성 간질환은 4명(1.2%), 만성 신장질환은 7명(2%)이었으며, 두 군 간 차이는 없었다. 외상환자의 손상 정도를 나타내는 지표인 ISS의 평균값은 28.02 ± 11.06 이었으며, 다발성 장기부전 발생군에서는 36.77 ± 14.45 , 비발생군에서는 26.20 ± 9.26 으로 두 군 간 차이를 보였다($P<0.001$). 환자의 생리학 적 중증도를 나타내는 척도인 APACHE II 점수의 평균은 11.00 ± 6.62 였으며, 다발성 장기부전 발생군은 14.40 ± 8.46 , 비발생군은 7.53 ± 5.17 로서 두 군 사이에 차이를 보였다($P<0.001$). 임상에서 주로 측정하는 백혈구, 헤모글로빈, 혈소판 수치는 두 군 간 차이를 보이지 않았다. 혈중 칼륨 수치, 혈액요소질소 수치도 두 군 간 차이가 없었다. 프로트롬빈 시간, 크레아티닌 수치, 동맥혈 젖산 농도는 다발성 장기부전 발생군에서 의미 있게 높았으며, 혈중 tCO_2 수치는 다발성 장기부전 발생군에서 의미 있게 낮았다(Table 2). 다발성 장기부전이 발생한 환자들은 그렇지 않은 환자들에 비해 높은 30일 내 사망률을 보였다(hazard ratio, 28.943; 95% CI, 8.429–99.382; $P<0.001$) (Fig. 2).

2. 평균혈소판용적과 다발성 장기부전 발생과의 연관성

다발성 장기부전 발생에 대한 단변량 로지스틱 회귀분석 결과, ISS, APACHE II 점수, 내원 시 환자의 평균 동맥압, 체온, 내원 24시간 이내 환자에게 시행된 치료 방법, 수혈량, 혈중 AST 수치, tCO_2 , 프로트롬빈 시간, 동맥혈 젖산 농도 등이 관련이 있는 것으로 나타났다. 단변량 분석에서 P값이 0.05 미만으로 의미 있는 연관성을 보인 변수를 바탕으로, 다중 공선성 등을 고려하여 다변량 로지스틱 회귀모형을 만들어 통계 분석을 실시하였다. 그 결과 ISS, APACHE II 점수, 혈소판 수혈량 및 24시간 이내 수술적 처치 시행 여부가 응급실 내원 시 측정된 평균혈소판용적

Table 2. Clinical characteristics of the study patients stratified according to development of MODS

Variable	Total (n=348)	Development of MODS		P-value
		No (n=288, 82.8%)	Yes (n=60, 17.2%)	
Age (yr)	50 ± 19	50 ± 19	51 ± 19	0.57
Male sex	251 (72.1)	204 (70.8)	47 (78.3)	0.239
BMI (kg/m ²)	23.89 ± 3.56	23.84 ± 3.53	24.16 ± 3.75	0.529
ISS (point)	28.02 ± 11.06	26.20 ± 9.26	36.77 ± 14.45	<0.001*
APACHE II score (point)	11.00 ± 6.62	7.53 ± 5.17	14.40 ± 8.46	<0.001*
SOFA score (point)	4.49 ± 3.60	3.45 ± 2.75	9.45 ± 3.04	<0.001*
Initial vital sign				
Mean blood pressure (mmHg)	84 ± 23	86 ± 22	74 ± 26	0.002*
Heart rate (bpm)	93 ± 23	92 ± 22	96 ± 30	0.337
Respiratory rate (bpm)	18 ± 4	18 ± 4	17 ± 6	0.236
Body temperature (°C)	36.36 ± 0.65	36.43 ± 0.59	36.03 ± 0.79	<0.001*
Mental change	56 (16.1)	31 (10.8)	25 (41.7)	<0.001*
Mechanism				
Motor vehicle accident at high speed	44 (12.6)	34 (11.8)	10 (16.7)	0.749
Ejection or rollover of vehicle	13 (3.7)	10 (3.5)	3 (5.0)	
Pedestrian stuck by moving vehicle	101 (29.0)	83 (28.8)	18 (30.0)	
Bicycle accident >20 km impact	7 (2.0)	6 (2.1)	1 (1.7)	
Fall >3 m	80 (23.0)	65 (22.6)	15 (25.0)	
Motorcycle accident	60 (17.2)	53 (18.4)	7 (11.7)	
Crushing injury	19 (5.5)	15 (5.2)	4 (6.7)	
Stab wound	24 (6.9)	22 (7.6)	2 (3.3)	
Comorbidity				
Hypertension	91 (26.1)	73 (25.3)	18 (30.0)	0.456
Diabetes mellitus	53 (15.2)	43 (14.9)	10 (16.7)	0.734
Chronic pulmonary disease	21 (6.0)	17 (5.9)	4 (6.7)	0.769
Cardiovascular disease	23 (6.6)	18 (6.3)	5 (8.3)	0.568
Old cerebrovascular accident	7 (2.0)	6 (2.1)	1 (1.7)	>0.999
Malignancy	8 (2.3)	8 (2.8)	0	0.36
Chronic liver disease	4 (1.1)	2 (0.7)	2 (3.3)	0.139
Chronic kidney disease	7 (2.0)	6 (2.1)	1 (1.7)	>0.999
Treatment within 24 hr				
Surgery	122 (35.1)	92 (31.9)	30 (50.0)	0.008*
Embolization	64 (18.4)	47 (16.3)	17 (28.3)	0.029*
Conservative management	177 (50.9)	156 (54.2)	21 (35.0)	0.007*
Transfusion in first 24 hr				
Packed red blood cells (unit)	3.18 ± 6.58	1.92 ± 3.95	9.27 ± 11.56	<.0001*
Fresh frozen plasma (unit)	2.04 ± 5.02	1.10 ± 3.36	6.55 ± 8.28	<.0001*
Platelet concentrate (unit)	1.93 ± 5.45	0.82 ± 2.85	7.27 ± 9.99	<.0001*
Laboratory data				
White blood cell count (× 10 ³ /μL)	12.86 ± 5.11	13.02 ± 5.16	12.10 ± 4.83	0.206
Hemoglobin (g/dL)	13.02 ± 2.34	13.07 ± 2.29	12.77 ± 2.60	0.369
Platelet count (× 10 ³ /μL)	233 ± 77	237 ± 74	217 ± 90	0.114
PT (INR)	1.02 ± 0.20	1.01 ± 0.18	1.10 ± 0.27	0.012*
BUN (mg/dL)	16.82 ± 6.57	16.89 ± 6.73	16.48 ± 5.79	0.658
Creatinine (mg/dL)	0.98 ± 0.71	0.94 ± 0.70	1.15 ± 0.76	0.040*
AST (IU/L)	133 ± 166	122 ± 156	183 ± 202	0.029*
ALT (IU/L)	90 ± 128	83 ± 121	124 ± 152	0.056
Lactate (mmol/L)	3.81 ± 2.91	3.33 ± 2.45	6.14 ± 3.76	<0.001*
Potassium (mmol/L)	4.04 ± 0.56	4.05 ± 0.52	4.01 ± 0.71	0.697

(Continued to the next page)

Table 2. Continued

Variable	Total (n=348)	Development of MODS		P-value
		No (n=288, 82.8%)	Yes (n=60, 17.2%)	
tCO ₂ (mmol/L)	18.92 ± 3.48	19.30 ± 3.25	17.10 ± 3.99	<0.001*
MPV Time-0 (fl)	8.01 ± 0.65	7.97 ± 0.62	8.21 ± 0.74	0.008*
MPV Time-12 (fl)	8.28 ± 0.84	8.14 ± 0.71	8.91 ± 1.04	<0.001*
MPV Time-24 (fl)	8.50 ± 0.83	8.36 ± 0.74	9.08 ± 0.93	<0.001*
MPV Time-48 (fl)	8.57 ± 0.82	8.46 ± 0.78	9.04 ± 0.87	<0.001*

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

MODS, multiple organ dysfunction syndrome; BMI, body mass index; ISS, injury severity score; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; PT, prothrombin time; INR, international normalized ratio; BUN, blood urea nitrogen; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; tCO₂, total CO₂; MPV, mean platelet volume.

* P<0.05.

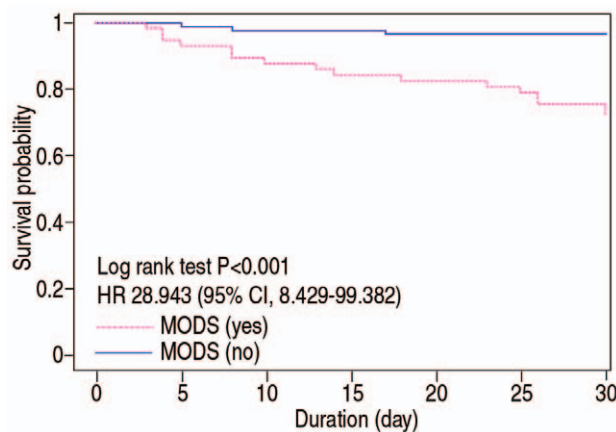


Fig. 2. The development of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) as a predictor of 30-day mortality. Occurrence of MODS was significantly associated with increased 30-day mortality risk among patients with severe trauma. HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

수치(MPV Time-0)가 포함된 다변량 분석 모형에서 독립적 연관성이 있는 인자로 확인되었으며, ISS, 혈소판 수혈량 및 24시간 이내 수술적 처치 시행 여부는 응급실 내원 12시간(MPV Time-12), 내원 24시간째(MPV Time-24) 각각 측정된 평균혈소판용적 수치가 포함된 다변량 분석 모형에서 독립적 연관성을 가지는 인자로 확인되었다(Table 3). 또한, 응급센터 내원 12시간(OR, 2.611; 95% CI, 1.600-4.262; P<0.001), 내원 24시간(OR, 2.293; 95% CI, 1.403-3.746; P<0.001), 내원 48시간(OR, 2.131; 95% CI, 1.360-3.340; P<0.001)에 측정된 평균혈소판용적 수치가 다발성 장기부전 발생과 독립적 연관성이 있는 것으로 확인되었다(Table 3). 평균혈소판용적의 예후 예측 지표로서의 효율 측정과 최적의 역치(optimal cut-off value)를 선택하기 위해 시행된 Youden Index

추정에서는, 다발성 장기부전 발생에 대한 내원 12시간 평균혈소판용적값의 민감도는 60.3% (95% CI, 46.6-73%), 특이도는 76.0% (95% CI, 70.4-81.1%), OR은 4.831 (95% CI, 2.658-8.780)였으며, AUC는 0.751 (95% CI, 0.687-0.818), cut-off point는 8.55 fL이었다(Fig. 3).

3. 내원 12시간째 평균 혈소판용적값과 다른 생화학적 지표와의 예측력 비교

평균혈소판용적의 다발성 장기부전 발생에 대한 예측력을 다른 임상적 지표들과 비교하였다. 내원 12시간째 평균혈소판용적값의 다발성 장기부전 발생 예측에 대한 AUC는 0.751 (95% CI, 0.687-0.818)로서 프로트롬빈 시간에 비해 통계적으로 우수한 예측력을 나타냈으며, APACHE II 점수, ISS, 동맥혈 젖산 농도, 혈중 tCO₂와 비교해서는 열등하지 않은 예측력을 보였다(Table 4, Fig. 4).

4. 전통적 예측 인자들에 평균혈소판용적이 추가되었을 때의 예측력 변화

기존의 연구들에서 중증외상환자의 예후 예측에 있어 유용한 지표로 제안되었던 임상 지표인 APACHE II 점수, ISS, 동맥혈 젖산 농도, 프로트롬빈 시간, 각각에 평균혈소판용적값이 추가되었을 경우, 예측력이 향상되는지 여부를 확인하였다. APACHE II 점수, ISS, 동맥혈 젖산 농도, 프로트롬빈 시간에서 모두 단독 보다는 평균혈소판용적값이 추가되었을 때, 다발성 장기부전 발생에 대한 예측력이 유의하게 향상되는 것으로 확인되었다(Table 5).

Table 3. Multivariable logistic regression analysis for predictors of the development of MODS

Variable	Multivariable logistic regression analysis (development of MODS)					
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
ISS (per 1 point)	1.041 (1.006-1.077)	0.023*	1.046 (1.007-1.087)	0.021*	1.042 (1.004-1.082)	0.030*
APACHE II score (per 1 point)	1.088 (1.022-1.157)	0.008*	1.071 (0.999-1.147)	0.054	1.058 (0.987-1.134)	0.114
Transfusion of PLT (per 1 unit)	1.137 (1.054-1.227)	<0.001*	1.135 (1.047-1.230)	0.002*	1.121 (1.037-1.211)	0.004*
Treatment within 24 hr						
Surgery	5.429 (1.090-27.045)	0.039*	8.231 (1.343-50.437)	0.023*	5.711 (1.060-30.778)	0.043*
Embolization	3.310 (0.770-14.241)	0.108	3.446 (0.701-16.946)	0.128	2.369 (0.531-10.561)	0.258
Conservative management	3.770 (0.607-23.424)	0.154	7.686 (0.992-59.573)	0.051	5.078 (0.746-34.548)	0.097
Prothrombin time (per 1 INR)	0.694 (0.161-2.985)	0.624	0.599 (0.134-2.686)	0.504	0.652 (0.124-3.434)	0.614
Lactate (per 1 mmol/L)	1.084 (0.951-1.236)	0.228	1.128 (0.981-1.297)	0.092	1.136 (0.973-1.326)	0.106
AST (per 1 IU/L)	1.001 (0.999-1.003)	0.340	1.000 (0.998-1.003)	0.691	1.000 (0.998-1.003)	0.732
MPV Time-0 (per 1 fl)	1.263 (0.740-2.153)	0.392	-	-	-	-
MPV Time-12 (per 1 fl)	-	-	2.611 (1.600-4.262)	<0.001*	-	-
MPV Time-24 (per 1 fl)	-	-	-	-	2.293 (1.403-3.746)	<0.001*
MPV Time-48 (per 1 fl)	-	-	-	-	-	2.131 (1.360-3.340)

MODS, multiple organ dysfunction syndrome; OR, odds ratio; CI, confidence interval; ISS, injury severity score; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; PLT, platelet; INR, international normalized ratio; AST, aspartate aminotransferase; MPV, mean platelet volume.

* P<0.05.

Table 4. Comparing scoring systems and biomarkers for the prediction of multiple organ dysfunction syndrome using the area under the curve

Variable	AUC (95% CI)	P-value	P-value (vs. MPV Time-12)	P-value (vs. APACHE II score)	P-value (vs. ISS)	P-value (vs lactate)	P-value (vs. tCO ₂)	P-value (vs. prothrombin time)
MPV Time-12	0.751 (0.687-0.815)	<0.001*	Ref	0.839	0.577	0.821	0.067	0.029*
APACHE II score	0.762 (0.692-0.831)	<0.001*	0.839	Ref	0.454	0.713	0.011*	0.025*
ISS	0.727 (0.652-0.802)	<0.001*	0.577	0.454	Ref	0.814	0.186	0.14
Lactate	0.754 (0.682-0.826)	<0.001*	0.821	0.713	0.814	Ref	0.008*	0.095
tCO ₂	0.659 (0.582-0.737)	<0.001*	0.067	0.011*	0.186	0.008*	Ref	0.926
Prothrombin time	0.655 (0.574-0.735)	<0.001*	0.029*	0.025*	0.14	0.095	0.926	Ref

AUC, area under the curve; CI, confidence interval; MPV, mean platelet volume; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; ISS, injury severity score; tCO₂, total CO₂.

* P<0.05.

고찰

본 연구에서는 중증외상환자에서의 초기 평균혈소판용적값이 다발성 장기부전의 발생과 어떠한 연관성이 있는지 확인하고자 하였다. 이를 위해 내원 직후, 내원 12시간, 내원 24시간, 내원 48시간째에 평균혈소판용적을 연속적으로 측정하였으며, 이 값들과 내원 48시간 이후 다발성 장기부전 발생과의 통계적 관련성을 확인하였다. 단변량 분석 결과 내원 직후, 내원 12시간, 내원 24시간, 내원 48시

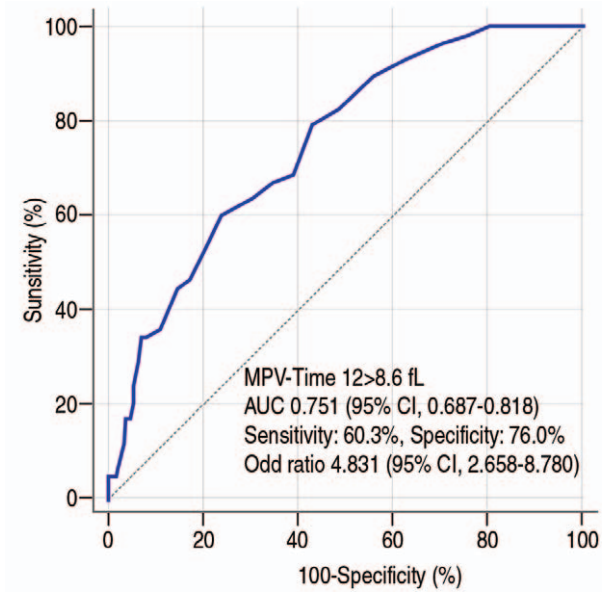


Fig. 3. The receiver operating characteristic curves for predictability of the mean platelet volume at 12 hours after admission according to multiple organ dysfunction syndrome (MODS) development. MPV, mean platelet volume; AUC, area under curve; CI, confidence interval.

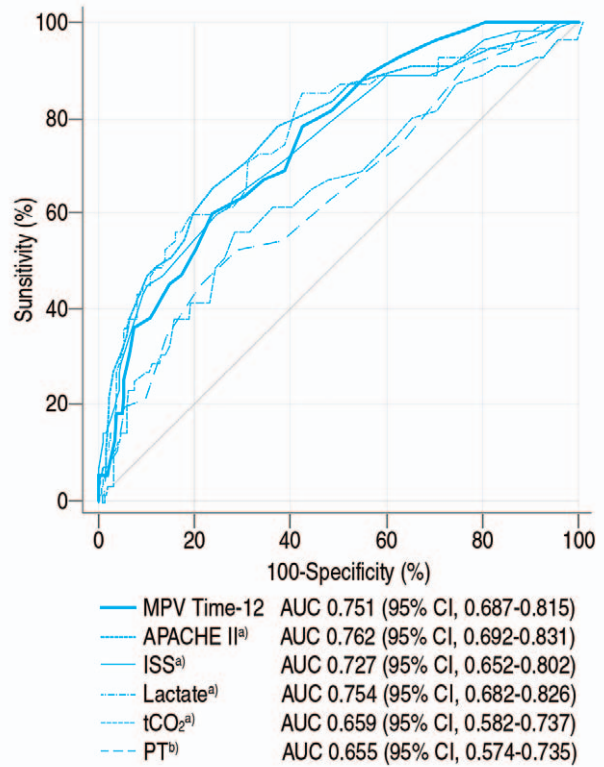


Fig. 4. Comparison of receiver operating characteristic (ROC) curve, assessing the discriminatory ability of clinical marker to stratify the risk of development of multiple organ dysfunction syndrome (statistical information is shown in Table 4). MPV, mean platelet volume; AUC, area under curve; CI, confidence interval; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; ISS, injury severity score; tCO₂, total carbon dioxide; PT, prothrombin time. ^{a)} AUC of MPV at 12 hours was not statistically inferior to APACHE II score, ISS, lactate, tCO₂ concentration. ^{b)} AUC of MPV at 12 hours was statistically superior to prothrombin time on emergency department admission.

Table 5. Comparison of the performance of MODS prediction with and without the MPV by AUROC

Prediction model	Development of MODS		
	AUROC (95% CI)	Difference of AUROC (95% CI)	P-value
APACHE II	0.733 (0.655-0.812)	0.072 (0.028-0.116)	0.001*
APACHE II+MPV Time-12	0.805 (0.739-0.872)		
ISS	0.709 (0.628-0.790)	0.083 (0.036-0.130)	<0.001*
ISS+MPV Time-12	0.792 (0.720-0.863)		
Lactate	0.736 (0.656-0.816)	0.079 (0.015-0.143)	0.015*
Lactate+MPV Time-12	0.815 (0.753-0.878)		
Prothrombin time	0.636 (0.551-0.721)	0.114 (0.025-0.202)	0.012*
Prothrombin time+MPV Time-12	0.749 (0.682-0.817)		

MODS, multiple organ dysfunction syndrome; MPV, mean platelet volume; AUROC, area under receiver operating characteristic; CI, confidence interval; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; ISS, injury severity score.

* P<0.05.

간제, 모두에서 평균혈소판용적과 다발성 장기 전 발생과의 통계적 연관성이 관찰되었으며, 혼란 변수를 통제한 다변량 분석 결과에서는 내원 12시간, 내원 24시간, 내원 48시간째 측정된 평균혈소판용적값이 다발성 장기 부전 발생과 독립적 연관성이 있는 것으로 확인되었다. 지금까지 외상환자에서 혈소판용적지표와 손상의 정도와의 연관성을 밝힌 연구는 있었지만, 다발성 장기부전의 발생과 평균혈소판용적값의 관련성을 보고한 연구는 이루어지지 않았다.^{25,26} 본 연구에서는 중증외상환자에서 평균혈소판용적지표를 연속적으로 측정하여, 이 값이 다발성 장기부전 발생과의 독립적인 연관성이 있음을 제시한 최초의 연구라는 점에서 의의가 있다.

평균혈소판용적 지표는 기본 혈액검사에 속한 항목으로서 대부분의 응급실이나 중환자실에서 시행되는 기본 검사이며, 손쉽게 이용할 수 있다. 그 동안, 중증 질환에서 예후 추정 인자로서의 가치에 대한 연구는 다양하게 이루어졌으며, 특히, 병원 밖 심정지 환자, 패혈성 쇼크 환자 등에서 예후와 밀접한 관련이 있다는 연구 결과가 보고되었다.^{17,19,27,28} Chung 등¹⁷은 병원 밖 심정지 환자의 내원 시 평균혈소판용적값이 1 fl 증가할 때마다, 환자의 30일 내 사망 및 나쁜 신경학적 결과의 발생 확률이 각각, 36%, 28% 증가한다는 사실을 보고하였다. 또한, 평균혈소판용적이 8.9 fl 이상일 때, 그렇지 않는 경우와 비교했을 때, 30일 내 사망률이 1.86배 높아진다는 사실도 보고하였다. 패혈성 쇼크 환자를 대상으로 한 Gao 등²⁸의 연구에서는 내원 시 평균혈소판용적이 10.5 fl 이상일 때, 환자의 단기 사망률과의 유의한 통계적 연관성을 보고하였다. 우리의 연구에서는 내원 12시간째 측정된 평균혈소판용적이 8.6 fl 이상인 경우, 그렇지 않은 환자에 비해, 다발성 장기부전의 발생 가능성이 4.83배 높아짐을 확인할 수 있었다.

평균혈소판용적값은 말초 혈액 중 순환하는 혈소판의 크기를 반영하는 수치인데, 이는 인체의 염증 반응 정도와 혈전 형성의 경향성을 나타내는 지표가 될 수 있기 때문에 중증 질환에서 임상적 가치를 가지게 된다.^{20,29} 일반적으로, 평균혈소판용적은 신생 혈소판이나 미성숙 혈소판의 비율이 증가할수록 커지게 된다.^{30,31} 즉, 말초에서의 혈소판 파괴가 증가하거나, 골수에서의 혈소판 생산 및 배출이 활발하게 진행되는 상황에서 평균혈소판용적은 증가하게 된다. 그런데, 혈소판의 생성부터 배출까지의 일련의 과정에는 중앙 괴사 인자 알파(tumor necrosis factor- α , TNF- α), interleukin-1, interleukin-6 등과 같은 염증성 사이토카인이 직접적으로 관여하게 된다.^{20,27,29} 이러한 이유로, 평균혈소판용적값은 체내의 염증 반응의 정도를 반영할 수 있는 지표가 될 수 있는 것이다. 또한, 용적이 큰 혈소판에는 전신의 염증 반응 및 혈관 내피 기능의 이상을 악화시키는 혈관 활성 물질 및 프로트롬빈 인자를 함유하고 있는 것으로 알려져 있는데, 이로 인해 조절되지 않는 염증 반응

및 중증환자에서의 미세혈관병증이 발생하는 것으로 알려져 있다.^{17,32,33} 즉, 평균혈소판용적값의 증가는 그 자체로 체내의 염증 반응의 강도를 반영하는 수치일 뿐 아니라, 외상환자에서의 미세혈관병증 및 조절되지 않는 염증 반응의 발생 가능성을 높여 다발성 장기부전의 발생과 밀접한 연관성을 가지는 것으로 생각된다.

본 연구에서는 응급실 내원 12시간째 평균혈소판용적값이 APACHE II 점수, ISS 및 동맥혈 젖산 수치 등과 유사한 신뢰도로 다발성 장기부전의 발생을 예측함을 보여주었다. 또한, APACHE II 점수, ISS, 동맥혈 젖산 농도 등에 평균혈소판용적값을 추가했을 경우, 다발성 장기부전 발생에 대한 예측력이 유의미하게 상승한다는 사실도 확인할 수 있었다. 기존의 신뢰성 높은 연구들에서, 중증외상환자의 예후 예측의 유용한 지표로서 APACHE II 점수나 동맥혈 젖산 농도가 제시되기는 하였으나, 점수 계산의 복잡함과 검사의 경제성 등으로 인해 임상적으로 널리 활용되지는 못하였다. 그에 반해, 평균혈소판용적값은 비용, 노력, 시간 등의 추가 투입 없이 자동으로 측정된다는 측면에서 큰 편의성과 유용성을 가지고 있다. 이에, 평균혈소판용적값은 중증외상환자의 다발성 장기부전 발생의 예측을 위한 독립적이고 보조적인 지표로서 높은 활용성을 가진다고 할 수 있다. 외상 환자의 치료는 생리학적 불안정성을 빠르게 회복시키는 것뿐 아니라, 궁극적으로는 환자의 면역 반응을 정상화 시키고, 미세 혈관 병증의 발생을 막아 장기 부전으로의 진행을 막는 것이 중요하다.^{5,6,9} 기존 연구에 의하면 중증외상환자의 경우 성공적인 초기 처치가 시행되었음에도 불구하고 약 70% 이상의 환자에서, 최소 한 개 이상의 장기부전이 발생하는 것으로 알려져 있다.^{6,10,34} 본 연구에서도 17% 환자에서 다발성 장기부전이 발생했으며, 이는 30일 내 사망과 밀접한 연관성이 있는 것으로 확인되었다. 혈소판의 상승된 활동성 및 응집력은 장기부전 발생의 근본적인 역할을 하는 것으로 생각되고 있으며, 최근 다기관 임상 연구에 따르면 외상환자에서 항혈소판 약제를 광범위하게 사용한 경우, 급성호흡부전 및 다발성 장기부전의 발생률, 사망률이 유의하게 감소되었다는 보고도 있었다.³⁴ 평균혈소판용적값이 혈소판의 활성도를 간접적으로 확인할 수 있는 지표라는 점을 감안할 때, 이의 활용은 항혈소판제 투여와 같은 외상 환자 치료의 혁신적 전략 적용에 있어서도 도움을 줄 수 있을 것이다.

이번 연구는 후향적 연구로 시행되어 몇 가지 제한 점들이 있다. 첫째, 표준화된 진료지침을 적용 받은 동일한 질환군의 환자가 대상자에 포함되긴 하였지만, 후향적 자료 분석을 실시한 연구로서 선택 바이어스(selection bias)의 존재 가능성이 있고 결과에 영향을 미칠 수 있는 여러 요인들을 완벽하게 통제하지 못하였을 가능성이 있다. 둘째, 후향적 연구로서, 중증외상환자의 예후 예측에 있어 유용한 지표로 알려진 다양한 생화학적 검사의 시행을 강제할 수

없었다. 이로 인해, 평균혈소판용적의 예후 예측력을 interleukin-1, interleukin-6, TNF- α 와 같은 다양한 사이토카인 및 충분한 생체표지자들과 비교할 수는 없었다. 마지막으로, 응급실에서는 표준화된 진료 지침이 적용되었으나, 중환자실 이동 후에는 주치의에 따른 치료 방법 및 전략의 차이가 있었을 것이며, 이로 인해 환자 예후의 차이가 발생했을 가능성이 있다. 추후 전향적 연구를 통해 중증외상환자의 평균혈소판용적과 다발성 장기부전 발생과의 연관성 및 인과 관계, 그리고 다양한 새로운 생화학 지표들과의 비교 우위에 대해 다시 확인할 필요가 있다.

평균혈소판용적값은 추가적 비용없이 간단하게 측정할 수 있으며, 중증외상환자에서 다발성 장기부전 발생과 독립적 연관성을 가지는 지표이다. 따라서, 중증외상환자의 다발성 장기부전 발생을 예측하는 데 있어 평균혈소판용적 지표는 보조적이며 추가적인 수단으로서 임상적 가치를 가질 수 있을 것이다.

ORCID

Taeyoung Kong (<https://orcid.org/0000-0002-4182-7245>)

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ACKNOWLEDGMENTS

이 논문은 2018년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업이다(NRF-2017R1A2B4012378).

REFERENCES

- Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care* 2019;23:98.
- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390:1211-59.
- Kang MS, Kim HS. Characteristics and trends of traumatic injuries in children visiting emergency departments in South Korea: a retrospective serial cross-sectional study using both nationwide-sample and single-institutional data. *PLoS One* 2019;14:e0220798.
- Hazeldine J, Naumann DN, Toman E, et al. Prehospital immune responses and development of multiple organ dysfunction syndrome following traumatic injury: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2017;14:e1002338.
- Kong T, Park YS, Lee HS, et al. The delta neutrophil index predicts development of multiple organ dysfunction syndrome and 30-day mortality in trauma patients admitted to an intensive care unit: a retrospective analysis. *Sci Rep* 2018; 8:17515.
- van Wessem KJ, Leenen LP. Reduction in mortality rates of postinjury multiple organ dysfunction syndrome: a shifting paradigm? A prospective population-based cohort study. *Shock* 2018;49:33-8.
- Chiara O, Cimbanassi S, Pitidis A, Vesconi S. Preventable trauma deaths: from panel review to population based-studies. *World J Emerg Surg* 2006;1:12.
- Esposito TJ, Sanddal TL, Reynolds SA, Sanddal ND. Effect of a voluntary trauma system on preventable death and inappropriate care in a rural state. *J Trauma* 2003;54:663-9.
- Cabrera CP, Manson J, Shepherd JM, et al. Signatures of inflammation and impending multiple organ dysfunction in the hyperacute phase of trauma: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2017;14:e1002352.
- Zhang RW, Liu LL, Zeng LL, et al. Atrial natriuretic peptide: a potential early therapy for the prevention of multiple organ dysfunction syndrome following severe trauma. *Shock* 2018; 49:126-30.
- Li N, Song Z, Wang J, et al. Prognostic value of natriuretic peptides in severe trauma patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Exp Ther Med* 2015;10:792-6.
- Manson J, Cole E, De' Ath HD, et al. Early changes within the lymphocyte population are associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in trauma patients. *Crit Care* 2016;20:176.
- Vanzant EL, Lopez CM, Ozragat-Baslanti T, et al. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome after severe blunt trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76:21-9.
- Sauaia A, Moore FA, Moore EE. Postinjury inflammation and organ dysfunction. *Crit Care Clin* 2017;33:167-91.
- Sapan HB, Paturusi I, Jusuf I, et al. Pattern of cytokine (IL-6 and IL-10) level as inflammation and anti-inflammation mediator of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in polytrauma. *Int J Burns Trauma* 2016;6:37-43.
- Frohlich M, Wafaisade A, Mansuri A, et al. Which score should be used for posttraumatic multiple organ failure? Comparison of the MODS, Denver- and SOFA- scores.

- Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2016;24:130.
17. Chung SP, Yune HY, Park YS, et al. Usefulness of mean platelet volume as a marker for clinical outcomes after out-of-hospital cardiac arrest: a retrospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2016;14:2036-44.
 18. Kim CH, Kim SJ, Lee MJ, 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:e0119437.
 19. Sansanayudh N, Muntham D, Yamwong S, Sritara P, Akrawichien T, Thakkinstian A. The association between mean platelet volume and cardiovascular risk factors. *Eur J Intern Med* 2016;30:37-42.
 20. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011;17:47-58.
 21. Moghimi J, Ghahremanfard F, Salari M, Ghorbani R. Association between mean platelet volume and severity of rheumatoid arthritis. *Pan Afr Med J* 2017;27:276.
 22. Galvagno SM Jr., Nahmias JT, Young DA. *Advanced Trauma Life Support((R)) update 2019: management and applications for adults and special populations.* *Anesthesiol Clin* 2019;37:13-32.
 23. Escarce JJ, Kelley MA. Admission source to the medical intensive care unit predicts hospital death independent of APACHE II score. *JAMA* 1990;264:2389-94.
 24. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998;26:1793-800.
 25. Yolcu S, Beceren GN, Tomruk O, Doguc DK, Balbaloglu O. Can mean platelet volume levels of trauma patients predict severity of trauma? *Platelets* 2014;25:279-84.
 26. Alper B, Erdogan B, Erdogan MO, Bozan K, Can M. Associations of trauma severity with mean platelet volume and levels of systemic inflammatory markers (IL1beta, IL6, TNFalpha, and CRP). *Mediators Inflamm* 2016;2016:9894716.
 27. Isguder R, Ceylan G, Agin H, et al. Increased mean platelet volume in children with sepsis as a predictor of mortality. *Turk J Pediatr* 2016;58:503-11.
 28. Gao Y, Li Y, Yu X, et al. The impact of various platelet indices as prognostic markers of septic shock. *PLoS One* 2014;9:e103761.
 29. Balta S, Aparci M, Ozturk C, Demir M, Yildirim AO, Celik T. Mean platelet volume as one part of platelet function determining inflammation. *Ann Saudi Med* 2016;36:234.
 30. Schmoeller D, Picarelli MM, Paz Munhoz T, Poli de Figueiredo CE, Staub HL. Mean platelet volume and immature platelet fraction in autoimmune disorders. *Front Med (Lausanne)* 2017;4:146.
 31. Enz Hubert RM, Rodrigues MV, Andreguetto BD, et al. Association of the immature platelet fraction with sepsis diagnosis and severity. *Sci Rep* 2015;5:8019.
 32. Berti de Marinis G, Novello S, Ferrari S, et al. Correlation between ADAMTS13 activity and neurological impairment in acute thrombotic microangiopathy patients. *J Thromb Thrombolysis* 2016;42:586-92.
 33. van der Planken MG, Vertessen FJ, Vertommen J, Engelen W, Berneman ZN, De Leeuw I. Platelet prothrombinase activity, a final pathway platelet procoagulant activity, is overexpressed in type 1 diabetes: no relationship with mean platelet volume or background retinopathy. *Clin Appl Thromb Hemost* 2000;6:65-8.
 34. Harr JN, Moore EE, Johnson J, et al. Antiplatelet therapy is associated with decreased transfusion-associated risk of lung dysfunction, multiple organ failure, and mortality in trauma patients. *Crit Care Med* 2013;41:399-404.