

## RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DAN LUARAN CEDERA KEPALA

### NEUTROPHYL LYMPHOCYTE RATIO AND THE OUTCOME OF TRAUMATIC BRAIN INJURY

Merlin\_Kastilong\*, Irene Subrata I\*, Gilbert Tangkudung\*\*, Herlyani Khosama\*\*

sinapsunsrat@gmail.com

\*Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis-1, Bagian Neurologi Universitas Sam Ratulangi/  
RSUP Prof.dr.R.D.Kandou Manado

\*\*Staf Bagian Neurologi Universitas Sam Ratulangi/ RSUP Prof.dr.R.D.Kandou Manado

#### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Luaran cedera kepala dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, salah satunya inflamasi. Rasio neutrofil limfosit (RNL) adalah salah satu penanda inflamasi yang mudah dilakukan dan diaplikasikan, namun jarang diteliti. **Tujuan:** Mengetahui apakah terdapat hubungan RNL dengan luaran cedera kepala. **Metode:** Penelitian potong lintang terhadap pasien cedera kepala sedang-berat (CKS-B) yang dirawat di RSUP Prof. R.D Kandou bulan November 2017–Februari 2018. Subjek dilakukan pemeriksaan laboratorium hitung jenis leukosit dan dihitung RNL. Skala Luaran Glasgow (SLG) dinilai saat keluar rumah sakit dan dibagi menjadi luaran buruk (SLG <4) dan baik (SLG ≥4). Analisis data menggunakan *chi square*. **Hasil:** Terdapat 60 subjek penelitian, dengan proporsi terbanyak laki-laki (70%). Nilai median RNL lebih tinggi pada luaran buruk (6,82) dibandingkan luaran baik (4,16). Nilai *cut off point* RNL adalah 3,62. Subjek dengan RNL ≥3,62 memiliki luaran buruk dibandingkan subjek dengan RNL <3,62, secara statistik bermakna (p=0,04). **Diskusi:** Terdapat perbedaan bermakna luaran pasien cedera kepala dilihat dari RNL. Pasien dengan RNL rendah memiliki luaran lebih baik dibandingkan pasien dengan RNL tinggi.

**Kata Kunci:** cedera kepala, luaran, RNL

#### ABSTRACT

**Introduction :** The outcome of traumatic brain injury (TBI) can be affected by several factors, one of which is inflammation. Neutrophyl lymphocyte ratio (NLR) is an easy and applicable inflammatory markers but rarely studied in TBI. **Aims:** Determining if there is difference in the outcome of traumatic brain injury based on NLR. **Methods :** a cross sectional study of moderate-severe TBI patients admitted at RSUP Prof. R.D Kandou from November 2017-Februari 2018. The subjects were performed differential count and calculated NLR. Glasgow Outcome Scale (GOS) at hospital discharge was assessed and classified as poor (GOS<4) and good outcome (GOS ≥4). Data was analyzed using chi-square test. **Results :** there were 60 subjects with the largest proportion is male (70%. NLR median score was higher in the poor outcome group (6.82) than in the good one (4.16). Cut off point of NLR was 3,62. Subjects with RNL ≥3,62 had poor outcomes compared to subjects with RNL <3,62, statistically significant (p=0.04). **Discussion:** There was a significant difference in TBI outcome based on RNL. Patients with low RNL have better outcomes than patients with high RNL.

**Keyword :** NLR, outcome, traumatic brain injury

#### PENDAHULUAN

Cedera kepala merupakan salah satu kasus penyebab kecacatan dan kematian yang cukup tinggi dalam neurologi.

Prevalensi nasional cedera kepala menurut Riskesdas 2013 adalah 8,2%, meningkat 0,7% dibandingkan tahun 2007. Menurut

sebaran kelompok usia, cedera kepala lebih banyak terjadi pada pasien dengan usia produktif.<sup>1,2</sup>

Patogenesis cedera kepala mencakup cedera primer dan sekunder. Pada cedera primer terjadi kerusakan jaringan otak langsung akibat trauma. Cedera sekunder ditandai dengan aktivitas kaskade biokimia, seluler, dan molekular yang sekali teraktivasi, mengeksaserbasi homeostasis yang telah berubah akibat cedera parenkim otak.<sup>3,4,5</sup>

Inflamasi merupakan bagian penting dalam patofisiologi cedera otak traumatik. Peran utama dalam proses ini adalah sejumlah mediator imun yang dilepaskan dalam beberapa menit setelah cedera primer. Mediator – mediator tersebut menjadi awal dari peristiwa berikutnya, termasuk ekspresi molekul adhesi, infiltrasi seluler, dan sekresi molekul inflamasi dan faktor – faktor pertumbuhan, yang menyebabkan regenerasi atau kematian sel.<sup>6,7,8</sup>

Peningkatan jumlah leukosit dan neutrofil biasanya dianggap sebagai indikator nonspesifik pada infeksi, inflamasi, nekrosis jaringan, perdarahan atau kondisi stress. Hubungan antara penyakit sistem saraf pusat dan jumlah leukosit sudah lama diamati sejak tahun 1896. Salah satu penanda inflamasi yang dapat digunakan adalah rasio neutrofil

terhadap limfosit (RNL). Kadar neutrofil dan limfosit didapat dari hitung jenis leukosit yang merupakan salah satu komponen pemeriksaan darah rutin. Berbagai penelitian menunjukkan peningkatan neutrofil (neutrofilia) dan penurunan limfosit (limfositopenia) segera setelah terjadi cedera jaringan, termasuk pada pasien cedera kepala. Peran penting dari neutrofil dalam cedera iskemik–reperfusion dikemukakan oleh beberapa studi yang menunjukkan hubungan erat antara akumulasi neutrofil dan cedera jaringan.<sup>9,10</sup>

Neutrofil merupakan jenis sel yang berespons pertama setelah cedera jaringan. Neutrofil sering dipandang sebagai sel proinflamasi dan dengan cepat direkrut di sistem saraf pusat setelah cedera otak traumatik dan memasuki pembuluh darah meningeal dan pleksus koroid. Neutrofil tidak selalu bersifat neuroprotektif dan memiliki kemampuan untuk merusak sawar darah otak dengan melepaskan metaloproteinase, protease, TNF  $\alpha$ , dan *reactive oxygen species* (ROS). Neutrofil menyebabkan kematian sel neuron dengan menggunakan mediator yang sama dengan yang merusak sawar darah otak. Dalam 24 jam setelah cedera otak, jumlah neutrofil yang beredar di sirkulasi sangat meningkat, dibandingkan kelompok kontrol yang tidak cedera.

Monosit juga meningkat tapi hanya sedikit.<sup>9,11</sup>

Peran sel limfosit T pada patogenesis cedera otak traumatik masih tidak jelas. Setelah cedera otak, sel T yang teraktivasi direkrut di tempat lesi dan pelepasan ROS dapat memfasilitasi rekrutmen ini dengan mengaktivasi sawar endotel. Penelitian pada tikus percobaan, menunjukkan bahwa sel T tidak memainkan peran dalam patogenesis cedera otak traumatik tahap awal (1 minggu pertama).<sup>9,11</sup>

Penelitian terhadap rasio neutrofil limfosit sebagai prediktor pada pasien dengan cedera kepala masih kurang. Penelitian yang dilakukan oleh Chen *dkk*<sup>12</sup>, menunjukkan bahwa rasio neutrofil limfosit dapat menjadi prediktor yang berguna terhadap luaran pasien cedera kepala setelah 1 tahun dan mortalitas.<sup>12</sup>

Skala Luaran Glasgow (SLG) pertama kali dijelaskan oleh Jennet and Bond di tahun 1975. Penelitian oleh Rosmary *dkk*<sup>13</sup> menunjukkan bahwa GOS *hospital discharge* (GOS-HD) bisa menjadi indikator prognosis pasien dengan cedera kepala.<sup>13</sup>

Dasar penelitian ini dilakukan karena rasio neutrofil-limfosit mudah dilakukan dan diaplikasikan, namun penelitian rasio neutrofil-limfosit terhadap luaran pasien cedera kepala masih jarang

diteliti.

## **TUJUAN**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan luaran pasien cedera kepala dilihat dari nilai RNL

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan suatu penelitian potong lintang pada penderita cedera kepala sedang-berat yang dirawat di RSUP Prof. Dr. R.D Kandou mulai bulan November 2017 sampai Februari 2018.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini meliputi: pasien dengan cedera kepala sedang (CKS) dan berat (CKB) berdasarkan kriteria Skala Koma Glasgow (SKG) dan gejala klnis. Diagnosis CKS bila memenuhi kriteria Skala Koma Glasgow (SKG) 9-13, pingsan lebih dari 10 menit tapi kurang dari 6 jam, terdapat defisit neurologis, *Computed Tomography* (CT) *scan* kepala abnormal. Diagnosis CKB bila memenuhi kriteria Skala Koma Glasgow (SKG) 3-8, pingsan lebih dari 6 jam, terdapat defisit neurologis, *Computed Tomography* (CT) *scan* kepala abnormal, usia 14-60 tahun dan bersedia untuk ikut dalam penelitian. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini meliputi usia <14 tahun atau lebih dari 60 tahun, memiliki riwayat cedera kepala, infeksi otak, tumor otak stroke atau penyakit sistemik lain

sebelumnya, memiliki riwayat penggunaan antiplatelet atau antikoagulan, memiliki riwayat penggunaan steroid, dan pasien yang pulang atas permintaan sendiri.

Sampel penelitian diambil dari pasien cedera kepala sedang dan berat yang dirawat di RSUP Prof. R.D Kandou, dilakukan pemeriksaan hitung jenis leukosit di laboratorium. Subjek dilakukan follow up penilaian skor SLG saat keluar dari rumah sakit. Skor SLG ditentukan sebagai nilai 1=meninggal, 2= persisten vegetative state, 3= disabilitas berat, 4= disabilitas moderat, 5= *good recovery*. Skor GOS kemudian dibagi menjadi dua, luaran buruk(SLG 1-3) dan luaran baik (SLG 4-5).

Variabel tergantung penelitian ini adalah luaran perawatan cedera kepala berdasarkan nilai SLG di atas saat pasien keluar dari rumah sakit. Variabel bebas penelitian adalah rasio neutrofil limfosit (RNL).

Analisis statistik menggunakan komputer dengan perangkat lunak SPSS versi 23.00. Analisis deskriptif digunakan untuk melihat gambaran karakteristik usia, jenis kelamin, klasifikasi cedera kepala, SKG, kadar leukosit, kadar neutrofil, limfosit, RNL dan SLG. Untuk mengetahui hubungan RNL dengan luaran pasien cedera kepala sedang dan berat

digunakan uji *chi square test*, tingkat kemaknaan dinyatakan dengan p dan interval kepercayaan (IK) 95%. Nilai *cut off point* RNL ditentukan berdasarkan nilai batas atas normal RNL yaitu 3,62.<sup>18</sup>

## **HASIL PENELITIAN**

### **Karakteristik umum subjek penelitian**

Sebanyak 60 subjek diikutsertakan dalam penelitian ini yang dibagi menjadi 28 kasus cedera kepala berat (46,67%) dan 32 kasus cedera kepala sedang (53,33%), di mana sebanyak 42 orang (70%) berjenis kelamin pria dan 18 orang (30%) berjenis kelamin wanita. Median umur pada penelitian ini adalah 26,5 tahun dengan rentang usia 15-60 tahun. Karakteristik subjek penelitian meliputi usia, jenis kelamin, klasifikasi cedera kepala, GCS, jumlah leukosit, neutrophil, limfosit, rasio neutrophil limfosit dan SLG saat keluar rumah sakit disajikan pada table 1.

**Tabel 1. Karakteristik Umum Subjek Penelitian**

Karakteristik	n(%)
Umur	26.5 (15-60)**
Jenis Kelamin	
Pria	42 (70)
Wanita	18 (30)
Cedera Kepala	
Berat	28(46,67)
Sedang	32(53,3)
SKG masuk	10(3,86)*
Leukosit	15070(5721,83)*
Neutrofil	71,5(11,24)*
Limfosit	15(7,62)*
RNL	4,72(1,1-11,71)**
SLG	
RNL $\geq 3,62$	46(76,67)
RNL $< 3,62$	14(23,33)

\* mean (SD); \*\* median (min-max)

SKG: Skala Koma Glasgow; SLG: Skala Luaran Glasgow; RNL: Rasio Neutrofil Limfosit

### Analisis hubungan RNL dengan luaran cedera kepala

Pasien dengan cedera kepala sebanyak 60 orang, dari jumlah tersebut 24 orang (40%) dengan luaran buruk dan 36 orang (60%) dengan luaran baik. Jika melihat RNL dari keseluruhan subjek penelitian sebanyak 46 orang (76,67%) memiliki RNL  $\geq 3,62$  dan 14 orang (23,33%) dengan RNL  $< 3,62$ . Pada kelompok

luaran buruk dengan RNL  $\geq 3,62$  sebanyak 23 orang (50%) dan 13 orang (92,9%) dengan RNL  $< 3,62$ . Pada kelompok luaran baik sebanyak 1 orang (7,1%) memiliki RNL  $\geq 3,62$  dan 23 (50%) memiliki RNL  $< 3,62$ . Uji *chi square* mendapatkan hubungan yang bermakna ( $p=0.004$ ; IK 95% 1,04-47,30 (tabel 2).

**Tabel 2 Analisis bivariat kadar RNL dengan luaran pasien cedera kepala**

	Luaran Perawatan		p	IK95 %
	Baik	Buruk		
RNL				
*				
$< 3,62$	13 (92,9%)	1(7,1%)	0,004	1,04-47,30
$\geq 3,62$	23(50%)	23(50%)		
Total	36 (60%)	24(40%)		

### PEMBAHASAN

Penelitian ini melibatkan 60 subjek yang memenuhi kriteria inklusi untuk dijadikan sampel penelitian. Sebanyak 24 subjek CKS-B mengalami luaran buruk (40%) dan 36 subjek mengalami luaran baik selama perawatan (60%). Khusus untuk kasus CKB didapatkan 64,3% luaran buruk dan 35,7% luaran baik. Hasil ini lebih rendah dibandingkan penelitian yang dilakukan oleh Chen *dkk* (2017)<sup>12</sup> terhadap pasien CKB yaitu 73.8% subjek memiliki luaran buruk dan 26.2% subjek memiliki

luaran baik. Begitu juga halnya dengan karakteristik usia subjek penelitian pada penelitian ini didapatkan median 23.5 dengan rentang usia (16-60) tahun untuk luaran buruk dan 26.5 tahun dengan rentang usia (15-60) tahun untuk luaran baik. Untuk jenis kelamin, pada penelitian ini didapatkan subjek penelitian pria : wanita adalah 2.33 : 1 (70% : 30%). Hal ini disebabkan karena umumnya laki-laki dan usia dewasa muda memiliki mobilitas yang lebih tinggi.<sup>14</sup>

Penelitian ini menekankan pada aspek inflamasi yang terjadi pada cedera kepala. Peningkatan jumlah leukosit dan neutrofil dianggap sebagai indikator non spesifik pada infeksi, inflamasi, nekrosis jaringan, perdarahan atau kondisi stress. Hubungan antara penyakit sistem saraf pusat dan jumlah leukosit sudah lama diamati sejak tahun 1896.<sup>9,10</sup> Setelah cedera kepala, hormon katabolik dan level sitokin meningkat. Katekolamin meningkatkan pelepasan jumlah leukosit. Kortikosteroid meningkatkan jumlah neutrofil dengan melepaskan sel-sel dari pool penyimpanan dalam sum – sum tulang ke dalam darah. Setelah cedera kepala terjadi fase respons akut yang diperantarai oleh peningkatan kadar sitokin seperti interleukin dan TNF- $\alpha$ . Pelepasan interleukin dan peningkatan aktivitas mereka di plasma dan cairan

ventrikel dapat memainkan peran terhadap peningkatan jumlah leukosit pada kasus cedera kepala.<sup>15</sup>

Pada cedera kepala dapat terjadi peningkatan leukosit darah. Leukositosis secara bermakna mempengaruhi derajat keparahan dan luaran cedera kepala. Penelitian Gürkanlar<sup>16</sup> menunjukkan leukositosis akan memberikan nilai prediktif terhadap luaran cedera kepala. Penelitian ini mendapatkan rerata kadar leukosit pada kelompok luaran buruk sebesar  $15868,75 \pm 6012,42/\mu\text{L}$  lebih tinggi dibandingkan luaran baik sebesar  $14537,5 \pm 5540,23/\mu\text{L}$ . Hasil tersebut hampir sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Rovlias *dkk*<sup>15</sup> yang mendapatkan nilai rerata leukosit sebesar  $15986,36 \pm 646.74$  pada luaran buruk dan  $14524.0 \pm 2362.19$  pada luaran baik.<sup>15</sup>

Neutrofilia dan limfositopenia yang terjadi sebagai respon inflamasi akut menjadi dasar pengukuran rasio neutrofil dengan limfosit yang dikenal sebagai RNL. Neutrofilia sebagai respon inflamasi diakibatkan oleh demarginasi neutrofil, apoptosis yang melambat, dan stimulasi sel punca oleh faktor pertumbuhan. Limfositopenia pada respon inflamasi merupakan indikator terjadinya penurunan imunitas seluler. Mekanisme yang terlibat meliputi marginasi dan redistribusi

limfosit pada sistem limfatik, serta peningkatan apoptosis. Neutrofilia dan limfositopenia terjadi dalam 4-8 jam sejak terjadinya cedera, kemudian menetap selama 2-7 hari, tergantung beratnya derajat cedera.<sup>17</sup> Penelitian pada 413 subjek oleh Patrice *dkk*<sup>18</sup> didapatkan nilai rerata RNL normal adalah  $1.65 \pm 1.96$ .<sup>18</sup> Nilai *cut off point* RNL pada penelitian ini adalah 3,62.

Terdapat bukti yang menunjukkan bahwa RNL merupakan prediktor signifikan terhadap morbiditas dan mortalitas. Rasio neutrofil-limfosit (RNL) merupakan biomarker yang memberikan informasi penting tentang aktivitas inflamasi dan menjadi indikator prognosis pada pasien dengan stroke iskemik, stroke hemoragik, tumor glial, status epileptikus konvulsif. Penelitian untuk mengetahui apakah RNL dapat memprediksi luaran pasien dengan cedera kepala masih terbatas.<sup>19</sup>

Dari keseluruhan subjek penelitian sebanyak 46 orang (76,67%) memiliki RNL  $\geq 3,62$  dan 14 orang (23,33%) memiliki RNL  $< 3,62$ . Pada kelompok luaran buruk dengan RNL  $\geq 3,62$  sebanyak 23 orang (50%) dan 13 orang (92,9%) dengan RNL  $< 3,62$ . Pada kelompok luaran baik sebanyak 1 orang (7,1%) memiliki RNL  $\geq 3,62$  dan 23 (50%) memiliki RNL  $< 3,62$ . Analisis statistik dengan uji *chi*

*square* mendapatkan hubungan yang bermakna antara nilai RNL dan luaran cedera kepala ( $p=0.004$ ; IK 95% 1,04-47. Pada penelitian ini nilai *cut off point* RNL lebih rendah dibandingkan oleh Chen *dkk* (2017)<sup>12</sup> yang mendapatkan nilai *cut off point* RNL sebesar 13,05 dengan sensitivitas 80,1% dan spesifisitas 72,5%. Perbedaan hasil ini mungkin disebabkan oleh beberapa hal. Pertama adanya perbedaan kriteria inklusi, dimana penelitian Chen *dkk*<sup>12</sup> hanya melibatkan cedera kepala berat sebagai subjek. Kedua, penelitian ini membandingkan RNL dan GOS saat subjek keluar RS (GOS *hospital discharge*, GOS-HD) sedangkan penelitian Chen *dkk*<sup>12</sup> membandingkan RNL dan GOS 1 tahun. Ketiga, pengambilan sampel darah hitung jenis leukosit pada penelitian ini tidak diambil saat pasien pertama kali datang ke IGD dengan batasan onset 6 jam sebagaimana yang dilakukan penelitian Chen *dkk*<sup>12</sup>. Pengambilan sampel laboratorium hitung jenis leukosit pada penelitian ini adalah selama subjek dirawat di rumah sakit dengan rata – rata pengambilan darah 48-72 jam sejak onset.

Nilai RNL yang diambil dari pemeriksaan laboratorium hitung jenis leukosit merupakan suatu pemeriksaan laboratorium rutin, mudah didapat dan dihitung, serta biayanya relatif murah.

Pemeriksaan RNL juga merupakan pemeriksaan yang obyektif untuk memprediksi luaran CKS-B dibandingkan pemeriksaan GCS sebagai prediktor luaran yang sudah biasa digunakan untuk memprediksi luaran CKS-B. Mengetahui nilai RNL secara dini dapat menjadi indikator bagi dokter untuk memberikan perawatan intensif pasien cedera kepala.

Beberapa keterbatasan pada penelitian ini adalah jumlah subjek yang sedikit dan hanya memasukkan CKS-B sebagai subjek penelitian sehingga nilai prognostik RNL untuk seluruh kasus cedera kepala belum didapatkan. Waktu pengambilan sampel darah sebaiknya dilakukan pada saat yang sama.

### **KESIMPULAN**

Terdapat perbedaan bermakna luaran pasien cedera kepala dilihat dari RNL. Pasien dengan RNL rendah memiliki luaran lebih baik dibandingkan pasien dengan RNL tinggi.

### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Ramli, Y, Zairinal RA. Buku ajar neurologi. Jakarta: Departemen Neurologi FK UI-RSCM; 2017.
2. Adhimarta, W, Islam A. Inflammation process and glukoneogenesis process at severe head Injury, Jakarta: The Indonesian

- Journal of Medical Science. 2009;1:368-379.
3. Wahjoepramono E. Cedera kepala. Jakarta: FK Universita Pelita Harapan; 2005.
4. Kelso ML, Gelman H. Bridge between neuroimmunity and traumatic brain injury. *Curr Pharm Des.* 2014;20(26):4284–4298.
5. Corps KN, Roth TL, McGavern DB. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury. *JAMA Neurol.* 2015;72(3):355-362.
6. Baum J, Entezami P, Shah K, Medhkour A. Predictors of outcome in traumatic brain injury. *World Neurosurg.* 2016;90:525-529.
7. Gyoneva S, Ransohoff RM. Inflammatory reaction after traumatic brain injury: Therapeutic potential of targeting cell-cell communication by chemokines. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;36(7):471–480.
8. Tangkudung G, Sampoerna JM, Khosama H. Hubungan jumlah leukosit dengan gangguan fungsi eksekutif pada cedera kepala ringan – sedang. *Neurona.* 2016;33:164-170
9. Hazeldine J, Lord JM, Belli A. Traumatic brain injury and peripheral immune suppression : primer and prospectus. *Frontiers in*

- Neurology. 2015;6:1-17
10. Paladino L, Subramanian RA, Bonilla E, Sinert RH. Leukocytosis as prognostic indicator of major injury. *Western J Emergency Med.* 2010;11(5):450-5
  11. Liao Y, Liu P, Guo F, Zhang ZY, Zhang Z. Oxidative burst of circulating neutrophils following traumatic brain injury in human. *Plos One.* 2013; 8:1-12
  12. Chen W, Yang J, Li Bingbing, Peng G, Li Tianfei, Wang S. Neutrophil to lymphocyte ratio as a novel predictor of outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2017;1-7
  13. Leitgeb J, Mauritz W, Brazinova A, Majdan M, Janciak I, Wilbacher I, *et al.* Glasgow Coma Scale score at intensive care unit discharge predicts the 1-year outcome of patients with severe traumatic brain injury. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2013 Jun;39(3):285–92.
  14. Langlois JA, Brown BR, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: A Brief Overview. *J Head Trauma Rehabil.* 2006;21(5):375–8
  15. Rovlias A, Kotsou S. The blood leukocyte count and its prognostic significance in severe head injury. *Surg Neurol.* 2001;55:190 – 6
  16. Gürkanlar D, Lakadamyali SKG, Ergun T, Yilmaz C, Yücel E, Altinörs N. Predictive value of leucocytosis in head trauma. *Turkish Neurosurgery.* 2009;19(3):211-5
  17. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001; 102(1): 5-14
  18. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil to lymphocyte ratio?. *BMC Res Notes.* 2017;10:12
  19. Balta S, Aparcı M, Ozturk C, Demirkol S, Celik T. Neutrophil-lymphocyte ratio as an useful mortality marker. *Am J Emerg Med.* 2014;32(12):1546–7.