

ACİL SERVİSE KRONİK OBSTRÜKTİK AKCİĞER HASTALIĞI AKUT ALEVLENMESİ İLE BAŞVURAN HASTALARDA NÖTROFİL-LENFOSİT VE PLATELET-LENFOSİT ORANLARININ HASTA PROGNOZUNA ETKİSİ

Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Patients Who Admitted to the Emergency Department with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation

Gökhan AKSEL¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp A.D., İSTANBUL, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı acil servise Kronik Obstrüktik Akciğer Hastalığı (KOAH) alevlenme ile başvuran hastaların prognozunu öngörmeye Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve Platelet-lenfosit oranının (PLO) etkinliğinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma retrospektif vaka kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır. 1 Ocak 2016 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında acil servise KOAH alevlenme ile başvuran tüm hastalar tarandı. Acil servisten taburcu olan veya servis yatışı yapılan hastalar iyi klinik sonlanım grubu olarak sınıflandırıldı (Grup 1). Entübe olan, yoğun bakım ihtiyacı olan ya da eksitus olan hastalara kötü klinik sonlanım grubu (Grup 2) olarak kabul edildi. Grup 1 ve 2 arasında NLO ve PLO açısından anlamlı fark olup olmadığına bakıldı. Ayrıca bu parametrelerin tek başlarına 30 günlük mortaliteye olan etkileri de araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 1060 hasta dahil edildi. Tüm hastaların laboratuvar değerlerine bakıldığında hemoglobin, lökosit, nötrofil, platelet ve lenfosit ortanca değerleri sırasıyla 12.9 g/dL (11.50-14.20), $10.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ (8.42-14.60), $7.87 \times 10^3/\mu\text{L}$ (5.60-11.18), $252 \times 10^3/\mu\text{L}$ (197.25-311), $1.75 \times 10^3/\mu\text{L}$ (1.15-2.47). Yine tüm hastalardaki ortanca NLO ve PLO ortanca değerleri de sırasıyla 4.54 (2.64-8.15) ve 142.08 (98,20-221.03) olarak hesaplanmıştır. Hastalar iyi ve kötü kritik sonlanımlarına göre gruplandırıldıklarında kötü prognoz ile hem NLO hem de PLO arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.1$; 0.4). Hastaların 30 günlük mortalite durumlarına bakıldığında da kötü prognoz ile hem NLO hem de PLO arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.7$; 0.6).

Sonuç: Acil servise KOAH alevlenme ile başvuran hastalarda NLO ve PLO düzeyleri ile kötü prognoz arasında anlamlı ilişki tespit edilememiş olup bu parametreler prognoz belirteçleri olarak kullanmaya uygun değildir.

Anahtar Kelimeler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, mortalite, prognoz

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to investigate the prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in patients presenting with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation.

Material and Methods: This was a retrospective case control study. We searched the patients who admitted to the emergency department with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation between 1st January 2016 and 31th December 2016. The patients who were discharged from emergency department or hospitalized in wards were classified as good clinical outcome group (group 1). The patients who were intubated and admitted to intensive care unit or the ones who died were classified as poor clinical outcome group (group 2). We evaluated whether there was a statistically significant difference between the two groups according to the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios and whether these parameters effected 30 days mortality.

Results: One thousand and sixty patients were included in the study. The hemoglobin levels, leukocyte, neutrophil, platelet and lymphocyte counts of all patients were respectively 12.9 g/dL (11,50-14,20), $10,9 \times 10^3/\mu\text{L}$ (8,42-14,60), $7,87 \times 10^3/\mu\text{L}$ (5,60-11,18), $252 \times 10^3/\mu\text{L}$ (197,25-311), $1,75 \times 10^3/\mu\text{L}$ (1,15-2,47). Medians of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios of all patients were 4,54 (2,64-8,15) ve 142,08 (98,20-221,03). There were no statistically significant difference between the groups according to the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios (respectively $p=0,1$, $p=0,4$). There also was not a significant relationship between the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios and 30 days mortality.

Conclusion: There was no significant relationship between the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios and poor prognosis in patients presenting with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. We believe that these parameters are not eligible markers for predicting the prognosis in these patients.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Prognoses, Mortality



Yazışma Adresi / Correspondence:

Atapol Rezidans, A5 Blok, No:32, Armağanevler Mah.

Telefon: 0505 3508690

Geliş Tarihi / Received: 13.12.2017

Dr. Gökhan AKSEL

Mah, Sırt Sok. Ümraniye, İSTANBUL, TÜRKİYE

E-posta: aksel@gokhanaksel.com

Kabul Tarihi / Accepted: 22.12.2017

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), hava akımının kısıtlanmasıyla karakterize bir hastalık olup ölüm nedenleri arasında giderek daha üst sıralara çıkacağı ve 2030 yılında en sık üçüncü ölüm nedeni olacağı tahmin edilmektedir (1). Bu hastaların gerek erken tanısının konulabilmesi gerekse de takiplerinin etkin şekilde yapılabilmesi için çeşitli klinik ve laboratuvar belirteçler kullanılmakta, her geçen gün yeni belirteçlerin kullanılabilirliğine dair yeni çalışmalar yayınlanmaktadır. Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) inflamatuvar durumlarda ve fizyolojik stres durumları hakkında anlamlı bilgi sunan bir parametre olup son yıllarda giderek daha çok hastalıkta özellikle prognozu öngörmedeki etkinliği açısından sıkça araştırılmaktadır (2). Benzer şekilde yüksek Platelet-lenfosit oranının da (PLO) neonatal sepsis, malignite başta olmak üzere birçok fizyolojik stres durumunda kötü prognozla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (3, 4). Literatürde KOAH ile NLO ilişkisini araştıran sadece dört çalışma tespit ettik. Bu çalışmalardan sadece bir tanesi NLO ile prognoz arasındaki ilişkiyi araştırırken diğerleri NLO'nun KOAH alevlenmedeki tanısallık değerini değerlendirmişler (5-8). Buna KOAH ile PLO ilişkisi hakkında literatür taramamızda herhangi bir yayına rastlamadık.

Bu çalışmada, acil servise (AS) KOAH alevlenme ile başvuran hastaların prognozunu öngörmede NLO ve PLO'nun etkinliğini araştırarak bu parametrelerin prognostik değerliliğini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastaların seçimi

Çalışma retrospektif vaka kontrol çalışması olarak tasarlanmış olup çalışmanın yapıldığı hastanenin etik kurulundan çalışma için onam alınmıştır. 1 Ocak 2016 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında acil servise KOAH alevlenme ile başvuran tüm hastalar tarandı. Öncelikle hastane bilgi işlem sistemine ICD 10 kodlamasına göre

J44 (KOAH) ve R06 (Nefes darlığı) kodları ile kaydı yapılan tüm hastalar tespit edildi. Bu hastaların dosyaları değerlendirilerek gerek göğüs hastalıkları uzman doktoru tarafından hastanın KOAH tanısının kesin olduğu teyit edilen gerekse daha önceki başvuruları sonrasında yine göğüs hastalıkları uzmanı tarafından KOAH tanısı konarak KOAH tedavisinde kullanılan ilaç raporları bulunan hastalar kesin KOAH hastası olarak değerlendirildi. KOAH tanısı kesin olsa da başvuru şikayetleri KOAH alevlenme olarak kabul edilmeyen hastalar da çalışmadan dışlandı.

Dahil etme kriterleri:

2016 yılı içerisinde acil servise KOAH atak ile başvurmuş olan hastalar.

Göğüs hastalıkları uzmanı tarafından KOAH tanısı kesin olarak konmuş olan hastalar.

18 yaşında ve daha büyük hastalar.

Başvuru sırasında kan hemogram tetkiki istenmiş ve verileri tam olan hastalar.

Hastane takibi süresince önerilen tedavileri kabul etmiş olan hastalar.

Dışlama kriterleri:

18 yaşından küçük hastalar

KOAH tanısı şüpheli olan hastalar.

KOAH atak dışı şikayet ve klinik ile başvurmuş olan KOAH hastaları.

Laboratuvar veya takip verileri eksik olan hastalar.

Hastane takibi süresince kendi isteği ile ya da izinsiz olarak hastaneden ayrılmış olan hastalar.

Verilerin toplanması

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri kaydedildi. Hastaların AS'e ilk başvuruları esnasında istenen hemogram sonuçlarındaki hemoglobin, lökosit, lenfosit, nötrofil ve platelet değerleri kaydedildi.

Hastaların hastane başvurularının nasıl sonuçlandığına bakılıp taburculuk, servis yatış, yoğun bakım yatış ve 30 günlük mortalite verileri kaydedildi. 30 günlük mortalite hesaplanırken hem hasta dosyalarına bakıldı

hem de T.C. Sağlık Bakanlığı, Ölüm Bildirim Sistemi (ÖBS, <http://www.obs.gov.tr>) verilerine bakılarak ölüm durumu ve tarihi teyit edildi. Hastalar klinik sonuçlarına göre iki gruba ayrıldı. Acil servisten taburcu olan veya servis yatışı yapılan hastalar iyi klinik sonuç grubu olarak kabul edildi (Grup 1). Entübe olan, yoğun bakım ihtiyacı olan ya da eksitus olan hastalar kötü klinik sonuç grubu (Grup 2) olarak kabul edildi. Grup 1 ve 2 arasında nötrofil-lenfosit (NLO) ve platelet-lenfosit (PLO) oranları açısından anlamlı fark olup olmadığına bakıldı. Ayrıca bu parametrelerin tek başlarına mortaliteye olan etkileri de araştırıldı.

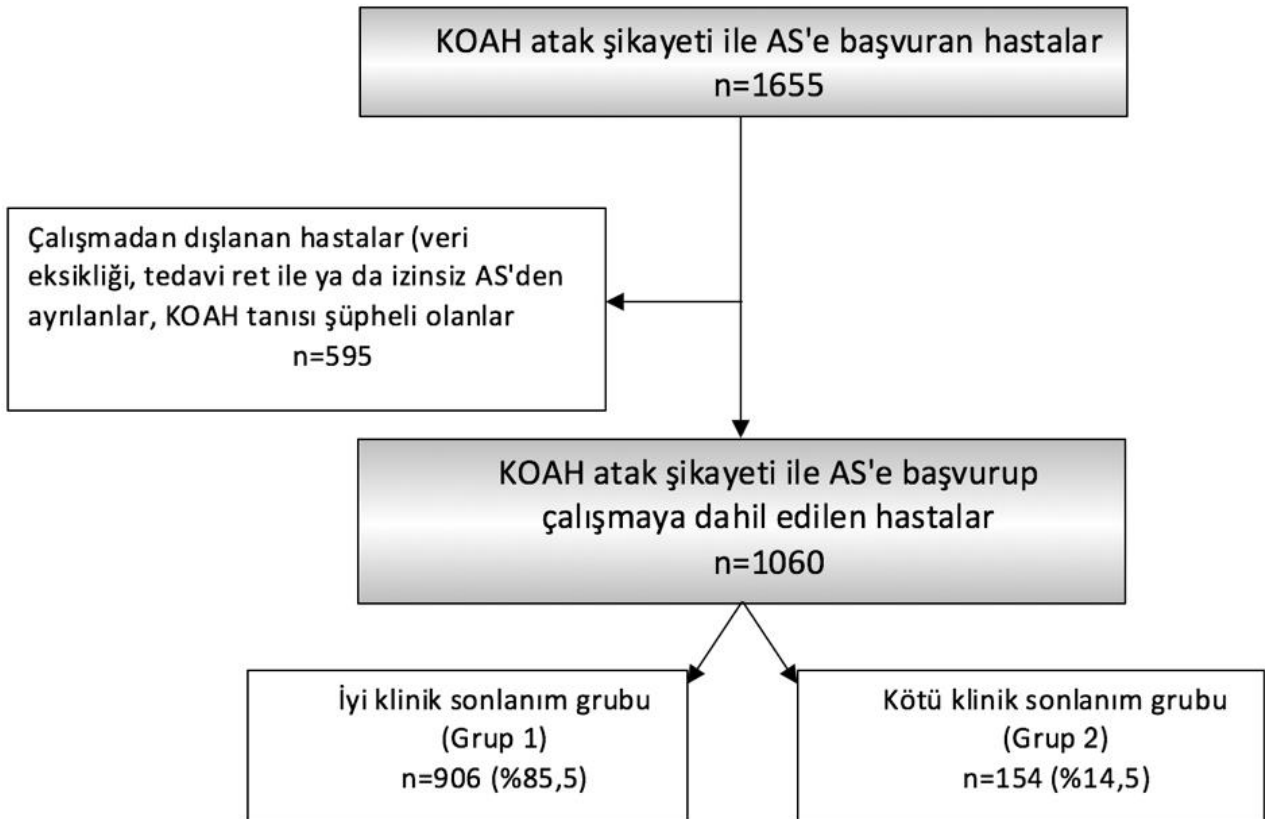
İstatistiksel analiz

İstatistik analiz için Statistical Package for the Social Sciences 15.0 (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan sürekli

veriler ortanca ve çeyreklik dilimler şeklinde verildi. Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ile platelet-lenfosit oranları (PLO) açısından gruplar arasında (Grup 1-Grup 2 ve mortalite grupları) fark olup olmadığı incelenirken sürekli veriler normal dağılıma uymadığından Mann Whitney U testi uygulandı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

2016 yılına ait yapılan taramada AS'e KOAH atak kliniği ile başvuran toplam 1656 hasta tespit edildi. Tedavi ret ya da izinsiz olarak ayrılanlar, verilerinde eksiklik olanlar, şüpheli KOAH tanısı olanlar (n=595) çalışmadan dışlandı. Sonuç olarak çalışmaya toplam 1060 hasta dahil edildi. Hastaların akış şeması Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Hastaların akış şeması

Hastaların %85.6'sı (n=907) iyi klinik sonlanım grubunda (Grup 1) yer alırken %14.4'ü (n=153) kötü klinik sonlanım grubunda (Grup 2) yer almıştır. 30 günlük mortaliteye bakıldığında hastaların %5.8'inin (n=62) eksitus olduğu tespit edilmiştir. Tüm hastaların laboratuvar değerlerine bakıldığında hemoglobin, lökosit, nötrofil, platelet ve lenfosit ortanca değerleri sırasıyla 12.9 g/dL (11.50-14.20), $10.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ (8.42-14.60), $7.87 \times 10^3/\mu\text{L}$ (5.60-11.18), $252 \times 10^3/\mu\text{L}$ (197.25-311), $1.75 \times 10^3/\mu\text{L}$ (1.15-2.47). Yine tüm hastalardaki ortanca NLO ve PLO ortanca değerleri de sırasıyla 4.54 (2.64-8.15) ve 142.08 (98.20-221.03) olarak hesaplanmıştır. Hastaların demografik verileri, laboratuvar sonuçları ve klinik sonlanımları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışma sonuçlarına göre hastalar iyi ve kötü kritik sonlanımlarına göre gruplandırıldıklarında kötü prognoz ile hem NLO hem de PLO arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.1$; 0.4). Sadece artmış lökosit ve nötrofil sayılarının kötü klinik sonlanım ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0.001$; 0.006). Benzer şekilde hastaların 30 günlük mortalite durumlarına bakıldığında da kötü prognoz ile hem NLO hem de PLO arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.7$, 0.6). Mortalite gruplarına bakıldığında sadece yüksek yaş ve düşük hemoglobin değerlerinin mortalite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $p<0.001$; <0.001). Tablo 2 ve 3'de hastaların hem klinik sonlanımlarına hem de mortalitelerine göre karakteristik özellikleri verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik sonuçları, laboratuvar sonuçları ve sonlanımları

Yaş (yıl)	73 (64-80)
Cinsiyet (erkek), n (%)	711 (67,1)
Hemogram test sonuçları	
Hemoglobin (g/dL)	12,9 (11,50-14,20)
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	10,9 (8,42-14,60)
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$)	7,87 (5,60-11,18)
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	252 (197,25-311)
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)	1,75 (1,15-2,47)
NLO*	4,54 (2,64-8,15)
PLO**	142,08 (98,20-221,03)
Hastaların sonlanımları, n (%)	
Eksitus (30 günlük mortalite)	62 (5,8)
Yoğun bakıma yatırıldı	91 (8,6)
Servise yatırıldı	58 (5,5)
Taburcu edildi	849 (80,1)
Hastaların entübasyon durumu	
Entübe olan hastalar, n (%)	97 (9,2)

*NLO= Nötrofil-lenfosit oranı, **PLO=Platelet-lenfosit oranı

Tablo 2. Hastaların klinik sonuçlarına göre karakteristik özellikleri

	İyi klinik sonuç (Grup 1)	Kötü klinik sonuç (Grup 2)	p değeri
Yaş (yıl)	73 (64-79)	74 (65-82)	0,1
Cinsiyet (erkek), n (%)	613 (%67,66)	98 (%63,64)	0,3
Hemogram test sonuçları			
Hemoglobin (g/dL)	13 (11,60-14,20)	12,60 (10,65-14,40)	0,055
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	10,60 (8,33-14,20)	12,40 (9,68-15,98)	0,001
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$)	7,69 (5,46-11,03)	8,78 (6,71-12,20)	0,006
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	249 (196-308)	261,50 (205-336,25)	0,09
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)	1,76 (1,18-2,45)	1,57 (0,99-3,17)	0,7
NLO*	4,72 (2,66-7,82)	4,81 (2,46-10,18)	0,1
PLO**	139,75 (100,45-216,86)	163,18 (83,61-276,57)	0,4

*NLO= Nötrofil-lenfosit oranı, **PLO=Platelet-lenfosit oranı

Tablo 3. Hastaların 30 günlük mortalite durumlarına göre karakteristik özellikleri

	30 günlük mortaliteye bakıldığında yaşayan hastalar	30 günlük mortaliteye bakıldığında eksitus olan hastalar	p değeri
Yaş (yıl)	72 (64-79)	78 (70,50-84)	<0,001
Cinsiyet (erkek), n (%)	676 (%67,74)	35 (%56,45)	0,067
Hemogram test sonuçları			
Hemoglobin (g/dL)	13 (11,60-14,30)	11,40 (9,69-13,73)	<0,001
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	10,80 (8,43-14,50)	11,75 (8,29-15,73)	0,3
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$)	7,85 (5,60-11,10)	8,09 (5,60-12,03)	0,7
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	250,50 (197,75-309,25)	263 (185-332,25)	0,5
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)	1,75 (1,16-2,47)	1,68 (1,01-3,02)	0,8
NLO*	4,58 (2,66-8,06)	4,14 (2,36-8,43)	0,7
PLO**	142,08 (99,57-220,46)	137,79 (72,52-288,493)	0,6

*NLO= Nötrofil-lenfosit oranı, **PLO=Platelet-lenfosit oranı

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde KOAH alevlenme ile başvuran hastalarda gerek kötü klinik sonuç gerekse de mortalite açısından hem NLO'nun hem de PLO'nun prognoz belirteci olarak kullanılmaya uygun olmadığı sonucuna ulaşılmaktadır. Literatürdeki

yayınlanmış çalışmalara bakıldığında çeşitli klinik senaryolarda NLO ve PLO'nun prognoz belirteci olarak kullanılabilirliği konusu çelişkilidir. Yüksek NLO ve PLO'nun prognozla ilişkili olduğunu bildiren çalışmaların büyük çoğunluğu malignite çalışmalarındır (9-14). Bunun yanı sıra neonatal sepsis, pankreatit gibi

bazı enfeksiyöz tablolarda, Behçet hastalığında, atriyal fibrilasyon, serebrovasküler hastalık gibi trombotik ya da akut intrakraniyal kanama durumlarında da NLO'nun tanı ya da prognoz hakkında anlamlı bilgi sunan klinik bir belirteç olabileceğini bildiren yazılar da literatürde yer almaktadır (2, 15-19).

Nötrofil-lenfosit oranı ile çeşitli fizyolojik stres durumlarında prognoz açısından anlamlı ilişki olduğunu bildiren çok sayıda yayın olsa da aksini söyleyen, bu ilişkinin gösterilemediğini raporlayan çalışmalar da mevcuttur (20). Bazı çalışmalarda da istatistiksel anlamlılık olsa da yetersiz sensitivite ve spesifite değerleri sebebiyle NLO ve PLO'nun klinik kullanıma uygun belirteçler olmadığı belirtilmektedir (21).

KOAH alevlenme ile NLO ya da PLO ilişkisini araştıran çalışmalara bakıldığında sadece 4 çalışma olduğu görülmekte. Çalışmaların 3 tanesi NLO ve PLO'nun tanılma değerini araştırırken sadece Yao ve ark prognoza etkilerini incelemiştir (5-8). Bu çalışmada NLO için 6.24 değeri cut-off kabul edildiğinde %81.08 sensitivite ve %69.17 spesifite ile mortaliteyi öngördüğü bildirilmektedir. Ancak retrospektif olarak tasarlanan bu çalışmada yer alan görece az hasta sayısı (n=303) ve mortalite grubunun azlığı (n=37) sebebiyle sonuçların genellenebilir olmadığını düşünüyoruz (6). Acartürk ve ark. artmış NLO ile KOAH alevlenme arasında anlamlı ilişki olduğunu belirttikleri çalışma sonuçlarından yola çıkarak KOAH hastaları solunum yetmezliği ile başvurup NLO ≥ 3.54 ise ve periferik eozinofil oranı < 2 ise hastalara antibiyotik başlanmasını önermektedirler (5).

Mevcut çalışmamızın sonuçları bize sadece artmış nötrofil ve lökosit değerlerinin KOAH alevlenme ile başvuran hastalarda kötü klinik sonlanım ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Otuz günlük mortalite açısından bakıldığında ise yüksek yaş ve düşük hemoglobin düzeylerinin mortalite ile ilişkili olduğu görülmektedir ki bu parametrelerin hem KOAH hastalarında hem de diğer hastalıklarda mortalite ile ilişkili olması zaten beklenen bir durumdur.

Mevcut çalışma sonuçları değerlendirildiğinde, AS'e KOAH alevlenme ile başvuran hastalarda NLO ve PLO düzeyleri ile kötü prognoz arasında anlamlı ilişki tespit edilememiş olup bu parametreler prognoz belirteçleri olarak kullanmaya uygun değildir.

Kısıtlılıklar: Çalışmanın ana kısıtlılığı retrospektif ve tek merkezli olmasıdır. Çalışmadaki hasta sayısının literatürdeki benzer çalışmalara kıyasla fazla olmasının, çalışmaya hastaların dahil edilmelerinde şüpheli tüm hastaların dışlanmış olmasının bu kısıtlılığı azalttığına inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Akkuş Y, Yılmaz Karabulutlu E, Yağcı S. Kronik obstrüktif akciğer hastalarında (KOAH) anksiyete ve depresyonun bilişsel duruma etkisi. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2016(18):94-100.
2. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol. 2010;105(2):186-91.
3. Can E, Hamilcikan Ş, Can C. The Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio for Detecting Early-onset Neonatal Sepsis. J Pediatr Hematol Oncol. 2018;40(4):e229-e232. doi: 10.1097/MPH.0000000000001059.
4. Wu S, Wan Q, Xu R, Zhu X, He H, Zhao X. Systematic review and meta-analysis of the prognostic value of preoperative platelet-to-lymphocyte ratio in patients with urothelial carcinoma. Oncotarget. 2017;8(53):91694-702.
5. Acartürk Tuncay E, Karakurt Z, Aksoy E, Gungor S, Ciftaslan N, Irmak İ, et al. Eosinophilic and non-eosinophilic COPD patients with chronic respiratory failure: neutrophil-to-lymphocyte ratio as an exacerbation marker. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:3361-70.
6. Yao C, Liu X, Tang Z. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-

- lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2285-90.
7. Tanrıverdi H, Ornek T, Erboy F, Altınsoy B, Uygur F, Atalay F et al. Comparison of diagnostic values of procalcitonin, C-reactive protein and blood neutrophil/lymphocyte ratio levels in predicting bacterial infection in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD. *Wien Klin Wochenschr*. 2015;127(19-20):756-63.
 8. Farah R, Ibrahim R, Nassar M, Najib D, Zivony Y, Eshel E. The neutrophil/lymphocyte ratio is a better addition to C-reactive protein than CD64 index as a marker for infection in COPD. *Panminerva Med*. 2017;59(3):203-9.
 9. Komura N, Mabuchi S, Yokoi E, Kozasa K, Kuroda H, Sasano T et al. Comparison of clinical utility between neutrophil count and neutrophil-lymphocyte ratio in patients with ovarian cancer: a single institutional experience and a literature. *Int J Clin Oncol*. 2018;23(1):104-13. doi: 10.1007/s10147-017-1180-4.
 10. Min GT, Li YM, Yao N, Wang J, Wang HP, Chen W. The pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio may predict prognosis of patients with liver cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant*. 2018;32(1): doi: 10.1111/ctr.13151.
 11. Miyatani K, Saito H, Kono Y, Murakami Y, Kuroda H, Matsunaga T et al. Combined analysis of the pre- and postoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts the outcomes of patients with gastric cancer. *Surg Today*. 2018;48(3):300-07. doi: 10.1007/s00595-017-1587-6.
 12. Ozmen S, Timur O, Calik I, Altinkaynak K, Simsek E, Gozcu H et al. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) may be superior to C-reactive protein (CRP) for predicting the occurrence of differentiated thyroid cancer. *Endocr Regul*. 2017;51(3):131-6.
 13. Zhang J, Zhang S, Song Y, He M, Ren Q, Chen C et al. Prognostic role of neutrophil lymphocyte ratio in patients with glioma. *Oncotarget*. 2017;8(35):59217-24.
 14. Sonkaya A. Yüksek Nötrofil- Lenfosit Oranının Renal Hücreli Karsinomda Preoperatif ve Postoperatif Dönemde Sağkalıma Etkisi. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2017;19(2):73-7.
 15. Jeon TJ, Park JY. Clinical significance of the neutrophil-lymphocyte ratio as an early predictive marker for adverse outcomes in patients with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(21):3883-9.
 16. Akkurt Z, Türkçü F, Uçmak Yıldırım A, Yüksel H, Yüksel H ve ark. Behçet Hastalığında Artmış Nötrofil/Lenfosit Oranı. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2014;16(3):4-11.
 17. Omran A, Maarooof A, Saleh MH, Abdelwahab A. Salivary C-reactive protein, mean platelet volume and neutrophil lymphocyte ratio as diagnostic markers for neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(1):82-7.doi:10.1016/j.jpmed.2017.03.006.
 18. Zhang J, Ren Q, Song Y, He M, Zeng Y, Liu Z et al. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio in patients with acute ischemic stroke. *Medicine*. 2017;96(45):e8624.
 19. Zhang J, Cai L, Song Y, Shan B, He M, Ren Q et al. Prognostic role of neutrophil lymphocyte ratio in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Oncotarget*. 2017;8(44):77752-60.
 20. Chawla A, Huang TL, Ibrahim AM, Hardacre JM, Siegel C, Ammori JB. Pretherapy neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio do not predict survival in resectable pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2018;20(5):398-404. doi: 10.1016/j.hpb.2017.10.011.
 21. Emektar E, Corbacioğlu SK, Dagar S, Uzunosmanoglu H, Safak T, Cevik Y. Prognostic Value of the Neutrophil–Lymphocyte and Platelet–Lymphocyte Ratios in Predicting One-Year Mortality in Patients with Hip Fractures and Aged Over 60 Years. *Eurasian J Emerg Med*. 2017;16:165-70.