

TATIANA RÎBAC, ANGELA MARIAN-PAVLENCO

## RAPORTUL NEUTROFILE-LIMFOCITE (NLR) ȘI TROMBOCITE-LIMFOCITE (PLR) – SEMNIFICAȚIA CLINICĂ ȘI IMPLICAȚIILE ÎN INFECȚIILE OBSTETRICALE

Sarcina este o stare fiziologică specială, în care apar modificări imune specifice pentru a permite creșterea fătului. Sarcina se finisează cu naștere naturală sau prin operația cezariană, acesta fiind un stres fiziologic pentru organism. Răspunsul imun fiziologic al leucocitelor circulante la diferite evenimente stresante este adesea caracterizat printr-o creștere a numărului de neutrofile și o scădere a numărului de limfocite [1]. În ultimul timp, există un interes din ce în ce mai mare pentru aplicarea clinică a markerilor biologici proinflamatori de predicție a inflamației și ulterior infecției la diferiți pacienți, o atenție deosebită fiind acordată raportului neutrofile-limfocite (NLR) și raportului trombocite-limfocite (PLR) ca indicatori sau predictorii ai inflamației și ulterior infecției.

Totodată în literatura de specialitate sunt prezentate date despre posibilitatea de aplicare în practică a diferitor indici hematologici drept markeri ai inflamației sistemice: volumul mediu al trombocitelor, numărul de trombocite, raportul trombocite-limfocite (PLR) și raportul neutrofile-limfocite (NLR) [2]. În ultimii ani, se acumulează tot mai multe dovezi despre posibila aplicație a indicilor hematologici, cum ar fi: volumul mediu al trombocitelor (VMT), plateletcrit (PCT), lățimea distribuției eritrocitare (RDW), raportul trombocite-limfocite (PLR) și raportul neutrofile-limfocite (NLR) ca markeri ai inflamației sistemice, în special în infecții cu decurgerea subclinică unde alți markeri ai inflamației sistemice sunt la limita de normă [3]. Raportul neutrofile-limfocite NLR și raportul trombocite-limfocite PLR sunt ușor calculate prin împărțirea numărului absolut de neutrofile sau, respectiv, a numărului de trombocite, la numărul absolut de limfocite. Ceea ce ar permite o implementare în practica clinică în caz de validare a acestora.

În literatura de specialitate a fost demonstrat că NLR și PLR sunt markeri hematologici cu un rol predictiv în mai multe domenii ale medicinei: gastroenterologia, oncologia, cardiologia, ortopedia și altele. Recent, utilizarea NLR și PLR a fost studiată în domeniul obstetricii și ginecologiei și s-a constatat că acestea sunt asociate cu mai multe afecțiuni, inclusiv sindromul ovarelor polichistice, endometrioza, sindromul de

hiperstimulare ovariană, precum și patologii ale sarcinii, cum ar fi preeclampsia și diabetul gestațional [4-9]. În obstetrică, s-a raportat că NLR a crescut în hiperemesis gravidarum, diabet gestațional, preeclampsie, coleastăz intrahepatică legată de sarcină și alte boli [16,17,18,19]. Pe baza acestor studii, a devenit importantă interpretarea valorilor crescute în timpul sarcinii [10].

S-a efectuat o analiză literaturii de specialitate, unde au fost cercetate și analizate valoarea clinică predictivă a indicilor hematologici vizați la anumiți pacienți cum ar fi pacienții care au prezentat un anumit grad de infecție, chiar până la prezența sepsisului.

Studiul realizat de Hershko Klement A și colab. care a inclus 11.415 de pacienți, iar datele colectate au fost în perioada 2011-2016. Valorile medii PLR și NLR au fost de  $136,3 \pm 44,3, 2,6 \pm 1$ , respectiv în primul trimestru, respectiv  $144,6 \pm 47,1, 4,0 \pm 1,4$  în al doilea trimestru și respectiv  $118,1 \pm 42,0, 3,5 \pm 1,2$  în al treilea trimestru. Nu a fost detectată nici o diferență între femeile cu risc înalt și cel normal (valorile P 0,3, 0,5 și 0,4 pentru PLR în fiecare trimestru, respectiv 0,3, 0,4, 0,6 pentru NLR în fiecare trimestru). Nu au fost detectate diferențe între categoriile de paritate. Corelația dintre vârsta pacientei și fie PLR și NLR a fost o corelație pozitivă slabă (deși semnificativă statistic). Atât PLR cât și NLR au atins o valoare maximă în al doilea trimestru de sarcină. Creșterile valorilor NLR și PLR reprezintă partea obișnuită a unei gravidități sănătoase, [14] însă complicațiile septico-purulente postpartum sunt asociate cu creșterea considerabilă a markerilor hematologici [10]. Totodată a fost demonstrată și corelația între metoda de anestezie în naștere și valoarea NLR. Nethra Surhonne și colab. au descris că anestezia generală din cauza răspunsului neuroendocrin sporit duce la eliberarea citokinelor, prin ce se demonstrează valori crescute a nivelului de NLR vizavi de anestezia rahidiană, unde răspuns neuroendocrin este atât de vădit. Se constată că NLR normal variază în diferite metode de anestezie de la  $1,65 \pm 0,79$  la  $2,8 \pm 1,6$  [22].

Verit și colab., au constatat că NLR și PLR sunt mai mari la pacienții cu sindromul de hiperstimulare ovariană. Raportul neutrofile-limfocite a avut asocieri pozitive cu factorii de risc hiperstimulare ovariană, cum ar fi numărul de foliculi antrali, E2 seric în ziua investigării hCG,

numărul de ovocite colectate, rata sarcinii dezvoltate și a nașterilor vii. Predominarea NLR față de PLR poate fi considerat ca predictor timpuriu al SHSO care au fost evidențiați prin analiza ROC [6].

Rezultatele studiului efectuat de Kinay și colab. au arătat că markerii inflamatori hematologici sunt instrumente utile de diagnosticare pentru torsiunea de anexe. Numărul mediu de leucocite, NLR și PLR sunt semnificativ crescute în cazurile torsiunii de anexe. Valoarea crescută a NLR a demonstrat decurgerea severă a bolii cu necesități chirurgicale mai radicale. În studiul dat NLR medie a fost de 6,2 în grupul cu torsiune anexială și de 2,3 în grupul de control [26].

O meta-analiză realizată de Russell și colab. a concluzionat că proporțiile leucocitelor din sângele periferic pot fi investigate în contextul infecțiilor bacteriene (inclusiv bacteriemie), infecții virale, malarie și stări critice cauzate de sepsis. Cea mai logică asociere raportată în zece studii este o asociere cu valori crescute a NLR și prezența bacteriemiei. A fost demonstrată creșterea vădită a NLR și PLR în decursul bolii. În valorile exagerate de crescute a markerilor inflamatori prognoza era rezervată și procentajul mortalității și mobilității ajungea la 76% [27]. Bacteriemia este asociată cu o rată a mortalității de până la 30% [29]. Recunoașterea precoce și exactă a infecțiilor bacteriene este esențială pentru tratament și prognostic. Markerii tradiționali de infecție, cum ar fi numărul de globule albe (WBC), numărul de neutrofile și nivelul de proteină C reactivă (PCR) au o valoare limitată în detectarea precoce a bacteriemiei dobândite în comunitate [28]. La pacienții cu sepsis s-a constatat că valoarea NLR măsurată la momentul internării a fost asociată cu mortalitatea în 28 de zile și s-a corelat bine cu severitatea bolii. Un  $NLR > 7$  cu mortalitatea crescută (HR 1,72, 95% CI 1,24–2,39) în zilele 0-15 ( $p < 0,01$  în fiecare zi). Sunt disponibile mai multe instrumente care pot fi utilizate și combinate pentru îngrijirea optimă a pacientului cu bacteriemie: culturi de sânge, biomarkeri serici și, potențial, teste moleculare pentru analiza sângelui integral. Dintre toți biomarkerii studiați PCR, PLR și NLR sunt potriviți pentru a diferenția pacienții cu SIRS cu și fără hemoculturi pozitive. Prin urmare, NLR este un biomarker predictor pentru selectare precoce a pacienților suspecți cu bacteriemie pentru analize moleculare, în afară de hemocultură. În prezent, nu sunt suficiente rezultate disponibile pentru a implementa un algoritm de testare de laborator în care pacienții suspecți de bacteriemie sunt selectați pentru un test molecular pe baza rezultatelor NLR [30].

Leligdowicz și colab. a indicat că sepsisul care provine din abdomen a fost asociat cu cea mai mare rată a mortalității spitalicești și că infecțiile urinare asociate cu uropatia obstructivă au fost asociate cu cea mai mică rată de vindecare [33].

Rata Neutrofil-Limfocitară a fost propusă ca un marker suplimentar de infecție și un parametru potențial pentru prezicerea infecției bacteriene. NLR crește în

urma progresiei bolii inflamatorii: citokinele stimulează eliberarea neutrofilelor din măduva osoasă și măresc durata de viață în sânge, în timp ce nivelurile crescute de hormoni adrenocorticotrop, cortizol, catecolamine și corticosteroizi reduc numărul de limfocite [31].

În studiul lui Balciuniene et al. se demonstrează că un NLR crescut este un indicator pentru diagnosticul prenatal al corioamnionitei. Conform analizei curbei ROC, valoarea prognostică a NLR nu diferă semnificativ de cea a PCR, dar are o valoare prognostică mai mare decât hemoleucograma și poate fi utilizată ca marker suplimentar pentru a prezice corioamnionita. Valoarea optimă a NLR pentru a prezice corioamnionita a fost de 5,97, cu o sensibilitate de 77% și o specificitate de 95% [31]. NLR are o valoare predictivă bună pentru corioamnionită și ar putea fi folosit ca un marker de diagnostic suplimentar pentru prezicerea corioamnionitei în cazurile cu ruptură prematură a membranelor înainte de 34 de săptămâni de gestație.

Luând în considerație că NLR se modifică în timpul unor patologii legate de sarcină. Este foarte important de a diferenția aceste entități pentru ca ulterior să nu fie confundate sau interpretate eronat de către clinicieni, în special când se face o diferențiere între o lăuză care prezintă o infecție și una care pe lângă toate suferă de o patologie a sarcinii. Cum deja a fost relatat NLR poate crește în preeclampsie, diabet zaharat gestațional și colestază intrahepatică. Mai mult, Orgul și colegii au evaluat modul în care NLR se modifică la femeile însărcinate, cărora li se administrează sulfat de magneziu pentru neuroprotecție fetală și au descoperit că NLR a crescut la 6 ore după începutul administrării sulfatului de magneziu [32]. Astfel, NLR trebuie evaluat cu atenție în prezența patologiilor asociate gravidității, cum ar fi preeclampsia, diabetul gestațional și colestaza intrahepatică și în cazurile în care apare tratamentul cu sulfat de magneziu [31].

Cu rata complicațiilor postoperatorii Forget et al. au încercat să coreleze NLR și proteina C reactivă (PCR). În studiu au participat 82 de pacienți consecutiv (vârsta medie: 62 de ani, interval: 27-80, femei/bărbați 32/50) supuși unor intervenții chirurgicale abdominale majore. Pentru fiecare pacient, au fost înregistrate caracteristicile preoperatorii, valorile NLR și PCR și complicațiile postoperatorii (între ziua + 8 și ziua + 30) precum infecții (N = 29), complicații cardiovasculare (N = 12) și alte complicații (N = 12). Pacienții cu complicații nu au prezentat un NLR preoperator mai mare decât cei fără complicații, dar un raport mai mare la ziua + 7 ( $10,73 \pm 9,86$  vs.  $4,73 \pm 3,38$  fără complicații) ( $P < 0,001$ ). În analiza univariată, NLR la ziua + 7 a fost asociat cu complicații postoperatorii ( $P < 0,001$ ). La ziua + 7, în analiza multivariată, o creștere a NLR a fost asociată cu mai multe complicații ( $P < 0,001$ ), în timp ce niciunul dintre ceilalți factori, inclusiv PCR, nu a arătat vreo relație. NLR postoperator în ziua 7 după intervenția chirurgicală abdominală majoră prezintă o asociere cu

complicațiile în timpul primei luni postoperatorii, în comparație cu nivelul PCR. [34].

Un alt studiu efectuat în domeniul obstetricii a demonstrat asemenea corelație între NLR, PLR și infecții postcezariene. În perioada de studiu au fost comparate 2 grupuri de paciente, primul grup din 113 paciente care au dezvoltat infecție postoperatorie și al doilea grup de control cu 224 de paciente sănătoase. Dintre pacientele din lotul 1 de studiu, 71,7% au fost diagnosticate cu infecție a plăgii postoperatorie, 7,1 % cu endometrită și 21,2 % cu alte infecții. S-a constatat că NLR este asociat cu apariția infecției postoperatorii întârziate (OR 1,03, IC 95 % 1,01–1,04) cu o ASC de 68 % (P = 0,006). NLR precum și PLR a fost semnificativ mai mare în rândul pacienților în primele 24 de ore postoperator. NLR și PLR s-au dovedit a fi asociate în mod independent cu controlul infecției post-cezariene pentru durata intervenției chirurgicale, utilizarea agenților hemostatici/bariera de aderență și tehnica de închidere a pielii (aOR 1,11 95 % CI 1,06–1,17, aOR 1,004 95 % CI 1,001–1,006, respectiv). Limita optimă a NLR pentru a prezice apariția complicațiilor postoperatorii a fost de 5,5, cu o sensibilitate de 66 % și o specificitate de 77 % [20].

Analiza acestor studii și rezultatele prezentate de autorii acestora ne permite să concluzionăm că NLR și PLR calculate din hemoleucograma prelevată la scurt timp după OC pot fi asociate drept indicatori predictivi independenți cu dezvoltarea complicațiilor postoperatorii în special a infecțiilor, date susținute de meta-analize precum și studii primare. Conștientizarea acestui instrument ușor disponibil și interpretarea rezultatelor sale în contextul corect pot ajuta la detectarea precoce a infecțiilor postoperatorii, cu sporirea vigilenței asupra acestor categorii de paciente.

#### BIBLIOGRAFIE:

1. 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. English, Slovak. PMID: 11723675.
2. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des*. 2011;17(1):47-58. doi: 10.2174/138161211795049804. PMID: 21247392.
3. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets*. 2015;26(7):680-1. doi: 10.3109/09537104.2014.979340. Epub 2014 Dec 30. PMID: 25549287.
4. Jue-Rong Feng, Xiao Qiu, Fan Wang, Peng-Fei Chen, Qian Gao, Ya-Nan Peng, Xue Lin, Qing Liu, Jing Liu, Qiu Zhao, Jin Li, "Diagnostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Crohn's Disease", *Gastroenterology Research and Practice*, vol. 2017, Article ID 3526460, 5 pages, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/3526460>
5. Diem S, Schmid S, Krapf M, Flatz L, Born D, Jochum W, Templeton AJ, Früh M. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab. *Lung Cancer*. 2017 Sep;111:176-181. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.07.024. Epub 2017 Jul 24. PMID: 28838390.
6. Verit FF, Cetin O, Yildirim O, Keskin S, Yucel O, Yalcinkaya S. Neutrophil to lymphocyte ratio is superior to platelet to lymphocyte ratio as an early predictor of moderate/severe ovarian hyperstimulation syndrome. *J Obstet Gynaecol*. 2014 Oct;34(7):639-43. doi: 10.3109/01443615.2014.920792. Epub 2014 Jun 9. PMID: 24911966.
7. Cho S, Cho H, Nam A, Kim HY, Choi YS, Park KH, Cho DJ, Lee BS. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an adjunct to CA-125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2008 Dec;90(6):2073-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.03.061. Epub 2008 Jun 13. PMID: 18555226.
8. Kurtoglu E, Kokcu A, Celik H, Tosun M, Malatyalioglu E. May ratio of neutrophil to lymphocyte be useful in predicting the risk of developing preeclampsia? A pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015 Jan;28(1):97-9. doi: 10.3109/14767058.2014.905910. Epub 2014 Apr 9. PMID: 24635498.
9. Sargin MA, Yassa M, Taymur BD, Celik A, Ergun E, Tug N. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios: are they useful for predicting gestational diabetes mellitus during pregnancy? *Ther Clin Risk Manag*. 2016 Apr 26;12:657-65. doi: 10.2147/TCRM.S104247. PMID: 27217758; PMCID: PMC4853164.
10. Hershko Klement A, Hadi E, Asali A, et al. Neutrophils to lymphocytes ratio and platelets to lymphocytes ratio in pregnancy: A population study. *PLoS One*. 2018;13(5):e0196706. Published 2018 May 22. doi:10.1371/journal.pone.0196706
11. Weiser C, Schwameis M, Sterz F, Herkner H, Lang IM, Schwarzwinger I, et al. Mortality in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest based on automated blood cell count and neutrophil lymphocyte ratio at admission. *Resuscitation*. 2017; 116:49–55. Epub 2017/05/10. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.05.006> PMID: 28476480.
12. Hong T, Shen D, Chen X, Cai D, Wu X, Hua D. A novel systematic inflammation related index is prognostic in curatively resected non-metastatic colorectal cancer. *American journal of surgery*. 2017. Epub 2017/07/27. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.07.021> PMID: 28743381.
13. Ethier JL, Desautels DN, Templeton AJ, Oza A, Amir E, Lheureux S. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio prognostic of survival outcomes in gynecologic cancers? A systematic review and meta-analysis.

- Gynecologic oncology. 2017; 145(3):584–94. Epub 2017/02/23. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.026> PMID: 28222899. <https://doi.org/10.3109/01443615.2014.920792> PMID: 24911966.
14. Ilhan G, Atmaca FFV, Altan E, Zebitay AG, Sozen H, Akyol H, et al. Evaluation of Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet-Lymphocyte Ratio and Red Blood Cell Distribution Width-Platelet Ratio for Diagnosis of Premature Ovarian Insufficiency. *Journal of Family & Reproductive Health*. 2016; 10(4):211–6. Epub 2017/05/27. PMID: 28546821; PubMed Central PMCID: PMC5440821.
  15. Caglayan EK, Engin-Ustun Y, Gocmen AY, Sari N, Seckin L, Kara M, et al. Is there any relationship between serum sirtuin-1 level and neutrophil-lymphocyte ratio in hyperemesis gravidarum? *Journal of Perinatal Medicine*. 2016; 44(3):315–20. Epub 2015/09/10. <https://doi.org/10.1515/jpm-2015-0178> PMID: 26352076.
  16. Serin S, Avci F, Ercan O, Kostu B, Bakacak M, Kiran H. Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia? *Pregnancy Hypertension*. 2016; 6(1):22–5. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2016.01.005> PMID: 26955767.
  17. Kirbas A, Biberoglu E, Daglar K, Iskender C, Erkaya S, Dede H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic marker of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2014; 180:12–5. Epub 2014/07/06. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.05.042> PMID: 24997423
  18. Aktulay A, Engin-Ustun Y, Ozkan MS, Erkaya S, Kara M, Kaymak O, et al. Gestational Diabetes Mellitus Seems to Be Associated with Inflammation. *Acta clinica Croatica*. 2015; 54(4):475–8. Epub 2016/03/29. PMID: 27017722.
  19. Yucel B, Ustun B. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume, redcell distribution width and plateletcrit in preeclampsia. *Pregnancy hypertension*. 2017; 7:29–32. Epub 2017/03/11. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2016.12.002> PMID: 28279444
  20. Rotem R, Erenberg M, Rottenstreich M, Segal D, Yohay Z, Idan I, Yohay D, Weintraub AY. Early prediction of post cesarean section infection using simple hematological biomarkers: A case control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Feb;245:84–88. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.12.009. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31884150.
  21. Riché F, Gayat E, Barthélémy R, Le Dorze M, Matéo J, Payen D. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Crit Care*. 2015 Dec 16;19:439. doi: 10.1186/s13054-015-1144-x. PMID: 26671018; PMCID: PMC4699332.
  22. Surhonne N, Hebri C, Kannan S, Duggappa DR, Rs RR, Mapari CG. The effect of anesthetic techniques on neutrophil to lymphocyte ratio in patients undergoing infraumbilical surgeries. *Korean J Anesthesiol*. 2019 Oct;72(5):458–465. doi: 10.4097/kja.d.19.00022. Epub 2019 May 17. PMID: 31096728; PMCID: PMC6781208.
  23. Ni Eochagain, A, Burns D, Buggy DJ. Effect of anaesthetic technique during primary breast cancer surgery on neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and time of commencement of intended oncologic therapy: a follow-up analysis of a prospective randomised trial. *Br J Anaesth* 2018; 120: e2-3.
  24. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2008; 395: 27–31.
  25. Forget P, Machiels JP, Coulie PG, Berliere M, Poncelet AJ, Tombal B, et al. Neutrophil:lymphocyte ratio and intraoperative use of ketorolac or diclofenac are prognostic factors in different cohorts of patients undergoing breast, lung, and kidney cancer surgery. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 Suppl 3: S650–60
  26. Tugba Kinay, Mehmet A. Akgul, Sadiman Kiykac Altinbas, Omer L. Tapisiz, Fulya Kayikcioglu, Ozlem Moraloglu Tekin. Diagnostic value of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in adnexal torsion cases *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* Volume 47, Issue 5 p. 1846-1853.
  27. Russell CD, Parajuli A, Gale HJ, Bulteel NS, Schuetz P, de Jager CPC, Loonen AJM, Merikoulias GI, Baillie JK. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2019 May;78(5):339–348. doi: 10.1016/j.jinf.2019.02.006. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30802469; PMCID: PMC7173077.
  28. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care*. 2010;14(5):R192. doi: 10.1186/cc9309. Epub 2010 Oct 29. PMID: 21034463; PMCID: PMC3219299.
  29. Leibovici L, Greenshtain S, Cohen O, Mor F, Wysenbeek AJ. Bacteremia in febrile patients. A clinical model for diagnosis. *Arch Intern Med*. 1991 Sep;151(9):1801–6. PMID: 1888246.
  30. Loonen AJ, de Jager CP, Tosserams J, Kusters R, Hilbink M, Wever PC, van den Brule AJ. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PLoS One*. 2014 Jan 27;9(1):e87315. doi: 10.1371/journal.pone.0087315. PMID: 24475269; PMCID: PMC3903623.
  31. Balciuniene G, Kvederaite-Budre G, Gulbiniene V, Dumalakiene I, Viliene R, Pilypiene I, Drasutiene GS, Ramasauskaite D. Neutrophil-lymphocyte ratio

- for the prediction of histological chorioamnionitis in cases of preterm premature rupture of membranes: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Sep 27;21(1):656. doi: 10.1186/s12884-021-04101-z. PMID: 34579660; PMCID: PMC8474740.
32. Orgul G, Agbal T, Celen S, Caglar AT. Neuroprotective magnesium sulfate administration increases maternal Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio and Systemic Immune-Inflammation Index. *Arch Gynecol Obstet*. 2020; <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05866-y>.
33. Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, Wong H, Kumar A, Kumar A, the Co-operative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(10):1204–13. doi: 10.1164/rccm.201310-1875OC.
34. Forget P, Dinant V, De Kock M. Is the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio more correlated than C-reactive protein with postoperative complications after major abdominal surgery? *PeerJ*. 2015 Jan 13;3:e713. doi: 10.7717/peerj.713. PMID: 25653901; PMCID: PMC4304854.