

Hubungan Antara Nilai Leukosit, Rasio Jumlah Neutrofil-limfosit (NLR), C-Reactive Protein (CRP) dan Prokalsitonin dengan Skor Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD-2) sebagai Prediktor Derajat Keparahan Penyakit pada Anak Sakit Kritis

Rismala Dewi, Risa Imanillah

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,
Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Abstrak

Pendahuluan: Pasien anak yang dirawat di Pediatric Intensive Care Unit (PICU) merupakan populasi rentan dengan derajat morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Pemeriksaan laboratorium darah (darah rutin dan biomarker infeksi) merupakan pemeriksaan penunjang yang sering digunakan untuk mengevaluasi kondisi pasien anak. Selain itu beberapa metode skoring seperti skor Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD-2) juga sering dipakai untuk menilai derajat keparahan pasien anak. Pemeriksaan untuk menilai skor PELOD-2 tidak selalu dapat dilakukan di fasilitas kesehatan sekunder dengan sumber daya terbatas. Pemeriksaan angka-leukosit, rasio neutrofil-limfosit, CRP dan Prokalsitonin diharapkan dapat menjadi alternatif pemeriksaan ketika skoring PELOD-2 tidak dapat dilakukan di fasilitas kesehatan. Penelitian ini bertujuan untuk melihat hubungan antara angka leukosit, rasio neutrofil-limfosit, CRP dan Prokalsitonin dengan skor PELOD-2.

Metode: Penelitian ini menggunakan studi retrospektif komparatif pada 75 pasien anak yang dirawat di PICU RSCM sejak bulan Januari 2019-Agustus 2020 dan telah lulus uji etik. Pasien anak yang memiliki data tidak lengkap merupakan kriteria eksklusi penelitian. Untuk melihat hubungan variabel secara independen terhadap skor PELOD-2 digunakan analisis korelasi Spearman. Regresi logistik digunakan untuk mengevaluasi hubungan masing-masing variabel independen secara bersamaan dengan skor PELOD-2.

Hasil: Pada analisis korelasi Spearman, didapatkan hubungan yang signifikan antara nilai leukosit (0,059; IK90%) dan Prokalsitonin (0,076; IK90%) dengan skor PELOD-2. Dari hasil regresi logistik juga ditemukan bahwa parameter yang signifikan dalam mempengaruhi skor PELOD-2 adalah angka leukosit dan Prokalsitonin.

Kesimpulan: Nilai leukosit dan kadar Prokalsitonin bisa digunakan sebagai alternatif untuk menilai derajat keparahan anak ketika skor-PELOD2 tidak memungkinkan untuk dikerjakan di fasilitas kesehatan.

Kata Kunci: Leukosit, Rasio Neutrofil-limfosit, CRP, Prokalsitonin, PELOD-2, Anak

The Relationship Between Leukocyte Values, Neutrophil-lymphocyte Count Ratio (NLR), C-Reactive Protein (CRP) and Procalcitonin with the Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD-2) Score as a Predictor of Disease Severity in Critically ill Children

Rismala Dewi, Risa Imanillah

Child Health Department, Faculty of Medicine University of Indonesia,
Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta

Abstract

Introduction: Children admitted to the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) are a vulnerable population with a high degree of morbidity and mortality. Laboratory tests such as full blood count and infection parameters were additional tests that help clinicians assess the severity of pediatric patients' illnesses. Besides that, the PELOD-2 score, a scoring system, also helped evaluate the degree of a critical condition in children. However, the components of PELOD-2 are quite complicated and unattainable in the limited-resource healthcare facilities. We expect that the simple laboratory examinations could be an alternative to the PELOD-2 score when the score is not accessible. This study evaluates the correlation between leukocyte count, Neutrophil-Lymphocyte Ratio, CRP, and PELOD-2 score.

Methods: This is a comparative retrospective study in 75 pediatric patients admitted in PICU RSCM from January 2019 to August 2020 and passed the ethical review. The exclusion criteria for this research was a patient with incomplete data. To analyze the variables independently, we used Spearman analysis. Meanwhile, to evaluate the relationship between the independent variables and PELOD-2 simultaneously, we used logistic regression.

Results: Based on the Spearman analysis, this study found a significant correlation between Leukocyte count (0,059; CI:90%) and PELOD-2 score, as well as Procalcitonin (0,076; CI: 90%) and PELOD-2. The logistic regression also showed that Leukocyte count and Procalcitonin significantly correlated with the PELOD-2 score.

Conclusion: Leukocyte count and Procalcitonin can be an alternative to the PELOD-2 score when healthcare facilities cannot fulfil the PELOD-2 scoring system's components.

Keywords: Leukocyte count, NLR, CRP, PCT, PELOD-2, Children

Pendahuluan

Pasien anak yang dirawat di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) merupakan populasi rentan dengan derajat morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Selain anamnesis dan pemeriksaan fisis yang detail, beberapa indikator penting lain dapat digunakan sebagai penanda derajat keparahan kondisi klinis pada pasien anak. Pemeriksaan darah bisa menjadi salah satu metode untuk mengevaluasi kondisi klinis pasien anak.^{1,2} Komponen pemeriksaan darah yang paling sering dilakukan ketika pasien anak datang ke IGD adalah pemeriksaan darah lengkap, rasio jumlah neutrofil-limfosit atau *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR), *C-reactive protein* (CRP), prokalsitonin, dan pemeriksaan gas darah.^{2,3}

Selain pemeriksaan darah, beberapa sistem skoring juga digunakan untuk menilai derajat keparahan pasien anak yaitu *pediatric Sequential Organ Failure Assessment* (pSO-

FA), *Pediatric-Multiple Organ Dysfunction Score* (P-MODS), dan skor *Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score 2* (PELOD-2).^{4,5} Berdasarkan beberapa penelitian pada berbagai jenis sistem skoring, didapatkan bahwa skor PELOD-2 merupakan sistem skoring yang cukup andal dalam menilai gangguan organ pada pasien anak terutama dengan kondisi kritis.^{5,6} Oleh sebab itu, skoring ini sering digunakan di PICU untuk menilai derajat keparahan dari pasien anak. PELOD-2 merupakan sebuah sistem penilaian yang mencakup evaluasi terhadap sistem kardiovaskular, sistem pernafasan, sistem saraf, hematologi dan juga fungsi ginjal.⁶ Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa skor PELOD-2 dapat memprediksi gangguan organ pada pasien anak tanpa immunodefisiensi. Skor PELOD-2 yang tinggi berkorelasi dengan lama masa perawatan anak dan kejadian mortalitas.

Namun, beberapa komponen pemeriksaan pada skor PELOD-2 sering tidak

dapat dilaksanakan pada fasilitas kesehatan sekunder terutama di daerah terpencil. Sebagai alternatif yang lebih mudah, murah, dan cepat, pemeriksaan kadar leukosit dan rasio neutrofil-limfosit diharapkan dapat menjadi acuan dalam menilai derajat keparahan pasien anak. Selain itu CRP dan prokalsitonin juga merupakan penanda proses infeksi dan peradangan yang sering digunakan di ruang rawat inap intensif anak karena hasil pemeriksaan yang relatif cepat.³ Penelitian ini bertujuan untuk melihat hubungan dari nilai leukosit, rasio jumlah *neutrofil-limfosit* (NLR), CRP dan prokalsitonin dengan angka skor PELOD-2 pada pasien anak yang dirawat di PICU Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta.

Metode

Penelitian ini adalah studi retrospektif menggunakan analisis korelasi pada 75 pasien anak di PICU Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo. Kriteria inklusi pada studi ini adalah pasien anak yang dirawat di PICU sejak bulan Januari 2019 hingga Agustus 2020 dan memiliki data yang lengkap. Data subjek diambil dari rekam medis tiap-tiap pasien yang berupa nilai leukosit, NLR, kadar CRP, kadar prokalsitonin dan skor PELOD-2 yang diambil pada hari pertama pasien masuk ke PICU. Skor PELOD-2 diklasifikasikan menjadi ≤ 11 dan > 11 mengikuti kriteria pada fasilitas kesehatan tersier. Metode sampling yang digunakan adalah metode purposif. Analisis statistik *Chi-Square* digunakan untuk melihat hubungan antara skor PELOD-2 dengan luaran subjek. Sedangkan untuk melihat hubungan masing-masing variabel independen digunakan analisis korelasi Spearman. Regresi logistik dilakukan untuk menilai variabel independen secara bersamaan dalam mempengaruhi skor PELOD-2 yang kemudian akan dibandingkan dengan pengaruh variabel independen terhadap luaran dari subjek. Sensitivitas dan spesifisitas pada masing-masing parameter terhadap skor PELOD-2 dinilai menggunakan kurva ROC. Analisa statistik menggunakan software IBM SPSS Statistics V27. Penelitian ini sudah mendapat persetujuan lolos kaji etik dari komite etik penelitian FKUI-RSCM, no. KET 1258/UN2.F1/ETIK/PPM.00.02/2020, tanggal 26 Oktober 2020.

Hasil

Sepanjang Januari 2019 hingga Agustus 2020 didapatkan 75 pasien anak dirawat di PICU Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo memiliki data yang lengkap dan bisa menja-

di subjek dalam studi ini (tabel 1). Didapatkan jenis kelamin laki-laki (52%) memiliki persentase lebih besar dibandingkan dengan jenis kelamin perempuan (48%). Kelas usia 1-5 tahun 11 bulan (33,3%) menjadi yang kelas usia yang tertinggi persentasenya.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Jumlah, n (%)
Jenis kelamin, n (%)	
Laki-laki	39 (52)
Perempuan	36 (48)
Usia, n (%)	
<1 tahun	20 (26,7)
1-5 tahun 11 bulan	25 (33,3)
6-9 tahun 11 bulan	7 (9,3)
10-15 tahun	12 (16,0)
>15 tahun	55 (73,3)
Diagnosis masuk, n (%)	
Medis	20 (26,7)
Bedah	55 (73,3)
Status nutrisi	
Gizi buruk	24 (32,0)
Gizi kurang	12 (16,0)
Gizi baik	26 (34,7)
Gizi lebih	5 (6,7)
Obesitas	4 (5,3)
Kategori PELOD-2	
≤ 11	68 (90,7)
> 11	7 (9,3)
Mortalitas, n (%)	
Meninggal	15 (20,0)
Hidup	60 (80,0)

Sebagai tahap awal, penelitian ini menguji hubungan antara PELOD-2 dengan luaran pasien dengan metode Chi-Square. Didapatkan bahwa skor PELOD-2 secara signifikan berhubungan dengan luaran/outcome dari subjek (0,010; $p < 0,05$). Hal serupa juga telah dibuktikan pada penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa semakin tinggi angka PELOD-2 maka semakin tinggi pula risiko angka kematian pada pasien anak.⁷

Dalam melihat hubungan antara skor PELOD-2 terhadap nilai leukosit, NLR, kadar CRP dan PCT digunakan uji korelasi Spearman. Hasil analisis menunjukkan hubungan

yang signifikan antara nilai leukosit (0,059; IK90%) dan PCT (0,076; IK90%) dengan skor PELOD-2. Nilai leukosit memiliki hubungan yang negatif terhadap PELOD-2 yang artinya kadar leukosit semakin rendah akan menghasilkan nilai PELOD-2 yang cenderung tinggi. Kadar PCT yang tinggi berkorelasi dengan peningkatan skor PELOD-2.(Tabel 2)

Table.2. Uji Korelasi Spearman antara angka leukosit, NLR, CRP dan PCT terhadap skor PELOD-2

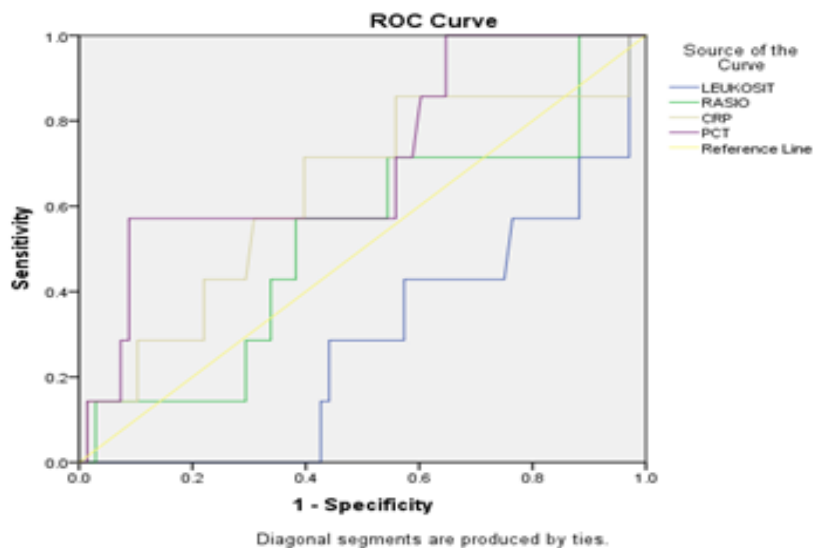
<i>Variables</i>	<i>p value</i>	<i>Coefficient</i>
Angka Leukosit	0,059	-0,219
NLR	0,857	0.021
CRP	0,250	0.134
PCT	0,076	0.206

Pengaruh nilai leukosit, NLR, CRP dan PCT terhadap skor PELOD-2 dinilai dengan uji regresi logistik. Metode pemilihan variabel pada model ini menggunakan teknik Backward Stepwise (Likelihood Ratio) dengan cara melakukan proses penghapusan variabel secara bertahap berdasarkan nilai statistik likelihood ratio untuk mendapatkan model yang tepat. Ditemukan bahwa model regresi penilaian pengaruh nilai leukosit, NLR, CRP dan PCT terhadap PELOD-2 sesuai (0,035; $p < 0,05$) untuk menilai hubungan interaksi variabel. Hasilnya menunjukkan bahwa angka leukosit (0,067; IK 90%) dan PCT (0,08; IK90%) memiliki hubungan yang signifikan terhadap skor PELOD-2. Sensitivitas dan spesifisitas masing-masing parameter terhadap

skor PELOD-2 dapat dilihat pada tabel 3. Uji regresi logistik digunakan untuk melihat pengaruh nilai leukosit, NLR, CRP dan PCT terhadap luaran (meninggal/hidup) dan didapatkan bahwa model regresi tidak sesuai untuk menilai hubungan interaksi variabel (0,059; IK 95%). Model regresi dapat diterima jika dipilih interval kepercayaan 90% dan terlihat hanya angka leukosit yang mempengaruhi luaran subjek.

Diskusi

Manajemen untuk pasien anak sakit kritis pada kondisi sumber daya yang terbatas adalah suatu hal yang tidak mudah. Beban penyakit yang cukup kompleks pada negara-negara dengan status sosio-ekonomi menengah-rendah menyebabkan tingkat kematian yang tinggi pada anak sakit kritis.¹ Dengan terbatasnya sumber daya baik tenaga maupun alat, penting bagi para klinisi untuk menemukan cara alternatif untuk menilai derajat keparahan pada pasien anak. Pada studi ini didapatkan bahwa kelas usia <5 tahun menjadi kelompok yang paling besar dirawat di ruang PICU. Hal tersebut dapat disebabkan oleh kondisi anak dengan usia di bawah 5 tahun yang sangat rentan terhadap proses infeksi dikarenakan sistem imun yang belum adekuat.⁸ Selain itu, kasus unintentional injury juga masih tinggi pada kelompok usia ini.⁹ Anak-anak dengan kondisi kritis di negara-negara berkembang sering juga datang dengan kondisi status gizi yang kurang baik, imunisasi yang tidak lengkap, juga tampilan klinis yang sudah berada pada late-onset sering kali akibat jarak menuju fasilitas keseha-



Gambar 1. Kurva ROC Variabel Independen

Tabel. 3 Sensitivitas dan Spesifisitas masing-masing Parameter terhadap Skor PELOD-2

Variabel	Cut off	Sensitivitas (%)	Spesifisitas(%)
Prokalsitonin	>0,7	100	35,3
CRP	>5	85,7	17,6
Rasio Neutrofil-Limfosit	>3,5	14,3	79,4
Nilai Leukosit	<2000	100	2,9

tan yang sangat jauh.²

Skor PELOD-2 adalah salah satu metode yang digunakan untuk mengevaluasi kondisi klinis dari anak dengan sakit kritis yang dirawat di PICU.⁶ Penelitian ini mendukung pendapat bahwa skor PELOD-2 berhubungan secara signifikan terhadap prognosis *ad vitam* subjek, sehingga skor PELOD-2 dapat dijadikan acuan dalam menilai derajat keparahan pasien anak yang dirawat di PICU. Namun, komponen untuk menghitung skor PELOD-2 cukup banyak dan membutuhkan prosedur invasif pengambilan sampel analisa gas darah. Tenaga ahli dan sumber daya tidak selalu tersedia di fasilitas kesehatan non-tercier. Oleh sebab itu, diperlukan cara alternatif untuk menilai kondisi perburukan dari pasien anak.

Pada penelitian ini, pemeriksaan darah yang dianggap cukup mudah dan cepat adalah pemeriksaan darah vena yang berupa nilai leukosit, rasio neutrofil-limfosit, kadar CRP dan kadar prokalsitonin. Nilai leukosit sendiri merupakan salah satu komponen pemeriksaan yang terdapat dalam skor PELOD-2.⁶ Nilai leukosit pada penelitian ini berbanding terbalik dengan skor PELOD-2, semakin rendah nilai leukosit pasien akan semakin tinggi skor PELOD-2. Hasil penemuan tersebut mendukung penelitian sebelumnya yang menjelaskan bahwa subjek dengan nilai leukosit rendah ($\leq 2 \times 10^9/L$) akan meningkatkan skor PELOD-2.⁶ Rendahnya nilai leukosit dapat ditemukan pada kasus-kasus infeksi, penggunaan obat tertentu, keganasan, gangguan kekebalan tubuh pada pasien anak.¹⁰ Nilai leukosit yang rendah juga berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian infeksi pada anak terutama pada anak dengan gangguan produksi sel darah di sum-sum tulang belakang.¹¹

Prokalsitonin merupakan prohormon dari hormon kalsitonin yang diproduksi oleh sel C parafolikular kelenjar tiroid. Peningkatan kadar prokalsitonin banyak ditemukan pada kasus pasien dengan infeksi bakterial.¹²

Beberapa studi juga menunjukkan bahwa peningkatan kadar prokalsitonin dalam jumlah yang tidak terlalu tinggi (*low to moderate increase*) bisa terjadi pada pasien kritis dengan trauma, pasca pembedahan major, kegagalan organ multipel dan infrak miokardial.¹³ Kadar prokalsitonin pada penelitian ini berhubungan secara signifikan dengan skor PELOD-2, yang berarti peningkatan kadar prokalsitonin juga meningkatkan kejadian disfungsi organ multipel pada pasien anak.

Selain prokalsitonin, kadar CRP pada pasien anak juga sering dijadikan penanda infeksi dan inflamasi.¹⁴ Kadar CRP tidak bisa dijadikan parameter absolut dalam mendiagnosis ada atau tidaknya infeksi.¹⁵ Studi ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara CRP dan PELOD-2 pada hari pertama perawatan pasien anak. Hal yang serupa juga ditemukan pada penelitian lain yang mendapatkan bahwa kadar CRP baru berhubungan secara bermakna dengan PELOD-2 pada hari ke-3 perawatan.¹⁶

Peningkatan kadar neutrofil dan apoptosis dari sel limfosit sering ditemukan pada pasien dewasa yang mengalami peradangan atau distress secara sistemik sehingga membuat rasio neutrofil-limfosit (NLR) meningkat.^{17,18} Penelitian sebelumnya menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara NLR dengan PELOD-2 pada hari pertama perawatan.¹⁹ Tingginya nilai NLR juga dihubungkan sebagai prediktor dari kematian pasien anak.¹⁹ Dalam studi ini, NLR dan PELOD-2 menunjukkan adanya hubungan namun tidak signifikan.

Berdasarkan hasil analisis regresi logistik antara beberapa parameter dengan PELOD-2 dan kemudian dibandingkan antara parameter tersebut dalam kaitannya terhadap luaran pasien, didapatkan bahwa model gabungan antar parameter bisa menjelaskan hubungannya (fit) dengan skor PELOD-2 namun tidak sesuai untuk memprediksi luaran pasien anak. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa metode skoring PELOD-2 ma-

sih lebih unggul dibandingkan keempat parameter tadi dalam memprediksi luaran.

Kelemahan studi ini adalah studi dilakukan hanya pada satu pusat fasilitas kesehatan tersier. Selain itu, dibutuhkan evaluasi parameter laboratorium yang sifatnya kontinyu atau parameter diambil setiap hari selama pasien dirawat di PICU, tidak hanya pada perawatan hari pertama. Jumlah sampel yang sedikit juga membuat peneliti menentukan interval kepercayaan pada level 90%.

Kesimpulan

Beberapa parameter laboratorium darah yang mudah dikerjakan bisa dijadikan sebagai acuan untuk melihat derajat keparahan dari pasien anak yang diantaranya adalah nilai leukosit dan kadar prokalsitonin. Hal itu dapat menjadi alternatif pemeriksaan pada fasilitas kesehatan yang terbatas jika skoring PELOD-2 tidak dapat dilakukan. Penelitian lanjutan diperlukan pada beberapa fasilitas kesehatan tersier dan dalam jangka waktu yang lebih lama sehingga dapat menilai hubungan antara CRP dan NLR dengan PELOD-2 dan luaran pasien anak.

Daftar Pustaka

1. Murthy S, Adhikari NK. Global health care of the critically ill in low-resource settings. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(5):509–13.
2. Slusher T, Bjorklund A, Aanyu HT, Kiragu A, Philip C. The Assessment, Evaluation, and Management of the Critically Ill Child in Resource-Limited International Settings. *J Pediatr Intensive Care*. 2017;6(1):66–76.
3. Jacob ST, Lim M, Banura P, Bhagwanjee S, Bion J, Cheng AC, et al. Integrating sepsis management recommendations into clinical care guidelines for district hospitals in resource-limited settings: the necessity to augment new guidelines with future research. *BMC Med*. 2013;11:107.
4. Marcin JP, Polack MM. Review of the acuity scoring systems for the pediatric intensive unit and their use in quality improvement. *J Intensive Care Med*. 2007; 22:131–40.
5. Vicent JL, Ferreira F, Moreno R. Scoring systems for assessing organ dysfunction and survival. *Crit Care Clin*. 2000;2:353–66.
6. Leteurtre, S, Duhamel, A, Salleron, J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F. PELOD-2: An update of the PEdiatric logistic organ dysfunction score. *Critical Care Medicine*. 2013; 41(7), 1761–73.
7. Dewi R., Fatimatuzzuhroh. Profil Pasien Sakit Kritis yang Dirawat di PICU RSCM berdasarkan sistem skoring PELOD -2. *Sari Pediatri*, 2019; 21(1), 37–43.
8. Wynn J, Cornell TT, Wong HR, Shanley TP, Wheeler DS. The host response to sepsis and developmental impact. *Pediatrics*. 2010;125:1031–41
9. He S, Lunnen JC, Puvananchandra P, Amar-Singh, Zia N, Hyder AA. Global childhood unintentional injury study: multisite surveillance data. *Am J Public Health*. 2014; 104(3):e79–e84.
10. Ing, V. W. The etiology and management of leukopenia. *Canadian Family Physician Medecin de Famille Canadien*, 1984. 30, 1835–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21279100> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2154209>
11. Lohi O, Vettenranta K. Lasten pientyneeet valkosolumäärät [Leucopenia in children]. *Duodecim*. 2011;127(14):1440–6.
12. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care*. 2017; 5:51
13. Buratti T, Ricevuti G, Pechlaner C, Joannidis M, Wiedermann FJ, Gritti D, et al. Plasma levels of procalcitonin and interleukin-6 in acute myocardial infarction. *Inflammation*. 2001; 25: 97–100
14. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuardi A, Bellomi D, Sgarbi L Procalcitonin and C-Reactive Protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care*. 2004;8(4):R234–42
15. Maheshwari, N. How useful is C-reactive protein in detecting occult bacterial infection in young children with fever without apparent focus? *Archives of Disease in Childhood*. 2006; 91(6), 533–5.
16. Dewi, R., Somasetia, D. H., Risan, N. A. Procalcitonin, C-reactive protein and its correlation with severity based on pediatric logistic organ dysfunction-2 (PELOD-2) score in pediatric sepsis. *Ajeid*, 2016; 4(3), 64–7.
17. Dahn M, Whitcomb M, Lange M, Jacobs L. Altered T-lymphocyte subsets in severe sepsis. *Am Surg*. 1988;54(7):450–5.
18. Le Tulzo Y, Pangault C, Gacouin A, Guilloux V, Tribut O, Amiot L, et al. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome. *Shock*. 2002;18(6):487–94.
19. Mathews, S., Rajan, A., Soans, S. Prognostic value of rise in neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in predicting the mortality in pediatric intensive care. *Journal of Pediatric Critical Care*. 2018; 5(8): 71.

