

RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT SEBAGAI PREDIKTOR LUARAN KASUS CEDERA KEPALA SEDANG DAN BERAT: STUDI MULTISENTER

NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO AS A PREDICTOR OF MODERATE AND SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY : A MULTICENTER STUDY

Hanif Gordang Tobing,* Yovanka Naryai Manuhutu,* Syaiful Ichwan,* Renindra Ananda Aman,* Setyo Widi Nugroho,* Samsul Ashari,* David Tandian,* Mohammad Saekhu,* Wismaji Sadewo,* Affan Priyambodo,* Kevin Gunawan,* Ande Fachniadin*

ABSTRACT

Introduction: Traumatic brain injury (TBI) is the most common cause of death in populations less than 40 years old in developed and developing countries. The clinical outcome after TBI is still an issue and difficult to predict. Besides Glasgow Coma Scale (GCS), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as one of the neuroinflammation biomarkers also can predict outcomes after TBI

Aim: To measure the association between NLR and GCS as predictors of moderate and severe TBI outcomes.

Methods: This prospective study included moderate and severe TBI patients who underwent craniotomy in a multicenter hospital from November 2019 to November 2020. Chi-square analytic test was used to determine the relationship between demographics, clinical symptoms, NLR and GCS as predictors outcome of moderate and severe TBI.

Results: About 54 patients with moderate and severe TBI consist of 41 (75.9%) male and 13 (24.1%) female patients, mean age 27.6 ± 15.3 years, preoperative GCS is 13 (7 - 13), with asymmetric pupil 33 (61.1%), seizures 5 (9.3%), hemiparesis 1 (1.86%), and GCS postoperative on the fifth and seventh day is 14 (6 - 15). Preoperative NLR was 7.4 (1.9-26.2), the cut-off for NLR as a predictor for improved GCS was at 9.8 with a specificity and sensitivity of 87%.

Discussion: Low NLR had an association with the patient's improved GCS, while a high NLR had an association with a non-improving GCS, so that the relationship between RNL and GCS could be used as an outcome predictor of moderate and severe traumatic brain injury patient.

Keywords: glasgow coma scale, neutrophil to lymphocyte ratio, predictor, traumatic brain injury

ABSTRAK

Pendahuluan : Cedera kepala menjadi penyebab kematian paling umum pada usia kurang dari 40 tahun di negara maju dan berkembang, luaran setelah cedera kepala masih menjadi masalah dan sulit diprediksi. GCS telah ditetapkan sebagai prediktor luaran cedera kepala akibat trauma maupun non-trauma, namun prediktor luaran cedera kepala lain saat ini telah banyak dipakai salah satu adalah biomarker neuroinflamasi yaitu Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) yang masih jarang diteliti.

Tujuan : Untuk mengetahui rasio neutrofil limfosit dapat dipakai sebagai prediktor luaran cedera kepala sedang dan berat yang dilakukan operasi kraniotomi.

Metode : Penelitian prospektif ini didasarkan pada kasus cedera kepala sedang dan berat yang dilakukan operasi kraniotomi di multisenter rumah sakit pada November 2019–November 2020. Uji chi-square digunakan untuk mengetahui kemaknaan statistik dari hubungan antara demografi (usia dan jenis kelamin), gejala klinis serta hubungan RNL dan GCS sebagai prediktor luaran pada penelitian ini. Dilakukan analisis ROC untuk mendapatkan cut off RNL.

Hasil: Dari 54 pasien cedera kepala sedang dan berat (GCS 7-13) pada November 2019–November 2020 didapatkan dominasi laki-laki 41 (75,9%) pasien dan perempuan 13 (24,1) pasien, usia (mean \pm SD) $27,6 \pm 15,3$, GCS preoperasi (median; min – maks) 13 (7–13), gejala klinis pupil anisokor 33 (61,1), kejang 5(9,3), hemiparesis 1 (1,86), GCS pascaoperasi hari kelima dan ketujuh (median; min – maks) 14 (6 – 15). RNL Preoperasi 7,4 (1,9–26,2) dan untuk nilai cut off RNL 9,8 dengan spesifisitas dan sensitifitas 87% yang signifikan dengan nilai $p < 0,001$.

Diskusi : Penelitian ini menekankan bahwa nilai RNL rendah memiliki hubungan dengan GCS pasien yang mengalami perbaikan, sedangkan nilai RNL yang tinggi memiliki hubungan dengan GCS yang tidak mengalami perbaikan, sehingga asosiasi dari RNL dan GCS bisa dijadikan sebagai prediktor luaran pasien cedera kepala sedang dan berat.

Kata kunci : Rasio neutrofil limfosit (RNL), GCS, cedera kepala, predictor

*Departemen Bedah Saraf FK Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. **Korespondensi:** yovanka.manuhutu@gmail.com

PENDAHULUAN

Di negara-negara maju, cedera kepala tetap menjadi penyebab kematian paling umum pada individu yang berusia kurang dari 40 tahun, dan insiden serta beban sosial cedera kepala di negara-negara berkembang juga meningkat. Ada banyak bukti yang menunjukkan bahwa neuroinflamasi merupakan mekanisme cedera penting yang berkontribusi terhadap neurodegenerasi dan gangguan neurologis yang terkait dengan cedera. Terlepas dari banyaknya penelitian dan kemajuan dalam perawatan kritis, luaran saat setelah cedera kepala terus menjadi masalah yang buruk dan sulit diprediksi. Neuroinflamasi pasca trauma ditandai dengan aktivasi sel glial, rekrutmen leukosit, dan peningkatan mediator-mediator inflamasi.¹⁻³

Glasgow Coma Scale (GCS) telah ditetapkan sebagai prediktor luaran cedera kepala. Osler, dkk. menemukan bahwa skor GCS yang rendah merupakan prediktor mortalitas yang lebih baik pada pasien dengan cedera kepala akibat trauma daripada pasien dengan cedera kepala akibat non trauma.⁴ Meski demikian, semakin banyak penelitian yang mengindikasikan bahwa prognosis pasien dengan cedera kepala tidak hanya berdasarkan GCS tapi juga faktor terkait seperti hipotermia, tanda cushing dan mediator neuroinflamasi.⁵⁻⁷

Neuroinflamasi sebagai respons terhadap cedera kepala melibatkan aktivasi sel glia (mikroglia dan astrosit), pelepasan mediator inflamasi di dalam otak, dan perekrutan sel imun perifer (leukosit).⁸ Cedera kepala adalah patologi multi sistem dengan interaksi kompleks antara otak, perifer dan sistem imun tubuh.⁹ Meskipun semua jenis sel otak (neuron, astrosit, mikroglia, oligodendroglia, dan sel endotel) dapat menghasilkan sitokin proinflamasi, mikroglia adalah sel imun penghuni utama otak yang diperkirakan berasal dari makrofag/monosit dari sumsum tulang lebih awal selama embriogenesis. Makrofag perifer juga dapat masuk ke otak dan berubah menjadi mikroglia sebagai respons terhadap cedera kepala. Mikroglia memainkan peran penting dalam peradangan saraf sebagai garis pertahanan pertama setiap kali cedera terjadi. Mikroglia pada

luka otak menghasilkan mediator anti inflamasi, sel-sel eliminator dan mengatur proses neurorestoratif untuk pemulihan status neurologis setelah cedera kepala. Ada banyak bukti yang menunjukkan bahwa respon inflamasi sistemik dapat memprediksi luaran pada cedera kepala.¹⁰ Inflamasi memegang peran penting pada penyakit neurologis dan trauma neurologis. Pada pendarahan intraserebral, aktivasi respon inflamasi seperti yang telah dimanifestasikan oleh leukositosis dapat mempengaruhi keparahan kondisi.^{11,12}

Rasio neutrofil limfosit (RNL), yang merupakan indikator penting untuk memprediksi status inflamasi pasien, telah ditunjukkan sebagai prediktor prognosis pada pasien dengan kondisi yang melibatkan otak termasuk tumor glial, stroke iskemik, stroke hemoragik, dan status epileptikus konvulsif. Namun, penelitian yang menyelidiki apakah rasio neutrofil limfosit dapat memprediksi luaran pada pasien dengan cedera kepala sedang dan berat masih kurang dan jarang, oleh karena itu penelitian ini dilakukan dengan pertimbangan perhitungan rasio neutrofil limfosit mudah dilakukan dan diaplikasikan pada pasien dengan cedera kepala dengan GCS 7–13 (sedang dan berat) yang akan dilakukan operasi kraniotomi.¹³⁻¹⁷

TUJUAN

Penelitian ini bertujuan mengetahui apakah RNL preoperasi dapat dipakai sebagai prediktor luaran cedera kepala sedang dan berat (GCS 7-13) yang dilakukan operasi kraniotomi.

METODE

Studi kohort prospektif pada pasien cedera kepala sedang dan berat (GCS 7–13) di multisenter rumah sakit yaitu, RSUPN Cipto Mangunkusumo (RSCM), RSUP Fatmawati (RSF) dan RSUD Koja November 2019 – November 2020. Kriteria inklusi adalah pasien cedera kepala sedang dan berat (GCS 7–13) yang telah dilakukan yang telah dilakukan operasi kraniotomi. Kriteria eksklusi adalah pasien cedera kepala sedang dan berat (GCS 7–13) saat admisi di instalasi gawat darurat sudah lebih dari 24 jam dan pasien cedera kepala sedang dan berat yang menolak operasi. Kasus cedera kepala yang diambil

adalah cedera kepala kategori sedang dan berat (GCS 7–13) yang admisi ke IGD RSCM, RSF dan RS Koja dengan gejala klinis pupil anisokor, kejang dan hemiparesis.

Saat admisi di IGD, dilakukan pemeriksaan GCS preoperasi dan pemeriksaan laboratorium yakni skrining biomarker neuroinflamasi dalam hal ini rasio neutrofil limfosit (RNL), kemudian dilakukan tindakan operasi kraniotomi lalu dilanjutkan dengan follow up pemeriksaan GCS pascaoperasi pada hari kelima dan ketujuh.

Setelah seluruh data terkumpul, subjek penelitian lalu diolah menggunakan SPSS; dilakukan pemeriksaan demografi responden, rasio neutrofil limfosit preoperasi, lalu dicari nilai *cut off* dengan menentukan spesifisitas dan sensitivitas pada garis kurva yang berpotongan. Uji *Chi-Square* digunakan untuk menilai hubungan antara RNL dengan GCS pascaoperasi dan uji Mann-Whitney digunakan untuk menilai hubungan nilai *cut off* RNL dengan delta GCS.

HASIL

Dari 54 pasien cedera kepala sedang dan berat (GCS 7-13) tahun 2019 – 2020 didapatkan dominasi laki-laki 41 (75,9%) pasien dan perempuan 13 (24,1%) pasien, rerata usia 27,6±15,3 tahun, Median GCS preoperasi 12 (7–13), gejala klinis pupil anisokor 33(61,1%), kejang 5(9,3%), hemiparesis 1(1,86%), median GCS pascaoperasi hari kelima dan ketujuh 14 (6–15). (Tabel 1)

Pemeriksaan laboratorium menunjukkan median RNL pada 7,4 (1,9–115,63) (Tabel 2). Kurva *area receiver operating characteristic* (ROC) berada di atas diagonal dan *area undercurve* (AUC) mencapai 80,8% sehingga dapat digunakan untuk diagnosa. (Gambar 1) dengan sensitifitas dan spesifisitas 87% (Gambar 2). Dalam hubungan kategori RNL dan perbaikan GCS, menunjukkan bahwa perbaikan GCS pasien hari kelima dan hari ketujuh pasca operasi lebih tinggi pada RNL <9,8 dengan nilai p <0,001 (Tabel 3). Analisis delta perubahan GCS diukur menggunakan analisis statistik non-parametrik menggunakan uji Mann Whitney dan didapatkan hasil nilai p < 0,001 (Tabel 4) dengan median delta

pada RNL ≥ 9,8 adalah 0 dan RNL < 9,8 adalah 2. (Gambar 3)

Tabel 1. Demografi Responden (n=54)

Demografi	n (%)
Jenis Kelamin	
• Laki-laki	41 (75,9)
• Perempuan	13 (24,1)
Usia (tahun), Rerata±SD	27,6 ± 15,3
GCS, Median (min–maks)	12 (7–13)
Tekanan Darah Sistolik Preoperasi (mmHg), Rerata±SD	116,9 ± 19,3
Tekanan Darah Diastolik Preoperasi (mmHg), Median (min–maks)	78 (50±100)
Nadi Preoperasi (kali/menit), Rerata±SD	99,8±14,7
Gejala Klinis	
• Pupil anisokor	33 (61,1)
• Kejang	5 (9,3)
• Hemiparesis	1 (1,86)
GCS Pascaoperasi 5 Hari, Median (min–maks)	14 (6–15)
GCS Pascaoperasi 7 Hari, Median (min–maks)	14 (6–15)

GCS: *Glasgow Coma Scale*

Tabel 2. Nilai Laboratorium Pre Operasi

Laboratorium	Rerata ± SD
Hemoglobin (mg/dL)	13,4 ± 2,3
Leukosit (10 ³ /μL)	18,9 ± 8,6
Neutrofil (10 ³ /μL), Median (min–maks)	13,5 (3,8–92,5)
Limfosit (10 ³ /μL), (10 ³ /μL), Median (min–maks)	2,03 (0,46–20)
Rasio Neutrofil Limfosit, Median (min–maks)	7,4 (1,9–26,2)

SD: standar deviasi

Tabel 3. Hubungan Kategori Rasio Neutrofil Limfosit dengan *Glasgow Coma Scale*

Rasio Neutrofil Limfosit	Perbaikan GCS		p*
	Ya	Tidak	
	n = 38 n (%)	n =16 n (%)	
• ≥ 9,8	6 (33,3)	12 (66,7)	<0,001
• < 9,8	32 (88,9)	4 (11,1)	

*Uji *Chi-Square*

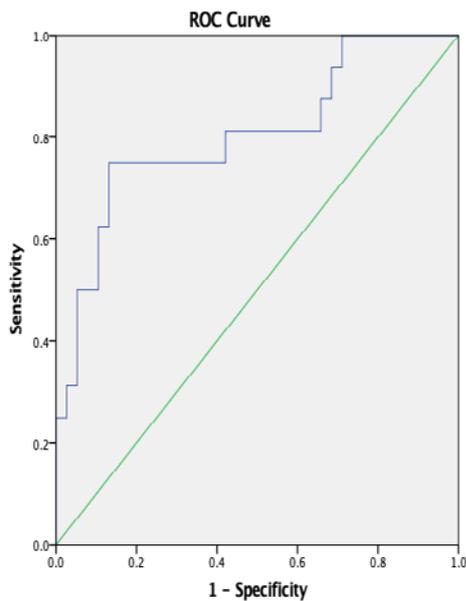
PEMBAHASAN

Pada populasi sampel penelitian ini nilai RNL preoperasi rata-rata 7,4 (1,9–26,2) dan GCS saat

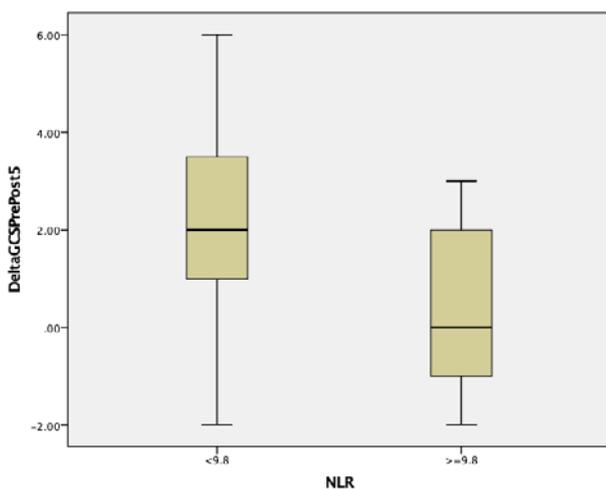
Tabel 4. Hubungan Kategori Rasio Neutrofil Limfosit dengan perubahan Glasgow Coma Scale

Rasio Neutrofil Limfosit	n (%)	Delta Perubahan GCS	P*
• $\geq 9,8$	18 (33,3)	0 (-2-3)	<0,001
• $< 9,8$	36 (88,9)	2 (-2-6)	

*Uji Mann Whitney; GCS: Glasgow Coma Scale



Gambar 1. Kurva Receiver Operating Characteristic Rasio Neutrofil Limfosit dengan Perbaikan Glasgow Coma Scale



Gambar 3. Histogram Perubahan Glasgow Coma Scale dengan Rasio Neutrofil Limfosit

admissi rata-rata 12 (7–13). Didapatkan nilai *cut off* RNL 9,8 dengan spesifisitas dan sensitifitas 87%, jadi pada pasien dengan luaran fungsional yang buruk kemungkinan 87% memiliki RNL $\geq 9,8$ (sensitifitas),

sebaliknya pada pasien dengan luaran fungsional yang baik kemungkinan 87% memiliki RNL $< 9,8$ (spesifisitas) dan nilai GCS pascaoperasi 14 (6–15) memiliki signifikansi dengan nilai $p < 0,001$. Dari perhitungan data RNL dan GCS ditemukan adanya hubungan antara kedua data ini.

Dari penelitian yang dilakukan oleh Chen, dkk. didapati nilai RNL 15.64 ± 7.29 dan GCS saat admisi 5.95 ± 1.69 dengan perbaikan luaran fungsional nilai GCS 6.60 ± 1.40 memiliki signifikansi dengan nilai $p < 0,001$, dalam penelitian ini mendukung terdapat hubungan antara RNL dan GCS, dimana nilai RNL yang rendah memiliki luaran fungsional yang mengalami perbaikan dan nilai RNL yang tinggi memiliki luaran fungsional yang tidak mengalami perbaikan.¹⁷ Kemudian dari penelitian yang dilakukan oleh Jigang Chen, dkk. juga mendukung adanya hubungan antara RNL dan GCS dimana nilai RNL $16,33$ ($11,61-20,61$) dengan GCS saat admisi 7 ($5-8$) dengan luaran fungsional GCS 8 ($7-8$) memiliki signifikansi dengan nilai $p < 0,001$.²² Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Sabouri, dkk. hubungan RNL dan GCS terbukti signifikan. Kemampuan uji RNL untuk memprediksi hasil fungsional pada pasien-pasien cedera kepala berat tampaknya sama dengan GCS.²³ Menurut Chen, dkk RNL memiliki beberapa keunggulan dibandingkan GCS dalam prediksi prognosis pada pasien dengan cedera kepala berat. Pertama, RNL lebih objektif daripada GCS, dan penilaian individu kurang terlibat dengan penilaian sebelumnya. Kedua, sedikit perubahan pada kondisi umum pasien dengan penyakit ini mungkin tidak terlihat oleh GCS tetapi terlihat jelas pada RNL. Ketiga, penilaian GCS sebagian besar dikompromikan pada pasien yang dibius dan pasien yang berada di bawah ventilasi mekanis dan pembengkakan periorbital yang parah. Namun, dalam kondisi darurat, untuk mendapatkan RNL memakan waktu, membutuhkan waktu hingga 30-40 menit untuk mendapatkan hasil.^{17,23} Bukti lain juga menunjukkan bahwa di antara pasien dengan kasus cedera kepala berat, pasien dengan nilai RNL puncak lebih tinggi memiliki hasil luaran fungsional yang kurang baik dibandingkan dengan pasien dengan nilai lebih rendah. Menariknya, nilai RNL puncak

ditemukan menjadi prediktor hasil independen pada pasien dengan kasus cedera kepala berat. Chen,dkk. menentukan nilai titik potong dengan sensitifitas 74,3% dan spesifisitas 72,9% dalam prediksi hasil yang buruk. Nilai RNL puncak yang membedakan pasien dengan hasil yang lebih buruk dari yang lain namun bagaimanapun, tidak konsisten di seluruh penelitian. Sebagai contoh, Siwicka-Gieroba, dkk. menunjukkan bahwa nilai RNL lebih dari 15,63 saat masuk tampaknya menjadi prediktor hasil yang lebih buruk dan mortalitas dalam 28 hari, ni berbeda dengan *cut off* yang disebutkan dalam studi Chen,dkk.²⁴ Acar, dkk. menunjukkan bahwa RNL mungkin berperan dalam memprediksi prognosis pada pasien dengan cedera kepala ringan. Telah terbukti bahwa nilai RNL berbeda secara signifikan antara pasien dengan cedera kepala ringan yang memiliki patologi dalam pemindaian tomografi kepala ($6,79\pm 0,55$) dan mereka yang tidak menderita patologi yang sama ($2,61\pm 0,16$). Dengan demikian, menetapkan nilai batas untuk RNL pada 4,29 untuk diferensiasi pasien dengan cedera kepala dengan patologi otak dan mereka yang tidak memiliki patologi otak menghasilkan spesifisitas 90%.¹⁷ Nilai *cut off* yang didapatkan membantu kerja dokter memutuskan apakah pasien tertentu dengan cedera kepala ringan mendapat manfaat dari pemindaian tomografi kepala.²⁵

Studi yang telah dilakukan oleh oleh Chen,dkk. dengan metode yang bersifat retrospektif memiliki limitasi, yaitu RNL akan dinilai lebih lanjut kemudian penelitian yang bersifat prospektif dengan ukuran sampel yang lebih besar diperlukan untuk memvalidasi nilai puncak RNL dalam memprediksi hasil yang tidak mengalami perbaikan untuk pasien dengan cedera keedang-berat. Jadi pada penelitian yang telah dilakukan ini bersifat prospektif dan dapat menentukan nilai *cut off* berdasarkan spesifisitas dan sensitifitas dari asosiasi antara RNL dan GCS yang dapat dipakai untuk melakukan prognostik bagi pasien dengan cedera kepala sedang dan berat.^{17,23,26}

Cedera kepala dengan patologi otak merangsang terjadinya perubahan kompleks pada sistem imun. Neutrofil adalah salah satu leukosit

pertama yang jumlahnya meningkat secara cepat dalam darah tepi selama 48 jam awal setelah cedera kepala. Neutrofil juga termasuk di antara leukosit pertama yang memasuki sawar darah otak yang rusak melalui pleksus koroid dan pembuluh darah meningen. Oleh karena itu sel-sel ini meningkatkan stres oksidatif, memperburuk kerusakan sawar darah otak, dan mendorong apoptosis sel saraf. Hal ini dimanifestasikan oleh hasil fungsional yang buruk dan peningkatan angka kematian pada pasien dengan berbagai derajat cedera kepala.^{27,28} Limfosit-T, memainkan peran utama dalam perbaikan jaringan otak yang rusak tersebut dengan melepaskan faktor pertumbuhan dan pengaturan fungsi mikroglia. Menariknya, penurunan jumlah limfosit setelah cedera otak dianggap sebagai tanda cedera kepala yang mengarah pada hasil klinis yang lebih buruk.²³ Bukti yang disebutkan menyiratkan bahwa neutrofil yang lebih tinggi dan limfosit yang lebih rendah, dengan demikian kadar RNL yang lebih tinggi secara konsisten dikaitkan dengan hasil fungsional yang lebih buruk dan tingkat kematian yang lebih tinggi setidaknya pada pasien dengan cedera kepala berat.²⁹⁻³¹

Berdasarkan protokol pemeriksaan laboratorium terhadap nilai RNL dalam penelitian ini, telah dilakukan standarisasi perhitungan dari RNL dimana nilai hitung neutrofil (1,70–7,50) dibagi nilai hitung limfosit (1,00–3,20), sehingga hasil dari pemeriksaan RNL yang didapatkan merupakan hasil yang baku dan bisa dipertanggungjawabkan dalam studi multisenter. Nilai *cut off* yang didapatkan adalah 9,8 dengan spesifisitas dan sensitifitas di angka 87%. Jadi dapat disimpulkan sesuai dengan hipotesis yang ada bahwa terdapat hubungan antara RNL dan GCS, dimana dengan nilai RNL yang rendah memiliki luaran fungsional yang baik sebaliknya pada pasien dengan RNL yang tinggi dengan luaran fungsional yang buruk.

Keterbatasan pada penelitian ini adalah akibat pandemic COVID-19 dan pada rumah sakit jejaring saat admisi di IGD, pada pemeriksaan laboratorium nilai *differential count* tidak dijadikan sebagai pemeriksaan rutin sehingga waktu yang dibutuhkan

untuk pengumpulan sampel menjadi lebih panjang.

KESIMPULAN

Terdapat hubungan antara RNL dan GCS pada kasus cedera kepala, sehingga RNL dapat dijadikan sebagai biomarker neuroinflamasi yang memberikan nilai prognostik pada kasus cedera kepala yang dilakukan operasi kraniotomi. Nilai RNL yang rendah memiliki luaran fungsional yang sebaliknya pada pasien dengan RNL yang tinggi dengan luaran fungsional yang buruk.

DAFTAR PUSTAKA

1. Baum J, Entezami P, Shah K, Medhkour A. Predictors of outcome in traumatic brain injury. *World Neurosurg.* 2016;90:525-9.
2. Roozenbeek B, Maas AI, Menon DK. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol.* 2013;9:231-6.
3. Nguyen, R., Fiest, K.M., McChesney, J., Kwon, C.S., Jette, N., Frolkis, A.D., Atta, C., Mah, S., Dhaliwal, H., Reid, A., et al. (2016). The International Incidence Of Traumatic Brain Injury: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci.* 2016 Nov;43(6):774-85. doi: 10.1017/cjn.2016.290.Epub 2016 Sep 27.
4. Roozenbeek B, Maas AI, Menon DK. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nature reviews. Neurology.* 2013; 9:231-6. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.22 [PubMed: 23443846]
5. Healey, C.; Osler, T.M.; Rogers, F.B.; Healey, M.A.; Glance, L.G.; Kilgo, P.D.; Shackford, S.R.; Meredith, J.W. Improving the Glasgow Coma Scale score: Motor score alone is a better predictor. *J. Trauma.* 2003; 54:671-8.
6. Maas, A.I., Stocchetti, N., and Bullock, R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol.* 2008 Aug;7(8):728-41. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70164-9.
7. 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.
8. Saika A, Bansal S, Philip M, Devi BI, Shukla DP. Prognostic value of FOUR and GCS scores in determining mortality in patients with traumatic brain injury. *Acta Neurochir.* 2015;157(8):1323.
9. Hazeldine J, Lord JM, Belli A. Traumatic brain Thal, S.C., and Neuhaus, W. The blood-brain barrier as a target in traumatic brain injury treatment. *Arch Med Res.* 2014 Nov;45(8):698-710. doi: 10.1016/j.armed.2014.11.006. Epub 2014 Nov 20.
10. Assam YN, Izzy S, Whalen M, McGavern DB, El Khoury J. Neuroimmunology of traumatic brain injury: time for a paradigm shift. *Neuron* 2017;95(6):1246-65.
11. Sonnenberg GF, Artis D. Innate lymphoid cells in the initiation, regulation and resolution of inflammation. *Nat Med.* 2015 Jul;21(7):698-708. doi: 10.1038/nm.3892. Epub 2015 Jun 29. PMID: 26121198; PMCID: PMC4869856.
12. Roth TL, Nayak D, Atanasijevic T, et al. Transcranial amelioration of inflammation and cell death after brain injury. *Nature.* 2014;505(7482):223.
13. Corps KN, Roth TL, McGavern DB. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury. *JAMA Neurol.* 2015 Mar;72(3):355-62. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3558. PMID: 25599342; PMCID: PMC5001842.
14. Kurland D, Hong C, Aarabi B, Gerzanich V, Simard JM. Hemorrhagic progression of a contusion after traumatic brain injury: a review. *J Neurotrauma.* 2012;29:19-31.
15. Hazeldine J, Hampson P, Lord JM. The impact of trauma on neutrophil function. *Injury.* 2014;45:1824-33.
16. Smith C, et al. The neuroinflammatory response in humans after traumatic brain injury. *Neuropathology and applied neurobiology.* 2013; 39:654-666.
17. 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
18. Clausen F, Lorant T, Lewén A, Hillered L. T lymphocyte trafficking: a novel target for neuroprotection in traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2007 Aug;24(8):1295-307. doi: 10.1089/neu.2006.0258. PMID: 17711391.
19. Filiano AJ, Gadani SP, Kipnis J. Interactions of innate and adaptive immunity in brain development and function. *Brain research.* 2015; 1617:18-27. DOI: 10.1016/j.brainres. 2014.07.050 [PubMed: 25110235]
20. 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.
21. Lattanzi S, Cagnetti C, Provinciali L, Silvestrini M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and neurological deterioration following acute cerebral hemorrhage. *Oncotarget.* 2017;8(34):57489.
22. Chen J, Qu X, Li Z, Zhang D, Hou L. Peak neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with clinical outcomes in patients with severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2019;30:334-9.

23. Sabouri E, Majdi A, Jangjui P, Rahigh-Ahsan, Naseri Alavi SA. Neutrophil to lymphocyte ratio and traumatic brain injury. *World Neurosurgery* : literature review. 2020
24. Siwicka-Gieroba D, Malodobry K, Biernawska J, et al. The neutrophil/lymphocyte count ratio predicts mortality in severe traumatic brain injury patients. *J Clin Med*. 2019;8:1453.
25. Acar E, Demir A, Alatas Ö, et al. Evaluation of hematological markers in minor head trauma in the emergency room. *Eur J Trauma Emerg Sur*. 2016; 42:611-6.
26. Zhao JL, Du ZY, Yuan Q, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting the 6-month outcome of patients with traumatic brain injury: a retrospective study. *World Neurosurg*. 2019; 124:e411-e416.
27. Corbett JM, Ho KM, Honeybul S. Prognostic significance of abnormal hematological parameters in severe traumatic brain injury requiring decompressive craniectomy. *J Neurosurg*. 2019;132:545-51.
28. Lattanzi S, Cagnetti C, Provinciali L, Silvestrini M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts the outcome of acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2016;47:1654-7.
29. Liao Y, Liu P, Guo F, Zhang ZY, Zhang Z. Oxidative burst of circulating neutrophils following traumatic brain injury in human. *PLoS One*. 2013 Jul 24;8(7):e68963. doi: 10.1371/journal.pone.0068963.
30. Pikija S, Sztriha LK, Killer-Oberpfalzer M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts intracranial hemorrhage after endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2018; 15:319.