



BRONŞİOLİTLİ ÇOCUKLARDA HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI YENİ BİR BİYOBELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?

Can Neutrophil/Lymphocyte Ratio be Used as a New Biomarker in the Evaluation of Disease Activity
in Children with Bronchiolitis?

Eda ÇELİK GÜZEL¹ , Çiğdem FİDAN² , Savaş GÜZEL² , Cem PAKETÇİ³ , Ü. Aliye ÇELİKKOL² 

Kongre Bildirisi: Çelik Güzel E, Fidan Ç, Güzel S, Paketçi C (2016). Bronşitli çocuk hastalarda nötrofil lenfosit oranının tanıda ve hastalığın şiddetini belirlemedeki prediktif değeri. 7. Uluslararası Katılımlı Aile Hekimliği Kongresi (özet bildiri/poster) (yayın no:3339939).

¹Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye.

²Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye.

³Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Öz

Amaç: Akut bronşiolit, inflamatuvar bir hastalıktır. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) çeşitli inflamatuvar hastalıklarda arttığı bilinen inflamatuvar belirteçlerdir. Bu çalışmada amacımız bronşiolitli çocuk hastalarda NLO değerlerini incelemek ve hastalık şiddetiyle ilişkisini değerlendirmektir.

Materyal ve Metot: Çalışma akut bronşiolit tanısı alan 3 ay ile 5 yaş arasında 77 hasta ve 34 sağlıklı çocuktan oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubunda C-reaktif protein (CRP), beyaz küre sayısı (BKS), ortalama trombosit hacmi (OTH), nötrofil ve lenfosit değerleri ile birlikte NLO değerleri incelendi.

Bulgular: Akut bronşiolit grubunda CRP, BKS, NLO ve nötrofil sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). OTH düzeyleri hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Hastalık şiddetine göre hasta grubu hafif, orta ve ağır olmak üzere üç gruba ayrıldı. Orta bronşiolitli hastalarda ($n=21$); nötrofil ve NLO değerleri hafif bronşiolitli gruba ($n=25$) göre anlamlı olarak yüksek saptandı (Her ikisi de $p<0.05$). Korelasyon analizinde; NLO ile OTH, BKS, CRP arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=0.262$ – $p<0.05$; $r=0.454$ – $p<0.001$; $r=0.706$ – $p<0.001$). Akut bronşiolitli hastaların hastaneye kabulde incelenen parametrelerden yalnızca CRP için Receiver-operating characteristic (ROC) analizinde eğri altında kalan alan (EAA) sonuçları tanısız olarak yeterli bulunurken (0.812), BKS ve NLO için yeterlilik saptanamadı (sırasıyla 0.692, 0.583).

Sonuç: Çalışmamızda, hastaneye başvuruda saptanan artmış CRP düzeylerinin; bronşiolit gelişecek hastaları predikte etmede ve artmış NLO oranının hastalık şiddetinin belirlenmesinde iyi bir belirteç olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: bronşiolit, inflamasyon, nötrofil, lenfosit.

Abstract

Aim: Acute bronchiolitis is an inflammatory disease. The aim of this study was to examine the neutrophil / lymphocyte ratio (NLR) in pediatric patients with bronchiolitis and to evaluate their relationship with disease severity.

Materials and Methods: The study consisted of 77 patients aged between 3 months and 5 years and 34 healthy children diagnosed as acute bronchiolitis. In the patient and control groups, C-reactive protein (CRP), white blood cell count (WBC), mean platelet volume (MPV), neutrophil and lymphocyte numbers and NLR values were examined.

Results: CRP, WBC, NLR and neutrophil counts were significantly higher in patients with bronchiolitis ($p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, respectively). MPV levels were significantly lower in the patients ($p<0.05$). Patients were divided into three groups according to the severity of the disease. In the severe bronchiolitis patient group ($n=21$), neutrophil and NLR levels were significantly higher than the mild bronchiolitis group ($n=25$) (respectively $p<0.05$). In the correlation analysis; There was a positive correlation between NLR and MPV, BKS and CRP ($r=0.262$ – $p<0.05$; $r=0.454$ – $p<0.001$; $r=0.706$ – $p<0.001$ respectively). Among the parameters examined in hospital admissions for bronchiolitis patients, only the field results under the curve in the Receiver-operating characteristic (ROC) analysis for the CRP were found to be diagnostic enough (0.812), but no qualification was found with WBC and NLR (0.692, 0.583, respectively).

Conclusions: Increased CRP levels can be used as a good predictor of bronchiolitis in children patients and increased NLR ratio can be used as a good biomarker in determining severity of disease.

Key words: bronchiolitis, inflammation, neutrophil, lymphocyte.

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Eda Çelik Güzel

Adres: Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye.

E-posta: ecguzel@nku.edu.tr

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 21.02.2019

Date Accepted / Kabul Tarihi: 11.03.2019

GİRİŞ

Akut bronşiolit; 2 yaşın altındaki çocuklarda en sık görülen solunum yolları hastalığıdır ve bu yaş grubunun %10-20'sinde görülebilir^{1,2}. Hastalık ödem, mukus ve hücre kalıntılarıyla bronşiolerin obstrüksiyonu ile karakterizedir³. Etken sıklıkla viral patojenlerdir ve respiratuar sinsisyal virüs (RSV) olguların %50'sinden sorumludur^{2,4}.

Bronşiolit hava yolu inflamasyonu epitel hücreler, makrofajlar, sitotoksik T hücreleri ve eozinofilleri içeren çok hücreli bir süreçtir⁴⁻⁸. Hem nötrofil hem de eozinofil kaynaklı inflamasyonun, akut bronşiolitin patofizyolojisinde rol oynadığı bildirilmiştir. Üstelik nötrofillerin toplanmasının akut bronşiolitte baskın olduğu gösterilmiştir^{9,10}. RSV bronşiolitli bebeklerden nazal ve trakeal sıvıda da yüksek düzeyde nötrofiller ile ilişkili kemokinlerin arttığı bildirilmiştir^{11,12}. Bronşiolit hastalarında IL-8 ile bağlantılı inflamasyonun hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğunu göstermiştir¹. NLO; CRP ve BKS sayısı gibi, sistemik enflamasyonun basit, hızlı ve ucuz bir belirteçidir. Çeşitli patolojik durumlarda prognozu tahmin eder^{13,14}. Periferik kan örneğinden nötrofil sayısının, lenfosit sayısına oranı olarak hesaplanır.

Çalışmamızda akut bronşiolitli hastaların teşhisinin yapılması ve bu belirtilerin araştırılması için CRP, BKS, OTH, nötrofil ve lenfosit değerleri ile birlikte NLO'yu karşılaştırdık. Tam kan sayımından hesaplanan NLO kolay erişilebilir bir biyobelirteçtir; özel ekipman veya tahliller gerektirmez. Bu yüzden bronşiolitli çocuklarda biyobelirteç olarak yararlı olduğu kanıtlanırsa, kolaylıkla uygulanabilir. Çalışmamızda, NLO'nun bronşiolitli çocuklarda daha ileri çalışmalar için yararlı bir biyobelirteç olup olmadığını ve hastalık aktivitesini değerlendirmede bir ölçüt olarak

kullanılabilirliğini belirlemek için retrospektif bir çalışma planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışmaya ocak 2015-temmuz 2015 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran ve akut bronşiolit tanısı alan 3 ay ile 5 yaş arasında 77 hasta alındı. Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, belirti ve bulguları kaydedildi. Şikayetlerin başlangıcından önceki 14 gün içerisinde hastanede yatmış olanlar, ağır malnütrisyon, kistik fibrozis, kronik akciğer hastalıkları, hipogamaglobulinemisi olanlar, inflamatuvar ve/veya immün süpresif hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Hastaların ailesinde sigara kullanımı ve aile refah ölçeği değerlendirildi. Hasta grubu ile demografik özellikleri açısından benzer 34 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için hastanın genel durumu, dakikadaki solunum ve nabız sayısı ve göğüste çekilmelerin varlığı dikkate alınarak bir sınıflandırma yapıldı. Buna göre hasta grubu hafif (n=25), orta (n=31) ve ağır (n=21) olmak üzere üç gruba ayrıldı¹⁵. Çalışmaya Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınarak başlandı.

Örnek alımı:

Hasta ve kontrol grubunda periferik venden kan örnekleri alındı. Tam kan örneği 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı. Serum CRP düzeyleri turbidimetrik yöntem ile hemen ölçüldü (Roche Cobas C-501). Tam kan sayımı için EDTA'lı kan örneği alındı ve ölçümler

kan sayım otoanalizöründe çalışıldı (Pentra DX-DF Nexus).

İstatistiksel analiz

Tüm gruplarda Kolmogorov-Smirnov testi yapılarak parametrik dağılım ve non-parametrik dağılım gösterenler tespit edildi. Parametrelerde gruplar arası farklılığın incelenmesi amacıyla; parametrik dağılım gösteren testler için Independent-t testi, non-parametrik dağılım gösteren testler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplar içinde incelenen parametreler arasındaki ilişkileri saptamada; normal dağılımlar için Pearson korelasyon analizi, normal olmayanlar için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Bronşiolitin tanısının yeterliliğini izlemek için ROC analizi uygulandı. Tüm istatistik analizler için SPSS 18.0 programı kullanıldı ve p değerlerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunun demografik ve laboratuvar verileri Tablo 1 ve Tablo 2'de sunulmaktadır. Tablo 1'de hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve evde sigara kullanımı, doğum haftası ve kilosu, yaşa göre hastalık aktivitesi ve belirtilerin süresi açısından anlamlı fark görülmedi (tüm parametreler için $p>0.05$). Sadece aile refah ölçeği hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1: Bronşiolitli hastaların demografik sonuçları

Parametreler	Kontrol (n=34)	Bronşiolit (n=77)
Yaş (yıl)	1,12±0,33	1,09±0,29
Cinsiyet K/E	13/21	32/45
Doğum haftası	38,23±1,79	38,66±1,77
Doğum kilosu (gram)	3183,9±487,48	3198,44±477,93
Sigara E/H	(22/12)	(44/33)
Aile Refah Ölçeği Belirtilerin süresi (gün)	1,38±0,60	1,12±0,36*
	-	6,33±5,23

K/E: Kadın/Erkek; E/H: Evet/Hayır; * $p<0,05$

Bronşiolitli hastalarda CRP ve OTH sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.05$). BKS, nötrofil, NLO ve BKS/OTH düzeyleri bronşiolit grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). Hemoglobin, hematokrit, lenfosit, trombosit (PLT), kırmızı küre dağılım genişliği (KKDG), OTH/PLT ve plateletkrit düzeylerinde bronşiolitli hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2: Bronşiolitli hastaların laboratuvar bulguları

Parametreler	Kontrol (n=34)	Bronşiolit (n=77)
Hb (g/dL)	11,52±0,95	11,32±1,29
Hct %	34,87±2,59	34,58±3,89
BKS (uL)	8,35±2,25	11,04±4,13***
Nötrofil (/mm ³)	2,29±0,94	4,56±3,21***
Lenfosit (/mm ³)	5,28±1,67	5,28±2,36
NLO	0,46±0,22	1,10±1,08***
PLT (10 ³ / uL)	396,56±120,9	401,06±127,1
CRP (mg/L)	0,85±0,71	6,63±15,35**
KKDG %	14,99±2,19	15,50±2,49
OTH/PLT	0,0215±0,00703	0,020±0,0074
BKS/OTH	1,09±0,31	1,47±0,63***
PCT	0,30±0,081	0,29±0,11
OTH (fL)	7,74±0,62	7,33±1,01*

BKS: Beyaz küre sayısı, BKS/OTH: Beyaz Küre Sayısı/Ortalama Trombosit Hacmi, CRP:C-reaktif protein, CRP/OTH:C-reaktif protein/Ortalama Trombosit Hacmi, Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, KKDG: Kırmızı Küre dağılım genişliği, NLO: Nötrofil/Lenfosit OTH: Ortalama trombosit hacmi, OTH/PLT: Ortalama Trombosit Hacmi/Platelet, PCT: Platelet, PLT Trombosit.

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$.

Yapılan analizler sonucunda 77 hastalık çalışma grubundan 25 hafif, 31 orta ve 21 hasta ise ağır grup olarak ayrıldı. Ağır bronşiolitli hasta grubunda nötrofil, NLO, KKDG ve plateletkrit düzeyleri hafif bronşiolitli gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.05$). Her iki grup hasta arasında hemoglobin, hematokrit, BKS, lenfosit, trombosit, CRP, BKS/OTH, OTH ve OTH/PLT değerleri açısından anlamlı fark görülmedi (tüm parametreler için $p>0.05$) (Tablo 3).

Korelasyon analizinde; NLO ile OTH, BKS, CRP arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=0.262$ – $p<0.05$; $r=0.454$ – $p<0.001$; $r=0.706$ –

$p < 0.001$). Nötrofil ile BKS/OTH arasında ($r = 0.549$, $p < 0.01$) ve nötrofil ile trombosit arasında ($r = 0.312$, $p < 0.01$) pozitif korelasyon gösterildi. Son olarak lenfosit ile BKS arasında ($r = 0.622$, $p < 0.01$), lenfosit ile BKS/OTH arasında ($r = 0.478$, $p < 0.01$) pozitif korelasyon olduğu bulundu.

Tablo 3: Hafif, orta ve ağır bronşiolitli hastaların laboratuvar bulguları

Parametreler	Hafif (n=25)	Orta (n=31)	Ağır (n=21)
BKS (uL)	9,93±3,34	11,39±4,59	11,82±4,18
Nötrofil (/mm³)	3,70±2,21	4,39±3,41	5,91±3,61 b'
Lenfosit (/mm³)	5,10±1,85	5,62±2,85	4,97±2,11
NLO	0,82±0,51	1,06±1,22	1,5±1,29 b'
PLT (10³ / uL)	434,68±145,3	388,96±122,6	378,90±106,3
CRP (mg/L)	5,00±8,24	8,13±19,9	6,37±14,37
KKDG %	14,05±2,25	16,37±2,55 a''	15,99±1,93 b''
OTH/PLT	0,0197±0,0078	0,019±0,0075	0,019±0,0072
BKS/OTH	1,32±0,49	1,51±0,67	1,58±0,70
PCT	0,33±0,12	0,26±0,10	0,27±0,99 b'
OTH (fL)	7,69±1,08	7,11±1,06	7,11±1,06

BKS: Beyaz küre sayısı, BKS/OTH: Beyaz Küre Sayısı/Ortalama Trombosit Hacmi, CRP:C-reaktif protein, CRP/OTH:C-reaktif protein/Ortalama Trombosit Hacmi, Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, KKDG: Kırmızı Küre dağılım genişliği, NLO: Nötrofil/Lenfosit OTH: Ortalama trombosit hacmi, OTH/PLT: Ortalama Trombosit Hacmi/Platelet, PCT: Plateletkrit, PLT: Trombosit.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; a: hafif-orta arasında, b: hafif-ağır arasında.

Akut bronşiolitli hastaların hastaneye kabulde incelenen parametrelerden yalnızca CRP için ROC analizinde EAA sonuçları tanısal olarak yeterli bulunurken (0.812), BKS ve NLO için yeterlilik saptanamadı (sırasıyla 0.692, 0.583).

TARTIŞMA

Çalışmamızda akut bronşiolitli hastalarda NLO; klasik inflamasyon belirteçleri olan CRP ve BKS ile birlikte kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (Tablo 2). Bronşiolitli hastalarda CRP ve BKS yükseklikleri birçok araştırmacı tarafından da bildirilmiştir^{1,16,17}. Ancak bronşiolitli hastalarda NLO'nun değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Son yıllarda NLO'nun inflamatuvar hastalıklardaki prediktif rolü üzerine de birçok çalışma yayınlanmıştır¹⁸⁻²⁰. Sistemik inflamatuvar bozukluklarda yeni bir belirteç olarak düşünülen NLO çeşitli stres uyaranlarından kaynaklanan immün yanıtı yansıtmaktadır²¹. NLO'nun prognostik rolü; kolon²², yumurtalık²³, pankreas²⁴ ve böbrek²⁵ maligniteleri de dahil olmak üzere birçok kanser, hastalık ve tedavisinde bildirilmiştir. Malign tümörlü hastalarda NLO'daki artışın kötü prognozla korele olduğu bildirilmiştir²¹. Bizim çalışmamızda da bronşiolitli hastalarda bulunan yüksek NLO değerleri prognostik açıdan önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Hastalığın derecesine göre bronşiolitli hasta gruplarını hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırdığımızda; NLO, ağır bronşiolitli hastalarda hafif olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 3). Diğer inflamatuvar belirteçlerinden CRP ve BKS değerlerinin hastalık şiddetinin artışı ile uyumlu olmadığı saptanmıştır. Tamamlayıcı tanısal muayene açısından, BKS'nin, bronşiolitin tedavisinin izlenmesinde yeterince fayda sağlamadığı bilinmemektedir. Bronşiolitin yüksek prevalansına rağmen, diğer laboratuvar testlerinin klinik kullanımı ve etkinliği konusunda, özellikle de CRP seviyesinin ölçümünde, çok az veri vardır¹⁷. Bu nedenle çalışmamızdaki akut bronşiolit hastalarının NLO değeri hastalık şiddetini daha iyi yansıttığı için dikkat çekici bir bulgudur. NLO'nun bronşiolit şiddeti ile ilişkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak Huang ve ark. toplum kökenli pnömonili hastalarda NLO'nun hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu bildirmiştir²⁶. Lee ve ark. NLO'yu pnömoninin şiddetini belirlemede faydalı parametre olarak saptamıştır²⁷. Aynı zamanda,

NLO, yaş, cinsiyet ve sigara içme öyküsü gibi diğer parametrelerle birlikte küçük hücreli akciğer kanserinin prognozunu tahmin etmek için kullanılabileceği belirtilmiştir. NLO artışlarının; küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastalarında ilerleyici hastalık, altta genel sağkalım ve kilo kaybı ile ilişkili olduğu bulunmuştur²⁸. Bu çalışma sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde NLO; inflamatuvar paterni olan akut bronşiolitli hastaların hastalık şiddetini değerlendirmek için bir marker olabileceğini desteklemektedir.

Son yıllarda, romatoid artrit, ankilozan spondilit, akut apandisit, akut pankreatit, ülseratif kolit ve crohn hastalığı gibi kronik veya akut enflematuvar hastalıklarda bir biyokimyasal belirteç olarak OTH'nin değerlendirilmesi için çeşitli çalışmalar yapıldığı belirtilmiştir^{13,29}. Artmış OTH, bir belirteç olarak inflamatuvar hastalığı saptamak için tanımlanmıştır. OTH'deki bu değişiklikler, kronik inflamatuvar hastalıkların yanı sıra akut bronşiolit gibi akut enfeksiyon hastalıklarında da gösterilmiştir²⁹. Bizim çalışmamızda da OTH bronşiolitli hasta grubunda kontrole göre yüksek bulunmuştur. Ancak hafif, orta ve ağır hasta grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda NLO ile BKS arasında pozitif korelasyon gösterildi. Ancak CRP ve OTH arasında bir korelasyon saptanmadı. Akut bronşiolitli hastaların hastaneye kabulde incelenen parametrelerden yalnızca CRP için ROC analizinde EAA sonuçları tanısal olarak yeterli bulunurken (0.812), BKS ve NLO için yeterlilik saptanamadı (sırasıyla 0.692, 0.583). Bu sonuçlar tanısal yeterlilik için NLO'nun tek başına yararlı olmadığını göstermektedir.

Sonuç olarak: klasik inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için daha

yüksek vaka sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Yinede NLO'nun hastalık şiddeti artmış olan grupta yükseliyor olması daha kullanışlı bir indeks olabileceğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Marguet C, Bocquel N, Benichou J, Basuyau JP, Hellot MF, Couderc L, et al. Neutrophil but not eosinophil inflammation is related to the severity of a first acute epidemic bronchiolitis in young infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19(2):157–65.
2. Yasui K, Baba A, Iwasaki Y, Kubo T, Aoyama K, Mori T, et al. Neutrophil-mediated inflammation in respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Pediatrics international.* 2005;47(2):190-5.
3. La Via W, Marks MI, Stutman HR. Respiratory syncytial virus puzzle: clinical features, pathophysiology, treatment, and prevention. *J Pediatr.* 1992;121:503–10.
4. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children. *JAMA.* 1999;282(15):1440-46.
5. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;161(5):1501–507.
6. Lapin CD, Hiatt PW, Langston C, Mason E, Piedra PT. A lamb model of human respiratory syncytial virus infection. *Pediatr. Pulmonol.* 1993;15(3):151–56.
7. Oppenshaw PJM. Immunity and immunopathology to respiratory syncytial virus. The mouse model. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995;152:59–62.
8. Olszewska-Pazdrak B, Casola A, Saito T, Alam R, Crowe SE, Mei F, et al. Cell-specific expression of RANTES, MCP-1, and MIP-1 α by lower airway epithelial cells and eosinophils infected with respiratory syncytial virus. *J Virol.* 1998;72(6):4756–64.
9. Van Schaik SM, Welliver RC, Kimpen JLL. Novel pathways in the pathogenesis of respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Pulmonol.* 2000;30(2):131–8.
10. Everard ML, Swarbrick A, Wrightham M, McIntyre J, Dunkley C, James PD, et al. Analysis of cells obtained by bronchial lavage of infants with respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child.* 1994;71(5):428–32.
11. Abu-Harb M, Bell F, Finn A, Rao WH, Nixon L, Shale D, et al. IL-8 and neutrophil elastase levels in the respiratory tract of infants with RSV bronchiolitis. *Eur Respir J.* 1999;14(1):139–43.

12. Sheeran P, Jafri H, Carubelli C, Saavedra J, Johnson C, Krisher K, et al. Elevated cytokine concentrations in the nasopharyngeal and tracheal secretions of children with respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(2):115–22.
13. Celikbilek M, Dogan S, Ozbakir O, Zararsiz G, Küçük H, Gürsoy S, et al. Neutrophil–lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J Clin Lab Anal*. 2013;27(1):72–6.
14. 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.
15. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based medicine. *MJA* 2004;180(8):399-404.
16. Counil FP, Lebel B, Segondy M, Peterson C, Voisin M, Bousquet J, et al. Cells and mediators from pharyngeal secretions in infants with acute wheezing episodes. *Eur Respir J*. 1997;10(11):2591–5.
17. Costa S, Rocha R, Tavares M, Bonito-Vitor A, Guedes-Vaz L. C Reactive protein and disease severity in bronchiolitis. *Rev Port Pneumol*. 2009;15(1):55-65.
18. Fang Q, Tong YW, Wang G, Zhang N, Chen WG, Li YF, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, obesity, and breast cancer risk in Chinese population. *Medicine*. 2018;97(30):e11692.
19. Ding Y, Zhang S, Qiao J. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma: Evidence from a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(30):e11446.
20. Wang J, Xiao W, Chen W, Hu Y. Prognostic significance of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with glioma. *Excli J*. 2018;17:505–12.
21. Faria SS, Fernandes PC Jr, Silva MJ, Lima VC, Fontes W, Freitas-Junior R, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicalscience*. 2016;10:702.
22. Mallappa S, Sinha A, Gupta S, Chadwick SJ. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio > 5 is a prognostic factor for recurrent colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2013;15(3):323-8.
23. Cho H, Hur HW, Kim SW, Kim SH, Kim JH, Kim YT, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother*. 2009;58(1):15-23.
24. An X, Ding PR, Li YH, Wang FH, Shi YX, Wang ZQ et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in advanced pancreatic cancer. *Biomarkers*. 2010;15(6):516-22.
25. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Tanaka A, Hashimoto T, Gondo T, et al. Clinical variables for predicting metastatic renal cell carcinoma patients who might not benefit from cytoreductive nephrectomy: neutrophil-to-lymphocyte ratio and performance status. *Int J Clin Oncol*. 2014;19(1):139–45.
26. Huang Y, Liu A, Liang L, Jiang J, Luo H, Deng W, et al. Diagnostic value of blood parameters for community-acquired pneumonia. *Int Immunopharmacol*. 2018;64:10-5.
27. Lee JH, Song S, Yoon SY, Lim CS, Song JW, Kim HS. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as diagnostic markers for pneumonia severity. *Br J Biomed Sci*. 2016;73(3):140-42.
28. Derman BA, Macklis JN, Azeem MS, Sayidine S, Basu S, Batus M, et al. Relationships between longitudinal neutrophil to lymphocyte ratios, body weight changes, and overall survival in patients with non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2017;17(1):141.
29. Gökçe Ş, Kurugöl Z, Suner A. The Role of Mean Platelet Volume in the Early Detection of Acute Bronchiolitis: A Prospective Study. *Clin Respir J*. 2018;12(10):2513–8.