

## Hubungan antara rasio netrofil limfosit terhadap kematian pasien delirium geriatri di RSUP Sanglah: Studi kohort prospektif

Nirmala Dewi Abigail<sup>1\*</sup>, Nyoman Astika<sup>2</sup>, RA Tuty Kuswardhani<sup>2</sup>, I Gusti Putu Suka Aryana<sup>2</sup>,  
Ida Bagus Putu Putrawan<sup>2</sup>, Ni Ketut Rai Purnami<sup>2</sup>



DOI : 10.36216/jpd.v5i1.143

**Background:** Delirium is the most common neuropsychiatric syndrome that often occur in the elderly people in the hospital with fluctuated symptoms so that the diagnosis is often delay and associated with risk of death.

**Objective:** This study aimed to determine association of the neutrophil lymphocyte ratio on the death of geriatric delirium in RSUP Sanglah.

**Methods:** This was an analytical observational study with a prospective cohort study design. The diagnosis of delirium was carried out using the Confusion Assessment Method. We measured the neutrophil-lymphocyte ratio by dividing the absolute neutrophil level and the absolute lymphocyte level and counting the patient's absolute lymphocyte count. The mean neutrophils-lymphocytes ratio and lymphocytes was calculated and compare of the mean of NLR who experienced death and survived. We also determined the cut value of the NLR using the ROC curve and performed a Chi-square. The survival median rate were calculated for each group and cox regression analysis was used to measure the hazard ratio.

**Result:** A total of 73 patients were eligible for our study, that consisted 38 women and 35 men. The average age of subjects was 73.49 years. The subjects who died in this study were 48 people and who survived were 25 people. The mean of the NLR in the subjects who died was 15.64 higher than in the survived subjects. Bivariately, there was a significant relationship between RNL and geriatric delirium mortality with an RR of 2.47 (95% CI: 1.11-5.46, p=0.014). Based on the Cox proportional model regression analysis, subjects with high RNL results will experience an increase in mortality by almost 2.5 times higher (Cox HR 2.46; 95% CI 1.03 – 5.90; p=0.044).

**Conclusion:** A high neutrophil lymphocyte ratio has an association of the death of geriatric patients who experience delirium. Subjects with high RNL results will experience an increase in mortality by almost 2.5 times higher.

**Keywords:** Neutrophil Lymphocyte Ratio, Delirium, Geriatric.

**Latar Belakang:** Delirium merupakan suatu kumpulan gejala neuropsikiatrik yang sering terjadi pada geriatri di rumah sakit dengan gejala yang berubah-ubah sehingga seringkali diagnosis terlambat dan mengakibatkan penanganan terlambat sehingga meningkatkan angka kematian.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara rasio netrofil limfosit (RNL) terhadap kematian pasien delirium geriatri di RSUP Sanglah.

**Metode:** Studi ini merupakan observasional analitik dengan rancangan penelitian kohort prospektif. Diagnosis delirium menggunakan penilaian *Confusion Assessment Method*. Rasio netrofil-limfosit diukur dengan cara membagi kadar netrofil dan limfosit absolut. Dilakukan perhitungan rerata RNL dan limfosit serta perbandingan rerata pada kelompok penyintas dan kematian. Nilai potong RNL didapat dengan menggunakan kurva ROC dan dikategorikan menjadi tinggi dan rendah, selanjutnya dilakukan uji chi-square. Nilai kesintasan median dihitung pada masing-masing kelompok dan analisis cox regresi untuk mengukur *hazard ratio*.

**Hasil:** Sebanyak 73 pasien delirium terdiri dari 38 perempuan dan 35 laki-laki dengan rata-rata usia adalah 73,49 tahun. Kelompok yang meninggal pada penelitian ini sebesar 48 orang dan penyintas 25 orang. Rerata RNL pada kelompok yang meninggal lebih tinggi sebesar 15,64. Secara bivariat diperoleh hubungan yang bermakna antara RNL terhadap kematian geriatric delirium dengan RR 2,47 (95% CI: 1,11-5,46, p=0,014). Berdasarkan analisis regresi *Cox proportional model*, subjek dengan hasil RNL tinggi akan mengalami peningkatan mortalitas sebanyak hampir 2,5 kali lebih tinggi (Cox HR 2,46; 95% IK 1,03 – 5,90; p=0.044).

**Simpulan:** Nilai RNL yang tinggi memiliki hubungan terhadap kematian delirium geriatri. Subjek dengan hasil RNL tinggi akan mengalami peningkatan mortalitas sebanyak hampir 2,5 kali lebih tinggi.

**Kata kunci:** Rasio netrofil limfosit, delirium, geriatri.

<sup>1</sup>Program Studi Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia;

<sup>2</sup>Divisi Geriatri Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia;

\*Korespondensi:

Nirmala Dewi Abigail;  
Program Studi Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia;  
abigailmanik@yahoo.com

Tanggal diterima : 2 Februari 2021  
Tanggal Disetujui : 16 April 2021  
Tanggal Diterbitkan : 30 Juni 2021



## PENDAHULUAN

Delirium merupakan suatu kumpulan gejala yang sering dijumpai berupa gangguan kognitif global seperti gangguan memori, gangguan persepsi atau gangguan proses pikir. Sindrom delirium sering dijumpai pada pasien geriatri di rumah sakit, namun tidak terdiagnosis dengan baik pada saat perawatan atau saat pertama kali datang.<sup>1</sup> Kejadian delirium pada lanjut usia dikaitkan dengan lama tinggal di rumah sakit, kehilangan kemandirian, peningkatan resiko penurunan kognitif dan kematian yang mencapai 76%.<sup>2</sup>

Sampai saat ini mekanisme penyebab delirium masih belum dapat dipahami sepenuhnya. Diduga akibat multifaktor berupa hubungan yang kompleks antar mekanisme yang mendasarinya dan diagnosis dilakukan hanya melalui pengamatan dan gejala klinis yang dialami pasien. Identifikasi biomarker penyebab delirium yang akurat dapat menjelaskan mekanisme patofisiologi yang nantinya berpengaruh terhadap terapi dan prognosis. Aktivasi sistem imun, stres oksidatif, hilangnya neuroproteksi dan gangguan sistem neurotransmitter dianggap berperan dalam terjadinya delirium.<sup>3</sup> Beberapa penanda inflamasi dan sitokin telah diteliti dan didapatkan di pemeriksaan serum dan cairan serebrospinal pasien delirium.<sup>4,5</sup>

Rasio netrofil-limfosit merupakan gabungan antara neutrofil sebagai komponen inflamasi aktif serta limfosit sebagai regulator dan komponen protektif dalam satu kesatuan parameter.<sup>6,7</sup> Pada beberapa kondisi stres, respon fisiologis sistem imun ditandai dengan peningkatan netrofil dan penurunan limfosit.<sup>8</sup> Netrofil memainkan peranan penting pada lini pertahanan pertama selama inflamasi terjadi, sekali teraktivasi maka terjadi pelepasan oksigen reaktif, mieloperoksidase dan enzim proteolitik yang dapat menghancurkan sel-sel patogen. RNL dapat dengan mudah diaplikasikan sebagai penanda inflamasi dan stress oksidatif.<sup>9</sup>

Beberapa studi melaporkan peningkatan RNL pada luaran pasien stroke iskemik<sup>10</sup>, penyakit arteri perifer pada diabetes melitus tipe 2<sup>12</sup>, derajat depresi pasien dan resiko terjadinya penyakit kardiovaskuler<sup>12</sup> dan Alzheimer<sup>13</sup> berhubungan dengan gambaran klinis yang berat dan buruknya prognosis penyakit. Peningkatan kadar RNL juga berhubungan dengan buruknya luaran penyakit kardiovaskuler dibandingkan peningkatan penanda inflamasi konvensional lainnya seperti CRP dan leukosit.<sup>9</sup>

Pada tahun 2017, Egberts dkk melaporkan adanya hubungan antara RNL dan delirium. Terdapat peningkatan kadar RNL pada pasien dengan delirium yang menunjukkan adanya respon sistem imun yang inadkuat dan stres oksidatif memiliki peran penting dalam patogenesis delirium.<sup>9</sup> Limfosit yang terdiri dari sel B dan sel T memiliki guna untuk memproduksi antibodi baik terhadap bakteri maupun

virus. Pada lanjut usia, kondisi penuaan juga menyebabkan insufisiensi timopoietik yaitu terjadinya penurunan sel T dan pada populasi lansia rentan terjadinya sepsis akibat gangguan pada fungsi sistem imun. Pada kondisi sepsis sendiri terjadi gangguan regulasi mekanisme pro inflamasi dan anti inflamasi serta terjadinya apoptosis limfosit yang mengakibatkan sistem imun sangat terganggu. Kondisi immunosupresi dan sepsis yang sering terjadi pada lansia seringkali mengganggu interaksi antar neuron dan mengakibatkan gangguan kesadaran berupa delirium dan meningkatkan resiko kematian.<sup>14,15</sup>

Pada tahun 2019, Shigeaki dkk melaporkan penurunan kadar limfosit atau kondisi limfopenia berkepanjangan pada pasien lansia yang mengalami sepsis memiliki kesintasan yang buruk (21 hari) dan meningkatkan angka kejadian delirium serta kematian.<sup>14</sup> Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara rasio netrofil limfosit dan kematian pasien delirium geriatri.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan penelitian kohort prospektif. Pemilihan sampel adalah secara konsekutif *sampling* selama 1 tahun. Subjek penelitian ini adalah semua pasien usia lanjut yaitu diatas usia 60 tahun yang dirawat di seluruh instalasi rawat inap RSUP Sanglah Denpasar dengan diagnosa delirium. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah menderita kelainan sistem imun, menderita keganasan dan penderita yang meminum kortikosteroid minimal selama dua minggu.

Seluruh data dilihat dari catatan medis yaitu usia, jenis kelamin dan data hemogram. Kadar netrofil dan limfosit didapatkan dari hitung jenis leukosit berdasarkan pemeriksaan darah tepi di laboratorium menggunakan metode *fluorescence flow cytometry* dengan alat xn-3000. Pengambilan darah tepi sebanyak 3 cc dilakukan pada kondisi akut saat masuk rumah sakit.

Rasio Netrofil Limfosit merupakan hasil pembagian nilai netrofil absolut dengan nilai limfosit absolut dari hitung jenis leukosit. Dilakukan penapisan pada semua usia lanjut yang dirawat inap dengan menggunakan metode penilaian *Confusion Assessment Method* yaitu menilai adanya perubahan akut dan fluktuatif dari status mental, inatensi, pikiran tidak tertata dan perubahan tingkat kesadaran. Diagnosis delirium ditegakan apabila pasien memenuhi 2 kriteria pertama dan salah satu dari kriteria ketiga dan keempat. Kemudian pasien diikuti selama perawatan sampai dinyatakan bertahan atau meninggal. Dilakukan perhitungan rerata pada RNL dan kadar limfosit absolut dan dilihat perbedaan rerata antara subjek yang meninggal dan penyintas. Setelah itu dilakukan penentuan nilai potong RNL dengan menggunakan kurva ROC. Berdasarkan nilai potong tersebut, RNL dikategorikan

menjadi rendah dan tinggi dan dilakukan uji Chi-square untuk mencari hubungan RNL dan luaran pasien delirium. Dilakukan perhitungan nilai kesintasan median pada masing-masing kelompok dan analisis cox regresi untuk mengukur *hazard ratio* (HR). Nilai p digunakan sebagai batas kemaknaan pada penelitian ini adalah  $< 0,05$ . Tidak dilakukan kontrol terhadap variabel komorbid multi organ baik secara analisis maupun melalui eksklusi.

## HASIL

Penelitian ini melibatkan sebanyak 73 subjek penelitian yang merupakan pasien usia diatas 60 tahun yang dirawat di seluruh instalasi rawat inap RSUP Sanglah. Tidak ada subjek yang mengalami *drop out* selama 1 tahun pengamatan. Subjek penelitian perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki yaitu (38 vs 35). Rata-rata usia adalah 73,49 tahun. Dari data hemogram didapatkan nilai rata-rata netrofil 78,9%, nilai

rata-rata netrofil absolut sebesar  $11,78 \times 10^3 / \mu\text{L}$ , nilai rata-rata limfosit 12,52%, limfosit absolut  $1,47 \times 10^3 / \mu\text{L}$ , nilai rata-rata rasio netrofil-limfosit 12,11. Sedangkan nilai rata-rata monosit 6,9%, rata-rata basofil 0,673%, nilai rata-rata hemoglobin 11,39 g/dL dan rata-rata trombosit adalah  $253,28 \times 10^3 / \mu\text{L}$ . Subjek yang meninggal pada penelitian ini sebesar 48 dan yang penyintas sebanyak 25.

Berdasarkan **tabel 2** dapat diketahui bahwa perbedaan rerata pada nilai leukosit dan hitung netrofil tidak signifikan antara meninggal dan penyintas. Sedangkan pada RNL terdapat perbedaan rerata yang signifikan antara meninggal dan penyintas, dimana RNL pada subjek yang meninggal lebih tinggi sebesar (15,64 vs 10,28). Pada nilai limfosit juga terdapat perbedaan rerata yang signifikan antara meninggal dan penyintas, dimana pada subjek yang mengalami kematian limfosit lebih rendah dibandingkan penyintas (1,2 vs 1,615).

**Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian (n=73).**

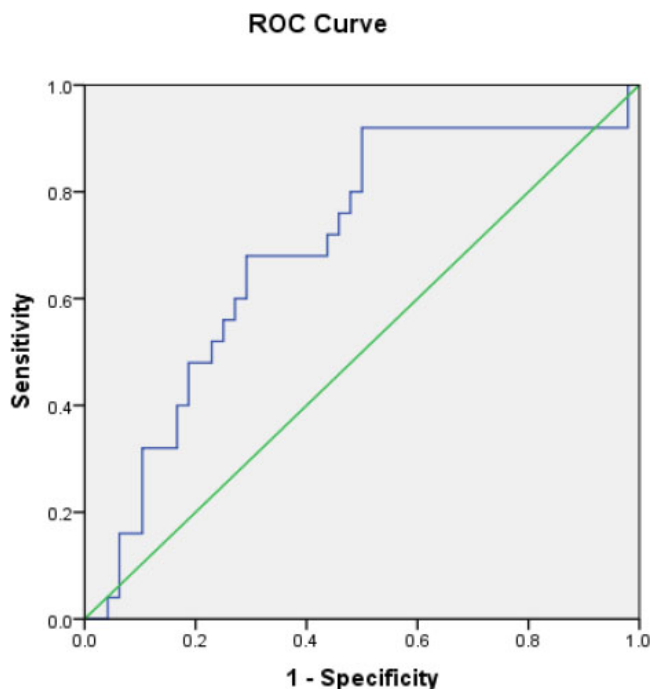
Karakteristik	Nilai
<b>Demografi</b>	
Jenis Kelamin, n (%)	
Laki-laki	35 (47,9)
Perempuan	38 (52,1)
Usia (tahun), rerata $\pm$ SB	73.49 $\pm$ 7.841
<b>Hemogram</b>	
Netrofil (%) rerata $\pm$ SB	78,9 $\pm$ 11,2
Neutrofil ( $10^3 / \mu\text{L}$ ) rerata $\pm$ SB	11,78 $\pm$ 7,52
Limfosit (%), rerata $\pm$ SB	12,52 $\pm$ 8,62
Limfosit ( $10^3 / \mu\text{L}$ ), rerata $\pm$ SB	1,47 $\pm$ 1,47
Ratio Netrofil-Limfosit, rerata $\pm$ SB	12,11 $\pm$ 11,55
Monosit (%), rerata $\pm$ SB	6,19 $\pm$ 2,87
Eosinofil (%), rerata $\pm$ SB	1,12 $\pm$ 1,6
Basofil (%), rerata $\pm$ SB	0,673 $\pm$ 0,859
Hemoglobin rerata $\pm$ SB	11,39 $\pm$ 2,65
Trombosit rerata $\pm$ SB	253,28 $\pm$ 109,11
<b>Luaran</b>	
Penyintas, n (%)	25 (34,2)
Meninggal, n (%)	48 (45,8)

SB, simpang baku

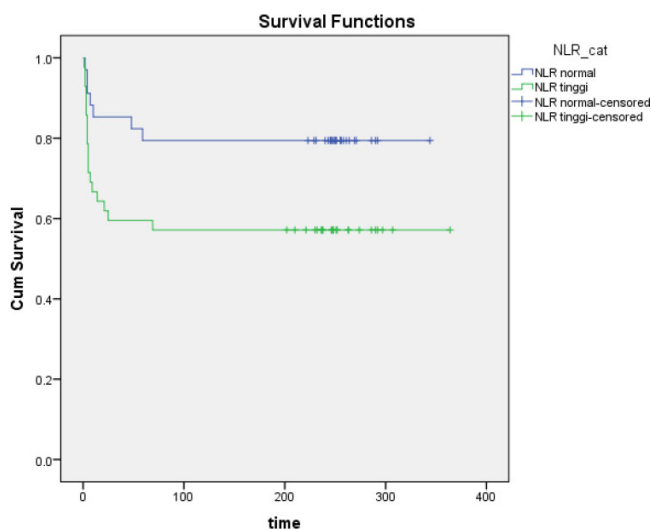
**Tabel 2. Perbedaan Rerata Penanda Inflamasi Antara Subjek yang Meninggal dan Penyintas.**

Variabel	Meninggal (n=48)	Penyintas (n=25)	p-value
Leukosit	15,11 $\pm$ 5,9 (6,89-28,61)	13,88 $\pm$ 9,3 (5,41-57,68)	0,118
Hitung Netrofil ( $\times 10^9 / \text{L}$ )	12,9 $\pm$ 5,81 (4,69-24,39)	11,19 $\pm$ 8,27 (3,67-43,66)	0,065
Hitung Limfosit ( $\times 10^9 / \text{L}$ )	1,2 $\pm$ 0,96 (0,38-4,82)	1,615 $\pm$ 1,07 (0,33-5,92)	0,01*
Ratio Netrofil Limfosit	15,64 $\pm$ 10,1 (1,51-36,21)	10,28 $\pm$ 11,89 (1,38-63,11)	0,005

\*uji T tidak berpasangan.



**Gambar 1.** Nilai Potong Rasio Netrofil Limfosit Terhadap Luaran Pasien Delirium Menggunakan Kurva ROC.



**Gambar 2.** Kurva Nilai Kesintasan.

### Hubungan Antara Ratio Netrofil Limfosit terhadap Luaran Pasien Delirium Geriatri

Sebelum menguji hubungan antara RNL terhadap kematian, nilai potong RNL ditentukan dengan menggunakan kurva ROC (**Gambar 1**). Didapatkan nilai potong 6.71 dengan sensitivitas 76% dan spesifisitas 54%. Subjek dibawah nilai potong 6.71 dinyatakan sebagai RNL rendah, begitu juga sebaliknya. Dengan menggunakan uji Chi-square, secara

bivariat diperoleh hubungan yang bermakna antara RNL terhadap kematian pasien delirium dengan RR 2,47 (95% CI: 1,11-5,46,  $p=0,014$ ). Pada studi ini tidak dilakukan uji regresi logistik untuk mengontrol variabel perancu.

### Nilai Kesintasan Median dan Hazard Ratio

Berdasarkan analisis data, didapatkan subjek dengan RNL normal mengalami rerata durasi kesintasan yang lebih tinggi dibandingkan dengan subjek yang memiliki RNL tinggi dan bermakna secara statistik ( $277,12 \pm 22,59$ ; 95% IK 232,84 – 321,40 vs.  $212,43 \pm 27,05$ ; 95% IK 159,41 – 265,45 hari; log-rank  $\chi^2$  4,46;  $p=0,035$ ). Nilai kesintasan median (*median survival rate*) tidak dapat dievaluasi karena masing-masing kelompok memiliki tingkat kesintasan di atas 50% (kelompok RNL normal dan tinggi masing-masing sebesar 79,4% dan 57,14%).

Berdasarkan analisis regresi *Cox proportional model* yang melibatkan tiga variabel (usia, jenis kelamin, dan kategori RNL), diperoleh hasil RNL tinggi meningkatkan mortalitas sebanyak hampir 2,5 kali lebih tinggi dibandingkan dengan RNL normal dan bermakna secara statistik (Cox HR 2,46; 95% IK 1,03 – 5,90;  $p=0,044$ ).

### DISKUSI

Dalam penelitian ini, kami mengamati perbedaan rerata nilai RNL dan nilai limfosit pada pasien delirium yang meninggal dan penyintas pada populasi lanjut usia. Rerata RNL lebih tinggi pada kelompok delirium yang mengalami kematian, dan nilai limfosit lebih rendah pada kelompok delirium yang meninggal. Kedua nilai ini mempunyai perbedaan rerata yang signifikan ( $p < 0,05$ ). Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa terdapat peningkatan pada nilai RNL pasien yang mengalami delirium dibandingkan yang tidak mengalami delirium. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa peningkatan RNL pada pasien delirium menunjukkan respon sistem imun yang tidak adekuat dan stres oksidatif memiliki peranan penting dalam patogenesis delirium.<sup>9</sup> Penelitian lainnya juga menjelaskan kondisi limfopenia pada lansia yang mengalami sepsis memiliki kesintasan yang buruk (21 hari) dan meningkatkan angka kejadian delirium serta kematian. Penuaan berhubungan dengan penurunan kadar CD8+ dan kondisi sepsis sendiri membuat penurunan dari kadar sel T CD+4. Akumulasi dari kondisi ini membuat kejadian limfopenia berkaitan dengan buruknya ketahanan hidup lansia, peningkatan resiko delirium dan kematian.<sup>14,15</sup>

Rasio netrofil-limfosit merupakan penanda inflamasi dan stres oksidatif yang mudah untuk digunakan. Rasio netrofil-limfosit mengalami peningkatan pada beberapa kondisi penyakit seperti penyakit stroke iskemik, skizofrenia, diabetes melitus dan Alzheimer dan menjadi prediktor

pada klinis yang memburuk. Peningkatan kadar RNL juga berhubungan dengan buruknya luaran penyakit kardiovaskuler dibandingkan peningkatan penanda inflamasi konvensional lainnya seperti CRP dan leukosit. Rasio netrofil-limfosit sebagai penanda inflamasi dan stres oksidatif diduga berperan penting sebagai mekanisme patogenesis delirium.<sup>9</sup> Sedangkan kadar limfosit menurun pada seiring penuaan terutama sel T CD8+. Sistem imun adaptif ini berhubungan dengan kondisi kesehatan lansia terkait terganggunya fungsi sistem imun seperti infeksi yang mudah terjadi pada lansia. Sedangkan pada kondisi sepsis juga memicu terjadi kondisi immunosupresi akibat dari terganggunya regulasi mekanisme proinflamasi dan anti inflamasi. Immunosupresi ditandai dengan menurunnya ekspresi HLA-DR dan apoptosis limfosit yang mengakibatkan “shutdown” dari sistem kekebalan tubuh. Kondisi ini diselidiki sebagai penyebab yang penting terjadinya kondisi disregulasi sistem neuron seperti delirium dan kematian.<sup>14,15</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya hubungan antara rasio netrofil limfosit terhadap luaran pasien delirium secara bivariat. Penelitian ini menjelaskan bahwa RNL sebagai penanda respon inflamasi dan stres oksidatif memainkan peranan penting dalam mekanisme patogenesis delirium dan limfosit yang menurun menandakan adanya kondisi immunosupresi sehingga terjadi disregulasi sistem neuron pada pasien delirium yang mengalami kematian. Penelitian lebih lanjut diperlukan apakah rasio netrofil dan kadar limfosit dapat digunakan sebagai prediktor kematian pasien delirium lanjut usia.

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak dilakukannya uji regresi logistik untuk mengontrol variabel perancu. Diperlukan penelitian yang lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih banyak dan mencakup wilayah yang lebih luas serta pemeriksaan berulang untuk mengkonfirmasi apakah rasio netrofil-limfosit serta limfosit berperan dalam patogenesis delirium dan dapat digunakan sebagai diagnostik dan prediktor pasien delirium.

## SIMPULAN

Dari hasil penelitian yang dilakukan menunjukkan terdapat perbedaan rerata yang signifikan antara RNL yang meningkat pada kelompok pasien delirium yang mengalami kematian. Secara bivariat, terdapat hubungan yang bermakna antara ratio netrofil limfosit terhadap kematian pasien delirium. Subjek dengan hasil RNL tinggi akan mengalami peningkatan mortalitas sebanyak hampir 2,5 kali lebih tinggi.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

## ETIKA DALAM PENELITIAN

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar.

## PENDANAAN

Penelitian ini didanai secara pribadi oleh peneliti.

## KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis memiliki kontribusi yang sama dalam laporan penelitian ini baik dari penyusunan kerangka konsep, pengumpulan data, analisis data, hingga interpretasi hasil penelitian dalam bentuk publikasi ilmiah.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada keluarga, para pembimbing penelitian dari Divisi Geriatri FK Udayana/RSUP Sanglah dan semua pihak yang membantu terlaksananya penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Darmojo B, Pranarka K. Geriatri dan Gerontologi di Indonesia. Dalam: Boedhi-Darmojo, Martono H, penyunting. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi ketiga. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 2001:249-52.
2. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, dkk. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *Jama*. 2010;304:443-51.
3. Egberts A, Wijnbeld EH, Fekkes D, dkk. Neopterin: a potential biomarker for delirium in elderly patients. *Dement Geriatr Cogn Extra*. 2015;39:116-24.
4. Hall RJ, Watne, LO, Idland AV, dkk. Cerebrospinal fluid levels of neopterin are elevated in delirium after hip fracture. *Journal of neuroinflammation*. 2016;13:170.
5. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet*. 2014;383:911-22.
6. Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Med*. 2013;21:1190-222.
7. Kotfis K, Bott-Olejnik M, Szylińska A, dkk. Could Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Serve as a Potential Marker for Delirium Prediction in Patients with Acute Ischemic Stroke? A Prospective Observational Study. *J. Clin. Med*. 2019;8:1075.
8. Zahorec, R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislav lek Listy*. 2001;102:5-14.
9. Egberts A, Mattace-Raso FU. Increased neutrophil-lymphocyte ratio in delirium: a pilot study. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1115.
10. Ummah FC, Belladonna M, Retnaningsih R. Rasio Netrofil Limfosit Darah Tepi Sebagai Indikator Outcome Pada Stroke Iskemik Akut. *J Kedokteran Diponegoro*. 2016;5:827-41.
11. Wibisana KA, Subekti I, Antono D, dkk. Hubungan antara Rasio Netrofil Limfosit dengan Kejadian Penyakit Arteri Perifer Ekstremitas Bawah pada Penyandang Diabetes Melitus Tipe 2. *J. penyakit dalam Indones*. 2018;5:184-88.
12. Sunbul EA, Sunbul M, Yanartas O, dkk. Increased neutrophil/lymphocyte ratio in patients with depression is correlated with the severity of depression and cardiovascular risk factors. *Psychiatry Investig*. 2016;13:21.



13. Kuyumcu ME, Yesil Y, Oztürk ZA, dkk. The evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012;34:69-74.
14. Inoue S, Suzuki-Utsunomiya K, Okada Y, dkk. Reduction of immunocompetent T cells followed by prolonged lymphopenia in severe sepsis in the elderly. *Crit Care Med.* 2013;41:810-19.
15. Inoue S, Suzuki-Utsunomiya K, Okada Y, dkk. Persistent inflammation and T cell exhaustion in severe sepsis in the elderly. *Crit Care Med.* 2014;18:130.



This work is licensed under a  
[Creative Commons Attribution 4.0  
International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).