

# PROCENA ODNOSA NEUTROFILA-LIMFOCITA I TROMBOCITA-LIMFOCITA KOD PACIJENATA SA HAŠIMOTO TIREOIDITISOM

KORESPONDENT

Sanja Gašić

Medicinski fakultet u Prištini  
sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici  
sanja.petronijevic@gmail.com

## AUTORI

Sanja Gašić<sup>1</sup>, Milica Perić<sup>1</sup>, Tamara Matić<sup>1</sup>, Teodora Jorgačević<sup>1</sup>, Slađana Ilić<sup>2</sup><sup>1</sup> Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Kosovska Mitrovica, Srbija<sup>2</sup> Zavod za zdravstvenu zaštitu radnika "Medicinski sistem Beograd", Beograd

## SAŽETAK

**UVOD:** Odnos neutrofila-limfocita (NLR) i trombocita-limfocita (PLR) predstavlja novi parametar u proceni stanja pacijenata obolelih od Hašimoto tireoiditisa

**CILJ:** Cilj ove studije je bio da se ispita uticaj NLR i PLR kod pacijenata sa Hašimoto tireoiditisom

**MATERIJAL I METODE:** U ovoj studiji preseka ispitanici su bili podvrgnuti testovima funkcije štitaste žlezde, antitireoidnih antitela, kao i laboratorijskim analizama krvne slike uz određivanje NLR i PLR. Ispitanici su grupisani u dve grupe. Prva grupa su bili pacijenti sa Hašimoto tireoiditisom (HT), dok su drugu činili zdravi pojedinci koji su predstavljali kontrolnu grupu.

**REZULTATI:** NLR je bio statistički značajno veći kod pacijenata sa HT u odnosu na kontrolnu grupu ( $2.62 \pm 0.8$  odnosno  $2.43 \pm 0.8$ ;  $p=0.02$ ), dok je PLR je bio veći kod osoba sa HT u odnosu na kontrolnu grupu, ali bez statističke značajnosti ( $169 \pm 42.5$ ;  $159 \pm 40.3$ ;  $p=0.08$ ). Među ispitanim pacijentima sa HT, grupa sa hipotireozom je pokazala statistički veće vrednosti NLR u poređenju sa grupom pacijenata koji su bili eutiroidnog statusa ( $2.7 \pm 0.9$  ;  $2.31 \pm 0.7$   $p=0.03$ ). Među ispitanim pacijentima sa HT, grupa sa hipotireozom je pokazala statistički veće vrednosti PLR u poređenju sa grupom pacijenata koji su bili eutiroidnog statusa, kao i grupom sa subkliničkom hipotireozom ( $177.8 \pm 48.2$ ;  $148.3 \pm 39.3$ ;  $155.5 \pm 42.5$   $p=0.04$ ). NLR i PLR pokazuju statistički značajnu pozitivnu korelaciju sa nivoom TSH, Anti TPO i TG At u grupi sa HT.

**ZAKLJUČAK:** PLR i NLR mogu poslužiti kao praktični i vredni markeri kliničkog toka bolesti, ali i markeri autoimunih bolesti koje napreduju sa hroničnom upalom.

**Ključne reči:** NLR, PLR, Hašimoto tiroiditis

## ENGLISH

### ASSESSMENT OF NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE AND PLATELET-LYMPHOCYTE RATIO IN PATIENTS WITH HASHIMOTO'S THYROIDITIS

Sanja Gašić<sup>1</sup>, Milica Perić<sup>1</sup>, Tamara Matić<sup>1</sup>, Teodora Jorgačević<sup>1</sup>, Slađana Ilić<sup>2</sup><sup>1</sup> Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Kosovska Mitrovica, Srbija<sup>2</sup> Zavod za zdravstvenu zaštitu radnika "Medicinski sistem Beograd", Beograd

#### SUMMARY

**INTRODUCTION:** The ratio of neutrophils-lymphocytes (NLR) and platelet-lymphocytes (PLR) is a new parameter in the assessment of patients with Hashimoto's thyroiditis

**OBJECTIVE:** The aim of this study was to investigate the effect of NLR and PLR in patients with Hashimoto's thyroiditis

**MATERIALS AND METHODS:** In this cross-sectional study, subjects were subjected to tests of thyroid gland function, antithyroid antibodies, as well as laboratory analyzes of blood count with determination of NLR and PLR. The respondents were grouped into two groups. The first group was patients with Hashimoto's thyroiditis (HT), while the second group consisted of healthy individuals who represented the control group.

**RESULTS:** NLR was statistically significantly higher in patients with HT compared to the control group ( $2.62 \pm 0.8$  and  $2.43 \pm 0.8$ , respectively;  $p=0.02$ ), while PLR was higher in people with HT compared to the control group, but without statistical significance ( $169 \pm 42.5$ ;  $159 \pm 40.3$ ;  $p=0.08$ ). Among the examined patients with HT, the group with hypothyroidism showed statistically higher NLR values compared to the group of patients with euthyroid status ( $2.7 \pm 0.9$  ;  $2.31 \pm 0.7$   $p=0.03$ ).

Among the examined patients with HT, the group with hypothyroidism showed statistically higher PLR values compared to the group of patients with euthyroid status, as well as the group with subclinical hypothyroidism ( $177.8 \pm 48.2$ ;  $148.3 \pm 39.3$ ;  $155.5 \pm 42.5$   $p=0.04$ ). NLR and PLR show a statistically significant positive correlation with the level of TSH, Anti TPO and TG At in the group with HT.

**CONCLUSION:** NLR and PLR can serve as practical and valuable markers of the clinical course of the disease, but also markers of autoimmune diseases that progress with chronic inflammation.

**Key words:** NLR, PLR, Hashimoto's thyroiditis

## UVOD

Hašimoto tireoiditis (HT) je najčešće autoimuno oboljenje štitaste žlezde, koje se karakteriše postojanjem autoantitela na tireoidnu peroksidazu i tireoglobulin (TPO i TG), kao i patohistološki postojanjem limfocitarne infiltracije parenhima. Patogeneza Hašimoto tireoiditisa je multifaktorska i uključuje genetske, imune, faktore sredine i hormonske uticaje. Kod genetski predisponiranih osoba, poremećaj ovih neuroendokrino-imunih interakcija faktorima sredine dovodi do autoimune disfunkcije štitaste žlezde. Ove interakcije dovede do poremećaja ravnoteže između imunološkog odgovora tipa Th1 -Th2, što rezultira autoimunom reakcijom posredovanom Th1 ćelijama i dovodi do destrukcije tireocita i hipotireoidizmom u Hašimoto tireoiditisu. [1] Iako genetski i imunološki faktori igraju ulogu u patogenezi HT, efekti limfocita i trombocita na patofiziologiju HT su još uvek nepoznati. Pokazalo se da su odnos neutrofila/limfocita (NLR) i trombocita/limfocita (PLR), koji su odnosi koji se lako mogu izmeriti iz kompletne krvne slike, povezani sa mnogim medicinskim patologijama [2-5]. U današnje vreme se povećava incidencija tiroiditisa-a, većina pacijenata ne pokazuje simptome, a budući da pacijenti mogu imati abnormalnu funkciju štitaste žlezde u kasnijoj fazi i mogu biti povezani sa drugim bolestima štitaste žlezde ili čak malignim tumorima, to donosi psihološki i ekonomski teret pacijentima. Stoga je razumevanje incidencije Hašimoto tireoiditisa-a u zdravoj populaciji i njegovog odnosa sa drugim relevantnim pokazateljima pogodno za detaljno proučavanje Hašimoto tiroiditisa-a. [6]

## CILJ RADA

Cilj ove studije bio je da se pokaže odnos neutrofila-limfocita (NLR) i trombocita-limfocita (PLR) i njihov značaj kod pacijenata obolelih od Hašimoto tireoiditisa.

## MATERIJAL I METODE

U ovoj studiji preseka, pregledani su medicinski kartoni 84 pacijenata koji su posetili ZZZR "Medicinski sistem Beograd" u Beogradu, u okviru godišnjeg sistematskog pregleda, od marta 2019. do septembra 2020. godine. Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta MSB Beograd, i u skladu je sa Principima dobre kliničke prakse, i Helsinške deklaracije. Pacijenti su bili podvrgnuti testovima funkcije štitaste žlezde (T3, T4, fT4, TSH), zatim antitireoidnih antitela (antitela na tireoidnu peroksidazu (Anti TPO At), kao i antitela na tireoglobulin (Anti TG At)). Svim ispitanicima je urađena kompletna krvna slika, gde su beležene apsolutne vrednosti neutrofila, limfocita i trombocita, a zatim se određivao NLR i PLR.

Ispitivanje je sprovedeno na dve grupe ispitanika. Prvu grupu su činili ispitanici oboleli od HT, dok su drugu grupu činili zdravi ispitanici koji su predstavljali kontrolnu grupu.

Zdravu kontrolnu grupu činili su pacijenti koji nisu imali bilo kakvu bolest i koji su se prijavljivali u ZZZR na rutinski skrining svakih 12 meseci. Retrospektivno ispitivanje dosijea pacijenata je sprovedeno da bi se dobile vrednosti TSH, T3, fT4, T4, zatim nivoi Anti TPO i TG At, kao i za određivanje broja i odnosa neutrofila i limfocita i trombocita i limfocita (NLR i PLR), kao i određivanje BMI. Odnos neutrofila/limfocita (NLR) se dobijao deljenjem apsolutnog broja neutrofila sa apsolutnim brojem limfocita, dok se odnos trombocita/limfocita (PLR) dobijao deljenjem apsolutnog broja trombocita sa apsolutnim brojem limfocita.

Pacijenti sa inflamatornim bolestima bilo kog organa i organskog sistema su bili isključeni iz studije jer bi njihov status uticao na odnose NLR i PLR, zatim pacijenti sa različitim hroničnim oboljenjima (koronarna arterijska bolest, hematološka oboljenja, maligni tumori, teška bolest jetre, teška bubrežna insuficijencija, dijabetes) su takođe bili isključeni iz studije.

Sve statističke analize su izvršene pomoću softvera SPSS ver 21.0 i MedCalc ver.11.4.2. Poređenje kategorijalnih varijabli između grupa izvršeno je pomoću hi-kvadrat testa. Kontinuirane varijable su izražene kao srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija. Student-ov t-test i jednofaktorska ANOVA korišćeni su za poređenje kontinuiranih varijabli između dve i više grupa kod normalne raspodele. Pearsonova korelaciona analiza je izvršena da bi se ispitala korelacija između varijabli. Vrednost  $p < 0,05$  se smatrala statistički značajnom za sve testove.

## REZULTATI

U studiju je uključeno ukupno 84 ispitanika (59 ženskog (70%) i 25 muškog pola (30%)), čija je prosečna starost bila 44,7 godina. Od ukupnog broja ispitanika, njih 44 je bilo sa dijagnozom HT (35 ženskog (79,5%) i 9 muškog pola (20,5%)), dok su kontrolnu grupu činila 40 ispitanika (24 ženskog pola (60%) i 16 muškog pola (40%)).

Laboratorijske i demografske karakteristike pacijenata i kontrolne grupe prikazane su u Tabeli 1. NLR je bio statistički značajno veći kod pacijenata sa HT u odnosu na kontrolnu grupu ( $2.62 \pm 0.8$  odnosno  $2.43 \pm 0.8$ ;  $p=0,02$ ), dok je PLR je bio veći kod osoba sa HT u odnosu na kontrolnu grupu, ali bez statističke značajnosti ( $169 \pm 42.5$ ;  $159 \pm 40.3$ ;  $p=0,08$ ). (Tabela 1.) Ispitanici sa HT bili su pretežno ženskog pola, i imali su statistički više vrednosti BMI u odnosu na kontrolnu grupu.

**Tabela 1. Laboratorijske analize i deskriptivna statistika kod obolelih od HT i kontrolne grupe**

	Sa HT [n=44]	Kontrolna grupa [n=40]	p vrednost
Starost (godine)	46.29±9.40	40.94±8.19	0.935
Ženski pol [n(%)]	35 (79.5%)	24 (60%)	0.12
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>27.8±3.5</b>	<b>21.3±2.1</b>	<b>0.001</b>
T3 (nmol/L)	1.81±0.32	1.72±0.43	0.436
T4 (nmol/L)	98.94±19.15	96.52±17.33	0.154
<b>fT4 (pmol/L)</b>	<b>11.78±6.23</b>	<b>15.24±5.58</b>	<b>0.02</b>
<b>TSH (μIU/ml)</b>	<b>6.41±4.00</b>	<b>2.92±2.01</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Anti TG At (IU/ml)</b>	<b>321.67±524.23</b>	<b>19.69±9.21</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Anti TPO At (IU/ml)</b>	<b>111.60±159.96</b>	<b>8.43±3.52</b>	<b>&lt;0.001</b>
Neutrofili (x10 <sup>9</sup> /L)	5.1±1.6	4.8±1.5	0.2
Limfociti (x10 <sup>9</sup> /L)	2.2±0.7	2.0±0.6	0.4
Trombociti (x10 <sup>9</sup> /L)	333±53	295±50	0.06
<b>NLR (%)</b>	<b>2.62±0.8</b>	<b>2.43±0.8</b>	<b>0.02</b>
PLR (%)	169.9±42.5	159.3±40.3	0.08

\*BMI - bodimas index; T3 - trijodtiroin; T4 - tiroksin;  
fT4 - slobodni tiroksin; TSH - tireostimulišući hormon;  
Anti TG At - antitela na tireoglobulin;  
Anti TPO At - antitela na tireoidnu peroksidazu;  
NLR - odnos neutrofila-limfocita, PLR - odnos trombocita-limfocita

**Tabela 2. Laboratorijske analize kod pacijenata sa HT u zavisnosti od tireoidnog statusa**

	Eutiroidni [n=19]	Subklinički hipotireoidizam [n=15]	Hipotireoidizam [n=10]	p vrednost
<b>fT4 (pmol/L)</b>	<b>14.36±5.12*</b>	<b>10.15±4.42*</b>	<b>3.15±1.41*</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>TSH (μIU/ml)</b>	<b>3.18±2.12*</b>	<b>7.01±4.11*</b>	<b>52.58±31.12*</b>	<b>&lt;0.001</b>
Neutrofili (x10 <sup>9</sup> /L)	4.7±1.4	4.9±1.7	5.3±1.8	0.3
Limfociti (x10 <sup>9</sup> /L)	2.1±0.7	2.1±0.7	2.0±0.7	0.9
Trombociti (x10 <sup>9</sup> /L)	299±53	305±55	341±61	0.25
<b>NLR (%)</b>	<b>2.31±0.7*</b>	<b>2.44±0.8</b>	<b>2.7±0.9*</b>	<b>0.03</b>
<b>PLR (%)</b>	<b>148.3±39.3*</b>	<b>155.5±42.5*</b>	<b>177.8±48.2*</b>	<b>0.04</b>

fT4 - slobodni tiroksin; TSH - tireostimulišući hormon;  
NLR - odnos neutrofila-limfocita, PLR - odnos trombocita-limfocita

Od pacijenata sa HT u našoj studiji, 19 pacijenata (43.2%) je bilo eutiroidnog statusa, 15 pacijenata je imalo subklinički hipotireoidizam (34.1%), dok je 10 bilo u hipotireoidnom statusu (22.7%). Laboratorijske karakteristike grupa pacijenata prikazane su u Tabeli 2.

Među ispitanim pacijentima sa HT, grupa sa hipotireozom je pokazala statistički veće vrednosti NLR u poređenju sa grupom pacijenata koji su bili eutiroidnog statusa (2,7±0.9 ; 2.31±0.7 p=0.03), dok nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na grupu sa subkliničkim hipotireoidizmom.

Među ispitanim pacijentima sa HT, grupa sa hipotireozom je pokazala statistički veće vrednosti PLR u poređenju sa grupom pacijenata koji su bili eutiroidnog statusa, kao i grupom sa subkliničkom hipotireozom (177.8±48.2; 148.3±39.3; 155.5±42.5 p=0.04). Tabela 2.

NLR i PLR pokazuju negativnu korelaciju sa fT4 bez statističke značajnosti, i statistički značajnu pozitivnu korelaciju sa nivoom TSH, Anti TPO i TG At u grupi sa HT. Tabela 3.

**Tabela 3. Korelacija hormonskog statusa i antitireoidnih antitela sa NLR i PLR u grupi sa HT**

	NLR Pearsonov koeficijent korelacije (r)	p vrednost	PLR Pearsonov koeficijent korelacije (r)	p vrednost
<b>TSH</b>	<b>0.23</b>	<b>0.01</b>	<b>0.18</b>	<b>0.02</b>
fT4	-0.13	0.09	-0.05	0.55
<b>Anti TPO At</b>	<b>0.41</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.39</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Anti TG At</b>	<b>0.38</b>	<b>0.02</b>	<b>0.35</b>	<b>0.01</b>

fT4 - slobodni tiroksin; TSH - tireostimulišući hormon;  
Anti TG At - antitela na tireoglobulin;  
Anti TPO At - antitela na tireoidnu peroksidazu;  
NLR - odnos neutrofila-limfocita, PLR - odnos trombocita-limfocita

## DISKUSIJA

Hashimoto tiroiditis (HT) je hronični autoimuni tiroiditis koji je praćen limfocitnom infiltracijom, koja dovodi do oštećenja tkiva štitaste žlezde, i predstavlja čest uzrok hipotireoze kod dece i odraslih osoba. Mehanizam nastanka HT još nije dovoljno poznat, ali se pretpostavlja da je rezultat zajedničkog delovanja genetske predispozicije i faktora okoline. Određeni faktori životne sredine, kao što su višak unosa joda, razne virusne infekcije i lekovi, predstavljaju etiološke faktore HT. Istraživanja patofiziologije HT otkrila su da se bolest razvija usled povećane aktivacije T-ćelija dok genetski faktori koji regulišu imunološke reakcije smatrani su odgovornim za pojavu bolesti i to je potvrđeno brojnim studijama. [7,8]

Broj neutrofila i limfocita podleže određenim privremenim promenama kod različitih inflamatornih stanja. Kao sistemski indeks zapaljenja, NLR je utvrđen kao koristan indeks za diferencijalnu dijagnozu bolesti i predviđanje njihove prognoze [9]. NLR je takođe dostupan marker koji može preneti važne informacije o inflamatornoj aktivnosti pacijenta. Određene epidemiološke studije su utvrdile da je abnormalni nivo NLR povezan sa brojnim autoimunim bolestima [10,11].

NLR je uveden kao jednostavan indikator sistemske inflamacije u različitim kliničkim stanjima štitaste žlezde. Pojedine studije pokazuju povezanost NLR sa tumorima štitaste žlezde, gde ukazuju na korelaciju NLR sa veličinom tumora [12], štaviše NLR je predložen kao negativan prognostički faktor za preživljavanje kod subjekata sa papilarnim karcinomom štitaste žlezde [13] zato što inflamacija igra ključnu ulogu u razvoju tumora, progresiji, kliničkoj prezentaciji i prognozi.

HT se takođe karakteriše izraženim inflamatornim opterećenjem, što je u skladu sa limfocitnom inflamacijom štitaste žlezde, [14] te je povećan NLR primećen kod pacijenata sa HT u poređenju sa kontrolama u našoj studiji verovatno rezultat hronične inflamacije.

Kod zdravih populacija, NLR je povećan kod osoba starije životne dobi, međutim iako smo dobili da je srednja starost pacijenata sa HT, koji su imali veći NLR, veća od kontrolne grupe, nije postojala statistički značajna razlika, tako da se povećanje NLR-a uočeno u našoj studiji ne može pripisati ovoj korelaciji vezanoj za uzrast. [15]

NLR odražava vezu između urođenog (neutrofila) i adaptivnog ćelijskog imunog odgovora (limfocita) tokom bolesti i različitih patoloških stanja. Na NLR utiču mnoga stanja uključujući starost, lekovi, hronične bolesti kao što su koronarna bolest srca, moždani udar, dijabetes, gojaznost, anemija, kao i brojni maligniteti. [16]. Normalni opseg NLR je između 1-2, vrednosti veće od 3,0 i ispod 0,7 kod odraslih su patološke. NLR u svojoj zoni između 2,3-3,0 može poslužiti kao rano upozorenje na patološko stanje ili proces kao što su malignitet, ateroskleroza, infekcija, inflamacija, što je u skladu sa našim dobijenim rezultatima gde se NLR kretao od 2,2-2,7%. [16]

Slično kao i NLR, i PLR se takođe koristi kao indeks za diferencijalnu dijagnozu određenih bolesti kao što su maligniteti i inflamatorne bolesti i za predviđanje njihove prognoze. Arpacı D. i saradnici su otkrili da se NLR i PLR značajno razlikuju u grupi pacijenata sa HT u poređenju sa zdravim osobama (p<0,05) u studiji koja je uključivala 38 pacijenata sa HT i 38 zdravih kontrola, što je u skladu sa našim rezultatima. [17]

Slične rezultate su dobili i Bilge M. i saradnici koji su pokazali da je grupa sa HT imala manji broj limfocita, dok su broj trombocita, NLR i PLR bili veći u poređenju sa kontrolnom grupom (p<0,001) [18], što je u skladu sa našim rezultatima.

Određivanjem statistički značajnih viših vrednosti NLR, kao i viših vrednosti PLR ali bez statističke značajne razlike, kod pacijenata sa HT u odnosu na kontrolne, naša studija ukazuje da su NLR, ali i PLR korisni indeksi u otkrivanju autoimunih bolesti i zapaljenja.

Pored toga, u našoj studiji smo dobili statističku značajnu razliku između NLR u grupi HT pacijenata sa hipotireozom u odnosu na eutiroidne pacijente, dok je PLR bio statistički značajno viši kod obolelih od hipotireoze u odnosu na subklinički hipotireoidizam, i eutiroidne pacijente. Tabela 2.

Slično istraživanje su radili i Onalan E. sa saradnicima [19], koji su dobili više vrednosti NLR i PLR u grupi pacijenata sa HT koji su imali hipotireozu, u odnosu na subklinički hipotireoidizam, ali bez statističke značajne razlike. Razlog tome su naveli ograničenja u studiji, kao i mali broj ispitanika koji su bili uključeni u studiju.

Postojanje pozitivne korelacije NLR i PLR sa antitireoidnim antitelima, i TSH nivoom koji smo mi dobili u našoj studiji je u skladu sa dobijenim rezultatima drugih studija. [18-20]

## ZAKLJUČAK

NLR i PLR predstavljaju jeftine, jednostavne, lako izvodljive i lako dostupne parametre upale sa visokom osetljivošću i niskom specifičnošću, koje bi trebalo rutinski koristiti u dijagnostičkim algoritmima kod autoimunih bolesti, ali i u akutnim stanjima u hirurgiji, kardiologiji, neurologiji, pa čak i onkologiji. NLR i PLR predstavljaju nove perspektivne markere ćelijske imunološke aktivacije, validne indekse sistemske upale, koji otvaraju novu dimenziju za kliničku medicinu, za bolje razumevanje patofiziologije inflamacije, sprege i antagonizma između urođenog i adaptivnog imuniteta i njegovih kliničkih posledica na zdravlje i bolest.

## KONFLIKT INTERESA

Svaki autor izjavljuje da nema sukob interesa u vezi sa podnetim člankom

## LITERATURA

1. Kim D. Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *Hormones (Athens)*. 2016 Jul;15(3):385-393. doi: 10.14310/horm.2002.1681.
2. Tulgar YK, Cakar S, Tulgar S, et al. The effect of smoking on neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio and platelet indices: a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20:3112-8. PMID: 27460742
3. Koh C-H, Bhoo-Pathy N, Ng K-L, et al. Utility of pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer. *Br J Cancer*. 2015;113:150-8. PMID: 26022929 PMID: PMC4647546 DOI: 10.1038/bjc.2015.183
4. Akdag S, Akyol A, Asker M, et al. Platelet-to-Lymphocyte Ratio May Predict the Severity of Calcific Aortic Stenosis. *Med Sci Monit*. 2015;21:3395-3400. PMID: 26544152 PMID: PMC4638279 DOI: 10.12659/msm.894774
5. Liu Z, Li Y, Wang Y, Zhang H, Lian Y, Cheng X. The Neutrophil-to-Lymphocyte and Monocyte-to-Lymphocyte Ratios Are Independently Associated With the Severity of Autoimmune Encephalitis. *Front Immunol*. 2022 Jul 1;13:911779. doi: 10.3389/fimmu.2022.911779. eCollection 2022. PMID: 35844590
6. Chao G, Zhu Y, Fang L. Correlation Between Hashimoto's Thyroiditis-Related Thyroid Hormone Levels and 25-Hydroxyvitamin D. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Feb 14;11:4. doi: 10.3389/fendo.2020.00004. eCollection 2020.
7. Duntas LH. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(8):454-60. PMID: 18607401 DOI: 10.1038/ncpendmet0896
8. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A, Yordam N. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20(11):1199-205. PMID: 18183791 DOI: 10.1515/jpem.2007.20.11.1199
9. Zeng Z, Wang C, Wang B, Wang N, Yang Y, Guo S, Du Y. Prediction of neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis and progression of autoimmune encephalitis. *Neurosci Lett*. 2019 Feb 16;694:129-135. doi: 10.1016/j.neulet.2018.12.003. Epub 2018 Dec 3.
10. Hu ZD, Sun Y, Guo J, Huang YL, Qin BD, Gao Q, et al. Red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio are positively correlated with disease activity in primary Sjögren syndrome. *Clin Biochem*. 2014;47(18):287-90 PMID: 25204965 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.08.022
11. Onalan E, Aslan M. Could neutrophil to lymphocyte ratio be a marker in Hashimoto's thyroiditis? *J Pak Med Assoc*. 2020 Aug;70(8):1381-1383. doi: 10.5455/JPMA.32518.
12. Liu CL, Lee JJ, Liu TP, Chang YC, Hsu YC, Cheng SP. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with tumor size in patients with differentiated thyroid cancer. *J Surg Oncol*. 2013; 107(5):493-7.
13. Kim JY, Park T, Jeong SH, Jeong CY, Ju YT, Lee YJ, et al. Prognostic importance of baseline neutrophil to lymphocyte ratio in patients with advanced papillary thyroid carcinomas. *Endocrine*. 2014; 46(3):526-31.
14. Hammerstad SS, Jahnsen FL, Tauriainen S, Hyöty H, Paulsen T, Norheim I, et al. Inflammation and increased myxovirus resistance protein A expression in thyroid tissue in the early stages of Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 2013; 23(3):334-41.
15. Li J, Chen QY, Luo XH, Hong J, Pan K, Lin X, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio positively correlates to age in healthy population. *J Clin Lab Anal*. 2015; 29(6):437-4
16. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(7):474-488. doi: 10.4149/BLL\_2021\_078.

17. Arpacı D, Gurol G, Ergenc H, Yazar H, Tocoglu AG, Ciftci IH, Tamer A. A Controversial New Approach to Address Hematological Parameters in Hashimoto's Thyroiditis. *Clin Lab*. 2016 Jul 1;62(7):1225-1231. doi: 10.7754/Clin.Lab.2015.150927.
18. Bilge M, Yeşilova A, Adas M, Helvacı A. Neutrophil- and Platelet- to Lymphocyte Ratio in Patients with Euthyroid Hashimoto's Thyroiditis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018 Sep 28 doi: 10.1055/a-0723-3441.
19. Onalan E, Dönder E. Neutrophil and platelet to lymphocyte ratio in patients with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *Acta Biomed*. 2020 May 11;91(2):310-314. doi: 10.23750/abm.v91i2.8592.
20. Aktas G, Sit M, Dikbas O, Erkol H, Altinordu R, Erkus E, Savli H. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. *Rev Assoc Med Bras*. 2017 Dec;63(12):1065-1068. doi: 10.1590/1806-9282.63.12.1065.