

Artikel Penelitian

Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dengan Status Merokok Pada Kanker Paru

*The Relationship of Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) and The Smoking Status to Lung Cancer*

Fitri Indah Sari<sup>1</sup>, Ungky Agus Setyawan<sup>1</sup>, Dita Destyana<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur.

<sup>2</sup>Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya.

Diterima 15 Agustus 2023; direvisi 7 Agustus 2023; publikasi 25 Oktober 2023

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Fitri Indah Sari, Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur  
Email: fitrindahs1705@gmail.com

ABSTRAK

**Pendahuluan:** Angka kematian yang tinggi dipengaruhi beberapa faktor risiko salah satunya rokok yang saat ini menjadi faktor risiko utama penyebab kanker paru. RNL dari darah lengkap perifer dapat menjadi bukti inflamasi sistemik dan indeks prognostik kanker. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa RNL memiliki peran penting dalam respon imun terhadap kanker paru.

**Tujuan:** untuk mengetahui hubungan antara RNL dengan status merokok pasien kanker paru di RSUD dr Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur.

**Metode:** Studi menggunakan desain penelitian cross-sectional pada data sekunder rekam medis sebanyak 40 pasien kanker paru yang dirawat di RSUD dr Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur pada bulan Januari 2021 hingga Maret 2022. Data diambil berdasarkan kriteria inklusi yaitu pasien terdiagnosis kanker paru dari hasil sitologi dan histopatologi serta memiliki data rekam medis lengkap berupa nilai pemeriksaan darah lengkap, hitung jenis, usia, jenis kelamin dan status merokok.

**Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan nilai RNL >3.53 lebih banyak ditemukan pada pasien kanker paru. Sedangkan rerata nilai RNL yang lebih tinggi pada perokok yaitu  $4.821 \pm 3.88$  dan  $4.253 \pm 3.73$  pada bukan perokok.

**Ringkasan:** Pada perokok terjadi peningkatan nilai RNL namun tidak terdapat hubungan yang signifikan antara perokok maupun bukan perokok.

**Kata Kunci:** Kanker Paru; Rokok; RNL.

ABSTRACT

**Background:** The high mortality rate is influenced by several risk factors, including smoking, which is currently the leading risk factor for lung cancer. NLR of peripheral whole blood can be evidence of systemic inflammation and a prognostic cancer index. Recent studies have shown that NLR is important in the immune response against lung cancer.

**Aim:** To determine the relationship between NLR and the smoking status of lung cancer patients at RSUD dr Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur.

**Method:** The study used a cross-sectional design using secondary medical record data for 40 lung cancer patients treated at Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur General Hospital from January 2021 to March 2022. The data was taken based on inclusion criteria, namely patients diagnosed with lung cancer from cytology and histopathology results and have complete medical record data in the form of complete blood count, type count, age, sex, and smoking status.

**Results:** The results showed that NLR values >3.53 were more commonly found in lung cancer patients. Meanwhile, the average NLR value was higher for smokers  $4.821 \pm 3.88$  and  $4.253 \pm 3.73$  for non-smokers.

**Conclusion:** In smokers, there is an increase in NLR values, but no significant relationship exists between smokers and non-smokers.

**Keywords:** lung cancer; smoking; NLR

## PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan semua penyakit keganasan yang berasal dari paru sendiri (primer) maupun yang berasal dari luar paru (sekunder).<sup>(1)</sup> WHO mengkategorikan kanker paru menjadi 2 kategori yaitu *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) dan *Small Cell Lung Cancer* (SCLC). *Non-Small Cell Lung Cancer* lebih banyak dibandingkan dengan *Small Cell Lung Cancer*.<sup>(2)</sup>

Menurut data dari WHO pada tahun 2020 tercatat sebanyak 2,21 juta kasus baru dan 1,8 juta kematian yang disebabkan oleh kanker paru. Sedangkan berdasarkan data dari *Global Cancer Statistics* (Globocan) pada tahun 2020 di Indonesia terdapat 34.783 kasus baru atau setara 8,8% dari keseluruhan kasus kanker dan terbanyak pada pria. Sedangkan angka kematian yang disebabkan oleh kanker paru di Indonesia sebesar 30.843 kasus.<sup>(3)</sup> Data kanker paru di Jawa Timur sekitar 34.706 kasus dengan data kematian berkisar 733 kasus di RS Dr. Soetomo pada tahun 2018.<sup>(4)</sup> Angka kematian yang tinggi dipengaruhi beberapa faktor risiko salah satunya merokok yang saat ini menjadi faktor risiko utama penyebab kanker paru. Sekitar 90% kasus kematian karena kanker paru yang disebabkan oleh merokok dan lebih tinggi untuk kanker paru adalah jenis *Small Cell Lung Cancer*.<sup>(5)</sup> Perokok pasif juga memiliki risiko tinggi terhadap timbulnya kanker paru. Tahun 2016 terdapat lebih dari 5.000 kasus kematian kanker paru sebagai perokok pasif di Indonesia.<sup>(6)</sup>

Kandungan zat toksik pada rokok yang berupa zat kimia antara lain nitrosamine, formaldehid maupun dalam bentuk gas, seperti oksida nitrogen, karbon monoksida (CO), hidrogen sianida (HCN) dan radikal bebas. Radikal bebas yang terkandung dalam asap rokok dapat memicu kerusakan sel akibat proses stress oksidatif yang semakin cepat.<sup>(7)</sup> Asap rokok yang mengandung 8.000 komponen senyawa kimia dengan >60 karsinogen secara lang-

sung dapat mengenai organ pernapasan manusia.<sup>(8)</sup>

Beberapa penelitian yang telah dilakukan menunjukkan inflamasi sistemik memiliki peran dalam penghambatan apoptosis dalam perkembangan kanker dan metastasis tumor.<sup>(2)</sup> Faktor prognosis pada pasien karsinoma paru dapat menggunakan Indeks hematologi untuk mengetahui kondisi inflamasi sistemik, seperti jumlah trombosit, hitung monosit, Rasio Monosit Limfosit, leukosit, Rasio Platelet Limfosit, dan Rasio Neutrofil Limfosit (RNL).<sup>(9)</sup> Faktor lain seperti usia, *performance status*, jenis kelamin, penurunan berat badan, kadar *Carsinoembryonic Antigen* (CEA), stadium dan jenis histopatologi kanker dapat mempengaruhi prognosis pasien dan memiliki peran penting dalam menentukan prognosis independent pada pasien.<sup>(10)</sup>

RNL dari darah lengkap perifer dapat menjadi bukti inflamasi sistemik dan indeks prognostik kanker. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa RNL memiliki peran penting dalam respon imun terhadap kanker paru. Nilai RNL yang tinggi dianggap sebagai indikator prognostik dan *overall survival* yang buruk.<sup>(11)</sup> Rokok sebagai faktor risiko utama terjadinya kanker paru dan RNL dapat digunakan sebagai indikator prognostik, maka pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan RNL dengan status merokok pada pasien kanker paru di RSUD dr Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur yang belum pernah diteliti.

## METODE

Penelitian ini menggunakan metode *cross-sectional* yang dilaksanakan pada Bulan Januari 2021 hingga Maret 2022. Populasi pada penelitian ini adalah semua pasien kanker paru yang dirawat di RSUD Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur pada kurun waktu tersebut dengan menggunakan data sekunder dari 40 rekam medis pasien kanker paru. Variabel independen adalah rasio neutrofil limfosit yang

dihitung dengan cara membagi jumlah neutrofil dengan jumlah limfosit, sedangkan variabel dependen adalah status merokok pada pasien kanker paru.

Penilaian dari RNL dilakukan dengan membagi jumlah neutrofil absolut dengan jumlah limfosit absolut. Data yang diperoleh diinput ke *excel*. Setelah itu, di analisis menggunakan SPSS dilanjutkan dengan uji normalitas data (*Saphiro Wilk*), kemudian uji Independent T-Test untuk mengetahui signifikansi nilai RNL pada pasien dan uji Test Korelasi untuk mengetahui hubungan RNL dengan status pasien.

**HASIL**

Berdasarkan penelitian yang dilakukan dengan metode pengambilan *consecutive sampling* didapatkan subjek yang memenuhi kriteria inklusif sebanyak 40 pasien dan didapatkan hasil seperti pada tabel 1 berikut:

**Tabel 1.** Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Frekuensi (n)
<b>Usia</b>	
<60 tahun	27
>60 tahun	13
<b>Jenis Kelamin</b>	
Laki-laki	24
Perempuan	16
<b>Status Merokok</b>	
Perokok	22
Bukan Perokok	18
<b>RNL</b>	
≤0.78	4
0.78 – 3.53	16
>3.53	20

\*RNL, Rasio Neutrofil Limfosit

Penelitian ini didominasi subjek dengan usia <60 tahun sebanyak 27 subjek dan usia ≥60 tahun sebanyak 13 subjek. Dominasi jenis kelamin pada penelitian ini laki-laki sebanyak 24 subjek dan perempuan sebanyak 16 subjek.

Berdasarkan status merokok didapatkan subjek didominasi oleh status perokok dengan usia <60 tahun. Berdasarkan nilai Neutrofil, Limfosit, RNL pada perokok dan bukan perokok ditampilkan pada tabel 2 berikut:

**Tabel 2.** Neutrofil, Limfosit, RNL pada Perokok dan Bukan Perokok

	Perokok (n=22) Mean ± SD	Bukan Perokok (n=18) Mean ± SD
<b>Neutrofil</b>	65.923±17.594	63.906±16.547
<b>Limfosit</b>	20.400±12.171	24.300±13.549
<b>RNL</b>	4.821±3.88	4.253±3.73

\*RNL, Rasio Neutrofil Limfosit

Berdasarkan hasil penelitian yang terdapat 22 subjek sebagai perokok dan 18 subjek bukan perokok serta didapatkan rerata nilai RNL pada subjek perokok lebih tinggi daripada bukan perokok yaitu 4.821±3.88 pada perokok dan 4.253±3.73 pada subjek bukan perokok.

Penentuan uji normalitas dengan uji Shapiro Wilk didapatkan nilai dari Neutrofil, Limfosit dan RNL tidak normal (Neutrofil p = 0.05, Limfosit p = 0.02 dan RNL p < 0.001, p > 0.05). Uji normalitas didapatkan nilai tidak normal maka selanjutnya dilakukan upaya untuk menormalkan data melalui transformasi data dengan hasil seperti pada tabel 3 berikut:

**Tabel 3.** Hasil Uji Normalitas

Parameter	Shapiro Wilk	
	df	Sig.
<b>Neutrofil</b>	40	0,762
<b>Limfosit</b>	40	0,236
<b>RNL</b>	40	0,281

\*RNL, Rasio Neutrofil Limfosit

Uji Shapiro Wilk ulang didapatkan (Neutrofil p = 0.762, Limfosit p = 0.236 dan RNL p = 0.281, p > 0.005) distribusi data menjadi normal. Selanjutnya dilakukan adalah uji Independent T-Test dan uji Pearson.

Hasil Uji Independent T-Test menunjukkan hasil seperti pada tabel 4 berikut:

**Tabel 4.** Hasil Uji Independent T-Test

Parameter	Sig. (2-tailed)	Mean Difference
<b>RNL</b>	0,565	0,152
<b>Neutrofil</b>	0,693	-0,221
<b>Limfosit</b>	0,357	-0,386

\*RNL, Rasio Neutrofil Limfosit

Kesimpulan dari uji tersebut adalah tidak terdapat perbedaan yang signifikan

pada nilai RNL antara pasien kanker paru perokok dan bukan perokok.

Hasil uji korelasi pearson menunjukkan hasil seperti pada tabel 5 berikut:

**Tabel 5.** Hasil Uji Pearson

		RNL	Status Merokok
<b>RNL</b>	Pearson Correlation	1	-.094
	Sig. (2-tailed)		.565
	N	40	40
<b>Status Merokok</b>	Pearson Correlation	-.094	1
	Sig. (2-tailed)	.565	
	N	40	40

\*RNL, Rasio Neutrofil Limfosit

Berdasarkan hasil uji tersebut nilai RNL dengan status merokok pasien kanker paru (RNL  $p = 0.565$ ,  $p < 0.05$ ) hal ini menunjukkan hasil yang tidak signifikan.

## PEMBAHASAN

Pada penelitian ini terdapat 27 subjek berusia <60 tahun dan 13 subjek berusia  $\geq 60$  tahun. Usia subjek yang paling muda pada penelitian ini adalah 40 tahun dan yang paling tua adalah 72 tahun. Usia pada penelitian ini didominasi oleh subjek berusia <60 tahun, karakteristik data ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Universitas Istanbul dari 100 subjek terdapat 52 subjek berusia <60 tahun dan 48 subjek berusia  $\geq 60$  tahun.<sup>(12)</sup> Pada penelitian lain yang dilaporkan Chairudin di RS Dr. Soetomo Surabaya mengatakan bahwa pasien terdiagnosis kanker paru terbanyak pada rentang usia 51-60 tahun (66 kasus atau 35,5%) dan diikuti 61-70 tahun (53 kasus atau 28,5%). Pada penelitian lain yang dilakukan di Universitas Indonesia melaporkan bahwa pasien kanker paru terbanyak berusia 40-60 tahun (57 kasus).<sup>(13)</sup> Komite Penanggulangan Kanker Nasional RI juga menyatakan bahwa insidensi kanker paru pada usia <40 tahun termasuk dalam risiko rendah dan usia >40 tahun dengan riwayat merokok  $\geq 30$  tahun atau pasien  $\geq 50$  tahun dengan riwayat merokok  $\geq 20$  tahun memiliki risiko tinggi.<sup>(1)</sup>

Pada penelitian ini diberikan batasan usia di atas 60 tahun. Pasien lanjut usia memiliki lebih banyak penyakit penyerta daripada pasien dengan usia lebih muda. Selain itu, kanker paru merupakan bagian dari *ageing disease* karena ditemukan korelasi antara usia dan faktor risiko kanker. Para pasien yang bertambah usia dengan latar belakang  $\geq 40$  tahun merokok memiliki salah satu faktor risiko kanker paru.<sup>(14)</sup> Hal tersebut sesuai dengan teori patogenesis kanker paru, bahwa mayoritas dimulai pada usia dewasa tua dan dapat terjadi karena proses mutasi genetik akibat paparan zat karsinogenik di usia muda serta menurunnya sel imun sehingga mempermudah proses karsinogenesis.<sup>(15)</sup>

Pada hasil penelitian penderita kanker paru menunjukkan bahwa mayoritas penderita adalah laki-laki (24 subjek) dibandingkan perempuan (16 subjek). Penelitian yang dilakukan di RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2019 juga menemukan bahwa kasus tersering terjadi pada laki-laki (33 kasus atau 62,3%) dan perempuan (20 kasus atau 27,7%).<sup>(6)</sup> Data epidemiologi dari GLOBOCAN, 2020 juga menyatakan bahwa insiden kanker paru pada laki-laki tercatat 25.943 dan wanita 8.840. Dominasi kanker paru di dunia termasuk Indonesia terbanyak pada laki-laki dengan beberapa faktor eksternal seperti riwayat merokok dan paparan di lingkungan kerja, radiasi dan polusi udara.<sup>(16)</sup>

Selain itu, pada penelitian ini juga menunjukkan bahwa 22 subyek menderita kanker paru dengan status perokok. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilaporkan oleh RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2019 dari 53 kasus terdapat 32 kasus sebagai perokok dan 21 kasus bukan perokok.<sup>(17)</sup> Penelitian lain yang dilakukan di Jepang pada tahun 2004 hingga 2005 kasus kanker paru pada perokok sebanyak 1072 (61,9%) kasus dan pada bukan perokok sebanyak 659 (38,1%) kasus.<sup>(18)</sup> Penelitian lainnya juga menunjukkan bahwa jumlah pasien

kanker paru dengan status merokok perokok lebih dominan dibandingkan dengan pasien yang tidak merokok. Hal ini sesuai dengan teori yang menyebutkan bahwa merokok sebagai faktor risiko utama terjadinya kanker paru.<sup>(15)</sup> Rokok mengandung berbagai zat kimia (hidrogen sianida, karbon monoksida) dan radikal bebas yang bersifat toksik yang dapat menyebabkan kerusakan DNA dan kerusakan seluler sehingga terjadi ketidakstabilan genetic yang menyebabkan kanker.<sup>(16)</sup>

Pada penelitian ini terdapat nilai RNL yang menurun, normal dan meningkat pada pasien kanker paru. Terdapat 4 subjek yang terdata mengalami penurunan, 16 subjek dengan nilai normal dan 20 subjek mengalami peningkatan RNL. Berdasarkan data yang ditemukan bahwa sebagian besar mengalami peningkatan RNL, data tertinggi pada subjek dengan nilai RNL 18.14 dan terendah dengan nilai 0.17. Sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa sebagian besar pasien kanker paru mengalami peningkatan RNL yang akan mempengaruhi prognosis dan *overall survival* dari pasien.<sup>(2)</sup>

Berdasarkan hasil dari analisis uji korelasi Spearman didapatkan nilai signifikansi = 0.565 ( $p < 0.05$ ) sehingga dapat disimpulkan bahwa RNL tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan status merokok pasien kanker paru. Hal ini sesuai dengan studi yang dilakukan oleh Pujani *et al* bahwa tidak ada hubungan nilai RNL antara perokok dan bukan perokok.<sup>(19)</sup> Pada penelitian ini terdapat perbedaan nilai rata-rata RNL antara perokok dan bukan perokok. RNL rata-rata pada perokok memiliki nilai  $4.821 \pm 3.88$  sedangkan pada bukan perokok memiliki nilai  $4.253 \pm 3.73$ , namun berdasarkan uji statistik yang dilakukan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna di antara perokok maupun bukan perokok. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Nusa dan Widyastiti bahwa rata-rata nilai RNL pada subjek perokok lebih tinggi dibandingkan subjek bukan perokok.

Namun, berdasarkan uji statistik yang dilakukan menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara keduanya.<sup>(20)</sup> Penelitian lain sebelumnya menyatakan bahwa terdapat perbedaan nilai mean RNL antara bukan perokok ( $2.27 \pm 1.69$ ) dan perokok ( $2.64 \pm 2.421$ ) meskipun hubungan dan perbedaan keduanya tidak signifikan secara statistic.<sup>(21)</sup>

## KESIMPULAN

Penelitian yang telah dilakukan di RSUD dr Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur pada periode Januari 2021 hingga Maret 2022 menunjukkan bahwa nilai RNL  $> 3.53$  lebih banyak ditemukan pada pasien kanker paru. Rerata pada perokok memiliki nilai RNL yang lebih tinggi yaitu  $4.821 \pm 3.88$ . Pada penelitian ini juga didapatkan hubungan yang tidak signifikan antara perokok dan bukan perokok. Diharapkan pada penelitian berikutnya dapat menggunakan sampel yang lebih besar dan adanya evaluasi lebih lanjut tentang nilai RNL terutama pada pasien kanker paru dengan komorbid.

## DAFTAR PUSTAKA

1. RI KPKNKK. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Paru. 2017. 1-3 p.
2. Zhang N, Jiang J, Tang S, Sun G. Predictive value of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2020;85:106677.
3. Observatory TGC. Cancer Incident in Indonesia. International Agency for Research on Cancer, editor. 2020. 1-2 p.
4. Martini S, Artanti KD, Widati S, Arumsari D. Overview of Smoking History in Lung Cancer Patients at RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. *Indian Journal of Public Health Research & Development.* 2020;11(3).
5. Soeroso NN, Tanjung MF, Afiani D, Pradana A, Tarigan SP, Wahyuni AS. Procalcitonin level in non-small cell lung cancer patients among Indonesian population. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(11):2123.
6. Permitasari AL, Satibi S, Kristina SA. National burden of cancers attributable to secondhand smoking in Indonesia. *Asian Pacific J Cancer Prev APJCP.* 2018;19(7):1951.
7. Khasanah NA, Oktaviyanti IK, Yuliana I. Hubungan riwayat merokok dan tempat tinggal dengan gambaran sitopatologi kanker

- paru. *Homeostasis*. 2019;2(1):93–8.
8. Farver CF, Zander DS. Molecular Basis of Pulmonary Disease. In: *Molecular Pathology*. Elsevier; 2009. p. 305–64.
  9. Mandaliya H, Jones M, Oldmeadow C, Nordman IIC. Prognostic biomarkers in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC): neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and advanced lung cancer inflammation index (ALI). *Transl lung cancer Res*. 2019;8(6):886.
  10. Ozyurek BA, Ozdemirel TS, Ozden SB, Erdogan Y, Kaplan B, Kaplan T. Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in lung cancer cases. *Asian Pacific J cancer Prev APJCP*. 2017;18(5):1417.
  11. Diem S, Schmid S, Krapf M, Flatz L, Born D, Jochum W, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab. *Lung cancer*. 2017;111:176–81.
  12. Tas F, Ciftci R, Kilic L, Karabulut S. Age is a prognostic factor affecting survival in lung cancer patients. *Oncol Lett*. 2013;6(5):1507–13.
  13. Tatun R, Icksan AG, Syahrudin E, Kekalih A. Gambaran CT Scan Toraks Sesuai dengan Jenis Sitologi/Histologi pada Pasien Kanker Paru yang Merokok. *eJournal Kedokt Indones*. 2016;
  14. Putra AC, Nurwidya F, Andarini S, Zaini J, Syahrudin E, Hudoyo A, et al. Masalah Kanker Paru pada Usia Lanjut. *Cermin Dunia Kedokt*. 2015;42(11):833–7.
  15. Purnamawati P, Tandrian C, Sumbayak EM, Kertadajaja W. Tinjauan Pustaka: Analisis Kejadian Kanker Paru Primer di Indonesia pada Tahun 2014-2019. *J Kedokt Meditek*. 2021;27(2):164–72.
  16. Wulandari F, Utami W, Rohana E, Prabhata WR. Efikasi Terapi Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR-TKIs) pada Kanker Paru. 2021;
  17. Ahyati SN, Oktaviyanti IK, Yuliana I. Hubungan Jenis Kelamin dan Riwayat Merokok dengan Mutasi Gen EGFR pada Penderita Kanker Paru Tipe Adenokarsinoma. *Homeostasis*. 2019;2(1):1–8.
  18. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J*. 2016;48(3):889–902.
  19. Pujani M, Chauhan V, Singh K, Rastogi S, Agarwal C, Gera K. The effect and correlation of smoking with platelet indices, neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021;43:424–9.
  20. Nusa GB, Widyastiti NS. Perbedaan neutrophil-lymphocyte ratio pada subjek bukan perokok, perokok ringan dan perokok sedang-berat. *DIPONEGORO Med J (JURNAL Kedokt DIPONEGORO)*. 2016;5(4):903–10.
  21. Shimizu K, Okita R, Saisho S, Maeda A, Nojima Y, Nakata M. Preoperative neutrophil/lymphocyte ratio and prognostic nutritional index predict survival in patients with non-small cell lung cancer. *World J Surg Oncol*. 2015;13:1–8.