

**HUBUNGAN ANTARA RASIO
NEUTROFIL/LIMFOSIT DENGAN ENZIM JANTUNG
PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT DI RS
MUHAMMADIYAH
PALEMBANG**



SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)

Oleh:

**OLIVE MUTIARA ALZENA
NIM. 702015010**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PALEMBANG
2019**

HALAMAN PENGESAHAN

**HUBUNGAN ANTARA RASIO NEUTROFIL/LIMFOSIT DAN ENZIM
JANTUNG PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT
DI RS MUHAMMADIYAH PALEMBANG**

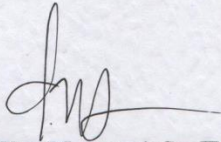
Dipersiapkan dan disusun oleh

Olive Mutiara Alzena
NIM 702015010

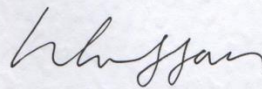
Sebagai salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)

Pada tanggal 7 Februari 2019

Menyetujui:



dr. Ni Made Elva Mayasari, Sp.JP
Pembimbing Pertama



dr. Ahmad Ghiffari, M.Kes.
Pembimbing Kedua

Dekan
Fakultas Kedokteran



Dr. Yanti Rosita M.Kes.
NBM/NIDN. 0603 5710 1079954/0204076701

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Dengan ini saya menerangkan bahwa:

1. Karya Tulis Saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik, baik di Universitas Muhammadiyah Palembang, maupun Perguruan Tinggi Lainnya.
2. Karya Tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan Tim Pembimbing.
3. Dalam Karya Tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya dengan norma yang berlaku di Perguruan Tinggi ini.

Palembang, Januari 2019

Yang membuat pernyataan



(Olive Mutiara Alzena)

NIM. 702015010

ABSTRAK

Nama : Olive Mutiara Alzena
Program Studi: Kedokteran
Judul : Hubungan antara Rasio Neutrofil/Limfosit dan Enzim Jantung pada Pasien Sindrom Koroner Akut di RS Muhammadiyah Palembang

Pemeriksaan enzim *creatin phosphokinase* (CPK) dan *creatine kinase muscle/brain* (CKMB) sebagai biomarka penyakit jantung dibutuhkan dalam mendiagnosis sindrom koroner akut (SKA). Suatu biomarka diharapkan memenuhi kriteria biaya rendah untuk digunakan dalam penggunaannya sehari-hari. Ditemukan bahwa rasio neutrofil terhadap limfosit yang selama ini dilakukan di laboratorium rutin, memiliki nilai diagnostik terhadap penyakit jantung koroner sebagai penanda inflamasi. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara rasio neutrofil/limfosit dengan peningkatan enzim CPK dan CK-MB pada pasien sindrom koroner akut di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang. Jenis penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan potong lintang, dengan teknik *total sampling* sebanyak 57 orang dari data rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data dianalisis secara univariat, bivariat, dan multivariat menggunakan SPSS versi 16. Hasil penelitian menunjukkan tidak ada hubungan signifikan antara rasio neutrofil/limfosit dan enzim jantung CPK CKMB ($p>0,5$) pada pasien SKA di RS Muhammadiyah Palembang.

Kata kunci: Rasio neutrofil/limfosit, CPK, CKMB, sindrom koroner akut.

ABSTRACT

Name : Olive Mutiara Alzena
Study Program : Medical
Title : Relationship between Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Cardiac Enzymes in Acute Coronary Syndrome Patients at Muhammadiyah Palembang Hospital

Examination of creatine phosphokinase (CPK) and creatine kinase muscle/brain (CKMB) enzymes as biomarkers of heart disease is needed in diagnosing acute coronary syndrome (ACS). A biomarker is expected to meet the low cost criteria for daily use. It was found that the ratio of neutrophils to lymphocytes that had been carried out in routine laboratories had a diagnostic value for coronary heart disease as a marker of inflammation. The study was conducted to determine the relationship between the ratio of neutrophils/lymphocytes to the increase of CPK and CK-MB enzymes in patients with acute coronary syndrome in Muhammadiyah Palembang Hospital. The type of research is observational analytic with cross-sectional approach, with a total sampling technique of 57 people from medical record data that meets the inclusion and exclusion criteria. Data were analyzed univariately, bivariately, and multivariately using SPSS version 16. The results showed no significant relationship between the ratio of neutrophils/lymphocytes and CPK CKMB cardiac enzymes ($p > 0.5$) in ACS patients at Muhammadiyah Palembang Hospital.

Keywords: Neutrophil/lymphocyte ratio, CPK, CKMB, acute coronary syndrome.

KATA PENGANTAR DAN UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang. Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

- 1) dr. Ni Made Elva Mayasari, Sp.JP selaku dosen pembimbing I dan dr. Ahmad Ghiffari, M.Kes selaku dosen pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan skripsi ini;
- 2) dr. Kms. Yakub Rahadianto, Sp.PK, M.Kes dan Dr. Sebastien Farnaud, PhD, Msc, FHEA, FRSB, FIBMS sebagai penguji atas saran dan masukan dalam penyusunan skripsi;
- 3) Pihak Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang yang telah banyak membantu dalam usaha memperoleh sampel yang diperlukan dalam penelitian;
- 4) Orang tua dan keluarga saya yang telah memberikan bantuan dukungan materil dan moral; dan
- 5) Sahabat yang telah banyak membantu saya dalam menyelesaikan skripsi ini.

Akhir kata, saya berdoa Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan Aamiin.

Palembang, 17 Januari 2018

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
DAFTAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
KATA PENGANTAR DAN UCAPAN TERIMA KASIH	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Manfaat Teoritis	3
1.4.2 Manfaat Praktisi	4
1.5 Keaslian Penelitian.....	4

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi dan Fisiologi.....	6
2.1.1 Jantung	6
2.1.2 Pembuluh Darah Jantung.....	7
2.1.3 Enzim	8
2.2 Sindrom Koroner Akut.....	9
2.2.1 Definisi	9
2.2.2 Etiologi	10
2.2.3 Patofisiologi.....	10
2.2.4 Klasifikasi.....	12
2.3 Enzim Jantung.....	18
2.3.1 <i>Creatine Phosphokinase (CPK)</i>	18
2.3.2 <i>Creatine Kinase-Muscle/Brain (CK-MB)</i>	18
2.4 Rasio Neutrofil/Limfosit.....	19
2.5 Kerangka Teori	25
2.6 Hipotesis	26

BAB III. METODE PENELITIAN

3.1	Jenis Penelitian	27
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian.....	27
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian.....	27
3.3.1	Populasi Target	27
3.3.2	Populasi Terjangkau	27
3.3.3	Sampel Penelitian	27
3.3.4	Besar Sampel.....	28
3.3.5	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	28
3.4	Variabel Penelitian.....	29
3.4.1	Variabel Bebas.....	29
3.4.2	Variabel Terikat	29
3.5	Definisi Operasional	29
3.6	Cara Pengumpulan Data	30
3.7	Cara Analisis Data.....	30
3.8	Alur Penelitian.....	32
3.9	Rencana Penelitian	33
3.10	Anggaran.....	33

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1	Hasil Penelitian	34
4.1.1	Analisis Univariat	34
4.1.2	Analisis Bivariat	35
4.1.3	Analisis Multivariat	36
4.2	Pembahasan	36

BAB V. SIMPULAN DAN SARAN

5.1	Simpulan.....	40
5.2	Saran.....	41
5.2.1	Bagi Peneliti Lain	41
5.2.2	Bagi Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang.....	41

DAFTAR PUSTAKA	42
-----------------------------	-----------

LAMPIRAN	48
-----------------------	-----------

BIODATA	57
----------------------	-----------

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1. Keaslian Penelitian	4
Tabel 2.1. Perbedaan Diagnosis Sindrom Koroner Akut.....	16
Tabel 2.2. Perbedaan CPK, CK-MB, dan Rasio Neutrofil/Limfosit dalam Diagnosis Sindrom Koroner Akut	22
Tabel 3.1. Definisi Operasional.....	29
Tabel 3.2. Interpretasi nilai r	31
Tabel 3.3. Rencana Penelitian	33
Tabel 3.4. Anggaran Penelitian	33
Tabel 4.1 Karakteristik Data Dasar.....	34
Tabel 4.2 Analisis Korelasi Spearman antara RNL dan CPK.....	35
Tabel 4.3 Analisis Korelasi Spearman antara RNL dan CKMB	35
Tabel 4.4 Perbedaan antara Rata-rata RNL pada SKA.....	36

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Arteri Koroner Jantung	6
Gambar 2.2. Pembuluh Darah Arteri.....	7
Gambar 2.3. Pembentukan Plak Aterosklerotik	12
Gambar 2.4. Kerangka Teori Penelitian.....	25
Gambar 3.1. Alur Penelitian.....	32

DAFTAR SINGKATAN

ADP	: <i>Adenosine Phosphate</i>
AMI	: <i>Acute Myocardial Infarction</i>
ATP	: <i>Adenosine Tri-Phosphate</i>
CK	: <i>Creatine Kinase</i>
CK-BB	: <i>Creatine Kinase-Brain</i>
CK-MB	: <i>Creatine Kinase-Muscle/Brain</i>
CK-MM	: <i>Creatine Kinase-Muscle</i>
CPK	: <i>Creatine Phosphokinase</i>
EKG	: <i>Elektrokardiogram</i>
hs-cTn	: <i>High-Sensitivity Troponin Test (hs-cTn)</i>
NSTEMI	: <i>Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction/Miokard Infark tanpa Elevasi Segmen ST</i>
SCD	: <i>Sudden Cardiac Death</i>
STEMI	: <i>ST-Segment Elevation Myocardial Infarction/Miokard Infark dengan Elevasi Segmen ST</i>
UAP	: <i>Unstable Angina Pectoris/Angina Pectoris Tidak Stabil</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Tabel Data Rekam Medis	48
Lampiran 2. Tabel Data SPSS	50

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Berdasarkan data statistik, penyakit jantung iskemik merupakan penyebab utama kematian secara global dengan angka kematian mencapai 9 juta jiwa (*World Health Organization*, 2018). Di Amerika Serikat, data statistik menunjukkan bahwa penyakit jantung koroner menyebabkan 1 dari 7 kematian dengan angka kematian lebih dari 366.800 jiwa per tahun (*American Heart Association* dan *American Stroke Association*, 2018). Pada tahun 2013, penderita penyakit jantung koroner di Indonesia mencapai 2.650.340 orang dengan jumlah penderita terbanyak di Provinsi Jawa Barat 160.812 orang, sedangkan di Provinsi Sumatera Selatan penderita penyakit jantung koroner mencapai 21.919 orang (Kemenkes, 2014). Pada tahun 2015, didapatkan bahwa penyakit jantung koroner menempati urutan nomor 9 dari 10 kasus penyakit terbanyak dengan total 3.102 kasus (Badan Pusat Statistik Sumatera Selatan, 2015).

Pemeriksaan enzim jantung dibutuhkan dalam mendiagnosis sindrom koroner akut (PDSKI, 2018). Enzim jantung CK-MB dan CPK merupakan biomarka nekrosis miosit jantung dan menjadi biomarka untuk diagnosis infark miokard. Dalam penggunaannya sehari-hari, suatu biomarka diharapkan memenuhi kriteria dapat digunakan untuk diagnosis dini, mudah didapat, mudah dilakukan, mudah diulang, memberi informasi klinis, dan akurat, serta membutuhkan biaya rendah (Chacko, Haseeb, Glover, Wallbridge, & Harper, 2018). Pemeriksaan CK-MB dan CPK sebaiknya dilakukan di laboratorium sentral. Pemeriksaan di ruang darurat atau ruang rawat intensif jantung hanya dianjurkan jika pemeriksaan di laboratorium sentral memakan waktu lebih dari satu jam dan pada umumnya didapat 15-20 menit lebih cepat namun kurang sensitif. Jika hasilnya negatif, maka pemeriksaan harus diulang di laboratorium sentral sehingga proses tidak efektif dan efisien (PDSKI, 2018).

Dalam beberapa tahun terakhir dengan berdasarkan adanya asosiasi penyakit jantung koroner dengan reaksi inflamasi ditemukan bahwa profil hematologi memiliki nilai diagnostik terhadap penyakit jantung koroner. Rasio neutrofil terhadap limfosit merupakan profil hematologi yang dapat digunakan sebagai penanda inflamasi yang secara luas tersedia, dapat dilakukan di laboratorium rutin, dan memiliki biaya rendah (Khalil et al., 2013; Balta et al., 2016; Budzianowski et al., 2017; DUR et al., 2017; PDSKI, 2018).

Pada penelitian Khan et al. (2012), tidak dijelaskan mengenai hubungan antara rasio neutrofil/limfosit dengan CPK, namun ditemukan adanya hubungan yang signifikan antara CPK dan leukosit ($p=0,041$). Melalui penelitian yang dilakukan oleh Göktaş et al. (2018), bahwa terdapat peningkatan rasio neutrofil/limfosit pada pasien dengan CK-MB positif ($p<0,05$). Berdasarkan penelitian adanya hubungan antara rasio neutrofil/limfosit, CPK, dan CK-MB tersebut, kebutuhan pemeriksaan biomarka jantung yang sesuai dengan kriteria untuk penggunaan sehari-hari, dan keinginan peneliti untuk memudahkan seluruh masyarakat mendeteksi penyakit sindrom koroner akut lebih dini, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan antara rasio neutrofil/limfosit dan enzim jantung pada pasien sindrom koroner akut di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan antara rasio neutrofil/limfosit dengan peningkatan enzim CPK dan CK-MB pada pasien sindrom koroner akut di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara rasio neutrofil/limfosit dengan enzim CPK dan CK-MB pada pasien sindrom koroner akut di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui rata-rata rasio neutrofil/limfosit pada pasien sindrom koroner akut di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang.
2. Mengetahui rata-rata CPK pada pasien sindrom koroner akut di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang.
3. Mengetahui rata-rata CK-MB pada pasien sindrom koroner akut di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang.
4. Menganalisis hubungan antara rasio neutrofil/limfosit dan CPK pada pasien sindrom koroner akut di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang.
5. Menganalisis hubungan antara rasio neutrofil/limfosit dan CK-MB pada pasien sindrom koroner akut di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang.
6. Menganalisis perbedaan rasio neutrofil/limfosit pada sindrom koroner akut di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang.

1.4. Manfaat Kegiatan

1.4.1. Manfaat Teoritis

1. Memberikan bukti empiris mengenai hubungan antara rasio neutrofil/limfosit dengan enzim CPK dan CK-MB pada pasien sindrom koroner akut di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang.
2. Sebagai rujukan untuk penelitian selanjutnya.

1.4.2. Manfaat Praktisi

1. Memberikan informasi kepada peneliti sekaligus memperluas wawasan peneliti mengenai hubungan antara rasio neutrofil/limfosit dengan enzim CPK dan CK-MB pada pasien sindrom koroner akut di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang.
2. Sebagai pemeriksaan alternatif dalam mendukung diagnosis pada pasien dengan sindrom koroner akut.

1.5. Keaslian Penelitian

Tabel 1.1. Keaslian Penelitian

Nama	Judul Penelitian	Desain Penelitian	Hasil Penelitian
Göktaş et al., 2018	<i>Evaluation of white blood cell and neutrophil/lymphocyte ratio in acute coronary syndrome patients admitted to emergency department.</i> (Turki)	<i>Cross-sectional and retrospective.</i>	Ditemukan peningkatan rasio neutrofil/limfosit pada pasien sindrom koroner akut dengan CK-MB positif ($p < 0,05$).
DUR et al., 2017	<i>Relationships among markers of inflammation, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and syntax severity score in the early phase of acute coronary syndrome.</i> (Turki)	<i>Cross sectional.</i>	Ditemukan adanya hubungan antara tingginya rasio neutrofil/limfosit dengan CK-MB ($p = 0,009$).
Sharma, Patel, Shah, & Konat, 2017	<i>Is neutrophil-to-lymphocyte ratio a predictor of coronary artery disease in Western Indians?</i> (India)	<i>Cohort.</i>	Ditemukan bahwa rasio neutrofil/limfosit memiliki hubungan paling kuat sebagai prediktor penyakit jantung koroner dibandingkan dengan hitung leukosit, neutrofil, monosit,

Pan et al., 2015	<i>Application of Cohort. neutrophil/lymphocyte ratio in predicting coronary blood flow and mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention.</i> (China)	hs-CRP, CK-MB, dan troponin I (p=0,048). Ditemukan peningkatan rasio neutrofil/limfosit pada pasien penyakit jantung koroner STEMI dengan CK-MB pada nilai puncak (p<0,001).
------------------	---	---

DAFTAR PUSTAKA

- Adi, P. R. (2014). Pencegahan dan penatalaksanaan aterosklerosis. In S. Setiati (Ed.), *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam* (VI, pp. 1425–1435). Jakarta: Internal Publishing.
- Ambrose, J. A., & Singh, M. (2015). Pathophysiology of coronary artery disease leading to acute coronary syndromes. *F1000 Prime Reports*, 7(8), 1–5. <https://doi.org/10.12703/P7-08>.
- American Heart Association dan American Stroke Association. (2018). *Heart Disease and Stroke Statistics 2018 at-a-glance*.
- Amsterdam, E. A., Wenger, N. K., Brindis, R. G., Jr, D. E. C., Ganiats, T. G., Jr, D. R. H., ... Zieman, S. J. (2014). *AHA / ACC Guideline 2014 AHA / ACC Guideline for the Management of Patients With Non – ST-Elevation Acute Coronary Syndromes A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. <https://doi.org/10.1161/CIR.000000000000134>.
- Angkananard, T., Anothaisintawee, T., Mcevoy, M., Attia, J., & Thakkinstian, A. (2018). Neutrophil Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Risk : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Research International*, 2018, 1–12.
- Arini, C. (2017). Profil Rasio Neutrofil/Limfosit Sebagai Petanda Inflamasi Pada Pasien Sindrom Koroner Akut di RSUP Wahidin Sudirohusodo Periode Januari-Juni 2016. *Jurnal Universitas Hassanudin*.
- Badan Pusat Statistik Sumatera Selatan. (2015). *Jumlah kasus 10 penyakit terbanyak di Provinsi Sumatera Selatan*. Retrieved from <https://sumsel.bps.go.id/dynamictable/2016/10/28/196/jumlah-kasus-10-penyakit-terbanyak-di-provinsi-sumatera-selatan-2015.html>.
- Balta, S., Celik, T., Mikhailidis, D. P., Ozturk, C., Demirkol, S., Aparci, M., & Iyisoy, A. (2016). The Relation Between Atherosclerosis and the Neutrophil – Lymphocyte Ratio. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 22(5), 405–411. <https://doi.org/10.1177/1076029615569568>.
- Balta, S., Kurtoglu, E., Kucuk, U., Demirkol, S., & Ozturk, C. (2014). assessment tool Neutrophil – lymphocyte ratio as an important assessment tool. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 12(5), 537–538. <https://doi.org/10.1586/14779072.2014.902309>.
- Braunwald, E. (2012). Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*,

185(9), 924–932. <https://doi.org/10.1164/rccm.201109-1745CI>.

- Budzianowski, J., Pieszko, K., Burchardt, P., & Rze, J. (2017). Review Article The Role of Hematological Indices in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Hindawi Disease Markers*, 2017, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2017/3041565>.
- Cervellin, G., & Rastelli, G. (2016). The clinics of acute coronary syndrome. *Annals of Translational Medicine*, 4(7), 1–9. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.05.10>.
- Chacko, S., Haseeb, S., Glover, B. M., Wallbridge, D., & Harper, A. (2018). The role of biomarkers in the diagnosis and risk stratification of acute coronary syndrome. *Future Science OA*, 4(1), FSO251. <https://doi.org/10.4155/foa-2017-0036>.
- Chapman, A. R., Adamson, P. D., & Mills, N. L. (2017). Assessment and classification of patients with myocardial injury and infarction in clinical practice. *Heart*, 103(1), 10–18. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309530>.
- Chen, C., Cong, B. L., Wang, M., Abdullah, M., Wang, X. L., Zhang, Y. H., ... Cui, L. (2018). Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of myocardial damage and cardiac dysfunction in acute coronary syndrome patients. *Integrative Medicine Research*, 7(2), 192–199. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2018.02.006>.
- Crea, F., & Liuzzo, G. (2013). Pathogenesis of Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.064>.
- DUR, A., ISMAILOGLU, Z., ISMAILOVA, M., AKBAY, D., UYSAL, O., METIN, H., ... SONMEZ, E. (2017). Relationships Among Markers of Inflammation, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and Syntax Severity Score in the Early Phase of Acute Coronary Syndrome. *Bezmialem Science*, 5(2), 56–60. <https://doi.org/10.14235/bs.2016.790>.
- Eroschenko, V. P. (2014). *Atlas Histologi diFiore dengan Korelasi Fungsional* (11th ed.). Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Gazi, E., Bayram, B., Gazi, S., Temiz, A., Kirilmaz, B., Altun, B., & Barutcu, A. (2015). Prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio in patients with ST-elevated acute myocardial infarction. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 21(2), 155–159. <https://doi.org/10.1177/1076029613492011>.
- Göktaş, M. U., Akyol, P. Y., Karakaya, Z., Payza, U., & Topal, F. E. (2018). Evaluation of white blood cell and neutrophil / lymphocyte ratio in acute

coronary syndrome patients admitted to emergency department . *Biomedical Research*, 29(10), 2009–2014.

GÜÇLÜ, M., & AĞAN, A. F. (2017). Relationship of peripheral blood neutrophil to lymphocyteratio and irritable bowel syndrome. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 47, 1067–1071. <https://doi.org/10.3906/sag-1509-44>.

Hadi. (2004). *Metodology Research* (III). Yogyakarta: Andi.

Hellenic Cardiological Society. (2016). ScienceDirect Differences in men and women in acute coronary syndromes. *Hellenic Journal of Cardiology*, 57, 296–299. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2016.09.007>.

Imanuel, S. (2014). Biokimia glukosa darah, lemak, protein, enzim, dan non-protein nitrogen. In S. Setiati (Ed.), *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam* (6th ed., pp. 219–224). Jakarta: Internal Publishing.

Irman, O., Poeranto, S., & Suharsono, T. (2017). NurseLine Journal. *NurseLine Journal*, 2(2), 89–96.

Janota, T. (2014). Biochemical markers in the diagnosis of myocardial infarction. *Cor et Vasa*, 56(4), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2014.06.007>.

Kemenkes. (2014). *Situasi Kesehatan Jantung*. Jakarta.

Khalil, O.A., Ramadan, K. S., Hamza, A. H., & El-Toukhy, S. E. (2013). Association of plasma protein C levels and coronary artery disease in men. *African Journal of Biotechnology*, 12(50). Retrieved from <https://www.ajol.info/index.php/ajb/article/view/139665>.

Khan, H. A., Alhomida, A. S., Sobki, S. H., Moghairi, A. Al, & Koronki, H. E. L. (2012). Blood cell counts and their correlation with creatine kinase and C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 5(1), 50–55.

Kim, S., Simon, E., Myers, L., Hamm, L. L., & Jazwinski, S. M. (2016). Programmed cell death genes are linked to elevated creatine kinase levels in unhealthy male nonagenarians. *Gerontology*, 62(5), 519–529. <https://doi.org/10.1159/000443793>.

Koch, A., Pereira, R., & Machado, M. (2014). The creatine kinase response to resistance exercise. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 14(1), 68–77. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24583542>.

Kotani, K. (2015). Neutrophil/lymphocyte ratio and the oxidative stress burden. *Canadian Journal of Cardiology*, 31(3), 365.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.11.026>.

- Libby, P., Tabas, I., Fredman, G., & Fisher, E. A. (2014). Coronary Syndromes. *Circulation Research*, *114*, 1867–1879. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302699>.
- Miranda, M. R. de, & Lima, L. M. (2014). Biochemical markers of acute myocardial infarction. *Revista Médica de Minas Gerais*, *24*(1), 95–102. <https://doi.org/10.5935/2238-3182.20140023>.
- Moghadam-kia, S., Oddis, C. V, & Aggarwal, R. (2016). HHS Public Access, *83*(1), 37–42. <https://doi.org/10.3949/ccjm.83a.14120>.Approach.
- Mohan, G., Ranjeet, K., & Singh, T. (2016). Cardiac biomarkers in acute coronary syndrome. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, *31*(1), S5–S6. <https://doi.org/10.1007/s12291-016-0628-z>.
- Pan, W., Mm, D. Z., Mm, C. Z., Mm, W. L., Yu, J., Wang, S., ... Mm, L. W. (2015). Application of neutrophil/lymphocyte ratio in predicting coronary blood flow and mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Journal of Cardiology*, *66*(1), 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2014.10.014>.
- Papadimitriou, P., Chalkias, A., Mastrokostopoulos, A., Kapniari, I., & Xanthos, T. (2013). Anatomical structures underneath the sternum in healthy adults and implications for chest compressions. *American Journal of Emergency Medicine*, *31*(3), 549–555. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.10.023>.
- Paulsen, F., & Waschke, J. (2014). *Sobotta Atlas Anatomi Manusia Organ-Organ Dalam* (23rd ed.). Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- PDSKI. (2018). *PDSKI - 2018 - BUKU ACS.pdf* (4th ed.). PERKI.
- Robinson, P. K. (2015). Enzymes: principles and biotechnological applications. *Essays In Biochemistry*, *59*(0), 1–41. <https://doi.org/10.1042/bse0590001>.
- Rosenblat, J., Zhang, A., & Fear, T. (2012). Biomarkers of myocardial infarction : past, present and future. *University Of Western Ontario Medical Journal*, *81*(1), 23–25.
- Sadoh, W. E., Eregie, C. O., Nwaneri, D. U., & Sadoh, A. E. (2014). The diagnostic value of both troponin T and creatinine kinase isoenzyme (CK-MB) in detecting combined renal and myocardial injuries in asphyxiated infants. *PLoS ONE*, *9*(3), 9–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091338>.
- Sanchis-gomar, F., Perez-quilis, C., Leischik, R., & Lucia, A. (2016). Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Annals of Translational Medicine*, *4*(13), 1–12. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.06.33>.

- Santos, H. O., Fernando, L., & Izidoro, M. (2018). Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Cardiovascular Disease Risk Assessment, 1–6.
- Satoto, H. H. (2014). TINJAUAN PUSTAKA Patofisiologi Penyakit Jantung Koroner Coronary Heart Disease Pathophysiology. *Jurnal Anestesiologi Indonesia*, 6(3), 209–224.
- Savonitto, S., Granger, C. B., Ardissino, D., Gardner, L., Cavallini, C., Galvani, M., ... Topol, E. J. (2002). The Prognostic Value of Creatine Kinase Elevations Extends Across the Whole Spectrum of Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*, 39(1), 22–29. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01706-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01706-5).
- Sharma, K., Patel, A. K., Shah, K. H., & Konat, A. (2017). Is Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio a Predictor of Coronary Artery Disease in Western Indians? *International Journal of Inflammation*, 2017, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2017/4136126>.
- Sherwood, L. (2016). *Fisiologi manusia dari sel ke sistem*. (H. O. Ong, Ed.) (8th ed.). Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Singh, T. P., Nigam, A. K., Gupta, A. K., & Singh, B. (2011). Cardiac biomarkers: When to test? - physician perspective. *Journal, Indian Academy of Clinical Medicine*, 12(2), 117–121.
- Smith, J. N., Negrelli, J. M., Manek, M. B., Hawes, E. M., & Viera, A. J. (2015). Diagnosis and Management of Acute Coronary Syndrome: An Evidence-Based Update. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 28(2), 283–293. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2015.02.140189>.
- Sunbul, E. A., Sunbul, M., Yanartas, O., Cengiz, F., Bozbay, M., Sari, I., & Gulec, H. (2016). Increased neutrophil/lymphocyte ratio in patients with depression is correlated with the severity of depression and cardiovascular risk factors. *Psychiatry Investigation*, 13(1), 121–126. <https://doi.org/10.4306/pi.2016.13.1.121>.
- Tumade, B., Jim, E. L., & Joseph, V. F. F. (2016). Prevalensi sindrom koroner akut di RSUP Prof . Dr . R . D . Kandou Manado periode 1 Januari 2014 – 31 Desember 2014 Biancha Tumade Kandidat Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado Penyakit kardiovaskular merupakan penyakit tidak menul. *Journal E-Clinic*, 4(1), 223–230.
- Vedanthan, R., Seligman, B., Fuster, V., Weiner, M. A., & Kravis, H. R. (2015). NIH Public Access, 114(12), 212–241. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302782>.Global.
- Warnica, J. W. (2016). Overview of acute coronary syndromes. Retrieved from <https://www.msmanuals.com/professional/cardiovascular->

disorders/coronary-artery-disease/overview-of-acute-coronary-syndromes-acs.

World Health Organization. (2018). *The top 10 causes of death*. Retrieved from <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.

Yilmaz, M., Tenekecioglu, E., Arslan, B., Bekler, A., Ozluk, O. A., Karaagac, K., ... Akgumus, A. (2015). White Blood Cell Subtypes and Neutrophil – Lymphocyte Ratio in Prediction of Coronary Thrombus Formation in Non-ST-Segment Elevated Acute Coronary Syndrome. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 21(5), 446–452. <https://doi.org/10.1177/1076029613507337>.