

HUBUNGAN KADAR NEUTROFIL DAN TROPONIN I DENGAN KEMATIAN PADA PASIEN SINDROMA KORONER AKUT (NSTEMI) SELAMA MASA RAWAT INAP DI RS XY

Ghina Athirah¹, Zainal Musthafa¹, Agneta Irmarahayu¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta

Corresponding author: agnetairmarahayu@upnvj.ac.id

ABSTRAK

Sindrom Koroner Akut (SKA) merupakan salah satu penyakit pembunuh utama yang ada di dunia. Troponin I merupakan salah satu pemeriksaan baku standart yang digunakan sebagai alat diagnosa pasien SKA khususnya NSTEMI. Paradigma baru penyakit SKA sebagai penyakit inflamasi merupakan dasar dilakukannya pemeriksaan neutrofil dalam membantu mendiagnosis serta memprediksi terjadinya keadaan akhir yang buruk pada pasien SKA. Penelitian ini bertujuan untuk melihat hubungan kadar neutrofil dan troponin I dengan kematian pada pasien NSTEMI selama rawat inap di RS XY. Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan menggunakan desain cohort retrospektif. Jumlah sampel yang digunakan sebanyak 72 data rekam medis pasien rawat inap yang diambil dengan teknik consecutive sampling. Uji statistik bivariat yang dilakukan pada penelitian ini adalah uji statistik chi-square. Hasil penelitian menyatakan bahwa terdapatnya hubungan antara peningkatan kadar neutrofil dengan kematian dengan nilai $p=0,002$. Variabel troponin I menunjukkan hasil lain yaitu tidak terdapatnya hubungan variabel tersebut dengan kematian dengan nilai $p=0,286$ pada pasien rawat inap RS XY. Kesimpulan, terdapat hubungan antara kadar neutrofil dengan kematian pasien selama masa rawat inap.

Kata Kunci: Kematian, Neutrofil, NSTEMI , Troponin I

1. Pendahuluan

Penyakit jantung iskemik dikenal sebagai pembunuh utama selama dekade terakhir. Menurut *World Health Organization* (WHO) (2017) penyakit jantung menempati urutan pertama penyebab kematian di seluruh dunia dengan data tahun 2015 diperkirakan telah terjadi kematian pada 17,7 juta orang. Kematian tersebut mewakili 31% dari seluruh kematian dunia. Lebih dari tiga seperempat kematian terjadi pada negara berpenghasilan rendah dan menengah. Di Indonesia, penyakit jantung termasuk dalam 10 penyakit tidak menular terbanyak. Dari hasil riset kesehatan dasar (RISKESDAS) (2013) prevalensi jantung koroner

tertinggi ditemukan pada daerah Sulawesi Tengah 0,8% diikuti daerah Sulawesi Utara, DKI Jakarta, Aceh masing-masing 0,7 %. Pada Sindrom Koroner Akut (SKA) terjadi proses inflamasi sistemik yang disebabkan adanya proses infark pada daerah regional jantung dan menyebabkan kurangnya asupan darah dan oksigen yang dibawanya (Saputro 2012). Respon peradangan ini disertai infiltrasi leukosit dan lepasnya enzim – enzim jantung terjadi pada sel – sel yang mengalami kematian. Inflamasi yang terus meningkat dapat berimbas pada perburukan klinis dan kejadian kardiovaskular mayor (KKVM) (Ertürk et.al 2013). Menurut *Standardized Definitions for End Point Events in Cardiovascular Trials* oleh Hicks et.al (2010) kejadian kardiovaskular mayor (KKVM) atau *major adverse cardiac events* (MACE) merupakan suatu kejadian akhir dari penyakit kardiovaskular yang merugikan dan terdiri atas keadaan adanya kematian yang disebabkan oleh kardiovaskular ataupun non- kardiovaskular, kejadian reinfark miokard berulang atau pemasangan revaskularisasi koroner yang berulang pada pasien SKA. Angka insidensi kejadian kardiovaskular mayor cukup tinggi ditemukan di ruang perawatan ICCU RSCM Jakarta di temukan sebesar 85,7% (Martalena et.al 2013). Tingginya KKVM pada pasien SKA mengindikasikan perlunya penilaian faktor prediktor prognostik yang tepat. Pemeriksaan terhadap biomarka jantung sering dilakukan dalam membantu penilaian tersebut. Pemeriksaan troponin I juga dijadikan sebagai pemeriksaan baku dalam membantu diagnosa pasien SKA dengan kondisi *non ST elevation* (NSTEMI) (Linden et.al 2016). Penelitian McKie et.al (2014) didapatkan hasil pemeriksaan hs-troponin yang meningkat secara signifikan pada pasien yang mengalami kematian dibanding yang tidak dengan nilai 5,8 vs 2,5 dan $p < 0,001$ pada. Berbeda dengan penelitian tersebut, menurut Zahid et.al (2015) tidak terdapat perbedaan hasil nilai *cardiac troponin I* (cTnI) yang signifikan pada pasien yang mengalami kematian dan yang tidak dengan $p > 0,05$. Leukosit telah menjadi satu biomarker inflamasi yang digunakan dalam pemeriksaan SKA (Madjid dalam Nasution, 2015). Penelitian Meissner et.al (2011) menunjukkan bahwa jumlah neutrofil saat masuk ke rumah sakit berhubungan dengan prognostik yang lebih buruk pada pasien-pasien dengan SKA. Pada penelitian Munir & Afzal (2010) menyatakan kesimpulan lain mengenai subtipe leukosit yaitu monosit merupakan subtipe leukosit yang memiliki korelasi kuat dengan peningkatan CKMB dan dapat dijadikan faktor prediktor kuat pada kematian pada pasien SKA. Perbedaan hasil mengenai faktor prediktor yang paling berpengaruh terhadap KKVM khususnya keadaan kematian pada pasien masih banyak ditemukan di beberapa penelitian. Troponin I dan neutrofil adalah salah satu pemeriksaan pertama yang biasa dilakukan pada pasien ketika masuk rumah sakit pertama kali dengan gejala nyeri dada. Rumah Sakit XY merupakan rumah sakit tipe A. Rumah sakit tipe A memiliki pelayanan medik spesialis, salah satunya bidang spesialisasi jantung yang dapat melayani dan menindaklanjuti kasus SKA khususnya keadaan *NSTEMI*. Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini perlu dilakukan untuk mengetahui hubungan antara kadar neutrofil

dan tropinin I dengan kejadian kardiovaskular mayor khususnya kematian pada pasien sindrom koroner akut.

2. Metode

Penelitian ini menggunakan desain analitik observasional dan dilakukan pendekatan secara *cohort retrospektif* pada pasien rawat inap di RS XY. Kriteria inklusi sebagai berikut ; 1) pasien rawat inap SKA yang memiliki data rekam medis lengkap dengan kondisi *NSTEMI*, 2) pasien pria dan wanita yang berusia lebih dari sama dengan 30 tahun. Kriteria eksklusi yaitu; 1) pasien dengan kelainan hematologi berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium yang tercatat dalam rekam medis, 2) pasien dengan riwayat gagal ginjal berdasarkan hasil pemeriksaa laboratorium yang tercatat dalam rekam medis. Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan *consecutive sampling*. Sampel dikumpulkan dari rekam medis. Berdasarkan data dari penelitian sebelumnya yang kemudian diaplikasikan dengan perhitungan rumus besar sampel Lameshow didapatkan jumlah sampel minimal yang dibutuhkan sebanyak 72 sampel. Data yang diambil dari rekam medik pasien yaitu, usia, jenis kelamin, riwayat penyakit jantung, kadar neutrofil, kadar troponin I dan angka kematian. Hubungan antara kadar neutrofil dan troponin I dengan angka kematian pasien *NSTEMI* selama masa rawat inap dianalisis dengan metode analisis *chi-square* dengan interval kepercayaan 80%.

3. Hasil

Troponin I

Tabel 3. Distribusi Responden Berdasarkan Kadar Troponin I

Troponin I	Jumlah	Presentasi
$\geq 0,02$ ng/mL	59 orang	81,9 %
$< 0,02$ ng/mL	13 orang	18,1%
Total	72 orang	100

Terjadinya peningkatan kadar troponin I pada sebagian besar sampel sebanyak 59 orang (81,9%). Jumlah sampel yang tidak mengalami peningkatan kadar troponin I sebanyak 13 orang (18,1%)

Neutrofil

Tabel 4. Distribusi Responden Berdasarkan Kadar Neutrofil

Neutrofil	Jumlah	Presentasi
$\geq 70\%$	24 orang	33,3 %
50-70%	48 orang	66,7%
Total	72 orang	100

Peningkatan hasil kadar neutrofil pada sampel sebanyak 33 orang (33,3%), sedangkan sampel yang tidak mengalami peningkatan kadar neutrofil sebanyak 48 orang (66,7%)

Kematian

Tabel 5. Distribusi Responden Berdasarkan Kematian

Kematian	Jumlah	Presentasi
Meninggal	15 orang	20,8 %
Hidup	57 orang	79,2 %
Total	72 orang	100

Hasil menunjukkan terdapat 15 orang (20.8 %) sampel terjadi kematian, sedangkan pada 57 orang (79,2%) lainnya tidak terjadi kematian selama masa perawatan

Hubungan Troponin I dengan Kematian

Tabel 6 Hasil Analisis Hubungan Neutrofil dengan Kematian

Troponin I	Kematian		Total	P value
	Ya n (%)	Tidak n (%)		
≥ 0,02 ng/mL	14 (23.7)	45 (76.3)	59 (100)	0.267
< 0,02 ng/mL	1 (7.7)	12 ((2.3)	13 (100)	
Total	15 (20.8)	57 (79.2)	72 (100)	

Terdapat 15 orang responden yang mengalami kematian selama masa perawatan, 14 orang (23.3%) diantaranya mengalami peningkatan troponin I dan 1 orang lainnya (7.7%) tidak terjadi peningkatan. Pasien yang tidak mengalami kematian selama masa perawatan berdasarkan data analisis terdapat 57 orang (79.2%) dan di antaranya 45 orang (76.3%) mengalami peningkatan kadar troponin I, sedangkan 12 orang (92.3%) tidak mengalami peningkatan. Adanya asumsi yang tidak terpenuhi yaitu salah satu *expected count* kurang dari 20% sebagai syarat dilakukannya uji *chi square*, sehingga hasil nilai p value yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan hasil uji *fisher exact*. Nilai p value yang didapatkan pada uji tersebut menunjukkan p = 0.276 (> 0.05) yang berarti tidak terdapat hubungan antara kadar troponin I dengan kematian pada pasien rawat inap.

Hubungan Neutrofil dengan Kematian

Tabel 7 Hasil Analisis Hubungan Neutrofil dengan Kematian

Kadar Neutrofil	Kematian				Total		P Value
	Ya		Tidak		N	%	
	N	%	N	%			
>70%	10	41,7	14	58,3	24	100	0,002
50-70%	5	10,5	43	89,5	48	100	
Total	15	20,8	57	79,2	72	100	

Hasil yang didapat 15 orang (20,8) responden yang mengalami kematian selama masa perawatan, 10 orang (41.7%) diantaranya mengalami peningkatan neutrofil dan 5 orang lainnya (10.4%) tidak terjadi peningkatan. Pasien yang tidak mengalami kematian selama masa perawatan berdasarkan data analisis terdapat 57 orang (79.2%) dan di antaranya 14 orang (58.3%) mengalami peningkatan kadar neutrofil, sedangkan 43 orang (89.6%) tidak mengalami peningkatan. Hasil uji *chi-square* menunjukkan $p = 0.002 (< 0.05)$ yang artinya terdapat hubungan antara kadar neutrofil dengan kematian pada pasien rawat inap.

4. Pembahasan

Hubungan Neutrofil dengan Kematian

Hasil uji *chi-square* menunjukkan $p = 0.002 (< 0.05)$ artinya terdapat hubungan antara kadar neutrofil dengan kematian pada pasien rawat inap. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Munir & Afzal (2010,) namun berbeda dengan Karki et. al (2015) yang didapatkan hasil lainnya yaitu tidak ada hubungan yang bermakna antara kadar neutrofil <50%, 50-70% dan >70% dengan kematian pada pasien NSTEMI dengan nilai $p = 0,244$.

Khan (2014) menyatakan bahwa leukositosis yang terjadi pada pasien NSTEMI menggambarkan tingginya kerusakan pada miokardium dan meningkatnya prevalensi resiko komplikasi pada pasien seperti kematian selama masa perawatan atau atrial fibrilasi dalam jangka pendek. Penelitian Munir & Afzal (2010) yang juga memiliki hasil yang samamenyatakan bahwa peningkatan neutrofil adalah faktor prediktor yang paling tinggi dalam memprediksi terjadinya kematian pada pasien SKA. Pada penelitian tersebut juga dijelaskan bahwa pengeluaran neutrofil pada daerah infark, diikuti dengan infiltrasi neutrofil dalam jumlah besar selama 1-3 hari dan diikuti dengan penyembuhan infark serta penggantian fibrosis. Hal ini menjelaskan bagaimana neutrofil berperan dalam penyembuhan infark serta proses patogenik yang dapat menyebabkan keparahan infark semakin besar. Peningkatan neutrofil pada pasien infark dikaitkan dengan adanya pembentukan platelet trombosit-leukosit pada lumen vaskular yang juga dapat menyebabkan peningkatan dari area infark (Yilmaz et.al 2013). Pada saat teraktivasi, neutrofil bersama dengan platelet akan membentuk suatu agregat yang akan menempel pada sel endotel. Penempelan agregat ini akan menyebabkan adanya

sumbatan secara mikrovaskular dan perluasan dari daerah yang mengalami iskemia jaringan miokard. Perluasan iskemia yang terjadi dapat meningkatkan resiko terjadinya kematian jangka pendek pada pasien (Toor et.al 2012)

Hubungan Troponin I dengan Kematian

Analisis hasil uji *fisher exact* dengan nilai *p value* menunjukkan $p = 0.276 (> 0.05)$ yang berarti tidak terdapat hubungan antara kadar troponin I dengan kematian pada pasien rawat inap. Hasil ini sejalan penelitian Zahid et.al (2015), namun hasil ini tidak sesuai dengan hasil penelitian Bonaca et.al (2010) yang didapatkan hasil pada nilai $cTnI \geq 0,04$ ng/mL memiliki peningkatan secara signifikan terhadap kematian pasien *NSTEMI* dalam 30 hari dengan nilai $p=0,001$.

Hasil analisis univariat, 59 pasien dari 72 sampel mengalami peningkatan troponin I, hal tersebut berbanding lurus dengan banyaknya pasien yang memiliki riwayat penyakit jantung. Menurut Harvell et.al (2015, p.3) Troponin I juga dapat meningkat pada penyakit jantung lainnya seperti gagal jantung, takikardi, atrial fibrilasi dan miokarditis. Pada penelitian Zahid et.al (2015) juga didapatkan hasil yang sama dengan hasil penelitian ini yaitu tidak ada perbedaan hasil nilai *cardiac* troponin I (cTnI) yang signifikan pada pasien yang mengalami kematian dan yang tidak dengan $p>0,05$. Gimenez et.al (2014) menyatakan bahwa hs-troponin I memiliki keakuratan diagnosis yang tinggi bagi pasien *NSTEMI*, namun berbanding terbalik dalam hal menilai prognosis, hs-troponin I memiliki keakuratan yang lebih rendah dibandingkan dengan hs-troponin T. Pada saat iskemia miokard, membran sel menjadi lebih permeabel dan komponen intraseluler termasuk troponin merembes keluar ke bagian interstitium dan ruang intravaskular. Troponin yang keluar dapat berupa troponin kompleks (CTnT-I-C) maupun troponin unit bebas (CTnI/CTnT) dan berikatan dengan myofibril. Troponin ini memiliki tipe kolam sistolik (cytolic pool) 6 – 8 % untuk troponin T dan 2,8 – 4,1 % untuk troponin I. Bentuk troponin kompleks dan bebas serta ukuran molekul yang relatif kecil akan mempengaruhi kinetika pelepasannya setelah jejas iskemia miokard. Terjadi pelepasan troponin dini segera setelah jejas iskemia miokard dan diikuti pelepasan troponin miofibriler yang lebih lama. Pelepasan troponin yang terjadi pertama kali berasal dari kolam sistoliknya sedangkan yang selanjutnya diakibatkan pemecahan protein sarkomer yang bersifat irreversible. Hal tersebut menyebabkan pola pelepasan bifasik yang terjadi pada troponin T (cTnT) sedangkan pada troponin I (cTnI) karena jumlah troponin sitosoliknya lebih kecil kemungkinan pelepasannya monofasik (Samsu & Sargowo 2007). Hal ini menjelaskan bahwa troponin I memiliki sinyal lebih kuat dalam mendiagnosa keadaan infark miokard. Namun dikarenakan pelepasan miofibriler yang lebih lama pada troponin T, menyebabkan lebih baiknya troponin T dalam memprediksi kematian pada pasien di banding troponin I.

Menurut Bonaca et.al (2010), 65% pasien dengan peningkatan cTnI berjenis kelamin pria. Selain itu Linden et.al (2016) menyatakan cTnI secara bermakna dapat memprediksi kematian pada pasien dengan jenis kelamin wanita. Pada sampel penelitian ini jumlah jenis kelamin laki-laki didapatkan lebih banyak daripada wanita dengan rasio 2:1. Faktor lainnya yang mempengaruhi kematian pada peningkatan troponin I adalah pasien dengan usia ≥ 65 tahun, sedangkan penelitian ini didapatkan gambaran usia pasien lebih banyak < 65 tahun dengan usia terbanyak pada usia 45- 64 tahun. Kedua hal tersebut dapat mempengaruhi hasil tidak berhubungannya peningkatan kadar troponin I dengan kematian pada penelitian ini.

5. Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis dan pembahasan terhadap hasil penelitian ini dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

- a. Gambaran demografis pada sampel penelitian ini sebagian besar pasien berjenis kelamin pria, berusia 45 – 64 tahun, memiliki riwayat penyakit jantung, terjadi peningkatan kadar troponin I dan neutrofil serta tidak mengalami kematian
- b. Terdapat hubungan bermakna antara peningkatan kadar neutrofil dengan kematian pada pasien *NSTEMI* selama masa perawatan dengan *P value* pada Uji *Chi Square* menunjukkan nilai 0,002.
- c. Tidak terdapat hubungan bermakna antara peningkatan kadar troponin I dengan kematian pada pasien *NSTEMI* selama masa perawatan di RS XY dengan *P value* pada uji *Fisher-Exact* menunjukkan nilai 0,267.

6. Saran

1. Bagi tenaga kesehatan diharapkan untuk melakukan pemeriksaan kadar neutrofil dan troponin I secara berkala pada pasien rawat inap untuk dapat mencegah terjadinya perburukan klinis pada pasien. Pemeriksaan kadar troponin I berulang disarankan pada 8-12 jam setelah awitan pada pasien infark miokard yang menunjukkan kadar normal pada 4-6 jam setelah awitan awal.
2. Penelitian selanjutnya diharapkan menggunakan data numerik agar dapat lebih menggambarkan nilai *cut-off* yang paling berpengaruh pada kematian.
3. Peneliti selanjutnya diharapkan untuk melakukan penelitian dengan metode yang lebih baik seperti cohort prospective sehingga waktu pemeriksaan kadar neutrofil dan kadar troponin I dilakukan dalam waktu yang sama dan didapatkan hasil waktu tertentu dari peningkatan kadar neutrofil dan troponin I yang berhubungan dengan kematian pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- 1) Bonaca, M, Scirica, B, Sabatine, M, Dalby, A, Spinar, J, Murphy, SA, Jarolim, P, Braunwald, E & Morrow, DA 2010, "Prospective Evaluation of the Prognostic Implications of Improved Assay Performance With a Sensitive Assay for Cardiac Troponin I", *Jornal of the American College of Cardiology*, Vol 55, No 19, Hlm 2118-2124, Diakses 06 Februari 2017, <http://www.onlinejacc.org/content/accj/55/19/2118.full.pdf>
- 2) Ertürk, M, Sürgit, O, Yalcin, AA, Uzun, F, Akgül, O, Gürdoğan, M, Aktürk, IF, Öner, E, Birant, A & Eksik, A 2013, "The Evaluation of Relationship Between Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio and Slow Coronary Flow ", *Dicle Med J*, Vol 40, No 4, Hlm 537-542, Diakses 20 September 2016, <http://dergipark.gov.tr/dicletip/issue/4708/64353>
- 3) Gimenez, MR, Twerenbold, RT, Reichlin, T, Wildi, K, Haaf, P, Schaefer, M, Zellweger, C, Moehring, B, Stallone, F, Sou, AM, Mueller, B, Freese, M, Stelzig, C, Klimmeck, I, Voegelé, J, Hartmann, B, Rentsch, K, Osswald, S & Mueller, C 2014, " Direct comparasion of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infraction ", *European Heart Journal*, Vol 35, Hlm 2303 - 2311, Diakses 28 Desember 2016, <https://academic.oup.com/eurheartj/article-pdf/35/34/2303/7529002/ehu188.pdf>.
- 4) Harvell, B, Henrie, N, Ernst, AA, Weiss, SJ, Oglesbee, S, NRP, Sarangarm, D & Hernandez, L 2015, "The meaning of elevated troponin I levels : not always acute coronary syndromes", *American Journal of Emergency Medicine*, Hlm 1-4, Juli - September 2015, Diakses 17 April 2017, http://infekt.ch/content/uploads/2016/03/jc_maerz16_deymann.pdf
- 5) Hicks, KA, Hung, HMJ, Mahaffey, KW, Mehran, R, Nissen, SE, Stockbridge, NL, Targum, SL & Temple, R 2010, " Standardized Definitions for End Point Events in Cardiovascular Trials ", *The Clinical Data Interchange Standards Consortium*, Hlm 1 - 37, Oktober 2010, Diakses 08 Agustus 2016, http://www.clinpage.com/images/uploads/endpoint-defs_11-16-2010.pdf
- 6) Karki, P, Agrawaal, KK, Lamsal, M & Shrestha, NR 2015, "Predicting outcomes in acute coronary syndrome using biochemical markers", *Indian Heart Journals*, Vol 67, Hlm 529 - 537, Februari 2014 - Oktober 2015, Diakses 20 April 2017, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0019483215002552>
- 7) Khan, ZA, Adil, M, Adil, I, Khan, AS, Hayat, Y & Hafeezullah , M 2014, "Predictive Value of Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Predicting Complication After Non ST Elevation Myocardial Infraction", *Journal of Postgraduate Medical Institute (Peshawar - Pakistan)*, Vol 28, No 4, Hlm 353-357, Februari - Desember 2014, Diakses 12 Desember 2016, <https://www.jpmi.org.pk/index.php/jpmi/article/viewFile/1613/1542>
- 8) Linden, NVD, Klinkenberg, LJJ, Bekers, O, Loon, LJCv, Dieijen-Visser, MPV, Zeegers, MP & Meex, SJR 2016, "Prognostic value of basal high-sensitive cardiac troponin levels on mortality in the general population", *Medicine Journals*, Vol 96, No 17, Hlm 1-9, April - November 2016, Diakses 18 April 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5207563/pdf/medi-95-e5703.pdf>
- 9) Martalena, D, Nasution, SA, Purnamasari, D & Harimurti, K 2013, " Pengaruh Hiperglikemia Admisi terhadap *Major Adverse Cardiac Events* Selama Perawatan pada Pasien Sindrom Koroner Akut di ICCU RSCM, Jakarta", *Jurnal Kedokteran Universitas Indonesia*, Vol 1, No 2, Diakses 12 Juli 2016, <http://journal.ui.ac.id/index.php/eJKI/article/viewFile/2056/2483>
- 10) Mayyas, FA, Al-Jarrah, MI, Ibrahim, KS & Alzoubi, KH 2014, "Level and significance of plasma myeloperoxidase and the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with coronary artery disease", *Experimental and therapeutic medicine*, Vol 8, Hlm 1951 - 1957, Maret - Oktober 2014, Diakses 23 April 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4218701/pdf/etm-08-06-1951.pdf>
- 11) McKie, PM, AbouEzzeddine, OF, Scott, CG, Mehta, R, Rodeheffer, RJ, Redfield, MM, Junior, JCB & Jaffe, AS 2014, "High-Sensitivity Troponin I and Amino-Terminal Pro-B Type Natriuretic Peptide Predict Heart Failure and Mortality in the General Population", *American Association for Clinical Chemistry*, Vol 60, No 9, Hlm 1225-1233, Januari - Juni 2014, Diakses 06 April 2017, <http://clinchem.aaccjnls.org/content/clinchem/60/9/1225.full.pdf>
- 12) Meissner, J, Irfan, A, Twerenbold, R, Mueller, S, Reiter, M, Haaf, P, Reichlin, T, Schaub, N, Winkler, K, Pfister, O, Heinisch, C & Mueller, C 2011, "Use of Neutrophil Count in Early Diagnosis and Risk Stratification of AMI", *The American Journal of Medicine*, Vol 124, Hlm 534-542, Diakses 31 Juli 2017, [www.amjmed.com/article/S0002-9343\(11\)00017-9/pdf](http://www.amjmed.com/article/S0002-9343(11)00017-9/pdf)

- 13) Munir, TA & Afzal, MN 2010, "Assessment of differential leukocyte count in patients with acute coronary syndrome", *Journal of Pakistan Medical Association*, Vol 60, No 7, Hlm 548 – 551, Diakses 29 September 2016, <http://www.jpma.org.pk/PdfDownload/2166.pdf>
- 14) Nasution, AA 2015, *Hubungan jumlah netrofil dengan nilai enzim jantung dan kejadian klinis kardiovaskular mayor selama perawatan di rumah sakit pada pasien penderita infark miokard akut elevasi ST segmen di rumah sakit umum haji adam malik medan*, Skripsi, Universitas Sumatra Utara, Diakses 12 Agustus 2016, <http://repository.usu.ac.id/handle/123456789/44460>
- 15) Rafique, Q, Latif, M, Hussain, A, & Nisar, S 2014, "To Determine the Frequency of in-Hospital Mortality in Patients of Acute Coronary Syndrome with Increased Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR)", *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*, Vol 8, No 4, Hlm946-950, Oktober – Desember 2014, Diakses 20 April 2017, <http://www.pjmhsonline.com/2014/octdec/pdf/946%20%20%20To%20etermine%20the%20Frequency%20of%20in%20Hospital%20Mortality%20in%20Patients%20of%20Acute%20Coronary%20Syndrome%20with%20Increased%20Neutrophil%20to%20Lymphocyte%20Ratio.pdf>
- 16) Riset kesehatan dasar 2013, diakses pada 28 Juni 2016, <http://www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil%20Riskasdas%202013.pdf>
- 17) Samsu, N & Sargowo, D 2007, "Sensivitas dan Spesifisitas Troponin T dan I pada Diagnosis Infark Miokard Akut", *Jurnal Kardiologi Indonesia*, Vol 57, No 10, Hlm 363-372, Diakses 13 Desember 2016, http://mki.idionline.org/index.php?uPage=mki.mki_dl&smod=mki&sp=public&key=MTC4LTE0
- 18) Saputro, DNH 2012, *Hubungan laju filtrasi glomerulus dengan kejadian infark miokard akut pada pasien diabetes mellitus di RSPAD Gatot Soebroto*, Thesis, Universitas Indonesia, Diakses 20 Juli 2016, <http://lib.ui.ac.id/file?file=digital/20308125-T31128- Hubungan%20laju.pdf>
- 19) Toor, IS, Jaumdally, R, Lip, GYH, Millane, T & Varma, C 2012, "Eosinophil counts predicts mortality following percutaneous coronary intervention", *Thrombosis Researches*, Vol 130, Hlm 607 – 611, Oktober 2011 – July 2012, Diakses 23 April 2017, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004938481200271X>
- 20) World Health Organization 2017, *Cardiovascular disease (CVDs)*. Diakses pada 18 Juni 2017, <http://www.who.int/mediacentre/fact sheets/fs317/en/>.
- 21) Yilmaz, M, Tenekecioglu, E, Arslan, B, Bekler, A, Ozluk, OA, Karaagac, K, Agca, FV, Peker, T & Akgumus, A 2013, "White Blood Cell Subtypes and Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Prediction of Coronary Thrombus Formation in Non-ST-Segment Elevated Acute Coronary Syndrome", *Sage Publications*, Hlm 1 – 7, November 2013, Diakses 20 April 2017, <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1076029613507337>
- 22) Zahid, MA, Khan, HILR, Chowdhury, AW, Sabah, KMN, Kabir, SMEZ, Rahman, MH, Hossain, M & Khan, TA 2015, "Demographic Profile of NSTEMI(Non-ST Elevation Myocardial Infraction) Patients & Association of ST-Segment Depression of Level of Troponin I with NSTEMI Patients's In-Hospital Outcome", *Bangladesh Journals Online*, Vol 27, No 2, Hlm 14-19, Diakses 06 April 2017, <http://www.banglajol.info/index.php/MEDTODAY/article/view/30038>