

PERANAN RASIO MONOSIT TERHADAP LIMFOSIT (MLR) SEBAGAI PREDIKTOR KEJADIAN NSTEMI

Fernando Nathaniel¹, Yohanes Firmansyah², Hendsun Hendsun³, Eva Julita⁴, Sari Mariyati Dewi Nataprawira⁵

¹Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara Jakarta

Email: fernandonathaniel24@gmail.com

²Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya

Email: yohanesfirmansyah28@gmail.com

³Dokter Umum, Klinik Pratama Medika Plus, Jakarta

Email: hendsunh@ymail.com

⁴Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Daerah Depati Hamzah, Pangkalpinang

Email: evakasinyo@gmail.com

⁵Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara Jakarta

Email: sarid@fk.untar.ac.id

Masuk: 04-10-2022, revisi: 18-10-2022, diterima untuk diterbitkan: 30-11-2022

ABSTRAK

Infark miokard akut (IMA) merupakan salah satu penyakit jantung paling mematikan dan berkontribusi terhadap morbiditas dan mortalitas secara global. Berdasarkan laporan WHO tahun 2019, sekitar 17,9 juta orang meninggal dunia karena penyakit kardiovaskular, yang mencakup sekitar 32% dari total kematian di seluruh dunia. Peningkatan jumlah dan jenis monosit berhubungan erat dengan kejadian penyakit kardiovaskular. Rasio monosit terhadap limfosit (MLR) adalah hasil bagi antara jumlah monosit absolut dibagi dengan jumlah limfosit absolut, parameter tersebut telah terbukti menjadi parameter hematologis dan inflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki akurasi diagnostik dari MLR pada kasus NSTEMI. Studi *cross-sectional* ini dilakukan di RSUD Depati Hamzah dari Juni 2020 sampai Juli 2020. Variabel penelitian meliputi usia, hemoglobin, trombosit, leukosit, limfosit, monosit, MLR, dan hasil EKG. Sebelum analisis statistik, dilakukan uji normalitas menggunakan tes *Kolmogorov-Smirnov* dan *Shapiro Wilk* serta tes *Levene*. Analisis statistik menggunakan *Independent T-Test* untuk data standar dan uji alternatif data yang tidak normal menggunakan tes *Mann-Whitney*. 30 rekam medis memenuhi kriteria inklusi. Setelah dilakukan analisis ROC, tiga variabel memiliki kemampuan prediktif yang cukup baik. Variabel tersebut antara lain usia (AUC: 0,738 / p-value: 0,029), leukosit (AUC: 0,775 / p-value: 0,012), dan MLR (AUC: 0,963 / p-value: 0,029). Kemampuan prediktif MLR sangat baik (AUC >0,8), tertinggi dari variabel lainnya. MLR dapat digunakan sebagai penilaian faktor risiko terhadap kejadian NSTEMI karena didapatkan perbedaan yang signifikan antara kelompok sehat dengan kelompok NSTEMI. Penggunaan marker ini bisa membantu dalam mendiagnosis pasien yang mengalami nyeri dada, terutama di pelayanan kesehatan yang terbatas.

Kata Kunci: ACS; MLR; NSTEMI

ABSTRACT

Acute myocardial infarction (AMI) is one of the deadliest heart diseases and contributes to global morbidity and mortality. Based on 2019 WHO report, around 17.9 million people died from cardiovascular disease, which accounts for around 32% of total deaths worldwide. An increase in number and type of monocytes is closely related to incidence of cardiovascular disease. The ratio of monocytes to lymphocytes (MLR) is the quotient between absolute monocyte count divided by absolute lymphocyte count, this parameter has been shown to be a haematological and inflammatory parameter. This study aims to investigate diagnostic accuracy of MLR in NSTEMI cases. This cross-sectional study was conducted at Depati Hamzah Hospital from June 2020 to July 2020. Study variables included age, hemoglobin, platelets, leukocytes, lymphocytes, monocytes, MLR, and EKG. Normality test was performed using Kolmogorov-Smirnov and Shapiro Wilk tests and Levene test. Statistical analysis used Independent T-Test for standard data and alternative test for abnormal data using Mann-Whitney test. 30 medical records met the inclusion criteria. After the ROC analysis, three variables have fairly good predictive ability including age (AUC: 0.738 / p-value: 0.029),

leukocytes (AUC: 0.775 / p-value: 0.012), and MLR (AUC: 0.963 / p-value: 0.029). The predictive ability of MLR is very good (AUC > 0.8), highest of the other variables. MLR can be used as assessment of risk factors for NSTEMI events because significant differences between healthy group and NSTEMI group. The use of this marker can assist in diagnosing patients who experience chest pain, especially in limited health services.

Keywords: ACS; MLR; NSTEMI

1. PENDAHULUAN

Latar Belakang

Acute Coronary Syndrome (ACS) merupakan salah satu penyakit jantung yang paling mematikan serta berkontribusi terhadap morbiditas dan mortalitas secara global. Berdasarkan laporan WHO tahun 2019, sekitar 17,9 juta orang meninggal dunia karena penyakit kardiovaskular, yang mencakup sekitar 32% dari total kematian di seluruh dunia. Lebih dari 75% kematian tersebut terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Sekitar 38% dari 17 juta kematian dini akibat penyakit tidak menular pada tahun 2019 pada populasi yang belum mencapai usia 70 tahun, disebabkan oleh penyakit kardiovaskular (Anderson & Morrow, 2017; World Health Organization, 2021). Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 dan 2018 menunjukkan terdapatnya peningkatan jumlah kasus penyakit jantung dari 0,5% pada 2013 menjadi 1,5% pada 2018 (Kementerian Kesehatan RI, 2019). ACS terdiri dari *unstable angina* (UAP), *Non-ST-elevation myocardial infarction* (NSTEMI), dan *ST-elevation myocardial infarction* (STEMI) (Chadwick Jayaraj et al., 2019; Thygesen et al., 2018).

Patogenesis ACS berawal dari proses aterosklerosis yang berkembang secara progresif. Proses ini terjadi akibat disregulasi pada interaksi antara proses inflamasi, metabolik, dan vaskular (Idzkowska et al., 2015). Inflamasi yang diatur oleh sistem imun non spesifik dan spesifik dapat mempercepat progresi aterosklerotik, yang pada akhirnya berperan dalam menyebabkan ruptur plak. Peningkatan jumlah dan jenis leukosit, termasuk monosit, terjadi pada ACS (Kounis et al., 2015). Rekrutmen monosit dari sirkulasi, aktivasi menjadi makrofag, sel dendritik, dan sel T berperan dalam pembentukan awal plak aterosklerotik. Berbagai macam sub tipe monosit yang berinteraksi dengan sel inflamasi lainnya serta komponen plak aterosklerotik meningkatkan produksi sitokin seperti TNF-alfa, IL-12, IL-23, dan metalloproteinase-9 yang menyebabkan menurunnya stabilitas plak (Alie et al., 2014; Crea & Libby, 2017; Idzkowska et al., 2015; Ren et al., 2017).

Rasio monosit terhadap limfosit (MLR) adalah hasil bagi antara jumlah monosit absolut dibagi dengan jumlah limfosit absolut, parameter tersebut telah terbukti menjadi parameter hematologis dan inflamasi. Studi observational sebelumnya menunjukkan peningkatan MLR berkorelasi dengan penyakit jantung koroner (Chen et al., 2019). Parameter MLR berhubungan dengan berbagai macam penyakit, dari infeksi (pneumonia, tuberkulosis), stroke iskemik, gangguan psikiatrik hingga keganasan. Hal ini dapat dikaitkan dengan respon inflamasi yang terjadi pada penyakit tersebut (Cheng et al., 2020; Shang et al., 2023; Xiang et al., 2018).

Rumah Sakit Umum Daerah Depati Hamzah merupakan jenis rumah sakit pertama milik pemerintah di Kota Pangkalpinang. Rumah sakit ini merupakan salah satu rumah sakit pusat rujukan di Kepulauan Bangka. Meskipun demikian, ketersediaan pemeriksaan Troponin masih belum tersedia di fasilitas tersebut (Diskominfo, 2021). Dalam situasi di mana sumber daya dan fasilitas terbatas, pemeriksaan MLR dapat menjadi opsi yang terjangkau dan mudah ditemukan. Parameter ini dapat menjadi faktor penting dalam mendiagnosis pasien yang mengalami nyeri dada (Idzkowska et al., 2015).

Rumusan Masalah

Penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki penggunaan rasio monosit terhadap limfosit sebagai biomarker inflamasi dalam menilai faktor risiko kejadian NSTEMI.

2. METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini adalah studi *cross-sectional* yang dilakukan sebagai uji coba awal untuk mengevaluasi parameter laboratorium dasar sebagai penanda inflamasi dalam memprediksi kejadian NSTEMI. Studi ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Depati Hamzah selama periode Juni – Juli 2020. Sampel penelitian didapatkan dari pasien yang datang ke instalasi gawat darurat RSUD Depati Hamzah, pada periode Juni 2019 – Juni 2020.

Subjek dan Prosedur Penelitian

Kriteria inklusi dari studi ini adalah pasien yang telah melakukan pemeriksaan darah lengkap dan elektrokardiografi (EKG). Kriteria eksklusi adalah pasien dengan gejala gagal jantung, penyakit ginjal, stroke, gangguan liver, dan rekam medis yang tidak lengkap. Sebelum melakukan penelitian, peneliti telah melakukan pengajuan kajian etik di Universitas Islam Indonesia dengan nomor persetujuan 11/C/VII/20 pada tanggal 7 Juli 2020.

Variabel independen dalam penelitian ini terdiri dari usia dan parameter dari pemeriksaan darah lengkap seperti hemoglobin, trombosit, leukosit, limfosit, monosit, dan MLR. Sementara itu variabel dependen pada penelitian ini adalah hasil EKG yang menunjukkan kondisi NSTEMI atau normal.

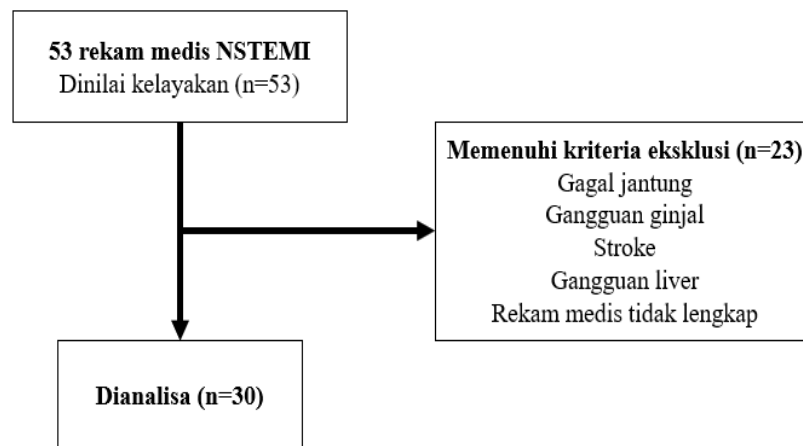
Analisis Statistik

Sebelum melakukan pengolahan data statistik, dilakukan uji normalitas data dengan menggunakan tes *Kolmogorov-Smirnov* dan *Shapiro Wilk*, serta dilakukan uji perbedaan varian antar kelompok menggunakan tes *Levene*. Untuk menghitung perbedaan antara kedua kelompok data, digunakan *Independent T-Test* untuk data yang berdistribusi normal, dan *Mann-Whitney U Test* apabila data tidak berdistribusi normal. Data diolah dengan menggunakan perangkat lunak SPSS.

Jika perbedaan rata-rata antara kedua kelompok variabel menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p\text{-value} < 0,05$), maka kemampuan prediksi hubungan antara kedua variabel akan dievaluasi menggunakan uji ROC untuk memprediksi kejadian NSTEMI. Nilai ROC atau AUC dengan deviasi sudut diatas 45 derajat dan $p\text{-value} < 0,05$ menunjukkan kemampuan prediktif yang baik. Kemampuan prediksi dibagi menjadi lima kategori berdasarkan nilai AUC (*Area Under the Curve*), yaitu sangat baik (0,90-1,00), baik (0,80-0,90), cukup dapat diterima (0,70-0,80), berbahaya (0,60-0,70), dan gagal (0,50-0,60).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan 30 sampel yang memenuhi—kriteria inklusi (Gambar 1). Data karakteristik sampel ini didapatkan mayoritas berjenis kelamin perempuan (56,7%), dengan (40%) subjek terdiagnosis NSTEMI (Tabel 1).



Gambar 1. Bagan Alur Penilaian Kelayakan

Untuk menguji normalitas data pada variabel independen terhadap variabel dependen, digunakan tes *Shapiro-Wilk*. Hasilnya menunjukkan bahwa variabel leukosit, limfosit, monosit, dan MLR memiliki distribusi data yang normal. Sedangkan variabel usia, hemoglobin, dan trombosit memiliki distribusi data yang tidak normal.

Uji-t statistik Independen digunakan untuk membandingkan rata-rata antara kelompok NSTEMI dan Normal pada variabel leukosit, limfosit, dan MLR didapatkan perbedaan yang signifikan ($p\text{-value} < 0,05$). Namun, pada variabel monosit, tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok ($p\text{-value} > 0,05$). Selain itu, uji statistik *Mann Whitney* menunjukkan adanya perbedaan rata-rata yang signifikan antara kelompok NSTEMI dan Normal pada variabel usia ($p\text{-value} < 0,05$). Namun, tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok pada variabel hemoglobin dan trombosit ($p\text{-value} > 0,05$). (Tabel 2 dan Gambar 2)

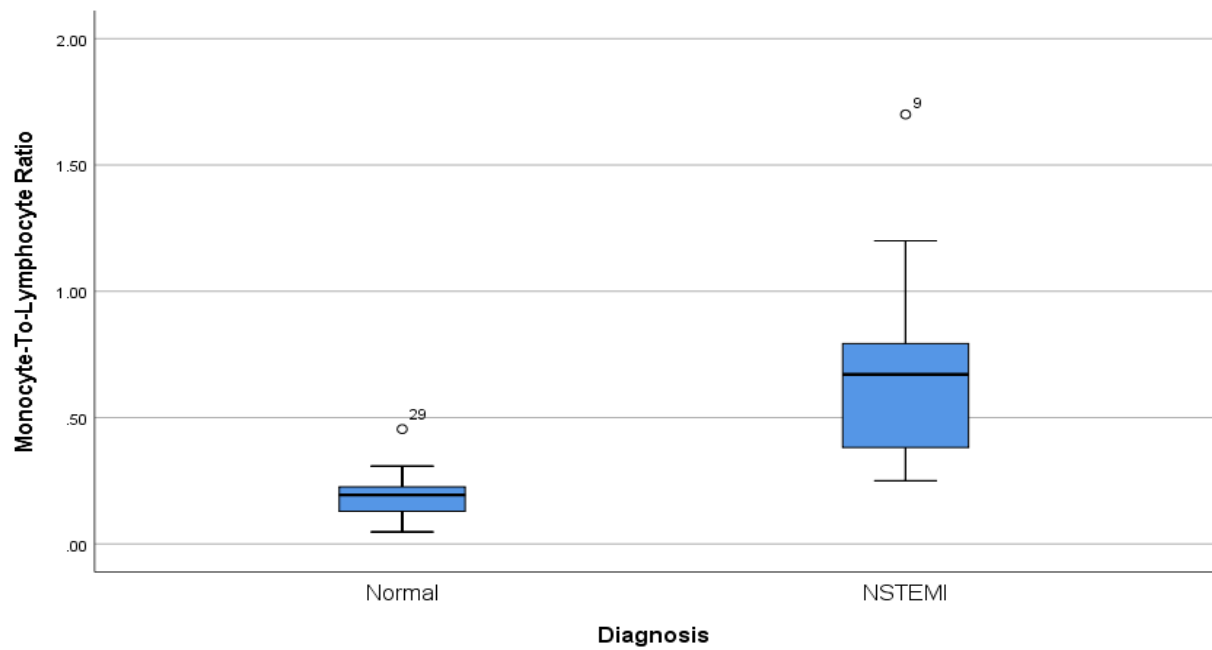
Berdasarkan pada hasil uji statistik antara kedua kelompok, terdapat empat variabel yang dapat digunakan sebagai prediktor insiden NSTEMI, yaitu usia, leukosit, limfosit, dan MLR. Setelah dilakukan analisis ROC, terdapat tiga variabel yang memiliki kemampuan prediktif yang cukup baik dalam memprediksi kejadian NSTEMI, dengan deviasi di atas 45 derajat. Variabel tersebut antara lain usia (AUC: 0.738 / $p\text{-value}$: 0.029), leukosit (AUC: 0.775 / $p\text{-value}$: 0.012), dan MLR (AUC: 0,963 / $p\text{-value}$: 0,029). (Gambar 3 dan Tabel 3) MLR mempunyai kemampuan prediktif yang sangat baik (AUC $> 0,8$), tertinggi dari variabel lainnya. *Cut-off value* dari variabel tersebut terdiri dari usia (*cut-off value*: 58), leukosit (*cut-off value*: 7,30), limfosit (*cut-off value*: 27)

Tabel 1. Karakteristik Sampel

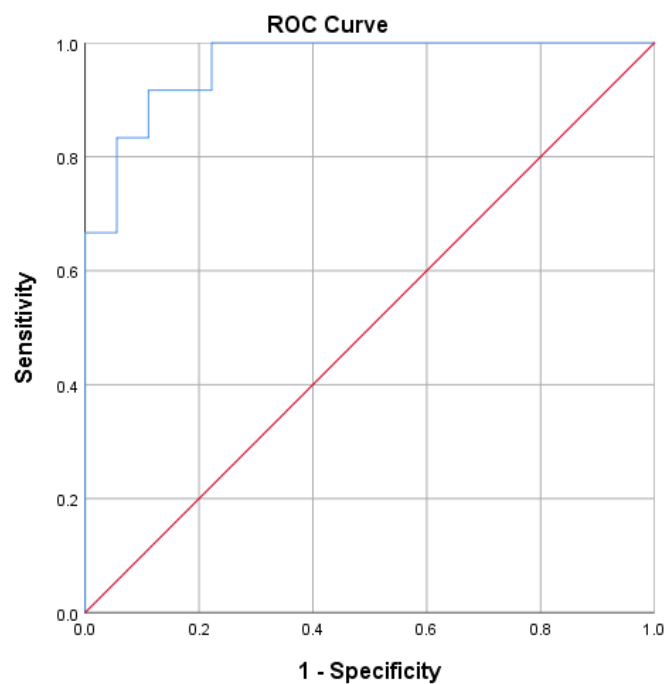
Variabel	N (%)	Rerata	Median (Min-Max)
Jenis Kelamin			
• Laki-laki	13 (43,3)		
• Perempuan	17 (56,7)		
Diagnosis			
• NSTEMI	12 (40)		
• Normal	18 (60)		
Usia		54 (18,07)	57,5 (16 – 83)
Hemoglobin		14,56 (8,18)	12,95 (8,90 – 48,80)
Trombosit		33,50 (3,40)	250 (77 – 545)
Variabel	N (%)	Rerata	Median (Min-Max)
Leukosit		14,3 (2,09)	7,55 (3,50 – 18,80)
Limfosit		27,63 (14,69)	29 (4 – 55)
Monosit		7,27 (3,67)	7 (1 – 17)
MLR		0,39 (0,37)	0,26 (0,05 – 1,70)

Tabel 2. Perbedaan Rerata Parameter Pemeriksaan Darah Lengkap antara Kelompok NSTEMI dan Kelompok Normal

Parameter	Normalitas	Kondisi				p-value
		NSTEMI		Normal		
		Rerata (SD)	Median (Min-Max)	Rerata (SD)	Median (Min-Max)	
Jenis Kelamin	<0,05	63,33 (15,63)	67 (32 – 83)	47,78 (17,23)	53 (16 – 69)	0,028
Hemoglobin	<0,05	12,06 (1,60)	12 (8,90 – 14,10)	16,23 (10,25)	13,35 (9,3 – 48,8)	0,134
Trombosit	<0,05	289,17(109,35)	262,5 (164 – 545)	263,06(86,03)	248(77- 501)	0,602
Leukosit	>0,05	11,16 (4,58)	10,15 (5,7 – 18,8)	6,99 (1,81)	7,1 (3,5 (10,7)	0,010
Limfosit	>0,05	15,25 (9,63)	12,5 (4 – 33)	35,89 (11,3)	35,5 (11 – 55)	0,000
Monosit	>0,05	8,5 (4,25)	8,5 (3 – 17)	6,44 (3,07)	6 (1 – 15)	0,135
MLR	>0,05	0,70 (0,41)	0,67 (0,25 – 1,70)	0,19 (0,10)	0,19 (0,05 - 0,45)	0,001



Gambar 2. Besaran Perbedaan Rerata *Monocytes to Lymphocyte Ratio* antara Kelompok NSTEMI dan Normal



Gambar 3. Kurva ROC Parameter MLR sebagai Prediktor dalam kejadian NSTEMI

Tabel 3. Parameter AUC MLR sebagai Prediktor pada kejadian NSTEMI

<i>Area</i>	<i>Std. Error^a</i>	<i>Asymptotic Sig.^b</i>	<i>Asymptotic 95% Confidence Interval</i>	
			<i>Lower Bound</i>	<i>Upper Bound</i>
.963	.029	.000	.905	1.000

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Sindrom koroner akut terbagi dalam spektrum manifestasi klinis dari perburukan penyakit jantung koroner yang stabil hingga infark miokard disertai dengan syok (UAP, NSTEMI, dan STEMI). Dalam praktis, penegakan diagnosis berdasarkan gambaran klinis, elektrokardiogram, pemeriksaan biokemikal, pemeriksaan *imaging* invasif dan non-invasif, serta evaluasi patologis. NSTEMI dapat didiagnosis saat seseorang mengalami nyeri dada akut (angina pectoris), tetapi tidak terjadi peningkatan segmen ST di dua elektroda yang bersebelahan. Selain itu, diagnosis NSTEMI juga memerlukan peningkatan biomarker jantung yang bermakna seperti hs-Troponin, troponin, dan CK-MB (Anderson & Morrow, 2017; Lscher, 2018; Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, 2018).

Aterosklerosis berkembang dalam beberapa tahapan eskalasi dari monosit. Jumlah monosit bergantung pada aktivitas hematopoiesis di tulang belakang dan organ limpa, serta proliferasi lokal (Robbins et al., 2013). Reaksi akibat kerusakan endotel dalam arteri koroner menyebabkan rekrutmen monosit dari sirkulasi ke dalam lapisan intima dan teraktivasi menjadi makrofag sehingga produksi sitokin proinflamasi, *reactive oxidative species* (ROS), dan *matrix metalloproteinases* akan meningkat dan memainkan peran penting pada kondisi plak aterosklerosis yang ruptur (Ji et al., 2017).

Penelitian dari Yamamoto, dkk (2016) menemukan jumlah monosit yang tinggi merupakan faktor independen dan prediktor kejadian penyakit kardiovaskular pada pasien dengan penyakit jantung koroner dan vaskular perifer (Yamamoto et al., 2016). MLR berkorelasi dengan marker jantung pada kondisi infark miokard, hal ini dapat mencerminkan kerusakan otot jantung (Shumilah et al., 2021; Xiang et al., 2018). Studi lain oleh Chen, dkk (2019) yang menilai hubungan antara MLR dengan tingkat keparahan dan morfologi plak arteri koroner dengan menggunakan angiografi koroner menemukan MLR dapat mencerminkan tingkat keparahan lesi koroner pada pasien NSTEMI dibandingkan dengan rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR) (Chen et al., 2019). Selain itu, peningkatan MLR berhubungan secara positif terhadap tingkat mortalitas secara keseluruhan dan mortalitas akibat penyakit kardiovaskular pada populasi umum (Hua et al., 2023; Quan et al., 2020).

Limfopenia pada kasus NSTEMI, tercermin dalam penelitian ini, dapat terjadi akibat produksi yang berkurang akibat peningkatan level steroid karena stres dan apoptosis yang meningkat akibat peradangan yang tinggi, yang mengakibatkan peningkatan MLR (Sharma et al., 2017). Penelitian sebelumnya menghubungkan antara limfopenia dengan prognostik yang lebih buruk pada infark miokard (Dziedzic et al., 2023). Hal ini dapat terjadi karena limfosit memiliki peran dalam penyembuhan miokardium setelah infark, namun infark yang terjadi dapat mengaktifasi sinyal adrenergik dan meningkatkan produksi monosit yang menyebabkan terhambatnya penyembuhan miokardial dan meningkatkan risiko komplikasi miokardial (Quan et al., 2020).

Penelitian ini menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok sehat dengan kelompok NSTEMI dengan rerata usia sampel 54 tahun. Usia rata-rata seseorang yang mengalami serangan jantung umumnya 65,8 tahun pada laki-laki dan 70,4 tahun pada perempuan (Alexander et al., 2007). Distribusi jenis kelamin pada sampel tidak merata antara laki-laki dan perempuan (43,3%

dan 56,7%). Hal ini berbeda dengan studi dari Finlandia yang menunjukkan laki-laki memiliki risiko NSTEMI secara keseluruhan (2,4x) dibandingkan perempuan. Walaupun demikian, Kytö, dkk (2015) menjelaskan kemungkinan ketidaksetaraan berbasis gender dalam evaluasi NSTEMI dapat mempengaruhi data epidemiologi tersebut (Kytö et al., 2015).

Efektivitas MLR pada kejadian NSTEMI dengan dilihat dengan analisis AUC yang didapatkan hasil 0,963 (p-value = 0,000; 95% CI: 0,905-1,000) (Tabel 3). Hasil ini sejalan dengan studi lain yang dilakukan oleh Dziedzic, dkk (2023) terhadap 244 perempuan menopause dengan menggunakan angiografi kateter. Penelitian tersebut menemukan sensitivitas dan spesifisitas MLR 0.574 (p-value = 0,046; 95% CI: 0,503–0,646) dengan cut-off value sebesar 0,29 pada pasien perempuan usia tua dengan ACS, disamping riwayat infark miokard dan kolesterol HDL sebagai faktor yang signifikan (Dziedzic et al., 2023).

Sebanyak 72 sampel studi cross-sectional dengan pemeriksaan angiografi koroner dan tes OCT yang dilakukan oleh Zhang, dkk (2020) dalam menilai kerentanan plak aterosklerosis menggunakan MLR. Hasil analisis ROC menunjukkan cut-off value MLR 0,25 dengan sensitivitas 60% dan spesifisitas 85,1% dalam memprediksi thin cap fibro-atheroma. Dibandingkan dengan parameter jumlah monosit atau jumlah limfosit, parameter MLR memiliki kelebihan yang lebih baik dalam mengidentifikasi kerentanan plak dan plak yang ruptur (Zhang et al., 2020).

Penelitian *case-control* yang dilakukan oleh Shumilah, dkk (2021), terhadap 100 pasien ACS menggunakan EKG dan marker jantung sebagai *gold standard*, menunjukan peningkatan marker MLR dan NLR. Namun dibandingkan dengan NLR, peningkatan MLR tidak signifikan dan memiliki akurasi diagnostik ACS yang lebih rendah, dengan sensitivitas 79% dan spesifisitas 91% (p-value >0,05) dengan cut-off value 0,375 (Shumilah et al., 2021). Penelitian tersebut mencakup sub-grup STEMI. Sejauh ini belum ada penelitian yang menelaah nilai prediktif MLR dalam diskriminasi pasien ACS antara STEMI atau NSTEMI.

4. KESIMPULAN DAN SARAN

Studi ini menemukan perbedaan yang signifikan antara kelompok sehat dengan kelompok NSTEMI pada variabel MLR. MLR dapat digunakan sebagai penilaian faktor risiko pasien terhadap kejadian NSTEMI. Penggunaan marker ini bisa membantu dalam mendiagnosis pasien yang mengalami nyeri dada, terutama di tempat-tempat pelayanan kesehatan yang terbatas. Namun penelitian atau uji klinis yang lebih mendalam perlu dilakukan untuk mendukung MLR sebagai marker diagnostik pada kasus NSTEMI.

Ucapan Terima Kasih (*Acknowledgement*)

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada pihak RSUD Depati Hamzah, Pangkalpinang, Bangka Belitung yang telah mendukung jalannya penelitian ini.

REFERENSI

- Alexander, K. P., Newby, L. K., Cannon, C. P., Armstrong, P. W., Gibler, W. B., Rich, M. W., Van de Werf, F., White, H. D., Weaver, W. D., Naylor, M. D., Gore, J. M., Krumholz, H. M., & Ohman, E. M. (2007). Acute Coronary Care in the Elderly, Part I. *Circulation*, 115(19), 2549–2569. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.182615>
- Alie, N., Eldib, M., Fayad, Z. A., & Mani, V. (2014). Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease: PET/CT for the Evaluation of Atherosclerosis and Inflammation. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*, 8s3, CMC.S17063. <https://doi.org/10.4137/CMC.S17063>

- Anderson, J. L., & Morrow, D. A. (2017). Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, 376(21), 2053–2064. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1606915>
- Chadwick Jayaraj, J., Davatyan, K., Subramanian, S. S., & Priya, J. (2019). Epidemiology of Myocardial Infarction. In *Myocardial Infarction*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.74768>
- Chen, H., Li, M., Liu, L., Dang, X., Zhu, D., & Tian, G. (2019). Monocyte/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Medicine*, 98(26), e16267. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016267>
- Cheng, H.-R., Song, J.-Y., Zhang, Y.-N., Chen, Y.-B., Lin, G.-Q., Huang, G.-Q., He, J.-C., & Wang, Z. (2020). High Monocyte-To-Lymphocyte Ratio Is Associated With Stroke-Associated Pneumonia. *Frontiers in Neurology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.575809>
- Crea, F., & Libby, P. (2017). Acute Coronary Syndromes. *Circulation*, 136(12), 1155–1166. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029870>
- Diskominfo. (2021). *Rumah Sakit Umum Daerah Depati Hamzah*. Diskominfo PGK.
- Dziedzic, E. A., Gąsior, J. S., Tuzimek, A., & Kochman, W. (2023). Blood Count-Derived Inflammatory Markers and Acute Complications of Ischemic Heart Disease in Elderly Women. *Journal of Clinical Medicine*, 12(4), 1369. <https://doi.org/10.3390/jcm12041369>
- Hua, Y., Sun, J.-Y., Lou, Y.-X., Sun, W., & Kong, X.-Q. (2023). Monocyte-to-lymphocyte ratio predicts mortality and cardiovascular mortality in the general population. *International Journal of Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.03.016>
- Idzkowska, E., Eljaszewicz, A., Miklasz, P., Musial, W. J., Tycinska, A. M., & Moniuszko, M. (2015). The Role of Different Monocyte Subsets in the Pathogenesis of Atherosclerosis and Acute Coronary Syndromes. *Scandinavian Journal of Immunology*, 82(3), 163–173. <https://doi.org/10.1111/sji.12314>
- Ji, H., Li, Y., Fan, Z., Zuo, B., Jian, X., Li, L., & Liu, T. (2017). Monocyte/lymphocyte ratio predicts the severity of coronary artery disease: a syntax score assessment. *BMC Cardiovascular Disorders*, 17(1), 90. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0507-4>
- Kementerian Kesehatan RI. (2019). *Laporan Nasional RISKESDAS 2018*. Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Kounis, N. G., Soufras, G. D., Tsigkas, G., & Hahalis, G. (2015). White Blood Cell Counts, Leukocyte Ratios, and Eosinophils as Inflammatory Markers in Patients With Coronary Artery Disease. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 21(2), 139–143. <https://doi.org/10.1177/1076029614531449>
- Kytö, V., Sipilä, J., & Rautava, P. (2015). Association of age and gender with risk for non-ST-elevation myocardial infarction. *European Journal of Preventive Cardiology*, 22(8), 1003–1008. <https://doi.org/10.1177/2047487314539434>
- Lüscher, T. F. (2018). The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. In A. J. Camm, T. F. Lüscher, G. Maurer, & P. W. Serruys (Eds.), *Cardiovascular Medicine* (3rd ed.). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780198784906.001.0001>
- Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. (2018). *Pedoman Tatalaksana Sindrom Koroner Akut* (4th ed.). Jurnal Kardiologi Indonesia.
- Quan, X. Q., Wang, R. C., Zhang, Q., Zhang, C. T., & Sun, L. (2020). The predictive value of lymphocyte-to-monocyte ratio in the prognosis of acute coronary syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, 20(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/S12872-020-01614-X/TABLES/3>
- Ren, H., Liu, X., Wang, L., & Gao, Y. (2017). Lymphocyte-to-Monocyte Ratio: A Novel Predictor of the Prognosis of Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and*

- Cerebrovascular Diseases*, 26(11), 2595–2602.
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.019>
- Robbins, C. S., Hilgendorf, I., Weber, G. F., Theurl, I., Iwamoto, Y., Figueiredo, J.-L., Gorbato, R., Sukhova, G. K., Gerhardt, L. M. S., Smyth, D., Zavitz, C. C. J., Shikatani, E. A., Parsons, M., van Rooijen, N., Lin, H. Y., Husain, M., Libby, P., Nahrendorf, M., Weissleder, R., & Swirski, F. K. (2013). Local proliferation dominates lesional macrophage accumulation in atherosclerosis. *Nature Medicine*, 19(9), 1166–1172.
<https://doi.org/10.1038/nm.3258>
- Shang, C.-Y., Wu, J.-Z., Ren, Y.-M., Liang, J.-H., Yin, H., Xia, Y., Wang, L., Li, J.-Y., Li, Y., & Xu, W. (2023). Prognostic significance of absolute monocyte count and lymphocyte to monocyte ratio in mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Annals of Hematology*, 102(2), 359–367. <https://doi.org/10.1007/s00277-023-05098-5>
- 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>
- Shumilah, A. M., Othman, A. M., & Al-Madhagi, A. K. (2021). Accuracy of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios as new inflammatory markers in acute coronary syndrome. *BMC Cardiovascular Disorders*, 21(1), 422.
<https://doi.org/10.1186/s12872-021-02236-7>
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., & White, H. D. (2018). Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology*, 72(18), 2231–2264.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038>
- World Health Organization. (2021). *Cardiovascular diseases (CVDs)*. WHO.
[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- Xiang, F., Chen, R., Cao, X., Shen, B., Liu, Z., Tan, X., Ding, X., & Zou, J. (2018). Monocyte/lymphocyte ratio as a better predictor of cardiovascular and all-cause mortality in hemodialysis patients: A prospective cohort study. *Hemodialysis International*, 22(1), 82–92. <https://doi.org/10.1111/hdi.12549>
- Yamamoto, E., Sugiyama, S., Hirata, Y., Tokitsu, T., Tabata, N., Fujisue, K., Sugamura, K., Sakamoto, K., Tsujita, K., Matsumura, T., Kaikita, K., & Hokimoto, S. (2016). Prognostic significance of circulating leukocyte subtype counts in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 255, 210–216.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.033>
- Zhang, T., Zhao, Q., Liu, Z., Zhang, C., Yang, J., & Meng, K. (2020). Relationship between monocyte/lymphocyte ratio and non-culprit plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome. *Medicine*, 99(41), e21562.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021562>