



Korelasi antara *Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio* dengan Fraksi Ejeksi pada Pasien Penyakit Jantung Koroner: Studi di Sulawesi Utara, Indonesia

Correlation between *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* and Ejection Fraction in Patients with Coronary Artery Disease: A Study in North Sulawesi, Indonesia

Janry A. Pangemanan, Agnes L. Panda, Natalia C. I. Polii, Victor Bandana, Ira Posangi, Andrew E. P. Sunardi, Singgih S. Cahyadi, Filipus M. Yofrido

Bagian Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado

Email: janrypangemanan@yahoo.com

Received: March 13, 2022; Accepted: September 21, 2022; Published online: October 10, 2022

Abstract: Inflammation has a vital role in the pathogenesis of heart failure (HF) and coronary artery disease (CAD). Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is an inflammation marker proposed to have a correlation with ejection fraction (EF). This is a simple examination and can be obtained routinely in clinical practice. This study aimed to evaluate the correlation of NLR with EF in hospitalized patients with CAD. This was an observational and analytical study with a cross-sectional design. Samples were eligible CAD patients from May until August 2019 at Prof Dr. R. D. Kandou Hospital in North Sulawesi. All patients underwent echocardiography for EF calculation, and blood examination for NLR measurement and risk factor screening. The patients were treated according to the guideline. Data were analyzed using the Spearman test in SPSS v26. The results showed that the majority of patients were male (70.2%) with mean age of 60 years old. Hypertension was found in 76.6% and smoking history in 51.1% patients. NLR was shown to have a significant correlation with EF in patients with CAD ($p=0.014$). In conclusion, NLR has a significant correlation with EF. Moreover, it could be a useful tool for the clinicians to predict heart failure in a specific population.

Keywords: neutrophil-to-lymphocyte ratio; ejection fraction; heart failure; coronary artery disease.

Abstrak: Peradangan memiliki peran penting dalam patogenesis gagal jantung (HF) dan juga penyakit arteri koroner (CAD). Rasio neutrofil-limfosit (NLR) merupakan penanda inflamasi yang diduga berkorelasi dengan fraksi ejeksi (EF), serta merupakan pemeriksaan sederhana yang dapat diperoleh secara rutin dalam praktik klinis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi NLR dengan EF pada pasien rawat inap dengan CAD. Jenis penelitian ialah observasional analitik dengan desain potong lintang. Sampel penelitian ialah pasien CAD yang memenuhi syarat dirawat dari bulan Mei hingga Agustus 2019 di Rumah Sakit Prof Dr. R. D. Kandou, Sulawesi Utara. Pasien diperiksa dengan ekokardiografi untuk perhitungan EF, dan dilakukan pemeriksaan darah untuk penilaian NLR dan skrining faktor risiko. Semua pasien dirawat sesuai dengan pedoman. Data dianalisis menggunakan uji Spearman dengan SPSS v26. Hasil penelitian mendapatkan mayoritas sampel ialah laki-laki (70,2%) dengan usia rerata 60 tahun. Hipertensi ditemukan pada 76,6% dan riwayat merokok pada 51,1% pasien. NLR terbukti memiliki korelasi bermakna dengan EF pada pasien CAD ($p=0,014$). Simpulan penelitian ini ialah NLR terbukti memiliki korelasi bermakna dengan EF pada pasien CAD. Selain itu NLR dapat menjadi alat bantu yang berguna bagi klinisi untuk memprediksi gagal jantung pada populasi tertentu.

Kata kunci: *neutrophil-to-lymphocyte ratio*; fraksi ejeksi; gagal jantung; penyakit arteri koroner

PENDAHULUAN

Penyakit jantung koroner (PJK) masih merupakan salah satu penyebab utama kematian di dunia. Setiap empat puluh detik, satu orang warga Amerika Serikat mengalami infark miokard. Pada tahun 2019 diperkirakan terdapat 720.000 kasus sindrom koroner akut yang baru dan 335.000 kasus rekurensi. Sekitar 38% pasien yang datang dengan sindrom koroner akut terdiagnosis sebagai infark miokard akut dengan elevasi segmen ST (STEMI).¹ Berdasarkan data dari Riset Kesehatan Dasar Indonesia (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi penyakit jantung di Indonesia sendiri mencapai 1,5%. Berdasarkan data yang sama, provinsi Sulawesi Utara disebutkan menjadi salah satu daerah dengan prevalensi penyakit jantung tertinggi ketujuh di nasional yakni sebesar 1,8%.²

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan suatu keadaan yang disebabkan oleh adanya plak atheromatosa di arteri koroner yang menyebabkan obstruksi dan secara perlahan akan mempersempit satu atau lebih arteri koroner epikardial. Kondisi ini akan menyebabkan ketidakseimbangan antara pasokan dan kebutuhan oksigen miokard yang dapat menyebabkan iskemia miokard. Pada iskemia miokard terjadi proses inflamasi yang berperan dalam memengaruhi terjadinya proses remodeling ventrikel.³⁻⁵

Rasio neutrofil-limfosit (*neutrophil-to-lymphocyte ratio*/NLR) merupakan indikator peradangan sistemik dan penanda prognostik pada pasien PJK. Rasio neutrofil-limfosit merupakan predilektor yang lebih kuat untuk PJK daripada subtipe leukosit lainnya. Pemeriksaan ini dapat diperoleh dari tes darah rutin dan digunakan sebagai biomarker pada peradangan dengan biaya yang efektif. Pada beberapa penelitian sebelumnya, NLR berhubungan secara tidak langsung dengan rendahnya fraksi ejeksi ventrikel kiri (FEVK).³⁻⁷ Berdasarkan hal-hal ini maka penulis terdorong untuk mencari korelasi NLR terhadap fraksi ejeksi pada populasi PJK di provinsi Sulawesi Utara.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode analitik observasional dengan desain potong lintang. Sampel penelitian ialah pasien PJK yang memenuhi syarat dirawat dari bulan Mei hingga Agustus 2019 di Rumah Sakit Prof. Dr. R.D. Kandou di Sulawesi Utara. Kriteria inklusi pada penelitian ini ialah pasien yang mempunyai riwayat PJK dan bersedia dilakukan pemeriksaan laboratorium darah serta pemeriksaan ekokardiografi. Sebagai kriteria eksklusi ialah pasien yang tidak sedang terinfeksi atau mempunyai penyakit kelainan darah saat diambil sampel dan pasien yang tidak bersedia dilakukan pemeriksaan darah serta pemeriksaan ekokardiografi. Pasien akan menjalani pemeriksaan ekokardiografi untuk perhitungan EF, serta pemeriksaan darah yang mencakup hemoglobin, leukosit, trombosit, hitung jenis leukosit, asam urat, fungsi ginjal, profil lipid dan HbA1C. Pemeriksaan darah bertujuan untuk menilai NLR dan skrining faktor risiko. Semua pasien dirawat sesuai dengan pedoman. Data kemudian dianalisis menggunakan uji Spearman pada SPSS v26.

HASIL PENELITIAN

Hasil analisis statistik memperlihatkan mayoritas sampel berjenis kelamin laki-laki (70,2%) dengan usia rerata 60 tahun. Hipertensi ditemukan pada 76,6% dan riwayat merokok pada 51,1% pasien (Tabel 1). Pada uji korelasi Spearman, NLR terbukti memiliki korelasi bermakna dengan EF pada pasien dengan PJK ($p=0,014$) (Tabel 2).

BAHASAN

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan manifestasi klinis akibat proses patologik akumulasi plak aterosklerotik di arteri epikardial yang bersifat obstruktif atau non-obstruktif. Berdasarkan presentasi klinis, PJK dibagi menjadi manifestasi akut dan kronis. Manifestasi akut termasuk sindrom koroner akut (SKA) yang terdiri dari angina pectoris tidak stabil (APTS), infark miokard akut non-elevasi segmen ST (IMA-NEST) dan infark miokard akut elevasi

Tabel 1. Karakteristik pasien

Variabel	Mean	Persentase (%)	SD	Quartile			Missing
				Q1	Median	Q3	
Jenis Kelamin (Laki-laki)	-	70.2	-	-	-	-	
Usia	-	-	-	53	61	67	
IMT	26.33	-	3.6	-	-	-	
LPT	1.77	-	0.19	-	-	-	
Rasio W/H	0.99	-	0.06	-	-	-	
DM	-	46.8	-	-	-	-	
Hipertensi	-	76.6	-	-	-	-	
Merokok	-	51.1	-	-	-	-	
Dislipidemia	-	38.3	-	-	-	-	
Hemoglobin	13.4	-	1.51	-	-	-	
Leukosit	-	-	-	6500	7700	9500	
Trombosit	-	-	-	214000	248000	291000	
Asam Urat	7.23	-	1.84	-	-	-	
eGFR	75.91	-	22.47	-	-	-	
Kolesterol Total	162.47	-	44.02	-	-	-	
HDL	-	-	-	29	34	39	
LDL	96.21	-	37.01	-	-	-	
Trigliserida	-	-	-	105.5	145.0	198.5	
HbA1C	-	-	-	5.85	6.5	8.25	6
NLR	-	-	-	1.65	2	2.6	
EF	-	-	-	56	62	70	
SYNTAX	20.23	-	12.82	-	-	-	

Q1: kuartil I, Q3 kuartil: III

Tabel 2. Korelasi antara NLR dan EF

Spearman's rho	NLR	Korelasi		
		Koefisien Korelasi	NLR	EF
		Koefisien Korelasi	1.000	-.355*
		Sig. (2-tailed)	-	.014
		N	47	47
	EF	Koefisien Korelasi	-.355*	1.000
		Sig. (2-tailed)	.014	-
		N	47	47

Korelasi signifikan pada level 0,05, NLR = neutrophil-to-lymphocyte, EF = ejection fraction

segmen ST (IMA-EST).⁸ Di sisi lain, manifestasi kronis ialah penyakit arteri koroner stabil (*stable coronary artery disease/SCAD*) atau sekarang disebut sindrom koroner kronis (*chronic coronary syndrome/CCS*).⁹

Anamnesis yang teliti masih merupakan landasan dalam diagnosis nyeri dada. Pada sindrom koroner kronis, karakteristik rasa tidak nyaman pada dada (angina pektoris) dapat dinilai berdasarkan empat kategori yakni lokasi, karakteristik nyeri, durasi, dan keterkaitannya dengan aktivitas serta faktor yang memperparah dan faktor yang memperingan nyeri. Lokasi khas angina pektoris berada pada dada di dekat sternum, namun dapat juga dirasakan di tempat lain seperti epigastrium hingga ke rahang bawah maupun gigi bawah, di antara belikat atau di lengan hingga pergelangan tangan dan jari-jari. Karakteristik angina pektoris ialah rasa seperti tertekan di dada, seperti kencang, seperti berat, atau dapat juga seperti tercekik, diikat kuat, atau terbakar. Perlu diperhatikan bahwa pada angina pektoris, seringkali perasaan pasien adalah “tidak nyaman pada dada” dan bukan “nyeri pada dada.” Sesak napas dapat terjadi bersamaan dengan angina, serta

rasa tidak nyaman pada dada juga dapat diikuti gejala-gejala lain yang kurang spesifik seperti kelelahan, rasa mau pingsan, mual, terbakar, gelisah, maupun rasa seperti mau mati. Sesak nafas dapat merupakan gejala adanya APS dan terkadang sulit dibedakan dari sesak nafas yang berasal dari penyakit bronkopulmonal. Bila dilihat dari durasi, pada angina pektoris biasanya rasa tidak nyaman berlangsung kurang dari sepuluh menit, seringkali hanya beberapa menit. Walaupun begitu, rasa tidak nyaman pada dada yang hanya dalam hitungan detik juga tidak khas angina pektoris. Karakteristik penting lainnya ialah keterkaitan dengan aktivitas, kondisi khusus, atau stres emosional. Gejala umumnya diperberat dengan peningkatan intensitas aktivitas seperti berjalan menanjak atau berjalan dalam kondisi angin kencang, serta pada kondisi khusus seperti udara dingin, setelah makan besar, atau setelah bangun tidur pada pagi hari, juga saat mengalami stres emosional. Faktor yang memperingan angina pektoris adalah bila faktor-faktor yang memperberat diatas dihentikan atau dihilangkan, dan umumnya gejala cepat hilang dalam hitungan menit. Gejala juga membaik bila diberikan nitrat bukal atau sublingual. Ambang angina dan gejalanya dapat bervariasi dari hari ke hari, bahkan pada hari yang sama.

Berdasarkan karakteristik rasa tidak nyaman pada dada, angina dapat dibagi menjadi tiga kategori yakni angina tipikal, angina atipikal, atau nyeri dada non-anginal. Angina dikatakan tipikal bila karakteristik nyeri khas seperti dijelaskan diatas (rasa kencang dan terikat di dada, menjalar ke leher, rahang, bahu, dan lengan), dicetuskan oleh aktivitas fisik, dan diperingan oleh istirahat/nitrat dalam lima menit. Angina dikatakan atipikal bila hanya memenuhi dua dari tiga karakteristik yang disebutkan sebelumnya. Nyeri dada dikatakan non-anginal bila hanya memenuhi satu kriteria atau tidak ada satupun kriteria yang dipenuhi.

Nyeri dada pada sindroma koroner kronis perlu dibedakan dengan nyeri dada pada sindroma koroner akut. Pada sindroma koroner akut, nyeri dada dapat terjadi saat istirahat dan durasi lebih lama (>20 menit), dapat merupakan angina pektoris awitan baru (misalnya angina yang baru saja terjadi dalam 2 bulan terakhir dengan derajat sedang-berat), serta dapat juga merupakan crescendo angina (angina yang semakin lama intensitas dan durasinya meningkat, dengan ambang batas yang lebih rendah untuk dicetuskan).

Diagnosis dan stratifikasi risiko pada pasien dengan sindroma koroner kronis penting untuk menentukan tatalaksana optimal dan mencegah terjadinya sindroma koroner akut. Pemeriksaan awal (lini pertama) pasien dengan kecurigaan PJK stabil mencakup pemeriksaan laboratorium, EKG, *ECG ambulatory (holter)* jika ada kecurigaan gejala berhubungan dengan aritmia paroksismal, ekokardiografi, dan pada pasien tertentu rontgen toraks. Pemeriksaan diagnostik dasar tersebut dapat dilakukan pada rawat jalan. Pasien dengan hasil pemeriksaan ekokardiografi fraksi ejeksi ventrikel kiri (FEVK) yang menurun kurang dari 50% dan angina tipikal memiliki risiko tinggi kejadian komplikasi kardiovaskular dan sebaiknya dipertimbangkan untuk dilakukan angiografi koroner invasif tanpa melalui tahapan pemeriksaan non invasif terlebih dahulu. Pasien dengan fraksi ejeksi 50% atau lebih, selanjutnya perlu dinilai *pre-test probability* (PTP) untuk menentukan modalitas diagnosis non-invasif yang sesuai. Pengelompokan PTP menggunakan tabel berdasarkan klinis angina dan golongan usia serta jenis kelamin.^{9,10} Pada sindroma koroner akut, diagnosis dan penentuan tindakan selanjutnya didasarkan oleh hasil pemeriksaan EKG, enzim jantung, serta modalitas pencitraan baik non-invasif (ekokardiografi transthorakal, *cardiac magnetic resonance* (CMR), *single-photon emission computed tomography* (SPECT)) maupun invasif (angiografi koroner).¹¹

Respon inflamasi banyak berperan dalam patogenesis penyakit jantung. Penelitian oleh Sánchez-Lazaro et al (2008) menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan kadar biomarker inflamasi pada pasien gagal jantung stabil dibandingkan populasi sehat, dimana perbedaan signifikan ditemukan pada biomarker fibrinogen, asam sialat, dan *C-reactive protein* (CRP). Di sisi lain, pada penelitian tersebut tidak ditemukan adanya perbedaan kadar biomarker inflamasi berdasarkan etiologi, dan tidak ada asosiasi dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri, tetapi terdapat asosiasi antara kadar biomarker inflamasi dengan kelas fungsional.¹²

Respon inflamasi juga memegang peranan kunci dalam patogenesis aterosklerosis. Neutrofil

mensekresi mediator inflamasi yang dapat menyebabkan degenerasi dinding vaskuler dan mendukung progresi aterosklerosis. Di sisi lain, limfosit merupakan regulator proses inflamasi dan mencegah inflamasi berlebihan, sehingga memiliki peran antiaterosklerotik. Oleh karena itu, NLR dicanangkan sebagai biomarker inflamasi dan prediktor potensial risiko dan prognosis penyakit kardiovaskuler. Keberadaan neutrofilia dan limfopenia merupakan penanda proses inflamasi yang tinggi. Penggunaan NLR untuk memprediksi risiko penyakit kardiovaskuler sudah pernah dilakukan sebelumnya. Salah satunya adalah penelitian *Meta-Analysis* oleh Angkananard et al (2018) yang menemukan bahwa NLR tinggi meningkatkan risiko terkena CAD (OR 1.62), ACS (OR 1.64), dan stroke (OR 2.36).¹³

Peran NLR dalam menilai prognosis gagal jantung juga sudah pernah dilakukan sebelumnya. Salah satunya adalah pada penelitian oleh Cho et al (2020) pada pasien gagal jantung akut. Dari penelitian tersebut, ditemukan bahwa NLR tinggi meningkatkan mortalitas selama perawatan, juga mortalitas pada 1 bulan, 6 bulan, dan 3 tahun setelah rawat inap. Nilai *cut-off* yang digunakan untuk mendefinisikan NLR tinggi pada penelitian tersebut berbeda tergantung dari faktor yang memperberat gagal jantung. Bila faktor yang memperberat adalah infeksi/iskemia, digunakan *cut-off* NLR 7. Bila tidak, digunakan *cut-off* NLR 5.¹⁴ Penelitian lain oleh Yan et al (2017) membandingkan NLR dengan NT-proBNP yang merupakan marker prognostik dengan efikasi yang sudah terbukti sejak lama pada pasien gagal jantung. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa pada pasien dengan kejadian kardiovaskuler mayor, baik kadar NT-proBNP maupun rasio N/L mengalami peningkatan signifikan, dimana semakin tinggi kadarnya, risiko akan semakin meningkat. Uji statistik korelasi Spearman juga menemukan korelasi positif signifikan antara kadar NT-proBNP dengan rasio N/L. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa NLR dapat menjadi alat yang berguna bagi klinisi untuk memprediksi gagal jantung.¹⁵

Hubungan antara kadar NLR dengan fraksi ejeksi sebelumnya diteliti oleh Arbel et al (2014). Penelitian tersebut dilakukan pada pasien dengan IMA-EST untuk melihat apabila NLR dapat memberikan nilai prognostik tambahan. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa NLR tinggi (*cut-off* > 6.5) berkaitan dengan peningkatan mortalitas selama perawatan dan mortalitas hingga 6 tahun pasca perawatan, fraksi ejeksi yang lebih rendah (OR 1.93, $p = 0.001$), dan peningkatan komplikasi seperti syok kardiogenik dan cedera ginjal akut.¹⁶ Penelitian lain oleh Dogdu et al (2012) menemukan bahwa NLR tinggi memiliki korelasi negatif yang bermakna dengan LVEF.¹⁷ Penelitian oleh Suliman et al (2010) juga menunjukkan bahwa NLR merupakan prediktor independen dari semua penyebab kematian pada pasien PJK. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa NLR yang tinggi mungkin berhubungan dengan mekanisme adaptif yang buruk di jaringan miokard, daripada lesi penyebab atau multi-pembuluh darah.¹⁸ Peran NLR juga dapat ditemukan pada kasus penyakit jantung lain dari yang sudah disebutkan diatas, seperti yang ditunjukkan pada penelitian oleh Avci et al (2014) bahwa NLR terkait dengan tingkat keparahan kardiomiopati dilatasi idiopatik.¹⁹

Rasio neutrofil limfosit (NLR) tinggi pada usia lanjut dan memiliki beban inflamasi yang lebih tinggi karena komorbiditas seperti diabetes mellitus (DM). Sejauh pengetahuan kami, hubungan antara usia dan NLR belum diselidiki, dan belum ada penelitian yang menganalisis hubungan antara NLR dan disfungsi sistolik pada pasien dengan PJK. Kami berasumsi bahwa metode pengobatan yang lebih intensif menggunakan pendekatan invasif mungkin bermanfaat untuk mengurangi gagal jantung dan kematian pada pasien dengan PJK dan NLR tinggi.^{18,20}

Keterbatasan penelitian ini ialah sebagian besar pasien berjenis kelamin laki-laki, jumlah sampel yang relatif kecil, dan desain penelitian potong lintang.

SIMPULAN

Rasio neutrofil limfosit (NLR) terbukti memiliki korelasi bermakna dengan EF pada pasien dengan penyakit jantung coroner (PJK). Penggunaan NLR dapat menjadi alat pemeriksaan yang mudah dilakukan dan berguna bagi klinisi untuk memprediksi gagal jantung pada populasi PJK. Jumlah sampel penelitian yang lebih besar diperlukan untuk memperkuat hasil penelitian ini.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2019 update: a report from the American Heart Association. *Eur Heart J*. 2019;139(10):e56-e528.
2. Kemenkes RI. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2018. Available from: https://kesmas.kemkes.go.id/assets/upload/dir_519d41d8cd98f00/files/Hasil-risikesdas-018_1274.pdf
3. Boralkar KA, Kobayashi Y, Amsallem M, Ataam JA, Moneghetti KJ, Cauwenberghs N, et al. Value of neutrophil to lymphocyte ratio and its trajectory in patients hospitalized with acute heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2020;125(2):229-35.
4. Afşin A, Asoğlu R, Kurtoğlu E, Kaya H. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of left ventricular hypertrophy in patients with newly diagnosed hypertension. *J Hypertens Manag*. 2019;5(2):42.
5. Durmus E, Kivrak T, Gerin F, Sunbul M, Sari I, Erdogan O. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are predictors of heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(6):606-13.
6. Ashry M, Hafez R, Atef EM. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in decompensated heart failure. *Egypt J Intern Med*. 2019;31:353–9.
7. Ong SB, Hernández-Reséndiz S, Crespo-Avilan GE, Mukhametshina RT, Kwek XY, Cabrera-Fuentes HA, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacol Ther*. 2018;186:73-87. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.001.
8. Juzar DA, Danny SS, Irmalita, Tobing DP, Firdaus I, Rossimarina V, et al. Pedoman Tatalaksana Sindroma Koroner Akut. Jakarta: PP PERKI; 2018.
9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The task force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41:407-77.
10. Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. *Heart*. 2018;104(4):284-92.
11. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Batt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2021;42:1289-367.
12. Sánchez-Lázaro IJ, Almenar L, Reganon E, Vila V, Martínez-Dolz L, Martínez-Sales V, et al. Inflammatory markers in stable heart failure and their relationship with functional class. *Int J Cardiol*. 2008;129(3):388-93.
13. Angkananard T, Anothaisintawee T, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Neutrophil lymphocyte ratio and cardiovascular disease risk: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rest Int*. 2018;2018:2703518. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6252240/>.
14. Cho JH, Cho HJ, Lee HY, Ki YJ, Jeon ES, Hwang KK, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with acute heart failure predicts in-hospital and long-term mortality. *J Clin Med*. 2020;9(2):557.
15. Yan W, Li RJ, Jia Q, Mu Y, Liu CL, He KL. Neutrophil-to-lymphocyte ratio compared to N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a prognostic marker of adverse events in elderly patients with chronic heart failure. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14(2):127-34.
16. Arbel Y, Shacham Y, Ziv-Baran T, Laufer Perl M, Finkelstein A, Halkin A, et al. Higher neutrophil/lymphocyte ratio is related to lower ejection fraction and higher long-term all-cause mortality in ST-elevation myocardial infarction patients. *Can J Cardiol*. 2014;30(10):1177-82.
17. Dogdu O, Akpek M, Yarlioglu M, Kalay N, Ardic I, Elcik D, et al. Relationship between hematologic parameters and left ventricular systolic dysfunction in stable patients with multi-vessel coronary artery disease. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2012;40(8):706-13. Doi: 10.5543/tkda.2012.82429.
18. Suliman MARM, Juma AAB, Ahmadhani AAA, Pathare AV, Alkindi SSA, Werner FU. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in outcomes of patients with acute coronary syndrome.

- Arch Med Res. 2010;41(8):618-622. Doi:10.1016/j. arcmed.2010.11.006.
19. Avci A, Alizade E, Fidan S, Yesin M, Güler Y, Kargin R, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Scand Cardiovasc J.* 2014;48(4):202-8. Doi. 10.3109/14017431.2014.932922.
 20. Bekler A, Erbag G, Sen H, Gazi E, Ozcan S. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio for left ventricular systolic dysfunction in patients with non ST-elevated acute coronary syndrome. *Pak J Med Sci.* 2015;31(1):159–63. Doi: 10.12669/pjms.311.5967.