

BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE (BNP) SEBAGAI BIOMARKER GAGAL JANTUNG KONGESTIF

Budi Darmanta Sembiring¹, Jekson Martiar Siahaan^{2,3}

¹Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Methodist Indonesia

²Department Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Methodist Indonesia

³Department Biologi Molekuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Methodist Indonesia

Email: budidarmantasbr@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.46880/methoda.Vol10No3.pp130-138>

ABSTRACT

Brain Natriuretic Peptide (BNP) is mainly secreted by the heart ventricles and acts as antagonist to Renin-Angiotensin-Aldosterone. BNP is secreted as pre-proBNP which is broken down into BNP and proBNP in circulation. The BNP examination is done by measuring the levels of BNP or N-Terminal-proBNP depending on the method and the manufacturer. Increased levels of BNP and NT-proBNP indicate heart failure so that BNP and NT-proBNP are considered markers of heart failure. This examination is also indicated to help establish the diagnosis, monitoring, and prognosis of heart failure. Natriuretic peptide examination can be done by several methods such as radioimmunoassay (RIA), Enzyme immunoassay (EIA), Fluorescence immunoassay (FIA), and Sandwich Electro Chemiluminescence Immuno Assay (Sandwich ECLIA).

Keywords: BNP, NT-Pro-BNP, EIA, ECLIA.

PENDAHULUAN

Gagal jantung kongestif merupakan suatu sindroma klinis kompleks, disebabkan adanya kelainan struktur dan fungsi jantung yang menyebabkan jantung gagal mengisi dan memompakan darah untuk memenuhi kebutuhan tubuh (Figuroa & Peters, 2006). Keadaan ini ditandai dengan adanya gangguan hemodinamik berupa penurunan curah jantung (*Cardiac Output*) dan peningkatan tekanan pengisian ventrikel. Gagal jantung merupakan tahap akhir dari seluruh penyakit jantung dan merupakan penyebab peningkatan morbiditas dan mortalitas pasien kelainan jantung (Maggioni, 2005).

Menurut Bonneux dkk, 1,1% gagal jantung akan menyerang penderita usia 25 – 54 tahun, 3,7% menyerang penderita usia 55

– 64 tahun dan 4,5% menyerang usia 64 – 74 tahun (Bonneux, Barendregt, Meeter, Bonsel, & van der Maas, 1994). Kejadian gagal jantung akan semakin meningkat di masa depan karena semakin bertambahnya usia harapan hidup dan berkembangnya terapi penanganan infark miokard mengakibatkan perbaikan harapan hidup penderita dengan penurunan fungsi jantung (Bonneux et al., 1994; Davis, 2000).

Sampai saat ini, tidak ada pemeriksaan diagnostik pasti untuk gagal jantung, maka diagnosis klinis secara luas didasarkan pada pemeriksaan riwayat penyakit dan fisik yang teliti dibantu dengan pemeriksaan penunjang seperti foto thorax, elektrokardiografi dan echokardiografi. Namun demikian, Gagal jantung susah dikenali secara klinis karena beragamnya keadaan klinis dan tidak

spesifik serta hanya sedikit tanda-tanda klinis pada tahap awal penyakit (Davis, 2000; Figueroa & Peters, 2006). Belum adanya pemeriksaan darah yang mudah untuk mendeteksi adanya gagal jantung atau memantau progresifitas serta untuk menuntun pengobatan. Perkembangan terkini dengan ditemukannya brain natriuretic peptide (BNP) yang merupakan hormon jantung dan dengan peningkatan kemampuan pemeriksaan untuk mengukur BNP memungkinkan untuk mengenali gagal jantung secara dini serta perkembangan pengobatan yang memperbaiki gejala klinis, kualitas hidup, penurunan angka perawatan, memperlambat progresifitas penyakit dan meningkatkan kelangsungan hidup penderita, bahkan barangkali bisa membantu mencegah terjadinya gagal jantung (Doust, Lehman, & Glasziou, 2006).

KLASIFIKASI

Ketidak mampuan jantung untuk mengisi dan memompakan darah untuk memenuhi kebutuhan tubuh dapat timbul dengan atau tanpa penyakit jantung. Gangguan fungsi jantung dapat berupa gangguan fungsi sistolik dan diastolik, gangguan irama jantung atau ketidaksesuaian *preload* dan *afterload*. Keadaan ini dapat menyebabkan kematian pada penderita (Maggioni, 2005).

Klasifikasi gagal jantung yang dipakai sampai saat ini adalah klasifikasi menurut *New York Heart Association* (NYHA) *Functional Classification*, dimana NYHA membagi gagal jantung menjadi 4 kelas, yaitu (Maggioni, 2005):

- NYHA kelas I (tanpa gejala)
Penderita penyakit jantung tanpa pembatasan dalam kegiatan fisik serta tidak menunjukkan gejala-gejala penyakit jantung seperti cepat lelah, sesak nafas atau berdebar-debar apabila melakukan kegiatan biasa.

- NYHA kelas II (ringan)
Penderita dengan sedikit pembatasan dalam kegiatan fisik. Mereka tidak mengeluh apa-apa pada saat istirahat, akan tetapi kegiatan fisik yang biasa dapat menimbulkan gejala insufisiensi jantung seperti kelelahan, jantung berdebar, sesak nafas atau nyeri dada.
- NYHA kelas III (sedang)
Penderita penyakit dengan banyak pembatasan dalam kegiatan fisik, mereka tidak mengeluh apa-apa waktu istirahat, akan tetapi kegiatan fisik yang kurang dari kegiatan biasa sudah menimbulkan gejala-gejala insufisiensi jantung seperti yang tersebut diatas.
- NYHA kelas IV (berat)
Penderita tidak mampu melakukan kegiatan fisik apapun tanpa menimbulkan keluhan, penderita sesak pada saat istirahat.

ETIOLOGI

Gagal jantung kongestif dapat disebabkan oleh banyak hal, dinegara maju penyakit arteri koroner dan hipertensi merupakan penyebab terbanyak sedangkan di negara berkembang yang menjadi penyebab terbanyak adalah penyakit katup jantung dan penyakit jantung akibat malnutrisi (Davis, 2000). Pada beberapa keadaan sangat sulit untuk menentukan penyebab dari gagal jantung, terutama pada keadaan yang terjadi bersamaan pada pasien.

Penyakit jantung koroner pada Framingham Study dikatakan sebagai penyebab gagal jantung pada 46% laki-laki dan 27% pada wanita (Bonneux et al., 1994). Faktor-faktor resiko koroner seperti diabetes dan merokok juga merupakan faktor yang dapat berpengaruh pada perkembangan gagal jantung. Selain itu berat badan serta tingginya rasio kolesterol total dengan kolesterol HDL juga dikatakan sebagai

faktor resiko independen perkembangan gagal jantung.

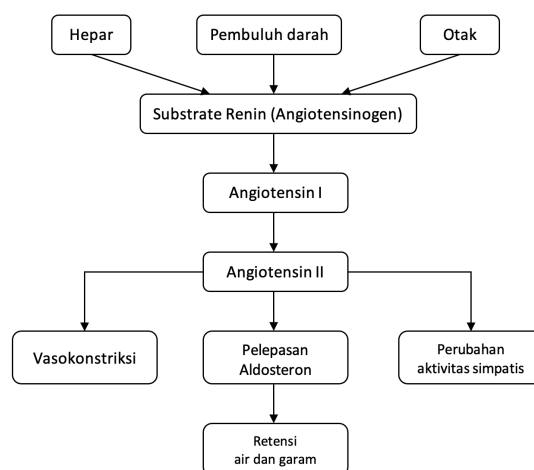
PATOFISIOLOGI

Penyebab tersering terjadinya gagal jantung adalah gangguan / kerusakan fungsi miokard ventrikel kiri disamping adanya penyakit pada pericardium, miokardium, endokardium ataupun pembuluh darah besar. Pada disfungsi sistolik terjadi gangguan pada ventrikel kiri yang menyebabkan terjadinya penurunan *cardiac output*. Hal ini menyebabkan aktivasi mekanisme kompensasi neurohormonal. Sistem Renin – Angiotensin – Aldosteron (sistem RAA) serta kadar vasopresin dan natriuretic peptide yang bertujuan untuk memperbaiki lingkungan jantung sehingga aktivitas jantung dapat terjaga (Lip, Gibbs, & Beevers, 2000; Scoote, Purcell, & Wilson, 2008).

Aktivasi sistem simpatis melalui tekanan pada baroreseptor menjaga *cardiac output* dengan meningkatkan denyut jantung, meningkatkan kontraktilitas serta vasokonstriksi perifer (peningkatan katekolamin). Apabila hal ini timbul berkelanjutan dapat menyebabkan gangguan pada fungsi jantung. Aktivasi simpatis yang berlebihan dapat menyebabkan terjadinya apoptosis miosit, hipertrofi dan nekrosis miokard fokal (Lip et al., 2000).

Stimulasi sistem RAA menyebabkan peningkatan konsentrasi renin, angiotensin II plasma dan aldosteron. Angiotensin II merupakan vasokonstriktor renal yang poten (arteriol eferen) dan sirkulasi sistemik yang merangsang pelepasan noradrenalin dari pusat saraf simpatis, menghambat tonus vagal dan merangsang pelepasan aldosteron. Aldosteron akan menyebabkan retensi natrium dan air serta meningkatkan sekresi kalium. Angiotensin II juga memiliki efek

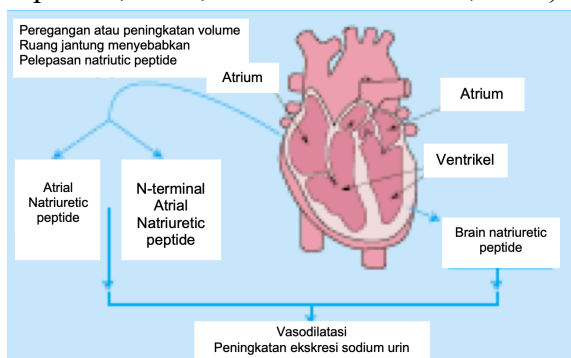
pada miosit serta berperan pada disfungsi endotel pada gagal jantung (Figueroa & Peters, 2006; Lip et al., 2000; Schrier & Abraham, 1999; Scoote et al., 2008).



Gambar 1. Peran Renin – Angiotensin – Aldosteron Sistem

Jantung mensekresikan natriuretic peptide sebagai sinyal hemostatik untuk menjaga tekanan darah dan volume plasma tetap stabil untuk mencegah kelebihan air dan garam (Doust et al., 2006). Terdapat tiga bentuk natriuretic peptide yang berstruktur hampir sama yang memiliki efek luas terhadap jantung, ginjal dan susunan saraf pusat. *Atrial Natriuretic peptide* (ANP) dihasilkan di atrium sebagai respon terhadap peregangan, menyebabkan natriuresis dan vasodilatasi. Pada manusia *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) juga dihasilkan di jantung, khususnya pada ventrikel, kerjanya mirip dengan ANP. *C-type natriuretic peptide* terbatas pada endotel pembuluh darah dan susunan saraf pusat, efek terhadap natriuresis dan vasodilatasi minimal. *Atrial dan brain natriuretic peptide* meningkat sebagai respon terhadap ekspansi volume dan kelebihan tekanan dan bekerja antagonis terhadap angiotensin II pada tonus vaskuler, sekresi aldosteron dan reabsorpsi natrium di tubulus renal. Kombinasi aksi ini membantu mengontrol tekanan arterial, tekanan pengisian jantung (*cardiac filling pressure*)

dan *output*. Karena peningkatan natriuretic peptide pada gagal jantung, maka banyak penelitian yang menunjukkan perannya sebagai marker diagnostik dan prognosis, bahkan telah digunakan sebagai terapi pada penderita gagal jantung (Crimmins, 2005; Lip et al., 2000; Schrier & Abraham, 1999).



Gambar 2. Peran Natriuretic Peptide pada Gagal Jantung

Vasopresin merupakan hormon anti-diuretik yang meningkat kadarnya pada gagal jantung kronik yang berat. Kadar yang tinggi juga didapatkan pada pemberian diuretik yang akan menyebabkan hiponatremia (Lip et al., 2000; Schrier & Abraham, 1999).

Endotelin disekresikan oleh sel endotel pembuluh darah dan merupakan peptide vasokonstriktor yang poten menyebabkan efek vasokonstriksi pada pembuluh darah ginjal, yang bertanggung jawab atas retensi natrium. Endotelin diisolasi pertama kali oleh Yanagisawa dkk pada tahun 1988, merupakan hormon dengan 21 asam amino. Terdapat 3 isoform dari endotelin, yaitu endotelin-1, endotelin-2 dan endotelin-3. Endotelin-1 paling banyak digunakan dalam hubungannya dengan penyakit jantung. Konsentrasi endotelin-1 plasma akan semakin meningkat sesuai dengan derajat gagal jantung. Selain itu juga berhubungan dengan tekanan *pulmonary artery capillary wedge pressure*, perlunya perawatan dan kematian. Telah diketahui endotelin-1 antagonis sebagai obat kardioprotektor yang

bekerja menghambat terjadinya remodelling vaskuler dan miokardial akibat endotelin (Goldsmith & Bart, 2007; Lip et al., 2000; Nohria & Creager, 2007).

Disfungsi sistolik merupakan akibat gangguan relaksasi miokard, dengan kekakuan dinding ventrikel dan berkurangnya *compliance* ventrikel kiri menyebabkan gangguan pada pengisian ventrikel saat diastolik. Penyebab tersering adalah penyakit jantung koroner, hipertensi dengan hipertrofi ventrikel kiri dan kardiomiopati hipertrofik. Walaupun masih diperdebatkan, dikatakan 30 – 40% penderita gagal jantung memiliki kontraksi ventrikel yang masih normal. Pada penderita gagal jantung sering ditemukan disfungsi sistolik dan diastolik yang timbul bersamaan meski dapat timbul sendiri.

DIAGNOSIS

Secara klinis pada penderita gagal jantung dapat ditemukan gejala dan tanda seperti sesak nafas saat aktivitas, edema paru, peningkatan JVP, hepatomegali, edema tungkai (Gibbs, Davies, & Lip, 2000; Lee, 2005). Pemeriksaan penunjang yang dapat dikerjakan untuk mendiagnosis adanya gagal jantung antara lain foto thorax, EKG 12 lead, echokardiografi, pemeriksaan kimia darah, pemeriksaan radionuklide, angiografi dan tes fungsi paru (Figuroa & Peters, 2006; Gibbs et al., 2000).

Pemeriksaan Hematologi dan Kimia Klinik

Pemeriksaan darah perlu dikerjakan untuk menyingkirkan anemia sebagai penyebab susah bernafas, dan untuk mengetahui adanya penyakit dasar serta komplikasi. Pada gagal jantung yang berat akibat berkurangnya kemampuan mengeluarkan air sehingga dapat timbul hiponatremia dilusional, karena itu adanya

hiponatremia menunjukkan adanya gagal jantung yang berat. Pemeriksaan serum kreatinin perlu dikerjakan selain untuk mengetahui adanya gangguan ginjal, juga untuk mengetahui adanya stenosis arteri renalis apabila terjadi peningkatan serum kreatinin setelah pemberian angiotensin converting enzyme inhibitor dan diuretik dosis tinggi. Pada gagal jantung berat dapat terjadi proteinuria.

Hipokalemia dapat terjadi pada pemberian diuretik tanpa suplementasi kalium dan obat *potassium sparing*. Hiperkalemia timbul pada gagal jantung berat dengan penurunan fungsi ginjal, penggunaan ACE-inhibitor serta obat *potassium sparing*. Pada gagal jantung kongestif tes fungsi hati menunjukkan gambaran abnormal karena kongesti hati. Pemeriksaan profile lipid, albumin, serum fungsi tiroid dianjurkan sesuai kebutuhan. Pemeriksaan pananda BNP sebagai biomarker gagal jantung dengan kadar BNP plasma 100 pg/ml dan plasma NT-proBNP adalah 300 pg/ml (Doust et al., 2006; Lee, 2005).

Biomarker Gagal Jantung

Berikut akan dibahas sedikit mengenai pananda gagal jantung BNP. Perkiraan bahwa jantung mempunyai fungsi endokrin diketahui karena dilatasi atrium jantung menyebabkan diuresis dan natriuresis (Suryaatmadja, 2004), seperti yang dibuktikan oleh Flynn dkk pada tahun 1983, dimana mereka menemukan faktor aktif Atrial Natriuretic Peptide (ANP). Lima tahun setelah itu Sudoh dkk menemukan ANP-like natriuretic peptide dari otak anak babi yang disebut Brain Natriuretic Peptide (BNP) yang dihasilkan oleh sel-sel miosit jantung (Hall, 2005; Heikki Ruskoaho, 2003). ANP dan BNP disebut Cardiac Natriuretic Hormon (CNH), semuanya

memiliki kesamaan struktur primer 17-asam amino berbentuk cincin yang dihubungkan dengan jembatan bisulfida. Perbedaan terdapat pada ujung terminal C dan terminal N pada setiap cincinnya.

BNP lebih sesuai untuk respon hipertrofi karena merupakan marker spesifik miosit jantung yang dengan cepat disekresikan akibat stres hemodinamik (Levin, Gardner, & Samson, 1998). Pada keadaan gagal jantung BNP relatif jauh lebih banyak disekresikan ke dalam darah dibandingkan ANP (H. Ruskoaho, 2005; Suryaatmadja, 2004). N terminal pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) adalah fragmen terminal NH₂ dari prohormon Brain Natriuretic Peptide (proBNP). Stimulus yang penting untuk mensekresikan proBNP adalah regangan dinding jantung. Pada percobaan invitro, stimulus neurohormonal seperti katekolamin, angiotensin II dan endothelin melalui mekanisme parakrin juga menginduksi produksi proBNP (H. Ruskoaho, 2005).

Efek klinis BNP adalah diuresis, natriuresis, vasodilatasi, relaksasi otot polos, penghambatan produksi renin dan aldosteron dan penghambatan pertumbuhan miosit pembuluh darah dan jantung, sehingga menurunkan tekanan dan volume intravaskuler. Kombinasi aksi ini membantu mengontrol tekanan arterial, tekanan pengisian jantung (*cardiac filling pressure*) dan output. Sedangkan efek biologis NT-proBNP belum diketahui sampai saat ini. Waktu paruh NT-proBNP lebih panjang (70-120 menit) dari BNP (20 menit) dan konsentrasi plasma lebih tinggi dari BNP (Lip et al., 2000; Suryaatmadja, 2004).

Mekanisme bersihan BNP dari plasma dengan cara berikatan dengan reseptor yang disebut Neuro Peptide Receptor (NPR). Reseptor-reseptor ini tersebar luas pada organ tubuh seperti ginjal, jantung, endotel,

kelenjar adrenal dan susunan saraf pusat. Selain itu degradasi BNP melalui proses proteolitik oleh peptidase yang disebut Neutral Endopeptidase (NEP). Mekanisme bersihan NT-proBNP sampai saat ini belum diketahui dengan jelas, diduga melalui proses ekskresi ginjal (Doust et al., 2006; Suryaatmadja, 2004).

NT-proBNP dan BNP sangat berkorelasi dengan parameter-parameter hemodinamik yang berhubungan dengan fungsi jantung. Dari penelitian-penelitian yang sudah dilakukan, pemeriksaan NT-proBNP dan BNP dapat digunakan untuk diagnosis gagal jantung, stratifikasi resiko dan penentuan prognosis setelah sindroma akut dan gagal jantung akut.

Pemeriksaan NT-proBNP

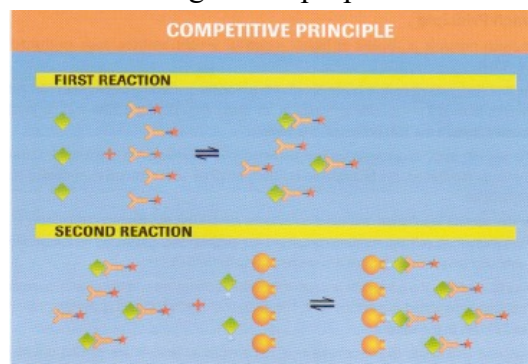
Saat ini dikenal dua jenis immunoassay untuk pemeriksaan NT-proBNP (Elecsys, 2010), yaitu:

a. Competitive Enzym Immuno Assay (competitive EIA)

Menggunakan antibodi poliklonal yang ditujukan terhadap epitop 8-29 pro BNP (biomedica). Untuk mendapatkan spesifitas yang tinggi dibuat *immunoaffinity purified sheep antibody* yang spesifik untuk NT-pro BNP (8-29) dan dimobilisasi pada permukaan sumur microtiter plate.

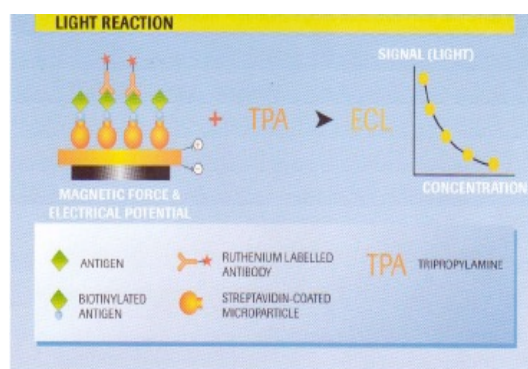
Assay ini berdasarkan reaksi kompetitif dari peptide yang tidak dilabel dalam sampel pasien dengan peptide yang dilabel Horse Radish Peroxidase (HRP) (*tracer*), untuk menduduki *binding sites* dari antibodi spesifik NT-proBNP. Konsentrasi *tracer* dan konsentrasi *capture antibody* konstan di dalam sumur. Sehingga satu-satunya parameter variabel dari sistem ini adalah konsentrasi peptide yang tidak dilabel dalam standar dan sampel. Dengan meningkatnya

konsentrasi peptide dalam standar atau sampel, competitive tracer yang terikat akan berkurang secara proporsional.



Sumber: (Elecsys, 2010)

Gambar 3. Skema reaksi *competitive EIA* tahap I & II



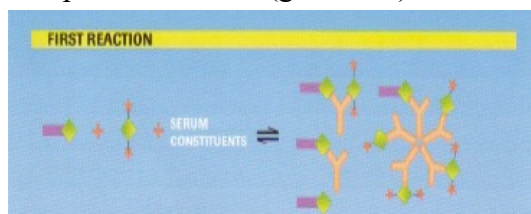
Sumber: (Elecsys, 2010)

Gambar 4. Skema tahap reaksi emisi cahaya *competitive EIA*

Setelah membuang *tracer* yang tidak terikat, ditambah substrat ke dalam sumur. Jumlah *tracer* berlabel HRP yang terikat dengan antibodi spesifik NT-proBNP (8-29) pada sumur *microplate*, dihitung berdasarkan perubahan warna wnzim katalisa yang diukur dengan ELISA *reader* standar. Jumlah warna yang terbentuk berbanding terbalik dengan jumlah imunoreaktivitas NT-proBNP yang terdapat dalam standar atau sampel. Nilai yang dianggap positif untuk diagnosa gagal jantung dengan metode ini adalah > 350 fmol/ml.

b. *Sandwich Electro Chemiluminescence Immuno Assay (Sandwich ECLIA)*
Menggunakan antibodi poliklonal untuk mendeteksi epitop yang mengandung asam amino 1-21 dan asam amino 39-50 pada proBNP. Teknik pemeriksaan sandwich ECLIA (Roche diagnostic) menggunakan fase solid berlapis streptavidin bersamaan dengan antibodi monoklonal berlabel kompleks ruthenium untuk mendeteksi analitnya (Elecsys, 2010).

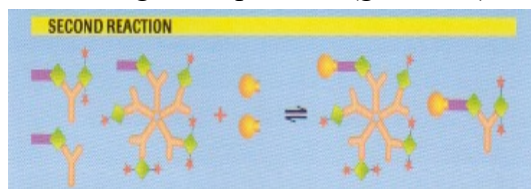
Pada inkubasi tahap pertama, antigen pada sampel, antibodi poliklonal biotinilasi dan antibodi monoklonal yang dilabel kompleks ruthenium yang terdapat pada reagen membentuk kompleks sandwich (gambar 5).



Sumber: (Elecsys, 2010)

Gambar 5. Skema reaksi *Sandwich ECLIA* tahap I

Pada inkubasi tahap kedua, setelah penambahan mikropartikel paramagnetik berlapis streptavidin terjadi kompleks antigen-antibodi yang terikat dengan mikropartikel melalui interaksi antara biotin dengan streptavidin (gambar 6).¹⁹

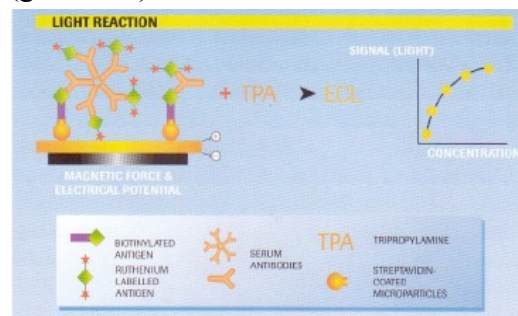


Sumber: (Elecsys, 2010)

Gambar 6. Skema reaksi *Sandwich ECLIA* tahap II

Campuran reaksi ini diaspirasi ke dalam sel pengukur elektrokimia, dan senyawa

yang tidak terikat dicuci dibuang oleh *buffer procell*, sedangkan kompleks imun yang terbentuk ditangkap secara magnetis (gambar 7).



Sumber: (Elecsys, 2010)

Gambar 7. Reaksi Emisi Cahaya pada *Sandwich ECLIA*

Dalam reaksi Electro Chemiluminescent (ECL) terjadi reaksi antara kompleks ruthenium dengan TPA (trypropylamine) yang distimulasi secara elektrik untuk menghasilkan emisi cahaya. Jumlah cahaya yang dihasilkan berbanding lurus dengan kadar analit dalam sampel. FDA menyetujui pemeriksaan NT-proBNP dengan prinsip *sandwich ECLIA* pada tahun 2002. Nilai cut off yang digunakan adalah 125 pg/ml untuk pasien kurang dari 75 tahun dan 450 pg/ml untuk pasien lebih dari 75 tahun. Dengan kedua nilai cut off ini spesifitas CHF menjadi 89%.

TERAPI

Penatalaksanaan penderita dengan gagal jantung meliputi penatalaksanaan secara non farmakologis dan secara farmakologis, keduanya dibutuhkan karena akan saling melengkapi untuk penatalaksanaan paripurna penderita gagal jantung. Penatalaksanaan gagal jantung ditujukan untuk memperbaiki prognosis, meskipun penatalaksanaan secara individual tergantung etiologi serta beratnya kondisi. Sehingga semakin cepat kita mengetahui penyebab gagal jantung akan semakin naik

prognosisnya (Figuroa & Peters, 2006; Millane, Jackson, Gibbs, & Lip, 2000).

KESIMPULAN

Gagal jantung merupakan tahap akhir penyakit jantung yang dapat menyebabkan meningkatnya mortalitas dan morbiditas penderita penyakit jantung. Sangat penting untuk mengetahui gagal jantung secara klinis dan laboratorium. Dengan makin berkembangnya kemampuan pemeriksaan terhadap biomarker jantung khususnya NT-proBNP, diharapkan deteksi dini gagal jantung dapat menurunkan angka mortalitas dan morbiditas penderita gagal jantung. NT-proBNP merupakan biomarker gagal jantung yang dapat dipercaya untuk deteksi adanya gagal jantung.

DAFTAR PUSTAKA

- Bonneux, L., Barendregt, J. J., Meeter, K., Bonsel, G. J., & van der Maas, P. J. (1994). Estimating clinical morbidity due to ischemic heart disease and congestive heart failure: the future rise of heart failure. *American Journal of Public Health, 84*(1), 20–28. <https://doi.org/10.2105/AJPH.84.1.20>
- Crimmins, D. L. (2005). Human N-Terminal proBNP Is a Monomer. *Clinical Chemistry, 51*(6), 1035–1038. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.047324>
- Davis, R. C. (2000). ABC of heart failure: History and epidemiology. *BMJ, 320*(7226), 39–42. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7226.39>
- Doust, J., Lehman, R., & Glasziou, P. (2006). The Role of BNP Testing in Heart Failure. *American Family Physician, 74*(11), 1893–1898.
- Elecsys. (2010). *User's manual-Sandwich Principle Electro Chemiluminescence Immuno Assay*.
- Figuroa, M. S., & Peters, J. I. (2006). Congestive heart failure: Diagnosis, pathophysiology, therapy, and implications for respiratory care. *Respiratory Care, 51*(4), 403–412.
- Gibbs, C. R., Davies, M. K., & Lip, G. Y. H. (2000). ABC of heart failure: Investigation. *BMJ, 320*(Suppl S4), 0004103. <https://doi.org/10.1136/sbmj.0004103>
- Goldsmith, S., & Bart, B. A. (2007). Other Neurohormonal System. In J. D. Hosenpud & B. H. Greenberg (Eds.), *Congestive Heart Failure* (3rd Editio, pp. 193–202). Lippincort Williams & Wilkins.
- Hall, C. (2005). NT-ProBNP: The Mechanism Behind the Marker. *Journal of Cardiac Failure, 11*(5), S81–S83. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2005.04.019>
- Lee, T. H. (2005). Practice Guidelines for Heart Failure Management. In G. W. Dec (Ed.), *Heart Failure a Comprehensive Guide to Diagnosis and Treatment* (pp. 449–465). Marcel Dekker.
- Levin, E. R., Gardner, D. G., & Samson, W. K. (1998). Natriuretic Peptides. *New England Journal of Medicine, 339*(5), 321–328. <https://doi.org/10.1056/NEJM199807303390507>
- Lip, G. Y. H., Gibbs, C. R., & Beevers, D. G. (2000). ABC of heart failure: Aetiology. *BMJ, 320*(Suppl S2), 000219. <https://doi.org/10.1136/sbmj.000219>
- Maggioni, A. P. (2005). Review of the new ESC guidelines for the pharmacological management of chronic heart failure. *European Heart Journal Supplements, 7*(suppl_J), J15–J20. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/sui058>
- Millane, T., Jackson, G., Gibbs, C. R., & Lip, G. Y. (2000). ABC of heart failure: Acute and chronic management strategies. *BMJ, 320*(7234), 559–562. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7234>

- Nohria, A., & Creager, M. A. (2007). The Peripheral Circulation in Heart Failure. In J. D. Hosenpud & B. H. Greenberg (Eds.), *Congestive Heart Failure* (3rd Editio, pp. 226–258). Lippincort Williams & Wilkins.
- Ruskoaho, H. (2005). *Molecular and Cellular Mechanism of Cardiac Hypertrophy and Heart Failure*. University of Oulu, Finland.
- Ruskoaho, Heikki. (2003). Cardiac Hormones as Diagnostic Tools in Heart Failure. *Endocrine Reviews*, 24(3), 341–356.
<https://doi.org/10.1210/er.2003-0006>
- Schrier, R. W., & Abraham, W. T. (1999). Hormones and Hemodynamics in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, 341(8), 577–585.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199908193410806>
- Scoote, M., Purcell, I. F., & Wilson, P. A. P. (2008). Pathophysiology on Heart Failure. In C. Rosendorff (Ed.), *Essential Cardiology: Principles and Practice* (2nd Editio). Humana Press Inc.
- Suryaatmadja, M. (2004). *Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik*. Jakarta: Departemen Patologi Klinik FK UI.