

Vol. 18, No. 1 November 2011

ISSN 0854-4263

INDONESIAN JOURNAL OF
**Clinical Pathology and
Medical Laboratory**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.)	Vol. 18	No. 1	Hal. 1-75	Surabaya November 2011	ISSN 0854-4263
---	---------	-------	-----------	---------------------------	-------------------

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Terakreditasi No: 66b/DIKTI/KEP/2011, Tanggal 9 September 2011

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

- Pola Kuman Aerob dan Kepekaan Antimikroba pada Ulkus Kaki Diabetik
(Aerob Microbes Pattern and Antimicrobial Sensitivity of Diabetic Foot Ulcer)
Liong Boy Kurniawan, Tenri Esa, Nurhayana Sennang **1-3**
- Kadar Interleukin 10 (IL-10) Malaria dan Anemia
(Plasma Levels of Interleukin10 (IL-10) in Malaria and Anaemia)
I Nyoman Wande, Endang Retnowati, Juli Soemarsono **4-7**
- Identifikasi *Cryptosporidiosis* di Pasien Anak HIV dengan Diare Kronis di Ruang Gastro Anak
(Identification of Cryptosporidiosis in Paediatric HIV-infected Patients with Chronic Diarrhoea at Paediatric Gastro Ward)
Jusak Nugraha, Febtarini Rahmawati, Dominicus Husada **8-10**
- Imunoglobulin A di Demam Berdarah Dengue
(Immunoglobulin A in Dengue Hemorrhagic Fever)
Iwan Joseph, Uleng Bahrin, Idham Jaya Ganda, Mansyur Arif **11-14**
- Perbandingan Penentuan Kadar Tiroksin *Enzyme Linked Immunofluorescent Assay* (ELFA) dan *Enzyme Linked Immunosorbant Assay* (ELISA)
{Comparison of Determination for Thyroxine with Enzyme Linked Immunofluorescent Assay (ELFA) and Enzyme Linked Immunosorbant Assay (ELISA)}
Faizah Yuniarti, Siswanto Darmadi, M Y. Probahoeso, Budiono **15-19**
- Interleukin-10 Plasma dan Limfosit-T CD4⁺ Penderita Terinfeksi HIV
(Plasma Interleukin-10 and CD4⁺ Lymphocyte-T in HIV Infected Patients)
Kadek Mulyantari, Endang Retnowati, Nasronudin **20-29**
- Deteksi Resistensi Fluorokuinolon di *Salmonella Sp* dengan Menggunakan Uji Kepekaan Asam Nalidiksats
(Detecting Fluoroquinolone Resistance of Salmonella Sp Using Nalidixic Acid Succceptibility Test)
Lim Bing Tiam, Tjan Sian Hwa, Sri Mulyani, Widiyani, Diyah Asmawati, Prastika N, Meyra Fajarochwati **30-34**
- Phyllanthus Niruri L terhadap Imunitas Seluler Tikus
(Phyllanthus Niruri L the Effects of Extract on Cellular Immunity Mice)
Ima Arum L, Purwanto AP, Henna Rya **35-42**
- Phytoestrogen in Several Fruits and Leaves
(Fitoestrogen dalam Beberapa Daun dan Buah)
L. Maha Putra, Hening Laswati Putra **43-47**
- Uji Diagnostik *NT Pro Natriuretic Peptide* (NTproBNP) Gagal Jantung Kongestif
(Diagnostic Test NT Pro Natriuretic Peptide (NTproBNP) on Congestive Heart Failure)
Dewi Indah Noviana Pratiwi, Suwarso, Osman Sianipar **48-56**

TELAAH PUSTAKA

- Infeksi *Human Immunodeficiency Virus (HIV)* pada Bayi dan Anak
(Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection in Babies and Children)
Johanis, Endang Retnowati **57-62**

LAPORAN KASUS

Sirosis Hepatis Dekompensata pada Anak
(*Decompensated Cirrhosis Hepatic in Children*)

Rima Yuliati Muin, Julius Roma, Mutmainnah, Ibrahim Abd Samad **63-67**

MANAJEMEN LABORATORIUM

Pengelolaan Sumber Daya Manusia Laboratorium Klinik
(*Human Resources Management in the Clinical Laboratory*)

Noormartany..... **68-72**

INFO LABORATORIUM MEDIK TERBARU **73-75**

UJI DIAGNOSTIK NT PRO NATRIURETIC PEPTIDE (NTPROBNP) GAGAL JANTUNG KONGESTIF

(Diagnostic Test NT pro Natriuretic Peptide (NTproBNP) on Congestive Heart Failure)

Dewi Indah Noviana Pratiwi, Suwarso, Osman Sianipar

ABSTRACT

Congestive Heart Failure (CHF) is a syndrome associated with disturbances of heart structure and function, as a result of various cardiovascular diseases. These disturbances decrease ventricle ability to pump or fill blood in physiological pressure, which causes limitation on the ability to exercise or daily activities without dyspnea and fatigue. Early diagnosis is important to initiate prompt treatment that can prevent further disease development. To measure heart hormone in this case, NT pro Natriuretic Peptide (NT pro BNP) can be used as a more ideal examination for early detection of CHF. The aim of this study is to investigate the clinical performance of NT pro BNP and assess the cut-off point 125 pg/mL compared to clinic (Framingham criteria) and or echocardiogram in the diagnosis of CHF. The diagnostic test was carried out using clinical (Framingham criteria) and or echocardiography as reference methods. The subject of this research was patients with cardiac and blood vessel disorders complaints at risk of developing congestive heart failure, who came to the Emergency Department at Dr. Sardjito Hospital Yogyakarta, supported by clinical data, radiology, other laboratory test, electrocardiography and echocardiography. The diagnosis of CHF was obtained by conducting investigation toward echocardiography examination reading in patient's medical record. Receiver Operating Characteristics (ROC) curve analysis was conducted using SPSS 13.0 program. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value, accuracy and likelihood ratios were measured with 2x2 table by CAT marker program. Forty-six of fifty-seven specimens were from congestive heart failure (CHF). At 125 pg/mL as a cut-off point, regardless the interval between the onset of the symptoms and taking of blood samples, the sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and diagnostic accuracy are 96%, 36%, 86%, 67%, 84% respectively. Likelihood ratios for positive and negative results are 1.50 and 0.12. NT pro BNP measuring is expected to give more benefit than the conventional signal, so that an early diagnosis can be achieved accurately in a timely manner.

Key words: Congestive heart failure, NT pro BNP, diagnostic test

ABSTRAK

Gagal jantung sesak (kongestif) merupakan gejala yang berhubungan dengan gangguan susunan dan fungsi jantung, akibat berbagai penyakit pembuluh darah jantung (kardiovaskular). Gangguan ini menurunkan kemampuan bilik jantung (ventrikel) untuk memompa atau mengisi darah dengan tekanan fisiologis, yang menyebabkan kemampuan untuk berkegiatan sehari-hari terbatas tanpa gejala dyspnea (sesak napas) dan rasa lelah. Pengenalan adalah awal penting yang perlu dilakukan untuk memulai penanganan secara lebih dini, yang dapat mencegah perkembangan penyakit lebih lanjut. Pengukuran hormon jantung dalam hal ini NT pro Natriuretic Peptide (NT pro BNP) dapat menjadi pemeriksaan yang lebih bagus untuk menemukan secara dini gagal jantung kongestif. Tujuan penelitian adalah menguji kepekaan diagnosis NT pro BNP di cut-off 125 pg/mL dibandingkan dengan rekam pantulan detak jantung (ekokardiografi) untuk diagnosis gagal jantung kongestif. Penelitian ini menggunakan rancangan uji diagnosis dengan patokan klinik (patokan Framingham) dan atau ekokardiografi sebagai cara merujuk gagal jantung kongestif. Subjek penelitian adalah pasien dengan keluhan kelainan jantung dan pembuluh darah yang berkebahayaan gagal jantung kongestif yang datang ke RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dan didukung oleh data: klinik, laboratorik lain, radiologik, elektrokardiografik (EKG). Diagnosis gagal jantung kongestif diperoleh dengan menelusur patokan klinik dan atau hasil periksaan ekokardiografi yang ada di borang rekam medik pasien. Analisis kurva ciri penerima pengolahan/ROC (Receiver Operating Characteristics) dilakukan menggunakan program SPSS 13,0. Kepekaan, kekhasan, nilai ramal positif dan negatif, kecermatan dan angka banding besar kemungkinan (likelihood ratio) dihitung dengan tabel 2x2 menggunakan program CAT marker. Penelitian dilakukan di 57 subjek, 46 subjek di antaranya berdiagnosis gagal jantung kongestif (CHF). Kadar NT pro BNP 125 pg/mL, tanpa memperhitungkan waktu antara mulainya penyakit (onset) dan saat pasien datang ke rumah sakit, berkepekaan 96%, kekhasan 36% NRP 86%, NRN 67%, kecermatan 84%, LR+ 1,50 dan LR-0,12. Pemeriksaan NT pro BNP diharapkan lebih bermanfaat dibandingkan dengan petanda yang konvensional, sehingga temuan dini pasien gagal jantung kongestif dapat diberikan secara tepat dan cepat.

Kata kunci: Gagal jantung kongestif, NT pro BNP, uji diagnosis

PENDAHULUAN

Kemajuan teknologi dan informatika berdampak pada peningkatan status pendidikan dan ekonomi

sebagian penduduk dunia. Perkembangan berbagai alat bantu yang memudahkan kegiatan sehari-hari, membawa perubahan gaya hidup, yang akhirnya berakibat pada pergeseran pola penyakit, dari

penyakit infeksi ke penyakit degeneratif seperti: diabetes melitus dan hipertensi. Adanya penyakit tersebut disertai dengan kebiasaan yang tidak sehat seperti merokok, minum alkohol, cara makan atau minum tinggi lemak, dan kurangnya kegiatan fisik merupakan faktor kebahayaan penyakit koroner jantung (PJK). Angka kelangsungan hidup yang disebabkan keberhasilan dalam penatalaksanaan PJK terutama dalam keadaan klinis yang disebut *Acute Coronary Syndrome* (ACS) baik dengan cara pertama maupun pencegahan kedua meningkat. Hal tersebut menyebabkan jumlah orang usia lanjut (*elderly*) semakin meningkat, baik yang pernah menderita PJK ataupun penyakit lain yang merupakan faktor kebahayaan gagal jantung. Penyakit yang dimaksud meliputi: tekanan darah tinggi, DM, kegemukan dan lain penyakit yang dapat mengembangkan gagal jantung kongestif. Penyakit tersebut diketahui telah meningkatkan kejadian dan jumlah penderita penyakit gagal jantung yang sangat besar.^{1,2}

Gagal jantung kongestif adalah keadaan tertentu jantung yang tidak mampu memenuhi kebutuhan pasokan darah keseluruh tubuh. Berbagai sebab dapat mengakibatkannya, diantaranya kelainan jantung itu sendiri, baik sejak lahir, yang didapat maupun disebabkan kelainan sistemis yang berakibat kepada jantung.³ Keadaan ini dapat terjadi dalam keadaan kekuatan otot jantung berkurang untuk memompa akibat rusaknya atau akibat tekanan darah tinggi yang berlangsung bertahun-tahun atau sebab lainnya.⁴ Gagal jantung merupakan gejala yang berhubungan dengan gangguan susunan dan fungsi jantung yang diakibatkan oleh berbagai penyakit kardiovaskular. Diagnosis gagal jantung adalah diagnosis klinis yang berdasarkan gejala, tanda, pemeriksaan radiologis, dan tanggap terhadap pengobatan.⁵

Dua dasa warsa terakhir ini, walaupun kejadian dan jumlah penderita penyakit gagal jantung di seluruh dunia meningkat, tetapi akibat infark miokard dan tekanan darah tinggi angka kematiannya menurun sebagai dampak kemajuan penatalaksanaan medis. Di Amerika Serikat angka kesakitan akibat gagal jantung dalam satu tahun kurang lebih 5 juta, dengan 400.000-700.000 kasus gagal jantung baru per tahun.^{6,1,7} Gagal jantung menyerang kira-kira 2% populasi dewasa, yaitu 3% orang dewasa berusia di atas 75 tahun, dan kurang lebih 4% populasi AS menderita gangguan fungsi ventrikular kiri tanpa gejala. Gagal jantung adalah penyakit paling umum yang diderita orang usia lanjut (>65 tahun). Sekitar 40.000 kematian per tahun disebabkan langsung karena gagal jantung. Menurut *European society of Cardiology* di Eropa dengan jumlah penduduk sekitar 900 juta, diperkirakan ada 10 juta pasien mengidap gagal jantung.^{6,8,7} Jumlah penderita penyakit gagal jantung di Eropa diperkirakan sebesar 0,4–2%.⁷ Peningkatan harapan hidup rata-rata dan kecepatan

kelangsungan hidup pasien dengan penyakit kardiovaskular lain yang meningkat dan pasca infark miokard, menyebabkan jumlah penderita penyakit gagal jantung di masa depan peningkatannya besar.⁸

Penyakit gagal jantung telah menjadi penyebab kematian nomer satu di Indonesia.

Data Survei Kesehatan Rumah Tangga Indonesia (SKRT) menunjukkan kematian akibat penyakit koroner jantung meningkat menjadi 26,3% dalam SKRT 2001.^{9,10} Biaya pengelolaan gagal jantung cukup tinggi. Di Amerika Serikat biaya rawat inap penderita PJK sebesar 8 miliar dolar sampai 15 miliar dollar per tahun.⁷

Gagal jantung menyebabkan kualitas hidup dan ramalan jalannya penyakit menurun, sehingga para ahli kardiovaskuler terus mencari tolok ukur terbaik untuk diagnosis dini agar dapat mencegah keparahan penyakit ini. Banyak aspek gagal jantung yang tetap menjadi tantangan klinis. Masalah yang timbul tidak hanya kesulitan mendiagnosis gagal jantung, tetapi juga menghitung keberhasilan perawatan, baik bagi penderita yang dirawat inap maupun pasien yang dirawat jalan.⁶

Diagnosis dini gagal jantung bukanlah tugas yang mudah, terutama pada usia lanjut, perempuan, dan kegemukan, sedangkan di pasien dengan gejala sesak napas dan edema muncul pertimbangan diagnostik khusus. Dalam pedoman diagnosis dan pengobatan gagal jantung menurut *European Society of Cardiology*, ada tiga patokan gagal jantung yaitu keberadaan gejala, bukti nyata (positif,objektif) ada gangguan fungsi jantung dan adanya tanggap oleh pengobatan yang mengarah kepada gagal jantung.^{7,11,12}

Gagal jantung juga merupakan masalah klinis yang penting baik angka kesakitan, angka kematian dan pengaruh sosial ekonomik. Pengenalan awal penting untuk mengawali penanganan yang tepat, yang dapat mencegah keparahan penyakit. Uji diagnostik dini akan memberikan keuntungan klinis yang berarti. Uji diagnostik NT pro BNP ini telah mendapatkan persetujuan dari *Food Drug Approval* (FDA) untuk diagnosis gagal jantung.¹³

Tantangan diagnosis yang dihadapi saat ini adalah kesulitan mendiagnosis kelainan terutama di tingkat awal, karena gejala klinis sering tidak dapat dibedakan apakah terkait penyakit jantung atau bukan. Di derajat ini tingkat kesalahan diagnosis gagal jantung menurut Framingham *study* mencapai 40% dan kajian serupa di *Boston* menunjukkan tingkat kesalahan sampai 42%, sedangkan menurut Kuopio mencapai 50%.¹² 70% penderita gagal jantung ada di bagian Unit Gawat Darurat (UGD) dengan gejala sesak napas sampai sekarang masih sulit menentukan penyebabnya, hal khusus dalam keadaan gawat darurat karena masih menggunakan cara yang konvensional dengan subjektifitas yang tinggi dalam membedakan gagal jantung menurut

keadaan klinis lain menyebabkan tingkat ketidak pastiannya tinggi.¹

Salah satu pemeriksaan untuk diagnosis pasti gagal jantung adalah menggunakan ekokardiografi. Pemeriksaan ini merupakan salah satu baku emas yang masih diandalkan. Pemeriksaan ekokardiografi bernilai kepekaan dan kekhasan $\geq 80\%$ untuk diagnostik gagal jantung, tetapi berkendala, seperti: biaya penanganan yang mahal, memerlukan pengalaman keahlian khusus yang pada umumnya hanya dimiliki oleh dokter spesialis jantung yang terlatih.¹² Diperlukan cara diagnostik lebih mudah, lebih murah, cepat, tepat dan cermat serta bersifat nyata (positif, obyektif) dengan pengukuran hormon jantung di pasien gagal jantung.⁸

The European Society of Cardiology membuat pedoman diagnosis dan perawatan gagal jantung kronis berdasarkan kadar hormon jantung peptida natriuretik dalam peredaran darah yang secara klinis bermanfaat sebagai uji dengan nilai ramalan negatif (*negative predictive value*) yang tetap dan sangat tinggi.⁸

N Terminal pro B type natriuretic peptide (NT pro BNP) disekresi oleh ventrikel jantung, terutama sebagai respons terhadap tekanan dinding dan ketidakseimbangan neurohormon yang disebabkan faktor pengerutan pembuluh (vasokonstriksi) seperti di sistem saraf simpatis, endotelin, sistem renin angiotensin aldosteron (RAA) dalam gagal jantung.^{1,14}

Tujuan penelitian ini ialah untuk menguji kepekaan pemeriksaan NT pro BNP *cut off* 125 pg/mL dibandingkan dengan gambaran klinis (patokan *Framingham*) dan atau ekokardiografi untuk diagnosis dini gagal jantung kongestif.

METODE

Penelitian dirancang secara potong lintang untuk mengetahui tampilan diagnosis NT pro Natriuretic Peptide (NT pro BNP) sebagai petanda diagnosis dini gagal jantung kongestif yang meliputi kepekaan, kekhasan, nilai ramal positif dan ramal negatif, angka banding kemungkinan positif dan negatif serta kecermatannya. Patokan gagal jantung kongestif berdasarkan gambaran klinis dan atau ekokardiografi, seluruh pemeriksaan variabel dilakukan secara bebas dan tersamar.

Populasi penelitian adalah pasien dengan gejala kelainan jantung dan pembuluh darah yang dicurigai gagal jantung datang di RSUP Dr Sardjito Yogyakarta. Kesertaan mereka terpilih secara berurutan dan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang meliputi: EKG, radiologik, dan laboratorik (darah rutin dan kimia klinik) atau ber riwayat gagal jantung kongestif. Patokan kesertaan adalah pasien yang datang di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, dengan gejala kelainan jantung dan pembuluh darah yang dicurigai gagal jantung kongestif berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, EKG, radiologik, laboratorik pemeriksaan darah rutin dan kimia klinik serta menyetujui berperanserta dalam penelitian dengan menandatangani surat persetujuan tindakan.

Patokan tidak disertakan adalah usia ≥ 75 tahun, sedang menjalani hemodialisis/peritoneal dialisis, sesak napas karena trauma dinding dada atau penetrasi karena luka peparu (*lung injury*) (didasari anamnesis dan pemeriksaan fisik), hasil pemeriksaan pendukung diagnosis tidak lengkap (ekokardiografi) dan jumlah serum pemeriksaan tidak mencukupi untuk pemeriksaan NT pro BNP.

Berdasarkan data jumlah penderita penyakit kasus kelainan jantung dan pembuluh darah berkebahayaan gagal jantung kongestif sebesar 67,2%, jumlah pasien minimal yang diamati adalah 61 orang.

Tempat penelitian sebagai sumber pengambilan sampel adalah di RSUP Dr. Sardjito, dengan waktu penelitian 6–12 bulan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data ciri subjek penelitian ditampilkan secara deskriptif antar ciri. Subjek diuji proporsi berdasarkan diagnosis gagal jantung kongestif dan yang bukan. Perbandingan rerata data berlanjut menggunakan uji *t independent* (2 populasi yang tidak saling berhubungan) dan uji ANOVA *one-way* (lebih dari 2 populasi). Bila data tidak tersebar normal digunakan uji Mann-whitney dan Kruskal-Wallis, kemaknaan hasil ditetapkan bila $p < 0,05$ Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan *Software SPSS (versi 13.0)*.

Kepekaan diagnosis (Sn) NT pro BNP = $A / (A + C)$

Kekhasan diagnosis (Sp) NT pro BNP = $D / (B + D)$

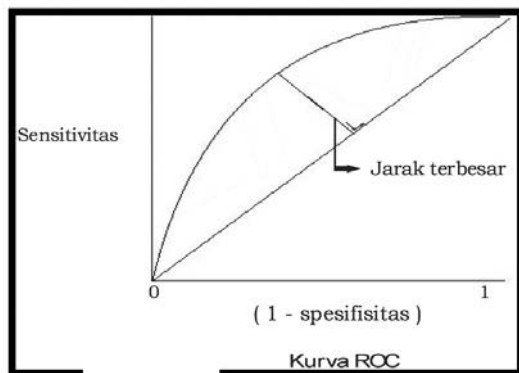
Kecermatan diagnosis NT pro BNP = $(A + D) / (A + B + C + D)$

Tabel 1. Tabel 2x2 Hasil Uji Diagnosis NT pro BNP

NT pro BNP(pg/mL)	Patokan klinik <i>Framingham</i> dan atau Ekokardiografi		Jumlah
	Gagal jantung	Bukan gagal jantung	
Positif (> <i>cut off</i>)	A	B	A + B
Negatif (\leq <i>cut off</i>)	C	D	C + D
Jumlah	A + C	B + D	A + B + C + D

Nilai ramal positif (NRP) NT pro BNP= $A/(A + B)$
 Nilai ramal negatif (NRN) NT pro BNP= $D/(C + D)$
 Angka banding kemungkinan (*likelihood ratio*) positif
 (LR+) NT pro BNP= $Sn/(1 - Sp)$
 Angka banding kemungkinan negatif (LR-) NT pro
 BNP= $(1 - Sn)/Sp$

Penetapan nilai *cut off* dilakukan dengan menggunakan kurva ROC. Kepekaan digambarkan di ordinat Y sedangkan (1-kekhasan) digambarkan di aksis X. Penetapan nilai *cut off* dengan cara menuju sasaran titik yang merupakan pertemuan kepekaan dan (1- kekhasan) di berbagai kadar NT pro BNP dan dibuat garis penyisipan antara yang menghubungkan titik potong yang ada secara berurutan. Titik potong terbaik adalah titik terjauh di kiri atas garis diagonal.



Gambar 1. Kurva ROC ciri umum subjek penelitian

Pasien yang diduga gagal jantung kongestif memenuhi patokan kesertaan diambil contoh darahnya dalam kurun waktu 1 Februari 2008 sampai dengan 31 Mei 2008 sebanyak 130 orang. Terdapat 42 pasien dengan data pemeriksaan penunjang yang tidak lengkap (oleh karena pasien pulang atas permintaan sendiri atau pasien tidak dirawat di ICCU dan 31 pasien dengan jumlah serum yang tidak mencukupi untuk pemeriksaan NT proBNP, sehingga subjek penelitian sebanyak 57 orang.

Data demografi subjek penelitian

Jumlah pasien yang menjadi subjek penelitian sebanyak 57 orang, terdiri dari 41 orang laki-laki (71,9%) dan 16 orang perempuan (28,1%). Rerata umur keseluruhan pasien 59,36 tahun ($\pm 9,7$ tahun) dengan rentang umur 33 tahun sampai dengan 75 tahun. Berdasarkan kelompok umur, subjek terbanyak adalah di kelompok umur 51–60 tahun (36,8%).

Rerata umur laki-laki adalah 59,6 tahun ($\pm 9,6$ tahun) dan subjek perempuan 58,7 tahun ($\pm 10,2$ tahun). Tidak terdapat perbedaan rerata

umur antara subjek laki-laki dan subjek perempuan (uji *t-independent*, $p=0,744$).

Ciri subjek penelitian berdasar keluhan utama yang terbanyak adalah sesak napas yaitu sebanyak 19 subjek (33,3%) diikuti yang dengan keluhan gabungan nyeri dada dan sesak napas yaitu sebanyak 18 subjek (31,6%). Awal timbul keluhan ≥ 30 menit sebanyak 39 subjek (68,4%) diikuti 15–30 menit sebanyak 11 subjek (19,3%). Pada pemeriksaan fisik didapatkan pembesaran jantung (kardiomegali) sebanyak 48 subjek (84,2%). Pada pemeriksaan penunjang dengan foto dada didapatkan CTR $>56\%$ sebanyak 48 subjek (84,2%) dibandingkan dengan CTR $\leq 56\%$ (tabel 2).

Tabel 2. Ciri subjek penelitian

Ciri subjek	Jumlah (%)
Jenis kelamin:	
Laki-laki	41 (71,9)
Perempuan	16 (28,1)
Umur (tahun):	
31–40	2 (3,5)
41–50	8 (14,0)
51–60	21 (36,8)
61–70	19 (33,3)
≥ 71	7 (12,3)
Pekerjaan:	
PNS	15 (26,3)
Swasta	10 (17,5)
Petani	1 (1,8)
Buruh	5 (8,8)
Pensiunan	12 (21,1)
Lain-lain	14 (24,6)
Masuk Rumah Sakit:	
Rujukan	25 (43,9)
Bukan rujukan	32 (56,1)
Keluhan utama:	
Nyeri dada tidak menjalar	13 (22,8)
Nyeri dada menjalar	6 (10,50)
Sesak napas	19 (33,3)
Nyeri dada+sesak napas	18 (31,6)
Nyeri dada+berdebar-debar	1 (1,8)
Awal gejala:	
< 15 menit	7 (12,3)
15–30 menit	11 (19,3)
> 30 menit	39 (68,4)
Riwayat merokok:	
Tidak merokok	33 (57,9)
Merokok	24 (42,1)
Hepar:	
Tidak ada pembesaran hati (hepatomegali)	46 (80,7)
Hepatomegali	9 (15,8)
Jantung:	
Tidak ada kardiomegali	9 (15,8)
Kardiomegali	48 (84,2)
Radiologi:	
CTR $< 56\%$	9 (15,8)
CTR $> 56\%$	48 (84,2)

Riwayat penyakit subjek penelitian

Riwayat penyakit yang terbanyak yang dimiliki subjek penelitian adalah tekanan darah tinggi (22,8%). Jumlah prosentase ini sama dengan yang berriwayat penyakit gabungan (dislipidemia, tekanan darah tinggi, jantung dan diabetes melitus), disusul dengan terperiiksa yang tidak berriwayat penyakit sebelumnya (14%), diabetes melitus (10,5%) dan gabungan riwayat tekanan darah tinggi dan diabetes melitus (8,8%) (Tabel 3).

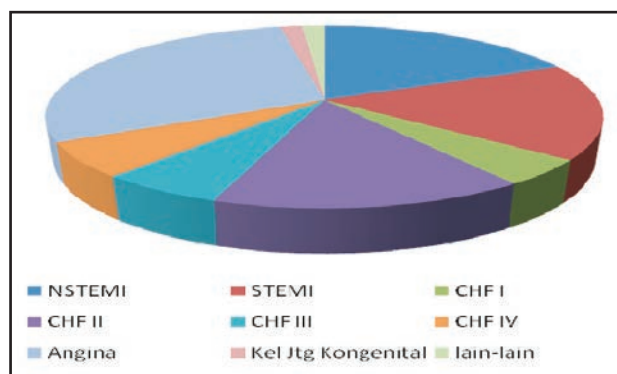
Tabel 3. Riwayat penyakit gagal jantung kongestif

Riwayat Penyakit	Jumlah (%)
Riwayat tekanan darah tinggi	13 (22,8)
Riwayat kencing manis	6 (10,5)
Riwayat dislipidemia	4 (7)
Riwayat penyakit jantung	3 (5,3)
Riwayat strok	2 (3,5)
Riwayat dislipidemia + tekanan darah tinggi	2 (3,5)
Riwayat dislipidemia + tekanan darah tinggi + penyakit jantung	1 (1,8)
Riwayat dislipidemia + tekanan darah tinggi + penyakit jantung + diabetes melitus	13 (22,8)
Riwayat tekanan darah tinggi + diabetes melitus	5 (8,8)
Tidak ada riwayat penyakit	8 (14)

Keterangan: n=57 orang

Diagnosis subjek penelitian

Dari 57 subjek penelitian, diagnosis gagal jantung kongestif ditetapkan sebanyak 46 (80,7%) subjek meliputi: enam (6) subjek NSTEMI (10,53%), 11 subjek STEMI (19,3%), 3 subjek gagal jantung NYHA I (5,26%), 10 subjek NYHA II (17,54%), 4 subjek NYHA III (7,01%), 4 subjek NYHA IV (7,01%), 6 subjek *angina pectoris* (10,53%), 1 subjek kelainan jantung bawaan (kongenital) (1,75%) dan 1 subjek lain penyakit (1,75%). Diagnosis bukan gagal jantung kongestif sebanyak 11 subjek (19,3%) meliputi 6 subjek NSTEMI (10,53%), 1 subjek STEMI (1,75%),



Gambar 2. Proporsi subjek penelitian berdasarkan diagnosis

4 subjek *angina pectoris* (7,01%), proporsi subjek penelitian ditunjukkan di gambar 2.

Profil kimia klinik subjek penelitian

Pada profil kimia klinik subjek penelitian rerata kadar setiap tolok ukur tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok gagal jantung kongestif dan yang bukan ($p > 0,05$). Secara lengkap ditampilkan di tabel 4.

Tabel 4. Profil kimia klinik subjek penelitian

Ciri kimia klinik	Gagal jantung kongestif*	Bukan gagal jantung*	p**
SGOT	191,2±344,7	26±9,3	0,120
SGPT	117,6±274,1	22,2±9,9	0,257
BUN (mg/dL)	26±27,9	18,7±16,3	0,410
Kreatinin (mg/dL)	1,8±2,17	1,7±1,2	0,838
Asam Urat (mg/dL)	7,2±2,6	7,0±2,8	0,872
CKMB	51±127,8	8,8±5,5	0,283
LDH	1700±2944	420,4±112,5	0,159
Glukosa (mg/dL)	170±101,6	153,6±54,9	0,630
Profil lipid:			
Kolesterol (mg/dL)	168,7±42,0	196±29,7	0,143
Trigliserida (mg/dL)	115,5±50,9	123,8±29,5	0,702
LDL (mg/dL)	43,2±29,4	44,9±8,5	0,889
HDL (mg/dL)	122,3±44,4	121,4±30,5	0,963

* Hasil dinyatakan dalam rerata±SB

** Uji *t-independent*, Mann Whitney

Ciri khas subjek penelitian

Pengukuran gagal jantung kongestif menurut patokan Framingham. 57 subjek penelitian yang terbanyak didapat adalah berpatokan banyak >1, yaitu sebanyak 39 orang (68,4%) sedangkan yang berpatokan sedikit <1, yaitu 31 orang (54,4%). Hasil lengkap dapat dilihat di tabel 5.

Pengukuran gagal jantung kongestif menurut ekokardiogram

Dari keseluruhan subjek, ekokardiogram mempunyai rerata *ejection fraction* (EF) 48,57% (SB±18,625) dan rentang EF 14% sampai dengan 96%. Berdasarkan kelompok EF >50%, terdapat 26 subjek (46,4%) dan kelompok EF <50%, sebanyak 30 subjek (53,6%). Di kelompok subjek dengan gagal jantung kongestif EF ≥50% sebanyak 15 subjek (26,78%) dan EF <50% sebanyak 30 subjek (53,57%) sedangkan untuk kelompok subjek tanpa gagal jantung dengan EF ≥50% sebanyak 11 subjek (100%) dan EF <50% 0 subjek (0%), kesemuanya ditampilkan di tabel 6.

Pengukuran pre-analitik NT pro BNP

Pengukuran ketelitian dalam sehari (*within day*) dan antara hari ke hari (*between day*) terlihat hasil

koefisien ragam meneliti. Berturut-turut pre-analitik ketelitian dalam sehari dan antar hari kehari menunjukkan ketelitian pemeriksaan yang baik karena masih dalam rentang yang disarankan (KV=1,32 dan 2,12). Pengukuran di kontrol positif rendah dan tinggi memperlihatkan ketidakcermatan 3% dan 2,15%. Jika ketidakcermatan uji kecermatan berhasil baik, maka didapatkan kesimpulan hasil uji pre-analitik kecermatan NT pro BNP baik. Hasil uji ketelitian dalam sehari, antara hari ke hari dan kecermatan ditampilkan di tabel 7, 8, 9.

Pengukuran gagal jantung kongestif menurut NT pro BNP

Limapuluh tujuh subjek penelitian NT pro BNP dengan *cut off* <125 pg/mL didapatkan gagal jantung kongestif sebanyak 2 (3,5%) subjek dan yang bukan

Tabel 10. Pengukuran gagal jantung kongestif menurut NT pro BNP

Kadar NT pro BNP (pg/mL)	Gagal jantung kongestif (n) (%)	Bukan gagal jantung kongestif (n) (%)
< 125 pg/mL	2 (3,5%)	4(7,0%)
≥ 125 pg/mL	44(77,2%)	7 (12,3%)
Jumlah keseluruhan	46	11

4 (7%) subjek. NT pro BNP ≥125 pg/mL terdapat di gagal jantung kongestif sebanyak 44 (77,2%) subjek dan yang bukan sebanyak 7 (12,3%) subjek, kesemuanya dapat dilihat di tabel 10 dan gambar 3.

Uji diagnostik NT proBNP untuk gagal jantung kongestif dikerjakan dengan tabel 2×2, menggunakan data berdasarkan pemeriksaan klinik dan atau

Tabel 5. Patokan Framingham pada subjek penelitian

Patokan Framingham	Jumlah (%)	Gagal jantung kongestif (n) (%)	Bukan gagal jantung kongestif (n) (%)
Patokan banyak:			
Kardiomegali	10 (17,5)	4 (8,7)	6 (54,5)
Tekanan vena > 16 cmH ₂ O	3 (5,3)	3 (6,5)	0 (0)
Edema paru akut >1	2 (3,5)	0 (0)	2 (18,2)
Tidak ada	39 (68,4)	39 (84,8)	0 (0)
Patokan sedikit:			
Sesak saat berkegiatan detak jantung cepat (takikardi)	6 (10,5)	4 (8,7)	2 (18,2)
Batuk malam >1	8 (14,0)	6 (13)	2 (18,2)
Tidak ada	1 (1,8)	0 (0)	1 (9,1)
	31 (54,4)	31 (67,4)	0 (0)
	11 (19,3)	0 (0)	6 (54,5)

Tabel 6. Hasil pemeriksaan Ekokardiogram

Ejection fraction (EF)	Jumlah (%)	Gagal jantung kongestif (n) (%)	Bukan gagal jantung kongestif (n) (%)
EF ≥ 50%	27 (46,4%)	15 (26,78%)	11 (100%)
EF < 50%	30 (53,6%)	30 (53,57%)	0 (0%)

Tabel 7. Hasil uji ketelitian dalam sehari

Pemeriksaan ke-	Kadar NT proBNP (pg/mL)	Rerata	SB	KV (%)
1	169,3			
2	165,5			
3	165,4	166,14	2,20	1,32
4	167,1			
5	163,4			

Keterangan: SB= $\sqrt{\sum d^2/2n}$; d=Selisih; n=Jumlah sampel; KV=(SB/rerata)×100%

Tabel 8. Hasil uji ketelitian antar hari ke hari

Pemeriksaan ke-	Kadar NT proBNP (pg/mL)	Rerata	SB	KV (%)
1	161,1			
2	153,6			
3	158,9	157,32	3,34	2,12
4	154,0			
5	159,02			

Tabel 9. Hasil uji kecermatan

No.	Kadar NT proBNP (pg/mL)	Target (pg/mL)	Simpangan (d)	Batas (pg/mL)	Rentang normal (pg/mL)	Ketidaktercemeratan (%)
1	153,6	149	4,6	26,8	122,2–175,8	3
2	5026	4920	356	886	4034–5806	2,15

ekokardiogram sebagai cara rujukan penetapan diagnosis gagal jantung kongestif. Hasil lengkap kepekaan, kekhasan, kecermatan diagnostik, nilai ramal positif (NRP) dan negatif (NRN) serta angka banding kemungkinan positif (LR+) dan negatif (LR-) di berbagai nilai NT pro BNP.

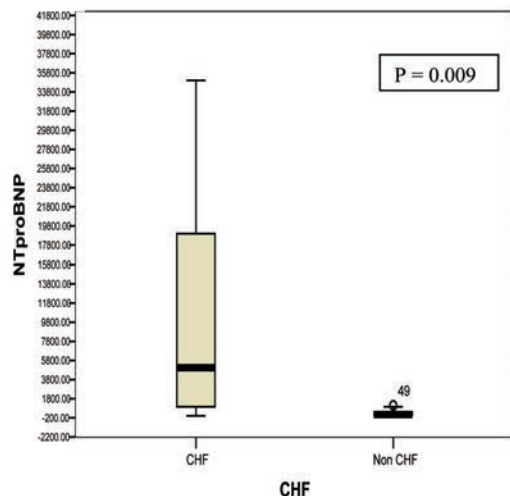
Rentang kepekaan dan kekhasan yang diperoleh dalam kadar NT pro BNP 61,045 pg/mL sampai 754,75 pg/mL. Untuk nilai 125 pg/mL, yang merupakan *cut off* diagnosis yang diberikan oleh pabrik pembuat *reagen kit*, yaitu kepekaan 96% dan kekhasan 36%. Apabila digunakan nilai batas tersebut, 96% pasien gagal jantung kongestif akan ditemukan dengan hasil positif palsu cukup tinggi yaitu 64%, sehingga NT pro BNP dalam nilai ini dapat untuk temuan dini penyakit gagal jantung kongestif.

Berdasarkan kurva tersebut, diperoleh nilai 125 pg/mL dengan *Area Under the Curve* (AUC) 0,903 p 0,000 (95% CI 0,821-0,985).

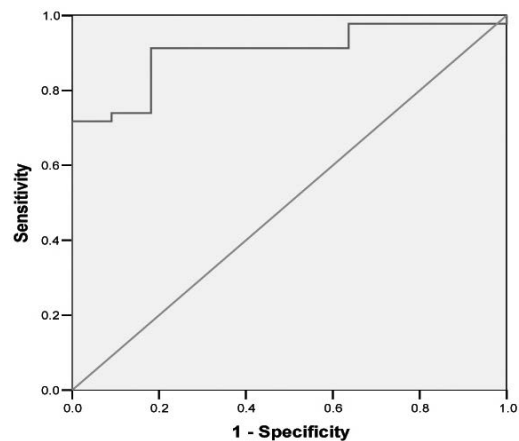
Di *cut off* 125 pg/mL, dengan pengaturan jumlah penderita penyakit kasus seperti pada penelitian ini, pemeriksaan NT pro BNP memberikan nilai ramal positif sebesar 86% dan yang negatif sebesar 67%. Besar angka banding kemungkinan bila hasil positif adalah 1,50 dan yang negatif adalah 0,12. hal tersebut menggambarkan perubahan peluang pasca-uji yang kecil.^{15,16}

Penampilan diagnosis NT pro BNP dalam penelitian ini sesuai dengan hasil beberapa telitian

NT pro BNP (pg/mL)



Gambar 3. Box plot kadar NT pro BNP berdasarkan diagnosis uji diagnostik NT proBNP



Gambar 4. Kurva ROC berdasarkan hasil uji diagnostik NT pro BNP dengan baku emas ekokardiogram dan patokan *Framingham*

lain, yaitu yang dilakukan oleh Gustafsson *et al.*¹⁷ Mereka menyatakan bahwa *cut off* 125 pg/mL ditemukan kepekaan, kekhasan, nilai ramal positif dan negatif berturut-turut 97%, 46%, 15% dan 99% dengan AUC 0,87. Pada penelitian tersebut didapatkan hasil yang hampir sama dengan yang ada pada penelitian ini. Kajian Gustafsson menunjukkan kepekaan yang tinggi (97%), hal ini merupakan cara saring (skrining) yang baik dan memiliki kebahayaan rendah untuk tidak terdiagnosisnya perseorangan yang mengidap gagal jantung.

Triepels *et al.*,¹⁸ mendapatkan nilai *cut off* yang lebih tinggi 250 pg/mL dengan kepekaan 98,4% dan kekhasan 63%, yang bernilai ramal positif 54,5% dan negatif 98,8%. Nilai ramal negatif yang tinggi ini dapat menyimpulkan bahwa penyingkiran dengan menggunakan NT pro BNP dapat membantu menyingkirkan pasien tanpa gangguan fungsi jantung.

Hobbs *et al.*,¹⁹ meneliti menggunakan *Roche Diagnostics* NT pro BNP dalam mendiagnosis gagal jantung bagi populasi umum, dengan *cut off* yang lebih tinggi yaitu 304 pg/mL. Hal tersebut menunjukkan kepekaan 100%, kekhasan 70%, nilai ramal positif 7% dan negatif 100%, dengan AUC 0,92 (0,82-1,0). Tingginya nilai ramal negatif menunjukkan bahwa pemeriksaan ini dapat digunakan sebagai alat penyingkir diagnosis gagal jantung di pasien dengan dugaan gagal jantung dan hasil yang positif menunjukkan bahwa pasien tersebut perlu pencitraan jantung (*cardiac imaging*).

Christchurch study, mendapatkan kadar NT pro BNP yang lebih tinggi di kelompok pasien yang mengidap gagal jantung akut dibandingkan dengan pasien yang mengalami sesak napas karena sebab lain. Dalam penelitian ini didapatkan *cut off* terbaik 300 ng/L dengan AUC 0,89 dan NRN 99%.²⁰

Bayes *et al.*,²¹ menunjukkan kepentingan NT pro BNP untuk diagnosis gagal jantung bagi pasien pengidap penyakit *pulmonary*. Mereka mengemukakan dua strategi *cut off* menggunakan nilai NT pro BNP 259 ng/L untuk menyingkirkan gagal jantung akut dan *cut off* 973 ng/L untuk memasukkannya sebagai gagal jantung akut.

Hasil menelusur beberapa kajian kepustakaan didapatkan bahwa hasil pemeriksaan yang kurang cermat dapat terjadi ketika menemukan pasien tanpa gejala gangguan fungsi ventrikel kiri, khususnya bila fungsi sistolik hanya berkurang sedikit.²²

Di laporkan bahwa dengan menggunakan NT pro BNP terhadap 2193 pasien yang masuk ke RSU di Denmark tanpa pemilihan (43% memiliki gejala aneka macam untuk CHF, 7,2% memiliki gangguan fungsi ventrikel kiri yang didefinisikan sebagai EF \leq 40%), AUC ROC untuk menemukan gangguan fungsi ventrikel kiri adalah 0,85 dengan *cut off* sebesar 3019 pg/mL NRP 24%, kepekaan 73%, dan NRN 98%.

Hal tersebut di atas dapat dijelaskan bahwa terdapat hubungan erat antara BNP/NT pro BNP dan kelas fungsional NYHA dan antara kadar BNP/NT pro BNP dan indek hemodinamik (tekanan diastolik ventrikel kiri dan *pulmonary capillary wedge pressure*). Peningkatan kadar yang tidak begitu tinggi tanpa gejala klinik dan peningkatan tekanan pengisian atau dalam keadaan ada peningkatan kadar tanpa ada gangguan ventrikel kiri membatasi kegunaan diagnosis. Hal tersebut terkait pasien tanpa gejala atau dalam populasi dengan kejadian CHF yang rendah.²³

Namun *Task Force The European Society* mengajukan algoritma untuk diagnostik gagal jantung yang memasukkan hormon natriuretik jantung (*cardiac natriuretic hormone*) (BNP dan NT pro BNP) ini sebagai uji skrining dalam langkah pertama meski peran hormon tersebut dalam pengenalan dan pengelolaan pasien dengan gangguan fungsi ventrikel kiri bergejala atau tanpa gejala masih belum jelas.^{14,11}

Di beberapa kajian yang menilai peran pemeriksaan NT pro BNP terkait penilaian perseorangan dengan gejala dugaan gagal jantung, mendapatkan peran NT pro BNP untuk tidak disertakan lebih unggul daripada untuk diagnosis gagal jantung.²⁴

Pendekatan *cut of* berdasarkan usia akan meningkatkan nilai kepekaan untuk perseorangan yang lebih muda dengan gagal jantung, serta dapat

meningkatkan nilai kekhasan untuk perseorangan yang lebih tua tanpa gagal jantung. Hal ini dikarenakan NT pro BNP lebih bergantung umur daripada BNP dan dengan pendekatan *cut off* berdasarkan kelompok usia akan meningkatkan nilai diagnostik NT pro BNP.²⁵

Berkaitan dengan sifat diagnostik, uji ini paling baik digunakan untuk tidak menyertakan gagal jantung di pasien yang bergejala akut. Kadar yang rendah membuat keberadaan gagal jantung kongestif sangat tidak memungkinkan. Pasien yang memiliki kadar NT pro BNP tinggi, diperlukan penilaian kardiologis yang lebih mendalam, karena kadarnya tidak hanya dipengaruhi oleh fungsi ventrikel kiri.²⁴

Kadar NT pro BNP normal secara mudah menyingkirkan diagnosis gagal jantung, tetapi berkekurangan peningkatan yang sedang (moderat) atau memiliki kekhasan yang rendah. Hal ini karena selain gagal jantung kongestif ada beberapa keadaan lain seperti usia, *myocard infarc*, *ventricular hypertroph*, penyakit otot jantung (*cardiomyopathy*), penyakit katup jantung (valvular), takikardia, gagal ginjal dan penyakit *pulmonary* yang juga dapat menyebabkan peningkatan kadar NT pro BNP.¹⁴

Secara umum, kadar peptide natriuretik plasma mengalami peningkatan seiring dengan meningkatnya tekanan pengisian jantung, volume cairan jantung (CHF) dan sumber non jantung gagal ginjal, hiperaldosteronisme primer atau penurunan *clearance peptide* di gagal ginjal.¹⁴

Di beberapa kajian dijelaskan pula bahwa kadar NT pro BNP dapat berguna secara klinik sebagai penyingkiran uji (*test rule out*), yang memerlukan pemeriksaan kadar lebih lanjut. Kadar yang normal memiliki nilai NRN menetap yang tinggi. Namun ada beberapa kekurangan yang tidak khas untuk setiap tahap penyakit, besarnya pengaruh usia, jenis kelamin dalam subgroup normal yang menunjukkan bahwa tolok ukur tersebut perlu dipertimbangkan ketika menafsirkan kadarnya.^{26,27} Penampilan diagnosis NT pro BNP di berbagai telitian terlihat berbeda-beda, karena disebabkan oleh perbedaan batasan gagal jantung kongestif dan baku emas diagnosis yang digunakan.

SIMPULAN DAN SARAN

Dapat disimpulkan bahwa terdapat *cut off* NT pro BNP 125 pg/mL, tanpa memperhitungkan waktu antara mulainya penyakit (onset) dan saat pasien datang ke rumah sakit, berkepekaan 96%, kekhasan 36%, nilai ramal positif 86%, nilai ramal negatif 67%, kecermatan 84%, angka banding kemungkinan positif 1,50 dan angka banding kemungkinan negatif 0,12. Di dalam menemukan keberadaan gagal jantung kongestif dengan pemeriksaan gabungan antara

pemeriksaan patokan klinik (patokan Framingham), ekokardiografi dan NT pro BNP dapat saling melengkapi. Pemeriksaan NT pro BNP diharapkan lebih bermanfaat dibandingkan dengan petanda yang konvensional, sehingga temuan dini pasien gagal jantung kongestif dapat diberikan secara tepat dan cepat, sehingga keparahannya ke tingkat lebih lanjut dan *irreversible* dapat dicegah.

Perlu penelitian NT pro BNP lebih lanjut dengan menggunakan pembacaan ekokardiografi berdasarkan gangguan fungsi diastolik sebagai cara merujuk berdasarkan kepekaan dan kekhasan yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Bhalla, V., Maisel, A. S. B-Type Natriuretic peptide, A biomarker for all the right reason, *Ital Heart J* 2004; 5 (6): 417–20.
- Suryadipraja, R.M. Gagal Jantung Kronik Berat. Dalam *Cardiovascular Respiratory Immunology From Pathogenesis To Clinical Application*; editor: Bahar, A., Pitoyo, C.W., Mansjoer, A. Pendidikan Berkesinambungan Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI 2003; 57–69.
- Irawan B. Patofisiologi Gagal Jantung Kongestif. *Berkala Kesehatan Klinik*, 2001; 7(1): 39–49.
- Rahayoe, A.U. Pemeriksaan penyakit jantung koroner pada wanita, artikel seputar jantung, avialable at: <http://.pusat.jantung.nasional.harapan.kita.htm>, 2006.
- Shapiro, B.P., Chen, H.H., Burnett, J.C., Redfield, M.M. Use of plasma brain natriuretic peptide concentration to aid in the diagnosis of heart failure. *Mayo Clin Proc*, 2003; 78: 481–6.
- McCullough, P.A., Omland, T., Maisel, A.S. B type natriuretic peptides: A diagnostic breakthrough for clinicians. *Review in cardiovascular medicine*; 2003; 4 (2): 72–80.
- Winter, W.E., Elin, R.J. The role and assessment of ventricular peptides in heart failure. *Clin Lab Med*, 2004; 24: 235–74.
- Ruskoaho, H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocrine reviews*, 2003; 24 (3): 341–56.
- Yuniarti, S.I. Epidemiologi Penyakit Jantung Koroner, *Medika*, 2000; 5: 307–13.
- Djaja., Sarimawar., Irianto., Joko., Mulyono, Lisa., et al. Pola Penyakit Penyebab Kematian di Indonesia Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) 2001, *Maj kedokt Indon*, 2003; 53(8): 295–302.
- Remme, W.J., Swedberg, K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: task force report. *Eur Heart J*, 2001; 22:1527–60.
- Purwanto, A.P. Pemeriksaan NT Pro BNP dalam diagnosis gagal jantung kronik. Dalam seminar Petanda penyakit kardiovaskular sebagai point of care test (POCT); editor: Tjahjati, M.I., Banundari, R.H., Vincencia, L., Lestarini, I.A. *Himpunan Kimia Klinik Indonesia*, 2006; 1–8.
- Mair, J. Role of cardiac natriuretic peptide testing in heart failure. *Clin Chem*, 2002; 48 (7): 977–8.
- Clerico, A., Emdin, M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurment of cardiac natriuretic peptides: A review. *Clin Chem*, 2004; 50 (1): 33–50.
- Fletcher, R.H., Fletcher, S.W., Wagner, E.H. *Clinical Epidemiology: The Essential*. 2nd ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1992; 25–9.
- Jaeschke, R., Guyatt, G.H., Sackett, D.L. for the Evidence-Based Medicine Working Group *Medical Literature, Users Guide to the Medical Literature*. *JAMA*, 1994; 271 (9): 704–5.
- Gustafsson, F., Steensgaard-Hansen, F., Badskjaer, J., Poulsen, A. H., Hildebrandt, P. Diagnostic and Prognostic Performance of N-Terminal ProBNP in Primary Care Patients with Suspected Heart Failure. *J Card Fail*, 2005; 11(5Pt2): 15–20.
- Triepels, R.H., Busscher, S., Van der Burgh, P.H., Vermes, I. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide (NT pro BNP) as Screening test for early Stage Heart Failure, *Clin Chem*, 2003; 49 (6): A37–8.
- Hobbs, F. D. R., Davis, R. C., Roalfe, A. K., Hare, R., Davies, M. K., Kenkre, J. E. Realibility of N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide Assay in Diagnosis of Heart Failure: Cohort Study in Representative and High Risk Community Populations, *BMJ*, 2002; 324: 1498.
- Lainchbury, J.G., Campbell, E., Frampton, C.M., Yandle, T.G., Nicholls, M.G., Richards, A.M. Brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath, *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 728–735.
- Bayes-Genis, A., Santalo-Bel, M., Zapico-Muniz, E., Lopez, L., Cotes, C., Bellido, J., Leta, R., Casan, P., Ordonez-Lianos, J. N Terminal probrain Natriuretic Peptide (NT pro BNP) in the Emergency Diagnosis and in Hospital Monitoring of Patients with Dyspnea and Ventricular Dysfuntion. *Eur J Heart Fail*, 2004; 6: 301–308.
- De Lemos, J.A., Morro, D.A. Brain Natriuretic Peptide measurement in acute Coronary Syndromes ready for clinical application, 2002; 106: 2868–70.
- Bay, M., Kirk, V., Parner, J., Hassager, C., Nielson, H., Krogsgaard, K. NT pro BNP: a New diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart*, 2003; 89(2): 150–4.
- Januzzi, J. L., Chen-Tournoux, A. A., Moe, G. Amino-Terminal Pro-Btype Natriuretic Peptide Testing for the Diagnosis or Exclusion of Heart Failure in Patients with Acute Symptoms. *The American Journal of Cardiology*, 2008; 101 (3A): 29A–38A.
- Alehagen, U., Dahlstrom, U. Can NT pro BNP Predict Risk of Cardiovascular Mortality within 10 Years? Results from an Epidemiological study of Eldery Patients with Symptoms of Heart Failure. *International Journal of Cardiology*, 2009; 133: 233–240.
- Hildebrandt, P & Richards, M. Amino Terminal Pro-BType Natriuretic Peptide Testing in Patients with Diabetes Mellitus and Systemic Hypertesion, *The American Journal of Cardiology*, 2008; 101(3A): 21A–24A.
- Rumayor, A.M., Richards, M., Burnett, J.C., Januzzi, J.L. Biology of the Natriuretic Peptide. *The American Jurnal of Cardiology*, 2008; 101(3A): 3A–8A.