

N-Terminal proBrain Natriuretic Peptide as Indicator of Left Ventricle Hypertrophy In Hypertensive Patients Compared with Left Ventricle Mass Index in Echocardiography

Moh. Ariful Munir*, Djanggan Sargowo**

Background: Some research reports the usefulness of the N-terminal proBrain natriuretic peptide (NT proBNP) as a diagnostic tool for left ventricular hypertrophy due to increased levels of NT proBNP in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy

Objective: To determine the role of NT pro-BNP in terms of diagnostic tool in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy, knowing the value of sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value of NT proBNP and levels of NT proBNP in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy

Methods: Cross sectional observational study conducted in outpatient clinic RSSA Malang from July 2008 until December 2008. This study measures the level of NT proBNP and echocardiography examinations on 79 hypertensive patients. Pearson correlation test was used to analyze the correlation between NT proBNP with left ventricle mass index(LVMI). Chisquare test was used to determine the value of sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value NT proBNP compared with echocardiography. All calculations using $\alpha = 5\%$, 95% confidence intervals and considered significant if $p < 0.05$.

Results: The level of NT proBNP left ventricular hypertrophy group were significantly higher than non-left ventricular hypertrophy ($797,31 \pm 546,08$ v $56,09 \pm 29,81$ pg/ml). There is significant positive correlation between LVMI with NT proBNP ($p=0.006$, $r=0.306$). NT proBNP had a sensitivity of 60%, specificity 65.5%, 75% positive predictive value, negative predictive value 48.7% and AUC (area under curve) of 0.649.

Conclusion: The level of NT proBNP increased in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy and there is significant positive correlation between LVMI with NT proBNP. NT proBNP less sensitive and specific than echocardiography to determine left ventricular hypertrophy.

(J Kardiol Indones. 2010;31:87-98)

Keywords: NT proBNP, left ventricular hypertrophy, LVMI

*Fellow of Internal Medicine, Faculty of Medicine University of Brawijaya/ Saiful Anwar Hospital, Malang

**Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine University of Brawijaya/ Saiful Anwar Hospital, Malang.

N-terminal probrain natriuretic peptide sebagai petanda adanya hipertrofi ventrikel kiri pada pasien hipertensi dibandingkan left ventricle mass index pada ekokardiografi

Moh. Ariful Munir*, Djanggan Sargowo**

Latar Belakang : Beberapa laporan penelitian menunjukkan kegunaan N-Terminal proBrain Natriuretic Peptide (NT proBNP) sebagai alat diagnostik hipertrofi ventrikel kiri karena kadarnya akan meningkat pada pasien hipertensi dengan hipertrofi ventrikel kiri.

Tujuan penelitian : Untuk menentukan peran NT proBNP dalam hal sarana diagnostik, mengetahui nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif dan negatif serta kadar NT proBNP pada pasien hipertensi dengan hipertrofi ventrikel kiri.

Metode Penelitian : *Observational Cross Sectional Study* yang dilakukan di poli jantung RSSA Malang dari bulan Juli 2008 sampai Desember 2008. Penelitian ini mengukur kadar NT proBNP serta pemeriksaan ekokardiografi pada 79 pasien hipertensi. Uji korelasi pearson digunakan untuk menganalisa korelasi antara NT proBNP dengan left ventricle mass index(LVMI). Uji chisquare digunakan untuk mengetahui nilai sensitivitas, spesifisitas, prediksi positif dan negatif NT proBNP dibandingkan left ventricle mass index pada ekokardiografi. Semua perhitungan menggunakan $\alpha=5\%$, confidence interval 95% dan dianggap bermakna jika $p<0,05$.

Hasil Penelitian : NT proBNP kelompok hipertrofi ventrikel kiri secara signifikan lebih tinggi daripada kelompok non-hipertrofi ventrikel kiri ($797,31\pm 546,08$ v $56,09\pm 29,81$ pg/ml). Terdapat korelasi positif antara LVMI dengan NT proBNP ($p=0,006$, $r=0,306$). NT proBNP mempunyai nilai sensitifitas 60%, spesifisitas 65,5%, nilai duga positif 75%, nilai duga negatif 48,7% dan AUC (area under curve) sebesar 0,649.

Kesimpulan : NT proBNP meningkat pada pasien hipertensi dengan hipertrofi ventrikel kiri dan adanya hubungan yang bermakna antara LVMI dengan NT proBNP. NT proBNP mempunyai nilai sensitivitas dan spesifisitas lebih rendah dibandingkan ekokardiografi dalam menentukan hipertrofi ventrikel kiri.

(J Kardiol Indones. 2010;31:87-98)

Kata Kunci : NT proBNP, Hipertrofi ventrikel kiri, LVMI

*PPDS I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RSU Dr. Saiful Anwar, Malang.

**Departemen Kardiologi Dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RSU Dr. Saiful Anwar, Malang.

Alamat Korespondensi:

Prof. Dr. dr. Djanggan Sargowo, SpJP, SpPD. Departemen Kardiologi Dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RSU Dr. Saiful Anwar, Malang. E-mail: djanggan@yahoo.com

Hipertensi merupakan masalah medis dan kesehatan publik yang sangat penting. Data dari National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) menunjukkan bahwa 50 juta atau lebih penduduk Amerika mempunyai tekanan darah tinggi yang membutuhkan terapi. Prevalensi dunia memperkirakan hipertensi terjadi pada kurang lebih 1 juta penduduk

dan rata-rata 7,1 juta kematian pertahun disebabkan oleh hipertensi. WHO melaporkan bahwa tekanan darah sistolik > 115 mmHg bertanggung jawab untuk 62 % penyakit serebrovaskular dan 49 % penyakit jantung iskemik, dengan sedikit variasi dipengaruhi oleh jenis kelamin. Pada akhirnya, tekanan darah yang tidak optimal merupakan suatu faktor risiko penyebab kematian di seluruh dunia.¹

Prevalensi hipertensi meningkat seiring meningkatnya usia harapan hidup dan mempengaruhi lebih dari separuh masyarakat dengan usia 60-69 tahun dan rata-rata $\frac{3}{4}$ mereka dengan usia 70 tahun. (1) Prevalensi hipertensi di pulau jawa tahun 2004 adalah 41,9 % dengan kisaran di masing-masing provinsi 36,6%-47,7%. Prevalensi di perkotaan 39,9% (37,0%-45,8%) dan di perdesaan 44,1% (36,2%-51,7%).²

Salah satu komplikasi dari hipertensi adalah terjadinya hipertrofi ventrikel kiri (left ventricular hypertrophy). Beberapa studi menunjukkan bahwa hipertrofi ventrikel kiri merupakan faktor risiko penting pada pasien hipertensi karena dapat meningkatkan risiko kardiovaskular 5-10 kali. Adanya hipertrofi ventrikel kiri, mempunyai implikasi penting dalam menilai risiko dan manajemen pasien meliputi modifikasi gaya hidup, menurunkan kadar lemak darah dan terapi obat antihipertensi. Oleh karenanya diagnosis awal dan tepat dari hipertrofi ventrikel kiri merupakan komponen penting pada perawatan pasien hipertensi.³ Pedoman tekanan darah tinggi yang baru merekomendasikan untuk mengidentifikasi adanya hipertrofi ventrikel kiri pada evaluasi awal semua pasien hipertensi.⁴ Elektrokardiografi adalah metode yang tersering digunakan untuk mengidentifikasi hipertrofi ventrikel kiri dalam praktek sehari-hari. Peralatannya mudah tersedia dan dengan biaya yang tidak mahal. Tetapi kriteria elektrokardiografi yang digunakan mempunyai sensitivitas yang rendah.⁵ Ekokardiografi merupakan cara untuk mendiagnosa hipertrofi ventrikel kiri yang lebih sensitif tetapi alatnya seringkali tidak tersedia.⁶ Keadaan ini menyebabkan adanya penelitian terhadap petanda lain yang dapat membantu identifikasi risiko kardiovaskular yang tinggi pada populasi. Satu dari petanda ini adalah B natriuretic peptide (BNP) dan N-terminal portion (NT-proBNP).⁷ Beberapa studi yang telah menggunakan ekokardiografi sebagai standar untuk diagnosa LVH telah menunjukkan kemungkinan penggunaan petanda ini untuk diagnosa LVH pada pasien hipertensi walaupun informasi yang tersedia kurang dan kontradiktif.⁸⁻¹⁰

Penelitian ini akan menganalisa NT proBNP sebagai alat diagnostik hipertrofi ventrikel kiri pada pasien hipertensi dibandingkan left ventricle mass index pada ekokardiografi.

Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan *Observational Cross Sectional Study*. Penelitian ini dilakukan di Poliklinik Jantung dan Laboratorium Sentral Rumah Sakit Saiful Anwar Malang dari bulan Juli 2008 sampai Desember 2008. Penelitian ini melibatkan 79 pasien hipertensi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusinya adalah semua pasien hipertensi yang sudah didiagnosis berdasarkan kriteria JNC VII 2003, pasien hipertensi dalam pengobatan, menyatakan bersedia ikut serta dalam penelitian ini dan menandatangani surat persetujuan setelah penjelasan (PSP) atau inform consent baik sebagai subyek penelitian maupun tindakan medis pengambilan darah. Kriteria eksklusinya adalah sindrom koroner akut, heart failure stage C, stroke, penyakit jantung kongenital, Critical illness (bacterial sepsis, burns, adult respiratory distress syndrome), Aritmia (atrial fibrilasi & flutter), penyakit ginjal kronik.

Definisi operasional

- Diagnosis Hipertensi :
Ditegaskan berdasarkan kriteria JNC VII 2003. Hipertensi stadium 1 jika tekanan darah sistolik 140-159 mmHg atau tekanan darah diastolik 90-99 mmHg. Hipertensi stadium 2 jika tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 100 mmHg. Teknik mengukur tekanan darah: pengukuran dilakukan pada lengan kanan pada posisi duduk dengan tenang dan santai. Tidak ada pakaian sempit yang melingkari lengan yang akan diperiksa. Tempat pada lengan yang diperiksa letaknya setinggi jantung. Tekanan baru diukur selang 10-15 menit. Tekanan dinaikkan sampai ± 20 mmHg diatas tekanan sistolik dugaan sambil melakukan palpasi pada arteri radialis. Stetoskop diletakkan pada fosa antekubiti diatas arteri brakialis dan bunyi nadi Korotkoff terdengar pada waktu tekanan dalam manset dengan perlahan-lahan diturunkan (dengan kecepatan 2-3mm untuk tiap satu denyut nadi). Tekanan sistolik adalah bunyi pertama yang terdengar (Korotkoff I). Tekanan diastolik adalah saat bunyi hilang (Korotkoff V).

- NT proBNP adalah neurohormon yang mempengaruhi keseimbangan cairan tubuh melalui natriuresis dan diuresis seperti halnya tegangan pembuluh darah dengan cara menurunkan angiotensin II dan sintesis norepinefrin. NT proBNP diukur dengan metode ELISA. Hasil pengukuran NT proBNP dinyatakan dalam kadar (pg/ml). Dikatakan hipertrofi ventrikel kiri jika kadar NT proBNP >125 pg/ml dan normal jika kadar NT proBNP <125 pg/ml
- Pemeriksaan ekokardiografi untuk melihat adanya hipertrofi ventrikel kiri dilakukan dengan cara mengukur ketebalan septum interventrikel (interventricular septum (IVSd), ketebalan dinding posterior pada akhir diastolik (posterior wall in the end diastole (PWd), diameter internal ventrikel kiri pada akhir diastolik (the internal diameter of left ventricle at end diastole (LVIDd). Untuk menilai masa ventrikel kiri (left ventricle mass (LVM) menggunakan rumus yang direkomendasikan oleh American Society of Echocardiography, yaitu:

$$LVM = 0,8 (1,04 \times (LVIDd + IVSd + PWd)^3 - LVIDd^3) + 0,6 \text{ g}$$

Index masa ventrikel kiri (left ventricular mass index (LVMI)= LVM/BSA. BSA adalah luas permukaan tubuh (body surface area) yang dihitung dengan menggunakan rumus Dubois, yaitu $0,007184 \times W^{0,425} \times H^{0,725}$ (W adalah berat badan yang dinyatakan dalam kg dan H adalah tinggi yang dinyatakan dalam cm). Dikatakan hipertrofi ventrikel kiri jika LVMI > 131 g/m² pada laki-laki dan lebih dari 100 g/m² pada wanita. Sedangkan hipertrofi ventrikel kiri terbagi atas hipertrofi konsentris dan eksentris. Hal ini dapat ditentukan dengan mengukur ketebalan dinding relatif (relative wall thickness (RWT). $RWT = [(2 \times PWd)/LVIDd]$. Dikatakan hipertrofi konsentris jika $RWT > 0,45$ dan eksentris jika $RWT < 0,45$.^(11, 12)

Metode pemeriksaan NT proBNP

Pengukuran NT proBNP pertama kali dilakukan oleh Hunt. Pada perkembangan selanjutnya dilakukan oleh kelompok lain dengan menggunakan metode "in-house". Semua metode ini adalah assay kompetitif. Kits untuk NT proBNP berhubungan dengan peptida. A two-site sandwich immunoassay untuk deteksi NT proBNP menggunakan electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA). Dua poliklonal antibodi secara langsung terikat pada residu molekul 1-21 dan 39-50 NT proBNP. Heterogenitas fragmen NT proBNP di

dalam darah mempunyai pengaruh besar dalam mendeteksi antibodi dan spesifisitas assay.⁽¹³⁾ Pada saat ini Roche diagnostic telah memperkenalkan electrochemiluminescence immunoassay (Elecsys proBNP) untuk pemeriksaan NT proBNP secara otomatis dengan menggunakan mesin Cobas e11. Darah untuk pengukuran konsentrasi NT proBNP diambil dari darah vena yang ditempatkan pada tabung yang berisi EDTA (1mg/ml) dan aprotinin (500 U/ml).^(14, 15) Kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit. Setelah itu serum dimasukkan dalam cup sample dan diletakkan dalam caro cell mesin Cobas e11. Reagen yang digunakan pada penelitian ini adalah Cobas yang diproduksi oleh Roche dengan menggunakan nilai batas (cut off) 125 pg/ml. Tekan tombol work place dan test selection. Setelah itu hasil kadar NT proBNP akan ditampilkan pada layar mesin Cobas e11 secara otomatis.

Analisa Statistik

Uji diagnostik berupa nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif (PPV), nilai prediksi negatif (NPV) NT proBNP dibandingkan dengan left ventricle mass index pada ekokardiografi menggunakan uji chisquare. Korelasi antara NT proBNP dengan left ventricle mass index menggunakan uji korelasi pearson, $\alpha=5\%$, confidence interval 95% dan dianggap bermakna jika $p<0,05$. Uji *Logistic regression* juga digunakan untuk mengontrol variabel perancu (obat-obatan, lama pengobatan, stadium hipertensi, lama menderita hipertensi). Analisa data menggunakan alat bantu program komputer SPSS FOR WINDOWS RELEASE 15.0

Hasil penelitian

Karakteristik Subyek Penelitian

Penelitian ini dapat mengumpulkan data 79 sampel, terdiri dari 32 laki-laki (41%) dan 47 wanita (59%) yang berkunjung di poli jantung Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang. Setelah dilakukan pemeriksaan NT proBNP, pasien dikelompokkan menjadi 2 kelompok yaitu kelompok hipertrofi ventrikel kiri dan non-hipertrofi ventrikel kiri. Karakteristik subyek penelitian disajikan dalam tabel 5.1. Berdasarkan usia penderita, didapatkan rerata usia $54,4 \pm 7,04$ tahun pada kelompok hipertrofi ventrikel kiri dan $55,4 \pm 5,6$ tahun pada kelompok non-hipertrofi ventrikel kiri. Data ini

menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan pada parameter usia diantara kelompok hipertrofi ventrikel kiri dan non-hipertrofi ventrikel kiri ($p>0,05$).

Pada analisa variabel jenis kelamin, dari kelompok hipertrofi ventrikel kiri didapatkan 12 (30%) pasien laki-laki dan 28 (70%) pasien perempuan, sedangkan pada kelompok non-hipertrofi ventrikel kiri didapatkan 20 (51,3%) pasien laki-laki dan 19 (48,7%) pasien perempuan. Melalui uji statistik didapatkan bahwa variabel jenis kelamin tidak terdapat perbedaan bermakna diantara 2 kelompok ($p>0,05$).

Berdasarkan data yang tersaji dalam tabel 5.1, kita dapat mencermati bahwa pasien kelompok hipertrofi ventrikel kiri menderita hipertensi dan mendapat pengobatan selama $5,12\pm 4,18$ tahun sedangkan pada kelompok non-hipertrofi ventrikel kiri menderita hipertensi dan mendapat pengobatan selama $6,13\pm 5,09$ tahun. Namun secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna diantara 2 kelompok ($p>0,05$).

Obat anti hipertensi yang dikonsumsi pasien hipertensi dalam penelitian ini meliputi angiotensin converting enzyme inhibitor, angiotensin reseptor blocker (ARB), calcium channel blocker (CCB), β -blocker, α -blocker, dan thiazide Untuk parameter satu jenis obat antihipertensi yang dikonsumsi, dari kelompok hipertrofi ventrikel kiri, didapatkan 11 pasien mengkonsumsi ace inhibitor, 4 pasien mengkonsumsi ARB, 2 pasien mengkonsumsi CCB dan 2 pasien mengkonsumsi beta bloker. Sedangkan pada kelompok non-hipertrofi ventrikel kiri didapatkan 14 pasien mengkonsumsi ace inhibitor, 4 pasien mengkonsumsi ARB, 7 pasien mengkonsumsi CCB, 1 pasien mengkonsumsi beta bloker dan 1 pasien mengkonsumsi alfa bloker. Untuk parameter 2 jenis obat pada kelompok hipertrofi ventrikel kiri didapatkan 6 pasien yang mengkonsumsi kombinasi obat ace inhibitor dan beta bloker dan 2 orang yang mengkonsumsi kombinasi ace inhibitor dan ARB. Hal ini secara klinis berbeda bermakna dimana pada kelompok non-hipertrofi ventrikel kiri tidak ada yang mengkonsumsi kedua kombinasi obat tersebut. Untuk parameter 3 jenis obat pada kelompok hipertrofi ventrikel kiri didapatkan 1 pasien mengkonsumsi kombinasi obat ace inhibitor, beta bloker, dan CCB, 1 pasien mengkonsumsi kombinasi obat ace inhibitor, diuretik, dan alfa bloker serta 1 pasien yang mengkonsumsi kombinasi obat alfa bloker, beta bloker, dan diuretik. Sedangkan pada kelompok non-hipertrofi ventrikel didapatkan 1 pasien yang mengkonsumsi kombinasi obat CCB, ARB, dan beta bloker. (Tabel 1)

Untuk parameter tekanan darah, dari kelompok hipertrofi ventrikel kiri didapatkan tekanan

darah sistolik $156,9\pm 28,12$ mmHg, tekanan darah diastolik $98,3\pm 14,62$ mmHg, tekanan arteri rata-rata $117,9\pm 17,69$ mmHg sedangkan pada kelompok non-hipertrofi ventrikel kiri didapatkan tekanan darah sistolik $147,28\pm 16,62$ mmHg, tekanan darah diastolik $95,59\pm 12,67$ mmHg, tekanan arteri rata-rata $112,79\pm 13,19$ mmHg. Melalui uji statistik didapatkan bahwa variabel tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik dan tekanan arteri rata-rata tidak terdapat perbedaan bermakna diantara 2 kelompok ($p>0,05$).

Pada analisa variabel indeks massa tubuh, dari kelompok hipertrofi ventrikel kiri didapatkan indeks massa tubuh (IMT) $22,93\pm 1,51$ kg/m² sedangkan pada kelompok non-hipertrofi ventrikel kiri didapatkan indeks massa tubuh (IMT) $23,09\pm 1,23$ kg/m². Melalui uji statistik didapatkan bahwa variabel indeks massa tubuh tidak terdapat perbedaan bermakna diantara 2 kelompok ($p>0,05$).

Pada pemeriksaan ekokardiografi, dari kelompok hipertrofi ventrikel kiri mempunyai fraksi ejeksi $64,3\pm 16,83\%$, left ventricle mass index $136,67\pm 53,24$ g/m² sedangkan kelompok non-hipertrofi ventrikel kiri mempunyai fraksi ejeksi $74,33\pm 9,88\%$, left ventricle mass index $114,41\pm 28,34$ g/m². Berdasarkan data tersebut, kelompok hipertrofi ventrikel kiri mempunyai fraksi ejeksi lebih rendah dan left ventricle mass index yang lebih tinggi dibandingkan kelompok non-hipertrofi ventrikel kiri. Melalui uji statistik didapatkan bahwa variabel fraksi ejeksi dan left ventricle mass index antara kelompok hipertrofi ventrikel kiri dan non-hipertrofi ventrikel kiri terdapat perbedaan bermakna ($p<0,05$).

Pada pemeriksaan kadar NT proBNP, dari kelompok hipertrofi ventrikel kiri didapatkan kadar NT proBNP $797,31\pm 546,08$ pg/ml sedangkan pada kelompok non-hipertrofi ventrikel kiri didapatkan kadar NT proBNP $56,09\pm 29,81$ pg/ml. Berdasarkan data tersebut, kelompok hipertrofi ventrikel kiri mempunyai kadar NT proBNP lebih tinggi dibandingkan kelompok non-hipertrofi ventrikel kiri. Melalui uji statistik didapatkan bahwa variabel kadar NT proBNP antara kelompok hipertrofi ventrikel kiri dan non-hipertrofi ventrikel kiri terdapat perbedaan bermakna ($p<0,05$).

Pada pemeriksaan profil lemak, dari kelompok hipertrofi ventrikel kiri didapatkan kadar kolesterol total $199,95\pm 40,67$ mg/dL, HDL $45,6\pm 10,77$ mg/dL, LDL $131,78\pm 32,49$ mg/dL, trigliserida $129,68\pm 97,11$ mg/dL, sedangkan pada kelompok non-hipertrofi ventrikel kiri didapatkan kadar kolesterol total $218,21\pm 29,83$ mg/dL, HDL $44,43\pm 6,29$ mg/dL, LDL $143,19\pm 26,85$ mg/dL

dL, dan trigliserida 146,36±67,94 mg/dL. Berdasarkan data tersebut, kelompok non-hipertrofi ventrikel kiri mempunyai kadar kolesterol total dan trigliserida yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok hipertrofi ventrikel kiri. Melalui uji statistik didapatkan bahwa variabel kadar kolesterol total dan trigliserida antara kelompok hipertrofi ventrikel kiri dan non-hipertrofi ventrikel kiri terdapat perbedaan bermakna (p<0,05). Pada penelitian ini kami tidak menganalisa lebih lanjut mengenai asupan gizi, kalori protein, ataupun suplemen makanan yang dikonsumsi pasien.

Pada penelitian ini juga dilakukan uji regresi multipel untuk mengontrol variabel perancu, yaitu riwayat hipertensi dan lama pengobatan, tekanan darah sistolik dan diastolik, jumlah obat antihipertensi yang dikonsumsi terhadap kadar NT proBNP. Persamaan regresi sebagai berikut : $y = 205,677 - 16,770x_1 - 5,882x_2 + 11,517x_3 - 19,233x_4$. Keterangan : y = NT proBNP, x_1 = riwayat lama hipertensi dan terapi, x_2 = tekanan darah sistolik, x_3 = tekanan darah diastolik, x_4 = jumlah obat antihipertensi yang dikonsumsi

Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian

Variabel	Hipertrofi ventrikel kiri (n=40)	Non-hipertrofi ventrikel kiri (n=39)	p- value
Usia (tahun)	54,4±7,04	55,4±5,6	0,527
Jenis kelamin			
Laki-laki	12 (30%)	20 (51,3%)	0,056
Perempuan	28 (70%)	19 (48,7%)	
Durasi hipertensi (tahun)	5,2±4,18	6,13±5,09	0,593
Durasi terapi (tahun)	5,2±4,18	6,13±5,09	0,593
Jumlah dan jenis obat yang dikonsumsi			
1. jenis obat			
✓ Ace inhibitor	11	14	1,0
✓ ARB	4	4	1,0
✓ CCB	2	7	1,0
✓ Beta bloker	2	1	1,0
✓ Alfa bloker	0	1	-
2 Jenis obat			
✓ Ace inhibitor + β bloker	6	0	-
✓ Ace inhibitor + ARB	2	0	-
✓ Ace inhibitor + α bloker	0	1	-
✓ Ace inhibitor + diuretik	1	1	1,0
✓ Ace inhibitor + CCB	5	4	1,0
✓ ARB + CCB	2	1	1,0
✓ ARB + β bloker	1	0	-
✓ CCB + diuretik	0	1	-
✓ CCB + β bloker	1	3	1,0
3 Jenis obat			
✓ Ace inhibitor + β bloker + CCB	1	0	-
✓ Ace inhibitor + diuretik + α bloker	1	0	-
✓ α bloker + diuretik + β bloker	1	0	-
✓ CCB + ARB + β bloker	0	1	-
TD sistolik (mmHg)	156,9±28,12	147,28±16,62	0,200
TD diastolik (mmHg)	98,3±14,62	95,59±12,67	0,382
MAP (mmHg)	117,9±17,69	112,79±13,19	0,151
IMT (kg/m ²)	22,93±1,51	23,09±1,23	0,949

Data skala numerik (rasio) dinyatakan dengan rerata (mean±SD), data kategorik dan nominal dinyatakan dalam jumlah pasien dan persentase (n(%)), jumlah obat antihipertensi yang dikonsumsi dan persentase (n(%)). Uji beda kelompok sampel dengan data berskala numerik menggunakan *independent t test*, skala kategorik dan nominal dengan *Mann-Whitney*. Tanda * = signifikan (berbeda bermakna (p<0,05) antara kelompok hipertrofi ventrikel kiri dengan kelompok non-hipertrofi ventrikel kiri. MAP : Mean arterial pressure, IMT : Indeks massa tubuh.

Tabel 2. Gambaran hasil ekokardiografi, NT proBNP, dan profil lemak

Variabel	Hipertrofi ventrikel kiri (n=40)	Non-hipertrofi ventrikel kiri (n=39)	p-value
Ekokardiografi			
Fraksi ejeksi (%)	64,3±16,83	74,33±9,88	0,002*
Left ventricle mass index (g/m ²)	136,67±53,24	114,41±28,34	0,023*
NT proBNP (pg/ml)	797,31±546,08	56,09±29,81	0,000*
Profil lemak			
Kolesterol total (mg/dL)	199,95±40,67	218,21±29,83	0,026*
Trigliserida (mg/dL)	129,68±97,11	146,36±67,94	0,033*
HDL (mg/dL)	45,6±10,77	44,43±6,29	0,558
LDL (mg/dL)	131,78±32,49	143,19±26,85	0,093

Data skala numerik (rasio) dinyatakan dengan rerata (mean±SD). Uji beda kelompok sampel dengan data berskala numerik menggunakan independent t test. Tanda * = signifikan (berbeda bermakna (p<0,05) antara kelompok hipertrofi ventrikel kiri dengan kelompok non-hipertrofi ventrikel kiri.

Dari hasil uji regresi multipel menunjukkan bahwa riwayat lama hipertensi dan terapi, tekanan darah sistolik dan diastolik, jumlah obat antihipertensi tidak mempunyai pengaruh bermakna terhadap NT proBNP.

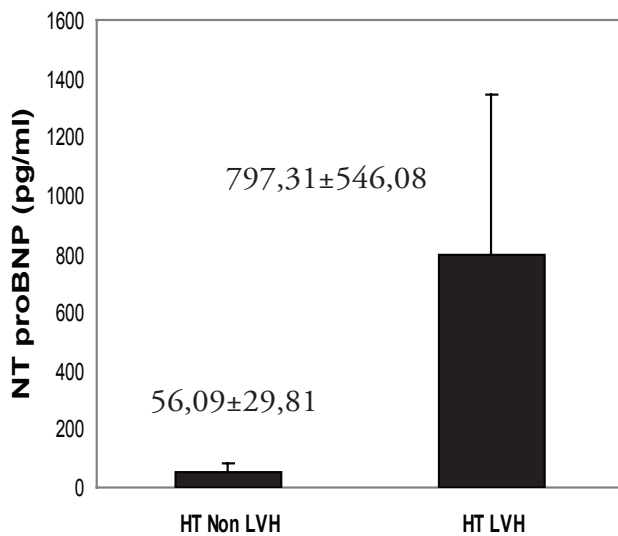
Nilai diagnostik NT proBNP terhadap ekokardiografi

NT proBNP mempunyai nilai sensitifitas 60%, spesifisitas 65,5%, nilai duga positif (PPV) 75%, nilai duga negatif (NPV) 48,7% dibandingkan dengan ekokardiografi dalam menentukan hipertrofi ventrikel kiri pada pasien hipertensi. AUC (area under curve) NT proBNP terhadap ekokardiografi sebesar 0,649 yang

berarti memiliki kekuatan hubungan lemah. Pada penelitian ini juga menganalisa nilai batas (cut off) yang berbeda-beda dari NT proBNP untuk mendapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. NT proBNP mempunyai nilai sensitivitas 94%, spesifisitas 17,2%, nilai duga positif 66,2% dan nilai duga negatif 62,5% jika menggunakan nilai batas 28,2 pg/ml. NT proBNP mempunyai nilai sensitivitas 66%, spesifisitas 58,6%, nilai duga positif 73% dan nilai duga negatif 50% jika menggunakan nilai batas 85,9 pg/ml. NT proBNP akan mempunyai nilai sensitivitas 20%, spesifisitas 93%, nilai duga positif 83% dan nilai duga negatif 40% jika menggunakan nilai batas 400 pg/ml.

Korelasi LVMI (Left Ventricle Mass Index), LVEF (Left Ventricle Ejection Fraction) dengan NT proBNP

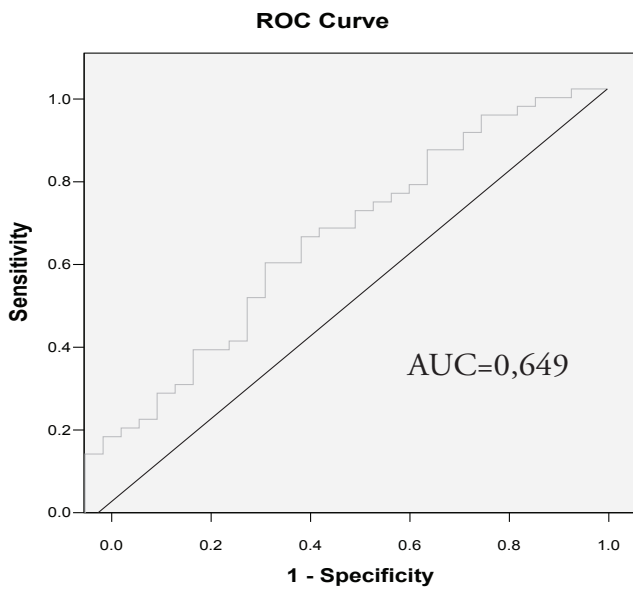
Berdasarkan tabel 5 diatas, didapatkan ada hubungan yang signifikan antara LVMI dengan NT proBNP dengan kekuatan korelasi yang lemah (r=0,306) dan arah korelasi positif. Artinya semakin tinggi LVMI maka NT proBNP akan ikut meningkat. LVEF juga mempunyai hubungan yang signifikan dengan NT proBNP dengan kekuatan korelasi yang kuat (r=0,624) dan arah korelasi negatif. Artinya semakin tinggi LVEF maka kadar NT proBNP akan cenderung semakin rendah.



Gambar 1. NT proBNP pada kelompok pasien hipertensi tanpa hipertrofi ventrikel kiri dan pasien hipertensi dengan hipertrofi ventrikel kiri

Tabel 3. Hasil uji regresi multipel

Variabel	NT proBNP	
	β	p
riwayat lama hipertensi dan terapi	0,127	0,28
tekanan darah sistolik	0,225	0,186
tekanan darah diastolik	0,256	0,132
jumlah obat antihipertensi yang dikonsumsi	0,19	0,873



Gambar 2. Kekuatan diagnostik NT proBNP terhadap ekokardiografi

Tabel 4. Nilai diagnostik NT proBNP terhadap ekokardiografi

Pemeriksaan yang diuji		Ekokardiografi		Total
		LVH	Normal	
NT proBNP dengan cutoff 125 pg/ml	LVH	30	10	40
	Normal	20	19	39
Total		50	29	79

Sensitivitas= $a/(a+c)=30/(30+20)=0,600=60\%$, spesifisitas= $d/(b+d)=19/(10+19)=0,655=65,5\%$, PPV = $a/(a+b)=30/(30+10)=0,75=75\%$, NPV= $d/(c+d)=19/(20+19)=0,487=48,7\%$.

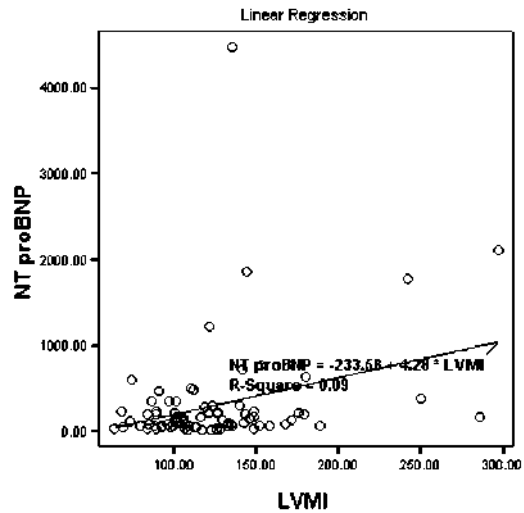
Berdasarkan gambar 5.3, didapatkan bahwa semakin tinggi LVMI maka NT proBNP akan semakin tinggi, dimana setiap peningkatan LVMI sebesar 1 g/m² dapat meningkatkan NT proBNP sebesar 4,28 pg/ml.

Berdasarkan grafik linearitas diatas terlihat bahwa garis regresi antara fraksi ejeksi ventrikel kiri dengan NT proBNP mengarah kekanan bawah. Artinya semakin tinggi fraksi ejeksi ventrikel kiri maka kadar NT proBNP semakin rendah.

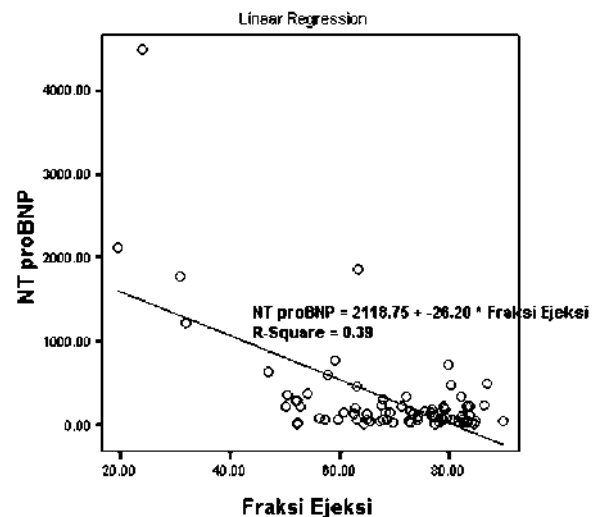
Tabel 5. Korelasi LVMI, LVEF dengan NT proBNP

Variabel	NT proBNP	
	p	r
LVMI	0,006*	0,306
LVEF	0,000*	0,624

LVMI: Left Ventricle Mass Index, LVEF: Left Ventricle Ejection Fraction
p: probability, r: korelasi Pearson. Perhitungan menggunakan uji bivariat Pearson. Tanda * = signifikan (berbeda bermakna (p<0,05)).



Gambar 3. Analisis regresi linier antara LVMI dengan NT proBNP



Gambar 4. Analisis regresi linier antara fraksi ejeksi ventrikel kiri dengan NT proBNP

Pembahasan

Hipertrofi ventrikel kiri merupakan faktor risiko untuk semua komplikasi kardiovaskular dari hipertensi. Oleh karenanya, deteksi dini hipertrofi ventrikel kiri menjadi sangat penting dalam manajemen pasien hipertensi. Ekokardiografi merupakan pemeriksaan baku emas untuk mendiagnosis hipertrofi ventrikel kiri tetapi hal ini tidaklah praktis untuk melakukan ekokardiografi pada semua pasien hipertensi. Oleh karena hipertrofi ventrikel kiri tidak dapat diprediksikan dari tekanan darah, suatu metode pemeriksaan non-invasif dan murah untuk mendeteksi hipertrofi ventrikel kiri pada pasien hipertensi secara klinis dapat bermanfaat.⁽¹⁵⁾

Penelitian ini menguji kemampuan NT proBNP untuk mendeteksi hipertrofi ventrikel kiri pada pasien hipertensi. Obat-obat antihipertensi tetap diberikan pada pasien selama penelitian berlangsung.

Dari karakteristik data penelitian seperti yang tersaji dalam tabel 1, kita dapat melihat bahwa profil pasien hipertensi dengan komplikasi hipertrofi ventrikel kiri rata-rata berumur $54,4 \pm 7,04$ tahun dengan perbandingan pasien laki-laki dengan wanita sebesar 1:1,5. Pasien menderita hipertensi rata-rata selama $5,2 \pm 4,18$ tahun dengan mengkonsumsi 1-3 jenis obat antihipertensi. Obat anti hipertensi yang dikonsumsi meliputi angiotensin converting enzyme inhibitor, angiotensin reseptor blocker, calcium channel blocker, β -blocker, α -blocker, dan thiazide. Pasien hipertensi yang menderita hipertrofi ventrikel kiri mempunyai tekanan darah sistolik $156,9 \pm 28,12$ mmHg dan tekanan darah diastolik $98,3 \pm 14,62$ mmHg. Dalam hal data karakteristik penelitian terdapat perbedaan dan kemiripan dengan penelitian yang dilakukan oleh Paola Belluardo pada tahun 2006 di Itali.⁽¹⁴⁾ Penelitian yang dilakukan Paola Belluardo dkk menunjukkan rata-rata umur pasien hipertensi di Itali $52,1 \pm 11$ tahun dengan perbandingan pasien laki-laki dengan wanita sebesar 1,2:1. Pasien menderita hipertensi rata-rata selama $9,5 \pm 8$ tahun dengan mengkonsumsi 1-3 jenis obat antihipertensi. Obat antihipertensi yang dikonsumsi sama dengan hasil penelitian ini yaitu angiotensin converting enzyme inhibitor, angiotensin reseptor blocker, calcium channel blocker, β -blocker, α -blocker, dan thiazide. Pasien mempunyai tekanan darah sistolik $152,9 \pm 23$ mmHg dan tekanan darah diastolik $93,9 \pm 14$ mmHg. Hal ini hampir sama dengan hasil yang didapatkan pada penelitian ini.

Pada penelitian ini didapatkan bahwa kadar NT proBNP meningkat pada kelompok pasien hipertensi dengan hipertrofi ventrikel kiri ($797,31 \pm 546,08$ pg/ml) sedangkan pada kelompok pasien hipertensi tanpa disertai hipertrofi ventrikel kiri kadar NT proBNP tidak meningkat ($56,09 \pm 29,81$ pg/ml). Penelitian Cheung juga menunjukkan kadar NT proBNP meningkat pada pasien hipertensi dengan hipertrofi ventrikel kiri yang tidak mendapatkan terapi.⁽¹⁶⁾ Beberapa penelitian sebelumnya juga mendapatkan peningkatan NT proBNP pada pasien hipertensi dengan hipertrofi ventrikel kiri.⁽¹⁷⁻²⁰⁾ Hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa hipertrofi ventrikel kiri merupakan stimulus untuk sekresi NT proBNP dari miokardium ventrikel^(21, 22) dan kadar NT proBNP dapat meningkat pada pasien hipertensi dengan hipertrofi ventrikel kiri.⁽²³⁾

Hasil sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif, nilai duga negatif penelitian NT proBNP dapat berbeda-beda akibat banyak hal, diantaranya variasi populasi pasien yang diperiksa, metode pemeriksaan yang digunakan, reagen serta nilai batas yang digunakan (cutoff).⁸ Beberapa penelitian menunjukkan kegunaan NT proBNP untuk diagnosis hipertrofi ventrikel kiri dan mempunyai nilai AUC (Area Under Curve) yang bervariasi antara 0,67-0,91.⁹

Penelitian kami menunjukkan bahwa NT proBNP mempunyai nilai sensitivitas 60%, spesifisitas 65,5%, nilai duga positif 75%, nilai duga negatif 48,7% dengan menggunakan nilai batas (cut off) 125 pg/ml. NT proBNP akan mempunyai nilai sensitivitas 94%, spesifisitas 17,2%, nilai duga positif 66,2% dan nilai duga negatif 62,5% jika menggunakan nilai batas 28,2 pg/ml. NT proBNP akan mempunyai nilai sensitivitas 20%, spesifisitas 93%, nilai duga positif 83% dan nilai duga negatif 40% jika menggunakan nilai batas 400 pg/ml. Dengan demikian untuk mendapatkan nilai sensitivitas yang tinggi nilai batas NT proBNP yang digunakan adalah 28,2 pg/ml sedangkan untuk mendapatkan nilai spesifisitas yang tinggi nilai batas NT proBNP yang digunakan adalah 400 pg/ml.

Luchner tahun 2000 melaporkan hasil penelitiannya pada 69 pasien hipertrofi ventrikel kiri di Amerika dengan menggunakan nilai batas NT proBNP 34 pg/ml untuk mendapatkan hasil AUC 0,81, sensitivitas 71%, spesifisitas 86%, nilai duga positif 7%, nilai duga negatif 99,5%.⁽²²⁾

Hirata tahun 2001 melaporkan hasil penelitiannya pada 261 pasien hipertensi di Jepang dengan menggunakan nilai batas NT proBNP 15 pg/ml untuk

mendapatkan hasil AUC 0,864, sensitivitas 73,9%, spesifisitas 83,1%.⁽²⁴⁾

Penelitian Nakamura pada 36 pasien hipertensi dengan hipertrofi ventrikel kiri (n=284 pasien hipertensi) di Jepang pada tahun 2003 dengan menggunakan batasan NT proBNP 28,2 pg/ml mendapatkan hasil AUC 0,588, sensitivitas 50%, spesifisitas 69%, nilai duga positif 18,9%, dan nilai duga negatif 90,5%.⁽²⁵⁾

Penelitian Lukowich pada 65 pasien hipertensi dengan hipertrofi ventrikel kiri di Jerman pada tahun 2004 dengan menggunakan batasan NT proBNP 10,2 pg/ml mendapatkan hasil AUC 0,76, sensitivitas 80%, spesifisitas 60,6%, nilai duga positif 10,8% dan nilai duga negatif 98,1%.⁽¹⁷⁾

Penelitian Thomas Mueller pada 118 pasien hipertensi dengan hipertrofi ventrikel kiri di Austria pada tahun 2005 dengan menggunakan batasan NT proBNP 39 pg/ml mendapatkan hasil AUC 0,762, sensitivitas 90% dan spesifisitas 32%, nilai duga positif 83% dan nilai duga negatif 45%.⁽⁸⁾

Pedro Morillas tahun 2007 melaporkan hasil penelitiannya pada 27 pasien hipertensi dengan hipertrofi ventrikel kiri di Spanyol dengan menggunakan nilai batas NT proBNP 35 pg/ml untuk mendapatkan hasil AUC 0,867, sensitivitas 100%, spesifisitas 70,6%, nilai duga positif 66,7% dan nilai duga negatif 100%.⁽²⁶⁾

Penelitian Martin Magnusson pada 139 pasien hipertensi di Swedia tahun 2009 mendapatkan hasil AUC 0,63 (0,52-0,75), sensitivitas 71%, spesifisitas 51%, nilai duga positif 64%, dan nilai duga negatif 60%.⁽²⁷⁾

Hasil penelitian kami juga menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara left ventricle mass index (LVMI) dengan NT proBNP ($p=0,006$, $r=0,306$) yang sesuai dengan penelitian sebelumnya. Penelitian Hirata pada 261 pasien hipertensi di Jepang tahun 2001 mendapatkan adanya hubungan yang bermakna antara left ventricle mass index dengan NT proBNP ($p=0,0001$, $r=0,33947$).⁽²⁴⁾ Pada penelitian 36 pasien hipertensi di Denmark tahun 2004 oleh Per Hildebrandt mendapatkan adanya hubungan yang bermakna antara left ventricle mass index dengan NT proBNP ($p=0,0002$, $r=0,47$).⁽²⁸⁾ Dalam laporan terkini dari The Framingham Study dikatakan bahwa NT proBNP merupakan metode yang berguna untuk mendeteksi hipertrofi ventrikel kiri pada populasi umum tetapi dengan biaya yang sangat mahal.⁽⁹⁾

Pada penelitian ini didapatkan adanya hubungan yang bermakna antara fraksi ejsi ventrikel kiri

dengan NT proBNP ($p=0,000$, $r=0,624$) yang sesuai dengan penelitian sebelumnya. Penelitian Radek Pudil pada 96 pasien gagal jantung di Czech Republic tahun 2007 mendapatkan adanya hubungan yang bermakna antara fraksi ejsi ventrikel kiri dengan NT proBNP ($p<0,01$, $r=0,31$).⁽²⁹⁾

Kelemahan Penelitian

Penelitian kami mempunyai beberapa kelemahan. Penelitian ini hanya dilakukan pada satu pusat studi yang melibatkan pasien hipertensi dan kelompok kontrol dalam jumlah yang relatif sedikit dan tidak mencerminkan gambaran demografi pasien hipertensi dan populasi normal secara umum. Hal ini berkaitan dengan keterbatasan biaya dan waktu. Seluruh pasien hipertensi yang terlibat dalam penelitian ini menggunakan obat-obatan antihipertensi yang meliputi diuretik, ACE inhibitor, dan angiotensin receptor blocker yang dapat mempengaruhi sirkulasi NT proBNP meskipun setelah dilakukan uji statistik obat-obatan tidak berpengaruh secara signifikan.

Kesimpulan dan Saran

Kesimpulan

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan : (1) Kadar NT proBNP meningkat pada pasien hipertensi yang disertai hipertrofi ventrikel kiri, (2) Terdapat korelasi positif antara left ventricle mass index dengan kadar NT proBNP, (3) NT proBNP mempunyai nilai sensitivitas dan spesifisitas yang lebih rendah daripada ekokardiografi dalam menentukan hipertrofi ventrikel kiri pada pasien hipertensi.

Saran

Diperlukan penelitian multisenter dengan menggunakan jumlah sampel yang lebih besar untuk mendapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas NT proBNP yang lebih tinggi

Untuk mendapatkan nilai sensitivitas yang setara dengan left ventricle mass index pada ekokardiografi dalam menentukan hipertrofi ventrikel kiri pada pasien hipertensi maka nilai batas NT proBNP yang digunakan adalah 28,2 pg/ml.

Daftar Pustaka

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, and treatment of high blood pressure. *JAMA*. 2003;289:1206-112.
2. Setiawan Z. Prevalensi dan Determinan Hipertensi di Pulau Jawa Tahun 2004 Banten; 2004 [updated 2004; cited]; Available from: <http://www.fkm.ui>.
3. Pewsner D, Ju`ni P, Egger M, Sundstrom J. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. *BMJ*. 2007;335:711.
4. Mancia G, Backer Gd, Dominiczak A, RChkova, Fagard R, Germano G, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007;28:1462-536.
5. Alfakih K, Reid S, Hall A, Sivananthan M. The assessment of left ventricular hypertrophy in hypertension. *J Hypertens*. 2006;24:1223-30.
6. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Sala C, Zanchetti A. Left ventricular hypertrophy and cardiovascular risk stratification: impact and cost-effectiveness of echocardiography in recently diagnosed essential hypertensives. *J Hypertens*. 2006;24:1671-7.
7. Almenar L, Martínez-Dolz L. Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2006;6 Supl F:15-26.
8. Mueller T, Gegenhuber A, Dieplinger B. Capability of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and Amino-Terminal proBNP as Indicators of Cardiac Structural Disease in Asymptomatic Patients with Systemic Arterial Hypertension. *Clinical Chemistry*. 2005;51:2245-51.
9. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. *J Am Med Assoc*. 2002;288:1252-9.
10. Rivera JM, Talens-Visconti R, Salvador A, Bertomeu V, Miró V, Jordán A. Ventricular hypertrophy increases NT-proBNP in subjects with and without hypertension. *Int J Cardiol*. 2004;96:265-71.
11. Dangri P, Agarwal S, Kalra O, Rajpal S. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy in patients of chronic renal failure. *Indian Journal of Nephrology*. 2003;13:92-3.
12. Selvetella G, Notte A, Maffei A, Calistri V, Scamardella V. Left Ventricular Hypertrophy Is Associated With Asymptomatic Cerebral Damage in Hypertensive Patients. *Stroke*. 2003;34:1766-7.
13. Panteghini M, Clerico A. Cardiac Natriuretic Hormones as Markers of Cardiovascular Disease: Methodological Aspects. In: Clerico A, Emdin M, editors. *Natriuretic Peptide*. Italy: Springer Verlag; 2006. p. 72.
14. Belluardo P, Cataliotti A, Bonaiuto L. Lack of activation of molecular forms of the BNP system in human grade I hypertension and relationship to cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ*. 2006;291:1529-34.
15. Talwar S, Siebenhofer A, Williams B. Influence of hypertension, left ventricular hypertrophy, and left ventricular systolic dysfunction on plasma N terminal proBNP. *Heart* 2000;83:278-82.
16. Cheung BM. Plasma concentration of brain natriuretic peptide is related to diastolic dysfunction in hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1997;24:966-8.
17. Lukowicz Tv, Fischera M, Hense HW, Doring A, Stritzke J, Riegger G, et al. BNP as a marker of diastolic dysfunction in the general population: Importance of left ventricular hypertrophy. *The European Journal of Heart Failure* 2005;7 525– 31.
18. Goetze JP, Mogelvang R, Maage L, Scharling H, Schnohr P, Sogaard P, et al. Plasma pro-B-type natriuretic peptide in the general population: screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. *European Heart Journal* 2006;27:3004–10.
19. Yamamoto K, Burnett JC, Jougasaki M. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension*. 1996;28:988-94.
20. Yamaguchi H, Yoshida J, Yamamoto K. Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:55-60.
21. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *N Engl J Med*. 1998;339:321-7.
22. Luchner A, Burnett JC, Jougasaki M. Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J Hypertens*. 2000;18:1121-8.
23. Baggish AL, Kimmenade RRJv, Januzzi JL. The Differential Diagnosis of an Elevated Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Level. *Am J Cardiol*. 2008;101:43-8.
24. Hirata Y, Matsumoto A, Aoyagi T, Yamaoki K. Measurement of plasma brain natriuretic peptide level as a guide for cardiac overload. *Cardiovascular Research* 2001;51: 585–91.
25. Nakamura M, Tanaka F, Yonezawa S, Satou K, Nagano M, Hiramori K. The limited value of Plasma B-type natriuretic peptide for screening left ventricular hypertrophy among hypertensive patients. *American journal of hypertension*. 2003;16:1025-9.
26. Morillas P, Castillo J, Quiles J, Núñez D, Guillén S, Maceira A. Usefulness of NT-proBNP Level for Diagnosing Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients. *A Cardiac Magnetic Resonance Study*. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:972-5.
27. Magnusson M, Jovinge S, Rydberg E, Dahlof B, Hall C, Nielsen OW, et al. Natriuretic peptides as indicators of cardiac remodeling in hypertensive patients. *Blood Pressure*. 2009;18:196-203.
28. Hildebrandt P, Boesen M, Olsen M, Wachtell K, Groenning B.

N-terminal pro brain natriuretic peptide in arterial hypertension: a marker for left ventricular dimensions and prognosis. *The European Journal of Heart Failure* 2004;6:313-7.

29. Pudil R, Tichy M, Praus R, Blaha V, Vojacek J. NT proBNP And Echocardiographic Parameters In Patients With Acute Heart Failure. *ACTA MEDICA (Hradec Králové)*. 2007;52:51-6.