**B-tipi natriüretik peptid kronik kalp yetersizliği hastalarında diyastolik duvar geriliminin önemli bir göstergesidir. J Am Coll Cardiol 2006;47:742–8.**

# B-Type Natriuretic Peptide Strongly Reflects Diastolic Wall Stress in Patients With Chronic Heart Failure

Uzm. Dr. Hamza Duygu

*Amaç: B-tipi natriüretik peptid (BNP) gerek sistolik gerekse diyastolik kalp yetersizliğinin (KY) klinik değerlendirmesinde ve yönetiminde başvurduğumuz önemli bir göstergedir. Ancak KY hastalarında BNP düzeylerindeki farklılıklar sonuçları değerlendirmede bazı karışıklıklara yol açabilmektedir. Bu çalışmada KY hastalarında BNP salınımına yol açan uyarıların araştırılması amaçlanmıştır. Yöntemler: Çalışmaya 160 ardışık KY hastası alındı. Tüm hastaların BNP düzeyleri ölçüldü, ekokardiyografi ve kardiyak kateterizasyonları yapıldı. Hemodinamik ve ekokardiyografik verilerden sistolik ve diyastolik duvar gerilimleri hesaplandı. Bulgular: Daha önceden de bildirildiği gibi BNP ile sol ventrikül diyastol sonu basıncı (SVDSB) arasında anlamlı ilişki saptanırken ($r^2$= 0.296, p<0.001), BNP ile diyastol sonu duvar gerilimi (DSDG) arasındaki ilişki daha güçlüydü ($r^2$= 0.887, p<0.001). Diyastolik KY'li 67 hastada da benzer sonuçlar alındı (DSB için $r^2$= 0.143, DSDG için $r^2$= 0.704). Sistolik ve diyastolik KY hastaları kendi aralarında karşılaştırıldığında ise BNP düzeyleri sistolik KY'de daha yüksekti (p<0.001). DSB iki grupta da benzerken DSDG sistolikte daha yüksek bulundu (p<0.001). Sonuçlar: Bu çalışmada hem sistolik hem de diyastolik KY'de BNP düzeyleri ile önceden bildirilen diğer göstergelerle karşılaştırıldığında sol ventrikül DSDG arasındaki ilişkinin daha güçlü olduğu gösterilmiştir.*

BNP'nin kronik KY hastalarında sol vetrikül (SV) disfonksiyonuna ek olarak mortalite ve morbiditeyi öngörebilen önemli bir gösterge olduğu bildirilmiştir (1,2). Son zamanlarda BNP kılavuzluğunda tedavi yöntemleri de gündeme gelmiştir. Troughton ve ark (3) da BNP'ye göre düzenlenen farmakoterapinin klinik olarak düzenlenen tedavi ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler olayları azalttığı ve ilk olay görülene kadar geçen süreyi geciktirdiğini göstermiştir. Ayrıca diyastolik KY (DKY)'de de BNP'nin tanısal gücü kanıtlanmıştır (4).
Ancak KY hastalarında BNP düzeylerindeki farklılıklar sonuçları değerlendirmede bazı karışıklıklara yol açabilmektedir (5). Önceki çalışmalarda BNP ile sol ventrikül diyastol sonu basınç (SVDSB), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF), SV volümleri ve pulmoner kapiller saplama basıncı (PKSB) ile BNP arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (6-9). Ancak bunların hiçbirinde BNP düzeylerindeki farklılıklar yeterince açıklanamamıştır. Bu nedenle KY'de BNP sekresyonunu uyaran temel etkenin açığa çıkarılması bir zorunluluk haline gelmiştir. İn vitro çalışmalarda BNP sekresyonuna neden olan temel uyarının kardiyomiyosit gerilimi olduğu gösterilmiştir (10,11). BNP'nin insanlarda da artmış duvar gerilimine bağlı olarak salgılandığına inanılmaktadır. BNP ve duvar stresi arasındaki ilişkiyi açıklayan birkaç insan çalışması bulunmaktadır (12,13). Bu çalışmada DKY'ni de kapsayan 160 ardışık KY hastasında plazma BNP düzeyleri araştırılmıştır.

## YÖNTEMLER

**Hasta popülasyonu**: Çalışmaya Ekim 2003-Aralık 2004 arasında ardışık olarak KY nedeniyle başvuran hastalar alındı. SV kateterizayonu yapılmayan ve renal disfonksiyonlu (kreatinin >2 mg/dl) hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalara kompanse hale geldikten sonra ekokardiyografi ve kalp kateterizasyonu uygulandı ve kalp katerizasyonundan bir gün önce BNP düzeyleri ölçüldü. Hastaların klinik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

**BNP ölçümü**: EDTA'lı tüplere alınan kanlar immunassay kitleri ile analiz edildi (Tosoh Co.Ltd., Japan).

**Kardiyak kateterizasyon**: SV basınçları transdüsere bağlı 5F pigtail kateter ile ölçüldü.

**Ekokardiyografi**: Ekokardiyografik ölçümler Sonos 5500, 2.5-MHz cihazıyla yapıldı. Sol atriyum ve ventrikül çapları, SV kitle indeksi (SVKİ), mitral yetersizliği ve sinüs ritimli hastalarda diyastolik fonksiyonlar değerlendirildi (E, A, E/A, deselerasyon zamanı) (14,15).

*Duvar gerilimi*=0.334 x P(LVID)/WT(1 + WT/LVID)

P= SV basıncı (pik sistolik basınç veya DSB), LVID = SV iç çapı, WT = duvar kalınlığı (16).

## SONUÇLAR

*Hasta özellikleri*

160 hastanın klinik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Bazal özellikler

| | Toplam | SKY | DKY | p-değeri |
|---|---|---|---|---|

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| n | 160 | 98 | 62 | |
| Kadın,% | 31 | 25 | 40 | 0.05 |
| Yaş, yıl | 66.8 ± 1.0 | 66.3 ± 1.3 | 67.7 ± 1.6 | AD |
| VKİ, kg/m2 | 22.9 | 22.8 | 23.1 | AD |
| NYHA≥2, % | 32 | 37 | 24 | AD |
| HT, % | 71 | 61 | 87 | 0.001 |
| DM, % | 35 | 35 | 34 | AD |
| HLP, % | 53 | 49 | 58 | AD |
| AF, % | 18 | 17 | 19 | AD |
| Etyoloji,%<br>DKMP<br>İKMP/eski MI<br>HKH<br>VKH | <br>18<br>29<br>26<br>26 | <br>30<br>44<br>9<br>17 | <br>0<br>6<br>53<br>40 | AD |
| İlaçlar, %<br>ACEI/ARB<br>Beta-bloker<br>Diüretik | <br>70<br>51<br>60 | <br>77<br>54<br>71 | <br>57<br>46<br>42 | <br>0.01<br>AD<br>0.001 |
| BNP,pg/ml | 282±23 | 379±33 | 129±13 | <0.001 |

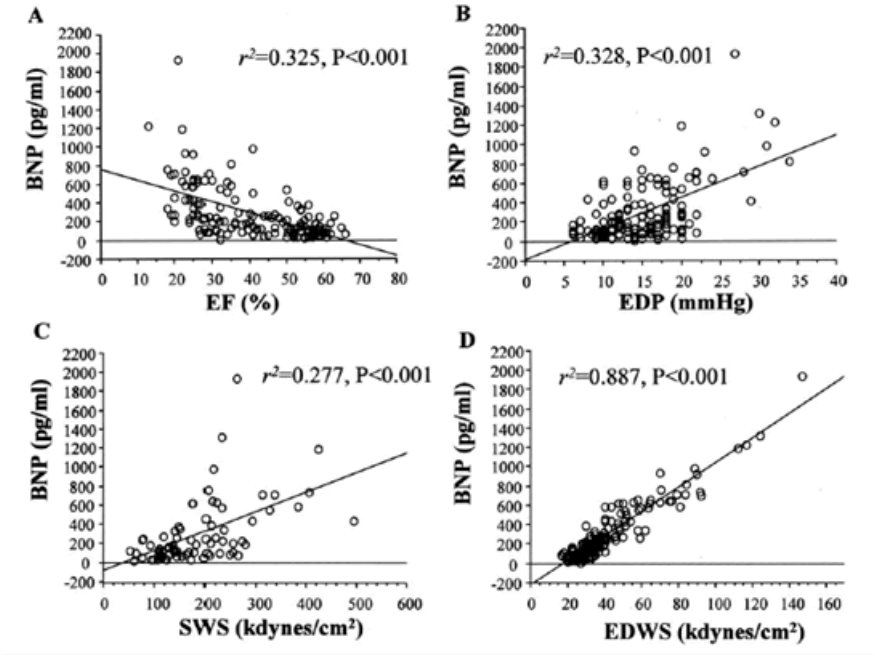
SKY=sistolik kalp yetersizliği, DKY=diyastolik kalp yetersizliği, VKİ=vücut kitle indeksi, HT=hipertansiyon, DM=diyabetes mellitus, HLP=hiperlipidemi, AF=atriyal fibrilasyon, DKMP=dilate kardiyomiyopati, İKMP=iskemik kardiyomiyopati, HKH=hipertansif kalp hastalığı, VKH=valvüler kalp hastalığı.

**Tablo 2.** Hemodinamik ve ekokardiyografik göstergeler.

| | Toplam | SKY | DKY | p-değeri |
|---|---|---|---|---|
| FK,% | 27±1 | 20±1 | 38±1 | <0.001 |
| SVDSÇ, mm | 57±1 | 61±1 | 50±1 | <0.001 |
| SVKİ, gr/m2 | 166±4 | 179±5 | 145±6 | <0.001 |
| SAÇ, mm | 45±1 | 45±1 | 44±1 | AD |
| E/A | 1.3±0.1 | 1.5±0.2 | 1.0±0.1 | 0.02 |
| SVEF, % | 41.5±1.1 | 32±0.9 | 56.4±0.5 | <0.001 |
| SVDSVİ,ml/m2 | 106±4 | 125±15 | 76±2 | <0.001 |
| SVSB, mmHg | 134±3 | 124±3 | 151±4 | <0.001 |
| SVDSB,mmHg | 14.9±0.4 | 15±0.6 | 14.8±0.5 | AD |

FK=fraksiyonel kısalma, SVDSÇ=sol ventrikül diyastol sonu çap, SVKİ=sol ventrikül kitle indeksi, SAÇ=sol atriyal çap, SVEF=sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SVDSVİ=sol ventrikül diyastol sonu volüm indeksi, SVSB=sol ventrikül pik sistolik

basıncı, SVDSB=sol ventrikül diyastol sonu basıncı.




**Şekil 1**. BNP ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (A), diyastol sonu basınç (B), sistol (C) ve diyastol (D) sonu duvar gerilimi arasındaki ilişki.

*BNP ile ekokardiyografik ve hemodinamik göstergeler arasındaki korelasyonlar*

BNP ile SVEF, sol ventrikül diyastol sonu volüm indeksi (SVDSVİ) ve diyastol sonu basınç (SVDSB) arasında anlamlı ilişki saptandı (Şekil 1). E/A ve deselerasyon zamanı ile BNP arasında zayıf bir ilişki mevcuttu (sırasıyla R=0.201 ve R=0.101). Sol atriyum çapı ve sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) ile BNP arasında ise anlamlı ilişki bulunmadı. Sol ventrikül sistolik duvar gerilimi ile BNP arasında orta dereceli bir ilişki mevcutken, diyastolik duvar gerilimi ile BNP arasındaki ilişki daha güçlüydü (Şekil 1).
Plazma BNP düzeyleri SKY'de DKY'den daha yüksek bulundu (Tablo 2). DSB iki grupta da benzerken, sistolik ve diyastolik duvar gerilimi, diyastol sonu çapları, SVKİ, SVDSVİ ve SVSB SKY'de anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 2). BNP ile sol ventrikül diyastol sonu basıncı (SVDSB) arasında anlamlı ilişki saptanırken ($r^2$= 0.296, p< 0.001), BNP ile diyastol sonu duvar gerilimi (DSDG) arasındaki ilişki daha güçlüydü ($r^2$= 0.887, p < 0.001).

**TARTIŞMA**

KY hastalarında BNP düzeylerindeki farklılıklar bazı karışıklıklara yol açabilmektedir. Örneğin düşük SVEF'li hastaların bazılarında BNP normal iken diğerlerinde çok yüksek çıkmakta, DKY hastalarında ise SKY hastalarındaki kadar yüksek değerlere rastlanabilmektedir. Bunun bir açıklaması SVDSB'daki farklılıklar olabilir (6). Diğer bir çalışmada ise SKY hastalarında BNP düzeylerindeki farklılıkların sağ ventrikül fonksiyonları, mitral yetersizliği ve diyastolik fonksiyonlardaki değişkenliklerden dolayı olabileceği vurgulanmıştır (7). Bu çalışmada ise hem SKY hem de DKY'de BNP salınımının regülasyonunda sol ventrikül DSDG'nin önemi ortaya konmuştur. Bu çalışma ile birlikte diğer çalışmalarda da BNP'nin dolum basınçları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6,17). Ancak O'Neill ve ark. (18) BNP'nin intrakardiyak dolum basınçları ile olan yakın ilişkisini doğrulamamışlardır. Aynı dolum basınçlarında BNP'nin farklı olması SVDSDG'deki farklılıklarla açıklanabilir. Nitekim Wise ve ark. (19) in vitro modellerde izole insan miyokardındaki diyastolik gerilimin BNP gen ekspresyonunu başlattığını saptamışlardır. Mekanik gerilme ve nörohormonal aktivasyona (anjiyotensin II) ek olarak miyokardiyal hipoksinin de BNP gen ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (20). Akut koroner sendromlarda da BNP'nin yükselmesi bununla açıklanabilir (21).
Miyokardın oksijen tüketimini belirleyen ana göstergelerden biri duvar gerilimidir (22). Artmış duvar gerilimi direkt veya indirekt yollarda hücresel uyarılara neden olarak anjiyotensin, endotelin, sitokin, serbest oksijen radikali ve matriks metalloproteinazlarını indükleyerek miyokardın yapısal ve fonksiyonel özelliklerini belirleyen hücresel ve moleküler değişikliklere neden olabilir (23-27). Bu nedenle SVDSDG ve BNP arasındaki ilişkinin belirlenmesi BNP kılavuzluğunda yapılan KY tedavisini destekleyebilir.

*Sonuçlar:* Bu çalışmada DSDG'nin diğer göstergelerden daha güçlü bir şekilde BNP düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak DSDG DKY'deki yüksek BNP değerlerini de açıklayabilir. Bu bulgular KY tanısı ve yönetiminde rastlanabilen BNP düzeylerindeki heterojeniteyi izah edebilir.

**Kaynaklar**

1. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 2002;347:161–7.

2. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Circulation 2003;107:1278–83.
3. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations.Lancet 2000;355:1126 –30.
4. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. Circulation 2002;105:595– 601.
5. Tang WH, Girod JP, Lee MJ, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in ambulatory patients with established chronic symptomatic systolic heart failure. Circulation 2003;108:2964–6.
6. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. Am Heart J 1998;135:825–32.
7. Troughton RW, Prior DL, Pereira JJ, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure: importance of left ventricular diastolic function and right ventricular systolic function. J Am Coll Cardiol 2004;43:416 –22.
8. Yamamoto K, Burnett JC Jr., Jougasaki M, et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. Hypertension 1996;28:988 –94.
9. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. Circulation 1994;90:195–203.
10. Liang F, Gardner DG. Mechanical strain activates BNP gene transcription through a p38/NF-kappaB-dependent mechanism. J Clin Invest 1999;104:1603–12.
11. Tokola H, Hautala N, Marttila M, et al. Mechanical load-induced alterations in B-type natriuretic peptide gene expression. Can J Physiol Pharmacol 2001;79:646 –53.
12. Ikeda T, Matsuda K, Itoh H, et al. Plasma levels of brain and atrial natriuretic peptides elevate in proportion to left ventricular endsystolic wall stress in patients with aortic stenosis. Am Heart J 1997;133:307–14.
13. Vanderheyden M, Goethals M, Verstreken S, et al. Wall stress modulates brain natriuretic peptide production in pressure overload cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2004;44:2349 –54.
14. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography.J Am Soc Echocardiogr 1989;2:358–67.
15. Irvine T, Li XK, Sahn DJ, Kenny A. Assessment of mitral regurgitation. Heart 2002;88 Suppl 4:IV11–9.
16. Douglas PS, Reichek N, Plappert T, Muhammad A, St John Sutton MG. Comparison of echocardiographic methods for assessment of left ventricular shortening and wall stress. J Am Coll Cardiol1987;9:945–51.
17. Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. J Card Fail 2001;7:21–9.
18. O'Neill JO, Bott-Silverman CE, McRae AT 3rd, et al. B-type natriuretic peptide levels are not a surrogate marker for invasive hemodynamics during management of patients with severe heart failure. Am Heart J 2005;149:363–9.
19. Wiese S, Breyer T, Dragu A, et al. Gene expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium: influence of angiotensin II and diastolic fiber length. Circulation 2000;102:3074–9.
20. Goetze JP, Gore A, Moller CH, Steinbruchel DA, Rehfeld JF, Nielsen LB. Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression. FASEB J 2004;18:1928 –30.
21. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes.N Engl J Med 2001;345:1014 –21.
22. Yin FC. Ventricular wall stress. Circ Res 1981;49:829–42.
23. Colucci WS. Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure. Am J Cardiol 1997;80:15L–25L.
24. Iwanaga Y, Kihara Y, Inagaki K, et al. Differential effects of angiotensin II versus endothelin-1 inhibitions in hypertrophic left ventricular myocardium during transition to heart failure. Circulation 2001;104:606 –12.
25. Di Napoli P, Taccardi AA, Grilli A, et al. Left ventricular wall stress as a direct correlate of cardiomyocyte apoptosis in patients with severe dilated cardiomyopathy. Am Heart J 2003;146:1105–11.
26. Wollert KC, Heineke J, Westermann, et al. The cardiac Fas (APO-1/CD95) receptor/Fas ligand system: relation to diastolic wall stress in volume-overload hypertrophy in vivo and activation of the transcription factor AP-1 in cardiac myocytes. Circulation 2000;101:1172–8.
27. Iwanaga Y, Aoyama T, Kihara Y, Onozawa Y, Yoneda T, Sasayama S. Excessive activation of matrix metalloproteinases coincides with left ventricular remodeling during transition from hypertrophy to heart failure in hypertensive rats. J Am Coll Cardiol 2002;39:1384 –91.