

# Plazma B-tipi natriüretik peptid düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklardaki yeri ve önemi

*The importance of plasma B-type natriuretic peptide levels in cardiovascular diseases*

Hamza Duygu, Uğur Türk, Mehdi Zoghi, Sanem Nalbantgil

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

## ÖZET

B-tipi natriüretik peptid (brain natriüretik peptid), volüm ve basınç yüküne yanıt olarak kardiyak ventriküllerden salgılanan peptid yapısında bir nörohormondur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda plazmada ölçülen BNP düzeyinin kardiyovasküler hastalıklarda özellikle de kalp yetersizliği ve akut koroner sendromun tanı ve tedavisinde önemli bir yeri olduğu ortaya konmuştur. Bu yazıda brain natriüretik peptidin fiziolojisi, kalp yetersizliği ve akut koroner sendromlarda tanı, tedavi ve prognoz aşamalarında kullanımı özetlenmiştir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2005; 5: 305-11*)

**Anahtar kelimeler:** "Brain" natriüretik peptid, kalp yetersizliği, akut koroner sendrom

## ABSTRACT

Natriuretic peptide type B (brain natriuretic peptide, BNP) is a neurohormone released by cardiac ventricles in response to volume and pressure load. Recent studies have demonstrated that BNP level measured in the plasma plays an important role in cardiovascular diseases especially in the diagnosis and treatment of heart failure and acute coronary syndrome. This article summarizes the physiology of the brain natriuretic peptide, diagnosis of heart failure and acute coronary syndrome and use of BNP in the treatment and determining the prognosis of cardiovascular diseases. (*Anadolu Kardiyol Derg 2005; 5: 305-11*)

**Key words:** Brain natriuretic peptide, heart failure, acute coronary syndrome

## Giriş

Domuz beyninden 1980'li yıllarda izole edilen "brain" natriüretik peptid (BNP), natriüretik peptid ailesinin bir üyesidir. Diğer üyeler atriyal natriüretik peptid (ANP), C-tipi natriüretik peptid (CNP) ve Dendroaspis natriüretik peptid (DNP)'dir. Her biri prohormon olarak sentezlenir. Birtakım işlemlerden geçerek sistin köprüsü ile birbirine bağlanan farklı sayı ve dizilimde aminoasit içeren olgun hormon haline dönüşürler. Bunlardan ANP ve BNP sirkülasyona salınan kardiyak hormonlardır, CNP daha çok lokal hormon olarak görev yapar ve en çok santral sinir sistemi ile vasküler endotelde bulunur. Dendroaspis natriüretik peptid ise insan plazmasından ve atriyal miyokard'tan son yıllarda izole edilmiş olup insanlardaki fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Brain natriüretik peptid 108 aminoasitlik bir prohormon olarak sentezlenir ve daha sonra 32 aminoasitlik BNP ve N-terminal BNP (N-BNP)'ye parçalanır (1-2). Hem atriyum hem de ventriküllerden sentezlenen ANP'nin tersine, plazma BNP'nin temel kaynağı ventriküllerdir. Bu nedenle BNP'nin ventrikül hastalıklarında duyarlılığı ve özgüllüğü daha fazladır (3-4). Atriyal natriüretik peptid depo granülleri içinde bulunur ve

egzersiz gibi minör bir uyararla bile kan dolaşımına salınır. "Brain" natriüretik peptid'in ise çok azı depo granüllerinde bulunur. Salınım kontrolü ANP'de olduğu gibi depo granüllerden kana verilme aşamasında değildir. "Brain" natriüretik peptid'in sentezi genomik kontrol ile olur. Sentez için en önemli uyarıcı basınç ve volüm yükünün oluşturduğu miyosit gerilimidir (5). Uyarı geldiğinde hızlı dönüşümlü TATTAT (T: timin, A: adenin nükleotidi) nükleik asit dizilimine sahip olan gen sayesinde BNP, basınç ve volüm yükü ile orantılı olarak patlamalar şeklinde sentezlenir (6). Bu nedenle BNP'nin plazma düzeyinin artması için belli bir süre gerekmektedir. Ayrıca kalp hızı artışı, glukokortikoidler, tiroid hormonları, endotelin-I ve anjiyotensin-II de BNP sentezini uyarabilmektedir. Brain natriüretik peptid parçalanmaya ANP'den daha dayanıklı olup, plazma yarılanma ömrü de daha uzundur (yaklaşık 18-22 dk). "Brain" natriüretik peptid, reseptör aracılığı ile hücre zarından granüller halinde alınıp sitoplazmada parçalanarak (endostoz) veya böbrek ve damar endotelinde bulunan çinko içeren endopeptidazlarla yıkılarak plazmadan temizlenir (7). "Brain" natriüretik peptid etkilerini natriüretik peptid reseptör-A 'ya bağlanıp siklik GMP'yi artırarak gösterir.

## BNP'nin Etkileri

"Brain" natriüretik peptid santral ve periferik sinir sistemini etkileyerek sıvı-elektrolit dengesini düzenler. "Brain" natriüretik peptid'in diüretik, natriüretik ve vazodilatör etkileri vardır. Diürez ve natriürez renal hemodinamiyi etkileyerek ya da direkt tübüler etki ile olur (8). Aferent arteriyolar dilatasyon ve eferent arteriyolar vazokonstriksiyonu ile glomerül filtrasyon hızını artırır. Proksimal tübüldeki anjiyotensin-II aracılığı ile olan su ve sodyum reabsorbsiyonunu, toplayıcı kanalda da vazopressin'in etkisini bloke ederek natriürez ve diürezi artırır. Vasküler düz kasta relaksasyon yaparak arteriyel ve venöz dilatasyona neden olur. Bunun sonucunda ard ve ön yük azalır (9). Miyositlerde relaksasyona neden olur. Ayrıca miyokard'ta fibrotik ve proliferatif süreci önler (9-11). Vazodilatör etkisi ile periferik vasküler direnci azaltarak kardiyak debiyi artırır, doluş basınçlarını ve pulmoner kapiller uç basıncını (PCW) azaltır. Antimitojenik etkilerinden dolayı ateroskleroz, hipertansiyon, restenoz gibi damar duvarını etkileyen patolojilerde proliferasyonu modüle edici etkisi olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca BNP santral ve periferik sempatik sinir sistemini inhibe eder (12), vagal tonusu artırır, renin-aldosteron salınımını önler, endotelin-I ve anjiyotensin-II'nin etkilerini bloke eder (13). "Brain" natriüretik peptid ve N-BNP uygun maliyetle, doğru ve hızlı bir şekilde ölçülebildiği takdirde önemli tanıs ve prognostik bilgiler sağlar. Acil servis, yoğun bakım ünitesi ve poliklinik koşullarında 15 dakika içinde BNP ölçümü yapılabilmektedir. Plazma BNP düzeyi, sol ventrikül kompliyansının azalmasına bağlı olarak yaşla birlikte artmaktadır. Ortalama BNP düzeyleri 55-64 yaş arasında  $26.2 \pm 1.8$  pg/ml, 65-74 yaş arasında  $31.0 \pm 2.4$  pg/ml, 75 yaş üzerinde ise  $63.7 \pm 6.0$  pg/ml olarak bulunmuştur. Kalp yetersizliği (KY) bulunan kadınlarda BNP düzeyleri aynı yaş grubundaki erkeklerle göre daha yüksektir (14).

## BNP'nin Kalp Yetersizliğindeki Kullanım Alanları

### Acil servise dispne yakınması ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında BNP'nin önemi

Acil servise akut dispne yakınması ile başvuran hastanın, doğru ve hızlı bir değerlendirme ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Yanlış tanı ve kaybedilen zaman kişiyi yüksek mortalite ve morbidite ile karşı karşıya bırakır (15). Semptomların özgül olmaması ve fizik muayene bulgularının da fazla duyarlı olmaması nedeniyle kalp yetersizliği tanısı her zaman kolay konamayabilir (16-17). Özellikle semptomları hafif olan yaşlı, obez bireyler ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda KY tanısı oldukça zordur (18). Rutin laboratuvar bulguları, akciğer grafisi ve elektrokardiyografi tanı için yeterli olamayabilir. Ekokardiyografi sol ventrikül (LV) disfonksiyonu tanısında altın standart olmakla birlikte her yerde bulunmaması, pahalı oluşu, eşlik eden kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve obezite gibi görüntü kalitesini bozan durumların varlığı, dispneik hastanın uzun süre aynı pozisyonda tutulmaması ve hipertansif akciğer ödeminde akut durumu her zaman yansıtmaması gibi nedenlerle bu tetkikin kullanımı sınırlıdır. Bu gibi durumlarda yüksek negatif prediktif değere sahip BNP, acil servis hekimi için dispnenin ayırıcı tanısında güçlü bir silah olarak karşımıza çıkmaktadır. "Brain" natriüretik peptid, kalp yetersizliği ve akciğer hastalıkları arasında büyük bir özgülük, duyarlılık ve doğruluk payı ile ayırıcı tanı yapma olanağı sağlar. Dispnenin ayırıcı tanısında BNP ilk kez Davis ve ark.

(19) tarafından kullanılmıştır. Davis ve ark. (19) akut dispne ile başvuran 52 hastada ANP ve BNP düzeylerini ölçmüşlerdir ve plazma BNP düzeylerinin, ejeksiyon fraksiyonu ve plazma ANP düzeylerine göre kesin tanıyı koymada daha hassas olduğunu bulmuşlardır. Dao ve ark.'nın (21) dispne ile başvuran 250 hasta üzerinde yaptığı çalışmada; KY bulunan grupta ortalama BNP konsantrasyonu  $1076 \pm 138$  pg/ml iken, KY olmayan grupta bu değer  $38 \pm 4$  pg/ml bulunmuştur. Ventrikül disfonksiyonu bulunan ancak akut KY epizodu olmayan olgularda ise ortalama BNP konsantrasyonu  $141 \pm 31$  pg/ml olarak ölçülmüştür. Bu çalışmadaki önemli sonuçlardan biri de; BNP değerinin kesin tanısı akciğer hastalığı olan grupta ( $86 \pm 39$  pg/ml), KY olan gruba göre ( $1076 \pm 138$  pg/ml) çok daha düşük olmasıdır. Ayrıca KOA ve KY tanısı olan hastalarda akut dispnenin nedeni KY dekompanasyonu ise KOA alevlenmelerine göre BNP daha yüksek bulunmuştur. Kalp yetersizliği tanısı için  $80$  pg/ml'den yüksek BNP düzeyleri oldukça duyarlı (%98) ve özgül (%92)'dür. Bu değer altındaki BNP düzeylerinin KY tanısında negatif prediktif değeri %98'dir. Akciğer hastalıkları içinde BNP'yi en çok artıranlar sırasıyla pulmoner emboli, maligniteler ve tüberküloz'dur. Ancak bu artışlar KY olgularına göre çok daha azdır. Yukarıda sözü edilen çalışmalar yeni yayınlanan "Breathing Not Properly" çalışmasının yapılması için uygun ortam hazırlamıştır (21). Bu çalışmada plazma BNP düzeyleri, dispne nedeni olarak KY tanısını yüksek özgülük ve duyarlılık oranları ile diğer nedenlerden ayırt edebilme imkanı sağlamıştır. Alan Maisel ve ark. (21) bu çalışmadan yola çıkarak KY tanısı için acil servise kullanılmak üzere bir algoritma geliştirmişlerdir (Şekil 1). Bu algoritmaya göre BNP düzeyi  $100$  pg/ml'den az olan hastalarda genellikle KY yoktur;  $400$  pg/ml den fazla olanların ise yüksek olasılıkla KY oldukları söylenebilir;  $100-400$  pg/ml arasında ise birkaç tanı olasılığı dikkate alınmalıdır. Daha önceden LV disfonksiyonu olduğu biliniyorsa BNP genellikle  $100$  pg/ml'den yüksektir. Ancak dispne akut alevlenmeden başka bir nedene bağlıysa BNP genellikle  $400$  pg/ml'den düşük olur. Akciğere ait nedenler (kor pulmonale, pulmoner emboli, malignite) ekarte edilebilirse  $100-400$  pg/ml arasındaki değerlerde KY olasılığı çok yüksektir. En yüksek BNP düzeyleri dekompanasyon KY ( $657 \pm 450$  pg/ml) olgularında, orta düzeydeki değerler LV disfonksiyonu olan ancak akut KY atağı olmayanlarda ( $346 \pm 390$  pg/ml), en düşük değerler ise LV disfonksiyonu bulunmayan grupta saptanmıştır. Sol ventrikül disfonksiyonu olduğu bilinen KY olgularında, yoğun diüretik tedavi sonrası övolemik ve kompanse duruma gelindiğinde ölçülen BNP değeri bazal BNP olarak bilinmektedir. Hasta dispne yakınması ile başvurduğu zaman ölçülen değer bazal BNP'nin %50'sinden fazla ise akut dekompanasyon olasılığı çok yüksektir. Ayırıcı tanı açısından telekardiyografide akciğer ödemi tablosu bulunan ancak BNP düzeyleri normal olan hastalarda akut respiratuvar distres sendromu, telekardiyografide kardiyotorasik indeksi yüksek olup BNP düzeyi normal olan dispneik hastalarda ise kardiyak tamponad akla gelmelidir.

### Kalp Yetersizliği Tanısında BNP'nin Sınır Değeri

Kalp yetersizliği tanısı için BNP sınır değeri  $100$  pg/ml olarak önerilmektedir. Bu değer KY tanısı için %95 özgüldür ve tüm KY olguları için %82, New York Heart Association (NYHA)'na göre sınıf IV olanlarda ise %99'un üzerinde duyarlılık göstermektedir. Yapılan çalışmalarda bu değer diğer tüm parametrelerden daha güvenilir bulunmuştur. Ayrıca  $100$  pg/ml'nin altında negatif prediktif değer çok yüksektir,  $50$  pg/ml'nin altında ise bu değer yaklaşık %96'dır.

**Kalp Yetersizliğinde Prognostik Faktör Olarak BNP**

"Brain" natriüretik peptid düzeylerinin KY'de prognoz ve risk değerlendirmesi bakımından güçlü bir gösterge olduğu ortaya konmuştur. Harrison ve ark. (22) dispne ile acil servise başvuran 325 hastayı ilk muayeneden sonra 6 ay boyunca izlemişlerdir. Başvuru anındaki yüksek BNP düzeylerinin kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır. "Brain" natriüretik peptid değeri 230 pg/ml'den yüksek olan hastalarda KY'ne bağlı ölüm ve rehospitalizasyon sıklığı 24 kat fazla bulunmuştur. Yapılan KY çalışmaları, ölümlerin neredeyse %50'sinin pompa yetersizliğine değil aritmilere bağlı olduğunu göstermiştir. İmplantabl kardiyak defibrilatörlerin kullanımı ile ani kardiyak ölümlerin önlenmesi konusuna duyulan ilgi, dikkatleri BNP üzerine çekmiştir (24). İmplantabl kardiyak defibrilatörlerden hangi hastaların daha fazla yarar göreceğini öngörmeye BNP düzeyleri yardımcı olabilir. "Brain" natriüretik peptid patofizyolojik değişiklikleri kompanse eden bir hormon olduğu için, KY'de mortaliteyi öngörmeye daha yararlıdır. Berger ve ark.'nın (23) ejeksiyon fraksiyonu %35 veya altında olan 452 hastayı üç yıl süreyle izlediği çalışmalarında ani kardiyak ölümün tek bağımsız belirleyicisinin BNP olduğu bulunmuştur. Artmış BNP düzeyleri kronik KY'li hastalarda güçlü mortalite göstergelerinden LV ejeksiyon fraksiyonu, yaş, miyokard infarktüsü öyküsü ve NYHA'dan ayrı olarak tek başına kardiyovasküler ve total mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur (25-26). Ayrıca yüksek BNP düzeyi ile mortalite arasındaki bu ilişki, ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve NYHA ile mortalite arasındaki ilişkiye göre daha güçlüdür (27). Tedaviye rağmen dirençli BNP yüksekliğinde major kardiyovasküler olay sıklığı da artmaktadır. "Brain" natriüretik peptid, sisto-

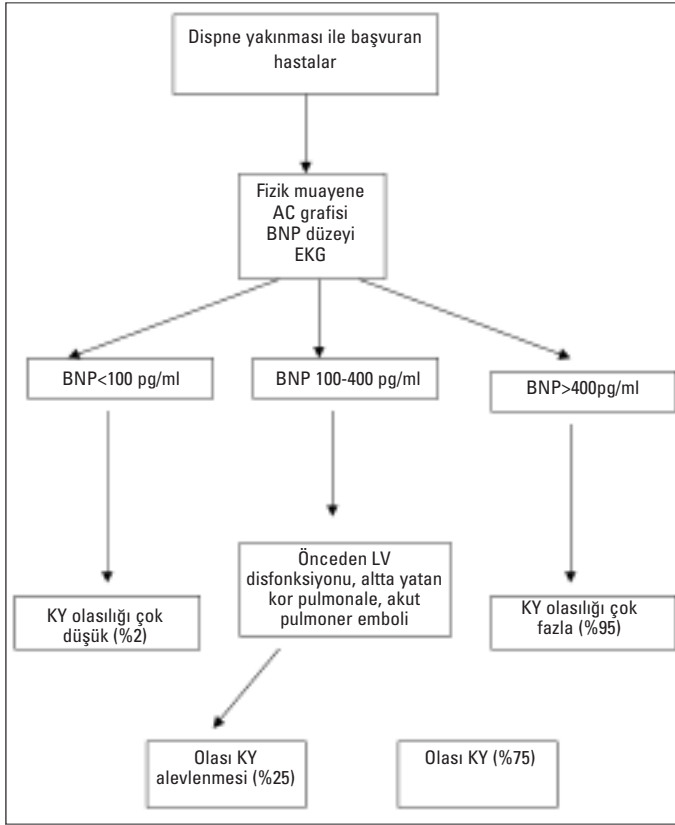
lik disfonksiyon dışında LV diyastolik disfonksiyonu ve sağ ventrikül disfonksiyonu yapan kor pulmonale, primer pulmoner hipertansiyon gibi hastalıklarda da prognostik öneme sahiptir.

**Yanlış Pozitif ve Yanlış Negatif Sonuçlara Yol Açan Durumlar**

"Brain" natriüretik peptid düzeyleri, böbrek yetersizliğinde prediyaliz aşamasına gelindiği geç dönemlerde ve diyaliz yapılan hastaların hemen hepsinde artar. Bu artıştan BNP'nin klirens reseptörlerinin "down"-regülasyonuna bağlı renal atılda azalma ve artmış intravasküler volüme sekonder olarak sentezdeki artış sorumludur. Akut miyokard infarktüsünde (AMI) hem BNP hem de N-BNP düzeyleri artar. Akut miyokard infarktüsünden 2-4 gün sonra artan BNP düzeyleri kalbin yeniden biçimlenme (remodeling) süreciyle ilişkilidir ve LV disfonksiyonu gelişimi ve mortalite için güçlü bir prediktördür (28). Kardiyak kökenli dispne etyolojileri arasında BNP'nin normal olduğu birkaç durum vardır. Bunların başında akut akciğer ödeminin erken dönemi gelir. Çünkü BNP'nin plazmada artış gösterebilmesi için en az bir saatlik süre gerekmektedir. Mitral darlığı ve atriyal miksoma gibi sol ventrikül miyokardının etkilenmediği durumlarda dispne nedeni kardiyak kökenli olduğu halde BNP normaldir. Akut mitral yetersizliği gibi LV fonksiyonlarının henüz normal olduğu durumlarda da akut KY tablosuna rağmen BNP normal bulunabilir (Tablo 1).

**Asemptomatik LV Sistolik Disfonksiyonunun Taramada BNP'nin Önemi**

Asemptomatik LV disfonksiyonunun erken evrede saptanması son derece önemlidir. Çünkü beta-bloker ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-I) gibi erken dönemde uygulanan tedavi stratejileri sayesinde semptomatik KY'ne progresyon önlenmektedir. Diyabetes mellitus, geçirilmiş miyokard infarktüsü, son dönem böbrek yetersizliği ve antrasiklin kemoterapisi LV disfonksiyonu için predispozisyon yaratan durumların başında gelir (29-31) (Tablo 2). Bin altı yüz otuz beş olgunun alındığı bir toplum taramasında sistolik disfonksiyon için 18 pg/ml'nin altındaki BNP düzeyinin negatif prediktif değeri %97 bulunmuştur (32). Ekokardiyografi'nin bu amaçla kullanımı daha önce de belirtildiği gibi pahalı oluşu ve her yerde bulunmaması nedeniyle pratik değildir. Maisel ve ark.'nın (33) BNP düzeyi ile ekokardiyografik verileri karşılaştıran çalışmalarında KY öyküsü olmayan ve önceden LV disfonksiyonu saptanmamış hastaların %51'inde anormal ekokardiyografik bulgulara rastlanmıştır. Bu grubun BNP düzeyleri (328±29pg/ml), %49'luk grubu oluşturan KY öyküsü bulunmayan ve ekokardiyografik özellikleri normal bulunan hastalara göre (30±3pg/ml) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kalp yetersizliği öyküsü olan ve önceden LV disfonksiyonu olduğu bilinen hastaların tümünde anormal ekokardiyografik bulgulara ve yüksek BNP düzeylerine (545±45pg/ml) rastlanmıştır. Ancak BNP, LV disfonksiyonunun hafif olduğu durumlarda normal olabilir (34). Bu, BNP konsantrasyonlarının NYHA sınıfı ve hemodinamik parametrelerden PCW ile LV end-diyasto-



**Şekil 1. Kalp yetersizliği tanısı için algoritma (44. kaynaktan Med Reviews LLC izni ile uyarlanmıştır.)**

AC: akciğer, BNP: "Brain" natriüretik peptid, EKG: Elektrokardiyogram  
KY: Kalp yetersizliği, LV: Sol ventrikül

**Tablo 1. Yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara yol açan durumlar**

KY olmadan yüksek BNP	KY varlığında düşük BNP
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akut koroner sendromlar</li> <li>• Miyokard infarktüsü</li> <li>• Böbrek yetersizliği</li> <li>• Sağ kalp yetersizliğine yol açan akciğer hastalıkları</li> <li>• Pulmoner emboli</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akut akciğer ödemi</li> <li>• Akut mitral yetersizliği</li> <li>• Atriyal miksoma</li> <li>• Mitral darlığı</li> <li>• Düşük ejeksiyon fraksiyonlu NYHA sınıf I hastalar</li> </ul>

BNP: "Brain" natriüretik peptid, KY: Kalp yetersizliği



lik basıncı düşük olan KY hastalarında daha az yükselmesi ile ilişkili olabilir (34). Bu nedenle BNP düzeyleri normal bulunduğu, yüksek riskli kişilerde semptom olmasa bile ekokardiyografi yapılmalıdır. Diğer taraftan BNP düzeylerinin yüksek bulunduğu hastalarda ileri kardiyak incelemelerin yapılması uygun olur. Sonuç olarak BNP'nin LV disfonksiyonu gelişimini izlemede tarama testi olarak ya da tanısı kesinleşmiş hastalığın aşamalı ilerlemesini izlemek için kullanılabileceğini söyleyebiliriz.

### LV Diyastolik Disfonksiyonu ve BNP

Aort darlığı, hipertrofik kardiyomiopati, hipertansiyon, restriktif kardiyomiopati gibi LV diyastolik disfonksiyonu (LVDD) oluşturan hastalıklarda BNP artabilmektedir (35-36). Ancak bu artış sistolik disfonksiyona göre daha azdır. "Brain" natriüretik peptid düzeyleri diyastolik disfonksiyonun şiddeti ile ilişkili olarak artmaktadır. Lubien ve ark. (37) restriktif doluş paterni gösteren hastalarda BNP düzeylerini (428 pg/ml), gevşeme bozukluğu olanlara göre (230 pg/ml) daha yüksek bulmuştur. İzole diyastolik disfonksiyonda BNP'nin tanı koymadaki değeri sistolik disfonksiyondaki gibidir. Klinik olarak anlamlı LVDD'nin dışlanmasında 57 pg/ml'den düşük BNP düzeyleri %100'lük negatif prediktif değere sahiptir. Klinik olarak KY bulunan ve normal LV fonksiyonu bulunan hastalarda LVDD'nin en güçlü prediktörünün BNP olduğu saptanmıştır. "Brain" natriüretik peptid tek başına sistolik ve diyastolik disfonksiyonu ayırt edememekle birlikte, ekokardiyografi ile sistolik fonksiyonların normal bulunduğu durumlarda düşük BNP düzeyleri klinik olarak LVDD olasılığını dışlar.

### Sağ Ventrikül Hastalıkları ve BNP

Basınç yükü ve yapısal bozuklukların derecesi ile orantılı olarak pulmoner emboli (38), primer pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale, konjenital kalp hastalıkları (39) ve aritmojenik sağ ventrikül displazisi (40) gibi sağ ventrikülü etkileyen hastalıklarda BNP artar. Ancak bu artış LV disfonksiyonuna göre daha azdır.

### BNP'nin Tanısal Amaçlı Kullanımını Sınırlayan Faktörler

1. Yüksek BNP düzeyleri KY'ne eşlik eden diğer akciğer hastalıklarını dışlayamaz (örneğin pnömoni).
2. Yeterli tedaviye rağmen BNP düzeyinin yüksek bulunduğu kronik KY olgularında doğru tanı için bazal BNP düzeylerine ihtiyaç duyulur. Tek ölçüm yeterli olmayabilir.
3. Asemptomatik hastalarda BNP'deki küçük artışlar LV disfonksiyonuna spesifik değildir. Sağ ventrikül hastalıkları ve LV hipertrofisi de bu artışlardan sorumlu olabilir.

**Tablo 2. Sol ventrikül disfonksiyonunun taranmasında BNP'nin potansiyel kullanım alanları**

- Son dönem böbrek yetersizliği
- Diyabetik hastalar
- Transplant rejeksiyonu
- Kardiyotoksik ilaç kullanımı
- Kapak hastalığı bulunan hastalarda cerrahi zamanlama
- Hipertrofik kardiyomiopati taraması
- Erişkin solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)

BNP: "Brain" natriüretik peptid

### Kalp yetersizliğinde BNP Düzeylerinin Tedaviye Yön Vermedeki Etkinliği

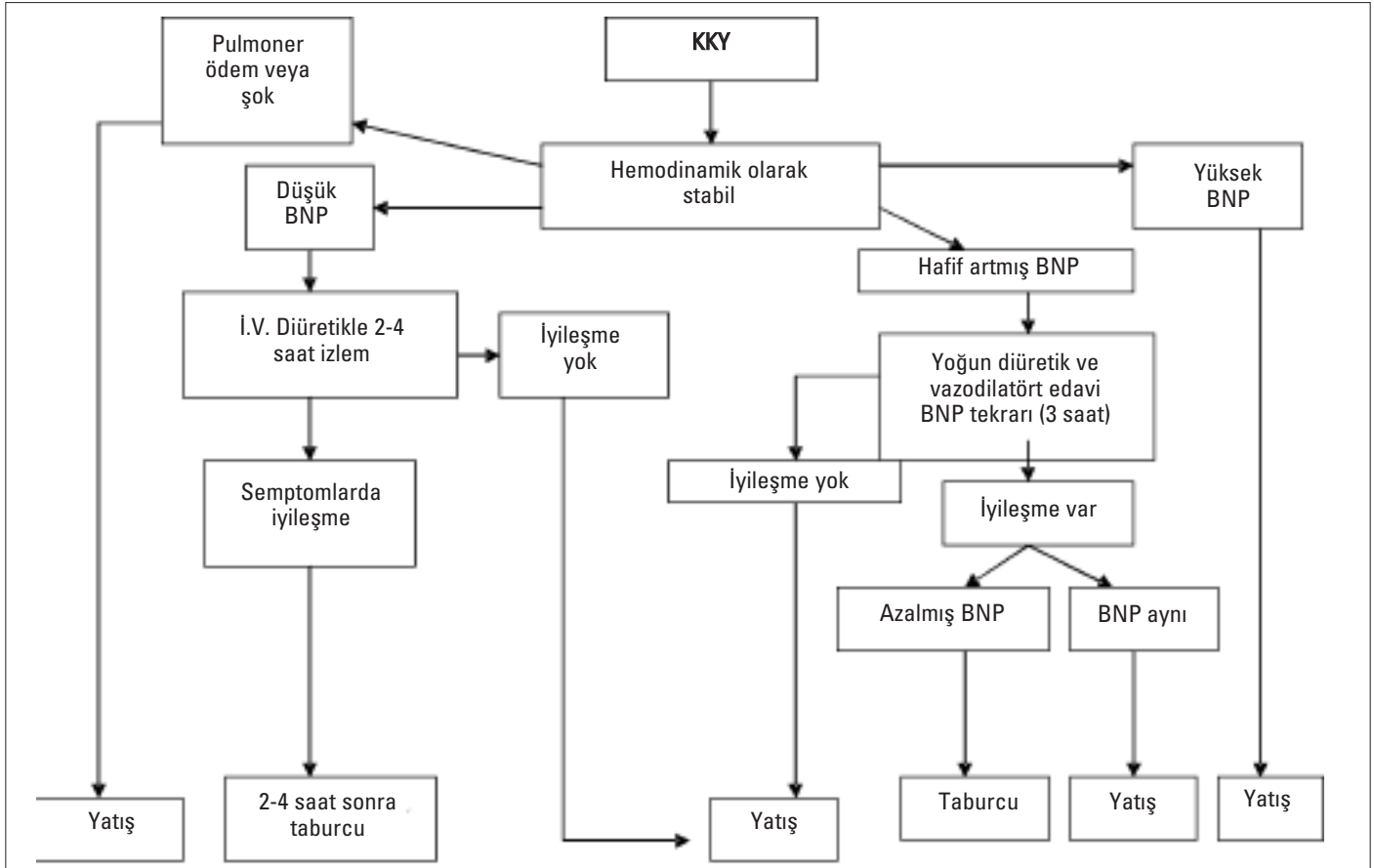
Dekompanse kalp yetersizliği belirtileri uygulanan tedavi ile genellikle gerilemektedir. Ancak uygulanan tedavinin uzun dönemdeki olumlu etkilerini değerlendirmede iyi bilinen bir yöntem yoktur. İlaç tedavisine başlama, doz ayarlama ile transplantasyon zamanına karar verme aşamalarında, semptom ve fizik muayene bulgularına göre BNP düzeyleri daha güçlü dayanak noktaları sağlar. Çünkü BNP hacim değişikliklerine duyarlı ve yarılanma ömrü kısa (18-22 dk) olan bir hormondur. Cheng ve ark. (41) hastaneden taburcu edildikten sonraki 30 gün içinde yeniden hospitalize edilmeyen hastalarda, hastanede yattıkları süre içinde BNP düzeylerinin azaldığını bulmuşlardır. Diğer taraftan 30 gün içinde yeniden hastaneye yatan veya ölen hastalarda, semptomatik iyileşme olsa bile hastanede yattıkları süre boyunca BNP düzeylerinde azalma izlenmemiştir. Ayrıca BNP düzeyi ile PCW ve semptomatik iyileşme arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Bu ilişki BNP'nin vazodilatör ilaç dozunu ayarlama Swann-Ganz kateteri ile PCW ölçmeye gerek kalmadan tedaviye yön verebileceğini gösteriyor. Klinik verilere dayanarak uygulanan tedavi stratejileri ile N-BNP kılavuzluğunda uygulanan stratejiler karşılaştırıldığında, total kardiyovasküler olay sıklığı, kardiyovasküler ölümler, rehospitalizasyon ve yeni kalp yetersizliği atakları N-BNP kılavuzluğunda uygulanan tedavi grubunda daha az bildirilmiştir (42). Buna N-BNP grubunda ACE-I, beta-bloker ve spironolakton gibi mortalite üzerindeki olumlu etkileri kanıtlanmış olan ilaç dozlarının daha yüksek dozda verilmesinin neden olduğu bulunmuştur. Diğer bir çalışmada ise ACE-I dozu en düşük BNP dozuna göre ayarlandığında, semptomatik iyileşme gözetilerek tedavi uygulanan grupla karşılaştırıldığında kalp hızı daha düşük seyretmiştir (43). Acil servise dispne ile başvuran dekompanse KY hastalarında BNP düzeyi 400 pg/ml'nin altında ise tek doz furosemid infüzyonuna iyi yanıt alınır ve hastaneye yatırılmalarına gerek kalmaz. "Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial" (REDHOT) çalışması ile Şekil 2'de belirttiği gibi acil servise dispne ile başvuran KY hastalarında tedavi yaklaşımları ve acil yatış endikasyonları belirlenmeye çalışılmıştır (44). Hastanede yatış sırasında hastalık belirtilerinin gerilemesi ve BNP düzeylerinde düşüş arasındaki ilişki sayesinde, birinci basamakta veya kardiyoloji polikliniğinde, BNP eşliğinde uygulanan tedavi şekilleri ile kişiye özel tedaviler daha etkin hale getirilebilir. Avustralya -Yeni Zelanda Kalp Yetersizliği Çalışma Grubu'nun yaptığı bir çalışmada LV disfonksiyonu bulunan hastalarda karvedilol'den beklenen yarar en iyi BNP düzeyleri ile öngörülebilmiştir. Tedaviye yanıt vermeyen ve BNP düzeyleri yüksek seyreden hastalarda ventrikül fonksiyonunu destekleyen cihazların takılması veya kalp nakli düşünülebilir. Kalp yetersizliği nedeniyle ventrikül fonksiyonunu destekleyen cihaz takılan terminal dönemdeki hastalarda remodeling sürecinde BNP'nin azaldığı gözlenmiş ve mekanik dolaşım desteği uygulandığı sırada BNP konsantrasyonlarında erken dönemde ortaya çıkan azalmanın, kardiyak fonksiyonlardaki iyileşme ile paralel olduğu bulunmuştur (45).

### BNP ve Akut Koroner Sendromlar

"Brain" natriüretik peptid, akut koroner sendrom (AKS)'larda da artmaktadır. Akut miyokard infarktüsü sonrası BNP bifazik ar-

tiş gösterir. İlk artış 24. saatte olur. Bu nekrotik miyokarddan salınan BNP'ye bağlıdır. Üç-yedinci günlerde ise infarkt alanı çevresindeki miyositlerden sentezlenen BNP'ye bağlı olarak ikinci artış olur. Akut miyokard infarktüsünde artan BNP düzeyleri infarkt alanı ve CK-MB düzeyi ile orantılıdır. Akut miyokard infarktüsü sonrası bir ve dördüncü günlerde ölçülen BNP düzeyi, LV re-

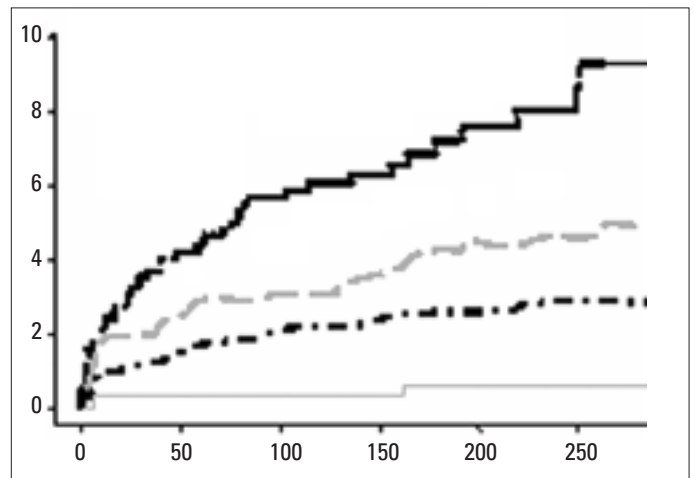
sa bile iskemik olaylar sonucu gelişen sistolik ve diyastolik disfonksiyon nedeniyle artabilmektedir. Kararlı anjina pektorisli hastalarda egzersiz testi sırasında BNP değerlerinde yükselme saptanmış olup, bu artışın pozitron emisyon tomografisi ile belirlenen iskemik alan genişliği ile orantılı olduğu bulunmuştur. ST elevasyonsuz AKS'larda BNP, troponin-I, C-reaktif protein'den oluşan



**Şekil 2. Acil servise kalp yetersizliği tablosu ile başvuran hastaların tedavisinde ve yatış endikasyonlarının belirlenmesinde BNP'nin önemi (44. kaynaktan Med Reviews LLC. izni ile uyarlanmıştır.)**

BNP "Brain" natriüretik peptid, KKY: kronik kalp yetersizliği

modelingi (46), LV disfonksiyonu (46-47), kalp yetersizliği gelişimi (47) ve ölüm riski açısından yaş, EF, KY öyküsünden ayrı olarak bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Miyokard infarktüsünden 2-8 gün sonra BNP 52 pg/ml'nin üzerinde bulunduğu %84 duyarlılık ve %62 özgüllük ile LVEF değerinin % 40'ın altında olduğu söylenebilir. OPUS-TIMI 16 (Orbifiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes- Thrombolysis in Myocardial Infarction 16 Study) çalışmasında BNP düzeyi ile orantılı olarak mortalitenin de arttığı bulunmuştur (Şekil 3). Aynı çalışmada kararsız anjina pektoris ve ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü dahil tüm AKS'larda otuz günlük ve on aylık ölüm riski, KY gelişimi ve reinfarkt oranı bazal BNP değeri 80 pg/ml'nin üzerinde olanlarda daha fazla bulunmuştur (48). Bu artış, risk altındaki miyokard dokusunda gelişen diyastolik disfonksiyon ve risk altındaki iskemik alanın genişliği ile ilişkili olabilir. Miyokard infarktüsünden sonra artan BNP düzeyi aynı zamanda ACE-I tedavisinden fayda görecektir hastaları belirlemede oldukça yararlıdır. Çünkü kişi asemptomatik olsa bile yüksek BNP düzeylerinde KY'ne progresyon daha hızlıdır. "Brain" natriüretik peptid miyonekroz olma-



**Şekil 3. Akut koroner sendromlarda zamana göre BNP düzeyleri ile mortalite oranları arasındaki ilişki (48. kaynaktan Publishing Division of the Massachusetts Medical Society izni ile basılmıştır)**

BNP: "Brain" natriüretik peptid

multimarker risk stratifikasyonu çalışmasında bu üç parametrenin 6 aylık miyokard infarktüsü, KY gelişimi ve mortalite açısından bağımsız risk faktörleri oldukları kabul edilmiştir (49). Akut koroner sendromlarda BNP düzeyleri yüksek bulunduğu yoğun antiplatelet-antitrombotik tedaviye, erken revaskülarizasyon prosedürlerine öncelik tanınmalı, beta-bloker ve ACE-I tedavisi ile yoğun nörohumoral antagonizma yapılmalıdır. Bu sayede uzun dönem prognoz üzerinde olumlu etkilerde bulunulabilir.

## Sonuç

“Brain“ natriüretik peptid, yaklaşık 20 yıl önce ekokardiyografinin bulunuşundan bu yana KY tanısında en önemli gelişme olarak kabul edilebilir. Kardiyak hastaların takibi, tedavilerinin düzenlenmesi, nörohumoral kompensasyon durumlarının değerlendirilmesi, tarama testi olarak asemptomatik LV disfonksiyonunun saptanması ve AKS'larda sağladığı önemli prognostik veriler bakımından BNP'nin kardiyolojide önemli bir yere sahip olacağı görüşündeyiz. Nitekim Avrupa ve ACC/AHA klavuzlarında BNP'nin önemi vurgulanmaya başlanmıştır.

## Kaynaklar

1. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology therapeutic potential and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998; 135: 914-23.
2. Cheung BM, Kumana CR. Natriuretic peptides-relevance in cardiac disease. *JAMA* 1998; 280: 1983-4.
3. Nagagawa O, Ogawa Y, Itoh H, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of BNP in cardiocyte hypertrophy. Evidence for BNP as an 'emergency' cardiac hormone against ventricular over load. *J Clin Invest* 1995; 96: 1280-7.
4. Dickstein K. Natriuretic peptides in detection of heart failure. *Lancet* 1997; 351: 3-4.
5. 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: 161-6.
6. Yoshimura M, Yasue H, Okamura K et al. Different secretion pattern of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 464-9.
7. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, et al. Comparison of atrial natriuretic peptide, BNP and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 828-31.
8. Levin ER, Gardner DG et al. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8.
9. Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA, et al. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1134-9.
10. Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension* 1995; 25: 227-34.
11. Itoh H, Pratt RE, Dzau VJ. Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1990; 86: 1690-7.
12. Dloras JS. Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. *Circulation* 1990; 81: 1860-73.
13. Burnett JC Jr, Granger JP, Opgenorth TJ. Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* 1984; 247: 863-6.
14. Maisel AS. B-type natriuretic peptide (BNP) levels: diagnostic and therapeutic potential. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2: 13-8.
15. Wuerz RC, Meador SA. Effects of pre-hospital medications on mortality and length of stay in CHF. *Ann Emerg Med* 1992; 21: 669-74.
16. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989; 261: 884-8.
17. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyöralä K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J* 1991; 12: 315-21.
18. Devereux RB, Liebson PR, Horan MJ. Recommendations concerning use of echocardiography in hypertension and general population research. *Hypertension* 1987; 9: 97-104.
19. Davis M, Espiner E, Richards G, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. *Lancet* 1994; 343: 440-4.
20. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) in the diagnosis of CHF in an urgent care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 379-85.
21. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, et al. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction: Results from the Breathing Not Properly Multinational study. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 2018-21.
22. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002; 39: 131-8.
23. Berger R, Huelsman M, Stecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2392-7.
24. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH, CIDS studies. *Eur Heart J* 2000; 21: 2071-8.
25. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, et al. for the Australia-New Zealand Heart Failure Group. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 99: 786-92.
26. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1587-93.
27. Isnard R, Pousset F, Trochu J, et al. Prognostic value of neurohormonal activation and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2000; 86: 417-21.
28. Omland T, Bonarjee WS, Lie RT, et al. Neurohumoral measurements as indicators of long term prognosis after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 76: 230-5.
29. Struthers AD, Morris AD. Screening for and treating left ventricular abnormalities in diabetes mellitus: a new way of reducing cardiac deaths. *Lancet* 2002; 359: 1430-2.
30. Motwani JG, McAlpine H, Kennedy N, Struthers AD. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet* 1993; 341: 1109-13.
31. Mammalaci F, Zoccali C, Tripepi G, et al. Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59: 1559-66.
32. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al. Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350: 829-33.
33. Maisel AS, Krishnaswamy P, Koon F, et al. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography for left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001; 141: 367-74.
34. Omland T, Aakvaag A, Vik-Mo H. Plasma cardiac natriuretic peptide determination as a screening test for the detection of patients with mild left ventricular impairment. *Heart* 1996; 76: 232-7.
35. Mizuno Y, Yoshimura M, Harada E, et al. Plasma levels of A- and B-type natriuretic peptides in patients with hypertrophic cardiomyopathy or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1036-40.
36. Qi W, Mathisen P, Kjekshus J, et al. Natriuretic peptides in patients

- with aortic stenosis. *Am Heart J* 2001; 142: 725-32.
37. 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.
  38. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, et al. Utility of a rapid B-type natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202-9.
  39. Bolger AP, Sharma R, Li W, et al. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2002; 106: 92-9.
  40. Matsuo K, Nishikimi T, Yutani C, et al. Diagnostic value of plasma levels of brain natriuretic peptide in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation* 1998; 98: 2433-40.
  41. Cheng VL, Krishnaswamy P, Kazanagra R, et al. A rapid bedside test for B-type natriuretic peptide predicts treatment outcomes in patients admitted with decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 386-91.
  42. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-30.
  43. Latini DR, McDonagh TA, Byrne J, et al. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. *Am Heart J* 1999; 138: 1126-32.
  44. Maisel AS. B-type natriuretic peptide measurements in diagnosing congestive heart failure in the dyspneic emergency department patient. *Rev Cardiovasc Med* 2002; 3(Suppl): S13-6.
  45. Sodian R, Loebe M, Schmitt C, et al. Decreased plasma concentrations of brain natriuretic peptide as a potential indicator of cardiac recovery in patients supported by mechanical circulatory assist systems. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1942-9.
  46. Nagaya N, Nishikimi T, Goto Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of progressive ventricular remodeling after myocardial infarction. *Am Heart J* 1998; 135: 21-8.
  47. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1921-9.
  48. Lemos JA, Morrow D, 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.
  49. Sabatina MC, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 1760-3.