

Mitral kapak darlığının ciddiyeti ile beyin natriüretik peptid serum düzeyi arasındaki ilişki

The relationship between severity of mitral valvular stenosis and the level of serum brain natriuretic peptide

Emine Bilen¹, Mustafa Kurt², İbrahim Halil Tanboğa², Hüseyin Ayhan¹, Mehmet Fatih Karakaş¹, Hasan Kaya³, Engin Bozkurt¹

¹Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

²Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Erzurum, Türkiye

³Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Bölümü, Diyarbakır, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 14.06.2011, Kabul Tarihi / Accepted: 05.08.2011

ÖZET

Amaç: Mitral darlığı (MD) olan hastalarda beyin natriüretik peptid (BNP) düzeylerini değerlendiren pek çok çalışma olmakla birlikte, sinüs ritmindeki hastalarda MD ciddiyeti ile BNP arasındaki ilişki ayrıntılı olarak incelenmemiştir. Bu çalışmadaki amacımız; romatizmal MD olgularında serum BNP düzeylerini saptamak ve BNP düzeylerinin MD'nin anatomik ve fizyolojik ciddiyeti ile ilişkisini belirlemektir.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 96 izole romatizmal MD olan hasta ve 40 kontrol grubu (grup 1) alınmıştır. Romatizmal MD'li hastaların 45'inde hafif (grup 2), 31'inde orta derece (grup 3) ve 20'sinde ciddi (grup 4) MD vardı. Bu hastalara ayrıntılı ekokardiyografi yapıldı ve BNP için kan alındı.

Bulgular: BNP düzeyleri için kontrol grubu ve MD arasında yapılan analizde, MD grubunun kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek BNP düzeylerine sahip olduğu izlendi. Ayrıca MD alt gruplarında yapılan analizde BNP değerleri grup 1'den grup 4'e doğru anlamlı olarak artmıştır. Korelasyon analizinde BNP değerleri ile mitral kapak alanı ve sistolik pulmoner arter basıncı arasında iyi derecede ilişki mevcutken; ortalama ve maksimum gradientler ve sol atrium çapı ile orta derecede ilişki izlendi.

Sonuç: İzole MD olgularında serum BNP düzeyleri hastalığın ciddiyetini gösteren ekokardiyografi parametreleri ile ilişkilidir. Natriüretik peptitler sinüs ritmindeki bu hasta grubunda hastalığın ciddiyetinin bir belirteci olarak klinik ve ekokardiyografik değerlendirmeye ilave katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Mitral darlığı, Beyin natriüretik peptid, ekokardiyografi

ABSTRACT

Objectives: Although there have been a considerable number of reports about BNP levels in patients with mitral stenosis (MS), the relationship between the brain natriuretic peptide (BNP) level and the severity of MS is not investigated extensively in patients with sinus rhythm. In this study we aimed to evaluate plasma BNP levels in patients with MS and to determine the relation of BNP levels with the anatomic and physiological severity of MS.

Materials and methods: Ninety six patients with isolated rheumatic MS and 40 healthy control subjects (group 1) constituted the study population. The patients with MS were classified as those with mild MS (45 patients, group 2), moderate MS (31 patients, group 3) and severe MS (20 patients, group 4). All subjects underwent a detailed echocardiography and venous blood was drawn for BNP levels.

Results: Patients with MS had significantly higher BNP levels than control subjects. In addition, the analysis with respect of the severity of MS showed that BNP levels increased significantly from group 1 through to group 4. In correlation analysis, while there was a good correlation between BNP levels with planimetric mitral valve area and pulmonary artery pressure, there was moderate correlation between BNP levels with left atrial diameter, mean and maximum gradients.

Conclusion: We demonstrated that plasma BNP levels were correlated with echocardiographic parameters showing the severity of the MS. Natriuretic peptides might be useful in the clinical and echocardiographic evaluation of MS patients as an indicator of disease severity.

Key words: Mitral stenosis, brain natriuretic peptide, echocardiography

Yazışma Adresi /Correspondence: Dr. Mustafa Kurt

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Erzurum, Türkiye Email: drmustafakurt@yahoo.com
Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2011, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Beyin natriüretik peptid (BNP) duvar gerilimindeki artışa yanıt olarak her iki ventrikül ve atriyal miyositlerde sentezlenip salgılanan bir nörohormondur. Prohormon olarak sentezlendikten sonra, aktif kısım olan BNP ve inaktif olan N-terminal BNP'ye parçalanır.^{1,2} Diüretik, natriüretik ve vazodilatatör etkileri vardır.³ Sol ventrikül disfonksiyonunun duyarlı bir göstergesidir.⁴ Bununla birlikte daha önceki çalışmalarda sağ ventrikül fonksiyonları ve sol atriyal çaplarla serum BNP düzeylerinin ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁵ Sağ ventrikül, morfolojik özelliklerinden dolayı fonksiyonlarının ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi zor olan bir kavitedir. Kalp yetersizliğinin belirteçlerinden biri olan BNP özellikle erken dönemde mitral darlıklı (MD) olgularda sağ ventrikül yetersizliğinin belirlenmesinde kullanılabilir.

Mitral darlıklı hastalarda BNP düzeylerini değerlendiren pek çok çalışma olmakla birlikte, sinüs ritmindeki hastalarda MD'nin ciddiyeti ve sağ ventrikül fonksiyonları ile BNP arasındaki ilişki ayrıntılı olarak incelenmemiştir. Bu çalışmadaki amacımız; romatizmal MD olan olgularda serum BNP düzeylerini saptamak, BNP konsantrasyonunun MD'nin anatomik ve fizyolojik ciddiyeti ile ilişkisini belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubu

Çalışmamıza 2009–2011 tarihleri arasında kardiyo-loji polikliniğine başvuran 96 izole romatizmal MD olan hasta ve 40 kontrol grubu (grup 1) alınmıştır. Romatizmal MD'li hastaların 45'inde hafif (grup 2), 31'inde orta derece (grup 3) ve 20'sinde ciddi (grup 4) MD vardı. Orta-ileri aort veya mitral yetersizliği olan hastalar, aort darlığı olan hastalar, atriyal fibrilasyon, atriyoventriküler ileti anormallikleri olan hastalarla hipertansiyon ve diyabeti olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar da çalışma dışı bırakılmıştır.

Ekokardiyografik değerlendirme

Tüm hastalara Vivid 7 (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) ile sol lateral dekübit pozisyonunda ekokardiyografi yapılmıştır. Üç siklus olarak kaydedilen görüntüler daha sonra offline analiz

edilmiştir (EchoPAC PC; GE Vingmed Ultrasound AS). Sol ventrikül apikal dört ve iki boşluk diyastol ve sistol sonu hacimlerden Simpson formülü kullanılarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hesaplanmıştır. Parastenal uzun akstan sol atriyum postero-anteriyor çapı ölçülmüştür. Sistolik pulmoner arter basıncı apikal dört boşluktan saptanan triküspit jetinden Bernoulli eşitliği ile sağ atriyal basınç 10 mmHg kabul edilerek hesaplanmıştır. Mitral kapak alanı parasternal kısa akstan planimetrik (MKA-pln) olarak hesaplanmıştır. Mitral kapak maksimum ve ortalama basınç gradientleri apikal dört boşluktan devamlı dalga Doppleri ile ölçülmüş ve mitral kapak Willkins skoru hesaplanmıştır.

Serum beyin natriüretik peptid ölçülmesi

Tüm hastalardan 12 saatlik açlık venöz kan alınmıştır. Kantitatif BNP serum düzeyleri ADVIA Centaur sistemi (Bayer HealthCare LLC, Almanya) ile ölçülmüştür. Bu sistem 2.0 ile 5000 pg/ml (0.58–1445 pmol/l) arasındaki BNP konsantrasyonlarını %95 güvenilirlikle ölçmektedir.

İstatistiksel analiz

Sayısal veriler ortalama±SD (Standart sapma) olarak verilmiştir. Kategorik veriler oran olarak verilmiştir. Gruplar arasındaki farklılıklar için normal dağılan değişkenlerde student-t testi ve ANOVA, normal dağılmayanlar için Mann–Whitney U ve Kruskal-wallis testleri kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler pearson veya spearman katsayısı ile değerlendirilmiştir. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analiz SPSS (Chicago, version 14.0) program kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışma grubu 40 kontrol ve 96 MD olmak üzere toplam 136 kişiden oluşmaktadır. Kontrol grubu ile MD grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından fark yoktu. Diğer klinik ve ekokardiyografik parametreler tablo 1'de özetlenmiştir. Gruplar arasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sistolik ve diyastolik çaplar açısından fark saptanmamıştır. Sistolik pulmoner arter basıncı grup 1'den grup 4'e doğru anlamlı olarak artmıştır.

BNP düzeyleri için kontrol grubu ve MD arasında yapılan analizde, MD grubu kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek BNP düzeyle-

rine sahiptir. Ayrıca MD alt gruplarında yapılan analizde BNP değerleri grup 1'den grup 4 anlamlı olarak artmıştır (Şekil 1). Korelasyon analizinde BNP değerleri ile MVA-pln ve pulmoner arter sis-

tolik basıncı arasında iyi derecede ilişki mevcutken; ortalama, maksimum gradiyentler ve sol atrium çapı ile orta derecede ilişki izlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 1. Çalışma gruplarının klinik ve ekokardiyografik özellikleri

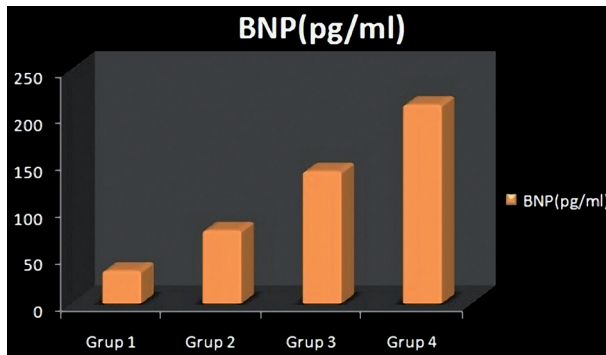
	Grup 1 (n=40)	Grup 2 (n=45)	Grup 3 (n=31)	Grup 4 (n=20)	P değeri
Yaş (ortalama ±SD)	42.2±5.8	39.5±6.5	41.2±6.1	38.8±9.3	AD
Bayan/Bay	30/10	35/10	24/7	15/5	AD
EF (%)	62.0±4.5	63.5±2.5	61.8±3.2	60.8±4.5	AD
PABs (mmHg)	22.0±2.3	30.7±7.2	40.3±6.1	46.1±7.5	<0.05
MKA-Pln (cm ²)	-	2.3±0.3	1.2±0.3	0.9±0.1	<0.001
Maximum Gradiyent (mmHg)	-	11.2±3.4	16.3±6.2	22.3±3.5	<0.001
Ortalama Gradiyent (mmHg)	-	5.1±2.1	8.5±2.3	12.3±3.3	<0.001
Sol atrium Çapı (cm)	3.1±0.4	3.9±0.8	4.4±0.9	4.8±0.4	<0.05
FK-median	1	1	2	2	<0.05
Eko skoru	-	5.5±1.2	7.5±1.9	8.8±0.6	<0.05
SV diyastol sonu çap (cm)	4.4±0.5	4.6±0.4	4.8±0.4	4.6±0.5	AD
SV sistol sonu çap (cm)	2.7±0.4	2.8±0.3	2.7±0.6	2.6±0.7	AD
BNP (pg/ml)	35±8	78±14	141±31	212±25	<0.001

AD: Anlamlı değil, EF:Ejeksiyon fraksiyonu, PABs:Sistolik pulmoner arter basıncı, MKA-pln: Planimetrik mitral kapak alanı, FK; Fonksiyonel kapasite, SV;Sol ventrikül

Tablo 2. Beyin natriüretik peptit (BNP) değerleri ve ekokardiyografik parametreler arasındaki ilişki

BNP ile ilişkiler	r / p
MKA-pln	-0.63 / 0.001
PABs	0.58 / 0.001
Sol atrium çapı	0.34 / 0.03
Ortalama gradiyent	0.46 / 0.01
Maksimum gradiyent	0.44 / 0.01

PABs:Sistolik pulmoner arter basıncı, MKA-pln: Planimetrik mitral kapak alanı



Şekil 1. Kontrol grubu ve mitral darlığı altgrupları için BNP düzeyleri

TARTIŞMA

Bu çalışmada romatizmal MD'li hastalarda, plazma BNP konsantrasyonlarının sağlıklı olgularla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Ayrıca BNP değerleri MD ciddiyeti ve pulmoner arter basıncı ile ilişkili izlendi.

Natriüretik peptitler genellikle sol ventrikül duvar geriliminde artışa yanıt olarak ventrikül miyositlerinde ve atriyal duvar stresinde artışa bağlı atriyum miyositlerinde sentezlenerek salgılanır.⁵ Kalp yetersizliğinin tanı ve prognozunu saptanmasında rolleri iyi tanımlanmıştır.⁶ Daha önceki çalışmalarda BNP düzeylerinin romatizmal kapak hastalarında arttığı bildirilmiştir.⁷ İzole MD'li hastalarda BNP, NT-Pro BNP seviyelerinin sol ventrikül duvar stresindeki artıştan ziyade sol atriyal duvar gerilimindeki artışla ve pulmoner hipertansiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{8,9} Çalışmamızda da izole MD'li olgularda serum BNP düzeylerinin MKA, ortalama mitral diyastolik gradiyent, sistolik pulmoner arter basıncı ile fonksiyonel kapasite gibi hastalığın ciddiyetini gösteren parametrelerle ilişkili olduğu saptandı. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda da natriüretik peptit düzeylerinin MD'nin ciddiyetini

gösteren ekokardiyografi bulgularıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁰ Ancak Chadha ve ark.nın çalışmasında BNP düzeyleri ile MKA ilişkili bulunmamıştır. Plazma NT-proBNP düzeylerinin valvüloplastiden 24 saat sonra anlamlı olarak azaldığı belirlenmiştir.¹¹ Bu çalışmada MKA ile natriüretik peptitlerin ilişkisinin saptanmaması kapak alanı <1,5 cm² olan orta-ciddi MD'li olguların çalışmaya alınmasına bağlı olabilir. Romatizmal MD'li hastalarda natriüretik peptitlerin değerlendirildiği çalışmaların çok azı izole MD'lilerde yapılmıştır. Eryol ve ark. izole MD'de darlığın ciddiyeti ile BNP seviyelerinin ilişkili olduğunu, bu duruma mitral kapak darlığına bağlı sağ ventrikül fonksiyonlarındaki etkilenmenin yol açtığını bildirmişlerdir.¹² Kılıçkesmez ve ark.nın çalışmasında da orta-ciddi izole MD'li hastalarda pre ve post-egzersiz NT-proBNP istirahatte ve egzersizden sonra PAP yüksekliği, azalmış egzersiz kapasitesi, sağ ventrikül ve sol atriyum çaplarındaki artış, egzersiz sonrası transmitral gradiyentte artış ile ilişkiliydi. Egzersiz testi öncesi NT-proBNP yüksekliği egzersizden sonraki sistolik pulmoner arter basıncındaki 60 mmHg üzerine artışın bir göstergesiydi.⁹ NT-proBNP düzeylerinin MD ve atriyal fibrilasyonlularda sinüs ritmi olanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.⁷ Bu nedenle diğer çalışmalardan farklı olarak atriyal fibrilasyonu olmayan sinüs ritmindeki izole MD'li olgularda BNP seviyelerini değerlendirdik.

Sağ ventrikülde basınç yükü meydana getiren çeşitli nedenlere bağlı kronik pulmoner hipertansiyonda plazma BNP düzeylerinde artış izlenmiştir.^{13,14} Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olmayanlarda bu durumun sağ ventrikül disfonksiyonunun derecesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır.¹⁵ MD'lilerde yapılan çalışmalarda da NT-proBNP'nin pulmoner arter basıncı, sağ ventrikül çap ve fonksiyonlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{9,12} Çalışmamızda da natriüretik peptit seviyeleri ile pulmoner arter basıncı iyi derecede ilişki bulunmuştur. Bu durum sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve atriyal fibrilasyonu olan hastalar çalışmaya alınmadığı için sağ ventrikülde basınç yüklenmesine bağlı BNP salgılanmasındaki artışın göstergesi olabilir. Sağ ventrikül yapı ve fonksiyonları bu kavitenin morfolojik özelliklerinden dolayı sol ventrikül kadar ekokardiyografik olarak kolay değerlendirilememektedir. Bu yönüyle BNP ölçümü MD'li olgularla ilişkili klinik kararların verilmesinde ekokardiyografiye ilave katkı sağlayabilir.

Sonuç olarak, izole MD'li olgularda serum BNP düzeyleri hastalığın ciddiyetini gösteren ekokardiyografi parametreleri ile ilişkiliydi. Natriüretik peptitler sinüs ritmindeki bu hasta grubunda hastalığın ciddiyetinin bir belirteci olarak klinik ve ekokardiyografik değerlendirmeye ilave katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Hunt PJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM, Yandle TG. The role of the circulation in processing pro-brain natriuretic peptide (pro-BNP) to amino-terminal BNP and BNP-32. *Peptides* 1997;18(10):1475-81.
2. Thibault G, Charbonneau C, Bilodeau J, Schiffrin EL, Garcia R. Rat brain natriuretic peptide is localized in atrial granules and released into the circulation. *Am J Physiol* 1992;263(2):301-9.
3. Yoshimura M, Yasue H, Morita E, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991;84(4):1581-8.
4. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism 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(1):195-203.
5. Pande S, Agarwal SK, Dhir U, Chaudhary A, Kumar S, Agarwal V. Pulmonary arterial hypertension in rheumatic mitral stenosis: does it affect right ventricular function and outcome after mitral valve replacement. *Interact Cardiovasc Thoracic Surg* 2009;9(3):421-5.
6. Omland T, Aakvaag A, Vik-mo H. Plasma natriuretic peptide determination as a screening test for the detection of patients with mild left ventricular impairment. *Heart* 1996;76(3):232-7.
7. Gölbaşı Z, Uçar O, Yüksel AG, Gülel O, Aydoğdu S, Ulusoy V. Plasma brain natriuretic peptide levels in patients with rheumatic heart disease. *The European Journal of Heart Failure* 2004;6(6):757-60.
8. Davutoğlu V, Çelik A, Aksoy M, Sezen Y, Soyuncu S, Gunay N. Plasma NT-proBNP is a potential marker of disease severity and correlates with symptoms in patients with chronic rheumatic valve disease. *Eur J Heart Fail* 2005;7(4):532-6.
9. Kılıçkesmez KO, Özkan AA, Abacı O, et al. Serum N-Terminal Brain Natriuretic Peptide indicates exercise induced augmentation of pulmonary artery pressure in patients with mitral stenosis. *Echocardiography* 2011;28(1):8-14.
10. İltimur K, Karabulut A, Yokuş B, Yavuzkir M, Taskesen T, Toprak N. N-terminal pro-BNP plasma levels correlate with severity of mitral stenosis. *J Heart Valve Dis* 2005;14(6):735-41.
11. Chadha DS, Karthikeyan G, Goel K, et al. N-terminal pro-BNP plasma levels before and after percutaneous transvenous mitral commissurotomy for mitral stenosis. *Int J Cardiol* 2010;144(2):238-40.
12. Eryol NK, Dogan A, Ozdogru I, Inanc MT, Kaya MG, Kalay N. The relationship between the level of plasma B-type

- natriuretic peptide and mitral stenosis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007;23(5):569-74.
13. Pruszczyk P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an indicator of right ventricular dysfunction. *J Card Fail* 2005;11(5):S65-9.
14. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121(3): 877-905.
15. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(1):202-8.