

Mitral kapak darlığında yüksek plazma atriyal ve beyin natriüretik peptid düzeylerinin hastalık ciddiyeti ile ilişkisi

The relationship of high plasma levels of atrial and brain natriuretic peptides with disease severity in mitral valve stenosis

Dr. Nevzat Uslu, Dr. Ahmet L. Orhan, Dr. Zekeriya Nurkalem, Dr. İlhan İlker Avcı, Dr. Hasan O. Özer, Dr. İbrahim Sarı, Dr. Zübeyir Acar, Dr. Şevket Görgülü, Dr. Mehmet Eren

Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

Amaç: Mitral kapak darlığı (MKD) olan hastalarda A-tip ve B-tip natriüretik peptidlerin (ANP ve BNP) düzeyleri belirlendi, bu düzeylerin klinik ve ekokardiyografik parametrelerle ilişkileri incelendi.

Çalışma planı: İzole MKD saptanan ve sinus ritmindeki 38 hasta (33 kadın, 5 erkek; ort. yaş 44±9) ve sağlıklı bireylerden oluşan 12 kişide (10 kadın, 2 erkek; ort. yaş 46±7) ekokardiyografik inceleme yapıldı ve ANP ve BNP düzeylerini belirlemek için kan örnekleri alındı.

Bulgular: Hasta grubunda plazma BNP ve ANP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (BNP için sırasıyla, 79±55 pg/ml ve 12±7.2 pg/ml; ANP için 45±33 ng/ml ve 6±4 ng/ml; $p<0.001$). Sol atriyum çapları ve sol atriyal volüm indeksi MKD'li grupta anlamlı derecede yüksek ($p<0.001$); mitral kapak lateral annulusundan ölçülen erken ($p=0.001$) ve geç ($p=0.02$) diyastolik hızlar anlamlı derecede düşüktü; fakat, sol ventrikül sistolik fonksiyonunu gösteren sistolik hız değerleri kontrol grubuyla benzer bulundu. Hasta grubunda serum ANP ve BNP düzeyleri fonksiyonel kapasite (sırasıyla, $r=0.43$, $p=0.007$; $r=0.44$, $p=0.006$), tahmini pulmoner arter basıncı ($r=0.37$, $p=0.022$; $r=0.39$, $p=0.019$) ve sol atriyal volüm indeksi ($r=0.48$, $p=0.003$; $r=0.41$, $p=0.015$) ile ilişkili bulundu. Mitral kapak alanı sadece ANP ile anlamlı ilişki gösterdi ($r=-0.37$, $p=0.022$). Çokdeğişkenli analizde, sol atriyal volüm indeksi ve tahmini pulmoner arter sistolik basıncının hem serum BNP (sırasıyla, $\beta=0.32$, $p=0.040$ ve $\beta=0.34$, $p=0.030$) hem de ANP ($\beta=0.40$, $p=0.010$ ve $\beta=0.32$, $p=0.040$) düzeyleri için bağımsız öngördürücüler olduğu görüldü.

Sonuç: Mitral kapak darlığında, sol atriyal volüm indeksi ve tahmini pulmoner arter basıncı plazma BNP ve ANP düzeylerindeki artışla en yakın ilişki gösteren değişkenlerdir. Plazma ANP veya BNP düzeyleri, ekokardiyografik verileri yetersiz olan hastalarda yol gösterici olabilir.

Anahtar sözcükler: Biyolojik belirteç/kan; ekokardiyografi; mitral kapak darlığı/ultrasonografi; natriüretik peptid/kan.

Objectives: We aimed to determine plasma levels of atrial (ANP) and brain (BNP) natriuretic peptides in patients with mitral stenosis (MS), and to seek clinical and echocardiographic correlations with these peptides.

Study design: Thirty-eight patients (33 females, 5 males; mean age 44±9 years) with MS and 12 healthy controls (10 females, 2 males; mean age 46±7 years) were examined by echocardiography. All the patients were in sinus rhythm. Venous blood samples were taken to measure ANP and BNP levels.

Results: Compared with controls, patients with MS had significantly higher plasma ANP (6±4 ng/ml vs 45±33 ng/ml) and BNP (12±7.2 pg/ml vs 79±55 pg/ml) levels ($p<0.001$). Diameters of the left atrium and left atrial volume index were significantly increased ($p<0.001$), and early ($p=0.001$) and late ($p=0.02$) diastolic velocities measured at the lateral annulus of the mitral valve were significantly decreased in the patient group. Systolic velocities showing systolic function of the left ventricle were found similar. Increased ANP and BNP levels showed significant correlations with functional capacity ($r=0.43$, $p=0.007$ and $r=0.44$, $p=0.006$, respectively), estimated pulmonary artery systolic pressure ($r=0.37$, $p=0.022$ and $r=0.39$, $p=0.019$), and left atrial volume index ($r=0.48$, $p=0.003$ and $r=0.41$, $p=0.015$). Mitral valve area was significantly correlated only with the ANP level ($r=-0.37$, $p=0.022$). In multivariate regression analysis, left atrial volume index and estimated pulmonary artery systolic pressure were found to be independent predictors for both BNP ($\beta=0.32$, $p=0.040$ and $\beta=0.34$, $p=0.030$, respectively) and ANP ($\beta=0.40$, $p=0.010$ and $\beta=0.32$, $p=0.040$) levels.

Conclusion: Our data suggest that left atrial volume index and estimated pulmonary artery systolic pressure are strongly correlated with increases in BNP and ANP levels in MS, making BNP and ANP helpful in determining the severity of MS in patients with insufficient echocardiographic data.

Key words: Biological markers/blood; echocardiography; mitral valve stenosis/ultrasonography; natriuretic peptides/blood.

Geliş tarihi: 05.03.2006 Kabul tarihi: 01.08.2006

Yazışma adresi: Dr. Nevzat Uslu, Cumhuriyet Mah., Uygarkent Sitesi, 10 Blok, D: 6, 34696 Üsküdar, İstanbul.
Tel: 0216 - 481 56 71 Faks: 0216 - 550 44 33 e-posta: drnuslu@yahoo.com

Mitral kapak darlığı (MKD) gelişmekte olan ülkelerde giderek artan sıklıkta kendini gösteren önemli bir sağlık sorunudur.^[1] Mitral kapak darlığı olan hastalarda kapağa yapılan girişimlerin ilk amacı, hastanın fonksiyonel kapasitesindeki kısıtlılığı düzeltmektir. Girişim zamanının doğru belirlenememesi hastayı birçok komplikasyona maruz bırakabilir. Mitral kapak darlığında dispne ve yorgunluk gibi klinik semptomlar genelde istirahat kapak alanı 1.5 cm²'nin altına düşünce gözlenir. Günümüzde MKD ciddiyetini belirlemede ikiboyutlu ve Doppler ekokardiyografi yöntemleri kullanılmaktadır. Ancak, bu yöntemler belli bir kalitede ekokardiyografik görüntü gerektirdiğinden, ekojenitesi yetersiz hastalarda zorluk yaşanmaktadır.

A-tip veya B-tip natriüretik peptidler (ANP ve BNP) temelde atriyum ve ventriküllerden salgılanan kardiyak hormonlardır. Mitral kapak darlığı olan hastalarda natriüretik peptid düzeyleri ile ilgili bazı çalışmalar olsa da,^[2-4] klinik ve ekokardiyografik MKD bulguları ile ilişkileri hakkında çelişkili bilgiler vardır. Bu peptidlerin MKD hastalarında klinik kullanıma girmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada, MKD hastalarında BNP ve ANP düzeyleriyle klinik ve ekokardiyografik parametreler arasındaki ilişkiler incelendi.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmada, Nisan-Mayıs 2005 tarihleri arasında poliklinik muayenesini takiben herhangi bir nedenle ekokardiyografi laboratuvarına gönderilen ve izole MKD saptanan 38 hasta (33 kadın, 5 erkek; ort. yaş 44±9) değerlendirildi. Hastaların fonksiyonel kapasiteleri NYHA (New York Kalp Derneği) sınıflamasına göre belirlendi.^[5] Kontrol grubu olarak çalışmaya sağlıklı bireylerden oluşan 12 kişi (10 kadın, 2 erkek; ort. yaş 46±7) alındı. Her hastaya ve kontrol grubu bireyelerine araştırmanın kapsamı hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve katılım için onayları alındı.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği, kardiyomiopati, MKD dışında orta-ileri kapak yetersizliği veya darlığı, ekstra atım haricinde ritim bozukluğu veya dal bloku, doğuştan kalp hastalığı, kalsifik mitral kapağı veya yetersiz ekokardiyografik görüntüsü olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Ekokardiyografik inceleme. İncelemeler geniş bantlı 2.5-5 MHz transduser kullanılarak, Vingmed Vivid 7 ekokardiyografi cihazı (GE VingMed Ultrasound, Horten, Norveç) ile yapıldı. Kılavuzlara uygun şekilde, sol lateral dekubit pozisyonda alınan parasternal uzun eksen görüntülerdeki M-mod traseler-

den sol ventrikül çapları, interventriküler ve posterior duvar kalınlıkları ölçüldü ve ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı. Sol atriyum çapları parasternal uzun eksen M-mod görüntülerden ölçüldü.

Maksimal (sistol sonu) ve minimal (diyastol sonu) sol atriyal volümler ikiplanlı (4-boşluk ve 2-boşluk) görüntülerden modifiye Simpson formülü^[6] kullanılarak ölçüldü. Sol atriyal volüm indeksi (SAVi), sol atriyal sistolik volümün vücut yüzey alanına bölünmesiyle hesaplandı.

Planimetrik mitral kapak alanı ölçümü için, standart parasternal kısa eksen yaklaşımla mitral kapak ucundan geçen kesit kullanıldı. Bu kesitte diyastolik maksimum kapak açıklığının alanı ölçüldü.

Devamlı akım Doppler ile dar mitral kapaktan elde edilen trasenin erken diyastolik akım dalgasının basınç yarılanma zamanı ile kapak alanı (MKA_{PHT}), tepe ve ortalama basınç gradiyenti ve tepe akım hızı elde edildi.

Doku Doppler görüntüler, apikal dört boşluk görüntülerden 5 mm örnekleme hacmi mitral annulusun lateral köşesine konularak elde edildi. Erken (Em), geç (Am) diyastolik hızlar ve sistolik (Sm) hız doku Doppler traselerinden ölçüldü. Ölçümler her bir hastada 3-5 ardışık siklusa, elektrokardiyografi eşliğinde yapıldı.

Triküspid kapak yetersizliği akımından sürekli akım Doppler kullanılarak elde edilen traseden modifiye Bernoulli denklemi^[7] ile tahmini pulmoner arter basıncı (TPAB) hesaplandı. Ölçümler üç siklusun ortalaması alınarak yapıldı.

Biyokimyasal ölçümler. BNP ve ANP ölçümleri için kan örnekleri EDTA'lı tüplere konularak laboratuvara ulaştırıldı ve 4000 devir/dk'da santrifüj edilerek -80 °C'de saklandı. Örnekler ANP için EIA (Enzyme Immunoassay) kiti (Phoenix Pharmaceuticals, Mountain View, California, ABD), BNP için Biosite Triage BNP kitiyle (Biosite Diagnostics, San Diego, ABD) çalışıldı.

İstatistiksel yöntem. Sayısal değerler ortalama±1 SS, kategorik değişkenler yüzde (%) şeklinde verildi. Grup karşılaştırmalarında ortalamalar için Mann-Whitney U-testi, oranlar için ki-kare testi kullanıldı. Serum BNP ve ANP değerleri ile diğer parametreler arasındaki tekdeğişkenli ilişkiler basit lineer regresyon analizi, çokdeğişkenli ilişkiler ise *stepwise* çokdeğişkenli lineer regresyon analiziyle araştırıldı. P değerinin istatistiksel anlamlılığı için <0.05 alındı. Bütün istatistiksel işlemler bilgisayar ortamında "SPSS 10.0 for Windows" programı kullanılarak yapıldı.

Tablo 1. Mitral kapak darlığı olan hastalar ile kontrol grubunun demografik, klinik, ekokardiyografik ve biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılması

	Mitral kapak darlığı (n=38)			Kontrol (n=12)			p
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Cinsiyet							
Kadın	33	86.8		10	83.3		AD
Erkek	5	13.2		2	16.7		AD
Yaş			44±9			46±7	AD
Vücut yüzey alanı (m ²)			1.7±0.1			1.7±0.2	AD
Kalp hızı (vuru/dk)			75±12			79±10	AD
Fonksiyonel kapasite (NYHA III-IV)	13	34.2		0	–		<0.001
Sol ventrikül diyastolik çap (cm)			4.7±0.4			4.6±0.4	AD
Sol ventrikül sistolik çap (cm)			3.0±0.3			2.8±0.3	AD
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)			65±4			67±3	AD
Sol atriyum çapı-maksimum (cm)			4.7±0.7			3.6±0.3	<0.001
Sol atriyal volüm indeksi (ml/m ²)			58.1±21			21.7±4.6	<0.001
Erken diyastolik hız (Em) (cm/sn)			8.8±2.5			12.5±2.8	0.001
Geç diyastolik hız (Am) (cm/sn)			7.2±3			9.7±2.9	0.02
Sistolik hız (Sm) (cm/sn)			8.1±2			8.5±2	AD
Planimetrik mitral kapak alanı (cm ²)			1.44±0.3			4.45	<0.001
Basınç yarılanma zamanı ile elde edilen mitral kapak alanı (cm ²)			1.48±0.3			4.65	<0.001
Mitral ortalama basınç gradiyenti (mmHg)			7.8±3.5			0.52	<0.001
Tahmini pulmoner arter basıncı (mmHg)			43±8.7			27±3.3	<0.001
B-tip natriüretik peptid (pg/ml)			79±55			12±7.2	<0.001
A-tip natriüretik peptid (ng/ml)			45±33			6±4	<0.001

AD: Anlamli değil.

BULGULAR

Çalışma ve kontrol grupları arasında cinsiyet, kalp hızı, yaş, vücut yüzey alanı ve sol ventrikül sistolik fonksiyonları açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 1). Mitral kapak darlığı olan hastalarda sol atriyum minimum ve maksimum çapları kontrol grubuna göre artmış bulundu. Sol atriyal volüm indeksi, MKD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı dere-

cede yüksekti (sırasıyla 58.1±21 ml/m² ve 21.7±4.6 ml/m², p<0.001). Mitral kapak lateral annulusundan alınan doku Doppler Em ve Am hızları MKD grubunda anlamlı derecede düşüktü; fakat, sol ventrikül sistolik fonksiyonunu gösteren Sm değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

Mitral kapak darlığı olan hastalarda plazma BNP ve ANP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı dere-

Tablo 2. Mitral kapak darlığı olan hastalarda serum BNP ve ANP düzeyleri ile ilişki gösteren klinik ve ekokardiyografik parametreler

	ANP		BNP	
	r	p	r	p
Kalp hızı (vuru/dk)	-0.06	AD	-0.07	AD
Fonksiyonel kapasite	0.43	0.007	0.44	0.006
Planimetrik mitral kapak alanı (cm ²)	-0.22	AD	-0.28	AD
Basınç yarılanma zamanı ile elde edilen mitral kapak alanı (cm ²)	-0.37	0.022	-0.29	AD
Mitral maksimal basınç gradiyenti (mmHg)	0.14	AD	0.01	AD
Mitral ortalama basınç gradiyenti (mmHg)	0.26	AD	0.20	AD
Tahmini pulmoner arter basıncı (mmHg)	0.37	0.022	0.39	0.019
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)	-0.22	AD	0.01	AD
Sol atriyal volüm indeksi (ml/m ²)	0.48	0.003	0.41	0.015
Sağ ventrikül doku Doppler sistolik hızı (cm/sn)	-0.16	AD	-0.08	AD
Sağ ventrikül doku Doppler erken/geç diyastolik hızı (Et/At)	-0.26	AD	-0.25	AD

AD: Anlamli değil.

cede yüksek bulundu ($p < 0.001$; Tablo 1). Tekdeğişkenli analizde, MKD grubunda serum BNP düzeylerinin klinik ve ekokardiyografik parametrelerden fonksiyonel kapasite ($r=0.44$, $p=0.006$), TPAB ($r=0.39$, $p=0.019$) ve SAVi ile ($r=0.41$, $p=0.015$) ilişkili olduğu gözlemlendi (Tablo 2). Serum ANP düzeyi ise tekdeğişkenli analizde fonksiyonel kapasite ($r=0.43$, $p=0.007$), TPAB ($r=0.37$, $p=0.022$), MKA_{PHT} ($r=-0.37$, $p=0.022$) ve SAVi ile ($r=0.48$; $p=0.003$) ilişkili bulundu. Çokdeğişkenli analizde ise SAVi ve TPAB'nin, hem serum BNP (SAVi için, $\beta=0.32$, $p=0.040$; TPAB için, $\beta=0.34$, $p=0.030$) hem de ANP (SAVi için, $\beta=0.40$, $p=0.010$; TPAB için, $\beta=0.32$, $p=0.040$) düzeyleri için bağımsız öngörürücüler olduğu görüldü.

TARTIŞMA

Bulgularımız, MKD hastalarında plazma BNP ve ANP düzeylerinin hastalık ciddiyeti ve ekokardiyografik bulgularla ilişkili olarak arttığını göstermektedir.

Özellikle BNP olmak üzere, natriüretik peptidlerin kalp yetersizliğinde tanısız ve prognostik önemi vardır.^[8] Kapak yetersizliği ve sol ventrikül çıkış yolu darlıklarında da düzeylerinin arttığı bilinmektedir.^[9-11] Çalışmamızda MKD hastalarında da BNP ve ANP düzeyleri kontrol grubuna göre artmış bulundu. Bu bulgu daha önceki çalışmalarda da gösterilmiştir.^[4,9,10,12] BNP'nin esas olarak ventriküldeki miyositler tarafından salgılandığı ve ventrikül fonksiyonundaki değişiklikleri yansıttığı bilinmektedir. ANP ise atriyumdan salgılanır ve atriyal basınç artışına bağlı olarak serum düzeyi artar. Çalışmamızda sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olmamasına rağmen BNP düzeyinde artış olması, atriyumların ANP sentezi dışında BNP sentezinde de rol aldıklarını akla getirmektedir. BNP'nin atriyum miyositlerinde de sentezlendiği ve atriyum granüllerinde ANP ve BNP'nin birlikte depolandığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.^[13] Mitral kapak darlığı olan hastalarda zamanla atriyal fonksiyonda meydana gelen bozulmaya bağlı olarak atriyal ANP ve BNP sentezinde ve dolayısıyla serum düzeylerinde artış meydana gelmektedir.

Çalışmamızda, MKD hastalarında serum ANP ve BNP düzeyleri, fonksiyonel kapasite, TPAB ve SAVi ile ilişkili bulundu. Mitral kapak alanı ile BNP ilişkili iken, ANP ilişkisi göstermedi. Natriüretik peptid düzeylerinin kapak hastalıklarında arttığı ve bu artışın hastalık ciddiyeti ve ekokardiyografik parametrelerle ilişkili olduğu bildirilmiştir.^[4,9,10,12] Ancak, Nakamura ve ark.^[2] MKD hastalarında bazal BNP düzeylerinin

sol ventrikül diyastol sonu basıncı dışında diğer parametrelerle ilişkili olmadığını ve valvuloplasti sonrası düzeylerinde herhangi bir değişiklik gözlenmediğini bildirmişlerdir. Shang ve ark.^[14] ise, plazma BNP düzeylerinin sol atriyal ve pulmoner arter basınçları ile ilişkisini göstermişlerdir. Çalışmamızda da natriüretik peptid düzeylerinin sol atriyal volüm ve TPAB ile diğer parametrelerden bağımsız ilişki göstermesi, Sang ve ark.nı destekler niteliktedir. Serum ANP ve BNP düzeylerinin tekdeğişkenli analizde gözlenen fonksiyonel kapasite ile ilişkisi, çokdeğişkenli analizde gösterilememiştir. Bu durum, fonksiyonel kapasitenin esas belirleyicisinin sol atriyum fonksiyonu olduğu^[15] ve natriüretik peptidlerin fonksiyonel kapasite ile ilişkisinin sol atriyal volüme bağımlı olması ile açıklanabilir. Benzer şekilde, mitral kapak alanı ile BNP arasındaki ilişki de çokdeğişkenli analizde ortadan kalkmaktadır. Bazı çalışmalarda mitral kapak alanı ile natriüretik peptid düzeyi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir.^[16,17] Çalışmamızda da olduğu gibi, mitral kapak alanı ile natriüretik peptid arasındaki ilişki muhtemelen sol atriyum fonksiyonuna ve TPAB'ye bağlıdır. Nitekim, klinikte kapak alanı 1.5 cm^2 'nin altında olmasına karşın semptomsuz hastalar olduğu gibi, kapak alanı 1.5 cm^2 'nin üzerinde olan semptomatik hastalar da vardır. Çalışmamızın bulguları, TPAB ile natriüretik peptid düzeyleri arasındaki ilişkinin sol atriyum fonksiyonundan bağımsız olduğunu göstermektedir. Nagaya ve ark.^[18] atriyal septal defekte bağlı sağ ventrikül volüm yükü ve primer veya tromboembolik pulmoner hipertansiyona bağlı sağ ventrikül basınç yükü olan hastalarda plazma ANP ve BNP düzeylerinin arttığını göstermişlerdir. Ayrıca, bu artışlar ortalama sağ atriyal basınç, sağ ventrikül diyastol sonu basıncı ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile bağımsız ilişkili bulunmuştur.^[18] Çalışmamızda da, artan pulmoner arter basıncı, sağ ventrikül genişlemesine ve sağ ventrikül diyastol sonu ve sağ atriyum basınçlarında artışa yol açarak, natriüretik peptidlerin sol atriyumdan bağımsız bir şekilde salgılanmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda natriüretik peptid düzeyleri ile sol atriyum fonksiyonu ve TPAB arasında orta derecede ilişki gözlenmiştir. Bazı çalışmalarda ise daha ileri derecede ilişkiler bildirilmiştir.^[16,17,19] Bu farklılık, MKD sonucu uzun süre basınç ve volüm yükü altında kalan sol atriyum duvarında fibrotik dokunun giderek artışına ve natriüretik peptid salgılayacak atriyum dokusunun azalmasına bağlı olabilir.^[20] Bu nedenle, sol atriyum fonksiyonu ileri derecede bozulsa bile serum natriüretik peptid düzeyi artmayabilir. Hasta özelliklerindeki farklılıklar, çalışmalar arasın-

da gözlenen natriüretik peptid düzeyleri ile sol atriyum ve pulmoner arter basıncı arasındaki ilişkinin değişkenliğine yol açmış olabilir.

Sonuç olarak, MKD'li hastalarda artmış olan natriüretik peptid düzeyleri, MKD'nin değerlendirilmesinde ekokardiyografiye ek bilgiler sağlayabilir. Özellikle ekokardiyografik değerlendirmenin yetersiz kaldığı durumlarda hastalığın ciddiyetini değerlendirmede yol gösterici olabilir. Ayrıca, nefes darlığı veya yorgunluk gibi semptomların kapak hastalığına bağlı olup olmadığının bilinemediği durumlarda, bu peptidlerin değerlendirilmesi yararlı olabilir. Natriüretik peptidlerin MKD'de hastalığın tanısında ve ilerlemesini izlemede yer alabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Rizvi SF, Khan MA, Kundi A, Marsh DR, Samad A, Pasha O. Status of rheumatic heart disease in rural Pakistan. *Heart* 2004;90:394-9.
- Nakamura M, Kawata Y, Yoshida H, Arakawa N, Koeda T, Ichikawa T, et al. Relationship between plasma atrial and brain natriuretic peptide concentration and hemodynamic parameters during percutaneous transvenous mitral valvulotomy in patients with mitral stenosis. *Am Heart J* 1992;124:1283-8.
- Watanabe M, Murakami M, Furukawa H, Nakahara H. Is measurement of plasma brain natriuretic peptide levels a useful test to detect for surgical timing of valve disease? *Int J Cardiol* 2004;96:21-4.
- Davutoglu V, Celik 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;7:532-6.
- Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great blood vessels. 6th ed. New York: New York Heart Association; 1964.
- Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, Basnight MA. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1972-82.
- Hatle L, Brubakk A, Tromsdal A, Angelsen B. Noninvasive assessment of pressure drop in mitral stenosis by Doppler ultrasound. *Br Heart J* 1978;40:131-40.
- Remme WJ, Swedberg K. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60.
- Sutton TM, Stewart RA, Gerber IL, West TM, Richards AM, Yandle TG, et al. Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2280-7.
- Le Tourneau T, de Groote P, Millaire A, Foucher C, Savoye C, Pigny P, et al. Effect of mitral valve surgery on exercise capacity, ventricular ejection fraction and neurohormonal activation in patients with severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2263-9.
- Fukuda N, Shinohara H, Sakabe K, Nada T, Tamura Y. Plasma levels of brain natriuretic peptide in various forms of obstruction to the left ventricular outflow tract. *J Heart Valve Dis* 2003;12:333-40.
- Radziszewski W, Surdacki A, Vuorinen P, Vapaatalo H, Saari M, Uusitalo A, et al. Plasma ANP and cyclic GMP after physical exercise in patients with mitral valve disease and in healthy subjects. *Int J Cardiol* 1993;40:203-9.
- 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 Pt 2):R301-9.
- Shang YP, Lai L, Chen J, Zhang F, Wang X. Effects of percutaneous balloon mitral valvuloplasty on plasma B-type natriuretic peptide in rheumatic mitral stenosis with and without atrial fibrillation. *J Heart Valve Dis* 2005;14:453-9.
- Park S, Ha JW, Ko YG, Kim J, Kang SM, Rim SJ, et al. Magnitude of left atrial V wave is the determinant of exercise capacity in patients with mitral stenosis. *Am J Cardiol* 2004;94:243-5.
- Arat-Ozkan A, Kaya A, Yigit Z, Balci H, Okcun B, Yazicioglu N, et al. Serum N-terminal pro-BNP levels correlate with symptoms and echocardiographic findings in patients with mitral stenosis. *Echocardiography* 2005;22:473-8.
- İltumur K, Karabulut A, Yokus B, Yavuzkir M, Taskesen T, Toprak N. N-terminal proBNP plasma levels correlate with severity of mitral stenosis. *J Heart Valve Dis* 2005;14:735-41.
- Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, 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;31:202-8.
- Golbasi Z, Ucar O, Yuksel AG, Gulel O, Aydogdu S, Ulusoy V. Plasma brain natriuretic peptide levels in patients with rheumatic heart disease. *Eur J Heart Fail* 2004;6:757-60.
- Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Nishimura T, Yamada H, et al. Low dose synthetic human atrial natriuretic peptide infusion in a patient with mitral stenosis and severe pulmonary hypertension. *Jpn Circ J* 1999;63:816-8.