

Hipertrofik kardiyomiyopatide klinik seyrin öngörülmesinde plazma N-terminal pro B-tip natriüretik peptid düzeyinin rolü

The role of plasma N-terminal pro B-type natriuretic peptide to predict the clinical course of patients with hypertrophic cardiomyopathy

Dr. Fatih Bayrak, Dr. Gökhan Kahveci, Dr. Hakan Fotbolcu,
Dr. Kürşat Tigen, Dr. Bülent Mutlu, Dr. Yelda Başaran

Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, İstanbul

Amaç: Natriüretik peptidlerin hipertrofik kardiyomiyopati-deki (HK) prognostik değeri üzerine bilgilerimiz yeterli değildir. Bu çalışmada, N-terminal pro B-tip natriüretik peptidin (Nt-proBNP) HK'li olgularda hastalığın seyri ile ilişkisi araştırıldı.

Çalışma planı: Transtorasik ekokardiyografide sol ventrikülde hipertrofi (duvar kalınlığı en az 15 mm) saptanarak HK tanısı konan 61 hasta (36 erkek, 25 kadın; ort. yaş 47; dağılım 13-74) ileriye dönük olarak çalışmaya alındı. Tüm hastalardan Nt-proBNP için periferik tam kan örnekleri toplandı. Hastaların fonksiyonel kapasiteleri NYHA (New York Heart Association) sınıflandırmasına göre değerlendirildi. Hastalar ortalama 416 gün (dağılım 150-570 gün) süreyle kardiyovasküler ölüm, senkop ve kalp yetmezliği semptomlarında kötüleşme olarak tanımlan olumsuz klinik olaylar (OKO) açısından izlendi. Olumsuz klinik olayların bağımsız belirleyicisini araştırmak için tek ve çok değişkenli "stepwise Cox proportional hazard" regresyon analizi kullanıldı ve log Nt-proBNP'nin olumsuz klinik olayları göstermedeki yeterliliği ROC (receiver operating characteristic) analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: On bir hastada (%18) OKO gelişti. Bir hastada ani ölüm görüldü. Çokdeğişkenli analizde, log Nt-proBNP'nin OKO'nun tek bağımsız belirteci olduğu görüldü ($p=0.002$, %95 GA). ROC analizinde eğri alanı 0.9 bulundu. Log Nt-proBNP'nin en yüksek duyarlılık (%87) ve özgüllük (%88) gösterdiği değer 7.3 (1500 pg/ml) bulundu. Kaplan-Meier sağkalım analizinde olaysız sağkalım oranının Nt-proBNP düzeyinin 1500 pg/ml altında olan hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü.

Sonuç: Plazma Nt-proBNP düzeyi, HK'li hastalarda klinik seyrin öngörülmesinde kullanılabilecek, güvenilir ve tekrarlanabilir bir parametre olarak görünmektedir.

Anahtar sözcükler: Biyolojik belirteç/kan; kardiyomiyopati, hipertrofik/kan; ekokardiyografi, Doppler; natriüretik peptid, beyin/kan; ventriküler disfonksiyon.

Objectives: Little information exists concerning the role of natriuretic peptides in the prognosis of hypertrophic cardiomyopathy (HCM). In this study, we evaluated the value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (Nt-proBNP) in predicting clinical prognoses of patients with HCM.

Study design: On a prospective design, 61 consecutive patients (36 males, 25 females; mean age 47 years; range 13-74 years) were monitored following a diagnosis of HCM upon detection of hypertrophy of the left ventricle (at least 15 mm in thickness) by transthoracic echocardiography. Peripheral blood samples were obtained to determine Nt-proBNP levels. Functional capacity was classified according to the NYHA (New York Heart Association) system. The patients were monitored for adverse clinical events defined as cardiovascular death, syncope, or worsening of heart failure symptoms for a mean of 416 days (range 150-570 days). Independent prognostic factors of adverse clinical events were determined with the use of the univariate and stepwise multivariate Cox proportional hazard regression analysis. A receiver operating characteristic (ROC) curve was used to validate the predictive performance of log Nt-proBNP for adverse clinical events.

Results: Adverse clinical events developed in 11 patients (18%). Mortality occurred in one patient. In the multivariate analysis, log Nt-proBNP was found to be the only predictor of adverse clinical events ($p=0.002$, %95 CI). With an area of ROC curve being 0.9, the best value of log Nt-proBNP with the highest sensitivity (87%) and specificity (88%) was 7.3, equivalent to a level of 1500 pg/ml. The Kaplan-Meier analysis showed a significantly higher event-free survival in patients having a Nt-proBNP level of less than 1500 pg/ml.

Conclusion: Plasma levels of Nt-proBNP seem to be a reliable and practical parameter that can be used in predicting the clinical course of patients with HCM.

Key words: Biological markers/ blood; cardiomyopathy, hypertrophic/blood; echocardiography, Doppler; natriuretic peptide, brain/blood; ventricular dysfunction.

Geliş tarihi: 28.01.2005 Kabul tarihi: 24.02.2005

Yazışma adresi: Dr. Fatih Bayrak, Barbaros Mah. Mütevelliler Cad. Melihahanim Apt. No: 37/6 34662 Üsküdar, İstanbul.
Tel: 0216 - 326 69 69 / 1182 e-posta: dfatihbayrak@yahoo.com

Hipertrofik kardiyomiyopati (HK), klinik seyir ve belirtileri çeşitlilik gösteren genetik kardiyak bir hastalıktır.^[1-8] Bu hastalıkta kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş pek çok klinik parametre olsa da, ani ölüm ve kalp yetmezliği riski yüksek hastaların ayırt edilmesi günümüzde de çözülmesi gereken bir sorundur.

Natriüretik peptidlerin kardiyovasküler hastalıklardaki prognostik değeri ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda ilgi, B-tip natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro B-tip natriüretik peptid (Nt-proBNP) üzerine toplanmıştır. Natriüretik peptidlerin asemptomatik ve semptomatik kalp yetmezliğinde,^[9,10] akut miyokard infarktüsü sonrasında,^[11,12] akut koroner sendromlarda^[13] ve hipertansif sol ventrikül hipertrojisinde^[14] prognostik değeri gösterilmesine karşın, HK'deki prognostik değeri üzerine bilgilerimiz yeterli değildir.

Bu çalışmada, HK'li hastalarda Nt-proBNP'nin klinik seyri öngörmedeki değeri araştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Hasta grubunun özellikleri. Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarı'na başvurduktan sonra HK tanısı konan 61 hasta (36 erkek, 25 kadın; ort. yaş 47; dağılım 13-74) ileriye dönük olarak çalışmaya alındı. Tanı, hipertrofiye yol açabilecek başka bir kardiyak veya sistemik hastalık bulunmaması durumunda transtorasik ekokardiyografide sol ventrikülde hipertrofi (duvar kalınlığı en az 15 mm) saptanmasıyla kondu.^[2] Ekokardiyografik incelemeden hemen sonra ayrıntılı klinik değerlendirme yapıldı ve Nt-proBNP için periferik tam kan örnekleri alındı. Hastaların fonksiyonel kapasiteleri NYHA (New York Heart Association) sınıflandırmasına göre, laboratuvar sonuçlarından habersiz bir hekim tarafından değerlendirildi. Eşlik eden kardiyovasküler (koroner arter hastalığı, organik kalp kapak hastalığı, hipertansiyon), pulmoner veya renal hastalığı olanlar veya sağkalımı etkileyebilecek sağlık sorunu bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların 52'sinde (%85.3) asimetrik septal hipertrofi (diyastol sonu septal kalınlığının, diyastol sonu sol ventrikül posterior duvar kalınlığına oranı >1.5), dokuzunda (%14.8) konsantrik sol ventrikül hipertrofisi saptandı. Yirmi dört hastada (%39.3) istirahatte sol ventrikül çıkış yolu tıkanıklığı (>30 mmHg gradiyent) görüldü.

Ekokardiyografik inceleme. Ekokardiyografik incelemeler, Wingmed Vivid System 5 cihazında, multifrekans transduser kullanılarak yapıldı. Tüm

hastalarda standart iki boyutlu, "M-mode" ve Doppler ekokardiyografik incelemeler yapıldı. Sol ventrikül hipertrofisi daha önce yayınlanmış ölçütlere göre değerlendirildi.^[7] Sol ventrikülün herhangi bir bölgesinde ölçülen en büyük duvar kalınlığı değeri, sol ventrikül maksimum duvar kalınlığı olarak kabul edildi.^[15] Pik anlık sol ventrikül çıkış yolu gradiyenti dinlenme sırasında "continuous wave Doppler" ile değerlendirildi.

Nt-proBNP ölçümü. Ekokardiyografik incelemeden sonra, hastalara 20 dakika dinlenme süresi verildi ve daha sonra Nt-proBNP ölçümü için kan örnekleri alındı (EDTA'lı tüplere antekübital venden 10 ml). Örnekler +4 °C'de 1500 rpm'de beş dakika santrifüj edildi; elde edilen üst faz plazma örnekleri ölçüm zamanına kadar eksi 20 °C'de saklandı. Nt-proBNP analizleri Elecsys Roche Diagnostics (Mannheim, Almanya) ticari kiti kullanılarak yapıldı.

İzlem protokolü. Nt-proBNP'nin klinik seyri öngörmedeki değerinin belirlenmesi için hastalar, ortalama 416±132 gün (dağılım 150-570 gün) süreyle olumsuz klinik olaylar (OKO) açısından izlendi. Bu süre içinde, altı ay arayla kontrol klinik değerlendirmeler yapıldı ve 12 derivasyonlu EKG çekildi. Kontrole gelmeyen hastalardan telefon bağlantısıyla bilgi alındı.

Olumsuz klinik olaylar, kardiyovasküler ölüm, senkop ve kalp yetmezliği semptomlarında kötüleşme (NYHA sınıf I-II hastaların sınıf III-IV'e; sınıf III hastaların sınıf IV'e ilerlemesi ve sınıf IV hastaların ileri klinik bozulmaya bağlı hastaneye yatışı) olarak tanımlandı.

İstatistiksel analiz. Sürekli değişkenler ortalama±SD şeklinde ifade edildi. Sürekli değişkenlerin grup karşılaştırmasında two-tailed Student t-testi kullanıldı. Gerekli görülen durumlarda nonparametrik testlere başvuruldu (Mann-Whitney U-testi). Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin korelasyonu Spearman ve Pearson bağıntı analizleriyle araştırıldı. Klinik, ekokardiyografik ve hormonal parametrelerden, olumsuz klinik olayların bağımsız belirleyicisini araştırmak için, tek ve çok değişkenli "stepwise Cox proportional hazard" regresyon analizi kullanıldı. Nt-proBNP plazma düzeyi normal dağılım göstermediğinden logaritması (log Nt-proBNP) hesaplandı ve log Nt-proBNP'nin olumsuz klinik olayları belirlemedeki yeterliliği ROC analizi ile değerlendirildi. Özgüllük ve duyarlılığın optimal değerlerini belirlemek için, ROC eğrisindeki en iyi özgüllük ve duyarlılık noktasına en yakın değer belirlendi.

Log Nt-proBNP değerleri bu değerin üzerinde ve altında olan grupların olaysız sağkalım oranlarını karşılaştırmak için Kaplan-Meier sağkalım analizi yapıldı. Kullanılan istatistiksel yöntemlerde p değerinin 0.05'in altında bulunması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta özellikleri. İzlem dönemi içinde 50 hastanın (%82) kliniği stabil seyretti. Olumsuz klinik olay gelişen 11 hastanın (%18), birinde ani ölüm, birinde rekürren senkop epizodları, dokuzunda kalp yetmezliği semptomlarında kötüleşme (4 hastada NYHA sınıf II'den sınıf III'e, 5 hastada sınıf III'ten sınıf IV'e ilerleme) izlendi.

Olumsuz klinik olay gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de, bazal ekokardiyografik ve hormonal bulguları Tablo 2'de gösterildi. İki grup arasında yaş, cinsiyet, ailede ani ölüm öyküsü varlığı, sistolik ve diyastolik tansiyonlar ve kardiyoaaktif ilaç tedavileri açısından anlamlı fark izlenmedi. Bununla birlikte, OKO geçiren hastaların, bazal NYHA fonksiyonel sınıfları daha yüksekti ($p<0.0001$, Tablo 1) ve bu hastalarda senkop öyküsüne daha sık rastlandı ($p=0.027$, Tablo 1).

İki hasta grubu arasında septum diyastolik kalınlığı, posterior duvar diyastolik kalınlığı, sol ventrikül maksimum duvar kalınlığı, sol atriyum çapı, ejeksiyon fraksiyonu ve diyastolik mitral akım parametreleri açısından anlamlı fark yoktu. Ancak, OKO gelişen hastalarda, sol ventrikül çıkış yolu gradyenti

($p<0.02$) ve log Nt-proBNP değerleri ($p<0.0001$) anlamlı derecede yüksek, sol ventrikül diyastol sonu çapı ($p=0.007$) ise düşük bulundu (Tablo 2).

Plazma Nt-proBNP düzeyleri ile sol ventrikül çıkış yolu gradyenti ($r=0.44$, $p<0.001$), sol ventrikül maksimum duvar kalınlığı ($r=0.43$, $p<0.001$) ve NYHA fonksiyonel sınıflama ($r=0.38$, $p<0.004$) arasında anlamlı ilişki görüldü.

Olumsuz klinik olayların tek değişkenli ve çokdeğişkenli belirteçleri. Olumsuz klinik olaylar için yapılan tek değişkenli ve çokdeğişkenli regresyon analizlerinin sonuçları Tablo 3'te gösterildi. Tek değişkenli analizde, senkop öyküsü, log Nt-proBNP, sol ventrikül diyastol sonu çapı ve sol ventrikül çıkış yolu gradyentinin OKO açısından öngörücü faktörler olduğu belirlendi. Çokdeğişkenli analize, yukarıdaki parametreler yanı sıra, HK'de prognostik önemleri daha önceki çalışmalarda gösterilmiş olan ailede ani ölüm öyküsü, sol ventrikül maksimum duvar kalınlığı ve NYHA fonksiyonel sınıfı gibi parametreler de eklendi. Bunlar arasında, log Nt-proBNP'nin OKO için tek bağımsız öngörücü faktör olduğu görüldü.

Kaplan-Meier sağkalım analizi. Log Nt-proBNP'nin olumsuz klinik olayları belirlemedeki yeterliliği ROC (receiver operating characteristic) analizi ile değerlendirildi. Log Nt-proBNP'nin en yüksek duyarlılık (%87) ve özgüllük (%88) gösterdiği değer 7.3 ve bunun pg/ml cinsinden karşılığı 1500 olarak bulundu (Şekil 1). Kaplan-Meier sağ-

Tablo 1. Olumsuz klinik olay (OKO) açısından hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	OKO gelişen hastalar (n=11)			OKO gelişmeyen hastalar (n=50)			p^*
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Kadın cinsiyet	6	54.6		19	38.0		
Yaş			50.4±18.8			46.5±15.8	
Kan basıncı (mmHg)							
Diyastolik			74.1±14.6			76±15.9	
Sistolik			134.5±26.6			132.5±30.7	
NYHA fonksiyonel sınıfı							0.0001
I	0	0		29	58.0		
II	6	54.6		17	34.0		
III	5	45.5		4	8.0		
IV	0	0		0	0		
Senkop öyküsü	4	36.4		5	10.0		0.027
Ailede ani ölüm öyküsü	2	18.2		12	24.0		
İlaçlar							
Beta-bloker	9	81.8		42	84.0		
Verapamil	1	9.1		9	18.0		
Cordarone	1	9.1		1	2.0		

p^* : Yanlızca anlamlı değerler verilmiştir; NYHA: New York Heart Association.

Tablo 2. Olumsuz klinik olay (OKO) açısından hastaların bazal ekokardiyografik ve hormonal bulgularının karşılaştırılması

	OKO gelişen hasta (n=11)	OKO gelişmeyen hasta (n=50)	p*
Sol ventrikül maksimum duvar kalınlığı (mm)	25.7±7.4	24.0±5.4	
posterior duvar kalınlığı (mm)	16.2±10.4	12.2±5.0	
Sol atriyum çapı (mm)	46.5±7.7	46.2±8.5	
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)	74.2±11.9	76.3±8.9	
sistol sonu çapı (mm)	22±6.2	25±6.4	
diyastol sonu çapı (mm)	38.9±8.0	44.8±5.9	0.007
çıkış yolu gradiyenti (mmHg)	59.7±54.7	26.2±39.4	0.02
E dalgası maksimum hızı (m/s)	0.74±0.2	0.78±0.2	
A dalgası maksimum hızı (m/s)	0.78±0.4	0.73±0.2	
E/A dalgası oranı	1.2±0.7	1.1±0.6	
E dalgası deselerasyon zamanı (ms)	223±71	185±67	
İzovolumetrik relaksasyon zamanı (ms)	119±29	111±32	
Akım propagasyon hızı	53±18	68±31	
Sağ ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	25±6.3	25±5.3	
sistol sonu çapı (mm)	16±3.3	15±4.2	
Nt-proBNP (pg/ml)	6099.4±9258.3	775.8±739.4	0.0001
Log Nt-proBNP	8.1±1.2	6.1±1.2	0.0001

p*: Yalnızca anlamlı değerler verilmiştir.

kalım analizinde, plazma NT-proBNP düzeyleri 1500 pg/ml'nin altında olan hastalarda olaysız sağ-kalım oranının anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p<0.0001, Şekil 2).

TARTIŞMA

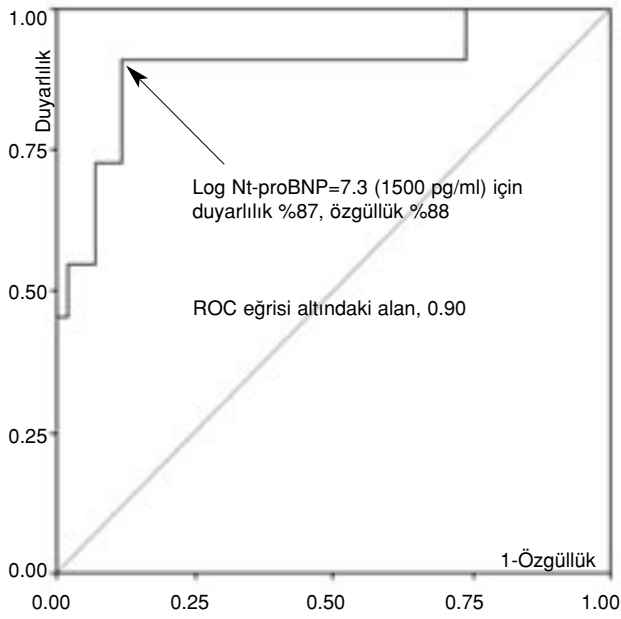
Çalışmamızda, HK'li hastalarda plazma Nt-proBNP düzeylerinin, normal sınırların üstünde olduğunu ve bu yüksekliğin NYHA fonksiyonel sınıfı, sol ventrikül çıkış yolu gradiyenti ve sol ventrikül maksimum duvar kalınlığı gibi klinik ve ekokardiyografik parametrelerle ilişkili olduğunu saptadık. Ayrıca, bu çalışmayla ilk kez, HK'de Nt-proBNP plazma düzeylerinin prognostik değeri olabileceğini ve bazal Nt-proBNP plazma düzeyleri 1500 pg/ml'nin üzerinde olan hastaların, izleyen iki yıl içinde OKO geçirme risklerinin yüksek olduğunu gösterdik.

Kardiyak bir hormon olan BNP'nin, HK'de ventriküler miyositlerdeki düzeyinin arttığı gösterilmiştir.^[16] Hipertrofik kardiyomiyopatide BNP yüksekliğinin mekanizmalarını ve klinik önemini araştıran iki çalışmada, BNP düzeyleri ile sol ventrikül çıkış yolu tıkanıklığı arasında ilişki bulunmuş ve BNP'deki yükselmeden, artmış miyokardiyal yük ve artmış sistolik duvar stresi sorumlu tutulmuştur.^[16,17] Benzer şekilde, çalışmamızda da Nt-proBNP düzeylerinin sol ventrikül çıkış yolu gradiyenti ile ilişkili olduğunu saptadık. Diğer çalışmalardan farklı olarak BNP yerine, prohormonun N-terminal parçası olan Nt-proBNP'yi kullanmamızın nedeni, Nt-proBNP'nin kardiyak hastalıklarda BNP'ye oranla daha hızlı ve daha fazla yükselmesi, yüksek stabilite göstermesi ve yarılanma ömrünün daha uzun olmasıdır. Bu özellikleriyle Nt-proBNP, kardiyak hastalık göstergesi ola-

Tablo 3. Olumsuz klinik olayların tek değişkenli ve çokdeğişkenli analizleri

	Tek değişken				Çokdeğişken			
	HR	95% GA	χ^2	p	HR	95% GA	χ^2	p
Log Nt-proBNP	2.9	1.8-4.8	17.9	0.0001	6.8	2.1-22.7	9.7	0.002
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	0.4	0.2-0.9	5.1	0.02				
Senkop öyküsü	0.23	0.06-0.8	5.4	0.02				
Sol ventrikül çıkış yolu gradiyenti (mmHg)	1.0	1.0-1.02	4.1	0.04				
Sol ventrikül maksimum duvar kalınlığı (mm)				0.46				
NYHA sınıfı				0.23				
Ailede ani ölüm öyküsü				0.65				

HR: Hazard ratio; GA: Güven aralığı.

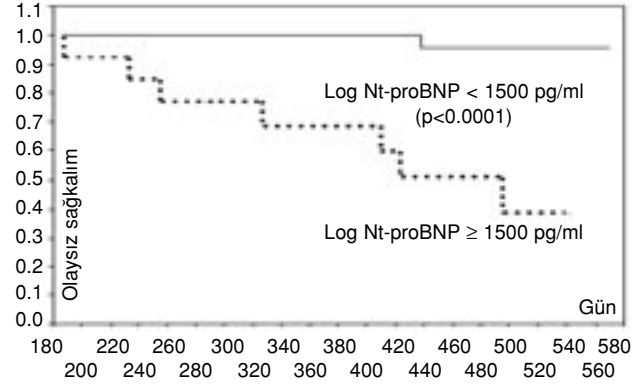


Şekil 1. Log Nt-proBNP'nin olumsuz klinik olayları belirlemedeki değerini gösteren ROC analizi.

rak BNP'den daha güçlü ve özgül bir belirteç gibi görünmektedir.^[18] Başka bir çalışmada, HK'de BNP düzeylerinin, artmış sessiz miyokardiyal iskemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[19] Daha önce yapılmış tüm çalışmalarda, plazma BNP düzeyleri, HK'de prognostik değeri olan parametreler ile korelasyon göstermektedir. Örneğin, sol ventrikül çıkış yolu tıkanıklığı ya da miyokardiyal iskemi, HK'li hastalarda hem yüksek BNP değerleri hem de kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.^[15,20]

Maron ve ark.nın^[21] yakın zamanlı bir çalışmasında, HK'li hastalarda NYHA fonksiyonel sınıfı ile BNP düzeylerinin ilişkili olduğu ve bu hastalarda semptomatik durumun değerlendirilmesinde BNP'nin yardımcı bir test olarak kullanılabilirliği gösterilmiştir. Çalışmamızda da hastaların NYHA fonksiyonel sınıflarının Nt-proBNP düzeyleri ile ilişkili olduğunu gösterdik. Ayrıca, Maron ve ark.na^[21] benzer şekilde, ciddi semptomları olan hastalarda Nt-proBNP düzeylerinin düşük olabildiğini gözlemlememiz, bu durumun Nt-proBNP'nin epizodik salınımından kaynaklanabileceğini ve prognostik değerinin, anlık semptomatik değerlendirmeden daha önemli olabileceğini düşünmemize neden olmuştur.

Çalışmamızdan önemli bir diğer gözlemimiz de, iki yıla varan izlem süresi içinde başlangıçta asemptomatik olan (NYHA sınıf I) hastaların hiçbirinde, OKO gelişmemesiydi. Bu durumdaki 29 hastanın



Şekil 2. Nt-proBNP değeri 1500 pg/ml altında ve üstünde olan hastaların olaysız sağkalımını gösteren Kaplan-Meier eğrisi.

26'sında Nt-proBNP değerleri 1500 pg/ml'nin altında idi. Nt-proBNP düzeyinin düşük olduğu bu asemptomatik grup, muhtemelen OKO gelişme riskinin de çok düşük olduğu bir hasta grubunu yansıtmaktadır. Öte yandan, ciddi semptomları olan (NYHA sınıf III-IV) ve Nt-proBNP düzeyi 1500 pg/ml'nin üzerinde bulunan hastaların tamamında OKO izlenmiştir. Bu bulgular, Nt-proBNP'nin yüksek riskli hastaları çok yüksek bir duyarlılıkla seçebildiğini de göstermektedir.

Hipertrofik kardiyomyopatide uygulanan tıbbi ve girişimsel tedavilerin Nt-proBNP düzeylerine yapabileceği etki bu çalışmanın konusu dışındadır; fakat sistolik disfonksiyonu olan hastalarda hem BNP hem de Nt-proBNP'nin tanı ve prognozun değerlendirilmesi ve tedavinin yönlendirilmesi amacıyla kullanıldığı bilinmektedir.^[22-25] Hipertrofik kardiyomyopatili hastalarda da tedavi ile Nt-proBNP düzeylerinin değişmesi beklenen bir sonuçtur. Gelecekte, Nt-proBNP'nin bu hastalarda tedavinin izlenmesinde de kullanılması mümkün gibi görünmektedir.

Bu bilgiler ışığında, Nt-proBNP plazma düzeyleri yüksek olan semptomatik HK'li hastalar OKO açısından yüksek riskli bir grubu oluşturmakta; plazma düzeyleri düşük, asemptomatik hastalar ise düşük riskli bir grubu temsil etmektedir.

Çalışmayla ilgili kısıtlılıklar, hasta sayısının az ve izlem süresinin HK için kısa olmasıdır. Çalışmamızdaki OKO'ların büyük kısmı kalp yetersizliği semptomlarında kötüleşme olarak karşımıza çıkmıştır. Sadece bir hastada karşılaşılan bir klinik sonlanım olduğu için ani ölüm riskiyle ilgili bir yorum yapamıyoruz. Yüksek Nt-proBNP düzeylerinin ani ölüm riski ile ilişkisi, daha fazla hasta içeren ve daha uzun izlem süreli çalışmalarla netlik kazanacaktır.

Sonuç olarak, plazma Nt-proBNP düzeyi, HK'li hastalarda klinik seyrin öngörülmesinde kullanılabilir, güvenilir ve tekrarlanabilir bir parametre gibi görünmektedir. Nt-proBNP düzeyleri 1500 pg/ml'nin üzerinde olan hastalarda OKO gelişme riskinin yüksek olması, bu hastaların agresif tıbbi tedavi yaklaşımlarıyla daha yakından izlenmeleri gerektiğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002;287:1308-20.
2. Klues HG, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1699-708.
3. Maron BJ, Spirito P. Implications of left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;81:1339-44.
4. Maron BJ, Olivotto I, Bellone P, Conte MR, Cecchi F, Flygenring BP, et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:301-7.
5. Klues HG, Maron BJ, Dollar AL, Roberts WC. Diversity of structural mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992;85:1651-60.
6. Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S, Nagasaki F, Nakanishi S, Takatsu F, et al. Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (apical hypertrophy): ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. *Am J Cardiol* 1979;44:401-12.
7. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO 3rd, Leon MB, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy (2). *N Engl J Med* 1987;316:844-52.
8. Hecht GM, Klues HG, Roberts WC, Maron BJ. Coexistence of sudden cardiac death and end-stage heart failure in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:489-97.
9. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Mabuchi N, Hayashi M, et al. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. *Eur Heart J* 1999;20:1799-807.
10. 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.
11. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, 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.
12. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996;93:1963-9.
13. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-21.
14. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens* 2004;22:1597-604.
15. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;348:295-303.
16. Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, Miyamae M, Fujiwara T, Suga S, et al. Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993;88:372-80.
17. Briguori C, Betocchi S, Manganelli F, Gigante B, Losi MA, Ciampi Q, et al. Determinants and clinical significance of natriuretic peptides and hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001;22:1328-36.
18. Seino Y, Ogawa A, Yamashita T, Fukushima M, Ogata K, Fukumoto H, et al. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:295-300.
19. Nakamura T, Sakamoto K, Yamano T, Kikkawa M, Zen K, Hikosaka T, et al. Increased plasma brain natriuretic peptide level as a guide for silent myocardial ischemia in patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1657-63.
20. Cecchi F, Olivotto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003;349:1027-35.
21. Maron BJ, Tholakanahalli VN, Zenovich AG, Casey SA, Duprez D, Aepli DM, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide assay in the assessment of symptomatic state in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004;109:984-9.
22. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Frieos F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide

- predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation* 2004;110:2168-74.
23. Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, Castro A, Martins L, Cerqueira-Gomes M. Evaluation of brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure. *Cardiology* 2000;93:19-25.
24. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96:509-16.
25. Hobbs FD, Davis RC, Roalfe AK, Hare R, Davies MK, Kenkre JE. Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. *BMJ* 2002;324:1498.