

Diyastolik kalp yetersizliği tanısında N-terminal B-tipi natriüretik peptidin yeri: Ekokardiyografi bulguları ile karşılaştırma

The diagnostic value of N-terminal B-type natriuretic peptide in diastolic heart failure: comparison with echocardiographic findings

Dr. Aylin Tuğcu, Dr. Özlem Yıldırım Türk, Dr. Saide Aytekin¹

Florence Nightingale Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, İstanbul; İstanbul Bilim Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç: N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptidin (NT-proBNP) sol ventrikül (SV) hipertrofisi yokluğunda diyastolik kalp yetersizliği (DKY) tanısındaki öngördürücü değeri araştırıldı.

Çalışma planı: Çalışmaya, akut pulmoner ödem ile başvuran, başvuru anında SV ejeksiyon fraksiyonu (EF) >%50 olan ve takiplerde en az altı ay stabil seyreden, DKY'li 33 hasta (17 erkek, 16 kadın) alındı. Kontrol grubunu, sol ventrikül kütle indeksleri (SVKİ) DKY grubuna eşit, EF >%50 olan ve kardiyak yakınması bulunmayan 18 hipertansif hasta (9 erkek, 9 kadın) oluşturdu. Tüm hastaların plazma NT-proBNP düzeyleri ölçüldü. Ekokardiyografide ölçülen mitral akım Doppler zirve erken diyastolik hızın, mitral anülüs seviyesindeki erken diyastolik miyokart hızına oranı (E/E') ile NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: NT-proBNP düzeyleri DKY grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (293.4±52.1 pg/ml ve 123.1±23.5 pg/ml; p=0.043). Diyastolik fonksiyon bozukluğu (DFB) derecesi açısından, NT-proBNP düzeyi, gecikmiş gevşeme olan hastalarda (n=24) kontrollerden farklı değilken, psödonormal (n=5) ve restriktif DFB'li (n=4) hastalarda anlamlı derecede yüksekti (p=0.011). ROC analizinde, NT-proBNP'nin ≥490 pg/ml olmasının DKY'yi saptamadaki duyarlılığı %40, özgüllüğü %94 bulundu. Ortalama E/E' oranı, gecikmiş gevşeme, psödonormal ve geri dönüşsüz restriktif DFB'li hastalarda sırasıyla 5.4, 15.4 ve 17.6 bulundu (p=0.0001). Tüm hastalar (n=51) E/E' değerlerine göre üç gruba ayrıldığında (E/E'<8; E/E'=8-15; E/E'>15) E/E' >15 olan hastalarda NT-proBNP değerleri anlamlı derecede yüksek idi (p=0.0001). E/E' ile NT-proBNP arasında ileri düzeyde anlamlı ilişki bulundu (r=0.761, p=0.001). ROC analizinde, NT-proBNP'nin 269.1 pg/ml'lik eşik değerinin E/E' >15 saptamadaki duyarlılığı %90, özgüllüğü %73 idi. Lojistik regresyon analizinde, sol atriyum çapı (p=0.018) ve E/E' (p=0.05) NT-proBNP değerini bağımsız olarak etkilemekteydi.

Sonuç: NT-proBNP düzeyleri DKY'li hastalarda, SVKİ'den bağımsız olarak, yüksektir. NT-proBNP, sistolik fonksiyonları korunmuş ve semptomatik hipertansif hastalarda SV diyastol sonu basıncı hakkında iyi bir tahmin sağlayabilir.

Anahtar sözcükler: Ekokardiyografi, Doppler; kalp yetersizliği, diyastolik/kanı; natriüretik peptid; beyin; ventrikül fonksiyonu, sol.

Objectives: We investigated the value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) to diagnose diastolic heart failure (DHF) without left ventricular (LV) hypertrophy.

Study design: The study included 33 patients (17 males, 16 females) with DHF, who had acute pulmonary congestion and LV ejection fraction (EF) >50% on admission, and were stable for at least six months of follow-up. The control group consisted of 18 hypertensive patients (9 males, 9 females) without cardiac symptoms, whose LV mass indices matched the study group, and EF was >50%. Plasma NT-proBNP levels were measured and all patients were evaluated by echocardiography to examine the relationship between NT-proBNP levels and the ratio of peak early diastolic mitral velocity to peak early diastolic mitral annular velocity (E/E').

Results: NT-proBNP levels were significantly increased in the DHF group (293.4±52.1 pg/ml vs. 123.1±23.5 pg/ml, p=0.043). Concerning the severity of diastolic dysfunction and NT-proBNP levels, patients with delayed relaxation (n=24) did not differ from the controls, whereas those with pseudonormal (n=5) and restrictive (n=4) forms had significantly elevated NT-proBNP levels (p=0.011). In ROC analysis, an NT-proBNP level of ≥490 pg/ml predicted DHF with 40% sensitivity and 94% specificity. The mean E/E' values were 5.4, 15.4, and 17.6 in patients with delayed relaxation, pseudonormal, and restrictive forms, respectively. When all the patients were examined in three groups according to the E/E' values (E/E'<8; E/E'=8-15; E/E'>15), those having E/E' >15 had significantly higher NT-proBNP levels (p=0.0001). There was a highly significant relationship between E/E' and NT-proBNP (r=0.761, p=0.001). In ROC analysis, a threshold of 269.1 pg/ml for NT-proBNP predicted E/E' >15 with 90% sensitivity and 73% specificity. In logistic regression analysis, left atrial diameter (p=0.018) and E/E' (p=0.05) were independent factors affecting the NT-proBNP level.

Conclusion: Plasma NT-proBNP levels are elevated in DHF independently from LV hypertrophy. NT-proBNP levels provide estimation of LV end-diastolic pressure in symptomatic hypertensive patients with preserved systolic LV function.

Key words: Echocardiography, Doppler; heart failure, diastolic/ diagnosis; natriuretic peptide, brain; ventricular function, left.

Geliş tarihi: 17.10.2008 Kabul tarihi: 26.12.2008

Yazışma adresi: Dr. Saide Aytekin. Abide-i Hürriyet Cad., No: 290, 34381 Çağlayan, İstanbul.
Tel: 0212 - 224 49 50 / 4038 e-posta: saideaytekin@gmail.com

Kalp yetersizliği (KY) olan hastaların büyük bir kısmında, sol ventrikül (SV) sistolik fonksiyonlarının normal olduğu, hastane kaynaklı birçok rapor tarafından belgelenmiştir.^[1] Dört ayrı epidemiyolojik araştırma da, toplumdaki KY'li hastaların neredeyse yarısının normal SV sistolik fonksiyonlarına sahip olduğunu doğrulamıştır.^[2-5] Diyastolik kalp yetersizliği olan (DKY) hastaların hastaneye tekrar yatış oranları, sistolik kalp yetersizliği (SKY) olan hastalar ile aynıdır ve KY toplam maliyetinin %25'den fazlasını DKY'nin oluşturduğu tahmin edilmektedir.^[6,7]

Vasan ve Levy, DKY'yi kesin, mümkün ve olası olarak üçe ayırmışlardır.^[8] Kesin DKY, klinik olarak KY varlığının kesin kanıtına ek olarak, KY klinik semptomlarının başlangıcından 72 saat içinde ejeksiyon fraksiyonunun (EF) \geq %50 bulunması ve kalp kateterizasyonunda diyastolik fonksiyon bozukluğu (DFB) objektif kanıtının bulunması; mümkün DKY, ilk iki ölçüt varlığında DFB'nin objektif kanıtının olmaması; olası DKY ise, ilk ölçüt varlığında, \geq %50 olan EF'nin KY başlangıcından 72 saat içinde değerlendirilememesi şeklinde tanımlanmaktadır. Tanı girişimsel bir yöntemi içerdiğinden, klinik kullanımda pratik değildir. Bu nedenle, DKY tanısında girişimsel olmayan, yeni görüntüleme yöntemlerinin ve biyokimya testlerinin değerini araştıran çalışmalara ihtiyaç duyulmuştur.

Konvansiyonel ekokardiyografi ile değerlendirilen mitral akım Doppler zirve erken diyastolik akım hızının, doku Doppler görüntüleme (DDG) ile değerlendirilen zirve erken diyastolik miyokart hızına oranı (E/E') SV dolun basınçları ile iyi bir ilişki göstermektedir.^[9] Bu oranın >15 olması, artmış sol atriyum (SA) basıncı açısından ileri derecede özgül bulunurken, E/E' <8 olması, SA basıncının normal olması açısından ileri derecede duyarlı bulunmuştur.^[10] E/E' oranının duyarlılığı, sinüs taşikardili, atriyal fibrilasyonlu, hipertrofik kardiyomyopati ve kalp nakli geçiren hastalarda da onaylanmıştır.^[11-14]

Son zamanlarda, B-tipi natriüretik peptidin (BNP), DKY tanısı konmasında yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır.^[15,16] Diyastolik kalp yetersizliğinde BNP'nin değeri SKY'ye oranla daha düşük bulunsa da, yeterli düzeyde arttığı belirlenmiştir. Ancak, çalışmaların çoğunda hastaların sol ventrikül kütle indeksi (SVKİ) bakımından eşitlenmediği görülmektedir.^[17] Yapay ortamda ve canlıda yapılan çalışmalar BNP üretimi ile miyosit hipertrofisi arasında yakın bir ilişki gösterdiğinden, DKY'de BNP değerlerinin SVKİ'den bağımsız olarak yükselip yükselmediğini belirlemek önemlidir.^[18,19]

Çalışmamızın tasarlanmasında amaçlanan şunlardı: (i) N terminal B tipi natriüretik peptidin (NT-proBNP) SVKİ'den bağımsız olarak DKY tanısındaki yerini ortaya koymak, (ii) DFB derecelerine göre NT-proBNP değerlerini karşılaştırmak, (iii) E/E' oranı ile ortalama SV diyastol sonu basıncı ilişkili olduğundan ve NT-proBNP düzeylerinin ventrikül basıncını yansıttığı bilindiğinden, E/E' oranları ile NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmaya yaşları 50 ile 88 arasında değişen 51 hasta (26 erkek, 25 kadın; ort. yaş 70 ± 10) alındı.

Hasta seçimi. Diyastolik kalp yetersizliği grubu için, Ocak 2000 ile Haziran 2004 tarihleri arasında hastanemiz acil servisinde teleradyografi ile doğrulanan, kesin pulmoner ödem tanısı konan 1211 hastanın tıbbi kayıtları incelendi. Gruba alınma ölçütleri, başvuru anında EF'nin \geq %50 ve kalp toraks indeksinin $<$ %50 olması, KY semptomlarının diüretik ve/veya vazodilatör ajanlar ile düzelmesi; dışlanma ölçütleri ise, akut koroner sendrom, atriyal fibrilasyon, doğuştan kalp hastalığı, ileri derecede kapak lezyonları, serum kreatinin >2 mgr/dl, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ve son altı ay içinde akut pulmoner ödem öyküsünün olması idi. Bu ölçütlere uyan 33 hasta (17 erkek, 16 kadın) DKY grubunu oluşturdu.

Kontrol grubu için, aynı tarihler arasında rutin ekokardiyografik inceleme için hastanemize sevk edilen 953 hastanın tıbbi kayıtları incelendi. Bu hastalar arasından EF \geq %50, yaş >50 ve DKY grubuna eşit SVKİ olan 18 hasta (9 erkek, 9 kadın) kontrol grubuna seçildi. Bu grup için dışlanma ölçütleri, KY semptomlarının, ekokardiyografik değerlendirmede DFB'nin ve DKY grubundaki dışlanma ölçütlerinin olması idi.

Çalışma etik kurul tarafından onaylandı ve tüm hastalar çalışma hakkında bildirilerek kendilerinden yazılı onay alındı.

Hastaların genel demografik özellikleri ve risk faktörleri incelendi. Hastaların KY fonksiyonel sınıflaması, NYHA (New York Heart Association) ölçütlerine göre subjektif olarak değerlendirildi.^[20] Diabetes mellitus, ADA (American Diabetes Association) ölçütlerine uygun olarak, hastanın açlık kan şekerinin rastgele bakılan bir zamanda >126 mgr/dl ve oral glikoz tolerans testinde ikinci saat glikoz değerinin ≥ 200 mgr/dl olması olarak tanımlandı.^[21]

Hiperkolesterolemi, ATP III (Adult Treatment Panel) kılavuzuna uygun olarak, total kolesterolün ≥ 200 mgr/dl veya LDL-kolesterolün ≥ 100 mgr/dl ölçülmesi veya hastanın lipid düşürücü ilaç kullanıyor olması olarak kabul edildi.^[22] Hipertansiyon, JNC VII (Joint National Commitee) kılavuzuna uygun olarak, sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması veya hastanın tansiyon düşürücü ilaç kullanıyor olması şeklinde tanımlandı.^[23] Birinci derece akrabalarından, 55 yaşından küçük erkeklerde, 65 yaşından küçük kadınlarda koroner arter hastalığı öyküsü varlığı, aile öyküsü olarak kabul edildi.^[22] Hastaların kullandığı ilaç tedavileri kaydedildi.

Ekokardiyografi ölçümleri. Tüm hastalar istirahat halinde, 45° sol yan yatar pozisyonunda incelendi. M-mod, ikiboyutlu ve renkli akım Doppler kayıtları Acuson Sequoia C256 ekokardiyografi cihazında (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA, ABD), 2.5-3.5 MHz'lik transdüserler kullanılarak yapıldı. Gerekliğinde harmonik görüntüleme kullanıldı. Parasternal kısa ve uzun eksen görüntüleri ile, apikal dört boşluk ve iki boşluk pozisyonunda iki planlı görüntüleme yapıldı.^[24] Nabız dalgalı Doppler spektral kayıtları, apikal dört boşluk görüntüde mitral kapak uçlarına ve sağ üst pulmoner vene 4 x 4 mm'lik örnek volüm yerleştirilerek elde edildi. Bölgesel duvar hareketleri dikkatle incelendi. Fraksiyonel kısalma (FK) ve SVKİ, M-mod'da SV duvar kalınlığı ve diyastol sonu ile sistol sonu çapların ölçülmesi ile hesaplandı.^[25] Sol ventrikül sistolik volümleri, diyastolik volümleri ve EF, iki planlı apikal (2 ve 4 boşluk) görüntülerde, modifiye Simpson yöntemi kullanılarak hesaplandı.^[26] Üç kalp döngüsünden elde edilen mitral nabız Doppler akımları kullanılarak erken diyastolik akım (E), geç diyastolik akım (A), yavaşlama zamanı (DZ), izovolumetrik gevşeme zamanı (İVGZ) hesaplandı. Kalp döngüsü sırasında pulmoner venöz akımın en yüksek sistolik (PVs) ve diyastolik (PVd) hızları alındı. Pulmoner venöz atriyal ters akım (AR), elektrokardiyografideki P dalgasından sonra pulmoner vene olan ters akımın en yüksek değeri olarak kabul edildi. Apikal dört boşluk görüntüsünde, yüksek frekanslı sinyalleri hesaba katmayan ayarlar yapıldıktan sonra, mitral anülüs seviyesindeki DDG elde edildi. Beş milimetrelik örnek volüm lateral ve mediyal anülüs seviyesine yerleştirilerek, takip eden üç kalp döngüsü boyunca pik sistolik hız (S'), erken diyastolik hız (E') ve geç diyastolik hız (A') ölçüldü.^[27] Diyastolik fonksiyon bozukluğu üç kategoride sınıflandırıldı.^[28] (i) Bozulmuş gevşeme: <55 yaş için, E/A <1 veya DZ >220 msn ve >55 yaş için, E/A <0.8 ve DZ >220 msn;

(ii) psödonormal DFB: E/A 1-2 ve DZ 150-200 msn'ye ek olarak, PVd/PVs >1.5 veya AR ≥ 35 cm/sn veya AR süresi > A süresi + 30 msn veya E/A oranının Valsalva manevrası ile E/A <1'e dönmesi veya DDG'de E/E' >10 parametrelerinden birinin olması; (iii) Restriktif DFB: DZ <150 msn ile takip edenlerden birinin varlığı: E/A >2, İVGZ <60 msn, PVd/PVs >1.5, AR ≥ 35 cm/sn veya AR zamanı > A zamanı + 30 ms. E/A oranının Valsalva manevrası ile değişimine göre restriktif DFB ikiye ayrıldı: Hastalar, Valsalva manevrası ile E/A oranı küçülüyor ise geri dönüşümlü restriktif DFB, E/A oranı değişmiyor ise geri dönüşümsüz restriktif DFB olarak sınıflandırıldı.

Doku Doppler görüntüleme ile lateral mitral anülüs seviyesinden elde edilen E/E' oranı SV dolum basıncını hesaplamak için kullanıldı. Hastalar E/E' oranlarına göre üç gruba ayrıldı: E/E' <8, E/E'=8-15, E/E' >15.

Ekokardiyografik değerlendirmelerin tümü NT-proBNP düzeylerinden habersiz, deneyimli bir kardiyolog tarafından gerçekleştirildi.

Laboratuvar yöntemleri. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ölçümü için gerekli olan biyokimyasal parametrelerden albümin (Alb) *bromocresol green* yöntemi, kreatinin (Cr) *compensated Jaffe* yöntemi ve kan üre nitrojeni (BUN) üreaz yöntemi ile ölçüldü.

Ekokardiyografi işleminden önce, en az 20 dakika sırtüstü pozisyonunda istirahat etmiş olan hastanın periferik veninden 10 ml kan örneği alındı. Örnekler 500 IU/ml aprotinin içeren EDTA'lı tüplere kondu ve 4 °C'de santrifüj edilip, plazma ayrıştırıldıktan sonra, -30 °C'de analiz yapılıncaya kadar saklandı. Plazma NT-proBNP düzeyi, Elecsys 2010 kiti kullanılarak elektrokemilüminesans yöntemi (Roche Diagnostics, Basel, İsviçre) ile ölçüldü. Çalışmamızda, BNP'den daha duyarlı, özgül ve stabil olması nedeniyle NT-proBNP'nin ölçülmesine karar verildi.^[29]

Renal fonksiyonların değerlendirilmesi. NT-proBNP düzeyi GFR'den etkilendiği için tüm hastaların GFR'si ölçüldü ve MDRD formülü (Modification of Diet in Renal Disease) ile hesaplandı.^[30]

İstatistiksel değerlendirme. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, standart sapma) yanı sıra, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Student t-testi, ikiden fazla grup karşılaştırılmasında (DFB, E/E', E/A sınıflamasına göre NT-proBNP değerlendirmeleri) tek yönlü ANOVA testi ve farklılığa neden çıkan grubun belirlenmesinde Tukey HSD testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen

Tablo 1. Grupların özellikleri

	Kontrol grubu (n=18)			Diyastolik kalp yetersizliği (n=33)			p
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Yaş			66±10			71±8	0.100
Cinsiyet							0.918
Kadın	9	50.0		16	48.5		
Erkek	9	50.0		17	51.5		
Kalp hızı (atım/dk)			73±18			75±15	0.634
Beden kütle indeksi (kg/m ²)			29.6±4.8			29.9±4.4	0.958
Glomerüler filtrasyon hızı (%)			70±12			66±14	0.696
Plazma NT-proBNP (pg/ml)			123.1±23.5			293.4±52.1	0.043
İlaç kullanımı							
Beta-bloker	9	50.0		13	39.4		0.465
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü	10	55.6		14	42.4		0.369
Anjiyotensin reseptör blokeri	4	22.2		10	30.3		0.537
Kalsiyum kanal blokeri	8	44.4		17	51.5		0.629
Diüretik	5	27.8		10	30.3		0.850
Klinik öykü							
Hipertansiyon	18	100.0		33	100.0		1.000
Diyabet	2	11.1		4	12.1		0.915
Hiperlipidemi	9	50.0		17	51.5		0.918
Sigara	3	16.7		8	24.2		0.530
Aile öyküsü	1	5.6		3	9.1		0.558
NYHA sınıfı							
I	18	100.0		11	33.3		
II	–			6	18.2		0.001
III	–			16	48.5		
Sistolik kan basıncı (mmHg)			158±16			162±25	0.571
Diyastolik kan basıncı (mmHg)			92±9			91±12	0.827

parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi ve Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkiler Pearson ilişki analizi ile araştırıldı. Veri olarak NT-proBNP düzeyleri gerçek konsantrasyon değerleri ile sunulmasına karşın, NT-proBNP düzeyleri normal dağılım göstermediği için analizler logaritmik transformasyon değerleriyle yapıldı. NT-ProBNP için eşik değer belirlemede ROC (receiver operating characteristic) analizi kullanıldı. NT-proBNP'nin tanıda tek başına kullanım değeri, ekokardiyografi verilerinden elde edilen DKY ve E/E' oranları ROC analizi kullanılarak karşılaştırıldı. Bu alandaki sonuçlar eğri altında kalan alan (EAA) ve %95 güven aralığı olarak belirtildi. NT-proBNP değerine bağımsız etki eden ekokardiyografik parametrelerin araştırılmasında, EF, SA boyutu, DZ, İVGZ, AR süresi ve E/E' parametreleri kullanılarak geriye doğru elemeli lojistik regresyon analizi uygulandı. Modelde sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi. Tüm hesaplamalar SPSS 11.5 istatistik programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Kontrol grubu ve DKY grubunun hasta özellikleri Tablo 1'de, ekokardiyografi verileri ise Tablo 2'de özetlendi. Diyastolik kalp yetersizliği grubundaki tüm hastalarda ekokardiyografi ile değerlendirilen DFB saptandı. Diyastolik fonksiyon bozukluğunun sınıflaması şöyledi: 24 hastada (%72.7) bozulmuş gevşeme; 5 hastada (%15.2) psödonormal DFB; 1 hastada (%3) geri dönüşümlü restriktif DFB; 3 hastada (%9.1) geri dönüşümsüz restriktif DFB.

Plazma NT-proBNP düzeyleri DKY grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (293.4±52.1 pg/ml ve 123.1±23.5 pg/ml; p=0.043). Diyastolik fonksiyon bozukluğu derecesine göre değerlendirildiğinde, gecikmiş gevşeme olan hastalarda NT-proBNP konsantrasyonu 147.9±3.3 pg/ml, psödonormal DFB olan hastalarda 1348.9±0.7 pg/ml, geri dönüşümlü restriktif DFB olan hastada 2137 pg/ml, geri dönüşümsüz restriktif DFB olan hastalarda ise 2754.2±1.6 pg/ml idi. Psödonormal DFB ve restriktif DFB olan hastalarda NT-proBNP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek idi

Tablo 2. Ekokardiyografik verilerin karşılaştırılması

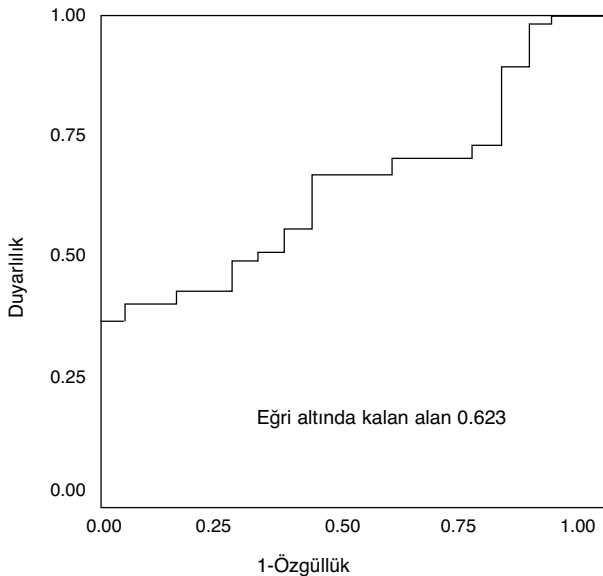
	Kontrol grubu (n=18)	Diyastolik kalp yetersizliği (n=33)	p
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)	64±5	60±5	0.011
İnterventriküler septum kalınlığı (mm)	13.0±1.0	14.1±1.0	0.234
Sol ventrikül arka duvar kalınlığı (mm)	13.6±0.6	13.9±1.2	0.292
Sol atriyum boyutu (mm)	37.6±3.6	40.5±4.2	0.016
Sol ventrikül kütle indeksi (gr/m ²)	315.5±52.0	359.3±95.1	0.077
E/A oranı	1.01±0.07	1.02±0.64	0.942
Yavaşlama zamanı (msn)	194.8±43.3	258.1±69.4	0.0001
İzovolümik gevşeme zamanı (msn)	80.3±11.0	107.9±27.0	0.0001
AR süresi (msn)	13.00±13.21	53.64±19.77	0.0001
E/E'	5.61±2.06	8.33±5.31	0.042

AR süresi: Pulmoner venöz ters atriyum hızı süresi; E/A: Mitral zirve erken diyastolik akımın zirve geç diyastolik akıma oranı; E/E': Mitral zirve erken diyastolik akımın mitral lateral anülüs zirve erken miyokart hızına oranı.

(p=0.011). Gecikmiş gevşeme olan hastalar ile kontrol grubu arasında NT-proBNP değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

NT-proBNP'nin DKY saptamadaki duyarlılık ve özgüllüğü ROC eğrisi ile değerlendirildi (Şekil 1). Diyastolik kalp yetersizliğini saptamada EAA 0.623 olarak hesaplandı (p=0.03). NT-proBNP konsantrasyonunun 490 pg/ml ve üzerinde olmasının DKY'yi saptamadaki duyarlılığı %40, özgüllüğü %94, pozitif öngörü değeri %93, negatif öngörü değeri %46, doğruluk oranı %59 bulundu.

ROC eğrisi ile saptanan 490 pg/ml'lik eşik değere göre, kontrol grubu ile DKY grubu karşılaştırıldığında, kontrol grubunun %94.4'ünde (17/18), DKY grubunda ise bozulmuş gevşeme olan hastaların



Şekil 1. NT-proBNP'nin diyastolik kalp yetersizliğini saptamadaki öngördürücü etkisi olarak farklı seviyelerdeki duyarlılık ve özgüllüğü.

%79.2'sinde (19/24) NT-proBNP değerlerinin 490 pg/dl'nin altında olduğu gözlemlendi. Psödonormal DFB'li hastaların %80'inde (4/5), restriktif DFB'li hastaların ise tamamında NT-proBNP değerleri 490 pg/ml'ye eşit veya üzerinde idi. NT-proBNP düzeyleri arttıkça DFB derecesi de artmakta idi (p=0.0001).

Doku Doppler görüntülemesi ile değerlendirilen E/E' oranlarının da DFB derecesi arttıkça yükseldiği görüldü. Gecikmiş gevşeme olan hastalarda ortalama E/E' oranı 5.4 iken, psödonormal DFB'de 15.4, geri dönüşümlü restriktif DFB'de 15.0, geri dönüşümsüz restriktif DFB'de ise 17.6 idi (p=0.0001).

E/E' değerlerine göre üç gruba ayrılan (E/E'<8; E/E'=8-15; E/E'>15) hastalardaki (n=51) NT-proBNP düzeyleri incelendiğinde, E/E' >15 olan hastalarda NT-proBNP değerlerinin diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p=0.0001; Tablo 3).

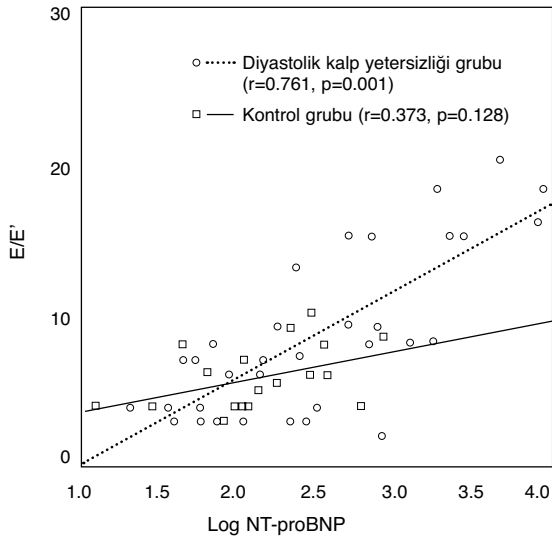
E/E' oranı ile NT-proBNP arasındaki ilişki, hem kontrol grubunda, hem de DKY grubunda incelendi. Kontrol grubunda E/E' oranları ile NT-proBNP arasında bir ilişki bulunmaz iken (r=0.373; p=0.128), DKY grubunda E/E' ile NT-proBNP arasında pozitif yönde ve ileri düzeyde anlamlı ilişki bulundu (r=0.761, p=0.001; Şekil 2).

NT-proBNP'nin E/E' >15 saptamadaki duyarlılığı ve özgüllüğü ROC eğrisi ile değerlendirildi.

Tablo 3. NT-proBNP'nin E/E' oranları ayırımına göre dağılım değerleri

E/E'	Sayı	NT-proBNP (pg/ml)	p
< 8	32	104.71±2.51	
8-15	11	309.02±3.09	
>15	8	2344.2±2.81	0.0001

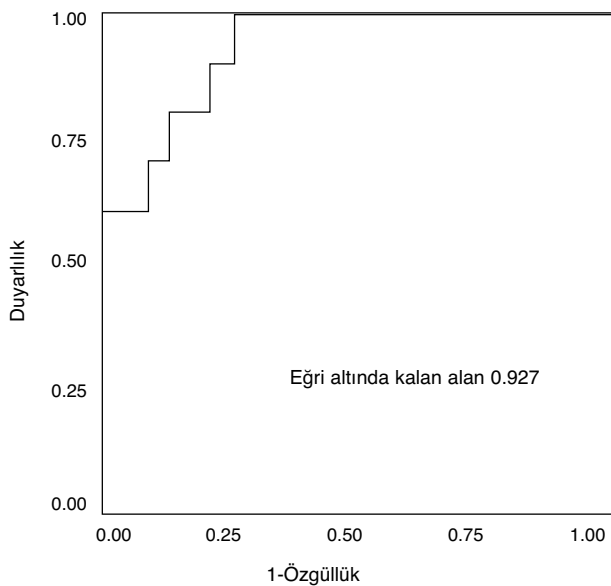
E/E': Mitral zirve erken diyastolik akımın mitral lateral anülüs zirve erken miyokart hızına oranı.



Şekil 2. Kontrol ve diyastolik kalp yetersizliği gruplarında E/E' oranı ile NT-proBNP değerleri arasındaki ilişki.

NT-proBNP'nin E/E' >15 saptamada, ROC EAA 0.927 bulundu ($p<0.001$; Şekil 3). NT-proBNP'nin 269.1 pg/ml'lik eşik değerinin duyarlılığı %90, özgüllüğü %73, pozitif öngörü değeri %45, negatif öngörü değeri %97, doğruluğu %76 idi.

NT-proBNP'ye bağımsız olarak etki eden ekokardiyografik parametreler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Lojistik regresyon modeli ileri düzeyde anlamlı bulundu ($p<0.01$, Nagelkerke R square değeri 0.650). Yapılan değerlendirme sonucunda, modelde SA çapının ($p=0.018$, %95 güven aralığı



Şekil 3. NT-proBNP'nin E/E' >15 saptamadaki öngördürücü etkisi olarak farklı seviyelerdeki duyarlılığı ve özgüllüğu.

0.001-0.498) ve E/E' oranının ($p=0.05$, %95 güven aralığı 0.643-1.008) NT-proBNP değerini bağımsız olarak etkilediği saptandı.

Ekokardiyografik ölçümler için değerlendirici içi değişkenlik <%6 bulundu.

TARTIŞMA

Kalp yetersizliğinin genellikle artmış kardiyotarasik indeks ve azalmış sistolik fonksiyon ile ilişkili olduğu düşünölmektedir. Fakat, KY sendromunun göröldüğu hastaların yaklaşık %50'sinde sistolik fonksiyonların normal veya hafif derecede bozulmuş olduğuuna dair kanıtlar vardır.^[31] Bu hastalarda tanı kesin ölçütlerle değil, dışlanma ölçütleriyle konmaktadır. Diyastolik kalp yetersizliği sıklığı yaş ile artmaktadır ve kadınlarda erkeklere oranla daha sık gözlenmektedir.^[32] Hipertansiyon ve SV hipertrofisi sıklıkla eşlik eden patolojilerdir. Sol kalp yetersizliği ile karşılaştırıldığında prognoz tam olarak bilinmemekle birlikte, uzun dönem mortalite oranları özellikle yaşlı hastalarda SKY ile benzerdir.^[33]

Diyastolik kalp yetersizliği tanı standardını kalp kateterizasyonu oluşturmaktadır. Kalp kateterizasyonuna alternatif ve uygulanması daha pratik diğer bir yöntem ekokardiyografidir. Doppler akımları, kalp içi akımları değerlendirerek kalp içi basıncı hakkında bilgi sağlar. Bunlardan en çok kullanılanı mitral akım Doppler incelemesidir. Fakat, taşıdığı kısıtlamalar nedeniyle, pulmoner venöz akım ve DDG gibi diğer yöntemler de DFB değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Çalışmamızda hastaların DFB derecelerini her üç yöntem ile de değerlendirdik.

Tüm bu yöntemlere rağmen, DKY tanısında hala ek destekleyici yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Plazma BNP düzeylerinin değerlendirilmesi, son zamanlarda araştırılan yöntemlerden biridir. BNP ve NT-proBNP'nin SKY tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğünü gösteren çalışmalar vardır.^[34-37] Fakat, DKY tanısındaki yeri hakkında çelişkili yayımlar bulunmaktadır. Plazma BNP düzeyleri hipertansif hastalarda yüksek bulunmuştur. Bu hastalardaki artmış BNP düzeylerinin SVKİ artışına bağlı olduğu düşünölmüştür.^[38,39]

Almeida ve ark.nın^[40] yaptığı bir çalışmada, hipertansif hastalarda SVKİ ile BNP arasında bir ilişki bulunmakla birlikte, SVKİ'nin BNP düzeyinin yükselmesine etki eden tek değişken olmadığı gösterilmiştir. Anılan çalışmada, hipertansif hastalardakine benzer SVKİ gösteren normotansif atletlerde BNP düzeyleri normal bulunmuştur.^[40] Wei ve ark.nın^[41] çalışmasında ise, plazma BNP düzeyleri ile SVKİ iliş-

kili bulunmasına karşın, artmış SVKİ olan ve diyastolik fonksiyonları ekokardiyografi ile normal bulunan 15 hastada BNP düzeyleri normal sınırlar içerisinde kalmıştır. Talwar ve ark.^[42] ise SVKİ ile NT-proBNP arasında ilişki bulamamışlardır. Bu çelişkileri azaltmak için, çalışmamızın kontrol grubundaki SVKİ'yi, DKY grubundaki SVKİ'ye eşitledik. Çalışmamızın bulguları, SVKİ'leri DKY ve kontrol grupları arasında eşleşmiş hastalardan oluşan ve BNP değerlerini DKY grubunda anlamlı olarak yüksek bulan Yamaguchi ve ark.nın^[43] yaptığı çalışmayı desteklemektedir. Fakat, bu çalışmada hastalar DFB derecelerine göre değerlendirilmemişlerdir. Oysa, DKY zemininde hastaların DFB dereceleri farklı olabilmektedir ve BNP'deki artış DFB derecesindeki artış ile paralellik göstermektedir.^[44] Çalışmamızda da gösterdiğimiz gibi, DKY öyküsü bulunmasına rağmen, gecikmiş gevşeme olan hastaların çoğunda NT-proBNP değerleri normal değerler içerisindeydi. Bu bakımdan hastaları DFB derecelerine göre değerlendirmek önem kazanmaktadır.

Kronik renal yetersizlikte, hem BNP hem de NT-proBNP plazma düzeyleri etkilenebileceğinden, çalışmamızda kontrol grubu ile DKY grubunun GFR'lerini MDRD formülü ile hesapladık.^[45] Kontrol grubu ile çalışma grubu arasında GFR değerleri açısından anlamlı fark yoktu. İki grup arasında SVKİ, GFR ve kan basınçları arasında fark bulunmamasına rağmen, plazma NT-proBNP değerleri DKY grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu.

Çalışmamızda dikkatimizi çeken diğer bir bulgu, DKY grubunda akut pulmoner ödem semptomları geriledikten uzun bir süre sonra (>6 ay) NT-proBNP düzeylerinin hala yüksek bulunması idi. Korunmuş EF'si olan ve DKY gelişme riski bulunan hastalarda NT-proBNP düzeylerinin yüksek çıkması bu tabloya özgü olabilir. NT-proBNP'nin DKY saptamadaki duyarlılık ve özgüllüğü ROC eğrisi ile test edildiğinde, NT-proBNP düzeyinin 490 pg/ml ve üzerinde olmasının DKY'yi saptamada düşük derecede duyarlılığa (%40), fakat yüksek düzeyde özgüllüğe (%94) sahip olduğunu bulduk. Bu sonuç, klinik kullanımda NT-proBNP'nin DKY için ideal bir tarama testi olarak kullanılmayacağını düşündürmekle birlikte, ekokardiyografi gibi diğer yöntemlerle beraber kullanıldığında, tanının doğrulanması için çok yararlı bir test olabileceğini gösterebilir. Kalp yetersizliği tanısında NT-proBNP'nin bilinen klasik yüksek duyarlılık, düşük özgüllük ve yüksek öngördürücü özelliklerinden farklı olarak,^[46] çalışmamızda NT-proBNP eşik değerinin düşük duyarlılık, yüksek özgüllük ve düşük

öngördürücü özellik göstermesi hasta özelliklerinden kaynaklanıyor olabilir. Hastaların NT-proBNP değerlerinin dekompanse KY anında değil, en az altı aylık stabil bir dönemi takiben (>6 ay) değerlendirilmesi ve kontrol grubunun, önceki çalışmalardan farklı olarak, belli SVKİ'ye sahip hastaları içermesi bu sonuca neden olmuş olabilir. Çalışmamızın ikinci amacı olan, ekokardiyografik inceleme ile belirlenen DFB derecelerine göre NT-proBNP değerlerini karşılaştırmanın sonucunda, psödonormal ve restriktif DFB'li hastalarda NT-proBNP düzeylerinin önemli derecede yükseldiğini gözledik. Gecikmiş gevşeme olan hastalarda ise, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında NT-proBNP düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı. Bu sonuç, Maisel ve ark.nın^[47] hipertansif hastalarda BNP'nin DFB ile ilişkisini araştıran çalışması ile benzerlik göstermekteydi. Mottram ve ark.^[48] ise, küçük bir hasta grubunda yapılan bir çalışmada, hipertansiyon kaynaklı DFB olan hastalardaki BNP düzeylerini, diyastolik fonksiyonları normal olan hastalara oranla yüksek bulmuşlardır. Fakat, anılan çalışmada DFB olan hastaların %70'inden fazlasında BNP düzeyleri normal değerlerin içerisinde kalmıştır.^[48]

Çalışmamızda ise, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, ortalama NT-proBNP düzeyleri psödonormal DFB'li hastalarda 10 kat, restriktif DFB'li hastalarda ise 20 kat artmış bulundu. Bu değerler, kontrol grubundaki ve gecikmiş gevşeme olan hastalardaki plazma NT-proBNP değerlerinin çok üzerindeydi. Bunun nedeni, diğer çalışmaların hipertansiyon kaynaklı DFB hastalarını içermesi olabilir. Bizim çalışmamız, farklı olarak, DKY zemininde gelişen DFB hastalarını kapsamaktadır.

Diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastaları ROC eğrisi ile bulduğumuz 490 pg/ml'lik eşik değere göre değerlendirdiğimizde, NT-proBNP düzeyleri bu değer altında kalan hastaların çoğunun gecikmiş gevşeme DFB'si olan hasta grubunda yer aldığını gördük. Gecikmiş gevşeme DFB'si olan hastaların %80'inde NT-proBNP düzeyleri 490 pg/ml'nin altında iken, psödonormal DFB'li hastaların %80'inde ve restriktif DFB'li hastaların tümünde NT-proBNP düzeyleri 490 pg/ml'nin üzerinde bulundu. Bu bulgular, NT-proBNP değerinin 490 pg/ml'nin üzerinde olmasının özellikle ileri derecede DFB'yi öngördürebileceğini düşündürmektedir. Kalp yetersizliği öyküsü olmasına rağmen ekokardiyografik değerlendirmede hafif derecede DFB (gecikmiş gevşeme) saptanan hastalarda ise NT-proBNP'nin tanıdaki yeri kesin değildir. Türkiye koşullarında NT-proBNP maliyetinin ekokardiyografi maliyetinin yaklaşık iki katı

olduğu göz önünde bulundurarak, bu tür hastaların değerlendirilmesinde ekokardiyografik inceleme tek başına düşünülebilir.

Doku Doppler görüntüleme yöntemi ile değerlendirilen E/E' oranı, SV dolum özelliklerinin değerlendirilmesinde kullanılan girişimsel olmayan yöntemlerden biridir. Ommen ve ark.^[9] E/E' >15 olmasının, ortalama SV basıncı >15 mmHg öngörmedeki duyarlılığının %86 (%64 pozitif öngörü değeri) olduğunu bildirmişler; E/E' <8 olan hastaların %85'inde normal dolum basınçları, E/E' >15 olan hastaların ise tümünde artmış SV basıncı gözlemişlerdir. Mak ve ark.^[49] ekokardiyografik inceleme için başvuran hasta grubunda, DDG yöntemiyle BNP'nin DFB'deki yerini incelemişler ve E/E' >15 saptamada BNP'nin duyarlılığını %88, özgülüğünü %82 bulmuşlardır.

Çalışmamızda, E/E' oranlarının NT-proBNP ile iyi bir ilişki gösterdiğini gözledik. E/E' <8 olan hastalarla karşılaştırıldığında, NT-proBNP düzeyleri E/E' 8-15 olan hastalarda üç kat, E/E' >15 olan hastalarda ise 20 kat fazla idi. NT-proBNP'nin artmış dolum basıncını saptamadaki rolü ROC eğrisi ile araştırıldığında, E/E' >15 öngörmede NT-proBNP'nin %90 duyarlılık ve %73 özgüllük gösterdiğini bulduk. Sol ventrikül dolum basıncını en iyi gösteren NT-proBNP değeri 269.1 pg/ml bulundu. Çalışmamızdaki duyarlılık oranının Mak ve ark.nın^[49] bildirdiklerinden daha yüksek olmasının nedeni, hasta özelliklerinden veya BNP yerine NT-proBNP'yi kullanmış olmamızdan kaynaklanıyor olabilir.

Hasta sayısının az olması çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarından biridir. Diyastolik kalp yetersizliği grubu, hastaneye başvuru anında kesin pulmoner ödem tanısı konan, başvuru anında EF'si >%50 bulunan ve en az altı ay süreyle hastanemiz polikliniğinde stabil olarak izlenen hastalardan oluşuyordu. Bu kısıtlamayı getirmemizin nedeni, NT-proBNP değerlerinin KY tablosunda artış göstermesi ve semptomlar geriledikten sonra dereceli olarak yavaş düşmesi idi. Böylece, NT-proBNP değerlerinin dalgalanması önlenmiş olacaktı. Kontrol grubundaki hasta sayısının az olmasının nedeni ise, SVKİ'si DKY grubuna eşleşmiş, hipertansiyon öyküsü bulunan, kardiyak açıdan semptomu ve DFB'si bulunmayan hastaların nadir bulunması idi. Hasta sayısının az olmasının yanı sıra, bulgular seçilmiş bir hasta grubuna ilişkin olduğundan tüm DKY hastalarını yansıtmamaktadır. İkinci kısıtlama, hafif derecede DFB bulunan hastalarda NT-proBNP'nin tanıdaki yeri hakkında bulgularımızın yeterli açıklık getirememesidir.

Sonuç olarak, çalışmamızda NT-proBNP düzeylerini SVKİ'den bağımsız olarak, DKY grubunda anlamlı derecede yüksek bulduk. Diyastolik kalp yetersizliği grubunda DFB derecesi arttıkça, özellikle psödonormal ve restriktif DFB olan hastalarda, NT-proBNP değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükselmekte idi. Doku Doppler görüntüleme yöntemi ile elde ettiğimiz E/E' oranları ile NT-proBNP arasında pozitif yönde ileri düzeyde ilişki saptadık. Bu bulgular, DKY tanısında, özellikle ileri derecede DFB değerlendirilmesinde NT-proBNP'nin uygun bir biyokimyasal parametre olduğu fikrini destekleyebilir.

KAYNAKLAR

1. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1565-74.
2. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1948-55.
3. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;20:447-55.
4. Kupari M, Lindroos M, Iivanainen AM, Heikkilä J, Tilvis R. Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki Ageing Study. *J Intern Med* 1997;241:387-94.
5. Senni M, Tribouillooy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998;98:2282-9.
6. McDermott MM, Feinglass J, Lee PI, Mehta S, Schmitt B, Lefevre F, et al. Systolic function, readmission rates, and survival among consecutively hospitalized patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1997;134:728-36.
7. Dauterman KW, Massie BM, Gheorghide M. Heart failure associated with preserved systolic function: a common and costly clinical entity. *Am Heart J* 1998;135:S310-9.
8. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000;101:2118-21.
9. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788-94.
10. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation

- and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527-33.
11. Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA, Middleton KJ, Quiñones MA, Zoghbi WA. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue Doppler imaging. *Circulation* 1998;98:1644-50.
 12. Nagueh SF, Kopelen HA, Quiñones MA. Assessment of left ventricular filling pressures by Doppler in the presence of atrial fibrillation. *Circulation* 1996;94:2138-45.
 13. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, et al. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation* 2001;104:128-30.
 14. Mankad S, Murali S, Mandarino WA, Kormos RL, Goresan J III. Assessment of acute cardiac allograft rejection by quantitative tissue Doppler echocardiography. *Circulation* 1997;96:1-342.
 15. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002;105:595-601.
 16. Nakao S, Goda A, Yuba M, Otsuka M, Matsumoto M, Yoshida C, et al. Characterization of left ventricular filling abnormalities and its relation to elevated plasma brain natriuretic peptide level in acute to chronic diastolic heart failure. *Circ J* 2007;71:1412-7.
 17. Karaca I, Gülcü E, Yavuzkır MF, Dağlı N, İlkay E, Özbay Y, et al. B-type natriuretic peptide level in the diagnosis of asymptomatic diastolic dysfunction. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007;7:262-7.
 18. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y, et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996;28:988-94.
 19. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest* 1995;96:1280-7.
 20. Major changes made by Criteria Committee of the New York Heart Association [Editorial]. *Circulation* 1974;49:390.
 21. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003;26 Suppl 1:S5-20.
 22. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
 23. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
 24. Feigenbaum H. The echocardiographic examination. In: *Echocardiography*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1994. p. 68-133.
 25. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.
 26. Schiller NB, Acquatella H, Ports TA, Drew D, Goerke J, Ringertz H, et al. Left ventricular volume from paired biplane two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1979;60:547-55.
 27. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:1143-52.
 28. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:865-75.
 29. Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Müller S, Pachinger O, Puschendorf B, Mair J. Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin Chim Acta* 2001;310:193-7.
 30. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
 31. Banerjee P, Banerjee T, Khand A, Clark AL, Cleland JG. Diastolic heart failure: neglected or misdiagnosed? *J Am Coll Cardiol* 2002;39:138-41.
 32. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. *Cardiovascular Health Study*. *Am J Cardiol* 2001;87:413-9.
 33. Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, Shemanski L, Furberg CD, Kitzman DW, et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. The Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med* 2002;137:631-9.
 34. Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: a potential novel "white count" for congestive heart failure. *J Card Fail* 2001;7:183-93.
 35. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1349-53.
 36. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left-

- ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998;351:9-13.
37. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:379-85.
 38. Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, Ishikawa K, Ishimitsu T, Saito Y, et al. Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension* 1996;28:22-30.
 39. Kohno M, Horio T, Yokokawa K, Yasunari K, Ikeda M, Minami M, et al. Brain natriuretic peptide as a marker for hypertensive left ventricular hypertrophy: changes during 1-year antihypertensive therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Med* 1995;98:257-65.
 40. Almeida SS, Azevedo A, Castro A, Friões F, Freitas J, Ferreira A, et al. B-type natriuretic peptide is related to left ventricular mass in hypertensive patients but not in athletes. *Cardiology* 2002;98:113-5.
 41. Wei T, Zeng C, Chen L, Chen Q, Zhao R, Lu G, et al. Bedside tests of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients. *Eur J Heart Fail* 2005;7:75-9.
 42. Talwar S, Siebenhofer A, Williams B, Ng L. Influence of hypertension, left ventricular hypertrophy, and left ventricular systolic dysfunction on plasma N terminal proBNP. *Heart* 2000;83:278-82.
 43. Yamaguchi H, Yoshida J, Yamamoto K, Sakata Y, Mano T, Akehi N, et al. Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:55-60.
 44. Grewal J, McKelvie R, Lonn E, Tait P, Carlsson J, Gianni M, et al. BNP and NT-proBNP predict echocardiographic severity of diastolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2008;10:252-9.
 45. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:571-9.
 46. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95:948-54.
 47. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Gardetto N, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001;141:367-74.
 48. Mottram PM, Leano R, Marwick TH. Usefulness of B-type natriuretic peptide in hypertensive patients with exertional dyspnea and normal left ventricular ejection fraction and correlation with new echocardiographic indexes of systolic and diastolic function. *Am J Cardiol* 2003;92:1434-8.
 49. Mak GS, DeMaria A, Clopton P, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function: comparison with tissue Doppler imaging recordings. *Am Heart J* 2004;148:895-902.