

## Hipertansif hastalarda N- amino terminal prohormon beyin natriüretik peptid düzeyleri ile ilişkili faktörler

### *Factors associated with the levels of N- amino terminal prohormone brain natriuretic peptid in hypertensive population*

Hamdi Püştüroğlu<sup>1</sup>, Mehmet Ertürk<sup>1</sup>, Özgür Akgül<sup>1</sup>, Özgür Surgit<sup>1</sup>, İsmail Bolat<sup>2</sup>, Emre Akkaya<sup>1</sup>, Aydın Yıldırım<sup>1</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** N- amino terminal prohormon beyin natriüretik peptid (NT-pro BNP) ise genel popülasyonda hem kalp yetersizliği gelişimi hem de kardiyovasküler olay gelişiminin öngörücüsüdür. Biz bu çalışmada hipertansif hasta toplumunda NT-pro BNP düzeyini etkileyen faktörleri araştırdık.

**Yöntemler:** Çalışmaya yaş ortalaması 50,5 ± 10,7 olan toplam 309 hipertansif hasta alındı. Hastaların % 49,2 erkeklerden oluşmaktaydı. NT-pro BNP değeri 60 pg/dl 'nın üzerinde olanlar yüksek grup (110 kişi) 60 ve altında olanlar ise düşük grup olarak belirlendi (199 kişi). Kalp yetersizliği, orta-ileri kapak hastalığı, koroner arter hastalığı, aritmi, kronik böbrek yetersizliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar ve sekonder hipertansiyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

**Bulgular:** Sol ventrikül kitle indeksi, 24 saatlik, gündüz ve gece sistolik kan basıncı ve gece diyastolik kan basıncı yüksek grupta daha yüksek ölçülmüştü. Stepwise liner regresyon analizinde, cinsiyet, sol ventrikül kitle indeksi, yaş ve gece sistolik kan basıncının yüksek NT-pro BNP düzeylerinin bağımsız öngörücüleri oldukları tespit edildi (sırasıyla, R<sup>2</sup>=0.236, β= -0,258, P<0.001; β=0,185, P=0,006; β=0,174, P=0,010; β=0,160, p=0,015).

**Sonuçlar:** Hipertansif hastalarda, yaş, cinsiyet, sol ventrikül kitle indeksi ve gece sistolik kan basıncının yüksek NT-pro BNP düzeyininin bağımsız öngörücüleri olduğu saptandı.

**Anahtar kelimeler:** NT-pro BNP, hipertansiyon, Türk toplumu

#### ABSTRACT

**Objective:** In this study we investigated that which the factors affecting the level of N- amino terminal prohormone brain natriuretic peptid (NT-pro BNP) in hypertensive population.

**Methods:** A total of 309 hypertensive patients (mean age 50.5 ± 10.7, 49.2% male) were enrolled into the study. Lower group was defined as NT-pro BNP 60 pg/dl or low, high group was defined as NT-pro BNP 60 pg/dl higher. The patients with secondary hypertensive, heart failure, coronary artery disease, valvular diseases, chronic renal failure (serum creatinine >1.5 mg/dl, blood urea nitrogen>30 mg/dl) and chronic obstructive pulmonary disease were excluded from the study.

**Results:** Left ventricular mass index, 24-h systolic blood pressure, day systolic blood pressure, night systolic blood pressure and night diastolic blood pressure higher in high group than lower group. In stepwise linear regression analysis, a significant relation was found between sex, left ventricular mass index, age, night systolic blood pressure and higher NT-pro BNP levels (R<sup>2</sup>=0.236, β= -0.258, P<0.001, β=0.185, P=0.006, β=0.174, P=0.010, β=0.160, p=0.015 respectively).

**Conclusion:** Age, gender, left ventricle mass index and night systolic blood pressure were found as independent predictive factors on NT-pro BNP in hypertensive patients.

**Key words:** NT-pro BNP, hypertension, Turkish society

<sup>1</sup> İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi EAH, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Merkezi, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Fethiye Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Muğla, Türkiye

**Yazışma Adresi /Correspondence:** Hamdi Püştüroğlu,

Demirtaş Apt. No:3/10 Bahçelievler, İstanbul, Türkiye Email: hpusts@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 16.01.2014, Kabul Tarihi / Accepted: 25.03.2014

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2014, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

## GİRİŞ

Hipertansiyon önemli bir halk sağlığı problemidir ve birçok insan yaşamının bir bölümünde hipertansiyon gelişir [1]. Hipertansiyon kardiyovasküler hastalıklar ve kalp yetersizliği gelişimi içinde en önemli risk faktörlerinden biridir [2-5].

N-amino-terminal prohormone B-tip natriüretik peptid (NT-proBNP) ventrikül miyositlerinden ventrikül duvar stresine ve gerilimine yanıt olarak salınır [6,7]. Artmış NT-proBNP genel popülasyonda kalp yetersizliği gelişiminin ve mortalitenin önemli bir öngörücüsüdür [8]. Hem hipertansiyon hemde NT-pro BNP genel popülasyonda kalp yetersizliği ve mortalite gelişimi ile yakından ilişkilidir. Toplumsal bazlı çalışmalarda da NT-proBNP düzeyinin hipertansif bireylerde artmış olduğu gösterilmiştir [8]. Biz bu çalışmada hipertansiyon dışında ciddi sistemik ve kardiyovasküler hastalığı olmayan bireylerde NT-pro BNP düzeylerine etki eden faktörleri tanımlamaya çalıştık

## YÖNTEMLER

18 yaşın üzerindeki ardışık 309 hipertansif poliklinik hastası istanbul Mehmet Akif Ersoy hastanesi kardiyoloji bölümünde değerlendirildi. Hastaların hepsine 24-h tansiyon holter yapıldı. Hastalar deneyimli bir kardiyolog tarafından muayene edildi. Hastaların yaş ortalaması  $50,5 \pm 10,7$  yıl idi ve % 49,2 erkeklerden oluşmaktaydı. Hastalar NT-pro BNP değerlerine göre üç yüzdeye bölündü. En yüksek yüzde ( $>60$  pg/dl) yüksek grup (110 kişi), daha düşük iki yüzde ( $\leq 60$  pg/dl) ise düşük grup olarak belirlendi (199 kişi). Hipertansiyon, ofis tansiyonunun en az iki ölçümde 140/90 üzerinde, gündüz tansiyon holter sonucunun 135/85 üzerinde olması ya da antihipertansif ilaç kullanması olarak tanımlandı [9]. Diyabet, açlık kan şekerinin  $\geq 126$  mg/dL (7 mmol/L), veya tokluk kan şekerinin  $\geq 200$  mg/dL (11.1mmol/L) olması yada aktif antidiyabetik ilaç kullanması olarak tanımlandı [10]. Sigara kullanımı çalışmaya alınma anında sigara kullanması olarak tanımlandı. Vücut kitle indeksi kilonun vücut yüzey alanına bölünmesiyle hesaplandı.

İdrar albumini sabah spot idrarda bakıldı. Mikroalbuminüri idrar albumin 30-299 mg/g, makroalbuminüri ise 300 mg/g yada üzerinde olması olarak tanımlandı.

Hastaların ekokardiyografileri deneyimli bir kardiyolog tarafından Vivid 6S sistem (General Electric Vivid 6S GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) kullanılarak yapıldı. Sol ventrikül kas kitlesi M-mode ekokardiyografi ölçümleri kullanılarak Devereux ve arkadaşlarının tarif ettiği şekilde hesaplandı [11]. Sol ventrikül kas kitesi vücut yüzey alanına bölünerek sol ventrikül kas indeksi hesaplandı.

Sekonder hipertansiyon, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, kapak hastalığı, aritmisi, kronik böbrek hastalığı (serum kreatinini  $> 1,5$  mg/dl, kan üre nitrojeni  $>30$ ) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Bütün hastalardan yazılı bilgilendirme onay formu alındı ve çalışma hastanemizin etik komitesi tarafından onaylandı.

## Ayaktan kan basıncı takibi

Ayaktan kan basıncı takibi 24 saatlik tansiyon holter cihazı (Tonoport V, GE Healthcare) kullanılarak yapıldı. Tansiyon holter cihazı saat 08:00-20:00 arasında 15 dakikada bir, saat 20:00-08:00 arasında ise 30 dk bir ölçüm yapacak şekilde programlandı. Gündüz zamanı 07:00 - 23:00 arası, akşam zamanı 23:00-07:00 arası olarak tanımlandı.

## Kan örnekleri

Kan örnekleri antekubital venden sabah saat 08:00 ile 10:00 arasında 12 saatlik akşam açlığı sonrasında dipotasyum etilendinitrotetraasetik asid'li (EDTA) tüpe alınarak oda sıcaklığında saklandı. Otomatik kan sayacı (Beckman Coulter, Miami, FL) kan sayımı için kullanıldı. Diğer biyokimyasal tetkikler standart metotlar kullanılarak tespit edildi. Plazma NT-pro BNP düzeyleri cobas e411 cihazı (Roche, Alman) kullanılarak immunoassay metodu ile ölçüldü. Laboratuvarımızda NT-pro BNP referans değerleri 0-125pg/ml olarak saptanmıştır.

## İstatistik

İstatistiksel analizler SPSS 17 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan değişkenler içinse ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak verildi. Katego-

rik olan değişkenler yüzde olarak verildi. Gruplar Ki-kare ve Mann-Whitney U testlerinden uygun olanlar ile karşılaştırıldı. En az biri normal dağılımayan yada ordinal olan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar spearman testi, normal dağılımlar içinse pearson testi ile hesaplandı. NT-pro BNP normal dağılımadığı için logaritmik transformasyon yapıldı. Çok değişkenli bir lineer regresyon modeli kullanılarak ( LVMI, yüksek dansiteli lipoprotein (YDL), yaş, hematokrit, gece diyastolik kan basıncı, gece sistolik kan basıncı ve vücut kitle indeksi (VKİ) değişkenleri analize katıldı) farklı prediktörlerin NT-pro BNP düzeyleri üzerindeki bağımsız etkileri incelen-

di. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak kullanıldı.

## BULGULAR

Bütün hastaların klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri tablo 1 de gösterilmiştir. 39 hipertansif hastada NT-proBNP düzeyleri ( 0-125 pg/ml) 125pg/ml üzerinde saptandı. Sol ventrikül kitle indeksi, 24 saatlik, gündüz ve gece sistolik kan basıncı ve gece diyastolik kan basıncı yüksek grupta daha yüksek ölçülmüştü. Albüminüri yüksek grupta daha yüksek bulunmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı. Diğer klinik, demografik ve laboratuvar sonuçları her iki grupta benzerdi (Tablo1).

**Tablo 1.** Çalışma popülasyonunun klinik, demografik ve biyokimyasal özellikleri

Değişkenler	Düşük (<60 pg/ml) (n=199)	Yüksek (>60pg/ml) (n=110)	p
Yaş, yıl	48,6±10,6	53,7±10,1	0,054
Erkek cins, n (%)	53,3	41,8	0,054
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	29,8±4,1	29,5±5,2	0,611
Diyabet, n (%)	22,8	20,5	0,679
Sigara, n (%)	22,7	22,7	0,990
kreatin, mg/dl	0,8±0,1	0,8±0,2	0,650
Glukoz, mg/dl	104,7±26	107,6±30,9	0,165
Total kolesterol, mg/dl	202,4±46,6	201,4±41,7	0,857
DDL,mg/dl	135,8±38,1	130,1±38,4	0,213
YDL,mg/dl	45,1±10,9	48,7±13,5	0,130
Trigliserid, mg/dl	158,4±96,3	143,8±82	0,100
Ürik asid, mg/ml	5,2±1,2	5±1,2	0,192
Hs-CRP, ng/ml	3,1±3	3,7±3,2	0,136
NT-Pro BNP,pg/ml	28,0 (15,0-42,8)	104,1 (73,9-171,0)	<0,001
Hematokrit,%	42,1±4,3	41,3±4,2	0,122
24-h SKB, mmHg	143±14	150±18	<0,001
24-s DKB, mmHg	90,6±10	92,09±11,7	0,249
Gündüz SKP, mmHg	146,3±14,3	151,6±17,4	0,030
Gündüz DKB,mmHg	93,5±10,5	94,2±11,9	0,611
Gece SKB, mmHg	133,7±15,5	142,3±20,1	<0,001
Gece DKB, mmHg	81,4±11,3	84,8±13,6	0,020
Albuminüri, mg/dl	35,5±61,2	51,6±66	0,154
SVKİ,(g/m <sup>2</sup> )	89,8±20,6	99,5±26,5	0,030
ACE-I veya ARB, n(%)	37,1	38,5	0,825
B-Blokör, n(%)	17,3	17,7	0,941
CCB, n (%)	19,9	16,2	0,500
Diüretik, n (%)	32,2	21,3	0,840

ACE, angiotensin-converting enzyme inhibitörü; ARB, angiotensin reseptör blokörü; VKİ, vücut kitle indeksi; CCB, Ca-kanal bloker; DKB, diyastolik kan basıncı; DDL, düşük-dansiteli lipoprotein; SVKİ, sol ventrikül kitle indeksi; YDL, yüksek-dansiteli lipoprotein; Hs-CRP, high-sensitif C-reactive protein; SKB, sistolik kan basıncı.

Stepwise liner regresyon analizinde, cinsiyet, sol ventrikül kitle indeksi, yaŖ ve sistolik kan basıncının yüksek NT-pro BNP nin bağımsız öngörücüleri oldukları tespit edilmiştir ( $R^2=0.236$ ,  $\beta=-0.258$ ,  $P<0.001$ ,  $\beta=0.185$ ,  $P=0.006$ ,  $\beta=0.174$ ,  $P=0.010$ ,  $\beta=0.160$ ,  $p=0.015$  sırasıyla ) (Tablo 2).

NT-pro BNP pozitif olarak yaŖ, yüksek sensitif-C reaktif protein (hs- CRP), yüksek dansiteli lipoprotein, sol ventrikül kitle indeksi, 24-h sistolik kan basıncı, gündüz sistolik kan basıncı, gece sistolik kan basıncı ve gece diyastolik kan basınçları ile korele bulunurken hematokrit ile negatif olarak korele bulundu (Tablo 3).

**Tablo 2.** Değişkenler ile NT-proBNP arasındaki korelasyon analizi sonuçları

	r	p
Yaş	0.31	<0.001
YDL	0.19	0.001
Hematokrit	-0.18	0.001
SVKİ	0.22	0.001
Gündüz SKB	0.22	<0.001
Gece SKB	0.28	<0.001
Gece DKB	0.15	0.006
24-h SKB	0.24	<0.001
Hs-CRP	0.15	0.030
Trigliserid	-0.13	0.100
Mikroalbuminüri	0.242	0.031

DKB, diyastolik kan basıncı; DDL, düşük dansiteli lipoprotein; SVKİ, sol ventrikül kitle indeksi; YDL, yüksek dansiteli lipoprotein; Hs-CRP, high-sensitif C-reaktif protein; SKB, sistolik kan basıncı

**Tablo 3.** Stepwise liner regresyon analizi NT-pro BNP için sonuçları

	B	Standart hata	P
Yaş	0.006	0.003	0.024
Cinsiyet	-0.251	0.05	<0.001
SVKİ	0.003	0.001	0.005
Gece SKB	0.004	0.001	0.007

SVKİ, sol ventrikül kitle indeksi; SKB, sistolik kan basıncı,  $r^2=0.237$

## TARTIŖMA

Hipertansif türk toplumunda yapılan bu çalışmada yüksek NT-pro BNP düzeyleri, yaŖ, cins, gece sistolik kan basıncı ve sol ventrikül kitle indeksi ile

bağımsız olarak ilişkili bulunmuş iken yüksek dansiteli lipoprotein, hematokrit ve vucut yüzey kitle indeksi ile ilişkili bulunmamıştır.

Bu çalışmada ileri yaŖın ve kadın cinsiyetin NT-pro BNP düzeyini belirgin olarak artırdığı gözlemlendi. Bu sonuçlar daha önceki çalışma sonuçları ile uyumluydu. Muhtemelen artan yaŖla birlikte kardiyak değişikliklere bağılı olarak, kadınlarda da hormonal faktörlerle ilişkili olarak NT -pro BNP düzeyleri daha yüksekti [12].

Bir çok çalışmada hematokrit ile NT- pro BNP düzeyleri arasında ters bir ilişki rapor edilmiştir [13-16]. Düşük hematokrit düzeylerinin artan plazma volumunu yansıttığı, artan plazma volümünün ventrikül duvar stresinin artmasına neden olarak NT-pro BNP düzeylerinin artışına neden olduğu öne sürülmüştür [14-15]. Biz, çalışmamızda NT-pro BNP ile hematokrit değerleri arasında ters bir korelasyon saptamamıza rağmen hematokriti yüksek NT-pro BNP değerlerinin bağımsız bir öngörücüsü olarak saptamadık. Bunun nedeni çalışma popülasyonumuzun hematokrit ve kreatinin değerlerinin normal aralıkta bulunmasına ve kronik böbrek hastalığı olan kişileri çalışmamızdan dışlamamıza bağılı olabilir. Özellikle kronik böbrek yetersizlikli hastalarda yapılan çalışmalarda düşük hematokrit değerleri yüksek NT- pro BNP'nin bağımsız bir öngörücüsü olarak saptanmıştı [16]. Bu hasta gurubunda düşük hematokrit değerinin bir nedeni de hipervolemiye bağlanmıştır, hipervolemide ventrikül duvar gerilimini artırarak NT-pro BNP düzeylerinin artmasına neden olur [6,7,16].

Obez kişilerde NT-pro BNP düzeyleri, NT-pro BNP üretiminin azalması ve NT-proBNP klirensinin artması nedeniyle normal kilolu kişilere kıyasla daha düşük olduğu öne sürülmüştür [17]. Bu konu ile ilgili çalışma sonuçları çelişkilidir. Bazı çalışmalarda NT-pro BNP ve obezite arasında ters bir ilişki saptanırken bazılarında ise obezite ve NT- pro BNP arasında bir ilişki gözlenmedi [18,19]. Bizim çalışmamızda vucut kitle indeksi ile NT-pro BNP arasında bir ilişki gözlemlenmedi.

Mikroalbuminüri, hem diyabetik hemde diyabetik olmayan hastalarda artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Çalışmamızda NT-pro BNP ile mikroalbuminüri arasında pozitif bir korelasyon saptadık. Olsen ve arkadaşlarında NT-pro BNP ile

albuminüri arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermişlerdir [18]. Hipertansiyondaki renin anjiotensin aldesteron sisteminin aktivasyonu (RAAS) renal hipoksiye, vasokonstruksiyona, intraglomerular hipertansiyona, glomerüloskleroza ve proteinüriye neden olur [20]. Albuminüri sadece subklinik böbrek hasarının bir göstergesi değil kronik böbrek hastalığının ciddiyetinin derecesi ve generalize endotelial disfonksiyonunda bir işaretidir [21]. Endotel disfonksiyonunda vasküler kompliyansı azaltarak rezistans ve doluş basınçlarını artırabilir. Buda mikroalbuminüri hipertansif hastalarda NT-pro BNP düzeyinin artmasına neden olabilir.

Hipertansiyon kalp yetersizliği ve kronik böbrek hastalığı gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biridir. 2013 ESC hipertansiyon kılavuzunda sistolik kan basıncının diyastolik kan basıncından daha iyi bir prognostik gösterge olduğu belirtilmiştir [22]. Aynı kılavuzda kardiyovasküler olayları öngörmeye gece kan basıncının da gündüz kan basıncından daha güçlü bir belirteç olduğu belirtilmiştir [23,24]. Bizim çalışmamızda da sistolik ve gece kan basınçlarının diyastolik ve gündüz kan basınçlarına göre yüksek NT-pro BNP düzeyleriyle daha yakın ilişkili olduklarını gözlemledik. Lineer regresyon analizinde de gece sistolik kan basıncının yüksek NT-pro BNP düzeyinin bağımsız bir öngörücüsü olduğunu saptadık.

Sol ventrikül kitle indeksi en sık bakılan hipertansif organ hasarı belirteçidir. Sol ventrikül kitle indeksi olan hipertansif hastalar olmayan hastalara göre daha kötü kardiyovasküler prognoza sahiptir [25,26]. NT-pro BNP'nin MR ile ölçülen sol ventrikül kitlesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [27]. Bizim çalışmamızda da sol ventrikül kitle indeksi yüksek NT - pro BNP düzeylerinin bağımsız bir öngörücüsü olarak bulundu. Hipertansiyonda artmış sempatik sinir sistemi damar duvarındaki düz kas hücreleri ve adventisyal fibroblastları tetikleyebilir aynı zamanda sol ventrikül duvar hipertrofinine neden olabilir [28,29]. Bu artmış sempatik sistem aktivasyonu aynı zamanda ventrikül duvar gerilimini artırarak NT-pro BNP'nin artmasına da neden olabilir.

NT-pro BNP düzeyleri kronik böbrek hastalarında genel olarak yüksek bulunmuştur [30,31]. Kreatinin artışı ile NT-pro BNP arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamasına rağmen artmış sol

ventrikül kitle indeksi, hipervolemi, hipertansiyon ve azalmış NT-pro BNP klirensinin NT-pro BNP artmasına neden olduğu öne sürülmüştür. Bu çalışmada biz serum kreatinin değerleri ile NT-pro BNP arasında bir ilişki bulamadık. Bazı çalışmalarda renal disfonksiyon derecesi hafifse kreatinin NT-pro BNP üzerindeki etkisinin minimal olduğu gösterilmiştir [31]. Biz kreatinin 1.5 mg üzerinde olan hastaları çalışmaya dahil etmemiştik, ortalama kreatinin değeri çalışmamızda  $0.79 \pm 0.19$  olarak bulunmuştu. Bu bizim neden kreatinin ile NT pro BNP değerleri arasında bir ilişki bulamadığımızı açıklayabilir. Ayrıca Lee ve arkadaşları da sağlıklı Kore toplumunda kreatinin ve NT-pro BNP arasında bir ilişki gözlemlenemediler [19].

NT-pro BNP hipertansif hasta toplumunda mortalite ve morbiditenin güçlü bir göstergesidir. Daha önceki bir çalışmada NT-proBNP kardiyovasküler hastalık öyküsü ile birlikte kullanılıncaya risk tabakalandırmasını belirgin derecede düzelttiği gösterilmiştir [32]. Bizim sunduğumuz bu çalışmada da NT-Pro BNP sol ventrikül kitle indeksi, mikroalbuminüri ve sistolik kan basıncı ile ilişkili bulundu ki bu durumlar olumsuz kardiyovasküler olaylarla ilişkili durumlardır. Bu nedenle NT-pro BNP hipertansif hastaların risk değerlendirilmesinde kullanılabilir.

**Çalışma kısıtlılığı.** Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardı. İlk olarak çalışma tek merkezli bir çalışmaydı. İkinci olarak, koroner arter hastalığı, kapak hastalığı, kalp yetersizliği ve kronik böbrek hastalığı olan hipertansif hastalar çalışmadan çıkarılmıştı. Bundan dolayı çalışmadan çıkan sonuçların bütün hipertansif hastaları içerdiğini söyleyemiyoruz.

Sonuç olarak, bu çalışmada yaş, cinsiyet, gece sistolik kan basıncı ve sol ventrikül kitle indeksi artışı gibi olumsuz kardiyovasküler olaylarla ilişkili durumların NT-pro BNP'nin bağımsız öngörücüleri oldukları saptanmıştır. Bu nedenle NT-pro BNP düzeyleri hipertansif hastalarda risk sınıflandırmasında kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. JAMA 2002;287:1003-1010.

2. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995;25:305-313.
3. Palmer A, Bulpitt C, Beevers G, et al. Risk factors for ischaemic heart disease and stroke mortality in young and old hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1995;9:695-697.
4. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275:1557-1562.
5. Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, et al. Heart failure in the general population of men—morbidity, risk factors and prognosis. *J Intern Med*. 2001;249:253-261.
6. Vickery S, Price CP, John RI, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relation-ship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 2005;46:610-620.
7. Wiese S, Breyer T, Dragu A, et al. Gene ex-pression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium: influence of angiotensin II and diastolic fiber length. *Circulation* 2000;102:3074-3079.
8. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as pre-dictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA* 2005; 293: 1609-1616.
9. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self-blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005;23:697-701.
10. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:S5-20.
11. Devereux R, Koren M, de Simone G, et al. Methods for detection of left ventricular hypertrophy: application to hypertensive heart disease. *Eur Heart J* 1993;14:8-15.
12. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:976-82.
13. Willis MS, Lee ES, Grenache DG: Effect of anemia on plasma concentrations of NT- proBNP. *Clin Chim Acta* 2005;358:175-181.
14. Knudsen CW, Clopton P, Westheim A, et al. Predictors of elevated B-type natriuretic peptide concentrations in dyspneic patients without heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly multinational study. *Ann Emerg Med* 2005;45:573-580.
15. Wu AH, Omland T, Wold Knudsen C, et al. Relationship of B-type natriuretic peptide and anemia in patients with and without heart failure: a substudy from the Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Am J Hematol* 2005;80:174-180.
16. S.Yi, G.Contreras, E.R Miller, et al. Correlates of N-terminal prohormone Brain natriuretic peptides in African Americans with Hypertensive Chronic Kidney Disease :The african American Study of kidney Disease and Hypertension. *Am J Nephrol* 2009;29:292-298.
17. Bayes-Genis A, DeFilippi C, Januzzi JL. Understanding amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in obesity. *Am J Cardiol* 2008;101:89-94.
18. Olsen MH, Hansen TW, Christensen MK, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide is inversely related to metabolic cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome. *Hypertension* 2005;46:660-666.
19. Lee K, Kim J, Koh S, et al. N-terminal pro BNP levels in the Korean general population. *Korean Circ J* 2010;40:645-650.
20. Silverberg D, Wexler D, Blum M, et al. The association between congestive heart failure and chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13: 63-170.
21. Stehouwer CDA, Smulders YM. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2106-2111.
22. Vishram JK, Borglykke A, Andreassen AH, et al. on behalf of the MORGAM Project. Impact of Age on the Importance of Systolic and Diastolic Blood Pressures for Stroke Risk: The Monica, Risk, Genetics, Archiving and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension* 2012;60:1117-1123
23. Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008;51:55-61.
24. Hansen TW, Li Y, Boggia J, et al. Predictive role of the night-time blood pressure. *Hypertension* 2011;57:3-10.
25. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345-352.
26. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-1566.
27. Hildebrandt P, Boesen M, Olsen M, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide in arterial hypertension-a marker for left ventricular dimensions and prognosis. *Eur J Heart Fail* 2004;6:313-317.
28. Joles JA, Koomans HA. Causes and consequences of increased sympathetic activity in renal disease. *Hypertension* 2004;43:699-706.
29. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens* 2000;13(6 Pt 2):99S-105S.
30. Bruch C, Fischer C, Sinderman J et al. Comparison of the prognostic usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with heart failure with versus without chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2008;102:469-74.
31. Wang HS, Yoo BS, Chung IY, et al. Is B-type natriuretic peptide (BNP) measurement useful test for diagnosing systolic heart failure in patients with moderate to severe renal insufficiency? *Korean Circ J* 2005;35:897-903.
32. Olsen MH, Wachtell K, Nielsen OW, et al. N-terminal brain natriuretic peptide predicted cardiovascular events stronger than high-sensitivity C-reactive protein in hypertension: A LIFE substudy. *J Hypertens* 2006;24:1531-1539.