

Kalp Nakli Yapılan Hastalarda Egzersiz Sonrası B-Tipi Natriüretik Peptid Seviyelerinin Etkisi

S. Özkan, T. Akay, A. Sezgin, M. Çelik, S. Aşlamacı,

Özet

Amaç: B-tipi natriüretik peptid (BNP) ventrikülden duvar gerilimine cevap olarak salınır ve kalp hastalıklarında hemodinamik anormalliklerin bir belirticidir. Bu çalışmada egzersiz sonrası BNP'nin kalp nakli yapılan hastalarda kardiyak kapasiteyi tahmin edebilirliği araştırılmıştır. Böylelikle, kalp nakli yapılan hastalarda poliklinik takipleri sırasında ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde istirahat ve egzersiz sonrası BNP'nin rolü olabilir.

Materyal ve Metod: Kliniğimizde 2003-2006 yılları arasında dokuz hastaya kalp nakli yapılmıştır, yedi hasta ise çalışmaya alınmıştır. Bu hastalardan istirahat kan örneklerinde BNP düzeyi bakılmış, bu hastalar daha sonra efor testine tabi tutulup maksimum eforu uyguladıktan sonra tekrar kanda BNP düzeyi bakılmıştır. Hastaların takiplerinde transtorasik ekokardiyografi ile sistolik ve diyastolik fonksiyonlar değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: Hastaların ortalama yaşları 34.2±10.7 (yaş aralığı 17-44) idi. Ortalama takip süresi 11±9.97 ay (2-27 ay) idi. Hastalarda istirahat halinde BNP düzeyi ortalama 169.5 pg/ml, (median 66.3) olup efor sonrası bu değer 405.6 pg/ml (median 101) idi. Kalp yetmezliği tedavisi alan bir hastada ise bu değerler sırasıyla 742 pg/ml and 2040 pg/ml idi.

Yorum: Ekokardiyografi ve sağ kalp kateterizasyonu allograft disfonksiyonu için etkin tanı yöntemleridir. Ancak bu metodlar erken yapısal ve nörohumoral değişiklikleri tespit edemezler. Kalp nakli yapılan hastalarda plazma BNP seviyeleri ile ilgili yapılan çalışmalarda BNP'nin mortalite, hayatta kalım, rejeksiyon ve kalp yetmezliği ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu çalışmada istihattte iken normal ancak eforla anormal

seviyelere çıkan BNP seviyeleri olan hastalar dikkat çekmiştir. Bu nedenle egzersiz BNP değerleri transplant hastalarında kalp yetmezliği ve kalbin residüel kapasitesini belirlemede rol oynayabilir.

Anahtar Kelimeler: Beyin Natriüretik Peptid, Kalp Transplantasyonu

Summary

Importance of B-type Natriuretic Peptide Levels after Exercise in Patients Following Cardiac Transplant: a Preliminary Study

Aims: B-type natriuretic peptide (BNP) is an important marker of ventricular wall stress and is predictive of hemodynamic abnormalities in cardiac diseases. In this study, we aimed to show the clinical value of BNP in determining the cardiac capacity in heart transplant patients. Since, detecting of changes in BNP levels in patients after heart transplantation can be useful in assessing ongoing ventricular functions.

Materials and Methods: Between 2003 and 2006, we performed 9 heart transplants in our clinic. Seven patients were enrolled in this study group. Blood samples were taken from patients during rest and after effort to determine BNP levels. On follow-up, transthoracic echocardiography was used to assess systolic and diastolic functions.

Results: The mean age of the patients was 34.2 ± 10.7 years (range, 7-44 years). The mean follow-up was 11 ± 9.9 months (range, 2-27 months). The mean BNP level at

rest was 169.5 pg/mL (median, 66.3 pg/mL), and the mean BNP level after effort was 405.6 pg/mL (median, 101 pg/mL). One patient with BNP levels at rest and after exercise of 742 pg/mL and 2040 pg/mL, respectively, was treated owing to congestive heart failure.

Conclusions: Echocardiography and catheterization of the right side of the heart are definitive methods for assessing allograft dysfunction. However, these methods may not reflect early structural changes and neurohormonal aberrations. Studies in heart transplant patients have shown that plasma BNP levels are related to mortality, survival, rejection, and heart failure. In our study, some transplant patients showed abnormal levels of BNP after exercise. Therefore, BNP levels after exercise may help determine heart failure and residual functional capacity after heart transplant.

Key words: Brain natriuretic peptide, heart transplant

Giriş

Kalp nakli son dönem kalp yetmezliği olan hastalarda önemli bir tedavi seçeneğidir. Veri tabanlarına göre kalp nakli sonrası gelişen tüm morbiditelerin yarısını sağ ventrikül disfonksiyonu oluşturmaktadır (1). Transplantasyon sonrası bir yıllık mortalite %19'dur (2). Bu durumda transplant hastalarının takibi, olası problemlerin tespiti zor ve pahalı görünmektedir. B-tipi natriüretik peptid (BNP) otuz iki amino asitlik bir protein olup ventrikülden duvar gerilimine cevap olarak salınan nörohumoral bir belirteçtir (3). Bu nedenlerle BNP ventrikül disfonksiyon riskini belirlemede, monitörizasyonda ve kalp yetmezliğinin tedavisinde değerli olabilir (4-8). Yüksek plasma BNP değerleri sağ ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonunun bir belirtecidir (4-6,9).

Ülkemizde 1968 yılında yapılan ilk kalp naklinden bu yana yaklaşık iki yüz hastaya kalp nakli gerçekleştirilmiştir. Bu hastaların ameliyat öncesi hazırlanması ve intraoperatif teknik son noktalarına gelmekle beraber ameliyat sonrası uygulanacak takip ve tedavi protokolleri her geçen gün yenilik kazanmakta ve değişik tipteki takip protokollerinin birbirlerine üstünlükleri kıyaslanmaktadır.

Egzersiz stres testi ameliyat sonrası fonksiyonel kapasiteyi ortaya koyabilir (10). Yayınlanan çalışmalar bu ana dek istirahat halinde ventriküler fonksiyonları ve kapasiteyi değerlendirmiştir. Egzersizin BNP seviyeleri üzerine etkisi çeşitli kardiyak patolojilerde incelenmiştir (9,11), ancak bu durumun kalp nakli yapılan hastalarda kapasiteyi belirlemedeki rolü bilinmemektedir.

Bu ön çalışmada, kliniğimizde 2003-2006 yılları arasında kalp nakli yapılan hastalarda egzersiz sonrası BNP'nin kardiyak kapasiteyi tahmin edebilirliği araştırılmıştır. Buradan elde edilen veriler ışığında bundan sonra yapılacak olan kardiyak transplantasyon hastalarında da araştırma sürdürülerek daha kesin sonuçlar elde edilmesi planlanmıştır. Böylelikle, kalp nakli yapılan hastalarda poliklinik takipleri sırasında ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde istirahat ve egzersiz sonrası BNP'nin de önemli bir rolü olabilir.

Materyal ve Metod

Kliniğimizde 2003-2006 yılları arasında dokuz hastaya kalp nakli yapılmıştır. Bu hastalar içinde mortalite bir hastada görülmüş, yedi hasta ise çalışmaya alınmıştır. Hastaların klinik durumları sözel ve fizik muayene ile tespit edilmiş, tüm hastalara elektrokardiyografi, transtorasik ekokardiyografi yapılmış ve biyokimyasal olarak böbrek fonksiyonları ve immunsupresif ilaç (siklosporin ve takrolimus) düzeyleri incelenmiştir. Ayrıca tüm hastalarda endomiyokardiyal biyopsi ile rejeksiyon varlığı araştırılmıştır. Bu hastalardan istirahat kan örneklerinde BNP düzeyi bakılmış, bu hastalar daha sonra efor testine tabi tutulup maksimum eforu uyguladıktan sonra tekrar kanda BNP düzeyi bakılmıştır. Bu düzeyler normal popülasyonda tarif edilmiş BNP düzeyleri ile istirahat ve efor hali olarak karşılaştırılmıştır.

Efor testi: Tüm hastalar Quinton 5000 treadmill sisteminde egzersize tabi tutulmuştur (Quinton Instruments, Seattle, WA, USA) ve basamaklı Bruce protokolü uygulanmıştır. Efor öncesi istirahat EKG'leri kaydedilmiştir.

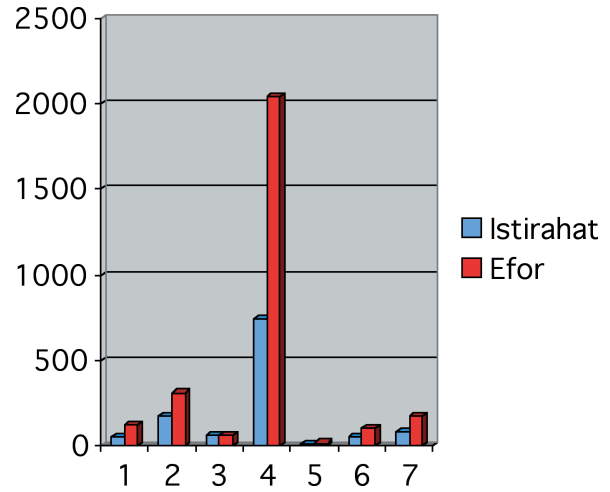
Ekokardiyografi: Transtorasik yöntemle segmenter analizler yapılarak ventrikül ve kapak fonksiyonları tespit edilmiştir (Philips Sonos 7500, 2005). Ekokardiyografiler efor testinden önce yapılmıştır.

Venöz Kan Örnekleri: Plasma BNP düzeyleri için örnekler EDTA'lı tüplerde saklanmış ve radyoimmunoassay metodlar ile ölçülmüştür (Triage BNP Floresans Radyoimmunoassay Kit, ABD). Değerler mililitrede pikogram olarak ifade edilmiştir.

İstatistiksel analizlerde Windows için yazılmış SPSS v11.0 programı kullanılmıştır. Tüm değerler ortalama + standart sapma (SD) ve sayı (%) olarak verilmiştir. Sonuçlar ortalama ve median olarak belirtilmiştir.

Sonuçlar

Olguların altısı erkek biri kadındı. Ortalama yaşları 34.2±10.7 (yaş aralığı 17-44) idi. Ortalama takip süresi 11±9.97 ay (2-27 ay) idi. Hastalarda istirahat halinde BNP düzeyleri ortalama 169.5 pg/ml (median 66.3 pg/ml) olup efor sonrası bu değer ortalama 405.6 pg/ml (median 101 pg/ml) idi (Şekil 1).



Şekil 1: Hastalardaki efor öncesi ve sonrası plasma BNP seviyeleri (pg/ml)

Ekokardiyografik değerlendirme neticesinde bir hastada ejeksiyon fraksiyonu (EF) %47, fraksiyonel kısalma (FK) % 22 bulundu (Tablo 1). Bu hasta (no 4) klas II dispne tarifliyordu, pretibial ödem ve hafif derecede raller tespit edildi. Diğer bir hasta ise (no 1) klas I idi ancak hepatomegali tespit edildi ve

Tablo 1: Çalışma grubu hastalarındaki ekokardiyografik bulgular

Hasta No	1	2	3	4	5	6	7
LA (cm)	4.8x7.1	3.7x6.2	4.3x6.3	5.2x7.6	4x6.2	3.1x3	4.5x7.5
LVEDD (cm)	3.6	2.4	3.3	3.7	3.5	1.8	2.4
LVEDV (ml)	107	68	75	128	94	89	67
LVEF (%)	45	53	60	47	55	62	59
Septum Diastol (cm)	1.2	1.2	1	1.5	1	1.3	1
FK (%)	25	36	25	22	30	57	38
EF (%)	45	53	60	47	55	62	59
LVEDV (ml)	107	68	75	128	94	89	67
LVEF (%)	45	53	60	47	55	62	59
Kapak Disfonksiyonu	Eser MY	N	N	_ TY _ MY	N	N	N
Duvar Hipokinezi	Apeks, apikolat.	inferior	N	Septum, inf, post.	N	N	N

LA: Sol Atriyum

LVEDD: Sol ventrikül diastol sonu çapı

LVEDV: Sol ventrikül diastol sonu hacmi

RA: Sağ Atriyum

FK: Fraksiyonel Kısalma

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

LVEDV: Sol ventrikül diastol sonu hacmi

LVEF: Sol ventrikül diastol sonu hacmi

N: Normal

MY: Mitral Yetmezliği

TY: Triküspit Yetmezliği

efor testini 7 METS ile tamamladı, EF %45, FK %25 idi. Diğer hastalar class 1 idi ve fizik muayene ve eko bulguları normaldi. Efor testinde 4 nolu hasta 4 METS'e ulaşabildi, diğer hastalar 7 ve 10 METS ile testi tamamladı. EKG'lerde özellik saptanmadı. Biyokimyasal testlerde BUN ve kreatinin bir hastada yüksek bulundu (no 2), immünsüpresif düzeyleri tüm grupta normal ve terapötik düzeyde idi. Biyopsi tüm hastalarda normaldi, rejeksiyon bulgusu saptanmadı (grade 1A), (Tablo 2).

tespit edilmedi; iskemi düşündürecek anjina tariflenmiyordu, EKG'de iskemi bulgusu görülmedi. Selektif koroner anjiyografi bu sebeple yapılmadı. Diffüz hipokinezi gösteren 4 nolu hastada ise erken dönem kalp yetmezliği tedavisinden sonra anjiyografik çalışma planlandı.

Tablo 2: Çalışma grubu hastalarındaki klinik ve laboratuvar bulguları

Hasta No	1	2	3	4	5	6	7
NYHA Klas	1	1	1	2	1	1	1
FM Bulgusu	Hepatomegali	N	N	Raller, hepatomegali	N	N	N
EKG	NSR, LA ↑	NSR, LA ↑	Taşikardi	NSR, LA ↑, RBBB, QRS geniş	NSR, LVH	NSR, RBBB	NSR
Treadmill	METS 7	10	7	4	10	10	10
BUN (mg/dl) Kre (mg/dl)	14 0.91	31 1.97	22 1.16	22 1.49	21 1.1	7 0.7	19 1.1
Siklosiporin (ng/dl)		157	355	215		214	174
Takrolimus (ng/ml)	6.2				5.9		
BNP (Istirahat)	58.7	172	66.3	742	12.7	51.1	83.7
BNP (Efor) (pg/ml)	126	313	67.7	2040	19.4	101	172
Rejeksiyon	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Biyopsi Grade	1A	1A	1A	1A	1A	0	1A

NYHA: New York Heart Association

FM: Fizik Muayene

N: Normal

NSR: Normal Sinüs Ritmi

LA: Sol Atriyum

RBBB: Sağ Dal Bloğu

QRS: Elektrokardiyografideki QRS kompleksi

EKG: Elektrokardiyografi

LVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi

METS: Efor testi birimi

BUN: Kan Üre Azotu

Takiplerde rejeksiyon atağı öyküsü sadece bir hastada ve 1 defa (no 1) görüldü, bu hastada BNP düzeyleri efor esnasında yükseldi ancak biyopsi sonucu grade 1A idi. Transplant vaskülopati bulgusu, öyküde, EKG'de ve anjiyokardiyografide

Tartışma

Kalp yetmezliğinde kandaki natriüretik peptidlerin düzeyi hacim artışına ve artan miyokard gerginliğine bağlı olarak yükselir. BNP özellikle ventrikülden

salgılandığından A-tipi natriüretik peptidlere oranla ventriküler disfonksiyon için daha iyi bir belirteçtir (9,12). Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar azalmış kardiyak fonksiyonun dolaşımda artan BNP düzeyleri ile bağlantılı olduğunu göstermiştir, bu nedenle BNP, kalp nakli yapılan hastalarda kalp yetmezliğinin biyokimyasal belirteci olarak kullanılabilir (13). Natriüretik peptidlerin ejeksiyon fraksiyonu ve maksimal miyokard oksijen tüketiminden daha hassas bir test olduğu gösterilmiştir (14). Transplant hastalarının uzun dönem takiplerinde biventriküler disfonksiyon, akut ve kronik rejeksiyonlar ve miyokardiyal rezervin değerlendirilmesi sorun teşkil etmektedir. Plasma BNP değerleri ve kardiyak transplantasyon hastalarıyla ilgili yapılan araştırmalarda BNP'nin mortalite, hayatta kalım, rejeksiyon ve konjestif kalp yetmezliği ile ilgisi araştırılmış olup, miyokard rezervinin belirlenmesi amacıyla egzersiz BNP değerleri değişiklikleri ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır (15,16). Egzersizin BNP değerleri üzerine etkisi dispnenin kantitatif şekli olarak yorumlanabilir. BNP ayrıca ameliyat öncesi pulmoner hipertansiyon takibinde de etkili olmakta, biyopsi sonuçları ve rejeksiyon derecelendirmesiyle de ilişkili bulunmaktadır (17,18). BNP, santral venöz basınç , pulmoner kapiller basınç ve pulmoner arter basınçlarıyla da ilişkili olup genel olarak BNP'yi yükselten hastalıkların da ayırıcı tanıdaki yerini dikkate almak gerekir. Bu durumlar, konjestif kalp yetmezliği, ventriküler hipertrofi, miyokardit, kardiyak rejeksiyon, iskemik kalp hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, siklosporin toksisitesi olarak sayılabilir (19-23). Bunların dışında BNP'nin transplantasyon sonrası hemodinamik ve renal fonksiyonlarda düzelme sağlayan tedavi edici özelliği de Feldman DS ve ark. tarafından tariflenmiştir (24).

Kardiyak rejeksiyonda endomiyokardiyal biyopsi altın standart olmasına rağmen rejeksiyonda BNP'nin değerli olduğunu bildiren çalışmalar az değildir (18,25). Bunun çocuk hastalarda da değeri büyüktür fakat tersi şekilde rejeksiyonla ilişkisi olmadığını belirten araştırmalar da mevcuttur (16,18,26,27). Bizim hastalarımızda endomiyokardiyal biyopsi sonucunda rejeksiyon saptanmadı. Hastalarda efor testi öncesi median BNP seviyesi

normal iken test sonrası bu değer normalin üst sınırını aşmıştı. Bir hastada (no 4) oldukça yüksek BNP değerleri vardı, bu hastada da rejeksiyon bulgusu yoktu ancak klas II dispne ve ekokardiyografik değerlerde bozulma mevcuttu. Hastalardaki BNP seviyelerindeki artışın neredeyse iki kat olduğu dikkat çekici idi ancak bu artış 4 nolu hastada istirahat değeri çok yüksek seviyede iken dahi üç kat olmuştur. Efor testi logaritmik bir artış sağlamıştır. Bu da testin hassasiyetini gösteren bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Ayrıca 1 nolu hastada efor testinde yükselen BNP seviyesi ve ekokardiyografideki duvar hareket bozuklukları ile EF, FK düşüklüğü rejeksiyondan bağımsız kardiyak rezervin azaldığının bir göstergesi olarak yorumlanabilir. Bununla beraber çalışmamızda BNP seviyeleri ile rejeksiyon ilişkisi hasta sayısı azlığı sebebiyle verilememiştir.

Genel olarak hastalar test sonuçları itibariyle birbirine benzer bir grup oluşturdu; EKG, EKO, efor testi değerleri, immünsüpresif düzeyleri ve böbrek fonksiyon testleri sonuçları birbirine yakındı, biyopsiler negatifti. Bu nedenle farklılık gösteren BNP sonuçları spesifik olarak yorumlanabilir. Hastaların tümünde sağ ve sol atriyum boyutları artmıştı. Bu durumun biatrial transplantasyon tekniğinden kaynaklandığı düşünüldü fakat 4 nolu hastada sağ ventrikül disfonksiyonu ve pulmoner hipertansiyon bulgusu olabilecek belirgin triküs pit kapak yetmezliği vardı. 2 nolu hastada istirahat BNP değeri de yüksekti ve eforda bu iki katına çıktı, bunun böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalardaki (bu durum immünsüpresif toksisitesinde de olabilir) BNP değerlerinde bozulma olduğu düşünüldü.

Çalışmamızdaki hasta popülasyonunun azlığı çalışmadaki zayıf nokta olup bu araştırmanın bir pilot çalışma olduğu hatırlanmalıdır. Buna rağmen, bu ön çalışmada sonuçlar itibariyle, BNP seviyelerindeki egzersize cevap değişikliklerinin kardiyak kapasiteyi tahmin edebileceği hipotezinin daha geniş ve detaylı araştırmalarla desteklenmeye değer bir durum olduğu ve daha sonraki prospektif çalışmanın destekleyicisi olacağı düşünülmüştür.

BNP ameliyat öncesi hasta hazırlanmasında, ameliyat sonrası rejeksiyon ve kalp yetmezliği

tanısında, hayatta kalım ve mortalite belirlemede ve mevcut miyokard rezervinin tahmininde kullanılabilir. Egzersize yanıt tüm bu durumlara ait özelliklerin daha da belirginleşmesini ve BNP'nin egzersizle olan ilişkisi neticesinde tanının daha kesin konmasını sağlayabilir. Böyle bir durumda olağan poliklinik takiplerinde kullanılmış olan diğer parametrelerle karşılaştırıldığında kardiyak rezervin tespiti için kullanımının üstünlüğü görülmektedir. Bu çalışma daha geniş hasta gruplarına uygulandığında güvenli, pratik ve daha ucuz olan egzersizle BNP düzeyi tespiti poliklinik uygulamalarında olağan bir yer alabilir.

Kaynaklar

1. International Heart Lung Database. 7th Report. 2000.
2. Taylor DO, Edwards LB, Mohacsi P, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twentieth official adult heart transplant report 2003. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 616-624
3. Park MH, Uber PA, Scott RL, et al. B-type natriuretic peptide in heart transplantation: an important marker of allograft performance. *Heart Fail Rev* 2003; 8: 359
4. Lubien A, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recording. *Circulation* 2002; 105: 595
5. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 386
6. Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2392
7. 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
8. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *N Eng J Med* 2000; 343: 246
9. Ishii H, Harada K, Toyono M, et al. Usefulness of exercise-induced changes in plasma levels of brain natriuretic peptide in predicting right ventricular contractile reserve after repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1338-1343
10. Kondo C, Nakazawa M, Kusakabe K, Momma K. Left ventricular dysfunction on exercise long term after total repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 1995; 92(suppl II): 250-255
11. Win HK, Chang SM, Reizner M, et al. Percent change in B-type natriuretic peptide levels during treadmill exercise as a screening test for exercise-induced myocardial ischemia. *Am Heart J* 2005; 150(4): 695-700
12. Ambrosi P, Oddo C, Riberi A, et al. Usefulness of N-terminal-pro-brain natriuretic peptide levels in predicting survival in heart transplant recipients. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1585-1587
13. Klingenberg R, Koch A, Gleissner C, et al. Determinants of B-type natriuretic peptide plasma levels in the chronic phase after transplantation. *Transplant International* 2005; 18: 169-176
14. Gardner RS, Chong KS, Murday AJ, Morton JJ, McDonagh TA. N-terminal brain natriuretic peptide is predictive of death after cardiac transplantation. *Heart* 2006; 92: 121-123
15. Mehra MR, Milani RV, Richie MB, et al. Ventricular-vascular uncoupling increases expression of B-type natriuretic peptide in heart transplantation. *Transplantation Proceedings* 2004; 36: 3149-3151
16. Cuppoletti A, Roig E, Perez-Villa F, et al. Value of NT-proBNP determinations in the follow-up of heart transplantation. *Transplantation Proceedings* 2005; 37: 4033-4035
17. Kubanek M, Malek I, Kautzner J, et al. The value of B-type natriuretic peptide and big endothelin-1 for detection of severe pulmonary hypertension in heart transplant candidates. *Eur J Heart Failure* 2005; 7: 1149-1155
18. Wu AH, Johnson ML, Aaronson KD, Gordon D, Dyke DBS, Koelling TM. Brain natriuretic peptide predicts serious cardiac allograft rejection independent of hemodynamic measurements. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 52-57
19. Takemura G, Fujiwara H, Takatsu Y, Fujiwara T, Nakao K. Ventricular expression of atrial and brain natriuretic peptides in patients with myocarditis. *Int J Cardiol* 1995; 52: 213-222
20. Maeda K, Takayoshi T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998; 135: 825-832
21. Sabatine M, Morrow D, de Lemos J, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002; 105: 1760-1763
22. Ishizaka Y, Yamamoto Y, Fukunaga T, et al. Plasma concentration of human brain natriuretic peptide in patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 461-472
23. Hervas I, Arnau MA, Almenar L, et al. Ventricular natriuretic peptide in heart transplantation: BNP correlations with endomyocardial biopsy, laboratory and hemodynamic measures. *Lab Invest* 2004; 84: 138-145

24. Feldman DS, Ikonomidis JS, Uber WE, et al. Human B-natriuretic peptide improves hemodynamics and renal function in heart transplant patients immediately after surgery. *J Card Failure* 2004; 10: 292-296
25. Lindblade CL, Chun DS, Darragh RK, et al. Value of B-type natriuretic peptide as a marker for rejection in pediatric heart transplant recipients. *Am J Cardiol* 2005; 95: 909-911
26. Arnau-Vives MA, Almenar L, Hervas I, et al. Predictive value of brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart transplant rejection. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 850-856
27. O'Neill JO, Mcrae AT, Troughton RW, et al. Brain natriuretic peptide levels do not correlate with acute cellular rejection in de novo orthotopic heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 416-420