

ARAŞTIRMA / RESEARCH ARTICLE

Tıkayıcı uyku apne sendromlu hastaların serumunda beyin kaynaklı natriüretik peptid düzeylerinin araştırılması

M. Şahin, B. Berçik İnal, P. Tonbaklar Bilgi, Ş. Öğreden, G. Güvenen, Ö. Yiğit

Investigation of serum brain natriuretic peptide levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome

Objectives: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) plays an important role in the pathogenesis of many cardiovascular diseases. Early detection of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients with OSAS is extremely important and symptomatic heart failure can be prevented with early treatment strategies such as beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors. We aimed to demonstrate the possible relationship between OSAS and heart failure by measuring serum brain natriuretic peptide (BNP) level which is mostly produced by ventricle.

Methods: Polysomnography was performed overnight to the patients who referred to the Ear, Nose and Throat outpatient clinic with complaints of snoring, after evaluating according to the Epworth Sleepiness Scale (ESS). The severe apneic patients (11 women, 19 men) which have apnea-hypopnea index score 30/hour and above were included to study. Control groups were chosen from the healthy subjects whose ESS results were 9 and below. From these healthy subjects whose body mass index (BMI) is <25 (17 females, 8 males) were selected for the first control group, and BMI is >28 (11 females, 15 males) for the second control group. The severe OSAS patients' mean BMI value was calculated 33.22±4.68. Serum BNP level were measured with ELISA.

Results: According to the applied descriptive statistics of 81 cases serum BNP median (minimum, maximum) value was 83.23 fmol/mL (53.87; 210.73). The median of control group-

1, control group-2 and patient group was 90.5 fmol/mL (61.49; 129.05), 83.98 fmol/mL (61.23; 112.11) and 80.6 fmol/mL (53.87; 210.73), respectively. Since Kolmogrov-Smirnov test result was p=0.001, Kruskal-Wallis test were applied and found as (p= 0.646).

Conclusion: There were no significant differences between the patients with severe OSAS and control groups. In our opinion BNP can not be an adequate parameter to show early diagnosis of heart failure in OSAS patients.

Key Words: Obstructive sleep apnea syndrome, heart failure, brain natriuretic peptide.

Türk Arch Otolaryngol, 2010; 48(3): 109-114

Özet

Amaç: Tıkayıcı uyku apne sendromu (TUAS) toplumda çok sık görülen, kardiyovasküler birçok hastalığın etyopatogenezinde rol oynayan bir hastalıktır. TUAS'lı hastalarda asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunun erken evrede saptanması son derece önemlidir. Beta-bloker ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi erken dönem uygulanan tedavi stratejileri ile semptomatik kalp yetmezliğine geçiş önlenmektedir. TUAS ile kalp yetmezliği arasındaki ilişkiyi daha çok ventrikül kaynaklı kalp yetmezliği tanısında kullanılan bir belirteç olan serumda beyin kaynaklı natriüretik peptid (BNP) düzeyi ölçümü ile göstermeyi amaçladık.

Yöntem: Horlama şikayeti ile Kulak Burun Boğaz polikliniğine başvuran hastalara Epworth Uykululuk Skalası (EUS) yapılarak gerekli görülenlere hastanemiz uyku laboratuvarında gece boyunca polisomnografi uygulandı. Apne-hipopne indeksi 30 ve

üzerindeki ağır apneli hastalar (11 kadın, 19 erkek) çalışmaya alındı. Kontrol grupları, EUS sonucu 9 ve altında olan sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Birinci kontrol grubu için vücut kitle indeksi (VKI) <25 (17 kadın, 8 erkek), ikinci kontrol grubu için VKI >28 (11 kadın, 15 erkek) olanlar seçildi. Ağır TUAS'lı grubun VKI ortalaması 33.22 ± 4.68 olarak hesaplandı. Serum BNP düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü.

Bulgular: Toplam 81 olguda yapılan tanımlayıcı istatistiğe göre serum BNP'nin medyan (minimum; maksimum) değeri 83.23 fmol/mL (53.87; 210.73) idi. I. kontrol grubunda 90.5 fmol/mL (61.49; 129.05), II. kontrol grubunda 83,98 fmol/mL (61.23; 112.11) ve hasta grubunda 80.6 fmol/mL (53.87; 210.73) idi. Kolmogrov-Smirnov testiyle $p=0.001$ bulunması üzerine yapılan Kruskal-Wallis varyans analizinde $p=0.646$ elde edildi.

Sonuç: Ağır TUAS'lı hastalarda serum BNP düzeylerinde, her iki kontrol gruplarına kıyasla anlamlı farklılık bulunamamıştır. Çalışmamız TUAS'lı hastalarda kalp yetmezliğinin erken tanısı için BNP'nin yeterli bir parametre olmadığını göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Tıkayıcı uyku apnesi sendromu, kalp yetmezliği, beyin kaynaklı natriüretik peptid.

Türk Otolarengoloji Arşivi, 2010; 48(3): 109-114

Giriş

Tıkayıcı uyku apne sendromu (TUAS) toplumda sık görülen birçok kardiyovasküler hastalığın etyopatogenezinde rol oynayan bir sendromdur. Beyin kaynaklı natriüretik peptid (BNP) ise kalp yetmezliği olan hastalarda tanısız bir belirteç olarak bilinmektedir.¹ TUAS toplumda yaklaşık %5 - 15 arasında görülen yaygın bir hastalıktır. TUAS'ın patofizyolojisinde uyku esnasında havayolu tıkanması, posterior farinkste tekrarlayan tıkanmalar ve oksihemoglobin desatürasyonu ile tıkanmış havayoluna karşı inatçı inspirasyondan söz edilmektedir.² Bugün TUAS ile artan kardiyovasküler risk ilişkisinin temel mekanizması henüz aydınlatılamamıştır.³ Fakat bazı yayınlarda TUAS'da görülen hemen tüm komplikasyonlarda olduğu gibi kardiyovasküler sonuçların ortaya çık-

masında da temel olarak tıkalı hava yoluna karşı yapılan zorlu inspirasyon çabası ve tekrarlayan apnelerle ilişkili olarak sempatik sinir sistemi aktivasyonunun rol aldığı bildirilmiş ve apne sırasında sistemik kan basıncında giderek yükselmenin olduğu, kardiyak çıkışın arttığı, fakat kalp hızının ve oksijen satürasyonunun azaldığı bildirilmiştir. Kardiyak çıkıştaki bu artış, oksijen satürasyonunun düşük olduğu bu dönemde miyokardiyal oksijen ihtiyacının artması anlamına gelmektedir. Yine bildirilen, TUAS'a eşlik eden kardiyovasküler patolojiler arasında sol ventrikülün sistolik ve diyastolik disfonksiyonu ve konjestif kalp yetmezliği vardır.⁴ Son çalışmalar serum BNP seviyelerinin aynı zamanda genel popülasyonda kardiyovasküler olayları erken gösteren bir belirteç olabileceğini göstermiştir.⁵ BNP miyositlerde prehormon şeklinde sentezlenir, sentezi gen ekspresyonu ile düzenlenir, sentezinde önemli uyaran basınç ve volüm yükünün oluşturduğu miyosit gerilimidir. Biz bu çalışmada TUAS ile kalp yetmezliği arasındaki ilişkiyi daha çok ventrikül kaynaklı kalp yetmezliği tanısında kullanılan bir belirteç olan serum BNP düzeyi ölçümü ile göstermeyi amaçladık.

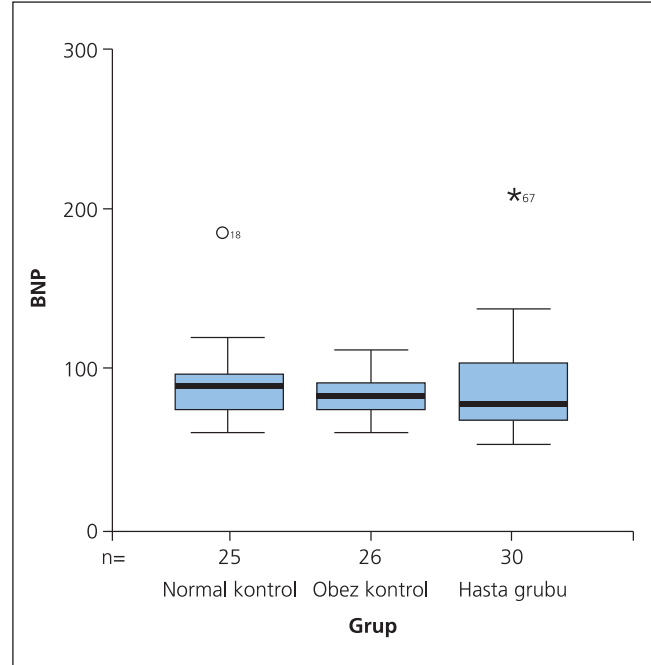
Gereç ve Yöntem

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanan (26.05.2009; Karar no: 27) çalışmada horlama şikayeti ile Kulak Burun Boğaz polikliniğine başvuran hastalara Epworth Uykululuk Skalası (EUS) uygulanarak gerekli görülenlere hastanemiz uyku laboratuvarında bir gece boyunca polisomnografi (PSG) uygulandı. TUAS tanısı için altın standart olan polisomnografi kullanılmakta ve; apne-hipopne indeksi (AHİ) <5 normal, AHİ: 6-15 hafif, AHİ: 16-30 orta ve AHİ >30 ağır TUAS olarak kabul edilmektedir.⁶ AHİ 30 ve üzeri olan ağır hastalar (11 kadın, 19 erkek) çalışmaya alındı. Diyabet, kronik hastalık, tiroidektomi, antidepresan ilaç kul-

lanımı, kardiyovasküler hastalık şikayetleri ve beraberinde tedavi öyküsü olan ve tedavi edici solunum cihazı kullananlar çalışmaya alınmadı. Kontrol grupları, EUS sonucu 9 ve altında olan sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Kontrol grubu 1 için vücut kitle indeksi (VKİ) <25 (17 kadın, 8 erkek) (Tablo 1), kontrol grubu 2 için VKİ >28 (11 kadın, 15 erkek) (Tablo 1) olanlar seçildi. Ağır TUAS'lı grubun VKİ değeri 33.22 ± 4.68 olarak hesaplandı (Tablo 1). Serum BNP düzeyleri yarışmalı ELISA yöntemiyle (BNP fragment [8-29] Biomedica) ölçüldü. Kitin saptama limiti 5 fmol/mL, çalışma aralığı 0-1000 fmol/mL olarak, intra-assay ve inter-assay yapılan çalışmalarda (n=16) sırasıyla CV değerleri 6.5 ve 4.4 olarak bildirilmiştir. İstatistiksel analiz için Statistical Social Package Programme 11.5 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ 'e göre değerlendirildi.

Bulgular

Toplam 81 olguda yapılan tanımlayıcı istatistiğe göre medyan (minimum; maksimum) değer sırasıyla 83.23 fmol/mL (53.87; 210.73) idi. Kontrol grubu 1'de 90.5 fmol/mL (61.49; 129.05), kontrol grubu 2'de 83.98 fmol/mL (61.23; 112.11) ve hasta grubunda 80.6



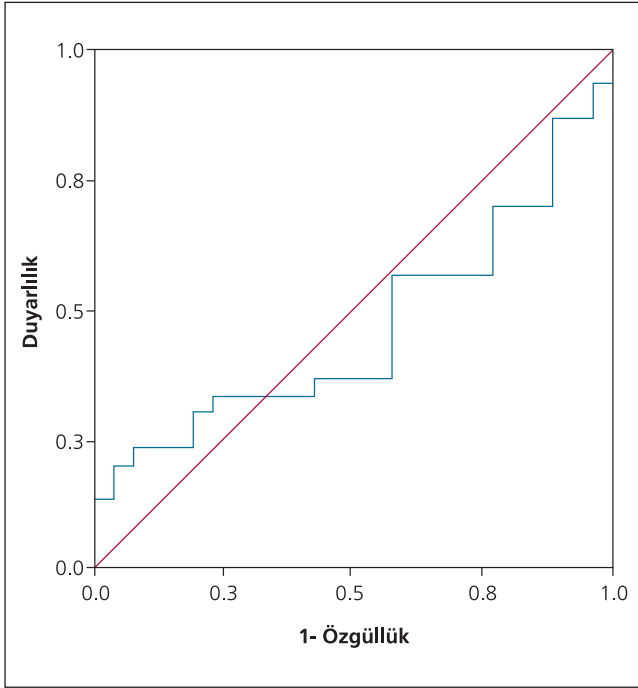
Şekil 1. Grupların BNP düzeylerinin kutu (boxplot) grafiği. [Bu şekil, derginin www.turkarchotolaryngol.org adresindeki online versiyonunda renkli görülebilir]

fmol/mL (53.87; 210.78) idi. Kolmogrov-Smirnov testiyle $p=0.001$ bulunması üzerine yapılan Kruskal-Wallis varyans analizinde $p=0.646$ elde edildi. Grupların BNP düzeylerinin medyan değerler etrafında dağılışı ve sapan değerler Şekil 1'de gösterilmiştir.

Table 1. Demografik özellikler.

Parametreler	Normal kontrol Grup 1 (n=25)	Obez kontrol Grup 2 (n=26)	Hasta grubu Grup 3 (n=30)	p
Yaş (yıl)	31±10	33±9	49±10	<0.0001
Boy (m)	1.68±0.09	1.66±0.08	1.66±0.1	= 0.572
Kilo (kg)	64±11	87±14	92±12.6	<0.0001
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	22.22 (17.99; 26.30)*	30.9 (26.84; 41.4)	32.8 (24.4; 44.92)	<0.0001
Bel çevresi (cm)	82±10.41	103±10.8	111±10.2	<0.0001
BNP (fmol/mL)	90.59 (61.49; 129.05)	83.98 (61.23; 112.11)	80.60 (53.87; 210.73)	= 0.646

Yaş, kilo, boy, bel çevresi ortalama ± SD olarak gösterilmiştir. Gruplararası karşılaştırma ANOVA ile yapılmıştır. VKİ değerleri medyan (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir. VKİ ve BNP'nin gruplararası karşılaştırması Kruskal Wallis varyans analizi ile yapılmıştır. *VKİ için *posthoc* yapılan ikili karşılaştırmada Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 1 ile Grup 3 arasında anlamlı düzeyde farklılık bulunmuştur ($p < 0.001$). BNP değerleri medyan (minimum; maksimum) olarak gösterilmiştir.



Şekil 2. Tüm gruplarda yapılan *receiver operating curve* (ROC) analizi grafiği. [Bu şekil, derginin www.turkarchotolaryngol.org adresindeki online versiyonunda renkli görülebilir]

*Tüm gruplarda eğrinin altında kalan alan (AUC: *area under curve*)=0.431 (p=0.3)

**1. kontrol grubu ile ağır TUAS'lı hastaları karşılaştırdığımızda eğrinin altında kalan alan=0.396 (p=0.187)

***2. kontrol grubu ile ağır TUAS'lı hastaları karşılaştırdığımızda eğrinin altında kalan alan=0.464 (0.646).

Tartışma

TUAS uyku esnasında tekrarlayan faringeal kolaps ve oksijen desatürasyonu nedeniyle uyku bölünmeleri ile sonuçlanan, gün içinde uykusuzlukla karakterize bir hastalıktır. TUAS yaygın görülmektedir ve orta yaşlı erkeklerin %4, kadınların %2 kadarını etkiler. Aralıklı gece hipoksemisi ve sürekli simpatik sistem aktivasyonu, tedavi edilmemiş TUAS'lı hastalarda kardiyovasküler sistem için stres faktörü olarak düşünülmelidir. Bunun sonucu olarak TUAS, arteriyel hipertansiyonla, kardiyak aritmilerle, koroner kalp hastalıkları, pulmoner hipertansiyon ve inme ile de ilişkilidir.⁷ Yapılan bir çalışmada mitral stenozlu ve dilate kardiyomyopatisi olan hastalarda

BNP bakılmış ve BNP'nin ventrikül kaynaklı kardiyak bir hormon olduğu sonucuna varılmıştır.⁸ Çalışmamızda ağır TUAS'lı hastaların serum BNP düzeylerinde, her iki kontrol gruplarına kıyasla anlamlı farklılık bulunamamıştır (p=0.646). Yaptığımız çalışmada kalp yetmezliği açısından asemptomatik TUAS'lı hastalarda BNP seviyesinin yüksek olmadığını tespit ettik. Kalp yetmezliği tanısı için ekokardiyografi (EKO) altın standart yöntemdir.⁹ EKO ile BNP arasında pozitif korelasyonu gösteren bir çok çalışma mevcuttur. Uusimaa ve ark. yaptıkları bir çalışmada sol ventrikül hipertrofili ve diastolik disfonksiyonun ekokardiyografik belirtileri olan hastalarda plazma BNP düzeylerini normal diastolik parametreleri olan hastalardan daha yüksek bulduklarını göstermişlerdir.¹⁰ Bu çalışmalar kalp yetmezliğinin erken tanısında EKO ile beraber serum BNP ölçümünün önemini ortaya koymaktadır. EKO maliyeti yüksek, beceri isteyen bir test olmakla birlikte kalp yetmezliği tanısı için altın standarttır. BNP ise ucuz, kolay ölçülebilen bir testtir. Öte yandan BNP'nin kalp yetmezliği dışındaki bazı patolojilerde artması bu test için bir dezavantajdır. Struthers bir makalesinde BNP'nin bütün EKO istemlerinde ön tarama testi olarak kullanılabilirliğini belirtmiştir.¹¹ TUAS'lı hastalar ile kalp yetmezliği ilişkisini göstermek için radyonüklid ventrikülografi ve ekokardiyografi görüntüleme yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalar vardır.^{11,12} Böyle bir çalışmada sol ventrikül disfonksiyonu 169 TUAS'lı hastanın 13'ünde gözlenmiştir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu baz alınarak bu değerlendirme yapılmıştır. Bunun 7'sinin de CPAP tedavisiyle sol ventrikül ejeksiyonu fraksiyonununun <%50 normal değerlere ulaştığı bildirilmiştir. Laaban ve ark.'nın yaptığı bu çalışmada sonuç olarak TUAS'ın sol ventrikül disfonksiyonuna sebep olabileceği bildirilmiştir.¹² Jeffrey ve ark. ciddi uyku apne sendromu olan hastalarda sol ventrikül diastolik disfonksiyonunun yüksek derecede ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.¹³ Ratlarda

yapılan bir çalışmada hipertrofik ventriküler miyositlerden gerilme sonucu BNP ve atrium kaynaklı natriüretik peptid (ANP) salındığı tesbit edilmiştir.¹⁴ TUAS'ın kardiyovasküler sistem üzerine patofizyolojik etkilerini araştırmak için yapılan 6,424 kişiyi içeren epidemiyolojik çalışmada, diğer risklerden bağımsız olarak TUAS'lı hastalarda 2.38 kat rölatif artış olarak kalp yetmezliğinin varlığı bildirilmiştir.¹⁵ TUAS'ın günümüzdeki en etkili tedavi yöntemi *continuous positive airway pressure* (CPAP) kullanımıdır. Bradley ve ark. TUAS'lı 258 kalp yetmezliği olan hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada 3 aylık CPAP tedavisinin EF (ejeksiyon fraksiyonu) üzerine anlamlı derecede iyileştirici etkisini göstermişlerdir. Ayrıca bu hastaların norepinefrin düzeylerinde azalma olduğunu göstermişlerdir.¹⁶ Ağır TUAS'lı gruba çalışmamıza almamızdaki amaç henüz CPAP tedavisi almaya başlamamış bu obez grupta kalp yetmezliği radyolojik ve klinik olarak araştırılmamış olsa da bu tür hastalara ilişkin yapılan çalışmalarda kalp yetmezliğinin varlığına işaret edilmesi nedeniyledir. Ventrikülün aşırı volüm ve basınç yüklenmesi BNP'nin salgılanması için önemli bir faktördür.¹⁷ Tıkayıcı uyku apnesi esnasında inspiratuvar göğüs içi basınç sağ ventrikül ön yükünün ve sağ ventrikül arka yükünün artmasına yol açar. Tıkayıcı uyku apnesi kan basıncını ciddi ve akut olarak indükler ve bu da sol ventrikül disfonksiyonu ile ilişkilidir.^{18,19} Başka bir çalışmada orta derecede sol ventrikül disfonksiyonlu hastalarda natriüretik peptidlerin (BNP, NT-proANP, NT-proBNP) diagnostik performansları karşılaştırılmış ve BNP'nin kullanılan ölçüm yönteminden etkilenmediği fakat NT-proBNP'nin farklı ölçüm yöntemlerinden etkilendiği gösterilmiştir.¹⁹ Bu çalışmada BNP değerleri izole sol kalp yetmezliğinde ve orta derece kalp yetmezliğinde kontrol grubuna göre anlamlı farklı bulunmuştur. Carmona ve ark. yaptıkları bir çalışmada AHI ile BNP arasında orta derecede pozitif korelasyon göstermişlerdir.²⁰

Bu aşamada klinik semptomların ciddiyetine göre BNP seviyelerini değerlendirmek daha açıklayıcı olabilir. Diğer taraftan TUAS'lı hasta grubumuzda hipertansiyon ve kalp yetmezliği sıklığı bu grubumuz ağır grup olmasına rağmen düşük seviyede olabilir. Sonuç olarak literatürlerde bildirildiğine göre sol ventrikül yetmezliği TUAS'lı hastalarda ileri dönemde gelişmekte ve CPAP tedavisi bu yetmezlik tablosunu geriletmektedir. Bizim hasta grubumuz ağır TUAS'lı ve kardiyak problemler yönünden dışlanmış hasta grubu idi. Çalışmamızda kardiyak şikayeti olan hastalar dışladığından ve sadece uyku apnesinin sol ventrikül disfonksiyonuna sebep olup olmadığını araştırdık.

Sonuçta TUAS'lı hastalarda serum BNP seviyesinin kontrol gruplarından anlamlı derecede farklı olmadığını gördük ($p=0.646$). Yapılan çoğu çalışmada BNP'nin EKO için ön tarama testi olabileceği düşüncesinden yola çıkılarak; kalp yetmezliği riski taşıyan TUAS'lı hastalarda da BNP'nin önerilen şekilde kullanılabileceği tartışılmaktadır. Biz çalışmamızda ağır TUAS'lı hasta grubunda BNP düzeylerinin kontrol gruplarına göre farklılık göstermemesini önemli bulmakla birlikte, altın standart olarak kabul edilen EKO ile kalp yetmezliğini dışlayamadığımız için BNP'nin bu hastalarda tarama testi olarak yeterliliğini değerlendiremedik. Bizim düşüncemize göre de TUAS ile kalp yetmezliği arasındaki ilişkinin açıklanması için yapılacak çalışmalara EKO verilerinin de katılması uygun olacaktır.

Kaynaklar

1. Usui Y, Tomiyama H, Hashimoto H, et al. Plasma B-type natriuretic peptide level is associated with left ventricular hypertrophy among obstructive sleep apnoea patients. *J Hypertens* 2008;26:117-23.
2. Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1036-46.
3. McNicholas WT, Bonsignore MR; Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007;29:156-78.

4. **Gülbay Eriş B, Acıcan T.** Obstruktif uyku apne sendromunun sonuçları I (kardiovasküler sonuçları). *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2008;1:74-81.
5. **McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CE, et al.** Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population. *Heart* 2001;86:21-6.
6. **Dursunoğlu N, Dursunoğlu D.** Obstruktif uyku apne sendromu, endotel disfonksiyonu ve koroner ateroskleroz. *Tüberkuloz ve Toraks Dergisi* 2005;53:299-306.
7. **Tasci S, Manka R, Scholtyssek S, et al.** NT-pro-BNP in obstructive sleep apnea syndrome is decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Clin Res Cardiol* 2006;95:23-30.
8. **Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, et al.** Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;87:464-9.
9. **Sanderson JE.** BNP or echocardiography for monitoring heart failure? *Eur Heart J* 2004;25:1763-4.
10. **Uusimaa P, Tokola H, Ylitalo A, et al.** Plasma B-type natriuretic peptide reflects left ventricular hypertrophy and diastolic function in hypertension. *Int J Cardiol* 2004;97:251-6.
11. **Struthers AD.** Introducing a new role for BNP: as a general indicator of cardiac structural disease rather than a specific indicator of systolic dysfunction only. *Heart* 2002;87:97-8.
12. **Laaban JP, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, Orvoën-Frija E, Oppert JM, Huchon G.** Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002;122:1133-8.
13. **Fung JW, Li TS, Choy DK, et al.** Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest* 2002; 121:422-9.
14. **Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H.** Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology* 1993;132:1961-70.
15. **Bradley TD, Floras JS.** Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1671-8.
16. **Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al.** Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005;353:2025-33.
17. **Silver MA, Pisano C.** High incidence of elevated B-type natriuretic peptide levels and risk factors for heart failure in an unselected at-risk population (stage A): implications for heart failure screening programs. *Congest Heart Fail* 2003;9:127-32.
18. **Svatikova A, Shamsuzzaman AS, Wolk R, Phillips BG, Olson LJ, Somers VK.** Plasma brain natriuretic peptide in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 2004;94:529-32.
19. **Hammerer-Lercher A, Ludwig W, Falkensammer G, et al.** Natriuretic peptides as markers of mild forms of left ventricular dysfunction: effects of assays on diagnostic performance of markers. *Clin Chem* 2004;50:1174-83.
20. **Carmona-Bernal C, Quintana-Gallego E, Villa-Gil M, Sánchez-Armengol A, Martínez-Martínez A, Capote F.** Brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure and central sleep apnea. *Chest* 2005;127:1667-73.

Bağlantı Çakışması:

Bağlantı çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

İletişim Adresi: Dr. Berrin Berçik İnal

SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Biyokimya Laboratuvarı

Fatih 34098 İSTANBUL

Tel: (0212) 459 62 30

e-posta: berrin_inal@yahoo.com