

Beyin Natriüretik Peptid ve Peditride Kullanım Alanları

Brain Natriuretic Peptide and Applications in Pediatrics

A. Barış Akcan, Nihal Oygür

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Yenidoğan Bilim Dalı Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

A.Barış Akcan
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
07070 Antalya, Türkiye
Tel.: +90 242 249 65 20
Fax: +90 242 227 43 20
E-posta: barisakc@hotmail.com
barisakcan@akdeniz.edu.tr

Geliş Tarihi/Received: 08.03.2010

Kabul Tarihi/Accepted: 15.06.2010

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

ÖZET

Natriüretik peptid ailesi (NP), sekiz ve daha fazla birbiriyle ilişkili peptidi içermektedir. Bunlar, 126 aminoasitten oluşan atrial natriüretik peptid (ANP) prohormonu, 108 aminoasitten oluşan brain natriüretik peptid (BNP) prohormonu, ve 126 aminoasitten oluşan C tipi natriüretik peptid (CNP) prohormonudur. Natriüretik peptidler son zamanlarda tanımlanmış olmalarına karşın potansiyel klinik öneme sahiptirler. Natriüretik peptidler, kardiyovasküler hastalıkların tanısı, tedaviye yanıtın ve prognozun değerlendirilmesinde yeni aday markerlardır. (*Güncel Pediatri 2010; 8: 67-71*)

Anahtar kelimeler: BNP, kardiyak fonksiyon, natriüretik peptidler

SUMMARY

Family of natriuretic peptides (NP), consists of eight or more peptides associated with each other. These are, atrial natriuretic peptide (ANP) prohormone consisting of 126 amino acids; brain natriuretic peptide (BNP) prohormone consisting of 108 amino acids; C-type natriuretic peptide (CNP) prohormone consisting of 126 amino acids. Although recently identified, natriuretic peptides have potential clinical significance. Natriuretic peptide family seems to be a "novel candidate marker" for the assessment of diagnosis, therapeutic response and prognosis in cardiovascular disease. (*Journal of Current Pediatrics 2010; 8: 67-71*)

Key words: BNP, cardiac function, natriuretic peptides

Giriş

Natriüretik peptid ailesi (NP), sekiz ve daha fazla birbiriyle ilişkili peptidten oluşmaktadır. Aminoasitlerden oluşan bu peptidler üç değişik prohormonda toplanmaktadır. Bunlar, 126 aminoasitten oluşan atrial natriüretik peptid (ANP) prohormonu, 108 aminoasitten oluşan beyin natriüretik peptid (BNP) prohormonu, ve 126 aminoasitten oluşan C tipi natriüretik peptid (CNP) prohormonudur (1,2).

Natriüretik peptidler, halka şeklinde aminoasitlerdir ve dolaşımda bulunan ve hücre dışı sıvı hacminin, kan basıncının düzenlenmesinde rol oynayan peptid ailesidir. Bu peptidlerin natriürezis, diürezis ve vazodilatasyon yapma etkileri vardır. Ayrıca renin-angiotensin-aldosteron sisteminin etkilerini baskılamada rol oynamaktadırlar. Bu ailenin, kardiyak üyeleri atriyal veya tip A natriüretik peptid ve tip B natriüretik peptid ya da diğer adı ile beyin natriüretik peptiddir (3,4).

ANP, 126 aminoasitten oluşmaktadır. 1-30 aminoasit arası, uzun etkili natriüretik; 31-67 aminoasit arası vazodilatasyon; 79-98 aminoasit arası kaliüretik etkilidir. ANP, artmış volüm yükünün yol açtığı sol ve sağ atrial basınçların yükselmesine ikincil olarak atriumlardan salgılanmaktadır (5).

İlk kez 1988'de Sudoh tarafından beyin dokusunda izole edildiğinden dolayı "Brain Natriuretic Peptide" olarak adlandırılan BNP, daha sonraları domuz ve rat kalp dokularından da izole edilmiştir. BNP, esas olarak ventrikül hücrelerinden daha az oranda da atrial kardiyak myositlerden, artmış volüm veya basınca ikincil olarak salgılanmaktadır (6,7).

CNP, orijinal olarak beyinde bulunmaktadır. İnsan koroner arterlerinde ve periferik dolaşımda arter ve venlerin endotelial hücrelerinde de gösterilmiştir. Dolaşımda 22 ve 53 aminoasit uzunluğunda iki molekülü tespit edilmiştir. Yirmi iki aminoasitlik form, plazmada daha fazla bulunmaktadır ve 53 aminoasitlik formdan daha potenttir (8,9,10).

Beyin Natriüretik Peptid (BNP)

İnsan BNP geni 1. kromozomda lokalize olup 134 aminoasitlik preproBNP'yi kodlamaktadır. BNP önce, 134 aminoasitlik bir pre-prohormon olarak salgılanmakta (preproBNP), sonra 108 aminoasitlik proBNP'ye bölünmektedir. ProBNP, biyolojik olarak inaktif N-terminal proBNP(NT-proBNP), (1-76. aminoasite kadar) ve biyolojik olarak aktif BNP (77. ve 108. aminoasit arası)'den oluşmaktadır. Daha sonra NT-proBNP olarak adlandırılan N-terminal bölümü, prohormondan ayrılmakta ve dolaşımdaki biyolojik aktif form olan BNP kalmaktadır. BNP, 32 aminoasitlik bir polipeptittir. On yedi aminoasitlik halka yapısı tüm natriüretik peptidlerde ortakır. Vazodilatasyon, natriürezis, diürezisi sağlamakta ve renin-angiotensin sistemini antagonize etmektedir (1).

Plazma BNP ve NT-proBNP düzeyleri, kardiyak tutulumu tanımlamak ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan erişkin hastalarda prognozu tahmin etmek için giderek artan oranda kullanılmaktadır. Plazma BNP ve NT-proBNP düzeyleri, günümüzde rutin olarak ölçülebilmekte ve 10-15 dakikada sonuç elde edilebilmektedir (11-13).

Plazma BNP ve NT-proBNP düzeyleri, erişkin hastalarda çok çeşitli kalp hastalıklarında artmaktadır. Örnek olarak; sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyon bozuklukları, iskemik kalp hastalıkları, hipertrofik kardiyomyopati ve diğer kalp hastalıkları sayılabilir. Erişkinlerde, zayıf ve kronik ventriküler fonksiyonun bir göstergesidirler ve dispnesi olan hastalarda konjestif kalp hastalığı (KKH) tanısı koymada kullanılmaktadırlar (2,3,14-16).

Pediyatrik Olgularda BNP ve NT-proBNP Normal Değerleri

Pediyatrik olgularda BNP ve NT-proBNP'nin normal değer aralıklarını gösteren değişik çalışmalar yapılmıştır. Birçok çalışmada, doğumdan hemen sonra yüksek BNP ve NT-proBNP değerleri ölçülmüş ve bu değerlerin hayatın üç ve dördüncü günü plato yaptığı, daha sonra düştüğü gösterilmiştir. Prematüre bebeklerde de bu seviyelerin ilk iki ay içerisinde azaldığı ve sağlıklı erişkinlerle çocuklarda rapor edilen düzeylerle aynı seviyelere ulaştığı saptanmıştır (17-21). Böbrek maturasyonu, sistemik vasküler resistansta artış, pulmoner basınçta azalma; peptid düzeyinde sonradan ortaya çıkan düşmeyi sağlayan faktörler olarak bilinmektedir (21). Koch ve Singer (17), 195 sağlıklı infant, çocuk ve adolesanı kapsayan (doğumdan 17,6 yaşına kadar) çalışmalarında BNP değerlerinin normal çocuklarda erişkinlerden düşük olduğunu, ayrıca çocuk yaş grubu içinde kızlarda özellikle ikinci dekatta, gonadal hormonlarla alakalı olarak düzeylerin erkeklerden daha yüksek olduğunu ifade etmişlerdir. Mir ve ark. (22) ise prematüre

doğmuş olup yaşları 0 ile 19 yıl arasında değişen 332 sağlıklı olguda, plazma NT-proBNP düzeylerini ölçerek pediyatrik olgularda daha yüksek değerler elde etmişler ve 19 yaşın altındakilerde plazma NT-proBNP düzeyleri açısından cinsiyetler arası fark bulamamışlardır. Bu yüzden pediyatrik yaş grubunda BNP ve NT-proBNP değerlerinin referans aralıkları alınırken yaş ile ilişkili değerler kullanılmalıdır. Schwachtgen ve ark. (23) ise 62 sağlıklı term yenidoğan bebeğin kord kanında ve 222 olgunun (doğumdan 18 yaşına kadar) serumlarında NT-proBNP değerlerini ölçerek kord kan örneklerinde NT-proBNP düzeylerini 281-2595 pg/ml (ortalama 818 pg/ml) olarak bulmuşlardır. Hayatın ilk birkaç günü bu düzeylerde artış olduğunu, ilk bir yıl içinde de giderek azaldığını göstermişlerdir.

Altı çalışmadaki plazma BNP ve NT-proBNP sonuçları özetlenmiştir (Tablo 1).

NT-proBNP, BNP ile kıyaslandığı zaman NT-proBNP'nin yarı ömrünün daha uzun olduğu ve kan örneğinin özelliklerinden daha az etkilendiği görülmektedir. Analiz metodu ve tipi de plazma peptid düzeylerini etkilemektedir. Albers ve ark. (24) yaptıkları bir çalışmada iki farklı immunoenzimatik metodla bakılan [Biomedica, kompetitif enzim immünassay (EIA) yöntemi ve Roche, nonkompetitif elektrokemiluminesan (ECLIA) yöntemi] NT-proBNP düzeylerini karşılaştırarak, her iki metodla da farklı sonuçlar elde etmişlerdir.

NT-proBNP Referans Değerleri

Nir ve ark. (25) 2009 yılında normal infant ve çocuklardaki NT-proBNP düzeyini aynı yöntemle ölçen önemli dört çalışmayı bir araya getirmiş ve en geniş seriyi oluşturmuşlardır. Bu raporda nonkompetitif ECLIA yöntemini kullanan dört çalışmadaki veriler toplanmış ve doğumdan, 18 yaşına kadar dağılım gösteren 690 olgunun değişik yaş grupları için NT-proBNP median değeri, dağılımı, üst ve alt limitleri belirlenmiştir (Tablo 2). Sonuçlara göre doğumdan sonra NT-ProBNP düzeyleri çok yüksek olup ilk birkaç günde belirgin şekilde azalmakta, bir ay ile 18 yaş arasında ise aşamalı olarak düşmektedir. Nir ve ark.'nin yaptığı bu en geniş seride, serum NT-proBNP düzeyleri için, 95.persentil değerleri normalin üst sınırı olarak kabul edilmiştir. Bu değerlere göre, hayatın ilk iki günü için (>12000 pg/ml), 3-11 günler için (>6000 pg/ml), 1 ay-1 yıl için (>650 pg/ml), 1-2 yıl için (>400 pg/ml), 2-6 yıl için (>300 pg/ml) ve 6-18 yıl için (>160 pg/ml) üst düzey NT-proBNP sınırlarıdır.

Pediyatrik Kardiyolojide BNP

BNP düzeyleri, özellikle erişkinlerde, KKY'nin prognozunu ve tedavi sonuçlarını değerlendirmek için sıklıkla kullanılmaktadır (11,26). Buna karşılık, özellikle

KKY olan çocuk ve adölesanlarda natriüretik peptidlerin kullanımı ve önemi yeni araştırılmaya başlanmıştır. Yapısal kalp hastalığı olan infant ve çocuklarda yapılan bir çalışmada yapısal kalp hastalığı olan olgularda, natriüretik peptid düzeyleri yüksek bulunmuştur (27). Kalp hastalığına sekonder solunum sıkıntısı olan infantların plazma NT-proBNP düzeyleri, akciğer problemlerine sekonder solunum sıkıntısı olanlara veya normal olgulara kıyasla belirgin yüksek saptanmış ve bu araştırma NT-proBNP düzeylerinin, solunum sıkıntısını ortaya çıkaran sisteme göre farklı bulunabileceğini göstermiştir (28). Ventriküler septal defekti olan çocukların plazma BNP düzeyleri; pulmoner-sistemik akım oranı, ortalama pulmoner arter basıncı, pulmoner-sistemik direnç oranı ile korele bulunmuştur (29). Tan ve ark. (30) retrospektif olarak yaptıkları bir çalışmada, kalp yetmezliği ön tanısı ile yoğun bakım ünitesine kabul edilen 82

çocukta, BNP düzeyi ile KKY arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, BNP'nin prognozu göstermede etkili olduğunu ve BNP plazma düzeyi 760 pg/ml'den fazla olan olguların yoğun bakım ünitesine yeniden yatışlarının veya ölüm risklerinin daha fazla görüldüğünü saptamışlardır. Infant ve çocuklarda kardiyak transplantasyon sonrası gelişebilecek allograft hastalığının da BNP ile teşhis edilebileceği gösterilmiştir (31). Akut Kawasaki hastalığı olan olguların plazma BNP düzeyleri; akut viral enfeksiyonu olan veya Kawasaki hastalığının iyileşme dönemindeki olgulardan daha yüksek bulunmuştur (32). Ayrıca BNP ve NT-proBNP'nin obstruktif lezyonlarda, primer pulmoner hipertansiyonda veya pulmoner hipertansiyona sekonder sağ ventrikül disfonksiyonunda, Fontan operasyonundan sonra görülen kompleks tek ventrikül lezyonlarında hastalığın varlığının veya ciddiyetinin bir

Tablo 1. NT-proBNP ve BNP değerleri

| Çalışma Detayı | Olgu Sayısı (Yaş aralığı) | Kardiyak Peptid | Yöntem | Sonuçlar |
|-------------------------|----------------------------------|-----------------|----------------|--|
| Yoshiyoshi ve ark. (19) | 40 (3 ay-15 yıl) 38 (0-5 gün) | BNP BNP | IRMA IRMA | 56,7±49,6 fmol/ml (doğum) 2,0 ± 1,7 fmol/ml (>3 ay) |
| Mir ve ark. (21) | 109 (11 gün-17 yıl) | BNP | EIA | 74-654 fmol/ml (ort. 311 fmol/ml) 231,6 pg/ml (0-1 gün) 48,6 pg/ml (4-6 gün) 8,3 pg/ml (K); 8,5 pg/ml (E) |
| Koch ve Singer (17) | 195 (0-17,6 yıl) | BNP | Immunofloresan | (<10 yıl) 12,1 pg/ml (K); 5,1 pg/ml (E) (>10 yıl) |
| Nir ve ark. (18) | 78 (0-15 yıl) | NT pro-BNP | ECLIA | 1937±328 pg/ml (<5 gün) 111±12,5 pg/ml (>4 ay) |
| Schwachten ve ark. (23) | 62 (0-28 gün) 222 (0-18 yıl) | NT pro-BNP | ECLIA | 6972 pg/ml (2-3 gün) 281-2595 pg/ml (>3 gün) |
| Mir ve ark. (22) | 332 (0-19 yıl) | NT pro-BNP | ECLIA | 12,6 fmol/ml (0-9 yıl) 9,41 fmol/ml (10-14 yıl) 6,1 fmol/ml (15-19yıl) |

1 fmol/ml=16,1 pg/ml. BNP: beyin natriüretik peptid, ECLIA: elektrokemiluminesan immunassay, EIA: enzim immunassay, IRMA: immünoradiometrik assay; NT: N-terminal, K: Kız, E: Erkek

Tablo 2. 0-18 yaş arası normal infant, çocuk ve adölesanlardaki NT-proBNP düzeyleri

| Yaş Aralığı | n* | Median** | Dağılım** | %5 | %95 | %97 |
|-----------------|-----|----------|-----------|-----|-------|-------|
| 0-2 gün | 43 | 3183 | 260-13224 | 321 | 11987 | 13222 |
| 3-11gün | 84 | 2210 | 28-7250 | 263 | 5918 | 6502 |
| >1ay ile ≤1yıl | 50 | 141 | 5-1121 | 37 | 646 | 1000 |
| >1 ile ≤2 yıl | 38 | 129 | 31-675 | 39 | 413 | 675 |
| >2 ile ≤6 yıl | 81 | 70 | 5-391 | 23 | 289 | 327 |
| >6 ile ≤14 yıl | 278 | 52 | 5-391 | 10 | 157 | 242 |
| >14 ile ≤18 yıl | 116 | 34 | 5-363 | 6 | 158 | 207 |

* Olgu sayısı
** pg/ml

göstergesi olarak kullanılabilceği önerilmektedir (33,34). Persistan pulmoner hipertansiyon gelişen yenidoğanlarda da BNP düzeyi yüksek bulunmuştur (34). Buna ek olarak natriüretik peptidler kardiyak problemi olan çocuklarda artarak, kardiyak nedenli ölüm, hastaneye yatış veya transplantasyon listesine girmek ya da açık kalp ameliyatı sonrası prognoz gibi konularda bilgi verebilmektedirler (35).

BNP ve NT-proBNP düzeyleri, artmış ventriküler basınçta ve hacim yüklenmesinde yükselmektedir (18). Plazma BNP düzeyi, soldan sağa şantı olan kardiyak lezyonlarda şant volümü ile korele bulunmuştur, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azaldıkça ve sağ ventrikül sistolik basıncı arttıkça BNP düzeyi artmaktadır (36). NT-proBNP düzeyleri, akut ve kronik sol ventrikül disfonksiyonunun ayırt edilmesinde yardımcı olmaktadır. Fried ve ark. (37) yaptıkları bir çalışmada, 10 akut sol ventrikül fonksiyon bozukluğu tanısı alan ve 7 stabil kronik dilate kardiyomyopati hastada (kronik sol ventrikül fonksiyon bozukluğu) plazma NT-proBNP düzeylerini ölçerek, akut grupta NT-proBNP düzeyini ortalama 65600 pg/ml, kronik hasta grubunda ise ortalama 1125 pg/ml olarak tespit etmişlerdir.

Walther ve ark. (38) prematüre bebeklerde kalıcı pulmoner hipertansiyona yol açan kardiyak olayların ciddi solunum sıkıntısına yol açabileceğini göstermişlerdir. Kluckow ve ark. (39) yaptıkları çalışmada duktal kanlanmada artışın pulmoner kan akımında artışa yol açacağını ve bunun da özellikle prematüre bebeklerde pulmoner kanamalara yol açabileceğini göstermişlerdir. Bu her iki çalışma da hemodinamik olarak belirgin patent duktus arteriosusun erkenden saptanmasının, morbiditenin başta gelen nedenlerinden biri olduğu için özellikle prematüre bebekler açısından oldukça önemli olduğunu vurgulamaktadır (38,39). 2008 yılında yapılan bir çalışmada, 34 gestasyon haftasının ve 2000 gr'ın altında doğan 49 olgunun, doğumdan sonraki 6-12 saat içinde ve birinci, üçüncü, beşinci ve onuncu günlerde plazma NT-proBNP düzeyleri ölçülmüş, hemodinamik olarak belirgin (geniş duktal sol-sağ akım, >1,6mm) PDA'sı olan 18 olguda 3. gün NT-proBNP düzeyleri kontrol grubuna göre (ortanca 3147, dağılım 521-10343) belirgin olarak yüksek bulunmuştur (ortanca 32907, dağılım 11396-127155). Bu çalışmada prematüre bebeklerde 3. gün ölçülen plazma NT-proBNP düzeyinin 11395 pg/ml'nin üstünde olmasının, hemodinamik olarak belirgin PDA'da yüksek oranda spesifik (%95) ve sensitif (%100) olduğu gösterilmiştir (40).

Nir ve ark.'nın (18) yaptığı bir diğer çalışmada kalp hastalığı olmayan 78 infant ve çocuk ile kalp hastalığı

olan 55 infant ve çocukta NT-proBNP düzeyi ölçülmüştür. NT-proBNP düzeyleri ilk günler kalp hastalığı olan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuş ancak 4 ay ile 15 yaş arası olgularda düzeyler arası fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Dördüncü aydan büyük olan çocuklarda NT-proBNP düzeyinin 349 pg/ml'nin üstünde olmasının kalp hastalığının varlığını gösteren bir bulgu olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Sonuç

NT-proBNP son zamanlarda tanımlanmış olmasına karşın potansiyel klinik öneme sahiptir. Kardiyovasküler fizyolojideki rolü ve önemli özelliklerinden dolayı NT-proBNP, kardiyovasküler hastalıkların tanısı, tedaviye yanıtın ve prognozun değerlendirilmesinde yeni bir belirleyicidir.

Kaynaklar

1. Witthout R. Science review: natriuretic peptides in critical illness. *Crit Care* 2004;8:342-9.
2. Abassi Z, Karram T, Ellaham S, Winaver J, Hoffman A. Implications of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of heart failure: diagnostic and therapeutic importance. *Pharmacol Ther* 2004;102:223-41.
3. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:571-88.
4. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-28.
5. Nasser N, Bar-OzB, Nir A. Natriuretic peptides and heart disease in infants and children. *J Pediatr* 2005;147:248-53.
6. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.
7. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suqa S, Saito Y, Oqawa Y et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991;87:1402-12.
8. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP). A new member of the natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;168:863-80.
9. Naruko T, Ueda M, van der Wal AC, van der Loos CM, Itoh H, Nakao K et al. C-type natriuretic peptide expression in human coronary atherosclerotic lesions. *Circulation* 1996;94:3103-8.
10. Komatsu Y, Nakao K, Itoh H, Suga S, Ogawa Y, Imura H. Vascular natriuretic peptide. *Lancet* 1992;340:622.
11. Maeda K, Tsuramoto T, Wada A, Hisanaga Y, 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;135:825-32.

12. Clerico A, Del Ry S, Giannessi D. Measurement of cardiac natriuretic hormones (atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and related peptides) in clinical practice: the need for a new generation of immunoassay methods. *Clin Chem* 2006;46:1529-34.
13. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazeneqra 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.
14. Cowie MR, Mendez GF. BNP and congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;44:293-321.
15. Nakamura T, Sakamoto K, Yamano T, Kikkawa M, Zen K, Hikosaka T et al. Increased plasma brain natriuretic peptide level as a guide for silent myocardial ischemia in patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1657-63.
16. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart* 2005;91:606-12.
17. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children and adolescents. *Heart* 2003;89:875-8.
18. Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, Brooks R, Korach A, Rein AJ. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases. *Acta Paediatr* 2004;93:603-7.
19. Yoshiyayashi M, Kamiya T, Saito Y, Nakao K, Nishioka K, Tema S et al. Plasma brain natriuretic concentrations in healthy children from birth to adolescence: marked and rapid increase after birth. *Eur J Endocrinol* 1995;133:207-9.
20. Mir TS, Marohn S, Laer S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J. Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics* 2002;110:76.
21. Mir TS, Laux R, Hellwege HH, Liedke B, Heinze C, von Buelow H et al. Plasma concentrations of aminoterminal pro atrial natriuretic peptide and aminoterminal pro brain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth. *Pediatrics* 2003;112:896-9.
22. Mir TS, Flato M, Falkenberg J, Haddad M, Budden R, Weil J et al. Plasma concentrations of N-terminal brain natriuretic peptide in healthy children, adolescents and young adults: effects of age and gender. *Pediatr Cardiol* 2006;27:73-7.
23. Schwachten L, Herrmann M, Georg T, Schwarz P, Marx N, Lindinger A. Reference values of NT-proBNP serum concentrations in the umbilical cord blood and in healthy neonates and children. *Z Kardiol* 2005;94: 399-404.
24. Albers S, Mir TS, Haddad M, Laer S. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide: normal ranges in the pediatric population including method comparison and interlaboratory variability. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:80-5.
25. Nir A, Lindinger A, Rauh M, Bar-Oz B, Laer S, Schwachtgen L et al. NT-Pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: Reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol* 2009;30:3-8.
26. Berger R, Huelsman H, Strecker K, Bojik A, Moser P, Stanek B et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:2392-7.
27. Westerlind A, Wahlander H, Lindstedt G, Lundberg PA, Holmgren D. Clinical signs of heart failure are associated with increased levels of natriuretic peptide types B and A in children with congenital heart defects or cardiomyopathy. *Acta Paediatr* 2004;93:340-5.
28. Cohen S, Springer C, Avital A, Perles Z, Rein AJJT, Argaman Z et al. Amino-terminal pro-brain-type natriuretic peptide: heart or lung disease in pediatric respiratory distress? *Pediatrics* 2005;115:1347-50.
29. Suda K, Matsumura M, Matsumoto M. Clinical implication of plasma natriuretic peptides in children with ventricular septal defect. *Pediatr Int* 2003;45:249-54.
30. Tan LH, Jefferies JL, Liang JF, Denfield SW, Dreyer WJ, Mott AR et al. Concentrations of brain natriuretic peptide in the plasma predicts outcomes of treatment of children with decompensated heart failure admitted to the intensive care unit. *Cardiol Young* 2007;17:397-406.
31. Claudius I, Lan YT, Chang RK, Wetzel GT, Alejos J. Usefulness of B-type natriuretic peptide as a noninvasive screening tool for cardiac allograft pathology in pediatric heart transplant recipients. *Am J Cardiol* 2003;92:1368-70.
32. Takeuchi D, Saji T, Takatsuki S, Fujiwara M. Abnormal tissue Doppler images are associated with elevated plasma brain natriuretic peptide and increased oxidative stress in acute Kawasaki disease. *Circ J* 2007;71:357-62.
33. Gerber IL, Stewart RAH, Legget ME, West TM, French RL, Sutton TM et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation* 2003;107:1884-90.
34. Reynolds EW, Ellington JG, Vranicar M, Bada HS. Brain-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2004;114:1297-304.
35. Gessler P, Knirsch W, Schmitt B, Rousson V, von Eckardstein A. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with congenital heart defects and open-heart surgery. *J Pediatr* 2006;148: 372-6.
36. Koch A, Zink S, Singer H. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2006;27:861-6.
37. Fried I, Bar-Oz B, Perles Z, Rein AJ, Zonis Z, Nir A. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in acute versus chronic left ventricular dysfunction. *J Pediatr* 2006;149:28-31.
38. Walther FJ, Benders MJ, Leighton JO. Persistent pulmonary hypertension in premature infants with severe respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1992;90:899-904.
39. Kluckow M, Evans N. High pulmonary blood flow, the duct and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr* 2000;137:68-72.
40. Farombi-Oghuvbu I, Matthews T, Mayne PD, Guerin H, Corcoran JD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a measure of significant patent Ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:257-60.