T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İÇ HASTALIKLARI SERVİSİNDE YATAN HASTALARDA NT-PROBNP DEĞERİNİN PROGNOZ İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Mehmet KARAGÜVEN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali ÖZDEMİR

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İÇ HASTALIKLARI SERVİSİNDE YATAN HASTALARDA NT-PROBNP DEĞERİNİN PROGNOZ İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Mehmet KARAGÜVEN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali ÖZDEMİR

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……..5

SİMGELER VE KISALTMALAR…….....….6

TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ…….7

ÖZET…….…….8

ABSTRACT…….10

1.GİRİŞ VE AMAÇ……12

2.GENEL BİLGİLER……13

2.1 NATRİÜRETİK PEPTİD SİSTEMİ …….13

2.1.1. BİYOKİMYA VE SENTEZ ……....13

2.1.2.-FİZYOLOJİK ETKİLER……14

2.1.2.1-Kan basıncının düzenlenmesi……14

2.1.2.2. Kardiyak Fonksiyon……..16

2.1.2.3. Vasküler Homeostazis……16

2.2. B-TİPİ NATRİÜRETİK PEPTİD (BNP)……..17

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER……21

4.BULGULAR…….23

5.TARTIŞMA……..27

6.SONUÇ……..30

7.KAYNAKÇA……....30

TEŞEKKÜR

Tezimin tamamlanma sürecinde vefatı haberini almamızla bizi derin üzüntülere boğan, gerek bilgisi, gerek hekimlik nosyonu ile bizi daima aydınlatacak olan, eksikliğini daima hissedeceğimiz Prof. Dr. Seda SANCAK NURDAN hocamızı saygı ve minnetle anıyorum.

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimi sürecimiz boyunca bize gerek hekimlik gerek hayat tecrübesi ile bizlere yol gösteren, bizim için her türlü çabayı ve fedakarlığı göstermekten çekinmeyen, klinik şefimiz ve tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Ali ÖZDEMİR'e,

Gerek eğitim sürecimde gerek tez yazım sürecinde bana her türlü desteği veren, her konuda yardımını istemekten asla çekinmediğim Doç.Dr. Nalan OKUROĞLU'na,

Asistanlığım ve tezimin hazırlanış süresince her zaman yanımda hissettiğim, desteklerini asla benden esirgemeyen Prof. Dr. Yaşar SERTBAŞ'a, Prof. Dr. Aydın ATAKAN'a, ve Doç.Dr. Meltem SERTBAŞ'a,

Hastanemizde beraber çalışmaktan ve vakit geçirmekten keyif aldığım tüm İç Hastalıkları ve yan dal uzman hekimi ağabeylerim ve ablalarıma,

Uzmanlık eğitimi sürem boyunca adeta bir aile gibi hissettiğim, birlikte hep güzel günler geçirdiğimiz tüm Asistan Hekim arkadaşlarıma,

Kliniğimizde kolay ve zor bütün yükleri beraber sırtladığımız hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Benim rotasyon amaçlı misafir olarak gittiğim kliniklerde beraber çalıştığım, bizim kliniğimize misafir olarak gelen, konsültasyon ve diğer vesilelerle teşriki mesaide bulunduğum diğer branşlardan hekim arkadaşlarıma,

Bugüne kadar her türlü desteği bana sağlayan aileme sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Mehmet Karagüven

SİMGELER VE KISALTMALAR

NT-proBNP: N-terminal pro-B-tipi Natriüretik Peptid

ProBNP: pro-B-tipi Natriüretik Peptid

BNP: B-tipi Natriüretik Peptid

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

Ex: Exitus

ICU: Intensive Care Unit

NP: Natriüretik Peptid

ANP: Atriyal natriüretik peptid

BNP: B-tip natriüretik peptid ve

CNP: C-tip natriüretik peptid

DNP : Dendroaspis natriüretik peptid

RAAS : renin anjiotensin aldosteron sistemi)‘

NPPA: natriüretik peptid A

PreproANP: pre-pro Atriyal natriüretik peptid

ProANP: pro Atriyal natriüretik peptid

NPPB: Natriuretic Peptide B

preproBNP: pre- pro-B-tipi Natriüretik Peptid

NPPC: natriüretik peptid C

pre-proCNP: pre-pro-C-tip natriüretik peptid

pro-CNP: pro-C-tip natriüretik peptid

cGMP: siklik guanozin monofosfat

NO: nitrik oksit

Ang II: Anjiyotensin II

Aldo: aldosteron

Gfr: Glomerüler filtrasyon Hızı

NPR-A: natriüretik peptit reseptör A

KY: Kalp yetmezliği

TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablolar:

Tablo 1: NT-proBNP değerleri ve yatış sonrası prognoz üzerine etkileri

Tablo 2: Hastaların Taburculuk şekillerine göre NT-proBNP değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 3: Roc Eğrisi Analiz Tablosu

Tablo 4: Hastaların sahip oldukları kronik hastalıklar ve bunların prognozlarına etkileri

Tablo 5: Kronik hastalıkların ve NT-proBNP değerlerinin prognoz üzerine etkileri

Şekiller:

Şekil 1: Natriüretik peptidlerin vücuttaki etkileri

Şekil 2: proBNP'den NT-proBNP ve BNP sentezi

Şekil 3: NT-proBNP ve hastaların prognozu ile ilgili ROC eğrisi

ÖZET

AMAÇ

N-terminal pro-B-tipi Natriüretik Peptid (NT-proBNP), pro-BNP proteininin başlangıç bölgesinden salınan bir peptittir. Bu peptit, kalp odacıklarında ve dokularda üretilen BNP hormonunun biyolojik öncülüdür. BNP'nin artması kalp kasının gerilmesine bağlı olarak gerçekleşir ve vazodilatasyon ile diürezin artmasına neden olurken, renin ve aldosteron salgılanmasını azaltır. NT-proBNP ve BNP, özellikle kalp yetmezliği tanı ve takibinde kullanılır ve kardiyovasküler bozuklukların değerlendirilmesinde önemli göstergelerdir. Yapılan çalışmalar, NT-proBNP'nin kalp yetmezliğine bağlı mortalite ile güçlü bir ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur. Ancak, NT-proBNP yüksekliğinin sadece kalp yetmezliği değil, pnömoni, serebrovasküler olaylar ve böbrek yetmezliği gibi diğer durumlarda da mortalite ile ilişkilendirildiği görülmüştür. Bu bağlamda, çalışmamızda NT-proBNP'nin, komorbid hastalıklar ve hastaneye yatış sebebinden bağımsız olarak İç Hastalıkları servisinde yatan hastalarda servisten ayrılış şekli ile ilişkilendirilip ilişkilendirilemeyeceğini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Ocak 2022 ile Ekim 2023 tarihleri arasında Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları servisinde yatarak takip edilen hastaların NT-proBNP değerleri retrospektif olarak incelendi. Hastaların yatış sürecinde bakılan serum NT-proBNP düzeyleri, servisten ayrılış şekli, yatış sebebi olan primer tanıları ve komorbid hastalıkları incelendi. Hastalar, iyilik haliyle taburcu edilenler (kontrol grubu) ve Yoğun Bakım Ünitesi'ne sevk edilen veya serviste vefat edenler olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki gruptaki hastaların NT-proBNP değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca, hastaların komorbiditeleri ve ek hastalıkları incelendi ve gruplar komorbiditelerine göre sınıflandırıldı. Tedaviyi red formu

imzalayarak veya YBÜ dışında başka bir servise sevk edilerek ayrılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. İnceleme döneminde NT-proBNP sonucu bulunan ve yatarak takip edilen 971 hasta belirlendi. Tüm hastalarda NT-proBNP değeri yatış gününde alınan bir tetkik olup, yatış sürecinde tekrarlayan NT-proBNP değerleri dikkate alınmadı.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 68,49 ± 17,69 olan toplam 971 hasta dahil edilmiştir. Hastaların hastanede İç Hastalıkları servisine yatışları sonrasında prognozları incelendiğinde, 814 hasta servisten taburcu edildiği, 151 hastanın durumları nedeni ile Yoğun Bakım Ünitesi'ne sevk edildiği ve 6 hastanın ise ex olduğu görülmüştür. Hastaların NT-proBNP değerleri ile taburculuk şekilleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. Servisten Taburcu olanlar ile servisten YBÜ'ye sevk edilerek veya ex olarak ayrılanların karşılaştırıldığı incelememizde iki grup arasında anlamlı fark bulunmakta idi (Taburcu – YBU veya Ex: 3732.15 ±7297– 10923.38 ± 12572.35 ;p: <0.001). Hasta grubumuz komorbiditelerine göre ayrılıp incelendiğinde , yapılan analiz sonuçlarına göre YBÜ'ye sevk edilme veya ex olma ihtimali en fazla olan gruplar sırası ile maligniteye sahip olanlar, demansı bulunanlar, ileri yaşı olanlar ve NT-proBNP değerleri yüksek olanlar olarak görülmektedir.

SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarına göre İç hastalıkları servisinde yatan hastalarda NT-proBNP yüksekliği kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.

ANAHTAR KELİMELER

NT-proBNP, prognoz, risk belirleme, yatan hastalar

ABSTRACT

AIM

N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) is a peptide released from the initial region of the pro-BNP protein. This peptide is a biological precursor of the BNP hormone produced in the heart chambers and tissues. Increased BNP occurs due to stretching of the cardiac muscle, leading to vasodilation and increased diuresis while reducing renin and aldosterone secretion. NT-proBNP and BNP are particularly used in the diagnosis and monitoring of heart failure and are important indicators in the evaluation of cardiovascular disorders. Studies have shown a strong association between NT-proBNP elevation and mortality due to heart failure. However, elevated NT-proBNP has also been associated with mortality in conditions other than heart failure, such as pneumonia, cerebrovascular events, and renal failure. In this context, our study aimed to evaluate whether NT-proBNP is associated with the mode of discharge in patients admitted to the Internal Medicine service regardless of comorbidities and reason for hospitalization.

MATERIALS AND METHODS

In this study, NT-proBNP values of patients hospitalized in the Internal Medicine service of Fatih Sultan Mehmet Research and Training Hospital between January 2022 and October 2023 were retrospectively analyzed. Serum NT-proBNP levels measured during the hospitalization period, mode of discharge, primary diagnoses leading to admission, and comorbidities were examined. Patients were divided into two groups: those discharged in stable condition (control group) and those transferred to the Intensive Care Unit or deceased during hospitalization. NT-proBNP values of patients in both groups were compared. Additionally, comorbidities and additional illnesses of patients were examined, and groups were classified based on comorbidities. Patients who left the treatment by signing a refusal

form or by being transferred to another service outside the ICU were not included in the study. A total of 971 patients with NT-proBNP results during the study period were identified. NT-proBNP value was a single test taken on the day of admission, and repeated NT-proBNP values during hospitalization were not considered.

RESULTS

A total of 971 patients with a mean age of 68.49 ± 17.69 were included in the study. Upon examining the prognosis of patients admitted to the Internal Medicine service, it was observed that 814 patients were discharged from the hospital, 151 patients were transferred to the Intensive Care Unit due to their condition, and 6 patients expired. There was a significant difference between NT-proBNP values of patients and modes of discharge. In our analysis comparing patients discharged from the service with those transferred to the Intensive Care Unit or expired, a significant difference was found between the two groups (Discharge – ICU or Expire: 3732.15 ± 7297– 10923.38 ± 12572.35; p: <0.001). When our patient group was divided and examined according to comorbidities, the groups with the highest likelihood of being transferred to the ICU or expiring were those with malignancy, dementia, advanced age, and high NT-proBNP values, respectively.

CONCLUSION

According to the results of our study, NT-proBNP elevation in patients hospitalized in the Internal Medicine service is associated with poor prognosis.

KEYWORDS

NT-proBNP, prognosis, risk assessment, hospitalized patients

1. GİRİŞ VE AMAÇ

N-terminal pro-B-tipi Natriüretik Peptid (NT-proBNP), bir tür protein olan pro-BNP'nin başlangıç bölgesinden salınan bir peptittir. Bu peptit, kalp odacıklarında ve dokularda üretilen BNP hormonunun biyolojik öncülüdür [1]. Kalp kasının gerilmesi sonucunda artan BNP, dokularda hormonal etki göstererek diürez ve vazodilatasyona neden olurken, renin ve aldosteron salgılanmasında azalmaya yol açar [2]. Özellikle kalp yetmezliği tanı ve takibinde kullanılan BNP ve NT-proBNP, kardiyovasküler sistemdeki bozuklukları değerlendirmede önemli birer gösterge olarak kabul edilir [3].

Yapılan çalışmalarda, kalp yetmezliğine bağlı mortalite ile NT-proBNP değerleri arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir [3]. Bununla birlikte, literatürde NT-proBNP'nin sadece kalp yetmezliği ile değil, aynı zamanda pnömoni ve serebrovasküler olaylara bağlı mortalite ile de ilişkilendirildiğini ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur [4,5]. Ayrıca, NT-proBNP'nin ileri-evre böbrek yetmezliğine bağlı ölümlerle ilişkili olduğu da çalışmalarda gözlemlenmiştir [6]. Bu bulgular, NT-proBNP'nin kardiyovasküler hastalıkların yanı sıra genel sağlık durumuyla da yakından ilişkili olduğunu göstermektedir.

Literatürdeki çalışmalar ayrıca, NT-proBNP'nin yatış sebebi ve klinik tanıdan bağımsız olarak hastane içi mortalite riskini belirleyebileceğini göstermiştir [6]. Bu durum, NT-proBNP'nin klinik pratiğe entegrasyonunda geniş bir uygulama alanı olabileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda, çalışmamızda NT-proBNP'nin, komorbid hastalıklar ve hastaneye yatış sebebinden bağımsız olarak İç Hastalıkları servisinde yatan hastalarda servisten ayrılış şekli ile ilişkilendirilip ilişkilendirilemeyeceğini değerlendirmeyi amaçladık. Bunun yanında hastaların komorbiditelerine göre sınıflandırılması halinde prognoz ile ilişkisinin ne şekilde değişeceğini de değerlendirmek istedik.

Bu değerlendirme, NT-proBNP'nin klinik pratiğe daha etkin bir şekilde entegre edilmesi ve hastaların serviste prognozunu belirleme konusunda potansiyel bir belirteç olarak

kullanılabilirliğini ortaya koymayı amaçlamaktadır. Bu çerçevede, gelecekte NT-proBNP'nin tıbbi uygulamalardaki önemini sorgulayacak diğer araştırmalara da katkı sağlayabilir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 NATRİÜRETİK PEPTİD SİSTEMİ

Natriüretik peptidler (NP'ler), isminin de belirttiği üzere, ana etkileri natriürezis ve diürez olan peptid yapıda hormonlardır [7]. Vücuttaki ana etkileri idrar miktarını artırmaları ve idrarda sodyum atılımını sağlamalarıdır. Bu etkileri ile Natriüretik peptidler ön planda kan basıncı ve kan volümünün düzenlenmesinde etkilidirler. Natriüretik peptidlerin biyolojik fonksiyonları sadece natriürezis (tuz atılımı) ve diürezis (idrar üretimi) ile sınırlı kalmaz; ayrıca çeşitli santral ve periferik etkileri içerir ve genellikle kardiyoprotektif hormonlar olarak tanımlanır[8]. Bu peptidler, kardiyovasküler homeostazisin sürdürülmesinde önemli bir görev üstlenirler.

Natriüretik peptidler , Atriyal natriüretik peptid (ANP), B-tip natriüretik peptid (BNP) ve C-tip natriüretik peptid (CNP) adlı biyolojik olarak aktif üç peptidi içerir. Bunların dışında böbrekte üretildiği keşfedilen Urodilatin ve henüz kökeni tam olarak bilinmeyen Dendroaspis natriüretik peptid (DNP) adlı iki peptid daha vardır [9]. Kan dolaşımında bulunan natriüretik peptidler, vasküler tonusu düşürerek, böbreklerden su ve elektrolit atılımını artırarak, kalpte antifibrotik ve antihipertrofik etkiler oluşturarak kardiyoprotektif etki gösterirler [10]. Aynı zamanda renin anjiotensin aldosteron sistemi (RAAS)'ni inhibe ederler.

2.1.1. BİYOKİMYA VE SENTEZ

Atriyal Natriüretik Peptid (ANP):

İnsan ANP geni, NPPA, 1p36.22 kromozomunda bulunur[11]. NPPA, 151 amino asitlik bir öncü olan preproANP'yi kodlar. PreproANP, atriyal miyositlerde sentezlenir ve daha sonra biyolojik olarak aktif ANP'yi vermek üzere bölünen proANP'yi oluşturmak için proteolitik

işleme tabi tutulur [11]. Bu 28 amino asitlik peptid, artan atriyal basınç ve aşırı hacim yüklenmesine yanıt olarak salınır.

B-tipi Natriüretik Peptid (BNP):

Bir diğer ismi Beyin Natriüretik Peptiddir. Esas olarak kalpte ventriküller tarafından sentezlenen BNP, 1p36.31 kromozomu üzerinde yer alan insan NPPB geni tarafından kodlanır. NPPB geni, 134 amino asitlik bir öncü olan preproBNP'yi üretir[12]. ANP'ye benzer şekilde preproBNP, proBNP'yi oluşturmak üzere proteolitik bölünmeye uğrar ve ardından proBNP, aktif BNP'yi ve N-terminal fragmanı NT-proBNP'yi üretmek üzere bölünür[12]. Artan ventriküler duvar gerilimine yanıt olarak BNP salınır.

C-tipi Natriüretik Peptid (CNP):

CNP'yi kodlayan gen, NPPC'dir, kromozom 2q37.1 kromozomonuda yer alır[13]. NPPC 126 aminoasitten oluşan pre-proCNP'yi üretir. Pre-proCNP ise pro-CNP'nin öncülüdür. ANP ve BNP'den farklı olarak CNP, başlıca endotel hücrelerinde üretilir. Parakrin ve otokrin etkiye sahiptir[14]. Endotel üzerindeki gerilimin artmasıyla üretimi tetiklenir. Vasküler hemostaz üzerinde etkiye sahiptir [15].

2.1.2.-FİZYOLOJİK ETKİLER:

2.1.2.1-Kan basıncının düzenlenmesi:

Atriyal natriüretik peptid (ANP), B tipi natriüretik peptid (BNP) ve C tipi natriüretik peptid (CNP) dahil olmak üzere natriüretik peptidler (NP'ler), kan basıncının düzenlenmesinde oldukça önemli bir rol oynar. Eylemleri kardiyovasküler, renal ve endokrin sistemlerle etkileşimi içeren karmaşık bir sistemin parçasıdır. Etki mekanizmalarını şu şekilde sınıflandırabiliriz:

Vazodilatasyon:

ANP ve BNP, kan damarlarına etki ederek vazodilatör etkiler gösterir[16]. Vasküler düz kas hücrelerindeki reseptörlere bağlanarak guanilil siklazı aktive ederler ve siklik

guanozin monofosfat (cGMP) üretimini arttırırlar[16]. Yüksek cGMP seviyeleri vazodilatasyona neden olur, sistemik vasküler direnci azaltır ve kan akışının artmasını kolaylaştırır.

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sisteminin (RAAS) İnhibisyonu:

Natriüretik peptitler, kan basıncının önemli bir düzenleyicisi olan renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) etkilerini ortadan kaldırır[17]. ANP ve BNP, böbreklerden renin salınımını baskılayarak anjiyotensinojenin anjiyotensin I'e ve ardından anjiyotensin II'ye dönüşümünü inhibe eder[17]. Anjiyotensin II, güçlü bir vazokonstriktördür ve NP'ler tarafından inhibisyonu, vazodilatasyona ve kan basıncının düşmesine katkıda bulunur.

Natriürez ve Diürez:

ANP ve BNP, natriürez ve diürez olarak bilinen bir süreç olan sodyum ve su atılımını arttırmak için böbrekler üzerinde etki gösterir[18]. NP'ler vücuttan sodyum ve suyun uzaklaştırılmasını artırarak kan hacmini azaltır[18]. Kan hacmindeki bu azalma, vazodilatasyonla birleştiğinde kan basıncının düşmesine katkıda bulunur.

Aldosteron Salgısının İnhibisyonu:

ANP ve BNP, böbreklerde sodyum ve su tutulmasını destekleyen bir hormon olan aldosteron salınımını engeller[19]. NP'ler, aldosteronu baskılayarak sodyum ve su atılımına katkıda bulunur ve kan basıncının düşmesine daha fazla yardımcı olur.

Sempatik Sinir Sistemi Aktivitesinin Baskılanması:

Natriüretik peptitler sempatik sinir sisteminin aktivitesini etkiler. Norepinefrin salınımını engeller ve sempatik çıkışı azaltır[20]. Bu etkisi ile vazodilatasyona katkıda bulunur ve sempatik uyarının kan basıncı üzerindeki genel etkisini azaltır.

Basınç natriürezi:

ANP ve BNP, kan basıncındaki artışın böbreklerden sodyum atılımının artmasına yol açtığı Basınç Natriürezi mekanizmasına katılır[21]. Bu mekanizma kan hacmi ve basıncındaki artışları önlemeye yardımcı olur.

Endotel fonksiyonu:

Natriüretik peptitler, endotel hücrelerinden nitrik oksit (NO) salınımını uyararak endotel fonksiyonunu destekler. NO güçlü bir vazodilatördür ve üretimi NP'lerin genel vazodilatör etkilerine katkıda bulunur[22].

Özetle, natriüretik peptitler, vazodilatasyon, RAAS'ın inhibisyonu, natriürez ve diürezin desteklenmesi, aldosteron salgısının inhibisyonu, sempatik sinir sistemi aktivitesinin baskılanması, basınç natriürezine katılım ve endotel fonksiyonunun arttırılması yoluyla kan basıncının düzenlenmesine katkıda bulunur. NP'lerin toplu etkileri, kardiyovasküler homeostazın korunmasına ve kan basıncındaki aşırı artışların önlenmesine yardımcı olur.

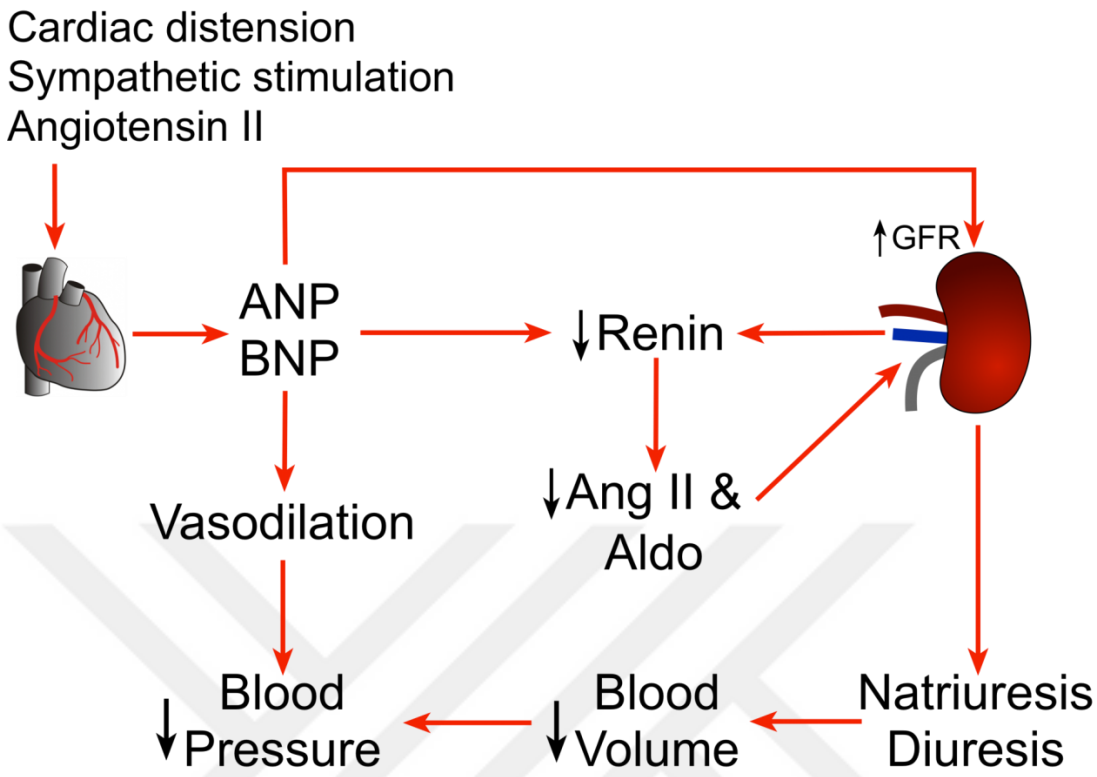
2.1.2.2. Kardiyak Fonksiyon:

ANP ve BNP üretiminin genetik kontrolünü anlamak, bunların kalp fonksiyonundaki rollerini anlamada oldukça önemlidir. Kardiyak gerilmeye yanıt olarak NPPA ve NPPB'nin up-regülasyonu, ventriküler duvar gerginliğindeki değişikliklere hızlı ve esnek bir yanıt sağlar[23]. Genetik mekanizma, bu peptidlerin sentezini ve salınımını düzenleyerek kardiyak stres sırasındaki, gerilim artışının dengelenmesine katkı sağlar.

2.1.2.3. Vasküler Homeostazis:

Endotel hücrelerinde CNP üretimi, Natriüretik Peptidlerin vasküler homeostaza olan etkisinin ana öğesidir. Endotelyal strese yanıt olarak NPPC’nin genetik ifade edilmesi artar ve CNP sentezlenir[24]. CNP'nin bu lokalize sentezi, vasküler tonusun dengelenmesi ve düz kas hücresi proliferasyonunun inhibisyonuna katkıda bulunur.

Şekil 1. Natriüretik peptidlerin vücuttaki etkileri [25]



2.2. B-TİPİ NATRİÜRETİK PEPTİD (BNP)

Genel Bilgiler

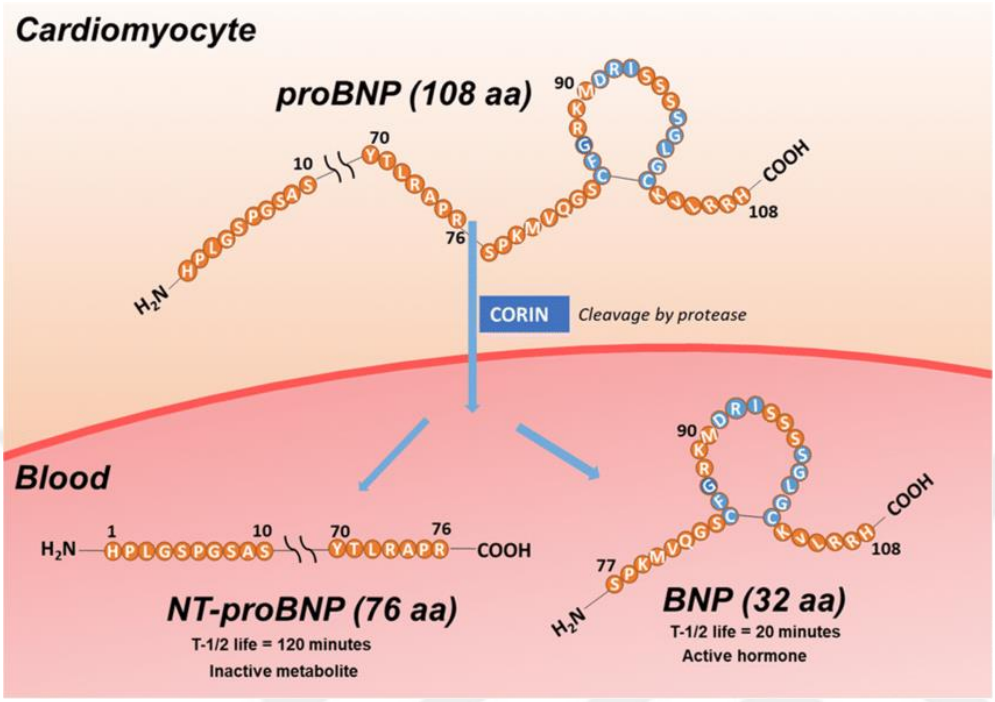
Kardiyovasküler düzenlemenin karmaşık dünyasında, Atriyal Natriüretik Peptit (ANP) ve B-tipi Natriüretik Peptit (BNP) geniş rolleriyle öne çıkmaktadır; ancak son araştırmalar, BNP'nin tanı ve takipteki kullanım kolaylığı nedeniyle öne çıktığını göstermektedir. İlk kez 1988'de domuz beyin dokusundan izole edilen BNP, 1p36.22'de bulunan NPPB geni tarafından kodlanır[2]. İnsan kalp dokusunda eksprese edilen, başka bir deyişle ifade edilen BNP, özellikle ventrikülde baskındır ve kardiyovasküler, böbrek ve endokrin homeostazın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar.

Moleküler Yapı ve Sentez

Diğer Natriüretik Peptitler (NP) gibi, BNP de 17 amino asitlik bir halka ve bir disülfit bağı içerir. Sentezi, preproBNP adlı bir pre-prohormonun oluşumuyla başlar ve bu hormonun

26 amino asitlik sinyal peptidi, 134 amino asitlik preproBNP'den ayrıldıktan sonra proBNP'yioluşturur[2]. Daha sonra proBNP, biyolojik olarak aktif BNP-32'ye dönüşürken geriye kalan 76 amino asit ise inert NT-proBNP'ye dönüşür; bu dönüşümde Furin enzimi önemli bir rol oynar[2]. Hem BNP hem de NT-proBNP genellikleventriküllerden salgılanır ve kalp dokusunda bulunur. Son çalışmalar, kardiyak fibroblastların sentezde potansiyel olarak rol aldığını öne sürmektedir [26].

Şekil 2. proBNP'den NT-proBNP ve BNP sentezi [27]



Fizyolojik Etkiler ve Klinik İşlevler

Kronik hemodinamik yük altında, BNP düzeylerinin ANP ile birlikte ventrikülde hızla yükselmesi, anti-hipertrofik ve anti-fibrotik fonksiyonlarıyla kalp kütlesini koruma konusundaki homeostatik rolünü önemli bir parçasıdır[28]. BNP, kardiyovasküler etkilerinin ötesinde, böbrek ve damar fonksiyonlarını etkileyerek ve kardiyak ön yükü azaltarak kan hacmini ve kan basıncını azaltır. Natriürez ve diürez, doğrudan tübüler etkilerin yanı sıra,renal hemodinamik etkilerle tuz ve su reabsorpsiyonunu azaltarak gerçekleşir. BNP'nin kan-beyin bariyerini geçme oranı düşüktür[29].Ulaştığı vücut bölgelerinde ise BNP, kendi primer

resepörü olan Natriüretik Peptid Reseptörü A (NPR-A)'ya bağlanarak etkilerini ortaya çıkarır[30].

Plazma Konsantrasyon Düzeyleri ve Ölçüm Yöntemleri

Normal bireylerde plazma proBNP, toplam BNP'nin%65-80'ini oluşturur ve yaşla pozitif bir korelasyon gösterir[31]. Cinsiyet ve vücut kitle indeksi gibi faktörler de etkilenebilir[32]. Azalmış böbrek fonksiyonları, plazma BNP düzeylerini artırır. Kalp yetmezliği tanısını büyük ölçüde dışlayan BNP düzeyleri <100 pg/ml iken, >500 pg/ml düzeyleri tanı olasılığını artırır. NT-proBNP, aktif BNP-32'ye göre daha uzun yarı ömrü nedeniyle klinik uygulamada daha çok tercih edilmektedir.

BNP ve NT-proBNP'nin Klinik Uygulamaları

BNP ve NT-proBNP, klinisyenlere kronik kalp yetmezliği (KY) tanısı ve takibi konusunda yardımcı olan önemli biyobelirteçler olarak ortaya çıkmaktadırlar. Sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları, kalp kapak hastalıkları, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler durumları değerlendirmede etkili oldukları, birçok çalışma tarafından kanıtlanmıştır[33]. Acil durumlarda, akut koroner sendrom, akut pulmoner emboli ve aort diseksiyonu gibi durumlarda da bu biyobelirteçler değerli olmaktadır[33]. Bununla birlikte, yaş, cinsiyet, böbrek fonksiyonu ve obezite gibi faktörler klinik değerlendirmelerde göz önüne alınmalıdır[31,32].

Tedavi Yanıtı ve Prognoz Değerleri

BNP ve NT-proBNP düzeyleri, kalp yetmezliği tedavisine yanıtı değerlendirmek için değerli bilgiler sunar. Düşük başlangıç düzeyleri, genellikle tedaviye olumlu bir yanıtı gösterirken, yüksek başlangıç düzeyleri kötü bir prognozla ilişkilidir[1,2]. Tedavi sırasında bu biyobelirteçlerin takibi, hastanın klinik seyrine ve prognozuna dair önemli bilgiler sağlar.

Reseptör Aracılı Bozunma

BNP'nin bozunması yani klirensi, çoğunlukla akciğer ve böbrekte bulunan NPR-A reseptörü aracılığıyla gerçekleşir[34]. Ek olarak, NPR-A, adrenal bezler, plasenta, damarlar, kemik, fetal kalp ve yağ dokusunda da ifade edilir. Ancak BNP'nin klirensi asıl olarak böbrekte gerçekleşir ve idrar yoluyla atılım gerçekleşir[34]. BNP'nin böbreklerdeki klirensi, renal perfüzyon basıncı ve glomerüler filtrasyon hızı gibi faktörlere bağlıdır. Bu faktörler, BNP'nin böbreklerden kan dolaşımına geri emilimini etkileyebilir. Böbreklerdeki BNP klirensi, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda değişebilir[34].

Sınırlamalar ve Sorunlar

BNP ve NT-proBNP'nin klinik kullanımı bazı sınırlamalara ve sorunlara sahiptir. Bu biyobelirteçlerin plazma düzeyleri, yaş, cinsiyet, obezite ve böbrek fonksiyonu gibi birçok faktörden etkilenebilir. Bu nedenle, bireysel hastaların değerlendirilmesinde bu faktörlerin dikkatlice göz önüne alınması gerekir. İkinci olarak, özellikle NT-proBNP ölçümü için kullanılan eşik değerler, çalışmalara ve klinik durumlara bağlı olarak değişebilir. Bu durum, standartlaştırmanın eksikliğine ve farklı laboratuvarlardan gelen sonuçların karşılaştırılmasında zorluklara yol açabilir[35]. Son olarak, BNP ve NT-proBNP'ninağırlıklı kullanıldığı alan olan kardiyovasküler hastalıklar dışında, diğer klinik durumlarla ilişkili olabileceği unutulmamalıdır. Örneğin, kronik böbrek hastalığı ve pulmoner hipertansiyon gibi durumlar, bu biyobelirteçlerin düzeylerini etkileyebilir. Bu nedenle, klinik değerlendirmelerde bu durumları dikkate almak ve diğer klinik ve laboratuvar bulgularıyla birlikte değerlendirmek gerekmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2022-Ekim 2023 tarihleri arasında Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları servisinde yatarak takip edilen NT-proBNP değeri bakılan hastalar retrospektif olarak tarandı. Hasta dosyalarından yatarak takip edildiği dönemde bakılmış serum NT-proBNP düzeyi, servisten ayrılış şekli, yatış sebebi olan primer tanısı ve komorbid hastalıkları çalışma formuna eklendi. Çalışma, hastaları 2 grupta değerlendirilmiştir. Grup1'de İç Hastalıkları servisinden iyilik hali ile taburcu edilen hastalar yer almakta (kontrol grubu) olup, grup 2'de ise servisten Yoğun Bakım Ünitesi'ne sevk olunan veya serviste vefat eden hastalar yer almıştır (çalışma grubu). Her iki gruptaki hastaların NT-proBNP değerleri karşılaştırılmıştır. Ayrıca, her iki gruptaki hastaların komorbid hastalığı olup olmadığı incelenmiştir ve hastaların kardiyovasküler, onkolojik, nefrolojik, gastroenterolojk, nörolojik, endokrinolojik açıdan ek hastalıkları olup olmadığına bakılmıştır. Her iki gruptaki hastalar, komorbiditelerine göre sınıflandırılıp ve her iki grupta hangi komorbid hastalıkların ağırlığı olduğu yönünden gruplar incelenmiştir. Bazı hastalar için primer tanı olan durumlar, diğer hastalar için komorbidite olarak değerlendirilebileceğinden hastaların yatış anında aldıkları primer tanıları da incelenmiştir ve bu da hastaların sınıflanmasında dikkate alınmıştır.

Servisten tedavi red formu imzalayarak kendi isteğiyle ya da Yoğun Bakım Ünitesi dışında bir yataklı servise sevk edilen hastalar, prognoz durumu net olmadığından çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Bahsedilen durumda olan hastalar çıkarıldığında inceleme döneminde NT-proBNP sonucu bulunan ve yatarak takip edilen 971 hasta olduğu görülmüştür. Tüm hastalarda NT-proBNP değeri yatış gününde istenen ve bakılan tetkikler olup, yatış sürecinde alınan tekrarlayan NT-proBNP değerleri dikkate alınmamıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

-Ocak 2022 ile Ekim 2023 arasında İç Hastalıkları servisinde yatarak takip edilen ve NT-proBNP sonuçları mevcut olan hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

-İç Hastalıkları servisinden tedavi red formu imzalayarak veya Yoğun Bakım Ünitesi dışı bir başka yataklı servise sevk edilerek ayrılan hastalar

Veriler SPSS 25.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Kolmogorov Smirnov ile Shapiro-Wilk testi ile verilerin dağılımının normal dağılıp dağılmadığına bakılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (Ortalama, standart sapma, medyan, IQR, frekans, oran) kullanılmıştır. Parametrik dağılım gösteren iki grup karşılaştırması için Independent t testi, non-parametrik gösteren iki grup karşılaştırması için ise Man Whitney U testi, kullanılmıştır. Birden fazla grubun karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Post Hoc analizler yapıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi uygulandı. Ayrım eşik değerinin ortaya konması için Roc analizi kullanılmıştır. Birden fazla verinin sonuçlar ile ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla regresyon analizi yapıldı. Kategorik verilerin analizinde ise Ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık bütün değerler için $p<0,05$ düzeylerinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 68,49 ± 17,69 olan toplam 971 hasta dahil edilmiştir. Hastaların hastanede İç Hastalıkları servisine yatışları sonrasında prognozları incelendiğinde, 814 hasta servisten taburcu edildiği, 151 hastanın durumları nedeni ile Yoğun Bakım Ünitesi'ne sevk edildiği ve 6 hastanın ise ex olduğu görülmüştür.

Hastaların yatış sırasındaki NT- proBNP değerlerine göre prognozları ve servisten çıkış şekilleri aşağıda tablo 1 'de görülmektedir.

Tablo-1: NT-proBNP değerleri ve yatış sonrası prognoz üzerine etkileri

		Taburcu (N: 814)	YBÜ (N:151)	EX (N:6)	p
NT-proBNP	Mean±SD	3732.15 ±7297	10930.9 ±12610	10733.66 ±8783	<0.001
	Median(IQR)	931 (2302)	4978(13955)	6791 (16807)	

Tablo 1 de görüldüğü üzere hastaların NT-proBNP değerleri ile taburculuk şekilleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. Post HOC analizleri yapıldığı zaman Taburcu olanlar ile YBÜ'ye sevk edilenler ve ex olanlar arasında belirgin fark saptanmış iken, ex olanlar ile YBÜ'ye sevk edilenler arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo-2).

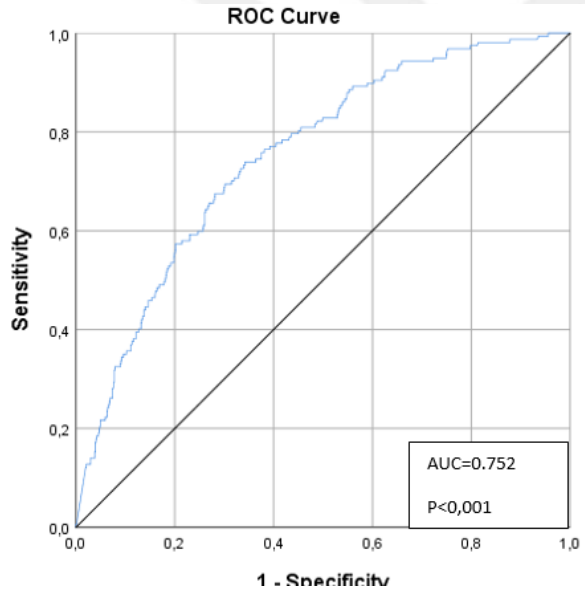
Tablo-2 Hastaların Taburculuk şekillerine göre NT-proBNP değerlerinin karşılaştırılması

	P değeri
Taburcu- YBU	< 0.001
Taburcu – Ex	0.012
YBU – Ex	0.780

Hastalar içinde YBÜ'ye sevk edilenler ve ex olanlar arasında NT-proBNP değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmaması ve ex olan hasta sayısının 6 hasta gibi çok küçük bir grup olmasından dolayı bu iki grup birleştirilerek tekrar değerlendirildi. Taburcu olanlar ile servisten YBÜ'ye sevk edilerek veya ex olarak ayrılanların karşılaştırıldığı durumda da iki grup arasında anlamlı fark bulunmakta idi (Taburcu – YBU veya Ex: 3732.15 ±7297– 10923.38 ± 12572.35 ;p: <0.001).

Bu hastalarda NT-proBNP değerleri için cutoff değerlerinin tespiti için yapılan ROC analizi sonrasında ortaya çıkan ROC eğrisi şekil 3'te görülmektedir.

Şekil-3 NT-proBNP ve hastaların prognozu ile ilgili ROC eğrisi



Tablo 3. Roc Eğrisi Analiz Tablosu

Roc Eğrisinin Altında Kalan Alan (AUC)	0,752
Standart Hata	0,0203
95% Güven Aralığı	0,724to 0,779
z değeri	12.409
p (Alan=0.5)	<0,0001
Youdenindex J	0.3969
Kesim Noktası	>1826
Sensitivity (Duyarlılık)	73.89
Specificity (Özgüllük)	65.81

Hastaların sahip oldukları kronik hastalıklar ve bunların prognozlarına etkisi sonlanımları ile ilgili olarak yapılan istatistiksel analizler tablo 4 de verilmiştir.

Tablo 4- Hastaların sahip oldukları kronik hastalıklar ve bunların prognozlarına etkileri

	Taburcu (N: 814)	YBU-Ex (N: 157)	p
Hipertansiyon	475(%58)	105(%66)	0.046
Diyabet	306(%37)	64(%40)	0.454
KAH	183(%22)	41(%26)	0.322
KKY	144(%17)	42(%26)	0.008
KBY	152(%18)	42(%26)	0.02
ABY	132(%16)	35(%22)	0.065
KC Yetmezliği	25(%3)	6(%3)	0.624
KOAH-ASTIM	113(%13)	20(%12)	0.703
MALİGNİTE	80(%9)	28(%17)	0.003
ANEMİ	83(%10)	10(%6)	0.136
PANKREATİT	69(%8)	1(%0,6)	<0.001
SVO	80(%9)	22(%14)	0.117
DEMANS	81(%9)	30(%19)	0.001
HİPOTİROİDİ	53(%6)	13(%8)	0.391
HİPERTİROİDİ	10(%1)	1(%0,6)	1
GIS KANAMA	73(%8)	8(%5)	0.108
AF	95(%11)	30(%19)	0.011
HİPERLİPİDEMİ	38(%4)	10(%6)	0.368
PNÖMONİ	90(%11)	35(%22)	<0.001
GASTROENTERİT	17(%2)	3(%1)	1

İYE	40(%4)	9(%5)	0.668
PARKİNSON	23(%2)	6(%3)	0.502
PSİKİYATRİK H.	22(%2)	4 (% 2,5)	1
ROMATOLOJİK H.	28(%3)	5 (%3,1)	0.872
AKUT HEPATİT	15(%1)	1 (% 0,6)	0.492

Hastaların kronik hastalıkları ve NT-proBNP değerlerinin prognoz üzerine etkilerini toplu olarak görmek amacıyla yapılan regresyon analizi sonuçları Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5 Kronik hastalıkların ve NT-proBNP değerlerinin prognoz üzerine etkileri

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
NT-proBNP	0,000	0,000	48,859	1	0,000	1,000
Yaş	0,033	0,008	18,853	1	0,000	1,034
HT	-0,295	0,213	1,924	1	0,165	0,744
KKY	-0,073	0,232	0,100	1	0,751	0,929
KBY	-0,217	0,249	0,761	1	0,383	0,805
Malignite	0,670	0,263	6,484	1	0,011	1,955
Pankreatit	-1,690	1,026	2,715	1	0,099	0,184
Demans	0,487	0,258	3,560	1	0,059	1,627
Constant	-4,397	0,555	62,755	1	0,000	0,012

Bu tabloda NT-proBNP, yaş ve malignite hastanın prognozu üzerine etkili faktörler olarak görülmektedir. Aynı analiz step forward şeklinde yapıldığında demansın da prognozda etkili olduğu görülmektedir.

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1[a]	proBNP	,000	,000	68,648	1	,000	1,000
	Constant	-2,094	,112	352,142	1	,000	,123
Step 2[b]	proBNP	,000	,000	55,889	1	,000	1,000
	Yaş	,036	,007	28,322	1	,000	1,037
	Constant	-4,701	,526	79,967	1	,000	,009
Step 3[c]	ProBNP	,000	,000	54,753	1	,000	1,000
	Yaş	,036	,007	27,740	1	,000	1,037
	Malignite(1)	,620	,258	5,791	1	,016	1,859

	Constant	-4,797	,536	80,077	1	,000	,008
Step 4[d]	ProBNP	,000	,000	56,960	1	,000	1,000
	Yaş	,033	,007	21,086	1	,000	1,033
	Malignite(1)	,686	,260	6,953	1	,008	1,985
	Demans(1)	,543	,256	4,483	1	,034	1,721
	Constant	-4,623	,538	73,739	1	,000	,010

Yapılan analiz sonrasında YBÜ'ye sevk edilme veya ex olma ihtimali en fazla olan gruplar sırası ile maligniteye sahip olanlar, demansı bulunanlar, ileri yaşı olanlar ve NT-proBNP değerleri yüksek olanlar olarak görülmektedir.

5. TARTIŞMA

NT-proBNP, başta kalp yetmezliği olmak üzere pek çok hastalıkta fizyolojik ve biyokimyasal süreçlerin sonucu olarak kandaki miktarının arttığı görülen bir peptid hormondur. Klinik pratikte hastalardan alınan tek tüp kan ile kandaki düzeyi kolayca tespit edilebilmektedir. Bu durum, NT-proBNP'nin klinik pratiğe entegrasyonunda geniş bir uygulama alanı olabileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda, çalışmamızda NT-proBNP'nin, komorbid hastalıklar ve hastaneye yatış sebebinden bağımsız olarak İç Hastalıkları servisinde yatan hastalarda servisten ayrılış şekli ile ilişkilendirilip ilişkilendirilemeyeceğini değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca, hastaların komorbiditelerine göre sınıflandırılması halinde prognoz ile ilişkisinin nasıl değişeceğini de değerlendirmeyi hedefledik.

Bu çalışmada, NT-proBNP seviyeleri ile servis yatışı olan hastaların prognozu arasındaki ilişkiyi araştırdık ve elde ettiğimiz sonuçlar anlamlı bulunmuştur. Bulgularımız, NT-proBNP seviyelerinin yatan hastalarda kötü prognoz tahmininde güçlü bir belirteç olduğunu desteklemektedir.

Birincil sonuçlarımız, yüksek NT-proBNP seviyelerinin hastaların yatışı sonrası Yoğun Bakım Ünitesine sevk edilmesi veya ex olması riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu, NT-proBNP'nin yatan hastaların takibi ve prognoz tahmini üzerinde önemli bir öngörücü

belirteç olarak işlev görebileceğini düşündürmektedir. İkincil sonuçlarımız, ise yatan hastalardan maligniteye sahip olanlar, demansı bulunanlar ve ileri yaşı olanların da kötü prognoz açısından riskli olduğunu göstermektedir.

Literatürde, NT-proBNP düzeyi ile prognoz ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Waldum ve ark.nın 2012'de yayınlanmış olan çalışmasında kalp yetmezliği ile takip edilen 2076 hastanın verileri incelenmiştir[3]. Sonuçlara göre NT-proBNP düzeylerinin kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği olan hastalarda mortalite ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur. Çalışmamız ise bu çalışmadan farklı olarak İç Hastalıkları servisinde kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği dışındaki tanılar ile takip edilen hastaları da incelemiş olup, bu hasta popülasyonunun tamamı incelendiğinde NT-proBNP yüksekliği ile kötü prognoz ilişkisi anlamlı bulunmuştur.

Bir başka çalışmada Nowak ve ark. acil serviste toplum kökenli pnömoni tanısı konulan 341 hastanın NT-proBNP düzeyleri ile prognozlarının ilişkisini incelemiş ve sonuç anlamlı bulunmuştur[4]. NT-proBNP düzeyleri ile prognoz ilişkisi açısından çalışmamıza benzerlik göstermekle birlikte sadece toplum kökenli pnömoni tanısı alan hastaların incelenmiş olması ve hem yatan hem de ayaktan tedavi gören hastaların incelenmiş olması, bu çalışmayı da bizim çalışmamız ile farklılaştırmaktadır. Idris ve ark.nın bir başka çalışmasında ise akut inme ile takip edilen hastaların prognozu ile NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş ve sonuç anlamlı bulunmuştur[5]. Bahsedilen çalışmada 125 hastanın verileri incelenmiş olup NT-proBNP'nin prognostik değerlendirmede kullanılabilirliğini gösterme açısından çalışmamızla benzerlik göstermekle birlikte, incelenen hasta popülasyonu açısından çalışmamızdan farklılaşmaktadır.

Benmachiche ve ark.larının 2018'de yayınlanmış olan ve 3833 hastanın dahil edildiği çalışmada, yatarak takip edilen hastaların yatış tanısından bağımsız olarak incelendiğinde NT-proBNP ile ilişkisi anlamlı bulunmuş olup, NT-proBNP yüksekliği kötü prognoz ile

ilişkilendirilmiştir[6]. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar da bu ilişkinin anlamlı olduğunu göstermektedir. Dâhil edilen hasta sayısı daha az olmakla birlikte, incelenen popülasyonun niteliği ve elde edilen sonuçlar açısından çalışmamız ve bahsedilen çalışma benzerlik göstermektedir. Sonuç olarak çalışmamız NT-proBNP'nin bir yatış tanısından bağımsız olarak bir prognoz belirteci olarak kullanılabileceği düşüncesini desteklemektedir.

Bununla birlikte, bu çalışmanın bazı sınırlamaları vardır. Öncelikle, veri setimizin retrospektif olması nedeniyle neden-sonuç ilişkilerine yönelik çıkarımda bulunma konusunda sınırlılıklar bulunmaktadır. İkinci olarak, çalışmamızda kullanılan örneklem büyüklüğü sınırlıdır ve sonuçlarımızın genelleştirilmesinde dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle, gelecekte daha geniş ölçekli prospektif çalışmaların yapılması, elde edilen bulguların doğrulanması ve genelleştirilebilirliğinin artırılması gerekmektedir. Öte yandan çalışmamızda incelenmiş olup YBÜ'ye sevk edildiği öğrenilen hastaların büyük çoğunluğu dış merkezlerin Yoğun Bakım Ünitelerine sevk edilmişti. Sevk sonrası hastanın ex olup olmadığını inceleme imkanımız bulunmadığı için hastaların Yoğun Bakım Ünitesine sevk edilmesinden sonraki prognozu değerlendirilememiştir. Bu nedenle exitus durumu ile birlikte Yoğun Bakım Ünitesi'ne sevk edilmek birer kötü prognoz durumu olarak çalışmamızda değerlendirilmiştir.

Ayrıca, NT-proBNP'nin artmış inflamatuar yanıta bağlı olarak bir akut faz reaktanı gibi yükselebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur[36]. Çalışmamızda hastaların diğer akut faz reaktan değerleri incelenmemiştir. Hakeza, NT-proBNP'nin kardiyak ve renal fonksiyonların azaldığı hastalarda da yükseldiği bilinmektedir. Ancak çalışmamızda hastaların kreatinin seviyeleri veya Ejeksiyon Fraksiyonu yüzdeleri incelenmemiştir. NT-proBNP'nin kreatinin, crp, procalcitonin gibi biyobelirteçler ile entegre edilmeden ve karşılaştırılmadan incelenmesi çalışmamızın gücünü sınırlamaktadır. Bahsedilen biyobelirteçler ve Ejeksiyon Fraksiyonu yüzdeleri ile karşılaştırılarak incelenmesi, NT-proBNP'nin diğer biyobelirteçlerden bağımsız

olarak prognoz için bir öngörme aracı olarak kullanılabileceğine dair daha güçlü bir kanıt ortaya koyabilir.

Sonuç olarak, sınırlamalara rağmen, NT-proBNP seviyeleri ile prognoz arasındaki güçlü ilişkiyi gösteren bulgularımız, klinik uygulamalarda bu biyobelirtecin önemli bir rol oynayabileceğini öne sürmektedir. Ancak, daha fazla araştırma ve doğrulama çalışmaları gerekmektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışma, yatan hastalarda NT-proBNP seviyeleri ile prognoz arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan kapsamlı bir incelemeyi sunmaktadır. Bu sonuçlar, NT-proBNP'nin İç Hastalıkları servislerinde hastaların yatış anında risk değerlendirmesinde önemli bir rol oynayabileceğini ve klinik karar verme süreçlerine entegre edilmesinin faydalı olabileceğini öne sürmektedir. Bununla birlikte, bu çalışmanın sınırlamaları göz önünde bulundurulmalıdır ve elde edilen bulguların doğrulanması ve genelleştirilebilirliğinin artırılması için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Sonuç olarak, NT-proBNP seviyelerinin yatan hastaların prognozunun belirlenmesinde önemli bir biyobelirteç olabileceği ve klinik uygulamalarda daha etkili risk yönetimi ve tedavi stratejileri geliştirmeye yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışma, ilerideki araştırmalara ve klinik pratikte NT-proBNP'nin rolünün daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunabilir.

7. KAYNAKÇA

1. Palazzuoli A, Gallotta M, Quatrini I, Nuti R. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP):measurement and relevance in heart failure. Vasc Health Risk Manag. 2010;6:411-8.

2. Hall C. NT-ProBNP: the mechanism behind the marker. J Card Fail. 2005;11:S81-3.

3. Waldum B, Stubnova V, Westheim AS, Omland T, Grundtvig M, Os I. Prognostic utility of B-type natriuretic peptides in patients with heart failure and renal dysfunction. ClinKidney J.2013;6:55–62.

4. Nowak A, Breidthardt T, Christ-Crain M, Bingisser R, Meune C, Tanglay Y, et al. Direct comparison of three natriuretic peptides for prediction of short- and long-term mortality in patients with community-acquired pneumonia. Chest. 2012;141:974–82.

5. Idris I, Hill R, Ross I, Sharma JC. N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts 1-year mortality following acute stroke: possible evidence of occult cardiac dysfunction among patients with acute stroke. Age Ageing. 2010;39:752–5.

6. Benmachiche M, Marques-Vidal P, Waeber G, Méan M. In-hospital mortality isassociated with high NT-proBNP level. PLoSOne. 2018;13:e0207118.

7. Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. Handb Exp Pharmacol. 2009;(191):341-66. doi: 10.1007/978-3-540-68964-5_15. PMID: 19089336; PMCID: PMC4855512.

8. Pandey KN. Molecular Signaling Mechanisms and Function of Natriuretic Peptide Receptor-A in the Pathophysiology of Cardiovascular Homeostasis. Front Physiol. 2021 Aug 19;12:693099.

9. Matsuo A, Nagai-Okatani C, Nishigori M, Kangawa K, Minamino N. Natriuretic peptides in human heart: Novel insight into their molecular forms, functions, and diagnostic use. Peptides. 2019 Jan;111:3-17.

10. de Jong-Schmit BEM, Poortvliet RKE, Böhringer S, Bogaerts JMK, Achterberg WP, Husebo BS. Blood pressure, antihypertensive medication and neuropsychiatric symptoms in older people with dementia: The COSMOS study. Int J Geriatr Psychiatry. 2021 Jan;36(1):46-53. doi: 10.1002/gps.5388. Epub 2020 Oct 8. PMID: 32748494; PMCID: PMC7756813.

11. Fu S, Ping P, Wang F, Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. J Biol Eng. 2018 Jan 12;12:2. doi: 10.1186/s13036-017-0093-0. PMID: 29344085; PMCID: PMC5766980.

12. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. Heart. 2006 Jun;92(6):843-9. doi: 10.1136/hrt.2005.071233. PMID: 16698841; PMCID: PMC1860679.

13. Middendorff R, Paust HJ, Davidoff MS, Olcese J. Synthesis of C-type natriuretic peptide (CNP) by immortalized LHRH cells. J Neuroendocrinol. 1997 Mar;9(3):177-82. doi: 10.1046/j.1365-2826.1997.00563.x. PMID: 9089468.

14. McArdle CA, Olcese J, Schmidt C, Poch A, Kratzmeier M, Middendorff R. C-type natriuretic peptide (CNP) in the pituitary: is CNP an autocrine regulator of gonadotropes? Endocrinology. 1994 Dec;135(6):2794-801. doi: 10.1210/endo.135.6.7988473. PMID: 7988473.

15. Lumsden NG, Khambata RS, Hobbs AJ. C-type natriuretic peptide (CNP): cardiovascular roles and potential as a therapeutic target. Curr Pharm Des. 2010;16(37):4080-8. doi: 10.2174/138161210794519237. PMID: 21247399; PMCID: PMC3605774.

16. Soualmia H, Ayadi I, Omar S, Feki M, Drissa H, Mebazaa A, Kaabachi N. Atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide release in human essential hypertension. Clin Lab. 2009;55(3-4):120-7. PMID: 19462934.

17. von Lueder TG, Sangaralingham SJ, Wang BH, Kompa AR, Atar D, Burnett JC Jr, Krum H. Renin-angiotensin blockade combined with natriuretic peptide system augmentation: novel therapeutic concepts to combat heart failure. Circ Heart Fail. 2013 May;6(3):594-605. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000289. PMID: 23694773; PMCID: PMC3981104.

18.. Jensen KT, Carstens J, Pedersen EB. Effect of BNP on renal hemodynamics, tubular function and vasoactive hormones in humans. Am J Physiol. 1998;274:F63–F72

19. Buglioni A, Cannone V, Cataliotti A, Sangaralingham SJ, Heublein DM, Scott CG, Bailey KR, Rodeheffer RJ, Dessì-Fulgheri P, Sarzani R, Burnett JC Jr. Circulating aldosterone and natriuretic peptides in the general community: relationship to cardiorenal and metabolic disease. Hypertension. 2015 Jan;65(1):45-53. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03936. Epub 2014 Nov 3. PMID: 25368032; PMCID: PMC4267987.

20. Ajijola OA, Shivkumar K, Habecker BA. Natriuretic peptides and peripheral autonomic neurotransmission: back to the A, B, and C's. Cardiovasc Res. 2016 Dec;112(3):619-621. doi: 10.1093/cvr/cvw225. Epub 2016 Oct 23. PMID: 27979809; PMCID: PMC5157139.

21. Houben AJ, van der Zander K, de Leeuw PW. Vascular and renal actions of brain natriuretic peptide in man: physiology and pharmacology. Fundam Clin Pharmacol. 2005 Aug;19(4):411-9. doi: 10.1111/j.1472-8206.2005.00336.x. PMID: 16011727.

22. Yamamoto K, Ikeda U, Shimada K. Natriuretic peptides modulate nitric oxide synthesis in cytokine-stimulated cardiac myocytes. J Mol Cell Cardiol. 1997 Sep;29(9):2375-82. doi: 10.1006/jmcc.1997.0472. PMID: 9299361.

23. Man J, Barnett P, Christoffels VM. Structure and function of the Nppa-Nppb cluster locus during heart development and disease. Cell Mol Life Sci. 2018 Apr;75(8):1435-1444. doi: 10.1007/s00018-017-2737-0. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29302701; PMCID: PMC5852170.

24. Zhang JJ, Wang X, Liu D. [Natriuretic peptide precursor C coding gene contributes to zebrafish angiogenesis]. Sheng Li Xue Bao. 2017 Feb 25;69(1):11-16. Chinese. PMID: 28217803.

25. Klabunde Richard E. *10/30/2023* CV Physiology | Atrial and Brain Natriuretic Peptides https://cvphysiology.com/blood-pressure/bp017

26. Tsuruda T, Boerrigter G, Huntley BK, Noser JA, Cataliotti A, Costello-Boerrigter LC, Chen HH, Burnett JC Jr. Brain natriuretic Peptide is produced in cardiac fibroblasts and

induces matrix metalloproteinases. Circ Res. 2002 Dec 13;91(12):1127-34. doi: 10.1161/01.res.0000046234.73401.70. PMID: 12480813.

27. Kim, Young & Karisa, Nadia & Jeon, Woo & Lee, Hongweon & Kim, Yeu-Chun & Ahn, Jung. (2019). High-level production of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, as a calibrant of heart failure diagnosis, in Escherichia coli. Applied Microbiology and Biotechnology. 103. 10.1007/s00253-019-09826-8.

28. Ogawa Y, Tamura N, Chusho H, Nakao K. Brain natriuretic peptide appears to act locally as an antifibrotic factor in the heart. Can J Physiol Pharmacol. 2001 Aug;79(8):723-9. PMID: 11558681.

29. Ru D, Yan Y, Li B, Shen X, Tang R, Wang E. BNP and NT-proBNP Concentrations in Paired cerebrospinal Fluid and Plasma Samples of Patients with Traumatic Brain Injury. J Surg Res. 2021 Oct;266:353-360. doi: 10.1016/j.jss.2021.04.018. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34087618.

30. Mani I, Pandey KN. Emerging concepts of receptor endocytosis and concurrent intracellular signaling: Mechanisms of guanylyl cyclase/natriuretic peptide receptor-A activation and trafficking. Cell Signal. 2019 Aug;60:17-30. doi: 10.1016/j.cellsig.2019.03.022. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30951863; PMCID: PMC6836728.

31. Muscari A, Bianchi G, Forti P, Magalotti D, Pandolfi P, Zoli M; Pianoro Study Group. N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP): a possible surrogate of biological age in the elderly people. Geroscience. 2021 Apr;43(2):845-857. doi: 10.1007/s11357-020-00249-2. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32780292; PMCID: PMC8110633.

32. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. Int J Cardiol. 2014 Oct 20;176(3):611-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.08.007. Epub 2014 Aug 9. PMID: 25156856; PMCID: PMC4201035.

33. Linskey K, Lewandrowski K. The role of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute coronary syndromes. Minerva Cardioangiol. 2012 Apr;60(2):175-82. PMID: 22495166.

34. Tsutamoto T, Sakai H, Yamamoto T, Nakagawa Y. Renal Clearance of N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide Is Markedly Decreased in Chronic Kidney Disease. Circ Rep. 2019 Aug 1;1(8):326-332. doi: 10.1253/circrep.CR-19-0063. PMID: 33693158; PMCID: PMC7892492.

35. Welsh P, Campbell RT, Mooney L, Kimenai DM, Hayward C, Campbell A, Porteous D, Mills NL, Lang NN, Petrie MC, Januzzi JL, McMurray JJV, Sattar N. Reference Ranges for NT-proBNP (N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide) and Risk Factors for Higher NT-proBNP Concentrations in a Large General Population Cohort. Circ Heart Fail. 2022 Oct;15(10):e009427. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009427. Epub 2022 Sep 13. PMID: 36098049; PMCID: PMC9561238.

36. Jensen J, Ma LP, Fu ML, Svaninger D, Lundberg PA, Hammarsten O. Inflammation increases NT-proBNP and the NT-proBNP/BNP ratio. Clin Res Cardiol. 2010 Jul;99(7):445-52. doi: 10.1007/s00392-010-0140-z. Epub 2010 Mar 13. PMID: 20229122.