

Acil Tıp Pratiğinde B tipi Natriüretik Peptitler

Doç.Dr. Tarık Ocak
Kanuni Sultan Süleyman EAH
Acil Tıp Kliniği,
İstanbul

Kalp Yetmezliği

- CDC raporları her yıl bir önceki yıla göre artmakla birlikte 5.1 milyon Amerikalının kalp yetmezliğinden etkilendiğini raporlandırmaktadır.
- Ayrıca her yıl yalnızca ABD’de kalp yetmezliği tanı, tedavi ve yönetimi için 56 milyon \$ harcama yapıldığı tahmin edilmektedir.
- Yaşam süresi uzadıkça KY görölme sıklığının artacağı ve bunun erken tanı kısmı güçlendirilmezse ileri dönemlerde önemli sosyoekonomik yüklere neden olacağı düşünölmektedir.
- Bu nedenlerle tanı ve tedavinin yönetimini kolaylaştıracak yeni tanı yöntemlerinin bir ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır.

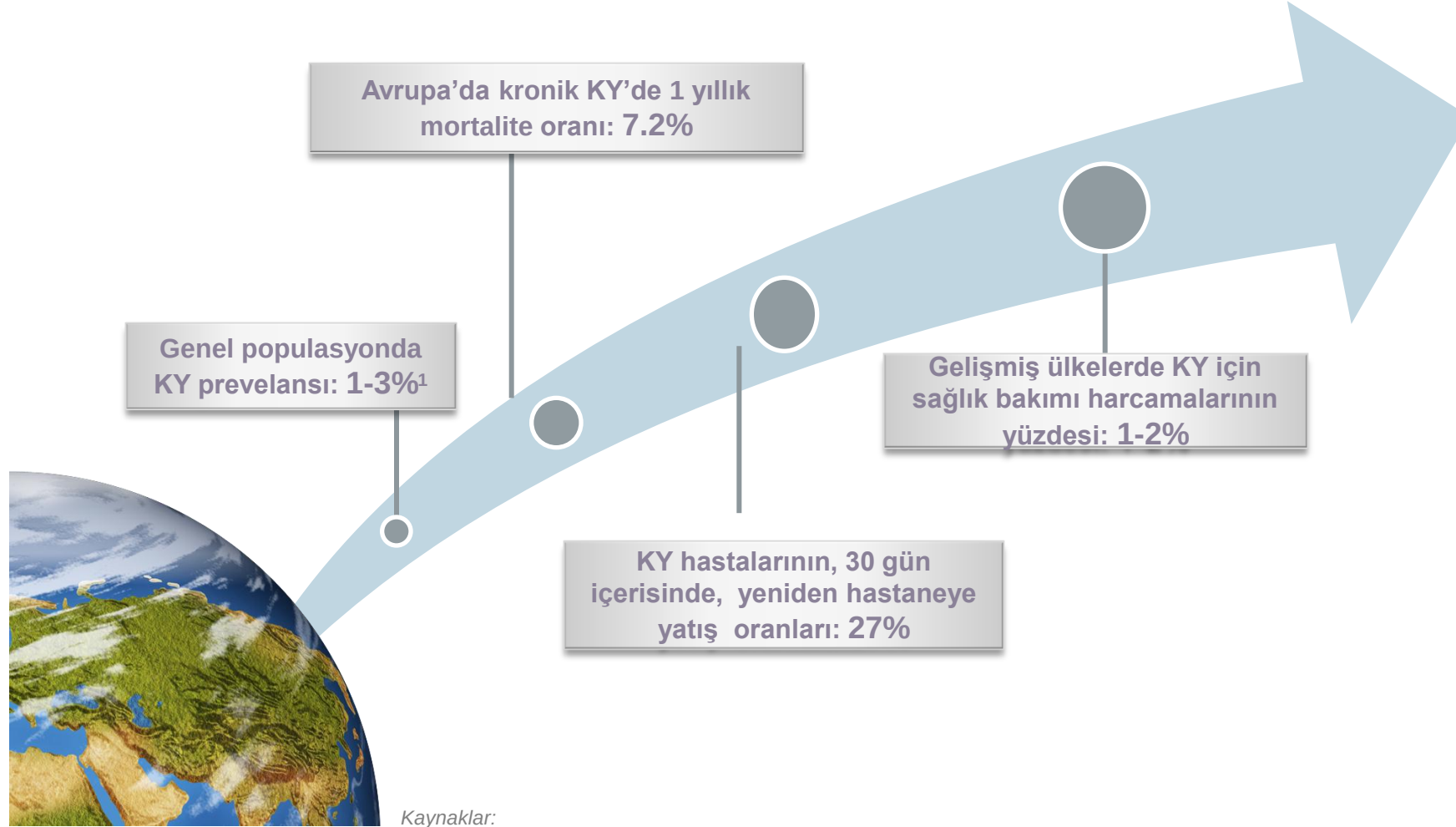
- Güncel araştırmalara istinaden Avrupa ve Amerika'da Akut KY görülme sıklığı 20 milyon vaka üzerine çıktığı tahmin edilmekle birlikte her yıl bu rakamlara ek 1.5 milyon vaka ekleneceği tahmin edilmektedir.
- Ayrıca Akut KY nedenleri ile yatırılan vakaların taburculuktan sonra 6 ay içerisinde tekrar yatırıldığı ve yine bu vakaların %70'inin tekrarlayan epizotları olduğu bildirilmiştir.
- ABD kayıtlarına göre; her ne kadar son yıllarda artan teknoloji ve tıbbi imkanlarla sağkalım arttığı düşünülse bile hastaneye Akut KY nedeni ile yatan hastalarda mortalite de artmış risk söz konusudur.
- 2050 yıllarına gelindiğinde ABD nüfusunun yaklaşık %20'sinin 65 yaş üzeri olacağı ve Akut KY nedenleri ile hastanelere yatış oranlarının %80'lere ulaşacağı öngörülmektedir.

1. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M et al (2014) The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. J Am Coll Cardiol 63:1123–1133
2. Oliva F, Mortara A, Cacciatore G, Chinaglia A, Di Lenarda A, Gorini M et al (2012) Acute heart failure patient profiles, management and in-hospital outcome: results of the Italian Registry on Heart Failure Outcome. Eur J Heart Fail 14:1208–1217
3. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J et al (2013) EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail 15:808–817.
4. Logeart D, Isnard R, Resche-Rigon M, Seronde MF, de Groote P, Jondeau G et al (2013) Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study Eur J Heart Fail 15:465–476

Acute heart failure in the emergency department: a follow-up study: Intern Emerg Med;2015

Kalp yetersizliği

Hasta sayısında ve masraflarda artış



Kaynaklar:

1. McMurray JJV, Stewart S. *European Heart Journal Supplements* (2002) 4 (Supplement D), D50-D58
2. Mosterd, A., Hoes, A.W. *Heart*. 2007; 93(9), 1137-1146.
3. Stephen F. Jencks, M.D., M.P.H., Mark V. Williams, M.D., and Eric A. Coleman, M.D., M.P.H.. *N Engl J Med* 2009; 360:1418-1428
iseases_2011.pdf



- **KY tanısında zorluklar;**
- Hastanın kliniğini etkilemeyecek şekilde hafif nefes darlığı ya da ağır eforla hissedilebilen halsizlik, yorgunluk ve nefes darlığı gibi diğer basit hastalıklarla karışan belirtilerle oluştuğundan çoğu kez erken evrelerde saptamada güçlükler oluşmaktadır.
- Dahası da, akut dispne ve ek semptomlarla olan başvurularda önceki hikaye açık olmadığından hastalara anksiyete, pnömoni, pulmoner emboli gibi hafiften ağıra kadar bir çok ek farklı klinik tanımlar konulabilmektedir.

The potential role of natriuretic peptides and other biomarkers in heart failure diagnosis, prognosis and management:Expert Rev. Cardiovasc. Ther. Early online, 1–14 (2015)

- Tüm bunların etkisi ile de hastalar herhangi bir sağlık kuruluşuna başvursalar dahi doğru tanı alamadan farklı tedaviler uygulanarak ayaktan taburcu edilmekte ya da kontrol takibe alınarak gözlem sürecinde hatalar oluşmaktadır.
- ABD Ulusal Akut Dekompanse KY verilerinin 58.465 epizodu baz alan çalışmalarına istinaden yapılan değerlendirmede ADKY tedavisinde her 4 saatlik gecikme ciddi mortalite oranları ile ilişkili bulunmuştur.

- Herhangi bir diğer hastalıkta olduğu gibi KY tanısında da altın standart iyi bir anamnez, fizik muayene ve yardımcı analiz yöntemleri olmaya devam etmektedir.
- Ancak daha kolay tanı sağlayacak ya da klinisyene yol gösterecek biyomarker gibi testlerin kullanılmaya başlanması KY tanı-yönetim ve tedavi sürecine olumlu katkı sağlayabilecektir.

The potential role of natriuretic peptides and other biomarkers in heart failure diagnosis, prognosis and management:Expert Rev. Cardiovasc. Ther. Early online, 1–14 (2015)

Bir biyomarker KY tanısı ve değerlendirmesi için ne gibi şartları sağlamalıdır?

- Bir biyomarker KY'nin değerlendirme ve yönetim aşamasındaki faydalarının yanısıra; yatakbaşı dahi kolay uygulanmalı, hastalığa spesifik ve sensitif olmalı, bedel etkin olmalı, yalancı değerleri minimize edilmeli, ek hastalıklardan etkilenmemeli, elde edilen değerler hastalık hakkında ve tedavinin yönetimi hakkında, uzun süre sağ kalım öngörü noktasında yardımcı olmalıdır.
- Günümüzde bu isteklerimize yaklaşık olarak yanıt veren biyomarkerlar natriüretik peptitlerdir.

The potential role of natriuretic peptides and other biomarkers in heart failure diagnosis, prognosis and management:Expert Rev. Cardiovasc. Ther. Early online, 1–14 (2015)

Van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr. Emerging biomarkers in heart failure. Clin Chem 2012;58:127-38

**Göğüs ağrısı/ Dispne ve Akut Kalp Yetersizliğinin ayırıcı tanısı için,
*Acil Servis'te yüksek duyarlı bir 'belirteç' gereklidir.***

Dispne ile KY ayırıcı	Duyarlılık	Özgünlük	Doğruluk
KY geçmişi	62	94	80
Dispne	56	53	54
Ortopne	47	88	72
Raller	56	80	70
Üçüncü kalp sesi	20	90	66
Jugular ven	39	94	72
Ödem	67	68	68

KY, kalp yetersizliği

Clerico, A. et al. (2014). *Clinica Chimica Acta, In Press*

Diğer endikasyon alanlarından takip parametresi örnekleri

- Diabetes mellitus

HbA1c



- Hipertansiyon

Kan basıncı



- Hiperlipidemi

LDL



- Antikoagülasyon

INR



- **Kalp yetersizliği**

NT-proBNP



Kılavuz	Şüphelenilen KY olan hastalarda NP testi için öneri
ESC¹	- Tedavi uygulanmayan hastalarda normal bir NP düzeyi önemli kardiyak hastalığı dışlar ve ekokardiyogram sevkini tabakalandırılmasını riske atacak şekilde kullanılır - NP'lerin ölçümü dispnenin alternatif nedenlerini hariç tutmak ve prognostik bilgi elde etmek için göz önünde bulunmalıdır
ACC/AHA²	- NP acil servis koşullarında, KY tanısı kesin değilse, nedeni bilinmeyen nefes darlığı ile başvuran hastalarda test edilmelidir. (Class 1, LOE A) - NP ve Troponinler dekompanze KY hastalarında prognoz ve hastalık şiddeti tahmini için faydalıdır (Class 1, LOE A)
HFSA³	- NP düzeyleri KY olduğundan şüphelenilen tüm hastalarda, özellikle tanı kesin olmadığında değerlendirilmelidir - KY riski olan asemptomatik hastalarda rutin NP ölçümü önerilmemektedir
NICE⁴	- Akut KY şüphe edilen hastalarda, tek bir BNP ya da NT-Pro BNP ölçümü yapılmalıdır - BNP < 100 ya da NT Pro BNP < 300 ise KY tanısı dışlanır

1. McMurray et al (2012). *Eur Heart J*. 2012; 33:1787-847.
2. Yancy, C. et al. (2013). *J Am Coll Cardiol*, 128, e240-e327.
3. Lindenfeld et al (2010). *J Card Fail*. 2010; 16(6):475-539.
4. NICE clinical guideline 108. August 2010.

Heart Failure Society of America (HFSA)

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

NT-proBNP kullanım alanları ve araştırmaları

**Akut kalp yetersizliği
tanısı konulması,
tanının dışlanması ve
prognozu**

*Kronik kalp yetersizliğinin
tüm evrelerinde güvenilir
belirteç (4,5)*

**NT-proBNP klavuzluğunda
tedavi yönetimi (NT-
proBNP guided therapy)**

*Mortalite ve hastaneye tekrar
yatışta azalma (10, 11, 12)*

**Diğer endikasyonlarda
kullanım**

*Yüksek riskli hastalarda
(AKS'de) KY taraması için
belirteç (14)*

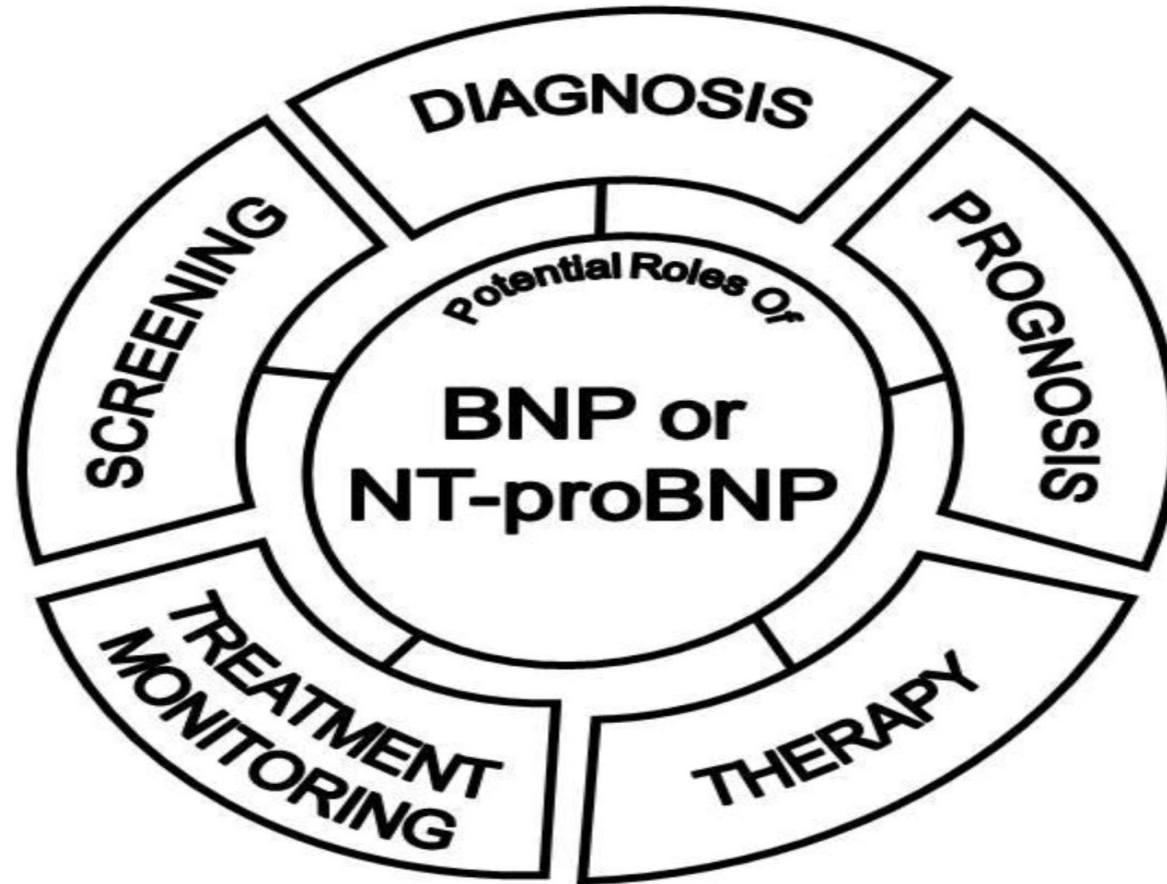
*Kronik böbrek yetersizliğinde
kardiyak olay ve mortalite
riski için öngörücü belirteç
(15)*

1: Januzzi et al, Am J Cardiol 2005;95
2: Moe et al, Circulation 2007, 115
3: Januzzi et al, Eur Heart J 2006, 27
4: Masson et al, Clin Chem 2006, 52

5: Olsson et al, Eur J Heart Fail 2007, 9
6: Hunt et al, Circulation 2005, 112
7: Dickstein et al, Eur Heart J 2008,29
8: Thygesen et al, Eur Heart J 2011, Adv.acq

9: Berger et al, JACC 2010, 55
10: Lainchbury et al, JACC 2010, 55
11: Felker et al, Am Heart J 2009, 158
12: Januzzi et al JACC 2011, 58:1881

13: Weber et al, JACC 2008, 51
14: Rosenberg et al, Eur Heart J 2009, 30
15: De Filippi et al, Am J Kidney Dis. 2005, 46



Clinical Significance of B-type Natriuretic Peptide in Heart Failure: Journal of Lifestyle Medicine;2014; Vol. 4, No. 1, 34-38

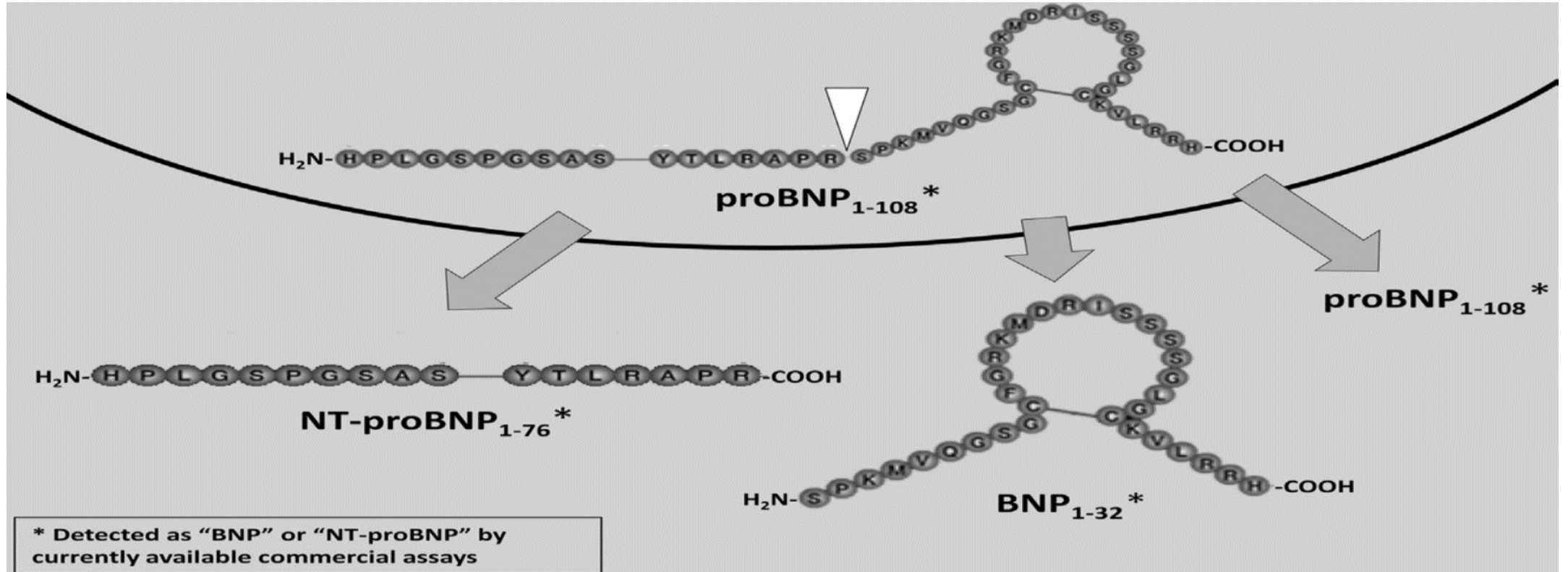
Natriüretik peptitler

- Kalbin bir endokrin fonksiyona sahip olduğu şüphesi yaklaşık olarak 50 yıl önce atriyumların dilatasyonu ile natriürez olduğunun gösterilmesiyle doğmuştur.
- Elektron mikroskobu atriyal miyositlerde endokrin hücrelerdekine benzer intraselüler granüllerin gösterilmesi kalbin endokrin bir organ olabileceği fikrini desteklemiştir.
- 1988 yılında Sudoh, atriyal natriüretik peptid (ANP) benzeri bir natriüretik peptidin domuz beyinde varlığını göstererek beyin natriüretik peptid (BNP) adını vermiştir. Takip eden araştırmalarda BNP'in kardiyak miyositlerce sentezlendiği ve ANP ile aynı periferik reseptörleri paylaştığı gösterilmiştir.

NT-proBNP ve BNP Farklılıklar

- Dört Natriüretik Peptit molekülü tanımlanmış ve A-D olarak adlandırılmıştır. Ticari olarak Kemilünisans ve immünoassay yöntemleriyle geliştirilen Tip-B (B tip NP veya Brain Natriüretik Peptit)'dir.
- BNP, ilk olarak kalp duvarındaki kaslardan hücre içine büyük bir molekül olarak salgılanır. Hücre içinde bu büyük molekül ikiye parçalanır. Parçalardan biri Pro-BNP'dir. Kalp gerildiği zaman miyokard hücreesindeki Pro-BNP kana verilir.
- Sonuçta; NT-Pro-BNP ve BNP olarak 2 farklı yapıya ayrılır.

- Kalbin ventrikül duvarlarının gerginliğinde artış ile miyosit içinde sentez edilen preproBNP ki bu 134 aminoasitten oluşur.
- ProBNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır.
- Prekürsör molekülü olan pro-BNP, inaktif N-terminal-pro-BNP(NT-proBNP) ve biyolojik aktif olan BNP'ye bölünür.



NT-proBNP ve BNP Farklılıklar

- Klinik çalışmalarda BNP ve NT-proBNP ölçümleri arasında çok az bir fark olduğu iki molekül arasındaki asıl farkın stabiliteleri olduğu ve NT-proBNP'nin daha stabil özelliklere sahip olduğu tespit edilmiştir.

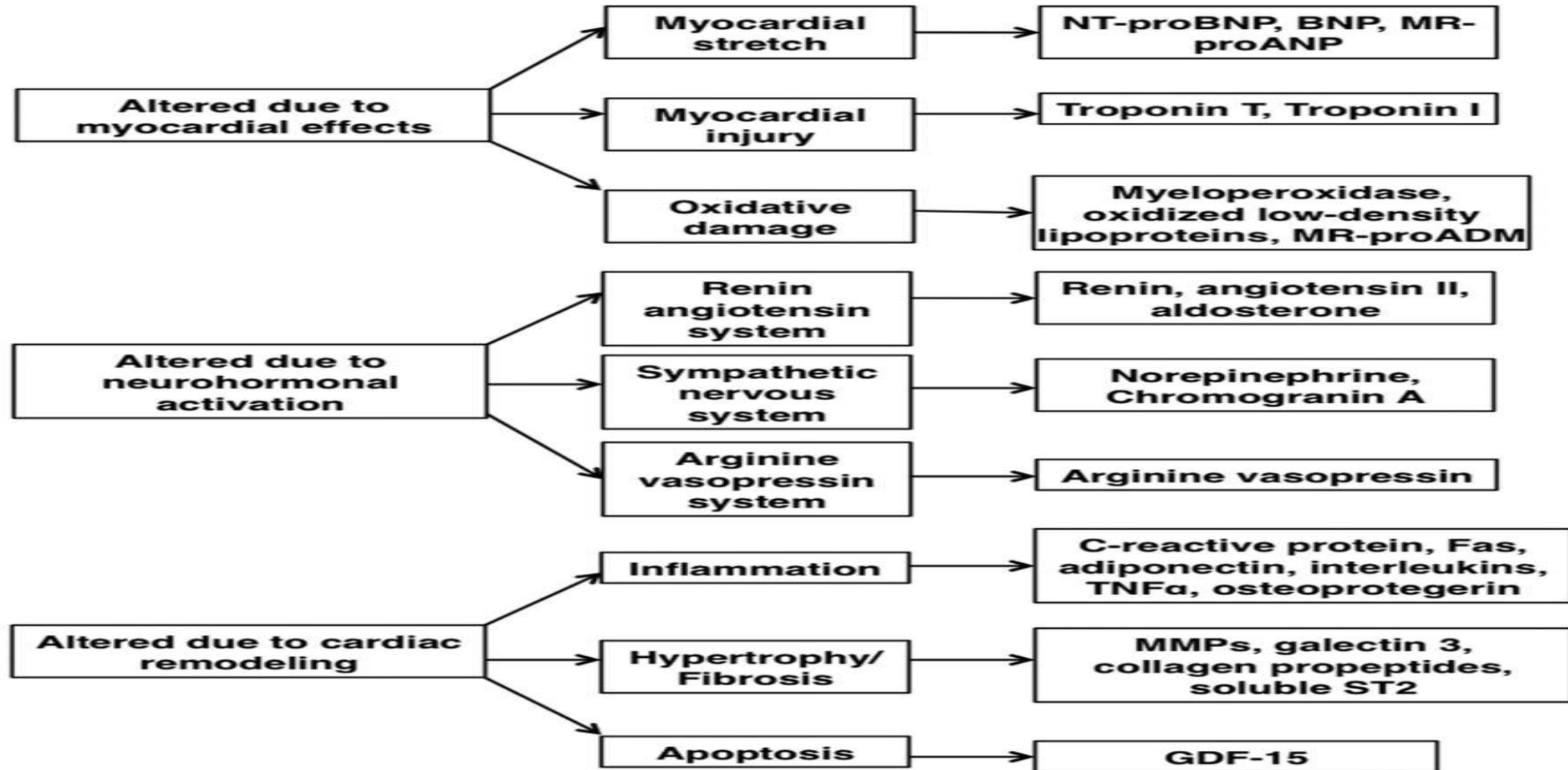
	NT-proBNP*	BNP
Moleküler kütle	8,5 kDa	3,5 kDa
Yarı ömür	90-120 dakika	20 dakika
Test tüpü*	EDTA, serum, heparinli	EDTA
Numune stabilitesi	72 saat	değişken (4-20 saat)
Bağıl değişiklik değeri	BNP'den düşük (BV ve CV)	NT-proBNP'den yüksek
Hormon	İnaktif	Aktif
Standartlaştırılmış	Evet	Hayır

*Bakım cihazı için NT-proBNP tam kan ve heparinli tüp gerektirir
BV, biyolojik varyasyon; CV varyasyon katsayısı; RCV, bağıl değişiklik değeri

Bayes-Genis & Januzzi. (2008). *NT-proBNP as a biomarker in CVD*.
Barselona: Thomas Reuters

- Natriüretik peptid (NP) ailesinden BNP; basınç artışına cevap olarak ventriküllerden salınması nedeniyle kardiyovasküler hastalıklarda uzun zamandır çeşitli kullanım alanları bulmuştur;
- (1) BNP ölçümü için şu anda başlıca endikasyon olan kardiyak dispne tanısında;
 - (2) yüksek riskli popülasyonda asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunu tespit etmede;
 - (3) kalp yetmezliği tedavisinin etkinliğini izlemede;
 - (4) kalp yetmezliği veya koroner arter hastalığında prognozu belirlemede kullanılabilmektedir.

Potential Biomarkers of Heart Failure



- Biyolojik etkileri ise şöyledir:

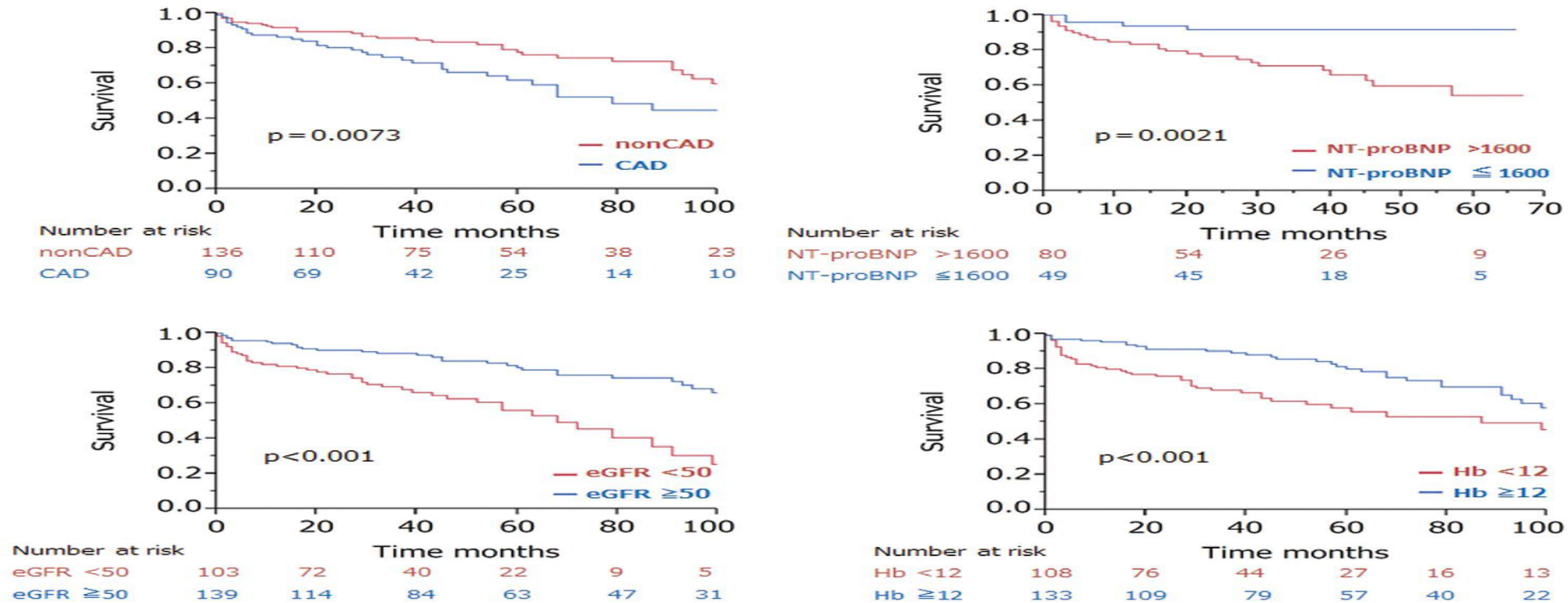
- Böbrekte glomerüler filtrasyonu arttırıp, sodyum geri emilimini azaltarak diürez ve natriüreze sebep olurlar.
- Natriüretik peptidler damar duvarındaki düz kasları gevşeterek arter ve venlerde dilatasyona sebep olarak kan basıncı ve ventriküler ön yükü azaltırlar.
- Merkezi ve periferik sempatiko-inhibitör etkileri vardır ve kardiyak sempatik aktivite blokajı ile kardiyak dolum basıncını azaltır ve renin, anjiotensin, aldesteron sistemini inhibe ederler.
- BNP'nin miyokard üzerindeki doğrudan gevşetici etkisinin yanında kardiyak ve vasküler dokularda antiproliferatif ve antifibrotik etkileri de mevcuttur.

- Depolanma yeri atriyum ve ventrikül olan atriyal natriüretik peptidden farklı olarak BNP'nin ana kaynağı ventriküllerdir. Bu da BNP'yi ventrikül bozukluklarının belirleyicisi olarak diğer natriüretik peptidlere göre daha duyarlı ve özgül kılmaktadır.
- Yapılan çalışmalarda; sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olup asemptomatik seyreden hastalarda renin anjiyotensin sistemi aktivasyonu olmaksızın natriüretik peptid yükselmesiyle karakterize nörohümorale aktivasyon artışının olduğu gösterilmiştir

- Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu şüphesi ile ekokardiyografik inceleme planlanmış olan olgularda eş zamanlı BNP düzeyine bakıldığında olguların yarısında sistolik fonksiyon bozukluğu saptanmış ve BNP düzeyi bu hastalarda normal sistolik fonksiyonlu hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
- Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu daha önceden gösterilmiş olan gruptaki hastaların hepsinde ise anormal ekokardiyografik bulgular saptanmış ve bu grupta BNP düzeyi çok daha yüksek bulunmuştur.

- BNP düzeyleri uzun dönem prognozun öngörülmesinde de değerlidir.
- Ejeksiyon fraksiyonu %45'in altında olan hasta grubunun iki yıl süresince klinik takibinde serum BNP düzeyi ve pulmoner kapiller basıncının mortalitenin bağımsız belirleyicisi olduğu gösterilmiştir.

Prognostic Factors for Survival in Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease: *Circ J* 2016; 80: 243 – 249



Kaplan-Meier survival estimates for clinical variables. The presence of coronary artery disease (CAD), N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-pro BNP) >1,600 pg/ml, estimated glomerular filtration rate (eGFR; <50 ml/min/1.73 m²), and hemoglobin (Hb) <12 g/dl discriminated survivors from non-survivors.

Multivariate Predictors of Death

Variables	Regression 1			Regression 2			Regression 3		
	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
Age >60 years	2.80	1.03–9.81	0.042*	1.98	1.03–9.81	0.029*	2.06	1.11–4.18	0.020*
NYHA III or IV	3.19	1.22–9.92	0.017*						
CAD	2.04	0.89–4.99	0.093	1.57	0.95–2.59	0.077	1.70	1.04–2.79	0.034*
NT-pro BNP >1,600pg/ml	4.04	1.22–18.4	0.021*						
eGFR <50ml/min/1.73m ²	0.98	0.40–2.44	0.96	1.78	1.03–3.12	0.040*			
Hb <12g/dl	1.44	0.60–3.70	0.42	1.81	1.06–3.13	0.029*	2.23	1.36–3.72	0.034*
Mean RAP >10mmHg	0.84	0.32–2.11	0.70	1.31	0.80–2.16	0.29	1.29	0.79–2.15	0.31
DPG ≥7mmHg	1.33	0.40–3.89	0.62	1.81	0.93–3.29	0.079	2.07	1.07–3.72	0.031*

*P<0.05. Abbreviations as in Table 1.

- Hastaların BNP yüksekliği ya da semptom varlığı kılavuzluğundaki randomize edildiği bir araştırmada tedavi sonuçları olarak; BNP takibi eşliğinde tedavi ve takibi yapılan grupta tedavi sonucu daha düşük BNP seviyesine ulaşılmış ve kardiyovasküler ölüm, tekrar hastaneye yatış sayısı ve kalp yetmezliğinin kötüleşmesi ataklarının azaldığı gözlenmiştir.
- İyi bir kalp yetmezliği tedavisinin serum BNP düzeyini düşürdüğü bilinmektedir. Sol ventrikül yükü uygun bir tedavi ile düşürülürse, duvar gerilimi azalır ve sonuç olarak BNP düzeyleri de düşer.

BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review

Pasqualina L. Santaguida · Andrew C. Don-Wauchope · Mark Oremus · Robert McKelvie · Usman Ali · Stephen A. Hill · Cynthia Balion · Ronald A. Booth · Judy A. Brown · Amy Bustamam · Nazmul Sohel · Parminder Raina

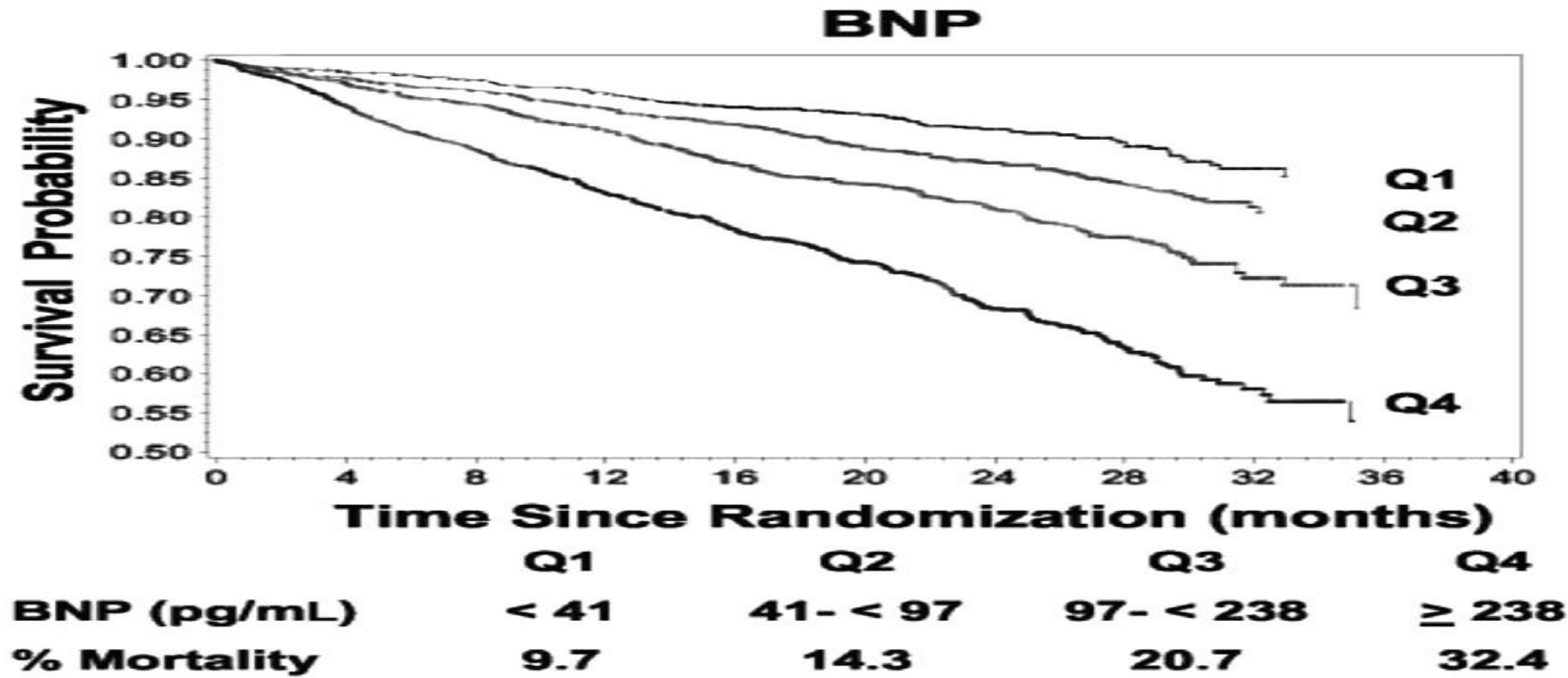
Published online: 26 July 2014
© Springer Science+Business Media New York 2014

Abstract A systematic review was undertaken to examine the evidence for B-type natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP) as independent predictors of mortality, morbidity, or combined mortality and morbidity outcomes in persons with acute decompensated heart failure (ADHF). Electronic databases (Medline[®], Embase[™], AMED, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, and CINAHL) were searched from 1989 to June 2012. Reference lists of included articles, systematic reviews, and the gray literature were also searched. English language studies were eligible if they included subjects with ADHF and measured BNP/NT-proBNP using FDA approved assays. Standardized forms were used to select studies, extract data, and assess risk of bias. Seventy-nine studies, ranging over followup intervals from 14 days to 7 years, evaluating

levels of BNP ($n = 38$), NT-proBNP ($n = 35$), or both ($n = 6$) were eligible. The majority of studies predicted mortality outcomes for admission BNP/NT-proBNP levels, with fewer studies evaluating serial, change from admission, or discharge levels. In general, higher levels of admission BNP or NT-proBNP predicted greater risk for all outcomes. Decreased levels post-admission predicted decreased risk. Overall, these studies were rated as having moderate risk of bias. This systematic review shows that BNP and NT-proBNP are independent predictors of mortality (all-cause and cardiovascular) in ADHF despite different cutpoints, time intervals, and prognostic models. Findings for morbidity and composite outcomes were less frequently evaluated and showed inconsistency. Further research is required to assess cutpoints for admission, serial measurements, change following admission, and discharge levels to assist clinical decision-making.

Effects of various heart failure therapies on B-type natriuretic peptide/N-terminal proBNP concentrations.	
Therapy	Effect on BNP/NT-proBNP
Loop diuretics	↓
ACE-I	↓
ARB	↓
β-blockers	In some cases initial ↑, followed by ↓
Mineralocorticoid receptor antagonists	↓
Cardiac resynchronization therapy	↓
Exercise	↓
Rate control of AF	↓
Serelaxin	↓
Neprilysin inhibition	↑BNP/↓NT-proBNP
Neuregulin-1	↑
ACE-I: Angiotensin-converting enzyme inhibitors; AF: Atrial fibrillation; ARB: Angiotensin receptor blockers; BNP: B-type natriuretic peptide; NT-proBNP: N-terminal proBNP.	

Motiwala SR, Januzzi JL Jr. The role of natriuretic peptides as biomarkers for guiding the management of chronic heart failure. Clin Pharmacol Ther 2013;93(1): 57-67



Non-cardiac causes of elevated B-type natriuretic peptide or N-terminal proBNP.

Pulmonary	Pulmonary embolism Pulmonary hypertension Chronic lung disease Acute respiratory distress syndrome Sleep apnea
Neurologic	Subarachnoid hemorrhage Stroke
Endocrine	Hyperthyroidism
Organ failure	Liver failure Renal failure
Patient characteristics	Advanced age
Critical illness	Sepsis Burns
Other	Anemia

Baggish AL, van Kimmenade RR, Januzzi JL. Jr. The differential diagnosis of an elevated amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide level. Am J Cardiol 2008;101(3):S43-8

Clinical Significance of B-type Natriuretic Peptide in Heart Failure: Journal of Lifestyle Medicine;2014; Vol. 4, No. 1, 34-38

Factors adversely affecting BNP outcomes in the diagnosis of CHF

Factors that can account for high BNP levels and no CHF

Age

Sex

Renal failure

Myocardial infarction

Lung disease with right-sided failure

Acute large pulmonary embolism

Factors that can account for low BNP levels with CHF

Obesity (BMI > 30 kg/m²)

Flash pulmonary edema (< 1-2 h)

CHF secondary to causes upstream from left ventricle

Acute mitral regurgitation

Mitral stenosis

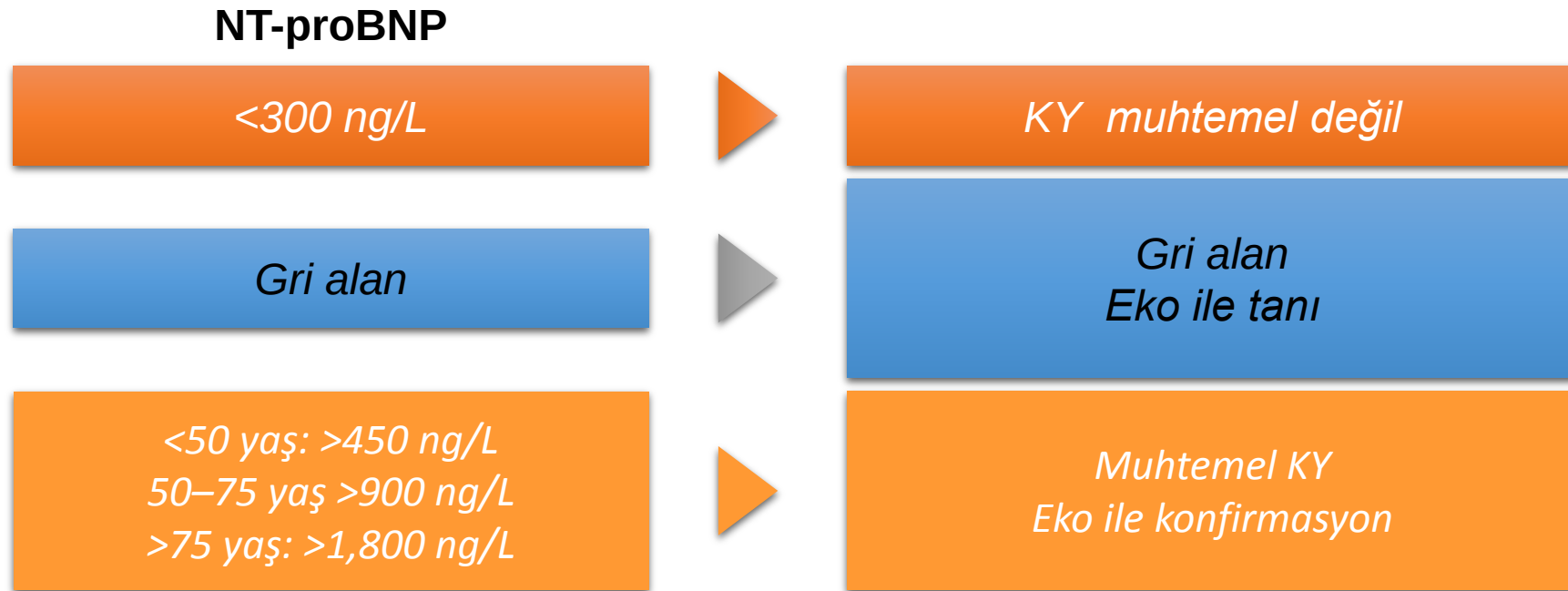
Stable NYHA class I patients with low ejection fractions

BNP: brain natriuretic peptide, CHF: chronic heart failure, BMI: body mass index, NYHA: New York Heart Association.

KY tanısında NT-proBNP cut-off değerleri*

ESC Algoritma 2012

Thygesen K. et al., Eur Heart J, 33:2001–6, 2012



**Ciddi böbrek yetmezliği olmayan hastalarda*

Suggested cutoffs for use of natriuretic peptides.					
	Cutoff, pg/ml	Sensitivity, %	Specificity, %	PPV, %	NPV, %
To exclude ADHF					
BNP	<30–50	97	62	71	96
NT-proBNP	<300	99	68	62	99
To identify ADHF					
Single cutoff point strategy					
BNP	<100	90	76	79	89
NT-proBNP	<900	90	85	76	94
Multiple cut point strategy					
BNP, gray zone approach	<100 to exclude	90	73	75	90
	100–400: gray zone	*	*	*	*
	>400 to rule in	63	91	86	74
NT-proBNP, age-stratified approach	<450 for age <50 years	90	84	88	66
	<900 for age 50–75 years				
	<1800 for age >75 years				
Special situations					
<i>Renal dysfunction (GFR <60 mL/min/1.73 m²)</i>					
BNP	<200	88	63	83	72
NT-proBNP	(1) <1200, all ages or (2) Age-stratified approach, above	89	72	74	94
Obesity					
BNP	170 for BMI <25 kg/m ²	90	77	78	90
	110 for BMI 25–35 kg/m ²	90	77	77	90
	54 for BMI ≥35 kg/m ²	91	70	70	91
NT-proBNP	<900, no adjustment for BMI	87	76	79	90
	Age-stratified cut points, no adjustment for BMI	86	90	85	95
*:Unknown. BNP: B-type natriuretic peptide; GFR: Glomerular filtration rate; NPV: Negative predictive value; NT-proBNP: N-terminal proBNP; PPV: Positive predictive value. Adapted from [20].					

The potential role of natriuretic peptides and other biomarkers in heart failure diagnosis, prognosis and management:Expert Rev. Cardiovasc. Ther. Early online, 1–14 (2015)

NT-proBNP, Acil Serviste dispnenin akut prezentasyonunda

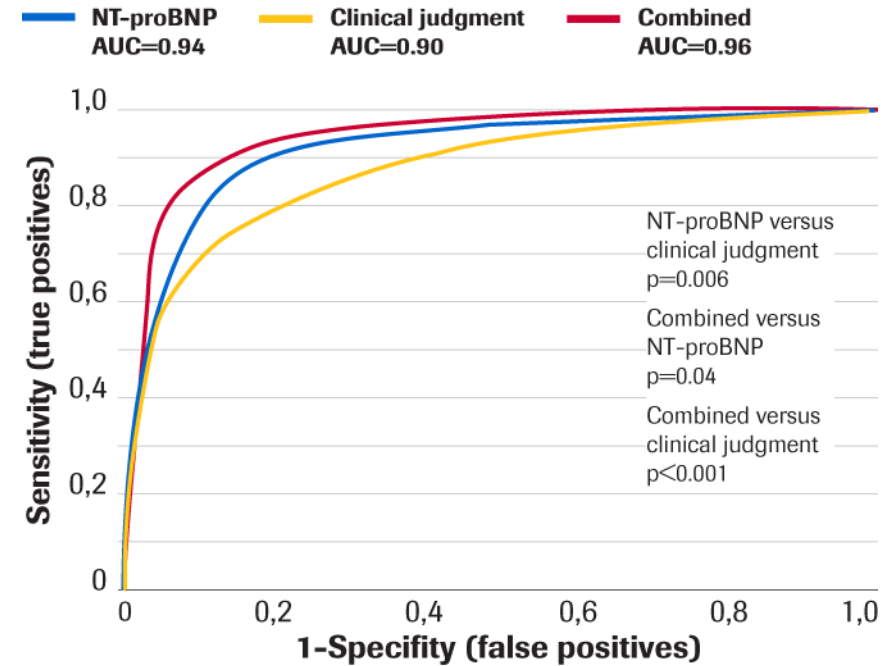
Klinik karar vermeyi tamamlar

- KY olasılığında tek başına NT-proBNP ile yapılan diaagnozun, tek başına klinisyen tarafından yapılandan üstün olduğu görülmüştür.
- NT-proBNP'nin sonuçları ile klinisyen gözlemi birleştirildiğinde duyarlılık ve özgünlük daha çok artmıştır.
 - NT-proBNP'ye karşı klinik yargı, $p=0,006$
 - Birleştirilmiş karşı NT-proBNP, $p=0,04$
 - Birleştirilmiş karşı klinik yargı, $p<0,001$

AUC, eğrinin altındaki alan; AD, acil durum departmanı; KY, kalp yetersizliği

1.Januzzi, J.L. et al. (2005). *Am J Cardiol*, 95 (8), 948-954.

NT-proBNP'ye karşı klinik yargı ve her ikisinin birleşimi



Uyarlandığı kaynak: PRIDE¹ çalışması

Table 1: Cut-off values for BNP and NT-proBNP for diagnosis of heart failure in patients presenting with dyspnea^[12-14]

	Rule out CHF (pg/ml)	Rule in CHF (pg/ml)
BNP	100	500
NT-proBNP (years)		
< 50	300	450
50-75	300	900
75	300	1800

BNP: Brain natriuretic peptide, CHF: Congestive heart failure,
NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide

Silvers SM, Howell JM, Kosowsky JM, Rokos IC, Jagoda AS. American College of Emergency Physicians. Clinical policy: Critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with acute heart failure syndromes. Ann Emerg Med 2007;49:627-9.

Table 2: Diagnostic performance of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in CHF

Studies	Number	Diagnosis of heart failure	Analyzed	Cut-off (pg/ml)	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
McCullough ^[6]	1538	Clinical	BNP	100	90	73	75	90
Wiekzorek ^[16]	1050	Clinical	BNP	100	82	97		
Januzzi (PRIDE) ^[14]	599	Clinical	NT-proBNP	300	99	68	62	99
Januzzi (ICON) ^[8]	1256	Clinical	NT-proBNP	300	99	60	77	98
Mason HFinCH study ^[19]	405	Clinical	BNP	145	76	75	22	97

PPV: Positive predictive value, NPV: Negative predictive value (in percentage), BNP: Brain natriuretic peptide, CHF: Congestive heart failure, NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide, PRIDE: N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency department Study, ICON: International Collaborative of NT-proBNP Study

Table 3: Prognostic values of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in CHF

Studies	Analyzed (on admission)	Cut-off (pg/ml)	Prognosis
Januzzi <i>et al.</i> ^[8]	NT-proBNP	5000	Poor short-term (76 days) mortality
Gegenhuber <i>et al.</i> ^[10]	NT-proBNP	2060	Poor 1-year mortality
Velibey <i>et al.</i> ^[25]	NT-pro BNP	2300	Poor 4-year mortality
Baldanova <i>et al.</i> ^[26] (BASEL study)	BNP	1275	Poor 1-year prognosis
Huelsman <i>et al.</i> ^[27]	BNP	130	Predicts death in CHF

BNP: Brain natriuretic peptide, CHF: Congestive heart failure,
NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide

Acil bakımda NT-proBNP güdümlü tedavinin daha başarılı olacağı
PROTECT çalışmasında vurgulanmıştır.

Ayrıca CHF'nin tedavisi sırasında NT-proBNP değerlerinin $\geq$ % 30 azaltılması
veya 1000 pg / ml'nin altında tutulmasının hedeflenmesi tavsiye
edilmektedir.

NT-proBNP ve Akut Koroner Sendrom

Temel bilgiler

- Geri döndürülemez miyokardiyal nekroz olmaksızın ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsünden kararsız anginaya kadar olan akut koroner sendrom (AKS) spektrumu NP plazma konsantrasyonlarının yükselmesini tetikler
 - BNP geninin aktivasyonu doku hipoksisi görülen akut iskemiden kaynaklanır¹
 - İskemi kaynaklı sol ventriküler sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyona ikincil miyokardiyal uzamada artış²
 - Diyastolik disfonksiyon, iskemi başlangıcından sonra dakikalar içerisinde meydana gelebilir
- AKS'yi dışarıda bırakmamak üzere tüm hastalık durumlarında beta bloker başlatılması ile birlikte NP'lerde geçici yükselmeler bildirilmiştir

AME, akut miyokard enfarktüsü; KAH, koroner arter hastalığı; KY, kalp yetersizliği; NP, natriüretik peptidler

1.Hama. (1995). *Circulation*, 92, 1 558.

2.De Lemos, J. (2003). *Lancet*, 362, 316.

Akut Kardiyak Bakım üzerine ESC çalışma grubu, 2012¹

AKS hastalarında klinik kullanımdaki NP

- Hastaneye kabul sırasında hastalarda risk tabakalandırma^{1,2}
- Klinik risk puanlarını iyileştirme^{1,3}
- Düşük NP, SV fonksiyon geri kazanım olasılığı yüksek olan AMI hastalarını tanımlar^{1,4}
- Düzeyler hızlı bir şekilde yükselir ve STEMI hastalarında SV disfonksiyon ve enfarktüs boyutu ile korelasyon gösterir^{1,4,5}
- Kardiyojenik şok görülen AMI hastalarında yeniden vaskülarizasyona rağmen advers sonucu öngörme^{1,6}

AKS, akut koroner sendrom; AME, akut miyokard enfarktüsü; ESC, Avrupa Kardiyoloji Derneği; KY, kalp yetersizliği; ICU, yoğun bakım birimi; SV, sol ventriküler; NP, natriüretik peptidler; STEMI, ST-segment yükselmeli miyokard enfarktüsü

1.Thygesen, K., et al. (2012). *Eur Heart J*, 33, 2001–2006.

2.Windhausen, F. et al. (2007). *Am Heart J*, 153, 485–492.

3.Khan, S.Q. et al. (2009). *Clin Sci*, 117, 31–39.

4.Mayr, A. et al. (2009). *Int J Cardiol*, 147, 118–123.

5.Steen, H. et al. (2007). *J Cardiovasc Magn Reson*, 9, 749–758.

6.Jarai, R. et al. (2009). *Crit Care Med*, 37, 1873–1844.

AKS hastalarında NT-proBNP > 290 pg/ml değerleri kötü prognazla ilişkili bulunmuştur.

Erken invaziv girişim ile birlikte BNP ve NT-proBNP değerlerinin takibi FRISC-II çalışması ile olumlu sonuçlar almış ancak gelecek yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır.

Table 4: Relationship between BNP and Coronary artery involvement^[29]

Number of coronary arteries involved	BNP (pg/ml)
0	11.8 ± 1.7
1	15.8 ± 2.9
2	19.1 ± 2.5
3	39.1 ± 8.4

BNP: Brain natriuretic peptide

Davidson NC, Pringle SD, Pringle TH, Mcneil GP, Struthers AD. Right coronary artery stenosis is associated with impaired cardiac endocrine function during exercise. Eur Heart J 1997;18:1749-54.

Diğer Kalp Rahatsızlıkları

- BNP ve NT proBNP 45 pg/mL üzerindeki değerler genç bireylerde konjenital kalp rahatsızlıkları için prediktif olabilir.
- NT proBNP, kalp kapak replasmanı yapılan bireylerde takip-fonksiyonel durum ve progresyon hakkında bilgi verebilmektedir.

Table 5: Clinical information that can be obtained from BNP and NT-proBNP serum levels in cardiovascular illnesses^[18]

Disease	Diagnosis	Severity	Decision	Prognosis
Heart failure	++	++	+	++
Stable CAD	0	+	0	++
ACS	0	+	0	++
Valvular HD	0	+	0	+

++: Strong evidence, +: Evidence obtained from smaller studies, 0: No data available. CAD: Coronary artery disease, ACS: Acute coronary syndrome, HD: Heart disease, NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide

Sepsis

Sepsiste BNP ve NT-proBNP artışın nedeni, sistemik enflamasyon ve kardiyak etkilenme kabul edilmektedir.

3. ve 5. günlerde değerlendirilen BNP ve NT-proBNP seviyeleri prognozla ve mortalite ile ilişkili olabilir.

Table 6: Relationship between increased natriuretic peptides and mortality in cases of severe sepsis and shock		
Study	Natriuretic peptide studied	Cut-off value for increased mortality
Rivers and colleagues ^[41]	BNP	210
Brueckmann and colleagues ^[42]	NT-proBNP	1400
Ueda and colleagues ^[43]	BNP	987
Zhang and colleagues ^[44]	NT-proBNP	1500
Varpula and colleagues ^[45]	NT-proBNP	7908
Cut-off values for BNP and NT-proBNP are in pg/ml, BNP: Brain natriuretic peptide, NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide		

Zhang XH, Dong Y, Chen YD, Zhou P, Wang JD, Wen FQ. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide level is a significant prognostic factor in patients with severe sepsis among Southwest Chinese population. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013;17:517-21.

NT-proBNP

Renal hastalık ve obezite ile birlikte yorumlama

*NP düzeyleri, belirgin **böbrek yetmezliği** olan hastalarda daha yüksek ve **obez** hastalarda daha düşüktür. (VKİ >35 kg/m²)¹*



KY'yi hariç tutmak için; böbrek yetmezliği varlığında hariç tutma cut-off değerleri

(eGFH < 60mL/dak/1.73 m²)

NT-proBNP: 1200 pg/mL³

VKİ, vücut kitle indeksi; AD, acil servis; KY, kalp yetersizliği; NP'ler, natriüretik peptidler

1.Krauser, D.G. et al. (2005). Am Heart J, 149, 744–750.

Böbrek Yetmezliği

Table 7: Cut-off value BNP and NT-proBNP to diagnose HF in presence of CKD

Study	Natriuretic peptide studied	Cut-off value (pg/ml)
McCullough <i>et al.</i> ^[6]	BNP	200
Yang <i>et al.</i> ^[49]	BNP	858.5
Jannuzi <i>et al.</i> (PRIDE) ^[14]	NT-proBNP	1200
Jaffri <i>et al.</i> ^[50]	BNP/NT-proBNP	300/4502

BNP: Brain natriuretic peptide, NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide, HF: Heart failure, CKD: Chronic kidney disease, PRIDE: N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency department Study, HF: Heart failure

KOAH ve Natriüretik Peptidler

Table 8: BNP and NT-proBNP in patients with CHF and COPD

Study	Number of patients	Natriuretic peptide studied	Values in COPD (pg/ml)	Values in heart failure (pg/ml)
Cabanes <i>et al.</i> ^[61]	26	BNP	14 ± 12	224 ± 240
Morrison <i>et al.</i> ^[62]	321	BNP	54 ± 71	759 ± 798
McCullough <i>et al.</i> ^[63]	417	BNP	109 ± 221	587 ± 426
Rutten <i>et al.</i> ^[64]	200	NT-proBNP	116.7	241.7

BNP: Brain natriuretic peptide, CHF: Congestive heart failure, NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

Patients with CHF have significantly higher levels of natriuretic peptides as compared to patients with acute exacerbations of COPD.

Patients of acute exacerbation of COPD without corpulmonale or pulmonary hypertension have lower levels of natriuretic peptides.

Patients of COPD with corpulmonale had a higher mean BNP level as compared to those without corpulmonale.

Serum levels of BNP and NT-proBNP are also found to be on higher side in patients of COPD with pulmonary arterial hypertension.

Stroke ve Natriüretik Peptidler

Original Contribution

B-Type Natriuretic Peptides Help in Cardioembolic Stroke Diagnosis Pooled Data Meta-Analysis

Víctor Llombart, MSc; Albert Antolin-Fontes, MSc; Alejandro Bustamante, MD;
Dolors Giralt, BSc; Natalia S. Rost, MD, MPH; Karen Furie, MD, MPH;
Kensaku Shibazaki, MD; Murat Bitekter, MD; José Castillo, MD, PhD;
Manuel Rodríguez-Yáñez, MD, PhD; Ana Catarina Fonseca, MD, PhD;
Tetsu Watanabe, MD, PhD; Francisco Purroy, MD; Wu Zhixin, MD; Thorleif Etgen, MD;
Naohisa Hosomi, MD, PhD; Scott Reza Jafarian Kerman, MD; Jagdish C. Sharma, FRCP;
Carolin Knauer, PhD; Estevo Santamarina, MD, PhD; George Giannakoulas, MD;
Teresa García-Berrocso, PhD; Joan Montaner, MD, PhD

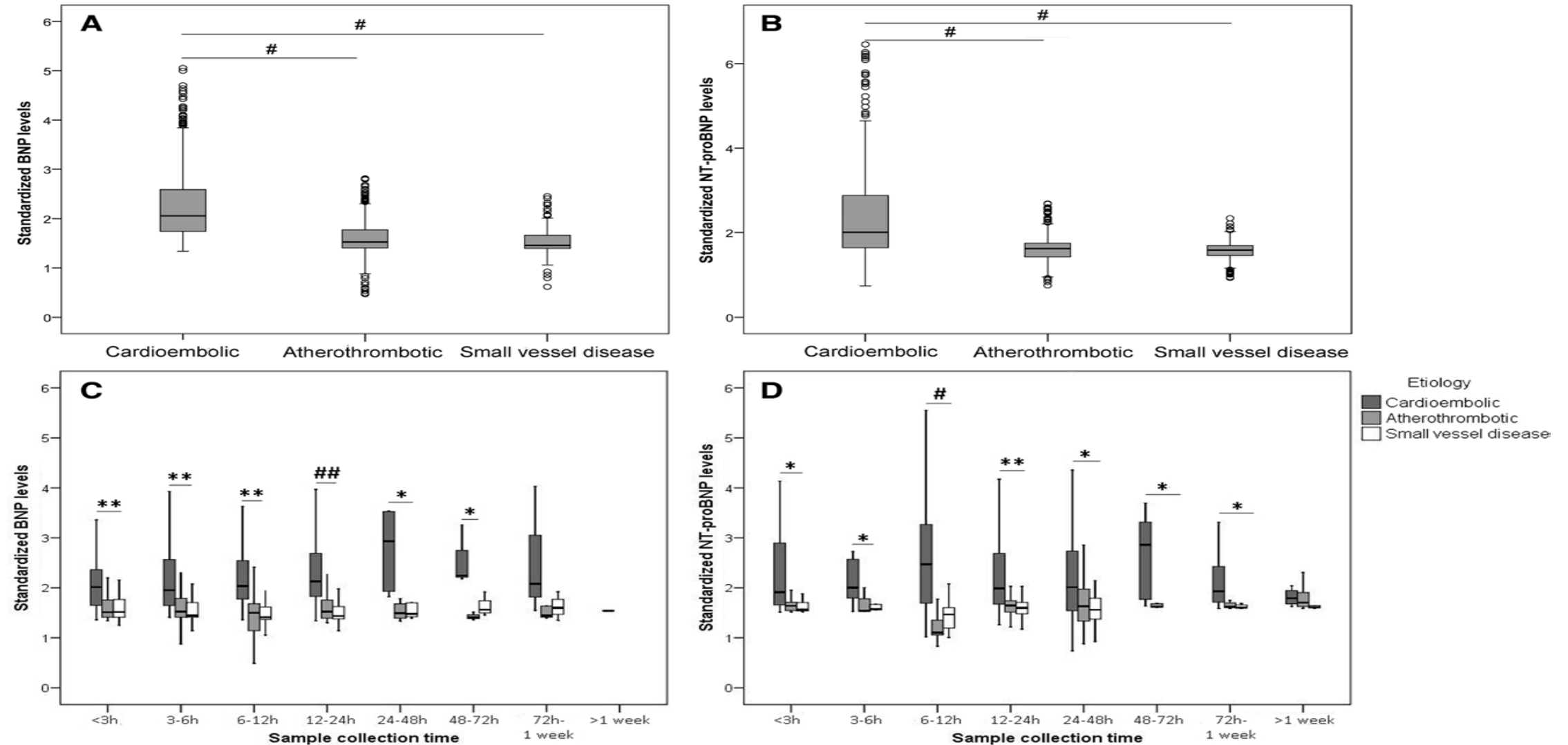
Background and Purpose—Determining the underlying cause of stroke is important to optimize secondary prevention treatment. Increased blood levels of natriuretic peptides (B-type natriuretic peptide/N-terminal pro-BNP [BNP/NT-proBNP]) have been repeatedly associated with cardioembolic stroke. Here, we evaluate their clinical value as pathogenic biomarkers for stroke through a literature systematic review and individual participants' data meta-analysis.

Methods—We searched publications in PubMed database until November 2013 that compared BNP and NT-proBNP circulating levels among stroke causes. Standardized individual participants' data were collected to estimate predictive values of BNP/NT-proBNP for cardioembolic stroke. Dichotomized BNP/NT-proBNP levels were included in logistic regression models together with clinical variables to assess the sensitivity and specificity to identify cardioembolic strokes and the additional value of biomarkers using area under the curve and integrated discrimination improvement index.

Results—From 23 selected articles, we collected information of 2834 patients with a defined cause. BNP/NT-proBNP levels were significantly elevated in cardioembolic stroke until 72 hours from symptoms onset. Predictive models showed a sensitivity >90% and specificity >80% when BNP/NT-proBNP were added considering the lowest and the highest quartile, respectively. Both peptides also increased significantly the area under the curve and integrated discrimination improvement index compared with clinical models. Sensitivity, specificity, and precision of the models were validated in 197 patients with initially undetermined stroke with final pathogenic diagnosis after ancillary follow-up.

Conclusions—Natriuretic peptides are strongly increased in cardioembolic strokes. Future multicentre prospective studies comparing BNP and NT-proBNP might aid in finding the optimal biomarker, the best time point, and the optimal cutoff points for cardioembolic stroke identification. (*Stroke*. 2015;46:00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.008311.)

B-Type Natriuretic Peptides Help in Cardioembolic Stroke Diagnosis Pooled Data Meta-Analysis: Stroke. 2015;46:00-00.



B-type natriuretic peptide/N-terminal pro-BNP (BNP/NT-proBNP) levels among ischemic stroke causes. **A** and **B**, Standardized values of BNP and NT-proBNP among patients with cardioembolic stroke, atherothrombotic stroke, and small vessel disease. **C** and **D**, BNP/NT-proBNP levels depending on sample collection time. * $P < 0.05$, ** $P < 0.0001$, # $P < 1 \times 10^{-10}$, and ## $P < 1 \times 10^{-20}$.

Diagnostic Accuracy of Natriuretic Peptides for Heart Failure in Patients with Pleural Effusion: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis:PLOS ONE, August 5, 2015

- Among patients with pleural effusion, the diagnosis of HF typically depends on the medical history, signs, and symptoms, as well as the presence of specific biomarkers.
- As some of the symptoms and signs (e.g., dyspnea and fatigue) can also be observed in non-HF patients, biomarkers can be more valuable for the differentiation of pleural effusions resulting from HF from those of other causes.
- **The major findings of the present work are as follows.**
 - 1) Both blood and PF NT-proBNP have an extremely high diagnostic value for HF in patients with pleural effusion.
 - 2) PF NT-proBNP has a comparable and overlapping diagnostic value with that of blood NT-proBNP.
 - 3) PF MR-proANP, PF BNP, and blood BNP are effective diagnostic tools for HF, though more studies are needed to rigorously assess their diagnostic accuracy.



"Miyokard perfüzyon GATED SPECT Tl-201 ile" birlikte fatura edildiğinde; işlem bedelleri ayrı ayrı, ödenir.

4. Miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) sonrası yapılan GATED raporunda, LV duvar hareketleri ve EF hakkında bilgi bulunmalıdır.
 5. 802350-802890 kodlar arası "Periferik anjiyografi" işlemleri Kalp ve Damar cerrahisinin bulunduğu merkezlerde Girişimsel Radyoloji uzmanı tarafından yapılması halinde ödenir.
 6. 903160 kodlu "**Pro BNP**" tetkiki **dispnenin** Kardiyak veya Pulmoner yönden ayırıcı tanısı için, acil serviste ve/veya bir yatış döneminde sadece bir kere ödenir. Pulmoner hipertansiyon tedavisinde sağlık kurulu raporunda "Pro BNP" düzeyi istendiği için, bu grup hastaların ayaktan takiplerinde ödenebilir.
-

7EŞ EKKÜRLER