Brain Natriüretik Peptidin Acil Serviste Kullanım Alanı ve Önemi

Area of Usage and Importance of Brain Natriuretic Peptide in the Emergency Department

Zeynep Çakır[1], Ayhan Sarıtaş[1], Şahin Aslan[1]

[1]Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Erzurum

Yazışma Adresi: Dr. Şahin Aslan, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, 25090, Erzurum.
Tel: 0.442.3166303/1461, faks: 0.442.3166340, e-posta: sahinaslan29@hotmail.com

Özet

Kardiyovasküler fizyolojideki rolleri ve önemli özelliklerinden dolayı kardiyak natriüretik peptidler; hipertansiyon, kalp yetmezliği ve akut koroner sendrom gibi kardiyovasküler hastalıklarda diagnostik ve prognostik belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır. Brain natriüretik peptid (BNP), kardiyak disfonksiyonun en sensitif ve spesifik bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. BNP ölçümünün hasta başı mümkün olması, acil serviste ve yatan hasta takibinde oldukça kolaylık sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Acil Servis, Brain natriüretik peptid, Kardiyak disfonksiyon

Summary

Cardiac natriuretic peptides from their roles and important features in cardiovascular physiology had been begun using as diagnostic and prognostic markers in cardiovascular conditions such as hypertension, heart failure and acute coronary syndrome. Brain natriuretic peptide (BNP) has been seen most sensitive and specific indicator of cardiac dysfunction. Because of measurement of BNP is possible bedside it has been supplying widely easiness in the emergency department and following up inpatient.
Key words: Brain natriuretic peptide, cardiac disfunction, emergency department.

Keywords: *Brain natriuretic peptide, cardiac disfunction, emergency department.*

Giriş

Kalp yetersizliğinde (KY) dolaşıma salınan nörohormonlardan atriyal natriüretik peptid (ANP), brain natriüretik peptid (BNP) ve C-tipi natriüretik peptid (CNP) farklı genler tarafından kodlanmaktadır. Bunlardan ANP ve BNP, dolaşıma salınan kardiyak hormonlar olarak bilinmektedir. CNP, daha çok lokal hormon olarak görev yapar ve en çok santral sinir sistemi ile vasküler endotel yapısında bulunmaktadır. Dendroaspis natriüretik peptid ise son yıllarda insan plazmasından ve atriyal miyokarddan izole edilmiş olup insanlardaki fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir [1, 2].

Ayrıca natriüretik peptitlerin her birinin dokulara özgü dağılımı, regülasyonu ve biyolojik aktivitesi bulunmaktadır. Bu natriüretik peptidler, sağ atriyal basıncı, sistemik vasküler direnci, aldosteron salgılanmasını, sempatik sinirlerin uyarılmasını, hücrelerin hipertrofisini azalttıkları ve sodyum atılımını artırdıkları için kontregülatuar hormon olarak kabul edilirler. Bu peptidler, volüm yüklenmesinde ve hipertansiyonda esas defans araçlarıdır ve prohormon olarak sentezlenirler. C-terminal endokrinolojik olarak aktif peptidler ve onların N-terminal pro-hormon parçaları plazmada bulunur. Natriüretik peptidler, ventriküler disfonksiyonda maksimum düzeyde aktive olurlar. Buna ilaveten natriüretik peptidlerin, renal yetersizlik, pulmoner hipertansiyon, atriyal hipertansiyon ve karaciğer sirozunda da artış gösterdiği bilinmektedir [3, 4].

Vasküler düz kas hücreleri, endotelyal hücreler, medüller toplayıcı kanal hücreleri, akciğerler, böbrekler, adrenal bez, karaciğer ve bağırsaklar gibi birçok organda spesifik natriüretik peptid bağlanma bölgeleri rapor edilmiştir. Natriüretik peptidlerin birçok biyolojik fonksiyonu, guanilat siklazın aktive olmasıyla artan intrasellüler 3'-5'-siklik guanozin monofosfat (cGMP) aracılığıyla olmaktadır [2, 5].

Natriüretik peptidler, kardiyovasküler sistemin birçok bölgesinde geniş bir biyolojik etki alanı gösterir. ANP'nin etki alanı BNP'ninkilerle çok benzerdir. Değişik faktörler bu natriüretik peptidlerin salgılanmasını artırmaktadır:

- Kardiyak hastalıklar (KY, miyokard iskemisi, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi)
- Diğer hastalıklar (septik şok, akut ve kronik renal yetmezlik ve pulmoner hipertansiyon)
- Nörohumoral ve diğer endokrin faktörler (epinefrin, norepinefrin, asetilkolin, vasopressin, glukokortikoidler, endotelin-1, anjiotensin-II)
- İnflamatuar sitokinler (TNF- , interlökin-6)
- Diğer faktörler (yaş, sirkadian varyasyon, egzersiz, vücut sıcaklığı)

BNP, volüm homeostazında anahtar rol oynayan bir nörohormondur [4]. Semptomatik ve asemptomatik hastalarda ventriküler disfonksiyonun hassas bir göstergesidir ve yükseklik değeri disfonksiyonun ciddiyeti ile ilişkilidir [6, 7]. KY için eşik değeri (cut off) 100 pg/ml'dir [8]. BNP ölçümünün hasta başı mümkün olması nedeniyle acil serviste ve yatan hasta takibinde oldukça kolaylık sağlamaktadır [9].

Brain Natriüretik Peptidin Kimyasal Yapısı:

İnsan BNP geni, 1. kromozomun üzerine kodlanmıştır. 108 aminoasit içerir ve pro-BNP olarak adlandırılan pro-hormon şeklinde sentez edilir. Ventriküllerde bulunan miyositler tarafından ilk olarak 134 aminoasitten oluşan pre-pro-BNP sentezlenir. Pre-pro-BNP daha sonra proteazlar tarafından parçalanarak 108 aminoasit içeren pro-BNP ve 26 aminoasit içeren sinyal peptidi meydana gelir. Daha sonra 108 aminoasit içeren pro-BNP bir proteaz olan furin tarafından parçalanarak bir ucu 76 aminoasitten oluşan N-terminal pro-BNP, diğer ucu ise 32 aminoasitten oluşan C-terminal BNP olmak üzere iki ayrı peptid yapı meydana gelir [10, 11]. Her iki peptid venöz kapasiteyi arttırır, vasküler tonusu azaltır ve birçok hormonal sistemi inaktive eder [örn: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi (RAAS), endotelinler, sitokinler ve vasopressin] [2, 12].

BNP'nin en önemli özelliklerinden birisi kardiyak önyükü refleks taşikardi oluşturmadan azaltmasıdır. Bu etki muhtemelen vagal stimulusla, santral sinir sisteminden sempatik uyarımın supresyonuyla ve otonomik sinir uçlarından katekolamin salınımının azalmasıyla olmaktadır [13].

Bu vasküler özelliklere ek olarak BNP ve diğer natriüretik peptidler, renal hemodinamiye ve fonksiyonlara direkt etkilidirler. Natriüretik peptidlerin etkisiyle oluşan glomerül kapillerindeki artmış basınç ve buna sekonder gelişen artmış glomerüler filtrasyon; afferent arteriyollerdeki vazodilatasyonun ve efferent arteriyollerdeki vazokonstrüksiyonun bir sonucudur [14]. BNP'nin aynı zamanda tübüllerde sodyum ve su dengesine natriürez ve diürezle sonuçlanan direkt bir etkisinin olduğu da görülmektedir. Bu özelliklerinin net etkisi natriürez, diürez ve dengeli arteryel ve venöz yataklarda vazodilatasyondur. Ek olarak koroner ve diğer arterlerde de direkt vazodilatatör etkiye sahiptir. Ayrıca kalpte ve diğer organ sistemlerinde antimitojenik etkiye sahiptir ve vasküler hücre proliferasyonunu inhibe eder [15, 16]. Afferent arterioler dilatasyon ve efferent arterioler vazokonstrüksiyon ile glomerül filtrasyon hızını artırır. Proksimal tübüldeki anjiotensin-II aracılığı ile olan su ve sodyum reabsorbsiyonunu, toplayıcı kanalda da vasopressinin etkisini bloke ederek natriürez ve diürezi artırır. Vasküler düz kasta relaksasyon yaparak arteryel ve venöz dilatasyona neden olur. Bunun sonucunda ard ve ön yük azalır [17]. Miyositlerde relaksasyona neden olur. Ayrıca miyokardda fibrotik ve proliferatif süreci önler [17-19]. Vazodilatör etkisi ile periferik vasküler direnci azaltarak kardiyak debiyi artırır, doluş basınçlarını ve pulmoner kapiller uç basıncını azaltır. Antimitojenik etkilerinden dolayı ateroskleroz, hipertansiyon, restenoz gibi damar duvarını etkileyen patolojilerde proliferasyonu modüle edici etkisi olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca BNP santral ve periferik sempatik sinir sistemini inhibe eder [20], vagal tonusu artırır, renin-aldosteron salınımını önler, endotelin-I ve anjiotensin-II'nin etkilerini bloke eder [21].

BNP'nin Klinik Kullanımı:

Kardiyovasküler fizyolojideki rolleri ve önemli özelliklerinden dolayı kardiyak natriüretik peptidler hipertansiyon, KY ve akut koroner sendrom gibi kardiyovasküler hastalıklarda diagnostik ve prognostik belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır. Natriüretik peptidler içinde BNP kardiyak disfonksiyonun en sensitif ve spesifik göstergesi olarak kabul edilmektedir [22].

Son 10 yılda yapılan birçok klinik ve deneysel çalışma, plazma BNP seviyesiyle sol ventrikül disfonksiyonun ciddiyeti arasında

yakın korelasyon olduğunu göstermiştir [8, 23]. BNP'nin kantitatif ölçümü KY'nin derecesini belirlemede objektif bir göstergedir. New York Kalp Cemiyeti sınıflamasına göre sınıf 1'den 4'e arttıkça ortalama plazma BNP konsantrasyonu da progresif olarak artmaktadır [8].

Brain natriüretik peptid, KY'de oldukça yüksek spesifite ve sensitivite gösterir [24]. Birçok çalışmada, kronik kalp yetersizliğindeki sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) değerlendirmesinde BNP'nin, ANP'den daha üstün olduğu gösterilmiştir [25, 26].

BNP'nin plazma konsantrasyonu, miyokardiyal infarktüs, dilate kardiyomiyopati ve valvuler kalp hastalığı olan hastalarda sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD) ve sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD) ile doğru orantılı iken LVEF ile ters orantılıdır [27, 28]. KY olan hastalarda tedaviyi takiben LVEF'nin artması ve LVEDD ile LVESD'nin azalması sonucu plazma BNP düzeyi azalır. Bu sonuç plazma BNP konsantrasyonunun kardiyovasküler hastalığı olan yaşlı hastalarda sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun hassas bir göstergesi olduğunu bize göstermektedir [27, 29-31].

Plazma BNP düzeyleri, pre-diyaliz aşamasındaki böbrek yetersizliğinde ve diyaliz yapılan hastaların hemen hepsinde artmaktadır. Bu artıştan BNP'nin klirens reseptörlerinin down regülasyonuna bağlı renal atılımda azalma ve artmış intravasküler volüme sekonder olarak sentezdeki artış sorumludur. Akut miyokard infarktüsünde (AMI) hem BNP hem de aminoterminal brain natriüretik peptid (N-BNP) düzeyleri artar. AMI'dan 2-4 gün sonra artan BNP düzeyleri kalbin yeniden biçimlenme (remodeling) süreciyle ilişkilidir ve sol ventrikül disfonksiyonu gelişimi ve mortalite için güçlü bir prediktördür [32].

BNP'nin prognostik öneminin yanında ilaç tedavisinin ve etkilerinin kontrolünde de kullanım alanı vardır. BNP'nin tanıda ve risk sınıflamasında önemli bir belirteç olarak tespit edilmesinden sonra akut koroner sendrom ile KY'de ilaç dozlarının ve tedavinin takibinde ve ilaç tedavisinin başarısının değerlendirilmesinde BNP'nin yararlı olabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte BNP kılavuzluğunda ilaç tedavisini destekleyecek yeni prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır [33].

Natriüretik peptidlerin terapötik kullanımına dair bilgiler sınırlıdır. Son yıllarda kalp yetmezlikli hastalar, ACE inhibitörleri, anjiotensin-II reseptör antagonistleri, aldosteron antagonistleri gibi RAAS'ı inhibe eden ve vazodilatasyona yol açan, natriürez ve diürezi arttıran ilaçlarla ya da -adrenerjik reseptörleri bloke ederek artmış nörohumoral aktiviteyi baskılayan ilaçlarla tedavi edilmektedir. ANP ve BNP'nin bahsedilen yararlı etkilerinden dolayı son yıllarda sentetik insan BNP'si dekompanse KY'li hastalarda kısa dönem infüzyonla kullanılmış, kardiyak dekompansasyonu ve artmış volüme bağlı semptomları iyileştirmiştir [34].

BNP ve N-BNP uygun maliyetle, doğru ve hızlı bir şekilde ölçülebildiği takdirde önemli tanısal ve prognostik bilgiler sağlar. Acil servis, yoğun bakım ünitesi ve poliklinik koşullarında 15 dakika içinde BNP ölçümü yapılabilmektedir. Plazma BNP düzeyi, sol ventrikül kompliyansının azalmasına bağlı olarak yaşla birlikte artmaktadır. Ortalama BNP düzeyleri 55-64 yaş arasında 26.2±1.8 pg/ml, 65-74 yaş arasında 31.0±2.4 pg/ml, 75 yaş üzerinde ise 63.7±6.0 pg/ml olarak bulunmuştur. Kalp yetersizliği bulunan kadınlarda BNP düzeyleri aynı yaş grubundaki erkeklere göre daha yüksektir [35].

Sonuç olarak, nefes darlığı şikâyeti nedeniyle acil servise başvuran hastaların doğru ve hızlı bir değerlendirme ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Hatalı tanı ve zaman kaybı kişiyi artmış mortalite, morbidite ve maliyet ile karşı karşıya bırakmaktadır [36]. Bu bağlamda, kardiyak disfonksiyonun en sensitif ve spesifik bir göstergesi olan plazma BNP düzeyinin ölçülmesi, acil serviste ve yatan hasta takibinde oldukça kolaylık sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Cheung BM, Kumana CR. Natriuretic peptides-relevance in cardiac disease. JAMA 1998; 280: 1983-4.
2. Stein BC, Levine RI. Natriuretic peptides: Physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ishemic heart disease. Am Heart J 1998; 135: 914-23.
3. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1999; 230: 132-42.
4. McCullough PA, Sandberg KR. Sorting out the evidence on natriuretic peptides. Rev Cardiovasc Med 2003; 14: 13-9.
5. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. N Engl J Med 1998; 339: 321-8.
6. Cowie MR, Mendez GF. BNP and congestive heart failure. Prog Cardiovasc Dis 2002; 44: 293-321.
7. Meune C, Fulla Y, Martins E ve ark. B-type natriuretic peptide for the diagnostic and prognostic assessment in cardiology. Its interest and perspectives of application. Presse Med 2003; 32: 181-5.
8. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM ve ark. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurament of B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 2002: 347; 161-7.
9. Safley DM, McCullough PA. The emerging role of brain natriuretic peptide in the management of acute and chronic heart failure in outpatients. Heart Fail Monit 2003; 4: 13-20.
10. Nagagawa O, Ogawa Y, Itoh H ve ark. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of BNP in cardiocyte hypertrophy: Evidence of BNP as an 'emergency' cardiac hormone against ventricular overload. J Clin Invest 1995; 96: 1280-7.
11. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG ve ark. Immunoreactive amino-terminal-pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): A new marker of cardiac impairment. Clin Endocrinol 1997; 47: 287-96.
12. Baughman KL. B-Type natriuretic peptide – a window to the heart. N Engl J Med 2002: 347; 158-9.
13. Schultz HD, Gardner DG, Deschepper CF ve ark. Vagal C-fiber blockade abolishes sympathetic inhibition by atrial natriuretic factor. Am J Physiol 1988; 155: 6-13.
14. Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. Nature 1986; 324: 473-6.
15. Barr CS, Rhodes P, Struthers AD. C-Type natriuretic peptide. Peptides. 1996; 17: 1243-51.
16. Hunt PJ, Richards AM, Espiner EA ve ark. Bio

activity and metabolizm of C-Type natriuretic peptide in normal man. J Clin Endocrinol metab 1994; 78: 428-35.
17. Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA ve ark. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67: 1134-9.
18. Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. Hypertension 1995; 25: 227-34.
19. Itıh H, Pratt RE, Dzau VJ. Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. J Clin Invest 1990; 86: 1690-7.
20. Dloras JS. Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. Circulation1990; 81: 1860-73.
21. Burnett JC Jr, Granger JP, Opgenorth TJ. Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. Am J Physiol 1984; 247: 863-6.
22. Mark DB, Folker GM. B-Type natriuretic peptide –a biomarker for all seasons. N Engl J Med 2004; 350: 718-20.
23. McCullough PA, Duc P, Omland T ve ark. B-Type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. Am J Kidney Dis 2003; 41: 571-9.
24. Kruger S, Hoffmann R, Graf J ve ark. Brain natriuretic Peptide. Diagnostic and prognostic value in chronic heart failure. Med Klin (Munich) 2003; 98: 562-7.
25. Maeda K, Tsutamota T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end diastolic pressure in patient with symptomatic heart failure. Am Heart J 1998; 135: 825-32.
26. Lee SC, Stevens TL, Sandberg SM ve ark. The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure. J Card Fail 2002; 8: 149-54.
27. Yamada Y, Goto J, Yokota M. Brain natriuretic peptide is a sensitive indicator of impaired left-ventricular function in elderly patients with cardiovascular disease. Cardiology 1997; 88: 401-7.
28. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L ve ark. Evaluation of impaired left ventricular ejection fraction and increased dimensions by multiple neurohumoral plasma concentrations. Eur J Heart Fail 2001; 3: 699-708.
29. Tsutamoto T, Horie M. Plasma brain natriuretic peptide as a useful biochemical marker of congestive heart failure. Nippon Rinsho 2003; 61: 782-8.
30. Mariano-Goulart D, Eberle MC, Boudousq V ve ark. Major increase in brain natriuretic peptide indicates right ventricular systolic dysfunction in patients with heart failure. Eur J Heart Fail 2003; 5: 481-8.
31. Hervas I, Osca J, Perez-Pastor JL ve ark. Radioimmunometric assay of natriuretic peptide type-B (BNP) in heart failure. Nucl Med Commun 2003; 24: 61-9.
32. Omland T, Bonarjee WS, Lie RT ve ark. Neurohumoral measurements as indicators of long term prognosis after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1995; 76: 230-5.
33. Thoroughton RW, Frampton CM, Yandle TG ve ark. Treatment of hearth failure gulded by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. Lancet 2000;355:1126-30.
34. Colucci W, Elkayam U, Horton DP ve ark. For the nesiritide study group. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the threatment of decompensated congestive heart failure. N Engl J Med 2000; 343: 246-53.
35. Maisel AS. B-type natriuretic peptide (BNP) levels: diagnostic and therapeutic potential. Rev Cardiovasc Med 2001; 2: 13-8.
36. Duygu H, Türk U, Zoghi M, Nalbantgil S. Plazma B-tipi natriüretik peptid düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklardaki yeri ve önemi. Anadolu Kardiyoloji Dergisi 2005; 5: 305-11.