

# Razine NT-proBNP u pacijenata hospitaliziranih u Zavodu za bolesti srca i krvnih žila KBC Osijek

---

Rešetar, Petra

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:197196>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-21**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U  
OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO  
LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

**Petra Rešetar**

**RAZINE NT-proBNP-a U PACIJENATA  
HOSPITALIZIRANIH U ZAVODU ZA  
BOLESTI SRCA I KRVNIH ŽILA KBC  
OSIJEK**

**Završni rad**

**Osijek, 2022.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO**

**LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

**Petra Rešetar**

**RAZINE NT-proBNP-a U PACIJENATA  
HOSPITALIZIRANIH U ZAVODU ZA  
BOLESTI SRCA I KRVNIH ŽILA KBC  
OSIJEK**

**Završni rad**

**Osijek, 2022.**

Rad je ostvaren na Katedri za fiziologiju i imunologiju, Medicinskog fakulteta Osijek te Kliničkog bolničkog Centra Osijek pod stručnim vodstvom doc.dr.sc. Aleksandra Kibela.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Srce.....	1
1.2. Povijest natriuretskih peptida .....	1
1.3. Natriuretski peptidi.....	2
1.4. BNP i NT-proBNP .....	2
1.5. Granične vrijednosti .....	3
1.6. Razgradnja i klirens.....	3
1.7. Bolesti srca i NT-proBNP .....	4
2. CILJEVI.....	5
3. MATERIJALI I METODE .....	6
3.1. UZORCI I ISPITANICI.....	6
3.2. METODA.....	6
3.3. MJERNI RASPON.....	7
3.4. STATISTIČKA ANALIZA .....	7
4. REZULTATI.....	8
5. RASPRAVA.....	25
6. ZAKLJUČAK .....	28
7. SAŽETAK.....	29
8. SUMMARY .....	30
9. LITERATURA.....	31
ŽIVOTOPIS .....	33

## Popis kratica

ANP = atrijski natriuretski peptid

BMI = indeks tjelesne mase (*eng. body mass index*)

BNP = moždani natriuretski peptid (*eng. brain natriuretic peptide*)

CNP = c – tip natriuretskog peptida

DPPIV = dipeptidil peptidaza IV

DVT = duboka venska tromboza

ECLIA = elektrokemiluminiscentna imunoanaliza (*eng. electrochemiluminescence immunoassay*)

EFLK = ejakcijska frakcija lijeve klijetke

GC-A = gvanozil ciklaza receptor A

GC-B = gvanozil ciklaza receptor B

GC = gvanozil peptidaza

cGMP = ciklički gvanozin monofosfat

GFR = brzina glomerularne filtracije (*eng. glomerular filtration rate*)

IDE = inzulin razgrađujući enzim (*eng. insulin degrading enzyme*)

KBC = klinički bolnični centar

KEK = klirens kreatinina

NEP = neutralna endopeptidaza

NPR-C = receptor natriuretskih peptida C (*eng. natriuretic peptide receptor C*)

NT-proBNP = N – terminalni pro B – tip natriuretskog peptida

PTE = plućna tromboembolija

TNF- $\alpha$  = faktor nekroze tumora  $\alpha$  (*eng. tumor necrosis factor  $\alpha$* )

3' UTR = 3 prim netranslantirana regija (*eng. untranslated region*)

5' UTR = 5 prim netranslantirana regija (*eng. untranslated region*)

Popis tablica (broj stranice)

Tablica 1. Karakteristike pacijenata (8)

Tablica 2. Postotak te broj pacijenata koji boluje od određene bolesti (9)

Tablica 3. Podjela pacijenata po graničnim vrijednostima NT-proBNP-a (10)

Tablica 4. Sumarna statistika GFR-a, kreatinina te KEK-a (11)

Tablica 5. Podjela pacijenata po skupinama GFR-a (11)

Tablica 6. Podjela pacijenata po kategorijama EFLK (12)

Tablica 7. Sumarna statistika NT-proBNP-a po kategorijama EFLK (14)

Tablica 8. Podjela pacijenata po graničnim vrijednostima NT-proBNP-a i grupama EFLK (15)

Tablica 9. Podjela pacijenata po dobnim grupama (16)

Tablica 10. Podjela pacijenata s obzirom na dob i EFLK (16)

Tablica 11. Podjela pacijenata po graničnim vrijednostima NT-proBNP-a te dobnim skupinama (17)

Tablica 12. Kruskal – Wallis test NT-proBNP-a i dobnih skupina (19)

Tablica 13. Kruskal – Wallis test NT-proBNP-a i EFLK (20)

Tablica 14. Kruskal – Wallis test NT-proBNP-a i GFR-a (22)

Tablica 15. Spearmanov test korelacije NT-proBNP-a te EFLK (23)

Popis slika (broj stranice)

Slika 1. Prikaz distribucije koncentracija NT-proBNP-a (logaritamski transformirano) (10)

Slika 2. Usporedba koncentracije NT-proBNP-a te kategorijama GFR-a (logaritamski transformirano) (12)

Slika 3. Usporedba koncentracije NT-proBNP-a po kategorijama EFLK (logaritamski transformirano) (13)

Slika 4. Grafički prikaz usporedbe vrijednosti NT-proBNP-a u odnosu na dobnu skupinu pacijenata (logaritamski transformirano) (18)

Slika 5. Usporedba koncentracija NT-proBNP-a i dobnih skupina (logaritamski transformirano) (19)

Slika 6. Usporedba koncentracija NT-proBNP-a i EFLK po skupinama (logaritamski transformirano) (21)

Slika 7. Usporedba GFR-a i NT-proBNP-a po skupinama (logaritamski transformirano) (23)

Slika 8. Povezanost koncentracija NT-proBNP-a te EFLK (24)



## 1. UVOD

Napredak tehnologije i znanosti omogućuje nam mnogo toga uključujući bolju medicinsku skrb za one kojima je ona potrebna. Bolesti srca i krvožilnog sustava visoko su zastupljene u društvu, stoga danas postoji mnogo načina dijagnoze, praćenja i liječenja srčanih bolesti (1). Naravno uz ultrazvuk, ehokardiogram te još uvijek nezamjenjivi pregled liječnika, moramo spomenuti laboratorij te pronalaženje novih biokemijskih markera srčanog oboljenja koji uvelike pomažu u dijagnozi i diferencijaciji bolesti

### 1.1. Srce

Srce je šuplji organ čija je zadaća pumpanje krvi kako bi bila dostupna cijelom tijelu. Nalazi se ispod prsne kosti koja ga štiti zajedno s rebrima. Srce se sastoji od četiri komore, dva atrija i dva ventrikula te je obavijeno perikardom. Građeno je od srčanog mišićnog tkiva koje pulsacijama omogućuje pumpanje deoksigenirane krvi u pluća gdje će se dogoditi izmjena plinova; otpuštanje ugljikovog dioksida te saturacija eritrocita kisikom; nakon oksigenacije krv se ponovno vraća u srce koje kontrakcijama istiskuje krv u arterije koje će opskrbiti cijelo tijelo. Proces kojim se to događa nazivamo srčani ciklus, on se sastoji od dva perioda: sistole i dijastole. Sistola je period kontrakcije koji započinje zatvaranjem atrioventrikularnih ušća i dijeli se u četiri faze: izometrijska kontrakcija, faza brzog izbacivanja, faza sporog izbacivanja (protodijastola) i faza izometrijske relaksacije (2). Zatim slijedi period relaksacije ili dijastola kada se otvaraju atrioventrikularna ušća. Faze dijastole su brzo punjenje, dijastaza te sistola atrija (2).

### 1.2. Povijest natriuretskih peptida

Sredinom 20. stoljeća rodila se ideja kako srce uz svoju glavnu ulogu kao pumpe koja opskrbljuje čitav organizam kisikom i hranjivim tvarima, također ima i endokrinu ulogu. Ta hipoteza je uskoro potvrđena otkrićem natriuretskih peptida (3). Obitelj natriuretskih peptida čine ANP (atrijski natriuretski peptid), BNP (moždani natriuretski peptid) i CNP (C-tip natriuretskog peptida). Koncentracija ovih markera u krvi raste prilikom istežanja srčanog zida, ANP se poglavito izlučuje iz atrija, BNP iz ventrikula, dok CNP izlučuje endotel krvnih žila. Studije pokazuju kako koncentracija natriuretskih peptida kao što su ANP i BNP, raste kod simptomatskih bolesnika, ali također i kod asimptomatskih kojima je smanjena funkcija lijevog ventrikula. Dokazano je kako se natriuretski peptidi otpuštaju u cirkulaciju kada je srce odnosno srčana stijenka pod stresom. Mnoge bolesti uzrokuju stres srčanog zida što pokazuje kako su natriuretski peptidi korisni biokemijski markeri bolesti srca. Prema smjernicama Europskog

kardiološkog društva i odbora *American College of Cardiology/American Heart Association*, BNP te NT-proBNP su najbolji markeri dijagnoze srčanog zatajivanja te srčane disfunkcije (4). Također studije pokazuju kako NT-proBNP i BNP ovise o spolu, dobi, pretilosti, te bubrežnoj disfunkciji (5). Stoga se preporučuje uzeti u obzir i te parametre pri interpretaciji laboratorijskih nalaza te pregleda pacijenata.

### 1.3. Natriuretski peptidi

Brojne bolesti srca i krvožilnog sustava potiču otpuštanje natriuretskih peptida, a neke od njih su kronično zatajivanje srca, hipertenzija, koronarne bolesti. Atrijski natriuretski peptid ili ANP izlučuje atrij kao odgovor na rastezanje atrija što je odgovor na hipervolemiju te hipertenziju. Uloga ANP-a je smanjenje cirkulirajućeg volumena koji stvara odnosno povisuje tlak u atrijima. Moždani natriuretski peptid ili BNP sintetiziraju i izlučuju srčani miociti. Srčane stanice izlučuju ovaj hormon kao odgovor na istežanje srčanog zida koje je najčešće uzrokovano bolestima srca i krvnih žila. C-tip natriuretskog peptida sintetizira se u endotelu krvnih žila, a male koncentracije sintetiziraju se i u srcu. Uloga CNP-a je vazodilatacija, a također ima proapoptotički te antiproliferativni učinak na stanice krvnih žila. Funkcija natriuretskih peptida regulirana je membranskim receptorima. Gvanil ciklaza ili GC je receptor koji se nalazi na membrani ciljanih stanica. Receptor se sastoji od dva dijela GC-A i GC-B. GC-A prvenstveno modeliraju funkciju ANP-a i BNP-a, dok je GC-B glavni medijator funkcije CNP-a. Receptor gvanil ciklaza djeluje preko drugog glasnika cikličkog gvanil monofosfata ili cGMP-a koji zatim pokreće kaskadnu reakciju (6). Konačni odgovor organizma odnosno učinak ovih hormona je regulacija soli i vode, volumena krvi te tlaka (7).

### 1.4. BNP i NT-proBNP

Gen koji kodira moždani natriuretski peptid (BNP) nalazi se na prvom kromosomu te se sastoji od 3 egzona. Egzon 1 5'-UTR, kodira 26 aminokiselinski slijed i 15 aminokiselinski slijed za pro BNP sekvencu, zatim egzon 2 koji kodira gotovo cijelu pro BNP sekvencu i egzon 3 kodira terminalni tirozin i 3'-UTR (12). Aktivno prepisivanje gena potiču mnogi faktori kao što je tlačno ili volumno opterećenje stijenke miokarda. Gen kodira preprohormon koji se sastoji od 134 aminokiselina. U sintezu je također uključen imuni sustav organizma što možemo vidjeti po aktivaciji pro-inflamatornih faktora, interleukina 1 $\beta$ , interleukina 6, TNF- $\alpha$ . Prvi korak k aktivnom obliku BNP-a je cijepanje preprohormona. Uklanja se 26 aminokiselina te se dobiva prohormon BNP koji se sastoji od 108 aminokiselina. Prohormon se zatim cijepa pomoću proteolitičkog enzima furina ili corina na biološki aktivni BNP koji se sastoji od 32 aminokiseline te N terminalnog dijela ili NT-proBNP-a sastavljenog od 76 aminokiselina.

### 1.5. Granične vrijednosti

Poluživot BNP-a u cirkulaciji je  $t_{1/2} = 20$  min, a poluživot NT-proBNP-a ( $t_{1/2} = 120$  min) stoga se prilikom analize koristimo, odnosno mjerimo koncentraciju NT-proBNP-a u serumu pacijenta. Referentna vrijednost koja ukazuje na moguće poremećaje srčane funkcije NT-proBNP-a u cirkulaciji je 100 pg/ml. Naravno dijagnoza se ne postavlja na temelju samo jednog parametra, stoga uzevši u obzir ostale pretrage granična vrijednost se može pomaknuti. Koncentracija NT-proBNP-a koja se uzima kao granična vrijednost iznosi  $> 125$  pg/ml, a BNP-a  $> 35$  pg/ml u slučaju ne akutne prezentacije simptoma i znakova bolesti, a kod akutne prezentacije kao granična vrijednost uzima se  $> 300$  pg/ml NT-proBNP-a, dok je koncentracija BNP-a  $> 100$  pg/ml (8). Istraživanja pokazuju kako bi pri određivanju graničnih vrijednosti NT-proBNP-a bilo korisno uzeti u obzir dob pacijenta pošto je primijećeno kako razine NT-proBNP-a rastu s dobi pacijenta (9). ICON istraživanje (*international collaborative of NT-proBNP study*) dijeli pacijente u tri dobne skupine  $< 50$ ,  $50 - 75$  te  $> 75$  godina. Prvoj skupni  $< 50$  godina pridružena je granična vrijednost NT-proBNP-a od  $> 450$  pg/ml (osjetljivost 87,7 %), druga skupina  $50 - 75$  godina s graničnom vrijednosti od  $> 900$  pg/ml (osjetljivost 79,35) te treća dobna skupina  $> 75$  godina s razinom  $> 1800$  pg/ml (osjetljivost 75,9 %) (10, 11). Također u ovom istraživanju pacijenti su podijeljeni u tri dobne skupine u svrhu ispitivanja povezanosti. U istraživanjima je pronađeno da što su pacijenti stariji to je koncentracija njihovog NT-proBNP-a viša. Prema tome nalazu bilo bi korisno uzeti u obzir dob pacijenta te odgovarajuće granične vrijednosti za tu dob, pošto primjećujemo da za starije pacijente koncentracija 125 pg/ml se prema literaturi smatra povišenom međutim klinički bi se ta granica mogla pomaknuti i na više koncentracije.

### 1.6. Razgradnja i klirens

Razgradnja NT-proBNP kao i ostalih natriuretskih peptida odvija se prvenstveno preko NPR-C receptora. Također u klirensu te razgradnji sudjeluju NEP ili neutralna endopeptidaza, dipeptidil peptidaza- IV ili DPPIV te inzulin razgrađujući enzim ili IDE (12). NT-proBNP se iz tijela izbacuje bubrežnim mehanizmom te preko drugih organa s visokom izmjenom krvi. Također treba napomenuti kako postoji povezanost između bubrežne funkcije te životne dobi osobe, točnije GFR se smanjuje sa starijom životnom dobi. Istraživanja pokazuju kako prilikom mjerenja koncentracije NT-proBNP-a nije potrebno raditi dodatne korekcije osim onih za dob te NT-proBNP, odnosno potrebno je primjenjivati granične vrijednosti NT-proBNP-a za određenu dobnu skupinu pacijenta (13).

### 1.7. Bolesti srca i NT-proBNP

Razna istraživanja su provedena kako bi se utvrdilo koji markeri su najpouzdaniji pri dijagnozi prognozi, praćenju te odabiru terapije kod srčanih bolesnika. N- terminalni pro B-tip natriuretskog peptida mnoga istraživanja prikazuju kao vrlo koristan marker u bolničkoj skrbi pacijenata sa srčanim bolestima, zbog svoje visoke osjetljivosti i specifičnosti. Njegove koncentracije u plazmi rastu kod srčanog zatajivanja, kardiomiopatija, aritmija te ishemične srčane bolesti (14), što također istražujemo i u ovome radu. Kod ishemične bolesti srca smatra se da je za povećanje NT-proBNP-a zaslužna smanjena e젝cijska frakcija lijevog ventrikula, ona dakako može biti smanjena i pri drugim srčanim bolestima. Primjećujemo kako je ovim istraživanjem pronađena statistička povezanost više vrijednosti EFLK te manjih koncentracija NT-proBNP-a. Također razine ovog markera pomažu pri odabiru terapije odnosno odabiru agresivnosti terapije. Kod stabilnih koronarnih bolesti srca NT-proBNP koristi se za praćenje stanja pacijenta, naime ako se razine povećavaju to će označavati pogoršanje stanja pacijenta te obratno. Također olakšava dijagnozu te procjenu stupnja srčane disfunkcije kod pacijenata s akutnim koronarnim sindromom. Uz zatajivanje srca te akutni koronarni sindrom NT-proBNP je povezan s kardiomiopatijama i aritmijama. Naime istraživanja pokazuju kako je značajno povišen u fibrilaciji atrijske te dobro korelira sa smanjenom funkcijom lijevog ventrikula kod pacijenata s kardiomiopatijom, a također i hipertrofičnom kardiomiopatijom (14, 15).

2. CILJEVI

1. Utvrditi razine NT-proBNP-a kod pacijenata hospitaliziranih u periodu od mjesec dana u Zavodu za bolesti srca i krvnih žila KBC Osijek.
2. Ispitati povezanost između koncentracija NT-proBNP-a i kategorija kardioloških dijagnoza (koje će biti stratificirane ovisno o skupini patofizioloških procesa).
3. Ispitat će se povezanost između koncentracija NT-proBNP-a te ostalih relevantnih kliničkih obilježja pacijenata koji su dob, spol, KEK, jetreni markeri te krvna slika.

### 3. MATERIJALI I METODE

#### 3.1. UZORCI I ISPITANICI

Uzorci su prikupljeni standardnim protokolom po primitku pacijenta na Zavod za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Osijek. Od pacijenata zaprimljenih unutar mjesec dana odabrani su oni sa svim relevantnim informacijama za ovo istraživanje, a to su kompletna anamneza, laboratorijski nalazi (krvna slika, jetreni markeri, NT-proBNP, kreatinin, urea, procjena bubrežne funkcije), ultrazvuk srca (podatak o ejekcijskoj frakciji lijevog ventrikula). Pacijenti su isključeni iz istraživanja ukoliko su bili premješteni u drugu ustanovu, u slučaju smrti pacijenta, te ako je pacijent otpušten iz bolnice prije nego što su mu učinjene potrebne pretrage za ovo istraživanje. Uzorak za određivanje NT-proBNP-a je serum, stoga se krv uzima u standardne epruvete bez antikoagulansa ili ako je potrebno u *rapid* serum epruvete (narančasti čep; dodan trombin za brzu koagulaciju). Nakon koagulacije uzorak se centrifugira kako bi izdvojili serum.

#### 3.2. METODA

Uzorci su analizirani u Centralnom laboratoriju KBC-a Osijek, a podatci korišteni u istraživanju su bili prikupljeni iz BIS informacijskog sustava. NT-proBNP mjereno je *Elecsys* i *cobas e* analizatorima, koji su zaštićeni znakovi tvrtke *Roche Diagnostics*. Metoda je imunokemijska elektrokemiluminiscencija ili kraće ECLIA. Metoda koristi sendvič princip s dva monoklonska antitijela, a ukupno trajanje analize je 18 minuta. Uzorak (15 $\mu$ L) se inkubira s biotiniziranim monoklonskim protutijelom za NT- pro BNP te obilježenim monoklonskim protutijelom za NT-proBNP. Drugo protutijelo obilježeno je rutenijevim kompleksom, točnije Tris (2, 2' bipiridil) rutenij (II) kompleks. Nakon prve inkubacije dodajemo streptavidinom presvučene mikročestice te se smjesa ponovno inkubira. U drugoj inkubaciji očekujemo da se sendvič kompleks veže s mikročesticama zbog reakcije biotina i streptavidina. Nakon druge inkubacije uređaj aspirira smjesu u mjernu ćeliju gdje će se mikročestice zbog magnetske sile uhvatiti za elektrodu, a ne vezane tvari se ispiru *ProCell* otopinom. Vezanjem mikročestica mijenja se napon na elektrodi što uzrokuje kemiluminiscentnu emisiju koju bilježi fotomultiplikator. Rezultati se očitavaju pomoću kalibracijske krivulje te *master* krivulje.

Radne otopine – reagensi

M streptavidinom presvučene mikročestice (prozirni čep)

R1 Anti-NT-pro BNP-Ab-biotin (sivi čep): Biotinizirano monoklonsko antitijelo (mišje)

R2 Anti-NT-proBNP-Ab~Ru(bpy)  $\frac{2}{3}$  + (crni čep): Monoklonsko anti-NT- proBNP protutijelo (ovčje) obilježeno rutenijevim kompleksom

Reagensi u kitu dolaze zajedno te nije potrebna prethodna priprema.

### 3.3. MJERNI RASPON

Mjerni raspon definiran je donjom granicom detekcije i maksimumom *master* krivulje : 5 – 3 500 pg/MI ili 0,6 - 4 130 pmol/L. Vrijednosti ispod donje granice detekcije izražavaju se kao < 5 pg/mL, a vrijednosti iznad granice > 3 500 pg/mL. Za serume razrijeđene 2 puta do 70 000 pg/mL.

### 3.4. STATISTIČKA ANALIZA

Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci ne slijede normalu stoga su izraženi medijanom te granicama interkvartilnog raspona.

Normalnost numeričkih varijabli testirane su Shapiro-Wilkovim testom.

Razlike numeričkih varijabli između nezavisnih skupina testirane su Kruskal-Wallisovim testom.

Povezanost numeričkih varijabli koje nisu pratile normalu testirane su Spearmanovim testom korelacije  $\rho$  (rho).

Za statističku analizu koristit će se *MedCalc® Statistical Software version 19.6 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020)*.

#### 4. REZULTATI

Ukupan broj pacijenata obuhvaćenih ovim istraživanjem je 121. Od toga 66 muškaraca (54,5 %) te 55 žena (45,5 %). Dob pacijenata izražena je medijanom te iznosi 70,00 godina, interkvartilni raspon 60,75 do 78,00. Pri tome je najstariji pacijent imao 91, a najmlađi 31 godinu. Medijan indeksa tjelesne mase pacijenta iznosi 27,55 s interkvartilnim rasponom 24,21 do 30,85. Najmanja vrijednost BMI-a iznosi 15,24, a najveća 70,17.

Tablica 1. Karakteristike pacijenata

Obilježje		
Spol	54,5 % (muškarci)	45,5 % (žene)
	Medijan	Interkvartilni raspon
Dob	70,00	60,75 – 78,00
BMI	27,55	24,21 – 30,85

BMI = indeks tjelesne mase (*eng. body mass indeks*)

U istraživanje su bili uključeni većinom stariji pacijenti stoga je većina bolovala od nekoliko bolesti istovremeno. Akutni koronarni sindrom zabilježen je kod 56 pacijenata dok je stabilna pektoralna angina zabilježena kod 9 pacijenata. Kompenzirano kardiomopatiju ima 9 pacijenata. Aritmije su uzrok hospitalizacije 4 pacijenata, PTE i DVT 19, arterijska hipertenzija 2 pacijenta. Dok srčano zatajivanje kao vodeću dijagnozu pronalazimo kod 13 pacijenta, a dispneja je zabilježena kod 2 pacijenta.



Tablica 2. Postotak te broj pacijenata koji boluju od određene bolesti

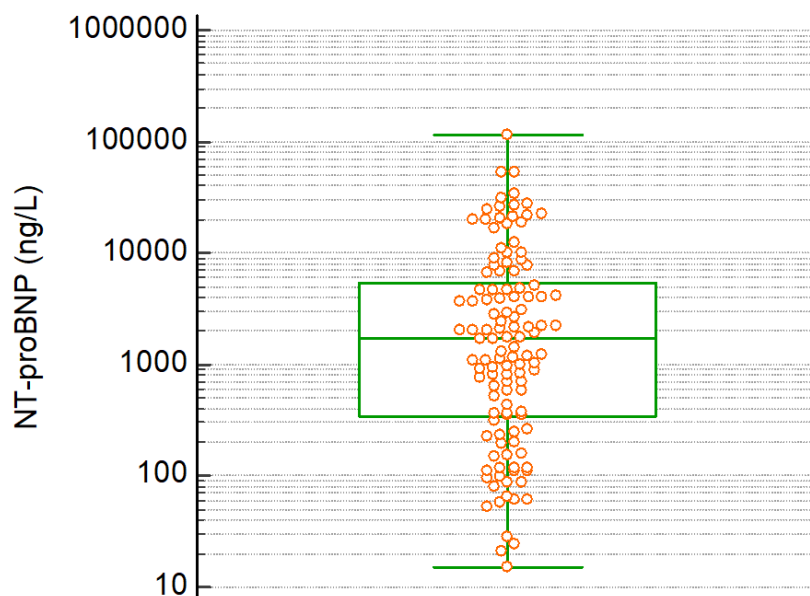
Bolest	% (broj pacijenata)
Koronarna bolest:	53,7 (65)
1. Akutni koronarni sindrom:	46,3 (56)
a) Infarkt miokarda	38,8 (47)
2. Stabilna pektoralna angina	7,4 (9)
Kompenzirana kardiomiopatija	7,4 (9)
PTE i DVT	15,7 (19)
Arterijska hipertenzija	1,7 (2)
Srčano zatajivanje	10,7 (13)
Aritmije	3,3 (4)
Dispneja	1,7 (2)
Ostalo	5,8 (7)

PTE = plućna tromboembolija

DVT = duboka venska tromboza

Od ukupnog broja pacijenata njih 90 prima antihipertenzivnu terapiju, dok 31 pacijent nije primao terapiju po primitku u bolnicu. Od 31 pacijenta koji nisu primali terapiju njih 9 nije primalo nikakvu terapiju ili prilikom hospitalizacije nisu znali navesti koju terapiju su primali. Od komorbiditeta najčešća je arterijska hipertenzija. Od nje boluje 67 pacijenata ili 55,4%. Dijabetes je zabilježen kod 34 pacijenta ili 28,1%. Od ukupnog broja pacijenata povijest bolesti srca i krvnih žila pronalazimo kod 81 osobe ili 66,9%. Četiri pacijenta do sada nisu teže bolovali, a kod preostalih 36 nije zabilježeno da su prethodno bolovali od bolesti srca i krvnih žila.

Koncentracija NT-proBNP-a izražena medijanom iznosi 1692,00 ng/L, interkvartilni raspon 344,25 ng/L do 5508,25 ng/L. Najmanja zabilježena koncentracija iznosi 15,00 ng/L, a najveća 114418,00 ng/L.



Slika 1. Prikaz distribucije koncentracija NT-proBNP-a

N – terminalni pro B – tip natriuretskog peptida (ng/L) (logaritamski transformiran).

Gornja lijina brka označava 75-ti percentil, srednja linija u kutiji označava medijan, a donja linija brka označava 25-ti percentil.

Tablica 3. Podjela pacijenata po graničnim vrijednostima NT-proBNP-a

Granične vrijednosti NT-proBNP-a (ng/L)	% (broj pacijenata)
< 125	16,5 (20)
125 – 300	7,4 (9)
300 – 450	5,8 (7)
450 – 900	9,1 (11)
900 – 1800	14,1 (17)
> 1800	47,1 (57)

NT-proBNP = N – terminalni pro B – tip natriuretskog peptida

Procjena bubrežne funkcije (GFR) je izražena medijanom te iznosi 70,00 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, interkvartilni raspon 46,75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do 90,00 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Najmanja vrijednost je 5,00 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a najviša 120,00 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Medijan kreatinina je 85,00 μmol/L, interkvartilni raspon 71,00 μmol/L do 114,00 μmol/L, s najmanjom vrijednosti 34,00 μmol/L, a najvišom 760,00 μmol/L. Klirens kreatinina ili KEK izražen medijanom iznosi 77,00 ml/L. Interkvartilni raspon 47,00 ml/min do 105,00 ml/min, dok je najmanja vrijednost 6,00 ml/min, a najveća 256,00 ml/min.

Tablica 4. Sumarna statistika GFR-a, kreatinina te KEK-a

Parametar	Medijan	Interkvartilni raspon
GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	70,00	46,75 – 90,00
Kreatinin (μmol/L)	85,00	71,00 – 114,00
KEK (ml/min)	78,00	47,00 – 105,00

GFR = brzina glomerularne filtracije (*eng. glomerular filtration rate*)

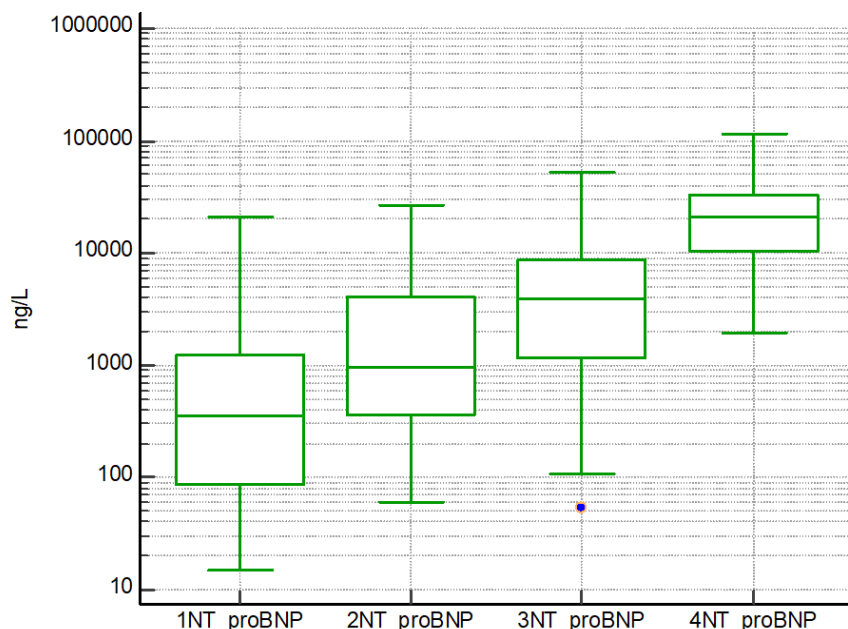
KEK = klirens kreatinina

Pacijenti su podijeljeni prema brzini glomerularne filtracije u 5 kategorija. Prva grupa: očuvana funkcija  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kojoj pripadaju 32 pacijenta, druga grupa blago reducirana funkcija 60 – 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> s 42 pacijenta, treća grupa umjereno oštećenje 30 – 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> s 35 pacijenta, četvrta grupa ozbiljno oštećenje 15 – 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> s 11 pacijenta te peta grupa  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> terminalna faza oštećenja bubrežne funkcije kojoj pripada 1 pacijent.

Tablica 5. Podjela pacijenata po skupinama GFR-a

GFR (ml/min)	% (broj pacijenata)
Očuvana funkcija ( $\geq 90$ )	26,5 (32)
Blago reducirana funkcija (60 – 89)	34,7 (42)
Umjereno oštećenje (30 – 59)	28,9 (35)
Ozbiljno oštećenje (15 – 29)	9,1 (11)
Terminalna faza ( $< 15$ )	0,8 (1)

GFR = brzina glomerularne filtracije (*eng. glomerular filtration rate*)



Slika 2. Usporedba koncentracija NT-proBNP-a po kategorijama procjene GFR-a

NT-proBNP = N – terminalni pro B – tip natriuretskog peptida (ng/L) (logaritamski transformirano).

GFR = brzina glomerularne filtracije

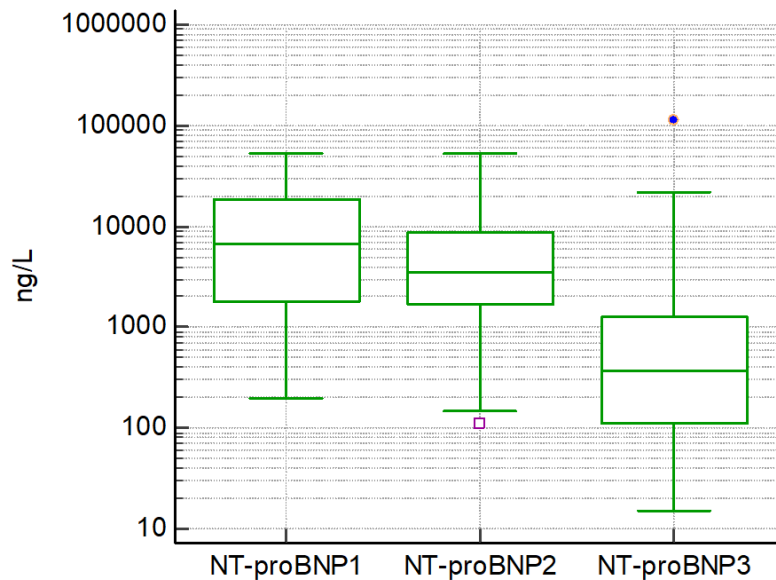
NT-proBNP je podijeljen je u kategorije prema GFR-u. 1NT-proBNP označava grupu  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 2NT-proBNP grupu 60 – 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 3NT-proBNP grupu 30 – 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 4NT-proBNP grupu 15 – 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Gornja lijina brka označava 75-ti percentil, srednja linija u kutiji označava medijan, a donja linija brka označava 25-ti percentil.

Pacijenti su podijeljeni u 3 kategorije s obzirom na ejekcijsku frakciju lijevog ventrikula. Kategorije su reducirana EFLK, srednji raspon EFLK te očuvana EFLK. Granična vrijednost NT-proBNP-a prema proizvođaču kita korištenom pri analizi je > 125 pg/ml što odgovara > 125 ng/L čime su izražene vrijednosti u istraživanju.

Tablica 6. Podjela pacijenata po kategorijama EFLK

EFLK	% (broj pacijenata)
Reducirana funkcija (< 40 %)	31,4 (38)
Srednji raspon (40 – 49 %)	18,2 (22)
Očuvana funkcija ( $\geq 50$ %)	50,4 (61)

EFLK = ejekcijska frakcija lijevog ventrikula



Slika 3. Usporedba koncentracija NT-proBNP-a po kategorijama EFLK

NT-proBNP = N – terminalni pro B – tip natriuretskog peptida) (ng/L) (log transformiran)

EFLK = ejekcijska frakcija lijevog ventrikula.

NT-proBNP1, NT-proBNP2 te NT-proBNP3 označuju koncentraciju NT-proBNP-a po grupama pacijenata prema njihovoj EFLK. NT-proBNP1 gdje je EFLK < 40%, NT-proBNP2 je EFLK 40-49%, te NT-proBNP3 gdje je EFLK ≥ 50%. Gornja lijina brka označava 75-ti percentil, srednja linija u kutiji označava medijan, a donja linija brka označava 25-ti percentil.

Prvu kategoriju čine pacijenti čija je EFLK reducirana. Ukupan broj pacijenata s EFLK < 40% je 38. Medijan koncentracija NT-proBNP-a u toj kategoriji je 6710,50 ng/L, interkvartilni raspon je 1764,00 ng/L – 18518,00 ng/L, minimalna vrijednost 193 ng/L, a maksimalna 52337 ng/L. Drugu kategoriju čini 22 pacijenta čija je EFLK u srednjem rasponu od 40 % do 49 %. Medijan koncentracija NT-proBNP-a je 3543,50 ng/L, interkvartilni raspon je 1696,00 ng/L – 8781,00 ng/L. Minimalna vrijednost iznosi 109,00 ng/L, a maksimalna 52992,00 ng/L. Trećoj kategoriji pripadaju pacijenti s očuvanom funkcijom lijevog ventrikula, EFLK ≥ 50 %. Broj pacijenata u ovoj kategoriji je 61. Medijan NT-proBNP-a u ovoj kategoriji je 371,00 ng/L, interkvartilni raspon od 110,50 ng/L – 1279,75 ng/L. Dok je najmanja vrijednost 15,00 ng/L, a najveća 114418,00 ng/L.

Tablica 7. Sumarna statistika NT-proBNP-a po kategorijama EFLK

	Kategorija	Medijan (NT-proBNP; ng/L)	Interkvartilni raspon (NT- proBNP; ng/L)
1.	EFLK < 40 %	6710,50	1764,00 – 18518,00
2.	EFLK 40 – 49 %	3543,50	1696,00 – 8781,00
3.	EFLK ≥ 50 %	371,00	110,50 – 1279,75

EFLK = ejectiveska frakcija lijevog ventrikula

NT-proBNP = N – terminalni pro B – tip natriuretskog peptida

Tablica 8. Podjela pacijenata po graničnim vrijednostima NT-proBNP-a i grupama EFLK

Granične vrijednosti N – terminalni pro B – tip natriuretskog peptida (ng/L) < 125	
EFLK	Broj pacijenata
< 40 %	0
40 – 49 %	1
≥ 50 %	19
Granične vrijednosti N – terminalni pro B – tip natriuretskog peptida (ng/L) 125 – 300	
EFLK	Broj pacijenata
< 40 %	2
40 – 49 %	1
≥ 50 %	6
Granične vrijednosti N – terminalni pro B – tip natriuretskog peptida (ng/L) 300 – 450	
EFLK	Broj pacijenata
< 40 %	0
40 – 49 %	0
≥ 50 %	7
Granične vrijednosti N – terminalni pro B – tip natriuretskog peptida (ng/L) 450 – 900	
EFLK	Broj pacijenata
< 40 %	1
40 – 49 %	0
≥ 50 %	3
Granične vrijednosti N – terminalni pro B – tip natriuretskog peptida (ng/L) 900 – 1800	
EFLK	Broj pacijenata
< 40 %	7
40 – 49 %	4
≥ 50 %	6
Granične vrijednosti N – terminalni pro B – tip natriuretskog peptida (ng/L) > 1800	
EFLK	Broj pacijenata
< 40 %	28
40 – 49 %	16
≥ 50 %	13

EFLK = ejekcijska frakcija lijevog ventrikula

Pacijenti su podijeljeni u 3 kategorije ovisno o dobi. Prva kategorija  $\leq 49$  godina ima 13 pacijenata, u drugu kategoriju 50 – 74 godine ulazi 65, a u trećoj  $\geq 75$  godina se nalazi 43 pacijenata.

Tablica 9. Podjela pacijenata po dobnim grupama

Dob	% (broj pacijenata)
$\leq 49$ godina	10,7 (13)
50 – 74 godina	53,7 (65)
$\geq 75$ godina	35,5 (43)

Pacijenti su podijeljeni u dobne skupine. Skupinu 1 čine pacijenti  $\leq 49$  godina, skupinu 2 50 – 74 godine, a skupinu 3 čine pacijenti  $\geq 75$  godina života. Kategorije u koje je podijeljena EFLK su  $\leq 40$  %, 40 – 49 % te  $\geq 50$  %. Svakoj kategoriji pridružen je postotak te točan broj pacijenata koji joj pripadaju.

Tablica 10. Podjela pacijenata s obzirom na dob i EFLK

Skupina 1 dob $\rightarrow \leq 49$ godina	% (broj pacijenata)
EFLK $< 40$ %	15,40 (2)
EFLK 40 – 49 %	23,1 (3)
EFLK $\geq 50$ %	61,5 (8)
Skupina 2 dob $\rightarrow 50 - 74$ godina	
EFLK $< 40$ %	32,3 (21)
EFLK 40 – 49 %	4,6 (3)
EFLK $\geq 50$ %	63,1 (41)
Skupina 3 dob $\rightarrow \leq 75$ godina	
EFLK $< 40$ %	53,5 (23)
EFLK 40 – 49 %	18,6 (8)
EFLK $\geq 50$ %	27,9 (12)

EFLK = e젝cijska frakcija lijevog ventrikula

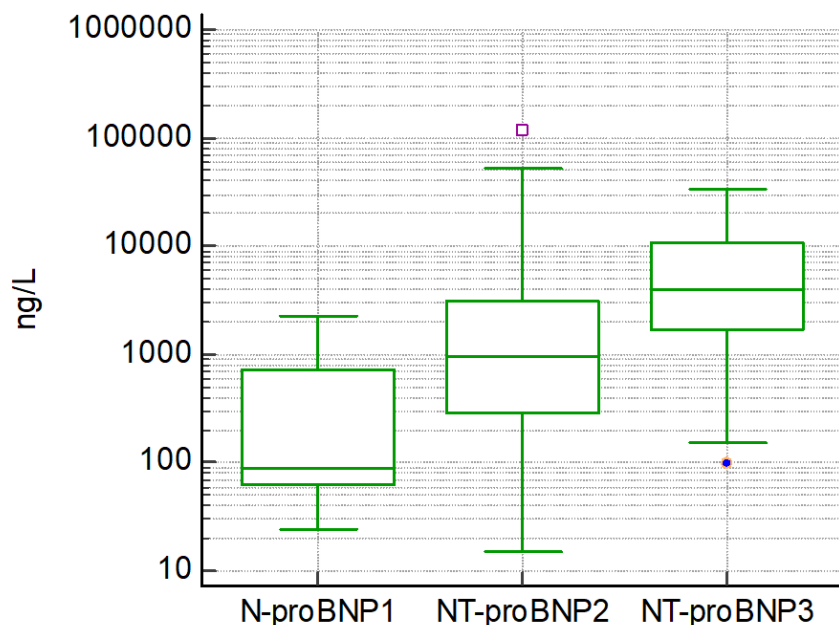


Pacijenti su podijeljeni u dobne skupine. Skupina 1  $\leq$  49 godina, skupina 2 50 – 74 godine te skupina 3  $\geq$  75 godina. Koncentracija NT-proBNP-a je podijeljena na 5 granične vrijednosti koje su  $< 125$ , 125 – 300, 300 – 450, 450 – 1000 te  $\geq 1000$  (mjerna jedinica = ng/L). Svakoju kategoriji pridružen je postotak te broj pacijenata koji joj pripadaju.

Tablica 11. Podjela pacijenata po graničnim vrijednostima NT-proBNP-a te dobnim grupama

Dob $\leq$ 49 godina	
Granična vrijednost NT-proBNP-a (ng/L)	Broj pacijenata
$< 125$	7
125 – 300	1
300 – 450	0
450 – 900	0
900 – 1800	2
$>1800$	1
Dob 50 – 74 godina	
Granična vrijednost NT-proBNP-a (ng/L)	Broj pacijenata
$< 125$	11
125 – 300	5
300 – 450	5
450 – 900	10
900 – 1800	9
$>1800$	27
Dob $\geq$ 75 godina	
Granična vrijednost NT-proBNP-a (ng/L)	Broj pacijenata
$< 125$	1
125 – 300	1
300 – 450	0
450 – 900	0
900 – 1800	6
$>1800$	29

NTproBNP = N – terminalni pro B – tip natriuretskog peptida



Slika 4 . Grafički prikaz usporedbe vrijednosti NT-proBNP-a u odnosu na dobnu skupinu pacijenata (logaritamski transformirano).

NT-proBNP = N – terminalni pro B – tip natriuretskog peptida (ng/L)

Brojevi pridruženi NT-proBNP-u 1, 2 i 3 predstavljaju grupu pacijenata obzirom na dob pa tako 1 označava dobnu grupu  $\leq 49$ , 2 označava 50-74, te 3 označava  $\geq 75$  godina. Gornja lijina brka označava 75-ti percentil, srednja linija u kutiji označava medijan, a donja linija brka označava 25-ti percentil.

Pacijenti su podijeljeni u dobne skupine  $\leq 49$  godina, 50 – 74 godine i  $\geq 75$  godina te je svakom pacijentu pridružena koncentracija NT-proBNP-a u svrhu testiranja povezanosti starosti pacijenata te povišene ili snižene koncentracije NT-proBNP-a. Prva skupina od 11 pacijenata čiji je medijan NT-proBNP-a 88,00 ng/L. Druga skupina 68 pacijenata medijan je 953,00 ng/L, te treća skupina od 42 pacijenta medijan je 4372,00 ng/L. P vrijednost Kruskal-Wallis testa je 0,001.

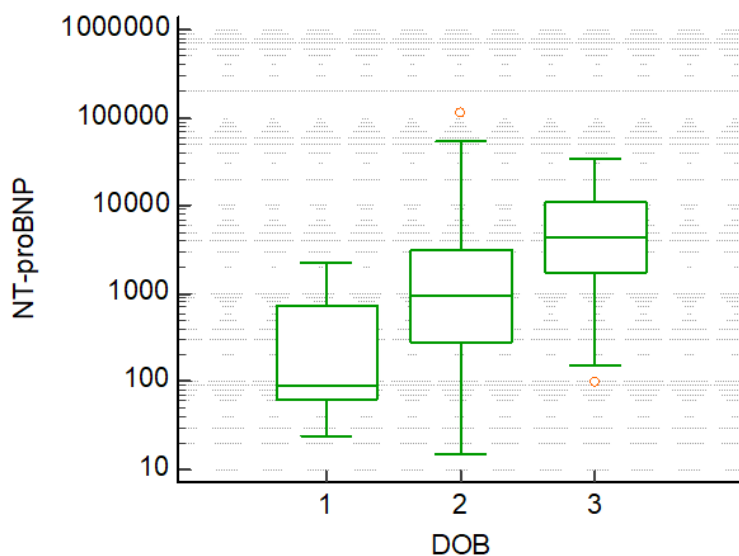
Tablica 12. Kruskal – Wallis test NT-proBNP-a i dobnih skupina

Kruskal – Wallis test						
P vrijednost < 0,001						
Faktor	N	Min (ng/L)	25-ti percentil (ng/L)	Medijan (ng/L)	75-ti percentil (ng/L)	Max (ng/L)
1 ≤ 49	11	24,00	62,00	88,00	958,00	2244,00
2 50 – 74	68	15,00	285,50	953,00	3168,00	114418,00
3 ≥ 75	42	99,00	1696,00	4372,00	11011,00	33789,00

n = broj pacijenata koji pripadaju određenoj kategoriji

min = minimalna vrijednost koncentracije NT-proBNP-a

max = maksimalna vrijednost koncentracije NT-proBNP-a



Slika 5. Usporedba koncentracije NT-proBNP-a i dobnih skupina (logaritamski transformirane vrijednosti).

NT-proBNP = N – terminalni pro B – tip natriuretskog peptida (ng/L)

Gornja lijina brka označava 75-ti percentil, srednja linija u kutiji označava medijan, a donja linija brka označava 25-ti percentil.

Pacijenti su podijeljeni s obzirom na vrijednosti EFLK u tri skupine < 40 %, 40 – 49 %,  $\geq$  50 %. Prva skupina ima medijan koncentracije NT-proBNP-a 6710,50 ng/L, druga skupina ima medijan 3543,50 ng/L, a treća 371,00 ng/L. P vrijednost provedenog Kruskal – Wallis testa iznosi  $P < 0,001$ .

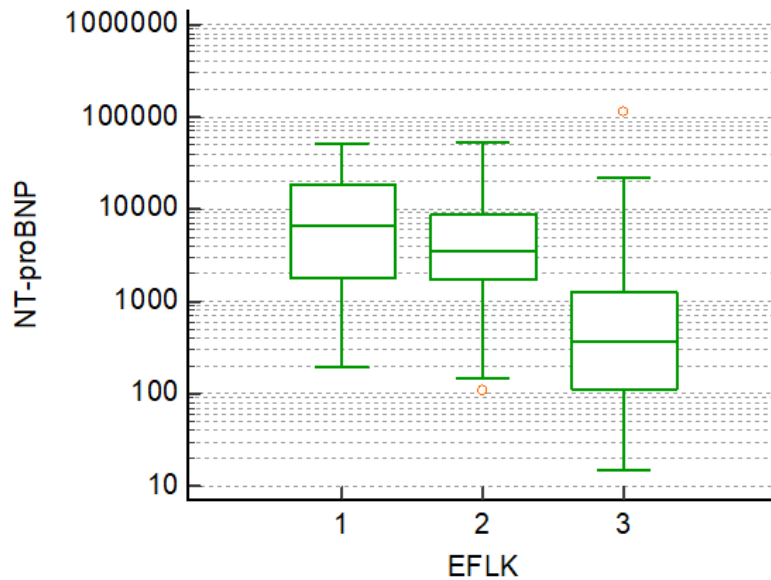
Tablica 13. Kruskal – Wallis test NT-proBNP-a i EFLK

Kruskal – Wallis test						
P vrijednost <0,001						
Faktor	n	Min (ng/L)	25-ti percentil (ng/L)	Medijan (ng/L)	75-ti percentil (ng/L)	Max (ng/L)
1 < 40 %	38	193,00	1764,00	6710,50	18518,00	52337,00
2 40 – 49 %	22	109,00	1696,00	3543,50	8781,00	52992,00
3 $\geq$ 50 %	61	15,00	110,00	371,00	1279,00	114418,00

n = broj pacijenata koji pripadaju određenoj kategoriji

min = minimalna vrijednost koncentracije NT-proBNP-a

max = maksimalna vrijednost koncentracije NT-proBNP-a



Slika 6. Usporedba koncentracija NT-proBNP-a i EFLK po skupinama (logaritamski transformirano).

NT-proBNP = N – terminalni B – tip natriuretskog peptida) (ng/L)

EFLK = ejekcijska frakcija lijevog ventrikula

Gornja lijina brka označava 75-ti percentil, srednja linija u kutiji označava medijan, a donja linija brka označava 25-ti percentil.

Pacijenti su podijeljeni na četiri grupe s obzirom na vrijednosti GFR-a, te su im pridružene njihove odgovarajuće vrijednosti NT-proBNP-a. Prva grupa  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vrijednosti GFR-a medijan NT-pro BNP-a je 259,00 ng/L, druga grupa 60 – 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> medijan je 953,00 ng/L, treća grupa 30 – 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> medijan iznosi 3917,50 ng/L, te četvrta grupa  $\leq 29$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> medijan je 21585,00 ng/L. Kruskal- Wallis test P vrijednost iznosit  $< 0,001$ .

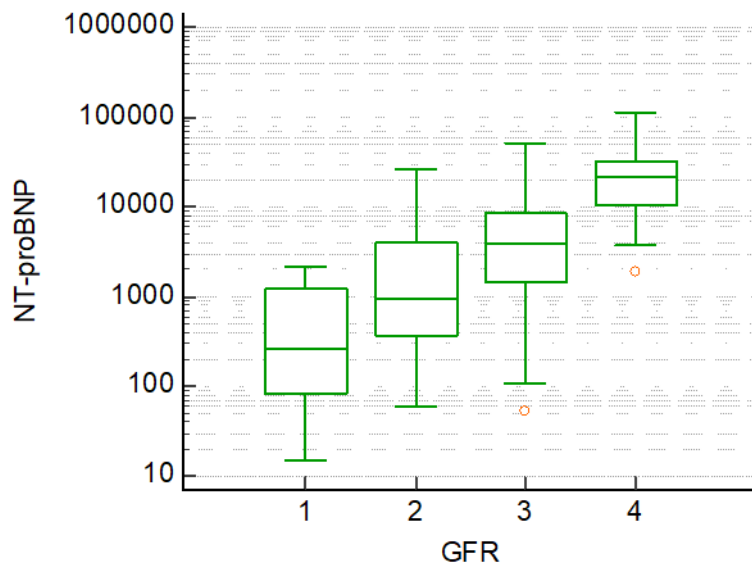
Tablica 14. Kruskal – Wallis test NT-proBNP-a i GFR-a

Kruskal- Wallis test						
P vrijednost <0,001						
faktor	n	Min (ng/L)	25-ti percentil (ng/L)	Medijan (ng/L)	75-ti percentil (ng/L)	Max (ng/L)
1. $\geq 90$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	31	15,00	82,00	259,00	1207,00	2184,00
2. 60 – 89 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	42	61,00	367,00	953,00	3994,00	26466,00
3. 30 – 59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	36	53,00	1448,00	3917,00	8528,00	52337,00
4. $\leq 29$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	12	1917,00	10595,00	21585,00	32564,00	114418,00

n = broj pacijenata koji pripadaju određenoj kategoriji

Min = minimalna vrijednost koncentracije NT-proBNP-a

Max = maksimalna vrijednost koncentracije NT-proBNP-a



Slika 7. Usporedba GFR-a i NT-proBNP-a po skupinama (logaritamski transformirano).

NT-proBNP = N – terminalni B – tip natriuretskog peptida) (ng/L)

GFR = brzina glomerularne filtracije

Gornja lijina brka označava 75-ti percentil, srednja linija u kutiji označava medijan, a donja linija brka označava 25-ti percentil.

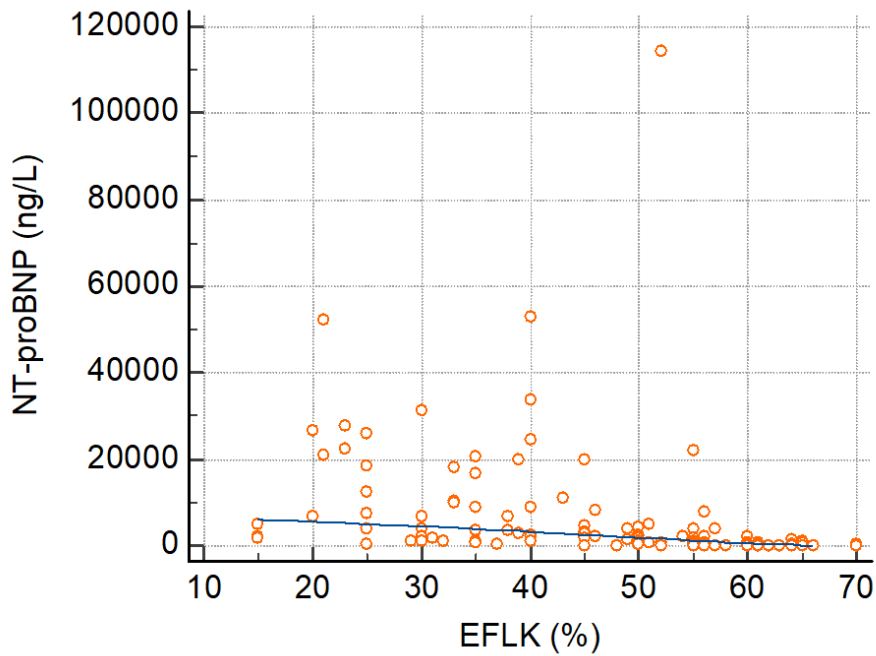
Proveden je Spearmanov test korelacije za NT-proBNP i EFLK. Koeficijent korelacije  $\rho$  iznosi - 0,667, a P vrijednost je < 0,001.

Tablica 15. Spearmanov test korelacije NT-proBNP te EFLK

Spearmanov test korelacije (NT-proBNP i EFLK)	
Spearmanov koeficijent korelacije ( $\rho$ )	- 0,667
P vrijednosti	< 0,001

EFLK = e젝cijska frakcija lijevog ventrikula

NT-proBNP = N – terminalni pro B – tip natriuretskog peptida



Slika 8. Povezanost koncentracija NT- proBNP-a te EFLK.

NT-proBNP = N – terminalni pro B – tip natriuretskog peptida (ng/L)

EFLK = ejekcijska frakcija lijevog ventrikula (%)

Plava linija prikazuje koncentraciju NT-proBNP-a u usporedbi s ejekcijskom frakcijom lijevog ventrikula.



## 5. RASPRAVA

Broj pacijenata hospitaliziranih unutar mjesec dana koji su ujedno imali sve relevantne podatke za ovo istraživanje je 121, od toga 66 muškaraca te 55 žena. Pacijenti su starije životne dobi s medijanom 70 godina. Utvrđena je koncentracija NT-proBNP-a ECLIA metodom iz seruma. Koncentracija NT-proBNP-a između pacijenata uvelike varira, minimum iznosi 15, 00 ng/L, a maksimum 114418, 00 ng/L dok je medijan 1692, 00 ng/L. Od 121 ukupnih pacijenata njih 101 ili 83, 5 % ima koncentracije NT-proBNP-a iznad granice referentne vrijednosti koja iznosi > 125 ng/L, što se može objasniti time što su u istraživanje bili uključeni stariji pacijenti s raznim komorbiditetima uz glavnu dijagnozu, a i radi se isključivo o hospitaliziranim kardiovaskularnim pacijentima. Istraživanja također pokazuju kako je NT-proBNP koristan marker pri dijagnozi srčanih bolesti (5), također pronađeno je da je koristan i u praćenju stanja pacijenta. Istraživanja pokazuju kako povišene koncentracije NT-proBNP-a povisuju rizik smrti pacijenta od bilo koje bolesti srca (10).

Najveći broj pacijenata 53, 7 % hospitaliziran je zbog akutnog koronarnog sindroma, preciznije najučestaliji razlog bio je infarkt miokarda kod 46, 3 % pacijenata. Male koncentracije BNP-a nalaze se u granulama pohranjenim u miokardu. Kod akutnog koronarnog sindroma može doći do nekroze tkiva što za posljedicu ima otpuštanje pohranjenog BNP-a u cirkulaciju. Stoga se BNP ili NT-proBNP ne mogu koristiti kao jedini dijagnostički markeri akutnog koronarnog sindroma, no istraživanja pokazuju kako su vrlo korisni prognostički markeri (16). Također pronađeno je da je kod većine pacijenata s disfunkcijom lijevog ventrikula povišen NT-proBNP, a kod pacijenata s normalnom funkcijom lijevog ventrikula nije u toj mjeri povišen (17). Prikazano je kako je NT-proBNP vrlo dobar za procjenu funkcije miokarda nakon infarkta miokarda kao i za procjenu rizika smrti pacijenta (18). Istraživanja također pokazuju kako je NT-proBNP također koristan marker u predviđanju ponovne hospitalizacije pacijenata zbog ponovnog zatajivanja srca nakon već postojećeg akutnog koronarnog sindroma (19). Od ostalih vodećih skupina dijagnoza zabilježene su stabilna pektoralna angina, kardiomiopatija, PTE i DVT, arterijska hipertenzija, srčano zatajenje, aritmije te dispneja. BNP i NT-proBNP su dva biokemijska markera dokazana vrlo korisnim pri dijagnozi uzroka dispneje. Uzroci dispneje mogu biti mnogi kako plućnog tako srčanog porijekla. Koncentracije BNP-a koje ukazuju na to da je srčano zatajivanje uzrok dispneje su 100 – 500 pg/ml. Međutim ta koncentracija nije konačni dokaz već su također potrebni drugi testovi, a kod pacijenata čije su razine > 500 pg/ml smatra se da je uzrok dispneje najučestalije srčano zatajivanje. Dok razine BNP-a < 100 pg/ml sugestiraju kako srčano zatajivanje

vjerojatno nije uzrok dispneje te je potrebno istražiti ostale moguće uzroke (20). Kao najčešća sekundarna dijagnoza zabilježena je arterijska hipertenzija kod 55,4 %, te dijabetes kod 28,1 %. Komorbiditeti te terapija koju pacijenti primaju dalje komplicira statističku analizu, jer razlike i povezanosti kod pacijenata s teškim oblicima srčanih bolesti ne možemo sa sigurnošću statistički dokazati. Međutim dokazano je da postoje razlike i povezanosti pri usporedbi pacijenata s lakšim i težim oblicima bolesti.

Provedenim Kruskal – Wallis testom dokazujemo kako postoji razlika između koncentracije NT-proBNP-a te dobi pacijenata. Pacijenti su podijeljeni na 3 dobne skupine  $\leq 49$ ,  $50 - 74$ ,  $\geq 75$ . Test pokazuje kako postoji razlika između dviju dobnih skupina te koncentracije NT-proBNP-a, a *post hoc* analiza pokazuje razlike između svih tri skupina. Zaključujemo da što je pacijent stariji koncentracija NT-proBNP-a je viša te obratno kod mlađih pacijenata koncentracija je niža. Što može biti korisno prilikom interpretacije nalaza pacijenata te određivanju referentnih vrijednosti za pojedinu dobnu skupinu (9). Nadalje NT-proBNP osim što je dobar marker dijagnoze srčanih bolesti dobar je marker i prognoze. Istraživanja pokazuju kako su povišene koncentracije NT-proBNP-a kod starije populacije povezane s mortalitetom (21).

Također testirana je razlika između NT-proBNP-a i EFLK. EFLK bila je podijeljena u 3 skupine  $< 40$  %,  $40 - 49$  % te  $\geq 50$  %. Razlika nije pronađena između prve i druge skupine, ali je pronađena između njih obje i treće skupine. Test pokazuje kako su NT-proBNP i EFLK snažno negativno povezani što znači što je EFLK viša od 50 % ili drugim riječima ako je EFLK očuvana to je koncentracija NT-proBNP-a niža, što i očekujemo s obzirom na mehanizam otpuštanja B tipa natriuretskog peptida. Druga istraživanja također pronalaze kako pacijenti s očuvanom ejskijskom frakcijom imaju niže koncentracije NT-proBNP-a te obratno pacijenti s reduciranom EFLK imaju više razine NT-proBNP-a (17).

Klirens NT-proBNP odvija se bubrežnim mehanizmom, stoga je proveden Kruskal-Wallis test kako bi se utvrdilo postoji li razlika između koncentracije NT-proBNP-a te GFR-a. Kruskal-Wallis test ukazuje kako postoji razlika između NT-proBNP-a te svih skupina GFR-a. GFR je također bio podijeljen u skupine  $\geq 90$ ,  $60 - 89$ ,  $30 - 59$ ,  $\leq 29$  (mjerna jedinica = ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Pronalazimo kako se smanjuje GFR tako se povećava koncentracija NT-proBNP-a i obratno. Razlika je pronađena između svih parova Kruskal-Wallisovim testom. Također treba napomenuti da je GFR bio podijeljen u 5 skupina. Peta skupina imala je iznos GFR-a  $\leq 15$  ml/min te se u njoj nalazio jedan pacijent, stoga nije bilo moguće provesti test s tom skupinom te je ta vrijednost uzeta kao ekstremna vrijednost ili *outlier* te izostavljena prilikom provođenja

testa. Istraživanja pokazuju kako su smanjena renalna funkcija te srčani komorbiditeti uzrok povišenom NT-proBNP-u kod starijih pacijenata (13).

Spearmanov test korelacije napravljen je da bi se ispitala povezanost NT-proBNP-a te EFLK pacijenata, test pokazuje kako postoji povezanost između ta dva analita. Dobivena P vrijednost iznosi  $< 0,001$ , a koeficijent korelacije  $\rho - 0,667$ . Test pokazuje povezanost niže koncentracije NT-proBNP-a te očuvanu ejekcijsku funkciju lijevog ventrikula.

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja te dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Prema istraživanju zaključujemo kako su razine NT-proBNP-a iznad referentne vrijednosti kod većine pacijenata uključenih u istraživanje.

- Pronalazimo kako postoji povezanost između dobi pacijenata te koncentracije NT-proBNP. Naime pronađeno je kako koncentracija NT-proBNP-a raste sa starijom dobi pacijenata, te obratno što su pacijenti mlađi njihov NT-proBNP je manji.

- Utvrđeno je kako postoji povezanost između EFLK te koncentracije NT-proBNP-a. Zapažamo da su međusobno negativno povezane. Konkretno kod pacijenata s višom EFLK koncentracija NT-proBNP-a je bila niža, te obratno što je EFLK nižeg postotka koncentracije NT-proBNP-a je bila viša.

- Uspoređujući koncentraciju NT-proBNP-a te GFR, pronađeno je kako postoji povezanost. Pronalazimo kako kod pacijenata s nižim GFR-om koncentracije NT-proBNP-a je viša te obratno.

- Istraživanje ukazuje kako postoji statistički značajna povezanost NT-proBNP-a te EFLK.

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Utvrditi razine NT-proBNP-a kod hospitaliziranih pacijenata. Također utvrditi povezanost koncentracije NT-proBNP-a te dijagnoza bolesnika. Nadalje utvrditi povezanost NT-proBNP-a te kliničkih obilježja pacijenata.

**Dizajn studije:** Presječno istraživanje.

**Ispitanici i metode:** Ispitanici su bili pacijenti primljeni u zavod za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Osijek u periodu od mjesec dana. Pacijenti koji nisu imali sve relevantne podatke su bili isključeni. Metoda kojom se analizirao NT-proBNP je ECLIA. Princip metode je sendvič s dva monoklonska protutijela. Svi podatci bili su prikupljeni iz BIS-a bez kontakta s pacijentima te bilo kakvog utjecaja na njihovu terapiju i liječenje.

**Rezultati:** Utvrđeno je kako 101 od 121 pacijenata ima povišenu koncentraciju NT-proBNP-a. Kruskal – Wallis testom pokazano je kako postoji razlika između koncentracije NT-proBNP-a te EFLK, GFR-a te dobi pacijenta, a Spearmanovim testom korelacije pokazano je kako postoji povezanost koncentracije NT-proBNP-a te EFLK.

**Zaključak:** Zaključujemo kako je NT-proBNP koristan pokazatelj postojanja srčane bolesti. Međutim starija dob, komorbiditeti te terapija koju pacijenti uzimaju otežava analizu povezanosti NT-proBNP-a s kliničkim obilježjima u grupama s pacijentima koji imaju teže oblike bolesti i više komorbiditeta, no statistički se može dokazati povezanost između grupe s lakšim oblikom te manje komorbiditeta i grupe s težim oblicima srčane bolesti, posebice sindroma srčanom zatajivanja.

**Ključne riječi:** bolesti srca, EFLK, funkcija, koncentracija, NT-proBNP

## 8. SUMMARY

### **Levels of NT-proBNP in patients hospitalised at the Department for Heart and Vascular of the University Hospital Centre Osijek**

**Objective:** The aim of the study was to determine the levels of NT-proBNP in hospitalised patients. Furthermore, the aim was to determine the connection between concentration of NT-proBNP and the diagnosis of patients as well as to determine the connection between NT-proBNP and some of the most relevant clinical characteristics of patients.

**The study design:** Cross-sectional research.

**Participants and methods:** The participants were patients hospitalised at the Department of cardiovascular disease of UHC Osijek during a period of one month. Patients who did not have complete information for this research were excluded. The method of determining NT-proBNP was ECLIA. The basis of the method is a sandwich with two monoclonal antibodies. All data was collected through the hospital information system without any contact with patients or any change in their medication or treatment.

**Results:** It was determined that 101 of 121 patients has elevated concentration of NT-proBNP. Kruskal–Wallis test showed a difference between NT-proBNP concentration and EFLV, GFR and age. Spearman correlation test showed that there is an association between lower concentration of NT-proBNP and preserved EFLV.

**In conclusion:** NT-proBNP is a good marker for heart disease. However, old age, comorbidity and therapy makes it more difficult to statistically analyse a connection between NT-proBNP and clinical characteristics in groups of patients who have more complex conditions and comorbidities, but there may be a statistically verifiable difference between groups of patients with less severe heart disease and groups with more severe disease, especially in the case of heart failure.

**Key words:** connection, EFLV, function, heart disease, NT-proBNP

## 9. LITERATURA

1. Šmalcelj A, Miličić D, Sertić J. Miokard - od funkcijskih poremećaja do zatajenja. Medicinska naklada; 2003.
2. Čustović F, Goldner V, Čikeš I, i sur. Klinička kardiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 1995.
3. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP, Eur J of Heart Fail, 2004; 6: 257-260
4. Ružić A, Dalmatin R, Zaputović L. Europske smjernice za zatajivanje srca 2016. – što je novo? Medicus. 2016;25(2) 199 – 206.
5. Taki M, Hoshida S, Kono K, Kairo K. Correlation between B-type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide in large Japanese population at risk of stage A heart failure. Pulse. 2018.; 6:1-8
6. Volpe M, Rubattu S, Burnett J, Jr. Natriuretic peptide in cardiovascular diseases: current use and perspectives. Eur Heart J. 2014; 35(7):419-425.
7. Cacciapuoti F. Natriuretic peptide system and cardiovascular disease. Heart Views. 2010; 11(1): 10-15
8. Song BG, Jeon ES, Kim YH, Min KK, Doh JH, Ho P, Kim H. Correlation between levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and degrees of heart failure. Korean J Intern Med. 2005; 20: 26-32
9. Bay M, Kirk V, Parner J, Hassager C, Nielsen H, Krogsgaard K, Trawinski J, Boesgaard S, Aldershvile J. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. Cardiovascular Medicine, Heart 2003;89:150-154
10. Roth R, Jhund PS, Yilmaz MB, Lund Kristensen S, Welsh P, Desai AS, i sur. Comparison of BNP and NT-proBNP in patients with heart failure and reduced ejection fraction. Circ: Heart Fail. 2020; 13: 1-10
11. Gaggin HK, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, Doros G, Hollander JE, Levy PD, i sur. Rationale and design of the ICON-RELOADED study: International Collaborative of N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide Re-evaluation of Acute Diagnostic Cut-Offs in the Emergency Department. Am Heart J. 2017; 192: 26-37.

12. Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol.* 2009;191:341-366
13. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, i sur. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. 2019; 21: 715-731.
14. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP a diagnostic biomarkers for cardiac dysfunction in both clinical and forensic medicine. *Int J Mol Sci.* 2019; 20:1-16
15. Tesic M, Seferovic J, Trifunovic D, Djordjevic – Dikic A, Giga V, Jovanovic I, i sur. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is related with coronary flow velocity reserve and diastolic dysfunction in patients with asymmetric hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol.* 2017; 70:323-328.
16. Souza TMB, Cerqueira Jr AMS, Suerdieck JG, de Sá NC, Sordé GS, Correia VCA, i sur. Prognostic value of NT-proBNP versus Killip classification in patients with acute coronary syndromes. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(4):666-672.
17. Dr Sivachandran G, Prof DR Senthilvelan M, Dr Baburaj K, Dr Elaiyaraja A, Dr Kosalram J, Dr Venkadesh GA. Study of NT-proBNP in acute coronary syndromes. *Journal of Medical Science and Clinical Research.* 2018; 10: 988-995.
18. Rudolf H, Mügge A, Trampisch HJ, Scharnagl H, März W, Kaffer K. NT-proBNP for risk prediction of cardiovascular events and all-cause mortality: The getABI-study. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020; 29:1-5.
19. Cordero A, Rey-Ranal EM, Moreno MJ, Escribano D, Moreno-Arribas J, Quintanilla MA, i sur. Predictive Value of Pro- BNP for Heart Failure Readmission after Acute Coronary Syndrome. *J Clin Med.* 2021; 10: 1-11.
20. Baba M, Yoshida K, Ieda M. Clinical application of natriuretic peptide in heart failure and atrial fibrillation. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(11):2824
21. Rezaei SS, Weisshaar S, Litschauer B, Gouya G, Ohrenberg G, Wolzt M. ADMA and NT-proBNP are associated with overall mortality in elderly. *Eur J Clin Invest.* 2018; 1-7.



ŽIVOTOPIS  
PETRA REŠETAR

**OSOBNI PODACI:**

Adresa: Moslavačka ulica 70b Bunjani

Država: Republika Hrvatska

Telefon: 091 4808 569 (mobitel)

E- mail: [pepa.resetar@gmail.com](mailto:pepa.resetar@gmail.com)

Datum i mjesto rođenja: 03.07.1998., Zagreb

**OBRAZOVANJE:**

Vrijeme: listopad 2017.- u tijeku

Institucija: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet

Smjer: Medicinsko laboratorijska dijagnostika

Vrijeme: 2013.- 2017.

Institucija: Srednja škola Ivan Švear Ivanić-Grad

Izdvojena lokacija Križ

Smjer: Opća gimnazija

**DODATNA ZNANJA:**

Strani jezici: engleski jezik (aktivno)

njemački jezik (pasivno)

Vozačka dozvola: B kategorija

