



**TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KORUNMUŞ EJEKSİYON FRAKSİYONLU VE İLERİ KALP**  
**KAPAK PATOLOJİSİ OLMAYAN HASTALARDA**  
**HİPERVOLEMİ BELİRTECİ OLARAK SERUM**  
**NT-PROBNP KULLANILABİLİR Mİ?**

**Dr. Muhammed KURAN**

**Tez Danışmanı:**

**Prof. Dr. İbrahim YILDIRIM**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**TOKAT**

**2023**



**TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KORUNMUŞ EJEKSİYON FRAKSİYONLU VE İLERİ KALP**  
**KAPAK PATOLOJİSİ OLMAYAN HASTALARDA**  
**HİPERVOLEMİ BELİRTECİ OLARAK SERUM**  
**NT-PROBNP KULLANILABİLİR Mİ?**

**Dr. Muhammed KURAN**

**Tez Danışmanı:**

**Prof. Dr. İbrahim YILDIRIM**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**TOKAT**

**2023**

## TEŞEKKÜRLER

Asistanlık eğitimimde bilgisi ve manevi desteğiyle her zaman yanımda olan, hekimliğinin yanında iyi karakteriyle bize örnek olan çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. İbrahim YILDIRIM'a,

Asistanlık eğitimim boyunca klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım bu süreçte bize yol gösterici olan tüm değerli iç hastalıkları hocalarıma,

İç Hastalıkları uzmanlığı eğitimim süresinde birlikte çalışmaktan keyif aldığım aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm değerli asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hemşire ve sağlık personeli arkadaşlara,

Bu günlere gelmemde büyük emeği olan, asistanlık sürecinde her zaman yanımda duran ve destek olan sevgili aileme,

Hayatımda olduğu andan itibaren ve uzmanlık eğitimim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen her zaman yanımda olan hayat arkadaşım sevgili eşim Yağmur AKIN KURAN'a sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

**GİRİŞ:** Hastanede yatmakta olan hastalarda hipervoleminin belirlenmesi ve buna yönelik tedavilerin verilmesi son derece önemlidir. Bu çalışmamızda belirgin kalp kapak patolojisi olmayan ve ejeksiyon fraksiyonu korunmuş hipervolemik olan hastalarda NT-proBNP belirteci değerlendirildi.

**METOD:** Çalışmamız 2023 yılı mart ve ağustos aylarında hipervolemi ön tanısıyla hastaneye yatırılan hastalar değerlendirilerek gerçekleştirildi. Ejeksiyon fraksiyonu %55'in altında olanlar, orta ve ileri kalp kapak hastalığı bulunanlar, hipervolemisi kesinleşmeyenler, 18 yaş altında olan ve aldığı çıkardığı takibi yapılamayanlar dahil edilmedi. Hastalarının yaş, cinsiyet, ek hastalıkları, yatış süresi boyunca aldığı çıkardığı takibi, toplam sıvı balansı, fizik muayenede hipervolemi bulguları, serum NT-proBNP, kreatinin albümin, sodyum düzeyleri, hemoglobin laboratuvar parametreleri, akciğer görüntülemeleri ve ekokardiyografi bulguları kayıt altına alındı. Toplanan veriler istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi.

**BULGULAR:** Çalışmaya hipervolemik 69 hasta dahil edildi. Hipervolemisi düzeltilen hastaların kontrol NT-proBNP değerleri tedavi öncesi ölçülen NT-proBNP değerlerine göre istatistiksel olarak önemli ölçüde düşüş gösterdi ( $p:0,012$ ). Yatış sonrası hipervolemisi artan hastaların da ilk bakılan ve sonraki NT-proBNP değerleri arasında anlamlı farklılık mevcut olduğu saptandı. Sıvı balansı artıda kalanların NT-proBNP değerlerinde artış saptandı. Serum NT-proBNP değerleri ile serum kreatinin, sodyum, albümin ve kan hemoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar tespit edildi.

**SONUÇLAR:** Kalp ejeksiyon fraksiyonu korunmuş ve belirgin kalp kapak patolojisi olmayan hipervolemili hastalarda serum NT-proBNP parametresi hipervolemi belirteci olarak dikkate alınmalıdır ve bu belirtecin belli aralıklarla takip edilmesi volüm durumu hakkında fikir verebilir.

**ANAHTAR KELİME:** Hipervolemi, NT-proBNP



## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** It is extremely important to identify hypervolemia in hospitalized patients and to provide appropriate treatment. In this study, we evaluated NT-proBNP marker in hypervolemic patients with preserved ejection fraction and no significant valvular heart pathology.

**METHOD:** Our study was conducted by evaluating patients hospitalized with a preliminary diagnosis of hypervolemia in March and August 2023. Patients with an ejection fraction below 55% and severe valve disease, undetermined hypervolemia, under the age of 18, and intake and output could not be monitored were not included. Patients' age, gender, comorbidities, follow-up of their intake during the hospitalization period, total fluid balance, pathological findings of hypervolemia in physical examination, serum NT-proBNP, creatinine albumin, sodium levels, hemoglobin laboratory parameters, lung x-ray, thorax tomography and echocardiography findings were recorded. The collected data were evaluated using statistical methods

**RESULTS:** 69 hypervolemic patients were included in the study. Control NT-proBNP parameter of patients which hypervolemia treated, showed a statistically significant decrease compared to the NT-proBNP values measured before treatment ( $p:0.012$ ) It was determined that there was a significant difference between the initial and subsequent NT-proBNP values of patients whose hypervolemia increased after hospitalization. An increase in NT-proBNP values was detected in patients which fluid balance remained positive. Statistically significant correlations were detected between serum NT-proBNP values and serum creatinine, sodium, albumin and blood hemoglobin values.

**CONCLUSION:** NT-proBNP parameter should be considered as a marker of hypervolemia, and monitoring this marker at regular intervals can give an idea about the volume status in patients with hypervolemia with preserved cardiac ejection fraction and no obvious heart valve pathology.

**KEYWORDS:** Hypervolemia, NT-proBNP



## İÇİNDEKİLER

|                         |      |
|-------------------------|------|
| TEŞEKKÜRLER.....        | iii  |
| ÖZET .....              | iv   |
| ABSTRACT .....          | vi   |
| İÇİNDEKİLER .....       | viii |
| KISALTMALAR .....       | ix   |
| TABLolar .....          | xi   |
| ŞEKİLLER .....          | xii  |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....  | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER ..... | 3    |
| 3. MATERYAL METOD ..... | 28   |
| 4. BULGULAR .....       | 30   |
| 5. TARTIŞMA .....       | 40   |
| 6. SONUÇLAR .....       | 46   |
| 7. KAYNAKLAR .....      | 47   |



## KISALTMALAR

NT-proBNP: N terminal pro-beyin natriüretik peptid

KY: Kalp Yetmezliği

TVS: Total vücut sıvısı

İSS: İntraselüler sıvı

ESS: Ekstraselüler sıvı

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

RAAS: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi

RAS: Renin anjiyotensin sistemi

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

BNP: Brain natriüretik peptid

BUN: Kan üre azotu

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

PAKB: Pulmoner arter kama basıncı

CVP: Santral venöz basınç

AÇT: Aldığı çıkardığı takibi

OAB: Ortalama arteriyel basınç

USG: Ultrasonografi

PKUB: Pulmoner kapiller uç basıncı

ARDS: Akut respiratuvar distres sendromu

UF: Ultrafiltrasyon

İVK: İnferior vena kava

2D: İki boyutlu

TEE: Transözefageal ekokardiyografi

SF: Serum fizyolojik

BİA: Biyoelektrik impedans analizi

ANP: Atriyal natriüretik peptid

CNP: C tip natriüretik peptid

DNP: Dendroapsis natriüretik peptid

NPR-C: Natriüretik peptid reseptör tip-C

DKY: Dekompanse kalp yetmezliği

FDA: Amerikan besin ve gıda dairesi

MSS: Merkezi sinir sistemi

NHYA: New york kalp derneği

EKO: Ekokardiyografi

HFrEF: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği

HFpEF: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği

## **TABLÖLAR**

**Tablo 1.** Hipervolemi patofizyolojisi

**Tablo 2.** Hipervolemi Tanı Yöntemleri

**Tablo 3.** Natriüretik Peptitler

**Tablo 4.** BNP salınımıyla hedef organlarda oluşan etkiler

**Tablo 5.** Hastalara ait tanımlayıcı değişkenlerin dağılımı

**Tablo 6.** Hastaların yaş, hastanede kaldıkları gün sayıları ve laboratuvar değerlerinin dağılımı

**Tablo 7.** Hastaların tanımlayıcı değişkenlerine göre hipervolemi durumlarındaki değişimler

**Tablo 8.** Hastaların hipervolemi durumlarındaki değişime göre yaş, hastanede kalış süresi, aldığı-çıkardığı ve bazı laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

**Tablo 9.** Hastaların hipervolemi durumlarındaki değişime göre NT-proBNP değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo 10.** Aldığı sıvı ve çıkardığı idrar miktarı artıda olan ve izleminde hipervolemisi artan hastaların hipervolemilerindeki artışa katkıda bulunabilecek bağımsız değişkenlerin cox regresyon analizi ile incelenmesi

**Tablo 11.** NT-proBNP değerleri 5000 pg/mL'in altında ve 5000 pg/mL'in üstünde olanların sahip oldukları hastalıkların karşılaştırılması

**Tablo 12.** NT-proBNP değerleri 5000 pg/mL'in altında ve 5000 pg/mL'in üstünde olanların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

## ŞEKİLLER

**Şekil 1.** Natriüretik peptidlerin yapısı

**Şekil 2.** BNP'nin organlardaki fizyolojik etkileri

**Şekil 3.** DNP'nin yapısı

**Şekil 4.** Hastaların cinsiyet dağılımı

**Şekil 5.** Hastaların hipervolemi durumları



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vücuttaki tüm sodyum ve sıvı yükünün artması sonucunda ekstraselüler sıvının artması hipervolemi olarak bilinmektedir (1). Hipervolemi, son dönem böbrek yetmezliği hastalarında oldukça yaygındır ve mortalitenin güçlü bir göstergesidir (2). Yaygın ödem, asit, juguler venöz basınç artışı, inspriumda duyulan raller veya plevral efüzyona bağlı oluşan klinik bulgular ile kendini gösterebilir. Eğer Hipervolemi, kalp yetmezliği ya da siroz hastalığına bağlı oluşmuş ise anamnez ve fizik muayene yol gösterici olabilir. Hipervolemi kardiyak sebeplere ya da karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı oluşmuş ise laboratuvar testleri belirleyici olabilir. Laboratuvar tetkiklerinde proteinüri ve hipoalbumineminin birlikte görülmesi, sodyum retansiyonu ve hipervoleminin glomerüler bir patoloji nedenli olduğunu gösterebilir. Serum kreatinin düzeylerindeki artış, böbrek yetmezliğinde ya da hepatorenal sendrom gibi ileri evre hepatik sirozda ve ileri evre kalp yetmezliğinde de görülebilir. Brain natriüretik peptid parametresi renal ve kardiyak hastalıklarda hipervolemi belirtici olarak bakılmaktadır (3).

N terminal pro-beyin natriüretik peptidi (NT-proBNP), ventrikül duvar gerilimine ve aşırı yüklenmesine yanıt olarak kardiyak miyositlerden salgılanır. Ventriküler disfonksiyon için bir biyobelirteç olan peptid yapıda nörohormondur (4, 5). Koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliğinde morbidite ve mortalite durumu hakkında bilgi verebilir. Bu hastalıkların dışındakilerde de aynı şekilde morbidite ve mortalite hakkında bilgi verebilir. Bu hormonun kanda yükselmesi kardiyak bir patoloji oluşma ihtimalinin arttığına işaret eder (6).

Kalp yetmezliği (KY), ventrikülün, yapısal veya fonksiyonel sebeplerle kanla dolma veya kan pompalama yeteneğini bozan, bunun sonucunda çeşitli semptomların olduğu yaygın bir klinik sendromdur. Kalp yetmezliğine miyokardiyum, perikardiyum, endokardiyum, kalp kapakçıkları, damarlar veya metabolik bozukluklar neden olabilir (7). NT-proBNP hem sistolik hem de diyastolik kalp yetmezliğindeki nörohormonal aktivasyona bağlı artan güçlü bir biyokimyasal belirteçtir (8). Plazma NT-proBNP, akut ve kronik KY hastalarında prognoz ile ilişkilidir. Etkin bir KY

tedavisinde plazmadaki NT-proBNP konsantrasyonu düşmektedir ve bu durum, KY tedavisinin düzenlenmesinde yardımcı olabilir (9, 10).

Hastanede yatan, özellikle de yoğun bakımda takip edilen ve birden fazla hastalığı olan hastaların volüm durumunun değerlendirilmesi zordur (11). Hastaların güvenilir, kolay, birçok kez kullanılacak bir metot ile volüm durumunun ölçülebilir olması çok önemlidir (2, 12).

2015 yılında Polonya’da 312 hemodiyaliz hastasında yapılan bir çalışmada NT-proBNP seviyesinin hipervolemisi olan hasta gruplarında arttığı, 2020 yılında İstanbul Tıp Fakültesi’nde 34 hemodiyaliz hastasının katıldığı bir çalışmada hipervolemisi olan hastaların NT-proBNP düzeylerinin, hipervolemisi olmayanlara göre anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu, 2014 yılında Diyarbakır Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde 45 hemodiyaliz hastasında diyaliz sonrasında bakılan NT-proBNP seviyelerinde önemli ölçüde azalma olduğu gözlenmiştir (13-15).

Bu çalışmada 2023 yılında hastanemizin Yoğun bakım ünitesi ve servislerinde yatan, hipervolemili olan hastalarda, NT-proBNP belirteci bakılıp, aynı zamanda Ekokardiyografi ve aldığı çıkardığı takibi yapılarak korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu ve ileri kalp kapak patolojisi olmayan hastalarda da NT-proBNP’nin hipervoleminin önemli bir belirteci olarak kullanılabilmesi amaçlandı. Literatürde NT-proBNP seviyesinin hipervolemi belirteci olarak kullanılması ile ilgili çalışmalar olsa da korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu ve ileri kalp kapak patolojisi olmayan hastalarda bu belirtecin kullanılması ile ilgili yeterli çalışma olmadığı görüldü. Bu çalışma ile pratik ve daha hesaplı olan bu biyobelirtecin hipervolemideki etkinliğinin daha net ortaya koyulması amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. VÜCUT SIVI DENGESİ

Su, vücut sıvı bileşenlerinin önemli bir parçasıdır. Total vücut sıvısı (TVS) erkek bir bireyin beden ağırlığının yaklaşık olarak %60'ını oluştururken kadın bir bireyin %50'sini oluşturmaktadır. Bu oran sadece cinsiyetle ilişkili değil aynı zamanda yaş ve vücuttaki yağ oranıyla da alakalıdır. Zayıf kişilerde daha yüksek su oranı varken kilolularda bu oran daha düşüktür. Bunun nedeni kas dokusunda %75 oranında sıvı bulunuyorken yağ dokusunda ise %10 oranında sıvı bulunmaktadır (16). Bebeklerde sıvı oranı %73 seviyelerinde iken yaşlılarda bu oran %45 seviyelerinde izlenir. Su oranı yaşlandıkça azalmaktadır (17).

Total vücut sıvısı (TVS) iki bölümden oluşmaktadır. Bu bölümler intraselüler sıvı (İSS) ve ekstraselüler sıvı (ESS) olarak tanımlanmaktadır. Total vücut sıvısının 2/3'ü İSS'de mevcutken 1/3'ü de ESS'de bulunmaktadır. Yani beden ağırlığının yüzde yirmisi ESS'de, yüzde kırkı ise İSS'de bulunmaktadır. ESS, interstisyel sıvı ve plazma olarak iki bölümden oluşmaktadır. ESS'nin 3/4'ünü interstisyel sıvı oluşturur. Plazma da kalan 1/4'ünü oluşturmaktadır. Transselüler olarak bilinen az miktarda plevral, serebrospinal, intestinal ve peritoneal bölgede bulunan üçüncü bir sıvı bölümü de bulunmaktadır (18).

#### 2.1.1. İntraselüler Sıvı (Hücre İçi Sıvı)

İntraselüler sıvı (İSS), elektrolitlerin ve proteinlerin çözündüğü hücreler içerisinde bulunmakta olan sıvı olarak tanımlanmaktadır. Hücreler kendine özgü bileşenleri içerdigi halde bu bileşenlerin konsantrasyonları bütün hücrelerde aynı olarak izlenmektedir. Bu sebeple İSS, büyük bir sıvı kompartmanı olarak düşünülmektedir (19). Hücre içi sıvının ön planda olan katyonları potasyum ve magnezyum olup, ön planda olan anyonları proteinler ve adenosin trifosfat gibi organik fosfatlardır (18).

#### 2.1.2. Ekstraselüler Sıvı (Hücre Dışı Sıvı)

Tüm hücrelerin dışında bulunmakta olan sıvılara Ekstraselüler sıvı (ESS) denmektedir. 2 bölüme ayrılmaktadır Bunlar plazma ve interstisyel sıvı olarak adlandırılır. Ekstraselüler sıvı (ESS) içeriği intraselüler sıvı (İSS) içeriğinden daha farklıdır. ESS'nın ön plandaki katyonu sodyum iken, ön planda olan anyonları bikarbonat ve klordur (18). Hipervolemi, ESS miktarında artma olarak tanımlanır (3).

### **2.1.3. Plazma**

Kan hücrelerinin bulunmadığı kanda bulunan sıvı bileşenine plazma denir. Plazma kanın %55'ini oluşturmaktadır. %45'i ise kan hücrelerinden oluşmaktadır. Hematokrit, kırmızı kan hücreleri ile oluşturulan kan volümünün yüzdesine denilmekte ve normalde erkeklerde %40-%49 oranında, kadınlarda ise %36-%44 oranında olmaktadır. Plazma proteinleri, plazmanın %7'sini oluşturmaktadır. %93'ünü ise plazmanın su kısmı oluşturmaktadır. Bu nedenle plazmanın tamamının sudan oluştuğu varsayılmaktadır (18).

### **2.1.4. İnterstisyel sıvı**

İnterstisyel sıvı, hücreler arasında çok miktarda jel kıvamında proteoglikan bulundurmakta olan plazmanın ultrafiltratı olarak bilinir. Plazma proteinleri ve kan hücreleri dışında hemen hemen plazma ile aynı kompozisyona sahip olarak bilinmektedir. İnterstisyel sıvının hidrostatik basıncı yaklaşık olarak -3 mmHg'dır. Bu da hücrelerin bir arada olmasına sebep olarak ödem oluşumuna engel olmaktadır. Bu sıvı kapiller membrandan filtre olur ve lenfatik drenaj ile kan dolaşımına tekrar döner (19).



## **2.2. HİPERVOLEMİ**

### **2.2.1. Hipervoleminin Tanımı**

Vücuttaki tüm sodyum ve sıvı yükünün artması sonucunda ekstraselüler sıvının (ESS) artması hipervolemi olarak bilinmektedir. Sodyum, hücre dışında, hücre içine nazaran orantısal olarak çok daha fazla bulunması nedeniyle ekstraselüler sıvının artmasında esas sodyum etkilidir (1). Diyet ile fazla miktarda sodyum alınması sonucunda bu kişilerde ESS miktarının artışı izlenmektedir. Günlük beslenmede az miktarda sodyum alımı, böbreklerden daha az miktarda sodyumun atılmasına ve tersi durumunda böbreklerden daha çok sodyum atılmasına neden olur. Bu durum sodyum alımıyla beraber ESS miktarının artışı sonucunda uyarılmakta olan sensörler ve efektör mekanizmalar etkisiyle oluşmaktadır. Normalde bireylerde ESS'nin bu artışı klinik olarak tespit edilemez ve patolojik bir problem oluşturmaz. Fakat bazı kişilerde ESS miktarındaki bu artış sonucunda sistemik kan basıncı artabilir. Sodyum balansını regüle eden mekanizmaların düzenleyemeyeceği kadar sodyum miktarında artış olursa patolojik hipervolemi durumu ortaya çıkar (3).

### **2.2.2. Hipervoleminin Epidemiyolojisi**

Hipervolemi nedenleri arasında sodyum retansiyonları izlenmektedir. Oligürisi olan böbrek hastalığı olan hastalarda sodyum ve suyun atılımı azalır. Üriner sodyum retansiyonu, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) korunuyor da olsa primer glomerüler hastalığın önemli bulguları arasında yer almaktadır. Mineralokortikoid fazlalığı veya fazla aktivitesi sodyum retansiyonuna neden olan durumlar arasındadır. Kalp yetmezliği ve siroz hastalığı da renal sodyum retansiyonu ile ilişkili hastalıklar arasındadır (3).

### 2.2.3. Hipervoleminin Patofizyolojisi

ESS volüm miktarının arttığı sodyum retansiyonunda patofizyolojik olarak iki mekanizma mevcuttur. Primer sodyum retansiyonu bunlardan bir tanesidir. Afferent sensör mekanizmaları etkilenmez. Primer böbrek hastalıkları ve mineralokortikoid artışı ile karakterize endokrin bozukluklar olabilir. Bir diğeri ise efektif arteriyel kan volüm miktarının azalmasıyla oluşan sekonder renal sodyum retansiyonudur. (Tablo 1) Afferent sensör mekanizmaları aktive olur. Bu durumda ESS volüm miktarı, intravasküler volüm miktarı artmış, normal veya azalmış olabilir fakat azalmış efektif arteriyel volüm durumu nedeniyle homeostatik mekanizmalar hipovolemiyi taklit ederler (3). İntravasküler ve ekstrasvasküler bölümler arasındaki sıvı dağılımı bazı faktörlere bağlı oluşmaktadır. Karaciğer ve kalp fonksiyonları normal olduğu durumda ve transkapiller starling kuvvetleri de sağlam olduğu durumda ESS volümü, intravasküler ve interstisyel sıvı bölümleri arasında dağılır. Bu durumda ödem daha az görülmekle birlikte hipertansiyon daha sık görülür. Fakat bunun tersi durumda belirli bir mikrosirkülasyon yatağındaki starling kuvvetlerinde bozulma olması o bölgedeki interstisyel sıvının artmasına yol açacaktır (Yaygın ödem oluşması, asit, plevral efüzyon ve pulmoner ödem gibi) (3).

Tablo 1: Hipervolemi patofizyolojisi

| <b>Primer Sodyum Retansiyonu</b>                                                                                                                                                                                                                       | <b>Sekonder Sodyum Retansiyonu</b>                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Primer Renal Hastalık</li><li>• Primer Hiperaldosteronizm<ol style="list-style-type: none"><li>1. Adrenal Hiperplazi</li><li>2. Adrenal Adenom</li><li>3. Fazla Mineralokortikoid Tedavisi</li></ol></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Konjestif Kalp Yetmezliği</li><li>• Siroz</li><li>• Nefrotik Sendrom</li></ul> |

#### 2.2.3.1. Primer Sodyum Retansiyonu

Primer sodyum retansiyonunda arteriyel volüm ile birlikte tüm ESS bölümlerinde volüm artışı olmaktadır. Efektif arteriyel kan volüm durumunu düzenleyen nöral ve hümmoral mekanizmalarda baskılanmayla karakterize bir bozukluk

olarak bilinmektedir. Akut ve kronik renal yetmezlik bu durumun en öne çıkan örneklerindendir. GFR düştüğü zaman böbrek, su ve sodyum alımı karşılığında gerekli sodyum ve su atılımını gerçekleştiremez. Hastalarda görülen sıvı retansiyonu ve ödemin derecesi hastalığın şiddeti ile ilişkili olarak hastaların aldığı su ve sodyum miktarıyla alakalıdır. Tüm ESS bölümleri genişlediği ve baroreseptörler aktif duruma geçtiği için Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) ve sempatik sinir sistemi suprese olmaktadır. Hiperaldosteronizm, ESS genişlemesi ile birlikte olan primer sodyum retansiyon durumlarından birisidir. Böbreklerin normal olması ve hastalığın mineralokortikoid aktivitesinin artmasına bağlı olduğu halde bu durum ESS volüm durumuyla ilişkisiz olduğu için primer sodyum retansiyonu olarak değerlendirilmektedir. Plazma mineralokortikoid seviyelerindeki artış adrenal bir tümöre, hiperplaziye (primer hiperaldosteronizm) veya sentetik mineralokortikoid tedavilerine bağlı oluşabilmektedir (1).

#### **2.2.3.2. Sekonder Sodyum Retansiyonu**

Anjiyotensin II aktivasyonu ile üretilmekte olan yüksek plazma aldosteron düzeyi sekonder sodyum retansiyonunda görülmektedir. Renin anjiyotensin sistemi (RAS) hipovolemi olduğunda renal sodyum düzeyini muhafaza etmek için aktive olur. Bu sistemin efektif arteriyel kan volümünde oluşan azalmaya yanıt olarak aktive olması da sodyum ve su retansiyonunu oluşturur. Sodyum retansiyonuna ve hipervolemiye neden olan birçok farklı patofizyolojik durum mevcuttur. Konjestif kalp yetmezliği (KKY) bu durumların en çok bilinenlerindendir. Hastalık uzun ve yavaş bir şekilde geliştiği için, sodyum ve sıvı balansı ile alakalı klinik belirtilerin önemli bir kısmı, hastalığın değerlendirildiği sürece bağlıdır. Kardiyak outputun düşmeye başlaması, efektif arteriyel kan volümünü destekleyen daha fazla koruyucu mekanizmanın oluşmasına sebep olacaktır (1).

Siroz hastalığında oluşan sıvı ve elektrolit düzensizliğinin patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Sodyum ve su retansiyonu kesin olarak primer böbrek hasarına bağlı olmayıp efektif arteriyel kan volümündeki azalmaya bağlı oluşur. Efektif arteriyel kan volüm durumunu düzenleyen sistemler KKY'de olduğu şekildeki gibi aktif olarak izlenmektedir. Siroz hastalığında azalmış efektif arteriyel kan

volümünün etyopatogenezdaki rolü kısıtlıdır. Patofizyolojideki temel faktörün karaciğer yetmezliği nedeniyle metabolizması ve klirensi azalan vazoaktif ajanların gastrointestinal ve vasküler yataklardaki arteriovenöz şantları etkileyerek periferik vasküler direncin azalması olduğu düşünülmektedir. Başka genetik ve patolojik etkenler de bu hastalıkta gözlenebilir (1). Nefrotik sendromda primer ve sekonder sodyum retansiyonu patofizyolojide izlenmektedir. Renal defektin olması, primer sodyum retansiyonuna neden olur. Hipoalbuminemi nedeniyle oluşan düşük plazma onkotik basıncı ise sıvının intravasküler bölümden interstisyel bölüme geçmesine neden olmaktadır. İntravasküler volümdeki azalma olması, sekonder sodyum retansiyonu oluşması ve daha çok su tutulmasına neden olarak total ESS volümünün artmasına sebep olmaktadır (20).

#### **2.2.4. Hipervoleminin Kliniği**

Hipervoleminin klinik bulguları ESS'nin kompartmanlarda birikmesi ile oluşmaktadır. Klinik bulgular hangi kompartmanda birim varsa ona göre oluşmaktadır. ESS'nin intravasküler kompartmanda toplanması juguler venöz dolgunluğun oluşmasına, ekstremitelerin veya periorbital bölgenin interstisyel alanında toplanması gode bırakan ödem oluşmasına, plevral bölgede birikmesiyle plevral efüzyon oluşmasına, peritoneal alanda assit oluşmasına, alveolar alanda akciğer ödemi oluşmasına sebep olur. Periferik bölgede gode bırakan ödem mevcut ise bu durum interstisyel volümün en az 3 litre kadar genişlediğini göstermektedir. (3).

#### **2.2.5. Hipervoleminin Tanısı**

Hipervolemi, hastada yaygın ödem, asit, juguler venöz basıncının artması, inspriumda duyulan raller veya plevral efüzyona bağlı oluşan klinik bulgular ile kendini gösterebilir. Hipervoleminin artan efektif arteriyel kan volümüne bağlı mı olduğu, ya da primer sodyum retansiyonuyla mı alakalı olduğu hakkında sistemik kan basıncı bize yol gösterebilir. Hipervolemi, kalp yetmezliği ya da kronik karaciğer hastalığına bağlı oluşmuş ise anamnez ve fizik muayene bizim için yol gösterici olabilir. Hipervolemi kardiyak sebeplere ya da karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı oluşmuş ise laboratuvar testleri bu konuda belirleyici olabilir. Laboratuvar

tetkiklerinde proteinürinin ve kanda albümin değerinin düşmesinin birlikte görülmesi, sodyum retansiyonu ve hipervoleminin glomerüllerde oluşan bir patoloji nedeni olduğunu bize gösterebilir. Serum kreatinin düzeylerinde artış olması, böbrek yetmezliğinde ya da hepatorenal sendrom gibi ileri evre hepatik sirozda ve ileri evre kalp yetmezliğinde de görülebilir. Brain natriüretik peptid (BNP) parametresi renal ve kardiyak hastalıklarda hipervolemi belirteci olarak bakılmaktadır (3).

Hasta kliniği, anamnezi ve hastanın bazı laboratuvar sonuçları hastalıkların tanısı ve prognozu hakkında bizi bilgilendirebilir. Fakat hipervoleminin hangi seviyede olduğuyla alakalı bize net bilgi veremeyebilir. Hipervolemi tanısını koyarken hastadan alınan anamnez ve hastaya yapılan fizik muayene spesifik ve sensitif değildir. Böbrek yetmezliği veya kalp yetmezliği olan bir hastada ESS volümünde belirgin bir artış olduğu halde akciğer muayenesinde raller olmayabilir ve hasta pretibial ödem izlenmeyebilir. Hastanın belirgin bir akciğer ödemi olduğu halde dispnesi olmayabilir. Hastada venöz darlık ya da tıkanıklık olmasıyla ödem görülmesi, akciğerde atelektazinin olması nedeniyle rallerin duyulması gibi yanlış pozitif sonuçlar da ortaya çıkabilir. Tüm bu oluşan zor durumlar hastanın volüm durumunun ölçümü için farklı yöntemlerin geliştirilmesine neden olmuştur (20).

Hastaların hipervolemik olup olmadığını, volüm durumunu değerlendiren yöntemler invaziv ve invaziv olmayan yöntemler olarak ikiye ayrılabilir. (Tablo 2).

Tablo 2: Hipervolemi Tanı Yöntemleri

| Hipervolemi Tanı Yöntemleri                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| İnvaziv Yöntemler                                                                                                                                                                                                                                      | İnvaziv Olmayan Yöntemler                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Radyoaktif madde dilüsyon yöntemi</li><li>- Pulmoner arter wedge basınç ölçümü</li><li>- Santral venöz basınç ölçümü</li><li>- Laboratuvar teknikleri ile BUN, kreatinin, sodyum ve Nt-proBNP ölçümü</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- İdrar volümünün ölçülmesi</li><li>- Arteriyel kan basıncının ölçülmesi</li><li>- Torasik ultrasonografi</li><li>- Diyalizde kan volümünün ölçülmesi</li><li>- İnferior vena cava kollaps derecesinin ölçülmesi</li><li>- Kardiyak diyastol sonu volümünün ölçülmesi</li><li>- Biyoelektrik impedans analizi</li></ul> |

### 2.2.5.1. İnvaziv Yöntemler

TVS ve kompartmanlarının volüm durumunu göstermede yani hipervolemide kullanılmakta olan radyoaktif madde dilüsyon yöntemi altın standart olarak bilinmektedir (21). Fakat bu yöntemin karmaşık olması, hesaplı olmaması, invaziv olması ve monitörize olan hastalarda tekrarlanamaması sebebiyle, klinik kullanımda ve geniş çaplı araştırmalarda kullanımı uygun görülmemektedir (22). Bu metod; hastaya ölçülmesini istediğimiz vücut kompartmanına radyoaktif maddenin enjekte edilmesi ve aynı kompartmandan alınan örneklerde kullanılmış olan radyoaktif maddenin ne kadarının dilüe olduğuna bakılarak kullanılır (19). TVS'yi ölçmek için tüm kompartmanlara yayılım gösterebilen izotopik su (D2O) ve antipirin, ESS volümünün ölçümü için hücre zarından geçememesi sebebiyle sülfat, mannitol veya inülin, plazma hacminin ölçümü için ise kapiller membrandan geçememesi sebebiyle radyoaktif albümin ve evans mavisi maddeleri kullanılabilir. İSS ve interstisyel sıvı volümleri; bu kompartmanlara yayılabilen maddeler olmadığından dolayı ölçülememektedir. Fakat TVS ve ESS arasındaki volüm farkına bakarak İSS volümünü bulabiliriz. ESS den plazma volümünü çıkartırsak da interstisyel sıvı volümünü bulabiliriz (18). Bu bahsedilen metotlar klinikte kullanılmamaktadır.

İnvaziv yöntemlerden olan laboratuvar tahlilleri hastalarda rutin olarak yapılabilen tetkiklerdir. Daha çok altta yatan hastalığın araştırılması için kullanılmaktadır ve hastaların volüm durumuyla alakalı net bilgi vermemektedirler. Bu tetkiklerin içinde yalnızca BNP'nin ölçümünün kardiyak patolojilerin ve hastanın volüm durumunun değerlendirilmesinde prognostik açıdan önemi bilinmektedir. Hastalarda intravasküler volümde artış olmasıyla miyokard hücreleri gerilir. Bunun sonucunda kalbin sol ventrikülünden salgılanan natriüretik peptidler, kan dolaşımına geçerek diüretik, natriüretik ve vazodilatasyon etkisini gösterir. Natriüretik peptidlerin antihipertansif etkileriyle birlikte kardiyak antihipertrofik ve antifibrotik etkileri de gözlenmektedir(13, 23). Son dönem böbrek yetmezliğinde (SDBY) natriüretik peptidlerin (atrial natriüretik peptid, B-tip natriüretik peptid, NT-pro B tip natriüretik peptid) hipervolemi tanısını koyarken biyobelirteç olarak kullanılabilir olduğunu belirten bazı çalışmalar olsa da volüm yükünün değerlendirilmesinde güvenilir olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (24).

#### **2.2.5.1.1. Pulmoner Arter Kama Basıncının Ölçülmesi**

Pulmoner arter kama basıncı (PAKB), kardiyak hastalıkların araştırılmasında, akciğer ödeminin tanı ve tedavisinde, kalbin preloadının değerlendirilmesinde kullanılmakta olan invaziv yöntemlerden biridir (25). PAKB ölçümü, indirekt şekilde sol atrium basıncını yansıtmaktadır. Mitral kapak darlığının ya da sol ventrikülde oluşan yetmezliğin derecesinin tespit edilmesinde kullanılmaktadır. Bu tür hastalıkları olan hastalarda sol atriyum basıncı artmaktadır. Bunun sonucunda akciğer ödemi gelişmekte ve pulmoner kapiller basınçta artış gözlenmektedir. Pulmoner arter hipertansiyonunun tanısını koyarken kullanılan ön önemli yöntemlerden birisi de PAKB ölçümüdür. PAKB ölçümü aynı zamanda kanın volüm durumunu değerlendirmede de kullanılabilir. Hastalara verilen mayi tedavilerinin yönetiminde PAKB'nın 12 ile 14 mmHg seviyelerinde olması önerilmektedir (26). Sağ kalp yetmezliği, kronik veya akut pulmoner hastalıklar ve sağ kalp yetmezliği olmadan sol kalp yetmezliği olması gibi hastalıklarda mayi tedavisi yönetiminde PAKB ölçümünün kullanılması santral venöz basınç (CVP) ölçümüne göre daha doğru sonuçlar vermektedir (27). PAKB'nın ölçümü, Swan-Ganz kateteriyle santral venlerin birinden girilerek, ilk önce sağ atriya sonra sağ ventriküle ve daha sonra pulmoner arter ve dallarına erişilir. Daha sonra kateter ucunda bulunan balon şişirilir ve basınç ölçümü yapılır (26). Bu işlem sonrasında akciğer enfeksiyonları, hava embolisi, pnömotoraks, ventriküler veya artiyal ritim bozuklukları, kalp kapakçıklarının rüptürü, hemotoraks, tromboemboli gibi komplikasyonlar görülebilir (28). Bu tür komplikasyonların oluşabilmesi ve PAKB'nın ölçümünün kardiyak fonksiyonlara göre değişiklik göstermesi gibi sebeplerden dolayı hipervoleminin değerlendirilmesinde bu yöntemin kullanılması önerilmemektedir (29, 30).

#### **2.2.5.1.2. Santral Venöz Basıncının Ölçülmesi**

Yoğun bakım hastaları başta olmak üzere mayi tedavisi için en çok kullanılmakta olan yöntem santral venöz basınç (CVP) ölçümüdür. CVP, kalbin sağ atriya basıncını yansıtan superiyör vena kavanın içindeki basınçtır. CVP kateteri kullanılarak internal juguler venden geçilir. Kalbin sağ atriya yakınında superiyör vena kava içine probun yerleştirilmesiyle ölçüm yapılmaktadır.

CVP'nin ölçümlerde normal sayılan değeri 3-10cm H<sub>2</sub>O arasında olarak bilinmektedir. Hastaların volümleriyle doğru, venöz kompliyanslarıyla ters orantılı bir şekilde bu basınç değişebilmektedir (31, 32). CVP, kalbin sağ ventrikülünün veya sağ atriyumunun kompliyans ve volümündeki değişiklikler ile pulmoner ve triküspit kapakların bozukluklarını, kalbin sağ ventrikül art yükünün artışı yani pulmoner hipertansiyonu yansıtmaktadır (33). Mayi tedavisinde CVP ölçümünün bize katkısı büyük olsa da bu basınç ölçümünü etkileyebilen birçok faktör de mevcuttur. Kalbin atım hacminin ve nabzın azalması, bununla birlikte kardiyak outputun azalması ve bu sebeple venöz volüm yükünün artması, sempatik sistemin aktivasyonu ile venöz damarlarda kasılma olması, torasik basıncın artması, abdomen ve vücudun diğer bölgelerinde bulunan kasların kasılması gibi faktörler CVP'nin artmasına neden olmaktadır (26). Kardiyak outputun düştüğü ve o sırada CVP'nin arttığı durumda sağ kalp yetmezliği gibi primer kalp hastalığı düşünülür. Eğer CVP'nin ve kardiyak outputun ikisi de düşükse bu durum hastada hipovolemiyi göstermektedir. CVP ölçümünü etkileyen birçok sebep olmasından dolayı bazı araştırmalarda mayi tedavisi yönetiminde CVP'nin kullanılması önerilmemektedir. Ancak kalp durumunun ve outputunun iyi bilindiği hastalarda CVP ölçümü oldukça faydalı bir yöntemdir (34).

#### **2.2.5.2. İnvaziv Olmayan Yöntemler**

Hastaların volüm durumunun belirlenmesinde, kan basıncı ölçülmesi, aldığı çıkardığı takibi yapılması (AÇT), vena kava inferior kollapsının ölçülmesi, kalbin diyastol sonu volümünün ölçülmesi ve biyoelektrik impedans analizinin yapılması gibi invaziv olmayan yöntemler kullanılabilmektedir.

Günlük alınan su miktarı normal bir bireyde iki şekilde olmaktadır. Bunlardan bir tanesi bir bireyin 2100 ml kadar dışarıdan su alması, bir diğeri de normal bir bireyin vücudunda oksidasyonla 200 ml su oluşmasıdır. Yani 2300 ml, bir günde alınan sıvı miktarı olarak belirlenebilir. Normal bir bireyde bir günlük sıvı kaybı ise; deriden yaklaşık 350 ml civarında olan insensibil olarak da bilinen sıvı kaybı, 350 ml civarında pulmoner sıvı kaybı, terleme sonucunda 100 ml sıvı kaybı, defekasyonla 100 ml civarında ve üriner sistemden yaklaşık 1400 ml kadar sıvı kaybı şeklinde yaklaşık 2300 ml kadar olmaktadır. Toplamda kaybedilen ve alınan sıvı miktarı eşit olmalıdır. Alınan



sıvının miktarı kaybedilenden daha çok olursa vücutta ödem oluşabilir (19). Bu sıvı dengesinin takibi açısından en iyi yöntemlerden biri ise hastanın bir günlük aldığı çıkardığı takibinin (AÇT) yapılmasıdır. İnsensibıl kayıpların yeterli ölçülebilmesi ve sıvı kaybının birçok etkenden etkilenmesi sebebiyle bu yöntem güvenilir olarak görülmemektedir. Fakat bazı hastalıklarda özellikle de böbrek yetmezliği olan hastalarda sıvı dengesinin sağlanmasında bu yöntem sıklıkla kullanılmaktadır (26).

Ortalama arteriyel basınç (OAB), diyastolik ve sistolik olarak ölçülen kan basıncından hesaplanan, hayati organların perfüzyonunu, sistolik kan basıncından çok daha efektif şekilde gösteren bir değerdir (35). Ancak arteriyel kan basıncını etkileyen çok fazla etken olması nedeniyle mayi tedavilerinde ve volüm durumunun değerlendirilmesinde kullanılması uygun görülmemektedir. Ortalama arteriyel basıncı (OAB) ve santral venöz basıncının, ani gelişen kan ve sıvı kayıplarında birçok klinik tarafından kullanılmaktadır. Yine de yapılan araştırmalarda mayi tedavilerinde ve volüm durumu değerlendirilmesinde bu yöntemlerin yeterince güvenilir olmadığı gösterilmiştir (36).

Torasik ultrasonografide (USG) b çizgi paternleri, akciğerde alveollerde sıvı biriktiğini ya da alveollerin kalınlaştığını göstermektedir. Renal hastalıklarda ve KKY'de bu patern miktarı, biriken pulmoner sıvı miktarını gösterme konusunda pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB) ölçümleriyle korelasyon göstermektedir (37). Torasik USG, semptomsuz ve fizik muayene bulguları ile belirlenemeyen akciğer ödemi vakalarında birikmiş olan sıvıyı göstermesi açısından önemli bilgiler vermektedir. Torasik USG, hızlı pratik kullanımlı, öğrenimi kolay olması sebebiyle kullanıcılar arasında yüksek güvenilirliğe sahiptir. Yine de kullanırken b çizgi paterni gözlenen diğer hastalıklardan (difüz interstisyel akciğer hastalığı, ARDS, multifokal pnömoni) ayrımının yapılması gerekir (20).

Hemodiyaliz esnasında yapılan ultrafiltrasyonda (UF), intravasküler alandan sodyum ve su alınarak hemokonsantrasyon gerçekleştirilir. Bu işlem de intravasküler alana, interstisyel alandan sıvı geçmesini artırır. Bu durumda efektif arteriyel volümde ve hematokrit oranında düşüşe sebep olmaktadır. Diyalizde kan volümü ölçümü yapan cihazlar, agresif ultrafiltrasyonu ve diyaliz de oluşabilen hipotansiyonu engellemek amacıyla hematokrit oranındaki düşüş miktarının ölçümünü yapmaktadır. İnvaziv

olmayan bu yöntemle ilgili yeterli araştırma olmamasıyla birlikte sadece hemodiyalize giren hasta grubunda bakılıyor olması yöntemin kısıtlılığını ortaya koymaktadır (20).

#### **2.2.5.2.1. İnför Vena Kava Kollapsının Ölçülmesi**

İnför vena kava (İVK) aorta abdominalisin yanında spinal kolon boyunca devam eden retroperitoneal yerleşimli bir damardır. Sol ve sağ common iliak venler İVK'yı oluşturur. Daha sonra hepatik ve renal venlerdeki kanı toplayıp kalbin sağ atriumuna açılmaktadır. İVK girilmesi kolay, kapakçıkları olmayan ve yüksek kompliyansı olan bir damardır. Anatomik olarak çok nadir anomalileri (38). İVK'nın çapı ortalama 20 mm olup 13-28 mm arasında olabilmektedir. Yapılan bazı araştırmalarda İVK ölçümleri, kilo, boy ya da vücut alanıyla herhangi bir değişiklik göstermediği izlenmiştir (39).

İVK kollaps derecesinin ve çapının ultrasound ile ölçülmesi, sıvı volüm durumunun değerlendirilmesinde mayi tedavisinin yönetilmesinde invaziv olmayan, basit, uygulanması kolay, ucuz ve tekrarlanabilir olan, güvenilirliği yüksek olan yöntemdir. Sağ kardiyak fonksiyonlar, İVK çap ölçümü ile korelasyon göstermektedir. Hastalarda sıvı hacim durumunu gösterebilen kan basıncı ölçülmesi gibi yöntemlere göre kompensatuar mekanizmalardan etkilenme oranı daha azdır. Son zamanlarda yapılmış olan çalışmalarda yoğun bakımda takip edilen, ventilatör cihazlarına bağlı ve hemodiyalize giren hastalarda İVK çapının ve kollapsının ölçülmesi hastanın volüm durumunu göstermede güvenilir bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (40).

İVK subkostal bir yaklaşımla standart kardiyak ya da abdominal 2D transducer aracılığı ile basit bir şekilde tanınabilir. Ölçümler 2 boyutlu (2D) olarak hepatik ven girişinde yapılabilmektedir. Solunumsal değişiklikler sonucunda İVK çapındaki oluşan değişiklikler, ventilatör cihazıyla aynı anda çalışan kaliperler aracılığıyla donmuş M-mod görüntüleme yöntemiyle ölçülebilir (38). Spontan solunumu olan bireylerde inspiryum sırasında intratorasik basınçta düşüş olur. Kalbin sağ atriumu ve İVK arasındaki oluşan basınç farkı artar. Kan akımında hızlanma olur. Bu durum İVK çapında kollaps oluşmasına sebep olur. Ekspiryum sırasında oluşan intratorasik basınç

tekrardan artar ve kalbin sağ atriumu ile İVK arasında oluşan basınç farkı azalır. Bu durum İVK çapının armasına sebep olur. İVK çapında oluşan bu değişken durum, kaval indeks olarak tanımlanır ve damar içi volüm durumunu yansıttığı kabul edilmektedir (41). Ölçümlerin hepatik venin İVK'ya dökülen yerinden 2 cm daha kaudalinden yapılması önerilir (42). İVK çapının ölçümü 15 mm'nin altında olursa intravasküler hacmin azaldığını gösterir. İVK çapının ölçümü eğer 25 mm'nin üstünde olursa bu durum hipervolemi olarak değerlendirilebilir (43). İVK çapının ve CVP'nin ölçümleri arasında korelasyon olduğunu belirten birçok araştırma vardır (39, 40). Spontan solunumu olmayıp, mekanik ventilatör cihazına bağlı olan hastalarda kaval indeksin ( $\text{collapsibility index} = \frac{\text{İVK}_{\text{max}} - \text{İVK}_{\text{min}}}{\text{İVK}_{\text{max}}}$ ) %12'nin üstünde olması hastanın mayi tedavisine olan ihtiyacını yani hipovolemisinin olduğunu gösterir. Fakat bu oran spontan solunumu mevcut olan hastalarda %50'nin üzerinde olursa geçerli olur. Çünkü mekanik ventilatör cihazına bağlı olan hastalarda intratorasik basıncın artışı venöz dönüşü engeller. Bu durum İVK'nın çapını arttırıp kollapsını düşürmektedir (44). Yapılan araştırmalarda İVK kollapsının ve çapının ölçülmesi güvenilir yöntemlerden biri olarak görülse de bazı kısıtlılık oluşturan durumları da mevcuttur. Ölçümler yanlış bir bölgeden yapılırsa sonuçlar yanlış çıkabilir. Bu yüzden ölçümlerin cavo-atrilyal bölgenin 1-2 cm ilerisinden yapılmasına dikkat edilmelidir. Hasta bireylerin intratorasik ve karın içi basıncını arttıran bazı faktörler de İVK ölçümlerini etkileyebilir. Obezite, sağ ventrikül disfonksiyonu, ileus gibi durumlar örnek olarak verilebilir (45).

#### **2.2.5.2.2. Kardiyak Diyastol Sonu Volümün Ölçülmesi**

Yoğun bakımda takip edilen kritik hastalığı olan hemodinamisi unstabil olan hastaların takibinde kalbin ön yükünün ölçülmesi, mayi tedavisine yanıtın ölçülmesi, kardiyak output ve fazla volümün belirleyicileri oldukça önemlidir (46).

Kardiyak ön-yük (preload), kalbin atım hacminin önemli belirleyicilerinden birisidir. Sistolik volüm ile kalbin ön yükü arasında pozitif yönde bir ilişki vardır. Ventriküler ön yükün artması sistolik volümü de arttırmaktadır. Fakat bu lineer olmayan bir ilişkidir. Preloadun artmasıyla belli bir aşamadan sonra artık sistolik

ejeksiyon volümünde anlamlı sayılabilecek artışlar görülmemektedir. Bu durum fark edilmezse preloadu arttırmak amacıyla verilen mayi tedavileri sadece intrakardiyak basınçların artmasına sebep olup hemodinamik açıdan yarar sağlamayacaktır. Kalbin kasılma kapasitesinde oluşan azalma da bu duruma daha çabuk gelinmesine neden olmaktadır (47). Kalbin diyastol sonu volüm ile sistol sonu volümü arasında olan fark kalbin atım hacmini oluşturur. Her ne kadar diyastol sonu volümün ölçülmesi doğrudan kalbin atım hacmini göstermese de mayi tedavisinin yönetiminde güvenilir veriler elde edilmesini sağlar.

Diyastol sonu volümler, sağ ventrikül end-diastolik volüm ve global end-diastolik volüm olarak incelenebilir. Global end-diastolik volüm, kalbin diyastol sonundayken atriumlarda ventriküllerde ve büyük damarlarda olan kanın toplam volümünü göstermektedir (48). Global end-diastolik volüm transözefageal ekokardiyografi (TEE) aracılığıyla, yapılan ölçümlerin vücudun yüzey alanına bölünmesiyle hesaplanır. Bu hesaplamanın sonucu  $600 \text{ ml/m}^2$ 'nin altında gelirse %80,  $800 \text{ ml/m}^2$ 'nin üzerinde gelirse %30 oranında mayi tedavisi gerektiğini gösterir. Pulmoner arter kateteri kullanılarak sağ ventrikül end-diastolik volüm indeksi ölçümü yapılmaktadır. Bu ölçüm termodilüsyon yöntemiyle yapılmaktadır. Soğuk serum fizyolojik (SF) pulmoner arter kateterinden hastaya verilir. Daha sonra termal indikatörlerin termisitörler aracılığıyla tanınması sağlanır. Eğer  $90 \text{ ml/m}^2$ 'nin altında olursa mayi tedavisi gerektiğini,  $140 \text{ ml/m}^2$ 'nin üstünde olursa mayi tedavisine ihtiyaç olmadığını gösterir. Arada çıkan değerlerde ise yorum yapılamamaktadır (47).

Kalbin diyastol sonu volümünün ölçülmesinde kısıtlılık oluşturan bazı durumlar mevcuttur. Bunlar; kardiyak output ile alakalı, ventriküler fonksiyonların belirsiz olduğu durumda yanlış yorumların yapılması. Ölçümlerde vücut yüzey alanı da hesaplanmasına rağmen cinsiyet, kilo yaş ve boyun da normal popülasyonlarda yapılan çalışmalarda global end-diastolik volümü etkileyebiliyor olması, ölçümler için pulmoner arter kateterizasyonu ya da TEE gibi invaziv yöntemlere ihtiyaç duyulması, bu ölçümlerin yapılmasının kolay olmaması nedeniyle bu konuda uzman olan kişilere ihtiyaç duyulmasıdır (46-48).

### **2.2.5.2.3. Biyoelektrik İmpedans Analizi**

Biyoelektrik impedans, biyolojik dokularda pasif elektriksel özelliklerin ölçmesi için kullanılan yöntemlere denilmektedir. Bazı biyolojik dokular elektriksel potansiyeller oluşturarak aktif elektriksel özellikler ortaya çıkarır. Bu dokuların pasif elektriksel özellikleri eksternal olarak elektrik enerjisi uygulanması durumunda buna verilen yanıtla ilişkilidir. Bu özelliklerin ölçümü için çeşitli yöntemler mevcuttur. Transmisyon mikrodalga indüktif ve transimpedans bu yöntemler arasındadır. Biyolojik dokuların farklı pasif elektriksel özellikleri ve alternatif akıma verdikleri farklı cevaplar nedeniyle biyoelektrik impedans analizi (BİA), bedenin ve beden bölümlerinin fizyolojik özellikleriyle alakalı tanısal veriler vermektedir. BİA ile çeşitli ölçümler yapılabilmektedir. Bunlar; Volüm değişiklikleri hücrel ölçümler, iskemi ölçümü için dokuların monitörizasyonu, doku klasifikasyonları ve birçok araştırmada da kullanıldığı gibi yağ kompozisyonu ölçümleri ve vücut sıvısı ölçümleri olarak örnek gösterilebilir. Bu yöntemin bazı avantajları da mevcuttur. Bunlar; invaziv olmaması, pahalı olmaması, kolay uygulanabilir olması, portatif ve kullanımı hızlı olmasıdır. Bu avantajları sayesinde son yıllarda BİA'nın klinik çalışmalarda kullanımında artış izlenmiştir (49).

### **2.3. NATRİÜRETİK PEPTİDLER**

Natriüretik peptidler, atriyal, brain, C-tip natriüretik peptid (ANP, BNP, CNP) ve dendroapsis natriüretik peptid (DNP)'den meydana gelir (50). İlk tanımlanan natriüretik peptit atriyal natriüretik peptit (ANP)'dir. Matsuo ve Kangwa 1984 yılında ANP'yi tanımlamıştır. ANP'nin büyük bir kısmı kalbin atriumundan, az bir kısmı ise kalbin ventrikülünden salgılanır. ANP natriüretik, diüretik ve vazodilatasyon etkisi gösterebilir. Atriyal duvar geriliminde artış olması salınımını uyarır (51). ANP'nin keşfinden sonra yapısal olarak ANP'ye benzerlik gösteren CNP ve BNP de keşfedildi. 32 aminoasitten oluşan brain natriüretik peptit (BNP), kalbin ventrikülünde beyine göre daha fazla oranda bulunmaktadır (52). BNP, basıncın ve volümün artmasına bağlı ventriküllerde gerilimin artmasıyla salgılanmaktadır (53). DNP, köpek ve insanlarda kalbin atriumundaki miyokardium tabakasında ve plazmada bulunmaktadır. DNP,

KKY’de insan plazmasındaki miktarı artar (54). CNP ise kalpte az miktarda mevcuttur. Daha çok vasküler endotel hücrelerinden salgılanmakta olup vazodilatasyonda görev almaktadır.

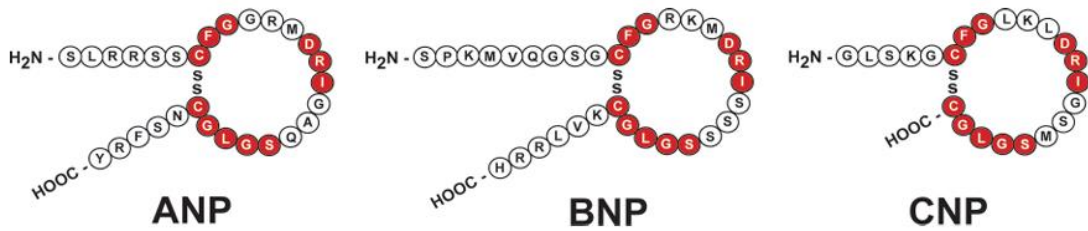
Yapılan araştırmalarda BNP ve ANP’nin kalp yetmezliğinde ventriküler ve atrial basıncın artmasıyla miyositlerden salınımında artış izlenmiştir (55, 56). Bu natriüretik peptitlerin artış miktarı kardiyak fonksiyonların bozulma derecesi ile orantılı bulunmuştur. Bu iki natriüretik peptid kardiyak açıdan fonksiyonların değerlendirmesi için yararlı bilgiler vermektedirler. Brain natriüretik peptid insanlarda NT-proBNP ve BNP olarak iki formda bulunmaktadır. NT-proBNP normal bireylerde, miyokard infarktüsü, kalp ve böbrek yetmezliğinde, dolaşımda bulunabilir (57-59). NT-proBNP bireyde kalp yetmezliği geliştiği durumda BNP’nin 2-5 katı kadar fazla artmaktadır.

| NATRIÜRETİK PEPTİTLER |                                    |                                     |                                  |
|-----------------------|------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
|                       | ANP                                | BNP                                 | CNP                              |
| Aminoasit Sayısı      | 28                                 | 32                                  | 22                               |
| Kaynak                | Atriyum                            | Ventrikül                           | Vasküler endotel                 |
| Hormon Tipi           | Endokrin                           | Endokrin                            | Parakrin, Otokrin                |
| Fonksiyonu            | Vazodilatasyon<br>Natriürez,Diürez | Vazodilatasyon Natriürez,<br>Diürez | Vasküler tonusun<br>düzenlenmesi |

Tablo 3: Natriüretik Peptitler

### 2.3.1. Natriüretik Peptidlerin Yapısı

Natriüretik peptidlerden BNP, ANP ve CNP’ de mevcut olan 17 aminoasitin halkasal yapısı birbirleriyle benzerlik göstermektedir. Bu benzerlik reseptörlerin birbiryle etkileşimleri için gereklidir. Bu yapı, iki sistein aminoasiti arasında oluşan disülfid bağı ile şekillenmektedir. (Şekil 1)



Şekil 1: Natriüretik peptidlerin yapısı.(60)

Her üç natriüretik peptidin de 17 aminoasitlik olan halkasal yapısı ve 11 aminoasitlik birbirine benzeyen zincir yapısının olmasının yanı sıra BNP 32, ANP 28, ve CNP 22 aminoasitten oluşur. CNP ve ANP'nin aminoasit 32 zincirleri bazı canlılar arasında benzerlik göstermektedir. BNP için durum daha farklıdır. BNP farklı canlı türlerinde farklı yapılarda görülür. BNP domuzda 26, insanda 32, ratlarda 45 aminoasit içermektedir. (61, 62).

### **2.3.2. Atriyal Natriüretik Peptid**

Natriüretik peptidlerin ilk keşfedilenidir (51). ANP'nin diüretik, antimitojenik, natriüretik, ve vazodilatör etkileri olmaktadır. Bu özelliklerinden dolayı bireylerde vücut sıvısının azaltılmasında ve kan basıncının düzenlenmesi görev almaktadır (63-65).

ANP, 28 aminoasitli peptid yapıda bir hormondur. Bu aminoasitlerden 17'si ANP'nin biyolojik özelliklerini belirleyen halka formunu disülfid bağları ile oluşturmaktadır. ANP temel olarak kalbin atriyumundaki miyositler olmak üzere farklı organlarda 126 aminoasiti olan pro-ANP olarak şeklinde sentezlenmektedir. Sentezlenen bu yapının N-terminal parçası 1-98 aminoasitten oluşur ve 60 ile 120 dakika arasında yarılanma ömrüne sahiptir. ANP, N-terminal parçadan aminoasit yapının ayrılması ile oluşur. ANP 3-4 dakika süresinde yarılanma ömrüne sahiptir (66).

Kalbin atriumundaki basıncın artması sonucunda miyokard tabakasından ANP salgılanır (67). ANP'nin fizyolojik etkilerini, hücre zarında bulunan reseptörlere bağlanmasıyla gerçekleştirdiği düşünülmekte ve bu etkilerin cGMP oluşumu ve guanil siklazın aktivasyonu ile oluştuğu bildirilmektedir (68-70). ANP'nin temel olarak iki önemli etkisi vardır. Bu etkiler; İdrarda sodyum ve su atılımının artırılması, direkt vazodilatör etki ile kan basıncının düşmesidir (71). ANP'nin sentezi, atriyumun dışında farklı dokularda da olabilmektedir. Bu durum, parakrin ve otokrin etkileri olabileceğini de akla getirmektedir (72).

### 2.3.3. Brain Natriüretik Peptid

Brain natriüretik peptid (BNP) ilk olarak 1988 yılında bir domuzun beyninden izole edilerek bulunmuştur (73). BNP, yapısı itibariyle CNP ve ANP'ye benzerlik göstermektedir. Her üç natriüretik peptid de iki sistein molekülüyle 17 aminoasitten oluşan halkasal yapı arasında bir disülfid bağı taşımaktadır (74, 75). BNP, öncelikle kalbin miyozit hücrelerinden 134 aminoasiti bulunan pre-proBNP olarak salgılanır (76). Bu oluşumdan 26 aminoasiti bulunan sinyal peptid parçası ayrılarak 108 aminoasite sahip proBNP meydana gelir. (76, 77). Oluşan bu yapı proteazlar tarafından parçalanır. Bunun sonucunda iki farklı peptid meydana gelir. Bunlardan biri, 76 aminoasiti olan NT-proBNP diğeri ise 32 aminoasiti olan BNP'dir. Bu iki natriüretik peptidden NT-proBNP biyolojik olarak aktif değildir. Fakat BNP'de durum farklıdır. BNP'nin biyolojik yapısı aktiftir (78).

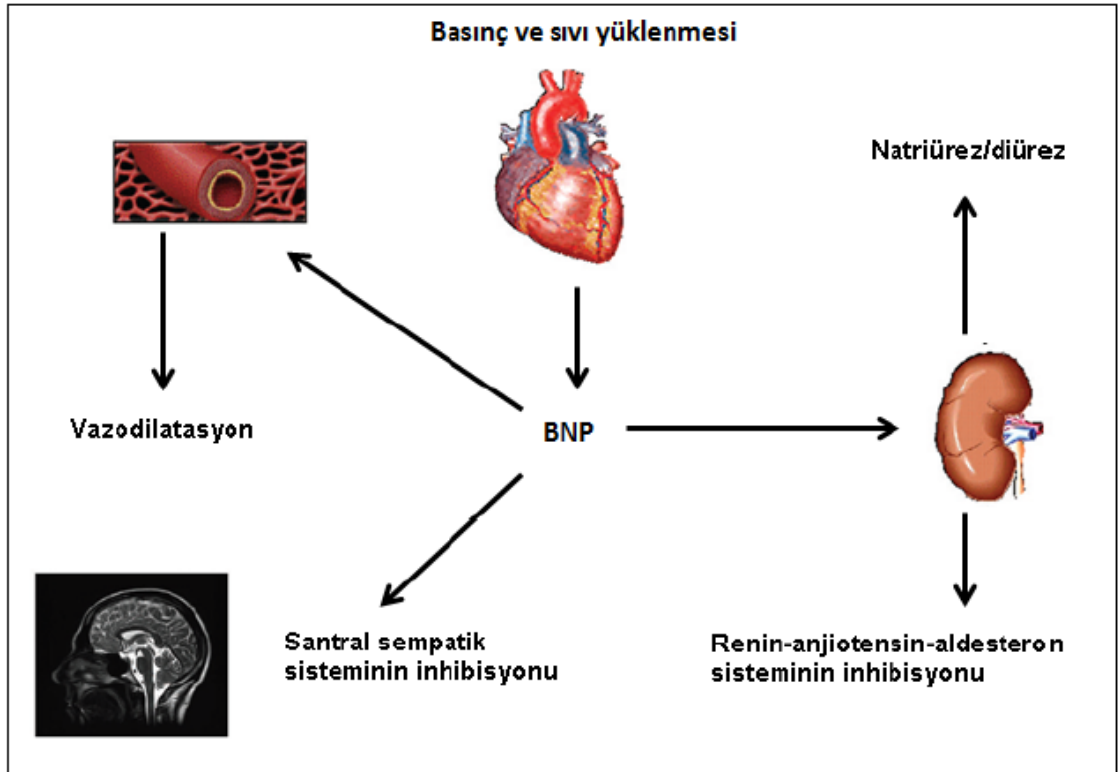
Sağlıklı kişilerde plazmada BNP seviyesi oldukça düşük izlenmektedir. Fakat basınçla alakalı patolojik durumların oluşmasında ya da vücutta kalp duvarında gerilim oluşmasına sebep olan mayi yüklenmesinde kalbin sol ventrikülden salınımı ciddi seviyede artış gösterebilir (79). Kalbin sistolik fonksiyonunun bozulduğu duruma ek olarak diyastolik fonksiyonunda da bozukluk olması bu natriüretik peptidin plazmadaki seviyesinin yükselmesine sebep olmaktadır (80). Son yapılan araştırmalarda kalp fonksiyonunun bozukluğu dışında iskemiğe bağlı oluşan kalp hastalıklarında da BNP seviyesinde artış olduğu ortaya çıkartılmıştır. (81, 82). BNP salınımı yalnızca bu bahsettiğimiz durumlarda değil, hemodinamik patolojilerin dışında nöroendokrin fonksiyonlarında oluşan bozukluklarda da arttığı tespit edilmiştir. Herhangi bir sebeple vücutta  $\alpha$ -1 adrenerjik bir uyarı olduğu sırada BNP seviyesinde ve gen ekspresyonunda yükseliş görülmektedir. Damarlarda oluşan gerilme ve endotelin-1'in etkisi sonucunda yalnızca BNP'nin gen ekspresyonunda ciddi bir artış izlendiği belirtilmiştir (75).

BNP, hedef organda kendi reseptörüne bağlanır (NPA-A). BNP, intraselüler cGMP seviyesini yükseltmek suretiyle etkisini göstermektedir. BNP salgılanması olduğu zaman, sempatik sinir sistemi, böbrekler ve kalp damar sisteminde etki oluşturur (78). (Şekil 2). (Tablo 4)



Tablo 4: BNP salınımıyla hedef organlarda oluşan etkiler (19, 52-54)

| Hedef organlarda oluşan etkiler                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Natriüretik etki oluşması</li><li>➤ Diüretik etki oluşması</li><li>➤ Periferik vasküler vazodilatasyon oluşması</li><li>➤ Renin etkisinde baskılanma olması</li><li>➤ Anjiyotensin etkisinde baskılanma olması</li><li>➤ Aldosteron etkisinde baskılanma olması</li><li>➤ Sempatik aktivasyonda baskılanma olması</li><li>➤ Düz kas hücrelerinin çoğalmasının düzenlenmesi</li></ul> |



Şekil 2: BNP'nin organlardaki fizyolojik etkileri (47).

Kan dolaşımındaki BNP'in etkileri hedef organlarda oluşurken serbest şekilde dolaşmakta olan peptidler hızlı bir şekilde dolaşımdan uzaklaştırılır. BNP, natriüretik peptid reseptör tip-C (NPR-C)'ye baēlanır. Nötral endopeptidazların etkisiyle proteolize uğrar ve plazmadan uzaklaştırılmış olur (67, 78). Fakat araştırmalar NT-proBNP için farklı mekanizmaların da olabileceēini öne sürmektedir. NT-proBNP'nin 120, BNP'nin ise 20 dakika yarılanma ömrü vardır. Bu durum, NT-proBNP'nin plazmadaki seviyesinin eşit miktarlarda salınım olduēu halde BNP'nin plazma seviyesinden yaklaşık 6 kat fazla yüksek olması durumunu açıklamaktadır (78).

BNP'nin, bazı fonksiyon bozukluklarında artışı, bu hastalıkların tespitine yönelik çalışmalarda biyobelirteç olarak kullanılmasına da sebep olmuştur. Bu durumla ilgili yapılan çalışmalarda, BNP ve ANP, kalp yetmezliēi olan hastalarda ayırıcı tanı için biyobelirteç olarak kullanılmıştır (83, 84). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda BNP, akciēer hastalıklarında, akut miyokarditte, sepsis gibi inflamatuvar hastalıklarda ve iskemik kalp hastalıklarının ayırıcı tanısında biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (85-87). Fakat renal yetmezliēi olan kişilerde BNP'nin tanısasal amaçlı kullanımında dikkatli olunması gerekmektedir, Kreatin klirensi bozulmuş, renal yetmezliēi olan hasta bireylerde kardiyak biyobelirteç olarak NT-proBNP ya da BNP seviyelerinin yüksek olduēu gösterilmiştir (87).

Saēlıklı kişilerde BNP'nin plazmadaki seviyesi 100 pg/mL'nin altında olarak belirlenmiştir. NT-proBNP'nin plazmadaki seviyesi için olan eşik deēer ise 300 pg/mL olarak belirlenmiştir. 300 pg/mL üzerinde olan deēerlerin patolojik olduēu kabul edilmektedir (78, 88). Ölçümlerin hangi belirteç ile yapıldıēının bilinmesi gerekmektedir. Çünkü plazmadaki BNP seviyesi tespit edilirken NT-proBNP ya da BNP ölçümü yapılabilmektedir. Bir diēer nokta ise kadınlarda ve yaşlı hastalarda NT-proBNP ve BNP'nin seviyesinin daha yüksek olduēunu bildiren araştırmalar olduēu göz önüne alınmalıdır (82).

BNP parametresinin etkilerinin farkına varılmasıyla, bu etkilerinin tedavi yönetiminde de kullanılma düşüncesi ortaya çıkmış ve bu sebeple BNP'nin sentetik molekülleri üreilmeye başlanmıştır. Nesiritid olarak bilinen ilaç, 32 aminoasitli, endojen salınım gösteren, BNP'nin rekombinant halidir. Bu ilacın dekompanse kalp yetmezliēinde (DKY)'de, Amerikan Besin ve Gıda Dairesi (FDA), tarafından 2001

yılında kullanılmasına onay vermiştir (89-91). Vazodilatör etkisi olan bu peptid kardiyak art yük ve ön yükü azaltır, inotropik etkiler olmadan kalp atımını arttırır ritim bozukluğuna sebep olmaz. Pulmoner kapiller basıncı düşürür (92-94). Bu etkilerin sonucunda DKY mevcut olan hastada konjesyon azalır ve sol ventrikül dolum basıncı normale döner (91, 95, 96).

BNP parametresi günümüzde sadece tanı ve tedavi için değil aynı zamanda tedavi etkinliği açısından da kullanılan bir natriüretik peptiddir. Laboratuvar sonucunda 100 pg/mL üzerinde seyreden BNP, kalp yetmezliğinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bu değer kalp yetersizliği olan bireylerde, beraberinde nefes darlığı da varsa 1000 pg/mL seviyelerinde ölçülmektedir (97). Bu durumdaki hastalara uygun tedavi verildiğinde, volüm yükünün azalması ve kalp fonksiyonunun düzelmesiyle BNP seviyesi giderek düşmektedir (98). BNP seviyesi 700 pg/mL ve üzerinde seyrederken çabuk bir şekilde tedavi uygulanıp BNP seviyesinin 500 pg/mL altına düşmesini taburculuk için bir kriter olarak kabul eden bazı klinisyenler mevcuttur. Fakat kronik kalp yetersizliği olan bireylerde BNP'nin eşik değer olarak kabul edilen 100 pg/mL seviyesine inmesi her zaman mümkün değildir (97).

#### **2.3.4. C-tip Natriüretik Peptid**

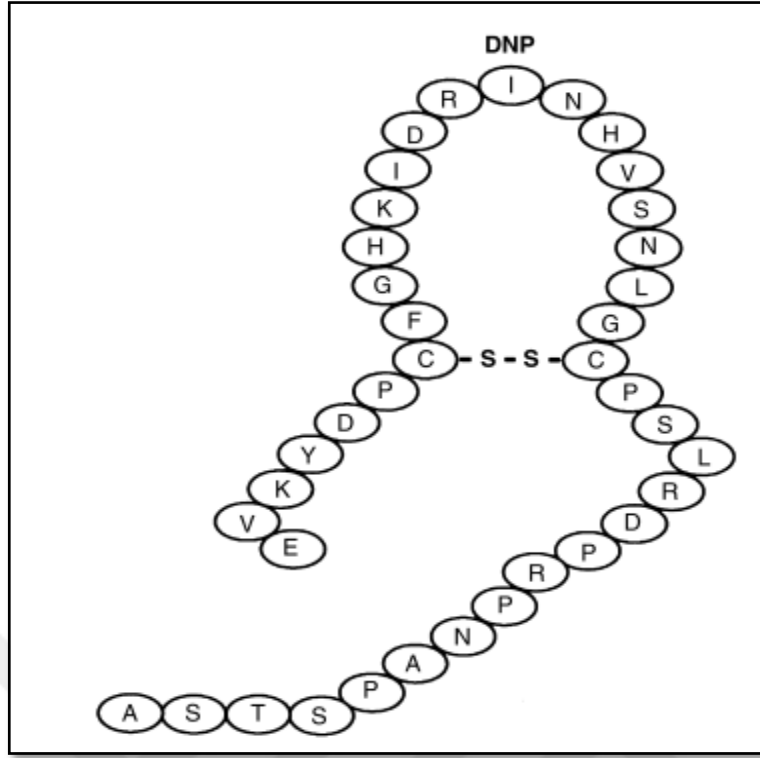
CNP'nin domuz beyninden ilk izole edildiği zaman (99) bu peptidin merkezi sinir sisteminde (MSS) bulunan bir nörotransmitter olduğu düşünülmekteydi. Fakat yapılan araştırmalarda, bu bileşiğin özellikle damarların endotel hücrelerinde fazla miktarda mevcut olduğu ve vasküler yapıların regülasyonunda etkisi tespit edilmiştir (100-103). CNP, genel olarak vasküler dokularda ve MSS'de eksprese edilirken, BNP ve ANP'nin aksine kardiyak dokularda oldukça az seviyelerde bulunmaktadır (99). CNP ve özgül reseptörü olan NPA-B'nin kalp hücrelerinde tespit edilmesi, CNP'nin üretiminde kalbin önemli bir etkisinin olduğu ve CNP'nin kardiyovasküler fizyopatolojide etkili olabileceği düşüncesini desteklemektedir (100). CNP iki farklı peptid olarak bulunur. Bu peptidler 53 ve 22 aminoasitli olarak tanımlanmaktadır. CNP'nin 22 aminoasitli olanı 53 aminoasitli olanına göre daha fazla bulunmaktadır ve daha etkili bir peptid olarak bilinmektedir (4). Yapısal olarak CNP, ANP'ye daha çok benzemektedir. CNP'nin karboksi terminal kuyruğunun olmaması ANP'den ayıran

özelliğidir (62). (Şekil 1). CNP, etkisini dolaşıma geçtikten sonra NPA-B reseptörleriyle hücrelerdeki cGMP'nin sentezine katkıda bulunarak gerçekleştirilmektedir (104).

CNP ve onun spesifik reseptörü NPA-B'nin kalp yetmezliğindeki etkisi tam olarak ortaya çıkartılamamıştır (100). Fakat kalp ve damar sisteminde, vasküler yapıları genişlettiği, vasküler düz kas proliferasyonu ve endotel hücre migrasyonunu inhibe etmesi bilinen etkilerindendir. Son yapılan çalışmalarda, CNP'nin kalbin kasılması üzerine olumlu etkisiyle birlikte dromotropik ve miyokardiyal gevşeme (lüsitropik) etkilerinin de olduğu raporlanmıştır (100, 105). Bu sonuçlara rağmen CNP'nin kalp koruyucu etkisi tartışmalıdır (106).

#### **2.3.5. D-tip Natriüretik Peptid**

Dendroaspis natriüretik peptid (DNP), natriüretik peptidler içerisinde yeni yeni bulunan bir bileşendir. İnsanlarda dolaşımda bulunmaktadır. Bu peptid 38 aminoasitten oluşmaktadır. Yapısında bulunan 17 aminoasitli disülfid halkası, diğer natriüretik peptidlerle benzerlik gösterir (107). DNP bileşeni ilk olarak yeşil mamba yılanının zehrinden elde edilmiştir (108). DNP'nin fizyolojik etkileri konusundaki araştırmalar, genital, kardiyovasküler ve üriner sistem üzerinde yoğunlaşmıştır (109). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda diğer peptidlerde de olduğu gibi damarlarda dilatasyon yaptığı, diüretik ve natriüretik etkilerinin de olduğu gösterilmiştir (107, 108, 110). DNP'nin kardiyovasküler sisteme etkileri için yapılan araştırmalarda konjestif kalp yetmezliğinde plazmadaki seviyelerinin arttığı tespit edildiği halde, DNP'nin kardiyak fonksiyonlar için etkileri tam olarak ortaya çıkartılamamıştır (111). DNP'nin plazmadaki seviyesi sağlıklı kişilerde 6 pg/mL'dir. 2-11 pg/mL arasındaki değer ise normal olarak kabul edilmiştir. Kalp yetmezliğinde 3-200 pg/mL seviyelerinde olan DNP'nin bu hastalıkta ortalama 37 pg/mL seviyesinde olduğu tespit edilmiştir (112).



Şekil 3. DNP'nin yapısı (112).

### 2.3.6. BNP ve NT-proBNP'nin Klinikte Önemi

#### 2.3.6.1. Kalp Yetmezliği ve Dispnenin Ayırıcı Tanısı

Acil servise başvurularda hastalarda görülen en sık semptomlardan birisi de dispnedir. Tanının doğru ve hızlı konulması tedavinin uygunluğu açısından değerlidir. Acil ortamında nedenin belirlenmesi zor olabilir; çünkü dispne primer pulmoner hastalıklarda, KY'nde ya da başka sebeplerle gelişebilmektedir (113). NT-proBNP ve BNP dispnenin pulmoner sebeplerini kardiyak sebeplerinden ayırt etmede kullanılabilir (114). Kalp yetmezliğine bağlı dispnenin ayırıcı tanısında BNP % 90 sensitivite ve %76 spesifiteye sahiptir (115). "ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Departman" adlı çalışmada bir merkeze nefes darlığı ile başvuruda bulunan 600 hasta bireyde NT proBNP parametresi incelenmiştir. NT-proBNP parametresi 300 pg / ml'lik eşik değeri ile akut gelişen kalp yetmezliğinin dışlanması için % 99 düzeyinde negatif prediktif değere sahiptir. NT-proBNP parametresinde artış olması, akut gelişen kalp yetmezliğinin tanısının en kuvvetli bağımsız belirleyicisi olarak değerlendirilebilir (116). 2002 yılında yapılan bir çalışmada

serumda ölçülen BNP seviyeleri, New York kalp derneği (NHYA) sınıflamasına göre kalp yetmezliğinin şiddeti ile pozitif korelasyon göstermiştir (115). BNP hızlı ve kolay bir testtir, ekokardiyogramda (EKO) kalbin sol ventrikülünde fonksiyon bozukluğunun yokluğunu veya varlığını tahmin etmede güvenilir bir testtir. Bazı bireylerde BNP seviyesinin normal olması EKO ihtiyacını ortadan kaldırabilir (117). Acil serviste hızlı bir şekilde BNP parametresinin ölçülmesi, akut nefes darlığı ile gelen hastaların değerlendirilmesinde ve tedavisinde yarar sağlamış olup taburcu olma süresinde ve tedavinin toplam maliyetinde azalmanın oluşmasına katkı sağlamıştır (118). Kanada' da yapılan çok merkezli bir çalışmada, dispne ile acil servislere başvuran hasta bireylerde kalp yetmezliği tanısını desteklemek amacıyla NT-proBNP parametresinin dahil edilmesi, acil serviste bulunma süresinin %21 kısalmasına, 60 gün içinde servis yatışı oranının %35 azalmasına ve genel tedavi maliyetlerinin azalmasına sebep olduğu gösterilmiştir (119).

#### **2.3.6.2. BNP ve NT-proBNP'nin Prognozdaki Önemi:**

Koroner arter hastalığı olan ya da olmayan akut kalp yetmezliği hastalarında BNP ve NT-proBNP parametreleri bağımsız ve kuvvetli prognostik göstergeler olarak bilinmektedir (114). Hastaneye başvuru sırasında BNP parametresinin yüksek seviyesi, diğer laboratuvar parametreleri ve klinik durumlardan bağımsız olarak düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFrEF) ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde (HFpEF) hastane içi mortalitenin önemli bir göstergesidir (120). Kalp yetmezliği olan hastalarda serum BNP parametresinde her 100 pg/ml'lik bir artış durumunda, %35 oranında ölüm riskinde rölatif bir artış olduğu bulunmuştur (121). NT-proBNP ve BNP parametrelerinin mortaliteyi göstermede seri ölçümlerinin tek bir ölçümden daha iyi olduğu gösterilmiştir (122).

Akut koroner sendromu olan hastanın hastane başvurusunda veya serviste takibi sırasında ölçülen BNP parametresi prognostik açıdan uzun ve kısa vadede benzerlik göstermektedir (61). Başarılı bir tedavi sonrasında BNP parametresinin ölçülmesi, anjina pektoris olan hastalarda anjinal atakların tekrarını öngörmede klinik olarak faydalıdır (123).

NT-proBNP parametresinin arteriyel hipertansiyonda, korunmuş sol ventrikül kütlesi ve sol ventrikül fonksiyonu olan hastalarda dahi gelecekteki kardiyovasküler patolojilerin prognostik açıdan çok güçlü bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (124).

#### **2.3.6.3. BNP/ NT-proBNP 'nin tedavi izlemindeki yeri:**

Kalp yetmezliğinin kanıtlanmış olan tedavilerinin nasıl uygulanması gerektiği ve tedavi dozajının ayarlanması konusunda belirsizlikler mevcuttur. Tedavide yeni ajanların artışıyla tedavi daha komplike hale gelmiştir. Etkili bir kalp yetmezliği tedavisi klinik ve hemodinamik açıdan iyileşme, morbidite ve mortalitede azalma, natriüretik peptidlerin plazmadaki seviyelerinde azalma ile ilişkilidir (113). Kronik kalp yetmezliği olan ayaktan hastalarda yapılan bir çok çalışmada BNP rehberliğinde gerçekleştirilen tedavilerin kullanılmasıyla birlikte hasta bireylerin sonuçlarında iyileşme saptanmıştır (125). NT-proBNP parametresiyle yapılan bir çalışmada dekompanse kalp yetmezliği mevcut olan hastalarda natriüretik peptid seviyelerinde %21 azalma ve semptomları tamamen gerilemiş hastalarda % 56 azalma olduğu ortaya çıkartılmıştır (126).

Plazma NT-proBNP ve BNP ile eş zamanlı hemodinamik ölçümler ve sol ventrikül sistolik fonksiyon göstergeleri arasındaki korelasyonun iyi bir şekilde belgelenmiş olması sebebiyle, BNP parametresinin seri ölçümlerine göre kalp yetmezliği tedavisinin düzenlenmesi mümkündür (113). NT-proBNP ve BNP seviyeleri, beta blokerler, aldosteron antagonistleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri gibi ilaç tedavileriyle düştüğü gibi kalp yetmezliğinde mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış olan kardiyak resenkronizasyon tedavisinde de düşmektedir (127).

### 3. MATERYAL METOD

Çalışmamıza Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitesinde ve servislerde 2023 yılı mart ve ağustos ayları arasında hipervolemi ön tanısı ile hastaneye yatırılan hastalar dahil edildi. Çalışmadan dışlanma kriterleri olarak hipervolemi tanısı kesin olmayan ya da kesinleştirilemeyen hastalar, düşük ejeksiyon fraksiyonlu, orta ve ileri kalp kapak hastalığı bulunan hastalar, 18 yaşın altında olanlar çocuk hastalar, aldığı çıkardığı takibi veya kilo takibi yapılamayacak durumda olan hastalar olarak belirlendi. Çalışmaya dâhil edilme kriterleri ise hipervolemik, ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu %55 ve üzeri olan, orta ve ileri kalp kapak patolojisi olmayan, proBNP tetkiki yapılmış erişkin tüm hastalar olarak tasarlandı.

Çalışmada hastalarının yaş, cinsiyet, ek hastalıkları, hangi servislerde yattığı, yatış süresi boyunca aldığı çıkardığı takibi, toplam sıvı balansı, fizik muayenede hipervolemi düşündüren patolojik bulguları, serum NT-proBNP, kreatinin albümin, sodyum düzeyleri, hemoglobin laboratuvar parametreleri, akciğer görüntülemeleri, varsa toraks tomografileri ve ekokardiyografi bulguları kayıt altına alındı.

Çalışmada değerlendirdiğimiz biyokimyasal parametrelerden kreatinin Roche cobas 6000 serisi c501 modülünde jaffe metodu ile, hemoglobin Sysmex XN-1000 hemogram cihazında sodyum lauril sülfat (SLS) spektrofotometrik yöntemle, NT-proBNP Roche cobas 6000 serisi e601 modülünde sandviç ECLIA yöntemiyle, albumin Roche cobas 6000 serisi c501 modülünde bromkrezol yeşili (BCG) kolorimetrik metodla, sodyum Roche cobas 6000 serisi c501 modülünde indirekt ISE yöntemiyle çalışıldı.

Katılımcıların volüm durumları; fizik muayene bulguları, aldığı çıkardığı sıvı takibi, akciğer görüntülemeleri ve EKO ile değerlendirildi. Hipervolemi tanısı, hastalardan diüretik veya ultrafiltrasyon yöntemi ile sıvı uzaklaştırıldıktan sonra klinik ve laboratuvar olarak düzelme şeklinde kesinleştirildi. Hipervolemi tanısı kesin olan hastaların tedavi başlanmadan hemen önceki Nt-proBNP düzeyi değerlendirmeye alındı. Hipervolemi tedavisi sırasında ise tüm hastaların aldığı çıkardığı takibi kümülatif olarak kaydedildi. Hastane yatışı sırasında sıvı balansı artıda kalıp



hipervolemiye giren hastalar da çalışmamıza dahil edildi. Bu hastaların Nt-ProBNP düzeyi hipervoleminin tanındığı ve tedavinin başlandığı gün bakıldı. Hipervolemisi olan ve çalışmaya dahil edilen hastaların hepsinde ekokardiyografik bulgular not edildi. Yatışı esnasındaki ilk Nt-proBNP bakıldığı tarihteki serum albümin, sodyum, kreatinin ve kan sayımındaki hemoglobin düzeyleri de incelendi. Çalışmaya dahil olan hastalardan takip süresi içerisinde exitus olanlar not edildi ve hipervolemi açısından diğer hastalarla karşılaştırıldı.

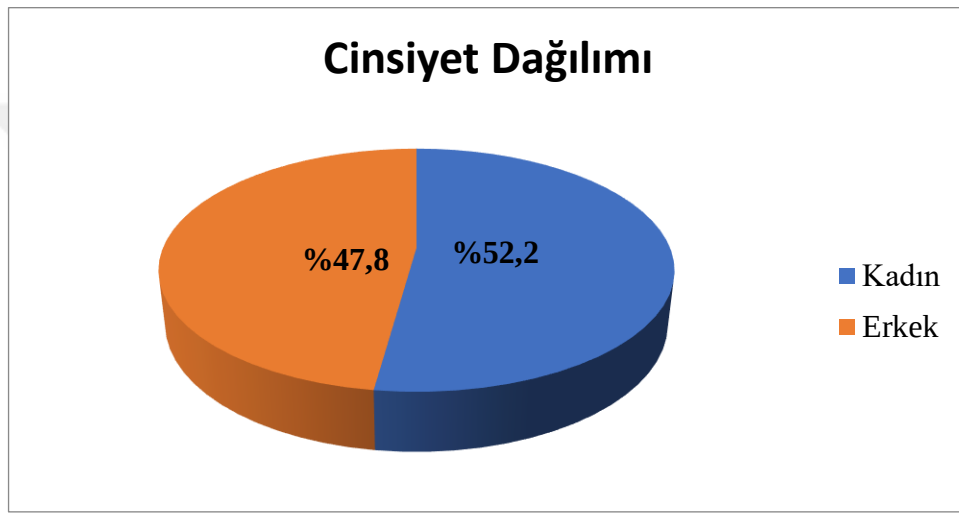
Çalışmamız 02.03.2023 tarihli etik kurul toplantısında görüşülmüş olup 23-KAEK-043 kayıt numaralı ‘Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu ve İleri Kalp Kapak Patolojisi Olmayan Hastalarda Hipervolemi Belirteci Olarak Serum NT-proBNP Kullanılabilir mi?’ adıyla etik kurul onayı alınarak yapıldı.

### **İstatiksel Analiz**

Elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarıldıktan sonra, hastalara ait nicel ve nitel veriler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, ortanca ve çeyreklikler gibi tanımlayıcı istatistiklerle incelendi. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu, Kolmogorov-Smirnov Testi, histogram grafiği, basıklık ve çarpıklık değerleri ile test edildi. Normal dağılım varsayımını sağlayan verilerin önemlilik analizinde bağımsız gruplarda t testi normal dağılım varsayımını sağlamayanların önemlilik analizinde ise Mann-Whitney U ve Wilcoxon işaretli sıralar testleri kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson ki-kare testi ve Fisher’in kesin ki kare testi kullanıldı. Ki-kare testlerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilen değişkenler ileri analiz olarak Binary lojistik regresyon analizine tabi tutularak, gerçek bir anlamlılık olup olmadığı, karıştırıcı faktör varlığı test edildi. Hipervolemideki artışa hastanede kalınan günler boyunca katkıda bulunan bağımsız değişkenlerin incelenmesinde ise Cox regresyon analizi kullanıldı. Bahsi geçen bu istatistiksel yöntemler için IBM SPSS (Statistical Package for The Social Sciences) Statistics 29.0 paket programı kullanıldı ve  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Bu çalışmada MART 2023 ve AĞUSTOS 2023 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Hastanesi servislerinde ve yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hipervolemik, 18 yaş ve üstü hastaların klinik verileri, hastaların seyri prospektif olarak incelenip değerlendirildi. Çalışmaya 69 hasta dahil edildi. Araştırmaya dâhil edilen hastaların %52,2'si (n=36) kadın, %47,8'i (n=33) erkekti (Şekil 4).



Şekil 4. Hastaların cinsiyet dağılımı (%)

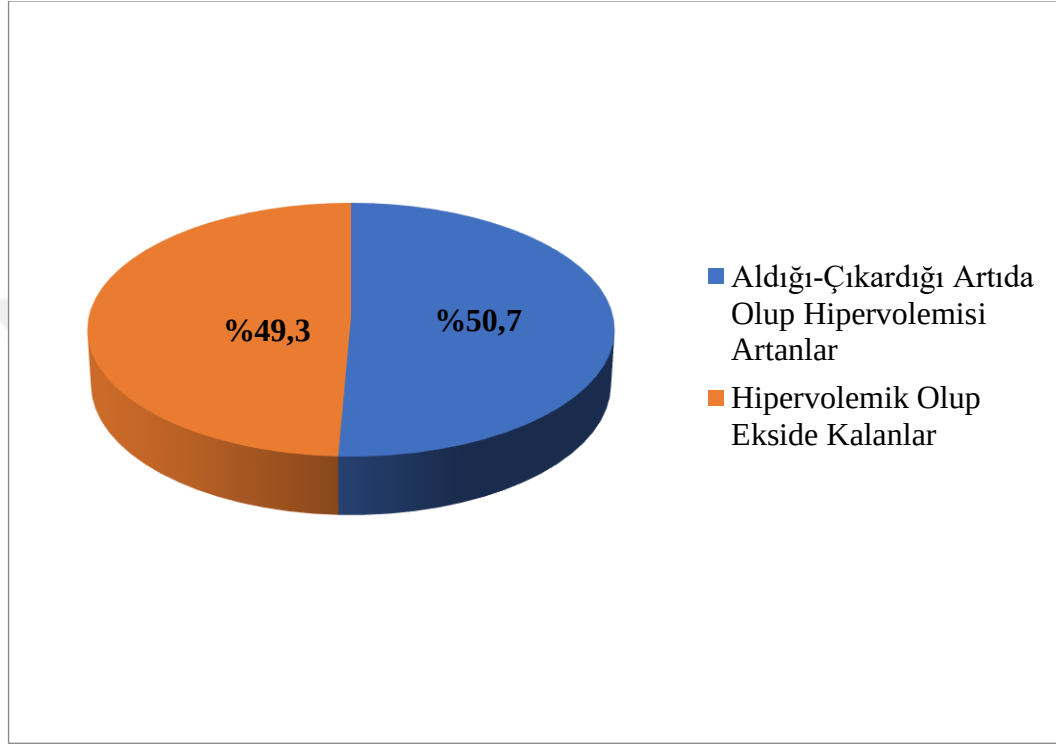
Araştırmaya dâhil edilen hastaların ortalama yaşı 69,80, en genç hasta 30, en yaşlı hasta ise 91 yaşında idi. Hastaların 39'u (%56,5) yoğun bakım ünitesinde, 10'u (%14,5) iç hastalıkları servisinde, 5'i (%7,2) nefroloji servisinde takip edilirken %26,1'ine (n=15) de diğer servislerde takip edildi. Yoğun bakım ünitesinde olan hastaların %7,69'u (n=3) koroner yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Çalışmada takip edilen hastaların 46'sı (%66,7) hayatta iken 23'ü (%33,3) öldü.

Hipervolemi ile takip edilen hastaların %71'inin (n=49) hipertansiyonu, %40,6'sının (n=28) diabetes mellitusu, %29'unun (n=20) koroner arter hastalığı ve %34,8'inin akut böbrek hastalığı, %29'unun (n=20) da kronik böbrek hastalığı mevcuttu. Yalnızca 1 (%1,4) hastada pulmoner emboli varken %91,3'ünde (n=63) de akciğer görüntülemesinde efüzyon vardı (Tablo 5). Hastaların %71'inde (n=49) pretibial ödem vardı.

Tablo 5. Hastalara ait tanımlayıcı değişkenlerin dağılımı

| <b>Değişken</b>                            | <b>n</b> | <b>%</b> |
|--------------------------------------------|----------|----------|
| <b>Hastanın Tedavi Gördüğü Servis</b>      |          |          |
| Yoğun Bakım Ünitesi                        | 36       | 52,2     |
| İç Hastalıkları Servisi                    | 10       | 14,5     |
| Nefroloji Servisi                          | 5        | 7,2      |
| Gastroenteroloji Servisi                   | 6        | 8,7      |
| Onkoloji Servisi                           | 2        | 2,9      |
| Göğüs Hastalıkları Servisi                 | 5        | 7,2      |
| Kardiyoloji Servisi                        | 2        | 2,9      |
| Koroner Yoğun Bakım Ünitesi                | 3        | 4,3      |
| <b>Hastanın Mevcut Durumu</b>              |          |          |
| Yaşıyor                                    | 46       | 66,7     |
| Exitus                                     | 23       | 33,3     |
| <b>Hipertansiyon</b>                       |          |          |
| Yok                                        | 20       | 29,0     |
| Var                                        | 49       | 71,0     |
| <b>Diabetes Mellitus</b>                   |          |          |
| Yok                                        | 41       | 59,4     |
| Var                                        | 28       | 40,6     |
| <b>Koroner Arter Hastalığı</b>             |          |          |
| Yok                                        | 49       | 71,0     |
| Var                                        | 20       | 29,0     |
| <b>Atriyal Fibrilasyon</b>                 |          |          |
| Yok                                        | 57       | 82,6     |
| Var                                        | 12       | 17,4     |
| <b>Serebrovasküler Hastalık</b>            |          |          |
| Yok                                        | 54       | 78,3     |
| Var                                        | 15       | 21,7     |
| <b>Böbrek Yetmezliği</b>                   |          |          |
| Yok                                        | 25       | 36,2     |
| Akut Böbrek Yetmezliği                     | 24       | 34,8     |
| Kronik Böbrek Yetmezliği                   | 20       | 29,0     |
| <b>Pulmoner Emboli</b>                     |          |          |
| Yok                                        | 68       | 98,6     |
| Var                                        | 1        | 1,4      |
| <b>Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı</b> |          |          |
| Yok                                        | 65       | 94,2     |
| Var                                        | 4        | 5,8      |
| <b>Karaciğer Sirozu</b>                    |          |          |
| Yok                                        | 64       | 92,8     |
| Var                                        | 5        | 7,2      |
| <b>Akciğer Effüzyonu</b>                   |          |          |
| Yok                                        | 6        | 8,7      |
| Var                                        | 63       | 91,3     |

Hastaneye yatışları yapıldıktan sonra aldığı sıvı ve çıkardığı idrar miktarı arasındaki fark artıda olan 35 (%50,7) hastanın hipervolemisi artarken hipervolemik olan 34 (%49,3) hastanın ise aldığı sıvı ve çıkardığı idrar miktarı arasındaki fark eksiye kaldı. (Şekil 5).



Şekil 5. Hastaların hipervolemi durumları

Hipervolemi ile takip edilen hastaların ortalama NT-proBNP değeri  $8091,18 \pm 10600,57$  pg/mL olarak saptandı. Kontrol NT-proBNP'si bakılan 35 hastanın ortalama NT-proBNP'si ise  $9813,74 \pm 11206,99$  pg/mL olarak saptandı. Hastaların minimum ejeksiyon fraksiyonu (EF) %55, maksimum EF'si %65'ti. Ortalama kreatinin değeri  $2,31 \pm 2,10$  mg/dL, ortalama albümin değeri  $2,97 \pm 0,78$  gr/dL'di. Hastaların aldığı çıkardığı sıvı balansı en az -20000, en çok 56230 olarak saptandı. 31 hastanın pulmoner arter basıncı (PAB)'ı normalken 38 hastanın ortalama PAB değeri  $36,18 \pm 9,26$  olarak saptandı. (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların yaş, hastanede kaldıkları gün sayıları ve laboratuvar değerlerinin dağılımı

| Değişken                     | n  | Ort±SS           | Minimum | Maksimum | Medyan[%25-%75]    |
|------------------------------|----|------------------|---------|----------|--------------------|
| Yaş                          | 69 | 69,80±12,45      | 30      | 91       | 71[64-78]          |
| NT-proBNP                    | 69 | 8091,18±10600,57 | 67      | 35000    | 3059[1294-8095]    |
| Kontrol- NT-proBNP           | 35 | 9813,74±11206,99 | 72      | 35000    | 5533[1474-14386,5] |
| Ejeksiyon Fraksiyonu (EKO)   | 69 | 57,83±2,64       | 55      | 65       | 60[55-60]          |
| Pulmoner Arter Basıncı (PAB) | 38 | 36,18±9,26       | 25      | 65       | 35[30-40]          |
| Kreatinin                    | 69 | 2,31±2,10        | 0       | 10       | 1,40[0,86-2,98]    |
| Sodyum                       | 69 | 136,68±5,88      | 119     | 150      | 137[133-141]       |
| Albümin                      | 69 | 2,97±0,78        | 1,6     | 4,63     | 2,90[2,37-3,52]    |
| Hemoglobin                   | 69 | 9,61±1,92        | 7       | 14       | 9,40[7,90-10,60]   |
| Aldığı-Çıkardığı             | 69 | 4786,09±15548,62 | -20000  | 56230    | 250[-3600-8540]    |
| Hastanede Yatılan Gün        | 69 | 17,78±20,67      | 1       | 117      | 13[4-21]           |

Ort: ortalama, SS: Standart sapma

Tablo 7’de hastaların bazı tanımlayıcı değişkenleri ile hipervolemi durumlarının karşılaştırılması sunulmaktadır. Kadınların %58,3’ü erkeklerin de %39,4’ü hipervolemik olup ekside kaldığı halde aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,116). Yoğun bakım servislerinde yatan hastaların hipervolemisinin servislerde yatan hastalara göre anlamlı düzeyde artış gösterdiği saptandı (p:<0,001). Yine ölen hastaların hayatta olanlara göre hipervolemisinin anlamlı düzeyde arttığı görüldü (p<0,001). Hipertansiyonu olmayan ve serebrovasküler hastalığı olanların hipervolemisinin arttığı saptandı (sırasıyla p:0,041; 0,010).

Tablo 7. Hastaların tanımlayıcı değişkenlerine göre hipervolemi durumlarındaki değişimler

| Değişkenler                                | Hipervolemik Olup<br>Ekside Kalanlar | Artıda Olup<br>Hipervolemisi Artanlar | X <sup>2</sup>      | p       |
|--------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------|---------|
|                                            | n(%)                                 | n(%)                                  |                     |         |
| <b>Cinsiyet</b>                            |                                      |                                       |                     |         |
| Kadın                                      | 21(58,3)                             | 15(41,7)                              | 2,471 <sup>a</sup>  | 0,116   |
| Erkek                                      | 13(39,4)                             | 20(60,6)                              |                     |         |
| <b>Hastanın Tedavi Gördüğü Servis</b>      |                                      |                                       |                     |         |
| Yoğun Bakım Ünitesi                        | 9(23,1)                              | 30(76,9)                              | 24,632 <sup>a</sup> | <0,001* |
| Servis                                     | 25(83,3)                             | 5(16,7)                               |                     |         |
| <b>Hastanın Mevcut Durumu</b>              |                                      |                                       |                     |         |
| Yaşıyor                                    | 33(71,7)                             | 13(28,3)                              | 27,861 <sup>a</sup> | <0,001* |
| Exitus                                     | 1(4,3)                               | 22(95,7)                              |                     |         |
| <b>Hipertansiyon</b>                       |                                      |                                       |                     |         |
| Yok                                        | 6(30)                                | 14(70)                                | 4,186 <sup>a</sup>  | 0,041*  |
| Var                                        | 28(57,1)                             | 21(42,9)                              |                     |         |
| <b>Diabetes Mellitus</b>                   |                                      |                                       |                     |         |
| Yok                                        | 21(51,2)                             | 20(48,8)                              | 0,153 <sup>a</sup>  | 0,696   |
| Var                                        | 13(46,4)                             | 15(53,6)                              |                     |         |
| <b>Koroner Arter Hastalığı</b>             |                                      |                                       |                     |         |
| Yok                                        | 23(46,9)                             | 26(53,1)                              | 0,369 <sup>a</sup>  | 0,543   |
| Var                                        | 11(55)                               | 9(45)                                 |                     |         |
| <b>Atriyal Fibrilasyon</b>                 |                                      |                                       |                     |         |
| Yok                                        | 28(49,1)                             | 29(50,9)                              | 0,003 <sup>a</sup>  | 0,956   |
| Var                                        | 6(50)                                | 6(50)                                 |                     |         |
| <b>Serebrovasküler Hastalık</b>            |                                      |                                       |                     |         |
| Yok                                        | 31(57,4)                             | 23(42,6)                              | 6,572 <sup>a</sup>  | 0,010*  |
| Var                                        | 3(20)                                | 12(80)                                |                     |         |
| <b>Böbrek Yetmezliği</b>                   |                                      |                                       |                     |         |
| Yok                                        | 13(52)                               | 12(48)                                | 2,326 <sup>a</sup>  | 0,313   |
| Akut Böbrek Yetmezliği                     | 9(37,5)                              | 15(62,5)                              |                     |         |
| Kronik Böbrek Yetmezliği                   | 12(60)                               | 8(40)                                 |                     |         |
| <b>Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı</b> |                                      |                                       |                     |         |
| Yok                                        | 31(47,7)                             | 34(52,3)                              | 1,124 <sup>b</sup>  | 0,356   |
| Var                                        | 3(75)                                | 1(25)                                 |                     |         |
| <b>Karaciğer Sirozu</b>                    |                                      |                                       |                     |         |
| Yok                                        | 30(46,9)                             | 34(53,1)                              | 2,036 <sup>b</sup>  | 0,198   |
| Var                                        | 4(80)                                | 1(20)                                 |                     |         |
| <b>Pretibial Ödem</b>                      |                                      |                                       |                     |         |
| Yok                                        | 9(45)                                | 11(55)                                | 0,206 <sup>a</sup>  | 0,650   |
| Var                                        | 25(51)                               | 24(49)                                |                     |         |
| <b>Akciğer Effüzyonu</b>                   |                                      |                                       |                     |         |
| Yok                                        | 4(66,7)                              | 2(33,3)                               | 0,795 <sup>b</sup>  | 0,428   |
| Var                                        | 30(47,6)                             | 33(52,4)                              |                     |         |

\*p<0,05; <sup>a</sup> Pearson ki-kare testi; <sup>b</sup> Fisher'in kesin ki-kare testi

Hipervolemik olup ekside kalanlar ile artıda olup hipervolemisi artanların arasında albümin değerleri, aldığı sıvı ile çıkardığı idrar miktarı ve hastanede yatılan gün açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. (sırasıyla  $p<0,001$ ;  $<0,001$ ;  $0,002$ ) (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların hipervolemi durumlarındaki değişime göre yaş, hastanede kalış süresi, aldığı-çıkardığı ve bazı laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

| Değişken              | Hipervolemik Olup<br>Ekside Kalanlar (n=34) | Artıda Olup<br>Hipervolemisi Artanlar (n=35) | t      | p                 |
|-----------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|--------|-------------------|
|                       | Ort±Ss                                      | Ort±Ss                                       |        |                   |
| Yaş                   | 69,47±9,43                                  | 70,11±11,95                                  | -0,215 | 0,831             |
| Albümin               | 3,31±0,69                                   | 2,64±0,72                                    | 3,929  | <b>&lt;0,001*</b> |
| Hemoglobin            | 9,89±2,19                                   | 9,33±1,59                                    | 1,218  | 0,228             |
| Aldığı-Çıkardığı      | -5342,65±5460,35                            | 14625,43±15554,89                            | -7,022 | <b>&lt;0,001*</b> |
| Hastanede Yatılan Gün | 10,24±9,02                                  | 25,11±25,75                                  | -3,221 | <b>0,002*</b>     |

\* $p<0,05$ ; t: Bağımsız gruplarda t testi

Hipervolemik olup ekside kalan hastaların NT-proBNP değerleri kontrol NT-proBNP değerlerine göre istatistiksel olarak önemli ölçüde farklılık gösterdi ( $p:0,012$ ). Toplam sıvı balansı ekside kalanların NT-proBNP değerlerinde azalma saptandı. Artıda olup hipervolemisi artanların da benzer şekilde NT-proBNP değerleri arasında anlamlı farklılık mevcut olduğu saptandı. ( $p:0,046$ ) Sıvı balansı artıda kalanların NT-proBNP değerlerinde artış saptandı. (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların hipervolemi durumlarındaki değişime göre PROBNP değerlerinin karşılaştırılması

| Değişken  | Hipervolemik Olup Ekside Kalanlar |                 |        |               | Artıda Olup Hipervolemisi Artanlar |                  |        |               |
|-----------|-----------------------------------|-----------------|--------|---------------|------------------------------------|------------------|--------|---------------|
|           | n                                 | Medyan[%25-%75] | Z      | p             | n                                  | Medyan[%25-%75]  | Z      | p             |
| NT-proBNP | 34                                | 2156[648-7500]  | -2,517 | <b>0,012*</b> | 35                                 | 4805[2326-10107] | -1,999 | <b>0,046*</b> |
| Kontrol   |                                   |                 |        |               |                                    |                  |        |               |
| NT-proBNP | 14                                | 2096[683-14098] |        |               | 21                                 | 6458[2113-14675] |        |               |

\* $p<0,05$ ; Z: Wilcoxon işaretli sıralar testi

Hastaların hastanede yatış süreleri boyunca, yaş bağımsız değişkenin hipervolemilerindeki artışta anlamlı bir etkisinin olduğu görüldü (p:0,031). Yine yatış süreleri boyunca hipertansiyonu olanların olmayanlara göre 3,66 kat, kronik böbrek yetmezliği olanların da böbrek yetmezliği olmayanlara göre 3,94 kat daha az hipervolemilerinde artış oldu (sırasıyla p:0,006; 0,020). DM'lu hastaların hipervolemilerinde DM'u olmayanlara göre 3 kat daha fazla artış olduğu belirlendi (p:0,032) (Tablo 10).

Yatış süresi boyunca NT-proBNP değeri 2015-5999 pg/mL aralığında olanların 67-1579 pg/mL aralığında olanlara göre 1,29 kat daha fazla, 6504-35000 pg/mL aralığında olanların yine 67-1579 pg/mL aralığında olanlara göre 1,55 kat daha fazla hipervolemilerinde artış meydana gelmesine rağmen aradaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p:0,639; 0,442) (Tablo 10).



Tablo 10. Aldığı sıvı ve çıkardığı idrar miktarı artıda olan ve izleminde hipervolemisi artan hastaların hipervolemilerindeki artışa katkıda bulunabilecek bağımsız değişkenlerin cox regresyon analizi ile incelenmesi

| Bağımsız Değişkenler            | $\beta$       | Standart Hata | Wald  | p             | Odds Ratio | Alt   | Üst   |
|---------------------------------|---------------|---------------|-------|---------------|------------|-------|-------|
| <b>Yaş</b>                      | 0,039         | 0,018         | 4,649 | <b>0,031*</b> | 1,04       | 1,004 | 1,078 |
| <b>Cinsiyet</b>                 |               |               |       |               |            |       |       |
| Erkek                           | 0             |               |       |               |            |       |       |
| Kadın                           | -0,68         | 0,434         | 2,455 | 0,117         | 0,507      | 0,217 | 1,186 |
| <b>NT-PROBNP Değeri</b>         |               |               |       |               |            |       |       |
| 67-1579 aralığı                 | 0             |               |       |               |            |       |       |
| 2015-5999 aralığı               | 0,253         | 0,538         | 0,22  | 0,639         | 1,288      | 0,448 | 3,699 |
| 6504-35000 aralığı              | 0,438         | 0,569         | 0,592 | 0,442         | 1,549      | 0,508 | 4,723 |
| <b>Hipertansiyon</b>            |               |               |       |               |            |       |       |
| Yok                             | 0             |               |       |               |            |       |       |
| Var                             | -1,299        | 0,476         | 7,44  | <b>0,006*</b> | 0,273      | 0,107 | 0,694 |
| <b>Böbrek Yetmezliği</b>        |               |               |       |               |            |       |       |
| Yok                             | 0             |               |       |               |            |       |       |
| Akut Böbrek Yetmezliği          | 0,614         | 0,494         | 1,546 | 0,214         | 1,848      | 0,702 | 4,866 |
| Kronik Böbrek Yetmezliği        | -1,372        | 0,592         | 5,371 | <b>0,020*</b> | 0,254      | 0,079 | 0,809 |
| <b>Diabetes Mellitus</b>        |               |               |       |               |            |       |       |
| Yok                             | 0             |               |       |               |            |       |       |
| Var                             | 1,112         | 0,518         | 4,599 | <b>0,032*</b> | 3,04       | 1,1   | 8,398 |
| <b>Koroner Arter Hastalığı</b>  |               |               |       |               |            |       |       |
| Yok                             | 0             |               |       |               |            |       |       |
| Var                             | 0,497         | 0,527         | 0,889 | 0,346         | 1,644      | 0,585 | 4,623 |
| <b>2 Log Olabilirlik (-2LL)</b> | 183,066       |               |       |               |            |       |       |
| <b>X<sup>2</sup></b>            | 21,368        |               |       |               |            |       |       |
| <b>p</b>                        | <b>0,011*</b> |               |       |               |            |       |       |

\*p<0,05

NT-proBNP değerleri 5000 pg/mL'in altında ve üstünde olanlar arasında böbrek yetmezliğine sahip olma açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0,003). NT-proBNP>5000 pg/mL üstü olanların %85,7'sinin ABY ve KBY'si olduğu saptandı (Tablo 11).

Tablo 11. NT-proBNP değerleri 5000 pg/mL'in altında ve 5000 pg/mL'in üstünde olanların sahip oldukları hastalıkların karşılaştırılması

| Değişken                                   | NT-proBNP<5000(n=41) |      | NT-proBNP>5000(n=28) |      | X <sup>2</sup>      | p             |
|--------------------------------------------|----------------------|------|----------------------|------|---------------------|---------------|
|                                            | n                    | %    | n                    | %    |                     |               |
| <b>Hipertansiyon</b>                       |                      |      |                      |      |                     |               |
| Yok                                        | 12                   | 29,3 | 8                    | 28,6 | 0,004 <sup>a</sup>  | 0,950         |
| Var                                        | 29                   | 70,7 | 20                   | 71,4 |                     |               |
| <b>Diabetes Mellitus</b>                   |                      |      |                      |      |                     |               |
| Yok                                        | 24                   | 58,5 | 17                   | 60,7 | 0,033 <sup>a</sup>  | 0,856         |
| Var                                        | 17                   | 41,5 | 11                   | 39,3 |                     |               |
| <b>Koroner Arter Hastalığı</b>             |                      |      |                      |      |                     |               |
| Yok                                        | 28                   | 68,3 | 21                   | 75,0 | 0,364 <sup>a</sup>  | 0,546         |
| Var                                        | 13                   | 31,7 | 7                    | 25,0 |                     |               |
| <b>Atriyal Fibrilasyon</b>                 |                      |      |                      |      |                     |               |
| Yok                                        | 36                   | 87,8 | 21                   | 75,0 | 1,899 <sup>b</sup>  | 0,205         |
| Var                                        | 5                    | 12,2 | 7                    | 25,0 |                     |               |
| <b>Serebrovasküler Hastalık</b>            |                      |      |                      |      |                     |               |
| Yok                                        | 33                   | 80,5 | 21                   | 75,0 | 0,295 <sup>a</sup>  | 0,587         |
| Var                                        | 8                    | 19,5 | 7                    | 25,0 |                     |               |
| <b>Böbrek Yetmezliği</b>                   |                      |      |                      |      |                     |               |
| Yok                                        | 21                   | 51,2 | 4                    | 14,3 | 11,485 <sup>a</sup> | <b>0,003*</b> |
| Akut Böbrek Yetmezliği                     | 13                   | 31,7 | 11                   | 39,3 |                     |               |
| Kronik Böbrek Yetmezliği                   | 7                    | 17,1 | 13                   | 46,4 |                     |               |
| <b>Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı</b> |                      |      |                      |      |                     |               |
| Yok                                        | 39                   | 95,1 | 26                   | 92,9 | 0,156 <sup>b</sup>  | 0,538         |
| Var                                        | 2                    | 4,9  | 2                    | 7,1  |                     |               |
| <b>Karaciğer Sirozu</b>                    |                      |      |                      |      |                     |               |
| Yok                                        | 36                   | 87,8 | 28                   | 100  | 3,681 <sup>b</sup>  | 0,075         |
| Var                                        | 5                    | 12,2 | 0                    | 0    |                     |               |

\*<0,05; <sup>a</sup> Pearson ki-kare testi; <sup>b</sup> Fisher'in kesin ki-kare testi

NT-proBNP değerleri 5000 pg/mL'in altında ve üstünde olanlar arasında kreatinin, sodyum, albümin ve hemoglobin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. (Sırasıyla p<0,001; 0,010; 0,041; 0,003) (Tablo 12).

Tablo 12. NT-proBNP değerleri 5000 pg/mL'in altında ve 5000 pg/mL'in üstünde olanların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

|            | NT-PROBNP<5000(n=41) | NT-PROBNP>5000(n=28) |       |         |
|------------|----------------------|----------------------|-------|---------|
| Değişken   | Medyan[%25-%75]      | Medyan[%25-%75]      | M-W U | p       |
| Kreatinin  | 1,09[0,68-1,73]      | 3,04[1,25-5,13]      | 243,5 | <0,001* |
| Na         | 139[135-142]         | 135[132-138,50]      | 364,5 | 0,010*  |
| Albumin    | 3,19[2,41-3,62]      | 2,64[2,33-3,27]      | 406,5 | 0,041*  |
| Hemoglobin | 9,80[8,60-11,80]     | 8,10[7,70-9,71]      | 333   | 0,003*  |

\*p<0,05; M-W U: Mann Whitney U testi

## 5.TARTIŞMA

Bu çalışmamızda TOGÜ Tıp Fakültesinde yatan hipervolemili olup ejeksiyon fraksiyonu korunmuş ve ileri kalp kapak patolojisi olmayan hastalarda NT-proBNP parametresinin hipervolemi belirteci olup olmadığını araştırdık. Hipervolemik hastaların çoğu yoğun bakım ünitesinde takipli, en çok eşlik eden hastalığı hipertansiyon sonrasında ise böbrek yetmezliği olarak tespit edildi. Hipervolemisi olan hastaların çoğunluğunda fizik muayenede pretibial ödem mevcuttu.

Marjanovic ve arkadaşlarının 158 hipertansiyon hastasında yaptığı çalışmada hipervolemisi olanların hastaların çoğunluğu erkeklerden oluşmaktadır (70.3%) (128). Bizim yaptığımız çalışmada ise hipervolemili hastaların %52'si kadın hastalardan oluşmaktadır. Çalışmamızda hipervoleminin cinsiyete göre anlamlı farklılığı olmadığı saptanmıştır.

Hasta bireylerin volümlerinde oluşan değişiklikler bazı patolojiler altında çeşitli semptomlarla ortaya çıkmaktadır. Hastalardaki sıvı yükünün fazlalığı olarak tanımlanan hipervolemi, böbrek kalp ve karaciğer gibi organlarda yetmezlik gelişmesine, aşırı sıvı alımına ve iyatrojenik sıvı tedavileri gibi farklı klinik durumlarda görülebilmektedir (129). Hipervolemi mortalitenin direkt göstergesi olan bir durum olmasa da riskli hastalarda morbidite ve mortalite riskinde artışa neden olmaktadır (130). Vaara ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada hipertansiyon diyabet koroner arter hastalığı kronik böbrek yetmezliği gibi komorbiditesi bulunan hastalardan hipervolemisi olan 76 hastanın ölüm oranı %59.2 olarak saptanmıştır (131). Bizim bu çalışmamızda ise 69 adet hipervolemisi olan hastanın ölüm oranı %33 olarak tespit edildi. Çalışmamızda ölen hastaların hipervolemilerinin takip süresi boyunca hayatta olan hastalara oranla anlamlı düzeyde arttığı görüldü ( $p<0,001$ ). Çalışmamızdaki bu veriler hipervoleminin mortalite ile ilişkisi açısından önemli bilgiler vermektedir. Vaara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ölüm oranının daha fazla çıkması ise düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarının da çalışmaya dahil olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Oto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hemodiyaliz tedavisi alan ve hipervolemisi olan hastalarda ortalama serum Nt-proBNP seviyesi 10702 saptanmış olup (14) bizim çalışmamızda hipervolemili hastaların ortalama serum Nt-proBNP seviyesi 8091 pg/mL olarak tespit edilmiştir. Serum NT-proBNP seviyesi, kronik böbrek yetmezliği mevcut olan hastalarda artmaktadır (132). Serum NT-proBNP böbreklerden uzaklaştırılmaktadır (133). Bu sebeple oto ve arkadaşlarının çalışmasında sadece KBY tanılı hastalar olduğundan bizim çalışmamıza oranla NT-proBNP'nin artışı böbreklerdeki eliminasyonunda oluşan azalmaya bağlı olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda NT-proBNP değerleri 5000 pg/mL'in altında ve üstünde olanlar arasında böbrek yetmezliğine sahip olma açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. (p:0,003). Serum NT-proBNP 5000 pg/mL üstü olanların %85,7'sinin ABY ve KBY'si olduğu saptandı. Çalışmamızda kalp ejeksiyon fraksiyonu korunmuş ama böbrek yetmezliği olan hipervolemi hastalarının serum NT-proBNP değerlerinin artması net şekilde gösterilmiştir. Bir başka çalışmada Das ve arkadaşları (134) kronik böbrek yetmezliği olan ve kardiyak fonksiyon bozukluğu olmayan 2784 hastanın dahil olduğu bir çalışmada NT-proBNP anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda hipervoleminin sağlıklı bireylere oranla daha belirgin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Zaluska ve arkadaşlarının 145 sağlıklı ve KBY'li hastaları volüm yükü açısından ESS/TVS oranı ile karşılaştırdıkları çalışmalarında elde ettikleri veriler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (135). Bizim çalışmamızda hipervolemik hastaların %34,8'inin akut böbrek hastalığı, %29'unun (n=20) da kronik böbrek hastalığı mevcuttu. Çalışmamızın ana hedefi hipervolemik hastaların serum NT-proBNP belirtecini tanıda kullanılabilirliği olduğundan sağlıklı bireyler kontrol grubu olarak kullanılmadı.

Yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda sıklıkla volüm yüklenmesi durumu olduğundan ödem sık görülmektedir (136). Bizim bu çalışmamızda da yoğun bakım servislerinde yatan hastaların volüm dengesi artıda kalıp hipervolemisi artanların servislerde yatan hastalara göre anlamlı düzeyde artış gösterdiği saptandı (p:<0,001) Hipervolemisi artan bu hastaların %76,9'u yoğun bakımda yatan hastalardan oluşmaktadır.

Hipervolemimin ayırıcı tanısının karmaşık ve uzun olması, bedenin bu duruma fizyolojik yanıtlarının çok çeşitli olması ve bu yanıtların spesifik olmaması, tedavi edici müdahalenin önemli olmasından dolayı doğru hipervolemi belirteçlerinin kullanılması zorunludur (129). Bizim çalışmamızda hipervolemi belirteci olarak NT-proBNP parametresi araştırılmıştır. Serum NT-proBNP'nin hipervolemide arttığını gösteren çeşitli çalışmalar literatürde mevcuttur. Schwermer ve arkadaşlarının 312 hemodiyaliz hastasında yapmış olduğu çalışmada hipervolemisi olan hastaların serum NT-proBNP seviyelerinin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada yüksek sensitiviteli kardiyak Troponin T değerinin serum NT-proBNP değeri ile pozitif korelasyonu olduğu gösterilmiştir (13). Oto ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hemodiyalize giren hipervolemisi olan hastaların NT-proBNP düzeylerinin, hipervolemisi olmayanlara göre anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır (14). Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 45 hemodiyaliz hastasında diyaliz sonrasında bakılan NT-proBNP seviyelerinde önemli ölçüde azalma olduğu gözlenmiştir (15). Bizim çalışmamızda ise serum NT-proBNP değerlendirilirken hem hipervolemik olup aldığı çıkardığı takibinde ekside kalanlar hem de hipervolemik olup aldığı çıkardığı takibinde artıda kalıp hipervolemisi artanlar aynı çalışmada incelenmiştir. Üstelik bu inceleme serum NT-proBNP'nin korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu ve ileri kalp kapak patolojisi olmayan hastalarda incelenmiş olması bu çalışmanın daha farklı ve dikkat çekici yanı olduğunu ortaya koymaktadır. Bizim çalışmamızda hipervolemik olup ekside kalan hastaların NT-proBNP değerleri kontrol NT-proBNP değerlerine göre istatistiksel olarak önemli ölçüde farklılık gösterdi ( $p:0,012$ ). Toplam sıvı balansı ekside kalanların NT-proBNP değerlerinde azalma saptandı. Artıda olup hipervolemisi artanların da benzer şekilde NT-proBNP değerleri arasında anlamlı farklılık mevcut olduğu saptandı. ( $p:0,046$ ) Sıvı balansı artıda kalanların NT-proBNP değerlerinde artış saptandı. Bu sonuçlar serum NT-proBNP parametresinin kalp ejeksiyon fraksiyonu korunmuş hastalarda hipervolemi belirteci olarak kullanılabileceğini gösterse de bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda NT-proBNP seviyesi 5000 pg/mL üzerinde ve altında olan hipervolemik hastalar serum kreatinin albumin hemoglobin ve sodyum değerleri üzerinden karşılaştırıldı. Literatürde de yine serum NT-proBNP ile bu parametrelerin karşılaştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Yi ve arkadaşlarının 352 kalp yetmezliği tanılı hastada yapmış olduğu bir çalışmada albumin ve serum NT-proBNP seviyeleri karşılaştırılmış olup bu iki parametre arasında negatif bir korelasyon olduğu saptanmış (137). Çelik ve arkadaşlarının 42 hemodiyaliz hastasında yapmış olduğu bir çalışmada ise BNP ve albumin parametreleri arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır ( $p < 0.0001$ ) (138). Bizim çalışmamızda ise serum NT-proBNP değerleri 5000 pg/mL'in altında ve üstünde olanlar arasında serum albümin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,041$ ). NT-proBNP seviyesi 5000 pg/mL'in üzerinde olan hastaların albumin medyan değeri 2.64 gr/dL olarak saptanırken 5000 pg/mL seviyesinin altında olan hastalarda albumin medyan değeri 3.19 gr/dL olarak saptandı. Bizim çalışmamızda da albumin ve NT-proBNP değerleri arasında benzer bir negatif korelasyon olduğunu ortaya çıkartılmıştır. Diğer çalışmalardan farkı korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu, orta ve ileri kalp kapak patolojisi olmayan hastalarda da albumin ve serum NT-proBNP parametresinin negatif korelasyon göstermesidir.

Horii ve arkadaşlarının kardiyovasküler hastalığı olan 1083 hastada yaptığı çalışmada serum NT-proBNP ile serum kreatinin parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir (139). Bizim çalışmamızda ise serum NT-proBNP değerleri 5000 pg/mL'in altında ve üstünde olanlar arasında serum kreatinin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0,001$ ). NT-proBNP seviyesi 5000 pg/mL'in üzerinde olan hastaların serum kreatinin medyan değeri 3.04 mg/dL olarak saptanırken 5000 seviyesinin altında olan hastalarda serum kreatinin medyan değeri 1.09 mg/dL olarak saptandı. Bu sonuçlar da göstermektedir ki Serum NT-proBNP ve serum kreatinin değerleri arasında pozitif korelasyon mevcuttur.

Mohammed ve arkadaşları 628 akut dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda hiponatremik olan ve olmayan hastaları karşılaştırdı. Hiponatremisi olan hasta grubunda serum NT-proBNP seviyesi daha yüksek saptandı ( $p < 0.001$ ) (140). Adachi ve arkadaşlarının 40 periton diyalizi hastasında yaptığı çalışmada serum NT-proBNP ile hemoglobin albumin ve sodyum parametreleri arasında anlamlı korelasyon olduğu saptandı. Çoklu regresyon analizinde hiponatreminin NT-proBNP artışında

anlamli bir belirleyici parametre olduğu tespit edildi. alışmalarında periton diyalizi hastalarının artan serum NT-proBNP seviyesi hipoalbuminemiye hiponatremiyeyi anemiyeyi ve volüm dengesini yansıttığı ifade edildi (141). Bizim alışmamızda ise serum NT-proBNP değerleri 5000 pg/mL'in altında ve üstünde olanlar arasında sodyum değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p=0.010$ ). NT-proBNP seviyesi 5000 pg/mL'in üzerinde olan hastaların serum sodyum medyan değeri 135 mmol/L olarak saptanırken 5000 pg/mL seviyesinin altında olan hastalarda serum sodyum medyan değeri 139 mmol/L olarak saptandı. Bu sonuçlar serum NT-proBNP ile sodyum arasında negatif korelasyon olduğunu göstermekte olup hiponatremi ile NT-proBNP parametresinin anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır.

Desai ve arkadaşlarının 809 bilinen kalp yetmezliği olmayan hastalarda yaptığı çalışmada hemoglobin ve serum NT-proBNP seviyeleri arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterildi (142). Anemi ve NT-proBNP seviyelerinin karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada ise Willis ve arkadaşları kalp yetmezliği ve böbrek hastalığı olmayan 209 hastada anemisi olan hastaların medyan NT-proBNP konsantrasyonu, anemisi olmayanlara göre anlamlı derecede yüksekti (82'ye karşı 232 ng/l,  $p<0,0001$ ) (143). Bizim hipervolemik ve ejeksiyon fraksiyonu korunmuş hastalarda yaptığımız çalışmada ise serum NT-proBNP değerleri 5000 pg/mL'in altında ve üstünde olanlar arasında hemoglobin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p=0.003$ ). NT-proBNP seviyesi 5000 pg/mL'in üzerinde olan hastaların serum hemoglobin medyan değeri 8.10 gr/dL olarak saptanırken 5000 seviyesinin altında olan hastalarda serum hemoglobin medyan değeri 9.80 gr/dL olarak saptandı. Bu sonuçlar da literatürdeki diğer araştırma sonuçları gibi anemi ile serum NT-proBNP arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermektedir.



Çalışmamızın özgün olan özellikleri;

- Prospektif bir çalışma olması.
- Ejeksiyon fraksiyonu %55'in altında olan, orta ve ileri kalp kapak hastalığı olan hastaların dışındaki tüm hipervolemik hastaların çalışmaya dahil edilmesiyle geniş yelpazede olan hasta çeşitliliğinin çalışmada incelenmiş olması.
- Hipervolemik hastaların sıvı balansı hem ekside kalanlar hem de artıda kalanların değerlendirmeye alınıp karşılaştırılması.
- Ejeksiyon fraksiyonu %55'in altında olan ve ileri kalp kapak hastalığı olan hastaların ekarte edilmesiyle serum NT-proBNP seviyesinin hipervolemi belirteci olarak değerlendirilmesi için daha özgün bir çalışma olması.

Kısıtlamalar:

- Çalışmamızda kalp yetmezliğinin dışlanması için hastaların ekokardiyografi ile kapak patolojileri ve ejeksiyon fraksiyonu saptanmış olup korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olan hastaların dışlanmasının yetersiz kalmış olması.

## 6.SONUÇLAR

1. Servislerde ve yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hipervolemisi artan hastaların mortalite oranlarının arttığı gösterildi.
2. Hipervolemi görülme sıklığı yoğun bakımdaki hastalarda servisteki hastalara oranla daha fazla olduğu tespit edildi.
3. Hipervoleminin cinsiyete göre görülme sıklığında anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı.
4. Hipervolemisi olan hastaların Serum NT-proBNP seviyesi 5000 pg/mL'in üzerinde olanlarda 5000 pg/mL'in altında olanlara göre anemi hiponatremi hipoalbuminemi ve böbrek yetmezliği gelişme sıklığının daha fazla olduğu gösterildi.
5. Kalp ejeksiyon fraksiyonu korunmuş ve belirgin kalp kapak patolojisi olmayan hipervolemili hastalarda serum NT-proBNP'nin hipervolemi belirteci olarak dikkate alınması gerektiği gösterildi.

## 7. KAYNAKLAR

1. Verbalis, J.G., Fluid and Electrolyte Homeostasis, in Encyclopedia of Neuroscience. 2009, Elsevier/Academic Press. p. 243-244.
2. Agarwal, R., Hypervolemia is associated with increased mortality among hemodialysis patients. Hypertension, 2010. 56(3): p. 512-7.
3. Skorecki K, A.D., Disorders of sodium and water homeostasis, in Goldman's Cecil Medicine E-Book. 2011, Elsevier Health Sciences. p. 720-734.
4. Levin, E.R., D.G. Gardner, and W.K. Samson, Natriuretic peptides. New England Journal of Medicine, 1998. 339(5): p. 321-328.
5. de Lemos, J.A., D.K. McGuire, and M.H. Drazner, B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. The Lancet, 2003. 362(9380): p. 316-322.
6. Palazzuoli, A., et al., Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure. Vascular health and risk management, 2010. 6: p. 411.
7. Heidenreich, P.A., et al., 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation, 2022. 145(18): p. e895-e1032.
8. Tschope, C., et al., The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. Eur Heart J, 2005. 26(21): p. 2277-84.
9. Hartmann, F., et al., Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. Circulation, 2004. 110(13): p. 1780-6.
10. Troughton, R.W., et al., Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. The Lancet, 2000. 355(9210): p. 1126-1130.
11. Sam, R., et al., Hypervolemic hypernatremia in patients recovering from acute kidney injury in the intensive care unit. Clinical and experimental nephrology, 2012. 16: p. 136-146.
12. Weir, M.R., Hypervolemia and blood pressure: powerful indicators of increased mortality among hemodialysis patients. Hypertension, 2010. 56(3): p. 341-3.

13. Schwermer, K., et al., N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a marker of hypervolemia and predictor of increased mortality in patients on hemodialysis. *Pol Arch Med Wewn*, 2015. 125(7-8): p. 560-9.
14. Oto, Ö.A., Kronik Hemodiyaliz Hastalarında Hipervolemi İle Serum N-Terminal Pro-Beyin Natriüretik Peptid (Nt-Probnp) Düzeylerinin İlişkisi. *Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Abant Tıp Dergisi*, 2020. 9(3): p. 116-124.
15. Yilmaz, Z., et al., Relationship between fluid status as assessed by bioimpedance analysis and NT-pro BNP, blood pressure and left ventricular mass index in hemodialysis patients. *Clin Ter*, 2014. 165(1): p. e52-58.
16. Tanner, G.A., The Regulation of Fluid and Electrolyte Balance. *Am J Med*, 1959. 27: p. 256-277.
17. Marieb, E.N. and K. Hoehn, The digestive system. *Human anatomy and physiology*, 2007: p. 912-5.
18. Costanzo, L.S., *Physiology*, E-Book. 2009: Elsevier Health Sciences.
19. Guyton AC, H.J., The body fluid compartments: extracellular and intracellular fluids; interstitial fluid and edema. *Textbook of medical physiology*. 2000. p. 293.
20. Lerma, E., M. Sparks, and J. Topf, *Nephrology Secrets Elsevier Health Sciences*, 2019: p. 487-500.
21. Libraty, D.H., et al., Assessment of body fluid compartment volumes by multifrequency bioelectrical impedance spectroscopy in children with dengue. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2002. 96(3): p. 295-299.
22. Segal, K.R., et al., Estimation of extracellular and total body water by multiple-frequency bioelectrical-impedance measurement. *The American journal of clinical nutrition*, 1991. 54(1): p. 26-29.
23. Azim, A. and S. Jena, BNP: Is it an ideal marker to assess volume status in patients with hyponatremia and natriuresis? *Neurology India*, 2018. 66(5): p. 1392.
24. Agarwal, R., B-type natriuretic peptide is not a volume marker among patients on hemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2013. 28(12): p. 3082-3089.
25. Marini, J. and J. Leatherman, *Pulmonary Artery Occlusion Pressure: Measurement, Significance, and Clinical Uses*. 2005. p. 111-134.
26. Klabunde, R., *Cardiovascular physiology concepts*. 2011: Lippincott Williams & Wilkins.
27. Field, J., et al., Limitations in the use of the pulmonary capillary wedge pressure: Cardiac tamponade. *Chest*, 1976. 70(4): p. 451-453.

28. Rodriguez Ziccardi, M. and N. Khalid, Pulmonary Artery Catheterization, in StatPearls. 2023, StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

29. Oohashi, S. and H. Endoh, Does central venous pressure or pulmonary capillary wedge pressure reflect the status of circulating blood volume in patients after extended transthoracic esophagectomy? *J Anesth*, 2005. 19(1): p. 21-5.
30. Preisman, S., et al., New monitors of intravascular volume: a comparison of arterial pressure waveform analysis and the intrathoracic blood volume. *Intensive Care Med*, 1997. 23(6): p. 651-7.
31. Shah, P. and M.A. Louis, Physiology, central venous pressure. 2018.
32. Kayhan, Z., Klinik Anestezi, Genişletilmiş 3. Baskı. Ankara: Logos Yayıncılık, 2004; p. 524-89.
33. Şahinoğlu, A., A. Dilek, and A. Kaya, Yoğun bakım sorunları ve Tedavileri. Türkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara, 1992.
34. Magder, S., Understanding central venous pressure: not a preload index? Current opinion in critical care, 2015. 21(5): p. 369-375.
35. Bellomo, R., Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit care*, 2004. 8: p. 204-212.
36. Öveges, N., et al., Mean arterial pressure targeted fluid resuscitation may lead to fluid overload: A bleeding-resuscitation animal experiment. *Plos one*, 2018. 13(6): p. e0196188.
37. Picano, E., et al., Ultrasound lung comets: a clinically useful sign of extravascular lung water. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2006. 19(3): p. 356-363.
38. M Kitakule, M. and P. Mayo, Use of ultrasound to assess fluid responsiveness in the intensive care unit. *The Open Critical Care Medicine Journal*, 2010. 3(1).
39. Ilyas, A., et al., Correlation of IVC diameter and collapsibility index with central venous pressure in the assessment of intravascular volume in critically ill patients. *Cureus*, 2017. 9(2).
40. Dipti, A., et al., Role of inferior vena cava diameter in assessment of volume status: a meta-analysis. *The American journal of emergency medicine*, 2012. 30(8): p. 1414-1419. e1.

41. Kircher, B.J., R.B. Himelman, and N.B. Schiller, Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *The American journal of cardiology*, 1990. 66(4): p. 493-496.
42. Wallace, D.J., M. Allison, and M.B. Stone, Inferior vena cava percentage collapse during respiration is affected by the sampling location: an ultrasound study in healthy volunteers. *Academic Emergency Medicine*, 2010. 17(1): p. 96-99.
43. Granado, C.-D. and R.L. Mehta, Fluid overload in the ICU: evaluation and management. *BMC nephrology*, 2016. 17(1): p. 1-9.
44. Hanna, E.B., *Practical Cardiovascular Medicine*. 2017: Wiley.
45. Millington, S.J., Ultrasound assessment of the inferior vena cava for fluid responsiveness: easy, fun, but unlikely to be helpful. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, 2019. 66(6): p. 633-638.
46. Eichhorn, V., et al., Comparison of values in critically ill patients for global end-diastolic volume and extravascular lung water measured by transcardiopulmonary thermodilution: a metaanalysis of the literature. *Medicina intensiva*, 2012. 36(7): p. 467-474.
47. Sabatier, C., et al., Assessment of cardiovascular preload and response to volume expansion. *Medicina Intensiva (English Edition)*, 2012. 36(1): p. 45-55.
48. Kapoor, P., et al., Global end-diastolic volume an emerging preload marker vis-a-vis other markers-Have we reached our goal? *Annals of cardiac anaesthesia*, 2016. 19(4): p. 699.
49. Preedy, V.R., *Handbook of anthropometry: physical measures of human form in health and disease*. 2012: Springer Science & Business Media.
50. Pandey, K.N., *Biology of natriuretic peptides and their receptors*. *Peptides*, 2005. 26(6): p. 901-932.
51. Goetz, K.L., et al., Atrial stretch increases sodium excretion independently of release of atrial peptides. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 1986. 250(5): p. R946-R950.
52. Minamino, N., et al., The presence of brain natriuretic peptide of 12,000 daltons in porcine heart. *Biochemical and biophysical research communications*, 1988. 155(2): p. 740-746.
53. De Lemos, J.A., et al., The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*, 2001. 345(14): p. 1014-1021.

54. Lisy, O., et al., Therapeutic actions of a new synthetic vasoactive and natriuretic peptide, dendroaspis natriuretic peptide, in experimental severe congestive heart failure. *Hypertension*, 2001. 37(4): p. 1089-1094.
55. Ruskoaho, H., Atrial natriuretic peptide: synthesis, release and metabolism. *Pharmacol Rev*, 1992. 44: p. 476-601.
56. Mukoyama, M., et al., Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *The Journal of clinical investigation*, 1991. 87(4): p. 1402-1412.
57. Yandle, T., et al., Assay of brain natriuretic peptide (BNP) in human plasma: evidence for high molecular weight BNP as a major plasma component in heart failure. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1993. 76(4): p. 832-838.
58. Ishizaka, Y., et al., Molecular forms of human brain natriuretic peptide (BNP) in plasma of patients on hemodialysis (HD). *Clinical nephrology*, 1995. 43(4): p. 237-242.
59. Togashi, K., et al., Circulating forms of B-type natriuretic peptide after acute myocardial infarction. *Clinical chemistry*, 1993. 39(3): p. 550-551.
60. Goetze, J.P., B-type natriuretic peptide: from posttranslational processing to clinical measurement. *Clinical chemistry*, 2012. 58(1): p. 83-91.
61. Hino, J., et al., Isolation and identification of human brain natriuretic peptides in cardiac atrium. *Biochemical and biophysical research communications*, 1990. 167(2): p. 693-700.
62. Tawaragi, Y., et al., Gene and precursor structures of human C-type natriuretic peptide. *Biochemical and biophysical research communications*, 1991. 175(2): p. 645-651.
63. De Bold, A., et al., A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life sciences*, 1981. 28(1): p. 89-94.
64. Brenner, B.M., et al., Diverse biological actions of atrial natriuretic peptide. *Physiological reviews*, 1990. 70(3): p. 665-699.
65. De Bold, A.J., Atrial natriuretic factor: a hormone produced by the heart. *Science*, 1985. 230(4727): p. 767-770.
66. Lipinska-Gediga, M., M. Mierzchala, and G. Durek, Pro-atrial natriuretic peptide (pro-ANP) level in patients with severe sepsis and septic shock: prognostic and diagnostic significance. *Infection*, 2012. 40: p. 303-309.

67. Corti, R., et al., Vasopeptidase inhibitors: a new therapeutic concept in cardiovascular disease? *Circulation*, 2001. 104(15): p. 1856-1862.
68. Wong, S. and D.L. Garbers, Receptor guanylyl cyclases. *The Journal of clinical investigation*, 1992. 90(2): p. 299-305.
69. Zeidel, M.L., et al., Atrial natriuretic peptides inhibit conductive sodium uptake by rabbit inner medullary collecting duct cells. *The Journal of clinical investigation*, 1988. 82(3): p. 1067-1074.
70. Wilkins, M.R., J. Redondo, and L.A. Brown, The natriuretic-peptide family. *The Lancet*, 1997. 349(9061): p. 1307-1310.
71. Rose, P.d.B.D., Diuretics. *Kidney International*, 1991. 39(2): p. 336-352.
72. Morishita, R., et al., Autocrine and paracrine effects of atrial natriuretic peptide gene transfer on vascular smooth muscle and endothelial cellular growth. *The Journal of clinical investigation*, 1994. 94(2): p. 824-829.
73. Sudoh, T., et al., A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*, 1988. 332(6159): p. 78-81.
74. Takeda, T. and M. Kohno, Brain natriuretic peptide in hypertension. *Hypertension Research*, 1995. 18(4): p. 259-266.
75. Houben, A.J., K. van der Zander, and P.W. de Leeuw, Vascular and renal actions of brain natriuretic peptide in man: physiology and pharmacology. *Fundamental & clinical pharmacology*, 2005. 19(4): p. 411-419.
76. Technotes, H., Human P<sub>RO</sub>BNP and proBNP-derived Peptides (BNP and NT-proBNP). 2010, Aug.
77. Nishikimi, T., K. Kuwahara, and K. Nakao, Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *Journal of cardiology*, 2011. 57(2): p. 131-140.
78. Weber, M. and C. Hamm, Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart*, 2006. 92(6): p. 843-849.
79. Kuhn, M., Endothelial actions of atrial and B-type natriuretic peptides. *British journal of pharmacology*, 2012. 166(2): p. 522-531.
80. Yu, C., et al., Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Higher ANP and BNP levels are associated with the restrictive filling pattern. *European heart journal*, 1996. 17(11): p. 1694-1702.
81. Goetze, J., et al., Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *The FASEB Journal*, 2003. 17(9): p. 1105-1107.



82. Möllmann, H., et al., Ischemia triggers BNP expression in the human myocardium independent from mechanical stress. *International journal of cardiology*, 2010. 143(3): p. 289-297.
83. Sagnella, G., Measurement and significance of circulating natriuretic peptides in cardiovascular disease. *Clinical science*, 1998. 95(5): p. 519-529.
84. Ruskoaho, H., Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocrine reviews*, 2003. 24(3): p. 341-356.
85. Ogawa, T. and A.J. de Bold, Brain natriuretic Peptide production and secretion in inflammation. *Journal of transplantation*, 2012. 2012.
86. Peacock, W.F., The B-type natriuretic peptide assay: a rapid test for heart failure. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 2002. 69(3): p. 243-251.
87. Srisawasdi, P., et al., The effect of renal dysfunction on BNP, NT-proBNP, and their ratio. *American journal of clinical pathology*, 2010. 133(1): p. 14-23.
88. Williams, S., et al., Safe use of brain natriuretic protein to rule out the diagnosis of heart failure depends on the selection of cut off value. *Heart*, 2005. 91(8): p. 1090-1091.
89. Bernardo, W.M. and F.T. Moreira, Does nesiritide reduce mortality and readmission in decompensated heart failure? *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2012. 58: p. 133-134.
90. Reichert, S. and A. Ignaszewski, Molecular and physiological effects of nesiritide. *Canadian Journal of Cardiology*, 2008. 24: p. 15B-18B.
91. Weeks, S.G., Nesiritide: the clinical experience. *Canadian Journal of Cardiology*, 2008. 24: p. 19B-21B.
92. Zellner, C., et al., Coronary vasodilator effects of BNP: mechanisms of action in coronary conductance and resistance arteries. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 1999. 276(3): p. H1049-H1057.
93. Clarkson, P.B., et al., Brain natriuretic peptide: effect on left ventricular filling patterns in healthy subjects. *Clinical Science*, 1995. 88(2): p. 159-164.
94. Burger, A.J., et al., Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: the PRECEDENT study. *American heart journal*, 2002. 144(6): p. 1102-1108.
95. Colucci, W.S., et al., Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. *New England Journal of Medicine*, 2000. 343(4): p. 246-253.

96. Marcus, L.S., et al., Hemodynamic and renal excretory effects of human brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized crossover trial. *Circulation*, 1996. 94(12): p. 3184-3189.
97. Hobbs, R.E., Using BNP to diagnose, manage, and treat heart failure. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 2003. 70(4): p. 333-336.
98. Mark, D.B. and G.M. Felker, B-type natriuretic peptide—a biomarker for all seasons? 2004, Mass Medical Soc. p. 718-720.
99. Sudoh, T., et al., C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochemical and biophysical research communications*, 1990. 168(2): p. 863-870.
100. Del Ry, S., C-type natriuretic peptide: a new cardiac mediator. *Peptides*, 2013. 40: p. 93-98.
101. Abassi, Z., et al., Implications of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of heart failure: diagnostic and therapeutic importance. *Pharmacology & therapeutics*, 2004. 102(3): p. 223-241.
102. Barr, C.S., P. Rhodes, and A. D STRUTHERS, C-type natriuretic peptide. *Peptides*, 1996. 17(7): p. 1243-1251.
103. Scotland, R.S., A. Ahluwalia, and A.J. Hobbs, C-type natriuretic peptide in vascular physiology and disease. *Pharmacology & therapeutics*, 2005. 105(2): p. 85-93.
104. Cai, Y.-L., et al., C-type natriuretic-peptide-potentiated relaxation response of gastric smooth muscle in streptozotocin-induced diabetic rats. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2009. 15(17): p. 2125.
105. GOY, M.F., et al., Evidence for a novel natriuretic peptide receptor that prefers brain natriuretic peptide over atrial natriuretic peptide. *Biochemical Journal*, 2001. 358(2): p. 379-387.
106. Qvigstad, E., et al., Natriuretic peptides increase  $\beta$ 1-adrenoceptor signalling in failing hearts through phosphodiesterase 3 inhibition. *Cardiovascular research*, 2010. 85(4): p. 763-772.
107. Best, P.J., et al., Dendroaspis natriuretic peptide relaxes isolated human arteries and veins. *Cardiovascular research*, 2002. 55(2): p. 375-384.
108. Schweitz, H., et al., A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *Journal of Biological Chemistry*, 1992. 267(20): p. 13928-13932.

109. GUO, H.s., et al., Inhibitory effect of dendroaspis natriuretic peptide on spontaneous contraction in gastric antral circular smooth muscles of guinea pigs 1. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2007. 28(11): p. 1797-1802.
110. Schirger, J.A., et al. Presence of Dendroaspis natriuretic peptide-like immunoreactivity in human plasma and its increase during human heart failure. in *Mayo Clinic Proceedings*. 1999. Elsevier.
111. Park, S.-A., et al., Dendroaspis natriuretic peptide regulates the cardiac L-type Ca<sup>2+</sup> channel activity by the phosphorylation of  $\alpha_{1c}$  proteins. *Experimental & molecular medicine*, 2012. 44(6): p. 363-368.
112. Lisy, O., et al., Renal actions of synthetic dendroaspis natriuretic peptide. *Kidney international*, 1999. 56(2): p. 502-508.
113. Rademaker, M.T. and A.M. Richards, Cardiac natriuretic peptides for cardiac health. *Clinical Science*, 2005. 108(1): p. 23-36.
114. Pandit, K., et al., Natriuretic peptides: Diagnostic and therapeutic use. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 2011. 15(Suppl4): p. S345.
115. Maisel, A.S., et al., Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *New England Journal of Medicine*, 2002. 347(3): p. 161-167.
116. Januzzi Jr, J.L., et al., The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *The American journal of cardiology*, 2005. 95(8): p. 948-954.
117. Krishnaswamy, P., et al., Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *The American journal of medicine*, 2001. 111(4): p. 274-279.
118. Mueller, C., et al., Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *New England Journal of Medicine*, 2004. 350(7): p. 647-654.
119. Moe, G., et al., Canadian Multicenter Improved Management of Patients With Congestive Heart Failure (IMPROVE-CHF) Study Investigators. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: Primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation*, 2007. 115(24): p. 3103-3110.

120. Fonarow, G.C., et al., Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007. 49(19): p. 1943-1950.
121. Doust, J.A., et al., How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *Bmj*, 2005. 330(7492): p. 625.
122. Masson, S., et al., Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *Journal of the American College of Cardiology*, 2008. 52(12): p. 997-1003.
123. Takase, H., et al., Brain natriuretic peptide in the prediction of recurrence of angina pectoris. *European journal of clinical investigation*, 2004. 34(2): p. 79-84.
124. Hildebrandt, P., et al., N-terminal pro brain natriuretic peptide in arterial hypertension—a marker for left ventricular dimensions and prognosis. *European Journal of Heart Failure*, 2004. 6(3): p. 313-317.
125. Maisel, A.S., J.M. Duran, and N. Wettersten, Natriuretic peptides in heart failure: atrial and B-type natriuretic peptides. *Heart failure clinics*, 2018. 14(1): p. 13-25.
126. Bayés-Genís, A., et al., N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. *European Journal of Heart Failure*, 2004. 6(3): p. 301-308.
127. Gaggin, H.K. and J.L. Januzzi Jr, Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 2013. 1832(12): p. 2442-2450.
128. Marjanovic, M., et al., Age- and Gender-Related Differences in the Hemodynamic Status of Patients with Mild or Moderate Hypertension. *Int J Gen Med*, 2022. 15: p. 6043-6053.
129. Ronco, C., et al., Fluid overload. 2010: Karger Medical and Scientific Publishers.
130. Raina, R., et al., Fluid overload in critically ill children. *Frontiers in Pediatrics*, 2018. 6: p. 306.
131. Vaara, S.T., et al., Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Critical care*, 2012. 16: p. 1-11.
132. Vickery, S., et al., B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *American journal of kidney diseases*, 2005. 46(4): p. 610-620.

133. Martinez-Rumayor, A., et al., Biology of the natriuretic peptides. *The American journal of cardiology*, 2008. 101(3): p. S3-S8.
134. Das, S.R., et al., Association between renal function and circulating levels of natriuretic peptides (from the Dallas Heart Study). *The American journal of cardiology*, 2008. 102(10): p. 1394-1398.
135. Załuska, W., et al., Measurement of fluid compartments using electrical bioimpedance for assessment of target weight in hemodialysis patients. *Przegląd lekarski*, 2000. 57(12): p. 707-710.
136. Fishel, R.S., C. Are, and A. Barbul, Vessel injury and capillary leak. *Critical care medicine*, 2003. 31(8): p. S502-S511.
137. Yi, S. and M. Chen, Decreased albumin is associated with elevated N-terminal pro-brain natriuretic peptide and poor long-term prognosis in patients with chronic heart failure. *Medicine*, 2020. 99(51).
138. Çelik, G., et al., Plasma BNP, a useful marker of fluid overload in hospitalized hemodialysis patients. *Hemodialysis International*, 2012. 16(1): p. 47-52.
139. Horii, M., et al., Prognostic value of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal proBNP fragment for cardiovascular events with stratification by renal function. *Journal of cardiology*, 2013. 61(6): p. 410-416.
140. Mohammed, A.A., et al., Hyponatremia, natriuretic peptides, and outcomes in acutely decompensated heart failure: results from the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Circulation: Heart Failure*, 2010. 3(3): p. 354-361.
141. Adachi, Y. and A. Nishio, N-terminal pro-brain natriuretic peptide in prevalent peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial*, 2008. 24: p. 75-78.
142. Desai, A.S., et al., Association between anaemia and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP): Findings from the Heart and Soul Study. *European journal of heart failure*, 2007. 9(9): p. 886-891.
143. Willis, M.S., E.S. Lee, and D.G. Grenache, Effect of anemia on plasma concentrations of NT-proBNP. *Clinica chimica acta*, 2005. 358(1-2): p. 175-181.