# Nt-proBNP, elektroliti, ureja i kreatinin u serumu bolesnika s akutnim i akutiziranim kroničnim srčanim zatajenjem

**Mihić, Roman**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2016**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:180002

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-29**

*Repository / Repozitorij:*

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

**ROMAN MIHIĆ**

# Nt-proBNP, elektroliti, ureja i kreatinin u serumu bolesnika s akutnim i akutiziranim kroničnim srčanim zatajenjem

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Klinička biokemija organa i organskih sustava 2 Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Kliničkom zavodu za kemiju KBC Sestre milosrdnice pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Nade Vrkić, Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu .

*Zahvaljujem mentorici izv. prof. dr. sc. Nadi Vrkić za stručno vodstvo i pomoć prilikom izrade ovog diplomskog rada. Također zahvaljujem mr. sc. Nadi Vukelić za pomoć pri provođenju eksperimentalnog dijela i prof. dr. sc. Vesni Degoriciji, liječnici Odijela za intenzivnu skrb Klinike za unutarnje bolesti KBC Sestre milosrdnice za odabir bolesnika!*

*Velika zahvala roditeljima i bratu za podršku tokom studija!*

*Hvala svim prijateljima i kolegama što su mi učinili studiranje ugodnim!*

# SADRŽAJ


1 Uvod ... 1

1.1 Srce ... 1

1.1.1 Zatajenje srca ... 1

1.2 Natrijuretički peptidi ... 2

1.2.1 Sinteza BNP i Nt-proBNP ... 3

1.2.2 Receptori za natrijuretičke peptide ... 4

1.2.3 Fiziološki učinci natrijuretičkih peptida ... 5

1.2.4 Klinički značaj određivanja BNP-a ... 6

1.3 Elektroliti ... 7

1.3.1 Kalij ... 7

1.3.2 Natrij ... 8

1.3.3 Kloridi ... 8

1.3.4 Značaj elektrolita kod zatajenja srca ... 9

1.4 Ureja i kreatinin ... 9

2 Obrazloženje teme ... 11

3 Materijali i metode ... 12

3.1 Uzorci ... 12

3.2 Metoda određivanja elektrolita, ureje i kreatinina ... 12

3.2.1 Elektroliti ... 12

3.2.2 Ureja ... 13

3.2.3 Kreatinin ... 13

3.3 Metoda određivanja Nt-proBNP ... 13

3.3.1 Korišteni reagensi ... 13

3.3.2 ECLIA ... 14

3.3.3 Mjerno područje ... 15

3.4 Statistička obrada ... 15

4 Rezultati i rasprava ..... 16
4.1 Koncentracije biokemijskih pretraga u ovisnosti o tipu srčanog zatajenja ..... 16
4.2 Usporedba biokemijskih parametara u odnosu na vrstu srčanog zatajenja ..... 21
4.3 Međusobne povezanosti biokemijskih parametara ..... 25
4.3.1 Nt-proBNP ..... 25
4.3.2 Elektroliti ..... 26
4.3.3 Ureja i kreatinin ..... 26
4.4 Poremećaji elektrolita kod srčanog zatajenja ..... 28
5 Zaključci ..... 31
6 Literatura ..... 32
7 Sažetak / Summary ..... 35
7.1 Sažetak ..... 35
7.2 Summary ..... 36

# POPIS KRATICA:

ACTH - adrenokortikotropni hormon

ADH - antidiuretski hormon

Aldo - aldosteron

Ang II - angiotenzin 2

ANP - *eng. atrial natriuretic peptide* - atrijski natrijuretički peptid

BNP - *eng. brain natriuretic peptide* - moždani natrijuretički peptid ili B-tip natrijuretički peptid

cGMP - ciklički gvanozin monofosfat

CNP - C-tip natrijuretički peptid

DNP - D-tip natrijuretički peptid

ECLIA - *eng. Electrochemiluminescence immunoassay* - elektrokemoluminiscentna metoda

EKG - elektrokardiografija

FDA - *eng. Food and Drugs Administration* - Američka administracija za hranu i lijekove

GFR - glomerularna filtracija

ICT - *eng. integrated chip technology* - tehnologija na mikročipu

mAt - monoklonalno antitijelo

NPPA - *eng. natriuretic peptide A gene* - gen koji kodira ANP

NPPB - *eng. natriuretic peptide B gene* - gen koji kodira za BNP

NYHA - *eng. New York Heart Association* - Kardiološka udruga iz New Yorka

proBNP 1-76 ili Nt-proBNP - N-terminalni fragment proBNP-a

proBNP 77-108 ili BNP-32 - C-terminalni fragmenent proBNP-a

TPA - tripropilamin

# 1 UVOD

## 1.1 SRCE

Srce je šuplji mišićni organ čija je glavna funkcija crpljenje i odašiljanje krvi kroz tijelo. Prosječno srce kod muškaraca teži 325g a kod žena 275g i smješteno je u prsnom košu. Srce je okruženo ovojnicom koja se naziva perikard, a srčana stijenka se sastoji od tri sloja: vanjski sloj ili epikard, srednji sloj i unutarnji sloj ili endokard. Anatomski je odvojeno na lijevu i desnu polovicu koje su odvojene srčanom pregradom. Svaka polovica je građena od dvije komore: gornja lijeva i desna pretklijetka ili atrij i donja lijeva i desna klijetka ili ventrikul. Atriji i ventrikuli su povezani atrioventrikularnim zaliscima. Zdravo srce u aortu izbaci oko 70 ml krvi prilikom svake kontrakcije. U jednoj minuti zdravo srce napravi oko 72 kontrakcije što je jednako 5 l krvi u minuti, to se naziva minutni volumen (Burtis i sur., ured., 2012; Čvorišćec i Čeplak, ured., 2009; Kujundžić i sur.,2003; Keros i sur., 1999;).

### 1.1.1 Zatajenje srca

Zatajenje srca je klinički sindrom u kojem srce nije u mogućnosti izbaciti minutni volumen krvi, uz normalne volumene i tlakove punjenja, pri tlaku koji bi mogao zadovoljiti potrebe organizma. Ono može biti prikriveno (u mirovanju srce zadovoljava potrebe organizma, ali prilikom napora ne može dovoljno povisiti minutni volumen) i izraženo (srce ne zadovoljava minutni volumen niti prilikom mirovanja) (Čvorišćec i Čeplak, ured., 2009; Kujundžić i sur.,2003). Uzroci zatajenja srca mogu biti: ishemijska bolest srca, dilatacijska kardiomiopatija, arterijska hipertenzija, valvularna bolest srca, kongenitalne anomalije, bolesti perikarda, plućna hipertenzija, bolesti i stanja s povećanim minutnim volumenom (poput anemije hipertireoze) (Kujundžić i sur.,2003). Ako je smanjena funkcija lijeve strane srca, višak tekućine se akumulira u plućima što rezultira plućnim edemom i smanjenim minutnim volumenom srca u sistemskoj cirkulaciji. Ako je smanjena funkcija desne strane srca, višak tekućine se akumulira u venskom cirkulacijskom sustavu što rezultira općim edemima i smanjenim dotokom krvi u pluća i lijevu stranu srca (Čvorišćec i Čeplak, ured., 2009). Klinički simptomi zatajenja srca su navedeni u Tablici 1.

Klasifikaciju zatajenja srca prema limitaciji fizičke aktivnosti je propisala kardiološka udruga iz New Yorka (NYHA* klasifikacija) pri čemu je zatajenje srca opisano u četiri kategorije (Tablica 2). Kategorija I predstavlja najblaži oblik dok kategorija IV predstavlja najteži oblik (Yancy i sur., 2013).

**Tablica 1:** Klinički simptomi zatajenja srca (Kujundžić i sur.,2003).

| Klinički simptom | Opis |
|---|---|
| Dispneja | Otežano disanje, u ranom stadiju bolesti se pojavljuje pri težem naporu, dok u napredovalom stadiju se javlja već prilikom mirovanja |
| Ortopneja | Dispneja u ležećem položaju |
| Paroksizmalna noćna dispneja | Karakterizirana napadajem teške dispneje koja bolesnike budi iz sna |
| Umor i opća slabost | Nastaju kao posljedica smanjene perfuzije skeletnih mišića |
| Nikturija | Pojačano izlučivanje urina tijekom noći |
| Cerebralni simptomi | Obuhvaćaju smetenost, zaboravljivost, strah, glavobolju i nesanicu |

**Tablica 2:** NYHA* klasifikacija srčanog zatajenja (Yancy i sur., 2013).

| Kategorija | Opis |
|---|---|
| **I** | Nema limitacije fizičke aktivnosti, normalna aktivnost ne uzrokuje simptome |
| **II** | Blaga limitacija fizičke aktivnosti; simptomi nisu prisutni prilikom odmora, normalna aktivnost uzrokuje simptome |
| **III** | Značajno ograničenje fizičke aktivnosti; simptomi nisu prisutni prilikom odmora, blaga aktivnost uzrokuje simptome |
| **IV** | Simptomi su prisutni prilikom odmora |

*NYHA – *eng. New York Heart Association* - Kardiološka udruga iz New Yorka

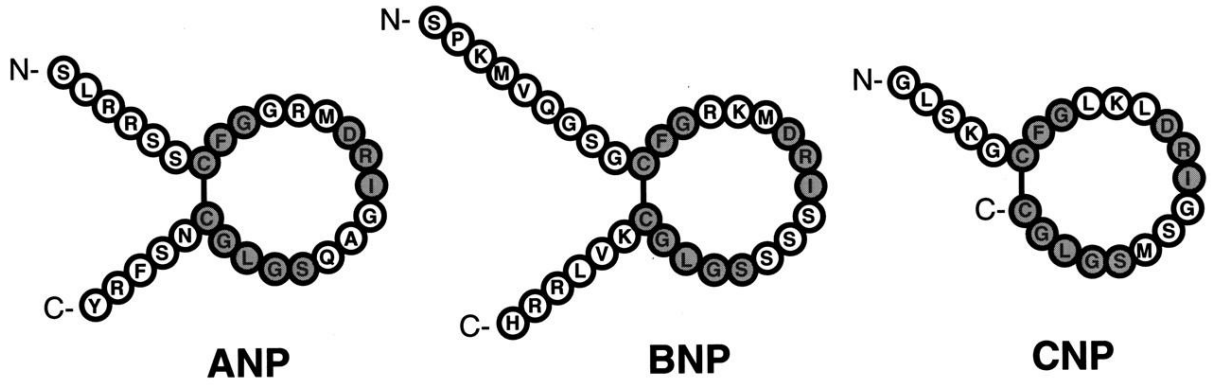
Srčano zatajenje se može podijeliti na akutno i kronično srčano zatajenje, pri čemu se termin akutno srčano zatajenje odnosi na novootkriveno srčano zatajenje (*de novo* srčano zatajenje) ili naglo pogoršanje postojećih simptoma kroničnog srčanog zatajenja. Kronično srčano zatajenje podrazumijeva pacijente s prethodno dijagnosticiranim srčanim zatajenjem koji primaju terapiju. Dijagnostika srčanog zatajenja obuhvaća prepoznavanje nespecifičnih simptoma, elektrokardiografiju (EKG), rentgenski pregled pluća te biokemijske pretrage. Osim rutinskih laboratorijskih pretraga poput elektrolita, enzima, krvnih parametara i parametara funkcije bubrega, koristi se i određivanje natrijuretičkih peptida (Nt-proBNP-a ili BNP-a) koji služe razlikovanju srčanog zatajenja od ostalih patoloških stanja sa sličnim simptomima (McMurray i sur., 2013; Čvorišćec i Čeplak, ured., 2009).

## 1.2 NATRIJURETIČKI PEPTIDI

Natrijuretičke peptide čini porodica od tri glavna proteina lokalizirana u ljudskom srcu koji dijele zajedničku prstenastu strukturu sastavljenu od 17 aminokiselina i cisteinskog mosta koji imaju diuretsku, vazodilatatornu i natrijuretsku funkciju. ANP (*eng. atrial natriuretic peptide* - atrijski natrijuretički peptid) je prvi otkriven natrijuretički peptid, BNP (*eng. brain natriuretic peptide* - moždani natrijuretički peptid ili B-tip natrijuretički peptid) je sljedeći otkriveni prvotno

u mozgu glodavca, pa otuda i naziv moždani natrijuretički peptid,a zatim su pronađene velike koncentracije u ljudskom srcu i CNP (C-tip natrijuretički peptid) koji se sintetizira u obliku proCNP sastavljenog od 126 aminokiselina. U novije vrijeme je otkriven i DNP (D-tip natrijuretički peptid), ali njegova funkcija još nije dovoljno istražena u ljudi (Pandit i sur., 2011).

ANP je skladišten primarno u granulama koje se nalaze u atriju i otpušta se već prilikom blagog napora poput vježbanja. BNP je lokaliziran primarno u ventrikulu, minimalno se skladišti u granulama te se otpušta i sintetizira u naletima. BNP se povećano otpušta prilikom povećanog volumnog opterećenja lijevog ventrikula ili kod disfunkcije lijevog ventrikula. CNP je pronađen u endotelnim stanicama ali se također sintetizira u tkivu miokarda. On ima protektivnu funkciju u remodeliranju tkiva nakon infarkta (Daniels i Maisel, 2007).



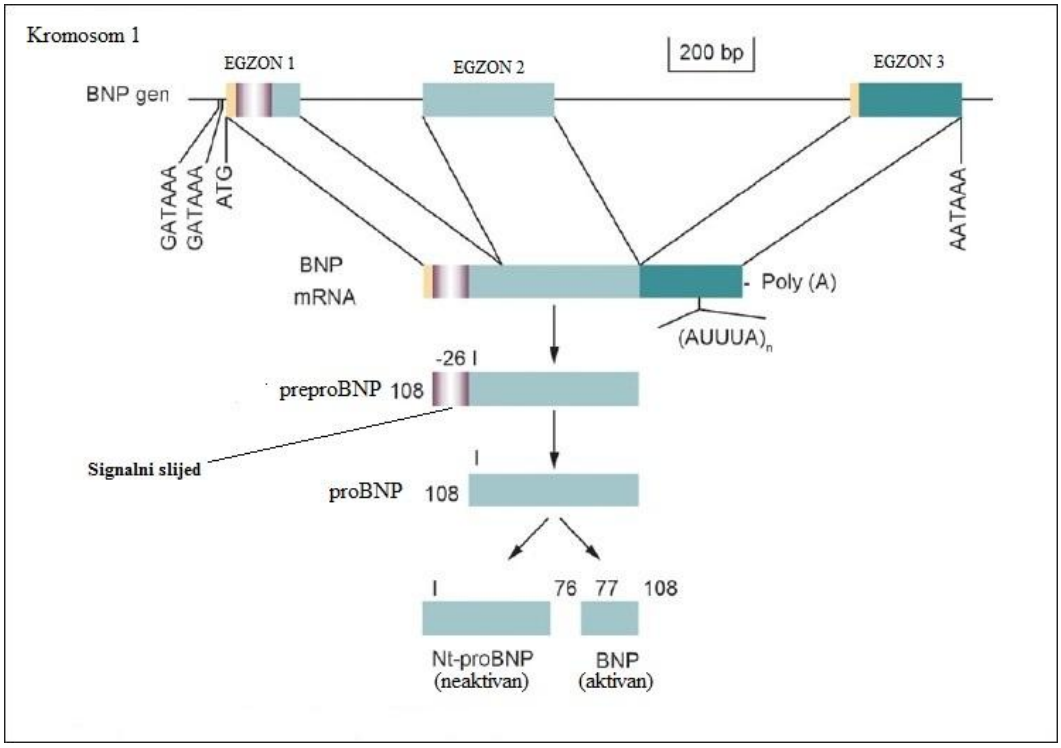

**Slika 1:** Strukturni prikaz ANP (atrijski natrijuretički peptid), BNP (moždani natrijuretički peptid) i CNP (C-tip natrijuretički peptid). Tamno su označeni homologni dijelovi prstena (Suzuki i sur., 2001).

### 1.2.1 Sinteza BNP i Nt-proBNP

Gen koji kodira ANP se naziva NPPA (*eng. natriuretic peptide A gene*), a BNP je kodiran NPPB genom (*eng. natriuretic peptide B gene*), smješteni su na kromosomu 1 i sastoje se od 3 egzona i 2 introna.

BNP se sintetizira u obliku preproBNP, 134 aminokiselinskog produkta sastavljenog od signalnog slijeda od 26 aminokiselina i proBNP sastavljenog od 108 aminokiselina. Signalni slijed se odvaja prilikom translacije pa preproBNP ne postoji kao zasebna struktura. ProBNP peptid je završni produkt sastavljen od 108 aminokiselina. Ljudski proBNP ima dvije regije odvojene mjestom cijepanja na pozicijama od 73 do 76 (aminokiselinski slijed; Arg – Ala – Pro – Arg). Prva regija je N-terminalni fragment proBNP 1-76 ili jednostavno Nt-proBNP dok je druga regija C-terminalni fragment BNP – 32 (proBNP 77-108). N-terminalni fragment (Nt-proBNP) nema fiziološku funkciju dok ju C-terminalni fragment (BNP) ima. Prstenasta struktura unutar

BNP-32 fragmenta, potrebna za vezanje na receptore i fiziološku funkciju, nastaje stvaranjem disulfidnih mostova između cisteinskih ogranaka na pozicijama 86 i 102 (Burtis i sur., ured., 2012).

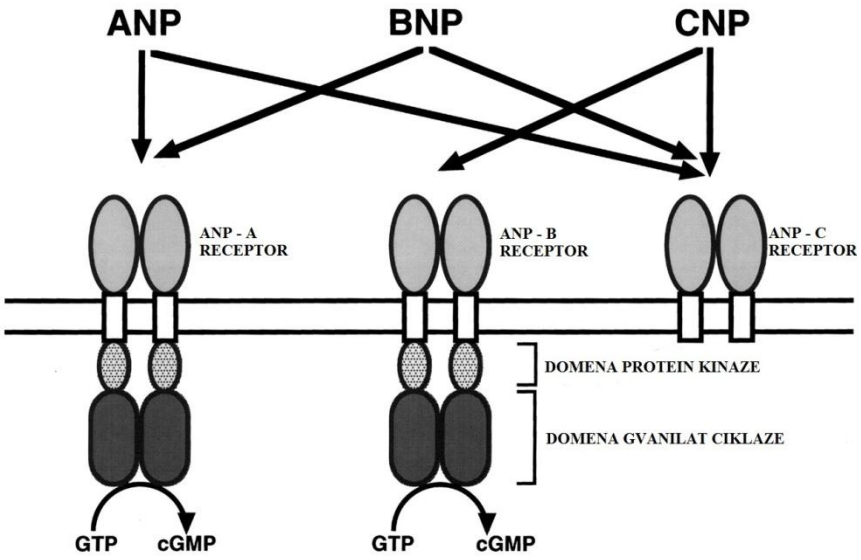



**Slika 2:** Shematski prikaz sinteze BNP-a (Pandit i sur., 2011)

### 1.2.2 Receptori za natrijuretičke peptide

Poznata su tri receptora za natrijuretičke peptide: ANP-A, ANP-B, ANP-C receptori. ANP-A i ANP-B tvore tetramere na staničnoj membrani i imaju unutarstaničnu kinaznu i gvanilat ciklaznu domenu te im je mehanizam djelovanja povezan s cGMP (ciklički gvanozin-monofosfat) ovisnom signalnom kaskadom. ANP-C receptor nema unutarstaničnu domenu.

ANP i BNP se vežu na ANP-A receptor, dok se CNP veže na ANP-B receptor. ANP se veže s većim afinitetom na receptor od BNP-a. Za ANP-C receptor se vjeruje da je zadužen za klirens natrijuretičkih peptida, ali novija istraživanja su pronašla da sudjeluje i u regulaciji staničnih funkcija preko G-proteina i adenilat-ciklaze. Uz ANP-C klirens natrijuretičkih peptida se odvija uz neutralne endopeptidaze koje su zastupljene u raznim tkivima. ANP-A receptor je zastupljen u velikim krvnim žilama, dok je ANP-B receptor zastupljeniji u mozgu (Suzuki i sur., 2001).



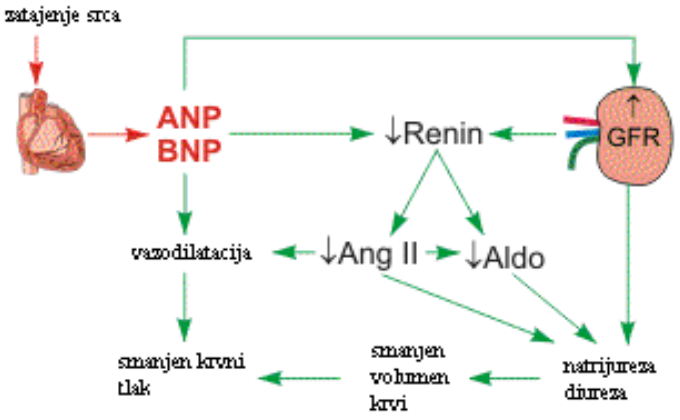

**Slika 3:** Receptori za natrijuretičke peptide. ANP i BNP se vežu na ANP-A i ANP-C tip receptora, CNP se veže na ANP-B i ANP-C tip receptora (Suzuki i sur., 2001).

### 1.2.3 Fiziološki učinci natrijuretičkih peptida

Natriuretički peptidi ispoljavaju učinke periferno i centralno (Tablica 3). ANP i BNP imaju iste učinke dok, CNP ne dijeli učinke s njima i ne uzrokuje natrijurezu. ANP i BNP djeluju antagonistički na renin - angiotenzin - aldosteronski sustav što kao posljedicu ima povećano lučenje tekućine i natrija urinom (Slika 4). Kod zatajenja srca smanjuju tlak plućne arterije i sistemski vaskularni otpor povećavajući istovremeno udarni volumen kao i natrijuretske i diuretske odgovore. Djeluju inhibitorno na sintezu renina, aldosterona i norepinefrina. ANP doprinosi vazorelaksaciji i natrijurezi bez aktivacije vazokonstrikcijskih neurohormona. BNP ima sličan učinak osim što on ne smanjuje norepinefrin (Eroglu i sur., 2008; Suzuki i sur., 2001).

**Tablica 3:** Periferni i centralni učinci natrijuretičkih peptida (Suzuki i sur., 2001).

| Periferni učinci | Centralni Učinci |
|---|---|
| Natrijureza | Inhibicija žeđi |
| Vazodilatacija | Inhibicija želje za solju |
| Inhibicija renin-angiotenzin-aldosteron sustava | Antipresorski učinak |
| Antiproliferacijski učinci na endotelne, glatke i miokardijalne stanice | Inhibicija antidiuretskog hormona (ADH) |
| | Inhibicija adrenokortikotropnog hormona (ACTH) |




ANP – atrijski natrijuretički peptid, BNP – moždani natrijuretički peptid, Ang II – angiotenzin 2, Aldo – aldosteron, GFR – glomerularna filtracija

**Slika 4:** Mehanizam djelovanja ANP-a i BNP-a. Disfunkcije u radu srca stimuliraju lučenje natrijuretičkih peptida, koji izravno djeluju na bubreg povećavajući lučenje tekućine što smanjuje lučenje renina. Natrijuretički peptidi također izravno smanjuju sintezu renina. Renin smanjuje lučenje angiotenzina II i aldosterona uzrokujući tako pojačano lučenje natrija (natrijureza) i pojačano lučenje urina (diureza). Natrijureza i diureza smanjuju volumen krvi što rezultira smanjenjem krvnog tlaka.

(slika preuzeta i prilagođena s: http://www.cvphysiology.com)

### 1.2.4 Klinički značaj određivanja BNP-a

Određivanje BNP-a ima najveći klinički značaj kod dijagnoze zatajenja srca pri čemu koncentracija BNP-a korelira s težinom srčanog zatajenja. FDA (*eng. Food and Drugs Administration* - Američka administracija za hranu i lijekove) je izdala graničnu vrijednost BNP-a u krvi od 100 pg/ml koja služi za razlikovanje srčanog zatajenja od ostalih uzroka dispneja. Kod srčanog zatajenja vrijednosti BNP-a mogu narasti i preko 1000 puta više od granične vrijednosti. Vrijednosti BNP-a pomažu u razlikovanju pacijenata s akutnim srčanim zatajenjem na hitnom bolničkom prijemu od ostalih pacijenata koji nemaju srčano zatajenje a imaju simptome. Nadalje, vrijednosti BNP-a se mogu koristiti prognostički za dijagnozu težine srčanog zatajenja i praćenje terapije. Prilikom interpretacije rezultata BNP testa treba uzeti u obzir i dob, jer koncentracija BNP-a raste s dobi. Patološka stanja kod kojih su povećani natrijuretički peptidi su navedena u Tablici 4 (Burtis i sur.,ured., 2012, Cowie i sur., 2003).

Danas se umjesto BNP-a preferira određivanje N-terminalnog peptida (Nt-proBNP ) koji nastaje cijepanjem proBNP-a. Nt-proBNP također korelira s težinom srčanog zatajenja. Nt-proBNP u odnosu na BNP ima dulje poluvrijeme raspada u plazmi (1h do 1.5h u odnosu na BNP koji ima $t_{½}$ od 20 minuta), stabilniji je in vitro (72h u odnosu na 4h BNP) te mu je klirens bubrežnim putem i ne dolazi do klirensa pomoću receptora (Schraiber, 2015.).

**Tablica 4:** Stanja s povećanom koncentracijom natrijuretičkih peptida (Burtis i sur.,ured., 2012).

| **Stanja s povećanom koncentracijom natrijuretičkih peptida (ANP i BNP)** |
|---|
| Akutno ili kronično sistoličko ili dijastoličko zatajenje srca |
| Hipertrofija lijevog ventrikula |
| Upalna bolest srca |
| Sistemska arterijska hipertenzija s hipertrofijom lijevog ventrikula |
| Akutno ili kronično zatajenje bubrega |
| Ciroza jetre |
| Endokrini sindromi ( npr. hiperaldosteronizam ili Cushingov sindrom) |
| Sepsa |

## 1.3 ELEKTROLITI

### 1.3.1 Kalij

Kalij je glavni kation unutarstanične tekućine. Njegova koncentracija unutar tkiva je oko 150 mmol/L, a u eritrocitima oko 105 mmol/L, nasuprot tome koncentracija u serumu mu iznosi 3.9 do 5.1 mmol/L. Visoke koncentracije kalija unutar stanice se održavaju $Na^+$ - $K^+$ ATP-azom pri čemu dolazi do izlaska 3 natrijeva iona iz stanice i ulaska 2 kalijeva iona u stanicu. Prehranom se dnevno unosi 2,4 do 4,4 g kalija što zadovoljava potrebe organizma. Apsorbira se u tankom crijevu. Glavni put izlučivanja je mokraćom (90%), mali dio se izlučuje stolicom (10%). Nakon filtracije u glomerulima većina kalija se reapsorbira u proksimalnim tubulima, međutim ponovo se izlučuje u distalnim tubulima gdje dolazi do zamjene s natrijem. Kalij se može određivati u krvnom serumu, plazmi, mokraći ili likvoru.

Hipokalijemija je smanjena koncentracija kalija u serumu koja može nastati zbog gubitka kalija kao posljedice jake diureze, povraćanja ili proljeva, dilucije izvanstanične tekućine, nedostatnog unosa prehranom ili naglog prelaska kalija iz izvanstanične tekućine u stanice.

Hiperkalijemija je povećana koncentracija kalija u serumu a nastaje u stanjima kada kalij prelazi iz stanica u izvanstaničnu tekućinu, npr. pri manjku tekućine ili kod terapija kalijem kada se kalij daje brže nego što ga bubrezi mogu izlučiti mokraćom (Čvorišćec i Čeplak, ured., 2009; Scott i sur., 2012).

### 1.3.2 Natrij

Natrij je glavni kation izvanstanične tekućine, ima ulogu u održavanju ravnoteže tekućine i osmotičkog tlaka. Koncentracija u serumu mu iznosi od 137 do 146 mmol/L. Dnevno se hranom unosi oko 8 do 15 g natrija u obliku NaCl što zadovoljava potrebe organizma. Gotovo sav uneseni natrij se apsorbira u tankom crijevu, samo se 2% gubi stolicom. Dnevno se filtrira do 1000 g natrija glomerularnom filtracijom. Najveći dio se reapsorbira u proksimalnom tubulu, a manji dio u distalnom tubulu, tako da se dnevno izlučuje samo oko 1% glomerularno filtriranog natrija. Reapsorpciju natrija pospješuje aldosteron, a izlučivanje pospješuju natrijuretički peptidi. Reapsorpcija se događa zamjenom natrijevih iona u mokraći s ionima vodika i kalija, zadržavajući tako natrij istodobno izlučujući kalij i vodikove ione.

Hiponatrijemija je smanjena koncentracija natrija u serumu koja može nastati kao posljedica gastrointestinalnih poremećaja, jake diureze, smanjenog lučenja aldosterona u Addisonovoj bolesti, bubrežnih bolesti ili infektivnih bolesti.

Hipernatrijemija je povećana koncentracija natrija u serumu koja može nastati kao posljedica povećanog lučenja aldosterona kod Cushingov-a sindroma, povećanog gubitka tekućine, terapije inzulinom u dijabetičkoj komi (Čvorišćec i Čeplak, ured., 2009).

### 1.3.3 Kloridi

Kloridni anion je glavni anion izvanstanične tekućine, ima ulogu u održavanju ravnoteže tekućine, osmotskog tlaka i acido-bazne ravnoteže. U stanici ima veoma malo klorida (~1 mmol/L), osim u eritrocitima gdje mu koncentracija iznosi oko 50 mmol/L. Koncentracija u serumu mu iznosi od 97 do 108 mmol/L. Hranom se dnevno unosi oko 8 do 15 g klorida u obliku NaCl što zadovoljava potrebe organizma. Kloridi se potpuno apsorbiraju u tankom crijevu, a izlučuju se bubrežnim putem glomerularnom filtracijom. U proksimalnom dijelu tubula se pasivno reapsorbiraju. Manji put izlučivanja je putem znoja. Kloridi se mogu određivati u serumu, plazmi, mokraći, pleuralnom izljevu, znoju i likvoru.

Hipokloremija je smanjena koncentracija klorida u serumu koja može nastati kod raznih gastrointestinalnih poremećaja praćenih proljevima ili povraćanjem. Hipokloremija se može javiti kod upale pluća, povećanog gubitka klorida znojenjem ili stvaranjem pleuralnog eksudata, kod bubrežnih bolesti ili u dijabetičkoj i bubrežnoj acidozi.

Hiperkloremija je povećana koncentracija klorida u serumu koja može nastati kod dehidracije i hemokoncentracije, dekompenziranih srčanih bolesti ili smanjene filtracije kroz

glomerul u bubrežnim bolestima. Hiperkloremija se može javiti kod prekomjernog davanja NaCl prilikom terapije hipertoničnom otopinom soli (Čvorišćec i Čeplak, ured., 2009).

### 1.3.4 Značaj elektrolita kod zatajenja srca

Hiponatrijemija, hipokalijemija i hipokloremija imaju značajnu ulogu kod srčanog zatajenja. Dokazano je da pacijenti sa srčanim zatajenjem, bilo akutnim ili kroničnim, koji imaju snižene vrijednosti natrija, kalija i/ili klorida imaju veći mortalitet od pacijenata s normalnim vrijednostima elektrolita. Vrijednosti elektrolita igraju važnu ulogu u dugoročnom i kratkoročnom riziku od smrtnosti, jača hiponatrijemija i/ili hipokalijemija su povezane s većim rizikom smrtnosti. Također, vrijednosti elektrolita mogu se koristiti prediktivno za praćenje srčanog zatajenja i rizika smrtnosti. Normaliziranje sniženih vrijednosti elektrolita djeluje pozitivno na preživljavanje pacijenata smanjujući mortalitet (Urso i sur., 2015; Macdonald i Struthers, 2004).

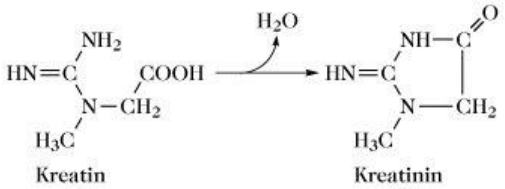
Hiponatrijemija kod srčanog zatajenja je dobro poznata. Prisutna je u 20% do 25% pacijenata sa srčanim zatajenjem. (Jao i sur., 2010) Vrijednosti natrija mogu reflektirati težinu srčanog zatajenja, tj. kod težih oblika srčanog zatajenja su prisutne niže vrijednosti natrija (teža hiponatrijemija) (Urso i sur., 2015).

Hipokloremija kod srčanog zatajenje je slabije proučavana od hiponatrijemije. Novije istraživanje je pokazalo da vrijednosti klorida imaju također ulogu u predviđanju stope smrtnosti kod pacijenata sa srčanim zatajenjem. Istraživanje je pokazalo da pacijenti s akutnim zatajenjem srca kod kojih je prisutna inicijalna hipokloremija imaju veći rizik za razvijanjem hiponatrijemije, što je pokazano kao loš prognostički marker . Također, pronađeno je da su vrijednosti klorida bolji prognostički marker od vrijednosti natrija te da su vrijednosti natrija i klorida povezane kod pacijenata sa srčanim zatajenjem. (Radulović i sur., 2016; Grodin i sur., 2015)

## 1.4 UREJA I KREATININ

Ureja je glavni metabolički produkt dušikovih tvari u organizmu. Sintetizira se u jetri Krebs-Henseleitovim ciklusom, a 90% se izlučuje putem bubrega, dok se ostatak izlučuje gastrointestinalnim traktom i kožom. Određivanje ureje u serumu je pokazatelj bubrežne funkcije, pri čemu je koncentracija ureje u serumu povećana kod akutnih ili kroničnih bubrežnih bolesti. U serumu zdravih ljudi koncentracija ureje je od 2,8 do 8,3 mmol/L. Do povećanja koncentracije ureje u serumu može doći kod prehrane bogate proteinima, gastrointestinalnih krvarenja praćenih resorpcijom proteina, liječenja kortizolom i njegovim derivatima ili smanjene perfuzije bubrega (npr. kod srčanog zatajenja).

Kreatin je po kemijskoj strukturi metilgvanidooctena kiselina. Sintetizira se u dvije enzimske reakcije u bubrezima, mišićima, jetri i gušterači. Gubitkom vode iz strukture prelazi u kreatinin.




**Slika 5:** Struktura kreatina i kreatinina

(slika preuzeta i prilagođena s: http://www.spektrum.de)

Kreatin krvlju dolazi do bubrega gdje se filtrira u glomerularni filtrat, u tubulima se reapsorbira potpuno, te ponovo dospijeva u krv. Krvlju putuje do mišića gdje se fosforilira u energijom bogati kreatin fosfat koji služi kao donor energije pri mišićnom radu, a kao produkt nastaje kreatinin. Kreatinin se u bubregu filtrira i izlučuje iz organizma. Koncentracija kreatinina u serumu ovisi o glomerularnoj filtraciji pa je kreatinin dobar pokazatelj bubrežne funkcije. Pri smanjenoj funkciji bubrega koncentracija kreatinina u serumu raste.

Odnos ureja/kreatinin može poslužiti za razlikovanje prerenalnih od postrenalnih patoloških stanja. Kod zdravih osoba taj interval se kreće od 49 do 81 mol ureje/ mol kreatinina. Sniženje odnosa može biti kod gladovanja, jetrenih bolesti ili akutne tubularne nekroze. Povećanje odnosa ureja/kreatinin je prisutno kod prerenalnih stanja poput povećanog unosa ili katabolizma proteina ili poremećaja u radu srca poput zatajenja srca (Čvorišćec i Čeplak, ured., 2009).

Zatajenje srca je često praćeno i poremećajima rada bubrega. Istraživanja su pokazala da pacijenti s poremećajem rada bubrega koje je karakterizirano kao povećane vrijednosti kreatinina i ureje u serumu imaju veći rizik i incidenciju smrtnosti od pacijenata s normalnim vrijednostima ureje i kreatinina. Vrijednosti ureje i kreatinina također koreliraju s težinom srčanog zatajenja (Schrier, 2008; Jose i sur., 2006; McAlister i sur., 2004).

# 2 OBRAZLOŽENJE TEME

BNP i njegov N-terminalni peptid Nt-proBNP su dobro poznati biokemijski markeri zatajenja srca i koreliraju s težinom kliničkog stanja. Brojna istraživanja su dokazala postojanost hiponatrijemije, hipokalijemije i hipokloremije kod pacijenata sa zatajenjem srca te značajnu povezanost hiponatrijemije s težinom srčanog zatajenja.

Ciljevi:

1. Ispitati razlike u vrijednostima Nt-proBNP-a, elektrolita, ureje i kreatinina između pacijenata s akutnim i kroničnim zatajenjem srca te utvrditi moguće razlike u vrijednostima.
2. Utvrditi prisutnosti poremećaja elektrolita kod ispitivane skupine.
3. Utvrditi međuovisnosti Nt-proBNP-a koji je mjera težine bolesti s elektrolitima te metabolitima urejom i kreatininom.
4. Utvrditi ovisnost biokemijskih pokazatelja sa životnom dobi bolesnika.
5. Utvrditi postoji li hiponatrijemija u bolesnika i je li povezana s koncentracijom Nt-proBNP ili s nekim drugim biokemijskim pokazateljem.

# 3 MATERIJALI I METODE

## 3.1 UZORCI

Uzorci krvi za ovo istraživanje su prikupljeni su od 131 bolesnika na Odjelu za intenzivnu skrb Klinike za unutarnje bolesti KBC Sestre milosrdnice. Krvi su obrađene u Kliničkom zavodu za kemiju KBC Sestre milosrdnice. Odabrani su bolesnici kojima je dijagnosticirano srčano zatajenje (*de novo* srčano zatajenje, akutno srčano zatajenje) ili koji su se javili zbog pogoršanja srčanog zatajenja (kronično srčano zatajenje). Od primarnog uzorka bez dodatka antikoagulansa, nakon centrifugiranja bio je uzet alikvot seruma u novu epruvetu i smrznut na -20°C u svrhu određivanja Nt-proBNP, a odmah po centrifugiranju uzorka bile su izmjerene vrijednosti natrija, kalija, klorida, ureje i kreatinina na automatskom analizatoru Abbott Architect c 8000 (Abbott Laboratories, Abbot Park, Illinois, SAD).

Konačno određivanje Nt-proBNP-a je uključivalo 131 uzorak. Nt-proBNP je određivan na automatskom analizatoru cobas e 411 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Njemačka) metodom ECLIA (*eng. Electrochemiluminescence immunoassay* - elektrokemoluminiscentna metoda) koristeći komercijalni reagens Elecsys proBNP II od istog proizvođača.

## 3.2 METODA ODREĐIVANJA ELEKTROLITA, UREJE I KREATININA

### 3.2.1 Elektroliti

Metoda određivanja elektrolita se temelji na ICT (*eng. integrated chip technology*) potenciometriji koja koristi čip na kojem su inkorporirane ion selektivne elektrode kojima se istodobno mjere vrijednosti natrija, kalija i klorida u uzorku. Na čipu se nalazi referentna elektroda, te elektrode za natrij, kalij i kloride. Mjeri se razlika potencijala referentne elektrode i ion selektivne elektrode za elektrolit koja se preračunava u mjerne jedinice za pojedini analit. Ion selektivne elektrode su konstruirane tako da je njihova membrana permeabilna samo za ispitivani ion, te se mjeri membranski potencijal koji nastaje interakcijom membrane ion selektivne elektrode i ispitivane otopine.

**Tablica 5:** Građa ion selektivnih elektroda za pojedini elektrolit

| Elektoda | Građa |
|---|---|
| **Referentna** | Ag/AgCl elektroda uronjena u KCl gel unutarnju otopinu, odvojena od uzorka poroznom keramičkom cijevi |
| **Natrij** | Ionofora građena od krunastog etera inkorporirana u ion selektivnu plastičnu membranu |
| **Kalij** | Valinomicin inkorporiran u ion selektivnu plastičnu membranu |
| **Kloridi** | Čvrsti AgCl disk |

### 3.2.2 Ureja

Metoda određivanja ureje se temelji na spektrofotometrijskoj metodi s ureazom i glutamat dehidrogenazom. Ureja je hidrolizirana u prvoj reakciji s ureazom na amonijev ion i karbonatni ion. Amonijev ion se kvantificira sekundarnom reakcijom.

$$Ureja + 2H_2O \xrightarrow{ureaza} 2NH_4{}^+ + CO_3{}^{2-}$$

Sekundarna reakcija uključuje kvantifikaciju amonijeva iona glutamat dehidrogenazom s NADH kao kofaktorom pri čemu se mjeri se pad absorbance na 340 nm.

$$NH_4{}^+ + 2-oksoglutarat + NADH + H^+ \xrightarrow{glutamat\ dehidrogenaza} glutamat + H_2\,O + NAD^+$$

### 3.2.3 Kreatinin

Metoda određivanja kreatinina se temelji na Jaffe-ovoj reakciji. Princip metode je reakcija kreatinina s pikratnim ionom koji u alkalnom tvori narančasto-crven kompleks koji se mjeri spektrofotometrijski na 490-500 nm.

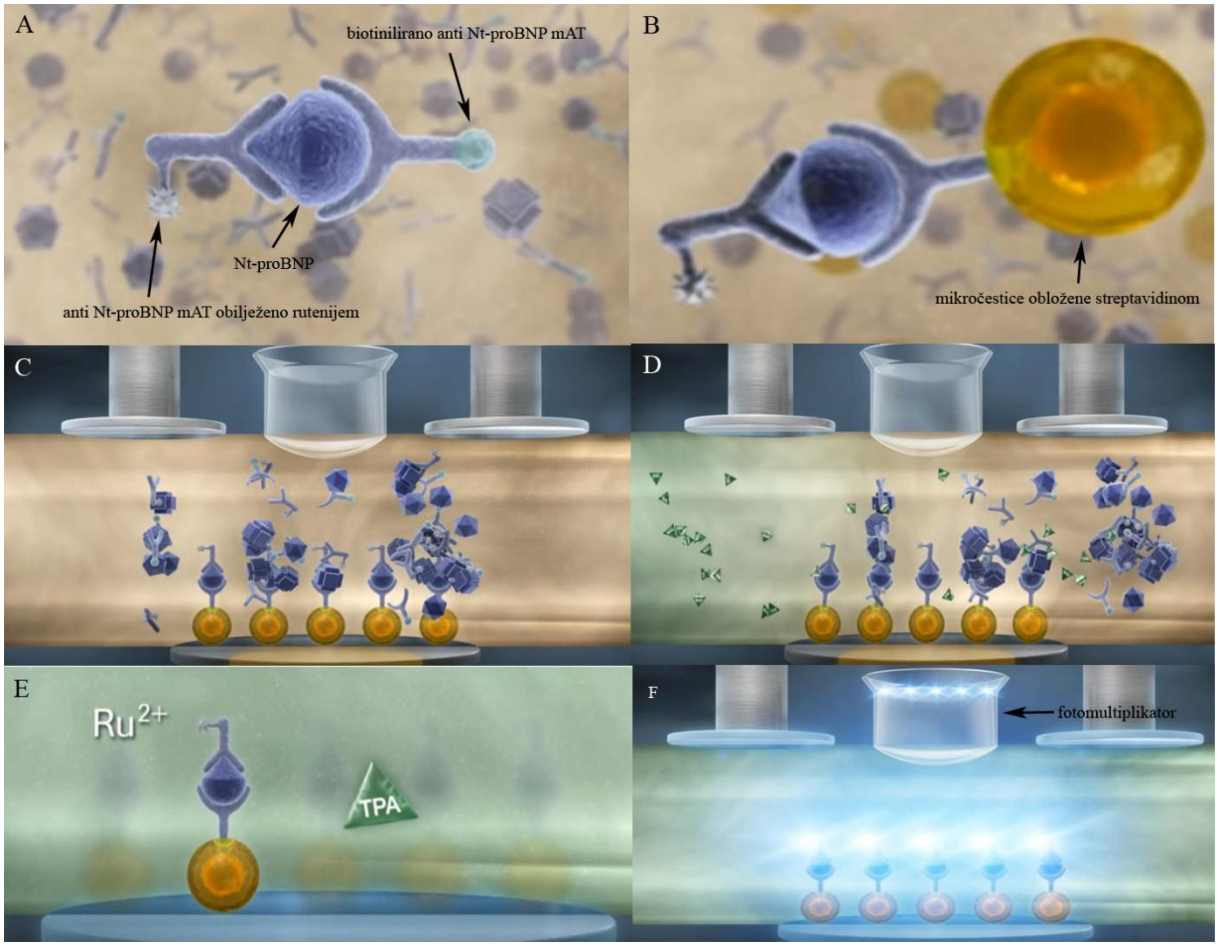
## 3.3 METODA ODREĐIVANJA NT-PROBNP

Metoda korištena za određivanje Nt-proBNP je ECLIA (*eng. Electrochemiluminescence immunoassay* - elektrokemoluminiscentna metoda) a temelji se na principu sendviča, duljina trajanja testa je 18 minuta. Prethodno smrznuti uzorci su odmrznuti, uzet je alikvot od 200 µL u mjernu kivetu te analiziran na automatskom analizatoru cobas e 411 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim)

### 3.3.1 Korišteni reagensi

- M – streptavidinom obložene mikročestice, mikročestice imaju magnetska svojstva
- R1 – biotinilirana monoklonalna anti-Nt-proBNP antitijela (podrijetlom iz miša) u fosfatnom puferu pH=5,8
- R2 – monoklonalna anti-Nt-proBNP antitijela (podrijetlom iz ovce) obilježena kompleksom s rutenijem u fosfatnom puferu pH=5,8

### 3.3.2 ECLIA




**Slika 6:** Pincip određivanja Nt-proBNP-a metodom ECLIA (slika preuzeta i prilagođena s: https://www.youtube.com)

A) Prva inkubacija - Nt-proBNP iz uzorka, biotinilirano anti-Nt-proBNP monoklonalno antitijelo (mAT) i anti-Nt-proBNP monoklonalno antitijelo obilježeno kompleksom s rutenijem tvore sendvič kompleks
B) Druga inkubacija – mikročestice obložene streptavidinom se vežu na biotin, mikročestice imaju magnetna svojstva
C) Reakcijska otopina se aspirira u kivetu za mjerenje, mikročestica s magnetnim svojstvima se vežu na elektrodu
D) Ispiranje nevezanih kompleksa
E) Ekscitacija rutenija – TPA (tripropilamin) i $Ru^{2+}$ se prvo ekscitiraju pomoću elektrode prilikom čega prelaze u $TPA^{+}$ i $Ru^{3+}$ radikale, u sljedećem koraku $TPA^{+}$ služi kao reducens $Ru^{3+}$ koji pri prelasku u $Ru^{2+}$ ispušta kvant svjetlosti
F) Dobivena svjetlost se detektira fotomultiplikatorom

### 3.3.3 Mjerno područje

5 – 35 000 pg/mL (ng/L)

Vrijednosti ispod limita detekcije su naznačene kao < 5 pg/mL, vrijednosti iznad 35000 pg/mL su bile razrjeđene 1:2 destiliranom vodom i ponovo izmjerene, vrijednosti > 35 000 pg/mL dobivene nakon razrjeđenja su bile naznačene kao 70000 pg/mL i nisu bile daljnje razrjeđivane.

## 3.4 STATISTIČKA OBRADA

Za statističku obradu podataka je bio korišten program za statističku obradu podataka MedCalc® (MedCalc Software bvba, verzija 16.4.3, trial inačica). Tablice s rezultatima i grafovi su napravljeni pomoću statističkog programa MedCalc®. Za ispitivanje statističke značajnosti podataka u odnosu na vrstu srčanog zatajenja korišten je Mann – Whitney U test. P vrijednost $P < 0,05$ je uzeta kao statistički značajna. Korelacijska tablica je napravljena unutar MedCalc-a, za ispitivanje povezanosti između ispitanih podataka je korištena Spearman-ov rank korelacijski test pri čemu je dobiven koeficijent korelacije s pripadajućom P vrijednosti.

# 4 REZULTATI I RASPRAVA

## 4.1 KONCENTRACIJE BIOKEMIJSKIH PRETRAGA U OVISNOSTI O TIPU SRČANOG ZATAJENJA

Uzorci su dobiveni od 131 pacijenta s dijagnosticiranim srčanim zatajenjem, od čega je 39 s akutnim i 92 s kroničnim srčanim zatajenjem. Ispitanu skupinu je činilo 66 muških i 65 ženskih pacijenata. Skupinu s akutnim srčanim zatajenjem je činilo 24 muška i 15 ženskih pacijenata, dok je skupinu s kroničnim srčanim zatajenjem činilo 42 muška i 50 ženskih pacijenata. (Tablica 6 i 7). Dobna raspodjela pacijenata se kretala od 45 do 96 godina s medijanom od 77 godina.

Dobivene vrijednosti natrija, kalija, klorida, ureje, kreatinina i Nt-proBNP-a uz dob, spol i vrstu srčanog zatajenja su prikazane u Tablici 6. Testiranje na normalnu distribuciju je pokazalo da dobivene vrijednosti odstupaju od normalne distribucije te su sukladno tome primjenjivani neparametrijski testovi.

Dobivene vrijednosti natrija , kalija, klorida, ureje, kreatinina i Nt-proBNP-a uz dob i spol u odnosu na vrstu srčanog zatajenja prikazane su u Tablici 7.

Iz Tablice 6 je vidljivo da su se izmjerene vrijednosti Nt-proBNP-a kretale od 615 pg/mL do >70000 pg/mL s medijanom 9570 pg/mL. FDA granična vrijednost za razlikovanje srčanog zatajenja od ostalih uzroka dispneje iznosi 100 pg/mL što ukazuje na dijagnostičku važnost određivanje Nt-proBNP-a u dijagnostici srčanog zatajenja. Frkvencija vrijednosti Nt-proBNP-a je naznačena na Slici 7 na kojoj je vidljivo da izmjerene vrijednosti ne slijede gaussovu raspodjelu . Iz Tablice 7 je vidljivo da se izmjerene vrijednosti Nt-proBNP-a kreću u istom rasponu uspoređujući s obzirom na vrstu srčanog zatajenja, ali su medijani različiti: 4465 pg/mL kod akutnog i 12543 kod kroničnog zatajenja srca što je u skladu s očekivanjem s obzirom na to da koncentracija Nt-proBNP-a u krvi ovisi o funkciji ventrikula. Kod težih oblika disfunkcija lijevog ventrikula dolazi do otpuštanja većih količina natrijuretičkih peptida pa i naposljetku i veće koncentracije Nt-proBNP-a u krvi kao što je slučaj kod kroničnog zatajenja srca koje je karakterizirano težim disfunkcijama ventrikula naspram akutnog srčanog zatajenja (Daniels i Maisel, 2007).

**Tablica 6:** Dobivene vrijednosti elektrolita, ureje, kreatinina i Nt-proBNP-a

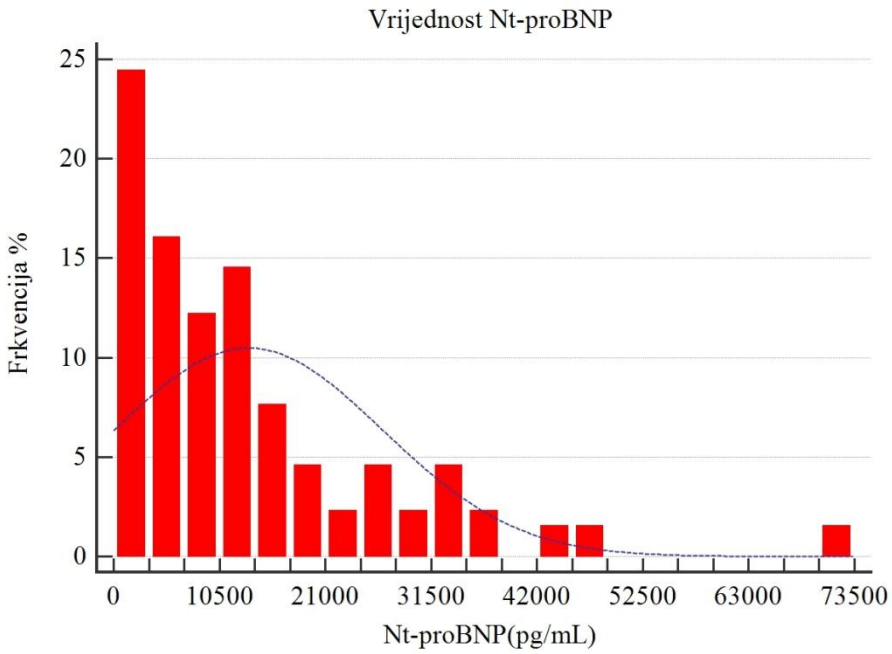
| | N | Medijan | Minimum | Maksimum | 25 - 75 P | Normalna distr. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **DOB** | 131 | 77 | 45 | 96 | 69- 82 | 0,0078 |
| **SPOL** | M=66 Ž=65 | | | | | |
| **Vrsta srčanog zatajenja** | 0=39 1=92 | | | | | |
| **Na (mmol/L)** | 131 | 140 | 115 | 148 | 138- 143 | <0,0001 |
| **K (mmol/L)** | 131 | 4,4 | 3,1 | 6,3 | 4,0 - 4,7 | 0,0058 |
| **Cl (mmol/L)** | 131 | 104 | 77 | 114 | 100- 106 | <0,0001 |
| **ureja (mmol/L)** | 131 | 8,0 | 3,0 | 41,0 | 7,0 - 14,0 | <0,0001 |
| **kreatinin (mmol/L)** | 131 | 109 | 53 | 289 | 88- 136 | <0,0001 |
| **Nt-proBNP (pg/mL)** | 131 | 9570 | 615 | 70000 | 3585 - 17476 | <0,0001 |

Spol M = muški, Ž = ženski, vrsta srčanog zatajenja: 0 = akutno 1 = kronično, Na = natrij, K = kalij, Cl = kloridi, N = broj uzoraka, ,25 – 75 P = 25 do 75 percentil, Normalna distr. = test normalnosti distiribucije - P < 0,05 odstupanje od normalne distribucije

**Tablica 7:** Dobivene vrijednosti elektrolita, ureje, kreatinina i Nt-proBNP-a prema vrsti srčanog zatajenja

| | VRSTA SRČANOG ZATAJENJA | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | AKUTNO | | | | | | KRONIČNO | | | | | |
| | N | Medijan | Minimum | Maksimum | 25 - 75 P | Normalna distr. | N | Medijan | Minimum | Maksimum | 25 - 75 P | Normalna distr. |
| **DOB** | 39 | 74 | 45 | 93 | 62- 81 | 0,2966 | 92 | 77 | 50 | 96 | 70- 82 | 0,0414 |
| **SPOL** | M=24 Ž=15 | | | | | | M=42 Ž=50 | | | | | |
| **Na (mmol/L)** | 39 | 141 | 125 | 146 | 139- 143 | <0,0001 | 92 | 140 | 115 | 148 | 137- 143 | <0,0001 |
| **K (mmol/L)** | 39 | 4,2 | 3,2 | 5,1 | 3,8 - 4,6 | 0,2267 | 92 | 4,4 | 3,1 | 6,3 | 4,0 - 4,8 | 0,0235 |
| **Cl (mmol/L)** | 39 | 104 | 84 | 114 | 101 - 107 | 0,0007 | 92 | 103 | 77 | 112 | 99- 105 | <0,0001 |
| **ureja (mmol/L)** | 39 | 7,0 | 3,0 | 28,0 | 6,0 - 9,0 | <0,0001 | 92 | 9,0 | 3,0 | 41,0 | 7,0 - 15,0 | <0,0001 |
| **kreatinin (mmol/L)** | 39 | 100 | 53 | 255 | 86- 115 | <0,0001 | 92 | 119 | 59 | 289 | 90- 160 | 0,0016 |
| **Nt-proBNP (pg/mL)** | 39 | 4465 | 643 | 70000 | 1697- 9509 | <0,0001 | 92 | 12543 | 615 | 70000 | 4929- 21134 | <0,0001 |

Spol M = muški, Ž = ženski, Na = natrij, K = kalij, Cl = kloridi, N = broj uzoraka, 25 – 75 P = 25 do 75 percentil, Normalna distr. = test normalnosti distiribucije - P < 0,05 odstupanje od normalne distribucije




**Slika 7:** Dobivene vrijednosti Nt-proBNP-a razvrstane prema frekvenciji, plava linija predstavlja normalnu raspodijelu.

Dobivene vrijednosti natrija su se kretale od 115 mmol/L do 148 mmol/L s medijanom od 140 mmol/L (Tablica 6). Referentni raspon za natrij se kreće od 137 mmol/L do 146 mmol/L. Usporedbom vrijednosti natrija prema vrsti srčanog zatajenja vidi se da su pripadajući medijani 141 mmol/L kod akutnog i 140 mmol/L kod kroničnog zatajenja srca te ne postoji značajna razlika između njihovih vrijednosti , između maksimalno izmjerenih vrijednosti nema velike razlike, dok je kod kroničnog zatajenja srca izmjerena niža vrijednost natrija (115 mmol/L) u odnosu na 125 mmol/L kod akutnog srčanog zatajenja (Tablica 7) što je u skladu s očekivanjem da koncentracija natrija reflektira težinu srčanog zatajenja (Urso i sur., 2015), tj. kod kroničnog srčanog zatajenja za očekivati su niže koncentracije natrija. Dobivene minimalne vrijednosti natrija su u skladu s očekivanjima.

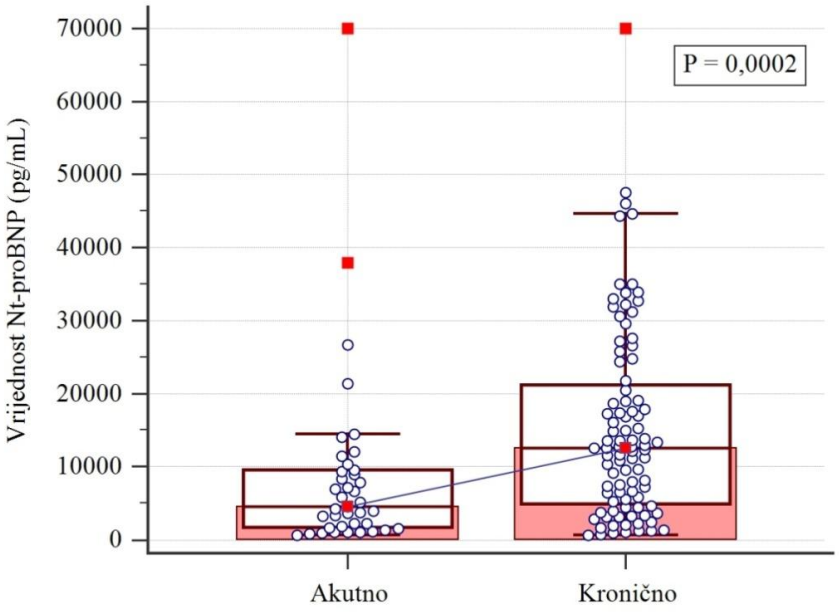
Dobivene vrijednosti kalija su se kretale od 3,1 mmol/L do 6,3 mmol/L s medijanom od 4,4 mmol/L(Tablica 6). Referentni raspon za kalij se kreće od 3,9 mmol/L do 5,1 mmol/L. Usporedbom vrijednosti kalija prema vrsti srčanog zatajenja vidi se da su pripadajući medijani 4,2 mmol/L kod akutnog i 4,4 mmol/L kod kroničnog zatajenja srca, između minimalno izmjerenih vrijednosti nema velike razlike, dok je kod kroničnog zatajenja srca izmjerena veća maksimalna vrijednost, 6,3 mmol/L (Tablica 7), u odnosu na 5,1 mmol/L koja je izmjerena kod akutnog srčanog zatajenja.

Dobivene vrijednosti klorida su se kretale od 77 mmol/L do 114 mmol/L s medijanom od 104 mmol/L (Tablica 6). Referentni raspon za kloride se kreće od 97 mmol/L do 108 mmol/L. Usporedbom vrijednosti klorida prema vrsti srčanog zatajenja vidi se da su pripadajući medijani 104 mmol/L kod akutnog i 103 mmol/L kod kroničnog zatajenja srca, između maksimalno izmjerenih vrijednosti nema velike razlike, dok je kod kroničnog zatajenja srca izmjerena niža minimalna vrijednost, 77 mmol/L (Tablica 7), u odnosu na 84 mmol/L koja je izmjerena kod akutnog srčanog zatajenja.

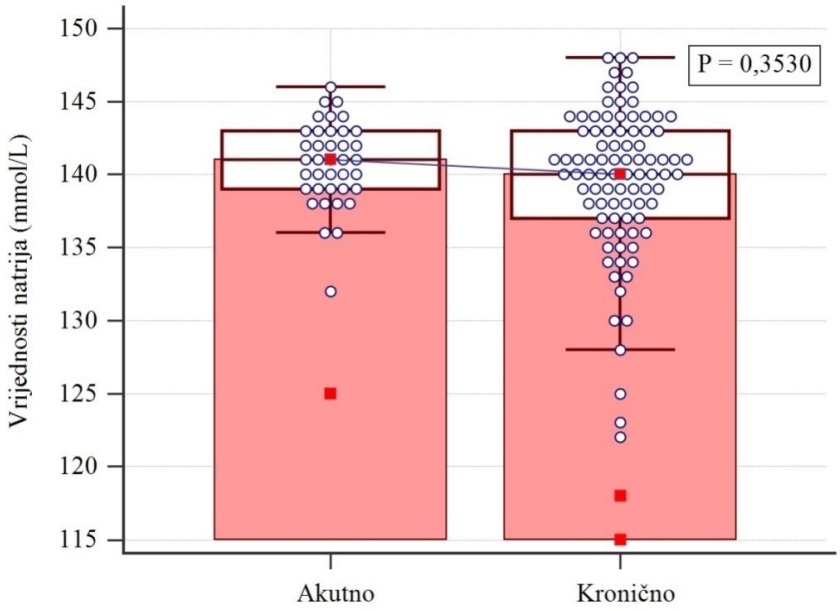
Dobivene vrijednosti ureje su se kretale od 3 mmol/L do 41 mmol/L s medijanom od 8 mmol/L(Tablica 6). Referentni raspon za ureju se kreće od 2,8 mmol/L do 8,3 mmol/L. Kada se uspoređuju vrijednosti ureje prema vrsti srčanog zatajenja vidi se da su pripadajući medijani 7 mmol/L kod akutnog i 9 mmol/L kod kroničnog zatajenja srca, između minimalno izmjerenih vrijednosti nema razlike, dok je kod kroničnog zatajenja srca izmjerena veća maksimalna vrijednost, 41 mmol/L (Tablica 7), u odnosu na 28 mmol/L koja je izmjerena kod akutnog srčanog zatajenja.

Dobivene vrijednosti kreatinina su se kretale od 53 mmol/L do 289 mmol/L s medijanom od 109 mmol/L(Tablica 6). Referentni raspon za kreatinin se kreće od 79 mmol/L do 125 mmol/L za muškarce i 63 mmol/L do 107 mmol/L za žene. Kada se uspoređuju vrijednosti kreatinina prema vrsti srčanog zatajenja vidi se da su pripadajući medijani kod akutnog 100 mmol/L i 119 mmol/L kod kroničnog zatajenja srca, minimalne vrijednosti su iznosile 53 mmol/L kod akutnog i 59 mmol/L kod kroničnog zatajenja srca, dok su maksimalne vrijednosti iznosile 255 mmol/L kod akutnog i 289 mmol/L kod kroničnog zatajenja srca (Tablica 7).

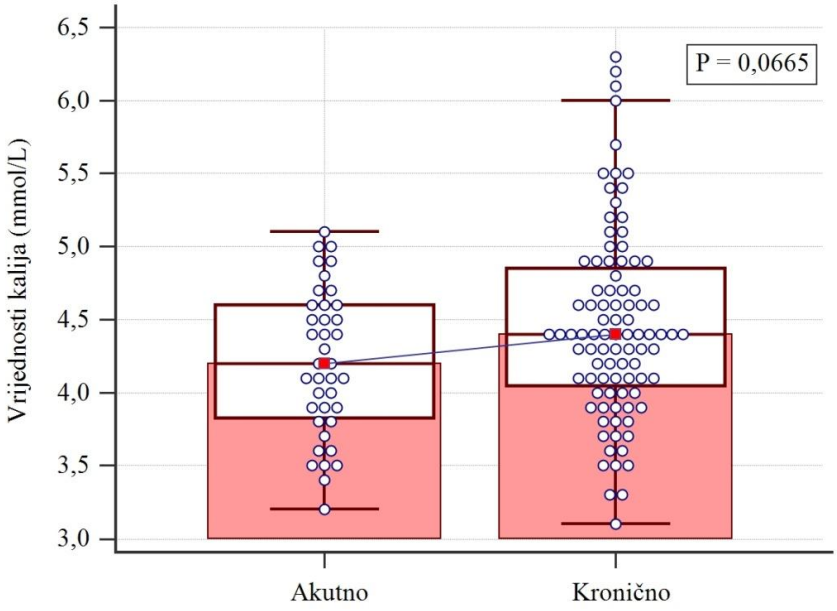
## 4.2 USPOREDBA BIOKEMIJSKIH PARAMETARA U ODNOSU NA VRSTU SRČANOG ZATAJENJA



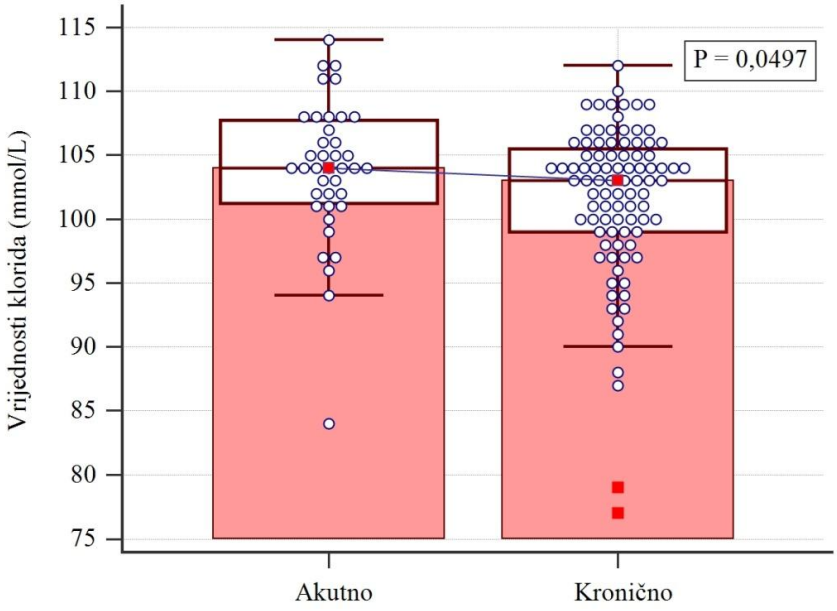

**Slika 8:** Usporedba vrijednosti Nt-proBNP-a prema vrstama srčanog zatajenja, na ordinati su prikazane vrijednosti Nt-proBNP-a, dok je na apscisi naznačena vrsta srčanog zatajenja. Dobivena P vrijednost iznosi P = 0,0002.




**Slika 9:** Usporedba vrijednosti natrija prema vrstama srčanog zatajenja, na ordinati su prikazane vrijednosti natrija, dok je na apscisi naznačena vrsta srčanog zatajenja. Dobivena P vrijednost iznosi P = 0,3530.

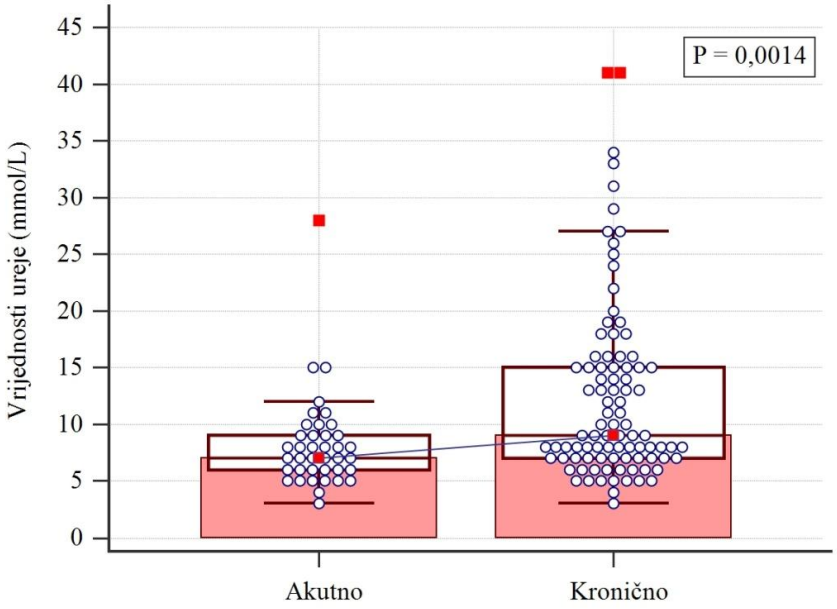



**Slika 10:** Usporedba vrijednosti kalija prema vrstama srčanog zatajenja, na ordinati su prikazane vrijednosti kalija, dok je na apscisi naznačena vrsta srčanog zatajenja. Dobivena P vrijednost iznosi P = 0,0665

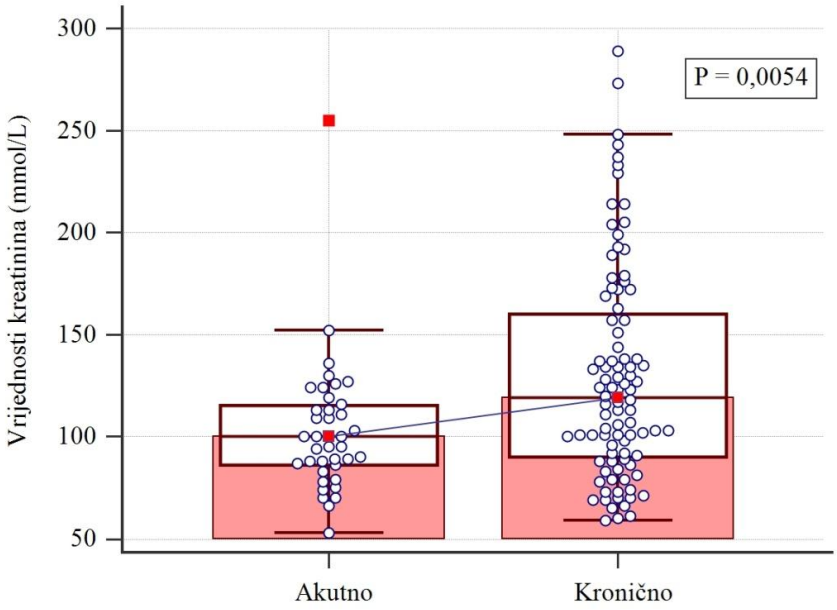



**Slika 11:** Usporedba vrijednosti klorida prema vrstama srčanog zatajenja, na ordinati su prikazane vrijednosti klorida, dok je na apscisi naznačena vrsta srčanog zatajenja. Dobivena P vrijednost iznosi P = 0,0497.

.




**Slika 12:** Usporedba vrijednosti ureje prema vrstama srčanog zatajenja, na ordinati su prikazane vrijednosti ureje, dok je na apscisi naznačena vrsta srčanog zatajenja. Dobivena P vrijednost iznosi P = 0,0014.




**Slika 13:** Usporedba vrijednosti kreatinina prema vrstama srčanog zatajenja, na ordinati su prikazane vrijednosti kreatinina, dok je na apscisi naznačena vrsta srčanog zatajenja. Dobivena P vrijednost iznosi P = 0,0054.

Usporedbom dobivenih vrijednosti Nt-proBNP-a između pacijenata s akutnim i kroničnim zatajenjem srca (Slika 8) dobivena je P vrijednost od P = 0,0002 što ukazuje da postoji statistički značajna razlika između skupina. Usporedbom medijana (4465 pg/mL kod akutnog, 12543 pg/mL kod kroničnog zatajenja srca, Tablica 7) između ispitivanih skupina se može zaključiti da su vrijednosti Nt-proBNP-a veće kod pacijenata s kroničnim zatajenjem srca. Ova razlika u vrijednostima se može objasniti fiziologijom BNP-a. BNP se primarno sintetizira i otpušta iz ventrikula pri povećanom volumnom opterećenju srca ili disfunkciji ventrikula (Daniels i Maisel, 2007). Kronično srčano zatajenje koje je opisano kao dugotrajna disfunkcija rada srca, a uključuje i disfunkcije ventrikula, je karakterizirano dugotrajnim opterećenjem lijevog ventrikula što za posljedicu ima povećanu sintezu i otpuštanje BNP-a i njegovog N terminalnog peptida što se očituje povećanom vrijednosti Nt-proBNP-a kod kroničnog srčanog zatajenja naspram akutnog srčanog zatajenja kod kojeg je opterećenje lijevog ventrikula zastupljeno u manjoj mjeri.

Uspoređujući vrijednosti ureje i kreatinina (Slika 12 i 13) dobivene su P vrijednosti P = 0,0014 za ureju i P = 0,0054 za kreatinin što ukazuje da postoji statistički značajna razlika između vrijednosti ureje i kreatinina kod pacijenata s akutnim i kroničnim zatajenjem srca. Usporedbom medijana (ureja: akutno srčano zatajenje 7 mmol/L i kronično srčano zatajenje ureja 9 mmol/L, kreatinin: akutno srčano zatajenje 100 mmol/L i kronično srčano zatajenje 119 mmol/L, Tablica 7) može se zaključiti da su dobivene vrijednosti veće kod kroničnog zatajenja srca naspram akutnog zatajenja srca. Ureja i kreatinin su biljezi funkcije rada bubrega, a kako bubrežne disfunkcije često prate disfunkcije srca za očekivati je povećane vrijednosti ureje i kreatinina, također vrijednosti ureje i kreatinina koreliraju s težinom srčanog zatajenja (Schrier, 2008; Jose i sur., 2006; McAlister i sur., 2004). Kod kroničnog zatajenja srca, koje je karakterizirano težim disfunkcijama srca, za očekivati je više vrijednosti ureje i kreatinina, nasuprot akutnog srčanog zatajenja. Medijani naznačeni u Tablici 7 podržavaju očekivanu razliku između kroničnog i akutnog srčanog zatajenja.

Usporedbom vrijednosti klorida između pacijenata s akutnim i kroničnim zatajenjem srca (Slika 11) dobivena je P vrijednost P = 0,0497. Dobivene P vrijednosti ukazuju na veoma slabu statistički značajnu razliku u vrijednostima između ispitivanim skupinama.

Usporedbom vrijednosti natrija (Slika 9) i kalija (Slika 10) između pacijenata s akutnim i koničnim zatajenjem srca dobivene su P vrijednosti P = 0,3530 za natrij i P = 0,0665 za kalij što ukazuje da ne postoje statistički značajne razlike između ispitivanim skupinama.

## 4.3 MEĐUSOBNE POVEZANOSTI BIOKEMIJSKIH PARAMETARA

U Tablici 8 su naznačeni koeficijenti korelacije dobiveni Spearman-ovim rank korelacijskim testom s pripadajućim P vrijednostima, a tumačenja dobivenih koeficijenta korelacije prema Coltonu su navedena u Tablici 9.

**Tablica 8:** Međuovisnosti biokemijskih parametara i dobi

| | | ureja | kreatinin | Nt-proBNP | DOB | Cl | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **kreatinin** | Koeficijent korelacije<br>P vrijednost | 0,673<br><0,0001 | | | | | |
| **Nt-proBNP** | Koeficijent korelacije<br>P vrijednost | 0,370<br><0,0001 | 0,309<br>0,0003 | | | | |
| **DOB** | Koeficijent korelacije<br>P vrijednost | 0,102<br>0,2467 | -0,096<br>0,2765 | 0,296<br>0,0006 | | | |
| **Cl** | Koeficijent korelacije<br>P vrijednost | -0,020<br>0,8217 | -0,045<br>0,6062 | 0,055<br>0,5326 | 0,095<br>0,2815 | | |
| **K** | Koeficijent korelacije<br>P vrijednost | 0,323<br>0,0002 | 0,333<br>0,0001 | 0,196<br>0,0251 | -0,038<br>0,6674 | 0,109<br>0,2173 | |
| **Na** | Koeficijent korelacije<br>P vrijednost | 0,015<br>0,8686 | -0,100<br>0,2558 | -0,173<br>0,0477 | -0,018<br>0,8422 | 0,539<br><0,0001 | 0,081<br>0,3588 |

Cl = kloridi, K = kalij, Na = natrij, koeficijent korelacije "r" dobiven Spearman-ovim rank testom, P vrijednost; P<0,05 je uzeta kao statistički značajna; zelenom bojom su istaknute slabe povezanosti, narančastom bojom su istaknute umjerene povezanosti

**Tablica 9:** Tumačenje koeficijenta korelacije prema Coltonu

| Koeficijent korelacije | Povezanost |
|---|---|
| 0 do ±0,25 | Nema povezanosti |
| ±0,26 do ±0,50 | Slaba povezanost |
| ±0,51 do ±0,75 | Umjereno do dobra povezanost |
| ±0,76 do ±1 | Dobra do izvrsna povezanost |

Iz tablice 8 se može vidjeti da su dobivene slabe povezanosti između Nt-proBNP-a i ureje, kreatinina i dobi te ureje i kreatinina s kalijem, P vrijednosti su statistički značajne ($P < 0,05$). Umjerene povezanosti su dobivene između ureje i kreatinina te natrija i klorida. Statistički značajna P vrijednost je dobivena između Nt-proBNP-a, natrija i kalija, bez međusobne statistički značajne povezanosti (dobiveni $r < \pm 0,26$).

### 4.3.1 Nt-proBNP

Literatura spominje poveznicu između vrijednosti ureje i kreatinina te težine srčanog zatajenja (Schrier, 2008; Jose i sur., 2006; McAlister i sur., 2004). Dobiveni koeficijenti korelacije između Nt-proBNP-a i ureje i kreatinina iznose $r = 0,370$, $P < 0,0001$ za ureju i $r = 0,309$, $P = 0,0003$ za kreatinin pri čemu se može zaključiti da postoji slaba povezanost u vrijednostima ureje i kreatinina s vrijednosti Nt-proBNP-a.

Zatajenje srca je često praćeno poremećajem elektrolita, povećanje sniženih vrijednosti elektrolita ima važnu ulogu u povećanju šanse za preživljenjem pacijenata (Urso i sur., 2015). Dobiveni koeficijent korelacije između Nt-proBNP-a i klorida iznosi r = 0,055, P = 0,5326, za natrij dobiven koeficijent korelacije iznosi r = -0,173, P = 0,0477, dok je za kalij dobiven koeficijent r = 0,196, P = 0,0251 što ukazuje da ne postoji poveznica između vrijednosti elektrolita i Nt-proBNP-a.

Dobiveni koeficijent korelacije između dobi i Nt-proBNP-a iznosi r = 0,296, P = 0,0006 što ukazuje na slabu statističku povezanost. Ova povezanost se može opisati povećanjem vrijednosti BNP-a s dobi (Cowie i sur., 2003).

### 4.3.2 Elektroliti

Promatrajući dobivene koeficijente korelacije može se zaključiti da postoji dobra povezanost između vrijednosti natrija i klorida, dobiveni r = 0,539, P = <0,0001. Kloridi i natrij su dobri pokazatelji preživljenja pacijenata, pri čemu je pronađeno da su kloridi bolji od natrija, te da postoji jaka poveznica između težine hiponatrijemije i hipokloremije (Grodin i sur., 2015).

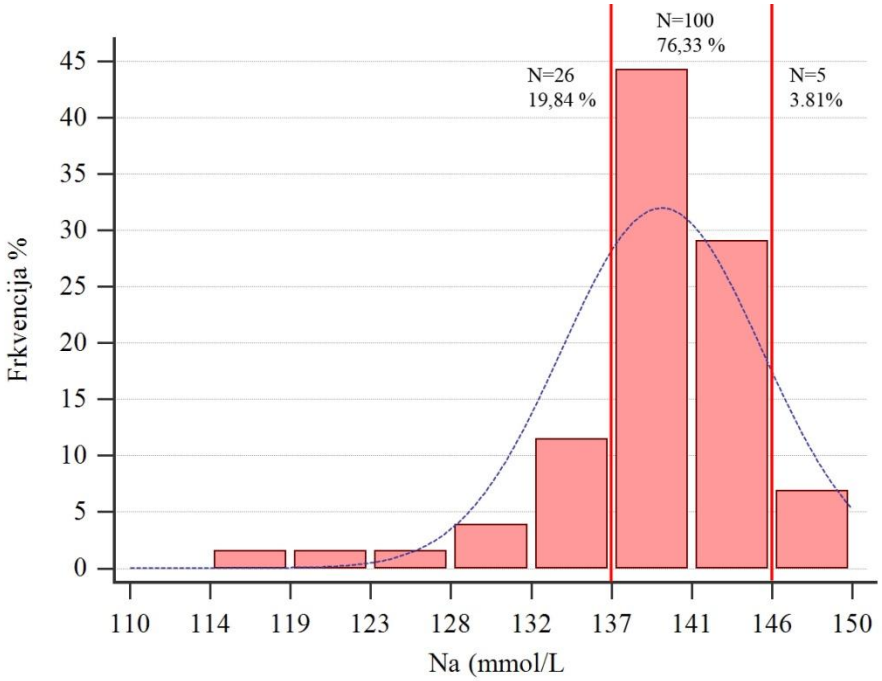
Druga dobivena statistički značajna poveznica je ona između vrijednosti kalija i vrijednosti ureje i kreatinina. Dobiven koeficijent korelacije između kalija i ureje iznosi r = 0,323, P = 0,0002 i između kalija i kreatinina r = 0,333, P = 0,0001 što ukazuje da postoji slaba povezanost između vrijednosti kalija i vrijednosti ureje i kreatinina kod pacijenata sa srčanim zatajenjem. Ova povezanost se može opisati fiziologijom kalija. Lučenje i regulacija kalija je regulirana strogo bubrežnim putem, kod oštećenja bubrega promijenjena je i regulacija kalija, a s obzirom na to da su ureja i kreatinin biljezi bubrežnog oštećenja za očekivati je povezanost između tih vrijednosti (Urso i sur., 2015; Macdonald i Struthers, 2004).

### 4.3.3 Ureja i kreatinin

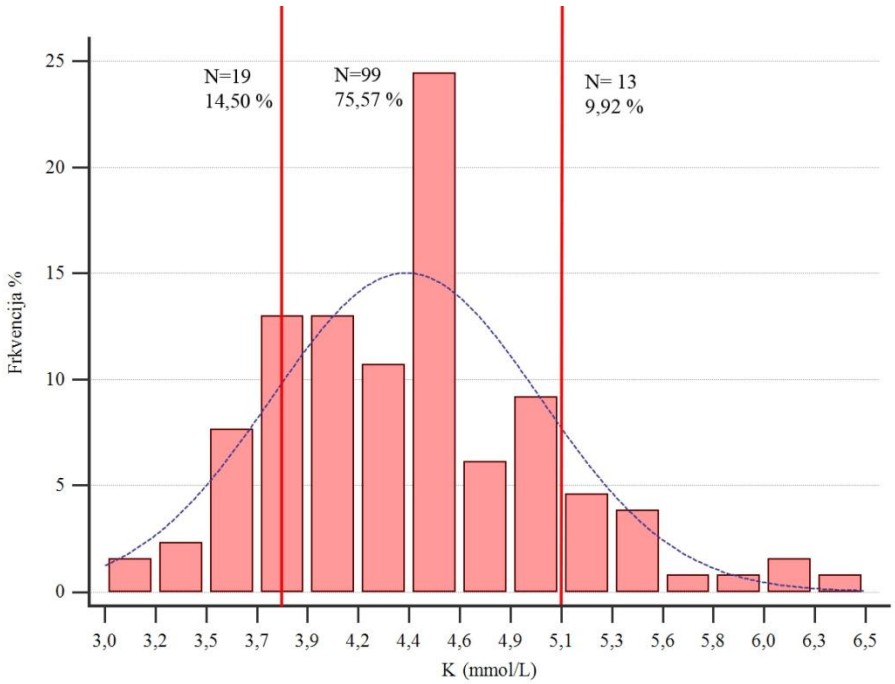
Promatrajući dobiven koeficijent korelacije između vrijednosti ureje i kreatinina može se zaključiti da postoji dobra povezanosti između izmjerenih vrijednosti ureje i kreatinina. Dobiveni koeficijent korelacije iznosi r = 0,673, P = <0,0001. Dobra povezanost se može objasniti tako što su ureja i kreatinin oboje biljezi funkcije bubrega, čija funkcija je povezna s radom srca, te poremećaji u funkciji bubrega često prate zatajenje srca, ureja i kreatinin također koreliraju s težinom oštećenja srca (Schrier, 2008; Jose i sur., 2006; McAlister i sur., 2004). Također postoji povezanost između ureje, kreatinina i Nt-proBNP-a (opisano pod 4.3.1 Nt-proBNP) te ureje, kreatinina i kalija (opisano pod 4.3.2 Elektroliti).

Promatrajući povezanost dobi i kreatinina, dobiveni koeficijent korelacije iznosi r = -0,096, P = 0,2765 te se može zaključiti da ne postoji statistički značajna razlika što je u suprotnosti s fiziološkim povećanjem kreatinina s godinama. Razlog se može pronaći u patološkom stanju koje diktira vrijednosti kreatinina, a ne ovisi o dobi.

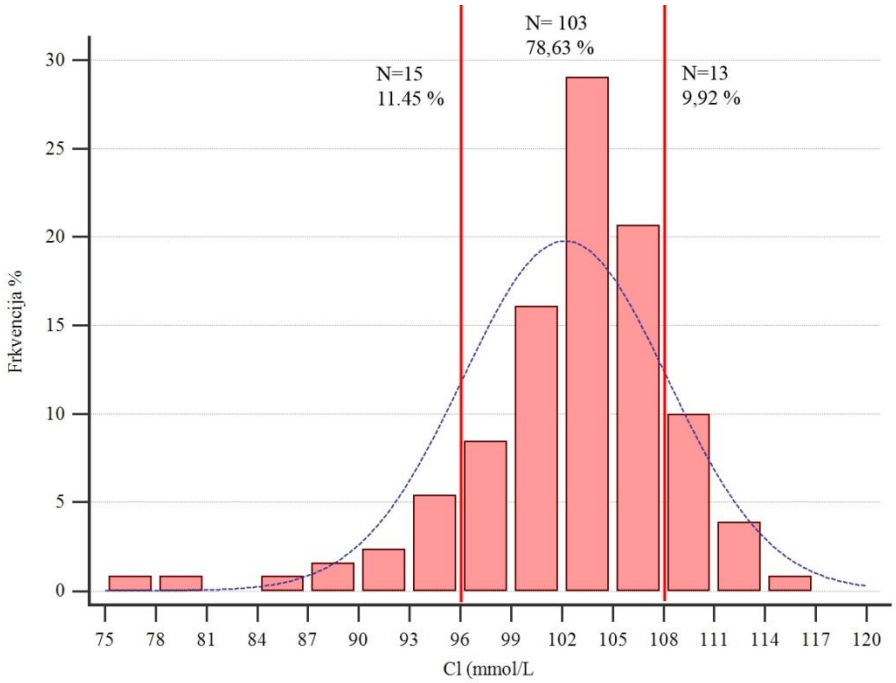
## 4.4 POREMEĆAJI ELEKTROLITA KOD SRČANOG ZATAJENJA



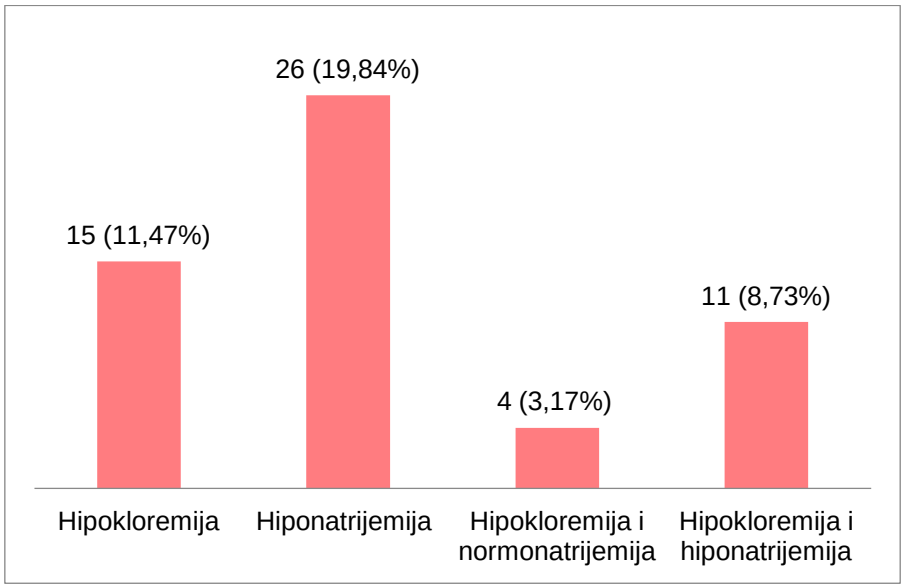

**Slika 14:** Rapodijela vrijednosti natrija prema hiponatrijemiji (<137 mmol/L), normonatrijemiji i hipernatrijemiji (>146 mmol/L)




**Slika 15:** Rapodijela vrijednosti kalija prema hipokalijemiji (<3,8 mmol/L), normokalijemiji i hiperkalijemiji (>5,1 mmol/L)




**Slika 16:** Rapodijela vrijednosti klorida prema hipokloremiji (<96 mmol/L), normokloremiji i hiperkloremiji (>108 mmol/L)




**Slika 17:** Grafički prikaz pacijenata kod kojih je prisutna hiponatrijemija, hipokloremija hipokloremija s normonatrijemijom te kombinirana hipokloremija i hiponatrijemija

Poremećaji elektrolita su važan prognostički marker kod srčanog zatajenja. Dugo je poznato da su snižene vrijednosti elektrolita kod srčanog zatajenja loš prognostički marker preživljenja bolesnika, pogotovo prisutnost hiponatrijemije (Urso i sur., 2015; Macdonald i Struthers, 2004). Hiponatrijemija kod srčanog zatajenja je najbolje opisana. Prisutna je u otprilike 20% bolesnika (Urso i sur., 2015). Rezultati istraživanja su pokazali da je hiponatrijemija bila prisutna u 19,18% bolesnika što je u skladu s nalazima istraživanja Ursa i suradnika. Promatrajući dobru povezanosti između vrijednosti natrija i klorida (r=0,539; P<0,0001) nije se mogao očekivati bolji udio hipokloremije od ustanovljenih 11,45%. Hiperkloremija (9,92%) i hipernatrijemija (3,81%) su zapaženi u ispitivanoj skupini u znatno manjoj mjeri. Hiponatrijemija je već prije više godina utvrđena kao loš prognostički znak (Rusinaru i sur., 2012), ali nadoknada natrija ne polučuje rezultate (Lee i sur., 2012). Budući da se hipokloremija u nekih bolesnika pojavljuje s normonatrijemijom, postoje naznake da bi hipokloremija mogla biti raniji prognostički biljeg od hiponatrijemije (Tani i sur., 2012) čime bi se moglo ranije početi s preventivnom terapijom u cilju sprječavanja nastanka hiponatrijemije što kao posljedicu može poboljšati preživljenje bolesnika (Radulović i sur., 2016). Istraživanje Radulović i suradnika je pokazalo da bolesnici kod kojih je bila prisutna hipokloremija s normalnim vrijednostima natrija nakon 3 mjeseca imaju 27 puta veću šansu za razvijanjem hiponatrijemije (Radulović i sur., 2016). Hipokloremija s normonatrijemijom je pronađena u 3,17% bolesnika, dok je kombinirana hiponatrijemija i hipokloremija pronađena u 8,73% bolesnika. Promatrajući samo bolesnike kod kojih je bila prisutna hipokloremija, kod 74% (11 od 15) bolesnika je bila prisutna i hiponatrijemija uz hipokloremiju dok kod 26% (4 od 15) bolesnika hiponatrijemija nije bila prisutna, ali postoji mogućnost javljanja hiponatrijemije u budućnosti. Poremećaj u koncentraciji kalija je nađen u 24,42% bolesnika. Budući da kalij slabo, ali statistički značajno, korelira s kreatininom, a ne korelira s Nt-proBNP, poremećaj možemo pripisati isključivo bubrežnoj funkciji.

# 5 ZAKLJUČCI

Na temelju usporedbe vrijednosti Nt-proBNP-a, elektrolita, ureje i kreatinina između pacijenata s akutnim i kroničnim zatajenjem srca može se zaključiti sljedeće:

- Statistički su značajno više vrijednosti serumske koncentracije Nt-proBNP-a, ureje i kreatinina u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca u odnosu na one s akutnim zatajenjem, dok se koncentracije serumskih elektrolita ne razlikuju između navedenih skupina bolesnika.
- Postoji osrednja, ali statistički značajna povezanost (pozitivna korelacija) između Nt-proBNP-a ureje, kreatinina i kalija što objašnjava povezanost bubrežne funkcije s težinom srčanog zatajenja. Nt-proBNP ne korelira s koncentracijom elektrolita.
- Nije dokazana ovisnost biokemijskih pokazatelja o životnoj dobi bolesnika.
- Nađen je poremećaj elektrolita kod srčanog zatajenja karakteriziran sniženim ili povišenim vrijednostima.
- U oko 19,8% bolesnika nađena je hiponatrijemija (s ili bez prateće hipokloremije) koja je loš prognostički znak, a 3,17% bolesnika je imao hipokloremiju uz normonatrijemiju. Budući da korekcija hiponatrijemije ne daje dobre rezultate u liječenju, daljnja istraživanja treba usmjeriti na procjenu prediktivne vrijednosti klorida kao ranog biljega razvoja hiponatrijemije.

# 6 LITERATURA


1. Apple FS, Goetze JP, Jaffe AS, Cardiac Function. U: Tietz Textbook of Chlinical Chemistry and Molecular Diagnostics (5th Edition). Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, urednici, St. Louis, Elasevier, SAD, 2012, str. 1457-1522.
2. Čeplak I. Funkcija srca U: Štrausova medicinska biokemija. Čvorišćec D, Čeplak I, urednice, Zagreb, Medicinska naklada, 2009, str. 411-424.
3. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, Dahlstrom U, Follath F, Isnard R, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing *Eur Heart J*, 2003, 24, 1710–1718.
4. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic Peptides *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50, 2357–2368.
5. Eroglu S, Bozbas H, Muderrisoglu H. Dijagnostička vrijednost BNP - a kod dijastoličkog zatajivanja srca *Biochem medica*, 2008, 18, 183–192.
6. Grodin JL, Simon J, Hachamovitch R, Wu Y, Jackson G, Halkar M, et al. Prognostic Role of Serum Chloride Levels in Acute Decompensated Heart Failure *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66, 659–666.
7. Hood JL, Scott GM, Physiology and Disorders of Water, Electrolyte and Acid-Base Metabolism. U: Tietz Textbook of Chlinical Chemistry and Molecular Diagnostics (5th Edition). Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, urednici, St Louis, Elasevier, SAD, 2012, str. 1609-1635.
8. http://www.cvphysiology.com/Blood%20Pressure/BP017%20ANP%20new.gif, pristupljeno 30.5.2016.
9. http://emedicine.medscape.com/article/761722-overview#a2, pristupljeno 2.6.2016.
10. http://www.spektrum.de/lexikon/biochemie/kreatinin/345, pristupljeno 3.6.2016.
11. https://www.youtube.com/watch?v=PHbcvBGfzMM, pristupljeno 4.6.2016.
12. Jose P, Skali H, Anavekar N, Tomson C, Krumholz HM, Rouleau JL, et al. Increase in Creatinine and Cardiovascular Risk in Patients with Systolic Dysfunction after Myocardial Infarction *Am J Kidney Dis*, 2006, 17, 2886–2891.
13. Keros P, Pećina M, Ivančić-Košuta M, Temelji anatomije čovijeka. Zagreb, Naprijed, 1999, str. 102-104.
14. Lee SE, Choi DJ, Yoon CH, Oh IY, Jeon ES, et al. Improvement of hyponatraemia during hospitalisation for acute heart failure is not associated with improvement of prognosis: an analysis from the Korean Heart Failure (KorHF) registry *Heart*, 2012, 98, 1798–1804.

15. Macdonald JE, Struthers AD. What is the optimal serum potassium level in cardiovascular patients? *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43, 155–161.
16. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal Insufficiency and Heart Failure: Prognostic and Therapeutic Implications from a Prospective Cohort Study *Circulation*, 2004, 109, 1004–1009.
17. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart *Rev Port Cardiol*, 2013, 32, e1–e641 – e61.
18. Pandit K, Mukhopadhyay P, Ghosh S, Chowdhury S. Natriuretic peptides: Diagnostic and therapeutic use. *Indian J Endocrinol Metab*, 2011, 15 Suppl 4, S345–S353.
19. Radulović B, Potočnjak I, Dokoza Terešak S, Trbušić M, Vrkić N, Malogorski D, et al. Hypochloraemia as a predictor of developing hyponatraemia and poor outcome in acute heart failure patients *Int J Cardiol*, 2016, 212, 237–241.
20. Raos V. Zatajenje srca. U: Klinička patofiziologija. Kujundžić i sur., Zagreb, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, 2003, str. 166-181.
21. Rusinaru D, Tribouilloy C, Berry C, Richards AM, Whalley GA, Earle N, et al. Relationship of serum sodium concentration to mortality in a wide spectrum of heart failure patients with preserved and with reduced ejection fraction: an individual patient data meta-analysis(†): Meta-Analysis Global Group in Chronic heart failure (MAGGI *Eur J Heart Fail*, 2012, 14, 1139–1146.
22. Schrier RW. Blood urea nitrogen and serum creatinine: not married in heart failure. *Circ Heart Fail*, 2008, 1, 2–5.
23. Suzuki T, Yamazaki T, Yazaki Y. The role of the natriuretic peptides in the cardiovascular system *Cardiovasc Res*, 2001, 51, 489–494.
24. Štraus B, Barišić K. Neproteinski dušikovi spojevi U: Štrausova medicinska biokemija. Čvorišćec D, Čeplak I, urednice, Zagreb, Medicinska naklada, 2009, str. 203-208.
25. Štraus B, Dodig S. Voda i elektroliti. U: Štrausova medicinska biokemija. Čvorišćec D, Čeplak I, urednice, Zagreb, Medicinska naklada, 2009, str. 65-87.
26. Tani M, Morimatsu H, Takatsu F, Morita K. The Incidence and Prognostic Value of Hypochloremia in Critically Ill Patients *Sci World J*, 2012, 2012, 1–7.
27. Urso C, Brucculeri S, Caimi G. Acid–base and electrolyte abnormalities in heart failure: pathophysiology and implications *Heart Fail Rev*, 2015, 20, 493–503.

28. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines *Circulation*, 2013, 128.

# 7 SAŽETAK / SUMMARY

## 7.1 SAŽETAK

Zatajenje srca je klinički sindrom u kojem srce nije u mogućnosti izbaciti minutni volumen krvi, uz normalne volumene i tlakove punjenja, pri tlaku koji bi mogao zadovoljiti potrebe organizma. Dijagnostika srčanog zatajenja obuhvaća prepoznavanje nespecifičnih simptoma, elektrokardiografiju (EKG), rentgenski pregled pluća te biokemijske pretrage. Najznačajnija biokemijska pretraga u dijagnozi srčanog zatajenja je BNP ili njegov N-terminalni peptid Nt-proBNP. Kod srčanog zatajenja vrijednosti BNP-a mogu narasti i preko 1000 puta više od granične vrijednosti. Ciljevi ovog istraživanja su bili: ispitivanje razlike u vrijednostima Nt-proBNP-a, elektrolita, ureje i kreatinina između pacijenata s akutnim i kroničnim zatajenjem srca, određivanje mogućih međuovisnosti između izmjerenih biokemijskih pokazatelja te ispitivanje prisutnosti poremećaja elektrolita u ispitivanoj skupini.

Istraživanje je uključivalo mjerenje 131 uzorka seruma u kojem su izmjerene vrijednosti kalija, klorida, natrija, ureje i kreatinina na analizatoru Abbott Architect c 8000, te mjerenje vrijednosti Nt-proBNP-a na analizatoru cobas e 411. Razlike u vrijednostima između pacijenata s akutnim i kroničnim zatajenjem srca su ispitane Mann-Whitney U testom, dok su međuovisnosti ispitane Spearman-ovim rank korelacijskim testom.

Rezultati su pokazali povećane serumske vrijednosti Nt-proBNP-a, ureje i kreatinina kod pacijenata s kroničnim zatajenjem srca, postojanost statistički značajne povezanosti između Nt-proBNP-a, ureje, kreatinina i kalija što potvrđuje dobro poznatu prisutnost bubrežnih oštećenja kod pacijenata sa srčanim zatajenjem. Pronađeni su i poremećaji elektrolita karakterizirani sniženim ili povećanim vrijednostima elektrolita, te je pronađena prisutnost hiponatrijemije u 19,8% pacijenata koja je loš prognostički znak.

## 7.2 SUMMARY

Heart failure is a clinical syndrome in which the heart cannot pump enough blood to satisfy the needs of the organism. Diagnostics of heart failure include nonspecific symptoms, electrocardiography (ECG), X-ray scan of lungs and blood tests. Most important blood test in the heart failure diagnosis is BNP or it's N-terminal peptide Nt-proBNP. BNP levels in blood can increase over a thousand times over cutoff value in heart failure. Aims of this research were: to check differences between values of Nt-proBNP, electrolytes, urea and creatinine between patients with acute and chronic heart failure, assessment of possible relations between biochemical values and lastly testing presence of electrolyte disorders in the test group.

Research included measurement of 131 serum samples in which were measured values of potassium, sodium, chloride, urea, and creatinine on the Abott Architect c 8000 analyzer, and measurement of Nt-proBNP values on cobas e 411 analyser. Differences between values in patients with acute and chronic heart failure were tested by Mann-Whitney U test, while relations were tested by Spearman's rank correlation.

Results showed increased serum values of Nt-proBNP, urea and creatinine in patients with chronic heart failure, statistically significant relations between Nt-proBNP, urea, creatinine and potassium which confirms long known presence of kidney disease in patients with heart failure. Results also showed presence of electrolyte disorders which are characterised with increased or lowered electrolyte values, hyponatraemia was found in 19,8% of patients which is characteristic for poor survival rate of patients.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Medicinska biokemija
Zavod za medicinsku biokemiju i hematologiju
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

# Nt-proBNP, elektroliti, ureja i kreatinin u serumu bolesnika s akutnim i akutiziranim kroničnim srčanim zatajenjem

**Roman Mihić**

## SAŽETAK

Zatajenje srca je klinički sindrom u kojem srce nije u mogućnosti izbaciti minutni volumen krvi, uz normalne volumene i tlakove punjenja, pri tlaku koji bi mogao zadovoljiti potrebe organizma. Dijagnostika srčanog zatajenja obuhvaća prepoznavanje nespecifičnih simptoma, elektrokardiografiju (EKG), rentgenski pregled pluća te biokemijske pretrage. Najznačajnija biokemijska pretraga u dijagnozi srčanog zatajenja je BNP ili njegov N-terminalni peptid Nt-proBNP. Kod srčanog zatajenja vrijednosti BNP-a mogu narasti i preko 1000 puta više od granične vrijednosti. Ciljevi ovog istraživanja su bili: ispitivanje razlike u vrijednostima Nt-proBNP-a, elektrolita, ureje i kreatinina između pacijenata s akutnim i kroničnim zatajenjem srca, određivanje mogućih međuovisnosti između izmjerenih biokemijskih pokazatelja te ispitivanje prisutnosti poremećaja elektrolita u ispitivanoj skupini. Istraživanje je uključivalo mjerenje 131 uzorka seruma u kojem su izmjerene vrijednosti kalija, klorida, natrija, ureje i kreatinina na analizatoru Abbott Architect c 8000, te mjerenje vrijednosti Nt-proBNP-a na analizatoru cobas e 411. Razlike u vrijednostima između pacijenata s akutnim i kroničnim zatajenjem srca su ispitane Mann-Whitney U testom, dok su međuovisnosti ispitane Spearman-ovim rank korelacijskim testom. Rezultati su pokazali povećane serumske vrijednosti Nt-proBNP-a, ureje i kreatinina kod pacijenata s kroničnim zatajenjem srca, postojanost statistički značajne povezanosti između Nt-proBNP-a, ureje, kreatinina i kalija što potvrđuje dobro poznatu prisutnost bubrežnih oštećenja kod pacijenata sa srčanim zatajenjem. Pronađeni su i poremećaji elektrolita karakterizirani sniženim ili povećanim vrijednostima elektrolita, te je pronađena prisutnost hiponatrijemije u 19,8% pacijenata koja je loš prognostički znak.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 36 stranica, 17 grafičkih prikaza, 9 tablica i 28 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: BNP, Nt-proBNP, natrijuretički peptidi, srčano zatajenje, hiponatrijemija, hipokloremija

Mentor: **Dr. sc. Nada Vrkić**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Nada Vrkić**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*
**Dr. sc. Sanja Dabelić**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*
**Dr. sc. Milena Jadrijević-Mladar-Takač**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

Rad prihvaćen: kolovoz 2016.

## Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Medical biochemistry
Department of Medical Biochemistry and Haematology
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

# Serum Nt-proBNP, electrolites, urea and creatinine in patients with acute heart failure

**Roman Mihić**

## SUMMARY

Heart failure is a clinical syndrome in which the heart cannot pump enough blood to satisfy the needs of the organism. Diagnostics of heart failure include nonspecific symptoms, electrocardiography (ECG), X-ray scan of lungs and blood tests. Most important blood test in the heart failure diagnosis is BNP or it's N-terminal peptide Nt-proBNP. BNP levels in blood can increase over a thousand times over cutoff value in heart failure. Aims of this research were: to check differences between values of Nt-proBNP, electrolytes, urea and creatinine between patients with acute and chronic heart failure, assessment of possible relations between biochemical values and lastly testing presence of electrolyte disorders in the test group. Research included measurement of 131 serum samples in which were measured values of potassium, sodium, chloride, urea, and creatinine on the Abott Architect c 8000 analyzer, and measurement of Nt-proBNP values on cobas e 411 analyser. Differences between values in patients with acute and chronic heart failure were tested by Mann-Whitney U test, while relations were tested by Spearman's rank correlation. Results showed increased serum values of Nt-proBNP, urea and creatinine in patients with chronic heart failure, statistically significant relations between Nt-proBNP, urea, creatinine and potassium which confirms long known presence of kidney disease in patients with heart failure. Results also showed presence of electrolyte disorders which are characterised with increased or lowered electrolyte values, hyponatraemia was found in 19,8% of patients which is characteristic for poor survival rate of patients.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 36 pages, 17 figures, 9 tables and 28 references. Original is in Croatian language.

Keywords: BNP, Nt-proBNP, natriuretic peptides, heart failure, hyponatreamia, hypochloraemia

Mentor: **Nada Vrkić**, **Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Nada Vrkić**, **Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
**Sanja Dabelić**, **Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
**Milena Jadrijević-Mladar-Takač**, **Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: August 2016.