

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Karaciğer Sirozlu Hastalarda N-Terminal Beyin Natriüretik Peptid Seviyeleri ile Hastalık Göstergeleri Arasındaki İlişki

Latif VEYSELOĞLU<sup>1</sup>, Murat PEKGÖZ<sup>2</sup>, Selim GÜREL<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Bozüyük Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Bilecik.

<sup>2</sup> Şırnak Devlet Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Şırnak.

<sup>3</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Beyin NatriüretikPeptidi (BNP) ve pro-Beyin NatriüretikPeptidi (pro-BNP) düzeyleri konjestif kalp yetersizliğinde tanısız değere sahiptir. Bu çalışmada, karaciğer hastalıklarının şiddeti ile N terminal Beyin Natriüretik Peptidi (NT pro-BNP) seviyeleri arasındaki ilişkinin ortaya konması için, karaciğer sirozu tanılı hastalarda altta yatan karaciğer hastalığının ciddiyeti, Child-Pugh ve Model forend-stageliverdisease (MELD) skorunda artış olmasıyla birlikte NT pro-BNP düzeyinde yükselme olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Hasta grubunda Child-Pugh ve MELD skoruna göre NT pro-BNP düzeyleri değerlendirildiğinde anlamlı fark vardı ( $p<0,05$ ). Pro-BNP seviyeleri açısından hasta ile kontrol grubu karşılaştırıldığında arada anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,05$ ). NT pro-BNP kalp yetmezliği olmayan kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde karaciğer hastalığının şiddeti ile artmaktadır ve mortalitenin ön belirleyicisi olarak kullanılabilir. noninvaziv ve çabuk sonuç alınabilecek serolojik bir belirteç olarak değerlendirilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Beyin NatriüretikPeptidi. Karaciğer sirozu. Child-Pugh.

### The Association Between Disease Scores and N Terminal Brain Natriuretic Peptide Levels in The Patients With Liver Cirrhosis

#### ABSTRACT

Brain Natriuretic Peptide (BNP) and pro-Brain Natriuretic Peptide (pro-BNP) levels have diagnostic value for congestive cardiac failure. In this study, it was aimed to assess whether N terminal Brain Natriuretic Peptide (NT pro-BNP) level increases as severity of underlying liver disease, Child-Pugh and model for end-stage liver disease (MELD) scores worsen, to disclose the association between the severity of liver disease and the levels of NT pro-BNP. There was a significant difference when NT pro-BNP levels were evaluated by Child-Pugh and MELD score ( $p<0,05$ ). A significant difference was found when controls and group of the patients were compared with regard to pro-BNP levels ( $p<0,05$ ). NT pro-BNP increases with the severity of liver disorder in the patients with chronic liver disease who do not have cardiac failure and it can be accepted as an inexpensive, non-invasive serological marker providing rapid results which can be used as a predictor for mortality.

**Key Words:** Brain natriuretic peptide. Liver cirrhosis. Child-Pugh.

Beyin NatriüretikPeptidi (BNP), N terminal pro-Beyin NatriüretikPeptidin (NT pro- BNP)'den lizozomal degraşyon ve endopeptidazlar aracılığı ile sentezlenen atrium ve ventriküllerden salgılanan bir peptittir<sup>1</sup>. BNP ve pro-BNP değerlerinin ölçümü konjestif kalp yetersizliği (KKY) tanısında ve KKY'nin ciddiyetinde tanısız değere sahiptir<sup>2-4</sup>.

Siroz birçok kardiyovasküler değişikliğe (hiperdinamik dolaşım, portal hipertansiyon, hepatopulmoner sendrom, hepatorenal sendrom gibi) sebep olmaktadır<sup>5</sup>. Sirozlu hastalarda sistemik dolaşım hiperdinamik olup, bu hastalar artmış kalp hızı, artmış kardiyak debi ve azalmış sistemik vasküler direnç ile normal veya azalmış arteriyel kan basıncı ile karakterizedir. Çoğunda anormal venözşantlarla birlikte anormal vazomotor reaksiyon görülür. Hiperkinetik, hiperdinamik bir sirkülasyon mevcuttur. Vazomotor tonus, vazokonstriktör cevabın azalması nedeni ile düşüktür. Sistemik vasküler rezistansın azalmasıdaki patogeneizde değişik faktörlerin etkisi vardır (artmış arteriyovenözşantlar, katekolaminlere hassasiyetin azalması, plazma prostoglandin düzeylerindeki değişiklikler gibi durumlar)<sup>6</sup>. Birçok sirotik hasta, erken kardiyak disfonksiyon veya belirgin kalp yetersizliğine benzer klinik bulgularla karşımıza çıkabilmektedir. Bazı

Geliş Tarihi: 15 Kasım 2015  
Kabul Tarihi: 07 Mart 2016

Dr. Murat PEKGÖZ  
Şırnak Devlet Hastanesi,  
Gastroenteroloji Kliniği,  
Şırnak.  
Tel: (0486) 216 13 61  
e-posta: mesculape@hotmail.com

yayınlarında sirozlu hastalarda BNP ve NT pro-BNP plazma seviyelerinin arttığı gösterilmişse de karaciğer hastalıklarının ciddiyeti ile NT pro-BNP seviyeleri arasındaki ilişkinin tam olarak ortaya konmadığı görülmüştür<sup>7</sup>. NT Pro-BNP seviyelerinin artmış olması ilerlemiş siroz vakalarında sirozun progresyonunda prognostik önem taşıyabilir<sup>8-10</sup>.

Bu çalışmada sirozu olan hastalar ile kontrol (sağlıklı) grubu arasında pro-BNP seviyeleri karşılaştırılmıştır. İleri evre karaciğer yetersizliği olan karaciğer nakli adaylarında altta yatan karaciğer hastalığının ciddiyeti ve ortalama pro-BNP konsantrasyonları ile Child-Pugh, Model for end-stage liver disease (MELD) skoru arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Nisan 2009–Haziran 2010 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniği ve kliniğine başvuran hastalar (60 hasta; 60 kontrol) çalışmaya dahil edildi. 18-75 yaş arasında olup etyolojisi saptanmış karaciğer sirozu olan ve nakil bekleyen hastalar çalışmaya kabul edildi. Kontrol grubu ise yine 18-75 yaş arasında, son 6 ayda yapılmış karaciğer fonksiyon testleri normal olan tamamen sağlıklı bireylerden seçildi. Çalışmadan hariç tutulma kriterleri ise; 18 yaş altında ve 75 yaş üzerinde olmak, transjugülerintrahepatikportosistemiksant (TİPS) yapılmış olması, karaciğer hastalığı olup peritonovenözşant veya buna bağlı operasyon geçirilmiş olması, hepatosellüler kanseri (HCC) olan hastalar, hemokromatozisi olan hastalar, EF < % 40 ve pro-BNP > 1000 pg/ml olan hastalar olarak belirlendi. Pro-BNP normal değerleri 0-125 pg/ml idi. Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21 Nisan 2009 tarih ve 2009-7/22 no'lu kararı ile usul ve esas yönünden uygun görülmüştür.

## İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma veya ortanca(minimum-maksimum) şeklinde belirtildi. Kategorik veriler ise frekans ve yüzde olarak belirtildi. Pro-BNP düzeyleri ile Child skorları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde karşılaştırma için Kruskal–Wallis testi kullanıldı. İkili karşılaştırmada Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmada Bonferroni düzeltmesi kullanıldı ( $\alpha^* = \alpha / \text{karşılaştırma sayısı} = 0,05/3 = 0,017$ ). Pro-BNP, EF, MELD ve yaş gibi sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin derecesini değerlendirmede Pearson ve Spearman skorelasyon testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago-USA) 3.0 istatistiksel paket programı kullanıldı.

## Bulgular

Çalışmaya alınan hasta grubundaki 60 olgunun 36'sı erkek (%60); 24'ü kadın (%40) idi. Hasta grubunun ortalama yaşı  $47,5 \pm 12,8$  idi. Kontrol grubundaki olguların 19'u erkek (%31,6), 41'i kadın (%68,4) idi. Kontrol grubunun ortalama yaşı  $49,9 \pm 8,8$  ( $p = 0,783$ ).

Hasta grubunda olguların elektokardiyografi (EKO) ile ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerlendirmesi yapıldı. EF ortalaması  $65,1 \pm 5,7$  idi. Pro-BNP düzeyleri hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldı. Hasta grubunda ortanca  $234,5$  pg/ml (31-3273), kontrol grubunda ise ortanca  $43,5$  pg/ml (20-125) olarak bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p = 0,01$ ).

Çalışmaya dahil edilen 60 hastanın 12'si Child A, 17'si Child B, 31'i Child C hastalar idi. Hastaların pro-BNP düzeyleri Child-Pugh skorlarına göre ayrı ayrı değerlendirildi. Child-Pugh A'da pro-BNP düzeyi ortanca  $108,5$  pg/ml (44-318); Child-Pugh B'de pro-BNP düzeyi ortanca  $203,5$  pg/ml (31-2363); Child-Pugh C'de pro-BNP düzeyi ortanca  $356,0$  pg/ml (69-3273) idi ( $r = 0,373$ ;  $p = 0,009$ ) Hasta grubu içinde olguların Child-Pugh skorlarına göre pro-BNP değerleri birbiriyle karşılaştırıldı.  $\alpha^* = 0,017$  anlamlılık düzeyine göre "Child-Pugh A ile B arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0,045$ ). Child-Pugh A ile C arasında da anlamlı fark tespit edildi ( $p = 0,001$ ), ancak Child-Pugh B ile C arasında ise anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,229$ ) (Tablo-1).

Hasta grubunda MELD skorlarının düzeyi ile pro-BNP değerleri arasındaki ilişki de değerlendirildi. Hastalardan 19'unun (%31,7) MELD skoru  $< 15$ , pro-BNP düzeyi ortanca  $153$  (44-556); 41'inin (%68,3) ise  $\geq 15$  ve pro-NP düzeyi ortanca  $348$  (31- 3273) olarak yüksek saptandı. Ancak, MELD skoru düşük olan ( $< 15$ ) hastalarla skoru yüksek olan ( $\geq 15$ ) hastalar arasında istatistiksel olarak pro-BNP düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,052$ ).

## Tartışma ve Sonuç

Birçok sirotik hasta erken kardiyak disfonksiyon veya belirgin kalp yetmezliğine ait klinik bulgularla prezente olabilir. Bu açıdan değerlendirildiğinde sirozlu hastada kardiyovasküler dolaşım hiperdinamik ve disfonksiyoneldir<sup>7-9</sup>. McCullough ve ark.– tarafından yapılan bir çalışmada sirozlu hastalarda 75 yaş altındaki kişilerde NT pro-BNP  $> 125$  pg/ml iken, 75 yaş üzeri kişilerde NT pro-BNP  $> 450$  pg/ml olarak bulunmuştur<sup>11</sup>. Bizim çalışmamızda hastaların hepsi siroz olup ileri derecede karaciğer yetmezliği olan olgulardı. Hastaların yaş ortalaması  $47,5 \pm 12,8$  olup daha çok orta yaş grubunda yoğunlaşmakta idi. Dolayısı ile hasta grubunda ileri yaşa bağlı NT pro-BNP yüksekli-

## Karaciğer Sirozu ve NT Pro-BNP Arasındaki İlişki

ği söz konusu değildir. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş ortalaması benzer olup yaş ile ilgili değişiklik ekarte edilmiştir.

Kadınlardaki plazma BNP düzeyinin erkeklere göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bunun nedeni BNP gen sunumu üzerine kadın seks hormonlarının uyarıcı etkisi olduğu şeklinde açıklanmaktadır<sup>12,13</sup>. Çalışmamızda erkek hasta sayısı oranı 1,5/1-olup, pro-BNP düzeyinin artışı karaciğer sirozun şiddeti ve Child-Pugh skorunun artışına bağlandı. Pro-BNP düzeyi hasta grubunda 234,5pg/ml; kontrol grubunda 43,5pg/ml olarak bulundu ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptandı. Kadınlarda seks hormonların etkisi ile pro-BNP seviyelerinin yüksek olduğu önceden bilindiği için hasta grubundaki erkek hastaların oranı daha yüksek tutulmuştur. Bu da çalışmamızda pro-BNP seviyelerinin cinsiyetten etkilenmediğini düşündürmektedir.

Henriksen ve ark. yaptığı çalışmada ilerlemiş sirozlu hastalarda dolaşan pro-BNP ve BNP konsantrasyonlarını daha yüksek bulmuştur, ancak sirozlu hastalarda pro-BNP veya BNP'nin azalmış hepatik eliminasyonu gösterilememiştir. Yine aynı çalışmada NT pro-BNP seviyesinin Child skorlaması ile anlamlı derecede korele olduğu bulunmuştur ve plazma pro-BNP seviyeleri siroz ciddiyeti ile yakından ilişkilidir<sup>14</sup>. Bizim çalışmamızda da artmış pro-BNP ve BNP seviyelerinin siroz ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu açıdan bulduğumuz sonuçlar literatür bilgileri ile uyumludur. De Lemos ve ark. betablokerlerin, diüretiklerin, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin sıklıkla BNP konsantrasyonunu azalttığını savunmuşlardır<sup>13</sup>. Hasta grubundadekompanse sirozlu hastalar olduğu için bunların çoğu diüretik kullanmaktadır. Buna rağmen pro-BNP seviyelerinin anlamlı olarak yüksek çıkması bu hastalarda seviyelerin aslında daha yüksek olabileceğini göstermektedir. Hastalardaki ilaç kullanımı ekarte edildikten sonra ölçümlerin yapılması sonuçların daha da çarpıcı olabileceğini gösterebilir. Çalışmanın kısıtlayıcı yanı küçük çalışma grubunun seçilmiş olup, kısa süreli takip edilmiş olmasıdır. Daha geniş popülasyonda ve uzun dönem takipler daha sağlıklı sonuçların elde edilmesine imkan verebilir.

Sonuç olarak, NT pro-BNP sirozun şiddetini gösteren ve ön belirleyicisi olarak kullanılabilir ucuz, noninvaziv ve çabuk sonuç alınabilecek hormonal bir belirteç olarak görülmektedir. Ancak eşik değerinin kesinleşmesinde daha fazla sayıda hastanın katılımının sağlandığı çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

## Kaynaklar

1. Cleland J, Dargie H, Drexler H et al. ESC GUIDELINES (update 2005). *EurHeartJ*2005;26:1115-40.
2. Packer M. Should B-typenatriureticpeptide be measured routinely to guide the diagnosis and management of chronic heart failure? *Circulation* 2003;108:2950-3.
3. Yu CM, Sanderson JE. Plasma brain natriuretic peptide- an independent predictor of cardiovascular mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999;1:59-65.
4. Hartmann F, Packer M, Coats AJ et al. NT-proBNP in severe chronic heart failure: rationale, design, and preliminary results of the COPERNICUS NT-proBNP substudy. *Eur J Heart Fail* 2004;6:343-50.
5. Naschitz JE, Slobodin G, Lewis RJ et al. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am Heart J* 2000;140:111-20.
6. Odar IV (ed). *Anatomi. Karaciğer Bölümü*. Ankara: Elif Matbaası; 1980. 115-38.
7. Møller S, Henriksen JH. Circulatory abnormalities in cirrhosis with focus on neurohumoral aspects. *Semin Nephrol* 1997;17:505-19.
8. Henriksen JH, Møller S. Cardiac and systemic haemodynamic complications of liver cirrhosis. *Scand Cardiovasc J*. 2009;43:218-25.
9. Baik SK, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: causes and consequences. *J Gastroenterol Hepatol Suppl* 2004;7:185-90.
10. Fallon MB, Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology* 2000;32:859-65.
11. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-typenatriuretic peptides: A diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4:72-80.
12. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;288:1252-59.
13. Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-typenatriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-22.
14. Henriksen JH, Gøtze JP, Fuglsang S et al. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut* 2003;52:1511-17.

