

Akut Böbrek Yetersizliği Hastalarında Yüksek BNP Düzeyleri Acil Hemodiyaliz İhtiyacını Öngörebilir mi?

Can High BNP Levels Predict the Necessity of Emergency Hemodialysis in Patients with Acute Renal Failure?

Seda DAĞAR,¹ Turgay Yılmaz KILIÇ,¹ Ersin AKSAY,¹ Tarık DOĞAN,¹
Yeşim EYLER,¹ Mehmet TANRISEV,³ Füsün ÜSTÜNER³

¹Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İzmir;

²Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Servisi, İzmir;

³Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği, İzmir

ÖZET

Amaç

Akut böbrek yetersizliği hastalarında hemodiyaliz ihtiyacını öngören bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Çalışmamızda serum kreatinin değeri 2.5 mg/dl ve üzerinde olan akut böbrek yetersizliği hastalarında serum beyin natriüretik peptid (BNP) düzeylerinin hemodiyaliz ihtiyacını öngörmedeki kullanılabilirliğini araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız üçüncü basamak bir acil serviste ileri dönük olarak yapıldı. Serum kreatinin değeri 2.5 mg/dl ve üzerinde olan ve rutin diyaliz programında bulunmayan 14 yaşın üzerindeki hastalar çalışmaya ardışık olarak alındı. Olguların hemodiyaliz ihtiyacı olup olmadığına nefroloji uzmanı tarafından karar verildi.

Bulgular

Çalışmaya 124 hasta alındı, 46'sına (%37.1) hemodiyaliz endikasyonu konuldu. Hemodiyalize alınan hastaların BNP düzeyi ortalaması 646.6±731.9 pg/ml, hemodiyalize alınmayan hastaların ise 446.2±723.9 pg/ml saptandı (p=0.141). Kronik böbrek yetersizliği üzerine akut böbrek yetersizliği gelişen 19 hastada, hemodiyalize alınan ve alınmayan hastaların BNP düzeyi ortalaması sırasıyla 1040.1±1123.1 pg/ml ve 207.8±203.6 pg/ml olarak bulundu (p=0.04). Öncesinde kalp yetersizliği öyküsü olmayan 102 hastada hemodiyalize alınanların BNP düzeyi ortalaması 570.5±594.5 pg/ml, hemodiyalize alınmayan hastaların ise 280.8±471.4 pg/ml olarak bulundu (p<0.001).

Sonuç

2.5 mg/dl ve üzerinde kreatinin değerleri olan akut böbrek yetersizliği hastalarında BNP düzeyinin hemodiyaliz ihtiyacının belirlenmesinde uygun bir biyobelirteç değildir.

Anahtar sözcükler: Akut böbrek yetersizliği; brain natriüretik peptid; hemodiyaliz.

SUMMARY

Objectives

There is no known biomarker to indicate the necessity of hemodialysis in patients with acute renal failure. We aimed to determine if plasma brain natriuretic peptide levels are useful to indicate the necessity of hemodialysis in patients who are diagnosed with acute renal failure with plasma creatinine levels equal to or greater than 2.5 mg/dl.

Methods

This study was designed as a prospective study in a tertiary emergency department. Patients older than 14 years old who had plasma creatinine levels equal to or greater than 2.5 mg/dl and had not undergone hemodialysis regularly were consecutively enrolled in the study. A nephrologist decided the necessity of hemodialysis.

Results

124 patients participated in the study. 46 were evaluated as having an indication for hemodialysis. We found that the mean value of BNP for patients who required hemodialysis was 646.6±731.9 pg/ml and those that did not have hemodialysis was 446.2±723.9 pg/ml (p=0.141). We found that the mean values of BNP, 1040.1±1123.1 pg/ml for patients who had hemodialysis and 207.8±203.6 pg/ml for patients who did not have hemodialysis, in a total of 19 patients with acute renal failure on chronic renal failure (p=0.04). We found that the mean value of BNP for 102 patients without a history of heart failure who had hemodialysis was 570.5±594.5 pg/ml and did not have hemodialysis was found 280.8±471.4 pg/ml (p<0.001).

Conclusions

We found that brain natriuretic peptide is not an objective criterion to determine the necessity of hemodialysis in patients who have acute renal failure with creatinine level equal to or greater than 2.5 mg/dl.

Key words: Acute renal failure; brain natriuretic peptide; hemodialysis.

Geliş tarihi (Submitted): 04.06.2013 **Kabul tarihi** (Accepted): 11.07.2013 **Online baskı** (Published online): 18.07.2013

İletişim (Correspondence): Dr. Turgay Yılmaz Kılıç, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Servisi, Yeşilyurt, İzmir, Turkey.

e-posta (e-mail): tykilic@myynet.com



Giriş

Akut böbrek yetersizliği (ABY) saatler, günler ya da haftalar içerisinde gelişen, glomerül filtrasyon hızındaki azalma sonucu böbrek fonksiyonlarında görülen hızlı kaybın meydana getirdiği bir klinik sendromdur.^[1,2] ABY hastalarının en sık başvuru yaptığı ve tedavi edildiği yerlerden biri de acil servislerdir.^[3] ABY hastalarının bazılarında renal replasman tedavisinin uygulanması kaçınılmazdır. Tedaviye dirençli elektrolit bozuklukları, metabolik asidoz, ensefalopati, volüm yüklenmesi ABY hastalarında en sık bilinen acil hemodiyaliz endikasyonlarıdır.^[4] Bununla birlikte hastanın hemodiyaliz ihtiyacını baştan öngören bir biyobelirteç bulunmamaktadır.

Natriüretik peptidler hipertansiyon, kalp yetersizliği ve akut koroner sendrom gibi kardiyovasküler hastalıklarda tanısallık ve prognostik belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır.^[5-10] Plazma beyin natriüretik peptit (BNP) düzeylerinin, böbrek yetersizliği hastalarında hemodiyaliz öncesi arttığı, hemodiyaliz sonrasında ise azaldığı gösterilmiştir.^[11,12] Ancak literatürde BNP düzeyleri ile ABY hastalarının acil hemodiyaliz ihtiyacı arasındaki ilişkiyi araştıran bir yayın bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amacı serum kreatinin değeri 2.5 mg/dl ve üzerinde olan ABY hastalarında artmış serum BNP düzeylerinin hemodiyaliz ihtiyacını öngörmede kullanılabilirliğinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Serum kreatinin değeri 2.5 mg/dl ve üzerinde olan ve rutin hemodiyaliz programında bulunmayan 14 yaşın üzerindeki hastalar çalışmaya ardışık olarak alındı. Çalışmamız yılda yaklaşık 200,000 hasta kabul eden üçüncü basamak bir acil serviste ileri dönük Ekim 2012 ile Ocak 2013 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma öncesi lokal etik kurul onayı alındı. Çalışmaya alınan hastalar veya yakınlarından aydınlatılmış onam alındı. Çalışmaya katılmak istemeyen, düzenli hemodiyaliz programında yer alan ve BNP ölçümü yapılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların demografik bilgileri, acil servise başvurusundaki vital bulguları, başvuru şikayetleri, fizik muayene bulguları, hastalara yapılan inceleme ve görüntüleme yöntemleri, sonuçlanma şekli, mevcut kliniğine etki edebilecek komorbid hastalıkları ve kullandığı ilaçlar kaydedildi.

Hastalar gözlem odasına alınarak damar yolları açıldı, vital bulguları kaydedildi ve izleme alındı. Hastalardan kan gazı, tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler ve BNP düzeyi için kan örnekleri alındı. Tüm ABY olguları çalışmaya katılan acil tıp uzmanlarından birisi tarafından klinik, görüntüleme ve laboratuvar bulguları ile prerenal, renal, postrenal grup olarak sınıflandırıldı. Olguların hemodiyaliz

ihtiyacı olup olmadığına çalışmamızda bulunan bir nefroloji uzmanı karar verdi.

Beyin natriüretik peptit düzeyi için 2 cc venöz kan örneği etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) içeren mor kapaklı hemogram tüpüne alınarak 10 dakika santrifüj edildikten sonra Siemens marka ADVIA Centaur CP cihazında kemiluminesans yöntemi ile çalışıldı. Çalışmamızda ADVIA Centaur BNP kiti kullanıldı. BNP düzeyi 0-100 pg/ml normal aralık olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizler "SPSS for Windows version 15.0" (SPSS Inc., IL, USA) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Kalitatif veriler gözlem sayısı ve yüzde (%) olarak, kantitatif ortalama±standart sapma (SD) veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde ifade edildi. BNP düzeyi ile biyokimyasal ve kan gazı parametrelerinin korelasyonunda pearson korelasyon analizi kullanıldı. Kalp yetersizliği öyküsü olmayan hastalarda hemodiyalize alınan ve alınmayan gruplarda BNP aralıklarının karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel analizde p<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışma süresince serum kreatinin değeri 2.5 mg/dl ve üzerinde olan 273 hasta acil servisimize başvurdu. Bu hastaların 149 tanesi kronik böbrek yetersizliği nedeni ile hemodiyaliz programında yer aldığı için çalışmaya alınmadı. Çalışmaya toplam 124 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların 63'ü (%50.8) erkek ve tüm olguların yaş ortalaması 70.3±14.1'idi (dağılım, 18-92 yaş).

Çalışmaya alınan hastaların 44'ünü (%35.4) prerenal, beşini (%4) renal, altısını (%4.8) postrenal ABY olarak saptadık. Hastaların 69'unda (%55.6) ise acil serviste etiyolojik neden belirlenemedi. Hastalardan 46'sına (%37.1) nefroloji uzmanı tarafından hemodiyaliz endikasyonu konuldu ve bu hastalar hemodiyalize alındı. Hemodiyalize alınan hastaların 39'unda (%84.7) dekompanze metabolik asidoz (pH<7.35, HCO₃<22 mEq/dl) ve yedisinde (%15.3) kompanze metabolik asidoz (pH≥7.35, HCO₃<22 mEq/dL, pCO₂<35 mmHg) mevcuttu. On olgu (%8) hacim yükü, iki olgu (%1.6) anüri ve sekiz olgu (%6.4) ise tedaviye yanıtız hiperpotasemi nedeni ile hemodiyalize alındı. Hastaların sistolik kan basıncı ortalaması 136.3±36.8 mmHg, nabızı 96.4±23.1 /dk, solunum sayısı 23.4±10.1, oda havasında oksijen saturasyonu %93.9±5.7 idi. Hastaların ortalama BNP düzeyini 520.5±730.4 pg/ml (dağılım, 3.3 - 4126.4), ortalama kreatinin değerini 5.5±3.4 mg/dl (dağılım, 2.5 - 21.0), ortalama üre değerini 185.1±84.8 mg/dl (dağılım, 58.0 - 479.0), ortalama pH değerini 7.3±0.1 (dağılım, 6.9-7.9) ve bikarbonat değerini 16.9±5.1 mmol/L (dağılım, 6.5-36.1) olarak saptadık.

Çalışmaya alınan hastaların 90'ında (%72.5) BNP düzeyini 100 pg/ml'nin üzerinde, 34'ünde (%27.4) ise BNP düzeyini 100 pg/ml ve altında saptadık. BNP düzeyi 100 pg/ml üzerinde olan hastaların %42.2'si (n=38) hemodiyalize alınırken, BNP düzeyi 100 pg/ml ve altında olan hastaların %23.5'i (n=8) hemodiyalize alındı (p=0.055). Hemodiyalize alınan hastaların BNP düzey ortalaması 646.6±731.9 pg/ml, hemodiyalize alınmayan hastaların ise 446.2±723.9 pg/ml olarak bulundu (p=0.141).

Kronik böbrek yetersizliği üzerine ABY gelişen 19 hastada, hemodiyalize alınan hastaların BNP düzey ortalaması 1040.1±1123.1 pg/ml, hemodiyalize alınmayan hastaların ise 207.8±203.6 pg/ml olarak bulundu (p=0.04). Öncesinde kalp yetersizliği öyküsü olmayan 102 hastanın BNP düzey ortalaması 394.4±539.3 pg/ml iken, bu hastalar içinde hemodiyalize alınanların BNP düzey ortalaması 570.5±594.5 pg/ml, hemodiyalize alınmayan hastaların ise 280.8±471.4 pg/ml olarak bulundu (p<0.001). Başvuru sırasında nefes darlığı şikayeti olmayan 88 hastada, hemodiyalize alınan hastaların BNP düzey ortalaması 561.1±606.9 pg/ml, hemodiyalize alınmayan hastaların ise 368.9±657.8 pg/ml olarak bulundu (p=0.003). Kalp atım hızı dakikada 100'ün altında olan 65 hastada, hemodiyalize alınan hastaların BNP düzey ortalaması 758.5±802.8 pg/ml, hemodiyalize alınmayan hastaların ise 565.6±843.5 pg/ml olarak bulundu (p=0.033). Prerenal ABY'si olan (n=44) hastaların BNP düzeyleri ile prerenal ABY'si olmayan (n=80) hastaların ortalama BNP düzeyleri sırası ile 345.7±476.6 pg/ml ve 616.7±825.1 pg/ml olarak saptandı (p=0.043).

Beyin natriüretik peptid düzeyleri ile pH, baz açığı, bikarbonat, laktat, potasyum ve kreatinin düzeyleri arasında negatif yada pozitif yönde herhangi bir korelasyon gösterilememiştir. Serum BNP düzeyleri ile biyokimyasal ve kan gazı parametrelerinin arasındaki ilişki Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. BNP düzeyi ile biyokimyasal ve kan gazı parametrelerinin korelasyon analizi

Değişkenler	Serum BNP düzeyi	
	r	p
pH	-0.059	0.516
BE	-0.083	0.362
HCO ₃	-0.087	0.338
Laktat	-0.032	0.725
Üre	-0.056	0.534
Kreatinin	-0.099	0.274
Potasyum	0.131	0.148

BNP: Beyin natriüretik peptid.

Tartışma

Akut böbrek yetersizliği tanısı alan hastaların acil servisteki tedavi yönetimi hastanın klinik ağırlığına ve etiyolojik nedenlere göre farklılık gösterebilmektedir. Bazı hastalar için sıvı resüsitasyonu ya da idrar yolu tıkanıklığının ortadan kaldırılması tedavide yeterli olurken bazı hastalarda acil olarak hemodiyaliz tedavisi endike olmaktadır. Genel kabul gören acil hemodiyaliz endikasyonları tedavi ile kontrol edilemeyen hiperkalemi, ciddi volüm yüklenmesi, üremik perikardit, üremik ensefalopati, sodyum bikarbonat tedavisine dirençli ağır metabolik asidoz, aşırı kreatinin ve üre yüksekliği olarak bilirse de bu kriterlerin çoğu subjektiftir. Hemodiyaliz gerekliliğini ortaya koyacak objektif ölçüm yöntemlerinin olmayışı hastalara uygulanan tedavilerin de standardize olmamasına yol açabilmektedir.

Beyin natriüretik peptid'in majör kaynağı kardiyak miyositler olmakla beraber kardiyak fibroblastların da BNP üretebildikleri gösterilmiştir.^[13] Ventrikülden salınan BNP miktarının volüm genişlemesi ve basınç yüklenmesi ile doğru orantılı olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir.^[14,15] Mevcut veriler böbrek yetersizliğinde artmış BNP düzeylerinin nedeninin sadece pasif renal klirensin basitçe azalmasına değil kalpten böbreğe karşı düzenleyici cevabın bir parçası olacak şekilde çok faktörlü olduğunu göstermektedir.^[16-19]

Biz çalışmamızla, serum BNP değerinin, ABY hastalarında hemodiyaliz ihtiyacını öngörmeye objektif bir tanı aracı olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırmak istedik. Sonuçlarımız kreatinin değeri 2.5 mg/dL'nin üzerindeki ABY hastalarında hemodiyaliz ihtiyacını öngörmek için kullanışlı bir test olmadığını göstermiştir. Ancak öncesinde kalp yetersizliği öyküsü olmayan ve kronik böbrek yetersizliği üzerine ABY gelişen alt gruplarda, hemodiyalize alınan hastaların serum BNP ölçümleri, alınmayan hastalara göre daha yüksek ölçüldü. Bu alt gruplar için hemodiyaliz ihtiyacını belirlemede serum BNP ölçümleri klinisyenlere yol gösterici olabilir. Kronik böbrek yetersizliği üzerine ABY gelişen hastalarda, hemodiyalize alınan hastaların BNP düzey ortalaması, hemodiyalize alınmayan hastalardan yaklaşık beş kat fazlaydı.

Literatürde böbrek yetersizliği olan hastalarda, kalp yetersizliği bulunmasa bile BNP düzeyinin arttığı gösterilmiştir.^[9,20] Cal ve ark.nın^[21] yoğun bakım hastalarında yaptığı 34 hastalık bir çalışmada ABY gelişen hastalarda 24. ve 48. saatlerdeki ortalama BNP düzeyleri 865 pg/ml ve 1380 pg/ml; ABY gelişmeyen hastalarda ise sırasıyla 148 pg/ml ve 131 pg/ml olarak saptanmıştır. Yoğun bakım hastalarında BNP düzeylerinin ABY gelişimini öngörebilecek bir biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir. Carr ve ark. kreatinin değeri iki kat artmış olan veya hemodiyalize alınan ABY hastalarının BNP düzey ortalamasını 2295.8 pg/ml, geri kalan ABY hastalardaki BNP düzey ortalamasını ise 778.2 pg/ml olarak tespit etmişlerdir.

Aynı çalışmada böbrek yetersizliğine ilerlemede BNP düzeyi bağımsız bir belirteç olarak gösterilmiştir.^[22] Bizim çalışmamızda da 2.5 mg/dl ve üzerindeki kreatinin değerlerine sahip ABY hastalarında BNP düzey ortalamasını normalden yüksek (520.5±730.4 pg/ml) saptadık.

Çalışmamızda hemodiyalize alınan hastaların ortalama BNP düzeyinin (646.6±731.9 pg/ml) hemodiyalize alınmayan hastaların ortalama BNP düzeyinden (446.2±723.9 pg/ml) daha yüksek olduğunu saptadık ancak iki değer arasında anlamlı fark yoktu. Literatürde hemodiyalize alınan hastalardaki BNP düzeylerinin yüksek olması birincil olarak artmış intravasküler volüm yüküne ve renal atılımdaki azalmaya bağlanmıştır. Yasuda ve ark. yaptıkları çalışmada BNP düzeylerinin böbrek yetersizliğinde prehemodiyaliz aşamasına gelindiği geç dönemlerde ve hemodiyaliz yapılan hastalarda arttığını ve bu artıştan BNP'nin klirens reseptörlerinin down regülasyonuna bağlı renal atılımda azalma ve artmış intravasküler volüme sekonder olarak sentezdeki artışın sorumlu olduğunu bulmuşlardır.^[23]

Çalışmamızda BNP düzeyleri ile hemodiyaliz ihtiyacının belirlenmesinde yol gösterebilecek bazı biyokimyasal ve kan gazı parametreleri arasında (pH, baz açığı, bikarbonat, potasyum ve kreatinin seviyesi gibi) herhangi bir korelasyon bulunamadı. Bu korelasyonun olmayışı yüksek BNP düzeylerinin hemodiyaliz ihtiyacını öngörememesini açıklayan unsurlardan birisi olabilir.

Kısıtlılıklar

Hastaların hemodiyaliz ihtiyacını belirlemede objektif kriterler bulunmadığı için nefroloji uzmanlarının hemodiyaliz ihtiyacının mevcut olup olmadığı hakkındaki kararlarının standardize edilemeyeceği çalışmamızın en önemli kısıtlılığıdır. Mesai dışı saatlerde başvuran hastalarda hemodiyalize alınıp alınmama kararı, nefroloji uzmanı tarafından hastaya ait bilgilerin telefon ile bildirilmesi sonucu, hasta yatakbaşında değerlendirilmeden verilmiştir. Bir diğer kısıtlılık ise hemodiyalize alınma kararının tek nefroloji uzmanı tarafından verilmiş olmasıdır.

Çalışmamıza serum kreatinin değeri 2.5 mg/dl üzerinde olan hastaların dahil edilmesi nedeniyle sonuçlarımız serum kreatinin değeri 2.5 mg/dl'nin altında olan hastalar için genellenemez.

Sonuçlar

Acil servise 2.5 mg/dl ve üzerinde kreatinin değerleri ile başvuran ABY tanısı alan hastalarda BNP düzeyinin hastaların hemodiyalize alınıp alınmayacağı konusunda klinisyenlere yol gösterici olmadığını tespit ettik. Ancak öncesinde kalp yetersizliği öyküsü olmayan ve kronik böbrek yetersizliği üzerine ABY gelişen alt gruplarda BNP ölçümü hemodiyaliz ihtiyacını belirlemede klinisyenlere yol gösterici olabilir.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmiş(lerdir)tir.

Kaynaklar

1. Doherty C. Epidemiology of acute renal failure. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, et al. Oxford textbook of clinical nephrology. New York: Oxford University Press; 2005. p. 1435-43.
2. Lameire N, Biesen VW, Vanholder R. Epidemyology, clinical evaluation and prevention of acute renal failure. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, et al. Comprehensive clinical nephrology. Philadelphia: Mosby; 2007. p. 979-1000.
3. Bektaş F, Nokay AE, Güngör F, Söyüncü S. Acil serviste akut böbrek yetmezliği tanısı alan hastaların özellikleri. Tr J Emerg Med 2008;8:170-4.
4. Sinert R, Peacock PR. Acute renal failure. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Cline DM, Cydulka RK, Meckler GD, editors. Emergency medicine: a comprehensive study guide. New York: McGraw-Hill; 2010. p. 615-21.
5. Duygu H, Türk U, Zoghi M, Nalbantgil S. The importance of plasma B-type natriuretic peptide levels in cardiovascular diseases. Anadolu Kardiyol Derg 2005;5:305-11.
6. Porapakham P, Porapakham P, Zimmet H, Billah B, Krum H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. Arch Intern Med 2010;170:507-14. [\[CrossRef\]](#)
7. O'Donoghue M, Braunwald E. Natriuretic peptides in heart failure: should therapy be guided by BNP levels? Nat Rev Cardiol 2010;7:13-20. [\[CrossRef\]](#)
8. Mark DB, Felker GM. B-type natriuretic peptide - a biomarker for all seasons? N Engl J Med 2004;350:718-20. [\[CrossRef\]](#)
9. Palazzuoli A, Gallotta M, Quatrini I, Nuti R. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure. Vasc Health Risk Manag 2010;6:411-8. [\[CrossRef\]](#)
10. Maisel AS, Katz N, Hillege HL, Shaw A, Zanco P, Bellomo R, et al. Biomarkers in kidney and heart disease. Nephrol Dial Transplant 2011;26:62-74. [\[CrossRef\]](#)
11. Franz M, Woloszczuk W, Hörl WH. N-terminal fragments of the proatrial natriuretic peptide in patients before and after hemodialysis treatment. Kidney Int 2000;58:374-83. [\[CrossRef\]](#)
12. Aliustaoğlu M, Gümüş M, Gökçel A, Özer T, Bican M, Özdil K ve ark. Kronik böbrek yetmezliğinde hemodiyalizin atrial natriüretik peptid düzeylerine etkisi. J Kartal Tr 1999;2:740-2.
13. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. Circulation 1994;90:195-203. [\[CrossRef\]](#)
14. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. J Clin Invest 1995;96:1280-7. [\[CrossRef\]](#)
15. Luchner A, Stevens TL, Borgeson DD, Redfield M, Wei CM, Porter JG, et al. Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure. Am J Physiol

- 1998;274:H1684-9.
16. Fonarow GC; ADHERE Scientific Advisory Committee. The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE): opportunities to improve care of patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4 Suppl 7:21-30.
 17. McCullough PA, Sandberg KR. B-type natriuretic peptide and renal disease. *Heart Fail Rev* 2003;8:355-8. [\[CrossRef\]](#)
 18. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:571-9. [\[CrossRef\]](#)
 19. Hogenhuis J, Voors AA, Jaarsma T, Hoes AW, Hillege HL, Kragten JA, et al. Anaemia and renal dysfunction are independently associated with BNP and NT-proBNP levels in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:787-94. [\[CrossRef\]](#)
 20. Noppert SJ, Mayer G. In search for the troponin of the kidney. *Curr Med Chem* 2009;16:4219-29. [\[CrossRef\]](#)
 21. de Cal M, Haapio M, Cruz DN, Lentini P, House AA, Bobek I, et al. B-type natriuretic Peptide in the critically ill with acute kidney injury. *Int J Nephrol* 2011;2011:951629.
 22. Carr SJ, Bavanandan S, Fentum B, Ng L. Prognostic potential of brain natriuretic peptide (BNP) in predialysis chronic kidney disease patients. *Clin Sci (Lond)* 2005;109:75-82. [\[CrossRef\]](#)
 23. Yasuda K, Kimura T, Sasaki K, Obi Y, Iio K, Yamato M, et al. Plasma B-type natriuretic peptide level predicts kidney prognosis in patients with predialysis chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3885-91. [\[CrossRef\]](#)