

Troponin i B-tip natrijuretskog peptida: laboratorijska dijagnostika i klinička upotreba u pedijatriji

Jasna Leniček Krleža¹, Renata Zrinski Topić¹, Vesna Herceg-Čavrak²

Troponin i B-tip natrijuretskog peptida su dva srčana biljega koja se u općoj odrasloj populaciji već dugi niz godina rutinski primjenjuju u dijagnostici srčanih bolesti, no malo je spoznaja o njihovoj korisnoj upotrebi u pedijatrijskoj praksi. Ovaj pregledni rad obuhvaća svu problematiku određivanja, tumačenja nalaza i korisnost troponina i B-tipa natrijuretskog peptida u pedijatriji na temelju podataka iz literature i vlastitog iskustva. Namijenjen je liječnicima pedijatrima i laboratorijskim stručnjacima koji se u svom radu susreću s dječjom populacijom.

Cljučne riječi: dijete, biomarkeri, troponin, natrijuretski peptid

UVOD

Posljednjih godina raste zanimanje za primjenu srčanih biljega u pedijatriji, ponajviše zbog toga što se simptomi bolesti srca u djece nerijetko preklapaju sa simptomima vezanim za druge organske sustave. Katkad je teško klinički razlučiti je li riječ o ranim znacima srčane dekompenzacije ili primjerice o respiratornoj bolesti. Povišene vrijednosti srčanih biljega povezane su s oštećenjem miokarda, nevezano za mehanizam njegova nastanka.

U odrasloj dobi srčani biljezi se najčešće primjenjuju u dijagnostici srčane dekompenzacije i infarkta miokarda. Za razliku od odraslih, infarkt miokarda je vrlo rijetka dijagnoza u djece s incidencijom 6,6 na milijun djece na godinu (1). Bol u prsištu je česti simptom u djece i adolescenata, no za razliku od odraslih, u većine pedijatrijskih bolesnika ova bol je benignog uzroka, no u podlozi mogu biti miokarditis, perikarditis, poremećaji ritma, strukturne srčane mane i kardiomiopatije.

Osobitosti srčanih biljega koji se primjenjuju u dijagnozi i praćenju srčanog oštećenja prikazani su u Tablici 1.

Unatoč tome što je u više istraživanja potvrđena korist navedenih biljega u pedijatrijskoj praksi, zasad još nema jasnih preporuka za njihovu rutinsku upotrebu u različitim kliničkim stanjima (2). Razlog tome je između ostalog i činjenica da nije moguće sintetizirati rezultate brojnih istraživanja zbog heterogenosti metoda, malog broja ispitanika, različitih graničnih vrijednosti te različitih kriterija za uključivanje u

istraživanje, iako rezultati svakog pojedinačnog istraživanja upućuju na korisnost njihove upotrebe.

Poznati uzroci povišenih vrijednosti troponina i B-tipa natrijuretskog peptida prikazani su u Tablici 2.

Ovaj pregledni rad ima za cilj objediniti ključne spoznaje o imenu, strukturi, fiziologiji, metabolizmu, kao i o metodama određivanja srčanih biljega troponina i B-tipa natrijuretskog peptida, a koje su važne u tumačenju dobivenih rezultata u pedijatrijskoj kliničkoj praksi. Namijenjen je laboratorijskim stručnjacima i liječnicima pedijatrima kao vodič pri upotrebi ovih dvaju biljega.

TROPONIN

Molekularna struktura i fiziologija

Troponin (Tn) je unutarstanični protein poprečnoprugastih mišića građen od triju strukturno funkcionalne podjedinice:

¹ Zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Odjel za medicinsku biokemiju i hematologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb, Hrvatska

² Klinika za pedijatriju, Odjel za dječju kardiologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Jasna Leniček Krleža, spec. med. biokemije, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Odjel za medicinsku biokemiju i hematologiju, Klaićeva 16, 10000 Zagreb, e-mail: jlenicek@gmail.com

Primljeno/Received: 16. 10. 2017., Prihvaćeno/Accepted: 27. 11. 2017.

TABLICA 1. Osobitosti srčanih biomarkera koji se primjenjuju u kardiologiji

	Najranije povećanje (sati)	Postizanje najveće vrijednosti (sati)	Vremenski period povećanih vrijednosti	Specifičnost (%)	Osjetljivost (%)
Troponin T	3-4	10-24	10-14 dana	80	>98
Troponin I	4-6	10-24	4-7 dana	95	>98
CK ukupni	4-8	24-36	36-48 sati	57-88	93-100
CK-MB	3-4	15-24	24-36 sati	93-100	94-100
Mioglobin	1-3	6-9	12-24 sati	70	75-95
BNP ili NT-proBNP	koristan biomarker pri diferencijalnoj dijagnozi srčane i plućne disfunkcije				

Legenda: CK: kreatin kinaza, CK-MB: srčani izoenzim kreatin kinaze, BNP: B-tip natrijuretski peptid, NT-proBNP: N-terminalni pro-B-tip natrijuretski peptid.

TABLICA 2. Patološka stanja praćena povišenom koncentracijom troponina (Tn) i B-tipa natrijuretskog peptida (BNP) u cirkulaciji

Srčani uzroci	Povišena koncentracija u cirkulaciji	Ne-srčani uzroci	Povišena koncentracija u cirkulaciji
Akutni koronarni sindrom	Tn i BNP	Sepsa/septički šok	Tn i BNP
Infarkt miokarda	Tn i BNP	Akutna bubrežna insuficijencija	Tn i BNP
Srčana insuficijencija	Tn i BNP	Plućna hipertenzija	Tn i BNP
Miokarditis/perikarditis	Tn i BNP	Plućna embolija	Tn i BNP
Kardiomiopatija	Tn i BNP	Perinatalna asfiksija	Tn
Prirođene srčane mane	Tn i BNP	Inzult/subarahnoidalno krvarenje	Tn
Aritmije	Tn i BNP	Akutni respiratorni distres	BNP
Kontuzija miokarda	Tn	Hipertireoidizam	BNP
Kardiotoksični lijekovi	Tn i BNP	Sleep apnea	BNP

troponina C (TnC), troponina I (TnI) i troponina T (TnT). Troponinski kompleks sudjeluje u regulaciji kontrakcije staničnih miofibrila, pri čemu TnC veže ione kalcija, TnI inhibira ATP-aze, a pomoću TnT-a je cijeli troponinski kompleks vezan u miofibrile. Molekularna struktura TnC-a identična je u srčanoj i mišičnoj stanici. Za TnT razlikujemo tkivno specifične izoforme, a TnI je visokospecifičan za srčanu stanicu i ne nalazi se u drugim vrstama tkiva (3).

U srčano-mišičnim stanicama najveći dio staničnog troponina je vezan unutar miofibrila, a samo se mali dio, 6-8% TnT-a i 2,8-4,1% TnI-a nalazi slobodan u staničnoj citoplazmi (4).

Koncentracija Tn-a u zdravih osoba je vrlo mala, a vrijeme njegova poluživota u cirkulaciji je oko 2 sata (3). Vrijednosti Tn-a su ovisne o dobi i spolu. Najveće vrijednosti prisutne su tijekom prvih tjedana života, pri čemu je maksimalna koncentracija prisutna treći dan nakon rođenja. Vršne vrijednosti Tn-a trećeg dana nakon rođenja javljaju se i u normalno i u prerano rođene novorođenčadi. Koncentracija Tn-a se značajno smanjuje do prve godine života te dalje tijekom djetinjstva i adolescencije. Dječaci imaju veće vrijednosti Tn-a u odnosu na djevojčice, a spolna razlika prisutna je i u odrasloj dobi. Fiziološko povećanje koncentracije Tn-a prisutno je u osoba starijih od 55 godina (4, 5, 6).

Povećana koncentracija Tn-a u cirkulaciji posljedica je oštećenja ili nekroze stanica. Porast vrijednosti TnT-a u cirkulaciji slijedi karakterističnu bifaznu krivulju. Zbog povećane pro-

pusnosti ili oštećenja stanične membrane u prvoj fazi dolazi do oslobađanja citoplazmatskog (slobodnog) TnT-a u cirkulaciju već unutar sat vremena od oštećenja, pri čemu se maksimalna koncentracija postiže kroz 24-36 sati. Produženo povećana koncentracija TnT-a u cirkulaciji (druga faza) u trajanju od jedan do dva tjedna je posljedica oslobađanja TnT-a iz oštećenih miofilamenata, pri čemu se maksimalna koncentracija javlja nakon dva do četiri dana od početka oštećenja (3, 4, 7). Porast vrijednosti TnI-a u cirkulaciji odvija se prema monofaznoj krivulji zbog znatno manjeg sadržaja slobodnog, citoplazmatskog TnI-a u odnosu na TnT. Citoplazmatski TnI oslobađa se unutar sat vremena od oštećenja, maksimalna koncentracija postiže se nakon 24 sata, a vrijednosti ostaju povećane pet do sedam dana (8).

Zbog velike specifičnosti TnI-a za srčano tkivo, monofaznog porasta koncentracije u cirkulaciji nakon oštećenja tkiva i kraćeg vremena zadržavanja povećanih vrijednosti u cirkulaciji, TnI u odnosu na TnT ima prednost pri izboru vrste Tn-a kao srčanog biljega.

Troponin u cirkulaciji podrazumijeva heterogenu skupinu molekula različite veličine i molekularne mase, od kojih se najčešće nalaze trodijelni kompleks TnC-TnI-TnT, dvodijelni kompleks TnC-TnI te slobodni TnT i TnI. Dodatna heterogenost je posljedica posttranslacijskih modifikacija pojedinih troponinskih molekula nakon reakcija fosforilacije, defosforilacije, oksidacije, redukcije, deaminacije ili hidrolize (9).

Uzorak za određivanje koncentracije Tn-a može biti plazma ili serum, ali se kod višekratnog određivanja uvijek mora upotrijebiti ista vrsta uzorka.

Metode za kvantitativno određivanje koncentracije troponina

Određivanje koncentracije TnT-a i TnI-a temelji se na imunokemijskim metodama koje primjenjuju monoklonska antitijela specifična za karakteristične antigene determinante u strukturi pojedine podjedinice troponina. Osim slobodnih oblika TnI-a i TnT-a metode bi trebale moći odrediti i pojedine podjedinice troponina vezane u dvodijelnim i trodijelnim kompleksima kao i postranslacijski izmijenjene proteine kako bi se odredila ukupna koncentracija TnI-a ili TnT-a u cirkulaciji. Na tržištu je komercijalno dostupan test samo jednog proizvođača za određivanje koncentracije TnT-a te veći broj testova za određivanje koncentracije TnI-a. Usporedivost rezultata između pojedinih testova za TnI nije moguća zbog nepostojanja jedinstvenog referentnog materijala, različite specifičnosti pojedinih antiTnI-a antitijela u pojedinim testovima, različite zastupljenosti slobodne i vezane TnI podjedinice troponinskog kompleksa u pojedinim patološkim stanjima, različitog učinka interferirajućih molekula kao što su heterofilna antitijela i reumatoidni faktor na mehanizam određivanja TnI-a u pojedinom testu (9, 10).

Prema analitičkim svojstvima svi do sada dostupni testovi mogu se razdijeliti u pet skupina s obzirom na najmanju koncentraciju Tn-a koju mogu pouzdano odrediti. Trenutno su komercijalno dostupni testovi čija analitička osjetljivost iznosi 1 do 3 ng/L, zbog čega se označavaju kao visokoosjetljivi testovi (*eng. high sensitive, hs*), a u istraživačkoj fazi su i ultravisoko osjetljivi testovi koji bi pouzdano mogli odrediti koncentraciju Tn-a od 0,2 ng/L. Visokoosjetljivi testovi za određivanje koncentracije Tn-a određuju isti protein kao i konvencionalni testovi, ali imaju mogućnost odrediti znatno nižu koncentraciju proteina u odnosu na konvencionalne testove (9, 10).

Povećana analitička osjetljivost kod visokoosjetljivih testova za određivanje TnI-a omogućila je određivanje koncentracije ovog proteina i u zdravoj populaciji. Na taj je način stvoren preduvjet za širu kliničku upotrebu TnI-a kad je moguće detektirati stanja koja su praćena manjim ili minimalnim oštećenjem miokarda. Povećana osjetljivost visokoosjetljivih testova ima za posljedicu i smanjenje gornje granice referentnog intervala u dijagnostici akutnog infarkta miokarda te je uvedena vrijednost 99. percentile zdrave populacije kao granična vrijednost (*eng. upper reference limit, URL*) umjesto konvencionalnog referentnog intervala. Za kliničku upotrebu visokoosjetljivih testova TnI-a potrebno je zadovoljiti sljedeće kriterije: definirati 99. percentilu zdrave populacije, pri čemu analitička nepreciznost u tom području ima koeficijent varijacije

≤ 10% te pouzdanost mjernog područja s donjom granicom detekcije koja omogućava određivanje koncentracije TnI-a u više od 50% zdrave populacije (poželjno više od 95%). Vrijednosti TnI-a izražavaju se kao cijeli broj u ng/L (9, 10).

Tumačenje nalaza

Prednost određivanja Tn-a u odnosu na druge biljege oštećenja srčanog mišića zasniva se na tkivnoj specifičnosti, pri čemu TnI ima veću dijagnostičku osjetljivost i specifičnost u odnosu na TnT, pa je pogodan za diferencijalnu dijagnostiku srčanog oštećenja u stanjima kad su oštećeni i mišići koštano-sustava poput traume, opekline, intenzivnog vježbanja ili mišićnih bolesti. No povećana koncentracija TnI-a ne razlikuje podrijetlo srčanog oštećenja (srčani zastoj, miokarditis, aritmija, plućna embolija, bubrežni zastoj, kronična bubrežna bolest). Stoga pojedinačan nalaz Tn-a kao zaseban dijagnostički pokazatelj nije dovoljan za postavljanje dijagnoze (11). Za diferencijalnu dijagnostiku akutnog od kroničnog srčanog oštećenja preporučeno je višekratno određivanje koncentracije Tn-a. Preporuka za konvencionalne testove definira određivanje koncentracije Tn-a nakon prijma bolesnika i opetovano određivanje tri do šest sati nakon početnog određivanja. Ako se primjenjuju visokoosjetljive metode, opetovano određivanje moguće je obaviti već u razdoblju od jedan do tri sata nakon početnog određivanja koncentracije TnI-a (12). Zbog velike biološke varijabilnosti Tn-a (ovisno o podacima iz literature, intradividualna varijabilnost kreće se od 6-15%, a interindividualna varijabilnost od 12-70%), procjena karakteristične promjene koncentracije Tn-a u opetovanom određivanju temelji se na veličini relativne promjene koncentracije Tn-a u odnosu na početnu vrijednost koncentracije nakon prijma bolesnika. Dijagnoza akutne nekroze srčano-mišićnih stanica je vrlo vjerojatna ako je promjena koncentracije Tn-a u razmaku od tri sata za ≥50% od početne koncentracije (kad se početna koncentracija nalazi ispod definirane granične vrijednosti), odnosno za ≥20% kad je početna koncentracija Tn-a iznad definirane granične vrijednosti (9). Osim koncentracije Tn-a za postavljanje dijagnoze potrebno je zadovoljiti barem jedan od dodatnih kriterija: simptomi ishemijske, patološki Q-valovi u elektrokardiogramu, ishemijske promjene u elektrokardiogramu, slikovni zapisi oštećenja miokarda ili unutarsrčana tromboza.

Porast koncentracije Tn-a uz dijagnostičko ima i prognostičko značenje pa određivanje koncentracije Tn-a tri ili četiri dana nakon akutnog događaja može pomoći u procjeni jačine i dinamike nekroze. I temeljem vrijednosti TnI-a moguće je izdvojiti bolesnike s traumom, predoziranjem, otrovanjem ili sepsom, kojima će biti potrebno duže liječenje ili mehanička ventilacija. No određivanje koncentracije TnI-a se nije pokazalo korisnim u bolesnika s bolovima u prsištu koji su bili afebrilni i imali uredan EKG nalaz (13).

Visokoosjetljivi testovi omogućili su upotrebu određivanja koncentracije Tn-a u različitim fiziološkim i patološkim stanjima kao što su određivanje koncentracije Tn-a u zdravih osoba s prolaznom ishemijom, nakon intenzivnog vježbanja ili napornog rada, te u zdravih osoba s blažim prolaznim bolestima koje nisu nužno povezane s rizikom od srčanih bolesti, kod upalnih oštećenja srčano-mišićnih stanica kao posljedice djelovanja proupalnih čimbenika, u bolesnika sa sistemskom upalom i sepsom ili u djece s virusnim infekcijama, u bolesnika s akutnom plućnom embolijom kao posljedicom hipoksije i povećanog tlaka u desnom ventrikulu, u bolesnika s hipertrofičnim kardiomiopatijama te za praćenje štetnog djelovanja i toksičnosti pojedinih lijekova (Tablica 2) (9, 10, 11, 12, 14).

Za tumačenje nalaza potrebna je spoznaja i o mogućim analitičkim interferencijama. Hemoliza, ikterija, lipemija, antikoagulansi kao i uvjeti pohrane uzorka mogu utjecati na rezultate. Ova ograničenja definira laboratorij ovisno o reagensu koji primjenjuje za određivanje TnI-a. Nadalje, cirkulirajuća heterofilna protutijela, humana protutijela životinjskog podrijetla (npr. monoklonalna mišja protutijela, HAMA), autoprotutijela u visokim koncentracijama (npr. visoke vrijednosti za reumatoidni faktor) ili autoprotutijela na troponin kao i prisutni makrotroponini mogu utjecati na rezultate mjerenja dajući lažno pozitivne ili lažno negativne rezultate. (15).

TROPONIN U PEDIJATRIJI

Kliničko značenje povećanih vrijednosti Tn-a u djece razlikuje se od onog u odraslih bolesnika zbog toga što je uzrok povećanja vrijednosti Tn-a u dječjoj dobi najčešće miokarditis i kardiomiopatije, koji ne zahtijevaju hitnu koronarnu kateterizaciju, za razliku od odrasle dobi gdje prevladavaju dijagnoza akutnog koronarnog sindroma i potreba za hitnom intervencijom.

Povišene vrijednosti troponina u prethodno zdrave djece

U prethodno zdrave djece oštećenje miokarda nije često. Bol u prsištu je čest simptom u djece i adolescenata, ali je vrlo rijetko kardijalnog uzroka (u 1-3% slučajeva). Ako se u tih bolesnika nađu povišene vrijednosti Tn-a najčešći uzrok je miokarditis i perikarditis (u oko 50% slučajeva), zatim slijede vazospazam zbog upotrebe droga (najčešće kanabis), kontuzija srca i sepsa te anomalni izlaz koronarnih arterija (16, 17). Premda je incidencija tih bolesti mala, određivanje razine troponina postaje dio standardne obrade djece s kardio-respiratornim simptomima koja se primaju u jedinice intenzivne njege (18).

Budući da djeca s klinički jasnim simptomima miokarditisa mogu biti samo vrh ledenog brijega, postavlja se pitanje

učestalosti blagog ili asimptomatskog miokarditisa u djece tijekom virusnih infekcija i koristi od određivanja Tn-a u njegovoj detekciji. *Renko i sur.* su rutinskim određivanjem TnI-a u 1009-ero djece hospitalizirane zbog respiratornog infekta, a bez kliničkih simptoma miokarditisa ili promjena u EKG-u i ehokardiografskom nalazu, utvrdili da je incidencija miokarditisa tijekom virusnih infekcija niska te da rutinski probir TnI-a za asimptomatski miokarditis nije od koristi (19).

Povišene vrijednosti troponina u sepsi/septičkom šoku

Povišene vrijednosti Tn-a nalazimo u djece sa septičkim šokom i one koreliraju s miokardijalnom disfunkcijom uzrokovanom sepsom (20). Više od 50% djece u septičkom šoku ima povišeni TnI, što korelira s težinom bolesti i stupnjem oštećenja miokarda (21).

Vrijednosti troponina u djece s prirođenim srčanim manama

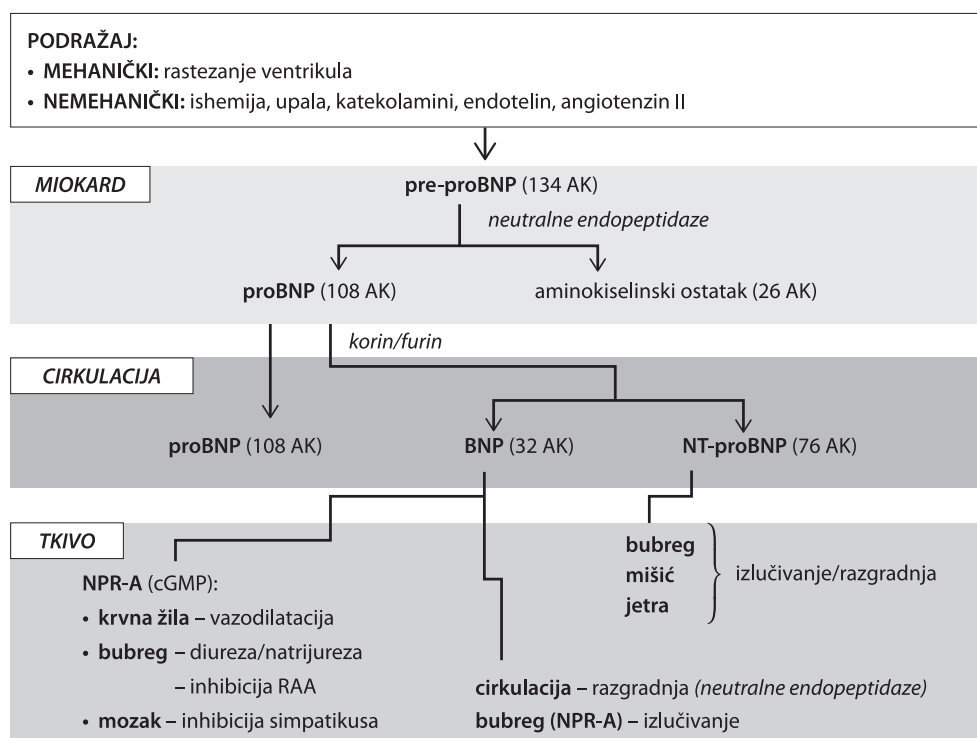
Djeca sa simptomatskim ili asimptomatskim kongenitalnim srčanim manama mogu imati normalne ili povišene vrijednosti Tn-a. Oko trećine djece s kroničnom srčanom insuficijencijom različitog uzroka ima povišene vrijednosti Tn-a (22). Načelno, djeca sa srčanim manama koje u osnovi imaju volumno opterećenje imaju više vrijednosti TnI-a nego s manama s tlačnim opterećenjem (23). Objašnjenje uzroka povišenih vrijednosti troponina, ako nema nekroze miokarda, može biti u neadekvatnoj opskrbi miokarda kisikom.

Vrijednosti troponina u djece s operiranim srcem

Povišene vrijednosti Tn-a nalaze se u djece gotovo uvijek nakon operativnog zahvata na srcu, čak i kad nije bilo postoperativnih komplikacija. Najviše vrijednosti TnI-a nalaze se 24 sata nakon operativnog zahvata i ostaju povišene oko 7-10 dana. Uzrok povišenim vrijednostima TnI-a su oštećenje miocita tijekom zahvata i kirurška trauma miokarda. Povećanje koncentracije Tn-a pri kardiokirurškim zahvatima u djece vezano je za duljinu trajanja kardiopulmonalnog *bypassa*, tehniku kardioplegije i težinu kardiokirurškog zahvata. U studijama nalazimo različite podatke o tome koje vrijednosti Tn-a su povezane s postoperativnim komplikacijama (24).

Vrijednosti troponina u novorođenčadi

Maksimalne vrijednosti troponina nalazimo u novorođenčadi od drugog do četvrtog dana života. Više se vrijednosti nalaze u djece rođene carskim rezom i u nedonoščadi. Tn se primjenjuje u dijagnostici oštećenja miokarda pri perinatalnoj asfiksiji i respiratornom distresnom sindromu (25). U djece majki dijabetičarki s respiratornim distresnim sindromom



SLIKA 1. Metabolizam B-tipa natrijuretskog peptida (BNP) (AK, aminokiselina, NPR-A, receptor za natrijuretski peptid tip A, NPR-C, receptor za natrijuretski peptid tip C, cGMP, ciklički gvanozin mono fosfat, RAA, renin-angiotenzin-aldosteron)

mom povišene vrijednosti Tn-a dobar su prediktor za hipertrofijsku kardiomiopatiju i disfunkciju lijeve klijetke, respiratorni i hemodinamski distres (26). Povezanost povećane koncentracije Tn-a i loših ishoda te prognostičko značenje Tn-a u patologiji neonatalne dobi još nije s pouzdanošću potvrđeno.

B-TIP NATRIJURETSKOG PEPTIDA

Molekularna struktura i fiziologija

B-tip natrijuretskog peptida (BNP) srčani je polipeptidni hormon građen od 32 aminokiseline, od kojih njih 17 tvori prstenastu strukturu karakterističnu za porodicu natrijuretskih peptida fiziološka uloga kojih je regulacija volumena ekstracelularne tekućine i krvnog tlaka (27).

BNP se sintetizira u stanicama srčanih ventrikula kao prekursori peptid, pre-proBNP, veličine 134 aminokiselina (Slika 1) i pohranjuje u stanicama u vrlo malim koncentracijama (28, 29). Nakon podražaja zbog povećanog volumena ili tlaka u lijevom i/ili desnom ventrikulu slijedi intenzivna sinteza pre-proBNP peptida, iz kojeg djelovanjem srčanih neutralnih endopeptidaza (NEPs) nastaje proBNP veličine 108 aminokiselina i aminokiselinski ostatak od 26 aminokiselina (27, 30).

Tijekom posttranslacijskog sazrijevanja moguća je glikozilacija molekule proBNP-a na sedam različitih aminokiselinskih

ostataka, a stupanj glikozilacije je izrazito individualan. Biološki aktivni oblik hormona BNP nastaje u cirkulaciji proteolitičkim djelovanjem korina i furina na proBNP, pri čemu nastaje i ekvimolarna količina inaktivnog N-terminalnog odsjeka proBNP-a (NT-proBNP). O-glikani vezani na poziciji Thr71 ometaju procesiranje proBNP-a u BNP i NT-proBNP, što je patološki fenomen zamijećen u bolesnika sa srčanim zastojem, u kojih se stvara manje biološki aktivnog peptida (30, 31).

BNP se u cirkulaciji normalno pregrađuje djelovanjem različitih enzima poput dipeptidil peptidaze IV., meprina i neprilizina, zbog čega je u krvi prisutna heterogena smjesa nativnih, glikoziliranih i prerađenih proBNP, BNP i NT-proBNP peptida (31).

Hormonalna uloga BNP-a započinje vezanjem peptida na receptor za natrijuretske peptide tipa A (NPR-A), što ima za posljedicu aktivaciju gvanilil ciklaze i povećanu sintezu cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP), koji kao unutarstanični sekundarni glasnik aktivira protein kinaze i fosfodiesteraze u ciljnoj stanici (30). Kao posljedica dolazi do vazodilatacije stijenke krvnih žila, pojačane diureze i pojačanog izlučivanja natrija, zbog kratkotrajno povećane brzine glomerularne filtracije i smanjene reapsorpcije natrija te dugotrajne inhibicije reapsorpcije natrija. Osim toga, BNP je antagonist stresnih hormona renin-angiotenzin-aldosteron te inhibira djelovanje simpatičkog živčanog sustava (27).

Vrijeme poluživota BNP-a u cirkulaciji iznosi samo 20 minuta, jer ga razgrađuju NEPs-i iz bubrežnih proksimalnih tubula, pluća i endotela krvnih žila. Manji dio BNP-a se iz cirkulacije izlučuje putem bubrega, procesom endocitoze posredovane receptorom za natrijuretske peptide tipa C. Vrijeme poluživota NT-proBNP-a u cirkulaciji je 60-120 minuta, a iz cirkulacije se izlučuje putem endocitoze u bubrezima ili u manjoj količini, proteolitičkom razgradnjom u mišićima i jetri. Premda nastaju u istoj količini, koncentracija NT-proBNP-a u cirkulaciji je veća od koncentracije BNP-a, jer se NT-proBNP sporije izlučuje (30).

Koncentracije BNP-a i NT-proBNP-a u novorođenčadi značajno se povećavaju neposredno nakon porođaja i ostaju vrlo visoke prva tri dana života, nakon čega slijedi značajan pad vrijednosti tijekom prvog tjedna života (32). Razlog tome su perinatalne cirkulatorne promjene s redistribucijom krvi iz placente u pluća koje dovode do povećanja ventrikularnog volumena i tlačnog opterećenja, što može potaknuti sintezu ANP-a (A-tip natrijuretskog peptida) i BNP-a u lijevoj i desnoj pretkljetki i kljetki te njihovu sekreciju u krvotok nakon rođenja. Osim toga, nezrelost bubrega može pridonijeti smanjenju klirensa BNP-a tijekom prvog tjedna života.

Prerano rođena novorođenčad ima veće vrijednosti u odnosu na onu pravodobno rođenu, a vrijednosti se izjednačuju u dobi od mjesec dana (33). Koncentracije BNP-a i NT-proBNP-a se ne mijenjaju značajno tijekom djetinjstva, a spolno ovisne razlike započinju u pubertetu kao posljedica pojačanog djelovanja estrogena na ekspresiju natrijuretskih gena i supresivnog djelovanja androgena na koncentraciju natrijuretskih peptida, jer androgeni povećavaju aktivnost receptora za natrijuretske peptide tipa C i aktivnost neutralne endopeptidaze. Osim dobnih i spolnih prisutne su i rasne razlike u koncentraciji BNP-a i NT-proBNP-a, pa pripadnici crne rase imaju veće vrijednosti u odnosu na pripadnike bijele rase (32-35).

Fiziološko povećanje koncentracije BNP-a i NT-proBNP-a prisutno je u starijih osoba zbog promjena u bubrežnoj funkciji i/ili strukturnih i funkcionalnih promjena srčanog mišića. I osobe s većim indeksom tjelesne mase imaju manju koncentraciju BNP-a i NT-proBNP-a u odnosu na osobe s normalim indeksom tjelesne mase (29, 34, 35).

Metode za kvantitativno određivanje koncentracije natrijuretskih peptida

Rutinsko određivanje koncentracije proBNP-a, BNP-a i NT-proBNP-a temelji se na imunokemijskim metodama koje primjenjuju monoklonska ili poliklonska antitijela specifična za antigene determinante u njihovoj strukturi. Metode za određivanje proBNP-a i BNP-a najčešće rabe barem jedno

antitijelo usmjereno na karakterističnu prstenastu strukturu. Pojedine metode određuju samo neglikozilirane peptide, jer primjenjuju antitijela specifična za primarnu aminokiselinsku strukturu, dok dio metoda uz nativni peptid određuje i glikozilirane oblike peptida. Osim toga, testovi se razlikuju i po stupnju križne reaktivnosti koja je određena vrstom antigene determinante na koju je usmjereno specifično antitijelo. Epitopi koji su podudarni između pojedinih oblika natrijuretskih peptida odgovorni su za veći udio križnih reaktivnosti, zbog čega je križna reaktivnost najviše izražena u BNP testovima, a najmanje u onim NT-proBNP (30, 31).

Usporedivost rezultata između pojedinih imunokemijskih metoda za pojedini oblik BNP-a je vrlo mala. Kao mogući izvori varijabilnosti rezultata navode se nepostojanje jedinstvenog referentnog materijala, različita specifičnost pojedinih antitijela te heterogena zastupljenost nativnih i glikoziliranih oblika peptida u pojedinim patološkim stanjima. Premda su metode za određivanje NT-proBNP-a standardizirane, jer sve primjenjuju jedinstveni kalibracijski materijal i istovrsna antitijela, za analitičku nepodudarnost rezultata između pojedinih metoda odgovorna je upotreba različitih vrsti uzorka kao i različite reakcije detekcije nastalih produkata (30, 31).

Koncentracije BNP-a i NT-proBNP-a mogu se izražavati u pg/mL ili u pmol/L. Pretvorba rezultata iz jedne jedinice u drugu moguća je uz primjenu konverzijskih faktora: 1 pg/mL BNP=0,289 pmol/L BNP, odnosno 1 pg/mL NT-proBNP=0,118 pmol/L NT-proBNP. No vrijednosti BNP-a određene različitim metodama nisu međusobno usporedljive, a nije moguća ni usporedba BNP-a i NT-proBNP-a vrijednosti (29).

Za pravilno tumačenje nalaza BNP-a ili NT-proBNP-a pri postavljanju dijagnoze potrebni su odgovarajući referentni intervali za normalno i prerano rođenu novorođenčad, mlađu i stariju djecu. Referentni intervali su posebno značajni tijekom prvih 48 sati, kad se vrijednosti normalno mijenjaju iz sata u sat, kao i tijekom prvog tjedna života kad slijedi značajan pad koncentracija iz dana u dan (32). No većina proizvođača testova za određivanje koncentracije natrijuretskih peptida ne nude potrebne podatke, što zahtijeva izradu vlastitih referentnih intervala.

Za praćenje tijeka bolesti ili uspješnosti terapijskog postupka provodi se višekratno određivanje koncentracija natrijuretskih peptida. Kako su individualne i intraindividualne varijacije vrijednosti natrijuretskih peptida velike i u zdravih osoba i u bolesnika, potrebno je pri serijskom određivanju pratiti relativnu promijenu koncentracije natrijuretskog peptida u odnosu na prethodni rezultat. Klinički su značajne promjene BNP-a ako se koncentracija promijeni 110-130%, odnosno za NT-proBNP ako se koncentracija promijeni za 90-100% u odnosu na prethodnu vrijednost (34).

Kako su natrijuretski peptidi podložni glikozilaciji, metode koje primjenjuju antitijela primarno usmjerena na neglikoziliranu aminokiselinsku strukturu mogu dati lažno snižene vrijednosti u slučaju glikozilacije peptida, jer dolazi do neprepoznavanja epitopa. Problem je posebno izražen u bolesnika sa šećernom bolešću u kojih je glikozilacija i primarno pojačana te u patološkim stanjima koja imaju za posljedicu povećanu glikozilaciju peptida. Tako bolesnici s kroničnim srčanim zastojem imaju veći udio glikoziliranog proBNP-a u odnosu na bolesnike s akutnim dekompenziranim ili neakutnim dekompenziranim oblikom bolesti. Osim toga, lijekovi koji izravno ili neizravno mijenjaju metabolizam natrijuretskih peptida utječu i na njihovu koncentraciju u cirkulaciji (30, 31).

Pri tumačenju nalaza potrebno je uz osnovne bolesti razmatrati i mogući učinak komorbiditeta. Tako na primjer šećerna bolest ili bubrežno zatajenje utječe na koncentraciju BNP-a. Bubrežni bolesnici imaju veće vrijednosti BNP-a, a u bolesnika na hemodijalizi prisutna je značajna pravilna izmjena koncentracije BNP-a. U navedenih bolesnika određivanje koncentracije NT-proBNP-a ima manju dijagnostičku osjetljivost i specifičnost u odnosu na određivanje koncentracije BNP-a, jer je bubrežni glavni put izlučivanja NT-proBNP-a iz cirkulacije. Anemični bolesnici, kao i osobe s malim indeksom tjelesne mase, također imaju veće vrijednosti natrijuretskih peptida (34).

Hemoliza, ikterija i lipemija uzorka mogu utjecati na rezultate NT-proBNP-a u visokim koncentracijama. Heterofilna protutijela, humana protutijela životinjskog podrijetla (npr. monoklonalna mišja protutijela, HAMA) kao i autoprotutijela (npr. reumatoidni faktor) mogu dati lažno visoke vrijednosti NT-proBNP-a. I neki lijekovi mogu utjecati na rezultate: visoke doze biotina (određivanje NT-pro-BNP-a 8 sati nakon zadnje doze lijeka), acetylcysteine, furosemid, ciklosporin. Ovisno o reagensu i uređaju kojim se služi, laboratorij treba definirati u kojoj mjeri ove interferencije mogu utjecati na rezultate (36).

B-TIP NATRIJURETSKOG PEPTIDA U PEDIJATRIJI

Vrijednosti BNP/NT-proBNP-a treba interpretirati u odnosu na djetetovu dob i normalne vrijednosti laboratorija. Na koncentraciju BNP/NT-proBNP-a mogu utjecati različita fiziološka i klinička stanja, nevezano za kardiovaskularni sustav. Na primjer, povišene vrijednosti BNP/NT-proBNP-a mogu se naći u nedonoščadi, novorođenčadi majki s šećernom bolešću tipa 1, novorođenčadi s intrauterinim zastojem rasta i rođenih carskim rezom ili u blizanaca (37). Različiti patofiziološki mehanizmi i klinička stanja mogu utjecati na razinu BNP-a u plazmi, prvenstveno srčane bolesti koje uključuju kompleksne hemodinamske interakcije između

klijetki, prisutnost ekstrakardijalnih bolesti, sistemske bolesti te dob i opće stanje djeteta. Važna klinička primjena BNP-a u pedijatrijskoj medicini je u diferencijalnoj dijagnostici između srčane i plućne bolesti, bilo akutne ili kronične, kako u novorođenačkoj dobi tako i u veće djece, te za praćenje učinka liječenja djece sa srčanom insuficijencijom (38, 39).

U djece s prirođenim srčanim manama koncentracija BNP-a ovisi o tipu i složenosti srčane mane. Više su vrijednosti BNP-a u složenim srčanim manama (npr. transpozicija velikih arterija, univentrikulsko srce) nego u jednostavnih defekata (40). No na koncentraciju BNP-a više utječe tip srčane mane nego njezina složenost. Vrijednost BNP-a je veća u srčanim mana kad je jače zahvaćena lijeva nego desna klijetka, osobito ako je riječ o srčanim manama s lijevo-desnim pretokom (npr. defekt ventrikulskog septuma, otvoreni arterijski duktus, arterijski trunkus, atrioventrikulski septalni defekt) nego o srčanim manama s volumnim (npr. anomalni utok plućnih vena) ili tlačnim (npr. tertaloga Fallot, pulmonalna stenoza) opterećenjem desne klijetke. Više su vrijednosti BNP-a i u srčanim mana s tlačnim opterećenjem lijeve klijetke (npr. aortna stenoza, koarktacija aorte) nego desne klijetke (npr. pulmonalna stenoza) (41, 42). Iako nema velikih studija s podacima o vrijednostima BNP/NT-proBNP-a u djece s kardiomiopatijama, ipak je testirana vrijednost tih parametara u dijagnostici i praćenju bolesnika s dilatativnom kardiomiopatijom (43, 44), s kardiomiopatijom u mišićnoj distrofiji tipa Duchene, ishemijskoj, kardiomiopatijom u onkoloških bolesnika (43, 45), te mitohondrijskim kardiomiopatijama. Više vrijednosti BNP/NT-proBNP-a nađene su u djece s dilatativnom nego u one s hipertrofijskom i restriktivnom kardiomiopatijom (44). BNP i NT-proBNP su vrlo korisni u ranom otkrivanju oštećenja funkcije lijeve klijetke uzrokovanim doksorubicinom u onkoloških bolesnika (46).

Vrijednosti BNP-a su korisne i u novorođenačkoj dobi, osobito nakon trećeg dana života. Nekoliko je studija pokazalo da razina BNP-a ima zadovoljavajuću dijagnostičku točnost u razlikovanju plućnog i srčanog uzroka respiratornog distresa u novorođenčadi ako se primjenjuju odgovarajuće razine graničnih vrijednosti (2, 47, 48), a vrijednost BNP-a može biti dodatna informacija uz pulsnu oksimetriju u otkrivanju srčanih mana novorođenačke dobi. Vrijednosti BNP-a mogu biti korisne u odluci o tome kako postupati i kada liječiti novorođenčad sa srčanim manama s lijevo-desnim pretokom (50), a nakon trećeg dana života prema vrijednostima BNP-a mogu se identificirati bolesnici koji zahtijevaju zatvaranje arterijskog duktusa (51). Uočeno je prognostičko značenje BNP-a u djece sa srčanim manama koja moraju biti podvrgnuta operativnom zahvatu, kao i povezanost s parametrima kao što su duljina trajanja mehaničke ventilacije, potreba za inotropnom potporom (52, 53).

Za sustavnu uporabu BNP-a u pedijatrijskoj praksi postoji potreba za randomiziranim multicentričnim studijama koje

će potvrditi postojeće dokaze i potpuno procijeniti vrijednost primjene biomarkera u svakodnevnoj praksi.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./All authors have completed the *Unified Competing Interest form* at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

- Drossner DM, Hirsh DA, Sturm JJ, et al. Cardiac disease in pediatric patients presenting to a pediatric ED with chest pain. *Am J Emerg Med.* 2011;29:632-8. doi: 10.1016/j.ajem.2010.01.011.
- Cantinotti M, Walters HL, Crocetti M, Marotta M, Murzi B, Clerico A. BNP in children with congenital cardiac disease: is there now sufficient evidence for its routine use? *Cardiol Young.* 2015;25:424-37. doi: 10.1017/S1047951114002133
- Rahman A, Broadley SA. Review article: Elevated troponin: Diagnostic gold or fool's gold? *Emerg Med Austral.* 2014;26:125-30. doi:10.1111.1742-6723.12203
- Maynard SJ, Menown IBA, Adgey AAJ. Troponin T or troponin I as cardiac markers in ischaemic heart disease. *Heart.* 2000;83:371-3. doi:10.1136/heart.83.4.371
- Vijlbrief DC, Benders MJNL, Kemperman H, van Bel F, de Vries WB. Use of cardiac biomarkers in neonatology. *Pediatr Res.* 2012;72:337-43. doi:10.1038/pr.2012.88
- Zeller T, Ojeda F, Brunner FJ, et al. High-sensitivity cardiac troponin I in the general population – defining reference populations for the determinations of the 99th percentile in the Gutenberg Health Study. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:699-706. doi:10.1515/cclm-2014-0619
- Aroney CN, Cullen L. Appropriate use of serum troponin testing in general practice: a narrative review. *Med J Aust.* 2016;205:91-4. doi:10.5694/mja16.00263
- Caselli C, Cangemi G, Masotti S, Ragusa R, Gennai J, Del Ry S, Prontera C, Clerico A. Plasma cardiac troponin I concentrations in healthy neonates, children and adolescents measured with a high sensitive immunoassay method. High sensitive troponin I in pediatric age. *Clin Chim Acta.* 2016;458:68-71 doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2016.04.029
- Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordóñez-Llanos J. Cardiac troponin assays: Guide to understanding analytical characteristics and their impact on clinical care. *Clin Chem.* 2017;63:73-81. doi:10.1373/clinchem.2016.255109
- Sherwood MW, Newby K. High-sensitivity troponin assays: Evidence, indications and reasonable use. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000403. doi:10.1161/JAHA.113.000403.
- Potter JM, Koerbin G, Abhayaratna WP, Cunningham RD, Telford RD, Hickman PE. Transient troponin elevations in the blood of healthy young children. *Clin Chim Acta.* 2012;413:702-6. doi:10.1016/j.cca.2011.12.017
- Mahajan VS, Jarolim P. How to interpret elevated cardiac troponin levels. *Circulation.* 2011;124:2350-4. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023697
- Liesemer K, Casper TC, Korgenski K, Menon SC. Use and misuse of serum troponin assays in pediatric practice. *Am J Cardiol.* 2012;110:284-9. doi:10.1016/j.amjcard.2012.03.020
- Sugimoto M, Kuwata S, Kurishima C, Kim JH, Iwamoto Y, Senzaki H. Cardiac biomarkers in children with congenital heart disease. *World J Pediatr.* 2015;11:309-15. doi:10.1007/s12519-015-0039-x
- Koerbin GL. High sensitivity troponin: its use in diagnosis of cardiac dysfunction. University of Canberra, 2014. Dostupno na: http://www.canberra.edu.au/researchrepository/file/76337dee-aa98-4d33-91ad-34319e1826cd/1/full_text.pdf
- Kane DA, Fulton DR, Saleeb S, Zhou J, Lock JE, Geggel RL. Needles in hay: chest pain as the presenting symptom in children with serious underlying cardiac pathology. *Congen Heart Dis.* 2010;5:366-73. doi: 10.1111/j.1747-0803.2010.00436.x.
- Thankavel PP, Mir A, Ramaciotti C. Elevated troponin levels in previously healthy children: value of diagnostic modalities and the importance of a drug screen. *Cardiol Young.* 2014;24:283-9. doi: 10.1017/S1047951113000231.
- Brown JL, Hirsh DA, Mahle WT. Use of troponin as a screen for chest pain in the pediatric emergency department. *Pediatr Cardiol.* 2012;33:337-42. doi: 10.1007/s00246-011-0149-8
- Renko M, Leskinen M, Kontiokari T, Tapiainen T, Hedberg P, Uhari M. Cardiac troponin-I as a screening tool for myocarditis in children hospitalized for viral infection. *Acta Paediatr.* 2010:283-5. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01580.x
- Mehta NJ, Khan IA, Gupta V, Jani K, Gowda RM, Smith PR. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. *Int J Cardiol.* 2004;95:13-7. doi: 10.1371/journal.pone.0153492.
- Fenton KE, Sable CA, Bell MJ, Patel KM, Berger JT. Increases in serum levels of troponin I are associated with cardiac dysfunction and disease severity in pediatric patients with septic shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2004;5:533-8. doi:10.1097/01.PCC.0000144711.97646.0C.
- Taniguchi R, Sato Y, Nishio Y, Kimura T, Kita T. Measurements of baseline and follow-up concentrations of cardiac troponin-T and brain natriuretic peptide in patients with heart failure from various etiologies. *Heart Vessels.* 2006;21:344-9. doi: https://doi.org/10.1007/s00380-006-0909-1 .
- Eerola A, Jokinen EO, Savukoski TI, Pettersson KS, Poutanen T, Pihkala JI. Cardiac troponin I in congenital heart defects with pressure or volume overload. *Scand Cardiovasc J.* 2013;47:154-9. doi: http://dx.doi.org/10.3109/14017431.2012.751506 .
- Gupta-Malhotra M, Kern JH, Flynn PA, Schiller MS, Quaegebeur JM, Friedman DM. Cardiac troponin I after cardiopulmonary bypass in infants in comparison with older children. *Cardiol Young.* 2013;23:431-5. doi: 10.1017/S1047951112001163.
- El-Khuffash AF, Molloy EJ. Serum troponin in neonatal intensive care. *Neonatology.* 2008;94:1-7. Doi: 10.1159/000112540.
- Oran B, Cam L, Baspinar O, et al. Cardiac troponin-I in the serum of infants of diabetic mothers. *Cardiol Young.* 2003;13:248-52. PubMed ID: 12903871
- Nir A, Lindinger A, Rauh M, Bar-Oz B, Lear S, Schwachtgen L, Koch A, Falkenberg J, Mir TS. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: Reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol.* 2009;30:3-8. doi:10.1007/s00246-008-9258-4.
- Martinez-Rumayor A, Richards M, Burnett JC, Januzz JL. Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol.* 2008;101 (suppl):3A-8A. Doi:10.1016/amjcard.2007.11.012
- Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart.* 2006;92:843-9. doi:10.1136/hrt.2005.071233
- Vasile VC, Jaffe AS. Natriuretic peptides and analytical barriers. *Clin Chem.* 2017;63:50-8. doi:10.1373/clinchem.2016.254714
- Saenger AK, Rodriguez-Fraga O, Ler R, Ordóñez-Llanos J, Jaffe AS, Goetze JP, Apple FS. Specificity of B-type natriuretic peptide assays: cross-reactivity with different BNP, NT-proBNP and proBNP peptides. *Clin Chem.* 2017;63:351-8. doi:10.1373/clinchem.2016.263749.

32. Johns MC, Stephenson C. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in neonatal and pediatric patients. *Am J Cardiol.* 2008;101 (suppl):76A-81A. doi:10.1016/amjcard.2007.11.028.
33. Kulkarni M, Gokulakrishnan G, Price J, Fernandes CJ, Leeflang M, Pammi M. Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: A systematic review. *Pediatrics.* 2015;135:e510-21. doi:10.1542/peds.2014-199.
34. Maries I, Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovasc J Afr.* 2013;24:286-9. doi:10.5830/CVJA-2013-55.
35. Albers S, Mir TS, Haddad M, Læer S. N-terminal pro-brain natriuretic peptide: normal ranges in the pediatric population including method comparison and interlaboratory variability. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44:80-5. doi:10.1515/CCLM.2006.016.
36. Apple FS, Panteghini M, Ravkilde J, et al. on Behalf of the Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage of the IFCC. Quality specifications for B-type natriuretic peptide assays. *Clin Chem.* 2005;51:486-93. doi: 10.1373/clinchem.2004.044594
37. Nybo M, Nielsen LB, Nielsen SJ, et al. Discordant expression of pro-B-type and pro-C-type natriuretic peptide in newborn infants of mothers with type 1 diabetes. *Regul Pept.* 2007;141:135-9. doi: https://doi.org/10.1016/j.regpep.2006.12.026.
38. Koulouri S, Acherman RJ, Wong PC, Chan LS, Lewis AB. Utility of B-type natriuretic peptide in differentiating congestive heart failure from lung disease in pediatric patients with respiratory distress. *Pediatr Cardiol.* 2004;25:341-6. doi: 10.1007/s00246-003-0578-0.
39. Cohen S, Springer C, Avital A, et al. Amino-terminal pro-brain-type natriuretic peptide: heart or lung disease in pediatric respiratory distress? *Pediatrics.* 2005;115:1347-50. doi: 10.1542/peds.2004-1429 .
40. Holmgren D, Westerlind A, Lundberg PA, Wahlander H. Increased plasma levels of natriuretic peptide type B and A in children with congenital heart defects with left compared with right ventricular volume overload or pressure overload. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2005;25:263-9. doi: 10.1111/j.1475-097X.2005.00622.x .
41. Koch A, Zink S, Singer H. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2006;27:861-6. doi: 10.1007/s00246-003-0461-z
42. Cowley CG, Bradley JD, Shaddy RE. B-type natriuretic peptide levels in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol.* 2004;25:336-40. doi: https://doi.org/10.1007/s00246-003-0461-z
43. Price JF, Thomas AK, Grenier M, et al. B-type natriuretic peptide predicts adverse cardiovascular events in pediatric outpatients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation.* 2006;114:1063-9. doi: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.608869 .
44. Mir TS, Marohn S, Laer S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J. Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics.* 2002;110:e76. doi: http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/6/e76 .
45. Aggarwal S, Pettersen MD, Bhamhani K, Gurczynski J, Thomas R, L'Ecuyer T. B-type natriuretic peptide as a marker for cardiac dysfunction in anthracycline-treated children. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49:812-6. doi: https://doi.org/10.1002/pbc.21100 .
46. Hayakawa H, Komada Y, Hirayama M, Hori H, Ito M, Sakurai M. Plasma levels of natriuretic peptides in relation to doxorubicin-induced cardiotoxicity and cardiac function in children with cancer. *Med Pediatr Oncol.* 2001;37:4-9. doi: 10.1002/mpo.1155 .
47. Eindhoven JA, van den Bosch AE, Jansen PR, Boersma E, Roos-Hesselink JW. The usefulness of brain natriuretic peptide in complex congenital heart disease: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2140-9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.092.
48. Cantinotti M, Giovannini S, Murzi B, Clerico A. Diagnostic, prognostic and therapeutic relevance of B-type natriuretic hormone and related peptides in children with congenital heart diseases. *Clin Chem Labor Med.* 2011;49:567-80. doi: https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.106 .
49. Cantinotti M, Law Y, Vittorini S, et al. The potential and limitations of plasma BNP measurement in the diagnosis, prognosis, and management of children with heart failure due to congenital cardiac disease: an update. *Heart Failure Rev.* 2014;19:727-42. doi: https://doi.org/10.1007/s10741-014-9422-2 .
50. Cantinotti M, Assanta N, Murzi B, Lopez L. Controversies in the definition and management of insignificant left-to-right shunts. *Heart.* 2014;100:200-5. doi: https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304372 .
51. Flynn PA, da Graca RL, Auld PA, Nesin M, Kleinman CS. The use of a bedside assay for plasma B-type natriuretic peptide as a biomarker in the management of patent ductus arteriosus in premature neonates. *J Pediatr.* 2005;147:38-42. doi: https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.03.040.
52. Berry JG, Askovich B, Shaddy RE, Hawkins JA, Cowley CG. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in surgical palliation of children with single-ventricle congenital heart disease. *Pediatr Cardiol.* 2008;29:70-5. doi: 10.1007/s00246-007-9012-3 .
53. Gessler P, Knirsch W, Schmitt B, Rousson V, von Eckardstein A. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with congenital heart defects and open-heart surgery. *J Pediatr.* 2006;148:372-6. doi: https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.10.039.

SUMMARY

Troponin and B-type natriuretic peptide: laboratory diagnosis and clinical utility in pediatrics

Jasna Leniček Krleža, Renata Zrinski Topić, Vesna Herceg-Čavrak

For years now, troponin and B-type natriuretic peptide are two cardiac biomarkers routinely used in the diagnosis of cardiac disease in general population, but the knowledge of their usability in pediatric population is very low. This review covers the issues of determination, interpretation of laboratory test results, and usefulness of troponin and B-type natriuretic peptide in pediatrics, based on published data and our own experience. It is intended for pediatricians and laboratory specialists who work with pediatric population.

Key words: child, biomarkers, troponin, natriuretic peptide