

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS-KALP ve DAMAR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**KAPAK VE KORONER CERRAHİSİ YAPILAN OLGULARDA ATRIAL
NATRIURETİK PEPTİD'İN, HEMODİNAMİ VE LÂBORATUVAR
YÖNTEMLERLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

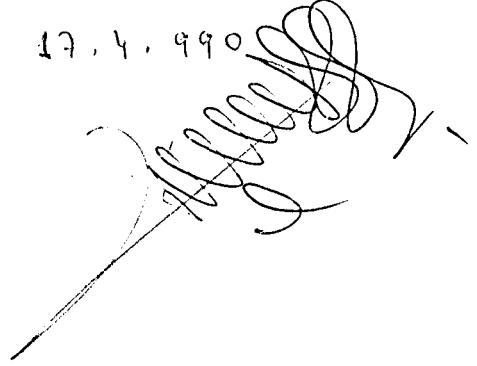
Dr. Azman ATEŞ

Erzurum — 1990

22581

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS-KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

17.4.990

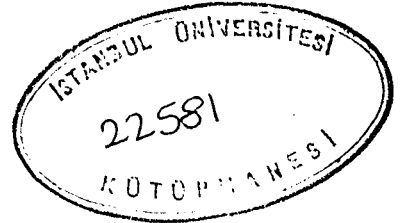


KAPAK VE KORDNER CERRAHİSİ YAPILAN OLGULARDA ATRIAL
NATRIURETİK PEPTİD'İN, HEMODİNAMİ VE LÂBORATUVAR
YÖNTEMLERLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ .

Uzmanlık Tezi

Dr. Azman ATEŞ

Erzurum - 1990



02307-90

610

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sahife</u>
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1- 2
2. GENEL BİLGİLER	3 - 27
3. MATERYAL VE METOD	28- 34
4. BULGULAR	35- 53
5. TARTIŞMA	54- 59
6. SONUÇ	60
7. ÖZET	61
8. KAYNAKLAR	62-78

1- GİRİŞ ve AMAÇ

Atrial Natriüretik Peptide (ANP) ait ilk çalışmalar 1950'li yıllarda yapılmıştır. 1956 yılında Henry ve arkadaşları(1), Sol atrium'un balon ile dilatasyonunun ani ve şiddetli bir diüresiz meydana getirdiğini göstermişlerdir. Bu etki vagusun soğuk blokaıyla azaltılıyor veya önlenbiliyordu. Böylece atriumdaki gerilim reseptörlerinin vagal afferent liflerle kan volümü ile ilgili bilgileri beyine ilettiği düşüncesi yerleşti. Bu refleksin efferent kolunday- sa o zaman için bilinmeyen bir natriüretik hormon varlığından söz ediliyordu ki, bu böbrekten sodyum atılımını etkiliyordu (2). Bundan sonra yapılan çalışmalarda böyle bir hormonun varlığı kabul edildi ve çeşitli organlara olan etkileri, hastalıklardaki plazma ve serebrospinal sıvı seviyeleri ve regülasyonu araştırılmaya başlandı.

Yine 1956'da bu defa Kirsch (3) atrium hücrelerinde dense granüllerin bulunduğunu ve bunların katekolamin depocukları olduğunu ileri sürdü. Sonra bu granüllere çeşitli memelilerde ve memeli dışındaki bazı vertebralılarda da rastlandı (2), Jamieson ve arkadaşları 1964 yılında bu granüllerin su ve tuz kısıtlanması ve adrenelektomiyle etkilendiğini gösterdiler(4). Kirsch'in iddiasından yaklaşık 20 yıl sonra bu granüllerin bir peptid ihtiva ettikleri bulundu(5). Blod ve arkadaşları 1981 de rat myokard homojenatından elde ettikleri çözeltiyi sağlıklı ratlara enjekte ederek hızlı, kısa süren bir massif bir diurez ile natriürezi gösterdiler (6). Böylece

ANP'nin varlığı kesin olarak ispat edilmiş oldu.

Bundan sonra ANP hakkındaki çalışmalar sıklaştırıldı ve 1983-84 yıllarında ANP izolasyonu başarıldı; hemen arkasından da ANP sentetik olarak üretildi (7-10).

Birbirinden habersiz birkaç çalışma grubu aynı anda ANP yi izole etmeyi başardı. Her bir grup bu peptide atrial natriüretik faktör, atriopeptin, cardionatrin, aurikulin, atrial natriüretik polipeptid ve atrin gibi bir çok isim verdi. Bu ise kısmen karışıklığa yol açmıştır(2).

Günümüzde "atrial natriüretik peptid" ismi daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

Atrial natriüretik peptid görüldüğü gibi oldukça yeni ve hakkında hergün yeni gelişmelerin görüldüğü bir çalışma sahasıdır.

2- GENEL BİLGİLER

2.1. PEPTİDLER:

İki ya da daha fazla amino asidin kovalent bağlarla meydana getirdiği amino asid zincirine peptid denir(12). Bilinen 20 çeşit aminoasid değişik sayı, sıra ve kombinasyonlarda bir araya gelerek çeşitli peptidleri oluştururlar. Organizmadaki biyokimyasal reaksiyonlarda önemli rolleri bulunan enzim, hormon, immunglobulin gibi birçok molekül peptid yapısındadır.

İki aminoasidin yanyana gelerek birinin bir karboksil grubu ile diğerinin amino grubu arasından bir molekül suyun ayrılması sonucu yaptıkları bağa "peptidbağı", oluşan iki aminoasitli yapıya da "dipeptid" denir. Keza, 3 aminoasidden oluşan zincire "tripeptid" 5 aminoasitten meydana gelene "pentapeptid" vs.. ismi verilmektedir. Aminoasid sayısı 100'ün üzerinde olan peptid zincirine ise polipeptid denir. Proteinler iki ya da daha fazla polipeptid zincirinden oluşmuş yapılardır(12,13,14).

Atrial natriüretik peptid 28 amino asidden oluşmuş bir peptiddir(16,21).

2.2. ATRIAL NATRİÜRETİK PEPTİD (ANP)

2.2.1. BİYOKİMYASI ve SENTEZİ:

İsminden de anlaşılacağı gibi atriyal natriüretik peptid kalp atriumlarından sekrete edilen ve diürezis, natriürezis ve vazodilasyona yol açan bir peptiddir(22,25).

Son zamanlarda yapılarında minör farklılaşmalar olan çok sayı-

da atrial peptid purifiye edildi. Ayrıca, pek çok araştırmacı atrial peptidlerin sentetik formlarını elde edebildiler(2). Bugün için elde edilen peptidler şunlardır:

Cardianatrin I

Human ANP

Atriopeptin I

Atriopeptin II

Auriculin A

Auriculin B

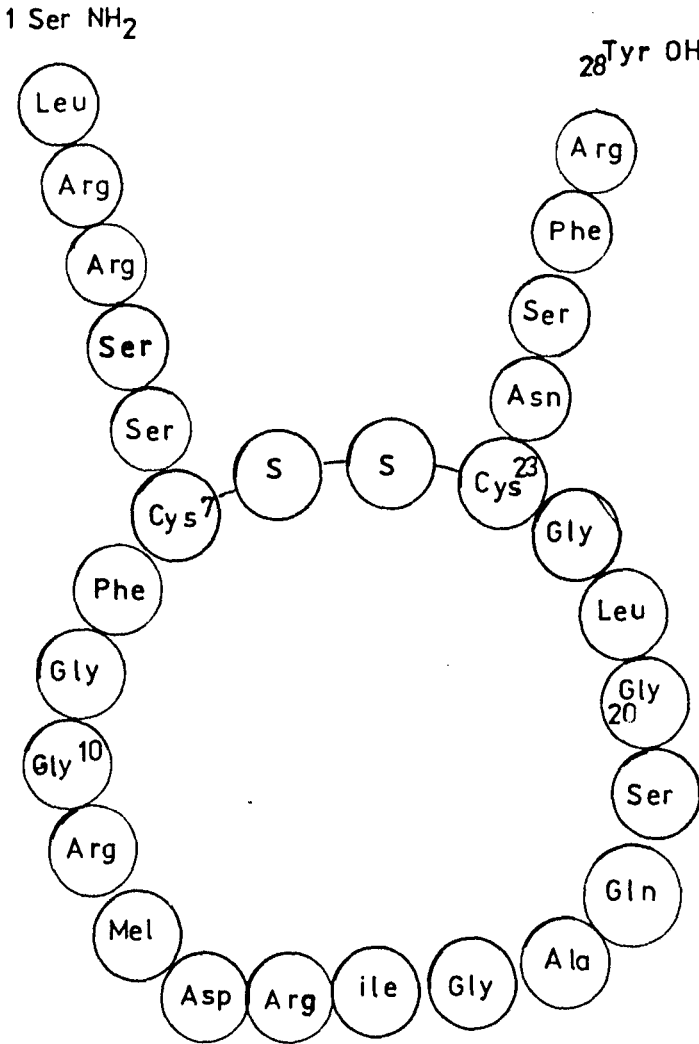
Atriopeptin III

Rekombinant DNA araştırmalarında ve yapısal ilişkileriyle atrial peptid prekürsörlerinin aminoasit dizileri ortaya konmuştur. Farelerde prekürsör 152 aminoasit ihtiva eden tek bir peptid zinciridir ve bunun 24 aminoasitlik bölümü aktiftir(2). İnsanlarda peptidin uzunluğu ve pozisyonu biraz farklı (25 aminoasit) olmakla beraber biyolojik aktif bölümü farelerle genelde homologtur. Yalnızca, farelerde peptid zincirinin aktif bölümü olan C- terminal ucunda arginin-arginin dipeptidi yoktur(26). Yapılan çalışmalarda arginin 125- arginin 126 ve arginin 151-arginin 152 rezidülerinin intrasellüler proteolitik olaylarda esas etkili yapılar olduğu ortaya konmuştur; buna göre Auriculin B ve Atriopeptin III natriuretik hormona en büyük adaylardır(27,29).

Günümüzde bu peptid için daha basit ve daha anlaşılır bir isim olmasından dolayı, giderek artan bir şekilde "Atrial Natriuretik peptid" ismi otörlerce tercih edilmektedir(30).

Bugüne kadar insan atriumundan 3 farklı peptid elde edilmiştir; 28 aminoasit ihtiva eden ANP (α -ANP, Kangawa ve Ark.), 56 aminoasitli-ki bu α -ANP'nin dimer formudur-(β -ANP) ve 126 aminoasitten müteşekkil ANP (γ -ANP) (30). İnsan plazmasındaki başlıca ANP formu ANP₁₋₂₈ (α -ANP)'dir.

Plazmadaki ANP sistein köprüleri ile halkalı bir yapı oluşturmuştur.



Şekil-1: İnsan ANP 1-28' sinin primer yapısı

Şekil 1 de görüldüğü gibi ANP nin halkalı yapısı yedinci ve yirmiyüçüncü sistein (Cys) aminoasitleri arasında oluşmuş disülfid bağı ile temin edilmektedir. Yukarıda da değindiğimiz gibi şimdiye kadar birçok memelinin atrial ekstraktlarında "natriüretik aktivite" bulunmuştur(30). Rat ve insan atriumlarından birçok peptid izole edilmiştir. Bu peptidlerin aminoasit zincirleri farklı uzunluktadır. Ancak hepsinde 17 aminoasitli halka yapısı ortaktır(30). Diğer bir ifadeyle, çeşitli türlerden elde edilen ANP ler arasındaki farklılık sadece N- ve C-terminal uçlarındaki aminoasit sayısının farklı oluşundan kaynaklanmaktadır. ANP nin biyolojik aktivite gösterebilmesi için bu halkalı yapının varlığı şarttır(31). Biyolojik olarak aktif olan peptidlerin tamamının C-terminalinin aminoasit dizisi fenilalanin-arginin-tirozin (Phe-Arg-Tyr) tarzındadır. N-terminalindeki aminoasit dizisinin şekli ANP biyoaktivitesini etkilemez(32,33).

ANP molekülü redükte olduğunda halkalı yapı açılır ve inaktif hale geçer(29). ANP organizmada atrial miyokard hücrelerinde sentezlenmektedir(2,29,30). İlk sentez basamağında haberci RNA nın translasyonu ile 151 (rat'ta 152) aminoasitten müteşekkil olan Pre-Pro-ANP oluşur(30). Sonra, bu öncül molekülden ilk 25 (1-25) aminoasit ayrılır. Artık kalan molekül Pro-ANP (26-151 aa) dir(29). Pro-ANP molekülleri atrium hücrelerinde çekirdek etrafında bulunan granüllerde depo edilir. Atrium hücrelerinin volüm ekspansiyonu sonucu gerilmesi ile depo granüllerden pro-ANP serbestleşerek hücre dışı

şına çıkar. Bu esnada Pro-ANP parçalanır ve ANP (124-151 aa) açığa çıkar. Pro-ANP diğer parçası olan 98 aminoasit rezidülü kısmın önemi henüz yeterince anlaşılamamıştır. Bu rezidü böbrekler vasıtasıyla organizmadan uzaklaştırılır(17).

ANP ventriküler miyokard hücrelerinde de sentezlenmektedir (17,34). Ancak ventriküllerdeki sentez sonucunda atrial hücrelerdeki gibi bir granül formunda ANP depolanması olmaz(29). Sağlıklı yetişkinlerde ventrikül miyokardındaki ANP sentezi çok azdır. Volüm ekspansiyonu ve ventrikül hipertrofisi gibi durumlarda ventrikül hücrelerindeki ANP sentezinde artma olur(35,36).

2.2.2.ANP SENTEZ ve SEKRESYONUNUN (Salınımının)KONTROLÜ:

Atriumlardaki granül depocukları ile sıvı dengesi arasındaki ilişki son 6-7 yıldır bilinmektedir. Fakat su ve sodyum dengesinde atrial peptidlerin rolünün iyice aydınlatılabilmesi için daha ileri ölçüm tekniklerine ihtiyaç duyulmaktadır(30). İlk olarak bulunan "bioassay" ve daha sonra keşfedilen ve daha spesifik ve sensitif olan "radyoimmunoassay" metodlarla farklı stimuluslara organizmanın verdiği ANP sekresyonu cevapları araştırılmıştır(37,40). Bu araştırmalar sayesinde ANP nin artık bir "kardiak hormon" olduğu kabul edilmektedir(30).

ANP salınımı için ilk stimulus direkt mekanik gerilim(30), yüksek perfüzyon basıncı(41) ya da akut volüm ekspansiyonu(42) gibi nedenlerle atrial duvarın gerilimiyle atrial duvardaki "gerilim reseptörü"nin eksite olmasıdır. Gerilim reseptörlerinin eksite

olmasıyla adenilat siklaz veya polifosfo.-inoziditil sistemi aktive olarak ANP sekresyonuna sebep olur(2). Adenilat siklaz sisteminin atrial natriüretik hormonun salınımını nasıl etkilediğini araştırmak için atrium ekstrelerini ihtiva eden ortama β adrenerjik agonist isoprotorenol (bu madde adenilat siklazı aktive eder) ilave edilmiş ve sonuçta ANP salınımı tespit edilmiştir(2). Polifosfo-inoziditil sistemi aktivasyonu için fizyolojik uyarılar belirgin değildir. Sempatik ve parasempatik kardiak efferent sinirlerin aktivasyonu söz konusu olabilir. Dietz ve arkadaşları (43), tarafından değişik bir salınım mekanizması gösterilmiştir. Buna göre, izole kalp-akciğer preparasyonlarında yapılan çalışmalarda "sağ atriumun perfüzyon rezervularıyla gerilmesi ortamda natriüretik peptid" miktarının artmasına yol açtığı ve böylece gerilimin atrial natriüretik peptid salınımı için bir uyarı olduğu söylenebilir.

Rat üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada, atrial appendektominin gerek ANP salınımını gerekse akut hipervolemiye karşı renal cevabı azalttığı bulunmuştur(44,45). ANP'in çoğu koroner sinus vasıtasıyla salgılanır(46).

İn vivo ANP salınımı üzerine bir çok etkenin etkisi muhtemelen intravaskular volümü ya da santral kan volümünü arttırmak suretiyle olmaktadır(30). Plazma ANP seviyesiyle hem sağ hem de sol atrial basınç arasında oldukça yakın ilişki tespit edilmiştir(45). Fazla sodyum alımının ratların atrium ve kanlarında immunareaktif ANP (i-ANP) seviyesini arttırdığı bulunmuştur(39). Oysa, şiddetli

su deprivasyonunun ya da düşük sodyum alımının bunun tam aksi bir etkiye sahip oldukları gözlemlenmiştir(11,47). Cernacek ve arkadaşları yaptıkları bir deneysel çalışmada akut olarak overhidrate haline getirdikleri anürik ratlarda plazma iANP'sinin normalin birkaç katına çıktığını ve atriumlardaki iANP'nin ise azaldığını bulmuşlardır (48). Atrium iANP seviyesindeki bu azalmanın aşırı sıvı ekspansiyonu sonucu atrial depolardan massif bir şekilde ANP salınımıyla ilgili olduğu sanılmaktadır.

Son yıllarda ANP sekresyonundaki etkili faktörlerle ilgili birçok yayın yapılmıştır. Yatar, oturur ya da ayakta durma vaziyetlerinde(32), az ya da fazla sodyum alımlarında(47), akut volüm ekspansiyonlarında(32,37), ve suda boğulma esnasında oluşan santral hipervolemilerde(49) ANP sekresyonunda değişikliklerin olduğu tesbit edilmiştir. ANP sentez ve sekresyonuyla ilgili diğer faktörlerin rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ürneğin, Farmakolojik dozlarda adrenerjik agonistlerin(isoproterenol, fenilefrin, klonitin) in vivo(50) verildiklerinde ya da perfüze kalb üzerinde(51) ANP sekresyonunu önemli derecede stimüle ettikleri gösterilmiştir. Ancak bu drogların ANP üzerine adenilat siklaz üzerinde direkt bir etkisi mi olduğu, yoksa atrial basıncı arttırarak dolaşımda volüm değişikliği yaparak indirekt bir yolla mı etki ettiği henüz tartışma konusudur (2,30). İnsanda, insülin hipoglisemisi esnasında oluşan belirgin adrenerjik deşarzın ANP seviyesini değiştirmedığı görülmüştür(53). Bu durum, sempatik mekanizmaların ANP salınımında etkili olduğu şeklin-

deki tezlere (aleyhte) zıt bir delil teşkil eder. Diğer yandan, hipofizektomi yapılmış ratlarda oluşturulan hipervolemiye karşı ANP sekresyonu cevabının oldukça azaldığı, adenohipofizin tekrar implante edilmesiyle hipervolemiye artan ANP sekresyonuyla cevap alındığı gözlemlenmiştir (52). Bu da ANP sekresyonunda "adenohipofiz-adrenal" sisteminin ilgisinin olabileceğine işaret eder. Gardner ve arkadaşları (54) glukokörkoidlerin ANP sentezindeki m-RNA ya etki ederek Pro ANP geninin genetik ifadesini regüle edebileceğini yayınlamışlardır. Belki de ağır yanıklı hastalarda tespit edilen yüksek ANP seviyelerinin sebebi bu olabilir (55) ANP sekresyonunda stressin rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (30). Ancak yine de plazma ANP seviyelerinin yorumlanmasında stress de akla getirilmelidir.

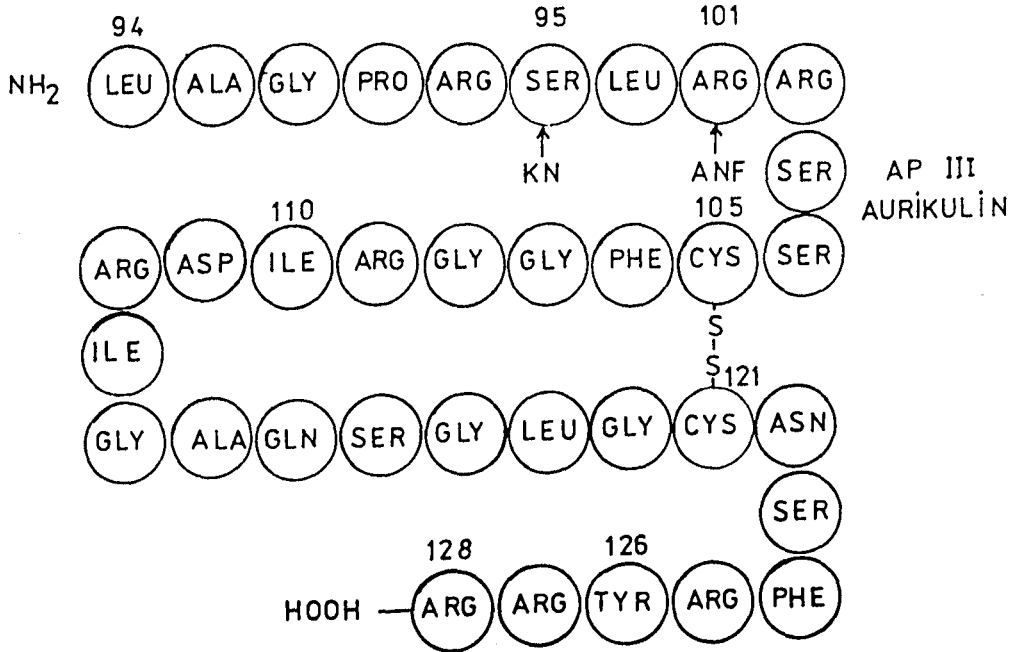
2.2.3 ANP NİN LOKALİZASYONU ve SAFLAŞTIRILMASI

ANP atrial kalb hücrelerindeki spesifik granülerde lokalize olmuştur (2,29,30). En çok lokalize olduğu yer sağ atriumdur; sol atrium, subperikardial yüzey ve atrial appendiksde de ANP depolanmaktadır (56). 3 günlük ratlar ile adult ratlar üzerinde yapılan çalışmada, adultlarda sağ ve sol atrium ANP muhtevası yaklaşık 3 kat daha fazla bulunmuştur (56).

Thibault ve arkadaşları tarafından, 1983' de 1.0 M asetik asit + proteaz ve peptidaz inhibitörleri (EDTA, Fenil metil sulfonil florid pepstatin) çözeltisi içinde homojenize edilen rat atriumlarından "C₁₈-Sep-Pak" kolonlarında Bio-Gel P 10 kromatografi yöntemiyle 3 farklı moleküler ağırlıklı (düşük, orta ve ağır) atrial natriuretik peptidin saflaştırılması başarıldı (57).

Aynı yıl diğer bir kaç araştırma grubu birbirinden habersiz ANP'yi saflaştırdıklarını yayınladılar (16,18-21). Ancak herbirinin söyledikleri aktif ANP formunun aminoasit sayısı farklı farklıydı. Bu belki de homojenat üzerine peptidaz inhibisyonunun tam olmayışı ve saflaştırma yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktaydı.

ANP saflaştırıldıktan sonra Amino asit dizisini belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda rat ve insan pre-pro peptidleri arasında oldukça yakın benzerlik tesbit edilmiştir. Pre-pro-peptid'ten ilk etapta ayrılan sinyal peptidi denen başlangıç kısmı ratlarda 24, insanlarda ise 25 amino asit içeriyordu. Pre-pro-peptidin amino asit sayısı ratlarda 152, insanlarda ise 151 idi (Şekil-2) (56).



Şekil-2: 33 aminoasite kadar izole edilen çeşitli sayıda aminoasit içeren ANP lerin amino asit dizileri.

KN = Kardiyonatrin
ANF = Atrial natriuretik factor (26 amino asitli)
AP-III = Atriopeptin III.

ANP lerin biyolojik aktivite gösterebilmesi için 105 ve 121 sıralardaki sistein amino asitleri arasında bir disülfid (-S-S-) köprüsüyle molekülün halkalı bir halde bulunması şarttır (30,56). Bu halkalı yapı açıldığında ANP inaktif hale geçer (29). Diğer yandan, Şekil 2 de gösterilen 124. sıradaki Fenilalanin ve 123. sıradaki serin aminoasitlerinden biri çıkarıldığında atrial natriüretik peptidin diüretik, natriüretik ve vazorölsan etkilerinde belirgin bir azalma tespit edilmiştir (56). Keza, C- terminaldeki son 3 aminoasit de (Tyr 126- Arg 127- Arg 128) biyolojik aktivite için önemlidir.

2.2.4. ANP NİN FARMAKOLOJİK ve BİYOLOJİK ETKİLERİ

İnsan vücudunda ANP bağlanma bölgeleri oldukça yaygın olmakla birlikte ANP nin kesin olarak bilinen hedef organları böbrekler, kan damarları adrenal korteks ve merkezi sinir sistemidir (29,39,58,61).

Dolaşımla hedef hücreye gelen ANP, hücre membranındaki reseptörler vasıtasıyla hücre içine alınır. ANP- reseptör ilişkisi sonucu ANP' nin sekonder habercisi olarak kabul edilen c-GMP sentezinde azalma meydana gelir (62). Atrium stimülasyonu sonucu kanda ANP artması veya sentetik ANP nin intravenöz verilmesiyle plazma ve idrardaki c-GMP konsantrasyonlarında bir artış görüldüğü bildirilmiştir (29,56).

a- ANP nin renal Etkisi :

Atrial natriüretik peptidin en belirgin renal etkisi, renal kan akımında artma olmaksızın glomerüler filtrasyon hızını arttırmasıdır.

Bu etki arteriyel kan basıncı düştüğü zaman bile ortaya çıkar(2).

Glomerüler filtrasyon hızındaki bu artışın çoğu filtrasyon fraksiyonundaki artış olup, efferent arteriollerde selektif konst-rüksiyonu düşündürmektedir(2,17). Afferent arteriollerde ise ANP'nin dilatasyona yol açtığı gösterilmiştir(17,63).

ANP'nin böbreğe olan etki mekanizması henüz yeterince aydınlatılmamıştır(64). Ancak idrar volümü, sodyum ve klorür atılımını artırdığı bilinmektedir(59,64). Ayrıca daha az olarak da kalsiüri, magneşiüri, fosfatüriye sebep olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır(59,65).

Cuneo ve arkadaşları(73), yüksek Na^+ diyetine maruz bıraktıkları insanlarda İV ANP infüzyonundan sonra akut olarak idrarla sodyum, potasyum, magnezyum, fosfor ve kalsiyum atımlarında bir artış gözlemişlerdir.

ANP'nin potasyum atılımına etkisi ihmal edilecek kadar azdır(30). İdrar volümü ve idrarla elektrolitlerin atılışındaki bu artışlar ANP'nin glomerüler filtrasyon hızını ve filtrasyon fraksiyonunu arttırmasına bağlanmaktadır(65). Diğer yandan, bazı araştırmacılar ANP'nin glomerüler filtrasyon hızında herhangi bir değişiklik oluşturmaksızın önemli derecede diürez ve natriürezise sebep olduğunu ileri sürmüşlerdir; bu ise ANP nin tubuler bir etkiye sahip olduğunu akla getirmektedir(64). Granger ve arkadaşlarının(1985) düşük sodyum diyeti verilen köpeklerde ANP infüzyonuyla glomerüler filtrasyon hızını değiştirmeksizin diürezis ve natriürezise sebep olduğunu göstermeleri de ANP'nin tubuler etkiye sahip olduğuna işaret etmektedir(66).

ANP'nin renal tubulusların hangi kısma etkidiği tam olarak açıklanamamıştır. Ancak distal tubuluslar ve toplayıcı kanallara etki ettiğine dair çeşitli araştırmalar mevcuttur(64). Bianchi ve arkadaşları proksimal tubulus membranlarında ANP reseptörlerinin bulunmadığını göstermişlerdir(67).

ANP'nin natriüretik etkisinin mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır, fakat bir çok otör bu etkinin direkt olarak Na^+ pompasının inhibisyonu ile ilgili olmadığı görüşündedir(29,30).

Yapılan biyokimyasal çalışmalarda ANP reseptörlerinin başlıca glomerülüslerde, vasa recta ve medüller toplayıcı duktuslarda lokalize oldukları gösterilmiştir(68,70). Aynı dağılım ANP'nin ikinci habercisi olduğu sanılan(62,71) C-GMP için de söz konusudur(72,73).

b- Kan damarlarına olan etkisi:

ANP arteriyel damarlarda vazodilatasyona sebep olur(74,76). ANP'nin norepinefrin, angiotensin II, serotonin, histamin ve met-hoksamin'in vazokonstriktör etkilerine zıt bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir(77,78). Adrenal, renal ve vasküler dokularda ANP'ye yüksek afinite gösteren reseptörler bulunmaktadır(79,80). ANP bu reseptörlere bağlanarak önce guanilat siklaz enzimini aktive eder, sonra siklik 3,5-guanozin monofosfatı (c-GMP) stimule eder ; sonuçta hücrel kalsiyum extrusionuna yol açarak vazodilatasyona sebep olur(29,76).

ANP damarlar üzerinde selektif etki göstermektedir. Söz gelimi, ANP serebral ve mezenterik damarlarda hafif vazodilatasyon-

na(29) yol açarken, renal afferent arterlerde belirgin bir vazodilatasyona sebep olmaktadır(30). Buna karşılık, ANP efferent glomerüler arterioller ve koroner arterlerde vazokonstriksiyon yapmaktadır(17,30).

Sağlam ve nefrektomili sıçanlarda ANP infüzyonunun kan volümünü düşürdüğü bulunmuştur(81,82). ANP'nin bu etkisi kapiller permeabiliteyi arttırarak damar içi sıvısının ekstrevasküler boşluğa kaçmasına yolaçmasına bağlıdır. Görülüyorki, ANP farmakolojik dozlarda oldukça etkin hipotensif bir maddedir. ANP'nin esas rolünün kan basıncı homeostazisini düzenlemekten çok kan volümü regülasyonunun ayarlamak ve volüm yüküne karşı kalbi korumak olduğu bildirilmiştir(30). ANP infüzyonu sonucu muhtemelen azalmış venöz dönüşü bağlı "kardiak output" düşmektedir(29,30).

Bolli ve arkadaşları(76), insanda, ANP infüzyonunun başlamasından hemen iki dakika sonra vazodilatör cevabın alındığı ve intraarteriyal ANP infüzyonunu kestikten 40-60 dakika sonra önkoldan alınan tansiyonarter'in tekrar normal değerlere çıktığını göstermişlerdir.

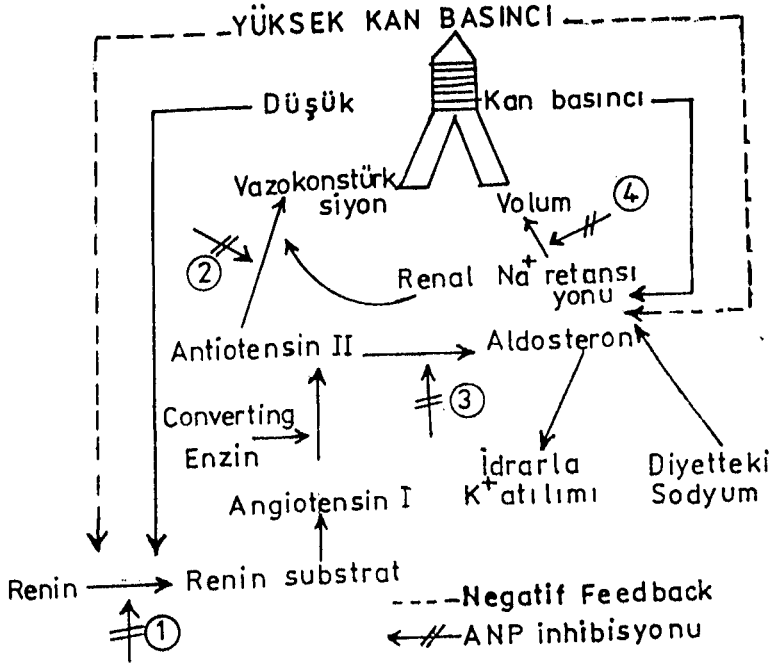
Fizyolojik dozlardaki ANP'nin direkt vazodilatör etkiye sahip olup olmadığı eskiden beri çok tartışılmıştır. Ancak, son zamanlarda normal sınırların üstüne yakın fizyolojik dozlardaki ANP'nin insanda direkt vazodilatasyona yol açtığı ispatlanmıştır (76).

c-Adrenal korteksler üzerine olan ETKİSİ

ANP ve Renin-Angiotensin-Aldosteron-sistemi(RAAS) çok yönlerden birbirleriyle ilişkilidir. ANP ile inkübe edilen jukstaglomerular hücrelerden renin salgılanmasının direkt olarak inhibe olduğu gösterilmiştir(2). ANP infüzyonu sonucu renin sekresyonunda ani ve belirgin bir düşüş olduğu ve bu düşüşe arteriyel kan basıncında azalma, glomerüler filtrasyon hızında ve üriner sodyum atılımında bir artmanın eşlik ettiği gözlemlenmiştir(2).

ANP aldosteron'un hem sentezini ve hemde kortikal hücrelerden serbestleşmesini inhibe eder(83). Ayrıca adrenal kortekste angiotensin-II ve ACTH ile uyarılan aldosteron salınımını da bloke eder(2,29). Mitsuhide ve arkadaşları(84) in vitro olarak insan adrenal dokusundan ANP'in Aldosteron'un yanısıra kortizol sekresyonunu da inhibe ettiğini göstermişlerdir. Aldosteron sekresyonundaki supresyon ile renin sekresyonundaki supresyon bir aradadır. Böylece atrial natriüetik peptid antirenin sistemi etkisini dört farklı bölgede gösterir(2),(şekil 3).

ANP'nin aldosteron üzerine olan etkisi çift yönlüdür; direkt inhibisyon ve renin salınımının inhibisyonu(30).



Şekil-3: Atrial Natriuretik peptid ve Renin Angiotensin Aldosteron sistemi.

d- Santral Sinir Sistemine Etkisi :

I^{125} le işaretli ANP verilen sıçan ve kobayların radyoimmunoassay, immunohistokimyasal ve otoradyografik çalışmalarla ANP'nin (beyinde) bazı spesifik bölgelere bağlandığı gösterilmiştir (30,64). Bu bölgeler özellikle kardiyovasküler regülasyonla ilgilidirler (30). ANP'nin en çok lokalize olduğu bölgelerden nukleus traktus soksartius, area postrema ve hipotalamustaki ventrikulus tertiusun anteroventral bölgeleri hipertansiyonun serebral kontrolü ile sub fornikal organ ise su ve tuz regülasyonunun santral sinir sistemiyle alakalıdır (64).

Sıçanlar üzerinde yapılan bir deneyde intraserebral ANP infüzyonuyla gerek spontan su alımının ve gerekse angiotensin-II'ye bağlı su alımının azaldığı bildirilmektedir(30). Yine in vitro olarak hazırlanan hipotalamo-nörohipofizyal bir preparatta ANP'nin vazopressin (ADH) salınımını inhibe ettiği bulunmuştur(85). Aynı etki in vivo olarak intraserebroventriküler olarak ANP verildiğinde de gözlenmiştir(87).

Oysa sistemik olarak ANP infüzyonuyla plazma vazopressin seviyesinde belirgin bir değişme görülmemiştir(86). Steardo ve arkadaşları (88), kan beyin bariyeri kapiller endotel hücreleri ile plexus koroidus epitelyum hücrelerinin hem ANP reseptörleri ve hem de ANP'ye hassas "guanilat siklaz" enzimi içerdiklerini bulmuşlardır.

Bütün bunlardan, ANP'nin hem periferde ve hem de merkezi sinir sisteminde çift yönlü olarak sıvı regülasyonunda rol oynadığı sonucu çıkmaktadır.

2.2.5. ATRIAL NATRİÜRETİK PEPTİDİN FİZYOPATOLOJİK ve TERAPÖTİK ETKİLERİ

Bugünkü bilgiler ışığında atrial natriüretik peptid genelde su ve sodyum homeostazisinde rol oynamaktadır. ANP akut olaylarda salgılanan bir hormon olmaktan öte, uzun dönemde renin-angiotensin-aldosteron sistemini etkileyerek elektrolit balansını ve arteriyel kan basıncını ayarlamaktadır.

Su ve sodyum yüklenmesiyle artan atrial distansiyon ANP salınımı için bir sinyal teşkil etmektedir(45). Ayrıca, ANP dolaşıma angiotensin-II'ye cevap olarak da salgılanabilir. Çünkü ANP'nin angi-

otensin II'nin aldosteron üzerine olan etkisiyle vazokonstriktör etkisini bloke ettiği ayrıca renin üzerine inhibitör, etkiye sahip olduğu bilinmektedir(şekil 3). Devamlı angiotensin-II infüzyonundan sonra ani ve kuvvetli bir şekilde natriürezis ve diürezisin gözlenmesi de ANP'nin angiotensin-II'ye cevap olarak salgılandığını destekler mahiyettedir(2).

Elimizdeki son veriler atrial natriüretik peptidin bazı fizyopatolojik durumlarda homeostazisteki rolleri konusunda ilginç bilgiler vermektedir. Esansiyel hipertansiyonda atrial ANP muhtevasının azaldığı gösterilmiştir(30). Hipertansiyon ilerledikçe plazma ANP miktarında ise gittikçe artma gözlemlenmiştir(89). Bu durum yüksek kan basıncına cevap olarak atriumlardan dolaşıma ANP hipersekresyonu ile izah edilebilir. Primer hipertansiyonda görülen natriürezin sebebi ANP olabilir.

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, izotonik serumla völüm yüklenmesinden sonra hayvanlara tavşandan elde edilen ANP antikorları verilmiş ve ANP'nin natriüretik ve diüretik etkilerinin inhibe olduğu bulunmuştur(64).

Yine primer hiperaldesteronizm ve paroksizmal atrial taşikardi de görülen natriürezisten ANP sorumlu olabilir.

ANP yokluğu ya da cevapsızlığı bazı ödematöz durumlarda, konjestif kalp yetmezliğinde siroz ve nefrotik sendromdaki ödem patolojilerinde etkili olabilir(2).

ANP fizyolojik etkileri bakımından bazı ilaçlara benzerlik göstermektedir. Sözelim bu kardiyak hormonun (ANP)diüretik etkisi tiazid grubu diüretiklerle, antialdosteron etkisi spiröla^ktanla benzerlik halindedir. ANP hem renin sekresyonunu ve hem de angiotensin-II nin etkilerini inhibe ettiği için "konverting enzim inhibitörleri" (captopril) veya renin inhibitörleri gibi etki göstermektedir. ANP'nin vazorelaksan etkisi cyclic GMP ile olduğu için diğeri vazodilatörlere (nitropruside gibi) benzemektedir. Eğer ileri sürüldüğü gibi GMP aktivasyonunda sitozolik kalsiyumu azaltabiliyorsa atrial natriüretik peptit "kalsiyum kanalbloker" grubu ilaçlara benzerlik göstermektedir.

Sonuç olarak, ANP'nin vazodilatatör ve natriüretik etkilerinin yanısıra renin ve aldosteron sistemini inhibe etmesiyle tuz tutucu olan renin-angiotensin-aldosteron sistemini endokrin dengede tuttuğu söylenebilir(2). Tuz ve su dengesini sağlaması ve arteriyel kan basıncını ayarlaması bazı kardiovasküler hastalıklarda önem arzedeabilmektedir.

Plazma ANP seviyelerinin tek kaynağının arteriyel dokunun olup olmadığı kesinlikle bilinmemekle birlikte(45), ANP salınımına büyük ölçüde atrial basınç artmasının yol açması muhtemelen klinikte atrial hemodinamik durumu tayinde non-invasiv bir indeks olarak kullanılabilir(45,64).

III- ÇEŞİTLİ HASTALIKLARDA ANP

a. Konjestif Kalp Yetmezliği

Konjestif kalp yetmezliğinde plazma ANP seviyesi altta yatan

sebeble ilgili olmaksızın, hastalığın ağırlık derecesi ile orantılı olarak artmaktadır(30). Tıkkänen ve arkadaşları (90) en yüksek immunreaktif ANP seviyelerinin ileri devredeki konjestif kalp yetmezliği vak'alarında tespit etmişlerdir; bu vak'alardaki plazma i-ANP seviyeleri normalin 10-15 katı kadardır. Konjestif kalp yetmezliği tedavi edildikten sonra plazma ANP konsantrasyonlarında anlamlı bir düşüş gözlenmektedir(91). Kalp yetmezliği vak'alarında plazma i-ANP seviyeleri hem sağ ve hemde sol atrial basınç yüksekliği ile ilişkilidir(92).

ANP konjestif kalp yetmezlikli hastalarda natriüretik etkisini yeterince gösterememektedir. Bu belki de hedef organda (yani böbreklerde) ANP ye karşı belirgin bir cevap azalması ile izah edilebilir(93). Son zamanlarda konjestif kalp yetmezliği olan hastaların tedavisinde intravenöz ANP infüzyonunun verilebileceği şeklinde yayınlar mevcuttur(94-96). Çünkü ANP birçok diüretik ve bazı vazodilâtor ilaçların aksine nöroendokrin aktivasyona yol açmaz. Saito ve arkadaşları(96) ile Riegger ve arkadaşları (97) ANP infüzyonu ile ADH, plazma renin, aldosteron, noradrenalin, adrenalin ve kortizol plazma seviyelerinin değişmediği ya da önemsenmeyecek kadar bir azalmanın olduğunu göstermişlerdir. Bazı araştırmacıların ANP verilmesinden sonra tesbit ettikleri hemodinamik ve renal cevaplar tablo 1,2 ve 3 de gösterilmiştir(94).

Tablo:I-Konjestif Kalp Yetmezliğinde ANP Verilmesini Müte-
akiben Görülen Bazı Hemodinamik Cevaplar

Referans	Kardiak Output	Pulm.kapil- Wedge Bas.	Sağ Atrial Basınc	Pulm art. bas.	Kalp Hızı	orta kan Basınc	sistemik Vaskular direnç
Saito ve ark.	↑	↓	↓	↓	N	↓	↓
Crozier ve ark.	↑	(—)	↓	↓	N	↓	(—)
Riegger ve ark.	↑	↓	(—)	↓	N	↓	↓
Cody ve ark.	↑	↓	N	(—)	N	N	↓
Tang ve ark.	↑	(—)	↓	↓	N	N	(—)
Burnett ve ark.	(—)	N	N	(—)	(—)	N	N
Goy ve ark.	↑	↓	N	-N	(—)	N	(—)

Tablo:II-Konfestif Kalp Yetmezliğinde ANP Verilmesinden
Sonra Alınan Renal Cevaplar

	İdrarla Na ⁺ atımı	İdrar akım hızı	İdrarla K ⁺ atımı	Glomerül Filt- rasyon hızı	Renal kan Akımı
Saito ve ark.	(↑)	(↑)	(↑)	(↑)	(—)
Crozzier ve ark.	N	N	↓	(—)	(—)
Riegger ve ark.	↑	↑	↑	(—)	(—)
Cody ve ark.	N	N	N	N	N
Tang ve ark.	↑	↑	↑	(—)	(—)
Burnett ve ark.	↑	↑	(—)	↑	↑
Goy ve ark.	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)

Tablo:III-Kmjestif kalp Yetmezliğinde ANP Verilmesinden

Sonra Gözlenen Nöroendokrin Sistem Bulguları

	ADH	Plazma Renin	Aldosteron	Noradrenalin	Adrenalin	Kortizon
Saito ve ark.	(—)	N	N	↓	N	N
Crozier ve ark.	N	N	↓	N	N	↓
Riegger ve ark.	N	N	(↓)	N	(—)	N
Cody ve ark.	(—)	(↓)	↓	(—)	(—)	(↓)
Tang ve ark.	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)
Burnett ve ark.	(—)	↓	(↓)	(—)	(—)	(—)
Goy ve ark.	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)

(↑) : Hafif artma ↑ : Belirgin artma

(↓) : Hafif azalma ↓ : Belirgin azalma

(—) : Bakılmadı

N : Normal

b. Esansiyel Hipertansiyon:

Daha öncede belirttiğimiz gibi ANP su-elektrolit dengesi ve kan basıncının kontrolünde önemli rol oynayan kardiak bir hormondur. Bu yüzden hipertansiyonla ANP arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda yayın mevcuttur(98-104).

Sugawara ve arkadaşları (102) esansiyel hipertansiyon esnasında kompensasyon mekanizması sonucu kalbden dolaşıma ANP salgılandığını tesbit etmişlerdir. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre stage I,II ve III olarak sınıflandırılan hipertansiyonlularda ANP durumu şu şekilde bulunmuştur; Stage I deki hipertansiyonlarda genellikle plazma ANP seviyesi ya hiç artmamakta (98-100), ya da normotensif kontrol grubuna oranla $P < 0.05$ derecesinde az önemli bir farkla artmaktadır(102). Kan basıncının daha yüksek olduğu ileri evrelerde ise plazma ANP seviyesi daha da yükselmektedir(101), Ohashi ve arkadaşları (105), kan basıncı normal olan yaşlılarda genç şahıslara oranla önemli derecede ($P < 0.001$) plazma ANP seviyelerinin yüksek olduğunu bulmuşlardır. Buradan hareketle, normal şahısların yanısıra hedef organlarında hiçbir harabiyet olmayan hastalarda yüksek plazma ANP seviyesinin kan basıncından ziyade yaşlılık durumuyla ilişkili olabileceği söylenmiştir(100,101). Diğer bir ifadeyle yaşlılarda kalb ANP depocukları zaten boşalmış durumda bulunduğundan dolayı, esansiyel hipertansiyonlu yaşlılarda ANP bakımından yetersiz bir kompensatuar cevap söz konusu olabilecektir. Bir başka çalışmada ise, Richards ve arkadaşları (103) esansiyel hipertansiyonlu ve normotensif şahıslara ANP infüze ederek hasta grupta normal gruba göre daha fazla bir ~~natriuretik~~ cevap, daha az bir antihipertansif etki gözlenmiştir.

c-Atrial Taşikardi:

Plazma ANP seviyesi atriyal atım(pacing) esnasında belirgin olarak yükselir(106). Benzer şekilde paroksizmal atrial taşikardi-

lerde de plazma ANP seviyesinde artma tespit edilmiştir(107,108). Kalp normal sinüs ritmine dönünce plazma ANP seviyeside normale düşmektedir. Taşikardi esnasında plazma ANP düzeyleri kalb hızı ile değil atrial basınçla paraleldir. Bu da ANP sekresyonunda artsal basınç artışının rolünü göstermektedir(109). Paroksizmal atrial taşikardilerin yarısına yakınında belirgin bir diurez ve idrarla sodyum atılımı gözlenmektedir. Diurezisin etyolojisinde bu tip taşikardilerde meydana gelen vazopressin süpresyonunun yattığı bilinmekle beraber natriurezin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir(110). Nicklas ve arkadaşları(109), atrial taşikardilerde görülen natriurezin etyolojisinde artan plazma ANP seviyesinin yattığını tesbit etmişlerdir.

d. Akut Miyokard infarktüsü

Plazma ANP seviyesinin çeşitli nedenlere bağlı kalb yetmezliği durumlarında yükseldiği bilinmektedir(90;97). Bu bakımdan akut miyokard infarktüsü sonrasında da plazma ANP seviyesinde bir artış olacağı aşıkardır. Ancak AMİ ve ANP arasındaki ilişkiyi araştıran yayın sayısı oldukça azdır(111). Tamada(111), AMİ'li hastalarda yaptığı çalışmada plazma ANP seviyesinin Mİ başlangıcından sonraki 2 ila 3. günlerde pik yaptığını, plazma ANP seviyesi ile kalb hızı ya da sistemik kan basıncı arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığını, pulmonerarter wedge basıncı ile yüksek ANP seviyesi arasında anlamlı bir ilişkisinin mevcut olduğu ve plazma ANP seviyesinin Mİ lokalizasyonu ile ilgili olmaksızın her tip Mİ da yükseldiğini

bildirmiştir. Nishikimi ve arkadaşları(112) ise Mİ geçirmiş hastalarda eksersiz sonucu sol atrial basıncı artmasına bağlı olarak plazma ANP seviyesinde bir artış olduğunu bulmuşlardır.

e-Kardiak Cerrahi:

Wilkins ve arkadaşları(1988) kalp trasnplantasyonu yapılan hastalarda plazma ANP seviyesinin anlamlı derecede yükseldiğini tesbit etmişlerdir(113). Mitral stenozlu hastalara uygulanan "balon valvulotomi" si öncesi ve sonrasında plazma ANP seviyeleri ölçülmüş ve valvulotami sonucu ANP seviyesinde bir yükselme bulunmuştur(114).

Wolozin ve arkadaşları(115), kronik konstiriktif perikarditli hastalarda perikardiektomi sonrasında öncesine oranla plazma ANP seviyelerinde 2-3 kat bir artış olduğunu yayınlamışlardır. Bu araştırmacılar perikardiektomiden 2 ve 10 gün sonra yapılan ölçümlerde ANP seviyesinin birbirine yakın olduğunu da bildirmektedirler. Bizim yaptığımız çalışmada ise çeşitli nedenlere bağlı yapılan açık kalp ameliyatlarından sonra plazma ANP seviyesinin yükseldiği bulunmuştur.

f.Kronik Renal Yetmezlik:

Kronik renal yetmezlikli hastalarda diyaliz öncesinde volüm yüklenmesine bağlı olarak yüksek olarak tespit edilen plazma ANP seviyesinin diyaliz esnasında ve sonrasında birden düştüğü bildirilmiştir(116,117).

Sıvı retansiyonu olmayan ağır renal yetmezliklerde plazma

ANP seviyesi normal bulunmuştur(30). Plazma ANP ve serum kreatinin seviyeleri arasındaki korelasyon tartışmalıdır(117).

g-Karaciğer Sirozu:

Klepetko ve arkadaşları(118) sirozlu hastalarda p-ANP seviyesinin hafif yükseldiğini tespit etmişlerdir. Morgon ve arkadaşları (119) da sirozlularda p-ANP sinin yüksek olduğunu yayınlamışlardır. Bir başka çalışmada da benzer bulgular yayınlanmıştır(120).

3- MATERYAL ve METOD

Çalışmamıza, çeşitli nedenlere bağlı açık kalp ameliyat endikasyonu konulmuş 11 i erkek, 11 i kadın olmak üzere toplam 22 hasta alınmıştır. Ayrıca, tamamen sağlıklı 15 şahıs kontrol grubu olarak çalışma kapsamına dahil edilmiştir. MKH grubundaki hastaların yaş ortalaması 36.9 ± 10.5 , koroner arter hastalıklarının (n=9) ise 59.4 ± 7.8 idi (yıl olarak). Çalışmamıza alınan hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı tabloda sunulmuştur.

Tablo:4-Çalışmaya Alınan Hastaların Yaş ve Cinsleri

Yaş grubu	Toplam	Cinsi	
		Kadın	Erkek
21 - 30	3	2	1
31 - 40	4	4	-
41 - 50	6	3	3
51 - 60	5	2	3
61 - 70	4	-	4
GENEL TOPLAM	22	11	11

3.1. Numunelerin Toplanması:

Hastalardan bir kullanımlık plastik bir enjektörle 7-10 ml kadar venöz kanı alındıktan sonra EDTA'lı bir polistiren tüpe aktarıldı. EDTA'lı kanlara insan ANP sinin instabil olmasından dolayı hemen 400 KIÜ/ml Trasylol (aprotinin;proteinaz inhibitörü) ka-

tıldı. Bu kanlar vakit geçirilmeksizin 1800 X g hızında, 4°C de 15 dakika müddetle santifüje edilerek, plazmaları ayrıldı ve ANP çalışması yapılınca kadar derin dondurucuda -20°C nin altında, saklandı.

Ayrıca her bir hastadan preoperatif ve postoperatif geç dönemlerde 24 saatlik idrar toplanarak, bu idrarlarda Na^+ ve K^+ , tayin edildi.

3.2. KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇLER :

Çalışmamızda kullanılan araç ve gereçler ile temin edildikleri firmalar aşağıda verilmiştir.

1. Soğutmalı Santrifüj: Minifuge T model, Heraeus Sepatech GmbH.
2. Pipetör/Diluter, mikroprocessör kontrolü PM.
3. Dispenser : 0,2 - 0,8 ml, lancer.
4. Karıştırıcı : Vortex Genie Model K 55 O GE.
5. Autoanalyzer: Hitachi-705 (BM/Japon).
6. Na^+ - K^+ cihazı: Beckman system E2A.
7. Deep Freeze (-20°C, Fisher).
8. Gamma Counter: LKB minigamma counter.
9. Polystyrene tubes 13 X 100 mm.
10. Rotator (alt-üst edici) (Lars Ljungberg Co, Stockholm, Sweden).
11. Mikropipetörler: 25, 100, 250, 500 ve 1000 µl'lik, Oxford.
12. Accucom datascope : Doppler usg (Hollanda).

3.3.YAPILAN ANALİZLER:

3.3.1- RADYO İMMUNOASSAY METODU İLE PLAZMA ATRIAL NATRIURETİK PEPTİD SEVİYESİNİN ÖLÇÜLMESİ:

Çalışmamızda, plazma ANP seviyesi ticari radioimmunoassay kitleriyle ölçüldü(INCSTAR Corporation, Stillwater, Minnesota 55082 1-612-439-9710, Customer service: 1-800-328-1482, Canada (Collect): 1-612-439-9711, Europe (31) 20-242888, Catolog ~~#~~ 22750).

METODUN PRENSİBİ

Radioimmunoassay metoduyla-herhangi bir immunextraksiyon yapmaksızın-direkt olarak plazma ANP seviyesini ölçmek bazı non-Spesifik maddelerin deneyi olumsuz yönde etkilemesinden dolayı tam sağlıklı sonuçlar vermemektedir(121) o yüzden, radioimmunoassay metodunu uygulamadan önce kolon kromatografisi metoduyla plazma ANP sinin saflaştırılması (immunoextraksiyon) önerilmiştir(122).

Immunoextraksiyon için plazma içindeki mevcut ANP-antikoru-
nun C-terminaline spesifik bir Anti-ANP Sepharoje ile kolon içinde reaksiyona girmesi(bu oda ısısında plazma + Anti ANP sephorose reaktif içeren kolonların 1 saat alt-üst edilmesi ile sağlanır) gerekmektedir. Bir saatlik inkübasyondan sonra, Anti-ANP Sepharose serum fizyolojik ile bağlanmamış, nonspesifik maddeleri ortamdaki uzaklaştırmak için yıkanır. En son olarak 0,0025 N HCl kullanılarak radioimmunoassay da kullanmak üzere eluatlar polistiren tüplere toplandı.

DENEYİN YAPILIŞI

1-EKSTRAKSİYON ve KONSANTRASYON İŞLEMİ:

Incstar firmasından radioimmunoassay ANP kitiyle birlikte elde edilen, bir kullanımlık kolonların alt kapakları kapatıldıktan sonra üzerine 0.5 ml ANP sepharose reaktifi ve 0.5 ml plazma ilave edildi. Kolonların üst kapakları kapatıldı ve alt-üst edici (lars, Ljungbery Co, Stockholm) de 1 saat müddetle oda ısısında alt-üst edildi. Bunu kolonların bir rak'a dizilmesi ve alt kapakların açılarak ANP dışındaki plazma maddelerinin dışa akıtılması izledi. Ayrıca artakalan bazı nonspesifik maddeler de ortamdan uzaklaştırılsın diye tüm kolonlar 1 ml % 0.85 lik serum fizyolojik ile 3'er defa yıkandı, Daha sonra her bir kolonun altına 13 X 100 mm' lik polistiren tüp yerleştirildi ve kolonlara 250 ml. 0.025 N'lik HCl pipetlenerek ANP alttaki bu polistiren tüplere toplandı(250 μ l 0.025 N HCl pipetlemesi 2'ser defa yapıldı). Alttaki polistiren tüplerin dip kısımları kar içine yerleştirilerek, soğuk bir ortamda ANP'nin muhafazası sağlanmış oldu.

Her bir ANP elüatı vortexlenerek, süratle radioimmunoassay işlemine başlandı.

2-RADIOİMMUNOASSAY İŞLEMİNİN YAPILIŞI:

Deneyimizde standard eğriyi elde etmek için 6 adet standard kullanıldı. Standard konsantrasyonları 21,52,100,170,332,658 pg/ml değerlerindeydi.

ANP tayini için yapılan radyoimmunoassay işlemi tablo 5 de gösterilmiştir. Deneyde kullanılan sadece polistiren tüp kullanıldı.

Tablo:5- Plazma ANP Tayini İçin Yapılan Radyoimmunoassay İşlemi

	Total Sayım	NSB (x)	ANP STANDARDLARI (Pg/Ml)						CONTROL ve HASTA PLAZMALARI				
			O	A	B	C	D	E	F	1	2	3	4
O Standard		300 µl	100 µl										
Standardlar				100	100	100	100	100	100				
Saflaştırılmış plazma										100	100	100	100
Baz Solüsyonu										25	25	25	25
ANP Antikoru			200 µl										
	Vorteks, 20-24 saat 4°C de inkubasyon												
125/ANP	200 µl												
	Vorteks, 20-24 saat 4°C de inkubasyon												
	500 µl												
	Vorteks.Oda ısısında 20-30 dk. İnkubasyon												
	1800xg'de ve 20-25°C de 20 dk.santifüjleme veyon ^{dekantas}												
	Her bir tüpün ışınının gamma sayıcıda sayılması												

(x) NSB =Nonspesifik bağlama

X Tüm hacimler µl'dir.

3.3.2. DİĞER ANALİZLER:

Çalışmamızdaki tüm hastaların preoperatif ve postoperatif geç dönemlerde non-invaziv metodla. Accucom Datascope Doppler USG (Hollanda) marka aletle kardiak out putları ölçüldü ve kardiak indeksleri hesaplandı. Ayrıca bu zaman periyodlarında tüm hastalarda 24 saatlik idrar toplanarak (10 ml Hcl içeren şişelerde) idrar Na^+ ve K^+ u Beckman system E2A marka Na^+ - K^+ cihazında ölçüldü. Ayrıca, preoperatif ve postoperatif 30. dakikalarda alınan plazmalarda hazır ticari radyoimmunoassay kitle (Boehringer-Mannheim) plazma aldosteron seviyeleri ölçüldü.

3.4. İSTATİSTİKİ ANALİZ:

Aritmetik ortalama ($\bar{X}$), standard sapma (SD) ve korelasyon analizleri Casio marka fx - 3600 P Scientific calculator ile yapıldı. Önemlilik kontrolü t-testi ile belirlendi (123,124)

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{S^2}{n_1} + \frac{S^2}{n_2}}}$$

Burada,

$$S^2 = \frac{(n_1-1)SD_1^2 + (n_2-1)SD_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

şeklinde hesaplanır.

Korelasyon katsayısının Hesaplanması:

Bu hesaplamada Casio fx-3600PScientific Calculator'de hesap-

lanan korelasyon katsayısı(r) kullanılarak ve aşağıdaki formülden yararlanılarak önemlilik testi (t) yapıldı:

$$t = \frac{r}{\sqrt{1-r^2}} \sqrt{(n_1 + n_2 - 2)}$$

$y = a + b X$ şeklindeki regresyon doğrularının elde edilebilmesi için ise

$$b = \frac{n \sum xy - x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2} \quad a = \frac{Y - b \sum X}{n}$$

bağıntıları kullanıldı.

Bu bağıntıları bulmak için yine Casio fx-3600 P scientific calculator kullanıldı. Bu bağıntılarda ;

- $\sum$: Toplam işareti
- n : Analiz sayısı
- t : Önemlilik kontrolü
- x veya y: Her bir gözlem çeşidi
- a ve b : Sabit
- s^2 : Her iki grubun ortak varyansı
- N : $n_1 + n_2 - 2$ serbestlik derecesi
- r : Korelasyon katsayısı idi.

4- BULGULAR

Çalışmamız kapsamına alınan 22 hastanın 13 ünde mitral kapak hastalığı 9 unda Koroner arter hastalığı mevcuttu. Hastaların klinik tabloları Tablo 6 da sunulmuştur.

Tablo:6-Mitral Kapak ve Koroner Arter Hastalıklarına
Ait Hastaların Klinik Tablosu

Vak'a No	Cins (E/K)	Yaş	Ritm (AF/SR)	NYHA Sınıflamasına göre hastalık grubu	Klinik Tanı	Ameliyat Tekniği
1	E	41	AF	4	MM	MVR
2	K	25	SR	2	MS	MVR
3	K	21	SR	2	MY	MVR
4	K	45	SR	2	MS	MVR
5	K	53	AF	4	MS	MVR
6	K	33	SR	3	MM	MVR
7	E	42	AF	4	MS	MVR
8	E	21	SR	2	MS	AMK
9	K	35	SR	3	MS	MVR
10	K	32	AF	3	MS	MVR
11	K	50	SR	3	MS	MVR
12	E	46	SR	3	MM	MVR
13	K	36	SR	2	MM	MVR
14	E	65	SR	3	KAH	Kr.ByPass
15	E	68	SR	3	KAH	Kr.ByPass
16	E	66	SR	4	KAH	Kr.ByPass
17	E	56	SR	3	KAH	Kr.ByPass
18	K	45	SR	4	KAH	Kr.ByPass
19	E	67	SR	4	KAH	Kr.ByPass
20	K	57	SR	2	KAH	Kr.ByPass
21	E	59	SR	2	KAH	Kr.ByPass
22	E	52	SR	4	KAH	Kr.ByPass

AF =Atrial fibrilasyon
SR =Sinüzal ritim
MM =Mix mitrale
MY =Mitral yetmezlik
MS =Mitral stenoz
KAH =Koroner arter hastalığı
MVR =Mitral valv replasmanı
AMK =Açık mitral komissurotomi
Kr.ByPass* Koroner ByPass

Çeşitli mitral kapak hastalıkları (mitral stenoz, mitral yetmezlik ve mix mitrale olan 13 hastadan 5 i New-York kalp cemiyetinin kapasite sınıflandırmasına göre ikinci grupta, 5 i üçüncü grupta, 3'ü dördüncü grupta bulunuyordu. Aynı cemiyetin anginal ağrı sınıflandırmasına göre koroner arter hastalığı olan 9 hastadan 2'si ikinci grupta, 5'i üçüncü grupta 2'si dördüncü gruptaydı.

Mitral kapak hastalıklarından 4'ü atrial fibrilasyonlu, 9'u sinüzal ritimli idi. Koroner arter hastalığı grubunda EKG de ST değişiklikleri ve QS formu mevcut olmakla birlikte ritmleri sinüzaldı.

Atrial fibrilasyon geçiren 4 vak'amızın preoperatif P-ANP seviyeleri 470 ± 142 Pg/ml bulundu. Bu hastalardaki preoperatif P-ANP seviyeleri sinüzal ritme sahip hastaların preoperatif P-ANP seviyelerinde (167.4 ± 70.4 pg/ml) istatistiksel olarak çok önemli derecede yüksekti ($P < 0.001$).

Mitral kapak ve Koroner arter hastalığı gruplarında elde edilen sonuçlar tablo 7 de topluca verilmiştir.

Tablo:7-Mitral Kapak Hastalığı ve Koroner Arter Hastalığı
Gruplarında Elde Edilen Sonuçlar

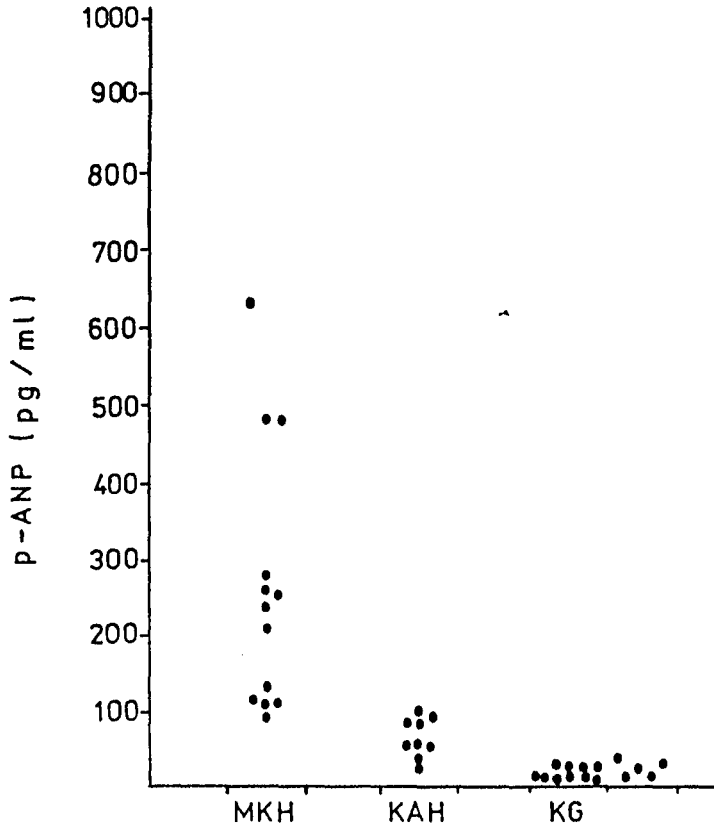
Parametreler	MKH (n=13) x _± SD (alt-üst.)	KAH(n =9) x _± SD (alt-üst.)
Yaş (yıl)	36.9 $\pm$ 10.5 (21 - 53)	59.4 $\pm$ 7.8 (45 - 68)
Preoperatif plazma ANP(Pg/ml)	261 $\pm$ 172 (97 - 625)	68.6 $\pm$ 22.7 (32 - 98)
Anestezi sonrası P-ANP (Pg/ml)	154.5 $\pm$ 96.7 (55 - 364)	51 $\pm$ 17.5 (23 - 73)
Postoperatif 30. dakika plazma-ANP(pg/Ml)	332 $\pm$ 217 (134 - 858)	94.3 $\pm$ 29.7 (41 - 132)
Posteparatif 1.ay P-ANP(Pg/ml)	16 $\pm$ 8.05 (7.5 - 38)	11.2 $\pm$ 2.82 (7.5 - 16)
Preoperatif kardiyak output(L/dk)	3.15 $\pm$ 0.59 (2.2 - 3.9)	4.7 $\pm$ 0.42 (4 - 5.54)
Postoperatif kardiyak output(L/dk)	4.4 $\pm$ 0.56 (3.3 - 5.1)	6 $\pm$ 0.42 (5.5 - 6.63)
Preoperatif kardiyak Index(L/dk/m ²)	2.2 $\pm$ 0.18 (1.9 - 2.5)	2.7 $\pm$ 0.453 (2.2 - 3.7)
Postoperatif kardiyak Index(L/dk/m ²)	3.1 $\pm$ 0.24 (2.7 - 3.4)	3.4 $\pm$ 0.31 (2.9 - 4)
Preoperatif idrar sod- yumu(MEq/24 saat)	284 $\pm$ 93 (160 - 440)	112 $\pm$ 42.5 (41 - 165)
Postoperatif idrar sod- yumu(MEq/24 saat)	76.9 $\pm$ 24.5 (41 - 115)	41.9 $\pm$ 11.2 (28 - 60)
Preop. İdrar Potasyumu (MEq/24 saat)	106.5 $\pm$ 20.7 (69 - 130)	75.8 $\pm$ 15.1 (51 - 95)
Postop.İdrar potasyumu (MEq/24 saat)	51.7 $\pm$ 11.9 (37 - 75)	72.8 $\pm$ 11.9 (55 - 91)
Preop.Plazma Aldos- teron (ng/L)	49 $\pm$ 33.7 (15 - 118)	98 $\pm$ 28.3 (50 - 130)
Postop.Plazma Aldosteron (ng/L)	26.2 $\pm$ 19.2 (4 - 64)	74.6 $\pm$ 30.2 (24 - 110)

Kontrol grubu olarak çalıştığımız 15 sağlıklı şahısa ait sonuçlar tablo 8' de verilmiştir.

Tablo - 8 : Kontrol Grubu Sonuçları (n= 15)

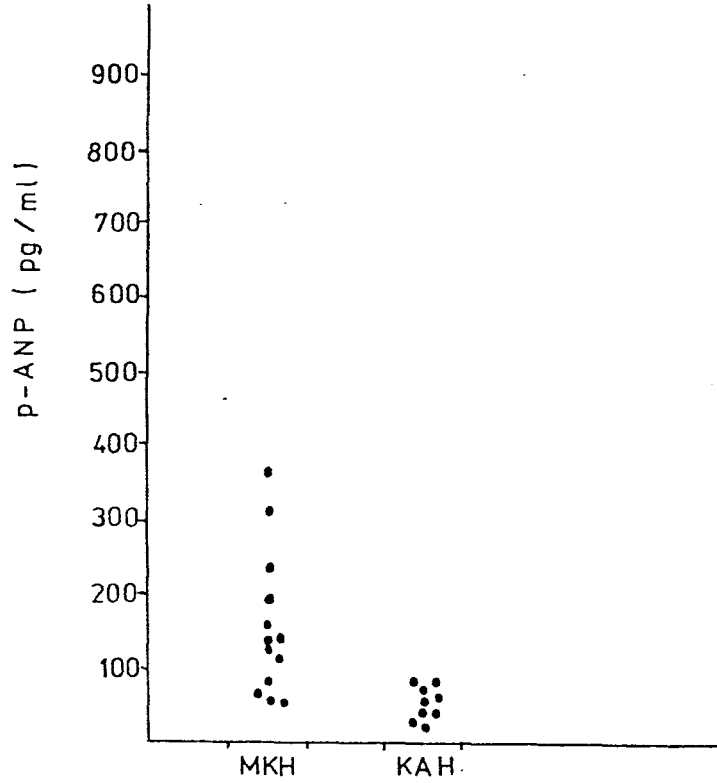
Testler	$\bar{x} \pm SD$	Alt Değer	Üst Değer
Yaş (yıl)	32 $\pm$ 7.3	18	45
P-ANP (pg/ml)	15 $\pm$ 4.7	8.2	25.4
P-Aldosteron (ng/L)	120.7 $\pm$ 40	42	180
İdrar sodyum (mEq/24 saat)	76.6 $\pm$ 20	40	110
İdrar Potasyumu (mEq/24 saat)	51.4 $\pm$ 18.1	21	78

Şekil 4-8 de MKH ve KAH gruplarının preoperatif anestezi sonrası postoperatif erken (30. dakika) en geç (1 ay) dönemlerine ait P-ANP değerleri ile kontrol grubunun p-ANP değerleri sunulmuştur.



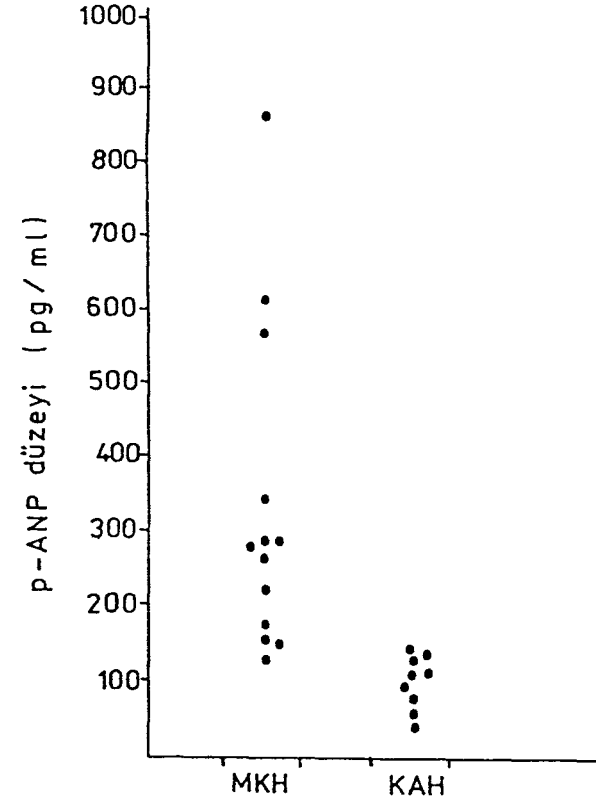
Şekil-4 : Preoperatif dönem ve kontrol grubu p-ANP.

MKH : Mitral kapak hastalığı
KAH : Koroner arter hastalığı
KG : Kontrol grubu



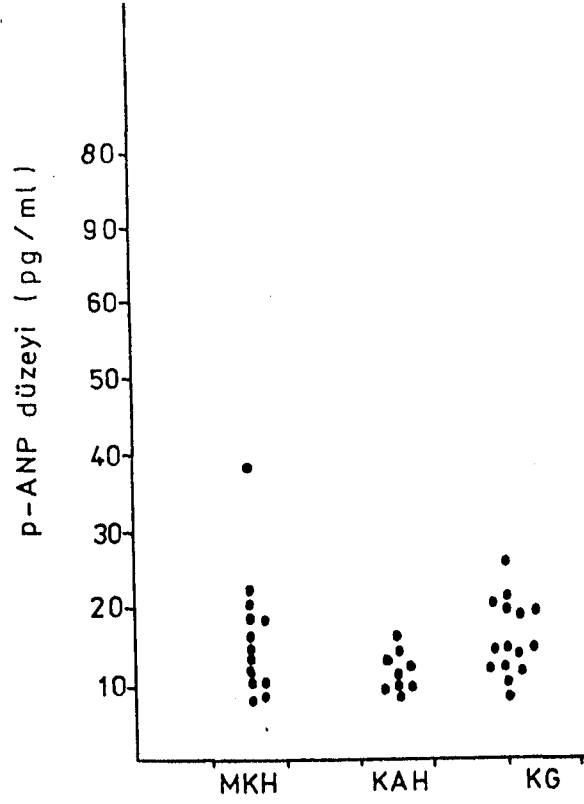
Şekil-5: Anestezi sonrası MKH ve KAH grubunda elde edilen p-ANP düzeyleri

MKH : Mitral kapak hastalığı
KAH : Koroner arter hastalığı



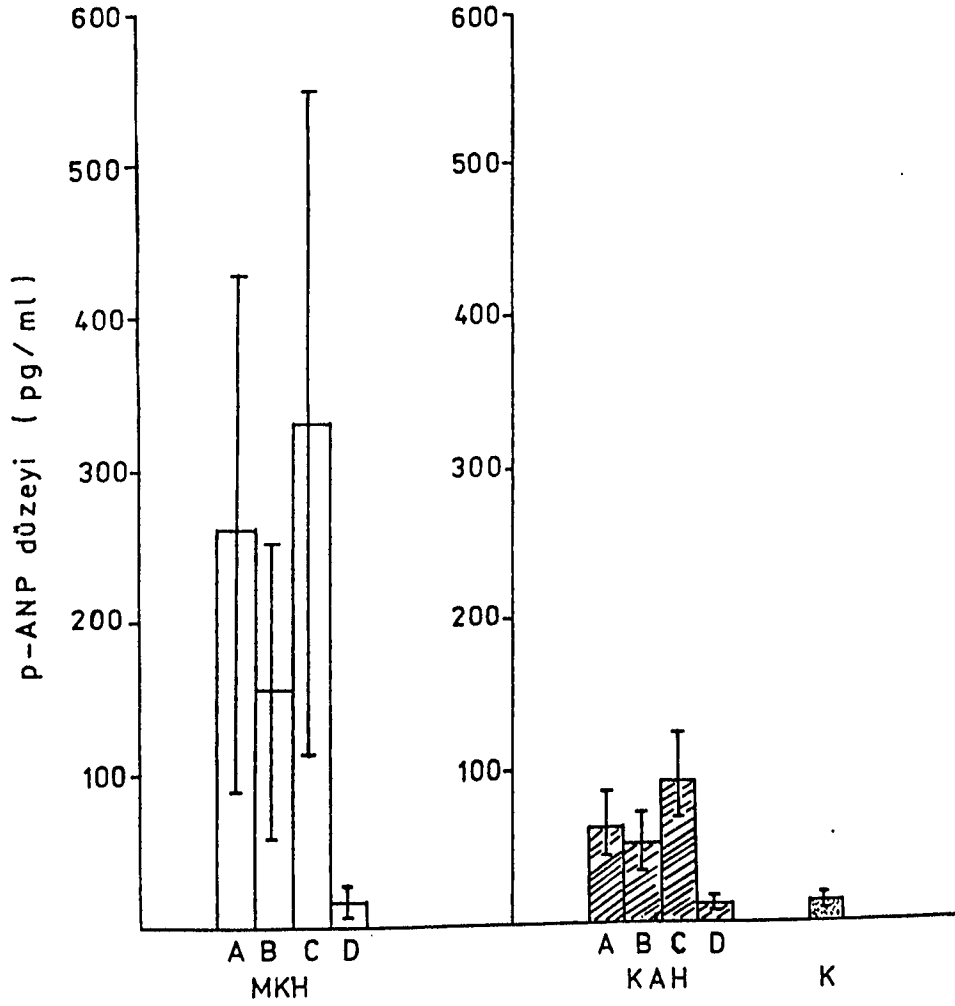
Şekil-6: Erken postoperatif (30. dakika) Periyotta MKH ve KAH grubunda elde edilen p-ANP seviyeleri.

MKH : Mitral kapak hastalığı
KAH : Koroner arter hastalığı



Şekil-7: Geç postoperatif (1 ay) dönemde MKH, KAH ve KG grubunda elde edilen p-ANP düzeyleri

MKH: Mitral kapak hastalığı
KAH: Koroner arter hastalığı
KG : Kontrol grubu



Şekil-8 : MKH, KAH gruplarının preoperatif, postanestezi, post operatif erken (30.dk.) ve geç (1.ay) dönemleri ile kontrol grubunun p-ANP seviyeleri.

A = Preoperatif dönem
B = Anestezi sonrası
C = Postoperatif erken dönem (30.dk.)
D = Postoperatif geç dönem (1.ay)
K = Kontrol
MKH = Mitral kapakhastalığı
KAH = Koroner arter hastalığı

Her iki hastalık grubundaki preoperatif plazma ANP seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak çok önemli derecede yüksek bulundu ($P < 0.001$) (Tablo-9). Postoperatif geç (1 ay) dönemlerde ise MKH grubunda P-ANP seviyesi kontrol grubu seviyesine düşerken ($t=0.38$, $P > 0.05$) KAH grubunda ortalama P-ANP seviyesi (11.2 ± 2.82 Pg/ml) kontrol grubununkisinden (15 ± 4.7 Pg/ml) daha düşük olarak tespit edildi.

Tablo-9: P-ANP ve Aldosteron Seviyelerine Ait Student's t-Testi Sonuçları

Karşılaştırılan Parametreler	MKH		KAH	
	t	p	t	p
Preop-P ANP-Kontrol P ANP	5.15	<0.001	6.98	<0.001
Postop. geç P-ANP-kontrol P-ANP	0.38	>0.05	2.49	<0.01
Preop-P-ANP-AS P-ANP	1.94	<0.01	1.84	<0.01
AS P-ANP- Postoperken P-ANP	2.70	<0.001	3.77	<0.001
Post-op P-ANP-Postop geç erken P-ANP	5.24	<0.001	8.36	<0.001
Preop-Aldosteron-Kontrol Ald.	5.15	<0.001	1.62	<0.05
Postop. Ald -Kontrol Ald	8.14	<0.001	3.20	<0.001
Preop Ald - Postop Ald.	2.12	<0.01	1.70	<0.05

AS : Anestezi sonrası
ALD : Aldosteron

Hastaya anestezi verildikten sonra P-ANP seviyesi hem MKH grubunda hem de KAH grubunda önemli derecede azaldı ($P < 0.01$). Ameliyattan hemen sonra alınan plazma örneklerinde ise P-ANP si her iki hasta grubunda çok önemli derecede yükselmisti($P < 0.001$).

Çalışmamız kapsamına alınan tüm hastaların pre ve postoperatif erken dönemlerinde plazma aldosteron seviyeleride plazma aldosteron seviyeleri de ölçüldü. Preoperatif dönem plazma aldosteron düzeyleri Mitral kapak hastalığı grubunda kontrollere nazaran istatistiksel olarak çok önemli derecede ($P < 0.001$) düşük iken, koroner arter hastalığı grubunda az önemli derecede düşüktü ($P < 0.05$). Postoperatif erken dönem aldosteron seviyeleri her iki hastalık grubunda daha da düşük bulundu ($P < 0.001$, kontrollerle kıyaslandığında). Bu azalış, preoperatif değerlerine nazaran MKH grubunda istatistiksel olarak önemli derecede iken ($t = 2.12$, $P < 0.01$), KAH grubunda az önemli derecede idi ($t = 1.70$, $P < 0.05$).

Preoperatif ve postoperatif geç dönemlere ait kardiyak output, kardiyak indeks, 24 saatteki idrar sodyum ve potasyumu seviyeleri arasında yapılan student's t-testi sonuçları tablo 10'da verilmiştir.

Tablo:10-Kardiyak Output, Kardiyak İndeks, İdrar Sodyum ve Potasyumu Pre- ve Post-Operatif Değerleri Arasında Yapılan Student's t-testi Sonuçları

Karşılaştırılan parametreler	MKH		KAH	
	t	p	t	p
Preop.Coutput Postop C.output	5.58	<0.001	6.77	<0.001
Preop. C.Index-Post C.index	11.08	<0.001	4.08	<0.001
Preop.idrar Na ⁺ -postop idrar Na ⁺	7.74	<0.001	4.77	<0.001
Preop idrar K ⁺ -Post op idrar K ⁺	8.28	<0.001	0.47	>0.05

Her iki hasta grubunda postoperatif geç dönem kardiyak output ve kardiyak indeks çok önemli derecede artarken ($P < 0.001$) 24 saatlik idrar sodyumu değerleri düşmüştü ($P < 0.001$). Preoperatif ve postoperatif geç dönem 24 saatlik idrar örneklerinde bakılan potasyum düzeyleri MKH grubunda istatistiksel olarak çok önemli derecede düşük ($P < 0.001$) bulundu. Oysa KAH grubunda hafif bir düşüş tespit edilmekle birlikte, bu düşüş önemli değildi ($P > 0.05$).

Tablo 11'de MKH ve KAH gruplarının Preoperatif ve Postoperatif geç dönem 24 saatlik idrar sodyum ve potasyum değerlerinin kontrollerle karşılaştırılması verilmiştir.

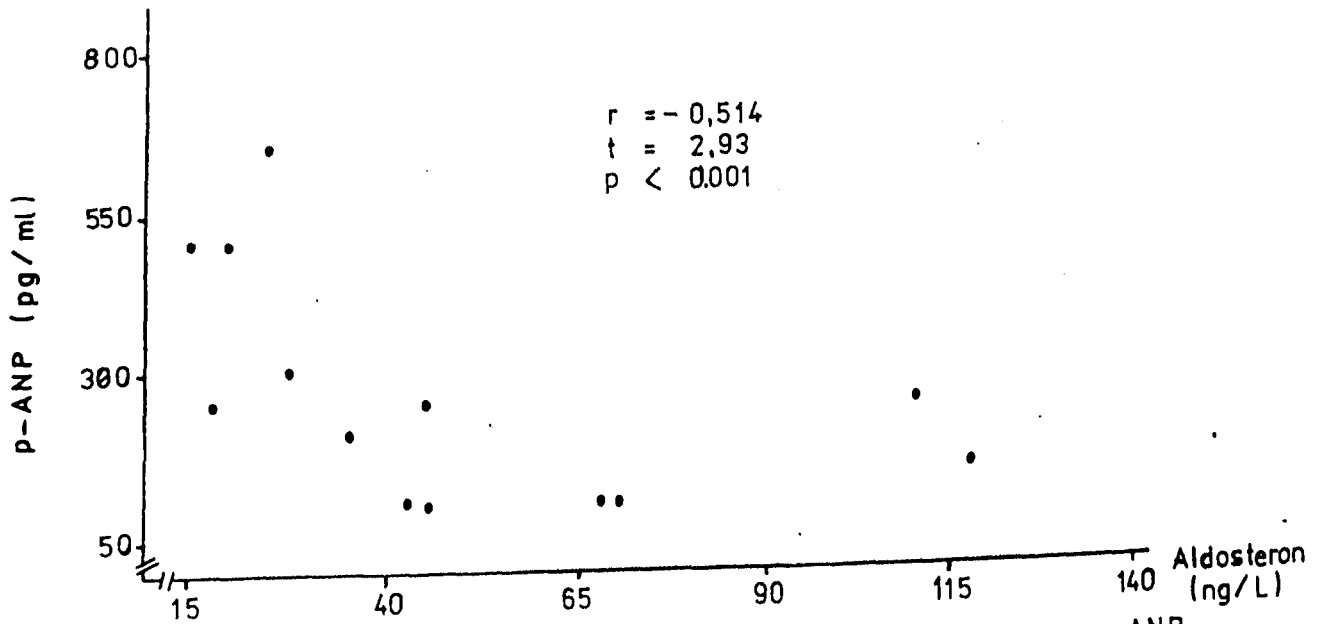
Tablo:11-MKH ve KAH Gruplarının Pre-ve Postoperatif Geç
Dönem 24 Saatlik İdrar Na^+ ve K^+ 'lerinin
Kontrollerle Karşılaştırılması

	MKH		KAH	
	t	p	t	p
Preop Na^+ - Kontrol Na^+	7.87	<0.001	2.34	<0.01
Post Na^+ - Kontrol Na^+	0.04	>0.05	5.47	<0.001
Pre K^+ - Kontrol K^+	7.44	<0.001	3.54	<0.001
Post K^+ - Kontrol K^+	0.05	>0.05	3.49	<0.001

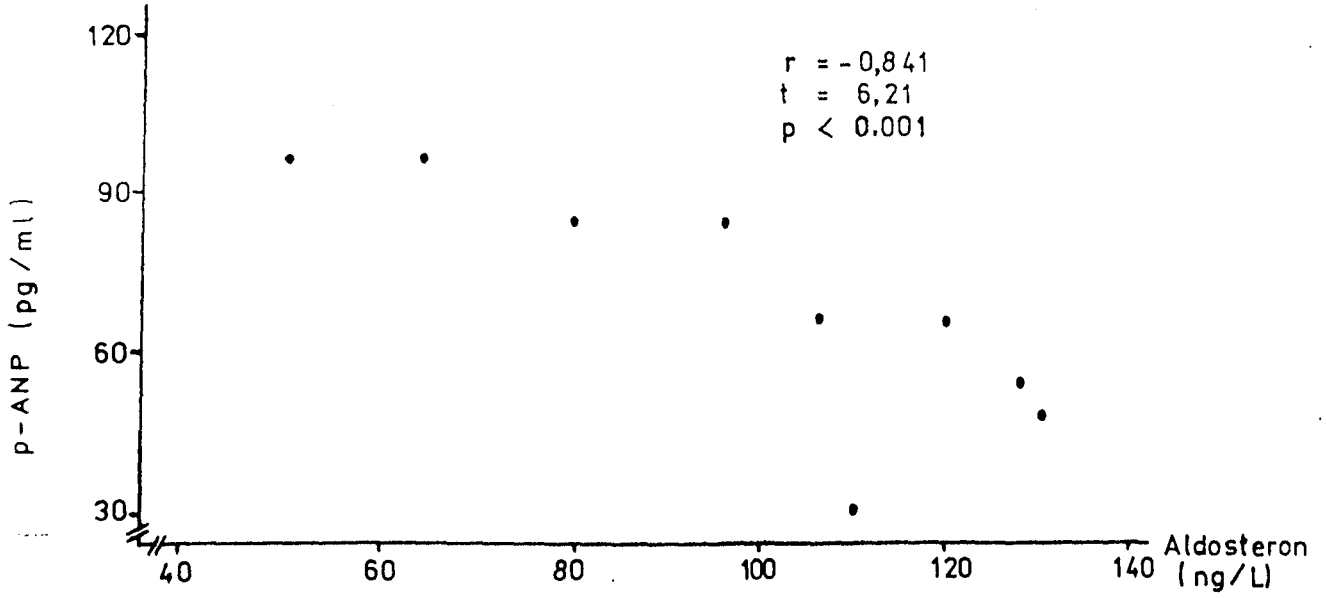
Preoperatif 24 saatlik idrar sodyumu MKH grubunda kontrollerle göre çok önemli ($P < 0.001$), KAH grubunda ise önemli ($P < 0.01$) derecelerde yüksekti. Her iki grupta postoperatif geç dönemlerde idrar sodyumu düşmüştü. Ancak bu düşüşler MKH grubunda yaklaşık

olarak kontrol seviyelerine kadar ($P > 0.05$) olmasına rağmen, KAH grubunda kontrol seviyesinden de aşağıda ölçüldü ($P < 0.001$). Pre-operatif potasyum seviyeleri her iki hasta grubunda kontrollere göre çok önemli derecede yüksek bulundu ($P < 0.001$). Postoperatif geç dönemlerde ise MKH grubunda 24 saatlik idrar potasyumu (51.7 ± 11.9 mEq/24 saat) ile kontrol grubu potasyumu (51.4 ± 18.1 MEg/24 saat) arasında önemli bir fark bulunmadı ($P > 0.05$). Oysa KAH grubunda postoperatif dönemde düşüş olmasına rağmen yine de kontrol değerleriyle karşılaştırıldığında çok önemli derecede yüksekti ($P < 0.001$).

Çalışmamızda ayrıca çeşitli parametreler arasında lineer regresyon analizleri de yapıldı. Kontrol grubunda P-ANP seviyesi ile P-Aldosteron seviyesi arasında önemsiz derecede negatif bir korelasyon ($r = -0.062$, $P > 0.05$) bulunmasına karşın, gerek MKH grubunda ($r = -0.514$, $t = 2.93$, $P < 0.001$) ve gerekse KAH grubunda ($r = -0.841$, $t = 6.21$, $P < 0.001$) bu negatif korelasyon çok önemli dereceye yükselmisti (Şekil 9,10).

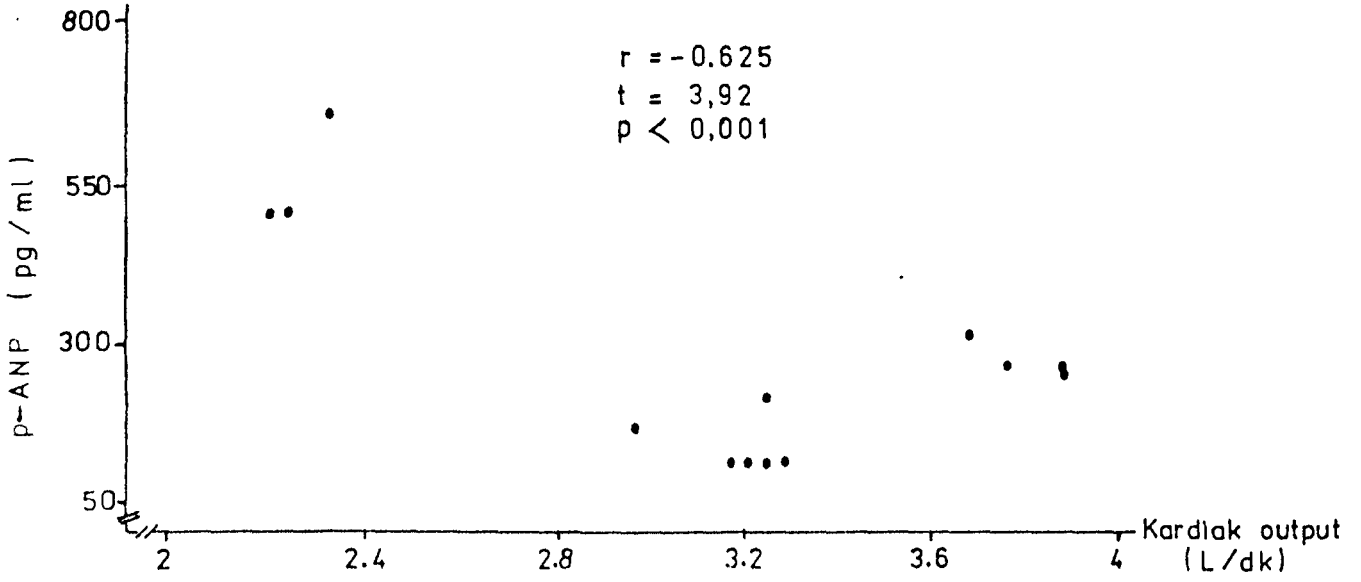


Şekil- 9: Mitral kapak hastalığı grubunda preoperatif dönem p-ANP seviyesi ile Aldosteron seviyesi arasındaki lineer regresyon eğrisi ve serpiştirme diyagramı.

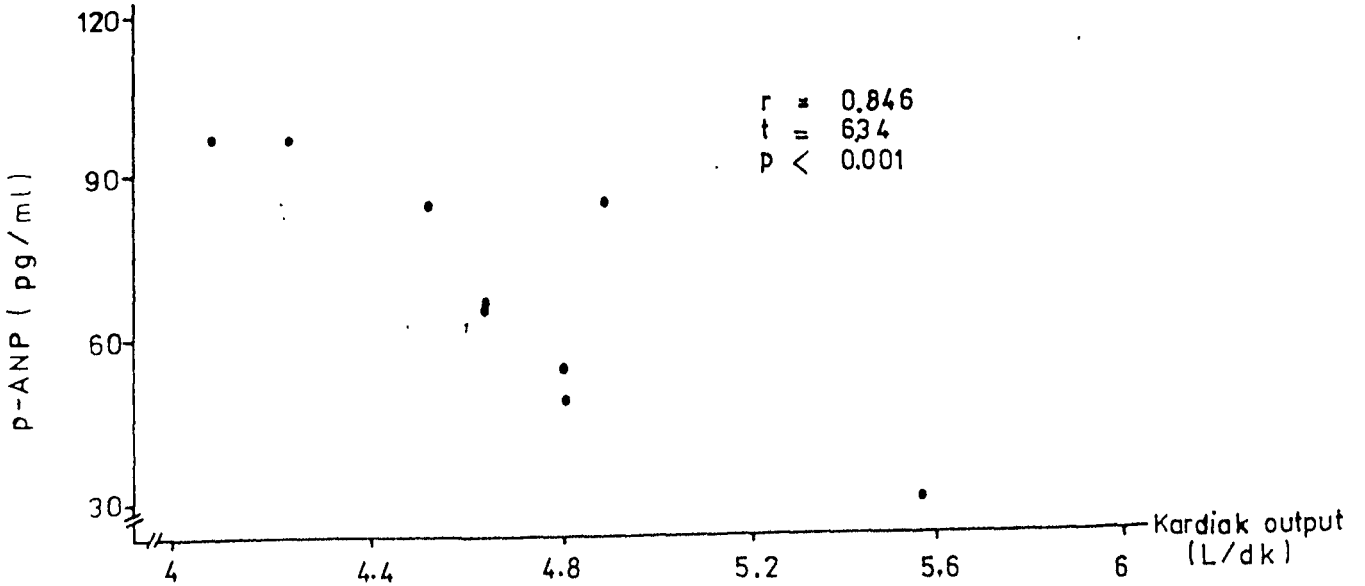


Şekil-10: Mitral kapak hastalığı grubunda preoperatif dönem p-ANP seviyesi ile p-Aldosteron seviyesi arasındaki lineer regresyon eğrisi ve serpiştirme diyagramı.

Benzer şekilde, preoperatif dönemde her iki hasta grubunda P-ANP düzeyleri ile kardiyak output değerleri arasında da çok önemli negatif korelasyonlar tespit edildi; (MKH için: $r=-0.625$, $t=3,92$, $P<0.001$; KAH için: $r=-0.846$, $t = 6,34$, $P<0.001$)(şekil 11,12).

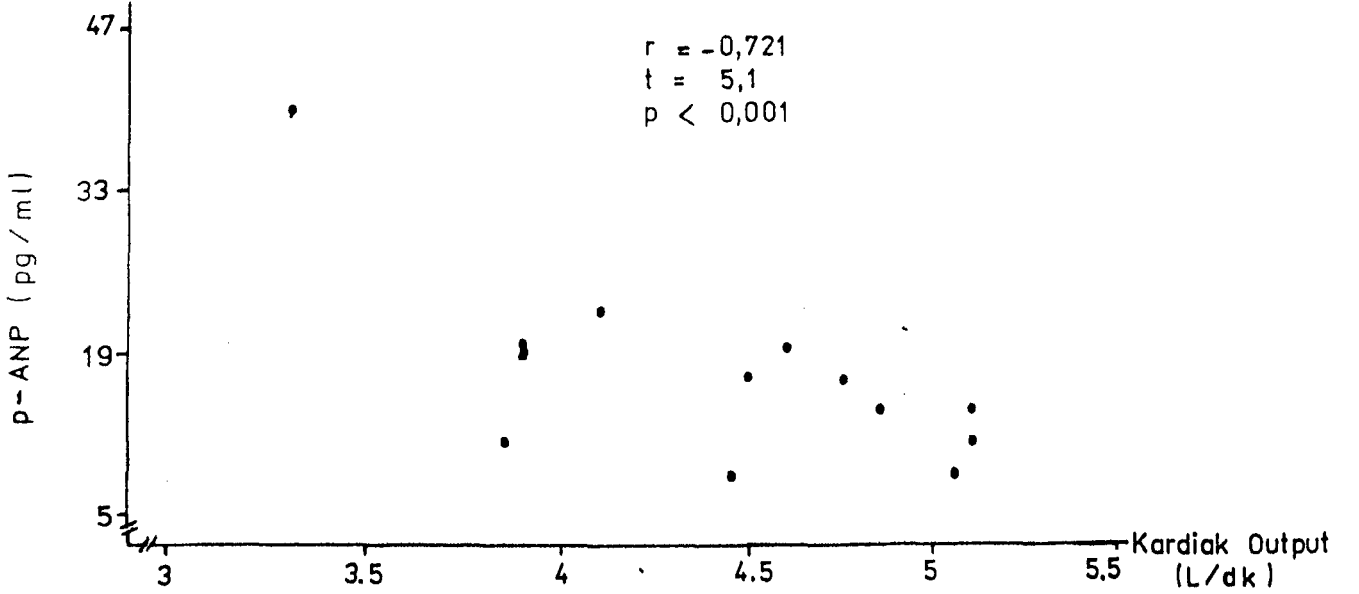


Şekil-11: Mitral kapak hastalığı grubu preoperatif p-ANP seviyesi ile kardiyak output değeri arasındaki lineer regresyon eğrisi ve serpiştirme diyagramı.

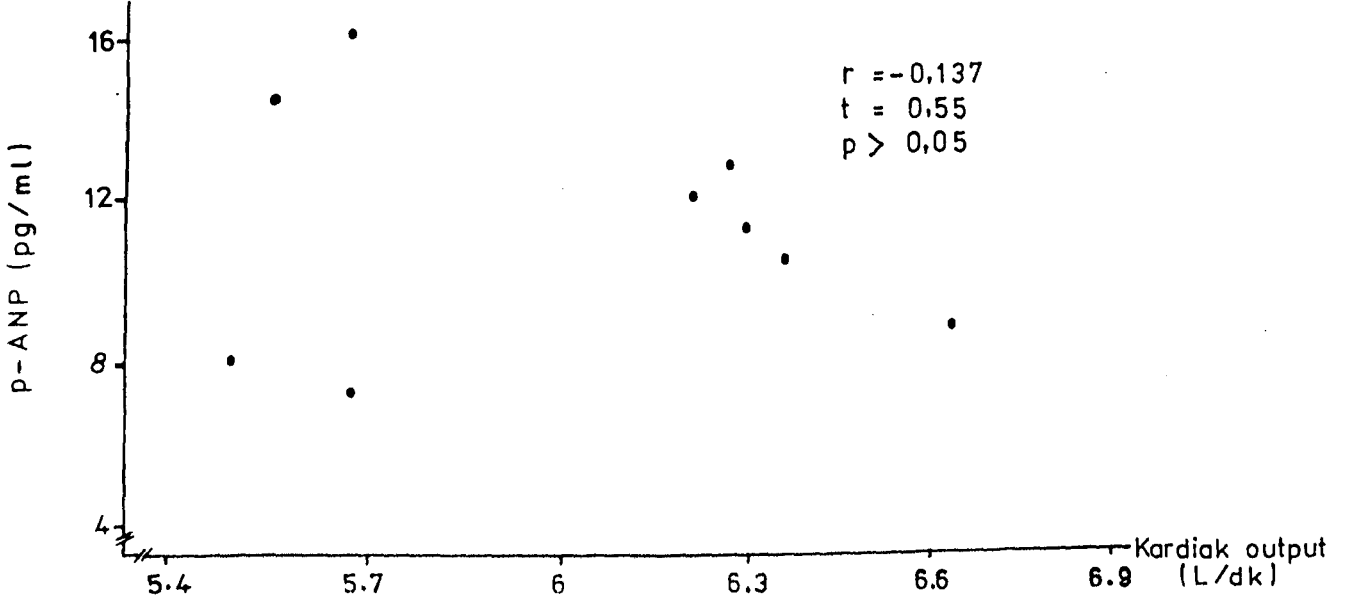


Şekil-12: Mitral kapak hastalığı preoperatif p-ANP seviyesi ile kardiyak output değeri arasındaki lineer regresyon eğrisi ve serpiştirme diyagramı

Postoperatif geç dönemde de plazma ANP seviyesi ile kardiyak outputlar arasında, her iki hasta grubunda negatif korelasyon tespit edildi. Ancak bu korelasyonlar MKH da çok önemli iken ($r = -0.721$, $t = 5.1$, $P < 0.001$), KAH grubunda önemli değildi ($r = -0.137$, $t = 0.55$, $P > 0.05$) (Şekil 13,14).

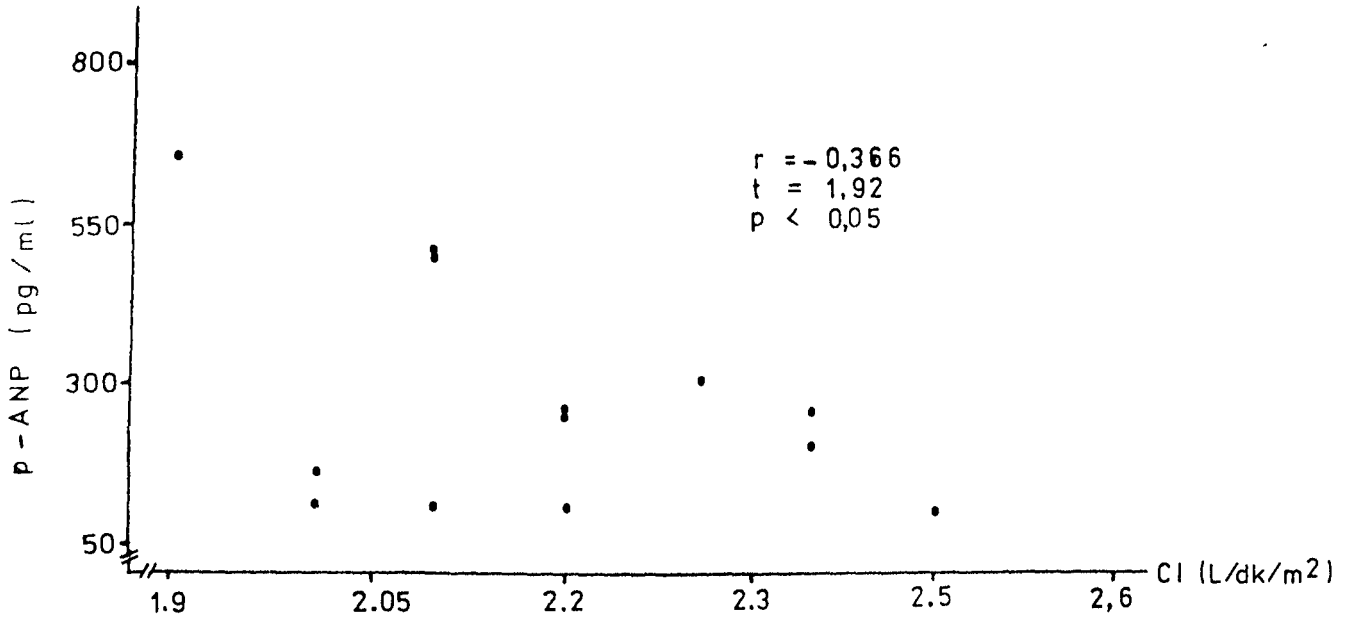


Şekil-13: Mitral kapak hastalığı postoperatif p-ANP seviyesi ile kardiyak output değeri arasındaki lineer regresyon eğrisi ve serpiştirme diyagramı.

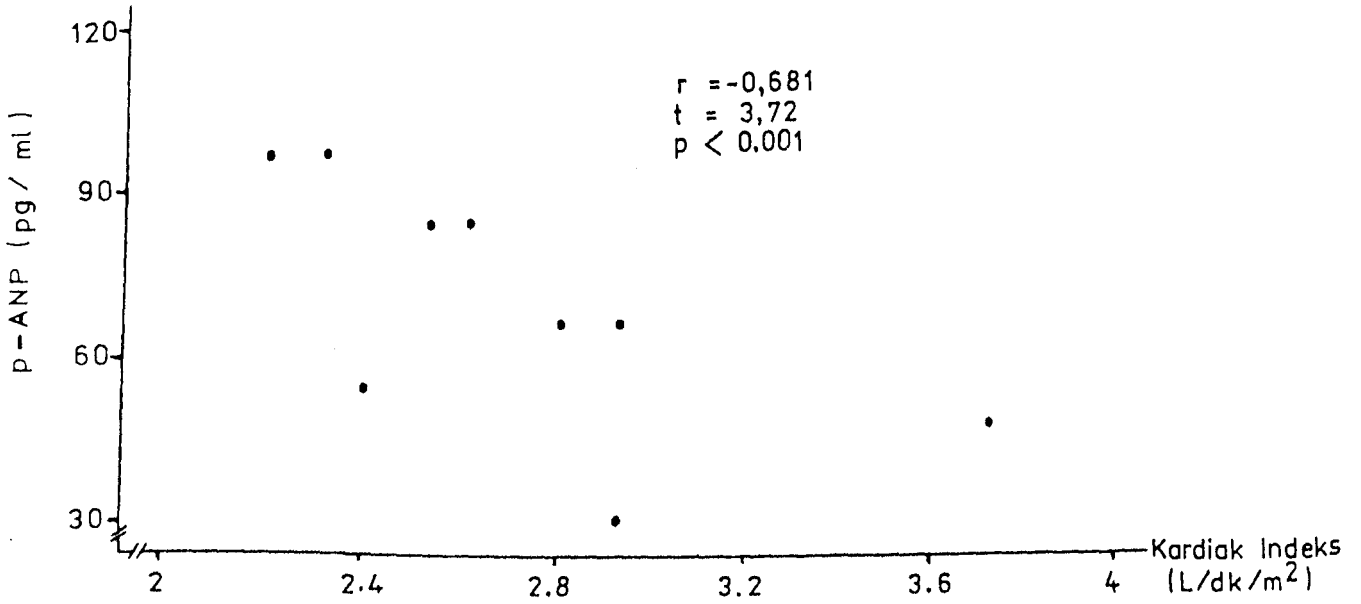


Sekil-14: Mitral kapak hastalığı postoperatif p-ANP seviyesi ile kardiyak output değeri arasındaki lineer regresyon eğrisi ve serpiştirme diyagramı.

Preoperatif P-ANP seviyesi ile kardiyak indeks değerleri arasında da her iki hasta grubunda negatif korelasyonlar tespit edildi. KAH grubundaki bu negatif ilişki çok önemli derecede önemli iken ($r = -0.681$, $t = 3.72$, $P < 0.001$), MKH grubunda az önemli idi ($r = -0.366$, $t = 1.92$, $P < 0.05$) (Şekil 15, 16).

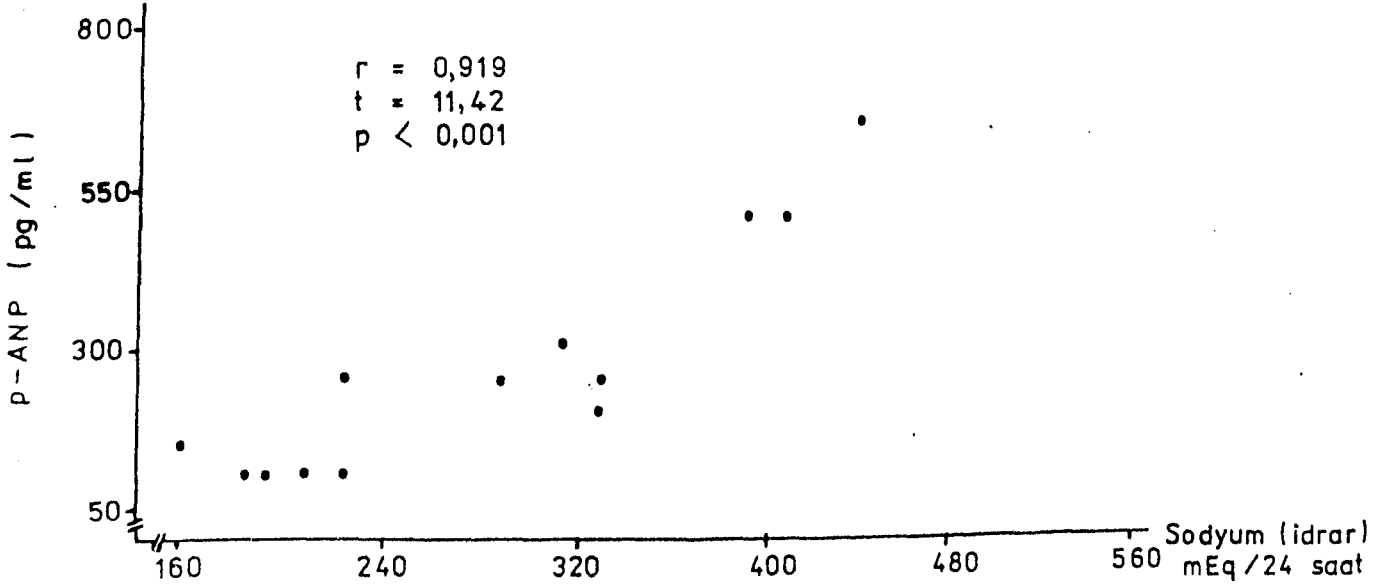


Şekil-15: Mitral Kapak Hastalığı grubu preoperatif p-ANP seviyesi ile kardiyak indeks değerleri arasındaki lineer regresyon eğrisi ve serpiştirme diyagramı.

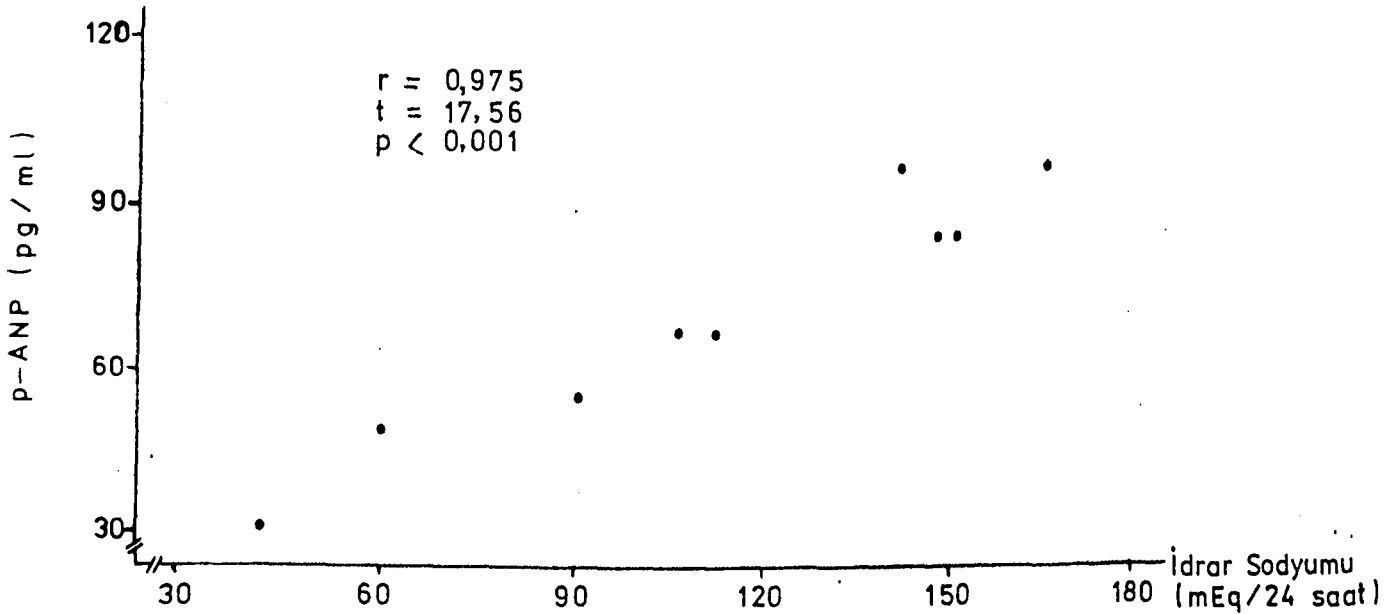


Şekil-16: Koroner arter hastalığı preoperatif p-ANP seviyesi ile kardiyak indeks değerleri arasındaki lineer regresyon eğrisi ve serpiştirme diyagramı.

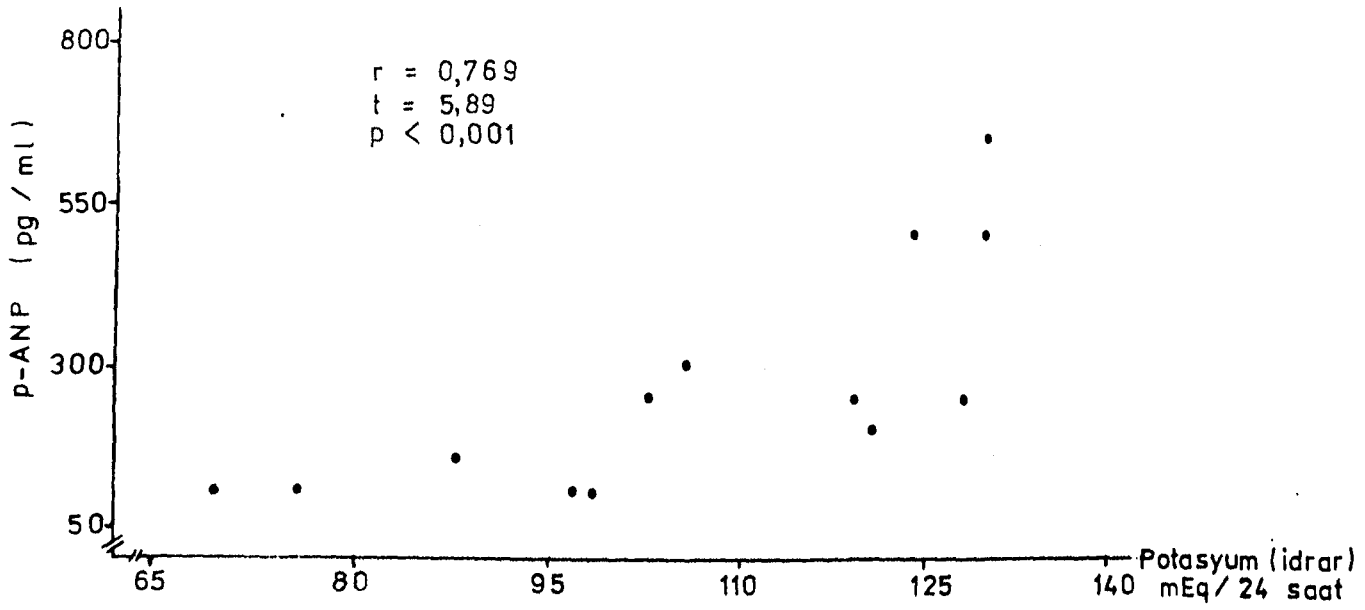
Diğer yandan, preoperatif dönem P-ANP seviyesi ile 24 saatlik idrarda tayin edilen sodyum ve potasyum değerleri arasında yapılan lineer regresyon analizlerinde de her iki hasta grubunda çok önemli pozitif korelasyonlar tespit edildi ($P < 0.001$) (şekil 17-20).



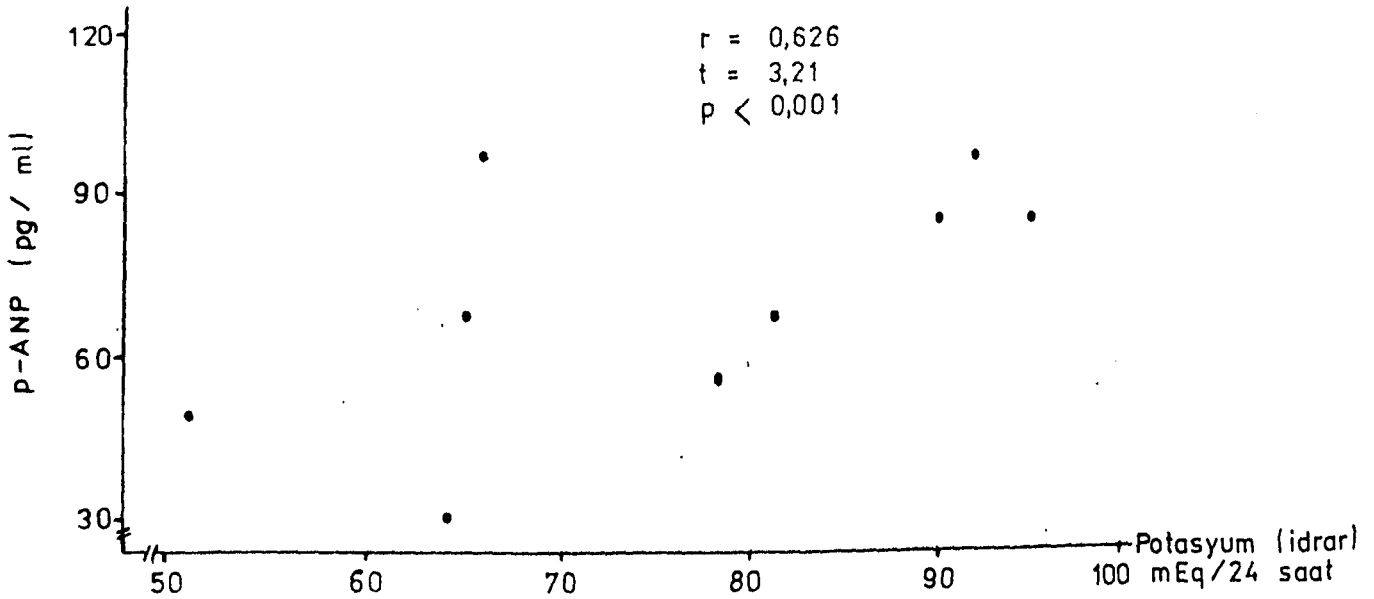
Şekil-17: Mitral kapak hastalığı preoperatif p-ANP seviyesi ile 24 saatlik idrar sodyum değeri arasındaki lineer regresyon eğrisi ve serpiştirme diyagramı.



Şekil-18: Koroner arter hastalığı preoperatif p-ANP seviyesi ile 24 saatlik idrar sodyum değeri arasındaki lineer regresyon eğrisi ve serpiştirme diyagramı.



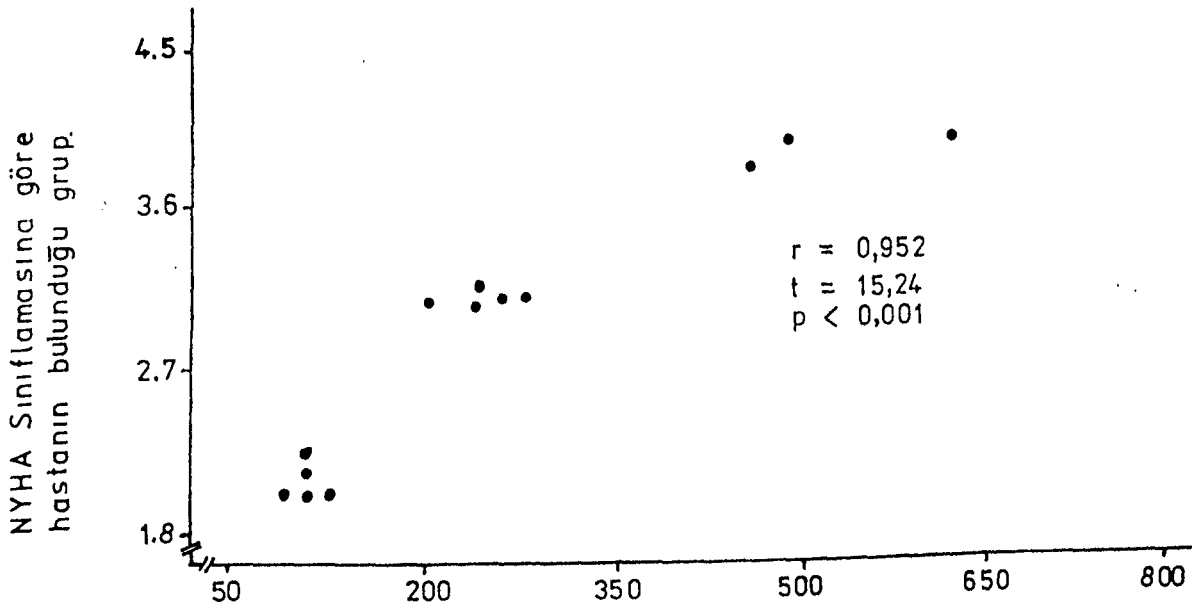
Şekil-19 : Mitral kapak hastalığı preoperatif p-ANP seviyesi ile 24 saatlik idrar potasyum değeri arasındaki lineer regresyon eğrisi ve serpiştirme diyagramı.



Şekil-20: Koroner arter hastalığı preoperatif p-ANP seviyesi ile 24 saatlik idrar potasyum değeri arasındaki lineer regresyon eğrisi ve serpiştirme diyagramı.

Kontrol grubunda da P-ANP-İdrar sodyumu ($r = 0,417$, $P < 0.01$) ve P-ANP idrar potasyumu ($r = 0,274$, $P < 0.05$) arasında önemli ve az önemli pozitif korelasyonlar bulundu.

Bunlardan başka, MKH grubunda NYHA fonksiyonel efor kapasitesi sınıflamasına göre hastanın bulunduğu grup ile preoperatif P-ANP seviyesi arasında çok önemli bir pozitif korelasyon bulundu ($r = 0,952$, $t = 15.24$, $P < 0.001$)(şekil 21).



Şekil-21: Mitral kapak hastalığı grubunda NYHA sınıflamasına göre hastanın bulunduğu grup ile preoperatif ile p-ANP seviyesi arasındaki lineer regresyon eğrisi ve serpiştirme diyagramı.

5- TARTIŞMA

Bu çalışmamızda mitral kapak ve koroner arter hastalığından dolayı açık kalp ameliyatı endikasyonu konan hastalarda plazma atriyal natriüretik peptidin hastalığın teşhis ve takibinde yararlı bir laboratuvar testi olarak kullanılıp kullanılamayacağını ortaya koymayı amaçladık. İnsan plazma ANP'sinin plazmadaki proteinaz enzimi tarafından parçalanmasını önlemek amacıyla kan örneği alınır alınmaz total kana 400 KIU/Ml proteinaz enzimini inhibe eden apro-
tinin (Trasylol amp.^(R)) katıldı. Ayrıca kanlar vakit geçirilmeden derhal biyokimya laboratuvarına gönderilerek plazmaları bir mikropipetle özenli bir şekilde ayrıldı. Dolayısıyla ölçtüğümüz P-ANP seviyelerinde deney öncesi şartlarına ait bir kayıp söz konusu değildi. Ayrıca kan alırken hastanın bulunduğu pozisyonun, yani, yatar ya da oturur pozisyonda oluşu P-ANP seviyesinde bazı değişikliklere yol açtığı yayınlanmıştır(32). Hastalarımızdan kan alınırken bu husus gözönünde tutulmuş ve tüm hastalarımızdan yatar pozisyonda kan alınmıştır.

Plazma ANP seviyesini radyoimmunoassay tekniği (Incstar, Co., Minnesota 55082, Cat, No= 22750) ile ölçtük. Radyoimmunoassay (RIA) basit ve güvenilir bir metoddur. Ancak, kullandığımız metodda direkt olarak plazmayla deneye başlanmayıp immunekstraksiyon ön işleminin yapılması sanki çalışmayı zorlaştırmaktadır. Ne var ki, herhangi bir immunekstraksiyon yapmaksızın direkt RIA işlemiyle P-ANP sini ölçmek plazmada bulunan birçok nonspesifik maddelerin olumsuz etkisinden dolayı güvenilirliğini kaybetmektedir(121).

Bu yüzden çalışmamız daha önce önerildiği gibi (35,121,122) kolon kromatografisi ile plazma ANP'si saflaştırılarak (immunekstraksiyon) başlatılmıştır.

Çalışmamızda ayrıca her iki hasta grubunda daha önce P-ANP si ile ilişkisi olduğu yayınlanan bazı biyokimyasal analitler de (aldosteron, sodyum, potasyum) ilave edildi. Ancak, sodyum ve potasyum tayinleri yalnızca 24 saatlik idrarlarda yapıldı. Çünkü hastalara operasyon esnasında ve sonrasında verilen sodyum, potasyum içeren elektrolit solusyonları P-ANP'si ile kan elektrolitleri arasında yapılacak korelasyon analizlerini olumsuz etkiler(125).

Her iki hastalık grubunda preoperatif P-ANP seviyeleri kontrollere oranla çok önemli derecede yüksek bulundu ($P < 0.001$). Preoperatif P-ANP'si mitral kapak hastalıklılarda, koroner arter hastalıklarinkisinden daha yüksekti ($t = 3.31$, $P < 0.001$). Bu durum gayet tabiidir. Çünkü mitral kapak hastalıklarında volüm yüklenmesi daha çok olacağından sol atrial gerilime bağlı olarak, atriumlardan dolaşıma daha çok ANP salgılanacaktır(2,30,43,126). Fridrich L. ve arkadaşları otuz yaşındaki bir sporcu adultta hafif mitral kapak prolapsına bağlı olarak yüksek P-ANP seviyesi bulduklarını yayınlamışlardır(127).

Koroner arter hastalığında kalbin pompa gücünün azalmasına bağlı sol ventrikül enddiastolik basıncı, dolayısıyla sol atrium basıncı artar. Bu durumlarda da atriumlardan salgılanan ANP miktarında artış görülür. Ayrıca koroner arter hastalığında ventriküllerde ANP M-RNA'sının arttığı tespit edilmiştir(128). O yüzden

koroner arter hastalığında bazı hemodinamik ve metabolik değişiklikler ANP geninin ekspresyonunda tetiği çekici rol oynayacak ve ANP sentezi hızlanacaktır(128). Bu bilgiler bulgularımızı desteklemektedir.

Anestezi indüksiyonunun ve ameliyat travmasının P-ANP'si üzerine olan etkilerini araştırmak üzere hastalardan anesteziden hemen sonra ve postoperatif erken (30.dakika) dönemlerde kan alındı. Her iki hastalık grubunda anestezi sonrasında P-ANP düzeyleri preoperatif düzeylere oranla önemli derecede düşüktü ($P < 0.01$). Yaptığımız literatür taramasında açık kalp operasyonlarında bizimkine benzer bir çalışma tespit edemedik. Ancak Wolozin M.W ve arkadaşları (115) perikardiektomi operasyonuna aldıkları hastalarda bizim bulgumuza benzer şekilde anestezi indüksiyonuna bağlı P-ANP seviyesinde düşme olduğunu bulmuşlardır.

Postoperatif erken dönem (30.dakika) P-ANP seviyeleri anestezi sonrasına göre her iki hasta grubunda çok önemli derecede (MKH için $t = 2.7$, $P < 0.001$; KAH için $t = 3.77$, $P < 0.001$) bir artış gösterdi. Açık kalp ameliyatındaki hemodilusyonda gözönünde bulundurulacak olursa, buradaki "t" değerlerinin relatif olarak düşük olduğu görüldü. Bu durum atriyal natriüretik peptidin yalnızca volüm yüklenmesi sonucu atriyal gerilim basıncına bağlı olarak dolaşıma salgılanmadığına, aynı zamanda travma ve mekanik stress'e bağlı olarak da salgılandığına işaret etmektedir. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda operasyon travmasının ve mekanik gerilim

stresslerinin P-ANP sini arttırdığı yayınlanmıştır(30,125,126).

Her iki hasta grubunda geç dönem P-ANP seviyeleri normale düşmüştü. Aynı dönemlerde kardiyak output seviyeleri ve kardiyak indeks değerlerinin preoperatif döneme oranla çok önemli derecede ($P < 0.001$) yükselmesi ve hastaların klinik değerlendirmelerinde genel durumlarının iyi oluşu, operasyon sonrası kalbin durumunu izlemede P-ANP seviyesinin ölçülmesinin non-invaziv iyi bir laboratuvar testi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda da P-ANP seviyesi ölçülmesinin kalbin hemodinamik durumunu yansıtan yararlı bir test olacağı yayınlanmıştır(111, 114, 115, 118, 126).

Her iki grubunda preoperatif dönemde düşük bulunan kardiyak output ve kardiyak indeks değerleri postoperatif geç dönemde yükselmişti ($P < 0.001$). Aksine olarak preoperatif dönemde yüksek olan 24 saatlik idrar Na^+ değerleri her iki grupta düşmüştü ($P < 0.001$). Potasyum değerleri ise düşüş göstermekle birlikte bu düşüşler MKH grubunda çok önemli ($P < 0.001$), KAH grubunda ise önemsizdi ($P < 0.05$). Bu etkiler düşük debili hastalarda yüksek P-ANP sinin non-invazive bir laboratuvar testi olarak kalp debisi hakkında fikir vereceğini düşündürmektedir. Plazma ANP'si ile 24 saatlik idrar sodyumu arasındaki pozitif korelasyon literatürle uyumludur. ANP'nin böbrek üzerine etkisi yeterince aydınlatılamamasına rağmen (64), idrar sodyum atılımını artırdığı iyice bilinmektedir(59, 64, 73). İdrar sodyumu ve ANP ilişkisi tablo II de verilmiştir.

Çeşitli araştırma grupları IV ANP verdikten sonra idrarla potasyum çıkışının arttığını söylerken, bazı araştırmacılar azaldığını bazıları ise idrar potasyumu üzerine ANP'nin etkisi olmadığını yayınlamışlardır (Tablo II). Bizim bulgularımız ANP'nin idrarla potasyum çıkışının arttığı yönündedir(94).

ANP ve renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) bir çok yönden birbirleriyle ilişkilidir. Atriyal natriüretik peptid aldosteronun hem sentezini hem de kortikal hücrelerden serbestleşmesini inhibe eder(83). ANP ayrıca adrenal korteksde angiotensin II ve ACTH ile uyarılan aldosteron salınımını da bloke etmektedir(2,29). ANP'nin aldosteron üzerine çift yönlü etkisi vardır: direkt inhibisyon ve renin salınımının inhibisyonu(30). Çalışmamızda kontrol grubunda P-aldosteron ve P-ANP seviyeleri arasındaki önemsiz negatif korelasyonun ($r = - 0,062$) preoperatif dönemlerde MKH grubunda ($r = - 0,514$) ve KAH grubunda ($r = - 0,841$). çok önemli bulunması P-ANP'sinin yükseldikçe P-aldosteronunu düşürdüğünü göstermektedir. Klepetko ve arkadaşları (116) peritonevenöz şant implantasyonu uyguladıkları asitli sirotik hastalarda operasyon önce ve sonrasında P-ANP ve aldosteron seviyelerini ölçmüşler ve bizim açık kalp ameliyatındaki bulgularımıza benzer şekilde P-ANP'sinin preoperatif dönemde kontrollere oranla daha yüksek, postoperatif erken dönemde daha da yüksek ($P < 0.001$) olduğunu, operasyondan yedigün sonra normale düştüğünü bulmuşlardır(118).

Aynı araştırmacılarının preoperatif ve postoperatif geç dönemlerine ait aldosteron bulguları da bizimkisiyle uyumludur.

Yaptığımız bir başka korelasyon analizinde Mitral kapak hastalığında hastaların NYHA fonksiyonel efor kapasitesi sınıflamasına göre buldukları gruplar ile plazma preoperatif ANP seviyeleri arasında çok önemli pozitif korelasyon tespit edildi ($r= 0,952$, $P < 0,001$). Bu, P-ANP'sinin hastalığın klinik gruplaması ile doğru orantılı bir şekilde yükseldiğini göstermektedir. Yaptığımız literatür taramasında P-ANP'si ile NYHA sınıflaması arasında böyle bir korelasyon analizine rastlamadık.

6- SONUÇ

1- MKH ve KAH li hastalarda plazma ANP seviyelerinin preoperatif dönemlerde (sırasıyla 261 ± 172 Pg/ml, $68,6 \pm 22,7$ Pg/ml) kontrol grubu değerine ($15 \pm 4,7$ Pg/ml) oranla yüksek olduğu tespit edildi. Aradaki istatistiksel farklar çok önemliydi ($P < 0.001$).

2- Anestezi indüksiyonuyla her iki hasta grubunda P-ANP seviyesinin düştüğü bulundu ($P < 0.01$).

3- Operasyon esnasındaki mekanik stress ve travmanın etkisiyle P-ANP seviyesinde çok önemli bir artış gözlemlendi ($P < 0,001$, anestezi sonrası değeriyle karşılaştırıldığında).

4-Postoperatif geç dönemde P-ANP düzeylerinin normale düştüğü bulundu ve P-ANP sinin mitral kapak ve koroner arter hastalıklarında teşhis ve takip kriteri olarak kullanılabilecek yardımcı bir laboratuvar test olduğu kanaatine varıldı.

5- Teşhis ve takipde P-ANP' sini desteklemek için ayrıca P-ANP' si ile çok önemli ve önemli pozitif ve negatif korelasyonlar gösteren plazma aldosteron, 24 saatlik idrar sodyum ve potasyum seviyeleri, kardiyak output ve kardiyak indeks değerlerinin de gözönünde bulundurulması gerektiği sonucuna varıldı.

6- Mitral kapak hastalıklarında NYHA fonksiyonel efor kapasitesi sınıflamasına göre hastaların bulundukları grup ile preoperatif P-ANP seviyesi arasında çok önemli bir pozitif korelasyon bulundu. Buradan hareketle hastalığın klinik gruplamasında P-ANP' sinin yardımcı bir laboratuvar testi olabileceği sonucuna varıldı.

7- ÖZET

Bu çalışma kapsamına mitral kapak hastalıklı 13, koroner arter hastalıklı 9 ve tamamen sağlıklı 15 gönüllü kontrol alındı. Hasta gruplarında preoperatif ANP seviyeleri kontrollerden daha yüksek bulundu ($P < 0.001$). Anestezi sonrası düşen ($P < 0.01$) P-ANP seviyeleri postoperatif 30. dakikada travmaya bağlı olarak tekrar önemli bir artış gösterdi ($P < 0.001$). Postoperatif geç dönemde ise P-ANP leri normale dönmüştü. Bundan başka her iki hasta grubunda preoperatif dönemde P-ANP seviyesi-P-Aldosteron, P-ANP seviyesi-24 saatlik idrar sodyumu, P-ANP seviyesi-kardiak output, P-ANP seviyesi-kardiak indeks değerleri ile MKH grubunda NYHA sınıflamasına göre hastaların bulunduğu gruplar ile preoperatif P-ANP seviyesi arasında önemli ve çok önemli derecelerde, pozitif veya negatif korelasyonlar tespit edildi.

8- KAYNAKLAR

1. Henry, J.P., Gauer, O., Reeves, J.L. ; Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. Circ Res 4: 85-90, 1956.
2. Gedik, O., Atrial Natriüretik Hormon. İç Hastalıkları Dergisi, Cilt 1, Sayı 3, s 133-137, 1986.
3. Laragh, J.H.: Atrial natriuretic hormone, the renin-aldosterone axis, and blood pressure - electrolyte homeostasis. New Engl. J. Med. 2. 1330-1340, 1985.
4. Jamieson J.D., Borenstein, H.B., Veress A.T., Sonnenberg, H.A.: Rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of myocardial extract in rats. Life Sci, 28 89 - 94, 1981.
5. Huet, M., Cantin, M. : Ultrastructural cytochemistry of atrial muscle cell. II. Characterisation of the protein content of specific granules. Lab. Invest 30, 525-532, 1974.
6. Bold, A.J., Borenstein H.B., et al: A rapid and potent response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. Life Sci, 19, 96-102, 1980.
7. Maki, M., Takayanagi, R., Misono, K.S., et al.: Structure of rat atrial natriuretic factor precursor deduced from c-DNA sequence. Nature (Lond.). 309, 722-724, 1984.
8. Napier M.A., Dewey R.S., et al.: Isolation and sequence determination of peptide components of atrial natriuretic factor. Biochem, biophys. Res-Commun, 120, 961-988, 1984.

9. Seidah, N.G., Lazure, M. et al.: Amino acid sequence of homologous rat atrial peptides : Natriuretic activity of native and synthetic form, Proc. nat Acad, Sci, 81, 2640-44, 1984.
10. Atlas, S.A., Kleinert, H.D., et al.: Purification, sequencing and synthesis of natriuretic and vasoactive rat atrial peptide. Nature (Lond.) 309, 717 - 719, 1984.
11. Januszewicz, P., Thibault, G., Gutkowska, J., et al. Atrial natriuretic factor and vasopressin during dehydration and rehydration in rats. Am J. Physiol, 251: E 497-501, 1986.
12. Lehninger, A.L., "peptides" Biochemistry, New-york Worth Publishers, Inc, s. 95-120, 1982.
13. Streyer, L., "proteins" Biochemistry, New-york, W.H. Freenman and Co., s. 981, 1988.
14. Harper, H.A. "peptides" Harper's Biochemistry, 21 th ed. s 24-32, 1988.
15. Cantin, M., Genest, J.: The heart and the atrial natriuretic factor. Endocrine Rev. 6: 107-127, 1985.
16. Flynn T.G., et al.: The amino acid sequence atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. Biochem Biophys Res Commun, 117, 859-65, 1983.
17. Holtz, J., Münzel, T., Bassenge, E.: Das natriuretische Vorhofhormon im Menschen. Z. Kardiol. 76, 655-70, 1980.
18. Kangawq, K., Matsuo, H., purification and complete amino acid sequence of human atrial natriuretic polypeptide (α -h-ANP). Biochem Biophys Res Commun. 118, 131-139, 1984.

19. Currie, MC., Geller, DM., Cole, BR., et al. : Purification and sequence analysis of bioactive atrial peptides (atriopeptids). Science. 223, 67-69, 1984.
20. Ballermann, B.J., Brenner, B.M., Role of atrial peptides in body fluid homeostasis. Circ. Res. 232: 619-630, 1986.
21. Atlas, S.A., Kleinert, H.D., Camargo, M.J., et al Purification, sequencing and synthesis of natriuretic and vasoactive pig atrial peptide. Nature, 331: 768-771, 1984.
22. Inagami, T., Atrial Natriuretic factor. J. of Biol. Chem. 264 (6). 3043 - 3046, 1989.
23. Matsuo, H., et al. : Purification of α -human ANP Biochem. Biophys. Res. Commun, 120: 235-238, 1984.
24. Atlas, S.A., Kleinert, H.D., Camargo, M.J., et al.: Purification, sequencing, and synthesis of natriuretic and vasoactive rat atrial peptide, Nature 309: 717-19, 1984.
25. Currie, M.G., Geller, D.M., Cole, B.R., et al: Purification and sequence analysis of bioactive atrial peptide (atriopeptins) Science 223, 67. 1984.
26. Oikawa, S., Imai, M., Ueno, A.: Cloning and Sequence analysis of c DNA encoding a precursor for human ANP, Nature, 309 : 724-726, 1984.
27. Gutkowska, J., et al. Atrial natriuretic factor is a circulating hormone. Biochem Biophys Res Commun 125: 315-323, 1984.
28. Geller, D.M., Currie M.G., Wakitani, K., Atriopeptins, a family of potent biologically active peptides derived from mammalian atria Biochem. Biophys. Res Commun. 120, 333-338, 1984.

29. Wambach, G., Atrial natriuretic peptide (ANP), Med. Kli. 23, 795-99, 1988.
30. Cernacot, P., Crawhall, J.C., Leuy, M., Atrial natriuretic peptide: blood levels in human disease and their measurement. Clin Biochem. 21, 5-17, 1988.
31. Misono, K.S., Fukumi, H., Grammatrt, et al. Rat atrial natriuretic factor : Complete amino acid sequence and disulfide linkage essential for biological activity. Biochem Biophys Res Commun. 119 : 524-9, 1984.
32. Thibault, G., Garcia, R., Carrierf, et al, structure- activity, relationships of atrial natriuretic factor (ANF). I. Natriuretic activity and relaxation of intestinal smooth muscle. Biochem Biophys Res Commun. 125 : 938-46, 1984.
33. Garcia, R., thibault, G., Seidah N.G., et al. Structura-activity relationships of atrial natriuretic factor (ANF). II. effect of chain length modifications on vascular reactivity, Biochem Biophys Res Commun. 126 : 178-84, 1985.
34. Day, M.L., Schwartz, D., Wiegand, R.C., et al, ventricular atriopeptin. Hypertension 9 : 485-91, 1987.
35. Naruse, M., Naruse, K., obana, K., et al. Immunore active alphahuman atrial natriuretic polypeptide in human plasma: Peptides. 7 : 14-5, 1986.
36. Sugawara, A., Nakao, K., Morii, N., et al. α -human atrial natriuretic polypeptide is released from the heart and circulates in the body. Biochem Biophys Res Commun. 129 : 439-46, 1985.

37. Yamaji, T., Ishibashi, M., Takaku, F., Atrial natriuretic factor in human blood. J., clin Invest. 76 : 1684 - 7, 1985.
38. Cantin, M., Ding, J., Thibault, G., Gutkowska, J., et al. Atrial versus ventricular natriuretic factor. The American Society of hypertensiyon, Second world Congress on Biologically Active Atrial peptides, P. 182, 1987.
39. Tanaka, I., Misona, K.S., Inagami, T., Atrial natriuretic factor in rat hypothalamus, atris, and plasma : determination by spesific radioimmuno assay, Biochem Biophys Res Commun, 124: 663-668, 1984.
40. Gutkowska, J., Thibault, G., Januszewicz, P., et al. Direct radio-immunoassay of atrial natriuretic factor. Biochem Biophys Res Commun, 122 : 593 - 601, 1984.
41. Dietz, J.R., Release of natriuretic factor from rat heart lung preparations by atrial distension. Am J. Physiol, 247 : 1093-6, 1984.
42. Lang, R.E., Tholken, H., Ganten, D., et al. Atrial natriuretic factor : a circulating hormone stimulated by volume loading. Nature, 314 : 264-6, 1985.
43. Dietz, J.R., Release of natriuretic factor from rat heart lung preparation by atrial distension. Am J. Physiol, 247, 1093-1096, 1984.
44. Veress A.T., Sonnenberg, H., Right atrial appendectomy reduces the renal response to acute hypervolemia in the rat. Am J. physiol, 247 : R 610-3, 1984.

45. Sato, F., Kamoi, K., Wakiya, Y., et al. Relationship between plasma atrialnatriuretic peptide levels and atrial pressure inman. *j Clin Endocrinol Metab*, 63 : 823 - 7, 1986.
46. Sugowara, A., Nakao, K., Morii, N., et al, α -human atrial natriuretic polypeptide is released from the heart and circulates in the body, *Biochem Biophys Res Commun*, 129: 439-46, 1985.
47. Sagnella, G.A., Markandu, N.D., Shore, AC. et al Plasma atrial natriuretic peptide : its relationship to changes in sodium intake plasma renin activity and aldosteronein man. *Clin Sci*, 72 : 25 - 30, 1987.
48. Cernacek, P., Bir, A., Levy, M., et al. Atrial natriuretic factor in the uremic rat. *Clin Invest Med*, 8 : A 149, 1985.
49. Epstein, M., Loutzenhiser, R., Friedland, E., et al, Relationship of increased plasma atrial natriuretic factor and renal sodium handling During immersion-induced central hypervolemia in normal humans. *j Clin Invest*, 79 : 738-45, 1987.
50. Baranowsko, B., Gutkowska, j., Cantin, M., et al. Plasma immuno reactive atrial natriuretic Factor.(I R - ANF) increasses markedly after α_2 - adrenergic stimulation with cloridine in normallyhydrated rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 143: 159-63, 1987.

51. Zamir, N., Haass, M., Dave, J.R., et al. Anterior pituitary gland modulates the release of atrial natriureic peptides from cardiac atria. *Proc Natl Acad Sci USA*, 84 : 541-5, 1987.
52. Currie, MG, Newman, W.H., Evidence for α_1 -adrenergic receptor regulation of atriopeptin release from the isolated rat heart. *Biochem Biophys Res Commun*, 124 : 443-9, 1984.
53. Fisher B.M., Baylis P.H., Frier B.M., Plasma oxytocin arginine-vasopressin, and atrial natriuretic peptide responses to insulin-induced hypoglycaemia in man. *Clin Endocrinol*, 26: 179-85, 1987.
54. Gardner, D.G., Kane, S., Trachewsky, et al. Atrial natriuretic peptide mRNA is regulated by glucocorticoids in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 139 : 1047-56, 1986.
55. Braquet, M., Carsin, H., Guilbaud, J., et al. Plasma atrial natriuretic peptide in severe thermal injury, *Lancet*, 2: 456, 1986.
56. Pand-Srivastava, M.B., Franks, D.J., et al. : Atrial natriuretic factor inhibits adenylate cyclase activity. *Biochem, Biophys. Res, Commun*, 121 : 855, 1984.
57. Thibault, G., et al : Atrial natriuretic factor. Characterization and partial purification. *Hypertension*, 5 (I), 75, 1983.

58. Cantin, M., Genest, j., The heart and the atrial natriuretic factor. *Endocrine Rev*, 6 : 107-27, 1985.
59. Hammond, T.G., Haramati, A., Knox, F.G., synthetic atrial natriuretic factor decreases renal tubular phosphate reabsorption in rat. *AM j Physiol*, 249 : F 315-8, 1985.
60. Naruse, M., Obana, K., Naruse, K., et al. Antisera to atrial natriuretic factor reduces urinary sodium excretion and increased plasma renin activity in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 132 : 954-60, 1985.
61. Flynn, T.G., de Bold, M.L., de Bold, A.j., The amino acid sequence atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochem Biophys Res Commun*, 117 : 859-65, 1983.
62. Winquist, R.j., Faison, E.P., et al, : Atrial natriuretic factor elicits an endothelium-independent relaxation and activates particulate guanylate cyclase in vascular smooth muscle. *Proc, nat. Acad. Sci.* 81, 7661-64, 1984.
63. Marin-Grez, M., Fleming, j.T., Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature*, 473-476, 1986.
64. Genest, j., et al, : Atrial natriuretic factor. *Circulation*, I, 118-124, 1987.

65. Burnett, J.C., et al. : Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release Am. J. Physiol 247 : 863, 1984.
66. Granger, J.P., et al. : Atrial natriuretic factor-induced natriuresis without increases in glomerular filtration rate in the sodium depleted dogs. Clin Res. 33 : 485, 1985.
67. Bianchi, C., et al., : Radioautographic localization of ^{125}I -ANF in rat tissues. Histochemistry 82 : 441, 1986.
68. Fried, T.A., Mc Coy, R.N., Osgood, R.W., Stein, J.H., Effect of atriopeptin II on determinants of glomerular filtration rate in the in vitro perfused dog glomerulus, Am J. Physiol, 250 : 1119-1122, 1986.
69. Ballermann B.J., Hoover, R.L., Karnovsky M.J., et al. Physiologic regulation of atrial natriuretic peptide receptors in rat renal glomeruli. J. Clin Invest, 76 : 2049-2056, 1985.
70. Murphy, K.M.M., McLaughlin, L.L. Michener, M.L., et al. Autoradiographic localization of atriopeptin III receptors in rat kidney. Eur J Pharmacol, 111 : 291-292, 1985.
71. Hamet, P., Tremblay, J., Pang, S.C., et al. Effects of native and synthetic atrial natriuretic factor on cyclic GMP Biochem Biophys Res Commun, 123 : 515-27, 1984.
72. Tremblay, J., Gerzer, R., Vinay, P., et al. The increase of cGMP by atrial natriuretic factor correlates with the distribution of particulate guanylate cyclase. FEBS Lett, 181 : 17-22, 1985.

73. Cuneo, R.C., Espiner, E.A., Nicholls, M.G., et al, Renal hemodynamic, and hormonal responses to atrial natriuretic peptide infusions in normal man and effect to sodium intake. J Clin Endocrin Metab, 63: 946-53, 1986.
74. Faison, E.B., Siegl, K.S., Morgan, G., Winguist, R.j., Regional vasorelaxant selectivity of atrial natriuretic factor in isolated rabbit vessels. Life Sci. 37, 1073-1079, 1985.
75. Winguist, R.j., : The relaxant effects of ANF on vascular smooth muscle life Sci. 37, 1081-1087, 1985.
76. Bolli, P. et al. : The vasodilator potency of atrial natriuretic peptide in man. Circulation 75, No 1, 221-228, 1987.
77. Kleinert, H.D., Maack, T., Atlas, S.A., Januszewicz, A., Sealey, J.E., Laragh, J.H. : Atrial natriuretic factor inhibits angiotensin-, norepinephrine-, and potassium-induced vascular contractility. Hypertension 6 : 1143, 1984.
78. Atarashi, K., et al.: Inhibition of aldosterone production by an atrial extract-Science 224: 992, 1984.
79. De Léan, A., Macz, K., et al. : Specific receptor-mediated inhibition by synthetic atrial natriuretic factor of hormone-stimulated steroidogenesis in cultured bovine adrenal cells. Endocrinology. 115 : 1636, 1984.
80. Hirata, Y., Tomita, M., Yoshimi, H., Ikeda, M., : Specific receptors for atrial natriuretic factor (ANP) in cultured vascular smooth muscle cells of rat aorta. Biochem, Biophys, Res. Commun. 125, 562, 1984.

81. Almeida, F.A., Suzuki, M., Maack, T., Atrial Natriuretic Factor increases hematocrit and decreases plasma volume in nephrectomized rats, Life Sci, 39 : 1193-9, 1986.
82. Fiuckiger, J.P., Wacber, B., Matsueda, G., et al. Effect of atriopeptin III on hematocrit and volemia of nephrectomized rats. Am. Physiol, 251 : H 880-3, 1986.
83. Murruw, P.j., et al. : Inhibition of aldosterone by ANF Science, 225 : 1012-1015, 1983.
84. Mitsuhide, N., et al. : Atrial natriuretic polypeptide inhibits Cortisol secretion as well as aldosterone secretion in vitro from human adrenal tissue-j. Clin. Endoc. Metod. 64 : 10-16, 1987.
85. Janusze-wicz, P., Thibault, G., Garcia, R., et al. Effect of synthetic atrial natriuretic factor on arginine vasopressin release by the rat hypothalamic-neurohypophyseal complex in organ culture. Biochem, Biophys Res Commun, 134: 652-8, 1986.
86. Richards, A.M., Nicholls, M.G., Kram, H., et al. Renal hemodynamic and hormonal effects of human alpha atrial natriuretic peptide in healthy volunteers, Lancet, 1: 545-9, 1985.
87. Poole, C.j.M., Carter, D.A. Vallejo, M., et al. atrial natriuretic factor inhibits the stimulated in-vivo and in vitro release of vasopressin and oxytocin in the rat. J Endocrinol, 112: 97-102, 1987.

88. Steardo, L., Nathanson, J.A., Brain barrier tissues: and organs for atriopeptins. *Science*, 235 : 470-3, 1987.
89. Imada, T., Takayanagi, R., Inagani, T., Changes in the content of atrial natriuretic factor with the progression of hypertension in spontaneously hypertensive rat. *Biochem Biophys Res Commun*, 133 : 759-65, 1985.
90. Tikkanen, I., Fyhrqist, F., Metsarinne, K., et al. Plasma atrial natriuretic peptide decrease and clearing in healthy volunteers. *Lancet* 2: 66-9, 1985.
91. Singer, D.R., Shore, A.C, Markande, N.D., et al. Atrial natriuretic peptide levels in treated congestive heart failure. *Lancet*, 1 : 85-2, 1986.
92. Raine, A.E.G., Erne, P., Burgisser, E., et al. Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. *N Engl. J Med*, 315 : 533-7, 1986.
93. Cody, R.J., Atlas, S.A., Laragh, J.H., et al. Atrial natriuretic factor in normal subject and heart failure patients. Plasma levels and renal hormonal, and hemodynamic responses to peptide infusion. *J Clin Invest*, 78 : 1362-74, 1986.
94. McMurray, I., Struthers, A.D.,: Significance of atrial natriuretic factor in chronic heart failure. *Br.J. Hosp. Med.* July, 55-57, 1988.
95. Weidman, P., Hasler, L., Knaedinger, M.p., et al. : Blood levels and renal effects of atrial natriuretic peptide in normal man. *Journal of Clin. Invest.* 77, 734-742, 1986

96. Saito, Y., Nakao, K., Nishimura, K., et al. Clinical application of atrial natriuretic polypeptide in patients with congestive heart failure : beneficial effects on left ventricular function. *Circulation* 76, 115-124, 1987.
97. Riegger, G.A.T., Kromer, E.P., Hochsiek, K., : Human atrial natriuretic peptide plasma levels, haemodynamic hormonal and renal effects in patients with severe Congestive heart failure. *J. of Cardiovascular Pharmacol.* 8, 1107-1112, 1986.
98. Yamai, T., Ishibashi, M., Sekihara, H., et al. Plasma levels of atrial natriuretic peptide in primary aldosteronism and essential hypertension *J Clin Endocrinol Metab*, 63: 815-8, 1986.
99. Kohno, M., Yasunari, K., Matsuura, T., et al. Circulating atrial natriuretic polypeptide in essential hypertension. *Am Heart J* 113: 1160-3, 1987.
100. Larochelle, P., Cusson, J.R., Cutkowska, J., et al. Plasma atrial natriuretic factor concentrations in essential and renovascular hypertension. *Br. Med. J.* 294: 1249-52, 1987.
101. Sagnella, G.A., Markandu, N.D., Shore, A.C., et al. Raised circulating levels of atrial natriuretic peptides in essential hypertension *Lancet* 1: 179-81, 1986.
102. Sugawara, A., Nakao, K., Skamoto, M., et al. Plasma concentration of atrial natriuretic polypeptide in essential hypertension *Lancet*, 2 : 1426-7, 1985.

103. Richards, A.M., Nicholls, M.G., Espiner, E.A., et al. Effects of α -human atrial peptide in essential hypertension . Hypertension, 7 : 812-7, 1985.
104. Nishiuchi, T., Saito, H., Yamasaki, Y., et al. Radioimmuncassay for atrial natriuretic peptide method and reselts in normal subjects and patients with various diseases. Clin Chim Acta, 159 : 45-57, 1986.
105. Ohashi, M., Fujio, N., Nawata, H., et al. High plasma concentrations of heman atrial natriuretic poly peptide in aged men. j. Clin Endo crinol Metab, 64 : 81-5, 1987.
106. Gutkowska, j., Bourassa, M., Roy, D., et al. Immuno reavtive atrial natriuretic factor (IR-ANF) in human plasma. Biochem Biophys Res Commun, 128 : 1350-7, 1985.
107. Schiffrin, E.l., Gutkowska, j., Kuchel, O., et al. Plasma concentration of atrial natriuretic factor in patients with poraxys mal atrial tachycardia. N. Engl. j. Med. 312 : 1196-7, 1985.
108. Tikkaen, I., Fyhrquist, F., Metsarinne, K., et al. Plasma atrial natriuretic peptide in kardiac disease and during infusion in healthy volunteers Lancet, 2 : 66-9, 1985.
109. Nicklas, j.M., Di Carlo, L.A., Hollar, P.T., et al. plasma of immuno reactive atrial natriuretic factor increase during supraventricular tachycardia. Am Heart j. 112 : 923-8, 1986.

110. Wood, P., Polyuria in paroxysmal tachycardia and paroxysmal atrial flutter and fibrillation. Br. Heart, j., 25 : 273-282, 1963.
111. Komoda, H., : Atrial natriuretic peptide in acute myocardial infarction, Am. j. Cardiol. 62 : 1122-1123, 1988.
112. Nishikimi, T., Kohno, M., et al. : Influence of exercise on plasma atrial natriuretic factor levels in patients with myocardial infarction. Am. Heart j., 115 (4), 753-759, 1988.
113. Wilkins, M.R., Gammage, M.D. et al. : Effect of lower body positive pressure on blood pressure, plasma atrial natriuretic factor concentration, and sodium and water excretion in healthy volunteers and cardiac transplant recipients. Cardiovasc. Res. 22, 231-235, 1988.
114. Dussaule, j.C., et al. : Plasma atrial natriuretic factor and cyclic GMP in mitral stenosis treated by balloon valvulotomy. Circulation 78 (2), 277-285, 1988.
115. Wolozin, M.W., Ortoq, F.V., et al. : Release of atrial natriuretic factor after pericardiectomy for chronic constrictive pericarditis. Am, j. Cardiol, 1323-1325, 1988.
116. Anderson, j.V., Kaine, A.E.g., Proudler, A., et al.: Effect of haemodialysis on plasma concentrations of atrial natriuretic peptide in adult patients with chronic renal failure. j Endocrinol, 110: 193-6, 1986.

117. Hasegawa, K., Matsushita, Y., Inoue, T., et al. : Plasma, levels of atrial natriuretic peptide in patients with chronic renal failure j. Clin. Endocrine Metab, 63: 819-822, 1986.
118. Klepetko, W., et al.: Plasma atrial natriuretic factor in Cirrhotic patients with ascites. Gastroenterology. 95. 764-770, 1988.
119. Morgan, T.R., et al.: Plasma human atrial natriuretic factor in cirrhosis and ascites with and without functional renal failure Gastroenterology, 95 1641-1647, 1988.
120. Petrillo, A., et al., Atrial natriuretic peptide in cirrhosis. with ascites. Attenuation of renal effects with increasing doses. Gastroenterology, 92 : 1764- 1987.
121. Gutkowska, j., et al. : Atrial natriuretic factor in human plasma Biochem Biophys Res Commun 129 (1) : 248, 1985.
122. Lang, R.E., et al.: Atrial natriuretic factor= a Circulating hormone stimulated by volume loading, Nature 314 : 264, 1985.
123. Sümbüloğlu, A., Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik. Matis yay. Ankara, 121-124, 1978.
124. Kringle, R.O., Johnson, G.F., "Statistical Procedures" Tietz, N.N.(ed) : Textbook of Clinical chemistry. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 287-355, 1986.
125. Lewin, R.F., et al.: Stimulation of ANP and vasopressin during percutaneous transluminal aortic valvuloplasty. Am Heart j. 292-298, 1989.

126. Hung, j. S., Fu., M., Cherng, W.j., et al.: Rapid fall in elevated plasma atrial natriuretic peptide levels after successful catheter balloon valvuloplasty of mitral stenosis. Am. Heart j. 117 (2), 381-384, 1989.
127. Friedrich, L., et al.: Correlation between heart disorders and concentrations of directly measured atrial natriuretic peptide in plasma. Clin Chem 35 (3), 435-439, 1989.
128. Galipheau, j., et al.: Ventricular activation of the atrial natriuretic factor gene in acute myocardial infarction. New, Engl. j. Med. 319, 654-655, 1988.