

T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**KONJENİTAL KALP HASTALIKLARINDA
PLAZMA ATRİAL NATRİÜRETİK PEPTİD DÜZEYİ
VE HEMODİNAMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. FERİT BÜYÜKAŞIK /

ESKİŞEHİR, 1991

Anadolu Üniversitesi
Merkez Kütüphane

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

1.	GİRİŞ	1
2.	GENEL BİLGİLER	3
2.1.	ANP'İN BİYOKİMYASI	4
2.2.	ANP'İN SENTEZİ VE SEKRESYONU	6
2.3.	ANP'İN BİYOLOJİK ETKİLERİ	8
2.3.1.	Böbrekler	8
2.3.2.	Kan damarları	10
2.3.3.	Adrenal korteks	10
2.3.4.	Santral sinir sistemi	11
2.4.	KALP HASTALIKLARI VE ANP	12
2.5.	KALP HASTALIKLARI VE EKOKARDİOGRAFİ.....	12
3.	GEREÇ VE YÖNTEMLER	14
3.1.	KALP KATETERİZASYONU	16
3.2.	KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI	16
3.3.	EKOKARDİOGRAFİ	17
3.4.	PLAZMA α -hANP KONSANTROSİYONUNUN ÖLÇÜLMESİ	18
3.4.1.	Plazmanın ekstraksiyonu	18
3.4.2.	Radioimmunoassay çalışması	19
3.4.2.1.	1. Gün	19
3.4.2.2.	2. Gün	20
3.4.2.3.	3. Gün	20

4.	BULGULAR	21
4.1.	KONJENİTAL KALP HASTALIKLARINDA PLAZMA ANP DÜZEYLERİ	22
4.1.1	Preoperatif ve postoperatif ANP düzeyleri.....	24
4.2.	KONJENİTAL KALP HASTALIKLARINDA EKO VE ANP.....	26
4.3.	KONJENİTAL KALP HASTALIKLARINDA ANP VE HEMODİNAMİ.....	31
4.4.	PULMONER HİPERTANSİYON VE ANP.....	31
4.5.	KALP YETMEZLİĞİ VE ANP.....	33
4.6.	ASD'DE EKO VE ANP.....	35
5.	TARTIŞMA.....	38
5.1.	KONJENİTAL KALP HASTALIKLARINDA PLAZMA ANP DÜZEYLERİ.....	38
5.1.1	Preoperatif ve postoperatif ANP düzeyleri.....	40
5.2.	KONJENİTAL KALP HASTALIKLARINDA EKO VE ANP.....	41
5.3.	KONJENİTAL KALP HASTALIKLARINDA ANP VE HEMODİNAMİ.....	43
5.4.	PULMONER HİPERTANSİYON VE ANP.....	44
5.5.	KALP YETMEZLİĞİ VE ANP.....	45
5.6.	ASD'DE EKO VE ANP.....	46
6.	SONUÇLAR	48
7.	ÖZET	50
8.	EK-1	52
9.	KAYNAKLAR	53

KISALTMALAR

AD	: Aort darlığı
Aldo	: Aldosteron
ANP	: Atrial natriüretik peptid
ASD	: Atrial septal defekt
A - V kanal	: Atrioventriküler kanal defekti
AY	: Aort yetmezliği
BDT	: Büyük damarların transpozisyonu
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
CO	: Kardiyak output
ECF	: Ekstrasellüler sıvı
EKG	: Elektrokardiografi
EKO	: Ekokardiografi
FF	: Filtrasyon fraksiyonu
GFR	: Glomerül filtrasyon hızı
Hct	: Hematokrit
KKH	: Konjenital kalp hastalığı
KMP	: Kardiyomiyopati
LAA	: Sol atrium alanı
LAC	: Sol atrium çevresi
LAL	: Sol atrium kısa çapı
LAP	: Sol atrium ortalama basıncı
LAV	: Sol atrium hacmi
LVP	: Sol ventrikül ortalama basıncı
MBP	: Ortalama kan basıncı
MD	: Mitral darlığı

MY	: Mitral yetmezliği
P	: Olasılık
	p>0.05 : önemsiz farklılık
	p<0.05 : önemli farklılık*
	p<0.01 : çok önemli farklılık**
	p<0.001 : ileri düzeyde önemli farklılık***
PAP	: Pulmoner arter ortalama basıncı
PDA	: Patent ductus arteriosus
PHT	: Pulmoner hipertansiyon
Q _p	: Pulmoner kan akımı
Q _s	: Sistemik kan akımı
R	: Çoklu ilişki katsayısı
r	: İlişki katsayısı
RAA	: Sağ atrium alanı
RAC	: Sağ atrium çevresi
RAL	: Sağ atrium kısa çapı
RAP	: Sağ atrium ortalama basıncı
RAV	: Sağ atrium hacmi
RBF	: Renal kan akımı
RVP	: Sağ ventrikül ortalama basıncı
S	: Standart sapma
SD	: Serbestlik derecesi
S _x ⁻	: Ortalamanın standart hatası
t	: t test istatistiđi
TOF	: Fallot tetralojisi
TPR	: Total periferel rezistans
\bar{X}	: Aritmetik ortalama
$\bar{X} \pm S_x^-$: Ortalamanın güvenlik sınırı
VSD	: Ventriküler septal defekt

1. GİRİŞ

Atrial natriüretik peptid (ANP) kalpten salgılanan güçlü diüretik, natriüretik ve aldosteron inhibe edici etkileri olan bir hormondur⁽¹⁻⁴⁾. Kardiyovasküler sistemle ANP arasındaki ilişkiyi araştıran in vivo ve in vitro birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen halen açıklık kazanmamış noktalar bulunmaktadır^(5,6).

Konjenital kalp hastalıkları (KKH)'nın birçoğunda sağ veya sol atriumda volüm yüklenmesi, basınç artışı ve duvar gerilimi gibi hemodinamik değişiklikler oluşmaktadır⁽⁷⁻¹⁰⁾. Atrium volümünün ya da basıncının artması sonucu gelişen atrial duvar geriliminin ANP salınımı için güçlü bir uyarıcı olduğu belirtilmektedir^(10,11). Bunun yanında pulmoner hipertansiyonu olan olgularda pulmoner arter basıncı ile plazma ANP düzeyleri arasında önemli ilişki bulunduğu da gösterilmiştir⁽⁶⁾. Bazı araştırmacılara göre hem basınç hem volüm yükünün birlikte arttığı durumlarda plazma ANP düzeyleri tek başına basınç yada volüm yükünün arttığı durumlara göre daha çok yükselmektedir^(6,10). KKH'ndaki ANP düzeylerinin hangi hemodinamik faktörün sorumluluğunda değiştiği kesin olarak bilinmemektedir^(12,13).

Atrial gerilme nedeniyle dolaşıma salınan ANP'nin çeşitli kardiyak hastalıklarda tanı ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde değerli noninvazif bir humoral indeks olduğu bildirilmektedir⁽¹⁰⁾. Ancak ANP düzeylerinin ölçümü pahalı ve güç olduğundan her zaman yapılamamaktadır. Buna karşın kalp hastalıklarında hemodinamik değişikliklere ikincil gelişen atrial boyutlardaki büyümeleri

göstermede non invazif ve daha kolay bir yöntem olan ekokardiografi uygulanabilir⁽¹⁴⁾. Ekokardiografik ölçümlerle KKH'nın şiddeti ve ANP düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar ise tatmin edici değildir.

KKH'nda yüksek seviyelerde ölçülen ANP'nin postoperatif dönemdeki düzeyiyle ilgili yapılan çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Özellikle operasyondan ne kadar süre sonra normal düzeylere düştüğü konusundaki çalışmalar çok yetersizdir. Ülkemizde ise KKH'larıyla ANP düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bildiğimiz kadarıyla yapılmamıştır.

Bu noktalardan hareketle çalışmamızda:

- 1 - KKH olan çocuklarda plazma ANP düzeyleri;
- 2 - Preoperatif ve postoperatif dönemdeki plazma ANP düzeyleri;
- 3 - Hastaların ANP düzeyleriyle kalp boyutları arasındaki ilişki ve bu ilişkinin ekokardiografik ölçümlerle tahmini;
- 4 - Plazma ANP düzeyleriyle basınç ve volüm yükü arasındaki ilişki;
- 5 - Kalp yetmezliği olanlarla olmayanların plazma ANP düzeyleri araştırılmak istenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

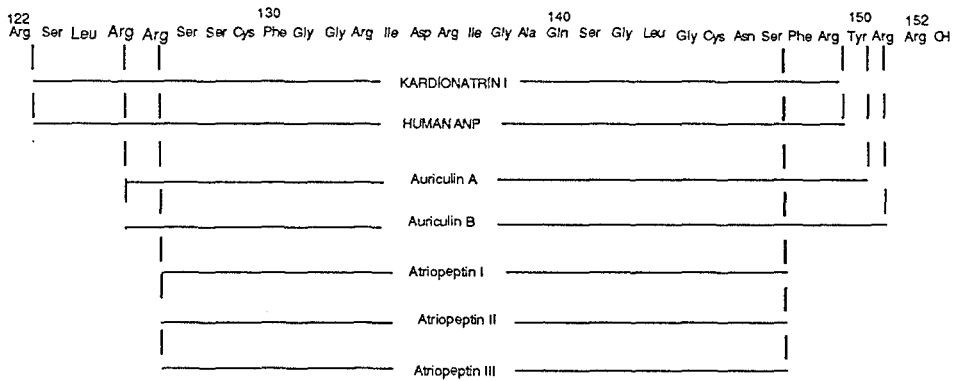
Kalbin atriumunun endokrin hücrelerdeki sekretuar granüllere çok benzeyen spesifik granüller içerdiği, bu granüllerin organizmanın sodyum ve sıvı dengesi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir(1,15-21). Granül sayısının adrenelektomi ve sodyum klorür alınması gibi bazı deneysel durumlarda değiştiği bildirilmiştir(18).

1981 yılında de Bold ve arkadaşları(1) yaptıkları bir çalışmada memeli atriumunun natriüretik bir faktör içerdiğini göstermişler, çalışmalarında farelere ventriküler değil de saf atrium ekstreğini intravenöz yolla verdiklerinde güçlü diürezis, natriürezis ve kaliürezis oluşturduğunu saptamışlardır. Bu etkilerin 1 - 2 dakika gibi kısa bir süre içerisinde başladığını ve 10 - 20 dakika kadar kısa sürdüğünü bildirdikleri bu çalışmalarında sodyum ekskresyonunun bazal seviyelerin 30 - 40 katı kadar yükseldiğini de göstermişlerdir. Bu nedenle bu güçlü etkiye sahip olan faktöre atrial natriüretik faktör denilmiştir. Bundan sonra yapılan çalışmalarda atrial natriüretik faktörün bir peptid ya da peptidler grubu olduğu ve natriüretik etkisi yanında direkt vasküler etkilerinin de bulunduğu gösterilmiştir(20,22)

ANP insan ve fare atriumundan izole edilmiş, amino asit sırası belirlenerek sentezi başarılmıştır(22-25). Hem doğal hem de sentetik peptidin natriüretik, diüretik ve vazodilatasyon etkileri gösterilmiştir(26,27). Rekombinant DNA teknikleriyle peptidin yapısı iyice aydınlatılmış, prepropeptidin yapısı da tam olarak belirlenebilmiştir(28-30).

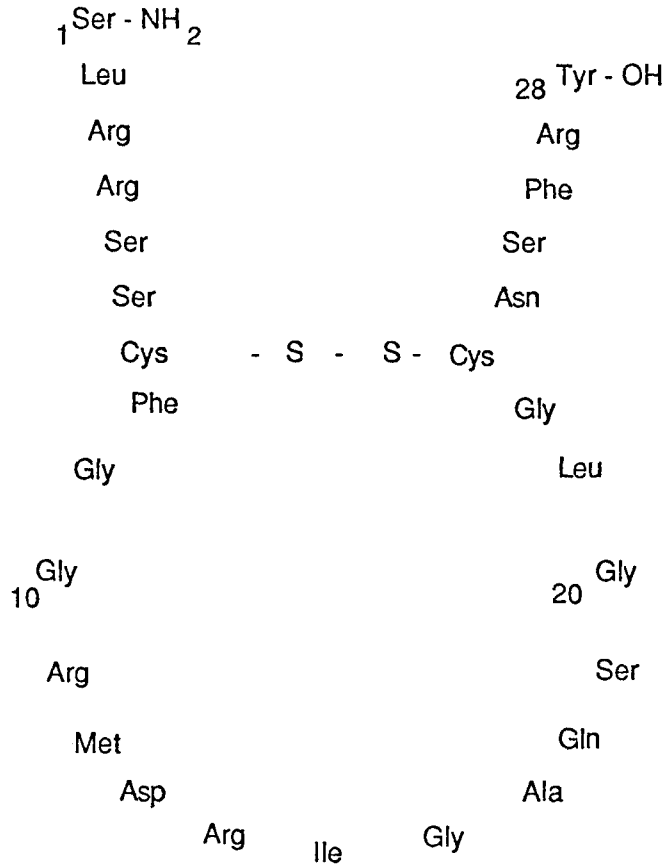
2.1. ANP'İN BİYOKİMYASI

Şekil 1 de birkaç atrial peptidin aminoasit sıralaması ve zincir uzunlukları görülmektedir(20,23-25). Bu peptidler için kardionatrinler(31), atriopentinler(22), ve auriculinler(24) gibi değişik isimlendirmeler yapılmıştır. Şimdiki bilgilere göre izole edilen yapıların farklılığı büyük oranda değişik izolasyon uygulamaları sırasında değişik oranlarda oluşan proteolizise bağlanmaktadır(32).



Şekil 1: Bazı atrial peptidlerin amino asit sırası ve zincir uzunlukları

Fare ve insan atriumundan elde edilen peptidlerin farkı zincirin uzunluğundadır. Faredeki peptid prekürsörünün 152 amino asitten oluştuğu, insanlarda ise bu molekülün 151 amino asit içerdiği gösterilmiştir(21,25). Fare prekürsöründe 134. pozisyonda bulunan izoleucine insan prekürsöründe methionine ile yer değiştirmiştir. Bugüne kadar izole edilen tüm aktif peptidlerin prekürsörün C terminalinden geldiği saptanmıştır(21). Elde edilen peptidlerin tümünde temelde halka şeklinde bir ortak çekirdek yapı vardır. Bu çekirdek yapı 17 amino asitten oluşmakta ve Cys₇ ile Cys₂₃ arasında biyolojik aktivite için gerekli olan disülfid bağı bulunmaktadır(33) (Bakınız Şekil 2). Farklılıkların yalnızca N ve C terminallerindeki değişik uzunluklar şeklinde olduğu belirtilmektedir. Tamamen aktif peptidlerin tümünün C terminalinde Phe - Arg - Tyr zincir sıralamasını taşıdığı gösterilmiştir. N terminal uzantısındaki değişikliklerin ise peptidin biyoaktivitesine etki etmediği söylenmektedir(34,35).



Şekil 2: Human ANP₁₋₂₈'in temel yapısı⁽³²⁾.

İnsan atriumundan 28 amino asit içeren alfa formu, 56 amino asit içeren beta formu ve 126 amino asit içeren gamma formu şeklinde üç farklı peptid izole edilmiştir⁽³⁶⁾. 28 amino asit içeren alfa formunun (α ANP) dolaşımdaki hormonun doğal formu olduğu kabul edilmektedir^(37,38). İndirekt kanıtlar insan plazmasında ANP₁₋₂₈'in dolaşımdaki major form olduğunu düşündürmüştür^(5,39) Komplamenter DNA tekniklerinin ilerlemesiyle insanlarda preprohormonun yapısı anlaşılmiş ve hücre içi yapılanmasıyla ilgili olası mekanizmalara ışık tutulmuştur^(1,28-30). 151 amino asitli prepropeptidin 25 amino asitli hidrofobik sinyal peptid parçasını içerdiği, geri kalan 126 amino asitlik propeptidin de karboksil ucunda 28 amino asitli aktif parçayı taşıdığı gösterilmiştir. Atriumdan izole edilen ve en uzun peptid olan 126 amino asitlik kısmı depo edilen prohormon

olarak kabul edilmektedir⁽³²⁾. Son zamanlarda yapılan direkt zincir analizleriyle pro-ANP'nin gerçekten atrial miyositlerdeki sekretuar granüllerde bulunan tek form olduğu doğrulanmıştır⁽⁴⁰⁾. Böylece pro-ANP'nin 98. amino asidi olan Arg ile 99. amino asidi olan Ser arasındaki bağı proteolitik bir enzimle ayrılması sonucu 98 amino asitlik gamma - ANP ve aktif form olan 28 amino asitlik α ANP parçalarının oluştuğu bildirilmektedir⁽³²⁾. Eldeki veriler ANP nin salgılanmadan önce olgunlaşma sürecinin tamamlandığı^(40,41) ve böylece kandaki enzimlerle aktivasyona gerek kalmadığı görüşünü desteklemektedir⁽³²⁾.

ProANP geninin birinci kromozomun kısa kolu üzerinde bulunduğu belirtilmektedir⁽⁴²⁾. Son zamanlarda proANP geninin ventriküler miyositlerde de bulunabileceği gösterilmiştir^(43,44). ANP'nin ventriküler sentezinin ise fetal yaşam sırasında aktif olduğu ancak pratik olarak doğumda kaybolduğu bildirilmiştir⁽⁴³⁾.

2.2. ANP'İN SENTEZİ VE SEKRESYONU

Memeli atrium kardiyositlerinde bulunan ve endokrin hücrelere çok benzeyen granüllerin içerikleri ve etkileriyle ilgili değişik çalışmalar yapılmıştır^(3,19). Bu granüllerin sayısının direkt olarak organizmanın tuz yükü ve kan volümüyle ilişkili olduğu, sayıların adrenelektomide ve sodyum klorür alınmasında değiştiği tespit edilmiştir. Farelerde sıvı kısıtlanması ve sodyum eksikliğinin atrial hipergranülasyona yol açarken oral dezoksikortikosteron (2,5 mg/100g vücut ağırlığı/gün ve %2 oranında sodyum klorürün birlikte verilmesinin degranülasyona yol açtığı; sıvı kısıtlanmasında atrial granül sayısı ile hematokrit değerleri arasında da önemli ilişki olduğu gösterilmiştir⁽¹⁹⁾.

Granüller sağlıklı bir memelide yalnızca atriumlarda bulunmaktadır ve sağ atriumdaki konsantrasyonu sola göre 2 - 5 kat daha fazladır⁽⁴⁵⁾. İnsan atrium dokusundaki granüllerde bulunan α - human ANP, β - human ANP ve gamma - human ANP'nin molekül ağırlıklarının sırasıyla 3000, 6000 ve 14000 dalton olduğu belirtilmektedir⁽³⁹⁾. Atrium dokusunda bulunan ana formunun gamma - human ANP,

plazmadaki esas formunun ise α - human ANP olduğu anlaşılmış ve gerektiğinde atrial kardiyositler tarafından egzozitos ile salınarak koroner sinüs yoluyla dolaşıma katıldığı gösterilmiştir^(5, 47). Atrium duvarının gerilmesi gibi uygun bir uyarı geldiğinde hücre içerisindeki ANP₁₋₁₂₆'nın bir membran proteazı ile Arg₉₈ - Ser₉₉ amino asitleri arasındaki bağdan ayrıldığı belirtilmektedir^(32,40). Bu ayrılmanın kesin olarak nasıl ve hangi enzimle oluştuğu bilinmemekle birlikte plazma kallikreini ve trombini gibi bazı proteazlarca oluşturulabileceği izole perfüze kalp deneylerinde gösterilmiştir⁽⁴⁰⁾. Böylece ayrılıp dolaşıma salınan α - hANP'nin koroner sinüsteki konsantrasyonu periferel vendekinden 3 ile 10 kat daha yüksek bulunmuştur⁽⁵⁾. Sonuçta ANP'nin atriumdan salgılandığı ve dolaşımda bulunan bir hormon olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular kalbin sadece bir pompa organı değil, aynı zamanda bir endokrin organ olduğunu göstermektedir^(5,6).

ANP'nin salınımı için nöral bir uyarının gerekip gerekmediği bilinmemektedir^(49,50). Genel olarak ANP'nin salınımı için atrial gerilme reseptörlerinin uyarılmasının gerekli olduğu kabul edilmektedir^(3,51). Bu gerilme direkt mekanik olarak^(10,51) ya da yüksek perfüzyon basıncına^(10,52), akut volüm genişlemesine⁽³⁾ bağlı olarak gelişebilir. Yapılan çalışmalarda ANP'nin plazma seviyesi ile sağ ve sol atrium basıncı arasında yakın ilişki olduğu, atrium basıncı arttıkça salınımının da arttığı gösterilmiştir^(6,11,16,47,53-55). Atrium basıncının kendisinden çok atrial transmural gerilmenin esas faktör olduğu belirtilmektedir^(54,56).

Weil ve arkadaşları⁽⁵⁷⁾ ANP'nin yaş ve cinsiyete göre farklılık göstermeden yenidoğan döneminden sonra sabit kaldığını belirtmektedirler. Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda da sağlıklı bireylerde ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda ANP sekresyonunun diurnal değişiklikler gösterdiği, plazma konsantrasyonlarının saat 04.00 de en yüksek, 16.00 da en düşük düzeylerde olduğu saptanmıştır^(58,59).

2.3. ANP'İNİN BİYOLOJİK ETKİLERİ

ANP'nin biyolojik etkilerini hücresele düzeyde siklik 3', 5' - guanozin monofosfat (cGMP)'i, aktive ederek yaptığı belirtilmektedir⁽⁶⁰⁾. ANP'nin bağlanma bölgeleri saşırtıcı oranda yaygın olduğu halde ancak aşağıda belirtilen organların ilişkili olduğu kesin olarak saptanabilmiştir^(32,61).

2.3.1. Böbrekler

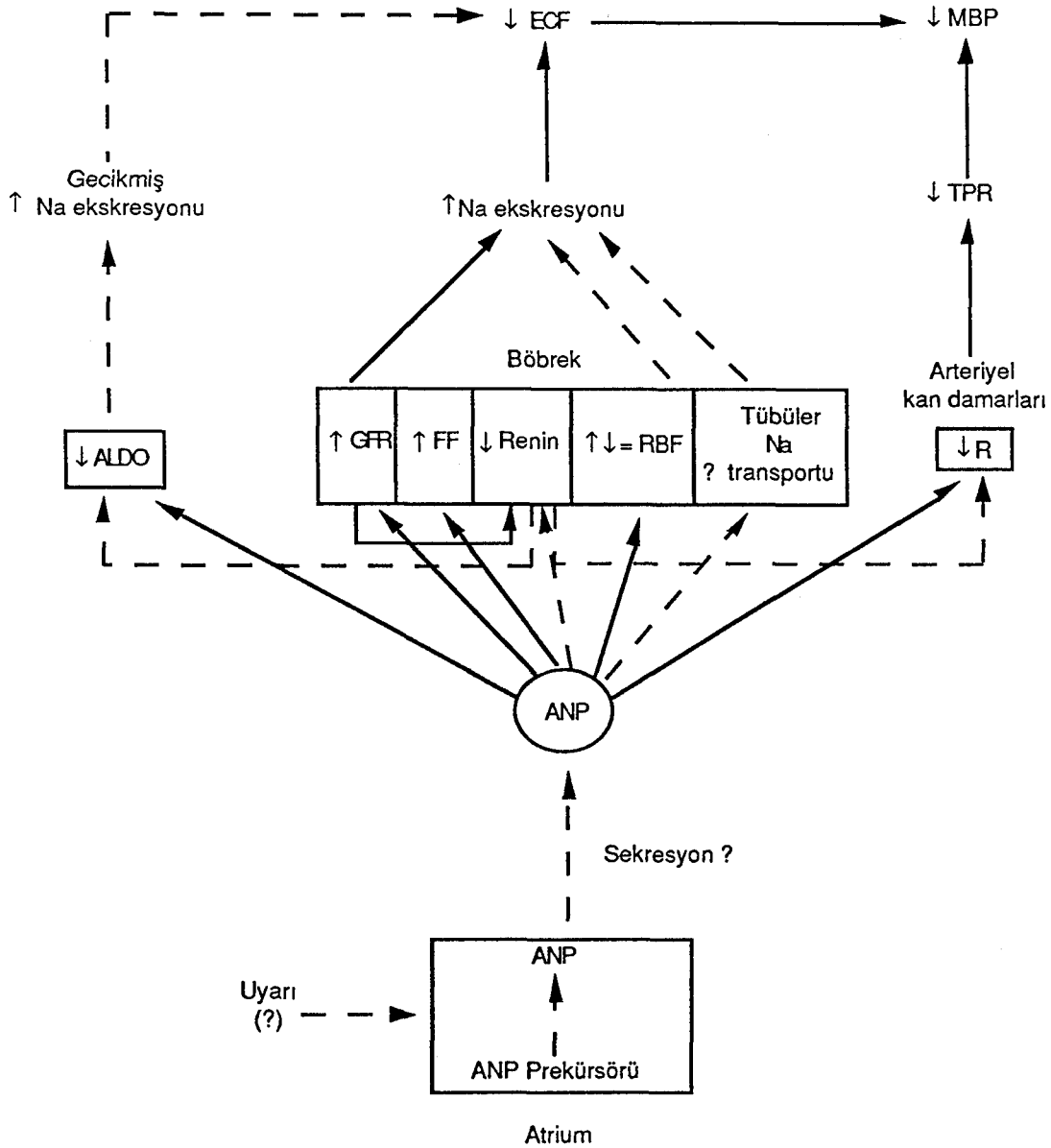
ANP'nin böbrekler üzerine olan en önemli etkisi glomerül filtrasyon hızı (GFR)'nda çabucak ortaya çıkan devamlı bir artış sağlamasıdır. Bu etkinin böbreğe gelen kan miktarında bir artış olmaksızın oluştuğu ve reversibl olduğu gösterilmiştir^(20,21,62). ANP'nin GFR'ı arttırıcı etkisi glomerül kapiller basıncında yükselmeye neden olan ve hafif bir efferent daralmayla birlikte ortaya çıkan afferent dilatasyona bağlıdır^(20,63-65). ANP'nin, böbrek içersindeki kan akımının artmasına ve papilladaki üre konsantrasyonunun azalmasına yol açtığı düşünülmektedir. Böylece kan akımının modüller bölgeye yönelmesi, papilla interstisyumundaki eriyik halde bulunan maddeleri temizleyerek natriürece katkıda bulunabilmektedir^(21,66,67).

ANP'nin natriürece yol açan mekanizması her ne kadar açık değilse de araştırmacıların çoğu sodyum pompasını direkt inhibe etmediğini, iç medulladaki toplayıcı kanallarda sodyum reabsorbsiyonunu inhibe ettiğini kabul etmektedir^(20,64,65,68). Ancak tek başına bu etki natriürezisi tam olarak açıklamaya yetmemektedir⁽²⁰⁾. Sağlıklı bireylere 100 µg α - human - ANP'nin intravenöz bolus şeklinde verilmesinden 30 dk sonra idrar sodyum ekskresyonunun 4 misli, idrar volümünün, kalsiyum, magnezyum ve fosfor ekskresyonunun da 2 misli arttığı saptanmıştır⁽⁶⁹⁾.

Spesifik ANP reseptörlerinin glomerüllerde, vasa rectada ve medüller toplayıcı kanallarda bulunduğu söylenmektedir^(39,45). ANP'nin oluşturduğu ve etkisinin bir göstergesi olarak kabul edilen cGMP üretiminin artması da nefronda benzer bir dağılım göstermektedir^(70,71).

İleri derecede böbrek yetmezliği olan çocuklarda dializ öncesi ANP düzeyleri sağlıklı çocuklara ve kronik böbrek hastalığı olup hipervolemisi olmayanlara göre önemli oranda yüksek bulunmuştur. Bu yükselmeye en önemli uyarının sıvı hacminin genişlemesi olduğu bildirilmektedir(72).

Bugüne kadar yapılan çalışmalardan elde edilen bilgilere göre ANP'nin temel etkilerinin özeti Şekil 4'de görülmektedir(21).



Şekil 3: Dışarıdan verilen ANP'nin bazı temel etkilerinin özeti. Kısaltmalar: ALDO, aldosteron; GFR, glomerül filtrasyon hızı; FF, filtrasyon fraksiyonu; RBF, renal kan akımı; R, vasküler tonus; TPR, total periferel rezistans; MBP, ortalama arteriyel kan basıncı; ECF, ekstrasellüler sıvı volümü.

Özet olarak ANP, böbrek kan akımını arttırmadan GFR'nı, natriürezisi, diürezisi ve kaliürezisi artırma özelliklerine sahiptir. Ayrıca ANP, kan basıncını azaltır, renin ve aldosteron sekresyonunu önleyerek kan seviyelerini düşürür⁽²³⁾.

2.3.2. Kan Damarları

ANP'nin damar düz kas hücrelerindeki spesifik reseptörlere bağlanarak damarı genişlettiği kabul edilmektedir^(23,73,74). Bu vazodilatasyon plazmada ve damar düz kaslarında cGMP artışıyla birlikte ortaya çıkmaktadır^(32,60,61,75). cGMP artışı fosfodiesteraz inhibisyonundan çok guanilat siklazın doğrudan aktivasyonu sonucu meydana gelmektedir. Bu nedenle cGMP bu hormonun etkisinin bir göstergesi olabilir⁽⁷⁵⁾.

ANP vasküler etkisinde bazı damar yataklarına seçici davranmaktadır. *Invivo* olarak en belirgin değişiklikler böbrekler ve splanknik kan akımında görülmüştür^(75,76). Kan basıncını düşürürken periferik rezistansı azaltmadaki rolü ile ilgili veriler tartışmalıdır. Bazıları kardiyak output'u (CO) azaltmasının daha önemli olduğuna inanmaktadır⁽⁷⁷⁾. Bu etkinin direkt kardiyoinhibitör etkiden çok venöz dönüşü azaltmasına bağlı olduğu belirtilmektedir⁽³²⁾. ANP aynı zamanda kapiller permeabilite üzerine etki ederek intravasküler mesafeden ekstravasküler alana sıvı geçmesine neden olmaktadır. Bu nedenle ANP farmakolojik dozda oldukça etkili hipotansif bir ajan olduğu halde asıl etkisinin kan basıncını dengelemekten ziyade dolaşımdaki kan volümünü düzenlemek ve kalbi volüm yüklenmesine karşı korumak şeklinde düşünülmüştür^(32,66). Bununla birlikte son zamanlarda insanlarda normalin üst sınırını aşmayan dozda ANP'nin direkt vazodilatatör etkisi gösterilmiştir⁽²⁶⁾.

2.3.3. Adrenal Korteks

ANP'nin kortikal hücreler tarafından aldosteronun sentez ve salgılanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir⁽⁷⁸⁾. Aldosteron üzerine olan bu etkisinin muhtemelen

direkt reseptör aracılığı ve renin inhibisyonu yoluyla iki şekilde olduğu düşünülmektedir⁽⁷⁹⁾.

2.3.4. Santral Sinir Sistemi

ANP'nin santral sinir sisteminde bağlanma yerleri gösterilmiş olup güçlü bir nöromodülatör etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Özellikle ilgili nöronların esas olarak kardiyovasküler regülasyon bölgelerinde lokalize oldukları saptanmıştır⁽⁸⁰⁾. Vazopressin salınımını inhibe eden ANP'nin kan - beyin bariyerindeki kapiller endoteli ve koroid plexus epitelinde reseptörleri gösterilmiş ve bu bölgelerde guanilat siklaz aktivitesi saptanmıştır⁽⁴⁸⁾.

Çeşitli hastalık durumlarıyla ANP arasındaki ilişkiye bu güne kadar yapılan birçok çalışmayla ışık tutulmuştur. Paroksizmal atrial taşikardi nöbetlerinde plazma ANP düzeylerinin belirgin şekilde yükseldiği, bu yükselmenin kalp hızı ile değil atrium basıncıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir^(39,81,87).

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda plazma ANP seviyelerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve kan basınçları kontrol altına alındığında kontrollerin seviyelerine düştüğü saptanmıştır^(82,83). ANP düşük reninli hipertansiyonda daha yüksek olmaya eğilimlidir⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾. Esansiyel hipertansiyonda ANP infüzyonuna karşı oluşan natriüretik cevap daha fazladır ancak kan basıncındaki düşme normal bireylere göre daha kısa sürmektedir⁽⁸⁸⁾.

Ascitli hastalarda normal⁽⁸⁹⁾, hafif yüksek⁽⁹⁰⁾ ve belirgin derecede yüksek⁽⁹¹⁾ ANP değerleri rapor edilmiştir. Ekstrasellüler sıvı artışına rağmen bazı hastalarda ANP sekresyonunda önemli bir artış olmayışı, atrial basıncın temel uyarı olduğu görüşünü desteklemektedir^(32,90).

2.4. KALP HASTALIKLARI VE ANP

ANP nin kalp hastalıklarında önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Atrial gerilme, volüm artışı ve yüksek sodyum durumlarında ANP'nin dolaşıma salınımı artmaktadır⁽⁴⁾. Konjestif kalp yetmezliğinde preload'un yükselmesine bağlı olarak ANP salınımının arttığı bildirilmektedir. Yetmezliğin derecesine paralel olarak yükselen plazma ANP seviyelerinin tedavi sonunda normal düzeylere düştüğü gösterilmiştir^(6,34,47,53,55). Gönüllülere total 110 - 125 µg sentetik ANP 30 dakikadan uzun sürede infüze edildiğinde elde edilen plazma ANP değerlerinin ağır konjestif kalp yetmezliğindeki değerlere benzediği saptanmıştır⁽⁴⁾.

Plazma ANP düzeyleri sağ ve sol atrium basıncı ile yakından ilişkili bulunmuştur^(93,94). Yetmezliğe giren kalpte ANP'nin atriumlar tarafından yapımının hızlandığı gösterilmiştir⁽⁸¹⁾. Böylece Volüm artışına bağlı olarak ANP'nin salınımının arttığı düşünülmektedir^(32,95).

Konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda da plazma ANP düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır. Yine burada sorumlu mekanizma sağ ve sol atrium basınç artışı ve duvar gerilimi olarak düşünülmektedir^(10,93). Sekresyon artışı yanında aynı zamanda ANP'nin atriumdaki biyosentezinin de arttığı gösterilmiştir. Bu artış doğumdan itibaren oluşan basınç veya volüm yüküne karşı kompensatuar bir cevap olarak gelişmektedir⁽⁶⁾.

2.5. KALP HASTALIKLARI VE EKOKARDİOGRAFI

Ekokardiografi, yüksek frekanslı ses dalgaları kullanılarak kalbi ve büyük damarları görünebilir hale getiren, invazif olmayan çok değerli bir tanı yöntemidir^(14,96-100). M - mode ekokardiografi ile boşlukların sadece tek planda ölçümleri yapılabilmekte, iki boyutlu teknikle ise kalbin birçok pencereden değerlendirilmesi mümkün olabilmektedir. Bu yöntemle kalp boşluklarının genişlik, uzunluk, alan ve hacimleri ölçülerek hesaplanabilir^(97,98). Son on yılda Doppler ve renkli akım ekokardiografide önemli aşamalar kaydedilmiştir⁽¹⁴⁾.

Volüm yüklenmesi durumlarında ve diğer KKH'nda kalp boşluklarının ölçümlerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde farklılıklar gösterdiği saptanmıştır^(99,101-103). Bommer ve arkadaşları⁽¹⁰⁰⁾ sağ ventrikül ve sağ atrium alan ölçümlerinin; kavite büyümelerinin değerlendirilmesinde tek lineer boyuttan daha değerli olduklarını göstermişlerdir. ASD'li hastalarda sağ ventrikül ve sağ atrium alanlarının volüm yüklenmesini yansıtabileceği ve çocuklarda sağ ventrikül alanının aynı zamanda ventrikülün volümünü de gösterebileceği kabul edilmektedir⁽⁹⁷⁾. Sağ ventrikül volümünün iki boyutlu ekokardiografi ile Simpson yöntemine göre belirlenmesinin klinik değerlendirmede yararlı olduğu ve anjiyografik verilerle önemli korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir⁽⁹⁸⁾.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na 1 Kasım 1990 - 1 Nisan 1991 tarihleri arasında başvurarak KKH tanısı alan 25 hasta ve kontrol grubu olarak 7 sağlıklı çocukta yapıldı.

Hastaların 12'si erkek, 13'ü kız olup yaşları 3 - 216 ay arasında değişiyordu. Ortalama yaş 46.44 ± 10.52 ay idi. KKH tanısı öykü, fizik inceleme, teleradyogram, elektrokardiografi (EKG), ekokardiografi (EKO) ve kalp kateterizasyonu yapılarak konuldu. KKH olan çocukların 7'sinde atrial septal defekt (ASD), 3'ünde patent ductus arteriosus (PDA). 2'sinde ventriküler septal defekt (VSD) + PDA + pulmoner hipertansiyon (PHT), birinde PDA + PHT, birinde VSD + mitral yetmezliği (MY) + PHT, birinde ASD + PDA + PHT, 2'sinde büyük damarların transpozisyonu (BDT), 2'sinde komplet atrioventriküler kanal (A - V kanal) defekti, birinde mitral darlığı (MD) + aort yetmezliği (AY), 3'ünde Fallot tetralojisi (TOF), birinde dilate kardiyomyopati (KMP) ve birinde de aort darlığı (AD) vardı (Tablo I). Kalp yetmezliği olan hastalar digital ve diüretik alıyordu.

Hastalar pulmoner arter basıncına göre 2 gruba ayrıldı. Pulmoner arter ortalama basıncı 20 mmHg ve üzerindeki PHT olanlar, 20 mmHg altındaki de PHT olmayanlar şeklinde ayrıldığında PHT olanlar 11 hastadan, PHT olmayanlar ise 14 hastadan oluşmaktaydı. Ayrıca hastalar tanılarına ve kalp yetmezliği olup olmamasına göre de gruplandırıldı. Kalp yetmezliği tanısı fizik inceleme ve laboratuvar bulgularına göre konuldu.

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunda öykü ve fizik inceleme ile birlikte tam kan sayımı, idrar tetkiki, teleradyogram, EKG, EKO yapıldı. Kan üre nitrojeni, kreatinin, sodyum, potasyum ve kan şekeri çalışılarak ANP yi etkileyecek herhangi bir hastalığın olmadığı belirlendi. Başka hastalığı olanlar çalışma kapsamına alınmadı.

Tablo I : Hastaların tanılarına göre gruplandırılması

TANILAR	Ortalama yaş (ay)	Kız	Erkek	Toplam
ASD	96,0	1	6	7
PDA	19,3	2	1	3
VSD+PDP+PHT	5,0	2	-	2
PDA+PHT	4,0	1	-	1
VSD+MY+PHT	48,0	1	-	1
ASD+PDA+PHT	10,0	1	-	1
Transpozisyon	7,5	1	1	2
A - V Kanal	14,5	1	1	2
MD+AY	132,0	-	1	1
TOF	26,3	2	1	3
KMP	3,0	1	-	1
AD	96,0	-	1	1
TOPLAM	46,44	13	12	25
KONTROL	79,2	3	4	7

3.1. KALP KATETERİZASYONU

KKH olan çocuklar ailelerinden gerekli izin alındıktan sonra tanı ve tedavi yaklaşımının belirlenmesi amacıyla kardiyak kateterizasyona alındı. Bunun için hastalar 6 - 12 saat kadar aç bırakıldı. İşlemden yaklaşık 30 dakika ve plazma ANP için kan örneklerinin alınmasından 60 - 90 dakika önce Ketamin hidroklorür (Parke - Davis, Eczacıbaşı) ile anestezi uygulandı.

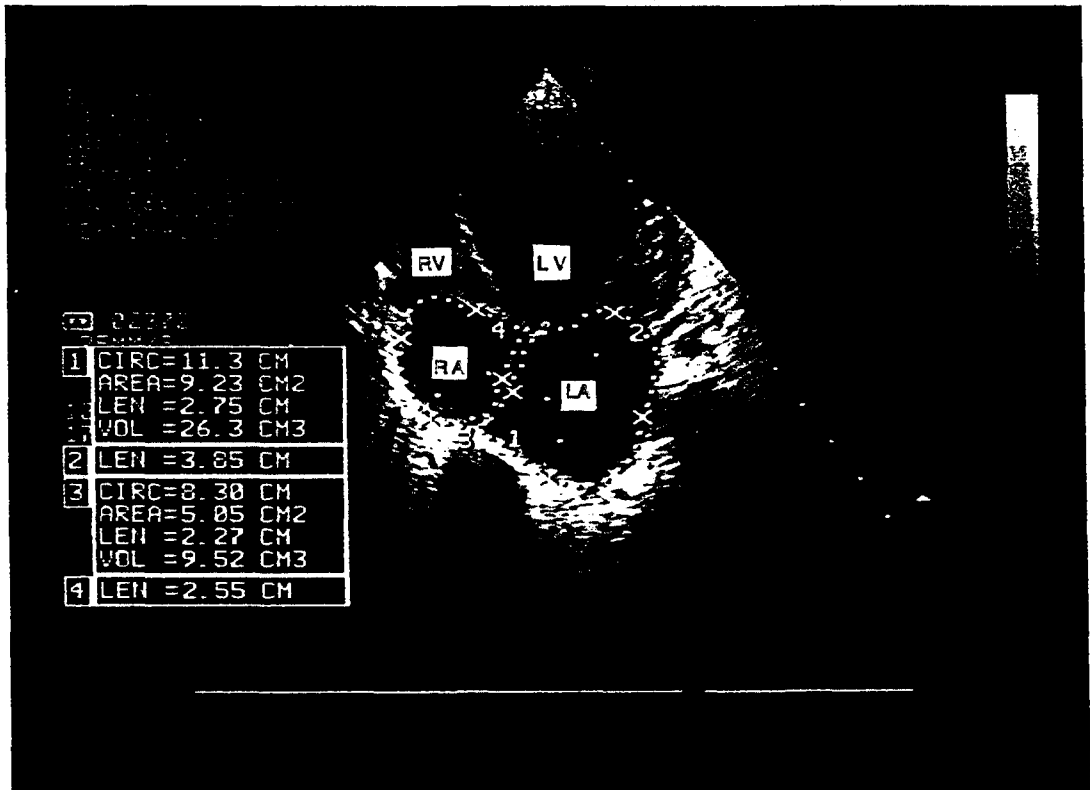
Kateterizasyonda kalp boşluklarının ve büyük damarların basınçları ölçüldü, pulmoner ve sistemik kan akımları (sırasıyla Qp ve Qs) hesaplamalarında kullanılmak üzere oksijen saturasyon düzeyi için boşluklardan kan örnekleri alındı. Qp ve Qs değerleri hesaplandı^(14,104).

3.2. KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI

Plazma α - ANP konsantrasyonlarının ölçümü için hastalardan kateterizasyon sırasında kan örnekleri alındı. Örnekler opak madde enjeksiyonundan önce ve basınç ölçümlerinden hemen sonra sağ ventrikül ve femoral venden alındı. Hastaların hepsi yatar pozisyonda idi. Kan alma işlemi sırasında hepsinde nabız sayımı yapılarak kaydedildi. Kontrol grubundakilerin kan örnekleri yine çocuklar yatar pozisyonda ve rahat iken, nabız sayımı yapılarak alındı. Numuneler, içlerinde 1 ml kan başına 1 mg etilendiamintetraasetik asit (EDTA) (SERVA Feinbiochemica Heidelberg/ New York) ve yine 1 ml kan başına 1000 Kallikrein inaktivatör ünitesi olacak şekilde aprotinin (Trasylol - Bayer Leverkusen) konulmuş ve soğutulmuş disposable polistiren tüplere alınarak hemen +4 °C de 2000 g de 30 dakika süreyle santrifüj edildi. Plazma ayrılarak polipropilen tüplere alındı ve ekstraksiyon işlemi yapılana kadar -30 °C de saklandı.

3.3. EKOKARDİOGRAFI

Hastalarda ekokardiografi çalışması kateterizasyondan 1 gün sonra yapıldı. Hastaların yatar pozisyonda iken apikal dört boşluk pozisyonunda sağ atriumun çevresi (RAC), alanı (RAA), çapları (RAL) ve hacmi (RAV) ile sol atriumun çevresi (LAC), alanı (LAA), çapları (LAL) ve hacmi (LAV) ölçülüp vücut yüzeyine bölünen değerler kaydedildi. Ölçümler Hawlett Packard Sonos 1000 model renkli akım ekokardiografi aletiyle 2,5 ve 3,5 megahertz'lik transducer kullanılarak yapıldı. Apikal dört boşluk görüntüsü, hasta sol lateral decubitus pozisyonunda ve başı hafif kalkık iken alındı. Transducer hastanın sağ omuzuna yöneltilerek maksimal kardiyak impuls noktasında tutuldu. Görüntüler, soldaki yapılar gözleyen sağında olacak şekilde EKO cihazının hafızasına ya da cihazın Panasonic AG - 6200 marka video teybine kaydedildi. Bu görüntüler monitörde izlenerek en iyi görüntünün ventrikül end sistolünde durduruldu. Atriumların sınırları, alanları ve lineer ölçümleri sonik işaretleme özelliğine sahip görüntü analizeri (digital computer) ile yapıldı.



Şekil 4: Ekokardiografik ölçüm örneği

RA: Sağ atrium, RV: Sağ ventrikül, LA: Sol atrium, LV: Sol ventrikül

Tüm ölçümler aynı kişi tarafından, bazen ayrı zamanlarda bir kaç kere tekrarlanarak, en iyi görüntü elde edildiğinde kaydedilip değerlendirmeye alındı. Ventrikül end sistolünde durdurulan görüntülerde atriumların çevresi noktasal işaretlerle belirlendikten sonra sağ atrium için uzun çap, triküspit kapağın ortasından sağ atriumun üst duvarına kadar, kısa çap da interatrial septumdan sağ atriumun sağ kenarına kadar en uzak noktalardan ölçüldü. Sol atrium için uzun çap, mitral kapağın ortasından sol atriumun üst duvarına kadar, kısa çap da interatrial septumdan sol atriumun sol kenarına kadar yine en uzak noktalardan ölçüldü. Bu ölçümler yapıldıktan sonra digital computer ile hesaplanan hacimler ekranda izlenerek vücut yüzeyine bölünüp kaydedildi.

3.4.PLAZMA ANP KONSANTRASYONLARININ ÖLÇÜLMESİ(3,32,107,121,122).

3.4.1. Plazmanın ekstraksiyonu

EDTA'lı plazmadan α - hANP'nin ekstraksiyonu SepPak C₈ kolonları (Amprep 100 mg C₈ minicolumns Code RPN 1902 Amersham - İngiltere) kullanılarak literatürde belirtildiği şekilde gerçekleştirildi. Bunun için kolonlar önce 2 ml saf methanol ve bunu takiben 2 ml deiyonize su ile yıkandı. Sıvılar kolondan 5 ml/dk'dan daha yavaş bir hızda geçirildi. Kolonların kurumasına izin verilmeden, daha önceden 0,25 ml 2M HCl ile asidifiye edildikten sonra santrifüj edilmiş 1ml plazma kolona yüklenerek aynı hızda basınç uygulanarak geçirildi. Bundan sonra kolon 5 ml deiyonize su + 0,1 % (v/v) trifluoroasetik asit (TFA) (5 ml deiyonize su + 5 μ l %100 TFA) ile yıkandı. bu aşama da dahil olmak üzere kolondan geçen tüm maddeler atıldı. Daha sonra kolon 4 ml %60 acetonitrile in sudaki çözeltisi + 0,1 % (v/v) TFA (4 ml %60 acetonitrile + 4 μ l %100 TFA) ile yıkanarak bu son 4 ml'lik eluent polipropilen tüpte toplandı. Nitrojen gazı altında, basıncı tüpteki sıvıyı köpürtmeyecek şekilde ayarlanıp 37 °C benmaride tamamen kurutularak liyofilize edildi. Bundan sonra Liyofilize olmuş plazmadaki α - hANP konsantrasyonları radioimmunoassay (RIA) yöntemiyle ölçüldü.

3.4.2.2. Gün

pH'sı 7.2 olan ve 0,1 % (w/v) azide içeren 0,025 M fosfat tamponu içersindeki (3 - [¹²⁵I] iodotyrosyl²⁸) α - ANP (Tracer) hazırlandı. 24 saat inkübe edilen tüpler +4 °C'den alındı. TC tüpleri dahil bütün tüplere bu hazırlanan Tracer solusyonundan 100'er μ l konuldu. Tüpler iyice karıştırıldı. TC tüpleri sayım için ayrıldı. Diğer tüpler ise +4 °C de 24 saat süreyle ağızları kapalı halde inkübe edildi.

3.4.2.3. Gün

Amerlex - M ikinci antikor şişesi; içindeki miyar homojen hale getirilene kadar dikkatlice karıştırıldı. TC tüpleri hariç diğer tüplerin herbirine 250 μ l konulup 10 dakika süreyle oda ısısında inkübe edildi. Oda ısısında 3500 g'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra tüpler ters tutularak süpernatant döküldü. Ters tutulan tüpler absorban bir yastıkcık dokusu üzerine yerleştirilip 5 dakika kuruması sağlandı.

Önce standard tüpler çift sayım şeklinde bilgisayara bağlı berthold LB 2102 Multi - crystal gamma counter ile otomatik olarak 60 saniye süreyle okunup değerlendirildi. Bundan sonra numuneler yine çift sayım şeklinde en az 60 saniye süreyle okundu. Okunan bu radyoaktivite değerlerinin ortalaması alınıp numunelerin ortalama α - ANP değeri olarak belirlendi.

Verilerin istatistiksel analizlerinde basit korelasyon analizi, çoklu regresyon analizi, aşamalı (stepwise) regresyon analizi ve varyans analizi kullanıldı. Ortalama değerler standard hata ile verildi, P değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi⁽¹²³⁾.

4. BULGULAR

Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na 1 Kasım 1990 - 1 Nisan 1991 tarihleri arasında başvurarak KKH tanısı alan 25 hasta ve kontrol grubu olarak alınan 7 sağlıklı çocuk araştırıldı.

Hastaların yaş ve cinse göre dağılımı incelendiğinde olguların çoğunun 0 - 2 yaş grubunda bulunduğu (%56) ve kızların çoğunluğu oluşturduğu, 3 - 6 yaş grubunda kız / erkek oranının eşit olduğu ve olguların %24'ünü oluşturduğu, 7 - 18 yaş grubunda ise olguların %20'sinin bulunduğu ve hepsinin erkek olduğu saptandı. Kontrol grubunda ise olguların çoğunluğu (%57.1) 3 - 6 yaş grubunda olup kız ve erkek sayısı eşitti (Tablo II).

Tablo II: Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinse göre dağılımı

Yaş Grubu	HASTA				KONTROL			
	Kız	Erkek	Toplam	%	Kız	Erkek	Toplam	%
0 - 2 yaş	10	4	14	56	-	-	-	-
3 - 6 yaş	3	3	6	24	2	2	4	57,2
7 - 18 yaş	-	5	5	20	1	2	3	48,8
Toplam	13	12	25	100	3	4	7	100

4.1. KONJETİNAL KALP HASTALIKLARINDA PLAZMA ANP DÜZEYLERİ

Hastalarda yaş ortalaması 46.44 ± 10.52 ay, kontrol grubunda ise 79.28 ± 13.02 ay olduğu ve farkın önemli olmadığı görüldü ($p > 0.05$).

Plazma ANP düzeyleri hastalarda $3.03 - 91.70$ fmol/ml arasında olup ortalama 25.84 ± 5.39 fmol/ml iken kontrol grubunda $1.12 - 5.19$ fmol/ml arasında ve ortalama 2.86 ± 0.62 fmol/ml bulunarak farkın önemli olduğu saptandı ($p < 0.05$) (Tablo III).

Tablo III. Hasta ve Kontrol grubunda ANP düzeylerinin karşılaştırılması

	n	ANP DÜZEYİ	
		\bar{x}	S \bar{x}
Hasta	25	25,84	5,39
Kontrol	7	2,86	0,62

$$t=2.22$$

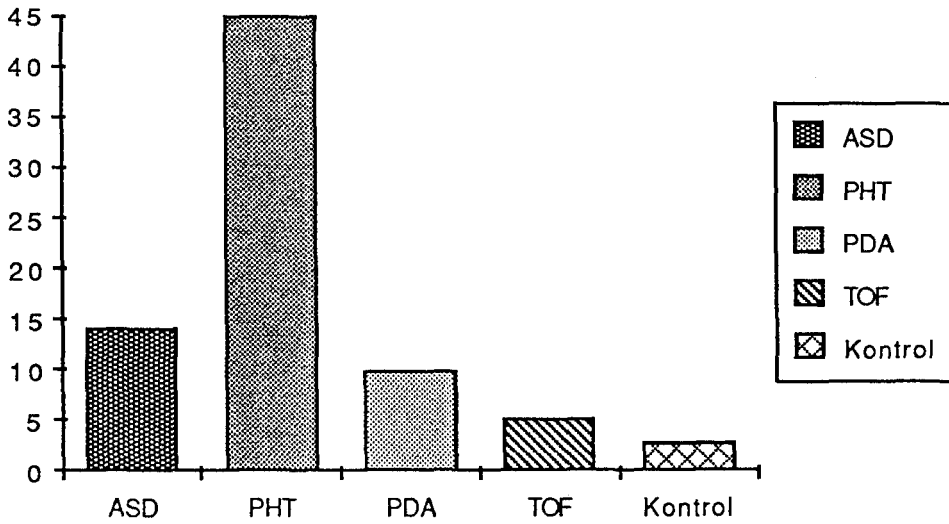
$$p<0.05$$

ANP düzeyleri tanı gruplarına göre incelendiğinde ASD'lilerde 14.13 ± 4.01 fmol/ml, PHT'lularda 44.94 ± 9.34 fmol/ml, PDA'lularda 9.87 ± 2.11 fmol/ml, TOF'lularda 5.26 ± 0.57 fmol/ml, kontrollerde de 2.86 ± 0.62 fmol/ml olduğu, en yüksek plazma ANP düzeyinin PHT'nda görüldüğü, farkın ASD ile PHT, PHT ile PDA, PHT ile TOF, TOF ile kontrol grupları arasında önemli ($p < 0.05$) iken ASD ile kontrol ve PDA ile kontrol grupları arasında çok önemli ($p < 0.01$); PHT ile kontrol grubu arasında ise ileri derecede önemli olduğu görüldü ($p < 0.001$) (Tablo IV)(Şekil 5). Geri kalan hastalıklar tek tek olup homojen bir grup oluşturmadıklarından değerlendirmeye katılmadı.

Tablo IV: Tanı gruplarında ANP düzeylerinin karşılaştırılması

ANP Düzeyi (fmol/ml)	GRUPLAR				
	ASD (n=3)	PHT (n=11)	PDA (n=4)	TOF (n=3)	Kontrol (n=7)
\bar{X}	14,13	44,94	9,87	5,26	2,86
$S_{\bar{X}}$	4,01	9,34	2,11	0,57	0,62

$p < 0.05$ $p < 0.05$ $p < 0.05$
 $p < 0.01$
 $p < 0.001$
 $p < 0.01$



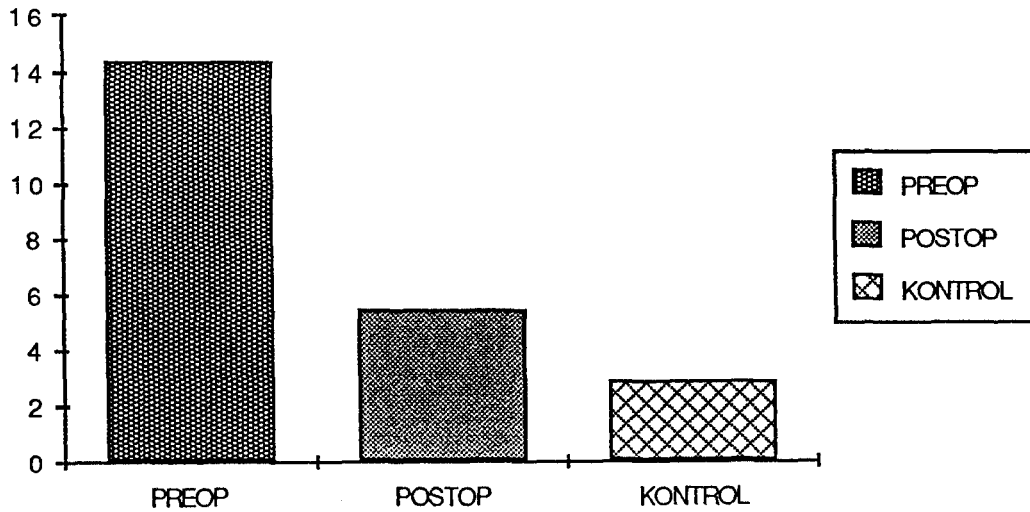
Şekil 5: Tanı gruplarında ANP düzeylerinin karşılaştırılması

4.1.1. Preoperatif ve Postoperatif ANP Düzeyleri

Hem preoperatif hem postoperatif dönemde ANP düzeyleri ölçülen 5 hastada değerler karşılaştırıldığında, preoperatif dönemde ANP 3.2 - 23.1 fmol/ml arasında ve ortalama 14.42 ± 4.51 fmol/ml iken postoperatif dönemde 2.5 - 13.89 fmol/ml arasında ve ortalama 5.48 fmol/ml bulundu. Preoperatif değerler postoperatif değerlere göre yüksekti ancak farkın önemsiz olduğu saptandı ($p > 0.05$) (Tablo V), (Şekil 6).

Tablo V. Hastalarda preoperatif ve postoperatif ANP değerlerinin karşılaştırılması

ANP Düzeyi (fmol/ml)	n	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	Karşılaştırma
Preoperatif	5	14,42	4,51	t=1,94 p>0,05
Postoperatif	5	5,48	2,13	



Şekil 6: Hastalarda preoperatif ve postoperatif ANP değerleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması

Postoperatif dönemde de araştırılan 5 hastanın ANP düzeylerinin operasyondan ne kadar süre sonra çalışıldığı tablo VI da görülmektedir. Olgu sayısının düşük olması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamamasına rağmen operasyondan 2 ay önce çalışılan ANP düzeyleri ortalamasının 8.76 fmol/ml den, 7.13 fmol/ml ye düşerek kontrol grubu değerlerinin üzerinde kaldığı, buna karşılık operasyondan 2 ay sonra çalışılanların ANP düzeyleri ortalamasının 22.9 fmol/ml den 3.00 fmol/ml ye düşerek normale döndüğü saptandı.

Tablo VI: Hastalarda preoperatif ve postoperatif ANP değerleri ile operasyondan sonra geçen süre

Hasta	Preoperatif ANP (fmol/ml)	Postoperatif dönem	Postoperatif ANP (fmol/ml)
1 - C.Y.	3,2	1 ay	4,6
2 - F.E.	19,3	1 ay	13,89
3 - E.K.	3,8	1,5 ay	2,9
4 - F.Ç.	22,7	2 ay	3,5
5 - Y.B.	23,1	5 ay	2,5

4.2. KONJENİTAL KALP HASTALIKLARINDA EKO VE ANP

Tablo VII de görüldüğü gibi hastalarda ANP ve EKO bulguları arasındaki korelasyon incelendiğinde yaş ile ANP arasında negatif yönde bir ilişki vardı ($p<0.05$). ANP ile RAA, RAV ve LAV arasındaki ilişkinin önemli ($p<0.05$), RAC, RAL, LAA, LAC ve LAL arasındaki ilişkinin ise daha önemli olduğu saptandı ($p<0.01$).

Tablo VII: Hastalarda ANP düzeyleri ve EKO bulgularının korelasyon katsayıları

	Yaş	ANP	RAA	RAV	RAC	RAL	LAA	LAV	LAC	LAL
Yaş	1,000									
ANP	- 0,403 *	1,000								
RAA	- 0,292	0,452 *	1,000							
RAV	- 0,082	0,501 *	0,205	1,000						
RAC	- 0,634 **	0,535 **	0,793 **	0,276	1,000					
RAL	- 0,689 **	0,595 **	0,765 **	0,190	0,930 **	1,000				
LAA	- 0,106	0,398 *	0,422 **	0,363	0,487 *	0,447 *	1,000			
LAV	- 0,159	0,496 *	0,423 **	0,729 **	0,572 **	0,529 **	0,454 *	1,000		
LAC	- 0,666 **	0,602 **	0,610 **	0,319	0,884 **	0,883 **	0,284	0,608 **	1,000	
LAL	- 0,647 **	0,593 **	0,605 **	0,357	0,869 **	0,879 **	0,611 **	0,587 **	0,883 **	1,000

* : $p<0.05$

** : $p<0.01$

Hasta grubunun tersine, kontrol grubunda ANP ile EKO bulguları arasındaki ilişki önemsiz bulundu ($p>0.05$) (Tablo VIII).

Tablo VIII: Kontrol grubunda ANP düzeyleri ve EKO bulgularının korelasyon katsayıları

	Yaş	ANP	RAA	RAV	RAC	RAL	LAA	LAV	LAC	LAL
Yaş	1,000									
ANP	0,366	1,000								
RAA	-0,200	-0,062	1,000							
RAV	-0,037	0,051	0,970 ^{**}	1,000						
RAC	-0,490	-0,045	0,907 ^{**}	0,823 [*]	1,000					
RAL	-0,752	-0,262	0,543	0,342	0,797 [*]	1,000				
LAA	-0,186	-0,434	0,433	0,303	0,441	0,554	1,000			
LAV	-0,009	-0,515	0,128	0,006	0,115	0,342	0,932 ^{**}	1,000		
LAC	-0,500	0,123	0,629	0,509	0,851 [*]	0,856 [*]	0,585	0,319	1,000	
LAL	-0,552	-0,535	0,244	0,039	0,426	0,778 [*]	0,872 [*]	0,819 [*]	0,635	1,000

* : $p<0.05$

** : $p<0.01$

Sağ atrium EKO bulguları değerlendirildiğinde, hastalarda RAA 15.49 ± 0.76 cm^2/m^2 , RAV 49.21 ± 11.05 cm^3/m^2 , RAC 19.94 ± 1.17 cm/m^2 ve RAL 6.51 ± 0.46 cm/m^2 iken kontrollerde RAA 9.94 ± 0.80 cm^2/m^2 , RAV 24.21 ± 3.84 cm^3/m^2 , RAC 13.44 ± 0.76 cm/m^2 ve RAL 3.55 ± 0.12 cm/m^2 bulunarak RAV dışındaki değerlerin gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği saptandı ($p < 0.01$) (Tablo IX)

Tablo IX. Olguların ANP düzeyleri ve sağ atrium EKO bulgularının karşılaştırılması

ANP ve EKO bulguları	HASTA		KONTROL		Karşılaştırma t, p değeri
	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	
ANP (fmol/ml)	25	25.84 ± 5.39	7	2.86 ± 0.62	t=2.22 p<0.05
RAA (cm^2 / m^2)	25	15.49 ± 0.76	7	9.94 ± 0.80	t=3.64 p<0.01
RAV (cm^3 / m^2)	25	49.21 ± 11.05	7	24.21 ± 3.84	t=1.17 p>0.05
RAC (cm / m^2)	25	19.94 ± 1.17	7	13.44 ± 0.76	t=2.85 p<0.01
RAL (cm / m^2)	25	6.51 ± 0.46	7	3.55 ± 0.12	t=3.38 p<0.01

Sol atriumun EKO bulguları karşılaştırıldığında hastalarda LAA 15.69 ± 1.66 cm^2/m^2 , LAV 32.33 ± 3.04 cm^3/m^2 , LAC 21.18 ± 1.98 cm^2/m^2 ve LAL 6.64 ± 0.65 cm^2/m^2 iken kontrollerde LAA 8.86 ± 0.50 cm^2/m^2 , LAV 18.68 ± 1.54 cm^3/m^2 , LAC 13.05 ± 0.41 cm^2/m^2 ve LAL 3.32 ± 0.22 cm^2/m^2 bulunarak gruplar arasındaki farkın önemli olduğu görüldü ($p < 0.05$) (Tablo X).

Tablo X. Olguların ANP düzeyleri ve sol atrium EKO bulgularının karşılaştırılması

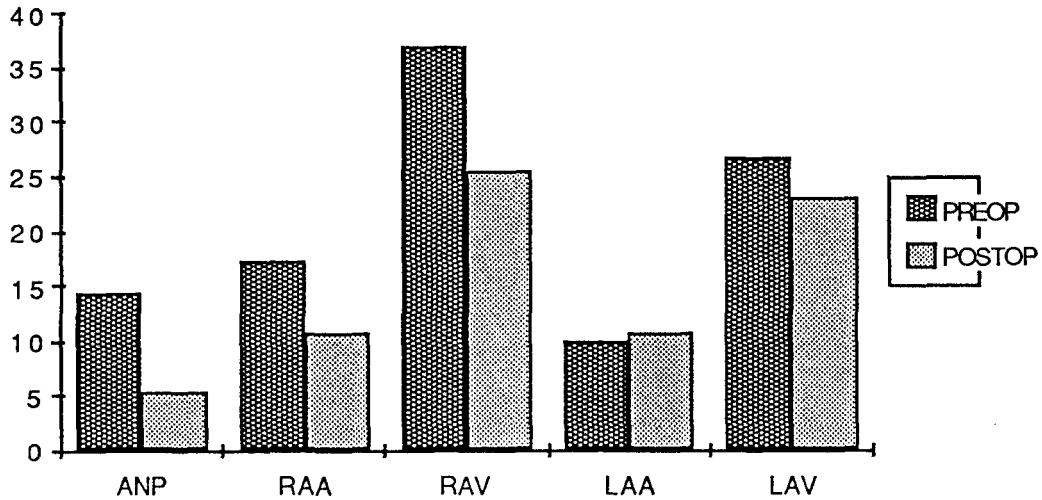
ANP ve EKO Bulguları	HASTA		KONTROL		Karşılaştırma t, p değeri
	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	
ANP (fmol/ml)	25	25.84 ± 5.39	7	2.86 ± 0.62	t=2.22 p<0.05
LAA (cm^2 / m^2)	25	15.69 ± 1.66	7	8.86 ± 0.50	t=2.13 p<0.05
LAV (cm^3 / m^2)	25	32.33 ± 3.04	7	18.68 ± 1.54	t=2.32 p<0.05
LAC (cm^2 / m^2)	25	21.18 ± 1.98	7	13.05 ± 0.41	t=2.13 p<0.05
LAL (cm^2 / m^2)	25	6.64 ± 0.65	7	3.32 ± 0.22	t=2.64 p<0.05

ANP ve EKO bulgularının preoperatif ile postoperatif değerleri karşılaştırıldığında, 5 hastanın preoperatif düzeyleri 14.42 ± 4.51 fmol/ml iken postoperatif 5.48 ± 2.13 fmol/ml, preoperatif RAA 17.29 ± 4.0 cm^2/m^2 iken postoperatif 10.82 ± 0.63 cm^2/m^2 , preoperatif RAV 37.03 ± 6.0 cm^3/m^2 iken postoperatif 25.57 ± 1.56 cm^3/m^2 , preoperatif LAA 9.96 ± 1.0 cm^2/m^2 iken postoperatif 10.83 ± 1.42 cm^2/m^2 , preoperatif LAV 26.70 ± 2.0 cm^3/m^2 iken postoperatif 23.25 ± 2.47 cm^3/m^2 bulunarak tüm değerler için farkın önemsiz

olduğu görüldü ($p>0.05$) (Tablo XI) (Şekil 7).

Tablo XI. Preoperatif ile Postoperatif ANP ve EKO bulgularının karşılaştırılması

ANP ve EKO Bulguları	PREOPERATİF		POSTOPERATİF		Karşılaştırma t, p değeri
	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	
ANP (fmol/ml)	5	14.42±4.51	5	5.48±2.13	t=1.94 p>0.05
RAA (cm^2 / m^2)	5	17.29±4.00	5	10.82±0.63	t=1.46 p>0.05
RAV (cm^3 / m^2)	5	37.03±6.00	5	25.57±1.56	t=2.11 p>0.05
LAA (cm^2 / m^2)	5	9.96±1.00	5	10.83±1.42	t=0.54 p>0.05
LAV (cm^3 / m^2)	5	26.70±2.00	5	23.25±2.47	t=1.00 p>0.05



Şekil 7: Preoperatif ve postoperatif ANP ile EKO bulgularının karşılaştırılması

4.3. KONJENİTAL KALP HASTALIKLARINDA ANP VE HEMODİNAMİ

Hastalarda ANP düzeyi ile hemodinamik bulgular karşılaştırıldığında, ANP nin RAP ve RVP ile olan ilişkisinin önemli ($p<0.01$), PAP ve Q_p/Q_s arasındaki ilişkisinin ise önemsiz olduğu saptandı ($p>0.05$) (Tablo XII).

Tablo XII. Hastalarda ANP ile kateter bulgularının korelasyon katsayıları (n=17)

	ANP	RAP	RVP	PAP	Q_p/Q_s
ANP	1,000				
RAP	0,646 ^{**}	1,000			
RVP	0,685 ^{**}	0,636 ^{**}	1,000		
PAP	0,436	0,466	0,651 ^{**}	1,000	
Q_p/Q_s	-0,065	-0,161	-0,030	0,088	1,000

* : $p<0.05$

** : $p<0.01$

4.4. PULMONER HİPERTANSİYON VE ANP

PHT olanlarda plazma ANP düzeyleri 44.94 ± 9.34 fmol/ml iken PHT olmayanlarda 10.83 ± 1.97 fmol/ml bulunarak farkın çok önemli olduğu saptandı ($p<0.01$) (Tablo XIII).

Eko bulguları karşılaştırıldığında PHT'lularda RAC, RAL ve LAC sırasıyla 22.41 ± 2.23 cm^2/m^2 , 7.67 ± 0.82 cm/m^2 , 25.29 ± 3.74 cm/m^2 iken PHT olmayanlarda bu değerlerin 17.05 ± 1.12 cm^2/m^2 , 5.31 ± 0.42 cm/m^2 ve 17.14 ± 1.82 cm/m^2 olup farkın önemli olduğu ($p<0.05$); PHT olanlarda LAA ve LAL

sırasıyla $20.54 \pm 3.13 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, $8.55 \pm 1.01 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ iken PHT olmayanlarda sırasıyla $11.41 \pm 0.99 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, ve $4.95 \pm 0.66 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ bulunarak farkın çok önemli olduğu saptandı ($p < 0.01$) (Tablo XIII).

Tablo XIII. Pulmoner hipertansiyonda plazma ANP düzeyleri ve EKO bulgularının karşılaştırılması

ANP ve EKO Bulguları	PULMONER HİPERTANSİYONU OLAN (n=11)	PULMONER HİPERTANSİYONU OLMAYAN (n=14)	Karşılaştırma t, p değeri
	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	
ANP (fmol/ml)	44.94±9.34	10.83±1.97	t=3.99 p<0.01
RAA (cm^2/m^2)	16.54±1.20	13.76±0.97	t=1.81 p>0.05
RAV (cm^3/m^2)	60.03±24.83	37.88±3.91	t=0.99 p>0.05
RAC (cm^2/m^2)	22.41±2.23	17.05±1.12	t=2.86 p<0.05
RAL (cm^2/m^2)	7.67±0.82	5.31±0.42	t=2.70 p<0.05
LAA (cm^2/m^2)	20.54±3.13	11.41±0.99	t=3.06 p<0.01
LAV (cm^3/m^2)	34.50±6.49	29.76±2.61	t=0.73 p>0.05
LAC (cm^2/m^2)	25.29±3.74	17.14±1.82	t=2.09 p<0.05
LAL (cm^2/m^2)	8.55±1.01	4.95±0.66	t=3.07 p<0.01

Pulmoner hipertansiyonda kateter bulguları karşılaştırıldığında Tablo XIV'de görüldüğü gibi RAP PHT olanlarda $6.00 \pm 0.42 \text{ mmHg}$ iken PHT olmayanlarda $3.83 \pm 0.49 \text{ mmHg}$; RVP PHT olanlarda $33.40 \pm 3.64 \text{ mmHg}$ iken PHT olmayanlarda $16.91 \pm 3.26 \text{ mmHg}$ bulunarak farkın her iki değer için önemli olduğu saptandı

($p < 0.01$) (Tablo XIV).

Tablo XIV. Pulmoner hipertansiyonda kateter bulgularının karşılaştırılması

Kateter Bulguları	PULMONER HİPERTANSİYONU OLAN (n=11)	PULMONER HİPERTANSİYONU OLMAYAN (n=14)	Karşılaştırma t, p değeri
	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	
RAP (mmHg)	6.00±0.42	3.83±0.49	t=3.03 p<0.01
RVP (mmHg)	33.40±3.64	16.91±3.26	t=3.16 p<0.01
PAP (mmHg)	35.88±4.61	15.00±0.53	t=4.29 p<0.001

4.5. KALP YETMEZLİĞİ VE ANP

Kalp yetmezliği tanısı konulan 10 hasta ile kalp yetmezliği olmayan 15 hastanın yaşları sırasıyla 12.20 ± 4.41 ay ve 69.26 ± 14.66 ay olup farkın çok önemli olduğu ($p < 0.01$), ANP düzeylerinin de kalp yetmezliği olanlarda 46.56 ± 10.16 fmol/ml iken yetmezliği olmayanlarda 12.02 ± 2.23 fmol/ml bulunarak farkın çok önemli bulunduğu saptandı ($p < 0.01$) (Tablo XV).

Tablo XV. Kalp yetmezliğinde yaş ve ANP düzeylerinin karşılaştırılması

	KALP YETMEZLİĞİ OLAN (n=10)	KALP YETMEZLİĞİ OLMAYAN (n=15)	Karşılaştırma t, p değeri
	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	
Yaş (ay)	12.20±4.41	69.26±14.66	t=3.09 p<0.01
ANP (fmol/ml)	46.56±10.16	12.02±2.23	t=3.99 p<0.01

Kalp yetmezliği olanlarda LAA ve LAV sırasıyla $20.01 \pm 1.84 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ve $39.91 \pm 6.18 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ iken kalp yetmezliği olmayanlarda sırasıyla $12.38 \pm 2.30 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ve $26.48 \pm 2.67 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ olup farkın önemli olduğu ($p < 0.05$); RAA'nın yetmezliği olanlarda $17.77 \pm 0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ iken yetmezliği olmayanlarda $13.13 \pm 0.93 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ve farkın çok önemli olduğu ($p < 0.01$); RAC, RAL, LAC ve LAL yetmezliği olanlarda sırasıyla $24.97 \pm 1.61 \text{ cm}/\text{m}^2$, $8.65 \pm 0.57 \text{ cm}/\text{m}^2$, $30.44 \pm 2.41 \text{ cm}/\text{m}^2$, $9.79 \pm 0.76 \text{ cm}/\text{m}^2$ iken yetmezliği olmayanlarda sırasıyla $15.70 \pm 0.98 \text{ cm}/\text{m}^2$, $4.81 \pm 0.33 \text{ cm}/\text{m}^2$, $14.25 \pm 1.48 \text{ cm}/\text{m}^2$ ve $4.36 \pm 0.46 \text{ cm}/\text{m}^2$ bulunarak gruplar arasındaki farkın tümünde ileri derecede önemli olduğu saptandı ($p < 0.001$) (Tablo XVI).

Tablo XVI. Kalp yetmezliğinde ANP ve EKO bulgularının karşılaştırılması

ANP ve EKO Bulguları	KALP YETMEZLİĞİ OLAN (n=10)	KALP YETMEZLİĞİ OLMAYAN (n=15)	Karşılaştırma t, p değeri
	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	
ANP (fmol/ml)	46.56 ± 10.16	12.02 ± 2.23	t=3.99 p<0.01
RAA (cm^2/m^2)	17.77 ± 0.85	13.13 ± 0.93	t=3.43 p<0.01
RAV (cm^3/m^2)	63.67 ± 27.16	39.94 ± 3.74	t=1.19 p>0.05
RAC (cm/m^2)	24.97 ± 1.61	15.70 ± 0.98	t=5.19 p<0.001
RAL (cm/m^2)	8.65 ± 0.57	4.81 ± 0.33	t=6.16 p<0.001
LAA (cm^2/m^2)	20.01 ± 1.84	12.38 ± 2.30	t=2.38 p<0.05
LAV (cm^3/m^2)	39.91 ± 6.18	26.48 ± 2.67	t=2.24 p<0.05
LAC (cm/m^2)	30.44 ± 2.41	14.25 ± 1.48	t=6.05 p<0.001
LAL (cm/m^2)	9.79 ± 0.76	4.36 ± 0.46	t=6.43 p<0.001

4.6. ASD'DE EKO VE ANP

ASD'li hastaların plazma ANP düzeyleri kontrol grubunun düzeyleriyle karşılaştırıldığında, ASD'lilerde 14.13 ± 4.01 fmol/ml iken kontrollerde 2.86 ± 0.62 fmol/ml olduğu ve farkın çok önemli bulunduğu saptandı ($p < 0.01$) (Tablo XVII). ASD'lilerde RAA ve RAV sırasıyla 15.50 ± 1.51 cm^2/m^2 ve 47.85 ± 6.04 cm^3/m^2 iken kontrollerde sırasıyla 9.94 ± 0.80 cm^2/m^2 ve 24.21 ± 3.84 cm^3/m^2 bulundu. Her iki değer için gruplar arasında fark çok önemliydi ($p < 0.01$). RAL ASD'lilerde 4.74 ± 0.49 cm/m^2 , kontrol grubunda 3.52 ± 0.12 cm/m^2 olduğu görülerek farkın önemli olduğu saptandı ($p < 0.05$) (Tablo XVII).

Tablo XVII. ASD'de ANP ve sağ atrium EKO bulgularının karşılaştırılması

ANP ve EKO Bulguları	ASD (n=7)	Kontrol (n=7)	Karşılaştırma t, p değeri
	$\bar{X} \pm S_x$	$\bar{X} \pm S_x$	
ANP (fmol/ml)	14.13 ± 4.01	2.86 ± 0.62	t=3.44 p<0.01
RAA (cm^2 / m^2)	15.50 ± 1.51	9.94 ± 0.80	t=3.39 p<0.01
RAV (cm^3 / m^2)	47.85 ± 6.04	24.21 ± 3.84	t=3.38 p<0.01
RAC (cm / m^2)	16.70 ± 1.39	13.44 ± 0.76	t=2.13 p>0.05
RAL (cm / m^2)	4.74 ± 0.49	3.52 ± 0.12	t=2.78 p<0.05

ASD'de sol atrium EKO bulguları kontrol grubunun bulgularıyla karşılaştırıldığında Tablo XVIII'de görüleceği gibi LAA, LAV, LAC ve LAL ASD de sırasıyla $9.66 \pm 0.77 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, $27.38 \pm 4.52 \text{ cm}^3/\text{m}^2$, $14.57 \pm 1.10 \text{ cm}/\text{m}^2$ ve $3.31 \pm 0.30 \text{ cm}/\text{m}^2$ iken kontrol grubunda aynı ölçümlerin sırasıyla $8.86 \pm 0.50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, $18.68 \pm 1.54 \text{ cm}^3/\text{m}^2$, $13.05 \pm 0.41 \text{ cm}/\text{m}^2$, ve $3.32 \pm 0.22 \text{ cm}/\text{m}^2$ bulunarak gruplar arasında tüm değerler için farkın önemsiz olduğu görüldü ($p > 0.05$).

Tablo XVIII. ASD'de Sol atrium EKO bulgularının karşılaştırılması

EKO Bulguları	ASD (n=7)	Kontrol (n=7)	Karşılaştırma t, p değeri
	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	
LAA (cm^2 / m^2)	9.66 ± 0.77	8.86 ± 0.50	t=0.89 p>0.05
LAV (cm^3 / m^2)	27.38 ± 4.52	18.68 ± 1.54	t=2.03 p>0.05
LAC (cm / m^2)	14.57 ± 1.10	13.05 ± 0.41	t=1.42 p>0.05
LAL (cm / m^2)	3.31 ± 0.30	3.32 ± 0.22	t=-0,03 p>0.05

ASD'lilerde aşamalı çoklu regresyon analizi kullanılarak plazma ANP düzeylerini açıklayabilecek model araştırıldı. EKO bulgularına göre en iyi iki model şu şekilde saptandı.

Model (1)

$$\text{ANP} = -47.42 + 0.17 (\text{RAV}) + 16.86 (\text{RAL}) - 0.22 (\text{RAA}) - 0.11 (\text{RAC})$$

$$R^2 = 0.99 \quad (P < 0.01)$$

Model (2)

$$ANP = -23.94 + 8.02 (RAV)$$

$$R^2 = 0.98 \quad P < 0.0001$$

EKO ve kateter bulgularına göre ANP yi açıklayan en iyi model:

Model (3)

$$ANP = -22.61 + 0.05 (RAV) + 6.11 (RAL) + 1.06 (RVP)$$

$$R^2 = 0.99 \quad P < 0.0001$$

bulundu.

5. TARTIŞMA

Kalbin atriumundan salgılandığı gösterilen ve endokrin organ özelliğini kazandıran ANP'nin Kardiyovasküler sistem hastalıklarındaki patofizyolojisi tam açıklık kazanmamıştır. Sentezi ve salınımında tetiği çeken faktörler konusunda farklı görüşler vardır. Genellikle asıl faktörün atrial gerilme olduğu kabul edilmektedir(1,13,51,55,56,109). Atrial gerilmenin belirgin olduğu konjestif kalp yetmezliğinde de ANP'nin yüksek düzeylere ulaştığı belirtilmektedir(54,92,93,111).

KKH'nda semptomların genel olarak erken yaşlarda ortaya çıktığı, kalp yetmezliği gelişenlerin %90'ında yetmezliğin 1 yaşın altında kendini gösterdiği belirtilmektedir(7,8,118).

Olgularımızın %56'sının 0 - 2 yaş grubunda olması semptomatik olmalarından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte kalp yetmezliği daha çok bu yaş grubunda saptanmıştır (Tablo II, Tablo XV). Bulgularımız literatürle uyumlu olmakla birlikte olgular seçilerek belirlendiğinden bu konuda yorum yapmak doğru değildir.

5.1. KONJENİTAL KALP HASTALIKLARINDA PLAZMA ANP DÜZEYLERİ

KKH'nda yapılan birçok çalışmada atrium basıncı ve duvar geriliminin arttığı durumlarda plazma ANP düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir(10,26,47,51,54,55,-57,110,112,113).

Sağ atrium basıncı ön planda olmak üzere her iki atrium basıncındaki artışın ANP salınımını uyardığı gösterilmiştir⁽¹²⁰⁾. Stewart ve arkadaşları⁽¹¹³⁾ sağ atrium basıncı yükselmemiş ve Fontan ameliyatı uygulanacak çeşitli KKH'larında preoperatif dönemdeki ANP düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığını, Fontan ameliyatından sonra artan sağ atrium volüm yükü ve basıncına bağlı olarak ANP düzeylerinde de yükselme olduğunu göstererek sağ atrium gerilmesinin önemini vurgulamışlardır.

Buna karşılık Ong ve arkadaşları⁽⁵⁶⁾ perikardiyal effüzyonu olup sağ atrium basıncı yükselmiş bulunan bir hastada perikardiyosentez yaparak atrium basıncını düşürdüklerini, ancak atrium basıncı düştükçe ANP düzeylerinin yükseldiğini ve bu yükselmenin basınçtan çok perikardiyosentez sonucunda genişleyebilen atriumun artan transmural basıncına bağlı olduğunu vurgulamışlardır.

KKH'nın birçoğunda atrial basınç volüm yüklenmesine bağlı olup atrial gerilme basıncıyla birlikte artmakta ve ANP salımına yol açmaktadır^(7, 8, 10, 110).

Ross ve arkadaşları⁽¹⁶⁾ KKH'lı çocuklarda yaptıkları çalışmada volüm ve basınç yükü artışıyla ANP düzeylerinin korelasyon gösterdiğini ve sağ atriumdaki büyümenin ANP düzeyinin belirlenmesinde önemli bir kriter olduğunu göstermişlerdir.

Yapılan birçok çalışmada, ASD, VSD ve PDA gibi soldan sağa şanlı KKH'nda ANP düzeylerinin yükseldiği, bu yükselmenin sağ ve sol atrial gerilemeye bağlı olduğu gösterilmiştir^(6,55,110,112).

Çalışmamızda KKH olan çocuklarda plazma ANP düzeylerinin kontrollere göre yüksek olduğunu ve farkın önemli bulunduğunu saptadık ($p<0.05$) (Tablo III). Hastalarımızın 7'sinde ASD, 11'inde PHT, 4'ünde PDA, 3'ünde TOF olup geri kalanında değişik tipte KKH vardı. Plazma ANP düzeyleri tüm gruplarda kontrollere göre yüksek olup en belirgin yüksekliğin PHT'lu hastalarda olduğu saptandı

($p < 0.001$) (Tablo IV). PHT'lu hastalarımızın 1'inde ASD, 1'inde VSD+MY, 2'sinde VSD+PDA, 1'inde PDA, 1'inde ASD+PDA, 2'sinde BDT, 1'inde A - V kanal defekti, 1'inde dilate KMP ve 1'inde de AY + MY vardı (EK1). PHT oluşturan bu hastalıklarda hemodinamik olarak sağ atrium ve/veya sol atrium volüm ve basınç yükünün artması söz konusudur. Olgularımızda atrial gerilmeye yol açan bu hemodinamik değişikliklerin ANP düzeyini arttırmaları literatür ile uyumludur.

5.1.1. Preoperatif ve Postoperatif ANP düzeyleri

KKH'nda bozulmuş olan hemodinaminin ameliyatla düzeltilmesinden sonra yüksek olan ANP düzeylerinin durumunu araştıran çalışmaların sayısı azdır.

Rascher ve arkadaşları⁽¹¹⁴⁾ prematüre bebeklerde PDA varlığında plazma ANP düzeylerinin yükseldiğini, cerrahi ligasyondan sonra da düştüğünü göstermişlerdir.

Andersson ve arkadaşları⁽¹¹⁵⁾ da BDT olan yenidoğanlarda plazma ANP düzeylerinin sol atrium basıncıyla ilişkili olduğunu ve septostomiden sonra düştüğünü bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, 5 hastamızın 3'ünde operasyondan 1 ay sonra, birinde 2 ay sonra, birinde de 5 ay sonra ANP düzeylerini araştırdık. 2 aydan daha geç dönemde çalışılanlarda ANP düzeylerinin kontrollerin seviyelerine düştüğü saptandı. Preoperatif ANP düzeyleri postoperatif düzeylerle karşılaştırıldığında, preoperatif değerler daha yüksek olmasına rağmen farkın önemsiz olduğu görüldü ($p > 0.05$) (Tablo V). Olgu sayısı düşük olduğundan bu değerlendirmenin hatalı olabileceğini ve bu konuda daha ileri çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz

5.2. KONJENİTAL KALP HASTALIKLARINDA EKO VE ANP

Kalp büyümeleri ve fonksiyonlarının değerlendirilmesinde M-mode ekokardiografinin yararlı noninvazif bir yöntem olduğu birçok çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen sağ atrium ve sağ ventrikülün bu yöntemle yeterli düzeyde değerlendirilemeyeceği, yerine iki boyutlu ekokardiografinin daha yararlı sonuçlar verebileceği belirtilmektedir^(97,100,102).

Weil ve arkadaşları⁽¹⁰⁸⁾ sağ atrium alanının ekokardiografik olarak büyümüş olduğunu saptadıkları tüm KKH'lı çocuklarda plazma ANP düzeylerinin de yükseldiğini, bu nedenle atrial gerilmenin ANP salınımını uyardığını göstermişlerdir.

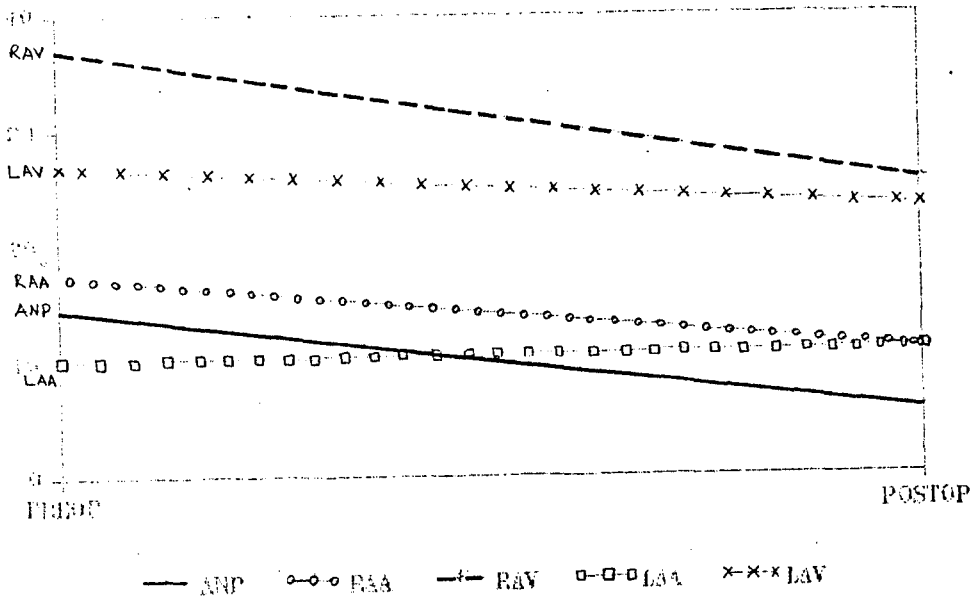
ASD'li hastalarda iki boyutlu ekokardiografi ile apikal dört boşluk pozisyonunda sağ atrium alanı ile kısa ekseninin kontrol grubuna göre yüksek bulunarak önemli farklılık gösterdiği, volüm yüklenmesi olan durumların normallerden kesin olarak ayrılmasında kullanılamasa bile bu konuda yararlı bilgiler verebileceği gösterilmiştir⁽⁹⁷⁾.

Hanseus ve arkadaşları⁽¹⁰¹⁾ ASD'li hastaların preoperatif dönemlerinde apikal dört boşluk pozisyonunda yaptıkları sağ atrium çapları ve alan ölçümlerinin postoperatif dönemde normal düzeylere kadar küçüldüğünü göstermişlerdir. Operasyondan sonra 2 -12 aylık periyotlarla izlenen olgular ile 3 yıldan uzun süre izlenen olgular arasında önemli bir fark saptamadıklarını, ölçümlerde önemli küçülmenin ilk 1 yıl, hatta sağ atrium için ilk 4 ay içerisinde olduğunu vurgulamışlardır.

KKH'lı olgularımızda iki boyutlu ekokardiografi ile apikal dört boşluk pozisyonunda RAA, RAV, RAC ve RAL ile LAA, LAV, LAC ve LAL ölçümlerini vücut yüzeyine bölerek elde ettiğimiz indeks değerleri kullandık. RAV dışındaki ölçümlerin tümünü hastalarda kontrollere göre yüksek ve farkın önemli olduğunu saptadık (Sağ

atrium için $p < 0.01$, (tablo IX), Sol atrium için $p < 0.05$ (Tablo X)). Bu sonuçlarımız, atrial boyut değişikliklerinin ANP salınımıyla paralel gittiğini ve atrial gerilmenin salınımında önemli bir faktör olduğunu desteklemektedir. Bulgularımız literatürdeki bulgularla uygunluk göstermektedir.

Çalışmamızda postoperatif dönemde ölçtüğümüz RAA, RAV, LAA ve LAV preoperatif dönemdeki değerlerden daha düşük bulunmasına rağmen farkın önemsiz olduğu saptandı ($p > 0.05$) (Tablo XI). Olgu sayımız düşük olduğundan istatistiksel değerlendirmenin hatalı olabileceğini ve bu konuda daha ileri çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Postoperatif dönemdeki EKO bulgularında ve özellikle RAV'de gözlediğimiz düşmenin ANP'deki düşmeye paralel seyrettiği görülmektedir (Şekil 8). EKO ölçümlerinde saptanan bu değişikliğin Hanseus ve arkadaşları⁽¹⁰¹⁾'nin bulgularıyla uyumlu olarak operasyondan 2 ay sonra belirginleştiği dikkati çekmektedir. Yine bu konuda da daha ileri çalışmaların yapılmasının uygun olacağı kanısındayız.



Şekil 8: ANP ile EKO bulgularının preoperatif ve postoperatif değerlerinin karşılaştırılması.

5.3. KONJENİTAL KALP HASTALIKLARINDA ANP VE HEMODİNAMİ

KKH'nda ANP ile hemodinami arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmıştır. Her iki atriumdaki basınç artışının ANP salınımını artırdığı, pulmoner arter basıncının da ANP düzeyi ile korelasyon gösterdiği, böylece basınç yükünün plazma ANP düzeyi ile yakın ilişkide olduğu bildirilmiştir^(6,11,48).

Bates ve arkadaşları⁽⁵⁴⁾ izole sağ kalp yetmezliği bulunan erişkinlerde femoral ven ANP düzeylerinin sağ atrium basıncıyla korelasyon gösterdiğini, volüm yüklenmesi durumlarında her iki atrium gerilmesinin ANP salınımı için güçlü birer uyaran olduğunu göstermişlerdir.

Yine Oberhanslı ve arkadaşları⁽⁵⁵⁾ KKH olup PTH'u bulunan çocuklarla TOF'lu hastalarda yaptıkları bir çalışmada plazma ANP düzeylerinin PHT'lu grupta TOF'lu ve kontrol gruplarından daha yüksek olduğunu, TOF ile kontrol gruplarında düzeylerin önemli fark göstermediğini saptamışlardır. Bu hastalarda ANP salınımını uyarmada pulmoner arter basıncının en az sağ atrium basıncı ve sağ atrium boyutları kadar önemli olduğunu vurgulamışlardır. Aynı çalışmada PHT, TOF ve kontrol grubunda sağ ventrikülografi sırasında opak madde enjeksiyonu ile akut volüm yükü oluşturduklarında plazma ANP düzeylerinin %100 - %200 kadar yükseldiğini, yükselmede gruplar arasında fark görülmediğini, basınç yükünün varlığından bağımsız olarak volüm yükünün arttığı durumlarda plazma ANP düzeylerinin de arttığını göstermişlerdir. Böylece plazma ANP düzeylerinin KKH'nda basınç yada volüm yükünün veya her ikisinin birlikte arttığı durumlarda yükseldiğini vurgulamışlardır.

Mancini ve arkadaşları⁽¹³⁾ deneysel kalp tamponadı oluşturdukları 6 köpekte yaptıkları bir çalışmada tamponad sırasında yüksek olan sağ atrium basıncına rağmen plazma ANP düzeylerinin düşük olduğunu, perikardiyosentez sonucu sağ atrium basıncında düşme olduğunda ise ANP düzeylerinin yükseldiğini, bu durumun atrial gerilme basıncıyla ilgili olabileceği gibi atrial dolma basıncıyla da ilişkili

olabileceğini bildirmişlerdir.

Pulmoner arter basıncıyla sol atrium basıncının birlikte arttığı durumlarda plazma ANP düzeylerinin arttığını gösteren ve sol atrium basıncının ANP salınımında önemli rolü olduğunu bildiren çalışmalar da yapılmıştır(6,11,51, 55).

Çalışmamızda KKH olan çocuklarda plazma ANP düzeyi ile RAP ve RVP arasında çok önemli ilişki olduğu ($p<0.01$), PAP ile olan ilişkinin ise önemsiz bulunduğu saptandı ($p>0.05$) (Tablo XII).

5.4. PULMONER HİPERTANSİYON VE ANP

Pulmoner arter basıncıyla plazma ANP düzeyleri arasındaki ilişki bazı çalışmalarda araştırılmış ve bu konuda farklı sonuçlar elde edilmiştir(6,16,54,110).

Ross ve arkadaşları(16) KKH olan çocuklarda sağ ventriküler ANP'nin en iyi korelasyonunun pulmoner rezistansla olduğunu, sistolik pulmoner arter basıncıyla ise en iyi korelasyonun femoral ven ANP düzeyiyle görüldüğünü belirtmişlerdir.

Bazı çalışmalarda ANP'nin pulmoner arter basıncı ve pulmoner wedge basıncı ile korelasyon gösterdiği(6) bildirildiği halde bazı çalışmalarda sadece pulmoner arter wedge basıncıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir(54). Buna karşılık bir başka çalışmada ASD'lilerde pulmoner arter basıncıyla ANP arasındaki korelasyon önemsiz bulunurken VSD'lilerde ise önemli ilişki olduğu saptanmıştır(110). Bu farklı sonuçların nedeni altta yatan asıl hastalığın hemodinamik özelliklerinin farklılığından kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızda PHT olan hastalarda RAP ve RVP, PHT olmayanlara göre yüksek bulunarak farkın çok önemli olduğu görüldü ($p<0.01$) (Tablo XIV). Bu bulgularla ANP yüksekliği basınç yüküyle açıklanabilirse de basınç yükü artışı olgularımızdaki nedene bağlı olarak volüm yükü artışı sonucunda gelişmiştir. Böylece bulgularımız

ANP yüksekliğinin tek başına basınç ya da volüm yükünün artmasından çok herikisinin birarada olduğu durumlarda daha belirgin olduğunu desteklemektedir.

Olgularımızdaki önemli atrial boyut değişikliği sol atriumda daha belirgin olarak karşımıza çıkmaktadır ($p < 0.05$) (Tablo XIII). Bu değişiklik PHT'daki atrial volüm ve basınç yükünün artışıyla açıklanabilir.

5.5. KALP YETMEZLİĞİ VE ANP

Çocukluk yaş grubunda kalp yetmezliğinin en sık nedeni KKH'dır. Volüm yüküne ve atrial gerilmeye yol açan en önemli nedenlerden biri de kalp yetmezliğidir (7,8,-14).

Moe ve arkadaşları⁽⁵³⁾ köpeklerde deneysel olarak oluşturdukları kalp yetmezliğinde plazma ANP düzeylerinin yükseldiğini, atrium basınçlarıyla ANP düzeyleri arasında önemli ilişki bulunduğunu göstermişlerdir.

İlk kez 1985 yılında Tikkanen ve arkadaşları⁽⁴⁾'nin yaptıkları bir çalışmada konjestif kalp yetmezliğinde volüm artışına bağlı olarak plazma ANP düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Ogawa ve arkadaşları⁽⁹²⁾'da buna paralel yaptıkları bir çalışmada ANP'deki yüksekliğin konjestif kalp yetmezliğinin derecesini belirlemede bir indeks olarak kullanılabileceğini belirtmektedirler. Bundan başka birçok çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiş ve plazma ANP düzeylerinin kalp yetmezliğinin bir indeksi olabileceği görüşü kuvvet kazanmıştır^(93,111,119).

Ayrıca Kikuchi ve arkadaşları⁽¹¹⁰⁾ ile Lang ve arkadaşları⁽¹⁰⁾ plazma ANP düzeylerinin, kalp hastalıklarının ve kalp yetmezliği tedavisine alınan cevabın değerlendirilmesinde yararlı bir noninvazif gösterge olduğunu belirtmektedirler.

Literatür sonuçlarıyla uyumlu olan çalışmamızda kalp yetmezliği olan hastalarda plazma ANP düzeyleri yetmezliği olmayanların plazma düzeylerine göre

çok yüksek ve farkın çok önemli olduğu saptandı ($p<0.01$) (Tablo XV).

Kalp yetmezliğinde ekokardiografik atrium ölçümlerinin yetmezliği olmayanlara göre önemli derecede farklı olduğu (LAA ve LAV için $p<0.05$, RAA için $p<0.01$ ve RAC, RAL, LAC ve LAL için ise $p<0.001$) (Tablo XVI) ve ANP düzeyleriyle uyumlu bulunduğu gösterildi. Volüm yükünün artışı gösteren bu bulgular kalp yetmezliğinde ANP yüksekliğine neden olan asıl faktörün atrial gerilme ve volüm yükünün olduğunu göstermektedir. Ancak bu ölçümlerin yetmezliğin tedavisinden sonra tekrarlanmaması, direkt volüm yükünün kendisinin mi yoksa altta yatan nedenin mi yetmezliğe yol açtığı konusunda yorum yapmayı güçleştirmektedir.

5.6. ASD VE ANP

Soldan sağa şantlı KKH'larında atrial seviyedeki şant sağ atrium ve sağ ventrikül volüm yükünü artırarak atrium duvarının gerilmesine yol açar⁽⁸⁾.

Sağ atrium duvar geriliminin ANP salınımında rol oynayan en önemli faktör olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir^(3,10,16,47,51,54,55,57,110,112).

Çalışmamızda ASD'li hastalarda plazma ANP düzeyleri kontrollere göre yüksek olup fark çok önemli bulundu ($p<0.01$) (Tablo XVIII). Literatür ile uyumlu olan bu sonuçlarımız ASD'deki hemodinamik değişikliklerin sağ atrium duvar gerilimini arttırması ile açıklanabilir.

RAA'nın büyüdüğü KKH'nda plazma ANP düzeylerinin de yükselmiş olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir^(16,108).

Ross ve arkadaşları⁽¹⁶⁾ KKH'larında çoklu regresyon analizinde femoral ANP düzeyini gösteren en iyi modeli $ANP = -322.3 + 25.5$ (indekse RAA) + (6.9) (Sistolik PAP) ($R^2 = 0.79$ $p<0.001$) iken, biz tek ekokardiografik ölçümlerle dahi $R^2 = 0.98$ ve $p<0.0001$ olan model $\{ANP = -23.94 + 8.02$ (RAL) $\}$ saptadık.

Çalışmamızda ASD'li hastalarda sağ atrium EKO ölçümlerini kontrollere göre önemli derecede yüksek bulduk. (RAL için $p<0.05$, RAA için $p<0.01$ ve RAV için $p<0.001$) (Tablo XVII). Sol atrium ölçümlerinde ise gruplar arasında fark saptamadık ($p>0.05$) (Tablo XVIII). Literatürle uyumlu olan tüm bu sonuçlarımız ASD'nin hemodinamiğine bağlı olarak gelişin sağ atrium volüm yüklenmesi, sağ atrial dilatasyon ve sağ atrium duvar gerilimiyle açıklanabilir.

ASD'li hastalarda ekokardiografi bulgularına göre femoral venöz ANP'yi açıklayan model aşamalı çoklu regresyon analizine göre şu şekilde bulundu:

Model (1)

$$\text{ANP} = -47.42 + 0.17 (\text{RAV}) + 16.86 (\text{RAL}) - 0.22 (\text{RAA}) (\text{RAL}) - 0.11 (\text{RAC}) (\text{RAL})$$

$$R^2 = 0.99 \quad (P<0.01)$$

EKO ve kateter bulgularına göre saptanan model ise:

Model (2)

$$\text{ANP} = -22.61 + 0.05 (\text{RAV}) + 6.11 (\text{RAL}) + 1.06 (\text{RVP})$$

$$R^2 = 0.99 \quad P<0.001$$

şeklinde bulundu.

Bu modellerin her ikisi de ANP'yi ASD'de büyük bir yüzde ile açıklamaktadır.

Sonuç olarak KKH'nda plazma ANP düzeylerinin yükseldiğini, PHT ve özellikle kalp yetmezliği varlığında yükselmenin daha belirgin hale geldiğini, hem basınç hem de volüm yükünün ANP salınımını arttırdığını, ekokardiografik ölçümlerle hem hemodinamik değişikliklerin hem de ANP düzeylerinin tahmin edilebileceğini, postoperatif ANP düzeylerinin 2 ay içerisinde normal düzeylere ulaşabileceğini gösterdik.

6. SONUÇLAR

KKH'nda plazma ANP düzeyleri ile EKO ve kateter bulguları araştırılmış, hastaların preoperatif ve postoperatif dönemlerindeki ANP düzeyleriyle EKO bulguları değerlendirilmiştir.

1 - KKH olan çocuklarda plazma ANP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunarak farkın önemli olduğu saptandı ($p<0.05$).

2 - Plazma ANP düzeyleri ASD, PHT, PDA ve TOF'lu gruplarda kontrollere göre yüksek olup fark önemli bulundu ($p<0.05$ ve $p<0.01$). En önemli farkın ise PHT ile kontrol grupları arasında olduğu görüldü ($p<0.001$).

3 - Hastalarda postoperatif dönemde ANP düzeylerinin 2 ay sonra normal seviyelere düştüğü gösterildi ($p>0.05$).

4 - KKH'nda ANP düzeyiyle ekokardiografik bulgular arasında önemli ilişki olduğu saptandı. Tüm hastalarda ANP ile RAA , RAC ve LAL arasında önemli ($p<0.05$), RAL ve LAC ile çok önemli korelasyon saptandı ($p<0.01$).

5 - Hastalarda sağ atrium boyut değişikliğinin ($p<0.01$) sol atriuma ($p<0.05$) göre daha belirgin olduğu gösterildi.

6 - Postoperatif ANP düşüklüğü ile ekokardiografik atrium ölçümleri ve özellikle RAV arasında paralellik olduğu saptandı.

7 - KKH'nda ANP ile RAP ve RVP arasında çok önemli ilişki bulundu ($p<0.01$).

8 - PHT'da ANP'nin çok belirgin olarak yüksek olduğu gösterildi ($p<0.001$).

9 - PHT'da sol atrium EKO ölçümleri PHT olmayanlara göre çok farklı iken ($p<0.01$), sağ atrium ölçümlerinde bu fark daha azdı ($p<0.05$).

10 - PHT'da RAP ve RVP PHT olmayanlara göre oldukça yüksek saptandı ($p<0.01$). Bu bulgu basınç yükünün önemini göstermektedir.

11 - KKH'nda kalp yetmezliği olanlarda ANP düzeyleri yetmezliği olmayanlara göre oldukça farklı bulundu ($p<0.01$).

12 - Kalp yetmezliği olan hastalarda RAC, RAL, LAC ve LAL ölçümlerinin yetmezliği olmayanlara göre ileri derecede farklı bulunması ($p<0.001$) volüm yükü artışının önemli olduğunu desteklemektedir.

13 - ASD'li olgularda ANP düzeyleri ileri derecede yüksek bulundu ($p<0.01$).

14 - ASD'de ANP ile EKO ölçümlerinden özellikle RAA ve RAV arasında önemli ilişki olduğu saptandı ($p<0.01$).

15 - ASD'de ANP'yi tahmin ettiren modellerden en basit ve güvenilir olanı sadece ekokardiografik olarak RAV ölçümünü içeren modeldi.

$$\text{ANP} = - 23.94 + 8.02 (\text{RAV})$$

$$R^2 = 0.98 \quad P < 0.0001$$

7. ÖZET

Çalışma, Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvurarak KKH tanısı alan, yaşları 3 ay, 18 yıl arasında değişen 12'si erkek 13 ü kız 25 hasta ile kontrol grubu olarak alınan ve yaşları 27 ay - 10.5 yıl arasında değişen 4'ü erkek, 3'ü kız 7 sağlıklı çocukta yapıldı.

Olgularda iki boyutlu ekokardiografi ile apikal dört boşluk pozisyonunda RAA, RAV, RAC ve RAL ile LAA, LAV, LAC ve LAL ölçüldü. Hastalarda RAP, RVP, LAP, PAP kalp kateterizasyonu sırasında ölçülerek Qp/Qs hesaplandı. Kateter sırasında alınan femoral kanda plazma ANP düzeyleri RIA ile çalışıldı.

KKH'nda plazma ANP düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek ve farkın önemli olduğu saptandı ($p<0.05$). Postoperatif ANP düzeyleri preoperatif düzeylerden istatistiksel olarak farklı olmamakla beraber daha düşük bulunup ($p>0.05$), postoperatif 2. aydan sonra normale düştüğü görüldü. Postoperatif dönemdeki EKO ölçümlerinin preoperatif ölçümlerden istatistiksel olarak farklı olmadığı ancak ANP'deki düşmeye paralel olarak küçülme gösterdiği saptandı ($p>0.05$). ANP düzeyleri, PHT'u olan KKH'larında olmayanlara göre; kalp yetmezliği olanlarda olmayanlara göre önemli derecede yüksek bulundu ($p<0.001$ ve $p<0.01$).KKH'ında ANP düzeyi ile ekokardiografik olarak ölçülen RAA, RAC, LAL ve RAL, LAC arasındaki ilişki önemli bulundu ($p<0.05$ ve $p<0.01$). Ayrıca RAC, LAL, LAC ve LAL'nin kalp yetmezliği olanlarda olmayanlara göre önemli derecede yüksek bulunduğu görüldü ($p<0.001$). Özellikle ASD'li hastalarda EKO bulgularının ANP düzeyini doğru olarak yansıtabileceği saptandı ($R^2=0.98$, $p<0.0001$).

Böylece KKH'ında, özellikle PHT ve kalp yetmezliğinde ANP düzeylerinin yükseldiğini, postoperatif dönemde azalarak 2. ayda normal düzeylere düştüğünü, EKO bulguları ile ANP düzeylerinin uyum gösterdiğini, ekokardiorafik ölçümlerin tanı ve prognoz tayininde önemli bir kriter olabileceğini göstermiş olduk.

Ek - 1 : Hasta ve Kontrol Grubunun Bulguları

Hasta	Protoko No	Yaş (ay)	Cinsi-yetli	Tanısı	Kalp yetmezliği	Vücut yüzeyi (m ²)	Nabız (atm/dk)	Hemotokrit %	Plazma α - ANP düzeyi (fmol/ml)		EKOKARDIOGRAFI BULGULARI														KATETER BULGULARI				
									Preop	Postop	PREOPERATİF							POSTOPERATİF							PAP mmHg	RVP mmHg	LAP mmHg	PAP mmHg	Q _p /Q _s L/dk/m ²
											Defekt çanı (cm)	RAA cm ² /m ²	RAV cm ² /m ²	RAC cm/m ²	RAL cm/m ²	LAA cm ² /m ²	LAV cm ² /m ²	LAC cm/m ²	LAL cm/m ²	RAA cm ² /m ²	RAV cm ² /m ²	LAA cm ² /m ²	LAV cm ² /m ²						
1- Ş.B.	280639	72	E	ASD	-	0,81	113	40,3	16,0	-	1,55	13,9	40,3	15,4	4,69	6,87	13,95	11,97	2,84	-	-	-	-	7	18	10	19	-	
2- M.O.	282054	216	E	ASD	-	1,5	80	47,8	4,9	-	2,93	16,9	70,0	12,26	3,46	12,0	49,8	11,4	2,46	-	-	-	-	2	11	2	13	2,25	
3- M.A.	279847	60	E	ASD	-	0,62	127	32,6	29,8	-	1,8	20,48	64,0	21,6	6,77	10,37	19,67	18,22	4,19	-	-	-	-	7	18	9	22	11,29	
4- R.D.	278369	84	E	ASD	-	0,74	140	33,7	3,03	-	1,4	12,9	31,6	14,45	3,64	9,64	26,75	12,97	3,1	-	-	-	-	2	11	3	14	1,25	
5- C.Y.	262742	132	E	ASD	-	1,0	100	44,6	3,2	4,6	1,2	8,6	30,2	13,4	3,4	7,08	29,8	12,8	2,4	11,1	29,9	9,4	31,8	3	9	5	14	1,48	
6- F.E.	277580	72	K	ASD	-	0,71	124	32,7	19,3	13,89	1,0	16,6	40,8	19,43	5,49	11,8	32,95	17,88	4,2	9,7	22,67	8,67	18,16	5	14	7	17	1,17	
7- E.K.	206096	36	E	ASD	-	0,68	132	38,9	22,7	3,5	0,9	18,9	57,94	20,29	5,73	9,85	18,67	16,76	3,97	12,1	28,5	16,0	23,8	7	14	6	15	1,83	
8- T.Ö.	283345	48	K	VSD+PHT+PV	+	0,65	138	38,2	43,7	-	-	14,7	41,38	19,2	4,76	19,5	21,8	19,2	6,3	-	-	-	-	6	44	-	65	1,29	
9- A.D.	279980	4	K	VSD+PDA+PHT	+	0,23	160	39,1	37,2	-	1,1	19,1	29,56	33,9	10,4	24,39	37,6	38,69	13,47	-	-	-	-	7	42	-	56	1,94	
10- M.A.	278195	4	K	PDA+PHT	+	0,3	140	33,5	15,8	-	-	14,3	20,3	19,6	8,0	15,6	27,3	20,66	8,0	-	-	-	-	3	25	-	32	28,7	
11- C.B.	277505	6	K	VSD+PDA+PHT	+	0,27	140	29,3	64,3	-	-	19,4	35,9	21,85	8,14	18,55	27,0	25,18	10,37	-	-	-	-	6	28	-	37	3,62	
12- E.O.	278129	12	K	PDA	-	0,5	112	33,0	11,6	-	0,5	10,4	24,0	17,0	5,8	16,5	39,6	20,4	7,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
13- F.Ç.	279136	24	E	PDA	-	0,48	144	33,5	3,8	2,9	-	10,9	24,79	16,0	5,2	11,08	27,9	23,75	7,08	12,16	22,08	11,7	23,95	4	15	-	15	1,69	
14- Ö.K.	280717	22	K	PDA	+	0,34	132	33,2	13,5	-	-	18,0	43,2	26,0	9,1	20,88	44,7	35,58	11,47	-	-	-	-	2	12	-	16	-	
15- H.Y.	280054	10	K	VSD+PDA+PHT	+	0,36	126	34,4	10,6	-	1,4	20,0	45,5	27,77	8,6	16,05	37,5	32,5	9,44	-	-	-	-	7	27	6	32	1,26	
16- V.E.	276554	13	E	TOF	-	0,47	144	38,3	6,4	-	-	14,3	31,27	20,63	6,17	12,97	28,7	20,6	5,5	-	-	-	-	2	43	-	-	2,0	
17- K.Y.	264799	18	K	TOF	-	0,46	152	31,8	4,8	-	-	11,3	26,9	18,26	5,43	13,0	31,5	13,0	3,9	-	-	-	-	4	4	-	-	1,3	
18- Z.G.	278202	48	K	TOF	-	0,62	140	41,0	4,6	-	-	9,5	20,96	12,09	4,03	9,37	20,6	10,96	4,67	-	-	-	-	5	41	-	12	1,21	
19- D.V.	281222	5	K	TRANSPORASYON	+	0,31	142	43,0	91,7	-	-	23,0	45,96	31,61	11,93	27,8	61,6	34,8	10,6	-	-	-	-	7	44	-	20	1,65	
20- E.B.	266457	15	E	TRANSPORASYON	+	0,42	145	48,7	21,0	-	-	17,3	32,14	20,47	8,33	16,6	28,8	22,85	6,4	-	-	-	-	6	47	-	-	-	
21- H.E.	261074	24	E	A-V KANAL	-	0,5	114	39,0	14,7	-	-	19,3	56,8	21,6	7,6	8,78	27,4	20,8	6,8	-	-	-	-	3	11	-	15	1,86	
22- H.B.	277631	5	K	A-V KANAL	+	0,25	132	44,6	78,0	-	-	15,4	35,48	22,4	8,8	10,9	27,8	38,4	9,2	-	-	-	-	7	44	8	35	1,36	
23- N.Ç.	282263	3	K	D LATE KMP	+	0,31	132	33,5	89,8	-	-	16,2	307,0	26,77	8,38	29,77	84,8	36,45	12,58	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
24- S.A.	280748	132	E	MY+AY	-	0,94	100	37,1	12,5	-	-	14,4	42,4	14,57	4,36	42,76	17,66	2,4	6,06	-	-	-	-	4	15	-	24	1	
25- Y.B.	163607	96	E	AD	-	0,88	86	38,2	23,1	2,5	-	10,7	31,36	11,81	4,54	9,96	24,2	11,02	3,6	9,0	24,65	8,35	18,5	-	-	-	-	-	
26- O.B.	280664	120	K	KONTROL	-	0,9	100	38,4	5,19	-	-	7,8	17,1	10,9	3,0	6,26	11,77	11,55	2,15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
27- B.Z.	280271	84	E	KONTROL	-	0,77	72	40,0	3,77	-	-	13,6	44,54	16,23	3,54	9,16	17,0	13,89	3,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
28- F.Y.	280112	66	K	KONTROL	-	0,68	100	45,3	4,69	-	-	9,3	19,55	14,0	3,79	9,89	21,3	14,5	3,89	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
29- T.S.	280109	27	E	KONTROL	-	0,65	124	30,7	1,67	-	-	8,5	17,0	13,38	3,64	7,87	15,5	12,95	3,36	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
30- D.Ş.	214194	66	K	KONTROL	-	0,72	100	37,3	1,78	-	-	12,0	30,97	15,69	3,97	7,5	20,1	13,88	3,77	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
31- S.B.	254592	126	E	KONTROL	-	0,9	72	38,2	1,80	-	-	8,3	18,55	11,44	3,18	9,6	23,2	12,2	3,36	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
32- I.Ö.	280348	66	E	KONTROL	-	0,85	112	42,2	1,12	-	-	9,7	21,64	12,47	3,48	9,7	21,76	12,35	7,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

9. KAYNAKLAR

1. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981; 28: 89-94.

2. de Bold AJ. Atrial natriuretic factor: a hormone produced by the heart. *Science* 1985; 230: 767-70.

3. Lang RE, Thölken H, Ganten D, Luft FC, Ruskoaho H, Unger Th. Atrial natriuretic factor: a circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature* 1985; 314: 264-6.

4. Tikkanen I, Fyhrquist F, Metsarinne K, Leidenius R. Plasma atrial natriuretic peptide in cardiac disease and during infusion in healthy volunteers. *Lancet* 1985; 2: 66-9.

5. 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* 1985; 129: 439-46.

6. Akimoto K, Miyata A, Kangawa K, et al. Plasma and right auricle concentrations of atrial natriuretic polypeptide in children with cardiac diseases. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 485-9.

7. Welton MG. The cardiovascular system. In: Behrman RE, Vaughan III VC.: Nelson Textbook of Pediatrics (13 th Ed). Philadelphia, W. B. Saunders Co. 1983, pp.1100-93.
8. Morgan BC. Symposium on pediatric Cardiology. *Pediatr Clin North Am.* Nov 1978; 25: 721-95.
9. Vince DJ. Essentials of Pediatric Cardiology. Philadelphia, J. B. Lippincott Co. 1974, pp. 152-70.
10. Lang RE, Unger T, Ganten D, Weil J, Bidlingmaier F, Dohlemann D. α -atrial natriuretic peptide concentrations in plasma of children with congenital heart and pulmonary diseases. *Br Med J* 1985; 291: 1241.
11. Sato F, Kamoi K, Wakiya Y, et al. Relationship between plasma atrial natriuretic peptide levels and atrial pressure in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 823-7.
12. Hartter E, Weissel M, Stummvoll HK, Woloszczuk W, Punzengruber C, Ludvik B. Atrial natriuretic peptide concentrations in blood from right atrium in patient with severe right heart failure. *Lancet* 1985; 2: 93-4.
13. Mancini GBJ, McGillem MJ, et al. Hormonal responses to cardiac tamponade: inhibition of release of atrial natriuretic factor despite elevation of atrial pressures. *Circulation* 1987; 76: 884-90.
14. Nadas A S, Fyler D C : Pediatric Cardiology Philadelphia. W. B. Saunders Co. 1972 pp. 293 - 638.
15. Liebman J, Freed MD. Cardiovascular System. In: Behrman RE, Kliegman R. Nelson Essentials of Pediatrics. Philadelphia W. B. Saunders Co. 1990, pp. 457 - 82.

16. Ross RD, Daniels SR, Dolan LM, et al. Determinants of plasma atrial natriuretic factor concentrations in congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1988; 62: 785-8.
17. Kish B. Electron microscopy of the atrium of the heart. *Exp Med Surg* 1956; 14: 99-112.
18. Jamieson JD, Palade GE. Specific granules in atrial muscle cells. *J Cell Biol* 1964; 23: 151-72.
19. de Bold AJ. Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979; 161: 508-11.
20. Ballermann BJ, Brenner BM. Role of atrial peptides in body fluid homeostasis. *Circ Res* 1986;232:619-30.
21. Maack t, Camargo MJF, Kleinert HD, Laragh JH, Atlas SA. Atrial natriuretic factor: structure and functional properties. *Kidney Int* 1985; 27:607-15.
22. Currie MG, Geller DM, Cole BR, et al. Purification and sequence analysis of bioactive atrial peptides (atriopeptins). *Science* 1984; 223:67-9
23. Flynn TG, de Bold AJ. The amino acid sequence atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 117: 859-65.
24. Atlas SA, Kleinert HD, Camargo MJ, et al. Purification, sequencing and synthesis of natriuretic and vasoactive rat atrial peptide. *Nature* 1984; 309: 717-9.
25. Kangawa K, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of α -human atrial natriuretic polypeptide (α -hANP). *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 118: 131-9.

26. Bolli P, Muller FB, Linder L, et al. The vasodilator potency of atrial natriuretic peptide in man. *Circulation* 1987; 75:221-8

27. Crozier IG, Ikram H, Gomez H, Nicholls MG, Espiner EA, Warner NJ. Haemodynamic effects of atrial peptide infusion in heart failure. *Lancet* 1986; 29: 1242-5.

28. Yamanaka M, Greenberg B, Johnson L, et al. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding for the rat atrial natriuretic factor precursor. *Nature* 1984; 309: 719-22.

29. Oikawa S, Imai M, Inuzuka C, Tawaragi Y, Nakazato H, Matsuo H. Structure of dog and rabbit precursors of atrial natriuretic polypeptides deduced from nucleotide sequence of cloned cDNA. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 132: 892-9.

30. Oikawa S, Imai M, Ueno A, et al. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for human atrial natriuretic polypeptide. *Nature* 1984; 309: 724-6.

31. de Bold AJ, Flynn TG. Cardionatrin I-A novel heart peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Life Sci* 1983; 33: 297-302.

32. Cernacek P, Crawhall JC, Levy M. Atrial natriuretic peptide: Blood levels in human disease and their measurement. *Clin Biochem* 1988; 21: 5-17.

33. Misono KS, Fukumi H, Grammer RT, Inagami T. Rat atrial natriuretic factor: complete amino acid sequence and disulfide linkage essential for biological activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 119: 524-9.

34. Thibault G, Garcia R, Carrier F, et al. Structure-activity relationships of atrial natriuretic factor (ANF). I. Natriuretic activity and relaxation of intestinal smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 125: 938-46.
35. Garcia R, Thibault G, Seidah NG, et al. Structure-activity relationships of atrial natriuretic factor (ANF). II. Effect of chain length modifications on vascular reactivity. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 126: 178-84.
36. Tulassay R and Rascher W. Atriales natriuretisches peptid-ontogenese des immunsystems. *Monatsschr Kinderheilkd* 1986; 134: 709-15.
37. Thibault G, Lazure C, Schiffrin EL, et al. Identification of a biologically active circulating form of rat atrial natriuretic factor. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 130:981-6.
38. Schwartz D, Geller DM, Manning PT, et al. Ser-Leu-Arg-Arg- atriopeptin III: the major circulating form of atrial peptide. *Science* 1985; 229: 397-400.
39. Yamaji T, Ishibashi M Takkaku F. Atrial natriuretic factor in human blood. *J Clin Invest* 1985; 76:1684-7.
40. Gibson TR, Shields PP, Glembotski CC. The conversion of atrial natriuretic peptide (ANP)-(1-126) to ANP-(99-126) by rat serum: contribution to ANP cleavage in isolated perfused rat hearts. *Endocrinology* 1987; 120: 764-72.
41. Michener ML, Gierse JK, Seetharam R, et al. Proteolytic processing of atriopeptin prohormone. *Mol Pharmacol* 1986; 30: 552-7
42. Yang-Feng TL, Floyd-Smith G, Nemer M, Drouin J, Francke U. The pronatriodilatin gene is located on the distal short arm of human chromosome 1 and on mouse chromosome 4. *Am J Human Gene* 1985; 37: 1117.

43. Day ML, Schwartz D, Wiegand RC, et al. Ventricular atriopeptin. Unmasking of messenger RNA and peptide synthesis by hypertrophy or dexamethasone. *Hypertension* 1987; 9: 485-91.
44. Cantin M, Ding J, Thibault G, Gutkowska J, Garcia R, Genest J. Atrial versus ventricular natriuretic factor. In: *The American Society of Hypertension. Second World Congress on Biologically Active Atrial Peptides*, p. 182, 1987.
45. Cantin M, Gutkowska J, Thiabult G, et al. Immunocytochemical localisation of atrial natriuretic factor in the heart and salivary glands. *Histochemistry* 1984; 80: 113-27.
46. Obata K, Yasue H, Horio Y, et al. Increase of human atrial natriuretic polypeptide in response to cardiac pacing. *Am Heart J* 1987; 113: 845- 7.
47. Weil J, Strom TM, Brangenberg R, et al. Plasma atrial natriuretic peptide levels in children with cardiac diseases: correlation with cGMP levels and haemodynamic parameters. *Hormone Res* 1987; 28: 64-70.
48. Steardo L, Nathason JA. Brain barrier tissues: end organs for atriopeptins. *Science* 1987; 235: 470-3.
49. Lachance D, Garcia R, Gutkowska J, Cantin M, Thibault G. Mechanism of release of atrial natriuretic factor. I. Effect of several agonists and steroids on its release by atrial minces. *Biochem Biophys Res Commun* 1986; 135: 1090-8.
50. Sonnenberg H, Veress AT. Cellular mechanisms of release of atrial natriuretic factor. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 124: 443.
51. Ledsome JR, Wilson N, Courneya CA, Rankin AJ. Release of atrial natriuretic peptide by atrial distension. *Can J Physiol Pharmacol* 1985; 63: 739-42.

52. Dietz JR. Release of natriuretic factor from rat heart-lung preparations by atrial distension. *Am J Physiol* 1984; 247: R1093-6.

53. Moe GW, Grima EA, Angus C, et al. Response of atrial natriuretic factor to acute and chronic increases of atrial pressures in experimental heart failure in dogs. *Circulation* 1991; 83: 1780-7.

54. Bates ER, Shenker Y, Grekin RJ. The relationship between plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic hormone and hemodynamic function in man. *Circulation* 1986; 73: 1155-61.

55. Oberhansli I, Mermillod B, Favre H, et al. Atrial natriuretic factor in patients with congenital heart disease: Correlation with hemodynamic variables. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1438-45.

56. Ong ACM, Handler CE, Slater JDH. Atrial natriuretic peptide release responds to atrial stretch and not to atrial pressure: observations during pericardiocentesis in a young woman. *Eur Heart J* 1990; 11: 368-71.

57. Weil J, Bildlingmaier F, Dahlemann C, Kuhnle U, Strom T, Lang RE. Comparison of plasma atrial natriuretic peptide levels in healthy children from birth to adolescence and in children with cardiac diseases. *Pediatr Res* 1986; 20: 1328-31.

58. Yoshino F, Sakuma N, Date T, et al. Diurnal change of plasma atrial natriuretic peptide concentrations in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1989; 117: 1316-9.

59. Donckier J, Anderson JV, Yeo T, Bloom SR. Diurnal rhythm in the plasma concentrations of atrial natriuretic peptide. *N Engl J Med* 1986; 315:710.

60. Hamet P, Tremblay J, Pang SC, et al. Effects of native and synthetic atrial natriuretic factor on cyclic GMP. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 123: 515-27.

61. Cantin M, Genest J. The heart and the atrial natriuretic factor. *Endocrine Rev* 1985; 6: 107-27.

62. Huang CL, Lewicki J, Johnson LK, Cogan MG. Renal mechanism of action of atrial natriuretic factor. *J Clin Invest* 1985; 75: 769-73.

63. Ichikawa I, Dunn BR, Troy JI, Maack T, Brenner BM. Influence of atrial natriuretic peptide on glomerular microcirculation in vivo. *Clin Res* 1985; 33: 487A. (Abstract).

64. Oshima T, Curie MG, Geller DM, Needleman P. An atrial peptide is a potent renal vasodilator substance. *Circ Res* 1984; 54: 612 - 6.

65. Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1986; 473-6.

67. Sonnenberg H, Cupples WA, de Bold AJ, Veress AT. Intrarenal localization of the natriuretic effect of cardiac atrial extract. *Can J Physiol Pharmacol* 1982; 60: 1149-52.

66. Maack T, Marion DN, Camargo MJF, et al. Effects of auriculin (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function, and the renin-aldosterone system in dogs. *Am J Med* 1984; 77:1069-75.

67. Sonnenberg H, Cupples WA, de Bold AJ, Veress AT. Intrarenal localization of the natriuretic effect of cardiac atrial extract. *Can J Physiol Pharmacol* 1982; 60: 1149-52.

68. Sonnenberg H, Honrath U, Chong CK, Wilson DR. Atrial natriuretic factor inhibits sodium transport in medullary collecting duct. *Am J Physiol* 1986; 250: F963-6.

69. Richards AM, Nichols MG, Ikram H, Webster MW, Yandle TG, Espiner EA. Renal, haemodynamic, and hormonal effects of human alpha atrial natriuretic peptide in healthy volunteers. *Lancet* 1985;1: 545-9.

70. Tremblay J, Gerzer R, Vinay P, Pang SC, Beliveau R, Hamet P. The increase of cGMP by atrial natriuretic factor correlates with the distribution of particulate guanylate cyclase. *FEBS Lett* 1985; 181: 17-22.

71. Nonoguschi H, Knepper MA, Manganiello VC. Effects of atrial natriuretic factor on cyclic guanosine monophosphate and cyclic adenosine monophosphate accumulation in microdissected nephron segments from rats. *J Clin Invest* 1987; 79: 500-7.

72. Rascher W, Tulassay T, Lang RE. Atrial natriuretic peptide in plasma of volume-overloaded children with chronic renal failure. *Lancet* 1985; 2: 303-5.

73. Napier MA, Vandlen RL, Alberts-Schonberg G, et al. Specific membrane receptors for atrial natriuretic factor in renal and vascular tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 5946-50.

74. Schiffrin EL, Chartier L, Thibault G, St-Louis J, Cantin M, Genest J. Vascular and adrenal receptors for atrial natriuretic factor. *Circ Res* 1985; 56: 801-7.

75. Garcia R, Thibault G, Gutsowska J, Cantin M, Genest J. Changes of regional blood flow induced by atrial natriuretic factor (ANF) in conscious rats. *Life Sci* 1985; 36: 1685-92.

76. Caramelo C, Fernandez-Cruz A, Villamediana LM, et al. Systemic and hemodynamic effects of a synthetic atrial natriuretic peptide in conscious rats. *Clin Sci* 1986; 71: 323-5.

77. Breuhaus BA, Ssaneii HH, Brandt MA, Chimoskey JE. Atriopeptin II lowers cardiac output in conscious sheep. *Am J Physiol* 1985; 249: R776-80.

78. Atarashi K, Mulrow PJ, Franco-Saenz R, Rapp J. Inhibition of aldosterone production by an atrial extract. *Science* 1984; 224: 992-4.

79. De Lean A, Racz K, Gutkowska J, Nguyen TT, Cantin M, Genest J. Specific receptor-mediated inhibition by synthetic atrial natriuretic factor of hormone-stimulated steroidogenesis in cultured bovine adrenal cells. *Endocrinology* 1984; 115: 1636-8.

80. Saper CB, Standaert DG, Currie MG, Schwartz D, Geller DM, Needleman P. Atriopeptin-immunoreactive neurons in the brain: presence in cardiovascular regulatory areas. *Science* 1985; 227: 1047-9.

81. Sugawara A, Nakao K, Nishimura K, et al. Tissue concentration and molecular form of atrial natriuretic polypeptide (ANP) in human failing heart. In: *The American Society of Hypertension. Second World Congress on Biologically Active Atrial Peptides*, p. 229, 1987.

82. Kohno M, Yasunari K, Matsuura T, et al. Circulating atrial natriuretic polypeptide in essential hypertension. *Am Heart J* 1987; 113: 1160-3.

83. Sagnella GA, Markandu ND, Shore AC, Macgregor GA. Raised circulating levels of atrial natriuretic peptides in essential hypertension. *Lancet* 1986; 1: 179-81.

84. Yamaji T, Ishibashi M, Sekihara H, Takaku F, Nakaoka H, Fujii J. Plasma levels of atrial natriuretic peptide in primary aldosteronism and essential hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 815-8.

85. Larochelle P, Cusson JR, Gutkowska J, et al. Plasma atrial natriuretic factor concentrations in essential and renovascular hypertension. *Br Med J* 1987; 294: 1249-52.

86. Sugawara A, Nakao K, Skamoto M, et al. Plasma concentration of atrial natriuretic polypeptide in essential hypertension. *Lancet* 1985; 2: 1426-7.

87. Berglund H, Boukter S, Theodorsson E, Vallin H, Edhag O. Raised plasma concentrations of atrial natriuretic peptide are independent of left atrial dimensions in patients with chronic atrial fibrillation. *Br Heart J* 1990; 64:9-13.

88. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Ikram H, et al. Effects of α - human atrial peptide in essential hypertension. *Hypertension* 1985; 7: 812-7.

89. Shenker Y, Sider RS, Ostafin EA, Grekin RJ. Plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic factor in healthy subjects and in patients with edema. *J Clin Invest* 1985; 76: 1684-7.

90. Gerbes AL, Arendt RM, Ritter D, Jungst D, Zahringer J, Paumgartner G. Plasma atrial natriuretic factor in patient with cirrhosis. *N Engl J Med* 1985; 313: 1609-10.

91. Naruse M, Naruse K, Obana K, et al. Immunoreactive alpha human atrial natriuretic polypeptide in human plasma. *Peptides* 1986; 7: 141-5.
92. Ogawa K, Ito T, Hashimoto H, et al. Plasma atrial natriuretic factor in congestive heart failure. *Lancet*; 1986; 2: 106.
93. Raine AEG, Erne P, Burgisser E, et al. Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986; 315: 533-7.
94. Richards AM, Cleland JGF, Tonolo G, et al. Plasma atrial natriuretic peptide in cardiac impairment. *Br J Med* 1986; 293: 409-12.
95. Uretsky BF, Verbalis JG, Murali S, et al. Patients with severe heart failure and elevated plasma atrial natriuretic peptide levels can increase secretion in respond to atrial stretch. In: *The American Society of Hypertension. Second World Congress on Biologically Active Atrial Peptides*, p. 233, 1987.
96. Joffe CD. *Practical echocardiography. A basic manual* Bowie, Maryland 20715, 1978 pp. 1 - 4
97. Fontana GP, Kirkman JH, DiSessa TG, et al. Evaluation of right ventricular and right atrial size in children with atrial septal defect using two-dimensional apex echocardiography. *J Clin Ultrasound* 1982; 10: 385-90.
98. Watanabe T, Katsume H, Matsukubo H, Furukawa K, Ijichi H. Estimation of right ventricular volume with two dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1946-53.
99. Hiraishi S, Disessa TG, Jarmakani JM, et al. Two-dimensional echocardiographic assessment of left atrial size in children. *Am J Cardiol* 1983; 52: 1249-57.

100. Bommer W, Weinert L, Neumann A, et al. Determination of right atrial and right ventricular size by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1979; 60: 91-100.

101. Hanseus K, Björkhem G, Lundström N-R, and Soerose S. Cross-sectional echocardiographic measurement of right atrial and right ventricular size in children with atrial septal defect before and after surgery. *Pediatr Cardiol* 1988; 9: 231-6.

102. Hiraishi S, Disessa TG, Jarmakani JM, et al. Two-dimensional echocardiographic assessment of right ventricular volume in children with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1982; 50: 1368-75.

103. Regen DM, Graham TP, Wyse RKH, Deanfield J, Franklin RCG. Left ventricular cavity dimensions in children with normal and dilated hearts. *Pediatr Cardiol* 1988; 9: 17-24.

104. Adams FH, Emmanouilida GC: *Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*. Baltimore, Williams and Wilkins Co. 1989. pp. 136-7.

105. Feigenbaum H. *Echocardiography*, fourth edition, Lea and Febiger: Philadelphia, Pennsylvania, 1986, pp.115-122.

106. Teichholz LE, et al. "Problems in Echocardiographic Volume determinations: Echocardiographic-Angiographic correlations in the presence or absence of asynergy". *Am J Cardiol* 1976; 37.

107. Hartter E, Woloszczuk W, and Stummvoll H-K. Radioimmunoassay of atrial natriuretic peptides in human plasma. *Clin Chem* 1986; 32: 441-5.

108. Weil J, Strom TM, Lang RE, et al. Influence of diurnal rhythm, posture and right atrial size on plasma atrial natriuretic peptide levels. *Z Kardiol* 1988; 77:Suppl 2: 36-40.

109. Palluk R, Gaida W, Hoefke W. Minireview. Atrial natriuretic factor. *Life Sci* 1985; 36: 1415.

110. Kikuchi K, Nishioka K, Ueda T, et al. Relationship between plasma atrial natriuretic polypeptide concentration and hemodynamic measurements in children with congenital heart diseases. *J Pediatr* 1987; 111: 335-42.

111. Caidahl K, Hedner J, and Hedner T. Atrial natriuretic peptide and catecholamines in peripheral blood as indicators of cardiac dysfunction in the general population. *Clin Sci* 1988; 74: 587-94.

112. Matsuoka S, Kurahashi Y, Tomimatsu H, et al. Plasma atrial natriuretic peptide levels in patients with ventricular septal defect. *J Pediatr* 1987; 110: 578-80.

113. Stewart JM, Seligman KP, Zeballos G, et al. Elevated atrial natriuretic peptide after the Fontan procedure. *Circulation* 1987; 76 (suppl III): III 77-III 82.

114. Rascher W, Seyberth HW. Atrial natriuretic peptide and patent ductus arteriosus in preterm infants. *Arch Dis Child* 1987; 62: 1165-7.

115. Andersson S, Tikkanen I, Pesonen E, Wallgren EI, Fyhrquist F. Atrial natriuretic peptide and atrial pressures in newborns with transposition of the great arteries. *Acta Pediatr Scand* 1988; 77: 72-5.

116. Björkhem G, Lundström NR. Echocardiographic studies of children operated on for congenital heart disease: evaluation during the first postoperative year. *Eur J Cardiol* 1980; 11: 33-50.

117. Meyer R, Korfhagen J, Covitz W, Kaplan S. Long-term follow-up study after closure of secundum atrial septal defect in children: an echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1982; 50: 145-8.

118. Saraçlar M. Kalp yetmezliğinin klinik bulguları ve tedavisi. *Katkı dergisi* 1986;7(5):359-70.

119. Uchiyama M, Satokata I, Aikawa T, Sakai K. Plasma atrial natriuretic peptide in congenital heart disease. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76:669-70.

120. Obata K, Yasue H, Okumura K, et al. Atrial natriuretic polypeptide is removed by the lungs and released into the left atrium as well as the right atrium in humans. *Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1537-43.

121. Gardner DG, Deschepper CF, Ganong WF, et al. Extra-atrial expression of the gene for atrial natriuretic factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 6697-701.

122. Nemer M, Lavigne JP, Drouin J, Thibault G, Gannon M, Antakly T. Expression of atrial natriuretic factor gene in heart ventricular tissue. *Peptides* 1986; 7: 1147-52.

123. Özdamar K : Biyoistatistik. İstanbul Bilim Teknik Yayınevi 1989.