

KRONİK SOL KALP YETMEZLİKLİ HASTALARDA PLAZMA ATRIYAL NATRIURETİK POLİPEPTİD (ANP) İLE BAZI HEMODİNAMİK PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ

Dr. Sebahattin ATEŞAL
Dr. Hüseyin ŞENOCAK
Dr. Necip ALP
Dr. Ramazan YİĞİTOĞLU
Dr. Şule KARAKELLEOĞLU
Dr. Mahmüt ŞAHİN

ÖZET :

Kronik sol kalp yetmezlikli 22 hastada plazma ANP seviyeleri ile sağ atriyum basıncı (RAB), Pulmoner arter basıncı (PAB), pulmoner kapiller basıncı (PKB), sol ventrikül diyastol sonu basıncı (SVDSB) arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla bu çalışma yapıldı. Sağ ve sol kalp kateterizasyonu yapılan hastalarda simultane basınç kayıtları ile ana pulmoner arterden ve aortadan kan örnekleri alınarak radioimmünaassay metodu ile ANP düzeyleri ölçüldü. Aortik plazma ANP düzeyi pulmoner arterdekine göre azalmakla birlikte farklılık istatistiksel olarak önemsizdi ($196,0 \pm 126,7$ pg/ml e $164,6 \pm 142,7$ $p > 0.05$). Pulmoner arter plazma ANP seviyeleri ile RAB, PKB, SVDSB ları arasında önemli ilişki (sırasıyla; $r: 0.31$ $p < 0.05$, $r: 0.70$ $p < 0.01$ $r: 0.65$ $p < 0.001$) bulundu.

Sonuç olarak kronik sol kalp yetmezliğinde SVDSB (preloadın bir indeksi) nın kalpten ANP sekresyonunda önemli rolü bulunduğu ve plazma ANP düzeyinin kronik sol kalp yetmezlikli hastalarda SVDSB nın noninvaziv bir indeksi olabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: kronik sol kalp yetmezliği, atriyal natriuretik peptid

Son zamanlarda yapılan çalışmalar kalbin pompa fonksiyonu yanında endokrin fonksiyonları da olan bir organ olduğunu ortaya koymuştur. (1,2). Bold ve ark. (3) ları tarafından atriyumlardan elde edilen diüretik, natüretik ve vazorölaksan etkileri olan polipeptidin (ANP) varlığı ortaya konmuştur. Daha sonraki çalışmalarla bu polipeptidin su, elektrolit, kan volümü ve kan basıncının regülasyonunda önemli rol aldığı gösterilmiştir. Önceleri sağ atriyum gerilmesinin plazma ANP düzeyinin artmasına yol açtığı saptanmış sonraki çalışmalarda sadece atriyumların değil ventriküllerin de ANP sekrete ettiği saptanmıştır (4,5).

Hipertansiyonlu, kalp yetmezlikli şahıslarda plazma ANP seviyelerinin normal şahıslardan daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (6-8). Plazma ANP seviyesi-

nin sağ atriyum basıncı, pulmoner arter veya pulmoner kapiller basınçla olan ilişkisi ortaya konmuştur (9-12). Ancak sol ventrikül diyastol sonu basıncı ile olan ilişkisini gösteren pek az çalışma mevcuttur. Normal kalp fonksiyonları olan şahıslarda pulmoner kapiller basınç sol ventrikül diyastol sonu basıncını yansıtırken kronik sol kalp yetmezlikli hastalarda sol ventrikül diyastol sonu basıncı ile pulmoner kapiller wedge (kama) basıncı arasında farklılık görülebilmektedir (13).

Bu çalışmayla amacımız plazma ANP düzeylerinin sağ atriyum basıncı (RAB), Pulmoner arter basıncı (PAB), Pulmoner kapiller wedge basıncı (PKB) ve sol ventrikül diyastol sonu basınç (SVDSB) ları arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

MATERYAL ve METOD

Atatürk Üniv. Tıp Fak. Kardiyoloji Anabilim Dalına müracaat eden 21 i koroner arter hastalığı 1 i konjestif kardiyomiyopati düşünülen 18 i erkek 4 ü kadın olan tanı amacıyla kardiyak kateterizasyon ve koroner anjiyografi yaptığımız 22 hasta çalışma grubumuzu oluşturdu. Hastaların yaşları 40 ile 77 yıl arasında olup ortalama 54 yıl idi. 16 hastada geçirilmiş miyokard infarktüsü (hikaye ve EKG bulguları) 5 inde kronik angina pectoris 1 inde konjestif kardiyomiyopati tanısı konuldu. Fizik muayane ve ekokardiyografi ile sağ kalp yetmezliği, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, akciğer hastalığı veya böbrek hastalığı olan vakalar çalışmaya dahil edilmedi. Vakaların çoğunda nefes darlığı, göğüs ağrısı, çarpıntı şikayeti vardı. Nefes darlığı sorgulamasında angina ekivalanı dispne tanımlayan olguların sorgulamasına özellikle dikkat edildi. Vakaların tümü düzenli sinüs ritimindeydi. Hastaların fonksiyonel efor kapasiteleri NYHA (New York Heart association) klasifikasyonu göre sınıflandırıldı. Buna göre 1. klasta 6,2. 3. klasta 8 hasta vardı. Normal sodyumlu diyetle alınan hastaların 8 i digital 11 i diüretik 6 sı nitrat 6 sı kalsiyum antagonist ilaç kullanıyordu. Kateterizasyondan 24 saat önce tüm ilaçlar kesildi.

Kardiyak kateterizasyon; 12 saatlik açlık periyodunu takiben 5 mg İM diazepam ile premedikasyonu yapılan hastalar kateterizasyon laboratuvarına alındı. Gerçekli hazırlıklar tamamlandıktan sonra (15-30 dakika supin pozisyonda istirahat temin edilmiş olarak) perkütan femoral yaklaşımla 7 F termodilution kateteriyle sağ kalp, 7 F pigtail kateterle sol kalp kateterizasyonu yapıldı. Aynı anda hem ana pulmoner arterden ve hemde çıkan aortadan plazma ANP seviyeleri için kan örnekleri alındı. Kanlar daha önceden ethylenediamine tetraasetik asit (EDTA-her mililitre kan için 1 mg) li olarak hazırlanan polystyrene tüplere konuldu. Tüplere derhal Aprotinin (Trasylol 400 KIÜ/ml) ilave edilerek buzlu kaplar içerisinde laboratuvara gönderildi. Kanların plazması ayrıldıktan sonra plazmalı tüpler parafinle kapatılarak deep-freeze de -20°C da ANP düzeylerinin tesbit edileceği güne kadar saklandı.

Plazma ANP düzeyleri "radioimmunoassay yöntemiyle" ölçüldü (INCSTAR Corp. Stillwater, Minnesota 55082, CA 22750 CANADA).

Kan örnekleri alınır alınmaz kontrast enjeksiyonundan önce "Gould P 23 ID" transdüserler aracılığı ile basınçlar EKG kaydıyla birlikte "Electronics For Medicine Honeywell Inc." fotografik kaydedicisi ile saniyede 50 mm hızla yazdırıldı. PKB ve SVDSB ları simultane olarak, takibende PAB sağ ventrikül, RAB, sol ventrikül, aort basınçları kaydedildi. Basınç kaydı sırasında orta kol-tuk çizgisi referans seviyesi olarak alındı. SVDSB olarak trasedeki a dalgasının inişi ile sol ventrikül basınç dalgasının yükselişinin kesişme noktası alındı. Bu noktanın belirlenemediği durumlarda simultene EKG kaydındaki R dalgasının tepesine rastlayan basınç alındı. Kardiyak output tayini termodilution metoduyla "Desert 1000 kardiyak output" cihazı yardımıyla yapıldı. Ejeksiyon fraksiyonu sol ventrikülograflardan hesaplandı. Kardiyak indeks, ortalama arteriyel basınç, sistemik vasküler rezistans bilinen formüllerle hesaplandı.

İstatistiksel analizler; hemodinamik değerler ve ANP seviyeleri için ortalama, $\pm$ SD ları hesap edildi. Ortalamalar arası farkların önem kontrolü student t testi ile yapıldı. Plazma ANP seviyeleri ve RAB, PAB, PKB, SVDSB arasındaki ilişkiyi araştırmak için linear regression analizi kullanıldı.

BULGULAR

Hastaların klinik özellikleri ve plazma ANP seviyeleri tablo 1 de verilmiştir. Çalışmaya alınan 22 hastanın 4 ü kadın 18 i erkek olup, yaşları 40 ile 77 yıl arasında (ortalama 54) idi. Hastalardan 16 si geçirilmiş miyokard infarktüsü (GMI), 5 i kronik angina pectoris (KAP), 1 i konjestif kardiyomyopati (KMP) tanısı almıştı. NYHA fonksiyonel kapasite klasifikasyonuna göre 1. klasta 6.2, klasta 8 ve 3. klasta 8 hasta vardı.

Pulmoner arterdeki ANP düzeyi aortadan yüksek olmasına rağmen farklılık istatistiksel anlamda önemli değildi ($169,0 \pm 126,9$ pg/ml ye $164,9 \pm 142,7$ pg/ml $p > 0.05$). NYHA klas 1 deki hastaların ortalama aortik ANP konsantrasyonu $85,8 \pm 5,4$ pg/ml klas 2 dekilerin $111,1 \pm 78,4$ pg/ml klas 3 dekilerin $227,1 \pm 174,5$ pg/ml bulundu. Herbir klastaki ortalama aortik plazma seviyeleri karşılaştırıldığında; klas 3 ile 2 arasında ($277,1 \pm 174,5$ pg/ml $111,1 \pm 78,4$ pg/ml, $p < 0.01$), ve klas 3 ile 1 arasında ($277,1 \pm 174,5$ pg/ml $85,8 \pm 45,4$ pg/ml, $p < 0.01$) önemli fark varken klas 2 ile 1 arasındaki farklılık ($111,1 \pm 78,4$ pg/ml $85,8 \pm 45,4$ pg/ml, $p > 0.05$) önemsiz idi.

Tablo 2 de hastaların hemodinamik bulguları gösterilmiştir. Ortalama kalp hızı $72,4 \pm 10,3$ /dk, ortalama arteriyel basınç $95,7 \pm 14,33$ mmHg idi. Ortalama RAB $4,1 \pm 1,7$ mmHg olup hastaların 1 i dışında normal sınırlardaydı (2mmHg ile 10 mmHg arasında). PAB ortalaması $35,5 \pm 10,4$ mmHg idi. PKB ortalaması $11,6 \pm 6,8$ mmHg olup olguların 12 sinde normal sınırlar içerisinde 10 unda ise normalden yüksek idi. SVDSB ise $16,2 \pm 7,5$ mmHg olup olguların 9 unda normal sınırlarda 13 ünde normalden yüksek idi (14). 11 vakada SVDSB ı PKB dan yüksek idi.

Tablo 1. hastaların Klinik Özellikleri ve Plazma ANP Konsantrasyonları

Hasta No	Yaş (Yıl)	Cins E/K	Tanı	NYHA Klası	ANP (pg/ml)	
					PA	Ao
1	50	E	GMI	3	112	125
2	41	E	KMP	3	465	473
3	60	E	GMI	2	93	70
4	50	E	GMI	1	158	150
5	54	K	AAP	1	141	150
6	77	E	GMI	2	74	77
7	63	E	GMI	3	417	470
8	50	E	GMI	3	451	510
9	54	E	GMI	2	314	302
10	50	E	GMI	2	104	91
11	42	K	GMI	3	216	205
12	50	E	GMI	3	194	185
13	45	E	AAP	1	57	58
14	63	K	GMI	3	136	128
15	59	E	GMI	3	134	121
16	53	E	KAP	1	50	49
17	42	E	AAP	1	77	70
18	40	E	AAP	1	56	51
19	53	E	AAP	2	105	95
20	64	E	GMI	2	120	90
21	70	K	GMI	2	135	104
22	51	E	GMI	2	100	16
Ortalama	54.1				169.0	164.6
±SD	9.6				126.9	142.7

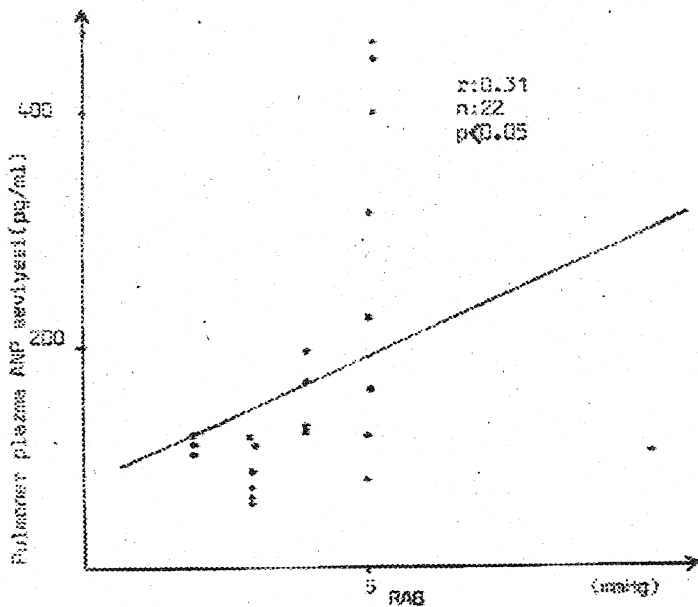
E: erkek, K. kadın, NYHA: New York Heart Association, PA: pulmoner arter
Ao: aort.

Tablo 2. Hastaların Hemodinamik Bulguları

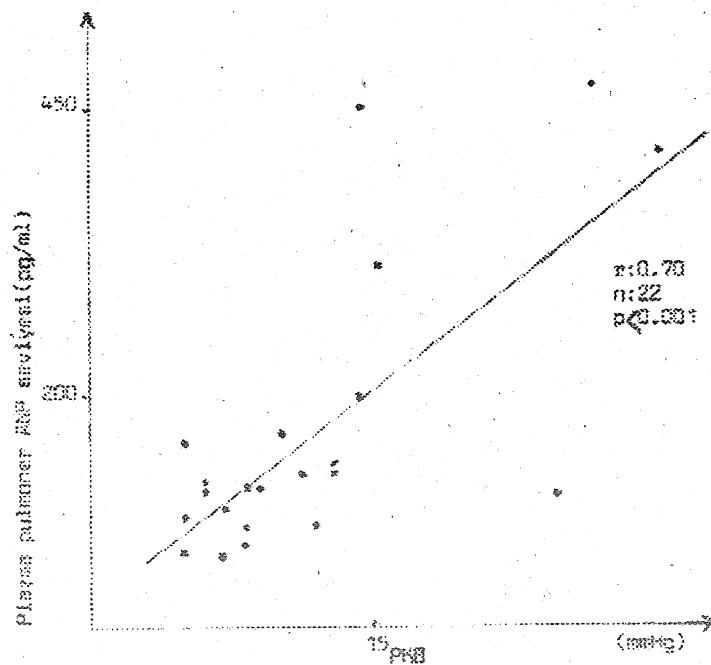
Hasta	KH	OAoB	RAB	PAB	PKB	SVDSB	Kİ	EF	SVR
No	/dk	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)	(L/dk/m ²)	(%)	(dyn.sn.cm ⁻⁵)
1	70	74	10	50	24	30	2,6	30	1455
2	70	80	5	60	25	30	4,7	30	1600
3	62	84	3	50	5	13	3,1	58	1215
4	72	106	4	24	5	4	3,7	50	1124
5	70	110	5	40	13	13	3,8	50	1482
6	80	90	5	40	8	10	3,5	48	1184
7	70	94	5	30	30	32	3,1	30	1208
8	95	83	5	42	14	14	3,0	50	1102
9	78	110	5	40	15	18	3,2	45	1450
10	80	105	5	30	8	8	6,2	51	1649
11	65	86	5	28	10	14	3,1	35	1066
12	94	87	4	30	14	16	2,9	43	1540
13	82	108	3	28	5	5	2,9	59	1280
14	69	90	2	38	13	15	2,0	29	1518
15	74	84	4	36	11	15	2,6	38	1316
16	75	97	3	20	7	7	2,7	62	1799
17	83	83	3	25	12	12	2,5	35	1534
18	65	92	3	24	8	8	2,9	48	1558
19	56	100	2	20	6	12	3,2	59	1655
20	58	108	4	26	9	13	2,6	37	1869
21	62	94	3	32	6	11	2,6	55	1464
22	64	102	2	26	7	11	2,5	50	2000
Ortalama	72,4	95,7	4,1	35,5	11,6	14,2	3,1	45,1	1457,6
+ SD	103,	14,3	1,7	10,4	6,8	7,5	0,9	10,6	252,7

KH: kalp hızı, OAoB: ortalama aort basıncı, RAB: sağ atriyum basıncı, PAB: pulmoner arter basıncı, PKB: pulmoner kapiller kama basıncı, SVDSB: sol ventrikül diyastol sonu basıncı, Kİ: kardiyak indeks, EF: ejeksiyon fraksiyonu, SVR: sisemik vasküler rezistans.

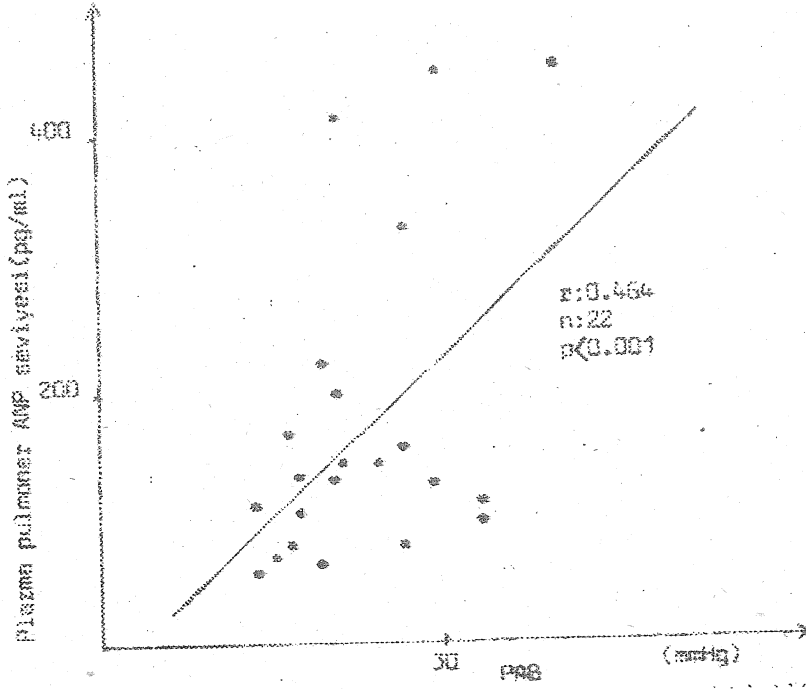
Sağ atriyum basıncı ile pulmoner ANP seviyesi arasında az önemli ilişki ($r: 0,31$, $p<0,05$) vardı, şekil 1. PKB ile pulmoner plazma ANP seviyesi arasında ($r: 0,70$, $p<0,001$), PAB ile pulmoner ANP arasında ($r: 0,464$, $p<0,01$) önemli ilişki vardı, şekil 2,3. SVDSB ile aortik ANP arasında ($r: 0,650$, $P<0,001$) ve pulmoner ANP arasında ($r: 0,645$, $p<0,001$) oldukça önemli ilişki vardı, şekil 4,5.



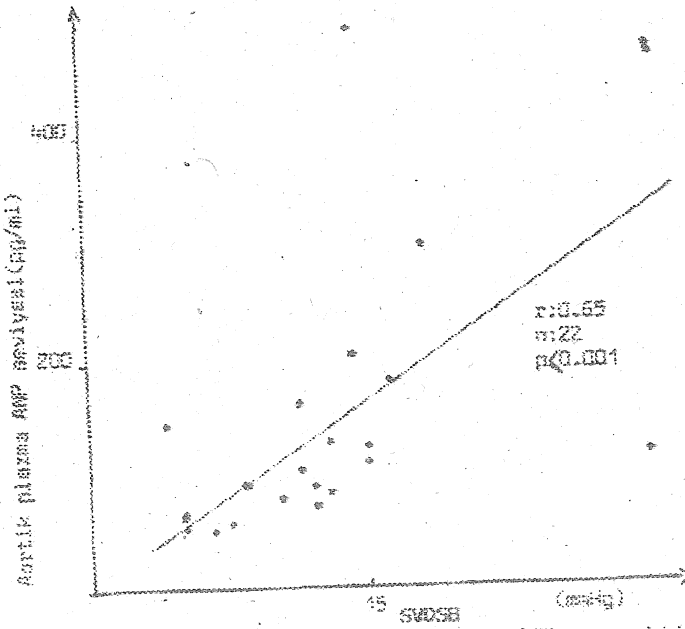
Şekil 1. Pulmoner plazma ANP seviyesi ile RAB arasındaki ilişki RAB: Sağ atriyum basıncı.



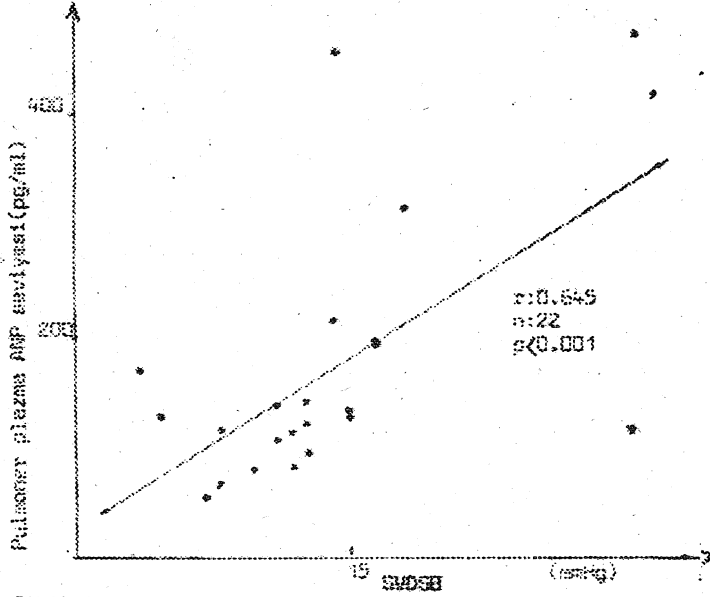
Şekil 2. Plazma pulmoner ANP seviyesi ile PKB arasındaki ilişki PKB: Pulmoner kapiller basıncı.



Şekil 3. Pulmoner plazma ANP seviyesi ile PAB arasındaki ilişki PAB: Pulmoner arter basıncı.



Şekil 4: Aortik plazma ANP seviyesi ile SVDDB arasındaki ilişki SVDDB: Sol ventrikül diyastol sonu basıncı.



Şekil 5. Pulmoner plazma ANP seviyesi ile SVDSB arasındaki ilişki. SVDSB: Sol ventrikül diyastol sonu basıncı.

TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarla atriyal basınç ve gerilmenin ANP sekresyonu için ana faktör olduğu ortaya konmuştur (1-3). Daha sonraları plazma ANP sekresyonunun pulmoner arter basıncı ve pulmoner kapiller basınçla ilişkili olduğu gösterilmiştir (9-12). Deneysel çalışmalar ve insanlarda heriki ventrikülün de ANP sekresyonu yaptığı, plazma ANP düzeyinin kalp yetmezliğinde hatta akut miyokard infarktüsünde değiştiği saptanmıştır (6-8).

Çalışmamızda NYHA fonksiyonel kapasite klasifikasyonuna göre 3. klasta bulunan hastaların hem pulmoner ve hemde aortik plazma ANP düzeylerini 2. ve 1. klasta bulunanlardan daha yüksek bulduk. Tsutamoto ve arkadaşlarının (17) çalışmalarında olduğu gibi daha önceki çalışmalarda da (15) kalp yetmezliğinin şiddetiyle orantılı olarak plazma ANP düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. ANP sekresyonunda atriyal gerilmenin önemli rolü olduğu bilinmesine karşın kronik kalp yetmezliğinde ANP sekresyonunu düzenleyen mekanizmaların neler olduğu tam olarak ortaya konmamıştır.

Çalışmamızda pulmoner arter plazma ANP düzeyi RAB ile az önemli, PAB, PKB, SVDSB ile önemli ilişki gösterdi (sırasıyla; $r: 0,31$, $r: 0,464$, $r: 0,645$). Richards ve arkadaşlarının (16) valvüler kalp hastalağı, atriyal fibrilasyonlu ve

sağ kalp yetmezlikli hasta gruplarında yapmış oldukları bir çalışmada plazma ANP seviyeleri ile sol ventrikül diyastol sonu basıncı arasında pozitif yönde fakat zayıf bir ilişkinin olduğunu rapor etmişlerdir. Tsutomoto ve ark. (17). nın geçirilmiş miyokard infarktüsülü ve konjestif kardiyomiyopatili 40 olguda yaptıkları çalışmalarında daha sık bir korelasyonun ($r: 0,88$) olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da SVDSB ile pulmoner plazma ANP'i arasında önemli sayılabilecek ($r: 0,645$) korelasyon vardı. ANP seviyeleri ile preloadın bir indeksi olan SVDSB arasındaki bu sıkı ilişki infarktüs yada iskemi sonucu gelişen kronik sol kalp yetmezlikli hastalarda preloaddaki bir artışın ANP sekresyonunu artırdığını göstermektedir.

Sol ventrikül diyastol sonu basıncı ile sol atriyal basınç arasında pozitif bir korelasyon olduğu bilinmektedir. Bouchard ve arkadaşları (13) normal ventriküler fonksiyonlu hastalarda pulmoner kapiller wedge (kama) basıncının gerçekten SVDSB yansıttığını fakat kronik sol kalp yetmezlikli hastalarda pulmoner kapiller basınç ile SVDSB arasında fark olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda 22 hastanın 11 inde SVDSB 1 PKB den yüksek olup ayrıca SVDSB ortalaması da PKB den yüksek ($14,2 \pm 7,5$ mmHg ya $11,6 \pm 6,8$ mmHg) idi. Matsubara H ve arkadaşlarının (15) akut ya da eski miyokard infarktüsülü hastalarda yaptıkları çalışmada; akut infarktüsülü olgularda atriyal ANP seviyeleri ile sağ atriyum basıncı arasında sıkı korelasyon ($r: 0,70$) var iken eski infarktüsülü hastalarda bu korelasyonun olmadığını ve heriki hasta grubundada ANP düzeyleri ile pulmoner kapiller wedge basıncı arasında önemli korelasyonun olduğunu göstermişlerdir. Tsutomoto ve ark. (17) nın çalışmasında ise ortalama sağ atriyum basıncı ile pulmoner ANP seviyesi arasında zayıf bir korelasyon ($r: 0,34$) bulmuşlardır. Çalışmamızda ortalama RAB ile pulmoner ANP i arasında zayıf bir ilişki varken ($r: 0,31$) PAB ile önemli ($r: 0,46$) PLB ile oldukça önemlidir ($r: 0,70$) korelasyon vardı. Çalışmamızda olduğu gibi sözü edilen çalışmalarda da sağ kalp yetmezliği bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmemişti.

Bu çalışmada pulmoner ANP düzeyini aortik ANP düzeyinden daha yüksek bulduk, fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Batış Er ve ark. (18) köpeklerde yapmış oldukları çalışmada; femoral vene göre pulmoner arterdeki ANP seviyesini daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca pulmoner arter wedge pozisyonunda ve pulmoner venlerdeki ANP düzeyini pulmoner arterdeki ANP düzeyi ile karşılaştırdıklarında; pulmoner vende önemli azalma tesbit etmişlerdir. Koroner sinüste ise sistemik dolaşımdakinin 3 katı kadar fazla miktarda ANP bulunduğunu rapor etmişlerdir. Yaseu ve ark. (5) dilate kardiyomiyopatili hastalarda koroner sinüste ANP seviyelerinin aortakine göre önemli derecede artmış olduğunu rapor etmişlerdir. Biz çalışmamızda koroner sinüste ANP düzeylerini tesbit etmemiştik. Ancak mevcut bulgular sol ventrikülün de ANP sekresyonu yaptığını ve akciğerlerin ANP metabolizmasında rol oynadığını göstermektedir.

Sonuç olarak kronik sol kalp yetmezliğinde SVDSB (preloadın bir indeksi) 1 kalpten ANP sekresyonunun regülasyonunda önemli rolü bulunduğunu ve pulmoner sirkülasyonda ANP nin kısmen metabolize edildiğini söyleyebiliriz. Ayrıca plazma ANP düzeyi kronik sol kalp yetmezlikli hastalarda SVDSB nın noninvaziv bir indeksi olabilir

SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN PLASMA ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE LEVELS AND SOME HEMODYNAMIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC LEFT HEART FAILURE

To investigate the relationship between plasma atrial natriuretic peptide (p-ANP) levels and some hemodynamic parameters including right atrial pressure (RAP) pulmonary artery wedge pressure (PAWP), pulmonary artery pressure (PAP) and left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP), 22 patients (18 males; 4 females) with chronic left heart failure who underwent cardiac catheterization were included in this study.

During catheterization, aortic and pulmonary arterial blood samples were obtained from all patients. The mean level of aortic p-ANP (164.6 ± 142.7 pg/ml) was slightly lower than that of pulmonary artery (196 ± 126.7 pg/ml). ($p < 0.05$) Positive correlation were found between p-ANP levels in pulmonary artery and RAP, PAWP, and LVEDP ($r=0.31$, $p<0.05$, $r=0.70$ $P<0.01$, and $r=0.65$, $p<0.001$, respectively)

It was concluded that increased LVEDP cause the secretion of ANP from heart, hence that the p-ANP may be a noninvasive index of LVEDP.

Key Words: Atrial natriuretic peptide, chronic left heart failure

KAYNAKLAR

1. Needleman P, Greenwald JE. Atrial natriuretic peptide: A cardiac hormone intimately involved in fluid, electrolyte, and blood pressure homeostasis. *New Eng J Med* 314: 828-853, 1986.
2. Cody RJ, Atlas SA, Lagarh JH, Kubo SH, Covit AB, Ryman KS et al. Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients. *J Clin Invest* 78: 1362-1374, 1986.
3. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg HA rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 290 89-94, 1918.
4. Ackermann DM, Edwards BS, Vold LE, burnette JC. Atrial natriuretic peptide: Localization in human heart. *JAMA* 256: 8, 1048, 1986.
5. Yaseu H, Obata K, Okumura K, Kurose M, Ogawa H, Matsuyama K, Jougasaki M et al Increased secretion of atrial natriuretic polypeptide from the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 83: 1 46-51, 1986.
6. Kohno M, Yasunari K, Matsuura T, Murakawa K, Tadanao T. Circulating

- atrial natriuretic polypeptide in essential hypertention. *Am Heart J* 113: 5 1160-1163, 1987.
7. Sagnella GA, Shore AC, Markandu ND, MacGregor GA. Raised circulating levels of atrial natriuretic peptides in essential hypertension. *Lancet* 25: 179-181, 1986.
 8. Fridrich L, Szekeres T, Hartter E, Schwighofer F, Grassener A, Laczkovic A. Correlation between heart disorders and concentrations of directly measured atrial natriuretic peptide in plasma. *Clin Chem* 35: 3, 435-439, 1989.
 9. Yamaji T, Ishibashi M, Nakaoka H, Imataka K, Amano M, Fujii J. Possible role for atrial natriuretic peptide in polyuria associated with paroxysmal atrial arrhythmias. *Lancet* 1: 25, 1211, 1985.
 10. Spodick DH. Low atrial natriuretic factors levels and absent pulmonary edema in pericardial compression of heart. *Am J Cardiol* 15: 63 (17), 1271-1272., 1989.
 11. Schütten HJ, Kamp-Jensen M, Olesen KL, Bach V, Engquist A. Time Relation between changes in central venous pressure and the secretion of atrial natriuretic peptide in humans. *Acta Physiol Scand* 134: 449-450, 1988.
 12. Adnot S, Andriet P, Chabrier PE, Pirquet J, Plas Braquet P et al. Atrial natriuretic factor in chronic obstructive lung disease with pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 83: 3, 986-993, 1989.
 13. Bouchard RJ, Gault JH, Ross J? Evaluation of pulmonary artery and diastolic pressure as an estimate of left ventricular end-diastolic pressure in patients with normal and abnormal left ventricular performance. *Circulation* 44: 10072-97, 1971.
 14. Grossman W. Cardiac catheterization and angiography 3 rd ed. Lea and Febiger Philadelphia, 1989.
 15. Matsubara H, Nishikawa M, Umeda Y, Tanigushi T, Iwasaka T, Kurimoto T et al. The role of atrial pressure in secreting atrial natriuretic polypeptides *Am Heart J* 113: 6, 1457-1462, 1987.
 16. Richards AM, Cleland JGF, Tonoto G et al. Plasma alpha natriuretic peptide in cardiac impairment. *Br Med J* 293: 409-421, 1986.
 17. Isutamoto T, Bito K, Kinoshita M. Plasma atrial natriuretic polypeptide as an index of left ventricular end-diastolic pressure in patients with chronic left-sided heart failure. *Am Heart J* 117: 3, 599-605, 1989.
 18. Bates ER, McGillem MJ, John Mancini GB, Grekin RJ. Pulmonary extraction of immunoreactive atrial natriuretic factor in dogs. *Am J Cardiol* 63: 5, 372-373, 1989.