

Hipertansif Gebeliklerde Plazma a-Atrial Natriüretik Peptit Düzeyleri

PLASMA a-A TRIAL NATRIURETIC PEPTIDE LEVELS IN HYPERTENSIVE PREGNANCIES

Zafer TİFTİK*, Özdemir HİMMETOĞLU**, Mülazım YILDIRIM**,
M Zeki TANER**, İp̄ısam İpek MÜDERRİS***, Tuncay NAS**

* Bünyan Devlet Hastanesi, KAYSERİ

- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, ANKARA

*** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, KAYSERİ

ÖZET

Amaç: Hipertansif gebeliklerde plazma a-Atrial Natriüretik Peptid (a-ANP) düzeylerinin tespiti ve klinik çalışmalar-daki önemi.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD.

Materyal ve Metod: Otuzbir hipertansif ve 24 normal gebede RIA yöntemi ile plazma a-ANP düzeyleri ölçüldü.

Bulgular Plazma a-ANP düzeyleri, hipertansif grupta 22.4 ± 17.1 (A.Ort.+S.Sapma) pg/ml ve kontrol grubunda 15.1 ± 8.0 pg/ml olarak saptandı. Hipertansif grupta a-ANP düzeylerinin yüksek olduğu görüldü ($p < 0.05$). Hipertansif alt gruplar incelendiğinde, a-ANP düzeyleri hafif preeklampsi grubunda 15.1 ± 6.9 pg/ml, kronik hipertansif grupta 15.6 ± 5.3 pg/ml ve şiddetli preeklampsi grubunda 32.9 ± 22.2 pg/ml tespit edildi. a-ANP düzeylerinin şiddetli preeklampsi grubunda belirgin yüksek olduğu bulundu ($p < 0.05$).

Sonuç: Ekte ettiğimiz plazma a-ANP değerlerinin şiddetli preeklampsi ve eklampai klinik tablosu ile yakın korelasyonu, a-ANP'nin preeklampsi etyopatogenezindeki değerini, hastalığın tanı takip ile tedavisindeki geçerliliğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Atrial natriüretik peptit,
Hipertansiyon, Gebelik

T Kim Jinakol Obst 1996, 6:18-22

SUMMARY

Objective: To determine the plasma a-Atrial Natriuretic Peptide (a-ANP) levels in hypertensive pregnancies and its importance in clinical studies.

Institution: Department of Gynecology and Obstetrics, Gazi University Medical Faculty.

Material and Method: In our study, plasma levels of a-ANP has been assayed in 31 hypertensive and 24 normal pregnant women by an extraction procedure included in Radio Immuno Assay (RIA).

Findings: Plasma a-ANP values for main groups in our study were as follows; 22.4 ± 17.1 (meantSD) pg/ml in the hypertensive group and 15.1 ± 8.0 pg/ml in the control group. The values were found to be statistically high in the hypertensive group ($p < 0.05$). When the hypertensive subgroups were investigated, the following results were obtained: a-ANP values were 15.1 ± 6.9 pg/ml in the mild preeclampsia group, 15.6 ± 5.3 pg/ml in the chronic hypertensive group and 32.9 ± 22.2 pg/ml in the group with severe preeclampsia. The values were found to be statistically high in the group with severe preeclampsia ($p < 0.05$).

Results: The high correlation of plasma a-ANP values, which we found in this study, with clinical states of preeclampsia and eclampsia showed the value of a-ANP in the etiopathogenesis of preeclampsia; and its validity in the diagnosis and management of the disease.

Keywords: Atrial natriuretic peptide, Hypertension, Pregnancy

T Klin J Gynecol Obst 1996, 6:18-22

Gebelikte hipertansif hastalıklar, en sık görülen gebelik problemlerindedir. Maternal, fetal ve neonatal mortalite ve snorbidltede payı büyük olup, hemoraji ve İnfeksiyonla birlikte anne ölümlerine sebep olan üç

Geiş Tarihi: 1,11,1994

Yazışma Adresi: Dr.Zafer TİFTİK
Bünyan Devlet Hastanesi,
KAYSERİ

önemli faktörlerden de birisidir. Gebe ölümlerinin %20-38'inden sorumludur (1,2).

Gebeliğin hipertansiyonla komplike olduğu durumda erken teşhiste bugün için görüş birliğine varılan klinik, biyokimyasal ve biyofiziksel kesin bir test henüz yoktur. Atrial spesifik granüllerin sıvı-elektrolit dengesi ve böbrek fonksiyonları ile olan ilişkileri deBold (3) tarafından 1981'de ispatlanınca bu konudaki çalışmalar daha da hız kazandı. Son yıllarda özellikle preeklampsinin etyolojisine yönelik araştırmalarda, plazmada a-ANP ölçü-

müne sıkça rastlanmaktadır. ot-ANP özellikle atrial dilataasyona sebep olan volüm yüklenmesi ve sodyum konsantrasyonunun arttığı durumlarda (4), kronik böbrek yetmezliği (5), kalp yetmezliği (6) ve paroksizmal atrial taşikardi de (7) yükselmektedir. Son araştırmalarda özellikle şiddetli preeklampsi ve eklampsi vakalarında gebe olmayanlara, normal gebelere veya diğer hipertansiyon ve gebelik patolojilerine göre artmış a-ANP düzeyleri tespit edilmiştir (8-18).

Hipertansif gebeliklerin ayırıcı tanı ve erken teşhisinde klinik metodların etyolojyle yönelik tedavilerdeki başarısı tartışma götürür bir gerçek olarak karşımızda durmaktadır.

Bu nedenle blyoşimlik yeni aktif bir ajan olan o-ANP'nin önemli bir gebelik problemi sayılan hipertansif olgularda elde edeceğimiz bulgularını klinik değerlendirmeye almayı; planlanacak tedavilere yardımcı olabilecek yenilikler getirip getiremeyeceğini; literatürdeki çalışmalarla da irdeleme yönüne gitmeyi amaçladık.

MATERYEL VE METOD

Çalışmamız Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği ve Etlik SSK Hastanesinde antenatal takibi yapılan 55 gebe üzerinde yapıldı. Hastaların 31'i hipertansif çalışma ve 24 ü'de normotensif kontrol grubunu oluşturmakta idi. Çalışma grubunu kronik hipertansiyon, (gebelikten önce hipertansiyonu olan) ve gebelikten önce veya 20. gebelik haftasından önce hipertansiyonu olmayan, TA, proteinüri-ölçümü ve ödem kriterleri ile preeklampsi tanısı konulan iki ana alt grup oluşturdu.

EDTA (Etilen diamin tetra asetik asit 1 mg/ml) içeren plastik tüplere bütün hastalardan supin pozisyonda ön koldan 4'er cc venöz kan alınarak, tüplerin üzerine 500 KIU/ml aprotinin (trasyol) ilave edildi. Numuneler +4°C'de 2000 g'de 30 dakika soğuk santrifüj işlemine tabi tutulduktan sonra elde edilen plazma -30°C'de derin dondurucuda saklandı.

Deneyin Prensipli

a-ANP tayini ekstraksiyon İşlemi ve sonrasında RIA metodu (19) ile yapıldı ve bulunan değerler pg/ml olarak kaydedildi.

a-ANP'nin plazmadan ekstraksiyonu için Amprep C8 kolonu kullanıldı (Kolon kod no: AMPREP-Mini-kolon RPN-1902 AMERSHAM). Ekstraksiyon işlemi Miyata'nın 1985'de gösterdiği yöntem yardımı ile yapıldı (20).

Elde edilen değerlerin istatistiksel analizi Microstat bilgisayar paket programında mevcut olan Student-t (grupların anlamlılık testi) testi yardımıyla yapıldı.

BULGULAR

Çalışma grubumuz 31 tanesi hipertansif ve 24 tanesi kontrol gebe olmak üzere 55 hastadan oluştu. Hipertansif hastalar kendi aralarında hafif preeklampsi, şiddetli preeklampsi ve kronik hipertansiyon olmak üzere üç alt grupta toplandı. Tablo 1'de elde edilen tüm değerler 4 ana başlık altında gösterilmiştir.

Çalışmamızın hipertansif ve kontrol gebe olan iki ana grubu arasında maternal yaş, doğum sayısı ve gestasyonel yaş açısından fark yoktu ($p>0.05$).

Çalışmamızın iki ana grubu olan hipertansif ve kontrol grubu arasındaki ilişki Şekil 1'de gösterilmiştir.

Ortalama a-ANP değerlerini hipertansif grupta 22.4 ± 17.1 (7.7-73.4) pg/ml, kontrol grupta 15.1 ± 8 (1.6-38.7) pg/ml olarak tespit ettik. Hipertansif grupta belirgin yüksek değerler mevcuttu ($p<0.05$).

Hipertansif grup üç ayrı alt gruba ayrıldı. Bunlar klinik ve laboratuvar bulgularına göre hafif PIH, şiddetli PIH ve kronik hipertansiyon şeklinde idi. Alt gruplar arasındaki ilişki Şekil 2'de gösterilmiştir.

a-ANP değerlerini hafif preeklampsi 13 vakada 15.1 ± 6.9 (7.7-38.7) pg/ml, kronik hipertansif 5 vakada 15.6 ± 5.3 (10.1-21.6) pg/ml ve şiddetli preeklampsi 13 vakada 32.9 ± 22.2 (11.8-73.4) pg/ml olarak tespit ettik. Şiddetli preeklampsi grubunda a-ANP değerlerinin, kontrol, hafif preeklampsi ve kronik hipertansif gruba göre belirgin yüksek oluşu dikkat çekti ($p<0.05$).

Hipertansif ve kontrol gebe gruplarında doğum sayısı ve gebelik haftası ile a-ANP değerlerinin değişmediği görüldü ($p>0.05$).

Hipertansif hasta grubu kan basıncına, subjektif şikayete, ödem ve proteinüri varlığına göre alt gruplara ayrıldı. Kan basıncı 160/110 mmHg ve üstü olan gebelerde plazma a-ANP değerlerinin $[28.6 \pm 21$ (10.1-73.4) pg/ml], kan basıncı düşük olan gebelere göre $[14.9 \pm 6.8$ (7.7-27) pg/ml] yüksek olduğunu tespit ettik ($p<0.05$).

Gebelerde görme bulanıklığı, baş ağrısı ve sağ üst kadranda ağrısı gibi subjektif şikayetlerin varlığına göre plazma a-ANP değerleri incelendiğinde, subjektif şikayeti olan gebelerde plazma a-ANP değerlerinin $[27.4 \pm 21.8$ (7.8-73.4) pg/ml], şikayeti olmayan gebelere $[16.0 \pm 8.3$ (7.7-37.40) pg/ml] göre yüksek olduğunu tespit ettik ($p<0.05$).

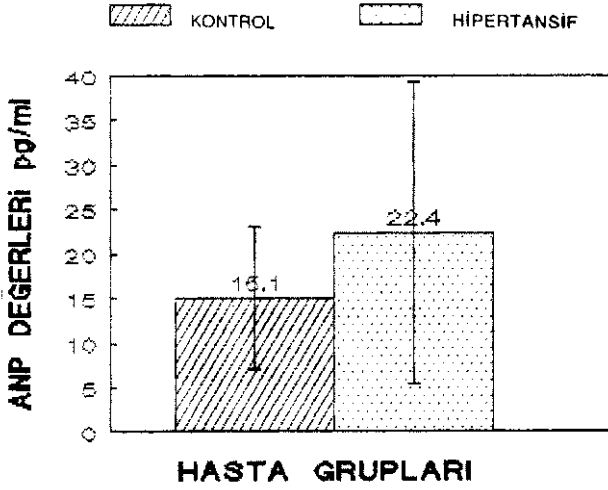
Hastalarda özellikle ellerde ve yüzdeki ödem dikkate alındığında, ortalama plazma a-ANP değerlerini

Tablo 1. Çalışma ve kontrol grubumuzdaki hastaların a-ANP değerleri (pg/ml)

Table 1. The values of a-ANP of study and control groups

Ortalama	Kontrol frubu n:24	Hafif preeklampsi	Şiddetli preeklampsi	Kronik hipertansif n:5
	15.1 ±8 (1.6-38.7)	14.9±6.8 (7.7-27)	28.6±21 (10.1-3.4)	15.6±5.3 (10.1-21.6)

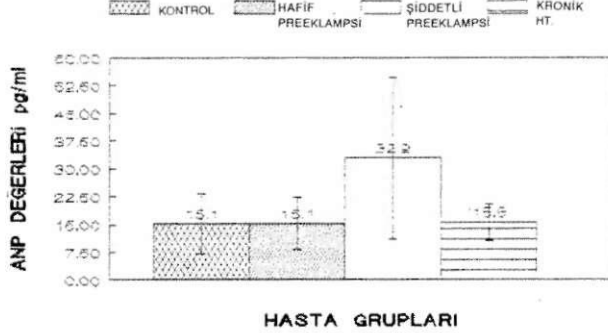
GEBELERDE ANP TAYİNİ



Şekil 1. Hipertansif gebe grubu ile, kontrol gebe grubu arasındaki belirgin (ark grafiksel olarak gösterilmiştir).

Figure 1. Graphically significant difference between hypertensive pregnant group and control pregnant group is shown.

HİPERTANSİF HASTALARDA ANP TAYİNİ



Şekil 2. Hipertansif gebelerde alt gruplar ve kontrol grubunun grafiksel olarak ilişkisi gösterilmiştir.

Figure 2. The relation between hypertensive pregnant subgroups and control groups is shown.

ödemi olan grupta 26.2 ± 20.8 (7.9-73.4) pg/ml ve ödemi olmayan grupta 17.4 ± 12.2 (7.7-54.3) pg/ml olarak tespit ettik. Ödemin plazma a-ANP değerlerinde değişikliklere sebep olmadığı sonucuna vardık ($p > 0.05$).

İdrarda kalitatif ve kantitatif olarak protein tespit edilen ve edilmeyen vakaların ortalama plazma a-ANP değerleri [protein tespit edilen grupta- 22.3 ± 19.1 (7.7-73.4) pg/ml, protein olmayan grupta- 22.0 ± 17.9 (7.9-68.7) pg/ml] kıyaslandığında, protein varlığının plazma a-ANP değerlerinde değişikliğe sebep olmadığını tespit ettik ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Gebelikte görülen kan basıncı yüksekliği tüm gebeliklerin %10 kadarında karşımıza çıkar (21). Pekçok sebepten dolayı gözlenebilen gebelikte kan basıncı yüksekliğinin ayırıcı tanısının yapılabilmesi için bir takım sınıflamalara ihtiyaç duyulmuştur. 1990 yılında Amerikan Ulusal Gebelik ve Hipertansiyon Eğitimi Çalışma Grubu raporuna göre gebelik ve hipertansiyon; Kronik Hipertansiyon, Preeklampsli, Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsli (Superimposed preeklampsli) ve Transient (geçici) Hipertansiyon olarak ayrılmıştır (21).

Klasik olarak "preeklampsli veya gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon", gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan kan basıncı yüksekliği ile karakterize, ellerde, yüzde ödem ve proteinüri ile birlikte veya tek başına olabilen, etyolojisi tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır (22).

Preeklampsli tablosuna herhangi bir santral sinir sistemi patolojisi iştirak etmeksizin grand mal epilepsi tablosu ilave olursa "eklampsli" tanısı alır. Bu doğum eylemi öncesi, eylem sırasında ve postpartum ilk 48 saat içerisinde olabilir. 48 saat geçtikten sonraki krizlerde başka bir santral sinir sistemi patolojisi düşünülmelidir.

Son yıllarda ana-çocuk sağlığı açısından önemli bir toplum sorunu olan preeklampsinin, etyolojisinde ve patogenezinin aydınlatılmasında kullanılan yöntemler arasında plazma a-ANP tayinine sıklıkla rastlanmaktadır (8-12,23-25).

Çalışmamızda İkiye ayırdığımız kontrol ve hipertansif grupların sonuçlarını kıyasladığımızda, benzer çalışmalarla uyumlu olarak, hipertansif grupta plazma a-ANP düzeylerinde anlamlı artış tespit ettik (8,9,23).

Normal gebelerle, hafif preeklampsli grubu arasında plazma a-ANP değerleri bakımından ise anlamlı fark saptamadık ($p > 0.05$). Bu sonucu destekleyen çalışmalar yanında (11,18,26) hafif preeklampside yüksek a-ANP düzeyleri tespit edilen çalışmalar da mevcuttur (8,9,23). Hafif preeklampsitik vakalarımızda, plazma a-ANP düzeylerinde artış olmaması, hafif preeklampsidede şiddetli preeklampsiden farklı olarak-sıvı elektrolit dengesinin daha tam olarak bozulmamasına ve şiddetli vazokonstrüksiyonun da gelişmesine bağlanabilir.

Benzer şekilde hafif preeklampsli ile kronik hipertansif, kontrol grubu ile kronik hipertansif gruplar arasında İstatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık ($p > 0.05$). Yamaji ve ark, Bond ve ark, August ve ark gebelerde yaptıkları çalışmalarda, hafif preeklampsitik hastalarla, kronik hipertansif hastalar arasında a-ANP değerleri bakımından fark tespit etmemişlerdir (11,13,27).

Şiddetli preeklampsli olgu grubumuzda oldukça yüksek plazma a-ANP değerleri saptandı. Hatta klinik olarak eklampsli tanısı alan bir hastada plazma a-ANP

değeri 73.417 pg/ml idi; bu ise araştırmadaki en yüksek a-ANP değeridir. Şiddetli preeklamps grubu ile hafif preeklamps, kronik hipertansiyon ve kontrol grubu arasında şiddetli preeklamps grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik ($p<0.05$). Pekçok çalışmanın sonucu bulgularımızla benzerlik göstermektedir (8-18,25).

Preeklampside gözlenen vazokonstrüksiyon ve hipovolemi özellikle şiddetli formlarda daha da belirgin olmaktadır (28). Jeneralize vazokonstrüksiyonla birlikte pulmoner arterde de vazokonstrüksiyonun ortaya çıkışı, pulmoner hipertansiyon ve sağ atriumun boşalmasının gecikmesine ve sonuçta, atrial gerilmeye bağlı a-ANP üretiminin artmasına sebep olmaktadır (12,28-30).

Çalışmamızda kan basıncı 160/110 mmHg ve üstü olan gebelerle, sübjektif şikayeti bulunan gebelerde plazma a-ANP değerleri benzer bir çalışma ile uyumlu olarak yüksek bulundu (9). Preeklampsinin diğer kardinal belirtilerinden olan proteinüri ve ödemin varlığında plazma a-ANP değerlerinde belirgin değişiklik olmadığı tespit edildi. Hirai ve ark kan basıncı yüksek olan gebelerde plazma a-ANP değerlerinin arttığını saptamışlar, kalitatif tespit edilen proteinüri ve ödem ile plazma a-ANP değerleri arasında bir ilişki kurulamayacağını vurgulamışlardır (9).

Şiddetli preeklamps tanısında kan basıncı yüksekliği ve sübjektif şikayetlerin önemli olduğu, ödemin ve proteinürinin ise normal gebelerde de tespit edilebildiği, ayırıcı tanıda değerinin daha sınırlı kaldığı görüşü desteklendi.

Sonuç olarak, hipertansif gebelerde yapılacak a-ANP ölçümleri hastalığın ciddiyeti konusunda bize fikir verdiği gibi ayırıcı tanı, hastalığın takip ve tedavisinde de oldukça yardımcı bir laboratuvar yöntemi olarak dikkat çekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kaunitz AM, Hughes JM, Grimes DA, et al. Causes of maternal mortality in the United States. *Obstet Gynecol* 1985; 65:605-12.
2. Lehmann DK, Mabie WC, Miller JM, et al. The epidemiology and pathology of maternal mortality: Charity hospital of Louisiana in New Orleans, 1954-1984. *Obstet Gynecol* 1987; 69:833-40.
3. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981; 28:89-94.
4. Arjamaa O, Vuolteenabo O. Sodium ion stimulates the release of atrial natriuretic polypeptides (ANP) from rat atria. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 132:375-81.
5. Rascher W, Tulassay T, Lang RE. Atrial natriuretic peptide in plasma of volume-overloaded children with chronic renal failure. *Lancet* 1985; 2:303-5.
6. Tikkanen I, Fyhrquist F, Metsarinne K, et al. Plasma atrial natriuretic peptide in cardiac disease and during infusion in healthy volunteers. *Lancet* 1985; 66-9.
7. Schiffrin EL, Gutkowska J, Kuchel O, et al. Plasma concentration of atrial natriuretic factor in a patients with paroxysmal atrial tachycardia. *N Engl J Med* 1985; 312:1196-97.
8. Thomsen JK, Storm TL, Thamsborg G, et al. Atrial natriuretic concentration in preeclampsia. *Br J Med* 1987; 294:1508-10.
9. Hirai N, Yanaihara T, Nahayama T, et al. Plasma levels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:27-31.
10. Hatjis CG, Greelish JP, Kofinas AD, et al. Atrial natriuretic factor maternal and fetal concentrations in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1015-19.
11. Bond AL, August P, Druzin ML, et al. Atrial natriuretic factor in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:1112-16.
12. Miyamoto, Shimokawa H, Sumioki H, et al. Physiologic role of endogenous human atrial natriuretic peptide in preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:155-9.
13. August P, Lenz T, Ales KL, et al. Longitudinal study of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive pregnant women: Deviations related to the development of superimposed preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1612-21.
14. Grunewald C, Nisell H, Carlstorm K, et al. Acute volume expansion in normal pregnancy and preeclampsia. Effects on plasma atrial natriuretic peptide (ANP) and cyclic guanosine monophosphata (cGMP) concentrations and fetomaternal circulation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73:294-9.
15. Manninen A, Vuorinen P, Laippala P, et al. Atrial natriuretic peptide and cyclic guanosine-3'-5'-monophosphate in hypertensive pregnancy and during nifedipine treatment. *Pharmacol Toxicol* 1994; 74:153-7.
16. Itoh H, Sagawa N, Mori T, et al. Plasma brain natriuretic peptide level in pregnant women with pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol* 1993; 82:71-7.
17. Lumme R, Laatikainen T, Vuolteenaho O, et al. Plasma endothelin, atrial natriuretic peptide (ANP) and uterine and umbilical artery flow velocity waveforms in hypertensive pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:761-4.
18. Oguni N, Mitsui Y, Kamiura S, et al. Changes in plasma human atrial natriuretic peptide (hANP) level in normal pregnancy and pregnancy induced hypertension. *Acta Med Okayama* 1992; 46:83-6.
19. Capper SJ, Smith SW, Spensley CA, et al. Specificities compared for a radioreceptor assay and a radioimmunoassay of atrial natriuretic peptide. *Clin Chem* 1990; 36:656-8.
20. Miyata A, Kangawa K, Toshimori T, et al. Molecular forms of atrial natriuretic polypeptides in mammalian tissues and plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 129:248-55.

21. Zuspan FP, MacGillivray I, Gant N, et al (Members of the hypertension in pregnancy working group). National high blood pressure education program working group report on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990;163:1689-1712.
22. Zuspan FP. New concepts in the understanding of hypertensive diseases during pregnancy. Clin Perinatol 1991; 18:653-9.
23. Elias AN, Vaziri ND, Pandian MR, et al. Atrial natriuretic peptide and arginine vazopressin in pregnancy and pregnancy-induced hypertension. Nephron 1988; 49:140-3.
24. Stratta P, Canevese C, Gurioli L, et al. Ratio between aldosterone and natriuretic peptide in pregnancy. Kidney Int 1989; 36:908-14.
25. Merkouris RW, Miller FC, Catanzarite V, et al. The N-terminal and C-terminal portions of the atrial natriuretic factor prohormone increase during preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1991; 164:1197-1202.
26. Nisei H, Carlstrom K, Cizinsky S, et al. Atrial natriuretic peptide concentrations and hemodynamic effects of acute plasma volume expansion in normal pregnancy and preeclampsia. Obstet Gynecol 1992; 79:902-7
27. Yamaji T, Ishibashi M, Sekihara H, et al. Plasma levels of atrial natriuretic peptide in primary aldosteronism and essential hypertension. J Clin Endocrinol Metab 1986; 63:815-8.
28. Groenedijk R, Trimbos JBMJ, Wallenburg HCS. Hemodynamics measurements in preeclampsia: preliminary observations. Am J Obstet Gynecol 1984; 150:232-6.
29. Sato F, Kamoi K, Wahiya Y, et al. Relationship between atrial natriuretic peptide levels and atrial pressure in man. J Clin Endocrinol Metab 1986; 63:823-8.
30. Tunaoğlu FS. Pulmoner hipertansiyon etyopatogenesinde atrial natriüretik peptidin rolü. Ankara: Uzmanlık Tezi, 1992.