

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

**İNTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ OLUŞTURULAN
RATLARDA MATERNAL GLUKOKORTİKOİDLERİN
BÖBREK FONKSİYONLARI ÜZERİNE OLAN
ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. AYŞEGÜL YILMAZ

KAYSERİ - 2008

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

**İNTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ OLUŞTURULAN
RATLARDA MATERNAL GLUKOKORTİKOİDLERİN
BÖBREK FONKSİYONLARI ÜZERİNE OLAN
ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. AYŞEGÜL YILMAZ

Danışman

Prof. Dr. ZÜBEYDE GÜNDÜZ

KAYSERİ - 2008

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
	no
TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR.....	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	X
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
İNTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ.....	3
İntrauterin büyüme geriliğinin tipleri.....	4
Büyüme yakalama.....	5
İntrauterin büyüme geriliği için risk faktörleri.....	5
Etiyoloji.....	5
İntrauterin büyüme geriliğinin böbrekler üzerine olan etkileri.....	9
GLUKOKORTİKOİDLER	11
Glukokortikoid sentez inhibisyonu.....	11
Kortizol salınımının düzenlenmesi.....	14
Maternal glukokortikoidler.....	15
FETAL PROGRAMLANMA.....	16
MATERYAL VE METOD.....	20
Böbrek ağırlığı.....	23
Kan basıncı ölçümü.....	23
Klirens hesapları.....	23
İstatistiksel analizler.....	24
BULGULAR.....	25
Vücut ağırlığı.....	25

Kısıtlı diyet grubundaki ratların vücut ağırlıkları.....	25
Metirapon grubundaki ratların vücut ağırlıkları.....	28
Böbrek ağırlığı.....	30
Kısıtlı diyet grubu ratların böbrek ağırlığı.....	30
Metirapon grubu ratların böbrek ağırlığı.....	33
Yirmi dört saatlik idrar volümü.....	35
Böbrek itrah fonksiyonları.....	36
Kısıtlı diyet grubu ratların böbrek itrah fonksiyonları.....	36
Metirapon grubu ratların böbrek itrah fonksiyonları.....	37
Kan basınçları	37
Kısıtlı diyet grubu ratların kan basınçları.....	37
Metirapon grubu ratların kan basınçları.....	38
TARTIŞMA.....	40
SONUÇLAR.....	52
KAYNAKLAR.....	53
EKLER.....	62
TEZ ONAY SAYFASI.....	82

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam baőta olmak üzere tım uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Zübeyde Gündüz, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Türkan Patıroğlu ve tım hocalarıma, uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıőtıđım tım doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan aileme saygı, sevgi ve teőekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

USG	: Ultrasonografi
ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AVP	: Arjinin vasopressin
BA	: Böbrek ağırlığı
Cl_{Cr}	: Kreatinin klirensi
Cr	: Kreatinin
CRH	: Kortikotropin salgılatan hormon
C_{SCC}	: Steroidogenik sitokrom
DEKAM	: Deneysel ve klinik araştırma merkezi
DKB	: Diastolik kan basıncı
DOC	: Deoksikortizol
enb	: En büyük
enk	: En küçük
FBA	: Fraksiyonel böbrek ağırlığı
G	: Gün
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
gr	: Gram
HSD	: Hidroksisteroid dehidrogenaz
IGF	: İnsülin benzeri faktör
IGFBP-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
İUBG	: İntrauterin büyüme geriliği
K	: Potasyum
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
Na	: Sodyum
OKB	: Ortalama kan basıncı
PAF	: Platelet aktive edici faktör
RAS	: Renin-anjiotensin sistemi

SGA	: Gebelik yaşına göre küçük
SKB	: Sistolik kan basıncı
SS	: Standart sapma
StAR	: Steroidogenik akut düzenleyici protein
TNF	: Tümör nekroz faktörü
UF	: İdrar akım hızı
USG	: Ultrasonografi
UV_K	: Potasyum itrahi
UV_{Na}	: Sodyum itrahi
VA	: Vücut ağırlığı

TABLO LİSTESİ

		Sayfa no
Tablo 1	İntrauterin büyüme geriliği ile ilişkili faktörler	7
Tablo 2	Kısıtlı diyet grubu ratların 1. gün vücut ağırlıkları.	26
Tablo 3	Kısıtlı diyet grubu ratların 3.hafta vücut ağırlıkları.	27
Tablo 4	Kısıtlı diyet grubu ratların 20. hafta vücut ağırlıkları	28
Tablo 5	Metirapon grubu ratların 1. gün, 3. hafta ve 20. hafta vücut ağırlıkları.	29
Tablo 6	Kısıtlı diyet grubu 0. haftalık ratların böbrek ağırlıkları	31
Tablo 7	Kısıtlı diyet grubu 3. haftalık ratların böbrek ağırlıkları	32
Tablo 8	Kısıtlı diyet grubu 20. haftalık ratların böbrek ağırlıkları.	33
Tablo 9	Metirapon grubu 0. haftalık ratların böbrek ağırlıkları	33
Tablo 10	Metirapon grubu 3. haftalık ratların böbrek ağırlıkları	34
Tablo 11	Metirapon grubu 20.haftalık ratların böbrek ağırlıkları	34
Tablo 12	Kısıtlı diyet grubu 20. haftalık ratların 24 saatlik idrar miktarları.	35
Tablo 13	Metirapon grubu 20. haftalık ratların 24 saatlik idrar miktarları.	35
Tablo 14	Kısıtlı diyet grubu 20. haftalık ratların böbrek itrah fonksiyonları.	36
Tablo 15	Metirapon grubu 20. haftalık ratların böbrek itrah fonksiyonları.	37
Tablo 16	Kısıtlı diyet grubu 20. haftalık ratların kan basıncı değerleri	38
Tablo 17	Metirapon grubu 20. haftalık ratların kan basıncı değerleri.	39
Ek Tablo 1	Kısıtlı diyet grubu anne ratların vücut ağırlığı takibi ve yavru sayıları (I)	62

Ek Tablo 2	Kısıtlı diyet grubu anne ratların vücut ağırlığı takibi ve yavru sayıları (II)	63
Ek Tablo 3	Metirapon grubu anne ratların vücut ağırlığı takibi ve yavru sayıları (I)	64
Ek Tablo 4	Metirapon grubu anne ratların vücut ağırlığı takibi ve yavru sayıları (II)	65
Ek Tablo 5	Kısıtlı diyet grubu 0. haftalık yavru ratların 1. gün vücut ve böbrek ağırlıkları.	66
Ek Tablo 6	Kısıtlı diyet grubu 3. haftalık yavru ratların 1. gün ve haftalık vücut ağırlıkları ve 3. hafta böbrek ağırlıkları.	67
Ek Tablo 7	Kısıtlı diyet grubu 20. hafta yavru ratların 1. gün ve haftalık vücut ağırlıkları (I)	68
Ek Tablo 8	Kısıtlı diyet grubu 20. hafta yavru ratların 1. gün ve haftalık vücut ağırlıkları (II)	69
Ek Tablo 9	Kısıtlı diyet grubu 20. haftalık yavru ratların böbrek ağırlıkları.	70
Ek Tablo 10	Kısıtlı diyet grubu 20. haftalık yavru ratların idrar ve serum biyokimyasal parametreleri.	71
Ek Tablo 11	Kısıtlı diyet grubu 20. haftalık yavru ratların GFH ve itrah fonksiyonları.	72
Ek Tablo 12	Kısıtlı diyet grubu 20. haftalık yavru ratların kan basıncı verileri.	73
Ek Tablo 13	Metirapon grubu 0. haftalık yavru ratların 1. gün vücut ağırlığı ve böbrek ağırlıkları.	74
Ek Tablo 14	Metirapon grubu 3. haftalık yavru ratların 1. gün, haftalık vücut ağırlıkları ve böbrek ağırlıkları.	75
Ek Tablo 15	Metirapon grubu 20. haftalık yavru ratların 1. gün ve haftalık vücut ağırlıkları (I)	76
Ek Tablo 16	Metirapon grubu 20. haftalık yavru ratların 1. gün ve haftalık vücut ağırlıkları (II)	77
Ek Tablo 17	Metirapon grubu 20. haftalık yavru ratların böbrek ağırlıkları.	78

Ek Tablo 18	Metirapon grubu 20. haftalık yavru ratların serum ve idrar biyokimyasal parametreleri.	79
Ek Tablo 19	Metirapon grubu 20. haftalık yavru ratların GFH ve itrah fonksiyonları.	80
Ek Tablo 20	Metirapon grubu 20. haftalık yavru ratların kan basıncı değerleri	81

ŞEKİL LİSTESİ

		Sayfa
		no
Şekil 1	Steroid biyosentezi	13
Şekil 2	Plasentada 11 β -HSD tip II aktivitesi	15
Şekil 3	Barker hipotezi	16
Şekil 4	Maternal genler ve/veya gebelikteki maternal beslenme fetal gelişimi belirler	18
Şekil 5	Kısıtlı diyet grubu ratların 1. gün vücut ağırlıkları	26
Şekil 6	Kısıtlı diyet grubu ratların 3. hafta vücut ağırlıkları	27
Şekil 7	Kısıtlı diyet grubu ratların 20. hafta vücut ağırlıkları	28
Şekil 8	Metirapon grubu ratların 1. gün vücut ağırlıkları	29
Şekil 9	Metirapon grubu ratların 3. hafta vücut ağırlıkları	29
Şekil 10	Metirapon grubu ratların 20. hafta vücut ağırlıkları	30
Şekil 11	Kısıtlı diyet grubu 20. haftalık ratların kan basıncı değerleri	38
Şekil 12	Metirapon grubu 20. haftalık ratların kan basıncı değerleri	39

ÖZET

Amaç: İntrauterin büyüme geriliği (İUBG) oluşturulmuş ratlarda maternal glukokortikoidlerin böbrek fonksiyonları üzerine etkileri ve farklı gebelik dönemlerindeki besin kısıtlanmasının böbrek fonksiyonları üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve metod: Çalışma iki aşamada gerçekleştirildi. İlk aşamada 5 gruba ayrılan gebe ratlara 1., 2., 3. trimester ve gebelik süresince %50 azaltılmış (10g/gün) diyet, kontrol ratlara ise gebelikleri süresince normal diyet verildi. İkinci aşamada üç gruba ayrılan gebe ratlara endojen glikokortikoidlerin etkisini araştırmak için gebelikleri boyunca 10g/gün diyet verilirken, birinci ve ikinci gruba gebeliklerinin 1-14. günlerinde sırasıyla metirapon, metirapon+deksametazon verildi. Üçüncü grup plasebo olarak belirlendi. Doğan yavruların 0, 3 ve 20. haftalarında vücut ve böbrek ağırlıkları belirlendi. Yirminci haftalık yavrularda ayrıca böbrek itrah fonksiyonları ve kan basınçları değerlendirildi.

Bulgular: Gebelik süresince diyet kısıtlaması yapılanlarda 1. gün ve 3. hafta vücut ağırlıkları düşüktü. Üçüncü hafta vücut ağırlıkları 2. ve 3. trimesterde kısıtlı diyetle maruz kalan yavrularda, 20. hafta vücut ağırlıkları ise 2. trimesterde besin

kısıtlaması yapılan yavrularda düşük saptandı. Metirapon grubunda ise tüm yaşlarda vücut ağırlıkları İUBG'li kontrol grubuyla benzerdi. Gebelik süresince ve 1. trimesterde diyet kısıtlaması yapılanların böbrek ağırlığı doğum anında kontrol grubundan düşüktü. 20. hafta böbrek ağırlıkları tüm gruplarda benzer iken; 3. hafta böbrek ağırlıkları 3. trimesterde kısıtlı diyetle maruz kalan ratlarda düşüktü. Metirapon grubunda ise, metirapon ve metirapon+deksametazon tedavisi alanlarda doğumdaki böbrek ağırlığı plasebo grubundan yüksekti, buna karşılık 3. hafta böbrek ağırlıkları İUBG'li kontrollerden düşüktü. Gebelik süresince ve 3. trimesterde kısıtlı diyet alanlarda GFH düşük bulundu. Metirapon grubunda metirapon tedavisinin GFH etkisi olmadı. Gebelik süresince diyet kısıtlaması yapılanların sistolik kan basınçları düşük olup; metirapon tedavisi ile diastolik kan basıncında belirgin olmak üzere kan basınçları yükseldi.

Sonuç: Bu bulgular intrauterin dengeli besin yetersizliğinin erişkin dönem kan basınçları üzerine etkisi olmadığını, buna karşılık böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkilediğini desteklemektedir. Maternal endojen glukokortikoid artışı böbrek büyümesini azaltıyor gibi görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Diyet yetersizliği, İUBG, steroid, böbrek, kan basıncı.

EVALUATION OF THE RENAL FUNCTION IN THE INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTED RATS AND THE EFFECT OF MATERNAL GLUCOCORTICOIDS

ABSTRACT

Aim: The purpose of the study was to determine the effect of maternal glucocorticoids on experimental growth retarded rats and the effect of maternal under nutrition in different gestation period for function of the kidney.

Materials and methods: This study had two sections. In the first section 5 groups formed. 10g/d diet was given in the 1st, 2nd and 3rd trimester and throughout pregnancy period. The control group feed normal diet. In the second section three groups formed and the all rats take 10g/d diet throughout pregnancy period. To determine the effect of endogenous glucocorticoids first group treated with metyrapone, second group metyrapone+dexamethasone and the placebo injected saline until 14 day of pregnancy. The offspring's body and kidney weight were detected in 0, 3rd and 20th weeks of age. Extraction functions and blood pressures detected in the 20th week.

Results: First day and 3rd week body weight of food-restricted rats in whole pregnancy period was lower than control. Third week body weight of 2nd and 3rd trimester food restricted rats and 20th week body weights of 2nd trimester food restricted rats were decreased. No difference was detected between metyrapone groups for body weights. Food restricted rats in whole pregnancy period and 1st trimester had lower 1st day kidney weight than control group. Although no difference was detected in 20th week kidney weight of groups, 3rd week kidney weight of 3rd trimester food restricted rats were lower than controls. In metyrapone groups the 1st day kidney weight of metyrapone and metyrapone+dexamethasone treated rats were higher than placebo but 3rd week kidney weights were lower than the IUGR controls. The GFR of food-restricted rats in whole pregnancy and 3rd trimester period were lower than the control. Metyrapone treatment had no effects on GFR. Systolic blood pressure of food-restricted rats in whole pregnancy period weren't elevated; the diastolic blood pressure elevated after metyrapone treatment.

Conclusion: Food restriction destroys renal functions but no effects on adult blood pressure. Glucocorticoid exposure in pregnancy may reduce renal development.

Key words: Food restriction, IUGR, glucocorticoid, kidney, blood pressure.

GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşam tarzının erişkinlerdeki kardiyovasküler hastalık riski açısından belirleyici olduğu genel olarak kabul edilmesine rağmen son zamanlarda hipertansiyon, koroner kalp hastalığı ve Tip II diabet riskinin doğumdan önce belirlendiğini gösteren veriler hızla artmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar düşük doğum ağırlığı ile hayatın ileri dönemlerinde gelişen hipertansiyon, diabet ve kardiyovasküler mortalite arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur.

Annenin beslenme durumu intrauterin büyümenin önemli belirleyicilerinden biri olup; gebelik sırasında oluşan beslenme yetersizliği fetal beslenme yetersizliğine ve büyüme geriliğine neden olmaktadır. Gebeliğin ilk trimesterinde oluşan intrauterin beslenme yetersizliği erişkin dönemde kan basıncında yükselmeye neden olurken, gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterindeki beslenme yetersizliği ise erişkinde hipertansiyon ve diabet nedeni olmaktadır (1).

İnsan ve hayvan çalışmaları maternal beslenme yetersizliği sonucu gelişen hipertansiyonda böbreğin önemli rolünün olduğunu göstermektedir. Böbreğin büyüklüğü ve özellikle nefron sayısı kan basıncı ve böbrek fonksiyonlarının en

önemli belirleyicisidir. Besinleri yarı yarıya azaltılmış gebe ratlardan doğan yavrularda nefron sayısının azaldığı, glomerül çapının arttığı ve erken dönemde glomerüloskleroz geliştiği bildirilmektedir. Bu hayvanlarda postnatal dönemde de nefron kaybının devam ettiği rapor edilmiştir (2).

Gebelik sırasında düşük proteinli diyetle beslenen ratlarda endojen glukokortikoid yapımı artmakta ve bu annelerin yavruları yüksek miktarda glukokortikoide maruz kalmaktadır. Diğer taraftan deksametazon verilen gebe ratlardan doğan yavrularda glomerül sayısının az olduğu ve yaşamın ileri döneminde hipertansiyon ve glomerüloskleroz geliştiği gösterilmiştir. Benzer şekilde düşük proteinli diyet ile beslenen gebe ratlara glukokortikoid sentez inhibitörü olan metirapon verilmesinin hayatın ileri dönemindeki hipertansiyonu önlediği bildirilmiştir. Bu bulgulardan yola çıkarak intrauterin beslenme yetersizliği ile ilişkili kan basıncı programlanmasının glukokortikoid bağımlı bir fenomen olduğu ileri sürülmüştür. Ancak glukokortikoidlerin hangi mekanizma ile böbrek değişikliklerine ve hipertansiyona neden olduğu henüz bilinmemektedir. Dokulardaki glukokortikoid duyarlı enzimlerin aktivasyonundaki değişiklikler sorumlu tutulmaktadır (3-5).

Gebelikte protein kısıtlanmasının veya total besin kısıtlanmasının yavrularda oluşturduğu intrauterin büyüme geriliğinin gebelik dönemleri arasında fark olup olmadığının belirlenmesi için çalışmamızın birinci bölümünde %50 diyet kısıtlanması gebeliğin 0-7, 8-14, 15-22. günler arasında ve gebelik süresince (0-22.günler) uygulandı. Farklı gebelik dönemlerinde deneysel olarak kısıtlı diyetle maruz bırakılan ratların böbrek fonksiyonları, kan basıncı ve böbrek ağırlıkları arasında fark olup olmadığının gösterilmesi amaçlandı.

Maternal glukokortikoidlerin fetal büyüme ve erişkin dönemdeki hipertansiyon gelişimi üzerindeki etkilerini bilinmektedir. Çalışmanın ikinci kısmında deneysel olarak intrauterin büyüme geriliği oluşturulmuş (gebelik süresince %50 diyet kısıtlaması yapılarak) ratlara metirapon, metirapon+deksametazon verilerek endojen steroidlerin böbrek fonksiyonları, kan basıncı ve böbrek ağırlıkları üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

İNTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ

Normal bir gebelik süresi , annenin son adet kanamasının ilk gününden doğuma kadar geçen süredir. Bu süre normalde 40 haftadır ve 38 ile 42 hafta arasında değişebilir. Matür ya da miadında doğan yenidoğanlar bu süreyi tamamlayarak dünyaya gelmiş olan bebeklerdir. 38 gebelik haftasından erken doğan bebekler (<37 hafta + 6 gün) prematüre bebek olarak adlandırılır **(6)**. Doğum ağırlığı 2500gr ve altında olduğunda ise düşük doğum ağırlığından bahsedilir **(7)**.

İntrauterin büyüme geriliği fetal büyüme hızının genetik ve çevresel etkiler nedeniyle azalması ve fetüsün genetik potansiyel büyümesine ulaşamamasıdır **(6)**. Gestasyonel yaşa göre fetal tahmini doğum ağırlığı 10. persentilin altında olan fetusları tanımlamak için intrauterin büyüme geriliği (İUBG) terimi kullanılır **(8)**. Termdeki bir doğumda doğum ağırlığının ortalamadan 2 standart sapma veya 2500gr'ın altında olması da tanım olarak kullanılabilir **(9)**. Prenatal ultrasonografi ile

prenatal büyüme izlemi yapılabilmektedir. En az 15 gün arayla yapılan iki ultrasonografi (USG) incelemesiyle büyüme duraklaması saptanırsa intrauterin büyüme geriliği tanımı kullanılır. Her İUBG bebek gestasyonel yaşına göre küçük (small for gestational age, SGA) doğar ancak her SGA bebek İUBG olmayabilir. Gestasyonel yaşa uygun normal doğum ağırlığı aralığından düşük doğan bebekler için SGA terimi kullanılır. Burada cut off değeri -2 SD, %5 veya %10'dur. Gelişmekte olan ülkelerde düşük doğum ağırlıklı infantların %70'inde intrauterin büyüme geriliği vardır. Hem prematürite hem de intrauterin büyüme geriliği artmış neonatal mortalite ve morbidite ile birlikte (7,10).

İntrauterin büyüme geriliği perinatal ölüm veya prematürite komplikasyonları ile birlikte. İntrauterin fetal asfiksi, mekonyum aspirasyonu, intrauterin ölüm, erken neonatal dönemde hipoglisemi, hipotermi, hipokalsemi, polistemi, nekrotizan enterokolit, persistan fetal sirkülasyon ve uzun dönemde nörolojik gelişim bozuklukları görülebilecek komplikasyonlardır (11-14).

İntrauterin büyüme geriliğinin tipleri

1- Simetrik (orantılı) tip: Hücre hiperplazisinin hakim olduğu gebeliğin erken döneminde fetal büyümenin etkilenmesi ile oluşur. Bütün dokularda hücre sayısının azalması ile sonuçlanır. Fetusun ağırlık, boy ve baş çevresi etkilenir ve orantılı olarak küçüktür. İntrauterin büyüme geriliği ile doğan infantların %20-30'unda simetrik İUBG vardır. Doğumdan sonra büyümeyi yakalamaları pek olası değildir (6,15,16).

Simetrik İUBG olan infantlarda intrauterin enfeksiyonlar, kromozomal anormallikler, dismorfik sendromlar ve intrauterin toksinler (alkol) büyümenin gecikmesindeki nedenler olarak daha fazla oranda tanımlanmaktadır (17).

2- Asimetrik (orantsız) tip: En sık görülen tiptir. Hücre hipertrofisi, ağırlık artışı ve somatik organ büyümesinin gerçekleştiği gebeliğin son döneminde fetal büyümenin etkilenmesi ile oluşur. Asimetrik büyüme geriliği olan infantta önce ağırlık daha sonra boy etkilenir. Rölatif olarak normal veya korunmuş baş çevresi vardır (17). Asimetrik İUBG olan bebeklerin boyu ve baş çevresi normal iken vücut

ağırlığı, cilt altı yağ dokusu, göğüs ve karın çevresi düşüktür. Organlar çeşitli derecelerde etkilenmesine rağmen beyin ve iskelet büyümesi genellikle etkilenmediğinden doğumdan sonra çoğunlukla büyümeyi yakalarlar (6,15-17). Asimetrik İUBG preeklampsi, kronik hipertansiyon ve uterin anomaliler gibi maternal medikal durumlar ile görülür (17).

Büyümeyi yakalama

Prematür ve SGA doğan bebeklerin aynı günde doğan normal term bebek ölçülerine ulaşmasıdır. Sırayla baş çevresi, ağırlık ve boy yakalaması izlenir. Altı-onbeşinci aylar arasında büyüme yakalansa da baş çevresinde 18. ay, ağırlıkta 21. ay, boyda ise 36. aya kadar sürebilir. Hatta ileri prematür bebeklerde büyümeyi yakalama oldukça gecikebilir.

Intrauterin büyüme geriliği için risk faktörleri

Hem preterm doğum hem de İUBG ile düşük sosyoekonomik durum arasında güçlü bir pozitif korelasyon vardır. Sosyoekonomik seviyesi düşük ailelerde, annenin gebelikte yetersiz beslenmesi, anemi ve hastalık, ilaç kötüye kullanımı, yetersiz prenatal bakım, obstetrik komplikasyonlar, gebelikle ilgili problemlerde (abortus, ölü doğum, prematürite veya SGA) İUBG görülme oranı artmıştır. Tek ebeveynli aile, adölesan dönemi gebelikler, daha önce dörtten fazla çocuk sahibi olan anneler, gebelikler arası sürenin kısa olması sıklıkla gözlenen diğer önemli risk faktörleridir. Anne kilosu, doğum şekli, ikiz ağırlığı, annenin sigara kullanması, sosyal durum fetal büyüme ile ilişkilidir (7).

Etiyoloji

Normalde fetusun hangi kilo ve boya ulaşacağı gebeliğin en erken dönemlerinde belirlenir ve araya ek bir özel durum girmezse fetus doğmadan önce o kilo ve boya ulaşır. Buna bebeğin gelişme potansiyeli adı verilir. Bebeğin doğumda bu potansiyele ulaşamaması durumunda İUBG varlığından bahsedilir. İntrauterin büyüme geriliği nutrisyonel ve oksijen azalmasına fetusun normal cevabı olabilir (7).

İUBG sorunu olan fetusların % 75'inde olaya neden olan bir risk faktörü saptanabilir. İUBG'ne yol açan nedenler bebeğin kendisiyle ilgili, anneyle ilgili ya da bebekle anne arasında aracı rol üstlenen plasentayla ilgili olabilir.

Tablo 1: İntrauterin büyüme geriliği ile ilişkili faktörler.

Fetal nedenler	<ul style="list-style-type: none">❖ Fetal distres❖ Çoğul gebelik❖ Eritroblastozis fetalis❖ Nonimmün hidrops fetalis❖ Kromozom anomalileri (trizomi 18, 13 ve 21)
Plasental nedenler	<ul style="list-style-type: none">❖ Plasental disfonksiyon❖ Plasenta previa❖ Abrupsiyo plasenta❖ İnfarktüs❖ Plasental tümörler
Uterin nedenler	<ul style="list-style-type: none">❖ Bikornuat uterus❖ Serviksin erken dilatasyonu
Maternal nedenler	<ul style="list-style-type: none">❖ Hiperemezis gravidarum❖ Besin alımının yetersizliği❖ Madde kullanımı (sigara, alkol, uyuşturucu)❖ Preeklampsi❖ Kronik hastalık (siyanotik kalp hastalığı, böbrek hastalığı)❖ İnfeksiyonlar (Listeria monositogenezis infeksiyonu, Grup B streptokok infeksiyonu, üriner sistem infeksiyonu, bakteriyel vajinozis)
Diğer nedenler	<ul style="list-style-type: none">❖ Erken membran rüptürü❖ Polihidroamnios❖ İyatrojenik❖ Travma

Çok sayıda genetik ve çevresel faktör İUBG'ye neden olmaktadır. Genetik yapı intrauterin büyüme potansiyelinde önemli rol oynar, ancak uterin çevre fetal büyümenin en önemli belirleyicisidir **(18)**.

İntrauterin çevresel faktörler arasında beslenme en önemli rolü oynar. Gebelik süresince annenin yetersiz beslenmesi hayvan ve insanlarda fetal ve plasental büyümeyi azaltmaktadır. Fetal büyüme preimplantasyon döneminde annenin diyetindeki besin eksikliğinden etkilenmektedir **(18)**. Annenin yetersiz beslenmesine bağlı fetal malnutrisyon gelişir bundan endokrin sistem olumsuz etkilenir. Fetusun beslenmesini değerlendirmede kullanılan parametrelerden biri de doğum ağırlığıdır. Düşük doğum ağırlığı ve erişkin dönemde glukoz intoleransı, insülin direnci, tip 2 diabet, hiperlipidemi, hipertansiyon ve koroner kalp hastalıkları arasında ilişki olduğu bildirilmektedir **(19-22)**.

İlk kez 1923'de Davis **(23)** annenin gebelikteki kilo artışının beslenme durumunun göstergesi olabileceğini bildirmiştir. Ayrıca beslenmenin fetal büyümeyi etkilediğini göstermiştir. Gelişmekte olan ülkelerde doğurganlık yaşındaki kadınlardaki ağır malnutrisyon İUBG ile sonuçlanmaktadır. Açlığın doğum ağırlığı üzerindeki olumsuz etkisi son trimesterde en belirgindir **(24)**.

Hollanda'da 1944 yılında savaş nedeni ile yaşanan kıtlıkta maternal malnutrisyonun spesifik etkileri gözlemlenmiştir. Bu dönemde hamile olan annelerin bebeklerinde hayatlarının ileri dönemlerinde yetersiz glukoz toleransı, tip 2 diabet ve kardiyovasküler hastalıkların sık görüldüğü gözlemlenmiştir. Bu problemler gebeliğin 3. trimesterinde malnutrisyona maruz kalanlarda daha belirgindir **(19)**.

Gebelikte tavsiye edilen kalorisinin %50'si alındığında İUBG sıklığının 10 kat arttığı görülmüştür **(17)**. Annenin beslenme yetersizliği fetusa besin sağlanmasında eksikliğe yol açar. Gebe kadının beslenme yetersizliği hiperemesis gravidarum veya besinlerin az alımı sebebiyle olabilir. Total kalori kısıtlanmasının doğum kilosu üzerine olan etkisi protein veya yağ kısıtlanmasından daha fazla olmaktadır **(24)**.

Annenin beslenmesinin intrauterin etkileri hayvan modellerinde de araştırılmıştır. Gebe sıçanlara gebeliğin son döneminde ve laktasyon döneminde almakta oldukları diyet yarı yarıya kısıtlandığında hem annenin hem de fetusun plazma glukoz ve insülin düzeylerinin normalin altına düştüğü gözlemlenmiştir. Fetusun endokrin pankreas dokusu azalmış, doğum kiloları düşüktür. Yavru sıçanlar erişkin hale geldiklerinde insülin cevabında ve duyarlılığında azalma saptanmıştır. Sonuçta hipoinsülinemi, hiperglisemi, ve glukoz intoleransı gelişmiştir. Erişkin dönemde gestasyonel diabet daha sık gözlenmiştir. Bu ratların 3. jenerasyonlarında da erişkin dönemde hiperglisemi ve insülin rezistansı gelişmiştir. Benzer durum intrauterin proteinden kısıtlı diyetle maruz kalan ratlarda da görülmüştür. Ratlar proteinden kısıtlı diyetle beslendiklerinde annenin plazma glukoz ve insülin düzeyleri normal sınırlarda kalmıştır ancak düşük doğum ağırlığı ve yetersiz insülin cevabı gözlenmiştir (19-22).

İntrauterin büyüme geriliğinin böbrekler üzerine olan etkileri

Böbrek gelişimi:

Fetal yaşamda üç farklı böbrek yapısı; pronefron, mezonefron ve metanefron oluşur. Metanefronla üreterik tomurcuk arasındaki birçok karmaşık ve tam anlaşılmayan etkileşimle insanlarda gestasyonun 30. gününde nefronlar oluşmaya başlar (25,26). Nefrogenezis için renin-anjiyotensin sistemi (RAS), çeşitli büyüme faktörleri, apoptozis ve çeşitli gıda ihtiyaçları gibi birçok faktörlerin gerekli olduğu tanımlanmıştır. Yaklaşık gestasyonun 36. haftasında nefron oluşumu biter. Her böbrekte yaklaşık 600 000-800 000 nefron oluşur. Nefron sayısı 250000-2 000 000 arasında geniş bir dağılıma sahiptir (27).

Annenin yetersiz beslenmesinin bebeğin böbreklerinde kalıcı yapısal değişikliklere yol açabileceği ve bunun da erişkin kalp ve böbrek hastalıklarına eğilimi artırdığı klinik ve deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (28).

Doğum kilosuna bakılmaksızın prematür doğum nefrogeneziste hasara neden olur, sonuçta nefron eksikliği görülür (29,30). Azalmış nefron durumunda rezidü nefronlarda kompensasyon görülür, bu da hipertrofi ve hiperfiltrasyonla sonuçlanır (31). Ancak hiperfiltrasyon teorisine göre bu adaptasyonun uzun dönemde zıt etkileri görülebilir (31-35). Daha fazla sodyum reabsorbsiyonu ve glomerüler basınçta artış, sistemik kan basıncında artış ve albüminüri gelişebilir. Glomerülde sklerozisle sonuçlanır ve son dönem böbrek yetmezliğine neden olan döngüye girer (32,35-38). Son dönem böbrek yetmezliği prevalansı düşük doğum ağırlıklılarda normal popülasyona göre daha yüksektir (39-42). Nefron sayısı glomerül volümü ile ters orantılıdır (43). Düşük doğum ağırlıklı grupta genişlemiş glomerüller bulunmuştur. Bu da hipertansiyon ve progressif renal hastalık insidansında artışla birlikte (44,45). Hayman ve ark. (46) 1939 yılında nefron sayısı ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır.

Mackenzi ve arkadaşlarının (47) öne sürdüğü hipotezde total nefron sayısı bireylerin hipertansiyona hassasiyetlerinin belirlenmesinde rol alan faktörlerden biridir. Böbrek rezeksiyonu veya deneysel olarak böbrek kütesinin azaltılmasını takiben hayvanlarda ve insanlarda sistemik kan basıncının regülasyonu bozulmaktadır (48). Nefron sayısının azaltılmasını tek nefron glomerüler filtrasyon hızının artırılması izler. Tek nefronda artmış basınç saptandığında nefron kaybı ile sonuçlanan fokal glomerülosklerozis oluşur. Hayvan daha sonra hemodinamik fonksiyonunu korumak için kan basıncını artırır ve progressif ve geri dönüşümsüz renal hasara götüren döngüye girer (49).

İntrauterin dönemde %50 besin kısıtlanmasına maruz kalan ratlarda nefron sayısında azalma, glomerüllerde büyüme, böbrek fonksiyonlarında bozulma ve erken başlangıçlı glomerülosklerozis geliştiği gösterilmiştir (50). Annelerde yalnız protein kısıtlanmasıyla da benzer bulgular gözlenmiştir. Yarı yarıya (%9) proteinli diyetle beslenen anne ratların yavrularında postnatal yaşamda nefron sayısında azalma gözlenmiştir (1). Protein eksikliğinin oluşma zamanı da renal rezervin programlanmasında önemlidir. Orta ve geç gebelik döneminde protein eksikliği geliştirilen ratlarda böbrekteki yapısal değişikliklerin daha belirgin olduğu görülmüştür (2). Ratlarda gebelik süresince annede yapılan protein kısıtlaması

yavrularda nefron sayısında ve böbrek fonksiyonlarında azalma ve plazma sodyum düzeylerinde artışa neden olmuştur (28).

GLUKOKORTİKOİDLER

Bütün steroid hormonların biyosentezinde başlangıç substrat kolesteroldür. Kolesterolün % 80'i lipoproteinlerin dönüşümünden elde edilir, geri kalanı adrenal korteks hücreleri tarafından asetattan de novo sentez edilir. Adrenal steroid yapımında hız kısıtlayıcı basamak kolesterolün mitokondrial iç ve dış membrandan salınım basamağıdır. Bu periferik benzodiazepin reseptörü ve steroidogenik akut düzenleyici protein (StAR) gibi birçok proteine ihtiyaç duyar. StAR proteinin yarılanma ömrü kısadır. Steroid biyosentezinin kısa dönem regülasyonunu sağlar (Şekil 1).

Fetal adrenalde steroid sentezi postnatal bezdeki sentezden farklıdır. Fetal karaciğerden sentezlenen LDL (düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol fetal adrenal bezdeki steroid sentezi için ana kolesterol kaynağıdır. Fetal adrenal bez düşük 3β hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesi ve yüksek steroid sülfokinaz aktivitesine sahiptir. (51).

Glukokortikoid sentez inhibisyonu

Glukokortikoid hormon sentezini engelleyen maddeler biyosentezde etkili olan enzimlerin inhibisyonu ile sağlanmaktadır.

Metirapon: Adrenal glukokortikoid sentezinin son basamağında görev alan 11β hidroksilaz enzim inhibitörüdür. ACTH (Adrenokortikotropik hormon) düzeyi refleksi olarak artar. 17-hidroksiketosteroid miktarı artar. Metirapon Cushing sendromu tedavisinde kullanılır.

Ketokanozol: Karaciğerde p450 enzimlerini inhibe eder. 17-hidroksilaz, 17-20 lyaz, 3β -hidroksisteroid dehidrogenaz enzimlerini inhibe eder.

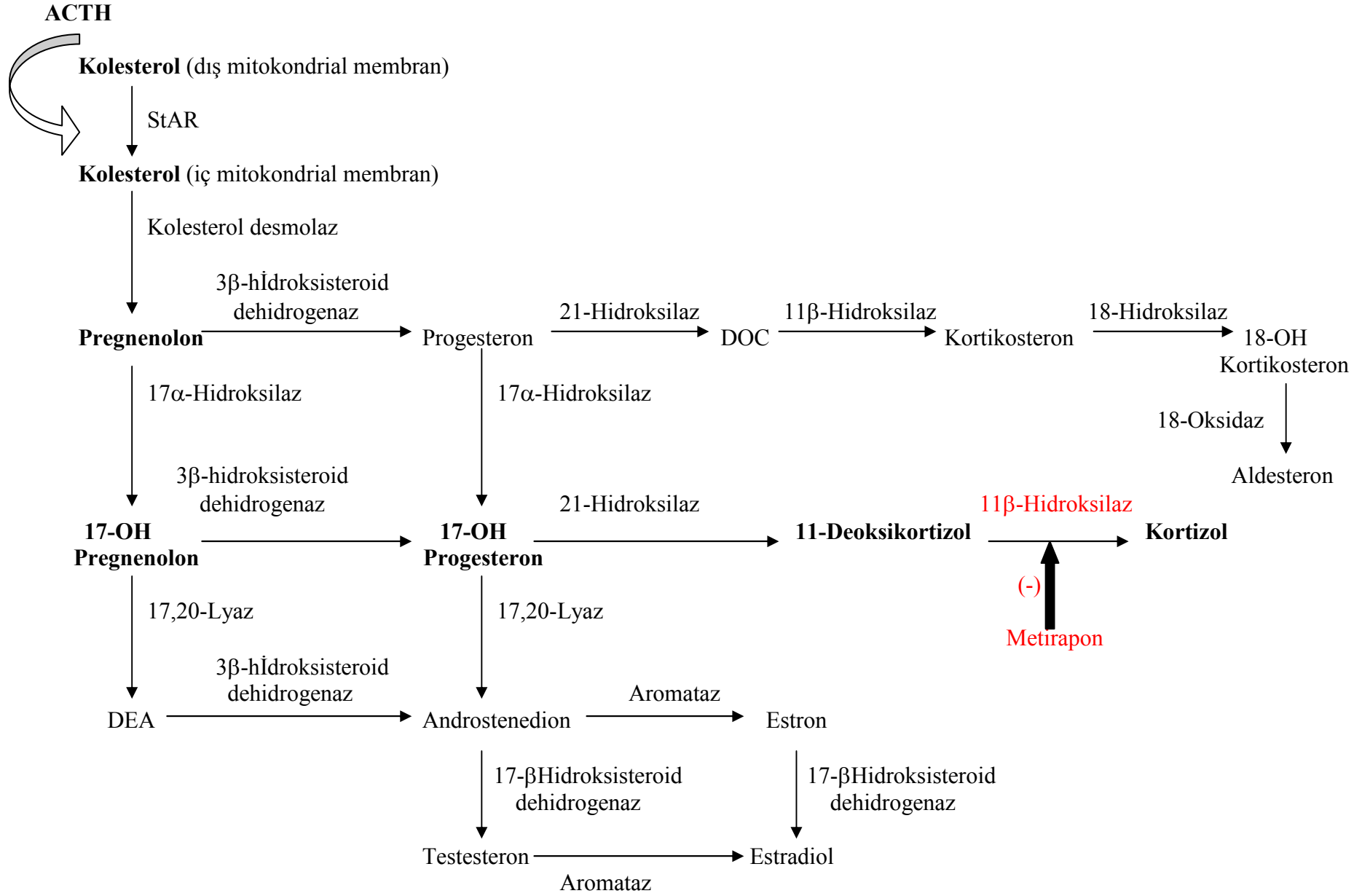
Mitotan: 11 β hidroksilaz, Csc c enzimini inhibe eder. Adrenokortikal hücreler üzerinde sitotoksik etki gösterir.

Karbeneksolon: 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz enziminin selektif antagonistidir

Aminoglutetimid: Kolesterolde n pregnonolon oluşumunu önler. Adrenal korteks tümörlerinde kimyasal adrenelektomi amacıyla kullanılır.

Amfenon B: 21 β -hidroksilaz, 11 β -hidroksilaz ve 17 α -hidroksilaz inhibitörüdür.

Trilostan: Pregnonolonu progesterona dönüştüren 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz enzimini inhibe eder.



Şekil 1: Steroid biyosentezi (51'den modifiye edilmiştir).

Kortizol salınımının düzenlenmesi

Glukokortikoid sentezi genel olarak ön hipofizden salınan 39 aminoasit içeren peptid yapılı adrenokortikotropik hormon (ACTH) tarafından düzenlenir. ACTH gece ve gündüz farklı düzeylerde dir. Kortizol sekresyonunun diürnal ritmi ACTH'nın değişken amplitütleri ile oluşmaktadır. Sabah en yüksek, uykudan sonraki 1-2 saat içinde en düşük olmak üzere 30-120 dakika aralarla ACTH ve kortizol salınımı olmaktadır.

Kortikotropin salgılatan hormon (CRH) hipotalamik paraventricüler nükleuslardaki nöronlardan sentezlenir ve ACTH sekresyonu için en önemli uyarandır. Arjinin vasopressin (AVP) CRH aktivitesini artırır. CRH pulsatil salınır, bu da ACTH'nın pulsatil salınımına neden olur **(51)**.

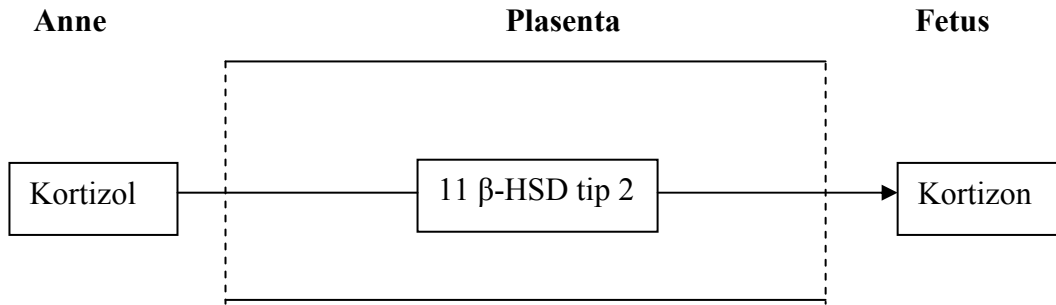
Cerrahi stres, akut enfeksiyonlar, travma, hipoglisemi, ruhsal stres, ateş gibi çok çeşitli stres durumları kortizol salgılanmasını etkiler. İnterlökin-1 ve 6'nın streste belirgin şekilde artışı ile CRH salgılanmasının uyarıldığı ve böylece kortizol salgılanmasının arttığı gösterilmiştir **(52)**.

Kortizolün ACTH, CRH ve AVP sekresyonu ve sentezi üzerine negatif feed back etkisi vardır. Bu nedenle kortizol sekresyonu hipotalamus, hipofiz, adrenal bez ve diğer nöral uyanların etkileşimi ile oluşmaktadır.

Glukokortikoidler yaşam için gerekli hormonlardır. Karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında birçok etkileri vardır. Ayrıca immün sistem, dolaşım ve böbrek fonksiyonlarını düzenler. Büyüme, gelişim, kemik metabolizması ve santral sinir sistemi aktivitelerinde de etkileri vardır. Stres durumunda glukokortikoid sekresyonu 10 katına kadar artabilir **(51-54)**.

Maternal glukokortikoidler

Fetal kortizol düzeyi annenin kortizol düzeyinden daha düşüktür. Bu durum plasentada yüksek miktarda bulunan 11β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 (11β -HSD) bulunmasına bağlanmaktadır. 11β -HSD tip 2 fizyolojik olarak aktif olan kortikosteron ve kortizolü inaktif formları olan 11 ketometabolitlerine (11 deoksikortikosteron ve kortizon) çevirir. Böylece 11β -HSD tip 2 fetusu transplasental geçen kortizolün büyümeyi inhibe edici etkilerinden korur. 11β -HSD tip 2'nin oluşturduğu bariyere rağmen maternal glukokortikoidlerin %10-20'si fetusa geçmektedir. Bu durum özellikle vaskülit gibi annenin hastalıklarında yüksek oranlarda glukokortikoid kullanıldığında önem kazanır. Aşırı miktarlarda glukokortikoidlere maruz kalan fetusta İUBG gelişmektedir. Özellikle gebeliğin son dönemlerinde daha da belirgin olmaktadır (20,55).



Şekil 2: Plasentada 11β -HSD tip 2 aktivitesi (20).

Son trimestirde eksojen veya endojen glukokortikoidle karşılaşma, prenatal stres ve 11β -HSD2 nin inhibisyonu intrauterin büyüme geriliği yanında bebeklerin ileri yaşlarında hiperkortikosteronemi, hipertansiyon, hiperglisemi, glukoz intoleransı, insülin resistansı ve hipotalamik- pitüiter- adrenal aksıta aktivite artışına neden olmaktadır (55) .

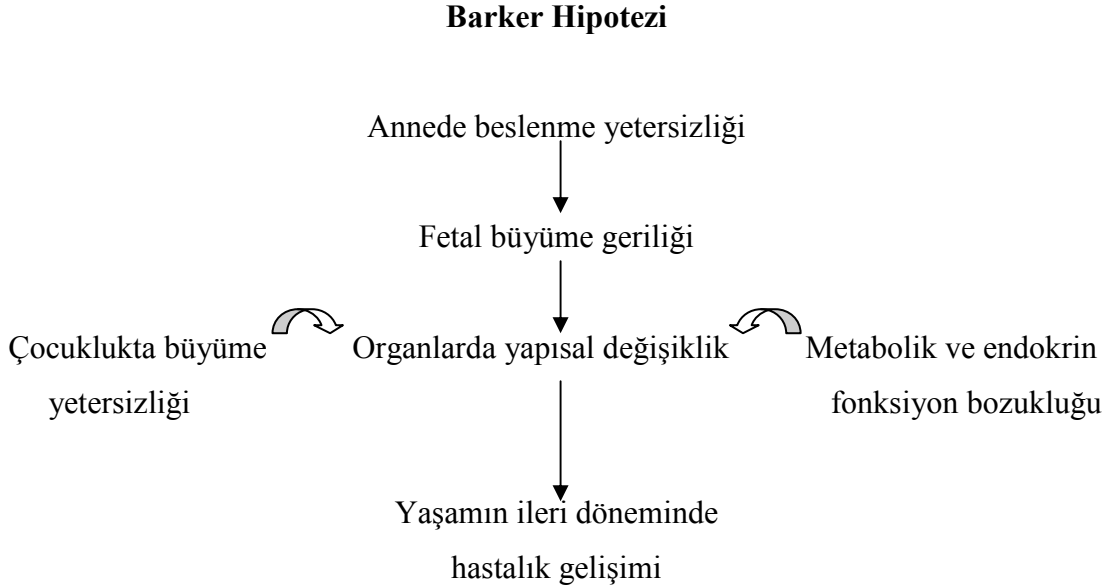
FETAL PROGRAMLANMA

Fetal yaşam ve erken çocuklukta uygun olmayan çevrenin erişkin yaşamda hastalık riskini artırdığı bilinmektedir.

Bir uyarı veya eksiklik sonucu kalıcı bir cevabın oluşma süreci programlanma olarak bilinmektedir. Gelişim döneminin kritik safhasında bu etki ile karşılaşma erişkin hayatta metabolik ve fizyolojik fonksiyonlarda değişikliğe neden olabilir.

Barker (56) tarafından ortaya konulan fetal orijin hipotezine göre fetal beslenmenin metabolizma üzerinde hayat boyu sürecek etkileri olduğu ve birçok kronik erişkin çağı hastalığının altta yatan temeli oluşturduğu iddia edilmiştir. Doğum kilosunun hipertansiyon, glukoz intoleransı, diabet, koroner kalp hastalığı ve mortalite ile ilişkilendiren birçok epidemiolojik veri toplanmıştır (57-59).

Gebelik dönemindeki yetersiz beslenme ile fetal büyümede gerilik ve asimetrik fetal büyümede artış gözlenmesi Barker hipotezinin temelini oluşturmaktadır.



Şekil 3: Barker hipotezi.

Fetal programlanmada major çevresel faktör maternal beslenmedir. Ratlarda gebelik döneminde diyet kısıtlanması (özellikle protein) doğum kilosunda düşüklük ve yavruların erişkin döneminde kalıcı hipertansiyon ve hiperglisemi gözlenmiştir. Etkilerin obezite ile arttığı görülmüştür **(60-64)**.

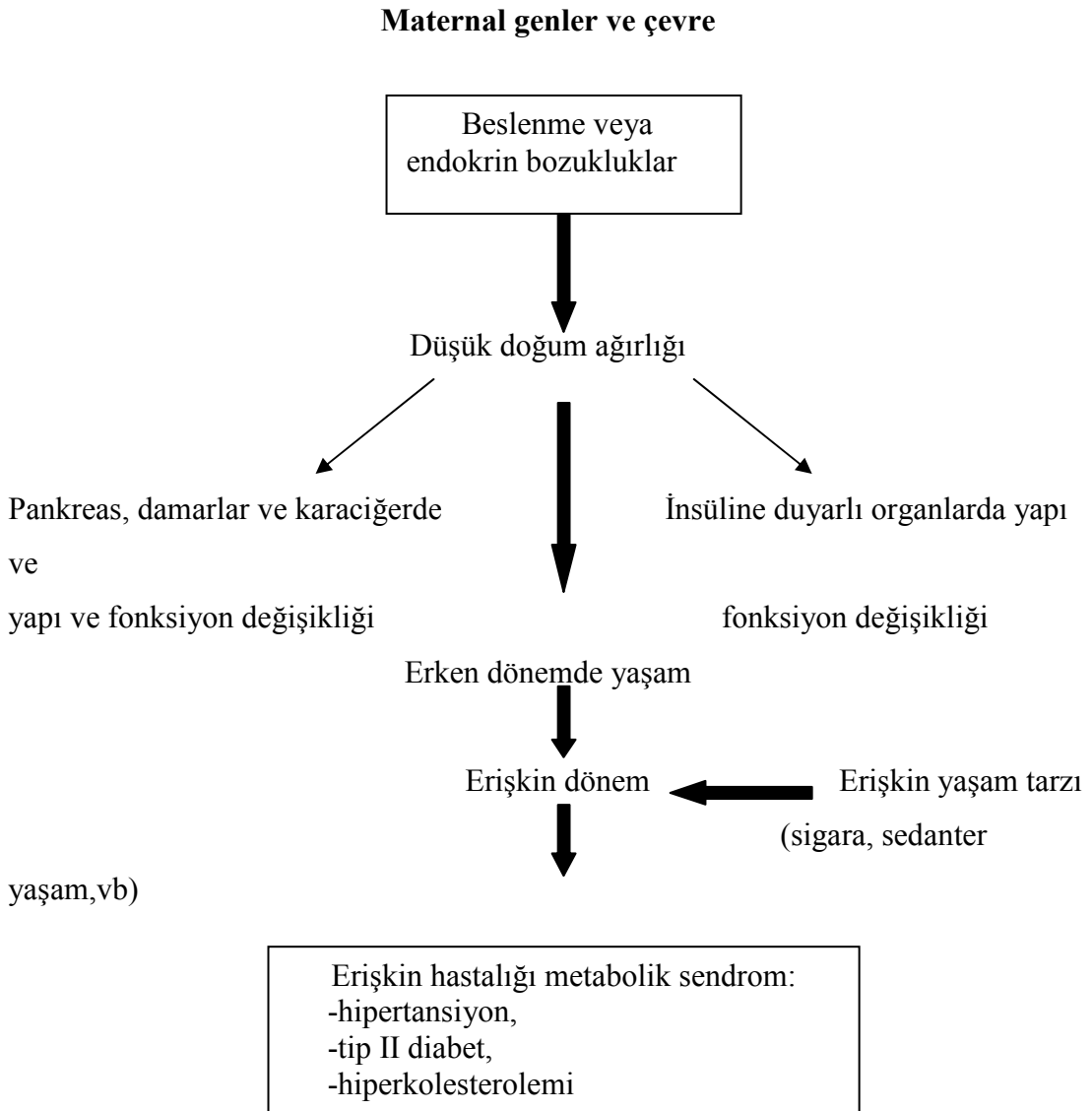
Gebelikte yetersiz beslenmede olduğu gibi aşırı beslenmede de yavrularda İUBG görülebilir. Gebelikte aşırı beslenme annede insülin, IGF-1, leptin ve büyüme hormonu seviyesinde artışa neden olur. Bu hormonlardaki artış ile katabolizma hızlanır ve plasental yetersizlik gelişir. Gelişen plasental yetersizlik fetusta büyüme geriliğine neden olur **(21)**.

Glukokortikoidler yüksek oranda lipofilik oldukları için hızlıca plasentayı geçerler ancak fetusta glukokortikoid seviyesi anneden daha düşüktür. Bu plasental 11- β hidrosisteroid dehidrogenaz tip II enziminin kortizol ve kortikosteronu etkisiz 11-keto formlarına metabolize etmesi sonucu olmaktadır **(65)**.

Annenin yetersiz beslenmesi durumunda plasental 11- β hidrosisteroid tip II aktivitesi azalır ve fetusun glukokortikoidlere maruziyeti artar. Ayrıca annenin yetersiz beslenmesi fetal büyüme geriliğine neden olur. Hem aşırı glukokortikoid maruziyeti hem de intrauterin büyüme geriliği fetusta nefron sayısında azalma ve sonuçta böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Glukokortikoid duyarlılığında artış, böbrek fonksiyonlarında bozulma ve fetal büyüme geriliği hipertansiyon oluşumuna neden olur **(66,67)**. Düşük proteinli diyetle beslenen gebe ratlara glukokortikoid sentez inhibitörlerinin verilmesi yavruların ilerki yaşamlarında kan basıncındaki yükselmeyi önler **(68)**. Spontan olarak hipertansiyon gelişen ratlara erken postnatal dönemde reseptör antagonistlerinin verilmesi prenatal çevrenin oluşturacağı hipertansiyonun etkisini geri çevirebilir **(69,70)**.

Böbrek gelişiminde kritik dönem gestasyonun geç dönemidir. Bu dönemde yetersiz beslenme gibi büyümeyi geciktiren etkenlerle fetusun karşılaşması böbrek gelişimini tehlikeye sokabilir. Doğumda azalmış böbrek rezervi geri dönmeyebilir ve sonuçta bireyler ilerleyici böbrek hastalığı ve esansiyel hipertansiyona predispozisyonla programlanmış şekilde hayata başlar **(2)**.

Düşük doğum ağırlıklı fetuslarda anjiogenezis bozulur, damar yoğunluğu azalır. Gelişen endotel disfonksiyonuna bağlı vazodilatasyon bozulur ve damar direnci artar. Hipotalamus-hipofiz-adrenal bez aksı aktivasyonundaki artışa bağlı kortizol seviyesi artar. Ayrıca hiperinsülinizm gelişir. Değişmiş damar yapı ve fonksiyonu, hormonal dengede bozukluk, genetik farklılık ve nefron sayısında azalma düşük doğum ağırlıklı bebeklerde gelişen hipertansiyonun nedenleri olarak gösterilir.



Şekil 4: Maternal genler ve/veya gebelikteki maternal beslenme fetal gelişimi belirler.

Bozulmuş fetal beslenme fetusun yaşamını değiştiren fetal adaptasyona neden olur. Bu adaptasyonlar vasküler, metabolik veya endokrin olabilir. Bunlar vücudun fonksiyonunu ve yapısını kalıcı olarak değiştirebilir. Erişkin yaşam tarzı risk faktörleri ile bu adaptasyonlar birleştiğinde hipertansiyon, tip II diabet, hiperkolesterolemi gibi erişkin hastalıklar artmaktadır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma 5 Haziran 2007- 15 Kasım 2007 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne bağlı Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde (DEKAM) yapıldı. Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Etik Kurul Karar No: 05/159). Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından desteklendi (Proje No: TT-05-17).

Çalışmada vücut ağırlıkları 137-220 gr arasında değişen daha önce hiç gebe kalmamış 45 tane Wistar Albino cinsi erişkin dişi rat yavrulama için kullanıldı. Hayvanlar $22\pm 1^{\circ}\text{C}$ oda ısısında 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık uygulanarak her biri tek kafeste takibe alındı.

Dişi ratlar çiftleştirildi. Gebeliğin 1. günü vajenden yapılan yaymada spermatozoanın gösterilmesiyle belirlendi. Gebelik boyunca ratların kilo alımı kaydedildi. Ratlar tesadüfi olarak metirapon (n=18) ve kısıtlı diyet grubu (n=21) olarak iki ana gruba ayrıldı.

Kısıtlı diyet grubundaki ratlar rastlantısal olarak 5 gruba ayrıldı. Birinci grup kontrol grubu olarak belirlendi ve standart laboratuvar yeminden istedikleri miktarda

yemelerine izin verildi. İkinci gruba gebeliğin 0-7. günleri arasında (birinci trimester), üçüncü gruba gebeliğin 8-14. günleri arasında (ikinci trimester), dördüncü gruba gebeliğin 15-22. günleri arasında (üçüncü trimester), beşinci gruba gebelik süresince yarı yarıya kısıtlanmış diyet verildi. Çeşme suyundan istedikleri kadar içmelerine izin verildi. Gebe anneler ortalama 22. günde vajinal yolla doğum yaptılar. Kısıtlı diyet grubundaki anne ratlardan 3'ünün gebe olmadığı tespit edildi. 0, 3 ve 20.haftalarda yavrular değerlendirilmeye alındı. 0. haftalık yavruların ağırlıkları kaydedildi. Anestezi verildikten sonra böbrekleri çıkarıldı ve böbrek ağırlıkları kaydedildi. Yaşayan yavruların üç haftalık olana kadar annelerinin yanında kalmalarına izin verildi ve haftalık ağırlıkları kaydedildi. 3. haftalarında anestezi verildikten sonra böbrekleri çıkarıldı ve ağırlıkları kaydedildi. Kalan yavru ratlar bu dönemden itibaren annelerinden ayrılarak normal besin ve su alımına izin verilerek yirminci haftaya kadar yaşatıldı. Yirminci haftada yavru ratlar kuyruktan kan basıncı ölçme yöntemi ile kan basınçları ölçüldü. Renal hemodinamik değerlendirmeden bir gün önce metabolik kafese alınarak 24 saatlik idrarları toplandı. Biyokimyasal değerlendirme için kan örneği alındı.

İkinci gruptaki ratların (metirapon grubu) gebelikleri süresince diyetleri yaklaşık %50 kısıtlandı ve günlük 10gr yem verildi. Ozaki ve ark (71) çalışmada olduğu gibi kısıtlı diyetle yavrularda intrauterin büyüme geriliği oluşturuldu. Kısıtlı yem verilen gebe 18 rat tesadüfi olarak 3 gruba ayrıldı. Doğacak yavrular 0, 3 ve 20. haftalarda değerlendirmeye alınacağı için her üç grup için altışar rat ayrıldı. Metirapon, steroid sentezinin 11- β hidroksteroid dehidrogenaz basamağını inhibe ederek annede ve fetusta glukokortikoid sentezini bloke eder. Gebeliğin 1-14. günlerinde (fetal adrenal bezin aktivasyonundan önce) gebe ratlara metirapon verilmesi sadece maternal glukokortikoid sentezine etki eder (4). Çalışmamızda maternal ve fetal adrenal bezden salınan kortikosteron sentezini inhibe etmek ve böylece maternal diyet kısıtlanmasının etkilerine glukokortikoidlerin rolünü test etmek için metirapon kullanıldı. Birinci gruba gebeliğin 1-14. günleri arasında 0,5 mg/ml dozunda metirapon içme suyuna katıldı ve istedikleri kadar içmelerine izin verildi (72). İkinci gruba da gebeliğin 1-14. günleri arasında 0,5 mg/ml dozunda metirapon içme suyuna katıldı. Bu gruba ayrıca baskılanan maternal glukokortikoidlerin yerine konulması amacıyla gebeliğin 1-14. günleri arasında 0,2 mg/kg dozunda deksametazon sabah aynı saatte intraperitoneal enjeksiyonla verildi.

Bu dozdaki deksametazonun yüksek miktarların ve fazla dozların aksine intrauterin büyüme geriliği oluşturmadığı ve gebelik süresi ve yavru sayısına da etkilerinin olmadığı belirtilmiştir (5). Üçüncü gruba gebeliğin 1-14. günleri arasında intraperitoneal serum fizyolojik enjekte edildi. Ortalama 22. günde gebe ratlar normal vajinal yolla doğum yaptılar. Doğum sonrası annelere standart laboratuvar yemi verildi. Metirapon grubunda 3 annenin gebe olmadığı tespit edildi. Yavruların bir kısmı 1. günlerinde vücut ağırlıkları ölçüldü ve anestezi ile uyutulduktan sonra böbrekleri çıkarılarak ağırlıkları ölçüldü. Diğer yavruların 1. gün ve haftalık vücut ağırlıkları ölçüldü. Üç haftalık olduklarında yavruların bir kısmı vücut ağırlıkları kaydedildikten sonra anestezi ile uyutulduktan sonra böbrekleri çıkarıldı ve ağırlıkları kaydedildi. Kalan grup annelerinden ayrıldı ve standart laboratuvar rat diyeti ve çeşme suyu ad libitum verildi. Haftalık vücut ağırlıkları kaydedildi. Yirminci haftada yavru ratlar kuyruktan kan basıncı ölçme yöntemi ile kan basınçları ölçüldü. Renal hemodinamik değerlendirmeden bir gün önce metabolik kafese alınarak 24 saatlik idrarları toplandı. Biyokimyasal değerlendirme için kan örneği alındı.

Hem metirapon hem de kısıtlı diyet grubundaki 20. haftalık yavrulardan toplanan 24 saatlik idrar örnekleri kreatinin (Cr), sodyum (Na), potasyum (K) ölçümleri için -20°C'de test gününe kadar saklandı.

Cerrahi işlemler ratlar anestezi ile uyutulduktan sonra yapıldı. 0, 3 ve 20. haftalık ratlara 100mg/g dozunda intraperitoneal ketamin uygulanarak anestetize edildi. Sıfır ve üçüncü haftalık yavru ratlar böbrekleri çıkarıldıktan sonra yüksek doz ketamin ile solunum depresyonu yapılarak exitus oldu. Yirminci haftalık yavrular ketamin ile anestetize edildikten sonra intrakardiyak kan örnekleri alındı ve böbrekleri çıkarıldı. Hayvanlar anestezi altında iken hipovolemik şoktan exitus oldu (73).

Alınan kan örnekleri serum ayırıcı tüplere konuldu ve buzdolabında bekletildi örnekler daha sonra soğutmalı santrifüjde (+4°C) 10000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri test gününe kadar -70°C'de saklandı.

Serum Cr ile idrar örnekleri Cr, Na, K düzeyleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında Konelab_{60i} otoanalizör cihazı ile Thermo Clinical Labssystem (Finlandiya) kitleri kullanılarak çalışıldı.

Böbrek ağırlığı

Hem kısıtlı diyet grubundaki hem de metirapon grubundaki yavruların böbrekleri 1.gün, 3. ve 20. haftada çıkarıldığında sağ ve sol böbrek ağırlıkları ayrı ayrı kaydedildi. Fraksiyonel böbrek ağırlığı (FBA), yavruların sağ böbrek ağırlığının vücut ağırlığına bölünüp 100 ile çarpılması ile elde edildi, % olarak ifade edildi.

Kan basıncı ölçümü

Bilinci açık deneklerin sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) kuyruktan indirekt tail-cuff metodu ile yapıldı (MAY BPHR 9610-PC TAIL-CUFF indirect blood pressure recorder). Kan basıncı ölçümleri için denekler önce tek ratlık muhafaza edici kutulara (restainer) yerleştirildi. Restainerdeki sıçanın kuyruğuna kan basıncı ölçüm cihazının kaf ve sensörü bağlandı. Kuyruklar 38°C'de MAY TW 0310 Tail Warming Controller ile ısıtıldılar. Ölçüm yapabilmek için denneğin rahat ve sakin olması beklendi. Bu yöntemle ölçüm sırasında kafdaki basınç arteriyel sistolik basıncın üzerine çıkarılır. Kafdaki basınç arteriyel basıncın üzerinde olduğu sürece arter kollabe durumda kalır ve basınç siklusu boyunca arterin alt kısmına kan akmaz. Daha sonra kafdaki basınç yavaş yavaş indirilir. Kafdaki basınç sistolik basıncın altına iner inmez kan sistolik basıncın tepe noktasında kafın altındaki damardan geçer. Bu esnada sensörden algılanan sinyal sistolik kan basıncıdır. Kafdaki basınç diyastolik basıncın altına inince damar üzerindeki basınç ortadan kalktığı için ritmik sinyal sesi alınır. Bu noktadaki basınç diyastolik kan basıncıdır (74). Alınan kan basıncı değerleri bilgisayara kaydedildi. Her denekten ölçülen 3 kan basıncı değerlerinin ortalaması alındı.

Klirens Hesapları

Klirens hesaplamaları aşağıdaki formüller kullanılarak yapıldı.

İdrar akım hızı (UF)= idrar volümü/ zaman (µl/dk olarak ifade edildi)

Bir maddenin itrahı= Bu maddenin idrar konsantrasyonu x idrar akım hızı

Sodyum itrahı (UV_{Na}) $\mu\text{mol/dk}$ olarak ifade edildi.

Potasyum itrahı (UV_K) $\mu\text{mol/dk}$ olarak ifade edildi.

Kreatinin klirensi (Cl_{Cr})= Kreatinin itrahı/ serum Cr konsantrasyonu (ml/dk) olarak ifade edildi.

İstatistiksel analizler

Veriler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 15.0 ve SigmaStat 3.5 İstatistik Paket Programları'nda değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma (SS), ortanca, en küçük (enk) ve en büyük (enb) değerler verildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk normallik testleri ile bakıldı. Üç ve daha fazla grup içeren karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren değişkenler için Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA), normal dağılım göstermeyen değişkenler için Kruskal Wallis Analizi kullanıldı. Tek Yönlü Varyans Analizi'nde fark çıkan grupların karşılaştırılmasında Tukey Testi, Kruskal Wallis Analizi'nde fark çıkan grupların karşılaştırılmasında Dunn Yöntemi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Vücut ağırlığı

Kısıtlı diyet grubundaki ratların vücut ağırlıkları

Kısıtlı diyet grubundaki bütün ratların 0, 3 ve 20. haftalık 1. gün vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında en düşük vücut ağırlığı gebelik süresince kısıtlı diyete maruz bırakılan ratlarda olduğu görüldü. Gebelik süresince kısıtlı diyet alan ratların 1. gün vücut ağırlıkları kontrol, 0-7. gün kısıtlı diyet alan grup ve 8-14. günler arası kısıtlı diyet alan grupların vücut ağırlığına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Birinci gün vücut ağırlığı 15-22. günler arası kısıtlı diyet alan grupta da düşük bulunmasına rağmen diğer gruplarla karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

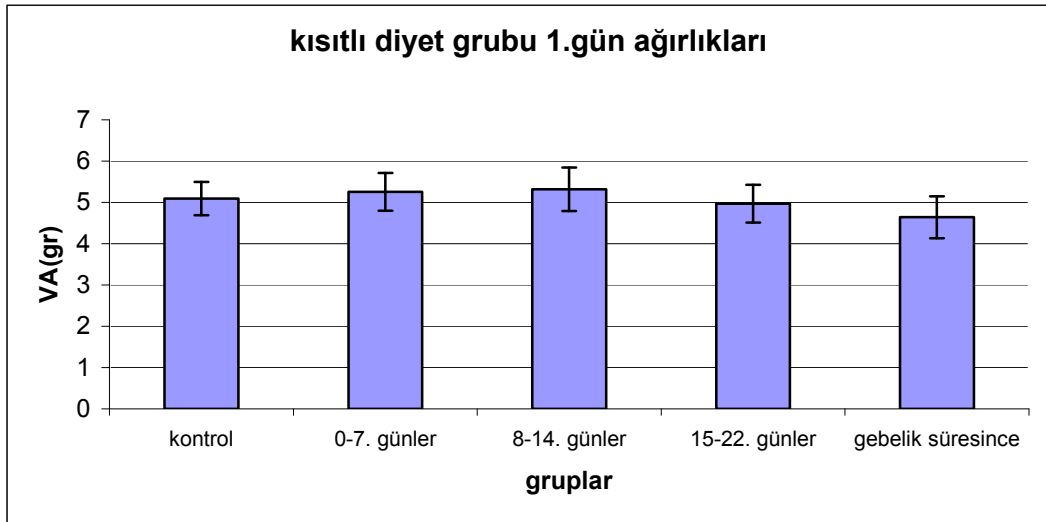
Tablo 2: Kısıtlı diyet grubu ratların 1. gün vücut ağırlıkları.

	Kontrol		0-7.günler		8-14.günler		15-22.günler		gebelik süresince		p değeri
	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	
VA 1.gün (gr)	19	5,09±0,41	34	5,26±0,46	22	5,32±0,53	27	4,97±0,46	25	4,64±0,51 ^{a,b,c}	<0,05

a p<0,005; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

b p<0,005; 0-7. günler arası kısıtlı diyet alan grup ile karşılaştırıldığında

c p<0,005; 8-14. günler arası kısıtlı diyet alan grup ile karşılaştırıldığında



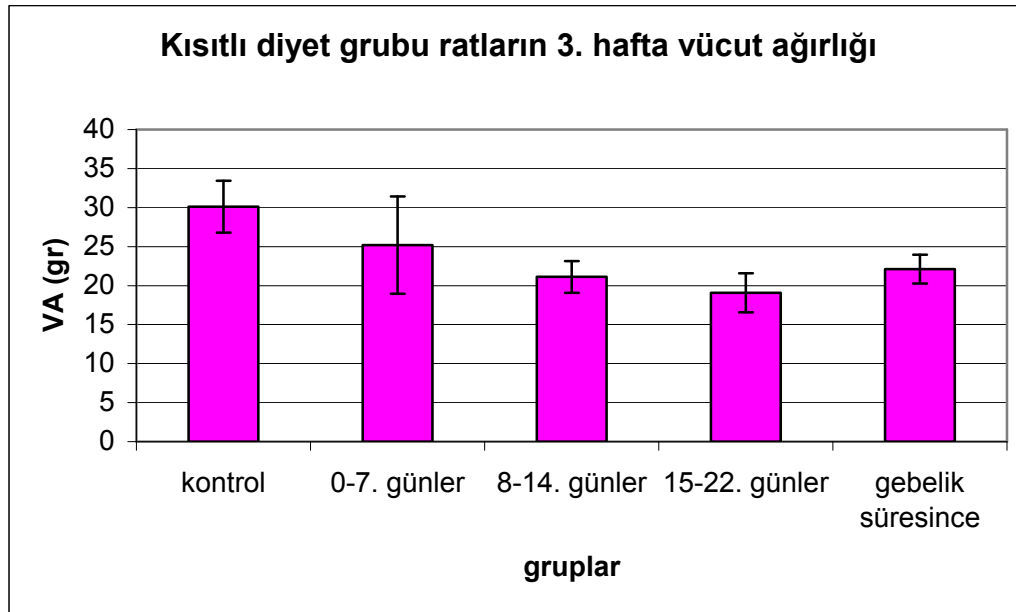
Şekil 5: Kısıtlı diyet grubu ratların 1. gün vücut ağırlıkları

Kısıtlı diyet grubu ratların 3. hafta ağırlıklarının karşılaştırılmasında en düşük vücut ağırlığı 15-22. günler arası kısıtlı diyetle maruz kalan ratlarda, en yüksek vücut ağırlığı kontrol grubunda tespit edildi. Kontrol grubunun 3. hafta vücut ağırlığı ile 0-7. günler arası kısıtlı diyet alan grubun 3. hafta vücut ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken; diğer grupların (8-14. günler, 15-22. günler ve gebelik süresince kısıtlı diyet alan ratların) 3. hafta vücut ağırlıklarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi. Ayrıca 0-7. günler arası kısıtlı diyet alan grubun 3. hafta vücut ağırlığı 15-22. günler arası diyet kısıtlaması yapılan grubun 3. hafta vücut ağırlığından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Tablo 3: Kısıtlı diyet grubu ratların 3.hafta vücut ağırlıkları.

	Kontrol		0-7.günler		8-14.günler		15-22.günler		gebelik süresince		p değeri
	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	
VA 3.hafta (gr)	13	30,11±3,33 ^{a,b,c}	23	25,18±6,24 ^b	15	21,11±2,02	16	19,07±2,51	14	22,13±1,84	<0.05

a p<0,005; 8-14. günler arası kısıtlı diyet alan grup ile karşılaştırıldığında
b p<0,005; 15-22. günler arası kısıtlı diyet alan grup ile karşılaştırıldığında
c p<0,005; gebelik süresince kısıtlı diyet alan grup ile karşılaştırıldığında



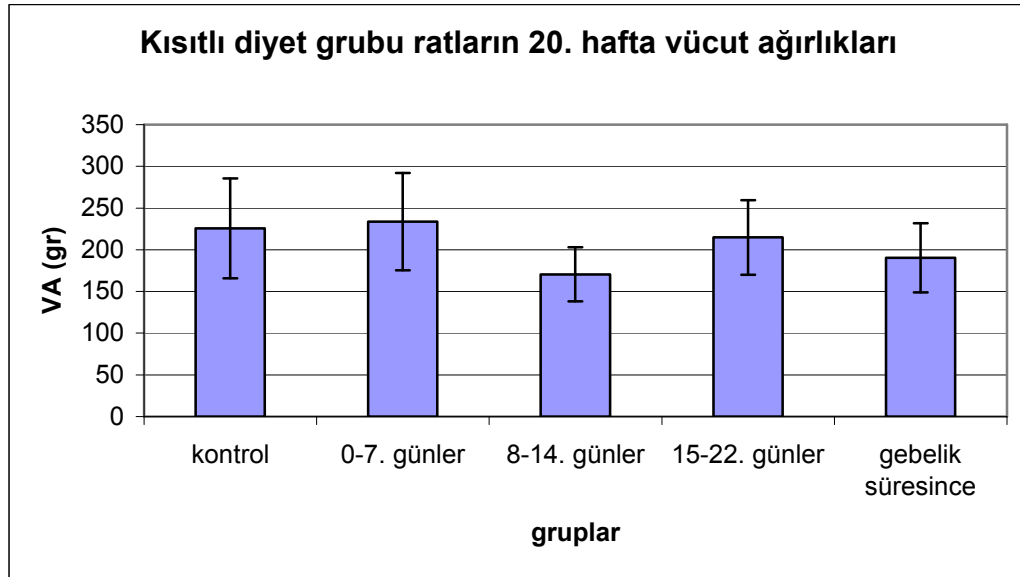
Şekil 6: Kısıtlı diyet grubu ratların 3. hafta vücut ağırlıkları.

Kısıtlı diyet grubu ratların 20. hafta vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında en düşük vücut ağırlığı 8-14. günler arası diyet kısıtlaması yapılan grupta gözlenirken en yüksek vücut ağırlığı 15-22. günler arası kısıtlı diyete maruz bırakılan ratlarda tespit edildi. Gruplar arası karşılaştırmada yalnız 0-7. günler arası diyet kısıtlaması yapılan grupla 8-14. günler arası diyet kısıtlaması yapılan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Gebelik süresince diyet kısıtlaması yapılan grubun 20. hafta vücut ağırlığının da düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı düşüklük tespit edilmedi.

Tablo 4: Kısıtlı diyet grubu ratların 20. hafta vücut ağırlıkları.

	Kontrol		0-7.günler		8-14.günler		15-22.günler		gebelik süresince		p değeri
	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	
VA 20. hafta (gr)	7	225,63±59,78	13	233,76±58,23	7	170,58±32,57 ^a	8	214,75±44,8	6	190,28±41,47	<0,05

^a p<0,005; 0-7. günler arası kısıtlı diyet alan grup ile karşılaştırıldığında



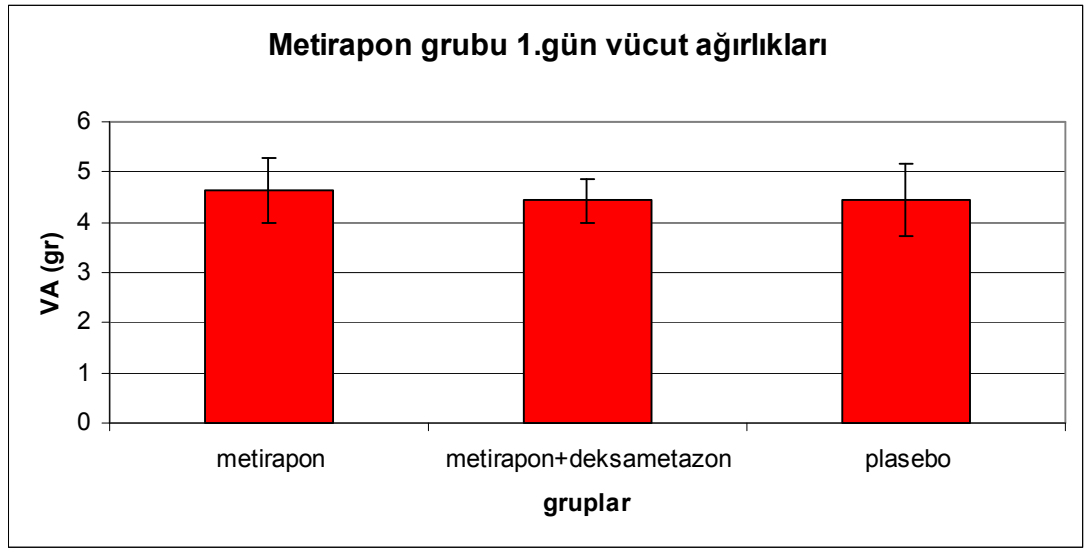
Şekil 7: Kısıtlı diyet grubu ratların 20. hafta vücut ağırlıkları

Metirapon grubundaki ratların vücut ağırlıkları

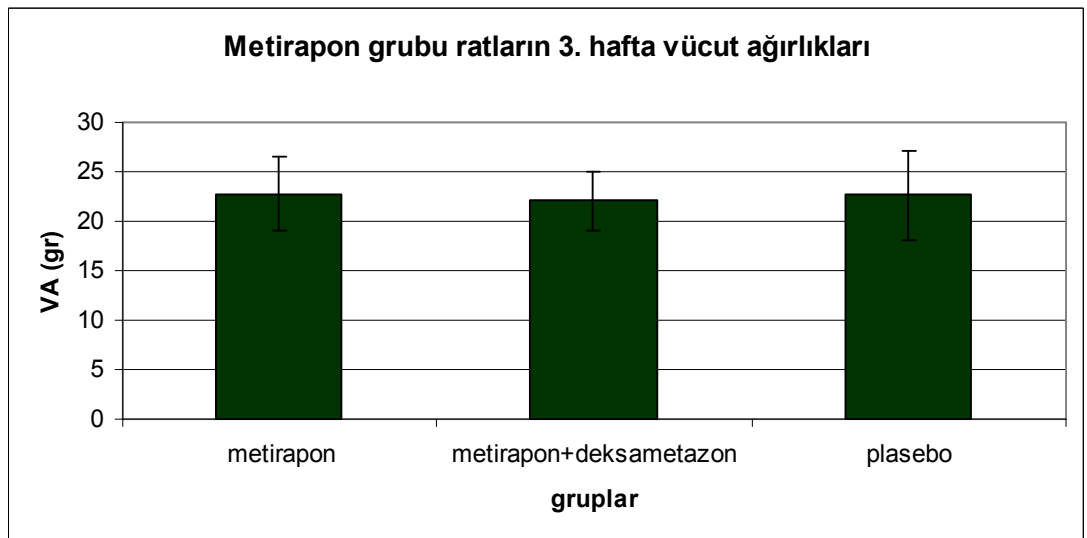
Gebelik süresince kısıtlı diyete maruz bırakılan metirapon grubu ratların 1. gün, 3. hafta ve 20. hafta vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Tablo 5: Metirapon grubu ratların 1. gün, 3. hafta ve 20. hafta vücut ağırlıkları.

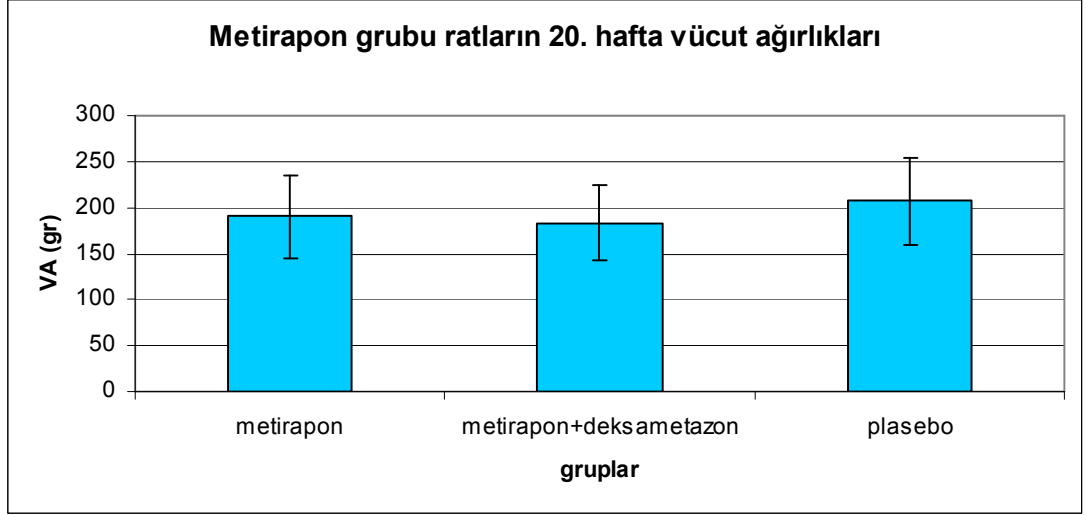
	Metirapon		Metirapon+Deksametazon		Plasebo		p değeri
	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	
VA 1.gün (gr)	26	4,63±0,66	25	4,43±0,44	26	4,45±0,73	>0,05
VA 3. hafta(gr)	16	22,71±3,75	19	22,07±2,98	18	22,61±4,51	>0,05
VA 20.hafta(gr)	6	190±45,14	11	183,54±41,69	11	206,78±46,63	>0,05



Şekil 8: Metirapon grubu ratların 1. gün vücut ağırlıkları



Şekil 9: Metirapon grubu ratların 3. hafta vücut ağırlıkları.



Şekil 10: Metirapon grubu ratların 20. hafta vücut ağırlıkları.

Böbrek ağırlığı

Kısıtlı diyet grubu ratların böbrek ağırlığı

Kısıtlı diyet grubunda 0. haftalık ratların sağ böbrek ağırlıkları karşılaştırıldığında en düşük böbrek ağırlığı gebelik süresince diyet kısıtlaması yapılan grupta tespit edildi. Gebelik süresince kısıtlı diyet alan grubun sağ böbrek ağırlığı kontrol grubu, 8-14. günler arasında kısıtlı diyet alan grup ve 15-22. günler arasında kısıtlı diyet alan grubun sağ böbrek ağırlığına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Ayrıca 0-7. günler arası diyet kısıtlaması yapılan grubun sağ böbrek ağırlığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi. En yüksek böbrek ağırlığı kontrol grubunda, en düşük böbrek ağırlığı ise gebelik süresince kısıtlı diyet alan grupta tespit edildi. Sol böbrek ağırlıkları karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre hem gebelik süresince kısıtlı diyet alan grup hem de 0-7. günler arası diyet kısıtlaması yapılan grubun sol böbrek ağırlıkları istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Sağ böbrek ağırlığı vücut ağırlığına oranlandığında yalnız üçüncü trimesterde diyet kısıtlamasına maruz bırakılan ratların FBA kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi. İkinci trimesterde kısıtlı diyete maruz kalan ratların bir tanesinin sol böbreğinin hidronefrotik olduğu tespit edildi.

Tablo 6: Kısıtlı diyet grubu 0. haftalık ratların böbrek ağırlıkları

	Kontrol		0-7.günler		8-14.günler		15-22.günler		gebelik süresince		p değeri
	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	
Sağ BA (g)	6	0,030±0,004	11	0,023±0,003 ^a	7	0,026±0,002	11	0,027±0,002	11	0,021±0,002 ^{a,c,d}	<0,05
Sol BA (g)	6	0,031±0,003	11	0,024±0,005 ^a	7	0,024±0,004*	11	0,029±0,01	11	0,021±0,003 ^a	<0,05
FBA (%)	6	0,6±0,085	11	0,44±0,032	7	0,5±0,057	11	0,49±0,035 ^b	11	0,47±0,043	<0,05

*: Bir tanesi hidronefrotik

a p<0,005; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

b p<0,005; 0-7. günler arası kısıtlı diyet alan grup ile karşılaştırıldığında

c p<0,005; 8-14. günler arası kısıtlı diyet alan grup ile karşılaştırıldığında

d p<0,005; 15-22. günler arası kısıtlı diyet alan grup ile karşılaştırıldığında

Kısıtlı diyet grubunda 3 haftalık ratlardan 15-22. günler arası diyet kısıtlamasına maruz bırakılanların sağ ve sol böbrek ağırlıkları kontrol grubunun böbrek ağırlıklarına göre istatistiksel olarak düşük olduğu tespit edildi. En yüksek böbrek ağırlığı kontrol grubundaki ratlarda, en düşük böbrek ağırlığı 15-22. günler arası kısıtlı diyet alan ratlarda gözlemlendi. Yavru ratların sağ böbrek ağırlıkları vücut ağırlıklarına oranlandığında 1., 2. ve 3. trimesterde diyet kısıtlaması yapılanların fraksiyonel böbrek ağırlığı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. İkinci trimesterde kısıtlı diyete maruz bırakılan ratların bir tanesinin sol böbreğinin hidronefrotik olduğu tespit edildi.

Tablo 7: Kısıtlı diyet grubu 3. haftalık ratların böbrek ağırlıkları

	Kontrol		0-7.günler		8-14.günler		15-22.günler		gebelik süresince		p değeri
	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	
Sağ BA (gr)	6	0,169±0,025	10	0,139±0,012	8	0,148±0,014	8	0,137±0,042 ^a	8	0,152±0,011	<0,05
Sol BA (gr)	6	0,17±0,025	10	0,131±0,014	8	0,138±0,015 *	8	0,126±0,043 ^a	8	0,139±0,012	<0,05
FBA (%)	6	0,58±0,034	10	0,7±0,045 ^a	8	0,68±0,025 ^a	8	0,81±0,263 ^a	8	0,65±0,044	<0,05

*: Bir tanesi hidronefrotik
^a p<0,005; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Kısıtlı diyet grubunda 20. haftalık ratların sağ ve sol böbrek ağırlıkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Fraksiyonel böbrek ağırlıkları açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 8: Kısıtlı diyet grubu 20. haftalık ratların böbrek ağırlıkları.

	Kontrol		0-7.günler		8-14.günler		15-22.günler		gebelik süresince		p değeri
	n	ortanca (enk-enb)	n	ortanca (enk-enb)	n	ortanca (enk-enb)	n	ortanca (enk-enb)	n	ortanca (enk-enb)	
Sağ BA (gr)	7	0,769 (0,591-1,07)	13	0,734 (0,653-2,145)	7	0,749 (0,549-1,099)	8	0,839 (0,617-0,938)	6	0,662 (0,631-1,194)	>0,05
Sol BA (gr)	7	0,725 (0,635-1,074)	13	0,727 (0,603-1,926)	7	0,623 (0,309-0,801)	8	0,819 (0,599-1,01)	6	0,638 (0,620-1,182)	>0,05
FBA (%)	7	0,36 (0,32-0,41)	13	0,35 (0,3-0,74)	7	0,39 (0,35-0,7)	8	0,38 (0,33-0,46)	6	0,4 (0,37-0,47)	>0,05

Metirapon grubu ratların böbrek ağırlığı

Metirapon grubunda 0. haftalık ratlarda plasebo grubunun sağ böbrek ağırlığı metirapon ve metirapon+deksametazon grubu ratların sağ böbrek ağırlığına göre istatistiksel olarak anlamlı küçük olduğu tespit edildi. Metirapon ile metirapon+deksametazon grubu arasında fark tespit edilmedi. Sol böbrek ağırlığı karşılaştırıldığında plasebo grubu ratların sol böbrek ağırlığı metirapon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi. Ancak FBA açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Tablo 9: Metirapon grubu 0. haftalık ratların böbrek ağırlıkları

	Metirapon		Metirapon+deksametazon		Plasebo		p değeri
	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	
Sağ BA (gr)	10	0,021±0,003	6	0,021±0,003	10	0,017±0,0023 ^{a,b}	<0,05
Sol BA (gr)	10	0,021±0,005	6	0,021±0,002	10	0,017±0,0026 ^a	<0,05
FBA (%)	10	0,43±0,054	6	0,48±0,038	10	0,46±0,025	>0,05

a p<0,005; metirapon grubu ile karşılaştırıldığında

b p<0,005;metirapon+deksametazon verilen grup ile karşılaştırıldığında

Metirapon grubunda 3. haftalık ratlarda plasebo grubunun sağ böbrek ağırlığı hem metirapon hem de metirapon+deksametazon grubunun sağ böbrek ağırlığına

göre istatistiksel olarak anlamlı büyük tespit edildi. Sol böbrek ağırlığı plasebo grubu hem metirapon hem de metirapon+deksametazon grubundan daha fazla iken yalnız metirapon grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Fraksiyonel böbrek ağırlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Tablo 10: Metirapon grubu 3. haftalık ratların böbrek ağırlıkları

	Metirapon		Metirapon+deksametazon		Plasebo		p değeri
	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	
Sağ BA (gr)	10	0,13±0,015 ^a	8	0,15±0,03 ^a	7	0,18±0,025	<0,05
Sol BA (gr)	10	0,12±0,012 ^a	8	0,14±0,011	7	0,16±0,023	<0,05
FBA (%)	10	0,62±0,019	8	0,61±0,067	7	0,65±0,038	>0,05

a p<0,005;plasebo ile karşılaştırıldığında

Metirapon grubunda 20. haftalık ratlarda hem sağ hem sol böbrek ağırlıkları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Fraksiyonel böbrek ağırlığı açısından da gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. Metirapon+deksametazon verilen grupta bir tanesinin sol böbreğinin hidronefrotik olduğu tespit edildi. Plasebo grubunda ise ayrı ayrı ratlarda olmak üzere bir tane sağ böbrekte, iki tane sol böbrekte hidronefroz tespit edildi.

Tablo 11: Metirapon grubu 20.haftalık ratların böbrek ağırlıkları

	Metirapon		Metirapon+deksametazon		Plasebo		p değeri
	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	
Sağ BA (gr)	6	0,812±0,139	11	0,799±0,224	11	1,117±0,925 *	>0,05
Sol BA (gr)	6	0,767±0,127	11	0,86±0,499 *	11	1,979±2,868 **	>0,05
FBA (%)	6	0,43±0,081	9	0,44±0,128	11	0,58±0,6	>0,05

*: 1 tanesi hidronefrotik

** : 2 tanesi hidronefrotik

Yirmi dört saatlik idrar volümü

Kısıtlı diyet grubunda 20. haftaya kadar izlenen ratların metabolik kafeste 24 saatlik takipleri sonucu toplanan idrar volümleri değerlendirildi. On beş-yirmi ikinci günler arası kısıtlı diyete maruz kalan ratların idrar miktarları kontrol ve 0-7. günler arası diyet kısıtlaması yapılan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.

Tablo 12: Kısıtlı diyet grubu 20. haftalık ratların 24 saatlik idrar miktarları.

	Kontrol		0-7.günler		8-14.günler		15-22.günler		gebelik süresince		p değeri
	n	ortanca (enk-enb)	n	ortanca (enk-enb)	n	ortanca (enk-enb)	n	ortanca (enk-enb)	n	ortanca (enk-enb)	
İdrar miktarı (ml/G)	7	6,4 (3,4-12)	13	5,8 (2-35)	7	4,3 (3,5-7,1)	8	3,95 ^{a,b} (2-4,7)	6	4,2 (2,7-6)	<0,05

a p<0,005; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

b p<0,005; 0-7. günler arası kısıtlı diyet alan grup ile karşılaştırıldığında

Metirapon grubu ratların 24 saatlik metabolik kafesteki takipleri sonucu elde edilen idrar volümleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Tablo 13: Metirapon grubu 20. haftalık ratların 24 saatlik idrar miktarları.

	Metirapon		Metirapon+deksametazon		Plasebo		p değeri
	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	
İdrar miktarı (ml/G)	6	5,75±0,43	11	4,74±2,39	11	4,92±2,73	>0,05

Böbrek itrah fonksiyonları

Kısıtlı diyet grubu ratların böbrek itrah fonksiyonları

Kısıtlı diyet grubundaki ratların UF değerleri karşılaştırıldığında 15-22. günler arası diyet kısıtlaması yapılan grubun UF değerinin hem kontrol hem de 0-7. günler arası diyet kısıtlaması yapılan grubun UF değerinden düşük oluşu istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi. Diğer grupların karşılaştırılmasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Kısıtlı diyet grubundaki ratların UV_{Na} , UV_K değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Kısıtlı diyet grubundaki ratların GFH değerleri açısından karşılaştırıldığında hem 15-22. günler arası diyet kısıtlaması yapılan grubun hem de gebelik süresince diyet kısıtlaması yapılan grubun GFH değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak düşük tespit edildi.

Tablo 14: Kısıtlı diyet grubu 20. haftalık ratların böbrek itrah fonksiyonları.

	Kontrol		0-7.günler		8-14.günler		15-22.günler		gebelik süresince		p değeri
	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	
UF (µl/dk)	7	5,32±2,36	13	5,40±5,75	7	3,28±0,86	8	2,67±0,63 ^{a,b}	6	3,03±0,94	<0,05
UV_{Na} (µmol/dk)	7	0,42±0,2	13	0,4±0,15	7	0,38±0,053	8	0,39±0,1	6	0,36±0,1	>0,05
UV_K (µmol/dk)	7	1,30±0,48	13	1,28±0,33	7	1,41±0,21	8	1,29±0,29	6	1,08±0,28	>0,05
GFH (ml/dk)	7	1,69±1,01	13	1,16±0,43	7	1,11±0,48	8	0,76±0,30 ^a	6	0,84±0,25 ^a	<0,05

a p<0,005; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

b p<0,005; 0-7. günler arası kısıtlı diyet alan grup ile karşılaştırıldığında

Metirapon grubu ratların böbrek itrah fonksiyonları

Metirapon grubundaki ratlar UF, UV_{Na} , UV_K ve GFH değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Tablo 15: Metirapon grubu 20. haftalık ratların böbrek itrah fonksiyonları.

	Metirapon		Metirapon+deksametazon		Plasebo		p değeri
	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	
UF (μl/dk)	6	3,99±0,3	11	3,29±1,66	11	3,41±1,9	>0,05
UV_{Na} (μmol/dk)	6	0,49±0,08	11	0,35±0,16	11	0,34±0,13	>0,05
UV_K (μmol/dk)	6	1,5±0,14	11	1,26±0,45	11	1,18±0,46	>0,05
GFH (ml/dk)	6	1,06±0,3	11	0,89±0,35	11	1,02±0,41	>0,05

Kan basınçları

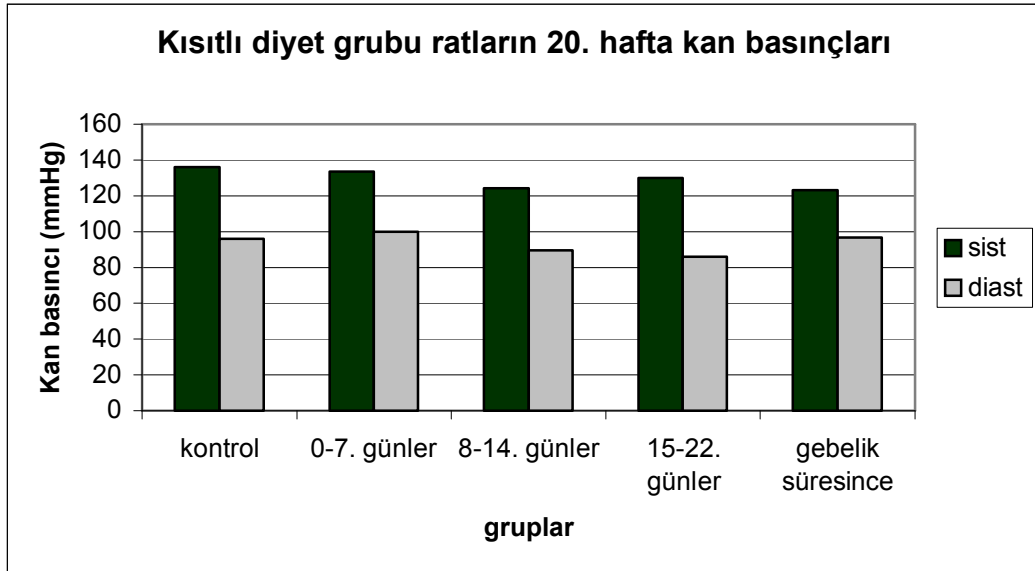
Kısıtlı diyet grubu ratların kan basınçları

İndirekt yöntemle kuyruktan ölçülen 3 kan basıncı değerinin ortalaması sistolik kan basıncı ortalaması ve diyastolik kan basıncı ortalaması olarak kaydedildi. Kısıtlı diyet grubundaki ratların sistolik kan basıncı ortalaması açısından yapılan karşılaştırmada kontrol grubu sistolik kan basıncı gebelik süresince kısıtlı diyet alan grubun sistolik kan basıncından istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi. Kontrol grubundaki ratların sistolik kan basıncı ortalaması en yüksek tespit edilirken gebelik süresince kısıtlı diyete maruz kalan ratların sistolik kan basıncı ortalaması en düşük tespit edildi. Kısıtlı diyet grubunda diyastolik kan basıncı ortalaması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Tablo 16: Kısıtlı diyet grubu 20. haftalık ratların kan basıncı değerleri

	Kontrol		0-7.günler		8-14.günler		15-22.günler		gebelik süresince		p değeri
	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	
SKB (mmHg)	7	136,21±6,99	12	133,43±9,44	6	124,13±7,47	8	129,86±25,92	6	123,27±4,36 ^a	<0,05
DKB (mmHg)	7	96,14±7,65	12	99,83±15,29	6	89,79±11,21	8	86,25±9,55	6	96,68±4,62	>0,05

a p<0,005; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında



Şekil 11: Kısıtlı diyet grubu 20. haftalık ratların kan basıncı değerleri.

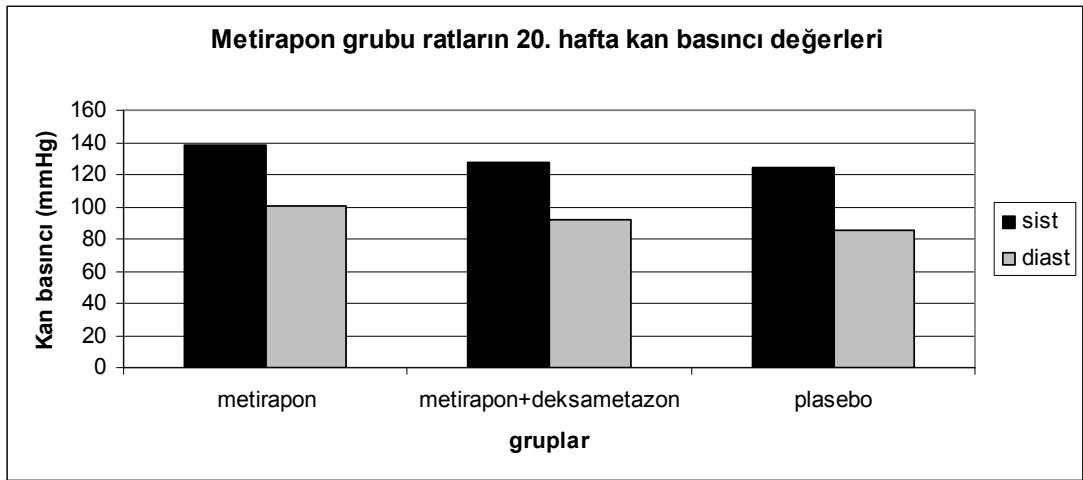
Metirapon grubu ratların kan basınçları

Metirapon grubu ratlar ortalama kan basıncı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Ancak ortalama diyastolik kan basınçları karşılaştırıldığında metirapon grubu ortalama diyastolik kan basıncının plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi.

Tablo 17 : Metirapon grubu 20. haftalık ratların kan basıncı değerleri.

	Metirapon		Metirapon+Deksametazon		Plasebo		p değeri
	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	n	ortalama±SS	
SKB (mmHg)	6	138,52±21,05	9	127,65±15,94	11	123,94±9,83	>0,05
DKB (mmHg)	6	100,48±19,53 ^a	9	91,57±7,54	11	84,99±5,53	<0,05

a ;p<0,005;plasebo ile karşılaştırıldığında



Şekil 12: Metirapon grubu 20. haftalık ratların kan basıncı değerleri.

TARTIŞMA

Birçok epidemiyolojik deliller erişkinlerde hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı riskinin yalnız erişkin yaşam stili ve çevre ile belirlenmediğini ayrıca fetal yaşamla da bağlantılı olduğunu göstermektedir. Gebelikte yetersiz beslenme ile alakalı fetal büyüme paterni (düşük doğum ağırlığı) çocukluk döneminde yükselmiş kan basıncı ve artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir (75-77). Fetusun büyüme yolu primer olarak genetik faktörlerce belirlenmesine rağmen maternal çevre ile de yönlendirilmektedir (77). Maternal yetersiz beslenme fetusun yetersiz beslenmesi ile sonuçlanır ve büyüme paterninde değişikliğe neden olur. Gebeliğin erken döneminde yetersiz beslenme simetrik büyüme geriliğine neden olurken, gebeliğin orta veya geç dönemindeki yetersiz beslenme ise asimetric büyüme geriliğine neden olur. Zayıflık veya vücut ağırlığına göre büyük baş çevresi kardiyovasküler hastalık ve diyabet açısından risk faktörüdür (78).

İnsanlarda gestasyonun 30. gününde nefronlar oluşmaya başlar. Yaklaşık gestasyonun 36. haftasında nefron oluşumu biter. Her böbrekte yaklaşık 600000-800000 nefron oluşur. Nefron sayısı 250 000-2 000 000 arasında geniş bir dağılıma

sahiptir. Sıçanlarda ve tavşanlarda böbrek gelişimi postnatal yaklaşık 10 gün daha devam ettiği için bu laboratuvar hayvanlarında böbrek gelişimi üzerine çevresel faktörlerin rolü oldukça iyi çalışılmıştır. İntrauterin büyüme geriliğinin böbrek üzerine etkilerini çalışmak için değişik hayvan modelleri kullanılmıştır. Bazı çalışmalar doğal olarak İUBG gelişen hayvanlarda yapılmıştır. Fetal büyüme geriliği oluşturan yöntemler içinde en sık kullanılanı annenin besin miktarının azaltılması olup, bu total alımın azaltılması olabileceği gibi protein, vitamin A, sodyum veya demir gibi besin içeriklerinin azaltılması şeklinde de olabilmektedir. Bunun dışında plasental embolizasyon, plasenta kan akımının cerrahi olarak azaltılması veya steroid kullanımı ile İUBG oluşturulmaktadır (27). Biz çalışmamızda İUBG oluşturmak için anne besin miktarını %50 oranında (10g/gün) azalttık. Yarı yarıya besin kısıtlamasını gebelik boyunca (0-22. günler) veya böbrek etkilenmesinin hangi dönemdeki beslenme yetersizliğinde belirgin olduğunu belirleyebilmek için gebeliğin değişik dönemlerinde (birinci trimester: 0-7. günler, ikinci trimester: 8-14. günler, üçüncü trimester: 15-22. günler) birer haftalık dönemlerde uyguladık. Kontrol grubu ratlarda gebelik boyunca diyet kısıtlaması yapılmadı. Bu yöntemle gebelik süresince kısıtlı diyet alan gruptaki yavruların 1. gün vücut ağırlıkları diğer gruplardan önemli oranda düşüktü. Gebeliğin 3. döneminde kısıtlı diyetle beslenen annelerin yavrularının vücut ağırlığı da düşük olma eğiliminde idi. Perez ve ark. (79) da gebeliğin son iki trimesterinde %50 oranında azaltılmış diyet ile besledikleri gebe ratların yavrularının ağırlıklarını düşük saptamışlardır. Langley-Evans ve ark. (3) ise gebelik süresince ve gebeliğin 3 ayrı trimesterinde protein kısıtlaması ile oluşturdukları intrauterin büyüme geriliği modelinde hem gebelik süresince hem de 3. trimesterde protein kısıtlaması yapılan gebe ratların yavrularında intrauterin büyüme geriliği oluştuğunu rapor etmişlerdir. Bieswal ve ark. (80) gebelik boyunca düşük kalorili diyet verdikleri gebe ratların yavrularında bizim çalışmamıza benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Bizim çalışmamızdaki sonuçlar bu bulgularla uyumlu olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda doğumu takiben anne ratların istedikleri kadar besin almalarına izin verildi. Buradaki amacımız sadece intrauterin besin kısıtlamasının yaşamın daha sonraki dönemlerinde büyümeyi ve böbrek gelişimini nasıl etkilediğini görmektir. Üçüncü haftada hem gebelik süresince hem de ayrı ayrı trimesterlerde kısıtlı diyetle beslenen gebe ratların yavrularında vücut ağırlığı düşüktü. En düşük vücut ağırlığı

ise 3. trimesterde kısıtlı diyetle maruz kalan annelerin yavrularında saptandı. Langley-Evans ve ark.'nın (1) protein kısıtlaması ile yaptıkları çalışmada ise 4. hafta vücut ağırlıkları normal bulunmuştur. Bu iki çalışmanın sonuçlarının farklı olması intrauterin büyüme geriliği oluşturmak için yapılan besin kısıtlanmasındaki farklılık olabilir.

Çalışmamızda 20. hafta vücut ağırlıkları intrauterin 8-14. günler arasında kısıtlı diyetle beslenen yavrularda düşüktü. Gebelik boyunca kısıtlı diyetle maruz kalanlarda da düşük olmasına rağmen fark anlamlı değildi. Langley-Evans ve ark.'nın (1) çalışmasında ise intrauterin kısıtlı proteine maruz kalan yavruların vücut ağırlıkları kontrollerden farklı değildi. Bieswal ve ark. (80) intrauterin kısıtlı protein ve kalori ile yaptıkları çalışmada ise 38. hafta vücut ağırlıklarını kontrollerden yüksek saptamışlardır. Bu çalışmalardaki sonuçların bizim sonuçlarımızdan farklı olmasının nedeni bu çalışmalarda spesifik besin maddelerinin (protein veya kalori) kısıtlanması, bizim çalışmamızda ise tüm besin maddelerinin kısıtlanması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda metirapon grubu ratlara gebelikleri boyunca %50 diyet kısıtlaması yapıldı. Gruplar arasında 1. gün, 3. hafta ve 20. hafta vücut ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Bu bulgu intrauterin dönemde kısıtlı diyetle maruz kalan yavruların ağırlığına metirapon tedavisinin etkisinin olmadığını düşündürdü. Bu sonuç diyet kısıtlamasına cevap olarak ortaya çıkan maternal steroid sentezinin yavruların vücut ağırlıkları üzerine doğrudan etkisinin olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Bununla birlikte Smith ve Waddell (81) gebelik döneminde normal beslenen ratlarda deksametazon ve karbeneksolon verilmesi ile doğum ağırlığının azaldığını, metirapon tedavisinin ise doğum ağırlığını artırdığını rapor etmişlerdir. Yazılı literatürde bu konu ile ilgili daha fazla bilgiye rastlanmamıştır.

Besin kısıtlaması yalnızca beden büyümesini değil seçici olarak organ büyümesini de etkiler. Beyin ve akciğer ağırlığı az etkilenirken, böbrek vücut ağırlığı ile orantılı olarak küçük kalır. Buna karşılık pankreas ve karaciğerdeki ağırlık azalması çok daha belirgindir (82). Stresli bir intrauterin çevrede beyin ve kalp

gelişimi ve büyümesi korunurken, böbrek ve diğer organların büyümesi ve genel somatik büyüme etkilenir (83).

Matsuka ve ark. (84) İUBG ile doğan term yenidoğanların ultrasonografik ölçümler kullanarak hesapladıkları böbrek ağırlıklarının normal yenidoğanlara oranla daha düşük olduğunu, buna karşılık vücut ağırlığı ile düzeltilindiğinde böbrek ağırlığının kontrol değerlerden farklı olmadığını rapor etmişlerdir. İntrauterin büyüme geriliği ile doğan bebeklerde erişkin yaşamda artmış böbrek hastalığına katkı yapan en önemli faktörün nefron sayısındaki azlık olduğu artık kabul edilmektedir. İnsanlarda nefron sayısı doğum ağırlığı ile ilişkili olup; İUBG'nin nefrogenezisi engellediğini desteklemektedir. Nefron sayısındaki azlık birçok deneysel İUBG modelinde gösterilmiş olmasına rağmen, nefrogenezisin bozulduğu kritik dönem hala kesinlik kazanmamıştır. Bu çalışmada nefron sayısını patolojik olarak gösterme şansımız olmadı. Ancak doku örnekleri mevcut olup; ileride bu değerlendirme yapılacaktır. Burada yalnız böbrek ağırlığı ile bir yorum yapılmaya çalışılacaktır. Langley-Evans ve ark.'nın (3) yaptığı çalışmada her ne kadar 8-14, 15-22 ve 0-22. günler arası protein kısıtlamasına maruz kalan ratların doğumlarındaki böbrek ağırlıkları kontrol grubundan düşük tespit edilse de istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için diyetin böbrekler üzerine olumsuz etkisinin olmadığı vurgulanmıştır. Ancak aynı çalışmada 0-7. günler arası %9 kazein alan grubun rölatif böbrek ağırlığı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da intrauterin kısıtlı diyetle maruz kalan ratların 1. gün böbrek ağırlıkları kontrol değerden düşük olup; bu düşüklük gebelik süresince ve 1. trimesterde kısıtlı diyetle maruz kalanlarda daha belirgindi. Böbrek ağırlığındaki bu düşüklük vücut ağırlığına göre düzeltilindiğinde de devam etti. Bulgularımız Langley-Evans ve ark.'nın (3) bulgularına benzerdir.

Çalışmamızda yaşamın 3. haftasında böbrek ağırlığı gebeliğin 3. trimesterinde kısıtlı diyetle maruz kalan ratlarda düşük bulundu. Ancak vücut ağırlığı ile düzeltilindiğinde yani fraksiyonel böbrek ağırlığı bu yavrularda kontrol yavrulardan daha yüksekti. Gebeliğin 1. ve 2. trimesterinde kısıtlı diyetle maruz bırakılan yavrularda fraksiyonel böbrek ağırlıkları kontrollerden daha fazlaydı. Bu sonucun iki nedeni olabilir. İlki yavruların bu dönemde vücut ağırlıklarının düşük olması olup; böbrek ağırlığının vücut ağırlığına oranı artmış olabilir. İkincisi ise başlangıçta küçük

olan böbrekler muhtemel bir nefron sayısı azlığı sonucu hipertrofiye uğramış olabilir. Biz bu iki nedenin birlikte bu sonuca katkıda bulunduğunu düşünüyoruz. Nefron sayısını belirlediğimizde bu durumun açıklığa kavuşacağı kanaatindeyiz. Yazılı literatürde bu konuda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Langley-Evans ve ark. (1) İUBG'nin böbrek boyutunu etkilemediğini bildirirken, Alexander (85) ise hipoperfüzyon ile oluşturduğu İUBG modelinde özellikle erkek yavruların 4. hafta böbrek büyümesinin daha az olduğunu rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda yaşamın 20. haftasında hem gebelik süresince hem de 3 ayrı trimesterde kısıtlı diyetle maruz kalan yavrularda böbrek ağırlığı kontrol değerlere benzer bulundu. Bununla birlikte gebelik süresince kısıtlı diyetle beslenen gebe ratların yavrularında 20. haftada böbrek ağırlığı düşük olma eğiliminde idi. Langley-Evans ve ark. (1) ise intrauterin düşük proteine maruz kalan yavruların 4. ve 19. haftadaki fraksiyonel böbrek ağırlığının kontrollerden belirgin düşük olduğunu belirtmişlerdir. İki çalışma arasındaki bu fark İUBG oluşturmak için kullanılan yöntemlerin farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Intrauterin beslenme yetersizliği böbrek gelişimini birkaç mekanizmayla bozuyor gibi görünmektedir. Renin-anjiyotensin sisteminin böbreğin normal morfolojik gelişimi için önemli rol oynadığı iyi bilinmektedir. Önceki çalışmalar intrauterin beslenme yetersizliği ile doğan yenidoğanlarda renal renin ve doku anjiyotensin II mRNA düzeylerinin belirgin düşük olduğu ve intrarenal RAS'ın baskılanmasının nefrogenезisi etkileyebileceğini desteklemektedir (86). Bununla birlikte Zohdi ve ark. (87) gebeliğin geç döneminde oluşmuş İUBG'de renal renin, anjiyotensinojen, anjiyotensin AT₁ ve AT₂ reseptör mRNA ekspresyonunun değişmediğini bildirmişlerdir.

Diğer taraftan fetusun aşırı glukokortikoide maruz kalması hipertansiyonun programlanmasında kritik ilk adım gibi görünmektedir. Fetal yaşamda glukokortikoidlerin böbreğin yapısal gelişimi üzerine kötü etkileri olduğu anlaşılmıştır. Gebe ratların deksametazon ile tedavisinin yavrularda böbrek büyümesini inhibe ettiği, nefron sayısını azalttığı ve sonuçta hipertansiyon geliştiği gösterilmiştir. Yine koyunlarda da erken gebelik döneminde 2 günlük deksametazon tedavisinin erişkin yaşamda kan basıncı yüksekliğine ve nefron sayısının %40

azalmasına neden olduğu bildirilmiştir. Bu veriler erişkin hipertansiyonun programlanması için kritik dönemin nefrogenezisin başlamasına yakın bir dönem olduğuna işaret etmektedir. Dolayısıyla intrauterin beslenme yetersizliğinde bozulmuş böbrek gelişiminin fetusun aşırı glukokortikoidlere maruz kalmanın bir sonucu olma ihtimali yüksektir **(86)**.

Glukokortikoidlerin kan basıncı üzerine etkileri hem direkt hem de indirekt yolla olabilir. Hipotalamustaki glukokortikoid reseptörlerinin glukokortikoidlerce uyarılması kan basıncında hem yükselme hem de düşmeye neden olabilir, bu da glukokortikoid ve mineralokortikoid reseptörlerinin ayrılması yolu ile olur. Vasküler düz kas hücrelerinde glukokortikoidler tip II reseptörlere etki ederek sodyum ve kalsiyum geri alımını artırır ve sonuçta vazokonstriksiyon sağlanır. İndirekt olarak glukokortikoidler anjiotensin II reseptör sayısını artırarak anjiotensin II'nin vazokonstrüktör etkisini potansiyalize eder. Ayrıca anjiotensinojenin prekürsörünün hepatik sentezini stimüle ederek ve anjiotensin dönüştürücü enzimi uyararak anjiotensin II yapımını artırabilir **(4)**.

Fetus gebelik süresince anneden geçen glukokortikoidlere karşı plasental 11- β hidroksisteroid dehidrogenaz yolu ile korunmaktadır. Plasental 11- β hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesi insanlarda ve hayvanlarda fetal ağırlıkla, ratlarda plasental ağırlıkla ters orantılı olarak ilişkilidir ve erişkin kardiyovasküler hastalık programlanmasında rol almaktadır. İntrauterin beslenme yetersizliğinin maternal plazma kortikosteron düzeylerini arttırdığı, buna karşılık plazma kortikosteroid bağlayıcı globulin düzeyleri ile plasental 11- β hidroksisteroid dehidrogenaz tip II ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir **(88)**. Sonuç olarak intrauterin beslenme yetersizliği maternal glukokortikoid artışına ve sonuçta fetusun glukokortikoidlere maruziyetinin artmasına neden olmaktadır. Metirapon kortikosteroidlerin 11- β hidroksilasyonunun potent inhibitörü olup; maternal ve fetal adrenal bezlerden kortikosteron sentezini inhibe eder. Çalışmamızın ikinci kısmında intrauterin beslenme yetersizliğinde maternal glukokortikoidlerin fetal böbrek gelişimi üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı. Bu amaçla gebelik süresince %50 azaltılmış besin alan gebe ratlara metirapon verilerek endojen glukokortikoid sentezi baskılandı, glukokortikoid sentezi baskılanan diğer bir gruba da baskılanmış olan glukokortikoidlerin etkisini tekrar ortaya çıkarmak için dışarıdan deksametazon

verildi. Çalışmamızda kısıtlı diyet verilen gebe ratlarda metirapon tedavisinin düşük doğum ağırlığını önlemediği saptandı. Buna karşılık 1. gün mutlak böbrek ağırlıkları metirapon ve metirapon+deksametazon ile tedavi edilen annelerin yavrularında daha iyi korunmuştu. Ancak bu etki yaşamın ilerleyen dönemlerinde devam etmedi. Nefron sayısını saptayamadığımızdan metirapon tedavisinin nefron sayısı üzerine etkisi konusunda yorum yapamıyoruz. Sentetik glukokortikoidler ise 11-β hidroksisteroid dehidrogenaz için substrat oluşturmazlar, bu nedenle fetal büyüme geriliği ve fetal dokularda gen ekspresyonunda artışa neden olduğu bilinmektedir. Gebe ratlara deksametazon verilmesi yavrularda düşük doğum ağırlığı ile sonuçlanmakta ve erken erişkin dönemde belirgin hipertansiyona neden olmaktadır (4,89).

Ortiz ve ark.'nın (5) yapmış olduğu çalışmada 0,2mg/kg/gün dozunda uygulanan deksametazon tedavisinin intrauterin büyüme geriliğine neden olmadığı vurgulanmıştır. Ayrıca ratlarda yavru sayısına ve gestasyon süresine prenatal deksametazonun etkisinin olmadığı belirtilmiştir. Deksametazonun hipertansiyon yapıcı zararlı etkileri ve nefron sayısındaki azalmadaki rolü gebeliğin kritik dönemlerinde olmaktadır. Bu çalışmada gebeliğin 15-16. günlerinde deksametazon verilen ratların erkek yavrularında hafif kan basıncı yüksekliği bulunurken dişi yavruların kan basıncının belirgin yüksek olduğu bulunmuştur.

Erişkin yaşamda hipertansiyon gelişme riskinin intrauterin çevredeki faktörlerden etkilendiğine dair çok sayıda klinik ve deneysel veri mevcuttur. Bununla birlikte gebelik sırasında tüm besin maddelerinin az alınmasının yaşamın ileri dönemlerinde kan basıncı kontrolünü nasıl programladığı tam olarak bilinmemektedir. Birçok model programlanmış hipertansiyon etiyojisinde böbreğin merkezi rolü olduğunu işaret etmektedir. Programlanmış hipertansiyonda nefron eksikliği her zaman bulunan bir özelliktir. Nefron sayısındaki azlığın hipertansiyona neden olduğuna ait deliller vardır. Nefron eksikliği olan ratlarda tuza duyarlı olan spontan hipertansiyon, albüminüri ve düşük GFH ve sodyum retansiyonu görülmektedir. Benzer bulgular nefron eksikliği olan insanlarda da bildirilmiştir (90).

Prenatal deksametazon verilerek oluşturulan fetal programlama modelinde doğum ağırlığı ve böbrek ağırlığında azalma, yüksek kan basıncı, artmış albüminüri, düşük GFH, düşük sodyum itrahi, azalmış fraksiyonel sodyum atılımı ve yüksek doku sodyum içeriği saptanmıştır **(91)**. Benzer bulgular maternal protein kısıtlanması ile de elde edilmiştir **(90)**. Bu annelerin yavrularında Na-K-2Cl (bumetanid duyarlı ortak taşıyıcı) ve Na-Cl (tiyazid duyarlı ortak taşıyıcı) ortak taşıyıcıların ekspresyonunda artış saptanmıştır. Dahası bu yavrularda glukokortikoid cevaplı glukokortikoid reseptör ve Na-K-ATP az'ın α_1 ve β_1 alt ünitelerinde artış bulunmuştur **(92,93)**. Nitekim bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da gebelik süresince kısıtlı diyetle maruz kalan yavrularda sodyum atılımı düşük olma eğiliminde idi. Metirapon tedavisi ile idrar Na atılımı artmıştır, ancak istatistiksel olarak belirgin artış olmamıştır. Elde ettiğimiz bu bulgu endojen maternal glukokortikoidlerin sodyum atılımını azalttığını desteklemektedir.

Bununla birlikte çalışmamızda İUBG'li doğan erişkin ratların kuyruktan ölçülen indirekt sistolik kan basınçları kontrol değerlerden düşük olma eğiliminde idi. Diyastolik kan basınçlarında ise fark saptanmadı. Langley-Evans ve ark.'nın **(1)** %9 kazeinle yaptığı çalışmada düşük proteinli diyetle maruz kalan ratların sistolik kan basınçlarının kontrol grubundan (%18 kazein) 22 mmHg daha yüksek olduğu ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Bir diğer çalışmada yine % 9 kazeinle beslenen annelerden doğan yavruların 4. hafta sistolik kan basınçlarının kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur **(3)**. Aynı çalışmada gebelik boyunca düşük proteinli diyetle beslenmenin genç yavruların sistolik kan basıncında belirgin yükselmeye neden olduğu vurgulanmıştır. Basıncıdaki bu yükselmenin erişkin hayatta devam ettiği ve aşikâr olarak kalıcı hale geldiği bilinmektedir. Her ne kadar kendi çalışmalarında gösteremeseler de kan basıncının programlanmasında gebelik haftalarının önemli olduğu vurgulanmıştır. En önemli dönemin 15-22. günler arası dönem olarak belirtilmiştir. Gebeliğin bu döneminin glukokortikoid ilişkili hipertansiyonun programlanmasında kritik dönem olduğu vurgulanmıştır. Bizim bulgularımızın bu verilerden farklı olması iki şekilde açıklanabilir. İlki İUBG oluşturma yöntemindeki farklılık olabilir. Bu çalışmalarda spesifik besin maddesi (protein) kısıtlanması yapılırken biz global enerji kısıtlanması yaptık. Bizim çalışmamızda olduğu gibi Holemans ve ark.'nın **(94)** besin kısıtlanması yaptıkları çalışmada kan basınçları normal bulunmuştur. Bizim bulgularımız ve

Holemans K'nın bulguları gebelik sırasında dengeli besin kısıtlamasının spesifik besin eksikliğine oranla yavruların kan basıncına daha az etki ettiğini işaret edebilir. Çalışmamızda kan basıncının düşük saptanmasının bir diğer nedeni de kan basıncının cinsiyet ile ilişkisi olabilir. Bizim çalışmamızda erkek yavru sayısı azdı, yavruların büyük çoğunluğunu dişi yavrular oluşturmaktaydı. Ojeda ve ark. (95) uterus perfüzyonunu cerrahi yöntemle bozarak oluşturdukları İUBG modelinde erişkin İUBG'li dişilerde östrojenin kan basıncını normalleştirdiğini göstermişlerdir.

Çalışmamızda gebelikleri süresince kısıtlı diyetle maruz bırakılan ratların metirapon ile tedavisinin diyastolik kan basıncında daha belirgin olmak üzere kan basınçlarında kontrol İUBG'likli yavruardan alınan değerlere oranla yükselme olduğunu saptadık. Bu bulgu kan basıncının normalleşmesi olarak yorumlanabilir. Bu grupta sağlıklı kontrol grubumuz yoktu. Ancak metirapon tedavisi alan İUBG'li yavruların kan basınçları ilk gruptaki kontrol ratlardan elde edilen değerlere benzer idi. Mc Mullen ve ark. (96) proteinden kısıtlı diyetle (%9 kazein) besledikleri gebe ratlara gebeliklerinin 1-14. günleri arasında metirapon, metirapon+kortikosteron ve plasebo grubu oluşturarak yaptığı çalışmada yavruların 4. haftasında kan basıncı değerlerini indirekt olarak kuyruktan kaydetmişlerdir. Maternal düşük proteinli diyetle maruz kalan hem dişi hem de erkek ratların sistolik kan basınçlarını yüksek tespit etmişlerdir. Bulgularının cinsiyetten bağımsız olduğunu vurgulamışlar. Düşük proteinli diyetin indüklediği kan basıncı yüksekliğini erkek yavru ratlarda metirapon tedavisi ile önlemişler ve kortikosteron vererek yeniden oluşturmuşlar. Dişilerde ise düşük proteinli diyetin etkisinin glukokortikoid tedavisinden bağımsız olduğunu vurgulamışlar. Langley-Evans ve ark. (89) düşük proteinli diyetle besledikleri gebe ratlara gebeliklerinin 1-14. günlerinde metirapon, metirapon+kortikosteroid ve arachis yağı (yer fıstığından elde edilen yağ) vererek yaptıkları bir diğer çalışmada yavruların 7. haftasında düşük proteinli diyetle maruz kalanların kontrol grubuna göre sistolik kan basınçlarının istatistiksel olarak yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Erkeklerde 15 mmHg, dişilerde 22 mmHg yükseklik olduğu gösterilmiştir. Gebelikte metirapon tedavisi ile düşük proteinli diyet ile ilişkili yükselmiş kan basıncının önlenildiği vurgulanmıştır. Metirapon tedavisi alan annelere kortikosteron ile replasman yapıldığında erkek yavruların kan basıncının kontrol grubundan farklı olmadığı ancak dişi yavruarda kortikosteron tedavisi ile kan basıncının kontrol grubundan 24 mmHg yüksek olduğu bulunmuş ve kortikosteron ile düşük proteinli

diyetin indüklediği, hipertansiyonun yeniden oluştuğu iddia edilmiştir. Çalışmamızda metirapon tedavisi ile kan basınçlarında olan yükselme yazılı literatürde benzer bulgu olmadığı için yoruma muhtaçtır. Bu bulgunun olası açıklaması metirapon tedavisi ile intrarenal RAS düzeyi ve aktivitesinin artmış olması olabilir. Glukokortikoidler ile intrarenal RAS arasındaki etkileşimi araştıran çalışmalarda glukokortikoid fazlalığının fetusun RAS bileşenleri üzerine negatif etkileri olduğuna dair veriler vardır (90).

Glomeruler filtrasyon hızı (GFH), böbreğin fonksiyonel kapasitesinin en duyarlı ve özgül ölçüsüdür. Her iki böbrekten bir dakikada oluşan glomerüler filtrat miktarıdır. Bu filtratın %99'u tübüllerden geri emilirken geri kalan %1-2'lik kısım idrar olarak atılır. Glomerüler filtrasyon hızı sağlıklı ve hastalıklı dönemde total renal fonksiyonun en iyi göstergesidir. GFH fetüste ve preterm bebeklerde renal kitle artışına paralel olup, gebelik yaşı ile uyumludur. Gebelik yaşı 30 haftadan daha az olan düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar 10 ml/dk/1.73 m² GFH'a sahip olup; bu değer daha büyük bir hasta için diyaliz gerektiren ilerlemiş bir böbrek yetmezliği anlamına gelmektedir. İmmatür böbrekler yenidoğanın ihtiyaçlarını karşılayacak donanıma sahiptir. Bununla birlikte adaptasyon cevabı sınırlıdır (97). Kreatinin klirensi (ClCr) renal hemodinamik fonksiyonların sık kullanılan bir belirleyicisi olup GFH hakkında oldukça iyi bilgi verir. Ratlarda GFH için altın standart bir teknik olmamakla birlikte çalışmamızda olduğu gibi 24 saatlik idrar toplanarak kreatinin itrahi belirlenebilir. Hayvanlarda invaziv teknikler de kullanılabilmesine rağmen bu teknikler aynı hayvanda tekrarlanamaz, zaman alıcıdır, ven, arter, üretra kateterizasyonu gerektirir.

İntrauterin büyüme geriliğinin böbrek fonksiyonlarına olumsuz etkileri değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Nwagwu ve ark. (98) 4 haftalık ratlarda anlamlı olmak üzere 12 ve 20 haftalık ratlarda anlamlı olmayan kreatinin klirensi düşüklüğünü rapor etmişlerdir. Gil ve ark. (99) ise 18 aylık yaşlı ratlarda inülin klirensini düşük saptamışlardır. Sahajpal ve ark. (100) ise intrauterin düşük proteine maruz bırakılan anestezi verilmiş 4 haftalık ratlarda inulin klirensini kontrol ratlarla benzer bulmuşlardır. Bu durumu hipertansiyon varlığına bağlamışlar ve kan basıncı yükselmesinin GFH'nı korumaya yönelik olduğunu ifade etmişlerdir. Çalışmamızda 20 haftalık yavru ratların 24 saatlik idrarları metabolik kafeste toplanarak kreatin

klirensleri hesaplandı. Gebeliğin 15-22. günlerinde ve gebelik süresince (0-22. günler) yarı yarıya kısıtlanmış diyet verilen annelerden doğan yavruların GFH değerlerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu tespit edildi. Metirapon grubunda ise metirapona ilaveten ekzojen glukokortikoid tedavisi alan grupta GFH azalması daha belirgindi. Metirapon tedavisinin GFH üzerine belirgin etkisi saptanmadı. Bu bulgu diyet kısıtlaması ile oluşturulan intrauterin büyüme geriliğinin böbrek fonksiyonları üzerine olan olumsuz etkisinin endojen glukokortikoid artışından farklı mekanizmalarla olduğunu desteklemektedir.

Vücut kompozisyonunun biyokimyasal ölçümleri ve böbreğin durumunu gösteren idrar bulguları da fetal hayatta normal beslenen yavru ratlar ile besin yetersizliğine maruz bırakılan yavru ratlar arasında bazı farklılıklar göstermektedir. Battista ve ark. (101) 12 haftalık intrauterin düşük protein ile beslenen yavru ratlarda Na ve K itrahını düşük bulmuşlardır. Yazarlar dişi ratlarda Na itrahının daha düşük olduğunu vurgulamışlar ve bunu dişilerin daha az besin almasına bağlamışlardır. Bauer ve ark. (102,103) 1. günündeki domuz yavrularında Na itrahını normal bulmuşlar. Benzer şekilde Giapros ve ark. (104) SGA'lı yenidoğan bebekleri 40 hafta süreyle izlemişler ve Na itrahının değişmediğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda teknik zorluklar nedeniyle böbreğin itrah fonksiyonları ancak erişkin dönemdeki İUBG'li sıçanlarda değerlendirilebilmiştir. Bulgularımıza göre gebelik süresince diyet kısıtlaması yapılan annelerden doğan yavruların sodyum ve potasyum itrahları istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da düşük taraftaydı. Metirapon tedavisi ile sodyum ve potasyum itrahlارının daha normale döndüğü görüldü. Metirapon tedavisinin renal sodyum ve potasyum itrahi üzerine olan bu olumlu etkisinin GFH'dan bağımsız olduğunu söyleyebiliriz. Bu bulguya dayanılarak endojen glukokortikoid artışının böbrek yapısına olan olumsuz etkisinin yanı sıra böbreğin sodyum ve potasyum taşıma mekanizmaları üzerine olumsuz etkileri de olduğu yorumunu yapabiliriz. Bu durumun açıklığa kavuşması için moleküler düzeyde çalışmalara gerek olduğunu düşünüyoruz.

Embriyonik gelişim basamağında farelerde embriyonik 8. günde pronefron, 9,5. günde mezonefron, 11. günde metanefron oluşumu başlar. Pronefron, pronefrik kanalı ve tübüleri kapsar. Üreterik tomurcuktan gelen sinyaller hem metanefrik mezenşimin yaşamını sürdürmesini hem de metanefrik mezenşimin tübüler yapılar

dönüşümünü indükler (105). Çalışmamızda kısıtlı diyet grubunda 8-14. günlerde besin kısıtlaması yapılan ratların ikisinde hidronefroz tespit edildi. Embriyonik gelişim sürecini dikkate aldığımızda üreterik tomurcuğun etkileşim döneminde diyet kısıtlamasının olumsuz etkilerinin daha belirgin olduğu yorumunu yapabiliriz.

Sonuç olarak bu çalışmada gebelik sırasında besin maddelerinin total olarak kısıtlanmasının intrauterin büyüme, böbrek büyümesi ve böbrek itrah fonksiyonlarını olumsuz olarak etkilediğini, ancak erişkin kan basıncı yüksekliğine neden olmadığını saptadık. Bu olumsuz etkilerin bir kısmının intrauterin beslenme yetersizliğinde ortaya çıkan maternal endojen glukokortikoid artışına bağlı olduğunu söyleyebiliriz. Maternal endojen glukokortikoid artışının böbrek yapı ve fonksiyonlarına olan etkisini göstermek için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır. Bu çalışmanın devamında yapılacak ve endojen glukokortikoidlerin böbrekteki büyüme faktörleri üzerine olan etkisini değerlendirecek olan histolojik çalışmaların konunun daha iyi anlaşılmasını sağlayacağı kanaatindeyiz.

SONUÇLAR

- Gebelik döneminde özellikle gebelik süresince ve son trimesterde daha belirgin olmak üzere besin kısıtlaması ile intrauterin büyüme geriliği oluşmaktadır.
- Gebelik boyunca ve son trimesterde karşılaşılan beslenme yetersizliğinin böbrek fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkileri daha belirgindir.
- Gebelik sırasında besin maddelerinin total olarak kısıtlanmasının intrauterin büyüme, böbrek büyümesi ve böbrek itrah fonksiyonlarını olumsuz olarak etkilemektedir.
- Diyet kısıtlamasına cevap olarak ortaya çıkan maternal steroid sentezinin yavruların vücut ağırlıkları üzerine doğrudan etkisi bulunmamaktadır..
- İntrauterin büyüme geriliği böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz yönde etkilemektedir, ancak bu etki endojen glukokortikoid artışından bağımsızdır.
- İntrauterin yaşamda dengeli besin eksikliği erişkin yaşamda kan basıncı yüksekliğinden çok kan basıncı düşüklüğü ile sonuçlanmaktadır.
- Maternal endojen glukokortikoid artışının önlenmesi erişkin yaşamda kan basıncının normalleşmesini sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Langley-Evans SC, Welham SJM, Jackson AA. Fetal exposure to a maternal low protein diet impairs nephrogenesis and promotes hypertension in the rat. *Life Sci.* 1999; 64(11): 965-974
2. Marchand MC, Langley-Evans SC. Intrauterin programming of nephron number: the fetal flaw revisited. *J Nephrol.* 2001; 14(5): 327-331.
3. Langley-Evans SC, Nwagwu M. Impaired growth and increased glucocorticoid-sensitive enzyme activities in tissues of rat fetuses exposed to maternal low-protein diets. *Life Sci.* 1998; 63(7): 605-15.
4. Langley-Evans SC. Intrauterine programming of hypertension by glucocorticoids. *Life Sci.* 1997; 60(15):1213-21.
5. Ortiz LA, Quan A, Zarzar F, Weinberg A, Baum M. Prenatal dexamethasone programs hypertension and renal injury in the rat. *Hypertension.* 2003; 41(2): 328-34.
6. Can G, Çoban A, İnce Z. Yenidoğan ve Hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (eds), *Pediatrici cilt 1 (3. baskı)*. Nobel, İstanbul. 2002; ss.296-444
7. Stoll BJ, Adams-Chapman I. The fetus. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds), *Nelson textbook of pediatrics (18nd ed)*. Philadelphia. 2007; pp. 687-698.
8. Resnik R. Intrauterin growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2002; 99(3): 490-6.
9. Lapillonne A, Peretti N, Ho PS, Claris O, Salle BL. Aetiology, morphology and body composition of infants born small for gestational age. *Acta Pediatr.* 1997; Suppl 423: 173-6.
10. Kliegman RM. Intrauterine growth restriction. Martin R, Fanaroff A, Wals M (eds). *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the fetus and infant. Suppl 1; (8nd ed)*. Philadelphia. 2006; pp. 271-306
11. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assesment and meta-analysis. *Bull WHO.* 1987; 65: 663-737.

12. Mongelli M, Gardosi J. Fetal growth. *Curr Opin Obstet and Gynecol.* 2000; 12(2): 111-5.
13. Paz I, Gale R, Laor A, Danon YL, Stevenson DK, Seidman DS: The cognitive outcome of full-term small for gestational age infants at late adolescence. *Obstet Gynecol.* 1995; 85(3): 452-6.
14. Piper JM, Xenakis EM, Mc Farland M, Elliot BD, Berkus MD, Langer O. Do growth-retarded premature infants have different rates of perinatal morbidity and mortality than appropriately grown premature infants? *Obstet Gynecol.* 1996; 87(2): 169-74.
15. Ergaz Z, Avgil M, Ornoy A. Intrauterin growth restriction- etiology and consequences: what do we know about the human situation and experimental animal models? *Reprod Toxicol.* 2005; 20(3):301-22
16. Geremia C, Cianfarani S. Laboratory tests and measurements in children born small for gestational age (SGA). *Clin Chim Acta.* 2006; 364(1-2):113-23
17. Martinez A, Simmons R. Abnormalities of fetal growth. In: Taeusch Hw, Ballard RA (eds) *Avery's Disease of the Newborn.* (8nd ed.) Philadelphia 2005; pp. 32-42
18. Wu G, Bazer FW, Cudd TA, Meininger CJ, Spencer TE. Maternal nutrition and fetal development. *J Nutr.* 2004; 134(9): 2169-72
19. Aerts L, Van Assche FA. Intra-uterine transmission of disease. *Placenta.* 2003; 24(10):905-11.
20. Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr Rev.* 2006; 27(2):141-69.
21. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction.* 2004; 127(5):515-26.
22. Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ. Endocrine and metabolic programming during intrauterine development. *Early Hum Dev.* 2005; 81(9): 723-34.
23. Davis CH. Weight in pregnancy; its value as a routine test. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1923; 6: 575-581

24. Desai NS. Intrauterine growth retardation (Small-for-gestational-age infant). In: gomella TL (ed), a Lange clinical Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases and drugs (3rd ed) Prentice-Hall International. 1994; pp. 367-72
25. Aperia A, Celsi G. Ontogenic processes in nephron epithelia. Structure, enzymes, and function; in Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology. New York, Raven Press, 1992; vol2, pp 803–828
26. Nigam SK, Aperia AC, Brenner BM. Development and maturation of the kidney; in Brenner BM (ed): Brenner and Rector's the Kidney . London, Saunders. 1996; vol 5, pp 72–98.
27. Schreuder M, Delemarre-van de Waal H, van Wijk A. Consequences of intrauterine growth restriction for the kidney. *Kidney Blood Press Res.* 2006; 29(2): 108–125
28. McMillen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity and programming. *Physiol Rev.* 2005; 85(2): 571-633
29. Rodriguez MM, Gomez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, Duara S, Zilleruelo GE. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr Dev Pathol.* 2004; 7(1): 17–25.
30. Rodriguez MM, Gomez A, Abitbol C, Chandar J, Montane B, Zilleruelo G. Comparative renal histomorphometry: a case study of oligonephropathy of prematurity. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20(7): 945–949.
31. Neuringer JR, Brenner BM. Glomerular hypertension: cause and consequence of renal injury. *J Hypertens Suppl.* 1992; 10(7):91–7.
32. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol.* 1981; 241(1):85–93.
33. Brenner BM, Anderson S. The interrelationships among filtration surface area, blood pressure, and chronic renal disease. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992; 19(suppl 6):1–7.
34. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int.* 1996; 49(6): 1774–7.

35. Hostetter TH. Hyperfiltration and glomerulosclerosis. *Semin Nephrol.* 2003; 23(2): 194–9.
36. Fogo A, Ichikawa I. Evidence for a pathogenic linkage between glomerular hypertrophy and sclerosis. *Am J Kidney Dis.* 1991; 17(6): 666–9.
37. Garrett PJ, Bass PS, Sandeman DD. Barker, Brenner, and babies – early environment and renal disease in adulthood. *J Pathol.* 1994;173(4): 299–300.
38. Hales CN. Suicide of the nephron. *Lancet.* 2001; 357: 136–137.
39. Hoy WE, Rees M, Kile E, Mathews JD, Wang Z. A new dimension to the Barker hypothesis: low birthweight and susceptibility to renal disease. *Kidney Int.* 1999; 56(3): 1072–7.
40. Lackland DT, Bendall HE, Osmond C, Egan BM, Barker DJ. Low birth weights contribute to high rates of early-onset chronic renal failure in the Southeastern United States. *Arch Intern Med.* 2000; 160(10): 1472–1476.
41. Fan Z, Lipsitz S, Egan B, Lackland D. The impact of birth weight on the racial disparity of end-stage renal disease. *Ann Epidemiol.* 2000; 10: 459.
42. Lackland DT, Egan BM, Fan ZJ, Syddall HE. Low birth weight contributes to the excess prevalence of end-stage renal disease in African Americans. *J Clin Hypertens.* 2001; 3(1): 29–31.
43. Hughson M, Farris AB, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int.* 2003; 63(6): 2113–22.
44. Young RJ, Hoy WE, Kincaid-Smith P, Seymour AE, Bertram JF. Glomerular size and glomerulosclerosis in Australian aborigines. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36(3): 481–489.
45. Hughson MD, Johnson K, Young RJ, Hoy WE, Bertram JF. Glomerular size and glomerulosclerosis: relationships to disease categories, glomerular solidification, and ischemic obsolescence. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39(4): 679–88.
46. Hayman JM, Martin JW, Miller M. Renal function and the number of glomeruli in the human kidney. *Arch Intern Med.* 1939; 64: 69–83.
47. Mackenzie HS, Lawler EV, Brenner BM. Congenital oligonephropathy: the fetal flaw in essential hypertension? *Kidney Int Suppl.* 1996; 55: 30-4.

48. Brenner BM. Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol.* 1985; 249: F324-37.
49. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more of the other? *Am J Hypertens.* 1988; 1: 335-47.
50. Regina S, Lucas R, Miraglia SM, Zoledak Gil F, Machada Coimbra T. Intrauterine food restriction as a determinant of nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37(3): 467-76.
51. White PC. Disorders of the adrenal glands. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds), *Nelson textbook of pediatrics* (18th ed). Philadelphia 2007, pp. 2349-2353.
52. Saka N. Adrenal (sürrenal). Neyzi O, Ertuğrul T (eds), *Pediatric cilt 1* (3. baskı). Nobel tıp kitabevleri, İstanbul 2002, ss. 1256-1277.
53. Balk RA. Steroids for septic shock: back from the dead? *Chest* 2003; 123:490-499.
54. Gulko PS, Mulloy AL. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment. *Clin and Exp Rheumatol.* 1996;14:199-206.
55. Hughes IA. Management of fetal endocrine disorders. *Growth Horm IGF Res.* 2003 ;13 Suppl A:S55-61
56. Barker DJP. *Mothers, Babies and Disease in Later Life*, 2nd ed. London, Harcourt Brace, 1998.
57. Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE et al. Birthweight and the risk cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *Br Med J.* 1997; 315(7105):396-400.
58. Frankel S, Elwood P, Sweetnam P, Yarnell J, Smith GD. Birthweight, body-mass index in middle age and incident coronary heart disease. *Lancet* 1996; 348(9040): 1478-80.
59. Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens.* 2000; 18(7): 815-31.
60. Langley SC, Jackson AA: Increased systolic blood pressure in adult rats induced by fetal exposure to maternal low protein diets. *Clin Sci.* 1994; 86(2): 217-22.

61. Langley-Evans SC, Phillips GJ, Jackson AA. In utero exposure to maternal low protein diets induces hypertension in weanling rats, independently of maternal blood pressure changes. *Clin Nutr.* 1994; 13(5):319–24.
62. Petry CJ, Ozanne SE, Wang CL, Hales CN. Early protein restriction and obesity independently induce hypertension in 1-year-old rats. *Clin Sci.* 1997; 93(2):147–152.
63. Woodall SM, Johnston BM, Breier BH, Gluckman PD. Chronic maternal undernutrition in the rat leads to delayed postnatal growth and elevated blood pressure of offspring. *Pediatr Res.* 1996; 40(3):438–443.
64. Mathews F, Yudkin P, Neil A. Influence of maternal nutrition on outcome of pregnancy: prospective cohort study. *BMJ.* 1999; 319:339–343.
65. Seckl JR, Cleasby M, Nyirenda MJ. Glucocorticoids, 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase, and fetal programming. *Kidney Int.* 2000(4); 57:1412-7.
66. Woods LL, Weeks DA, Rasch R. Programming of adult blood pressure by maternal protein restriction: role of nephrogenesis. *Kidney Int.* 2004; 65(4): 1339-48.
67. Luyckx VA, Brenner BM. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2005; 97: 68-77.
68. Merlet-Benichou C, Gilbert T, Muffat-Joly M, Lelievre-Pegorier M, Leroy B. Intrauterine growth retardation leads to a permanent nephron deficit in the rat. *Pediatr Nephrol.* 1994; 8(2): 175-80.
69. Sherman RC, Langley-Evans SC. Antihypertensive treatment in early postnatal life modulates prenatal dietary influences upon blood pressure in the rat. *Clin Sci.* 2000; 98(3): 269-75.
70. Harrap SB, Mirakian C, Datodi SR, Lever AF. Blood pressure and lifespan following brief ACE inhibitor treatment in young spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1994; 21(2): 125-7.
71. Ozaki T, Nishina H, Hanson MA, Poston L. Dietary restriction in pregnancy rats causes gender-related hypertension and vascular dysfunction in offspring. *J Physiol.* 2001; 530: 141-52.
72. Nogami H, Tachibana T. Dexamethasone induces advanced growth hormone expression in the fetal rat pituitary gland in vivo. *Endocrinology.* 1993; 132(2): 517-523.

73. Hart LA, Hart BL, Mader B. Humane euthanasia and companion animal death: caring for the animal, the client, and the veterinarian. *J Am Vet Med Assoc.* 1990; 197(10): 1292-9
74. Badyal DK, Lata H, Dadhich AP. Animal models of hypertension and effect of drug. *Indian J Pharmacol.* 2003; 35: 349-362.
75. Langley-Evans S, Jackson A. Intrauterine programming of hypertension: nutrient-hormone interactions. *Nutr Rev.* 1996; 5(6): 163-9.
76. Barker DJ. Growth in utero and coronary heart disease. *Nutr Rev* 1996; 54: S1-7.
77. Godfrey KM, Barker DJ. Maternal nutrition in relation to fetal and placental growth. *Eur. J. Obs. Gynecol.* 1995; 61(1): 15-22.
78. Langley-Evans SC. Developmental programming of health and disease. *Proc Nutr Soc.* 2006;65(1):97-105.
79. Perez H, Ruiz S, Soto-Moyano R. Prenatal malnutrition-induced hypertension in young rats is prevented by neonatal capsaicin treatment. *Neurosci Lett.* 2002; 328(3): 253-6.
80. Bieswal F, Ahn MT, Reusens B et al. The importance of Catch-up growth after early malnutrition for the programming of obesity in male rat. *Obesity* 2006; 14: 1330-43.
81. Smith JT, Waddell BJ. Leptin distribution and metabolism in the pregnant rat: transplacental leptin passage increases in late gestation but is reduced by excess glucocorticoids. *Endocrinology.* 2003; 144(7): 3024-30
82. Desai M, Gayle D, Babu J, Ross MG. Permanent reduction in heart and kidney organ growth in offspring of undernourished rat dams. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193: 1224-32.
83. Hoy WE, Hughson MD, Bertram JF, Douglas-Denton R, Amann K. Nephron number, hypertension, renal disease, and renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(9): 2557-64.
84. Matsuoka OT, Shibao S, Leone CR. Blood pressure and kidney size in term newborns with intrauterine growth restriction. *Sao Paulo Med J.* 2007; 125(2):85-90.
85. Alexander BT. Placental insufficiency leads to development of hypertension in growth-restricted offspring. *Hypertension.* 2003;41(3):457-62.

86. do Carmo Pinho Franco M, Nigro D, Fortes ZB. et al. Intrauterine undernutrition-renal and vascular origin of hypertension. *Cardiovasc Res.* 2003; 60(2): 228-234
87. Zohdi V, Moritz KM, Bubb KJ. et al. Nephrogenesis and the renal renin-angiotensin system in fetal sheep: effects of intrauterine growth restriction during late gestation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007; 293(3): R1267 - 73.
88. Lesage J, Blondeau B, Grino M, Breant B, Dupouy JP. Maternal undernutrition during late gestation induces fetal overexposure to glucocorticoids and intrauterine growth retardation, and disturbs the hypothalamo-pituitary adrenal axis in the newborn rat. *Endocrinology.* 2001; 142(5): 1692–1702.
89. Langley-Evans SC. Hypertension induced by foetal exposure to maternal low protein diet in the rat is prevented by pharmacological blockade of glucocorticoid synthesis. *J Hypertens.* 1997;15(5):537–44.
90. Zandi-Nejad K, Luyckx VA, Brenner BM. Adult Hypertension and kidney disease: the role of fetal programming. *Hypertension.* 2006; 47(3): 502-8.
91. Celsi G, Kistner A, Aizman R et al. Prenatal dexamethasone causes oligonephronia, sodium retention, and higher blood pressure in offspring. *Pediatr. Res.* 1998; 44(3): 317–22.
92. Manning J, Beutler K, Knepper MA, Vehaskari VM. Upregulation of renal BSC1 and TSC in prenatally programmed hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002; 283(1): F202–6.
93. Bertram C, Trowern AR, Copin N, Jackson AA, Whorwood CB. The maternal diet during pregnancy programs altered expression of the glucocorticoid receptor and type 2 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase: potential molecular mechanisms underlying the programming of hypertension in utero. *Endocrinology.* 2001;142(7):2841-53.
94. Holemans K, Gerber R, Meurrens K, De Clerck F, Poston L, Van Assche FA. Maternal food restriction in the second half of pregnancy affects vascular function but not blood pressure of rat female offspring. *Br J Nutr.* 1999; 81(1): 73-9.

95. Ojeda NB, Grigore D, Robertson EB, Alexander BT. Estrogen protects against increased blood pressure in postpubertal female growth restricted offspring. *Hypertension*. 2007; 50(4): 679 - 85.
96. McMullen S, Langley-Evans SC. Maternal low-protein diet in rat pregnancy programmes blood pressure through sex-specific mechanism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005; 288(1):85-90.
97. Tulassay T, Vasarhelyi B. Birth weight and renal function. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002;11(3):347-52.
98. Nwagwu MO, Cook A, Langley-Evans SC. Evidence of progressive deterioration of renal function in rats exposed to a maternal low-protein diet in utero. *Br J Nutr*. 2000; 83(1): 79-85.
99. Gil FZ, Lucas SR, Gomes GN, Canaval Mde F, Coimbra TM. Effects of intrauterine food restriction and long-term dietary supplementation with L-arginine on age-related changes in renal function and structure of rats. *Pediatr Res*. 2005; 57: 724-31.
100. Sahajpal V, Ashton N. Renal function and angiotensin AT1 receptor expression in young rats following intrauterine exposure to a maternal low-protein diet. *Clin Sci*. 2003;104(6): 607-14.
101. Battista MC, Oligny LL, St-Louis J, Brochu M. Intrauterine growth restriction in rats is associated with hypertension and renal dysfunction in adulthood. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002; 283(1): 124-31.
102. Bauer R, Walter B, Bauer K, Klupsch R, Patt S, Zwiener U. Intrauterine growth restriction reduces nephron number and renal excretory function in newborn piglets. *Acta Physiol Scand*. 2002;176(2):83-90.
103. Bauer R, Walter B, Ihring W, Kluge H, Lampe V, Zwiener U. Altered renal function in growth-restricted newborn piglets. *Pediatr Nephrol*. 2000; 14(8-9): 735-9.
104. Giapros V, Papadimitriou P, Challa A, Andronikou S. The effect of intrauterine growth retardation on renal function in the first two months of life. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22(1): 96-103.
105. Esquela AF, Lee SJ. Regulation of metanephric kidney development by growth/differentiation factor 11. *Dev Biol*. 2003;257(2):356-70.

Ek Tablo 1: Kısıtlı diyet grubu anne ratların gebelik takipleri süresince vücut ağırlığı takibi ve yavru sayıları (I)

grup	diyet	VA 0.gün (gr)	VA 1.gün (gr)	VA 2.gün (gr)	VA 3.gün (gr)	VA 4.gün (gr)	VA 5.gün (gr)	VA 6.gün (gr)	VA 7.gün (gr)	VA 8.gün (gr)	VA 9.gün (gr)	VA 10.gün (gr)	VA 11.gün (gr)
Kontrol-1	normal	193,00	200,00	197,00	199,00	199,00	200,00	205,80	205,30	204,00	205,00	204,80	207,00
Kontrol-2	normal	186,00	187,00	186,70	181,50	191,00	191,80	194,40	194,30	195,00	195,00	196,50	201,90
Kontrol-3	normal	184,00	187,00	185,00	189,00	191,00	190,00	192,00	190,30	190,00	195,00	195,00	201,00
0-22.G-1	Gebelik boyu	139,00	140,00	141,00	143,00	142,70	145,00	144,00	144,00	144,00	143,00	150,00	150,00
0-22.G-2	Gebelik boyu	171,00	171,00	169,00	170,00	170,00	168,40	169,00	166,00	166,00	167,00	170,00	171,80
0-22.G-3	Gebelik boyu	145,26	145,15	148,43	146,60	148,48	146,75	145,63	147,61	148,82	148,90	148,25	152,74
0-22.G-4	Gebelik boyu	156,63	153,90	156,69	156,65	158,33	154,14	154,82	156,53	158,41	158,90	158,60	162,27
0-22.G-5	Gebelik boyu	203,02	196,04	191,96	198,29	199,07	198,07	194,70	194,12	192,78	195,45	192,10	191,97
0-22.G-6	Gebelik boyu	178,20	177,03	178,70	175,31	176,26	173,27	172,73	173,14	175,08	173,22	173,86	177,38
0-7.G-1	1.timester	180,00	179,00	176,50	177,00	177,00	176,80	176,00	176,70	174,00	184,00	191,00	194,00
0-7.G-2	1. timester	165,00	165,00	164,60	167,50	166,70	166,00	165,50	165,00	164,00	172,00	178,00	181,00
0-7.G-3	1. timester	178,26	176,50	182,23	177,75	182,55	178,55	180,65	177,06	179,03	190,21	190,27	194,44
0-7.G-4	1. timester	185,89	183,78	184,23	181,65	181,15	177,69	177,37	176,66	178,99	193,35	189,51	195,89
0-7.G-5	1. timester	196,49	188,94	192,04	188,41	189,24	187,09	185,37	185,48	188,82	198,80	192,66	195,85
0-7.G-6	1. timester	152,67	150,54	153,51	152,45	154,09	151,01	150,18	150,98	153,96	164,46	166,88	169,14
8-14.G-1	2. timester	137,00	138,60	143,00	143,00	144,00	147,40	149,00	148,00	147,60	147,00	148,00	151,00
8-14.G-2	2. timester	176,00	179,00	183,00	183,00	186,00	186,70	184,00	185,80	188,00	182,50	188,00	186,60
8-14.G-3	2. timester	153,62	151,81	155,52	156,63	159,16	158,00	157,89	161,23	162,92	159,40	157,47	160,70
8-14.G-4	2. timester	220,13	225,43	225,49	230,00	232,90	224,66	230,12	234,30	237,80	224,01	225,90	220,88
8-14.G-5	2 timester	160,67	164,78	166,81	169,27	170,26	170,07	170,39	173,45	170,75	169,06	173,39	172,72
8-14.G-6	2. timester	171,16	174,24	177,75	177,03	179,73	177,42	179,23	182,25	184,72	179,31	176,73	180,84
15-22.G-1	3 timester	184,00	187,00	188,00	190,80	191,00	193,50	191,00	191,00	193,00	195,00	194,00	194,50
15-22.G-2	3. timester	161,00	168,00	170,00	173,00	176,50	176,70	177,00	178,00	176,00	181,00	190,00	190,00
15-22.G-3	3. timester	185,42	184,42	185,13	187,14	187,45	188,73	188,40	191,50	191,74	192,02	197,48	197,18
15-22.G-4	3. timester	183,71	182,30	184,38	186,31	187,23	188,14	188,77	192,72	194,66	195,08	202,58	200,52
15-22.G-5	3. timester	187,11	188,88	189,81	191,17	193,76	190,60	193,46	196,23	198,46	200,39	201,55	204,68
15-22.G-6	3. timester	167,25	171,80	170,89	174,36	175,75	175,83	175,24	178,62	183,05	183,16	185,06	190,12

Ek Tablo 2: Kısıtlı diyet grubu anne ratların gebelik takipleri süresince vücut ağırlığı takibi ve yavru sayıları (II)

grup	VA 12.gün (gr)	VA 13.gün (gr)	VA 14.gün (gr)	VA 15.gün (gr)	VA 16.gün (gr)	VA 17.gün (gr)	VA 18.gün (gr)	VA 19.gün (gr)	VA 20.gün (gr)	VA 21.gün (gr)	VA 22.gün (gr)	Yavru sayısı
Kontrol-1	210,00	201,50	203,00	195,20	195,00	195,00	191,00	192,00	191,00	197,00	195,00	Gebe değil
Kontrol-2	206,00	205,50	212,00	209,50	216,00	226,00	233,00	245,00	252,00	264,00	Doğum yaptı	11
Kontrol-3	204,00	205,20	211,40	210,00	215,30	226,00	230,00	234,00	245,00	250,00	Doğum yaptı	11
0-22.G-1	150,50	150,80	148,80	152,00	154,00	170,00	166,00	173,00	174,00	179,00	Doğum yaptı	7
0-22.G-2	168,10	168,00	169,40	170,00	170,00	180,00	180,00	183,00	190,00	191,50	Doğum yaptı	5
0-22.G-3	151,34	155,98	156,61	157,34	162,92	168,39	174,66	186,71	192,25	196,41	Doğum yaptı	9
0-22.G-4	161,82	166,41	166,04	168,45	173,27	179,04	185,18	191,99	201,09	205,84	Doğum yaptı	8
0-22.G-5	193,57	186,08	191,63	188,10	187,80	187,68	189,15	185,20	187,19	187,09	182,52	Gebe değil
0-22.G-6	174,36	179,63	178,95	181,60	185,64	191,22	193,73	203,47	210,70	212,19	Doğum yaptı	11
0-7.G-1	194,70	197,60	203,00	296,50	211,00	220,00	226,00	236,00	248,00	265,00	Doğum yaptı	13
0-7.G-2	186,00	187,00	191,30	196,00	198,00	206,00	212,00	220,00	226,00	236,00	Doğum yaptı	10
0-7.G-3	202,60	203,67	207,89	210,13	220,92	227,00	232,60	239,81	249,08	254,88	Doğum yaptı	11
0-7.G-4	201,07	199,60	204,38	210,15	213,24	217,80	225,54	231,00	239,54	241,20	254,03	5
0-7.G-5	202,14	200,92	206,46	206,60	215,96	221,29	226,05	230,87	238,50	244,08	Doğum yaptı	11
0-7.G-6	172,05	174,85	178,83	182,24	189,54	196,03	204,65	219,79	222,30	225,15	Doğum yaptı	8
8-14.G-1	154,20	156,00	154,00	157,40	170,00	176,00	183,00	190,00	203,00	209,00	Doğum yaptı	9
8-14.G-2	185,30	186,00	187,00	190,00	203,00	208,00	220,00	225,00	234,00	238,00	240,00	7
8-14.G-3	158,70	161,76	162,50	164,50	182,05	187,54	195,72	201,99	209,08	212,41	Doğum yaptı	8
8-14.G-4	224,32	220,85	217,82	217,21	237,11	246,81	251,76	265,83	275,42	281,76	278,99	2
8-14.G-5	175,05	173,88	175,28	190,29	194,46	199,33	205,08	214,27	215,79	220,74	Doğum yaptı	7
8-14.G-6	177,01	175,76	178,44	179,11	176,07	175,19	169,60	168,07	169,50	166,27	167,62	Gebe değil
15-22.G-1	194,10	191,70	191,00	189,00	190,00	184,00	183,00	184,00	182,00	180,00	180,60	Gebe değil
15-22.G-2	192,00	195,00	196,00	201,00	197,00	200,00	209,00	213,00	220,00	227,00	Doğum yaptı	11
15-22.G-3	202,53	199,06	204,59	204,10	201,78	202,56	211,43	219,57	218,70	221,97	Doğum yaptı	11
15-22.G-4	201,39	205,00	209,54	215,82	210,29	211,92	220,99	229,32	227,58	231,64	Doğum yaptı	12
15-22.G-5	206,29	212,32	215,41	220,57	211,43	218,61	217,00	219,50	216,64	217,54	Doğum yaptı	7
15-22.G-6	191,62	195,05	197,54	200,95	198,82	201,21	207,58	218,60	216,45	222,26	Doğum yaptı	11

Ek Tablo 3: Metirapon grubu anne ratların gebelikleri süresince vücut ağırlığı takibi ve yavru sayıları (I)

grup	diyet	VA 0.gün (gr)	VA 1.gün (gr)	VA 2.gün (gr)	VA 3.gün (gr)	VA 4.gün (gr)	VA 5.gün (gr)	VA 6.gün (gr)	VA 7.gün (gr)	VA 8.gün (gr)	VA 9.gün (gr)	VA 10.gün (gr)	VA 11.gün (gr)
Metirapon-1	10gr/G	184,00	184,00	180,00	181,00	180,00	178,40	177,80	175,60	179,00	176,50	178,00	175,50
Metirapon-2	10gr/G	173,50	174,00	174,00	176,00	176,00	174,30	174,70	173,00	176,00	171,00	180,00	176,70
Metirapon-3	10gr/G	198,97	199,50	192,40	195,10	191,60	190,68	188,47	188,20	188,57	189,63	191,86	189,07
Metirapon-4	10gr/G	180,80	182,57	176,26	178,20	175,43	176,96	172,74	173,11	173,02	172,84	174,43	175,18
Metirapon 5	10gr/G	156,40	157,78	157,90	156,38	157,14	158,98	154,90	154,33	154,78	155,82	157,33	156,64
Metirapon-6	10gr/G	151,46	152,49	146,74	149,20	147,47	147,91	149,10	148,50	148,60	151,11	151,07	150,05
Metirapon+dekort-1	10gr/G	170,00	170,00	169,00	165,60	160,00	155,30	156,00	153,00	160,00	154,00	156,80	152,90
Metirapon+dekort-2	10gr/G	168,00	165,00	163,00	161,00	160,00	157,30	154,00	152,70	154,00	149,80	152,00	151,00
Metirapon+dekort-3	10gr/G	206,48	206,05	194,76	195,07	192,24	189,57	187,47	185,55	183,07	182,97	182,45	180,89
Metirapon+dekort-4	10gr/G	190,87	190,53	181,87	180,53	174,47	174,46	175,22	171,34	167,90	168,20	170,19	165,81
Metirapon+dekort-5	10gr/G	164,40	166,93	159,48	157,17	154,60	156,16	155,12	150,08	150,05	150,82	151,56	150,80
Metirapon+dekort-6	10gr/G	147,31	148,90	142,62	142,43	138,20	139,60	138,31	135,99	134,59	135,04	135,77	135,70
Plasebo-1	10gr/G	170,00	170,00	173,00	171,50	172,00	170,00	173,00	169,40	168,00	169,00	173,00	173,40
Plasebo-2	10gr/G	157,00	159,00	160,00	161,00	160,00	158,00	159,00	158,70	160,00	159,00	164,00	162,00
Plasebo-3	10gr/G	206,31	193,49	179,09	182,23	177,61	177,47	169,97	171,79	170,99	174,56	176,08	175,16
Plasebo-4	10gr/G	184,82	185,04	180,13	184,23	179,76	180,57	176,69	175,42	176,67	178,80	178,08	179,67
Plasebo-5	10gr/G	184,80	185,12	175,78	178,13	173,68	178,02	172,13	171,92	170,90	173,32	170,61	166,71
Plasebo-6	10gr/G	199,35	198,65	190,87	190,97	188,49	189,78	187,70	186,02	184,11	186,38	187,11	185,17

Ek Tablo 4: Metirapon grubu anne ratların gebelikleri süresince vücut ağırlığı takibi ve yavru sayıları (II)

grup	VA 12.gün (gr)	VA 13.gün (gr)	VA 14.gün (gr)	VA 15.gün (gr)	VA 16.gün (gr)	VA 17.gün (gr)	VA 18.gün (gr)	VA 19.gün (gr)	VA 20.gün (gr)	VA 21.gün (gr)	VA 22.gün (gr)	Yavru sayısı
Metirapon-1	171,00	169,50	170,00	171,00	169,00	169,00	171,00	170,00	165,00	166,00	173,00	Gebe değil
Metirapon-2	175,30	176,00	177,60	177,40	178,00	180,00	185,00	189,00	192,00	195,50	Doğum yaptı	6
Metirapon-3	190,50	188,18	194,09	197,34	198,05	204,80	214,47	217,64	226,62	239,17	Doğum yaptı	12
Metirapon-4	177,58	174,80	180,80	179,97	182,37	188,51	194,80	199,01	200,08	216,30	Doğum yaptı	9
Metirapon 5	157,63	157,42	160,56	162,91	14,60	167,21	168,29	169,29	173,42	181,30	Doğum yaptı	4
Metirapon-6	152,54	148,72	153,40	152,45	161,73	165,76	169,41	172,78	181,44	192,10	Doğum yaptı	10
Metirapon+dekort-1	150,60	150,00	150,00	151,50	158,00	163,00	171,00	178,00	184,00	190,00	Doğum yaptı	11
Metirapon+dekort-2	151,20	150,40	151,00	151,00	157,50	164,00	171,00	179,00	186,00	191,00	Doğum yaptı	10
Metirapon+dekort-3	182,05	177,19	181,90	180,45	181,96	189,65	197,04	205,99	217,74	224,03	217,89	8
Metirapon+dekort-4	167,40	166,67	167,28	161,45	160,55	167,07	171,85	170,49	175,15	179,48	Doğum yaptı	3
Metirapon+dekort-5	152,85	154,02	155,58	153,44	151,30	159,91	167,40	173,39	178,21	186,62	186,12	Gebe değil
Metirapon+dekort-6	135,52	136,47	138,04	140,47	135,23	140,27	146,05	149,19	154,81	162,68	Doğum yaptı	3
Plasebo-1	172,50	171,00	175,00	175,00	176,00	178,00	184,00	193,00	197,00	201,00	Doğum yaptı	9
Plasebo-2	161,30	160,00	163,00	165,00	165,50	171,00	177,00	182,00	187,00	194,00	Doğum yaptı	10
Plasebo-3	176,53	172,37	177,44	182,11	183,27	190,74	195,91	201,23	211,48	219,04	Doğum yaptı	11
Plasebo-4	181,01	178,25	182,99	182,55	183,50	187,54	192,60	197,80	205,74	211,66	Doğum yaptı	7
Plasebo-5	167,78	165,75	168,41	167,66	165,20	167,30	165,61	161,47	164,54	168,60	161,25	Gebe değil
Plasebo-6	186,82	185,08	187,78	187,86	187,85	194,77	200,12	200,49	202,38	208,96	Doğum yaptı	7

Ek Tablo 5: Kısıtlı diyet grubu 0. haftalık yavru ratların 1. gün vücut ve böbrek ağırlıkları

grup	cinsiyet	VA 1.gün (gr)	Sağ BA (gr)	Sağ böbrek özelliği	Sol BA (gr)	Sol böbrek özelliği	FBA %
Kontrol -1	erkek	4,87	0,0361	normal	0,0299	normal	0,74
Kontrol -2	dişi	5,28	0,0348	normal	0,0318	normal	0,66
Kontrol -3	erkek	5,67	0,0309	normal	0,0260	normal	0,54
Kontrol -4	dişi	4,65	0,0275	normal	0,0192	normal	0,59
Kontrol-5	erkek	4,85	0,0268	normal	0,0287	normal	0,55
Kontrol -6	dişi	4,99	0,0256	normal	0,0284	normal	0,51
0-7. G. -1	dişi	4,34	0,0187	normal	0,0280	normal	0,43
0-7. G. -2	dişi	5,43	0,0272	normal	0,0595	normal	0,50
0-7. G. -3	erkek	4,89	0,0214	normal	0,0282	normal	0,44
0-7. G. -4	erkek	5,28	0,0215	normal	0,0282	normal	0,41
0-7. G. -5	erkek	5,64	0,0243	normal	0,0230	normal	0,43
0-7. G. -6	dişi	5,04	0,0233	normal	0,0305	normal	0,46
0-7. G. -7	erkek	4,91	0,0244	normal	0,0255	normal	0,50
0-7. G.-8	erkek	4,21	0,0185	normal	0,0235	normal	0,44
0-7. G.- 9	erkek	6,67	0,0295	normal	0,0220	normal	0,44
0-7. G.-10	dişi	5,46	0,0235	normal	0,0276	normal	0,43
0-7. G. -11	dişi	5,57	0,0221	normal	0,0228	normal	0,40
8-14.G. -1	dişi	4,96	0,0296	normal	0,0200	normal	0,60
8-14.G. -2	dişi	4,98	0,0234	normal	0,0191	normal	0,47
8-14.G. -3	dişi	5,09	0,0252	normal	0,0169	normal	0,50
8-14.G. -4	erkek	5,69	0,0246	normal	0,0202	normal	0,43
8-14.G. -5	dişi	3,94	0,0223	normal	0,0224	hidronefroz	0,57
8-14.G. -6	erkek	5,67	0,0275	normal	0,0168	normal	0,49
8-14.G. -7	erkek	5,64	0,0267	normal	0,0216	normal	0,47
15-22.G. -1	erkek	5,74	0,0267	normal	0,0257	normal	0,47
15-22.G.- 2	erkek	5,69	0,0279	normal	0,0269	normal	0,49
15-22.G. -3	dişi	5,57	0,0292	normal	0,0210	normal	0,52
15-22.G. -4	dişi	5,08	0,0283	normal	0,0244	normal	0,56
15-22.G. -5	dişi	5,13	0,0252	normal	0,0299	normal	0,49
15-22.G. -6	erkek	5,51	0,0292	normal	0,0318	normal	0,53
15-22.G. -7	erkek	5,27	0,0270	normal	0,0260	normal	0,51
15-22.G. -8	erkek	5,24	0,0256	normal	0,0192	normal	0,49
15-22.G. -9	erkek	4,88	0,0206	normal	0,0287	normal	0,42
15-22.G. -10	dişi	5,53	0,0279	normal	0,0284	normal	0,50
15-22.G. -11	dişi	5,36	0,0261	normal	0,0280	normal	0,49
0-22.G. -1	dişi	4,15	0,0206	normal	0,0595	normal	0,50
0-22.G. -2	erkek	4,77	0,0194	normal	0,0282	normal	0,41
0-22.G. -3	dişi	3,71	0,0180	normal	0,0282	normal	0,49
0-22.G. -4	dişi	3,98	0,0184	normal	0,0230	normal	0,46
0-22.G. -5	dişi	4,39	0,0187	normal	0,0305	normal	0,43
0-22.G. -6	erkek	4,03	0,0190	normal	0,0255	normal	0,47
0-22.G. -7	dişi	4,26	0,0191	normal	0,0235	normal	0,45
0-22.G. -8	dişi	4,44	0,0210	normal	0,0220	normal	0,47
0-22.G. -9	erkek	5,00	0,0247	normal	0,0276	normal	0,49
0-22.G. -10	dişi	4,27	0,0207	normal	0,0228	normal	0,48
0-22.G. -11	dişi	4,46	0,0256	normal	0,0200	normal	0,57

Ek Tablo 6: Kısıtlı diyet grubu 3. haftalık yavru ratların 1. gün ve haftalık vücut ağırlıkları ve 3. hafta böbrek ağırlıkları

grup	cinsiyet	VA 1.gün (gr)	VA 1.hafta (gr)	VA 2.hafta (gr)	VA 3.hafta (gr)	Sağ BA (gr)	Sağ böl.öz.	Sol BA (gr)	Sol böl.öz.	FBA%
Kontrol -1	dişi	5,03	11,70	15,61	28,92	0,1620	normal	0,1540	normal	0,56
Kontrol -2	dişi	5,14	12,00	19,23	31,57	0,1720	normal	0,1810	normal	0,54
Kontrol -3	erkek	5,80	13,16	20,25	33,38	0,2090	normal	0,2050	normal	0,63
Kontrol -4	dişi	4,15	8,47	13,14	21,59	0,1310	normal	0,1330	normal	0,61
Kontrol -5	erkek	4,88	10,21	17,12	28,36	0,1620	normal	0,1690	normal	0,57
Kontrol -6	dişi	4,93	10,53	17,33	28,61	0,1780	normal	0,1790	normal	0,62
0-7.G. -1	dişi	5,94	10,19	16,41	21,81	0,1508	normal	0,1343	normal	0,69
0-7.G. -2	dişi	5,68	9,90	16,15	21,45	0,1498	normal	0,1426	normal	0,70
0-7.G. -3	dişi	5,21	9,42	15,14	20,15	0,1422	normal	0,1465	normal	0,71
0-7.G. -4	erkek	5,69	10,07	16,26	21,42	0,1468	normal	0,1350	normal	0,69
0-7.G. -5	erkek	5,38	9,74	15,78	19,89	0,1342	normal	0,1200	normal	0,67
0-7.G. -6	erkek	5,42	9,79	16,16	20,88	0,1330	normal	0,1142	normal	0,64
0-7.G. -7	dişi	5,29	9,69	15,51	20,41	0,1408	normal	0,1433	normal	0,69
0-7.G. -8	dişi	4,93	9,41	15,11	19,61	0,1429	normal	0,1302	normal	0,73
0-7.G. -9	dişi	4,87	9,22	14,90	13,45	0,1094	normal	0,1059	normal	0,81
0-7.G. -10	dişi	5,31	9,74	15,57	21,43	0,1489	normal	0,1415	normal	0,69
8-14.G. -1	dişi	5,99	9,75	19,10	22,96	0,1600	normal	0,1552	normal	0,70
8-14.G. -2	dişi	5,32	9,46	15,97	20,89	0,1520	normal	0,1449	normal	0,73
8-14.G. -3	erkek	4,89	8,88	15,01	19,99	0,1310	normal	0,1171	normal	0,66
8-14.G. -4	dişi	6,04	10,64	17,28	23,70	0,1597	normal	0,1578	hidronefroz	0,67
8-14.G. -5	erkek	6,60	11,16	17,48	24,08	0,1593	normal	0,1484	normal	0,66
8-14.G. -6	dişi	5,67	9,75	16,13	22,86	0,1595	normal	0,1296	normal	0,70
8-14.G. -7	dişi	5,24	8,16	14,41	19,40	0,1341	normal	0,1243	normal	0,69
8-14.G. -8	erkek	5,49	10,31	15,34	20,27	0,1325	normal	0,1275	normal	0,65
15-22.G. -1	dişi	4,30	7,97	13,18	17,38	0,1248	normal	0,1083	normal	0,72
15-22.G. -2	dişi	4,16	7,24	12,54	16,48	0,1114	normal	0,1110	normal	0,68
15-22.G. -3	erkek	5,23	8,75	13,90	17,94	0,1175	normal	0,1153	normal	0,65
15-22.G. -4	erkek	4,78	8,44	13,32	17,29	0,2308	normal	0,1134	normal	1,33
15-22.G. -5	erkek	4,94	8,45	13,35	17,32	0,1234	normal	0,1083	normal	0,71
15-22.G. -6	erkek	5,06	8,54	13,78	17,70	0,1080	normal	0,1120	normal	0,61
15-22.G. -7	erkek	4,66	8,17	12,33	15,02	0,1679	normal	0,2326	normal	1,12
15-22.G. -8	dişi	4,16	7,61	12,76	16,61	0,1141	normal	0,1083	normal	0,69
0-22.G. -1	erkek	4,99	10,02	19,45	26,02	0,1484	normal	0,1410	normal	0,57
0-22.G. -2	dişi	4,24	8,87	15,92	22,02	0,1353	normal	0,1303	normal	0,61
0-22.G. -3	dişi	5,10	9,63	17,88	24,33	0,1708	normal	0,1555	normal	0,70
0-22.G. -4	dişi	4,79	9,31	17,81	23,93	0,1644	normal	0,1528	normal	0,69
0-22.G. -5	dişi	4,28	9,04	17,04	22,91	0,1515	normal	0,1453	normal	0,66
0-22.G. -6	erkek	4,90	9,47	16,92	22,53	0,1484	normal	0,1216	normal	0,66
0-22.G. -7	dişi	4,57	9,25	17,55	23,34	0,1491	normal	0,1398	normal	0,64
0-22.G. -8	dişi	4,07	8,23	15,70	21,33	0,1482	normal	0,1311	normal	0,69

Ek Tablo 7: Kısıtlı diyet grubu 20. hafta yavru ratların 1. gün ve haftalık vücut ağırlıkları (I)

grup	cinsiyet	VA 1.gün (gr)	VA 1. hafta (gr)	VA 2. hafta (gr)	VA 3. hafta (gr)	VA 4. hafta (gr)	VA 5. hafta (gr)	VA 6. hafta (gr)	VA 7. hafta (gr)	VA 8. hafta (gr)	VA 9. hafta (gr)
Kontrol -1	dişi	5,16	12,33	19,33	32,51	56,38	79,56	101,0	110,1	125,8	139,2
Kontrol -2	dişi	5,18	12,40	19,34	32,62	59,50	88,69	107,8	125,5	141,4	153,1
Kontrol -3	erkek	5,38	13,14	19,61	32,95	61,97	89,50	116,4	147,9	173,2	206,7
Kontrol -4	erkek	5,81	13,60	20,31	33,68	62,03	92,14	118,4	148,9	182,7	213,8
Kontrol -5	dişi	4,74	10,06	16,90	27,52	50,50	71,50	89,27	103,3	117,3	129,3
Kontrol -6	dişi	4,93	10,55	17,39	28,96	52,49	74,41	93,12	107,9	127,0	138,4
Kontrol -7	dişi	5,31	10,76	18,55	30,75	56,44	79,01	96,84	112,5	129,9	138,5
0-7. G. -1	dişi	4,88	12,03	21,38	35,06	60,65	79,53	99,37	110,0	124,2	137,8
0-7. G. -2	dişi	5,18	12,04	21,39	35,99	61,85	89,60	106,2	121,6	136,3	151,5
0-7. G. -3	erkek	5,20	12,35	21,64	37,37	62,03	89,95	115,4	144,1	176,8	200,6
0-7. G. -4	erkek	5,85	12,64	22,37	37,76	64,73	90,06	116,8	144,9	179,8	204,4
0-7. G. -5	dişi	4,82	10,10	15,19	24,14	45,21	67,56	86,07	101,0	123,1	133,0
0-7. G. -6	dişi	4,87	10,13	15,98	24,66	46,17	68,97	88,63	103,6	126,2	139,7
0-7. G. -7	dişi	4,89	10,79	16,06	25,10	46,30	69,11	88,17	106,3	128,4	140,3
0-7. G. -8	dişi	5,02	10,97	19,09	25,30	46,95	70,74	93,19	106,5	129,2	142,0
0-7. G. -9	dişi	5,29	11,20	16,48	25,92	47,05	74,06	96,07	107,7	130,6	146,3
0-7. G. -10	dişi	5,54	11,69	18,92	28,11	53,64	78,53	99,08	115,2	135,1	146,4
0-7. G. -11	erkek	5,23	11,01	16,29	25,35	47,00	71,28	100,9	127,6	162,3	189,5
0-7. G. 12	erkek	5,35	11,33	17,18	26,01	49,78	75,43	102,8	131,4	169,9	196,2
0-7. G. -13	erkek	5,38	11,51	18,26	27,77	52,73	75,87	103,5	131,9	170,3	203,9
8-14. G. -1	dişi	4,97	7,84	9,79	17,23	32,80	50,75	67,46	82,36	100,3	110,9
8-14. G. -2	dişi	5,04	8,14	12,24	18,65	34,12	54,13	71,51	88,84	105,9	114,4
8-14. G. -3	dişi	5,06	8,57	13,28	19,70	36,13	55,40	71,88	88,93	107,2	117,1
8-14. G. -4	dişi	5,12	8,74	13,72	20,46	37,74	56,78	74,31	91,67	110,6	126,5
8-14. G. -5	dişi	5,16	9,09	14,42	22,28	41,43	62,72	83,91	99,82	115,4	127,2
8-14. G. -6	dişi	5,28	9,34	15,44	23,40	42,98	62,96	86,67	101,3	119,9	128,4
8-14. G. -7	erkek	5,14	8,81	14,15	20,85	38,17	59,73	86,26	109,6	141,2	164,0
15-22. G. -1	dişi	4,25	7,99	12,69	18,63	34,55	54,71	72,00	85,34	104,1	114,4
15-22. G. -2	dişi	4,39	8,27	13,80	19,55	36,00	55,84	74,70	89,92	109,2	119,9
15-22. G. -3	dişi	4,81	8,99	15,33	22,16	39,63	62,39	83,30	95,71	114,3	125,4
15-22. G. -4	erkek	4,73	8,79	14,19	19,79	36,76	58,63	79,84	99,71	130,3	149,6
15-22. G. -5	erkek	4,79	8,95	15,15	21,70	38,53	60,73	81,40	106,9	138,3	164,4
15-22. G. -6	erkek	4,81	9,36	15,66	22,31	39,93	63,67	87,10	108,7	142,2	165,6
15-22. G. -7	erkek	4,90	9,43	16,28	22,59	40,50	64,02	88,05	111,4	144,8	168,1
15-22. G. -8	erkek	5,11	9,53	16,66	22,64	40,85	65,16	89,50	111,7	145,2	172,4
0-22. G. -1	dişi	5,20	9,21	14,06	20,46	36,20	57,01	75,49	89,57	108,2	120,0
0-22. G. -2	dişi	5,26	9,23	14,08	20,83	36,40	57,91	75,54	90,51	110,3	122,3
0-22. G. -3	dişi	5,37	9,27	14,44	20,88	37,12	58,80	78,88	96,13	114,0	124,2
0-22. G. -4	dişi	5,46	9,36	14,57	21,00	38,57	59,56	79,50	96,65	114,2	126,1
0-22. G. -5	erkek	4,89	8,34	12,73	19,02	33,31	55,90	82,98	103,9	136,9	164,4
0-22. G. -6	erkek	5,48	9,39	14,62	21,17	38,87	62,38	89,70	113,1	149,0	179,9

Ek Tablo 8: Kısıtlı diyet grubu 20. hafta yavru ratların 1. gün ve haftalık vücut ağırlıkları (II)

grup	VA 10. hafta (gr)	VA 11. hafta (gr)	VA 12. hafta (gr)	VA 13. hafta (gr)	VA 14. hafta (gr)	VA 15. hafta (gr)	VA 16. hafta (gr)	VA 17. hafta (gr)	VA 18. hafta (gr)	VA 19. hafta (gr)	VA 20. hafta (gr)
Kontrol -1	148,50	156,53	158,35	167,14	172,62	176,95	173,91	178,36	179,47	183,22	191,70
Kontrol -2	162,90	164,53	172,79	179,84	184,09	184,06	185,69	188,08	185,30	197,33	200,45
Kontrol -3	221,83	236,91	243,01	262,56	272,16	280,37	277,77	289,16	292,19	302,64	309,75
Kontrol -4	227,10	243,02	252,41	270,98	276,47	286,46	386,68	289,71	296,66	304,32	315,86
Kontrol -5	138,36	143,09	147,74	156,81	161,64	169,60	168,60	168,52	174,11	173,31	184,79
Kontrol -6	145,90	152,61	158,33	165,79	171,03	177,71	175,46	177,64	182,57	187,96	187,39
Kontrol -7	147,80	154,74	159,33	168,39	177,46	180,03	178,56	180,13	183,85	188,74	189,46
0-7. G. -1	142,90	149,45	152,83	161,71	166,36	173,54	171,09	177,57	176,66	181,26	186,46
0-7. G. -2	158,18	165,88	168,93	176,66	176,05	182,88	183,42	187,65	187,10	195,46	199,07
0-7. G. -3	213,18	226,12	231,49	243,74	251,60	259,97	260,40	267,37	272,08	281,03	290,14
0-7. G. -4	226,75	241,49	247,22	260,60	266,50	272,70	273,25	278,13	278,75	290,26	299,45
0-7. G. -5	140,76	146,38	151,75	155,44	160,64	167,80	168,36	173,04	175,08	85,00	182,86
0-7. G. -6	147,30	154,54	155,06	157,13	167,13	168,17	169,12	173,71	178,38	181,01	184,45
0-7. G. -7	148,56	155,10	156,88	163,65	169,57	172,83	172,74	177,55	180,87	182,67	185,17
0-7. G. -8	152,82	157,73	160,26	171,09	172,46	175,70	177,92	180,54	182,74	185,87	188,13
0-7. G. -9	153,07	156,83	162,29	171,90	174,23	180,20	179,46	186,17	188,54	190,03	195,86
0-7. G. -10	156,84	167,77	170,48	174,32	177,19	188,20	188,51	194,14	191,64	197,68	200,53
0-7. G. -11	204,05	218,43	219,97	232,69	239,02	244,75	259,09	270,02	270,93	285,81	288,27
0-7. G. 12	217,70	227,28	237,67	255,60	266,89	275,54	282,62	292,04	295,24	303,87	310,17
0-7. G. -13	232,60	246,81	250,88	271,60	276,34	291,26	297,93	309,19	313,78	319,54	328,30
8-14. G. -1	117,39	122,07	127,80	116,50	131,41	132,79	133,14	137,90	142,87	149,20	146,65
8-14. G. -2	119,18	125,61	128,63	120,30	134,11	135,06	137,72	142,83	152,36	151,80	151,75
8-14. G. -3	119,66	125,82	129,30	122,32	135,09	137,32	138,45	143,80	152,40	152,66	157,45
8-14. G. -4	127,77	130,55	138,26	127,54	149,49	153,17	147,64	158,85	162,11	163,49	160,81
8-14. G. -5	129,01	134,05	139,70	131,54	149,90	153,64	152,94	161,49	162,42	164,51	167,10
8-14. G. -6	129,58	137,04	141,50	135,04	152,83	153,97	153,11	162,10	163,50	171,46	167,94
8-14. G. -7	175,00	186,09	191,19	202,91	210,29	229,78	220,07	227,66	233,17	240,63	242,34
15-22. G. -1	118,05	122,40	122,53	132,84	132,10	134,75	134,23	137,81	141,66	146,33	150,95
15-22. G. -2	127,59	131,61	134,88	139,21	142,02	148,91	147,99	151,57	153,45	159,43	163,40
15-22. G. -3	130,94	138,94	142,01	148,84	152,62	156,07	159,10	160,13	160,03	170,29	171,35
15-22. G. -4	164,84	169,39	170,92	185,03	188,15	194,15	200,89	208,90	213,31	222,63	229,21
15-22. G. -5	178,70	190,06	187,29	200,10	205,89	210,17	216,58	226,60	232,18	235,82	246,98
15-22. G. -6	179,59	190,59	194,70	205,49	213,73	217,82	224,31	231,67	239,83	239,71	247,02
15-22. G. -7	183,02	192,65	197,59	209,27	214,24	218,46	227,51	231,81	240,94	246,76	253,72
15-22. G. -8	186,74	192,82	198,46	209,62	215,28	220,64	227,79	234,84	244,13	248,70	255,39
0-22. G. -1	129,34	133,86	139,12	143,37	146,50	148,40	151,25	151,45	155,37	158,53	156,81
0-22. G. -2	131,41	135,23	140,20	147,18	150,18	153,48	153,67	156,06	162,30	166,15	159,58
0-22. G. -3	134,86	142,59	145,58	152,88	153,88	159,33	158,99	161,52	164,62	168,85	169,17
0-22. G. -4	136,61	143,88	146,12	156,01	155,38	160,26	159,02	161,73	166,38	169,59	171,46
0-22. G. -5	174,99	184,12	186,17	194,16	202,46	209,97	216,17	220,24	224,05	224,63	229,69
0-22. G. -6	193,10	202,71	204,17	211,14	220,56	228,23	232,64	241,07	245,59	247,07	254,97

Ek Tablo 9: Kısıtlı diyet grubu 20. hafta yavru ratların böbrek ağırlıkları.

grup	Sağ BA (gr)	Sağ böbrek özelliği	Sol BA (gr)	Sol böbrek özelliği	FBA %
Kontrol -1	0,6994	normal	0,6442	normal	0,36
Kontrol -2	0,8117	normal	0,8132	normal	0,40
Kontrol -3	1,0608	normal	1,0741	normal	0,34
Kontrol -4	1,0720	normal	1,0270	normal	0,34
Kontrol -5	0,6694	normal	0,6347	normal	0,36
Kontrol -6	0,5914	normal	0,6400	normal	0,32
Kontrol -7	0,7687	normal	0,7248	normal	0,41
0-7. G. -1	0,7269	normal	0,6031	normal	0,39
0-7. G. -2	0,7282	normal	0,7652	normal	0,37
0-7. G. -3	2,1453	normal	1,9259	normal	0,74
0-7. G. -4	0,8851	normal	0,8995	normal	0,30
0-7. G. -5	0,6528	normal	0,6406	normal	0,36
0-7. G. -6	0,7473	normal	0,6864	normal	0,41
0-7. G. -7	0,6532	normal	0,6711	normal	0,35
0-7. G. -8	0,7344	normal	0,6744	normal	0,39
0-7. G. -9	0,7073	normal	0,7269	normal	0,36
0-7. G. -10	0,7045	normal	0,6899	normal	0,35
0-7. G. -11	0,8765	normal	0,9086	normal	0,30
0-7. G. 12	0,9610	normal	1,0685	normal	0,31
0-7. G. -13	1,0973	normal	1,0480	normal	0,33
8-14. G. -1	0,5495	normal	0,5782	normal	0,37
8-14. G. -2	0,7835	normal	0,7329	normal	0,52
8-14. G. -3	1,0990	normal	0,3091	normal	0,70
8-14. G. -4	0,7493	normal	0,6934	normal	0,47
8-14. G. -5	0,6408	normal	0,5876	normal	0,38
8-14. G. -6	0,6645	normal	0,6234	normal	0,40
8-14. G. -7	0,8535	normal	0,8014	normal	0,35
15-22. G. -1	0,6170	normal	0,5995	normal	0,41
15-22. G. -2	0,7453	normal	0,7134	normal	0,46
15-22. G. -3	0,7653	normal	0,7105	normal	0,45
15-22. G. -4	0,8632	normal	0,8195	normal	0,38
15-22. G. -5	0,9383	normal	0,8334	normal	0,38
15-22. G. -6	0,8152	normal	1,0140	normal	0,33
15-22. G. -7	0,8639	normal	0,8151	normal	0,34
15-22. G. -8	0,8888	normal	0,8044	normal	0,35
0-22. G. -1	0,6390	normal	0,6258	normal	0,41
0-22. G. -2	0,6430	normal	0,6201	normal	0,40
0-22. G. -3	0,6309	normal	0,6203	normal	0,37
0-22. G. -4	0,6811	normal	0,6495	normal	0,40
0-22. G. -5	0,8420	normal	0,7824	normal	0,37
0-22. G. -6	1,1935	normal	1,1820	normal	0,47

Ek Tablo 10: Kısıtlı diyet grubu 20. haftalık yavru ratların idrar ve serum biyokimyasal parametreleri.

grup	cinsiyet	İdrar miktarı (ml/G)	İdrar cr (mg/dl)	İdrar Na (mmol/l)	İdrar K (mmol/l)	Serum BUN (mg/dl)	Serum cr (mg/dl)	Serum Na (mmol/l)	Serum K (mmol/l)
Kontrol -1	dişi	6,4	89,20	107,00	321,70	15,00	0,30	125,00	4,20
Kontrol -2	dişi	5,3	88,40	81,00	251,85	9,00	0,30	121,00	4,00
Kontrol -3	erkek	12	94,80	101,00	252,86	15,00	0,40	138,00	5,30
Kontrol -4	erkek	12	89,30	57,00	214,34	11,00	0,30	131,00	4,90
Kontrol -5	dişi	9	44,20	54,00	163,98	6,00	0,20	112,00	3,80
Kontrol -6	dişi	5,6	85,50	69,00	215,93	11,00	0,50	158,00	5,40
Kontrol -7	dişi	3,4	137,90	126,00	442,56	12,00	0,60	119,00	13,90
0-7. G. -1	dişi	5	103,00	114,00	329,63	12,00	0,50	145,00	5,40
0-7. G. -2	dişi	6,4	95,90	109,00	303,64	14,00	0,30	121,00	4,80
0-7. G. -3	erkek	35	14,40	0	28,43	97,00	1,10	105,00	5,50
0-7. G. -4	erkek	5,8	85,60	84,00	255,56	11,00	0,40	129,00	4,90
0-7. G. -5	dişi	5,4	81,70	100,00	305,80	14,00	0,30	133,00	4,60
0-7. G. -6	dişi	5	114,30	142,00	419,47	9,00	0,30	136,00	4,50
0-7. G. -7	dişi	2	140,40	242,00	595,87	12,00	0,30	136,00	3,90
0-7. G. -8	dişi	5	100,40	136,00	388,29	11,00	0,30	135,00	4,00
0-7. G. -9	dişi	5,3	113,60	129,00	422,42	10,00	0,30	143,00	4,60
0-7. G. -10	dişi	8	77,00	90,00	294,73	10,00	0,30	126,00	4,20
0-7. G. -11	erkek	6	134,90	155,00	456,59	14,00	0,30	134,00	4,50
0-7. G. 12	erkek	6,5	104,10	93,00	295,27	12,00	0,40	119,00	4,00
0-7. G. -13	erkek	5,8	110,70	85,00	318,16	10,00	0,30	117,00	4,10
8-14. G. -1	dişi	3,5	129,70	147,00	556,18	14,00	0,30	133,00	4,40
8-14. G. -2	dişi	4	122,00	149,00	575,62	13,00	0,70	131,00	14,70
8-14. G. -3	dişi	3,8	132,30	157,00	552,10	13,00	0,40	127,00	4,90
8-14. G. -4	dişi	4,3	127,40	161,00	509,85	10,00	0,30	131,00	4,20
8-14. G. -5	dişi	5	103,70	91,00	389,32	9,00	0,30	120,00	4,70
8-14. G. -6	dişi	5,4	74,70	100,00	267,90	8,00	0,30	117,00	4,20
8-14. G. -7	erkek	7,1	123,70	73,00	332,98	12,00	0,30	135,00	4,90
15-22. G. -1	dişi	3,8	120,70	104,00	445,94	13,00	0,30	128,00	4,50
15-22. G. -2	dişi	4	130,90	168,00	494,58	14,00	0,20	128,00	6,00
15-22. G. -3	dişi	2	228,70	291,00	824,21	18,00	0,40	139,00	5,80
15-22. G. -4	erkek	3,2	203,00	87,00	317,78	15,00	0,30	139,00	5,20
15-22. G. -5	erkek	4,6	136,90	121,00	493,59	12,00	0,40	157,00	5,80
15-22. G. -6	erkek	4,6	147,40	141,00	463,38	12,00	0,40	118,00	4,30
15-22. G. -7	erkek	4,7	146,00	146,00	484,70	14,00	0,50	149,00	6,20
15-22. G. -8	erkek	3,9	157,10	178,00	510,70	18,00	0,50	144,00	5,70
0-22. G. -1	dişi	4,7	91,00	62,00	174,47	27,00	0,60	153,00	7,40
0-22. G. -2	dişi	2,7	172,10	165,00	551,08	14,00	0,40	149,00	5,40
0-22. G. -3	dişi	3,7	146,90	147,00	528,71	11,00	0,30	119,00	3,60
0-22. G. -4	dişi	3,3	130,90	174,00	512,29	17,00	0,40	131,00	4,10
0-22. G. -5	erkek	6	82,20	95,00	258,70	13,00	0,40	160,00	6,60
0-22. G. -6	erkek	5,8	110,20	128,00	318,56	15,00	0,50	142,00	4,90

Ek Tablo 11: Kısıtlı diyet grubu 20. haftalık yavru ratların GFH ve itrah fonksiyonları.

grup	UF (μ l/dk)	Na itrahı (μ mol/dk)	K itrahı (μ mol/dk)	GFH (ml/dk)
Kontrol -1	4,44	0,47	1,42	1,48
Kontrol -2	3,68	0,29	0,92	1,22
Kontrol -3	8,33	0,84	2,10	2,08
Kontrol -4	8,33	0,47	1,78	2,77
Kontrol -5	6,25	0,33	1,02	3,12
Kontrol -6	3,88	0,26	0,83	0,77
Kontrol -7	2,36	0,29	1,04	0,39
0-7. G. -1	3,47	0,39	1,14	0,71
0-7. G. -2	4,44	0,48	1,34	1,41
0-7. G. -3	24,30	0	0,69	0,31
0-7. G. -4	4,02	0,33	1,02	0,86
0-7. G. -5	3,75	0,37	1,14	1,02
0-7. G. -6	3,47	0,49	1,45	1,32
0-7. G. -7	1,38	0,33	0,82	0,64
0-7. G. -8	3,47	0,47	1,34	1,49
0-7. G. -9	3,68	0,47	1,55	1,39
0-7. G. -10	5,55	0,49	1,63	1,42
0-7. G. -11	4,16	0,64	1,89	1,87
0-7. G. 12	4,51	0,41	1,33	1,17
0-7. G. -13	4,02	0,34	1,27	1,48
8-14. G. -1	2,43	0,35	1,35	1,05
8-14. G. -2	2,77	0,41	1,59	0,48
8-14. G. -3	2,63	0,41	1,45	0,86
8-14. G.- 4	2,98	0,47	1,51	1,26
8-14. G. -5	3,47	0,31	1,35	1,19
8-14. G.- 6	3,75	0,37	1,00	0,93
8-14. G. -7	4,93	0,35	1,64	2,03
15-22. G. -1	2,63	0,27	1,17	0,87
15-22. G. -2	2,77	0,46	1,36	1,38
15-22. G. -3	1,38	0,40	1,13	0,34
15-22. G. -4	2,22	0,19	0,70	0,74
15-22. G. -5	3,19	0,38	1,57	0,79
15-22. G. -6	3,19	0,44	1,47	0,79
15-22. G. -7	3,26	0,47	1,58	0,65
15-22. G. -8	2,70	0,48	1,37	0,54
0-22. G. -1	3,26	0,20	0,56	0,49
0-22. G. -2	1,87	0,30	1,03	0,80
0-22. G. -3	2,56	0,37	1,35	1,25
0-22. G. -4	2,29	0,39	1,17	0,74
0-22. G. -5	4,16	0,39	1,07	0,85
0-22. G. -6	4,02	0,51	1,28	0,88

Ek Tablo 12: Kısıtlı diyet grubu 20. haftalık yavru ratların kan basıncı verileri.

grup	1. ölçüm (mmHg)		2. ölçüm (mmHg)		3. ölçüm (mmHg)		Ortalama (mmHg)	
	sistolik	diyastolik	sistolik	diyastolik	sistolik	diyastolik	sistolik	diyastolik
Kontrol -1	134.00	98.00	134.00	103.00	130.00	103.00	132.60	101.30
Kontrol -2	140.00	110.00	142.00	108.00			141.00	109.00
Kontrol -3	139.00	95.00	134.00	95.00	138.00	84.00	137.00	91.30
Kontrol -4	140.00	91.00	137.00	95.00			138.50	93.00
Kontrol -5	149.00	99.00	145.00	98.00	149.00	99.00	147.60	98.60
Kontrol -6	119.00	90.00	138.00	99.00			128.50	94.50
Kontrol -7	124.00	82.00	129.00	85.00	132.00	89.00	128.30	85.30
0-7. G. -1	123.00	119.00	155.00	145.00	141.00	115.00	139.66	126.30
0-7. G. -2	137.00	116.00	156.00	114.00	158.00	112.00	151.75	113.25
0-7. G. -3	132.00	80.00					132.00	80.00
0-7. G. -4								
0-7. G. -5			126.00	83.00			126.00	83.00
0-7. G. -6	126.00	87.00	126.00	83.00	120.00	83.00	124.00	84.30
0-7. G. -7	124.00	111.00	124.00	116.00	129.00	117.00	125.25	114.50
0-7. G. -8	121.00	88.00	129.00	95.00	127.00	99.00	125.60	94.00
0-7. G. -9	137.00	115.00	139.00	118.00			138.00	116.50
0-7. G. -10	134.00	104.00	126.00	105.00	123.00	100.00	127.50	102.25
0-7. G. -11	137.00	104.00	152.00	104.00	151.00		146.60	104.00
0-7. G. 12		91.00	138.00	93.00	141.00	97.00	139.50	93.60
0-7. G. -13	125.00	87.00	124.00	85.00	127.00	87.00	125.30	86.30
8-14. G. -1	124.00	78.00		76.00		87.00	124.00	80.30
8-14. G. -2	121.00	98.00	117.00	101.00	142.00	112.00	126.25	102.75
8-14. G. -3	130.00	104.00	125.00	102.00	120.00	98.00	126.25	103.00
8-14. G. -4	117.00	79.00		80.00		80.00	117.00	79.60
8-14. G. -5	118.00	78.00	110.00	84.00	118.00	80.00	115.30	80.60
8-14. G. -6		88.00	135.00	93.00	138.00	95.00	136.00	92.50
8-14. G. -7								
15-22. G. -1	172.00	84.00	172.00	82.00	186.00	80.00	176.60	82.00
15-22. G. -2	126.00	90.00	136.00	95.00	145.00	99.00	135.25	93.25
15-22. G. -3	102.00	90.00	102.00	95.00	105.00	97.00	103.00	94.50
15-22. G. -4	115.00	79.00	116.00	92.00	128.00	95.00	119.60	88.60
15-22. G. -5	127.00	89.00	120.00	86.00	126.00	97.00	124.30	90.60
15-22. G. -6	123.00	90.00	132.00	88.00	133.00	86.00	127.50	84.75
15-22. G. -7	149.00	88.00	157.00	93.00	158.00	93.00	154.60	91.30
15-22. G. -8	86.00	50.00	110.00	80.00			98.00	65.00
0-22. G. -1	122.00	94.00	121.00	94.00	120.00	91.00	121.00	93.00
0-22. G. -2	122.00	98.00	120.00	92.00	116.00	95.00	119.30	95.00
0-22. G. -3	128.00	106.00	132.00	105.00	131.00	105.00	130.30	105.30
0-22. G. -4	112.00	85.00	122.00	105.00	125.00	92.00	119.50	92.75
0-22. G. -5	123.00	99.00	130.00	96.00			126.50	97.50
0-22. G. -6	122.00	101.00	124.00	92.00			123.00	96.50

Ek Tablo 13: Metirapon grubu 0. haftalık yavru ratların 1. gün vücut ağırlığı ve böbrek ağırlıkları.

grup	cinsiyet	VA 1.gün (gr)	Sağ BA (gr)	Sağ böbrek özelliği	Sol BA (gr)	Sol böbrek özelliği	FBA %
Metirapon-1	erkek	5,84	0,0236	normal	0,0273	normal	0,40
Metirapon-2	dişi	5,66	0,0266	normal	0,0219	normal	0,47
Metirapon-3	dişi	5,52	0,0193	normal	0,0216	normal	0,35
Metirapon-4	erkek	5,06	0,0195	normal	0,0322	normal	0,39
Metirapon-5	dişi	4,12	0,0188	normal	0,0166	normal	0,46
Metirapon-6	erkek	4,08	0,0197	normal	0,0166	normal	0,48
Metirapon-7	erkek	4,13	0,0189	normal	0,0194	normal	0,46
Metirapon-8	erkek	4,43	0,0174	normal	0,0191	normal	0,39
Metirapon-9	dişi	4,28	0,0175	normal	0,0182	normal	0,41
Metirapon-10	dişi	4,80	0,0254	normal	0,0203	normal	0,53
metirapon+dekort-1	dişi	4,09	0,0213	normal	0,0201	normal	0,52
metirapon+dekort-2	erkek	4,11	0,0191	normal	0,0210	normal	0,46
metirapon+dekort-3	dişi	3,64	0,0162	normal	0,0187	normal	0,45
metirapon+dekort-4	dişi	4,87	0,0252	normal	0,0235	normal	0,52
metirapon+dekort-5	erkek	4,59	0,0228	normal	0,0209	normal	0,50
metirapon+dekort-6	erkek	5,08	0,0218	normal	0,0201	normal	0,43
Plasebo-1	erkek	2,72	0,0124	normal	0,0124	normal	0,46
Plasebo-2	dişi	3,48	0,0167	normal	0,0151	normal	0,48
Plasebo-3	erkek	3,42	0,0159	normal	0,0160	normal	0,46
Plasebo-4	dişi	4,09	0,0196	normal	0,0177	normal	0,48
Plasebo-5	erkek	3,82	0,0158	normal	0,0198	normal	0,41
Plasebo-5	erkek	3,88	0,0175	normal	0,0182	normal	0,45
Plasebo-6	erkek	3,93	0,0194	normal	0,0201	normal	0,49
plasebo-7	erkek	3,87	0,0169	normal	0,0152	normal	0,44

Ek Tablo 14: Metirapon grubu 3. hafta yavru ratların 1. gün, haftalık vücut ağırlıkları ve börek ağırlıkları.

grup	cinsiyet	VA 1.gün (gr)	VA 1. hafta (gr)	VA 2. hafta (gr)	VA 3. hafta (gr)	Sağ BA (gr)	Sağ böbrek özelliği	Sol BA (gr)	Sol böbrek özelliği	FBA %
Metirapon-1	dişi	4,25	9,93	15,38	22,58	0,1408	normal	0,1372	normal	0,62
Metirapon-2	erkek	4,00	8,17	14,23	20,06	0,1202	normal	0,1162	normal	0,60
Metirapon-3	dişi	4,03	8,31	14,56	20,89	0,1274	normal	0,1312	normal	0,61
Metirapon-4	dişi	4,19	8,53	15,37	21,84	0,1368	normal	0,1291	normal	0,63
Metirapon-5	erkek	3,99	7,65	13,83	19,77	0,1164	normal	0,1103	normal	0,59
Metirapon-6	dişi	4,99	9,31	16,06	23,79	0,1460	normal	0,1419	normal	0,61
Metirapon-7	erkek	3,76	7,57	12,36	15,82	0,0997	normal	0,1082	normal	0,63
Metirapon-8	erkek	4,13	8,63	15,55	23,19	0,1460	normal	0,1394	normal	0,63
Metirapon-9	erkek	4,08	8,35	14,97	22,70	0,1344	normal	0,1189	normal	0,59
Metirapon-10	dişi	3,78	7,95	14,21	20,27	0,1321	normal	0,1197	normal	0,65
metirapon+dekort-1	dişi	3,89	8,31	14,88	21,31	0,1561	normal	0,1395	normal	0,73
metirapon+dekort-2	dişi	4,04	8,32	15,77	23,09	0,1414	normal	0,1367	normal	0,61
metirapon+dekort-3	dişi	4,47	9,11	15,97	23,50	0,1513	normal	0,1366	normal	0,64
metirapon+dekort-4	dişi	4,51	9,73	17,50	25,93	0,1687	normal	0,1556	normal	0,65
metirapon+dekort-5	erkek	4,81	9,43	16,77	25,27	0,1408	normal	0,1385	normal	0,56
metirapon+dekort-6	erkek	4,83	9,87	16,91	25,50	0,1498	normal	0,1441	normal	0,59
metirapon+dekort-7	dişi	5,05	10,06	17,97	26,97	0,1638	normal	0,1645	normal	0,61
metirapon+dekort-8	erkek	5,42	10,26	16,98	25,52	0,1290	normal	0,1295	normal	0,51
Plasebo-1	dişi	5,29	10,69	19,14	27,73	0,1804	normal	0,1657	normal	0,65
Plasebo-2	erkek	5,10	9,38	14,71	19,07	0,1354	normal	0,1272	normal	0,71
Plasebo-3	dişi	5,08	9,82	18,51	26,92	0,1683	normal	0,1687	normal	0,63
Plasebo-4	erkek	6,22	12,47	21,26	30,82	0,2046	normal	0,1821	normal	0,66
Plasebo-5	dişi	5,38	11,34	19,88	28,83	0,1883	normal	0,1645	normal	0,65
Plasebo-6	dişi	4,17	9,15	16,77	25,83	0,1514	normal	0,1300	normal	0,59
Plasebo-7	dişi	5,42	11,39	20,80	30,27	0,1953	normal	0,1817	normal	0,65

Ek Tablo 15: Metirapon grubu 20. haftalık yavru ratların 1. gün ve haftalık vücut ağırlıkları (I)

grup	cinsi yet	VA 1.gün (gr)	VA 1. hafta (gr)	VA 2. hafta (gr)	VA 3. hafta (gr)	VA 4. hafta (gr)	VA 5. hafta (gr)	VA 6. hafta (gr)	VA 7. hafta (gr)	VA 8. hafta (gr)	VA 9. hafta (gr)
Metirapon-1	dişi	5,05	10,28	17,14	26,15	46,20	66,45	84,34	97,84	110,1	116,8
Metirapon-2	dişi	5,10	10,83	17,69	26,25	46,27	67,51	86,35	101,6	120,2	127,6
Metirapon-3	dişi	5,14	10,94	17,72	27,08	47,11	69,55	86,86	103,8	121,3	128,5
Metirapon-4	dişi	5,63	11,62	18,70	28,57	49,68	71,36	100,4	123,3	124,3	134,1
Metirapon-5	erkek	5,62	10,95	17,95	27,58	48,59	70,57	91,80	107,8	109,8	135,9
Metirapon-6	erkek	4,80	9,36	12,57	16,82	29,52	43,91	66,59	82,78	160,8	184,6
metirapon+dekort-1	dişi	4,08	6,83	12,20	18,42	31,67	48,99	68,69	82,93	96,87	111,3
metirapon+dekort-2	dişi	4,45	8,03	15,22	22,55	40,21	55,84	76,80	89,56	105,2	115,9
metirapon+dekort-3	erkek	3,88	6,50	11,42	17,81	30,12	46,00	67,69	86,55	108,0	128,7
metirapon+dekort-4	erkek	4,10	9,93	12,63	18,68	32,50	49,58	69,91	88,95	120,4	142,3
metirapon+dekort-5	erkek	4,18	9,94	13,19	19,28	32,94	52,76	71,79	89,40	120,6	146,8
metirapon+dekort-6	erkek	4,34	7,56	13,38	19,29	35,02	53,10	74,26	91,93	123,2	146,9
metirapon+dekort-7	erkek	4,36	7,82	13,65	19,59	35,49	55,34	80,02	100,8	134,5	159,3
metirapon+dekort-8	dişi	4,45	8,22	14,40	22,31	41,82	64,53	74,65	88,74	105,9	114,8
metirapon+dekort-9	dişi	4,46	8,23	14,63	22,40	42,99	64,88	82,18	92,33	110,7	119,5
Plasebo-1	dişi	4,25	8,61	12,85	18,40	34,58	51,77	70,58	88,30	107,8	118,9
Plasebo-2	dişi	4,45	8,64	13,30	18,96	35,57	55,35	73,68	89,89	108,2	119,3
Plasebo-3	dişi	4,46	8,72	13,88	19,09	35,89	58,08	75,43	92,82	110,1	120,5
Plasebo-4	dişi	4,53	8,82	14,12	19,75	37,35	58,15	75,55	92,98	111,8	123,6
Plasebo-5	dişi	4,66	8,85	14,31	20,86	39,10	59,36	78,63	94,20	112,8	123,9
Plasebo-6	erkek	4,18	7,79	12,67	17,19	29,61	49,71	71,21	89,87	119,9	148,5
Plasebo-7	erkek	4,66	8,92	14,94	21,45	39,39	59,70	81,89	104,5	138,5	170,9
Plasebo-8	erkek	4,67	8,99	15,17	21,96	40,02	63,41	86,23	109,6	143,9	172,4
Plasebo-9	erkek	4,85	9,08	15,27	22,01	40,20	63,83	88,43	113,2	147,6	176,9
Plasebo-10	erkek	4,53	8,11	13,71	18,77	35,09	54,99	78,00	96,89	127,8	154,9
Plasebo-11	erkek	4,57	8,23	13,92	19,13	35,33	55,12	79,50	103,3	136,2	162,1

Ek Tablo 16: Metirapon grubu 20. haftalık yavru ratların 1. gün ve haftalık vücut ağırlıkları (II)

grup	VA 10. hafta (gr)	VA 11. hafta (gr)	VA 12. hafta (gr)	VA 13. hafta (gr)	VA 14. hafta (gr)	VA 15. hafta (gr)	VA 16. hafta (gr)	VA 17. hafta (gr)	VA 18. hafta (gr)	VA 19. hafta (gr)	VA 20. hafta (gr)
Metirapon-1	125,7	131,2	136,9	141,0	143,8	145,6	150,9	150,9	158,1	163,9	162,8
Metirapon-2	134,6	140,9	142,3	149,5	151,0	148,8	154,3	151,5	157,7	165,4	160,6
Metirapon-3	135,2	141,3	144,2	149,6	151,9	156,1	159,7	160,7	164,1	169,8	167,6
Metirapon-4	136,7	143,5	146,2	152,6	153,6	161,0	160,1	165,2	166,6	171,9	172,3
Metirapon-5	147,1	151,4	155,7	161,3	167,1	173,7	175,5	182,2	188,4	192,7	198,9
Metirapon-6	196,0	207,1	218,7	232,9	238,1	246,9	248,6	258,2	263,1	268,3	277,7
metirapon+dekort-1	122,5	122,9	126,2	130,8	134,3	134,3	136,6	141,0	141,7	147,2	148,6
metirapon+dekort-2	123,9	127,2	130,4	136,4	140,4	141,9	140,2	145,9	146,7	155,9	150,4
metirapon+dekort-3	150,0	160,9	163,9	173,6	180,8	188,8	190,6	195,5	204,4	207,1	215,1
metirapon+dekort-4	162,3	167,4	167,6	176,6	185,4	189,0	195,1	201,8	208,4	210,9	217,5
metirapon+dekort-5	163,4	168,9	175,7	183,8	192,6	199,7	205,5	212,5	217,3	221,3	229,0
metirapon+dekort-6	165,7	170,1	176,9	187,4	196,6	204,2	206,6	214,6	218,7	223,9	230,7
metirapon+dekort-7	176,0	179,6	184,1	198,5	204,9	208,2	214,4	225,1	227,1	231,4	238,6
metirapon+dekort-8	120,1	120,9	126,4	127,8	130,1	131,2	133,1	137,4	137,2	136,2	137,9
metirapon+dekort-9	125,7	134,0	134,4	141,5	142,2	142,1	144,6	147,9	147,4	150,6	151,6
Plasebo-1	122,2	128,0	131,6	133,6	133,3	137,6	143,1	141,2	144,1	152,5	150,9
Plasebo-2	122,9	129,4	132,1	135,3	137,9	138,2	144,1	149,2	150,6	155,8	158,2
Plasebo-3	126,9	132,8	134,9	139,5	141,1	143,3	147,4	153,0	151,0	159,2	159,6
Plasebo-4	127,1	133,3	136,5	140,2	143,1	144,6	148,4	154,1	157,4	161,6	162,8
Plasebo-5	130,8	134,4	139,9	144,5	144,7	147,4	153,5	156,5	158,7	162,1	163,2
Plasebo-6	161,3	168,5	174,1	183,3	194,4	200,2	203,9	210,8	215,4	223,1	224,1
Plasebo-7	188,3	198,4	202,6	209,0	218,8	225,1	225,9	233,8	233,7	243,9	246,4
Plasebo-8	188,6	199,2	205,2	212,6	219,5	226,6	230,1	234,9	240,9	244,6	250,0
Plasebo-9	184,5	189,2	194,9	201,6	211,6	215,9	220,2	227,0	233,8	239,4	247,3
Plasebo-10	178,1	188,7	196,4	211,1	219,8	220,3	234,4	238,5	245,9	254,2	256,6
Plasebo-11	180,2	190,7	198,9	207,6	220,2	225,8	228,1	240,4	244,2	249,8	255,2

Ek Tablo 17: Metirapon grubu 20. haftalık yavru ratların böbrek ağırlıkları.

grup	Sağ BA (g)	Sağ böbrek özelliği	Sol BA (g)	Sol böbrek özelliği	FBA %
Metirapon-1	0,6665	normal	0,7525	normal	0,41
Metirapon-2	0,7175	normal	0,6585	normal	0,45
Metirapon-3	0,8714	normal	0,7816	normal	0,52
Metirapon-4	0,9350	normal	0,8385	normal	0,54
Metirapon-5	0,6890	normal	0,6089	normal	0,35
Metirapon-6	0,9964	normal	0,9654	normal	0,36
metirapon+dekort-1	0,9913	normal	0,9555	normal	0,67
metirapon+dekort-2	0,6585	normal	0,5987	normal	0,44
metirapon+dekort-3	1,3791	normal	2,3273	hidronefroz	0,64
metirapon+dekort-4	0,7462	normal	0,7131	normal	0,34
metirapon+dekort-5	0,7994	normal	0,7881	normal	0,35
metirapon+dekort-6	0,7586	normal	0,7478	normal	0,33
metirapon+dekort-7	0,8457	normal	0,8096	normal	0,35
metirapon+dekort-8	0,5848	normal	0,5686	normal	0,42
metirapon+dekort-9	0,5866	normal	0,5702	normal	0,39
Plasebo-1	0,6599	normal	0,6516	normal	0,44
Plasebo-2	0,6331	normal	0,6575	normal	0,40
Plasebo-3	3,8239	hidronefroz	2,4228	normal	2,40
Plasebo-4	0,6760	normal	0,6328	normal	0,42
Plasebo-5	0,6148	normal	0,6237	normal	0,38
Plasebo-6	0,8739	normal	0,7878	normal	0,39
Plasebo-7	0,8133	normal	0,8464	normal	0,33
Plasebo-8	1,3509	normal	10,2371	hidronefroz	0,54
Plasebo-9	0,8204	normal	0,8955	normal	0,33
Plasebo-10	1,1494	normal	3,2042	hidronefroz	0,45
Plasebo-11	0,8720	normal	0,8167	normal	0,34

Ek Tablo 18: Metirapon grubu 20. haftalık yavru ratların serum ve idrar biyokimyasal parametreleri.

grup	cinsiyet	İdrar miktarı (ml/G)	İdrar cr (mg/dl)	İdrar Na (mmol/l)	İdrar K mmol/l	Serum BUN (mg/dl)	Serum cr (mg/dl)	Serum Na (mmol/l)	Serum K (mmol/l)
Metirapon-1	dişi	6,00	90,80	134,00	403,80	12,00	0,30	133,00	4,60
Metirapon-2	dişi	5,70	91,50	138,00	406,87	13,00	0,40	161,00	5,00
Metirapon-3	dişi	5,60	102,40	121,00	387,52	15,00	0,50	142,00	4,80
Metirapon-4	dişi	6,20	134,30	131,00	357,64	14,00	0,40	134,00	5,20
Metirapon-5	erkek	6,00	83,90	112,00	319,01	16,00	0,50	156,00	6,20
Metirapon-6	erkek	5,00	147,20	105,00	393,95	16,00	0,40	135,00	5,10
metirapon+dekort-1	dişi	11,00	48,10	45,00	202,35	12,00	0,30	132,00	4,00
metirapon+dekort-2	dişi	3,00	148,00	208,00	785,89	15,00	0,30	140,00	4,70
metirapon+dekort-3	erkek	6,10	76,80	46,00	199,26	28,00	0,70	145,00	5,70
metirapon+dekort-4	erkek	3,70	180,70	232,00	607,01	17,00	0,50	146,00	5,60
metirapon+dekort-5	erkek	5,20	151,30	166,00	436,64	29,00	0,70	187,00	9,10
metirapon+dekort-6	erkek	4,30	145,20	71,00	241,07	14,00	0,50	142,00	5,70
metirapon+dekort-7	erkek	5,50	104,30	36,00	162,46	21,00	0,80	157,00	5,20
metirapon+dekort-8	dişi	3,10	157,60	240,00	881,48	12,00	0,30	151,00	5,50
metirapon+dekort-9	dişi	2,00	191,50	139,00	560,40	14,00	0,30	119,00	4,60
Plasebo-1	dişi	3,00	139,00	122,00	568,71	21,00	0,50	167,00	5,70
Plasebo-2	dişi	,70	316,30	389,00	1170,00	13,00	0,30	107,00	3,70
Plasebo-3	dişi	5,10	84,10	103,00	422,08	22,00	0,40	130,00	4,10
Plasebo-4	dişi	3,50	137,00	65,00	291,98	11,00	0,20	105,00	3,80
Plasebo-5	dişi	1,20	257,00	316,00	1038,32	12,00	0,30	122,00	4,00
Plasebo-6	erkek	6,40	120,30	99,00	433,68	16,00	0,40	148,00	5,60
Plasebo-7	erkek	5,60	136,50	133,00	448,44	17,00	0,40	142,00	5,60
Plasebo-8	erkek	7,00	92,20	68,00	274,32	16,00	0,40	127,00	4,80
Plasebo-9	erkek	6,40	142,80	130,00	461,02	16,00	0,40	136,00	4,80
Plasebo-10	erkek	10,20	48,20	48,00	188,38	16,00	0,50	118,00	5,00
Plasebo-11	erkek	5,00	118,10	94,00	384,59	10,00	0,40	132,00	4,80

Ek Tablo 19: Metirapon grubu 20. haftalık yavru ratların GFH ve itrah fonksiyonları.

grup	UF (μl/dk)	Na itrahı (μmol/dk)	K itrahı (μmol/dk)	GFH (ml/dk)
Metirapon-1	4,16	0,55	1,67	1,25
Metirapon-2	3,95	0,54	1,60	0,90
Metirapon-3	3,88	0,46	1,50	0,79
Metirapon-4	4,30	0,56	1,53	1,44
Metirapon-5	4,16	0,46	1,32	0,69
Metirapon-6	3,47	0,36	1,36	1,27
metirapon+dekort-1	7,63	0,34	1,54	1,22
metirapon+dekort-2	2,08	0,43	1,63	1,02
metirapon+dekort-3	4,23	0,19	0,84	0,46
metirapon+dekort-4	2,56	0,59	1,55	0,92
metirapon+dekort-5	3,61	0,59	1,57	0,78
metirapon+dekort-6	2,98	0,21	0,71	0,86
metirapon+dekort-7	3,81	0,13	0,61	0,49
metirapon+dekort-8	2,15	0,51	1,89	1,12
metirapon+dekort-9	1,38	0,19	0,77	0,88
Plasebo-1	2,08	0,25	1,18	0,57
Plasebo-2	0,48	0,18	0,56	0,50
Plasebo-3	3,54	0,36	1,49	0,74
Plasebo-4	2,43	0,15	0,70	1,66
Plasebo-5	0,83	0,26	0,86	0,71
Plasebo-6	4,44	0,43	1,92	1,33
Plasebo-7	3,88	0,51	1,73	1,32
Plasebo-8	4,86	0,33	1,33	1,12
Plasebo-9	4,44	0,57	0,57	1,58
Plasebo-10	7,08	0,33	1,33	0,68
Plasebo-11	3,47	0,32	1,33	1,02

Ek Tablo 20: Metirapon grubu 20. haftalık yavru ratların kan basıncı değerleri

grup	1. ölçüm (mmHg)		2. ölçüm (mmHg)		3. ölçüm (mmHg)		Ortalama (mmHg)	
	sistolik	diyastolik	sistolik	diyastolik	sistolik	diyastolik	sistolik	diyastolik
Metirapon-1	115.00	89.00		83.00		88.00	115.00	86.60
Metirapon-2	122.00	80.00	126.00	79.00			124.00	79.50
Metirapon-3	157.00	114.00	156.00	117.00	157.00	121.00	156.60	117.30
Metirapon-4	167.00	132.00	169.00	129.00			168.00	130.50
Metirapon-5	122.00	89.00	125.00	94.00			123.50	91.50
Metirapon-6	143.00	99.00	145.00	96.00			144.00	97.50
metirapon+ dekort-1	165.00	111.00	170.00	105.00	155.00		166.25	110.30
metirapon+ dekort-2	124.00	98.00	120.00	90.00	125.00	86.00	123.00	91.30
metirapon+ dekort-3	116.00	92.00	122.00	95.00	123.00	88.00	120.30	90.75
metirapon+ dekort-4	108.00	83.00		91.00	141.00	97.00	124.50	90.30
metirapon+ dekort-5	135.00	89.00	134.00	95.00			134.50	92.00
metirapon+ dekort-6	117.00	87.00	124.00	82.00			120.50	84.50
metirapon+ dekort-7	124.00	85.00	127.00	88.00			125.50	86.50
metirapon+ dekort-8	107.00	83.00	111.00	90.00			109.00	86.50
metirapon+ dekort-9	118.00	85.00	123.00	92.00	135.00	99.00	125.30	92.00
Plasebo-1	121.00	83.00	118.00	90.00		81.00	118.60	85.25
Plasebo-2	132.00	85.00	123.00	88.00	133.00	100.00	129.30	91.00
Plasebo-3	124.00	85.00	118.00	83.00	118.00	82.00	120.00	83.30
Plasebo-4		81.00		83.00	119.00	84.00	119.00	82.60
Plasebo-5			132.00	90.00	128.00	82.00	130.00	86.00
Plasebo-6	127.00	81.00	120.00	80.00	120.00	87.00	122.30	82.60
Plasebo-7	126.00		124.00	82.00	115.00	84.00	121.00	85.00
Plasebo-8					136.00	85.00	134.50	86.00
Plasebo-9	106.00		111.00	82.00	121.00	82.00	112.60	82.00
Plasebo-10	153.00	94.00	140.00	102.00	141.00	94.00	144.60	96.60
Plasebo-11			114.00	71.00	109.00	78.00	111.50	74.50

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Ayşegül YILMAZ'a ait "İntrauterin büyüme geriliği oluşturulan ratlarda maternal glukokortikoidlerin böbrek fonksiyonları üzerine olan etkileri" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

Başkan : Prof. Dr. Türkan PATIROĞLU

İmza

Üye : Prof Dr. Zübeyde GÜNDÜZ (Danışman)

İmza

Üye : Prof. Dr. Mustafa K. ÖZTÜRK

İmza

Üye : Doç.Dr. Mustafa AKÇAKUŞ

İmza

Üye : Prof. Dr. Mustafa BAŞBUĞ

İmza