



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

**İNTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ OLUŞTURULAN
RATLARDA RENAL HEMODİNAMİK
DEĞİŞİKLİKLER VE SERUM LEPTİN DÜZEYLERİ
İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. SEBAHAT TÜLPAR

KAYSERİ – 2007

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

**İNTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ OLUŞTURULAN
RATLARDA RENAL HEMODİNAMİK
DEĞİŞİKLİKLER VE SERUM LEPTİN DÜZEYLERİ
İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. SEBAHAT TÜLPAR

Danışman

Prof. Dr. ZÜBEYDE GÜNDÜZ

KAYSERİ - 2007

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
	no
TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR.....	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT.....	XI
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
İNTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ.....	3
İUBG tipleri.....	4
Risk faktörleri.....	5
İUBG'nin sonuçları.....	8
Fetal programlanma ve İUBG'nin erişkin dönemdeki sonuçları.....	9
İUBG ve Kardiyovasküler hastalık (KVH).....	12
İUBG ve lipidler.....	12
İUBG ve kan basıncı.....	13
İUBG ve insülin rezistansı ve diyabet.....	13
İUBG ve adrenal fonksiyon.....	14
İUBG ve nörolojik-psikiyatrik problemler.....	15
İUBG ve immunité.....	15
İUBG ve kanser.....	16
İUBG ve gonad fonksiyonları.....	16
İUBG ve Böbrek.....	16
İUBG Deneysel Hayvan Modelleri.....	19
LEPTİN.....	20
Leptin reseptörleri (Ob-R).....	20
Leptin düzeyini etkileyen faktörler.....	21
Leptinin Etkileri.....	22
Leptinin diğér etkileri.....	24

Leptin ve İUBG.....	26
MATERYAL VE METOD.....	28
Serum leptin düzeyi ölçümü.....	30
Kan basıncı ve renal kan akımının ölçümü.....	30
Klirens Hesapları.....	31
Böbrek ağırlığı.....	31
Nefron sayısı.....	32
Glomerül volümünün hesaplanması.....	32
İstatistiksel analizler.....	32
BULGULAR.....	34
Anne ratların gebelik süresince vücut ağırlıklarındaki değişim.....	34
Vücut ağırlığı.....	35
Böbrek ağırlığı.....	36
Nefron sayısı ve glomerül volümü ve glomerüloskleroz	37
Leptin.....	39
Yirmi dört saatlik besin ve su tüketimi ile idrar çıkarımı.....	44
Serum biyokimya bulguları	46
Böbrek itrah fonksiyonları.....	48
Kan basınçları ve böbrek kan akımı.....	52
Serum leptin düzeyi ile vücut ağırlığı, böbrek ağırlıkları, nefron sayısı ve glomerül volümü arasındaki ilişki.....	54
Serum leptin düzeyi ile böbrek itrah fonksiyonları arasındaki ilişki.....	55
Serum leptin düzeyi ile kan basıncı ve böbrek kan akımı arasındaki ilişki.....	56
TARTIŞMA.....	58
SONUÇLAR.....	70
KAYNAKLAR.....	71
EKLER.....	83
TEZ ONAY SAYFASI.....	94

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasında katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Zübeyde Gündüz'e, Prof. Dr. Nurcan Dursun'a ve Prof. Dr. Figen Öztürk'e, yardımlarından dolayı anne-babama ve katkısı bulunanlara teşekkür ederim.

KISALTMALAR

AGA	: Gebelik yaşına göre normal
ART	: Agouti ilişkili transkript
BA	: Böbrek ağırlığı
BA (K)	: Kuru böbrek ağırlığı
BA (Y)	: Yaş böbrek ağırlığı
BH	: Büyüme hormonu
BKA	: Böbrek kan akımı
Ca	: Kalsiyum
Cl_{Cr}	: Kreatinin klirensi
Cr	: Kreatinin
CRH	: Kortikotropin salgılatan hormon
DDA	: Düşük doğum ağırlığı
DKB	: Diastolik kan basıncı
FBA	: Fraksiyonel böbrek ağırlığı
FBA (K)	: Fraksiyonel kuru böbrek ağırlığı
FBA (Y)	: Fraksiyonel yaş böbrek ağırlığı
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
HPA	: Hipotalamik-pituiter-adrenal
IGF	: İnsülin benzeri faktör
IL-1	: İnterlökin-1
İUBG	: İntrauterin büyüme geriliği
K	: Potasyum
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
MC-4	: Melanokortin 4
Mg	: Magnezyum
MSH	: Melanosit stimüle edici hormon
Na	: Sodyum
NPY	: Nöropeptid-Y

Ob-Ra	: Kısa leptin reseptörleri
Ob-Rb	: Uzun leptin reseptörleri
OKB	: Ortalama kan basıncı
P	: Fosfor
PAH	: Para-aminohippurat
Pİ	: Ponderal indeks
SGA	: Gebelik yaşına göre küçük
SKB	: Sistolik kan basıncı
SSS	: Sempatik sinir sistemi
TNF	: Tümör nekroz faktörü
UF	: İdrar akım hızı
UV_{Ca}	: Kalsiyum itrahı
UV_{Cr}	: Kreatinin itrahı
UV_K	: Potasyum itrahı
UV_{Mg}	: Magnezyum itrahı
UV_{Na}	: Sodyum itrahı
UV_{Pr}	: Protein itrahı
VA	: Vücut ağırlığı
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

		Sayfa no
Tablo 1	İUBG'nde erken dönemdeki sorunlar	9
Tablo 2	İUBG'nin uzun dönem sonuçları	10
Tablo 3	Leptin düzeyini etkileyen bazı faktörler	22
Tablo 4	Leptinin periferik etkileri	25
Tablo 5	Kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki fetüslerin vücut ve böbrek ağırlıkları ve nefron sayısı	38
Tablo 6	Üç haftalık kısıtlı diyet grubundaki ve kontrol yavruların vücut ve böbrek ağırlıkları, nefron sayısı, glomerül volümü ve serum leptin	39
Tablo 7	Üç haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki dişi yavruların vücut ve böbrek ağırlıkları, nefron sayısı, glomerül volümü ve serum leptini	40
Tablo 8	Üç haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki erkek yavruların vücut ve böbrek ağırlıkları, nefron sayısı, glomerül volümü ve serum leptini	40
Tablo 9	Altı haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki yavruların vücut ve böbrek ağırlıkları, nefron sayısı, glomerül volümü ve serum leptin düzeyleri	41
Tablo 10	Altı haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki dişi yavruların vücut ve böbrek ağırlıkları, nefron sayısı, glomerül volümü ve serum leptin düzeyleri	41
Tablo 11	Altı haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki erkek yavruların vücut ve böbrek ağırlıkları, nefron sayısı, glomerül volümü ve serum leptin düzeyleri	42
Tablo 12	16 haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki ratların vücut ve böbrek ağırlıkları, nefron sayısı, glomerül volümü ve serum leptin düzeyleri	42

Tablo 13	16 haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki dişi ratların vücut ve böbrek ağırlıkları, nefron sayısı, glomerül volümü ve serum leptin düzeyleri	43
Tablo 14	16 haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki erkek ratların vücut ve böbrek ağırlıkları, nefron sayısı, glomerül volümü ve serum leptin düzeyleri	43
Tablo 15	Altı haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki yavruların besin ve su tüketimleri ile idrar çıkarımı	45
Tablo 16	Altı haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki yavruların cinsiyete göre besin ve su tüketimleri ile idrar çıkarımı	45
Tablo 17	On altı haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki yavruların besin ve su tüketimleri ile idrar çıkarımı	45
Tablo 18	On altı haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki yavruların cinsiyete göre olarak besin ve su tüketimleri ile idrar çıkarımı	46
Tablo 19	Altı haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki yavruların serum kreatinin, sodyum ve potasyumu	46
Tablo 20	Altı haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki dişi ve erkek yavruların ayrı olarak serum kreatinin, sodyum ve potasyumu	47
Tablo 21	On altı haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki yavruların serum kreatinin, sodyum ve potasyumu	47
Tablo 22	On altı haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki dişi ve erkek yavruların ayrı olarak serum kreatinin, sodyum ve potasyumu	48
Tablo 23	Altı haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki yavruların böbrek itrah fonksiyonlar	49
Tablo 24	Altı haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki dişi yavruların böbrek itrah fonksiyonları	50
Tablo 25	Altı haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki erkek yavruların böbrek itrah fonksiyonları	50

Tablo 26	16 haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki ratların böbrek itrah fonksiyonları	51
Tablo 27	16 haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki dişi ratların böbrek itrah fonksiyonları	51
Tablo 28	16 haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki erkek ratların böbrek itrah fonksiyonları	52
Tablo 29	16 haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki ratların kan basıncı ve böbrek kan akımı	53
Tablo 30	16 haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki dişi ratların kan basıncı ve böbrek kan akımı	53
Tablo 31	16 haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki erkek ratların kan basıncı ve böbrek kan akımı	53
Tablo 32	Üç haftalık ratlarda serum leptin düzeyi ile vücut ağırlığı, böbrek ağırlıkları, nefron sayısı ve glomerül volümü arasındaki ilişki	54
Tablo 33	Altı haftalık ratlarda serum leptin düzeyi ile vücut ağırlığı, böbrek ağırlıkları, nefron sayısı ve glomerül volümü arasındaki ilişki	55
Tablo 34	On altı haftalık ratlarda serum leptin düzeyi ile vücut ağırlığı, böbrek ağırlıkları, nefron sayısı ve glomerül volümü arasındaki ilişki	55
Tablo 35	Serum leptin düzeyi ile idrar çıkarımı ve UF arasındaki ilişki	56
Tablo 36	Serum leptin düzeyi ile idrar çıkarımı, UF, UV_{Cr} , UV_{Na} , UV_K ve UV_{Pr} arasındaki ilişki	56
Tablo 37	Serum leptin düzeyi ile SKB,DKB, OKB ve BKA arasındaki ilişki	57
Ek Tablo 1	Fetüslerin verileri	83
Ek Tablo 2	Üç haftalık grubunun 1. gündeki vücut ağırlıkları	84
Ek Tablo 3	Altı haftalık grubunun 1. gündeki vücut ağırlıkları	85
Ek Tablo 4	On altı haftalık grubunun 1. gündeki vücut ağırlıkları	86
Ek Tablo 5	Üç haftalık ratların verileri	87
Ek Tablo 6	Altı haftalık ratların verileri (I)	88

Ek Tablo 7	Altı haftalık ratların verileri (II)	89
Ek Tablo 8	Altı haftalık ratların verileri (III)	90
Ek Tablo 9	On altı haftalık ratların verileri (I)	91
Ek Tablo 10	On altı haftalık ratların verileri (II)	92
Ek Tablo 11	On altı haftalık ratların verileri (III)	93

ŞEKİL LİSTESİ

		Sayfa no
Şekil 1	Yetersiz beslenmeye fetüsün adaptasyonu	11
Şekil 2	Nefrojenizde azalma ve hipertansiyon gelişimi	18
Şekil 3	Yağ dokusu depolarının devamlılığını sağlamada önemli bir düzenleyici faktör olarak leptinin rolü	24
Şekil 4	Diyet ve kontrol grubundaki anne ratların gebeliğin 9. gününden sonraki ağırlık değişimi	34
Şekil 5	0.gün ve 1. günde kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki yavru ratların vücut ağırlıklarının karşılaştırılması	35
Şekil 6	0. ve 1. günde kısıtlı diyet grubundaki yavru ratlarla kontrol grubundaki yavru ratların vücut ağırlıklarının karşılaştırılması	36

ÖZET

Amaç : Deneysel olarak oluşturulmuş intrauterin büyüme geriliğinin (İUBG) böbreğin yapısal ve fonksiyonel özelliklerine etkisinin ve bu etkilerle serum leptin düzeyleri arasında ilişki olup olmadığının gösterilmesi amaçlandı.

Materyal ve metod : İlk 7 gün normal beslenen gebe ratlar 8. günde iki gruba ayrıldı. Kontrol grubu gebelik boyunca normal beslenmeye devam ederken, çalışma grubuna ihtiyacının yarısı kadar besin verildi. Değerlendirme 21 günlük fetüslerde, 3, 6 ve 16 haftalık yavrularda yapıldı. Böbrek yapısal olarak ağırlık, ışık mikroskopik bulgular, nefron sayısı ve glomerül volümü açısından değerlendirildi. Fonksiyonel değerlendirme için itrah fonksiyonları belirlendi. Böbrek fetüsler ve 3 haftalıklarda yapısal olarak, 6 ve 16 haftalıklarda yapısal ve fonksiyonel olarak değerlendirildi. Serum leptin düzeyleri 3, 6 ve 16 haftalık, direkt kan basıncı ve böbrek kan akımı (BKA) 16 haftalık yavrularda ölçüldü.

Bulgular : Besin kısıtlaması yapılan çalışma grubunda tüm yaş gruplarında böbrek ağırlığı kontrole oranla düşüktü. İUBG'li grupta fetüslerde ve 16 haftalıklarda nefron sayısı anlamlı olarak düşüktü. İUBG'li yavrularda BKA azalmış iken kan basıncında bir değişiklik saptanmadı. Altı haftalıklarda GFR daha yüksek olma eğilimindeydi. On altı haftalıklarda ise GFR kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktü. İdrar akım hızı, Na, K ve Mg itrahi 16 haftalıklarda kontrol grubundan düşük bulundu. Bu grupta protein itrahi daha yüksekti. Üç haftalıklarda leptin

düzeyleri İUBG'lilerde çok önemli oranda yüksekti. Leptin düzeyinde altı haftalık dişilerde kontrollerden yaklaşık % 40'lık bir artış söz konusu idi. Çalışma grubu büyümeyi yakalamakla birlikte 6. ve 16. haftalarda özellikle dişilerin yem tüketimi kontrollerden daha azdı. Tüm yaş gruplarında leptin düzeyleri ile fraksiyonel böbrek ağırlığı arasında ters ilişki saptandı. Leptin düzeyleri ile 6 haftalıklarda idrar miktarı, 16 haftalıklarda kan basınçları, idrar miktarı, kreatinin itrahi, sodyum ve potasyum itrahları arasında anlamlı doğru orantı saptandı.

Sonuç : İUBG oluşturulan ratlarda hiperleptinemi sıvı ve sodyum dengesinin korunmasında fizyolojik role sahip gibi görünmektedir. Bununla birlikte endojen leptin artışı bu hayvanlarda gelişen hipertansiyona katkıda bulunuyor olabilir.

Anahtar kelimeler : Böbrek, İUBG, kan basıncı, leptin, rat

**EVALUATION OF THE RENAL HEMODYNAMIC
CHANGES IN RATS WITH INTRAUTERINE GROWTH
RETARDATION AND ITS CORRELATION TO SERUM
LEPTIN LEVEL**

ABSTRACT

Aim: The purpose of the study was to determine the effect of experimental intrauterine growth retardation on the structure and function of the kidney and whether serum leptin level was associated with these changes.

Materials and Methods: After feeding with standard diet for 7 days pregnant rats divided into 2 groups in the 8th day. While the control group continued to feed with normal diet during pregnancy, the study group fed with only half of normal needs. Evaluations were performed in fetuses at day 21 and 3, 6, 16 weeks of age in offsprings. The kidney was investigated according to weight, light microscopy findings, nephron number and glomerular volume as structural. Renal excretory function was determined for functional evaluation. While fetuses and 3 weeks old rat

kidneys were investigated as structural, 6 and 16 weeks old rat kidneys also investigated as functional and structural. Serum leptin levels were measured at 3, 6, 16 weeks of age, direct blood pressure and renal blood flow were measured at 16 week of age.

Results: In the food-restricted groups, renal weight was lower than the control groups for all ages. In IUGR group, nephron number was found to be lower in fetuses and 16 week of age. Renal blood flow was found to be lower in the IUGR group but blood pressure was normal. GFR tends to be higher at 6-week old rats than the control group. The 16-week of age IUGR offsprings GFR was significantly less than in the control rats. Urine flow rate, Na, K and Mg excretion were lower in the 16-week group compared to control but protein excretion was higher. The IUGR rats had significantly elevated serum leptin levels at 3 week of age. The leptin levels in 6 week of age females were increased higher almost 40 % than controls. Although the study groups caught up growth female rats had lower food consumption than control at 6 and 16 week old. For all ages there was a negative correlation between with leptin levels and fractional kidney weight. Leptin level and urine volume were correlated in the 6-week old rat group. There were positive correlations between leptin and blood pressure, excretions creatinin, Na and K at 16-week old rats.

Conclusion: Hyperleptinemia may have a physiologic role on fluid and Na balance in the rats developed IUGR. In addition endogen leptin increase may contribute to hypertension in these rats.

Key words: Blood pressure, IUGR, kidney, leptin, rat

GİRİŞ VE AMAÇ

İntrauterin büyüme geriliği (İUBG) çocukluk ve erişkin dönemde birçok sorunlara yol açmaktadır. Epidemiyolojik ve deneysel deliller İUBG'nin erişkin dönemde kardiyovasküler, metabolik ve diğer kronik hastalıklara zemin hazırladığını göstermektedir (1, 2, 3). Epidemiyolojik çalışmalarda İUBG'nin hayatın ileri dönemlerinde hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, tip 2 diabet, astım ve osteoporoz riskini arttırdığı gösterilmiştir (4). Hayvan modellerinde, annenin gebelik sırasında sınırlı miktarda besinle beslenmesinin yavruların ileri yaşamlarında hipertansiyon geliştirdiği gösterilmiştir (5, 6, 7). İUBG ile doğan yavrularda erişkin dönemde gelişen hipertansiyon; hipotalamus-hipofiz aksındaki bozukluklar, sempatik sinir sistemi ve renin-aldosteron sisteminin aktivasyonuna bağlanmaktadır (8, 9). Normal şartlarda böbrek gelişimi gebeliğin son evresinde tamamlanır. Bu dönemde büyümeyi etkileyen faktörler böbrek gelişimini de bozar. Doğumda az olan renal rezerv hayatın ileri dönemlerinde tamamlanamaz. Sonuç olarak erişkin yaşlara ulaşıldığında ilerleyici böbrek hastalığı ve esansiyel hipertansiyon gelişme riski artar. İUBG ile doğan bebeklerde nefron sayısının az olduğu ve glomerül volümünün arttığı gösterilmiştir (10).

Leptin başlıca beyaz yağ dokusunda üretilen ve vücut ağırlığını düzenleyen bir hormondur. Çocuklarda leptin konsantrasyonları erişkinlerde olduğu gibi vücut ağırlığı ve yağ dokusu miktarı ile doğru orantılıdır (11). Bununla birlikte yağ dokusu dikkate alındığında çocuklarda leptin konsantrasyonlarının erişkinlere göre rölatif

olarak daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu durum çocukların dinamik enerji ihtiyaçlarını karşılamak üzere rölâtif bir leptin direncine bağlanmaktadır. Leptin 18. gebelik haftasından itibaren fetal kord kanında tesbit edilebilmekte olup; konsantrasyonları fetüsün ve yenidoğanın yağ dokusu miktarı ile ilişkilidir. Dolayısı ile gebelik yaşına göre küçük (small for gestationel age, SGA) yenidoğanlarda leptin konsantrasyonları düşüktür. Bununla birlikte İUBG olan bebeklerin büyümesinin hızlı olduğu ilk yılda vücut kitle indeksinden (VKİ) bağımsız olarak leptin konsantrasyonlarının yüksek olduğu gösterilmiştir (12).

Deneyssel olarak intrauterin beslenme yetersizliği yapılarak oluşturulmuş İUBG'nin böbreğin yapısal ve fonksiyonel özelliklerine etkisinin ve bu etkilerle serum leptin düzeyleri arasında ilişki olup olmadığının gösterilmesi amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

İNTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ

Normal fetal büyüme embriyonun hücre çoğalması, organizasyonu ve ayrışması ile farklı organ sistemlerinin hem büyümesi hem de olgunlaşmasını kapsar. Bu süreç embriyonun genetik profili, maternal-plasental-fetal ünite, gelişen fetüse yeterli besin ve oksijen desteği ve bebek ve annenin hormonal dengesine bağlıdır (13, 14).

Düşük doğum ağırlığı (<2500gr) (DDA) ve SGA perinatal mortalite, kısa ve uzun dönem çocukluk morbidite ve mortalitesi ve hayatın daha ileri dönemlerinde kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların oranında artış ile birlikte. Dolayısıyla büyümenin engellenmesi ve DDA çok büyük klinik ve ekonomik öneme sahiptir. Etiyolojinin anlaşılması önlenmesine yönelik ilk adımdır (13).

İntrauterin büyüme geriliği fetal büyüme hızının genetik ve çevresel etkiler nedeniyle azalması ve fetüsün genetik büyüme potansiyeline ulaşamamasıdır (15). Gelişmekte olan ülkelerde İUBG tüm doğumların % 11'ini oluşturmaktadır (16). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2003 verilerine göre Türkiye'deki tüm doğumların %8 'ini DDA'lı bebekler oluşturmaktadır (17). Kayseri'de DDA 2005 yılında % 15.1 olarak saptanmıştır (18).

Gebelik yaşına göre küçük olma klasik olarak doğum ağırlığının gebelik yaşına göre topluma özgü ağırlık eğrilerinde 10. persantilin veya ortalamanın 2 standart sapma (SD) altında olması olarak tanımlanır (19).

İUBG terimi çoğu kez SGA ile eş anlamlı kullanılır. Anlam olarak , İUBG veya fetal büyüme kısıtlanması ile SGA birbiriyle ilişkili fakat aynı değildir (13). İUBG çoğu zaman kliniğe SGA olarak yansımakla birlikte SGA olması da zorunlu değildir (20) . Örneğin daha önceden iri bebek doğurmuş olan bir anne 2.gebeliğinde preeklampsi olsa ve bu bebek normal ağırlıkta doğsa bile intrauterin büyümesi kısıtlanmıştır (21). İUBG’de mutlak büyüklükten ziyade büyüme persantilindeki sapma daha önemlidir. Örneğin bir bebeğin karın çevresi 28. gebelik haftasında 90. persantildeyken 36. gebelik haftasında 50. persantile düşse diğer bir bebeğin ise karın çevresi tüm gebelik süresince 5. persantilde seyretse birinci bebek İUBG olarak, ikinci bebek ise SGA olarak tanımlanır (22).

İUBG tipleri

İUBG simetrik ve asimetric olarak ikiye ayrılır. Simetrik İUBG gebelik yaşına göre boy, ağırlık ve baş çevresinde orantılı azalma ile karakterizedir ve genellikle erken gebelikte oluşur. Asimetric İUBG’de baş çevresi gebelik yaşına uygun iken boy ve ağırlık gebelik yaşına uygun değildir. Dolayısıyla; İUBG olan bebeklerin ağırlık, boy ve baş çevresi ölçümlerinin değerlendirilmesi büyüme geriliğine yol açan nedenlerin zamanına ilişkin fikir verir (15). Simetrik İUBG gebeliğin erken dönemlerinde başlayan beslenme yetersizliğinin; asimetric İUBG ise gebeliğin geç dönemlerinde oluşan beslenme yetersizliğinin göstergesidir (23). Genel olarak bebeğe ait faktörler simetrik İUBG’ne yol açarken, plasental ve maternal faktörler asimetric İUBG’ne yol açar (24, 25).

Simetrik (orantılı) tip İUBG’de fetal büyüme hücre hiperplazisinin hakim olduğu gebeliğin erken dönemlerinde etkilenmiş olup, ağırlık, boy ve baş çevresi orantılı olarak küçüktür. Fetal büyümenin etkilenmesi hücre bölünme ve büyümesini sınırlandırarak bütün dokularda hücre sayısının azalması ile sonuçlanır. İUBG olan bebeklerin yaklaşık %20-30’u bu gruba girer ve doğumdan sonra büyüme yakalamaları pek olası değildir. (13, 15, 24).

Asimetrik (orantısız) tipte ise göreceli olarak baş çevresi normalken boyları bir miktar kısa, vücut ağırlıkları gebelik yaşına göre belirgin düşüktür. İUBG'nin en sık görülen bu tipinde etkilenme hücre hipertrofisi, ağırlık artışı ve somatik organ büyümesinin gerçekleştiği gebeliğin son döneminde olmaktadır. Asimetrik tipte büyüme geriliği fetüsün oksijen ve/ veya madde temininin bozulması sonucudur. Organlar çeşitli derecelerde etkilenmesine rağmen beyin ve iskelet büyümesi genellikle etkilenmediğinden doğumdan sonra çoğunlukla büyümeyi yakalarlar (13, 15, 24, 25).

Risk Faktörleri

1. Annenin beslenmesi: Çok sayıda genetik ve çevresel faktör İUBG'ye neden olabilmektedir. Genetik yapı intrauterin büyüme potansiyelinde önemli rol oynamasına rağmen fetal büyümenin en önemli belirleyicisinin intrauterin çevre olduğunu gösteren veriler giderek artmaktadır (3).

Doğum ağırlığı üzerinde çevresel ve genetik faktörün ilişkisini belirlemek için ovum vericileri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Brooks ve ark. (26) doğum ağırlığı üzerinde taşıyıcı anne ve ovum vericisinin etkisini gözden geçirmek için 62 vaka üzerinde çalışma yapmışlardır. Bebeğin doğum ağırlığı ile taşıyıcı annenin ağırlığı arasında anlamlı ilişki tespit ederken, bebeğin doğum ağırlığı ile ovum vericisinin ağırlığı arasında bir ilişki saptamamışlardır. Bu durum doğum ağırlığında genetikten ziyade intrauterin ortamın daha önemli olduğunu göstermiştir.

İntrauterin çevresel faktörler arasında, beslenme en kritik rolü oynar. Gebelik süresince annenin yetersiz beslenmesi hayvan ve insanlarda fetal ve plasental büyümeyi azaltmaktadır. Fetal büyüme periimplantasyon döneminde ve plasentanın hızlı gelişim döneminde annenin diyetteki besin eksikliğinden çok etkilenmektedir (3).

Gebe kalma sırasında annenin beslenme durumunun kötü olması ve gebelik süresince annenin yetersiz beslenmesinin İUBG ile sonuçlanabildiğine dair birçok retrospektif ve prospektif delil vardır. İlk kez 1923'de Davis (27) gebelik süresince

ağırlık artışının annenin beslenme durumunun göstergesi olabileceğini ve beslenmenin de fetal büyümeyi etkilediğini bildirmiştir. Üçüncü dünya ülkelerinde doğurganlık yaşındaki kadınlardaki ağır malnütrisyon İUBG ile sonuçlanmaktadır. Açlığın doğum ağırlığı üzerindeki olumsuz etkisi son trimesterde en belirgindir (28). Nitekim Stein ve ark. (29) 1944-1945 yıllarındaki Hollanda kış kıtlığına gebeliğin farklı trimesterlerinde maruz kalan annelerin bebeklerinin doğum ağırlıklarını kontrol ile karşılaştırdıklarında doğum ağırlığının sadece geç gebelikteki açlıktan etkilendiğini görmüşlerdir .

Gebelikte tavsiye edilen kalenin sadece % 50'si alındığında İUBG sıklığının 10 kat arttığı görülmüştür (25). Ağır malnütre kadınların ve dolayısıyla SGA sıklığının da fazla olduğu gelişmekte olan ülkelerde gebelikte ilave besin desteği ile doğum ağırlığı artırılabilir (30) .

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 (28).

Gebeye yüksek proteinli diyet verilmesi de fetal büyümede gecikmeyle sonuçlanmaktadır (25). Çalışmalar maternal fazla beslenmenin rat, domuz ve koyunlarda fetal ve plasental büyüme geriliğine neden olduğunu, fetal ve neonatal mortaliteyi arttırdığını göstermektedir. İnsanlarda da benzer sonuçlar görülmüştür (3).

Sonuç olarak; fetusun programlanmasında en önemli etkinin annenin beslenme durumu olduğu geniş bir şekilde kabul görmektedir (4).

2. Prematürite : İUBG prematür doğan bebekler için bir sorun olup; mortalite ve morbidite artışı ile birlikte (13).

3. Çoğul gebelik : Çoğul gebelikten doğan yenidoğanlar tekil doğumlardan doğan bebeklerden genellikle daha küçüktür. İkiz gebeliklerde monokoryonik ikiz

bebekler (%46), dikoryonik (%26) olanlardan iki kat daha fazla İUBG'ne sahiptirler. Fetüs sayısı arttıkça İUBG riski de artmaktadır (13).

4. Sigara : Sigara tüketimi İUBG için önemli bir etyolojik faktördür. Aktif sigara içen annelerin bebeklerinde ortalama doğum ağırlığı daha düşükken, bu azalma gebeliğini öğrendiğinde sigarayı bırakan annelerin bebeklerinde sınırdadır. Yine sigara içen annelerin bebeklerinde baş çevresi daha küçük kalmaktadır (13).

5. Adölesan gebelikler : Çok genç annelerin bebeklerinde iki kat fazla prematür doğum (%21.3) ve DDA (%12.6) oranları söz konusudur. Gebe kalan adölesanların birçoğunda yetersiz beslenme ve uygun olmayan sosyo-ekonomik düzey söz konusu olup; yüksek İUBG oranına katkı artmaktadır (13).

6. Madde bağımlılığı : Gebe kadınların alkol ve ilaç alışkanlıkları gelişen embriyo ve fetüs için zararlı olup, büyük kısmında İUBG'ye neden olur (13).

7. Gebelikler arası süre : Gebelikler arasındaki sürenin kısa olması kötü perinatal gidişle birlikte. Gebelikler arası sürenin 12 aydan daha kısa olması DDA ve preterm doğum riskini arttırmaktadır. Gebelikler arasındaki süre 6 ayın altında olduğunda ise çok düşük doğum ağırlığı (<1500gr) riski % 50-80 iken, ileri derecede preterm doğum (<32 hafta) riski %30-90'dır (13).

8. Yüksek irtifa: Yüksek irtifada (2744-3100m) preterm doğumdan ziyade İUBG nedeniyle doğum ağırlıkları düşüktür. Buna karşılık 3110-4329m.'de arteriyel oksijen saturasyonu bebeğin doğum ağırlığı ile doğru orantılıdır (13).

9. Konjenital infeksiyonlar : Rubella, sitomegalovirüs ve herpesvirüs infeksiyonları sık İUBG nedenidir (13).

10. Genetik ve kromozomal faktörler: İUBG'li yenidoğanlarda kromozom bozuklukları % 7 oranında görülebilir, ki bu değer gebelik yaşına göre normal (AGA) bebeklerden 10 kat fazladır. İnsan genomunda birçok gen normal embriyonik ve fetal büyümede ve anormal büyüme ve gelişmede önemli rol oynar (13).

11. Trombofili: Antifosfolipid sendromu gibi bazı hastalıklarla birlikte olan hiperkoagülabilité durumudur. Ciddi preeklampsi, plasenta ayrılması, fetal büyüme geriliği ve ölü doğum gibi gebelik komplikasyonları intervillöz veya spiral arter trombozu ve plasental perfüzyon bozukluğu sonucudur (13).

12. Preeklampsi ve eklampsi: Preeklampsi ve fetal büyüme geriliği plasental yataktaki trofoblast invazyonunun bozulması ile bağlantılıdır. Gebelikte endovasküler trofoblast tarafından implantasyon yerinde spiral arteryol oklüzyonu ve distal spiral arteriyoldeki anatomik erozyon uterusu kan akımını bozar. Spiral arteriyollerin interstisyel invazyonundaki yetersizlik lokal anjiogenik ve sistemik kardiyovasküler adaptasyon sinyal yetersizliğine neden olur (13).

İUBG'nin sonuçları

İUBG çocukluk ve erişkin döneminde birçok sorunlara yol açar. İUBG sakatlığın olmadığı ölü doğumların yaklaşık %50'sinden sorumludur. Yaşayan İUBG'li bebeklerde yenidoğan dönemi boyunca nörolojik, solunum, intestinal ve dolaşım sistemi hastalıkları için risk sıklıkla artmıştır (3). Bir kohort değerlendirmede 8719 bebeği içeren bir grupta ölü doğum riski, fetal distres, neonatal hipoglisemi, polisitemi, ciddi solunum yetmezliği, APGAR skorunda düşüklük, hastanede ölüm insidansının İUBG'nin derecesi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (31).

İUBG olan bebeklerde erken ve geç dönemde çok çeşitli sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Erken dönem sorunlar tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. İUBG'nde erken dönemdeki sorunlar (15, 28)

Ölü doğum
Asfiksi
Mekonyum aspirasyonu
Persistan pulmoner hipertansiyon
Hipoglisemi
Hiperglisemi
Hiperkalsemi
Hipotermi
Polisitemi
Doğumsal anomali

İUBG çocukluk döneminde kan basıncında, kolesterol metabolizmasında, insülin cevabında, ayrıca diğer metabolik-endokrin, immün ve nörolojik fonksiyonlarda bozukluklara yol açabilmektedir (16, 32, 33).

Fetal programlanma ve İUBG'nin erişkin dönemdeki sonuçları

Erişkin hastalıkların fetal orijini hipotezi ilk kez Barker ve ark. (34) tarafından 1986 yılında ortaya atılmıştır. Bu hipotez çevresel faktörlerin, özellikle beslenmenin erken ölüm ve erişkin yaşamdaki metabolik ve kardiyovasküler hastalıkların erken başlangıcı için programlanmada rol aldığını ifade etmektedir. Dolayısıyla bu hipoteze göre intrauterin çevredeki değişiklikler fetal genomu etkilemekte ve ileri yaşlarda sonuçları ortaya çıkabilmektedir. Bu fenomen erişkin hastalıkların fetal orijini teorisine yol açan fetal programlanma olarak ifade edilmektedir. Fetüsün beslenmesi ve endokrin durumdaki değişiklikler kişinin metabolizma, fizyoloji ve yapısında kalıcı gelişimsel adaptasyonla sonuçlanabilmektedir. Dolayısıyla kişi erişkin hayatta metabolik, endokrin ve kardiyovasküler hastalıklara eğilimli hale gelmektedir (3). Nitekim epidemiyolojik ve deneysel deliller İUBG'nin erişkin dönemde kardiyovasküler, metabolik ve diğer kronik hastalıklara zemin hazırladığını göstermektedir (Tablo 2) (2, 3) .

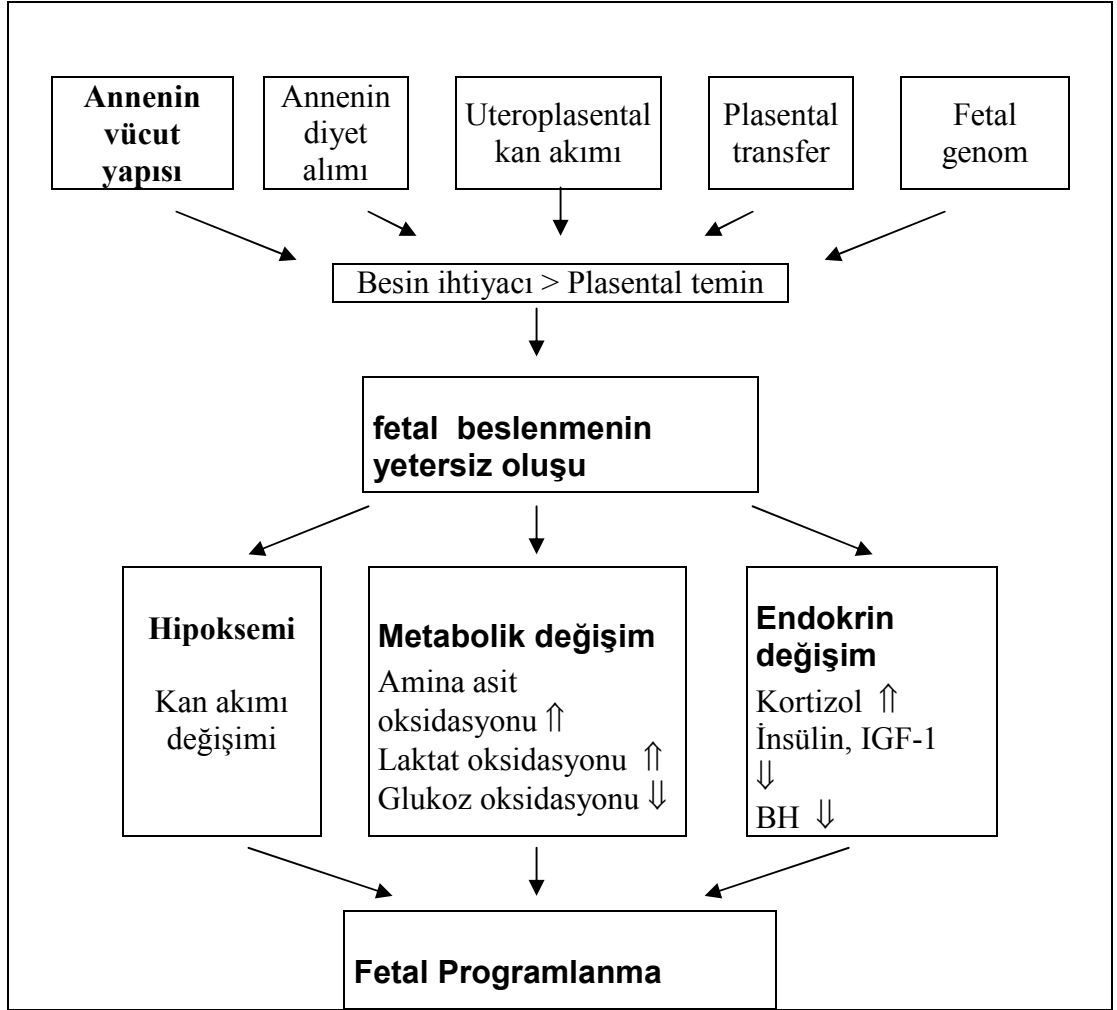
Tablo2. İUBG'nin uzun dönem sonuçları (3)

<p>Hormonal değişiklikler</p> <p>Glukokortikoid ve renin seviyesinde artış</p> <p>İnsülin, büyüme hormonu (BH), IGF-1 ve tiroid homonları seviyesinde azalma</p> <p>Metabolik değişiklikler</p> <p>İnsülin direnci, β hücre disfonksiyonu, glukoz intoleransı</p> <p>Dislipidemi, bozulmuş enerji homeostazı, obezite</p> <p>Tip II diyabet, oksidatif stres</p> <p>Mitokondriyal disfonksiyon</p> <p>Organ disfonksiyonu ve anormal gelişim</p> <p>Testis, over, beyin, kalp, iskelet kasları,</p> <p>Karaciğer, timus, ince barsak, meme dokusu</p> <p>Kardiyovasküler bozukluklar</p> <p>Koroner kalp hastalığı, hipertansiyon</p> <p>İnme, ateroskleroz</p>
--

Düşük doğum ağırlığı erişkin dönemdeki hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, glukoz intoleransı, insülin direnci, tip 2 diyabet, hiperlipidemi, hiperkortizolemi, obezite, obstrüktif akciğer hastalığı, böbrek yetmezliği ve üreme bozuklukları ile ilişkili bulunmuştur. Bu birliktelik farklı yaş, cinsiyet ve etnik gruplarda gösterilmiştir (2).

Hollanda'da 1944-1945 yıllarında yaşanan kış kıtlığına intrauterin dönemde maruz kalan kişilerin erişkin yaşlarında insülin direnci, damar hastalıkları, morbidite ve mortalitelerinde artış tespit edilmiştir. Fetüs yetersiz beslenmeye metabolik, kan akımı, büyümeyi kontrol eden plasental ve fetal hormon üretimi değişiklikleri ile adapte olur (Şekil 1). Bu adaptasyon sürecinde amino asit ve laktat oksidasyonu artarken glukoz oksidasyonu azalır. Kan akımı beyin gibi önemli organları koruyacak şekilde yeniden düzenlenir. Fetal insülin ve insülin benzeri faktörlerin (IGF)

büyümenin düzenlemesinde temel rol oynadığı düşünülmektedir ve bunlar fetal beslenmedeki değişikliğe hızlı bir şekilde yanıt verir. Eğer annenin besin alımı azalrsa fetal insülin, IGF ve glukoz konsantrasyonu düşer. Sonuçta fetal büyüme hızı azalır. Gebeliğin sonuna doğru fetal büyüme için BH-IGF aksı ön plana geçer. Yetersiz beslenme fetal büyümeyi kontrol eden hormonların seviyelerinde düşüşe yol açarken kortizol seviyesini arttırmaktadır (35).



Şekil 1. Yetersiz beslenmeye fetüsün adaptasyonu (35)

Barker (36) fetal yetersiz beslenmenin meydana geldiği trimestere göre etkilenen doku ve organların farklı olduğu fikrini öne sürmüştür. Barker'e göre 1. trimesterdeki olaylar, hematolojik problemler ve hipertansiyona, 2. trimesterdeki olaylar koroner kalp hastalıklarına, insülin direnci veya eksikliğine, 3. trimesterdeki olaylar ise koroner kalp hastalığı ve tromboza yol açmaktadır. Nitekim

epidemiyolojik veriler intrauterin büyümenin belirli modelinin spesifik erişkin hastalığı ile ilgili olabileceğini göstermiştir (2). İUBG'nin geliştiği zamana bağlı olarak metabolik sendrom parametrelerinde farklı riskler ortaya çıkmaktadır. Simetrik İUBG olanlarda hayatın geç döneminde arteriyal hipertansiyon riski daha fazla iken asimetrik İUBG olanlarda glukoz intoleransı, tip 2 diyabet gelişme riski daha yüksektir (13). Ayrıca simetrik İUBG olanlarda boy kısalığı riski daha fazla olmaktadır (37).

Intrauterin büyüme geriliği ve kardiyovasküler hastalık (KVH)

Mevcut veriler erişkinlerde kardiyovasküler hastalıkların obezite ve İUBG ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Osmond ve ark. (38) doğum ağırlıkları ortalamasının altında olup da birinci yılında ağırlıkları ortalamasının üstüne çıkmış olan kadınlarda KVH ölüm riskinin arttığını rapor etmişlerdir. Erkeklerde ise KVH'dan ölüm oranının doğum ağırlığı düşük ve bir yılın sonunda da halen düşük kalanlarda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

İsviçre'de 1915-1929 yıllarında doğmuş kadın ve erkekleri içeren kohort çalışması fetal büyüme hızının azalması ve iskemik kalp hastalığından ölüm arasındaki yakın ilişkinin en kuvvetli delilini sağlamaktadır (39). Stein ve ark. (40) tarafından yapılan bir başka çalışmada da düşük doğum ağırlığı, doğumdaki boy kısalığı ve baş çevresinin küçük olması ile KVH artışı arasında ilişki bulunmuştur. Ayrıca SGA doğup hızlı büyüyen çocuklarda kardiyovasküler risk faktörlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (1).

Intrauterin büyüme geriliği ve lipidler

Erişkinlerde doğum ağırlığı ve kan kolesterol seviyesi arasındaki ters ilişki fetal beslenmenin önemini gösteren fetal orijin hipotezini desteklemektedir (1). Barker ve ark. (41) doğumda karın çevresi küçüklüğü ile erişkin dönemde apolipoprotein B, total ve LDL kolesterol seviyesinde artış arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte bu konudaki veriler çelişkilidir. Tenhola ve ark. (42) SGA hikayesi olan adolesanlarla AGA hikayesi olanları karşılaştırdıkları

çalışmalarında SGA'ların % 47.3'ünde serum total kolesterol düzeyini yüksek bulmuşlardır. Diğer taraftan Huxley ve ark. (43) yaptıkları bir metaanalizde İUBG ve metabolik yeniden programlanmanın kolesterol seviyesini etkilemediği sonucunu çıkarmışlardır.

İntrauterin büyüme geriliği ve kan basıncı

Düşük doğum ağırlığı ile çocukluk ve erişkin döneminde artmış kan basıncı arasındaki ilişki tüm dünyada değişik çalışmalarda gösterilmiştir (44, 35). Sistolik kan basıncındaki farklılığın doğum ağırlığındaki 1 kg fark için yaklaşık 3,5 mmHg olduğu bildirilmektedir. DDA olan çocuklarda artmış kan basıncı prematürelikten ziyade fetal büyümenin kısıtlanması sonrası oluşan SGA doğum ile ilişkilendirilmektedir (35).

Çok sayıda deneysel veri İUBG ile erişkin yaşta gelişen kan basıncı yüksekliği arasındaki doğrudan ilişkiyi ortaya koymaktadır. Ratlarda implantasyon öncesinde annenin yetersiz beslenmesi yavrularda hipertansiyonla sonuçlanmıştır (45). Gopalokrishnan ve ark.'nın (46) koyunlarda yaptıkları bir çalışmada intrauterin dönemde kalori kısıtlamasına maruz kalan yavruların 3 yaşına geldiklerinde kontrole göre daha yüksek kan basıncı ve kalp hızına sahip oldukları gösterildi. Bu çalışmada norepinefrin ile kan basıncı artışına kalp hızında azalma şeklinde cevap ortaya çıkmış olup; bu da gebeliğin erken dönemindeki yetersiz beslenmenin kardiyovasküler sistemin programlanmasını değiştirdiğinin göstergesi olarak kabul edilmiştir.

İntrauterin büyüme geriliği ve insülin direnci ve diyabet

İUBG ile doğan bebeklerde çocukluk ve erişkin dönemde insülin direnci geliştiği değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Fetal ve bebeklikteki büyüme ile yaşlılıkta bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet arasında birliktelik vardır. Leger ve ark. (47) yaptıkları çalışmada İUBG ile doğan genç erişkinlerde (20 yaşında) dislipidemi veya hipertansiyon olmaksızın insülin direnci geliştiğini gösterdiler. Fetus intrauterin azalmış besin desteğine kendi büyümesini kısıtlayarak uyum sağlar. Özellikle IGF-1 seviyesi azaldığında bu durum belirgindir. Kalp, beyin

ve adrenal bezler gibi vital organlar artan kan akımı ile korunur. Doğumdan sonra infant göreceli insülin ve BH direnç durumunu korur ve batı diyeti ile beslendiğinde tip 2 diyabet gelişmesi için büyük risk taşımaktadır (16). Birçok çalışma doğum ağırlığı ile bozulmuş glukoz toleransı arasında negatif ilişki olduğunu göstermiştir (10). Hertfordshire’de yapılan bir çalışmada düşük doğum ağırlığı ve / veya ponderal index (Pİ) ile erişkin dönemdeki bozulmuş glukoz toleransı / tip 2 diyabet ilişkili bulunmuştur (48). Başka bir çalışmada ise 60 yaşındaki Uppsala erkeklerinde diyabet sıklığı düşük Pİ ile düşük doğum ağırlığına göre daha güçlü birliktelik göstermiştir (49).

Gluckman ve Harding (50) İUBG olan çocuklar ve prepubertal kısa çocuklardan oluşan kontrol çocuklarda intravenöz glukoz tolerans testi ve tolbutamid yükleme testi yapmışlar ve erişkinler gibi İUBG ile doğan çocuklarda da metabolik sendrom (hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet) gelişebileceğini göstermişlerdir. Metabolik sendromun kadın ve erkeklerde prevalansı doğum ağırlığının artışı ile düşer. Anneleri 2. ve 3. trimesterde 1944-1945 Hollanda kış kıtlığına maruz kalanlarda bozulmuş glukoz toleransı daha fazlaydı. Erken gebelik döneminde maruz kalanlarda ise erişkin olduklarında obezite oranı artmıştı (10).

İntrauterin büyüme geriliği ve adrenal fonksiyon

İUBG ile uzun süreli endokrin-metabolik bozukluklar arasındaki ilişkinin altında yatan olası mekanizmalardan biri fetal hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) aksın yeniden programlanmasıdır (24). Salisbury’de yapılan bir çalışmada SGA doğmuş 9 yaşındaki çocuklarda idrar adrenal androjen ve glukokortikoid metabolitlerinin itrahında artış gösterilmiştir. Bunun da HPA aksının programlandığının delili olduğu düşünülmüştür (51).

Koyunlarda perikonsepsiyonal dönemde annenin yetersiz beslenmesinin gebeliğin ilerleyen döneminde fetüste HPA aksının erken aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (52). Benzer şekilde Levitt ve ark. (53) DDA’lı doğan bir grup erkeğin HPA aksının aktivitesinde artış olduğunu göstermişlerdir.

Pruessner ve ark. (54) doğum ağırlığı, plazma kortizol konsantrasyonu ve erişkindeki metabolik sendrom komponentleri arasında ilişki olduğunu bulmuşlardır. Kortizol seviyesi doğum ağırlığı ile zıt ilişki gösteriyordu. Ayrıca kortizol seviyesi sistolik kan basıncı ve insülin direnci ile de ilişkili bulundu. Cianfarani ve ark. (55) kortizol seviyesinin doğum ağırlığı ve doğum boyu ile zıt ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca postnatal büyümeyi yakalayamamış SGA'lı çocuklarda kortizol seviyesi büyümeyi yakalamış olanlardan anlamlı olarak yüksekti. Bu bulgular prenatal ve postnatal büyümenin HPA aksının yeniden programlanmasından etkilenebileceğini göstermektedir.

İntrauterin büyüme geriliği ve nörolojik-psikiyatrik problemler

İUBG ile doğan çocuklarda hiperaktivite, dikkat eksikliği, sakarlık ve okul başarısızlığını içeren hafif nörolojik bulgular yüksek oranda görülmekle birlikte ailenin sosyoekonomik düzeyi dikkate alındığında aradaki ilişki daha zayıf olarak saptanır. İUBG'li bebeklerde görme ve işitme genellikle iyi korunmuştur (20, 25, 32). Hipoksik iskemik hasarlı veya beyin gelişimi etkilenmiş İUBG'li çocuklar hariç tutulursa İUBG'nin adolesan veya erişkinde mental performans üzerine etkisinin çok az olduğu veya hiç olmadığı söylenebilir (25, 33).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar ağır fetal yetersiz beslenmeye maruz kalma ile depresyon, şizofreni, intihar girişimi gibi psikiyatrik hastalıklar arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Thompson ve ark. (56) yaptıkları kohort çalışmasında erkeklerde DDA ile erişkin yaşamda depresyon riski arasında ilişki olduğunu gösterirken, Gale ve Martyn (57) ise kadınlarda DDA ile erişkin yaşamda depresyon riski arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. Bu gözlemler erişkin hastalıkların fetal orijini hipoteziyle uyumludur. İntrauterin yetersiz büyüme nöroendokrin sistemde kalıcı değişikliğe neden olup erişkin dönemde depresyona eğilimi arttırabilmektedir. İUBG oluşturulan hayvan modellerinde beyinde şizofreniyi destekleyen yapısal ve nörokimyasal değişiklikler ve davranış değişiklikleri saptanmıştır (58).

İntrauterin büyüme geriliği ve immunité

İUBG'li bebeklerde immün sistemin etkilendiğine dair veriler de vardır. Ferro-Luzzi ve ark. (59) İUBG'li bebeklerde olgun timositlerde ve immunoglobulin G seviyesinde azalma olduğunu bildirmişlerdir.

İntrauterin büyüme geriliği ve kanser

İUBG'nin yaşamın ileri dönemlerinde endokrin organlarla (meme, testis, over, prostat) ilişkili kanserin görülme sıklığını arttırdığı bildirilmekle birlikte bu birlikteliği gösteren çalışmaların sayısı azdır (44).

İntrauterin büyüme geriliği ve gonad fonksiyonları

İUBG'nin gonad fonksiyonlarını da değişik derecelerde etkilediği bildirilmektedir. SGA doğan adolesan kızlarda prematür pubarş, ovaryan hiperandrojenizm, abartılı adrenarş ve insülin duyarlılığında azalmanın olduğu bildirilmekle birlikte Jaquet ve ark. (60) SGA olarak doğan genç kadınlarda androjen seviyesinin normal olduğunu göstermişlerdir. İbanez ve ark. (61) SGA'lı kızlarda pubertal gelişim hızının arttığını rapor ederken, Sas ve ark. (62) puberte başlangıç yaşı ve süresinin değişmediğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte Ibanez ve ark. (63, 64) adolesan SGA'lı kızlarda uterus ve over büyüklüğünün daha az olduğunu, folikül stimulan hormona over cevabının daha düşük olduğunu göstermişlerdir.

Diğer yandan Cicognani ve ark. (65) erkeklerde DDA ve fertilitenin azalması arasında ilişki olduğunu rapor etmişlerdir. DDA olan adolesan erkeklerde testis fonksiyon bozukluğu olduğunu göstermişlerdir. SGA'lı gençlerde testis volümünün azaldığı, testosteron seviyelerinin düştüğü ve luteinizan hormon seviyelerinin de yükseldiği bildirilmektedir (24).

İntrauterin büyüme geriliği ve böbrek

Annenin yetersiz beslenmesinin bebeğin böbreklerinde kalıcı yapısal değişikliklere yol açabileceği ve bunun da erişkin kalp ve böbrek hastalıklarına eğilimi arttırdığı klinik ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (10).

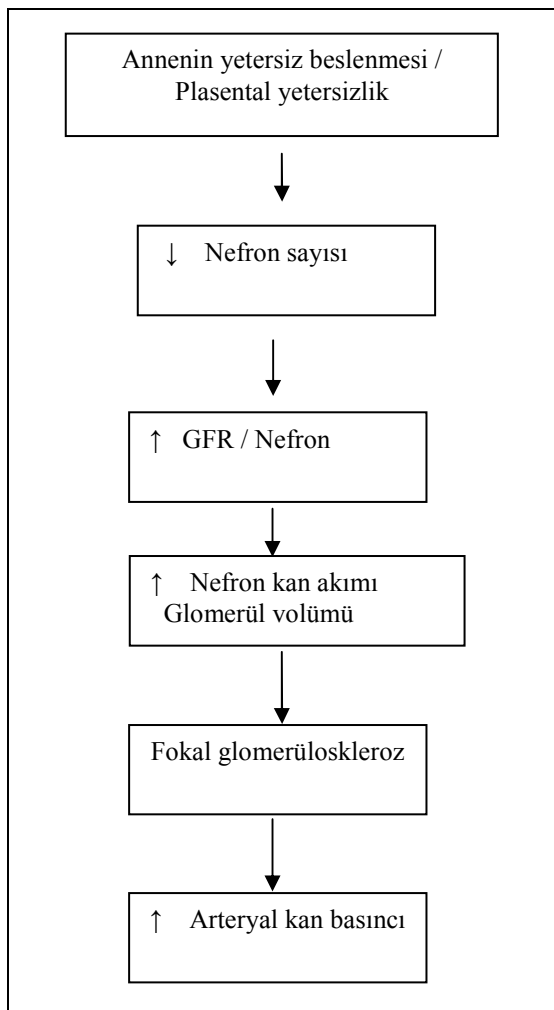
İnsan ve hayvan çalışmaları İUBG'nde böbrek büyüklüğünde ve nefron sayısında azalma olduğunu göstermiştir (35). Fetal ultrasonografi ile SGA bebeklerin 26-34 gebelik haftası kritik döneminde böbrek büyüme hızının azaldığı gösterilmiştir. Ultrasonografik olarak böbreğin ön-arka ve transfer uzunluğunda belirgin azalma bulunmuştur (66).

Brenner ve ark. (67) fetal büyüme geriliğinde nefron sayısının azaldığını gösterdiler. Nefron sayısında azalmayı nefron glomerüler filtrasyon hızında (GFR) artış izlemektedir. Nefronlarda artan basınç giderek fokal glomerüloskleroz gelişimine neden olmaktadır. Skleroz nefron sayısında daha da azalmaya yol açar ve kısır döngü oluşur. Sonuç olarak hipertansiyon ve ilerleyici glomerül hasarı gelişir. Hemodinamik fonksiyonu devam ettirmek için başlangıçta koruyucu olarak başlayan basınç artışı ilerleyici ve geri dönüşümsüz renal hasara neden olur (Şekil 2) .

İntrauterin dönemde %50 besin kısıtlamasına maruz kalan ratlarda nefron sayısında azalma, glomerüllerde büyüme, böbrek fonksiyonunda bozulma ve erken başlangıçlı glomerüloskleroz geliştiği gösterilmiştir (68). Yalnızca protein kısıtlaması da benzer bulgular vermektedir. Nitekim ratlarda %9 proteinli diyet erken postnatal yaşamda nefron sayısında azalma ile sonuçlanmaktadır (69). Protein eksikliğinin oluşma zamanı da renal rezervin programlanmasında önemlidir. Orta ve geç gebelik döneminde protein eksikliği geliştirilen ratlarda böbrekteki yapısal değişiklikler çok daha belirgindir (4). Ratlarda gebelik süresince annede yapılan protein kısıtlaması yavrularda nefron sayısında ve böbrek fonksiyonlarında azalma ve plazma sodyum düzeylerinde artışa neden olmuştur (10). Benzer şekilde ölü doğan İUBG'li fetüslerde normal fetüslere göre nefron sayılarının azaldığı bildirilmiştir (70). Yine başka bir çalışmada infant İUBG'lilerde nefron sayısında azalma ve glomerül volümünde artış gözlenmiştir (71). Deneysel ve klinik

çalışmalardan elde edilen veriler nefron sayısı ve glomerül volümü ile doğum ağırlığı arasında ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (4, 10).

Uzun süren intrauterin yetersiz beslenme büyümenin yavaşlamasına yol açar. Geç gebelik dönemindeki yetersiz beslenme, doğumdan sonra böbrek hücrelerinin bölünmeyi yakalama kapasitesi olmadığından bu dönemde çok hızlı büyüyen böbreğin de büyüme hızında azalmaya neden olur. Böbrek hücrelerinin çoğalmasının azalması hücre sayısında kalıcı azalmaya neden olur (4).



Şekil 2. Nefrogenezde azalma ve hipertansiyon gelişimi (10).

Ratlarda nefrogenez gebeliğin yaklaşık olarak 12. gününde başlar ve doğum sonrası 11. gün civarında tamamlanır (10). Gebe ratta 19. gebelik gününde bilateral uterin ligasyon yapılarak geliştirilen uteroplacental yetersizlik modelinde full-term

fetal böbrekte glomerül sayısında anlamlı azalma meydana geldiği gösterilmiştir (72). Rat, tavşan ve pigletlerdeki uteroplental yetmezlik oluşturulmuş başka çalışmalarda da nefron sayısında azalma ve buna paralel olarak GFR'de düşme gösterilmiştir (73, 74, 75).

İnsanda ise nefrogenez 32-34. haftalarda tamamlanır ve bundan dolayı doğumdaki nefron eksikliği bütün hayat boyunca devam eder. İnsanda doğumdan sonra yeni nefron oluşumu olmadığından nefron sayısı tamamen prenatal faktörler tarafından belirlenir. Büyüme geriliği yapan etki kritik periyotta olduğunda böbrek gelişimi etkilenir. Doğumda azalmış böbrek rezervi kişiyi ilerleyici böbrek hastalığı ve esansiyel hipertansiyona yatkın hale getirir (4, 10).

İntrauterin büyüme geriliği deneysel hayvan modelleri

İUBG'nin patogenezi anlamada hayvan modelleri önemlidir. Aynı zamanda herediter etki olmaksızın İUBG'nin uzun dönem sonuçlarını görebilmeyi sağlar. Kemirgenlerden maymun, koyun ve atlara kadar birçok hayvan model olarak kullanılmıştır. Erişkin dönem sonuçlarının kısa sürede elde edilmesi, moleküler biyoloji ve morfolojiye dayalı tekniklerin kolay uygulanabilmesi nedeniyle bu deneylerin çoğunluğunda rat ve fareler tercih edilmektedir (76). İUBG modelleri; cerrahi (uterin arter ligasyonu), çevresel / besin kısıtlaması ve genetik modeller olarak ayrılabilir (13, 77).

Ratlarda gebeliğin 14. veya 17. gününde unilateral / bilateral uterin arter ligasyonu yapılarak İUBG oluşturulabilmektedir (75, 78).

Çevresel / besin kısıtlaması: Total besin miktarının kısıtlanması, düşük protein modeli, stressin indüklediği İUBG, glukokortikosteroidin indüklediği İUBG ve diyabetik (streptozotosinle indüklenen) modeller vardır. Gebeliğin son haftasında anne ratlar günde 3 kez 45'er dakika transparan plastik silindir içerisinde ışık altında tutulduğunda stres etkisi ile yavrularda İUBG gelişmektedir. Total besin miktarının kısıtlanmasında gebe hayvanın ihtiyacı olan normal diyet miktarından az verilerek diyetteki tüm besinler eşit olarak azaltılır (13, 77). Literatürde tüm gebelik süresince veya gebeliğin bir kısmında % 30, % 50 veya % 70 kısıtlama yapılan modeller vardır

(10). Düşük protein modelinde gebe anneye proteinden fakir izokalorik diyet verilmektedir. Ratların normal diyetlerinde total kalorisinin % 19'unu protein oluşturmaktadır. Bu oran % 12, % 9 ve % 5'e düşürüldüğünde hafif, orta ve ağır protein kısıtlaması yapılmış olmaktadır (10). Diyabet modelinde gebe rata düşük doz streptozotosin verildiğinde yavrularda makrozomi gelişirken yüksek doz verildiğinde ise İUBG gelişmektedir. Ratlara gebeliğin 2. yarısında yüksek doz kortizon verildiğinde de ağır İUBG meydana gelmektedir (77). Ratlarda İUBG geliştirmenin diğer bir yöntemi de tuzdan fakir diyet vermektir. Normal diyetle sodyumun oranı % 0.2'dir. Ratlar gebeliğin son haftası süresince % 0.03 oranında sodyum içeren diyetle beslendiklerinde yavruları İUBG'li olmaktadır (79).

LEPTİN

Zhang ve ark. (80) tarafından 1994 yılında keşfedilen leptin, 167 aminoasitten oluşan, 16 kDA ağırlığında polipeptid bir hormondur. Yunanca ince anlamına gelen leptos kelimesinden türetilmiştir (81). Leptin tümör nekroz faktörü α (TNF α), interlökin 6, lökemi inhibitör faktör, granülosit stimüle edici faktör gibi sitokin ailesine ait proteinler ile yapısal benzerlik gösterir, bu nedenle sitokin benzeri madde olarak da tanımlanır (82). Vücutta başlıca yağ dokusunda sentezlenmekle birlikte plasenta, mide epiteli, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir (81, 83, 84). İnsanda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan ob/ob geninde kodlanmaktadır. İlk defa ob/ob mutant farelerde bir mutojenik gen ürünü olarak belirlenmiştir (81). Serbest ve proteine bağlı (%50) olarak 2 formu bulunan leptinin etkilerinden serbest formunun sorumlu olduğu düşünülmektedir (81, 83). Leptin genel olarak böbrekten atılır. Ratlarda renal eliminasyon glomerüler filtrayondan ziyade leptinin renal dokulara uptake ile olmaktadır (83).

Leptin reseptörleri (Ob-R)

Leptin reseptörlerinin 6 izoformu bulunmaktadır. Hepsinde genel bir ekstrasellüler leptin bağlanma bölgesi vardır ama intrasellüler bölgeleri birbirinden farklıdır (82). Leptin reseptörleri kısa reseptörler (Ob-Ra) ve uzun reseptörler (Ob-Rb) olarak iki gruba ayrılmıştır. Ob-Rb reseptörleri sinyal aktarımı kapasitesine sahiptir ve en çok hipotalamusta (nükleus arkuatus) bulunmakla beraber vücudun

diğer dokularında da (akciğer, böbrek, karaciğer, iskelet kası, kalp, testis, hematopoetik hücreler, yağ dokusu, pankreas β hücreleri) daha az miktarlarda saptanmıştır (81, 10). Kısa form reseptörler ise intrasellüler sinyal için gerekli olan segmentlerin tümünü taşımazlar ve bu nedenle sinyal iletiminde rolleri çok azdır veya yoktur. Ob-Ra'ların bulunduğu başlıca dokular böbrek, akciğer, pleksus koroideus ve beyin kapiller damarlarıdır. Beyin kapillerleri ve pleksus koroideusta Ob-Ra'ların bol olarak bulunması kısa form reseptörlerin leptinin merkezi sinir sistemine transportunda önemli görevleri olduğunu düşündürmektedir (81).

Leptin düzeyini etkileyen faktörler

İnsanda ve farelerde serum leptin düzeyi beyaz yağ doku miktarı ile orantılıdır. Dolaşan leptin konsantrasyonu insanda ve farede vücut yağ kitlesi ile kuvvetli pozitif ilişki göstermektedir (83, 85, 86). Klein ve ark. (87) subkutan yağ doku tarafından üretilen leptinin vücut yağ yüzdesi ile pozitif ilişkili olduğunu göstermişlerdir. İnsanlarda ve kemirgenlerdeki obezite yüksek serum leptin düzeyi ile birliktedir (88, 89). Leptinin vücut ağırlığı ve özellikle VKİ ile pozitif ilişkisi yenidoğan ve puberte dönemi dahil olmak üzere her yaş grubunda gösterilmiştir (90).

Serum leptin düzeyi açlık-tokluk sikluslarında değişim gösterir. İnsan ve ratlarda açlık sonrası ob gen ekspresyonu azalmaktadır (91). Serum leptin düzeyindeki bu değişme yağ hücrelerindeki leptin sentezini düzenleyen glukoz, insülin, glukokortikoidler ve katekolaminlerin etkisiyle olabilir (92). Yağ dokusundaki leptin sentezi bir çok hormonun kontrolü altındadır. Glukokortikoidler, insülin, proinflamatuvar sitokinler (IL-1, TNF- α , lipopolisakkaritler) leptin üretimini arttırırken testosteron ve tiroid hormonları leptin üretiminde azalmaya neden olurlar (82, 83).

Yağ dokusundan leptin salgılanması için insülin mevcudiyeti gerekmektedir. Bununla birlikte normoglisemik hiperinsülinemi leptin düzeyini arttırmamakta, bu da insülinin leptin düzeyini hiperglisemi veya yüksek enerji kapasitesinde arttırdığını göstermektedir (93).

İnsanlarda serum leptin düzeyi diurnal ritim göstermektedir, gece yarısı ve sabaha doğru en yüksek, öğleden sonra ise en düşük seviyededir. Serum leptin düzeyinde mevsimsel farklılık da bulunmuştur. İlkbahar ve yaz aylarında sonbahara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (94).

Serum leptin düzeyindeki farklılığın nedenlerinden bir diğeri de cinsiyettir. Serum leptin düzeyi kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur. Leptin düzeyi için cinsiyet farklılığı; VKİ, total yağ kitlesi ve vücut yağ yüzdesi ayarlandıktan sonra da devam etmektedir. Erkek ve postmenopozal kadınların serum leptin konsantrasyonları arasında total yağ kitlesi için düzeltme yapıldıktan sonra da farklılık bulunmuştur. Bu da cinsiyet farklılığının sadece seks hormonlarından kaynaklanmadığını düşündürmektedir (86). Gebelikte de serum leptin düzeyinin arttığı tespit edilmiştir (94, 95).

Birçok çalışma son dönem böbrek hastalığının serum leptin düzeyinde yükselme ile sonuçlandığını ve kemirgenlerde leptin eliminasyonunun çoğundan böbreğin sorumlu olduğunu göstermiştir (96, 97). Serum leptin düzeylerini etkileyen faktörler tablo 3' de verilmiştir.

Tablo 3. Leptin düzeyini etkileyen bazı faktörler

Arttıranlar	Azaltanlar
Artmış vücut yağ kitlesi	Azalmış vücut yağ kitlesi
Obezite	Açlık
Beslenme	Hipoglisemi
Hiperglisemi	Erkek cinsiyet
Dişi cinsiyet	Androjenler
Gebelik	Yağ asitleri
TNF	Katekolaminler
IL-1	Soğuk
İnsülin	Tiroid hormonları
Glukokortikoidler	
Böbrek fonksiyon bozukluğu	

Leptinin Etkileri

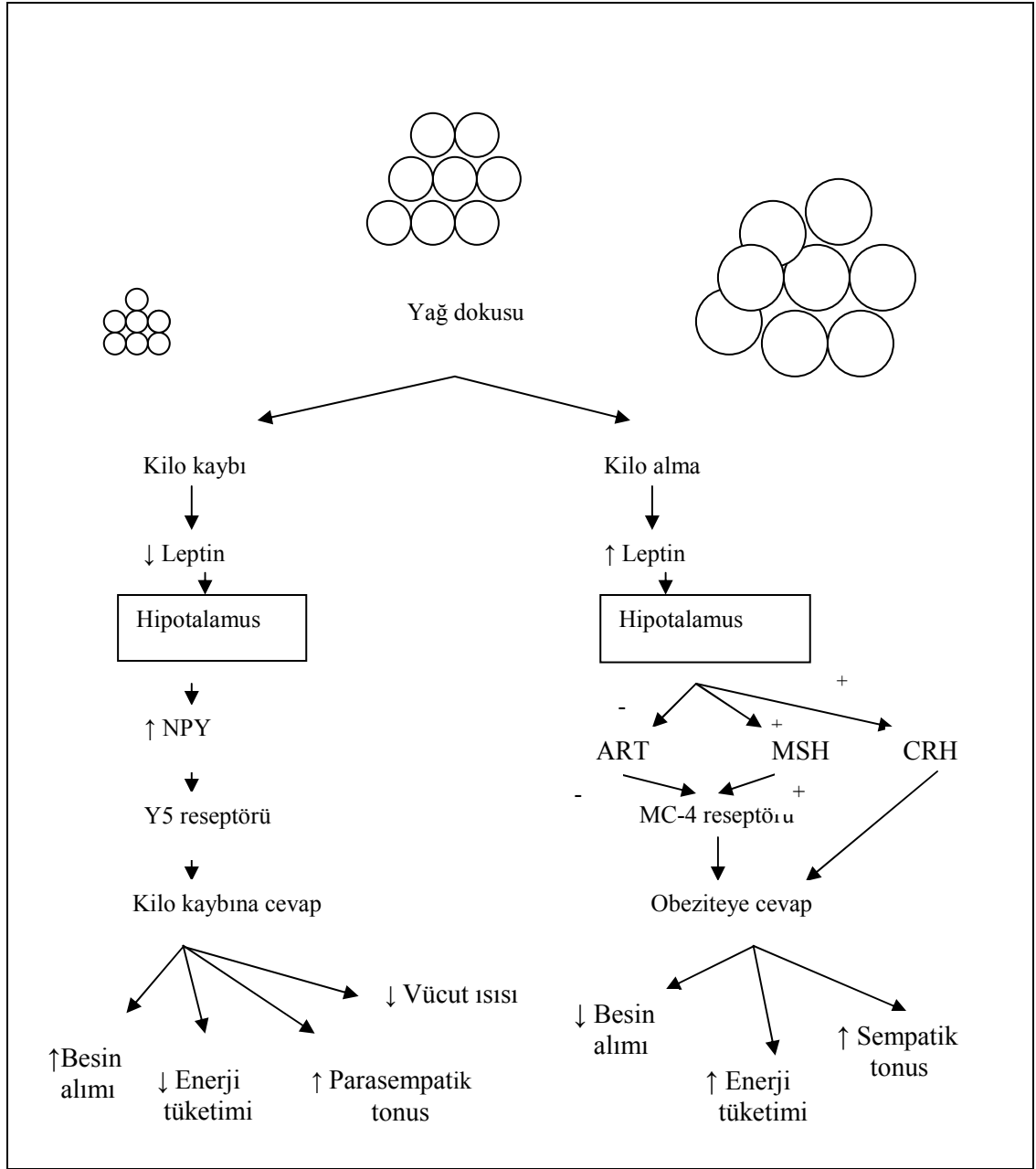
Leptinin vücuttaki başlıca rolü besin alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir. Vücut ağırlığını yağ doku ve hipotalamik merkez arasındaki negatif feedback sinyal vasıtasıyla düzenler, hipotalamusun lipostat fonksiyonunu uyarır ve bu suretle de yiyecek alımı azalır, vücut sıcaklığı, enerji harcanması artar (11, 84, 91, 94, 97).

Leptin kan-beyin bariyerinden reseptör aracılı taşıma ile geçer (83, 98). Ob-Rb reseptörleri birkaç hipotalamik nukleusta eksprese edilir, leptine bağlanır ve transkripsiyon faktörü sinyal iletilici ve transkripsiyon aktivatörü-3'ü aktive eder. Leptin ayrıca diğer nörotranskriptler ve nöropeptitlerin ekspresyonunu da etkiler. ATP bağımlı potasyum kanalları yolu ile de hipotalamik nöronların hiperpolarizasyonunu sağlar (83).

Leptin yağ dokusu depolarının devamlılığını sağlamada önemli bir düzenleyicidir (83). Yağ dokusunun kaybı dolaşımdaki leptin konsantrasyonunu azaltır. Hipotalamik leptin bağlanmasında azalma nöropeptid-Y (NPY) salınımını artırır (83, 84). Gıda alımında artış, vücut ısısında azalma, enerji tüketiminde azalma ve parasempatik aktivitede artış ile sonuçlanır. Yağ dokusunun artışı plazma leptin düzeyini artırır. Hipotalamik leptin stimülasyonu melanokortin 4 (MC-4) reseptörüne bağlanan melanosit stimüle edici hormon (MSH) seviyesini artırır. MSH gıda alımında azalma, sempatik tonusta artma, enerji harcanmasında artma gibi kilo alımının tersine olan değişiklikleri indükler. Ek olarak leptin gıda alımının azalmasına yardımcı olan kortikotropin salgılatan hormonun (CRH) da salınımını uyarır (83, 84). Ayrıca agouti ilişkili transkript (ART), MC-4 reseptörünü bloke ederek obeziteyi artırır (şekil 3). Bu düzenleyici yollarda iki büyük patofizyolojik mekanizma obeziteye sebep olur: 1) leptin yetersizliği 2) hipotalamik nöropeptid sistemin regülasyon bozukluğu (NPY \uparrow , MSH \downarrow , MC-4 reseptöründe \downarrow veya ART \uparrow) (83).

Yağ dokusu dışındaki leptin kaynakları da iştah azalması ve enerji harcanmasında rol oynayabilir. Örneğin mide bezleri ve mide fundus epiteli sadece leptin sentez ve depolaması yapmaz aynı zamanda yiyecek alımına cevap olarak

leptin de salgılar. Arterden verilen leptin mide vagal sinir aktivitesini artırır ve bu afferent sinyal sinir sistemindeki yiyecek alımını kontrol eden merkeze gider. Mide mukozasına leptin uygulandığında beyinde nükleus traktus solitariusta nöronal aktivitenin arttığı gösterilmiştir (99).



Şekil 3. Yağ dokusu depolarının devamlılığını sağlamada önemli bir düzenleyici faktör olarak leptinin rolü (5)

Leptinin diğer etkileri

Leptinin hipotalamik merkez üzerinden yiyecek alım ve enerji harcanmasındaki rolü dışında ayrıca üreme, immun cevap, inflamasyon, gastrointestinal ve kardiyovasküler fonksiyon, karbonhidrat ve lipit metabolizmasını içeren fizyolojik olaylar ile de ilgisinin olduğu saptanmıştır (88). Tablo 4'te bu fonksiyonlar listelenmiştir.

Tablo 4. Leptinin periferik etkileri (83)

İnsulin etkilerinde değişiklik
Pankreastan insülin salınımının inhibisyonu
Anjiyogenez
Hematopoetik hücrelerin çoğalması
T hücrelerinin aktivasyonu
Sempatik sinir sistemi aktivasyonu
Oksijen radikallerinin yapımı
Yara iyileşmesinin hızlandırılması

Son çalışmalarda leptinin hematopoezin çok erken safhalarında sitokinlerle beraber özellikle T hücreleri ve makrofajlar başta olmak üzere bir çok hematopoetik hücrenin gelişmesini etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca makrofajlar üzerine de direkt etkili olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda yara iyileşmesini de kısalttığı ve neovaskularizasyonu arttırdığı tespit edilmiştir. Leptinin anjiyogenezisi hem in vitro hem de in vivo indüklediği saptanmıştır. Leptinin hipotalamustan gonadotropinleri salgılatan hormon, hipofizden follikül stimüle eden hormon, luteinleştirici hormon ve prolaktin salınımını stimüle ettiği gösterilmiştir (81).

Farelerde leptin iştah, enerji tüketimi ve nöroendokrin aksı etkiler. İnsanda konjenital leptin eksikliği ve leptin reseptör genindeki mutasyonlar erken yaşta başlayan ağır obezite ile sonuçlanır. İnsanda leptin kodlayan gendeki mutasyon sekonder seks karakterlerinin gelişiminde eksiklik ve puberte gecikmesi ile sonuçlanır (100).

Hiperleptinemi obezite ile birlikte olan hipertansiyon mekanizmasında anahtar role sahiptir (88). Son çalışmalar leptinin arterial kan basıncında artışı sempatik sinir sistemi (SSS) üzerinden sağladığı fikrinde yoğunlaşmıştır. Santral ve

periferik olarak verilen leptin SSS'yi uyarır. Leptin birçok nöromodulatörün salınımını değiştirebilir (NPY, α MSH, melanin konsantr eden hormon ve agouti-related peptid). Bu modulatörlerin sempatik aktivasyon ve tonus üzerine aktive edici etkisi vardır. Leptin uygulaması hipotalamusta NPY ekspresyonunu azaltır ve bu sayede kan basıncını arttırır (101). Kronik leptin infüzyonu durumunda kan basıncı artar. Kronik durumun aksine akut leptin tedavisinde kan basıncı sadece hormonun santral kullanımında artar. Bu durum da leptinin sempatik uyarıyı dengeleyen santral sinir sistemi dışındaki baskılayıcı mekanizmaları etkisiz hale getirdiğini düşündürmektedir (88).

Sheck ve ark. (102) yaptıkları çalışmada düşük leptin infüzyonunda kan basıncında minimal, yüksek leptin infüzyonunda ise 6-10 mmHg'lık (5.günde) artış görmüşlerdir. Leptin infüzyonunun kesilmesi ile hipertansif etki hızlı bir şekilde normale dönmüştür. Başka bir çalışmada α bloker intraperitoneal uygulandığında hipertansiyonun düzelmiş olması leptinin kan basıncı üzerine etkisini SSS aktivasyonu ile gösterdiğini destekleyen bir bulgudur.

Leptinin otokrin / parakrin mekanizmalarla gebeliğin sürdürülmesinde önemli bir rolü vardır. Leptin trofoblast invazyonunu, plasentanın büyüme ve anjiogenezini düzenler (85, 103). Fare ve ratlarda kıkırdak, kemik, akciğer, böbrek, testis ve hipotalamus gibi birçok fetal dokuda leptin reseptör mRNA ekspresyonunun gösterilmesi leptinin fetüste biyolojik bir fonksiyonu olduğunu düşündürmektedir (104). Plasentada leptin yapımı ve birçok fetal dokuda leptin reseptörlerinin varlığı term bebeklerde umbilikal kord leptin düzeyi ile doğum ağırlığı arasında ilişki saptanmış olması leptinin fetal büyüme ve gelişmede direkt rolü olduğunu desteklemektedir (105). Kısaca leptinin gebelik sırasındaki rolü fetal büyümenin ve gelişmenin düzenlenmesi, fetüs ve plasentadaki anjiogenez ve embriyonik hematopoezdir (85).

Leptin ve intrauterin büyüme geriliği

Leptin gebeliğin ilk yarısının sonunda fetal kord kanında saptanmış ve 34. gebelik haftasından sonra konsantrasyonunun arttığı gözlenmiştir (11). Bu artış yağ

kitlesi ve vücut ağırlığında aynı zaman periyodu içinde meydana gelen büyük artışla açıklanmaktadır. Son zamanlardaki birçok çalışmada serum leptin düzeyi ile doğum ağırlığı arasında pozitif ilişki gösterilmiş (85, 94, 95) ve İUBG olan bebeklerde leptin düzeyinin düşük olduğu bildirilmiştir (95).

İUBG'li ratlarda büyümeyi yakalama döneminde leptin düzeyinde geçici yükseklik bildirilmiştir (98).

Son çalışmalarda SGA'lı doğmuş çocuklarda düşük leptin düzeyi azalmış yağ doku deposunun belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte büyümeyi yakalamış İUBG'li bebeklerde leptin seviyeleri yüksek bulunmuş olup; adaptif bir süreç ve / veya yağ doku fonksiyonundaki bir bozukluğun göstergesi olduğu düşünülmektedir. İUBG'li doğmuş çocuklarda puberte süresinde de leptin düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmektedir (12, 106). İntrauterin büyüme geriliğinde yaşamın erken dönemlerindeki leptin yüksekliğinin erişkin dönemde gelişen sağlık sorunlarına katkısı açık değildir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma 4 Nisan 2004- 30 Eylül 2004 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: 03/274). Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından desteklendi (Proje No: TT-04-05).

Çalışmada vücut ağırlıkları 162-199 gr arasında değişen daha önce hiç gebe kalmamış 18 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. Gebeliğin 8.gününe kadar tüm ratlara standart laboratuvar rat diyeti ve çeşme suyu ad libitum verildi. Gebeliğin 8. günü ratlar tesadüfi olarak iki diyet grubuna ayrıldı. Birinci grup (n=10) aynı şekilde beslenmeye devam etti ve yavrularından kontrol grubu oluşturuldu. İkinci gruba (n=8) yaklaşık % 50 yiyecek kısıtlaması yapıldı, günlük 10 gr şeklinde yem verildi ve istedikleri kadar su içmelerine izin verildi ve yavrularından İUBG grubu oluşturuldu (107). Yiyecek kısıtlaması doğuma kadar devam ettirildi.

Gebeliğin 21. günü birinci ve ikinci gruptan birer tane gebe rat alındı. Anestezi altında karnın orta hattından yapılan kesi ile fetüsler alındı. Fetüsler canlıydılar, işlem sırasında exitus oldular. Vücut ve böbrek ağırlıkları kaydedildi. Sol böbrekleri kuru ağırlığı tespit üzere etüve kondu, sağ böbrek histolojik değerlendirme için formole kondu. Kalan gebe ratların normal spontan vajinal doğum yapmalarına izin verildi. Yaşamın ilk günü ve daha sonra belirli aralıklarla yavru ratların vücut ağırlıkları tartılıp kaydedildi. Yavru ratlar üç hafta süre ile anne sütüyle beslendi. Daha sonra yavru ratlar annelerinden ayrılarak dişi ve erkekler ayrı olacak şekilde ikişerli-üçerli gruplar halinde kafeslere alındı ve standart laboratuvar rat diyeti ve çeşme suyu ad libitum verildi. İUBG ve kontrol grubu üç çalışma grubuna ayrılarak 1. grupta yaşamın 3. haftasında, 2. grupta yaşamın 6. haftasında, 3. grupta ise yaşamın 16. haftasında renal değerlendirme ve leptin ölçümleri yapıldı.

Altı ve on altı haftalık yavru ratlar renal hemodinamik değerlendirmeden bir gün önce metabolik kafese alınarak 24 saatlik idrarları toplandı, günlük yem ve su tüketimi ve idrar miktarı kaydedildi. Toplanan 24 saatlik idrar örnekleri kreatinin (Cr), sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg), protein ölçümleri için -20°C’de test gününe kadar saklandı.

Cerrahi işlemler ratlar anestezi ile uyutulduktan sonra yapıldı. Üç haftalık grup 100mg/g dozunda intraperitoneal ketamin uygulanarak, 6 ve 16 haftalık grup ise fentanyl (5ml) ve midazolom (2ml) karışımı 0.4ml/kg dozunda intraperitoneal verilerek anestezize edildi.

Ratların böbrekleri çıkarıldıktan sonra 3 haftalık grubunda leptin düzeyi, 6 ve 16 haftalık grubunda leptin, Cr, Na, K, Ca, P ve Mg çalışmak için kan örnekleri alındı. Üç ve 6 haftalık gruptaki yavru ratlardan kan örneği vena kava inferiordan alındı. On altı haftalık grubundaki ratlardan kan örnekleri kan basıncı ve renal kan akımı ölçülüp böbrekler çıkarıldıktan sonra sol femoral arterden alındı, hayvanlar anestezi altında iken hipovolemik şoktan exitus oldu (108).

Alınan kan örnekleri serum ayırıcı tüplere konuldu ve buzdolabında bekletildi örnekler daha sonra soğutmalı santrifüjde (+4°C) 12000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri test gününe kadar -70°C’de saklandı.

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

Serum leptin düzeyi ölçümü

Serum leptin düzeyi hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında TiterZyme EIA Mouse Leptin Enzyme Immunometric Assay kiti kullanılarak çalışıldı. Karıştırma işlemi Elektro mag M16 marka otomatik karıştırıcı ile, inkübasyon işlemi nüve EN 400 marka inkübatör ile, yıkama işlemi DİAGNOSTİCS Pasteur LP 35 marka otomatik yıkama cihazı ile, okutma işlemi SLT SPECTRA marka spektrofotometre ile yapıldı.

Serumlar; 20µl serum 140µl tampon çözeltisi olacak şekilde 1:8 oranında sulandırıldı. Leptin stok standartı 12.800 pg/ml şeklindeydi. Konsantrasyonları 100, 200, 400, 800, 1600, 3200 ve 6400 olan 7 adet leptin standart solüsyonu kullanıldı.

Leptin kitinin ilk kuyucuğu boş bırakıldı. İkinci kuyucuğa stok standart, üçüncü kuyucuktan dokuzuncu kuyucuğa kadar standart solüsyonları, 10. kuyucuğa tampon çözeltisi kondu. Diğer kuyucuklara dilüe edilmiş örnekler 100'er µl pipetlendi. İnkübatörde 37°C'de 1 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası yıkama solüsyonu ile 10'ar kez yıkanıp kurutuldu. Boş kuyucuk hariç her kuyucuğa hazırlanmış antikorlardan 100'er µl kondu. 37°C'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası yıkama solüsyonu ile 10'ar kez yıkanıp kurutuldu. her kuyucuğa hazırlanan substratlardan 100'er µl ilave edildi. Oda ısısında karanlıkta 30 dakika bekletildi. Stop solüsyonundan 100'er µl konuldu. Spektrofotometrede 450 nm'de optik dansiteler okundu. Standart eğri grafiği çizilerek sonuçlar hesaplanıp pg /ml olarak ifade edildi.

Kan basıncı ve renal kan akımının ölçümü

Çalışmada kullanılan hayvanların direk kan basınçlarını ölçmek için fentanyl (50µg/ml, 5ml) ve midazolam (15µg/ml, 2ml) karışımı her hayvana 0.4ml/kg olacak

şekilde intraperitoneal verilerek anestezi edildi. Sol femoral artere PE 50 polietilen kateter ile girildi. Kullanılan kateterlerin içi heparinize serum fizyolojik sıvı ile dolduruldu. Anesteziden bir saat sonra ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları BIOPAC marka basınç transduseri ile kaydedildi ve aynı anda bilgisayarda veri olarak saklandı. Böbrek kan akımını ölçmek için disseksiyonla renal arter açığa çıkarıldı. BIOPAC marka İSO-140 model doppler kan akım probu renal arter üzerine yerleştirilerek renal kan akımı kan basıncı ile eşgüdümlü olarak kaydedildi ve veriler bilgisayarda değerlendirilmek üzere saklandı (109).

Klirens Hesapları

Klirens hesaplamaları aşağıdaki formüller kullanılarak yapıldı.

İdrar akım hızı (UF)= idrar volümü/ zaman ($\mu\text{l}/\text{dk}$ olarak ifade edildi)

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

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

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

Protein itrahı (UV_{Pr}) $\mu\text{g}/\text{dk}$ olarak ifade edildi.

Kalsiyum itrahı (UV_{Ca}) $\mu\text{g}/\text{dk}$ olarak ifade edildi.

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

Kreatinin itrahı (UV_{Cr}) $\mu\text{g}/\text{dk}$ olarak ifade edildi.

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

Böbrek ağırlığı

Böbrek ağırlığı (BA) sol böbrekten değerlendirildi. Böbreğin genel ağırlığı yaş ağırlık, dokunun miktarı kuru ağırlık ile belirlendi. Sol böbrek yaş ağırlığı [BA(Y)] kaydedildikten sonra böbrek $+70^\circ\text{C}$ 'de daha fazla ağırlık kaybı olmayıncaya kadar yaklaşık 20-25 gün süreyle kurutuldu ve böbrek kuru ağırlığı [BA(K)] belirlendi. Fraksiyonel böbrek ağırlığı (FBA), böbrek ağırlığı vücut ağırlığına bölünüp 100 ile çarpılarak elde edildi, % olarak ifade edildi. Yaş ve kuru böbrekler için ayrı ayrı hesaplandı.

Nefron sayısı

Formol ile fikse edilen ratların böbrekleri patoloji laboratuvarında değerlendirildi. Rutin takip işlemlerinden geçirilen böbrek dokularından parafin bloklar elde edildi. Her numuneden mikrotom ile 5-6µm kalınlığında doku kesitleri alındı. Doku kesitleri hemotoksilen-eozin histokimyasal boyama yöntemi ile boyandı. Preparatlar ışık mikroskobu ile incelendi. Işık mikroskobunda 100'lük büyütmede üç korteks sahasındaki nefronların toplam sayısı nefron sayısı olarak ifade edildi.

Glomerül volümünün hesaplanması

Olympus BH-2 marka metal mikroskobunda 20'lik büyütmede glomerüller bulundu. LG-Honeywell CCD digital kamera ile görüntü bilgisayara aktarıldı. Win TV programı ile digital fotoğrafları çekildi. Adobe foto 7.0 ile glomerül uzun ve kısa çaplarının ölçümü santimetre olarak yapıldı. Büyütme faktörünü bulmak için graticula fotoğrafı çekildi ve ölçümler arasında orantı kurularak büyütme faktörü 990 olarak bulundu. Her bir hemotoksilen-eozin boyası ile boyalı böbrek preparatından 50'şer tane glomerül kısa ve uzun çapı ölçüldü. Çaplar büyütme faktörüne bölünüp 10,000 ile çarpıldığında µm olarak büyüklükleri bulunmuş oldu. Çap uzun ve kısa çapın ortalaması alınarak hesaplandı. Ortalama glomerül çapı için 50 tane çap toplanıp ortalaması alındı. Glomerül volümü ortalama glomerül çapından $(d[G])$, $4\pi[d(G)/2]^3/3$ formülü kullanılarak hesaplandı. $10^4 \times \mu\text{m}^3$ olarak ifade edildi (110).

İstatistiksel analizler

Çalışmanın istatistiksel analizinde **Statistical Package for Social Sciences** (SPSS) 11.5 paket programı kullanıldı. Öncelikle tüm grupların dağılımının normal olup olmadığına bakıldı. Normal dağılımı olan parametreler ortalama \pm standart deviasyon, normal dışı dağılımı olan parametreler ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi.

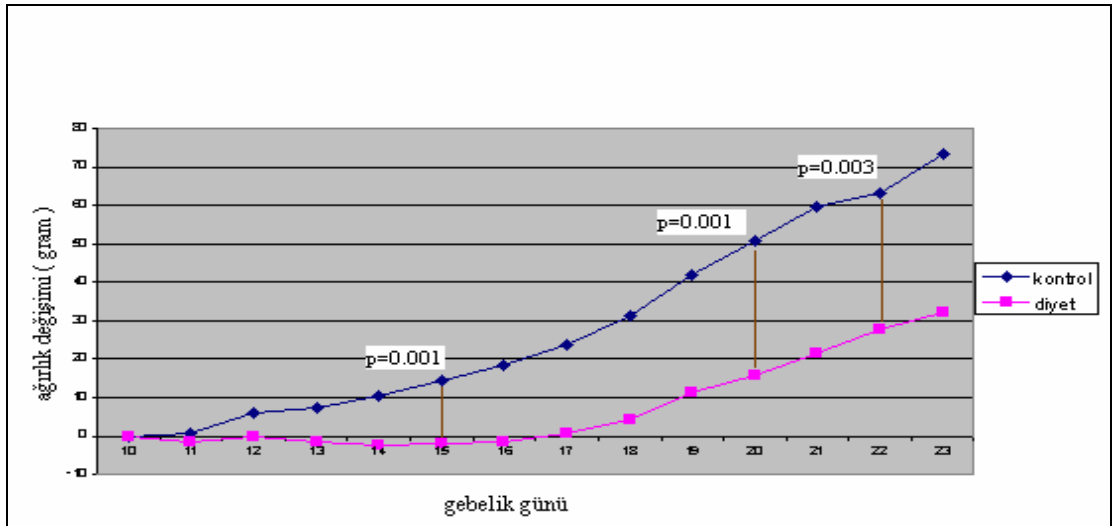
Bağımsız iki grup arası karşılaştırmalarda **Mann-Whitney U testi** kullanıldı. Parametrik varsayımlara uygun olan bağımsız gruplar arasındaki farkın tespiti için Student's t testi kullanıldı. Leptin ve diğer değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin araştırılmasında **Sperman's korelasyon analizi** kullanıldı.

Tüm analizlerde $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Anne ratların gebelik süresince vücut ağırlıklarındaki değişim

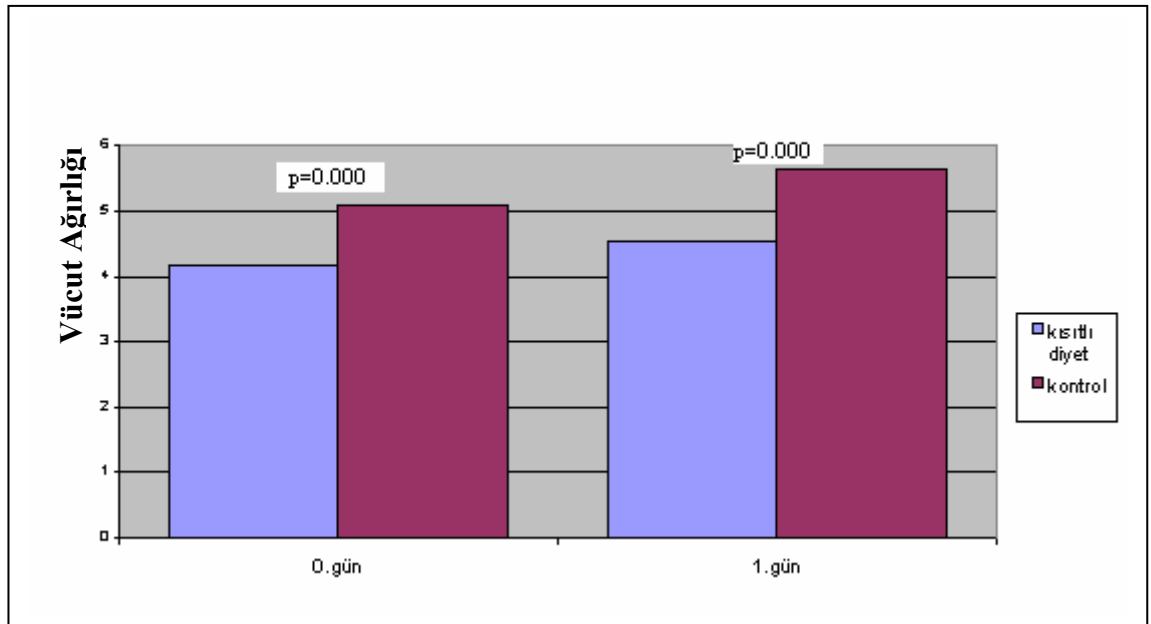
Kısıtlı diyet başlanmadan önce kısıtlı diyet grubundaki annelerle (n=8) kontrol grubundaki anneler (n=10) arasında vücut ağırlıkları açısından istatistiksel olarak fark yoktu (kontrol anne vücut ağırlığı=192.5 (178-210)g, kısıtlı diyet grubundaki anne vücut ağırlığı=195 (171-203)g ve p=0.93). Kısıtlı diyet başlandıktan sonra vücut ağırlıklarındaki değişim açısından karşılaştırıldığında kısıtlı diyet verilen gebe ratların normal diyet verilen ratlara göre vücut ağırlıklarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edildi ($p < 0.05$) (Şekil 4).



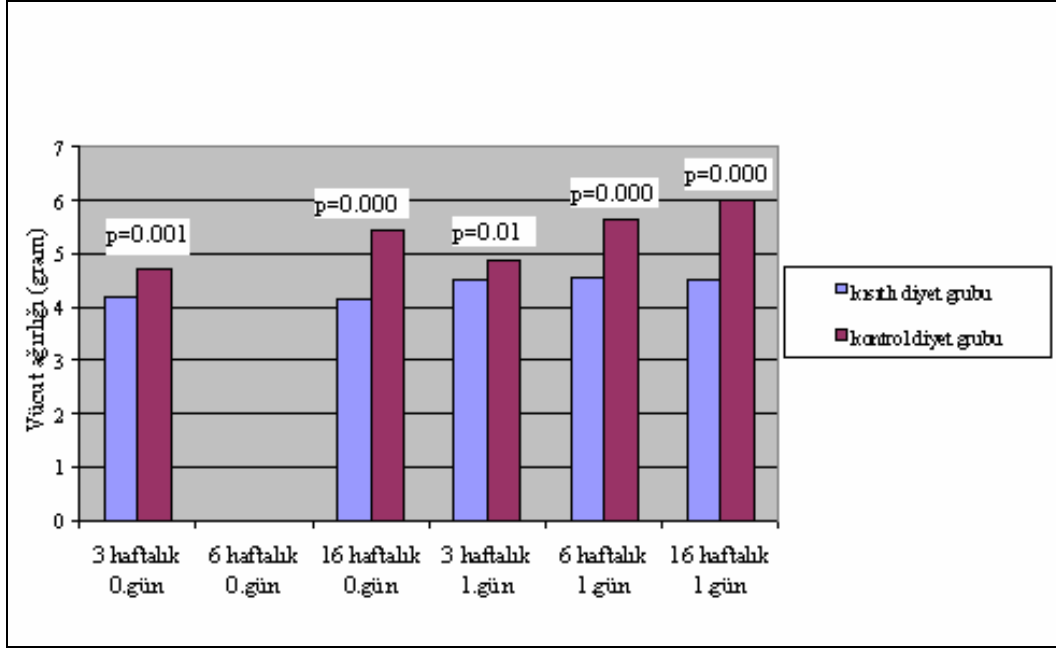
Şekil 4. Diyet ve kontrol grubundaki anne ratların gebeliğin 9. gününden sonraki ağırlık değişimi

Vücut ağırlığı

Fetüslerin vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında kısıtlı diyet grubundaki kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p= 0.01$) (Tablo 5). Yavru ratların doğum ve 1.gün ağırlıkları kısıtlı diyet grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (0. gün ve 1. gün $p=0.000$) (Şekil 5 ve 6). Üç haftalık kısıtlı diyet ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 6, 7, 8). Altı haftalık kısıtlı diyet grubu ile kontrol grubu ve altı haftalık dişi kısıtlı diyet grubundakilerle kontrol dişiler vücut ağırlığı (VA) açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p>0.05$) (Tablo 9, 10) altı haftalık erkek kısıtlı diyet grubundaki yavruların vücut ağırlığı kontrol grubundaki erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p= 0.009$) (Tablo 11). On altı haftalık kısıtlı diyet grubundakileri cinsiyet dikkate alınmaksızın vücut ağırlıkları kontrollerinki ile karşılaştırıldığında fark yokken ($p>0.05$) (Tablo 12) cinsiyet dikkate alındığında on altı haftalık kısıtlı diyet grubundaki dişi ve erkeklerin vücut ağırlıkları kontrolleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (sırası ile $p=0.02$ ve $p=0.01$) (Tablo 13, 14).



Şekil 5. 0.gün ve 1. günde kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki yavru ratların vücut ağırlıklarının karşılaştırılması



Şekil 6. 0. ve 1. günde kısıtlı diyet grubundaki yavru ratlarla kontrol grubundaki yavru ratların vücut ağırlıklarının karşılaştırılması

Böbrek ağırlığı

Fetüs döneminde yaş böbrek ağırlığı kısıtlı diyet grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p=0.01$). Kısıtlı diyet grubundaki ve kontrol grubundaki fetüslerin kuru böbrek ağırlığı, fraksiyonel yaş böbrek ağırlığı [FBA(Y)] ve fraksiyonel kuru böbrek ağırlığı [FBA(K)] açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 5).

Üç haftalık dönemde kısıtlı diyet grubu ve kontrol grubu BA(Y), BA(K), FBA(Y), FBA(K) açısından karşılaştırıldığında kısıtlı diyet grubunun değerleri kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (sırası ile $p=0.02$, $p=0.03$, $p=0.000$, $p=0.000$) (Tablo 6).

Altı haftalık dönemde kısıtlı diyet grubundaki yavruların BA(Y), BA(K) kontrolden istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (sırasıyla $p=0.017$, $p=0.049$) (Tablo 9).

Altı haftalık döneminde kısıtlı diyet grubundaki dişiler kontrol grubundaki dişilerle BA(Y), BA(K), FBA(Y), FBA(K) açısından karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 10). Altı haftalık dönemde kısıtlı diyet grubundaki erkekler kontrol grubundaki erkeklerle bu değerler açısından karşılaştırıldığında BA(Y) ve BA(K) değerleri kısıtlı diyet grubunda kontrole göre anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p<0.05$), fakat FBA(Y), FBA(K) değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 11).

On altı haftalık kısıtlı diyet grubundaki yavrular kontrolleriyle ve 16 haftalık kısıtlı diyet grubundaki dişiler kontrol grubundaki dişilerle BA(Y), BA(K), FBA(Y), FBA(K) açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 12, 13). On altı haftalık kısıtlı diyet grubundaki erkekler kontrol grubundaki erkeklerle bu değerler açısından karşılaştırıldığında sadece BA(Y) değeri kısıtlı diyet grubunda kontrole göre anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p=0.030$), BA(K), FBA(Y), FBA(K) açısından aralarında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 14).

Nefron sayısı ve glomerül volümü ve glomerüloskleroz

Sağ böbrekten nefron sayısı ve glomerül volümleri hesaplandı, glomerüloskleroz açısından değerlendirildi. Fetüs dönemindeki yavru ratların glomerül volümü glomerülleri tam olarak gelişmediğinden dolayı ölçülemedi. Glomerül volümü kısıtlı diyet grubu ve kontrol grubunda 3 haftalık, 6 haftalık ve 16 haftalık dönemlerinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 6-14). Bununla birlikte 6 hafta grubunda glomerül volümü istatistiksel anlamlılık saptanmamasına rağmen daha fazla idi. Glomerüloskleroz hiçbir grupta yoktu.

Nefron sayısı fetüs döneminde kısıtlı diyet grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 5).

Nefron sayısı açısından 3 haftalık kısıtlı diyet grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 6). Üç haftalık kısıtlı diyet grubundaki erkeklerin nefron sayısı kontrollerinden istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p=0.045$) (Tablo 8).

Nefron sayısı açısından kısıtlı diyet grupları ile kontrol grupları arasında 6 haftalık dönemde arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 9- 11).

Nefron sayısı 16 haftalık kısıtlı diyet grubundaki yavrularda kontrol grubuna göre ve 16 haftalık dişi kısıtlı diyet grubunda dişi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (sırası ile $p=0.019$ ve $p=0.016$) (Tablo 12-13). On altı haftalık erkek kısıtlı diyet grubunun nefron sayısı erkek kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha az olma eğilimi göstermesine rağmen aralarında istatistiksel fark yoktu (Tablo 14).

Tablo 5. Kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki fetüslerin vücut ve böbrek ağırlıkları ve nefron sayısı

	Kısıtlı diyet		Kontrol		p
	n	ortanca (min-max)	n	ortanca (min-max)	
VA (g)	10	2.58 (2.25-2.97)	11	2.83 (2.47-3.38)	0.012
BA(Y) (mg)	10	10.20 (5.30-12.20)	11	12.20 (10.70-16.70)	0.01
BA(K) (mg)	10	0.95 (0.3-1.2)	11	1.10 (0.8-2.2)	0.09
FBA(Y) (%)	10	0.36 (0.24-.45)	11	0.41 (0.38-0.59)	0.06
FBA(K) (%)	10	0.035 (0.013-0.044)	11	0.041 (0.027-0.078)	0.27
Nefron sayısı	7	10.0 (6-17)	9	22.0 (14-33)	0.002

Leptin

Serum leptin değeri 3, 6 ve 16 haftalık gruplarında ölçüldü.

Serum leptin değeri 3 haftalık kısıtlı diyet grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0.000$) (Tablo 6). Üç haftalık kısıtlı diyet grubundaki dişiler kontrol grubundaki dişilerle üç haftalık kısıtlı diyet grubundaki erkekler kontrol grubundaki erkeklerle serum leptin değeri açısından karşılaştırıldığında her ikisinde de kısıtlı diyet grubunun sonuçları kontrole göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırası ile $p=0.001$ ve $p=0.03$) (Tablo 7,8).

Altı haftalık ve 16 haftalık döneminde kısıtlı diyet grupları ile kontrol grupları karşılaştırıldığında serum leptin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 9-14). Bununla birlikte 6 haftalık dişilerde istatistiksel önemlilik saptanmamasına rağmen %60'lık bir artış gözlemlendi (Tablo 10).

Tablo 6. Üç haftalık kısıtlı diyet grubundaki ve kontrol yavruların vücut ve böbrek ağırlıkları, nefron sayısı, glomerül volümü ve serum leptin

	Kısıtlı diyet		Kontrol		p
	n	ortanca (min-max)	n	ortanca (min-max)	
VA (g)	18	26.63 (22.55-31.71)	21	27.21 (19.19-31.68)	0.52
BA(Y) (mg)	18	130.85 (115.6-172.1)	21	155.10 (110.4-194.4)	0.015
BA(K) (mg)	18	28.7 (23.8-46.2)	21	34.2 (23.8-46.2)	0.026
FBA(Y) (%)	18	0.52 (0.49-0.56)	21	0.57 (0.52-0.63)	0.000
FBA(K) (%)	18	0.114 (0.106-0.129)	21	0.127 (0.112-0.152)	0.000
Nefron sayısı	17	77 (50-110)	21	82 (54-140)	0.25
Glomerül volümü ($10^4 \times \mu\text{m}^3$)	17	4.68 (3.13-6.21)	20	4.53 (3.29-5.88)	0.57
Leptin (pg/ml)	18	1720 (1040-2008)	18	1424 (784-1520)	0.000

Tablo 7. Üç haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki dişi yavruların vücut ve böbrek ağırlıkları, nefron sayısı, glomerül volümü ve serum leptini

	3 haftalık dişi				
	Kısıtlı diyet		Kontrol		p
	n	ortanca (min-max)	n	ortanca (min-max)	
VA (g)	6	24.07 (22.75-29.01)	16	27.15 (19.19-31.68)	0.11
BA(Y)(mg)	6	128.70 (119.3-162.9)	16	154.95 (110.4-194.4)	0.039
BA(K) (mg)	6	27.3 (26.1-34.7)	16	34.7 (23.8-46.2)	0.039
FBA(Y) (%)	6	0.54 (0.52-0.56)	16	0.58 (0.52-0.63)	0.004
FBA(K) (%)	6	0.117 (0.111-0.129)	16	0.128 (0.114-0.152)	0.007
Nefron sayısı	5	75 (50-110)	16	78 (54-140)	0.65
Glomerül volümü (10⁴ x µm³)	5	4.58 (3.38-4.91)	15	4.45 (3.29-5.88)	0.97
Leptin (pg/ml)	6	1780 (1576-2008)	13	1424 (1160-1520)	0.001

Tablo 8. Üç haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki erkek yavruların vücut ve böbrek ağırlıkları, nefron sayısı, glomerül volümü ve serum leptini

	3 haftalık erkek		
	Kısıtlı diyet (n=12)	Kontrol (n=5)	p
VA (g)	27.06 (22.55-31.71)	28.88 (24.58-30.06)	1
BA(Y)(mg)	133.0 (115.6-172.1)	160.7 (127.7-172.2)	0.25
BA(K) (mg)	29.1 (25.7-37.9)	33.5 (27.5-37.3)	0.60
FBA(Y) (%)	0.51 (0.49-0.56)	0.57 (0.52-0.57)	0.008
FBA(K) (%)	0.114 (0.106-0.123)	0.122 (0.112-0.127)	0.17
Nefron sayısı	77.5 (57-98)	119.0 (65-122)	0.045
Glomerül volümü (10⁴ x µm³)	4.86 (3.13-6.21)	4.58 (3.58-5.55)	0.75
Leptin (pg/ml)	1648 (1040-2000)	1280 (784-1440)	0.03

Tablo 9. Altı haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki yavruların vücut ve böbrek ağırlıkları, nefron sayısı, glomerül volümü ve serum leptin düzeyleri

	6 haftalık				
	Kısıtlı diyet		Kontrol		p
	n	ortalama±SD	n	ortalama±SD	
VA (g)	12	105.1±13.6	14	114.3±13.0	0.093
BA(Y)(mg)	12	500.8±65.8	14	563.2±58.5	0.017
BA(K) (mg)	12	122.3±14.6	14	133.6±13.2	0.049
FBA(Y) (%)	12	0.48±0.04	14	0.50±0.05	0.38
FBA(K) (%)	11	0.116±0.008	14	0.117±0.010	0.82
Nefron sayısı	11	56.8±12.0	10	59.1±21.7	0.77
Glomerül volümü (10⁴ x µm³)	10	30.5±18.2	10	19.8±8.6	0.11
Leptin (pg/ml)	12	954.7±398.3	14	840.6±516.5	0.54

Tablo 10. Altı haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki dişi yavruların vücut ve böbrek ağırlıkları, nefron sayısı, glomerül volümü ve serum leptin düzeyleri

	6 haftalık dişi				
	Kısıtlı diyet		Kontrol		p
	n	ortanca (min-max)	n	ortanca (min-max)	
VA (g)	7	96.94 (87.18-128.30)	9	104.69 (94.38-115.67)	0.49
BA(Y)(mg)	7	474.0 (413-561)	9	516.0 (484-650)	0.13
BA(K) (mg)	7	121.0 (102.0-130.0)	9	127.0 (112.0-142.0)	0.24
FBA(Y) (%)	7	0.47 (0.42-0.53)	9	0.50 (0.44-0.50)	0.31
FBA(K) (%)	6	0.1165 (0.101-0.127)	9	0.1150 (0.107-0.137)	0.72
Nefron sayısı	6	56 (52-63)	7	48 (36-90)	0.57
Glomerül volümü (10⁴ x µm³)	6	27.88 (15.84-53.38)	6	23.68 (11.00-34.33)	0.26
Leptin (pg/ml)	7	1040 (400-1440)	9	648 (200-1552)	0.52

Tablo 11. Altı haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki erkek yavruların vücut ve böbrek ağırlıkları, nefron sayısı, glomerül volümü ve serum leptin düzeyleri

	6 haftalık erkek				p
	Kısıtlı diyet		Kontrol		
	n	ortanca (min-max)	n	ortanca (min-max)	
VA (g)	5	112.78 (82.95-116.22)	5	129.20 (125.05-137.64)	0.009
BA(Y)(mg)	5	541.0 (388.0-604.0)	5	603.0 (590.0-631.0)	0.047
BA(K) (mg)	5	135.0 (91.0-137.0)	5	146.0 (139.0-152.0)	0.009
FBA(Y) (%)	5	0.49 (0.46-0.52)	5	0.47 (0.44-0.50)	0.40
FBA(K) (%)	5	0.118 (0.110-0.121)	5	0.112 (0.105-0.121)	0.25
Nefron sayısı	5	60.0 (35-77)	3	62.7 (37-91)	0.76
Glomerül volümü (10 ⁴ x µm ³)	4	21.80 (14.27-71.57)	4	12.92 (10.59-27.68)	0.15
Leptin (pg/ml)	5	1024 (784-1520)	5	1040 (256-1528)	0.92

Tablo 12. 16 haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki ratların vücut ve böbrek ağırlıkları, nefron sayısı, glomerül volümü ve serum leptin düzeyleri

	16 haftalık				
	Kısıtlı diyet		Kontrol		p
	n	ortalama±SD	n	ortalama±SD	
VA (g)	14	215.9±53.1	13	243.8±58.3	0.20
BA(Y) (mg)	12	801.9±177.6	12	876.2±194.3	0.34
BA(K) (mg)	12	196.9±48.1	12	212.3±51.0	0.46
FBA(Y) (%)	12	0.37±0.05	12	0.37±0.02	0.54
FBA(K) (%)	12	0.089±0.007	12	0.086±0.005	0.19
Nefron sayısı	12	38.8±9.8	12	48.8±11.6	0.034
Glomerül volümü (10 ⁴ x µm ³)	12	39.2±10.6	12	39.9±9.9	0.88
Leptin (pg/ml)	12	1541.7±726.3	12	1634.7±1006.7	0.80

Tablo 13. 16 haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki dişi ratların vücut ve böbrek ağırlıkları, nefron sayısı, glomerül volümü ve serum leptin düzeyleri

	16 haftalık dişi				
	Kısıtlı diyet		Kontrol		p
	n	ortanca (min-max)	n	ortanca (min-max)	
VA (g)	8	175.0 (157.0-186.0)	7	196.0 (164.0-212.0)	0.015
BA(Y) (mg)	6	641.0 (567-840)	6	732.0 (550-792)	0.89
BA(K) (mg)	6	151.5 (139.0-179.0)	6	168.5 (131.0-194.0)	0.26
FBA(Y) (%)	6	0.36 (0.33-0.50)	6	0.37 (0.34-0.39)	0.81
FBA(K) (%)	6	0.090 (0.080-0.107)	6	0.084 (0.080-0.095)	0.42
Nefron sayısı	6	47.0 (21-53)	6	56.5 (50-63)	0.016
Glomerül volümü (10⁴ x µm³)	6	33.83 (28.46-60.51)	6	35.64 (21.71-55.15)	0.89
Leptin (pg/ml)	6	928 (560-1920)	6	908 (800-1120)	0.87

Tablo 14. 16 haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki erkek ratların vücut ve böbrek ağırlıkları, nefron sayısı, glomerül volümü ve serum leptin düzeyleri

	16 haftalık erkek		
	Kısıtlı diyet (n=6)	Kontrol (n=6)	p
VA (g)	275.5 (252-286)	298.5 (284-327)	0.01
BA(Y)(mg)	969.0 (843-1016)	1034.5 (995-1131)	0.030
BA(K) (mg)	242.0 (211.0-268.0)	255.0 (241.0-285.0)	0.15
FBA(Y) (%)	0.34 (0.33-0.38)	0.35 (0.33-0.37)	0.80
FBA(K) (%)	0.088 (0.084-0.096)	0.084 (0.082-0.094)	0.22
Nefron sayısı	34.5 (22-40)	42.5 (28-58)	0.11
Glomerül volümü	40.55 (28.35-53.33)	43.61 (29.28-54.03)	0.52
Leptin (pg/ml)	2208 (1400-2680)	2280 (1048-3760)	0.63

Yirmi dört saatlik besin ve su tüketimi ile idrar çıkarımı

Altı haftalık kısıtlı diyet grubundaki yavruların günlük besin ve su tüketimi kontrol grubuna göre istatistiki olarak düşüktü (sırası ile $p=0.002$ ve $p=0.052$), idrar çıkarımı açısından fark yoktu (Tablo 15).

Altı haftalık dişi kısıtlı diyet grubunun günlük besin tüketimi dişi kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede düşük ($p=0.021$) bulunurken günlük su tüketimi açısından gruplar arasında fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 16).

Günlük besin tüketimi 6 haftalık erkek kısıtlı diyet grubunda erkek kontrol grubuna göre az olma eğilimi göstermesine rağmen istatistiksel olarak fark yoktu. Günlük su tüketimi 6 haftalık erkek kısıtlı diyet grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p=0.008$) (Tablo 16).

On altı haftalık kısıtlı diyet grubundaki yavruların günlük idrar çıkarımı, besin ve su tüketimi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (Tablo 17).

Günlük besin ve su tüketimi 16 haftalık dişi kısıtlı diyet grubunda 16 haftalık dişi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (sırası ile $p=0.021$, $p=0.036$) (Tablo 18).

Günlük besin ve su tüketimi açısından 16 haftalık erkek kısıtlı diyet grubu ile 16 haftalık erkek kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte ($p>0.05$) kısıtlı diyet grubunda düşük olma eğilimindeydi (Tablo 18).

Tablo 15. Altı haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki yavruların besin ve su tüketimleri ile idrar çıkarımı

	6 haftalık		
	Kısıtlı diyet (n=12) ortalama±SD veya ortanca (min-max)	Kontrol (n=14) ortalama±SD veya ortanca (min-max)	p
Besin (g/G)	10.7 (9.3-12.6)	14.0 (9.8-18.9)	0.002
Su (ml/G)	21.0±3.8	25.5±6.8	0.052
İdrar (ml/G)	7.1±2.9	7.2±2.6	0.94

Tablo 16. Altı haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki yavruların cinsiyete göre besin ve su tüketimleri ile idrar çıkarımı

	6 haftalık dişi			6 haftalık erkek		
	Kısıtlı diyet (n=7) ortalama±SD veya ortanca (min-max)	Kontrol (n=9) ortalama±SD veya ortanca (min-max)	p	Kısıtlı diyet (n=5) ortalama±SD veya ortanca (min-max)	Kontrol (n=5) ortalama±SD veya ortanca (min-max)	p
Besin (g/G)	9.97 (9.32-11.23)	12.63 (9.82-14.77)	0.021	12.18 (10.82-12.64)	16.60 (14.91-18.93)	0.11
Su (ml/G)	20 (16-28)	20 (15-29)	1	20 (18-24)	33 (29-35)	0.008
İdrar (ml/G)	8.2 (4.2-13.4)	7.1 (2.6-9.5)	0.71	5.7 (3.4-8.0)	8.5 (4.5-11.3)	0.21

Tablo 17. On altı haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki yavruların besin ve su tüketimleri ile idrar çıkarımı

	16 haftalık			
	Kısıtlı diyet (n=14) ortalama±SD	Kontrol		p
		n	ortalama±SD	
Besin (g/G)	13.5±2.7	13	16.1±2.8	0.025
Su (ml/G)	21.6±5.5	13	28.9±6.5	0.004
İdrar (ml/G)	8.3±4.0	12	11.6±2.7	0.021

Tablo 18. On altı haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki yavruların cinsiyete göre olarak besin ve su tüketimleri ile idrar çıkarımı

	16 haftalık dişi			16 haftalık erkek			
	Kısıtlı diyet (n=8) ortalanca (min-max)	Kontrol		p	Kısıtlı diyet (n=6) ortalanca (min-max)	Kontrol (n=6) ortalanca (min-max)	p
		n	ortalanca (min-max)				
Besin (g/G)	12.3 (9.3-13.1)	7	14.9 (8.9-16.5)	0.021	15.9 (11.7-18.9)	18.2 (15.9-20.0)	0.11
Su (ml/G)	19.5 (16-23)	7	27.0 (15-32)	0.036	24.5 (12-34)	32.5 (24-40)	0.08
İdrar (ml/G)	6.0 (1.9-11.1)	6	9.8 (8.4-12.5)	0.30	9.2 (4.9-15.3)	13.0 (9.5-17.5)	0.20

Serum biyokimya bulguları

Serum kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor ve magnezyum açısından kısıtlı diyet grupları ile kontrol grupları arasında hem 6 haftalıkta hem de 16 haftalıkta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 19-22).

Tablo 19. Altı haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki yavruların serum biyokimya değerleri

6 haftalık	Kısıtlı diyet (n=12)	Kontrol		
	ortalama±SD veya ortalanca (min-max)	n	ortalama±SD veya ortalanca (min-max)	p
Cr (mg/dl)	0.51±0.08	11	0.58±0.22	0.29
Na (mEq/L)	139.2±5.6	13	135.0±10.3	0.23
K (mEq/L)	5.4±0.9	9	6.7±2.0	0.062
Ca (mg/dl)	10.1±1.0	13	10.3±1.3	0.66
P (mg/dl)	10.9 (9.0-13.3)	8	10.3 (6.8-14.8)	0.79
Mg (mmol/l)	1.3±0.23	11	1.5±0.3	0.09

Tablo 20. Altı haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki dişi ve erkek yavruların ayrı olarak serum biyokimya değerleri

	Dişi				Erkek			
	Kısıtlı diyet (n=7)	Kontrol		p	Kısıtlı diyet (n=5)	Kontrol		p
		n	ortanca (min-max)			n	ortanca (min-max)	
Cr (mg/dl)	0.50 (0.4-0.6)	8	0.55 (0.4-1.2)	0.47	0.5 (0.4-0.6)	3	0.5 (0.5-0.6)	0.87
Na (mEq/L)	139.0 (132-149)	9	138.0 (109-141)	0.46	140.0 (134-146)	4	141.0 (138-145)	0.81
K (mEq/L)	5.5 (4.2-6.3)	7	6.2 (4.6-10.9)	0.20	6.1 (4.1-6.4)	2	7.4 (6.0-8.8)	0.44
Ca (mg/dl)	9.8 (9.2-10.4)	9	9.9 (8.7-13.5)	0.62	10.5 (9.4-12.6)	4	10.4 (10.0-11.8)	1.0
P (mg/dl)	10.4 (9.3-12.1)	5	10.6 (9.0-12.2)	0.81	12.0 (9.0-13.3)	3	9.9 (6.8-14.8)	0.88
Mg (mmol/l)	1.3 (1.1-1.4)	7	1.3 (1.2-1.8)	0.47	1.4 (1.0-1.7)	4	1.7 (1.3-1.9)	0.14

Tablo 21. On altı haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki yavruların serum biyokimya değerleri

	16 haftalık			
	Kısıtlı diyet		Kontrol (n=12)	p
	n	ortalama±SD	ortalama±SD	
Cr (mg/dl)	10	0.75±0.24	0.77±0.14	0.84
Na (mEq/L)	11	138.6±6.6	141.8±4.3	0.17
K (mEq/L)	11	6.02±2.57	6.06±2.70	0.97
Ca (mg/dl)	11	10.4±2.0	10.6±0.5	0.37
P (mg/dl)	11	9.7±2.7	10.3±2.0	0.64
Mg (mmol/l)	12	1.2±0.1	1.2±0.2	0.64

Tablo 22.On altı haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki dişi ve erkek yavruların ayrı olarak serum biyokimya değerleri

	Dişi			Erkek			
	Kısıtlı diyet		Kontrol (n=6)	p	Kısıtlı diyet (n=6)	Kontrol (n=6)	p
	n	ortanca (min-max)	ortanca (min-max)		ortanca (min-max)	ortanca (min-max)	
Cr (mg/dl)	4	0.70 (0.7-1.0)	0.70 (0.6-1.0)	0.81	0.85 (0.2-1.0)	0.75 (0.6-1.0)	0.75
Na (mEq/L)	5	135.0 (126-148)	145.0 (140-149)	0.12	139.0 (135-146)	139.0 (135-142)	0.75
K (mEq/L)	5	4.1 (3.8-5.0)	4.2 (3.4-5.5)	0.93	7.70 (4.5-11.9)	8.95 (4.2-11.0)	0.63
Ca (mg/dl)	5	10.1 (9.6-11.3)	11.0 (10.2-11.3)	0.20	10.4 (6.4-15.0)	10.3 (9.9-10.8)	0.87
P (mg/dl)	5	10.2 (4.4-12.7)	10.1 (8.1-14.1)	0.65	9.6 (6.6-14.4)	10.9 (7.5-11.8)	0.63
Mg (mmol/l)	6	1.2 (1.1-1.4)	1.2 (1.0-1.4)	0.41	1.2 (1.0-1.4)	1.2 (1.0-1.4)	0.87

Böbrek itirah fonksiyonları

Altı haftalık döneminde kısıtlı diyet grubundaki yavrular kontrol grubundakilerle ve 6 haftalık döneminde kısıtlı diyet grubundaki dişiler kontrol grubundaki dişilerle UF, GFR, UV_{Na} , UV_K , UV_{Pr} , UV_{Ca} , UV_P , UV_{Mg} değerleri açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 23, 24).

Bu değerler açısından 6 haftalık döneminde kısıtlı diyet grubundaki erkekler kontrol grubundaki erkeklerle karşılaştırıldığında sadece UV_K ve UV_P değeri kısıtlı diyet grubunda kontrole göre anlamlı olarak düşük tespit edildi (sırası ile $p=0.036$ ve $p=0.047$), diğer değerler açısından aralarında istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 25).

Bu değerler açısından 16 haftalık döneminde kısıtlı diyet grubundaki yavrular kontrolleriyle karşılaştırıldığında UF, UV_{Na} , UV_K ve UV_{Mg} düşük tespit edildi (Tablo 26).

Bu değerler açısından 16 haftalık döneminde kısıtlı diyet grubundaki dişiler kontrol grubundaki dişilerle karşılaştırıldığında GFR ve UV_{Na} değeri kısıtlı diyet grubunda kontrole göre anlamlı olarak düşük tespit edildi (sırası ile $p=0.050$ ve $p=0.004$), diğer değerler açısından aralarında istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$). UV_{Pr} değeri kısıtlı diyet grubunda kontrol grubuna göre % 113 oranında daha yuksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.20$) (Tablo 27).

Bu değerler açısından 16 haftalık döneminde kısıtlı diyet grubundaki erkekler kontrol grubundaki erkeklerle karşılaştırıldığında istatistiksel fark yoktu (Tablo 28).

Tablo 23. Altı haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki yavruların böbrek itrah fonksiyonları

	6 haftalık			
	Kısıtlı diyet (n=12)	Kontrol		p
	Ortanca (min-max) veya ortalama \pm SD	n	Ortanca (min-max) veya ortalama \pm SD	
UF (μ l/dk)	4.94 \pm 2.05	14	5.06 \pm 1.78	0.88
GFR (ml/dk)	0.47 (0.26-0.76)	11	0.46 (0.24-0.8)	0.67
UV_{Na} (μ mol/dk)	0.45 \pm 0.16	14	0.49 \pm 0.15	0.48
UV_K (μ mol/dk)	0.56 \pm 0.18	14	0.64 \pm 0.22	0.35
UV_{Pr} (μ g/dk)	1.80 \pm 0.92	14	1.77 \pm 0.76	0.92
UV_{Ca} (μ g/dk)	0.96 \pm 0.93	14	0.72 \pm 0.42	0.17
UV_P (μ g/dk)	1.20 \pm 0.93	14	1.70 \pm 1.08	0.22
UV_{Mg} (μ mol/dk)	0.010 (0.0012-0.041)	14	0.005 (0.001-0.033)	0.57

Tablo 24. Altı haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki dişi yavruların böbrek itrah fonksiyonları

6 haftalık dişi	Kısıtlı diyet (n=7)	Kontrol		p
	ortanca (min-max)	n	ortanca (min-max)	
UF (µl/dk)	5.69 (2.92-9.31)	9	4.93 (1.81-6.60)	0.71
GFR (ml/dk)	0.48 (0.26-0.58)	8	0.35 (0.24-0.68)	0.22
UV _{Na} (µmol/dk)	0.35 (0.25-0.61)	9	0.38 (0.28-0.68)	0.60
UV _K (µmol/dk)	0.52 (0.42-0.94)	9	0.67 (0.19-0.83)	0.79
UV _{Pr} (µg/dk)	1.64 (0.89-3.54)	9	1.38 (0.70-2.54)	0.43
UV _{Ca} (µg/dk)	0.93 (0.51-1.54)	9	0.65 (0.25-0.94)	0.07
UV _P (µg/dk)	0.77 (0.26-3.45)	9	1.24 (0.38-2.15)	0.63
UV _{Mg} (µmol/dk)	0.0069 (0.0012-0.0265)	9	0.0044 (0.0014-0.0331)	0.63

Tablo 25. Altı haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki erkek yavruların böbrek itrah fonksiyonları

6 haftalık erkek	Kısıtlı diyet (n=5)	Kontrol		p
	ortanca (min-max)	n	ortanca (min-max)	
UF (µl/dk)	3.96 (2.36-5.56)	5	5.90 (3.96-7.85)	0.11
GFR (ml/dk)	0.48 (0.30-0.76)	3	0.71 (0.51-0.80)	0.18
UV _{Na} (µmol/dk)	0.54 (0.29-0.70)	5	0.64 (0.54-0.73)	0.21
UV _K (µmol/dk)	0.52 (0.32-0.73)	5	0.73 (0.54-0.73)	0.036
UV _{Pr} (µg/dk)	1.61 (0.57-2.59)	5	2.59 (1.42-2.89)	0.25
UV _{Ca} (µg/dk)	0.99 (0.54-2.03)	5	0.80 (0.41-1.86)	0.60
UV _P (µg/dk)	1.38 (0.34-1.88)	5	2.16 (1.18-4.59)	0.047
UV _{Mg} (µmol/dk)	0.0172 (0.0013-0.0406)	5	0.0051 (0.0028-0.0330)	0.75

Tablo 26. 16 haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki ratların böbrek itrah fonksiyonları

	16 haftalık				
	Kısıtlı diyet		Kontrol		p
	n	ortanca(min-max) veya ortalama±SD	n	ortanca(min-max) veya ortalama±SD	
UF (µl/dk)	13	5.65±2.84	12	8.05±1.88	0.022
GFR (ml/dk)	10	0.64± 0.22	11	0.84±0.24	0.063
UV _{Na} (µmol/dk)	13	0.53 (0.37-1.05)	12	0.73 (0.53-1.07)	0.019
UV _K (µmol/dk)	13	0.99±0.34	12	1.27±0.25	0.031
UV _{Pr} (µg/dk)	13	15.2±10.1	12	10.7±6.1	0.20
UV _{Ca} (µg/dk)	13	0.82±0.46	12	1.09±0.52	0.18
UV _P (µg/dk)	13	2.35±1.03	12	2.06±1.05	0.50
UV _{Mg} (µmol/dk)	13	0.031 (0.010-0.073)	12	0.054 (0.014-0.070)	0.034

Tablo 27. 16 haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki dişi ratların böbrek itrah fonksiyonları

	16 haftalık dişi				
	Kısıtlı diyet		Kontrol		p
	n	ortanca (min-max)	n	ortanca (min-max)	
UF (µl/dk)	7	4.16 (1.32-7.71)	6	6.77 (5.83-8.68)	0.30
GFR (ml/dk)	4	0.51 (0.40-0.57)	5	0.69 (0.52-0.84)	0.050
UV _{Na} (µmol/dk)	7	0.45 (0.37-0.55)	6	0.61 (0.53-0.82)	0.004
UV _K (µmol/dk)	7	0.93 (0.44-1.20)	6	1.12 (0.87-1.28)	0.18
UV _{Pr} (µg/dk)	7	20.27 (6.60-36.84)	6	8.77 (0.22-26.51)	0.20
UV _{Ca} (µg/dk)	7	0.87 (0.21-1.63)	6	1.06 (0.19-2.20)	0.65
UV _P (µg/dk)	7	2.26 (1.24-3.86)	6	2.04 (0.20-2.83)	0.20
UV _{Mg} (µmol/dk)	7	0.027 (0.011-0.056)	6	0.053 (0.014-0.061)	0.12

Tablo 28. 16 haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki erkek ratların böbrek itrah fonksiyonları

	16 haftalık erkek		
	Kısıtlı diyet (n=6) ortanca (min-max)	Kontrol (n=6) ortanca (min-max)	p
UF (μ l/dk)	6.36 (3.40-10.62)	9.03 (6.60-12.15)	0.20
GFR (ml/dk)	0.87 (0.30-0.89)	1.03 (0.63-1.28)	0.15
UV _{Na} (μ mol/dk)	0.70 (0.48-1.05)	0.90 (0.71-1.07)	0.15
UV _K (μ mol/dk)	1.27 (0.72-1.51)	1.47 (1.17-1.74)	0.15
UV _{Pr} (μ g/dk)	9.23 (7.40-15.10)	10.26 (7.82-12.91)	0.42
UV _{Ca} (μ g/dk)	0.80 (0.22-1.46)	1.00 (0.70-1.41)	0.42
UV _P (μ g/dk)	1.66 (1.33-3.96)	2.45 (0.84-3.91)	0.52
UV _{Mg} (μ mol/dk)	0.037 (0.010-0.073)	0.059 (0.049-0.070)	0.26

Kan basınçları ve böbrek kan akımı

Anestezi altında direkt olarak ölçülen sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB) ve ortalama kan basıncı (OKB) açısından 16 haftalık kısıtlı diyet grupları ile kontrol grupları arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 29-31).

Böbrek kan akımı (BKA) on altı haftalık dişi kısıtlı diyet grubunda dişi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p=0.028$) (Tablo 30). On altı haftalık erkek kısıtlı diyet grubu ile erkek kontrol grubu arasında BKA açısından istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 31).

Tablo 29. 16 haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki ratların kan basıncı ve böbrek kan akımı

	16 haftalık				
	<i>Kısıtlı diyet</i>		Kontrol		p
	n	ortalama±SD	n	ortalama±SD	
SKB (mmHg)	12	114.2±12.5	12	119.4±14.2	0.35
DKB (mmHg)	12	81.0±10.6	12	88.3±13.5	0.15
OKB(mmHg)	12	97.9±11.2	12	103.9±13.4	0.25
BKA (ppm)	11	281.4±48.7	11	348.8±48.5	0.004

Tablo 30. 16 haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki dişi ratların kan basıncı ve böbrek kan akımı

16 haftalık dişi	Kısıtlı diyet		Kontrol		p
	n	ortanca (min-max)	n	ortanca (min-max)	
SKB (mmHg)	7	107.3 (98.6-126.4)	6	120.0 (79.2-130.1)	0.63
DKB (mmHg)	7	72.8 (67.0-82.0)	6	84.6 (54.7-89.1)	0.11
OKB(mmHg)	7	90.1 (82.8-103.6)	6	102.7 (66.9-108.7)	0.20
BKA (ppm)	6	252.7 (209.7-367.5)	5	331.6 (298.4-421.9)	0.028

Tablo 31. 16 haftalık kısıtlı diyet ve kontrol grubundaki erkek ratların kan basıncı ve böbrek kan akımı

16 haftalık erkek	Kısıtlı diyet (n=5)	Kontrol (n=6)	p
SKB (mmHg)	121.9 (103.2-133.4)	125.3 (116.0-135.3)	0.47
DKB (mmHg)	88.2 (82.0-103.7)	98.1 (81.6-106.2)	0.36
OKB (mmHg)	101.9 (94.3-118.5)	111.6 (98.8-118.0)	0.47
BKA (ppm)	313.4 (257.2-323.2)	338.5 (289.0-412.2)	0.14

Serum leptin düzeyi ile vücut ağırlığı, böbrek ağırlıkları, nefron sayısı ve glomerül volümü arasındaki ilişki

Serum leptin düzeyi ile VA, BA(Y), BA(K), FBA(Y), FBA(K), nefron sayısı ve glomerül volümü arasındaki ilişkiye bakıldığında 3 haftalık dönemde FBA(Y) ile arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif ilişki tespit edilirken 6 haftalık dönemde VA ile pozitif ilişki , FBA(Y), FBA(K) ile negatif ilişki saptandı. On altı haftalık dönemde ise serum leptin düzeyi ile VA, BA(Y), BA(K) arasında pozitif ilişki saptanırken FBA(Y) ile negatif ilişki saptandı (Tablo 32-34).

Tablo 32. 3 haftalık ratlarda serum leptin düzeyi ile vücut ağırlığı, böbrek ağırlıkları, nefron sayısı ve glomerül volümü arasındaki ilişki

DEĞİŞKENLER	SERUM LEPTİN DÜZEYİ (3 haftalık)		
	n	r	p
VA (g)	36	0.226	0.19
BA(Y) (mg)	36	-0.028	0.87
BA(K) (mg)	36	0.031	0.86
FBA(Y) (%)	36	-0.320	0.057
FBA(K) (%)	36	-0.111	0.44
Nefron sayısı	35	-0.184	0.29
Glomerül volümü (10 ⁴ x µm ³)	34	0.006	0,97

Tablo 33. 6 haftalık ratlarda serum leptin düzeyi ile vücut ağırlığı, böbrek ağırlıkları, nefron sayısı ve glomerül volümü arasındaki ilişki

DEĞİŞKENLER	SERUM LEPTİN DÜZEYİ (6 haftalık)		
	n	r	p
VA (g)	26	0.402	0.042
BA(Y) (mg)	26	-0.186	0.36
BA(K) (mg)	26	0.041	0.84
FBA(Y) (%)	26	-0.652	0.000
FBA(K) (%)	26	-0.486	0.014
Nefron sayısı	21	-0.057	0.81
Glomerül volümü ($10^4 \times \mu\text{m}^3$)	20	-0.285	0.22

Tablo 34. 16 haftalık ratlarda serum leptin düzeyi ile vücut ağırlığı, böbrek ağırlıkları, nefron sayısı ve glomerül volümü arasındaki ilişki

DEĞİŞKENLER	SERUM LEPTİN DÜZEYİ (16 haftalık)		
	n	r	p
VA (g)	24	0.742	0.000
BA(Y) (mg)	24	0.690	0.000
BA(K) (mg)	23	0.718	0.000
FBA(Y) (%)	23	-0.538	0.008
FBA(K) (%)	23	-0.086	0.70
Nefron sayısı	23	-0.359	0.09
Glomerül volümü ($10^4 \times \mu\text{m}^3$)	23	0.189	0.39

Serum leptin düzeyi ile böbrek itrah fonksiyonları arasındaki ilişki

Altı haftalık döneminde serum leptin düzeyi ile günlük idrar çıkarımı ve UF arasında anlamlı pozitif ilişki mevcuttu (sırası ile $p=0.003$ ve $p=0.004$) (Tablo 35).

Tablo 35. Serum leptin düzeyi ile idrar çıkarımı ve UF arasındaki ilişki

DEĞİŞKENLER (n=26)	SERUM LEPTİN DÜZEYİ (6 haftalık)	
	r	p
İdrar (ml/G)	0.561	0.003
UF (μ l/dk)	0.550	0.004

On altı haftalık döneminde serum leptin düzeyi ile günlük idrar çıkarımı, UF, UV_{Cr} , UV_{Na} ve UV_K arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 36). Serum leptin düzeyi ile UV_{Pr} arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi (Tablo 36).

Tablo 36. Serum leptin düzeyi ile idrar çıkarımı, UF, UV_{Cr} , UV_{Na} , UV_K ve UV_{Pr} arasındaki ilişki

DEĞİŞKENLER (n=22)	SERUM LEPTİN DÜZEYİ (16 haftalık)	
	r	p
İdrar (ml/G)	0.472	0.026
UF (μ l/dk)	0.472	0.026
UV_{Cr} (μ g/dk)	0.571	0.005
UV_{Na} (μ mol/dk)	0.466	0.029
UV_K (μ mol/dk)	0.484	0.023
UV_{Pr} (μ g/dk)	-0.152	0.5

Serum leptin düzeyi ile kan basıncı ve böbrek kan akımı arasındaki ilişki

Serum leptin düzeyi ile SKB, DKB ve OKB arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edildi (Tablo 37). Serum leptin düzeyi ile BKA arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi (Tablo 37).

Tablo 37. Serum leptin düzeyi ile SKB,DKB, OKB ve BKA arasındaki ilişki

DEĞİŞKENLER	SERUM LEPTİN DÜZEYİ (16 haftalık)		
	n	r	p
SKB (mmHg)	22	0.448	0.037
DKB (mmHg)	22	0.558	0.007
OKB (mmHg)	22	0.513	0.015
BKA (ppm)	21	0.161	0.49

TARTIŞMA

İUBG'ne bağlı düşük doğum ağırlığı erişkin dönemde hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, insülin direnci ve son dönem böbrek hastalığı gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilidir (111). Bu çalışmada İUBG'nin böbrek üzerine etkileri araştırıldı.

İnsanlarda nefron gelişimi gebeliğin dokuzuncu haftasında başlar. Nefron proliferasyonu son trimestirde özellikle hızlıdır, 36. haftaya kadar devam eder ve sonra durur. Dolayısıyla nefronların son sayısı ve yapısı gebelik yaşı ve intrauterin çevreden etkilenir. İnsan fetüsünde nefroenez gebeliğin 34-36 haftasında tamamlanır ve iki böbrek 1.0-1.2 milyon nefron içerir. Bu sayı hayat boyunca aynı kalır (112).

İUBG'li insan fetüsü ve yenidoğan bebeklerde ultrasonografik olarak böbrek volümün azaldığı gözlenmiştir (66, 113). İnsan fetüslerindeki nekropsi çalışmalarında da nefron sayısının doğum ağırlığındaki azalma ile orantılı olarak azaldığı bulunmuştur (70). Doğum ağırlığı üçüncü persentilin altında olan bebeklerde nefron sayısı %35 kadar azalmıştır (69).

Çevresel faktörlerin böbrek gelişimindeki rolü sıçanlarda ve tavşanlarda, bu laboratuvar hayvanlarında nefroenez postnatal yaklaşık 10 gün daha devam ettiği için oldukça iyi çalışılmıştır. İUBG'nin böbrek üzerine etkilerini çalışmak için

değişik hayvan modelleri kullanılmıştır. Bazı çalışmalar da doğal olarak İUBG gelişen hayvanlarda yapılmıştır. Fetal büyüme geriliği oluşturan metodlar içinde en sık kullanılanı annenin besin miktarının azaltılması olup, bu total alımın azaltılması olabileceği gibi protein, vitamin A, sodyum veya demir gibi besi komponentinin azaltılması şeklinde de olabilmektedir. Bunun dışında plasental embolizasyon, plasanta kan akımının cerrahi olarak azaltılması veya steroid kullanımı ile İUBG oluşturulmaktadır (111). Biz çalışmamızda İUBG oluşturmak için anne besin miktarını %50 azalttık. Besin kısıtlamasını renal rezervin programlandığı orta ve geç gebelik döneminde gerçekleştirdik. Bu yöntemle gebe ratların kilo alımı kontrol gebe ratlardan daha düşüktü ve yavruların da doğum ağırlıkları kontrol grubuna göre daha düşüktü. Bu bulgular gebelikte bu miktarda kalori kısıtlaması ile fetal büyüme geriliğinin oluşturulabildiğini göstermekte olup aynı miktarda besin kısıtlaması yapan Perez ve ark.'nın (7) bulguları ile uyumludur.

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 (114). Çalışmamızda İUBG'li fetüslerde ve 3 haftalık ratlarda böbrek ağırlığı kontrol yavru ratlardan daha düşüktü. Üç haftalık grubunda böbrek ağırlığı vücut ağırlığına orantılandığında da daha düşüktü. Daha büyük yavrularda da sadece erkek yavrularda istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere böbrek ağırlıkları kontrolden düşüktü. Bu bulgularımız literatürdeki birçok çalışma ile uygunluk göstermektedir (5, 68, 114, 115, 116, 117, 118, 119).

Stresli bir intrauterin çevrede beyin ve kalp gelişimi ve büyümesi korunurken, böbrek ve diğer organların büyümesi ve genel somatik büyüme etkilenir (120). Hem hayvanlarda hem de insanlarda nefron sayısı fetal ağırlık ile güçlü korelasyon gösterir ve intrauterin büyümeyi kısıtlayan faktörlerden etkilenir. Bu faktörler protein ve mikrobesein eksiklikleri, hipoksi, infeksiyonlar, toksinler, bazı ilaçlar, metabolik bozukluklar, fiziksel ve psikososyal strestir. Bu faktörlerin etkileri İUBG'nin değişik derecelerine neden olur ve bebekler gebelik yaşına göre küçüktürler, bazen de boylarına göre daha zayıftırlar. Bu bebekler daha küçük böbreklere sahip olup; bu

küçüklük uzunluğa oranla transfer ve çevre planlarında daha belirgindir (66, 121, 122). Bu bebeklerin nefron sayıları daha az (70) ve glomerülleri daha büyüktür (71).

Böbrek büyüklüğü ve nefron sayısı İUBG olan veya oluşturulmuş bazı hayvan türlerinde de düşüktür. Ratlarda İUBG çeşitli yollarla oluşturulmuş olup; bunlar uterin arter ligasyonu (48), intrauterin düşük proteine maruz bırakılma (69, 79, 116, 118, 123, 124) ve bizim çalışmamızda olduğu gibi intrauterin besin kısıtlaması (5, 68, 114, 125, 126) şeklindedir. Domuz yavrularında yapılan çalışmalar ise doğal İUBG'li yavruları içermektedir (73, 127). İUBG hangi modelle oluşturulursa oluşturulsun bu çalışmaların büyük çoğunluğunda böbrek ağırlığı azalmıştı (68, 69, 73, 79, 114, 116, 125, 127). İntrauterin yaşamda 8. günden doğuma kadar %50 oranında besin kısıtlaması yapılan çalışma grubumuzda tüm yaş gruplarında böbrek ağırlığı normal beslenen yavrulara oranla düşüktü. Böbrek ağırlığı açısından cinsiyet farklılığına göre baktığımızda ise 3 haftalık grubunda cinsiyet farkı bulunamazken; 6 haftalık ve 16 haftalık olan gruplarda erkek ratlarda böbrek büyüklüğü kontrole göre daha düşüktü. Alexander (117) tarafından oluşturulan hipoperfüzyona bağlı gelişen İUBG'li erkek ratlarda 4. haftada böbrek büyümesi daha az bulunmuştur. Yazar erkek ratların plasental hipoperfüzyondan daha fazla etkilendikleri yorumunu yapmıştır.

Nefron sayısını değerlendirdiğimizde İUBG'li grupta fetal grup ve 16 haftalık yavrularda nefron sayısı anlamlı olarak düşüktü. Cinsiyetlere göre baktığımızda ise 3 haftalık erkeklerde, 16 haftalık dişilerde nefron sayısının çok anlamlı olarak düşük olduğunu saptadık. 16 haftalık erkek ratlarda da nefron sayısı düşük olma eğiliminde idi. Dişi ratlarda böbrek büyüklüğü de istatistiksel fark göstermemekle birlikte kontrollerden düşük olma eğilimi göstermekteydi. Fetal yaşamda böbrek ağırlığının ve nefron sayısının önemli düşüklüğüne rağmen hayatın 3. haftasında nefron sayısının kontrollere yaklaşması ratlarda postnatal 1. haftada nefron oluşumunun devam etmesi ile ilişkili olabilir. Çünkü bu hayvanlar postnatal dönemde besin kısıtlamasına maruz bırakılmamışlardı, vücut ağırlıkları kontrollerden farklı değildi. Bununla birlikte erkek 3 haftalık yavrularda nefron sayısı hala düşüktü. Benzer şekilde 6. haftada kontrollerinkine benzer bulunan nefron sayısı erişkin dönemde

kontrol grubundan daha azdı. Bu bulgu böbrek hasarının ileri yaşlarda devam ettiğinin bir göstergesi olabilir. Dolayısıyla postnatal beslenme ile büyüme yakalansa bile böbrek büyüklüğü ve nefron sayısı mutlak veya göreceli olarak önemli oranda düşük olup; bu erişkin ratlarda böbrek gelişiminde kesin bir bozulmanın varlığının göstergesidir (125).

Erken postnatal periyottan sonra yaşla birlikte glomerülde ilerleyici değişiklikler meydana gelir. Nefron sayısı azalır ve glomerül volümü artar (5). Nefron sayısının azaldığı bir çok intrauterin yetersiz beslenme modelinde glomerül hipertrofisi renal fonksiyonu devam ettirebilmek için kompanse edici mekanizma olarak yorumlanmıştır (5,126,128).

Çalışma grubumuzda glomerül volümü sadece 6 hafta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olma eğiliminde idi. Erkek 6 haftalık yavrularda bu eğilim daha belirgindi. Bu bulgular daha önce Lucas ve ark. (125) tarafından yayınlanan bulgularla uyumludur.

Gebeliğin ilk yarısında, 2.yarısında veya tüm gebelik süresince %50 kısıtlı diyet verilen daha önceki çalışmalara benzer şekilde glomerüloskleroz gözlenmedi (5, 116). Çalışma daha ileri haftalarda yapılsaydı glomerüloskleroz gelişiminin görülebileceğini düşünüyoruz. Çünkü Lucas ve ark. (68) intrauterin yetersiz beslenmeye maruz kalmış ratlarda yaptıkları histolojik değerlendirmede 3 aylıkken glomerüloskleroz yokken 18 aylıkta glomerülosklerozda belirgin artış olduğunu ve yaşa bağlı böbrekteki yapısal değişimlerin intrauterin yetersiz beslenmeye maruz kalanlarda hızlanabileceğini, erken yaşta ortaya çıkabileceğini bildirmişlerdir.

Law ve Shiel (129) kan basıncı ve doğum ağırlığı arasındaki ilişkiyi araştıran 1956'dan sonra yayınlanmış literatürü sistematik olarak gözden geçirdiler. 0-71 yaşlarında 66.000'den fazla kişinin verilerini analiz ettiklerinde kan basıncının çalışmaların bir çoğunda doğum ağırlığındaki artış ile düştüğünü buldular. DDA ile kan basıncı arasındaki ters ilişki tüm ırklardan 0-84 yaşlarında kadın ve erkeklerden oluşan 440.000'den fazla kişiyi kapsayan 80 çalışmanın analizinde de gösterilmiştir

(130). Kan basıncı yükselmesinde birkaç mekanizma rol oynayabilir. Bunlar arasında damar yapı ve fonksiyonunun değişmesi, hormon homeostazının bozulması, genetik değişkenlerin önemi ve oligonefron teorisi önemlidir (131). Çalışmamızda kan basıncı İUBG'li yavrularla normal ratlar arasında farklı değildi.

Çalışmamızda 16 haftalık yavrularda kan basıncı ölçümleri anestezi altında ve invaziv olarak direkt yöntem ile yapıldı. Böbrek kan akımı ise yine anestezi altında indirekt lazer doppler yöntemi ile kaydedildi. Bu grupta böbrek kan akımı azalmış iken kan basıncında bir değişiklik saptanmadı. Daha önceki çalışmaların bir çoğunda İUBG oluşturulmuş sıçanlarda kan basıncı normal gruba oranla daha yüksek saptanmıştır (5, 45, 69, 79,115, 123, 126, 132). Bu çalışmalarda kan basıncı indirekt olarak ve hayvan uyanık iken yapılmıştır. Direkt yöntemle anestezi altında (7, 124) ve uyanık olarak yapılan ölçümlerin de yüksek olduğu bildirilmektedir. Buna karşılık Holemans ve ark. (133) direkt yöntemle uyanık olarak yaptıkları kan basıncı ölçümlerinde intrauterin kısıtlı diyetle maruz kalan grupta kan basıncı ölçümlerini kontrollerden farklı bulmamışlardır. Yazarlar gebelik sürecinde total besin kısıtlamasının spesifik besin kısıtlamasına kıyasla yavruların kan basıncını daha az etkiliyor olabileceği yorumunda bulunmuşlardır. Kan basıncı ile ilgili bulgularımızın birçok diğer yayınlanmış literatürden farklı olmasının sebebi ölçümlerin anestezi altında ve hayvan uyuyor iken yapılmış olması olabilir.

İntrauterin erken ve orta gebelik sürecinde besin kısıtlamasına maruz kalmış genç yavru koyunların uyurken kan basınçları düşükken kortizol ve strese duyarlılıklarının artmış olduğu gösterilmiştir (134). Tonkiss ve ark. (135) prenatal protein kısıtlamasına maruz kalmış yavru ratların kan basıncı değişimlerini belirlemek için telemetri monitörizasyonunu kullanmışlardır. Hipertansiyonu sadece ratların fizyolojik olarak aktif oldukları akşam periyodunda gözlediler ve diğer çalışmalarda tail-cuff metoduyla gündüz ölçülen yüksek basıncın hayvanları elle tutma nedeniyle strese artışa bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmalarının devamında ratlara stres uygulamışlardır. Amonyakla koku stresi ilk kez uygulandığında, prenatal malnütre ratlar kontrole kıyasla hem sistolik, hem de diyastolik kan basıncında büyük artış gösterirken sonradan göstermiyorlardı. Tonkiss ve ark. (135) prenatal malnutrisyonun kan basıncını düzenleyen mekanizmalarda

patolojik değişikliklere sebep olduğunu ve stresle bir arada olursa insanlarda hipertansiyona yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir. Painter ve ark. (136) Hollanda kış kıtılığına intrauterin maruz kalmış 58 yaşındaki kişilerin strese cevabını değerlendirdikleri çalışmada erken gebelik döneminde kıtılığa maruz kalanların kontrole göre kan basınçlarında anlamlı artış olduğunu saptamışlardır. Sempatik ve barorefleks fonksiyonlarını içeren otonomik kontrol mekanizmalarının programlanmasında açlık etkisiyle değişiklik olabileceğini düşünmüşlerdir.

Bir diğer neden ise çalışma grubumuzda hipertansiyon gelişmesi için yeterli sürenin geçmemiş olması olabilir. Bununla birlikte bu farklılığın ölçüm metodlarının farklı olması dışında aşık bir açıklaması yok gibi görünmektedir. Çünkü kan basıncı ölçtüğümüz 16 haftalık yavrularda intrauterin besin kısıtlaması yapılanlarda GFR ve böbrek kan akımı kontrol yavrulardan daha düşüktü. Genç erişkinlerde ciddi böbrek hasarının başlamış olduğu varsayılabilir. Ayrıca GFR ve böbrek kan akımındaki azalma 16 haftalık İUBG'li sıçanlarda nefron sayısındaki anlamlı azalma ve protein itrahında %113 oranında bir artış ile birlikte idi. Çalışma grubumuzda böbrek kan akımı lazer doppler yöntemi ile indirekt olarak kaydedildi. Bununla birlikte bu bulgumuz direkt para-aminohippurat (PAH) klirensi yapılarak böbrek kan akımının ölçüldüğü daha önceki çalışmaların sonuçları (68, 117, 126) ile uyumlu idi.

Nefron hasarı ve hipertansiyon arasındaki ilişki uzun zamandan beri bilinmektedir. Böbrekler arteriyel kan basıncının uzun süreli düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Böbreğin hipertansiyonun programlanmasındaki önemli rolü İUBG modellerinde gösterilmiş olup, kötü fetal çevreye bağlı olarak gelişen İUBG bizim çalışmamızda olduğu gibi glomerül sayısında belirgin azalma ile birlikte dir. Fetal programlanma ile oluşan hipertansiyon nefron sayısındaki azalma sonucu GFR'deki azalma ve/ veya tübüler geri emilim artışı ile ilişkili olabilir (137, 128). İUBG ile oluşan hipertansiyonun fetal programlanmasında diğer bir mekanizma da endotel disfonksiyonu gelişmesidir (115, 128, 132, 133). Protein veya besin kısıtlaması ile sıçanlarda oluşturulan İUBG'de endotelial nitrik oksit aktivitesi ve ekspresyonunun azaldığı, dolayısıyla damar gevşemesinin azaldığı gösterilmiştir (115, 132, 133).

GFR fetüste ve preterm bebeklerde renal kitle artışına paralel olup, gebelik yaşı ile uyumludur. Gebelik yaşı 30 haftadan daha az olan DDA'lı yenidoğanlar 10 ml/dk/1.73 m² GFR'e 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 (131).

Kreatinin klirensi (Cl_{Cr}) renal hemodinamik fonksiyonların sık kullanılan bir belirleyicisi olup GFR hakkında oldukça iyi bilgi verir. Ratlarda GFR 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. Onaltı haftalık yavrularda GFR kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktü. Nwagwu ve ark. (123) 4 haftalık ratlarda anlamlı olmak üzere 12 ve 20 haftalık ratlarda anlamlı olmayan kreatinin klirensi düşüklüğünü rapor etmişlerdir. Gil ve ark. (126) ise 18 aylık yaşlı ratlarda inülin klirensini düşük saptamışlardır. Sahajpal ve ark. (124) ise intrauterin düşük proteine maruz bırakılan anestezi verilmiş 4 haftalık ratlarda inülin klirensini kontrol ratlarla benzer bulmuşlardır. Bu durumu hipertansiyon varlığına bağlamışlar ve kan basıncı yükselmesinin GFR'yi korumaya yönelik olduğunu ifade etmişlerdir.

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 göstermekteydi. Altı hafta grubunda biyokimyasal parametreler ve böbreğin itrah fonksiyonları kontrol grubuna benzerdi. Onaltı hafta grubunda ise serum biyokimyasında değişiklik olmadan idrar akım hızı, Na itrahi, K itrahi ve Mg itrahi intrauterin normal beslenenlerden daha düşük bulundu. Bu grupta protein itrahi istatistiksel olarak önemlilik saptanmamasına rağmen daha yüksekti. Bu bulgular intrauterin beslenme yetersizliğine maruz kalan sıçanlarda yaşın artmasıyla böbrekte ilerleyen bir bozulmanın varlığına işaret etmektedir. Battista ve ark. (79) 12 haftalık intrauterin düşük protein ile beslenen yavru ratlarda bizim bulgularımıza benzer şekilde Na itrahını düşük bulmuşlardır. Yazarlar dişi ratlarda Na itrahının daha düşük olduğunu vurgulamışlar ve bunu dişilerin daha az besin almasına bağlamışlardır. Çalışmamızda

da benzer şekilde diři ratlarda Na itrahi daha dűşűktű. Yine diřilerin gűnlűk besin tűketimi de daha dűşűktű. Bu açıklama doęru olabilir. űnkű diři ratların serum Na konsantrasyonları istatiksels anlamlılık vermemekle birlikte kontrol diřilerden ve erkek ratlardan daha dűşűktű. Sodyum itrahındaki azalma serum Na konsantrasyonunu normal tutma çabasının bir sonucu olabilir. Çalıřma grubumuzda K itrahi da daha dűşűk saptandı . Battista ve ark.'nın (79) alıřmasında 12 haftalık İUBG'li erkek sıçanlarda K itrahi daha dűşűk bulunmuřtur. Çalıřmamızda K itrahi açısından cinsiyet farkı yoktu. Bu durum idrar itrahının azalmasının bir sonucu olabilir diye dűřűnűyoruz. Bauer ve ark. (73, 127) 1. gűnűndeki domuz yavrularında Na itrahını normal bulmuřlar. Benzer űekilde Giapros ve ark. (138) SGA'lı yenidoęan bebekleri 40 hafta sűreyle izlemiřler ve Na itrahının deęiřmedięini bildirmiřlerdir. Bu alıřmalar erken bebeklik dűnemini yansıtılmaktadır. Bizim alıřmamızda da 6 haftalık yavru sıçanlarda Na itrahında deęiřme saptanmadı.

Çalıřmamızda 16 haftalık İUBG'li yavru ratlarda Mg itrahını dűşűk bulduk. Giapros ve ark.'nın (138) alıřmasında fraksiyonel Mg itrahi İUBG'li yenidoęan bebeklerde gebelik yařına uygun aęırlıkta doęanlardan farklı deęildi. Mg itrahındaki dűşűklűk İUBG'li doęan yavru ratların besin tűketmelerinin daha az olmasına baęlı olabilir.

Çalıřmamız Ca ve P'un renal itrahının İUBG'de en azından genç eriřkin dűneme kadar etkilenmedięini iřaret etmektedir. Giapros ve ark.'nın (138) alıřmasındaki bulgular da erken bebeklikte SGA'nın Ca ve P itrahını etkilemedięi yűnűndedir. Bununla birlikte dűşűk doęum aęırlıklı doęan İspanyol okul aęı çocuklarında bűbrek tařı oluřumuna eęilimin arttıęı bildirilmiř, ancak bu durum diűretik kullanımı ile iliřkilendirilmiřtir (139).

Doęum aęırlıęı ile bűbrek hastalıęına yatkınlık arasındaki baęlantı asemptomatik albuminűri/proteinűri, ařıkar nefropati, bűbrek fonksiyonlarında bozulma ve bu bozulmadaki ilerleme ve bűbrek yetmezlięi ile bűbreęin űlűmű dűzeylerinde arařtırılabilir. Hollanda'daki açlıęa orta gebelik dűneminde maruz kalmıř olan geç orta yař grubunda yapılan bir çalıřmada mikroalbuminűride artıř saptanmıřtır (140). Yudkin ve ark.(141, 142) İngiltere'de DDA veya İUBG ile doęan diyabeti olmayan kiřilerde mikroalbuminűri oranını yűksek bulmuřlardır. Benzer

şekilde tip 2 diyabetli Pima yerlilerinde, tip 1 diyabetli hastalarda ve Avusturalya aborjinlerinde DDA ile albuminüri düzeyleri arasında yakın korelasyonlar saptanmıştır (143, 144, 145, 146). İntrauterin besin kısıtlaması yapılan ratlardaki çalışmalarda ise Almeida ve ark. (5) 3 aylık yavrularda, Gil ve ark. (126) 18 aylık yavrularda proteinürinin artmış olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Lucas ve ark.'nın (68) çalışmasında da 9. ve 18. aylarda progressif proteinüri saptanmıştır. Çalışmamızda 16 haftalık yavrularda protein itrahi rakamsal olarak kontrollere göre oldukça yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık göstermedi. Bu örnek sayısının düşük olması ve protein itrahi dağılımının çok geniş olması ile ilişkilendirildi. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde dişi ratlarda proteinüri eğiliminin daha fazla olduğu görüldü. Bazı çalışmalarda doğum ağırlığının etkisinin kadınlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir (145, 146, 147). Bunlardan çoğu postnatal hayatta vücut yağ oranının daha fazla olmasının DDA'nın kötü etkilerini ortaya çıkarmada veya hızlandırmada önemli etkiye sahip olduğunu vurgulamışlardır. Bu etkiler böbrek hastalığı, kan basıncı ve metabolik profil üzerine olmaktadır.

Çalışmamızdaki asıl hedefimiz leptinin İUBG ilişkili renal değişiklikler üzerine katkısı olup olmadığını araştırmaktı. İUBG ile doğan bebekler VKİ ve cinsiyete bakılmaksızın bir yaşında normal çocuklardan daha fazla leptin düzeylerine sahiptir ve bu fark hayatın ikinci yılında kaybolma eğilimindedir (12). Sıçanlarda ise Desai ve ark. (148) intrauterin 10. günden sonra besin kısıtlaması yapılan yavrularda, postnatal normal beslenmeyi takiben 3. haftada ve 9. ayda serum leptin düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmada erkek sıçanların daha fazla leptin düzeylerine sahip olduğu vurgulanmıştır. Bulgularımız Desai ve ark.'nın (148) bulgularına benzer olup; 3 haftalık grupta serum leptin düzeyleri İUBG olan ve postnatal normal beslenen yavrularda çok önemli oranda yüksekti. Leptin düzeyleri açısından bu yaşta cinsiyet farkı saptamadık. Bu yavrular büyümeyi de yakalamışlardı ve vücut ağırlıkları kontrol grubuyla benzerdi. Altı ve 16 haftalık yavrularda genel olarak serum leptin düzeyleri farklı değilken, 6 haftalık dişilerde kontrollerden yaklaşık % 40'lık bir artış söz konusu idi. Çalışma grubu büyümeyi yakalamakla birlikte 6. ve 16. haftalarda özellikle dişilerin yem tüketimi kontrollerden daha azdı. Bunun nedeni leptin düzeylerindeki yükseklik olabilir. Bu bulgumuz Desai ve ark.'nın bulgularından farklıdır. Bulgularımız literatür ile uyumlu olarak İUBG olan sıçanlarda postnatal normal beslenme ile büyümeyi yakalama dönemi olan süt

çocukluğu döneminde serum leptin düzeylerinin arttığını göstermektedir. Dolayısıyla sütten kesme döneminde daha yüksek leptin düzeyleri erişkin yaşta gözlenen endokrin bozuklukların programlanma faktörlerinden biri olabilir (149). Diğer taraftan 6 ve 16 haftalık yavrularda vücut ağırlığı ile leptin düzeyleri doğru ilişki gösteriyordu. Bu durum bu hayvanlarda nisbi bir leptin direncinin varlığını düşündürmektedir (148). Nitekim İUBG'li doğanlarda obezite riskinin arttığına dair veriler giderek artmaktadır (149).

Çalışmamızda serum leptin düzeyleri ile tüm yaş gruplarında fraksiyonel böbrek ağırlığı arasında ters ilişki saptandı. Bunun anlamı vücut ağırlığına oranla böbrek ağırlığı ne kadar az ise serum leptin düzeyleri o kadar yüksektir veya tersi olarak söylenebilir. Bulgumuzu karşılaştıracak bir çalışma bulamadık. Bu bulgu üç şekilde yorumlanabilir. İlki böbrek boyutlarının azlığı ve leptin düzeylerinin yüksekliği İUBG'nin şiddeti ile ilişkili olabilir. Ancak teknik nedenlerle yavruların doğum ağırlığını belirleyemedik. Dolayısıyla İUBG'nin şiddetinin etkisi sadece spekülasyon olarak kalıyor. İkinci yorum leptin düzeylerinin yüksekliği böbreğin hasarlanmasını arttırıyor olabilir. Üçüncü yorum ise serum leptin düzeyi ile FBA arasındaki ilişki böbrek ile alakalı olmayıp serum leptin düzeyi ile vücut ağırlığı arasındaki ilişkiden kaynaklanıyor olabilir.

Leptin ile kan basıncı arasındaki ilişkiye baktığımızda leptin düzeyleri ile kan basınçları arasında önemli doğru ilişki saptadık. Leptin ile kan basıncı arasındaki ilişki yoğun bir şekilde çalışılmıştır. Leptinin hipertansiyon yaptığını destekleyen pek çok çalışma vardır. Leptin eksikliğinin olduğu ob/ ob fareler şiddetli obez olmalarına rağmen kan basıncı artışı göstermemektedirler. Bu farelere fizyolojik dozlarda leptinin ekzojen verilmesinin, ağırlık kaybı olmasına rağmen kan basıncını arttırdığı gösterilmiştir. Sheck ve ark.'nın (102) çalışmasında düşük leptin infüzyonunda kan basıncında minimal, yüksek leptin infüzyonunda ise kan basıncında belirgin artış görülmüştür. Leptin infüzyonunun kesilmesi ile hipertansif etki hızlı bir şekilde normale dönmüştür. Leptinin arteryal kan basıncında artışı sempatik sinir sistemi (SSS) üzerinden yaptığı düşünülmektedir. Aizawa-Abe ve ark.'nın (150) yaptıkları çalışmada α bloker intraperitoneal uygulandığında hipertansiyonun düzelmiş olması

leptinin kan basıncı üzerine SSS ile etki gösterdiğini destekleyen bir bulgudur. Leptin sempatik sinir sistemini uyararak arteriyel kan basıncını yükseltmektedir. Leptin infüzyonu ile hem lokal hem de sistemik sempatik sinir sistemi aktive olabilmektedir (101). Endotelin 1 gibi endotel kaynaklı vazoaaktif maddeler de hiperleptinemi ilişkili hipertansiyona katkıda bulunmaktadır (109). Leptin sıçanlarda endotelial nitrik oksit salınımını uyarmakla birlikte, leptin ile uyarılan sempatik aktivite artışı leptinin direkt vazodilatatör etkilerinin önüne geçmektedir (151).

Daha önceki çalışmalarda ratlarda akut sentetik leptin uygulanmasının idrar sodyum ve su itrahında önemli artış sağladığı gösterilmiştir. Serrardeil-Le Gal ve ark. (152) rat böbrek medullasında spesifik leptin reseptörlerinin olduğunu ilk kez göstermişlerdir ve sentetik leptinin normal hidrate rata intraperitoneal uygulanmasının idrar volümünde 2-3 katlık önemli bir artış yaptığını saptamışlardır. Bunu takip eden çalışmalarda ise intraperitoneal, İV veya renal artere lokal leptin uygulanması ile natriürezisin arttığı gösterilmiştir. Jackson ve Li (153) ratlarda sentetik insan leptininin akut intrarenal infüzyonunun kan basıncını, BKA'nı ve GFR'yi etkilemeksizin idrar volümünde ve sodyum itrahında 2-3 katlık bir artış sağladığını rapor etmişlerdir. Villarreal ve ark.(154) leptinin akut infüzyonu ile OKB, kreatinin klirensi, idrar potasyum atılımı, plazma renin aktivitesi, plazma aldosteron konsantrasyonunun değişmeden kaldığını gözlemlemişlerdir, fraksiyonel sodyum itrahındaki artışın tübüler mekanizmalar ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Gunduz ve ark. (109) uzun süreli leptin infüzyonunun sodyum itrahında artışın dışında kreatinin itrahında da artışa neden olduğunu saptamışlardır.

Leptin intraperitoneal, intravenöz veya lokal olarak renal artere uygulandığında böbrek kan akımı, GFR ve potasyum itrahını etkilemeksizin natriürece ve diürece neden olmakta ve bu durum natriüretik etkinin tübüler sodyum geri emilimini inhibe etmesiyle ortaya çıktığını düşündürmektedir. Tübüler sodyum geri emilimi esas olarak tüp hücrelerinin bazolateral membranında bulunan Na^+ , K^+ -ATPaz tarafından gerçekleştirilir. Sistemik veya lokal olarak verilen leptin renal medulladaki Na^+ , K^+ -ATPaz aktivitesini azaltmaktadır. Renal medulla ile sınırlı olan bu etki bu bölgedeki özellikle meduller toplayıcı kanalda leptin reseptörlerinin özel

lokalizasyonu ile ilgilidir (155). Çalışmamızda serum leptin düzeyleri ile 6 hafta grubunda idrar miktarı, 16 hafta grubunda idrar miktarı, kreatinin itrahi, sodyum ve potasyum itrahları arasında anlamlı doğru orantı saptadık. Bu bulgularımız potasyum itrahi hariç literatür verileri ile uyumludur. Diğer çalışmalarda leptinin potasyum atılımını azalttığı gösterilmişken bu çalışmada potasyum itrahi ile serum leptin seviyesi arasında pozitif ilişki bulundu. Leptinin sodyum itrahını arttırıcı etkisine rağmen kantitatif olarak sodyum itrahi İUBG'li sıçanlarda normal kontrollere oranla düşüktü. Bunun nedeni bu grupta GFR'nin azalmış olması olabilir.

Bu bulguların ışığında mevcut çalışmanın sonuçları vücut ağırlık dengesinin korunmasında dolaşan önemli bir uyarıcı olan leptin hormonunun İUBG'li sıçanlarda vücut sıvı ve sodyum dengesinin korunmasında fizyolojik rolü olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte bu İUBG'li bebekler ve yavru sıçanlarda büyümeyi yakalama dönemindeki hiperleptineminin sebep mi sonuç mu olduğu açık değildir. Bu nedenle endojen leptin artışının renal fonksiyonlar üzerine etkisini ortaya koyacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; intrauterin besin kısıtlaması ile İUBG oluşturulan yavru sıçanlarda böbrekte önemli yapısal ve fonksiyonel değişiklikler oluşmaktadır. Bu hayvanlarda gelişen hiperleptinemi leptin direncinin bir sonucu olmakla birlikte sıvı ve sodyum dengesinin korunmasında fizyolojik role sahip gibi görünmektedir. Bununla birlikte endojen leptin artışı bu hayvanlarda gelişen hipertansiyona katkıda bulunuyor olabilir. Dolayısıyla endojen leptin artışı ile giden İUBG'nin büyümeyi yakalama döneminde leptinin böbrek fonksiyonları ve hemodinamik değişikliklere etkisinin gösterilmesi için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

SONUÇLAR

- İntrauterin besin kısıtlaması yapılarak İUBG oluşturulabilmektedir.
- İUBG ile böbrekte yapısal ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelmektedir.
- İUBG'nin böbrekler üzerindeki etkisi erişkin yaşamda da devam etmektedir ve bu etki cinsiyet farklılığı göstermektedir.
- İUBG'lilerde süt çocukluğu döneminde hiperleptinemi görülmektedir.
- Hiperleptineminin İUBG'lilerde sıvı ve sodyum dengesinin korunmasında fizyolojik rolü olabilir.
- İUBG'lilerde endojen leptin artışı bunlarda gelişen hipertansiyona katkıda bulunabilir.

KAYNAKLAR

1. Lau C, Rogers JM. Embryonic and fetal programming of physiological disorders in adulthood. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2004;72(4):300-12
2. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction* 2004; 127(5): 515-26
3. Wu G, Bazer FW, Cudd TA, et al. Maternal nutrition and fetal development. *J Nutr* 2004; 134(9): 2169-72
4. Marchand MC, Langley-Evans SC. Intrauterine programming of nephron number: the fetal flaw revisited. *Nephrol* 2001;14(5):327-31
5. Almeida JR, Mandarim-de-Lacerda CA. Maternal gestational protein-calorie restriction decreases the number of glomeruli and causes glomerular hypertrophy in adult hypertensive rats. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(3): 945-51
6. Gilbert JS, Lang AL, Grant AR. Maternal nutrient restriction in sheep: hypertension and decreased nephron number in offspring at 9 months of age. *J Physiol* 2005; 565: 137-47
7. 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
8. Vehaskari VM, Woods LL. Prenatal programming of hypertension: lessons from experimental models. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(9): 2545-56.
9. Ashton N. Perinatal development and adult blood pressure. *Braz J Med Biol Res Jul* 2000;33(7):731-40
10. McMillen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev* 2005; 85(2): 571-633
11. Jaquet D, Leger J, Levy-Marchal C, et al. Ontogeny of leptin in human fetuses and newborns: effect of intrauterine growth retardation on serum leptin concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(4): 1243-6.

12. Jaquet D, Leger J, Tabone MD, et al. High serum leptin concentrations during catch-up growth of children born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(6): 1949-53
13. Ergaz Z, Avgil M, Ornoy A. Intrauterine growth restriction-etiology and consequences: what do we know about the human situation and experimental animal models? *Reprod Toxicol* 2005; 20(3):301-22
14. Kurtoğlu S, Atabek ME. Yenidoğanın endokrin sorunları. Gönöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds), *Pediatric Endocrinoloji*. Ankara 2003, ss. 653-97
15. Can G, Çoban A, İnce Z. Yenidoğan ve Hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (eds), *Pediatric cilt 1 (3.baskı)*. Nobel tıp kitabevleri, İstanbul 2002, ss. 296-444
16. Grivetti L, Leon D, Rasmussen K, et al. Report of the IDECG Working Group on variation in fetal growth and adult disease. *Eur J Clin Nutr* Jan 1998; 52 Suppl 1: 102-3
17. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Doğum Özellikleri. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü ,Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Ankara 2003, ss. 129-31
18. Kayseri İl Sağlık Müdürlüğü
19. Samancı N. Düşük doğum tartılı bebekler. Dağoğlu T (ed), *Neonatoloji*. Nobel tıp kitabevleri, İstanbul 2000, ss. 181-8
20. Bakketeig LS, Butte N, de Onis M, et al. Report of the IDECG Working Group on definitions, classifications, causes, mechanisms and prevention of IUGR. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52 Suppl 1: 94-6
21. Wollmann HA. Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm Res* 1998; 49 (Suppl 2): 1-6
22. Monk D, Moore GE. Intrauterine growth restriction--genetic causes and consequences. *Semin Fetal Neonatal Med* Oct 2004; 9(5): 371-8
23. Bakketeig LS. Current growth standards, definitions, diagnosis and classification of fetal growth retardation. *Eur J Clin Nutr* Jan 1998;52 Suppl 1: 1-4
24. 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.

25. Anderson MS, Hay WW. Intrauterine growth restriction and the small-for-gestational-age infant. In: Taeusch HW, Ballard RA (eds) *Avery's Disease of the Newborn*. Philadelphia 2004, pp. 490-522
26. Brooks AA, Johnson MR, Steer PJ, et al. Birth weight: nature or nurture? *Early Hum Dev*. May 1995 ;42(1):29-35
27. Davis CH. Weight in pregnancy; its value as a routine test. *Am. J. Obstet Gynecol* 1923; 6:575-581
28. Desai NS. Intrauterine growth retardation (Small-for-gestational-age infant. In: Gomella TL (ed), *a Lange clinical manual Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases and drugs* (3rd ed) Prentice-Hall International 1994, pp. 367-72
29. Stein AD, Zybert PA, van de Bor M, et al. Intrauterine famine exposure and body proportions at birth: the Dutch Hunger Winter. *Int J Epidemiol* 2004; 33(4): 831-6.
30. Robertson NRC. Fetal growth, intrauterine growth retardation and small for gestational age babies. In: Rennie JM, Robertson NRC (eds), *Textbook of Neonatology* (3rd ed) Churchill Livingstone, Edinburgh 1999, pp. 133-41
31. Kramer MS, Olivier M, McLean FH, et al. Impact of intrauterine growth retardation and body proportionality on fetal and neonatal outcome. *Pediatrics* 1990; 86(5): 707-13
32. Goldenberg RL, Hoffman HJ, Cliver SP. Neurodevelopmental outcome of small-for-gestational-age infants. *Eur J Clin Nutr* 1998;52 Suppl 1: 54-8
33. Hack M. Effects of intrauterine growth retardation on mental performance and behavior, outcomes during adolescence and adulthood. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52 Suppl 1: 65-70
34. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986 10; 1(8489): 1077-81
35. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci* 1998; 95(2): 115-28
36. Barker DJ. Intrauterine programming of coronary heart disease and stroke. *Acta Paediatr* 1997; 423: 178-82
37. Yanney M, Marlow N .Paediatric consequences of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004; 9(5): 411-8.

38. Osmond C, Barker DJ, Winter PD, et al. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ* 1993; 307(6918): 1519-24
39. Leon DA, Lithell HO, Vagero D, et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915-29. *BMJ* 1998; 317(7153): 241-5
40. Stein CE, Fall CH, Kumaran K, et al. Fetal growth and coronary heart disease in south India. *Lancet* 1996; 348(9037): 1269-73.
41. Barker DJ, Martyn CN, Osmond C, et al. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. *BMJ* 1993; 307(6918): 1524-7
42. Tenhola S, Martikainen A, Rahiala E, et al. Serum lipid concentrations and growth characteristics in 12-year-old children born small for gestational age. *Pediatr Res* 2000; 48(5): 623-8
43. Huxley R, Owen CG, Whincup PH, et al. Birth weight and subsequent cholesterol levels: exploration of the "fetal origins" hypothesis. *JAMA* 2004 ; 292(22): 2755-64
44. Leon DA. Fetal growth and adult disease. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52 Suppl 1: 72-8
45. Kwong WY, Wild AE, Roberts P, et al. Maternal undernutrition during the preimplantation period of rat development causes blastocyst abnormalities and programming of postnatal hypertension. *Development* 2000; 127(19): 4195-202
46. Gopalakrishnan GS, Gardner DS, Rhind SM, et al. Programming of adult cardiovascular function after early maternal undernutrition in sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287(1): 12-20
47. Leger J, Jaquet D, Levy-Marchal C, et al. Syndrome X: a consequence of intra-uterine malnutrition? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; Suppl 5: 1257-9
48. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303: 1019-22
49. Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, et al. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. *BMJ* 1996; 312:406-10
50. Gluckman PD, Harding JE. The physiology and pathophysiology of intrauterine growth retardation. *Horm Res* 1997; Suppl 1:11-6

51. Clark PM, Hindmarsh PC, Shiell AW, et al. Size at birth and adrenocortical function in childhood. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45(6):721-6
52. Kumarasamy V, Mitchell MD, Bloomfield FH, et al. Effects of periconceptional undernutrition on the initiation of parturition in sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288(1): 67-72
53. Levitt NS, Lambert EV, Woods D, et al. Impaired glucose tolerance and elevated blood pressure in low birth weight, nonobese, young south african adults: early programming of cortisol axis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(12):4611-8
54. Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, et al. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci* 1997; 61(26):2539-49.
55. Cianfarani S, Geremia C, Scott CD, et al. Growth, IGF system, and cortisol in children with intrauterine growth retardation: is catch-up growth affected by reprogramming of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Pediatr Res* 2002; 51(1):94-9
56. Thompson C, Syddall H, Rodin I, et al. Birth weight and the risk of depressive disorder in late life. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 450-5
57. Gale CR, Martyn CN. Birth weight and later risk of depression in a national birth cohort. *Br J Psychiatry*. Jan 2004;184:28-33
58. Boksa P. Animal models of obstetric complications in relation to schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 2004;45(1):1-17
59. Ferro-Luzzi A, Ashworth A, Martorell R, et al. Report of the IDECG Working Group on effects of IUGR on infants, children and adolescents: immunocompetence, mortality, morbidity, body size, body composition, and physical performance. *Eur J Clin Nutr* 1998; Suppl 1: 97-9
60. Jaquet D, Leger J, Chevenne D, et al. Intrauterine growth retardation predisposes to insulin resistance but not to hyperandrogenism in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(11):3945-9
61. Ibanez L, Ferrer A, Marcos MV, et al. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight. *Pediatrics* 2000; 106: E72

62. Sas T., Waal WD and Mulder P. et al. Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomized, double-blind, dose–response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 8: 3064–3070
63. Ibanez L., Potau N., Enriquez G. et al. Reduced uterine and ovarian size in adolescent girls born small for gestational age. *Pediatr Res* 2000; 47: 575–577
64. Ibanez L., Potau N. and Zegher FD. Ovarian hyporesponsiveness to follicle stimulating hormone in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2624–2626
65. Cicognani A, Alessandrini R, Pasini A. et al. Low birth weight for gestational age and subsequent male gonadal function. *J Pediatr* 2002; 141: 376–379
66. Konje JC, Bell SC, Morton JJ, et al. Human fetal kidney morphometry during gestation and the relationship between weight, kidney morphometry and plasma active renin concentration at birth. *Clin Sci (Lond)* 1996; 91(2): 169-75
67. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy: an inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2(5): 691-5
68. Lucas SRR, Miraglia SM, Gil FZ, et al. Intrauterine food restriction as a determinant of nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(3): 467-76.
69. Langley-Evans SC, Welham SJ, Jackson AA. Fetal exposure to a maternal low protein diet impairs nephrogenesis and promotes hypertension in the rat. *Life Sci* 1999;64(11):965-74
70. Hinchliffe SA, Lynch MR, Sargent PH, et al. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99(4):296-301
71. Manalich R, Reyes L, Herrera M, et al. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int.* 2000; 58(2): 770-3
72. Pham TD, MacLennan NK, Chiu CT, et al. Uteroplacental insufficiency increases apoptosis and alters p53 gene methylation in the full-term IUGR rat kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003; 285(5): 962-70.

73. Bauer R, Walter B, Bauer K, et al. Intrauterine growth restriction reduces nephron number and renal excretory function in newborn piglets. *Acta Physiol Scand* 2002;176(2):83-90
74. Bassan H, Trejo LL, Kariv N, et al. Experimental intrauterine growth retardation alters renal development. *Pediatr Nephrol* Dec 2000; 15(3-4): 192-5
75. Merlet-Benichou C, Gilbert T, Muffat-Joly M, et al. Intrauterine growth retardation leads to a permanent nephron deficit in the rat. *Pediatr Nephrol* 1994; 8(2): 175-80
76. Schroder HJ. Models of fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003 ;110 Suppl 1:S29-39
77. Holemans K, Aerts L, Van Assche FA. Fetal growth restriction and consequences for the offspring in animal models. *J Soc Gynecol Investig.* Oct 2003;10(7):392-9
78. Payne JA, Alexander BT, Khalil RA. Reduced endothelial vascular relaxation in growth-restricted offspring of pregnant rats with reduced uterine perfusion. *Hypertension* 2003; 42 (4): 768-74
79. Battista MC, Oligny LL, St-Louis J, et al. Intrauterine growth restriction in rats is associated with hypertension and renal dysfunction in adulthood. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283(1): 124-31.
80. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372(6505): 425-32
81. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel hormon: leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 30 (2): 113-8
82. Dursun N. Leptinin kardiyovasküler etkileri. *Erciyes Tıp Dergisi* 2005; 27 (4): 167-76
83. Wolf G, Chen S, Han DC, et al. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002;39(1):1-11.
84. Teixeira C, Passos M, Ramos C, et al. Leptin serum concentration, food intake and body weight in rats whose mothers were exposed to malnutrition during lactation. *J Nutr Biochem* 2002; 13(8): 493
85. Buchbinder A, Lang U, Baker RS, et al. Leptin in the ovine fetus correlates with fetal and placental size. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(4): 786-91

86. Nagy TR, Gower BA, Trowbridge CA, et al. Effects of gender, ethnicity, body composition, and fat distribution on serum leptin concentrations in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2148-52
87. Klein S, Coppack SW, Mohamed-Ali V, et al. Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. *Diabetes* 1996; 45: 984-7
88. Beltowski J, Jochem J, Wojcicka G, et al. Influence of intravenously administered leptin on nitric oxide production, renal hemodynamics and renal function in the rat. *Regul Pept* 2004; 120(1-3): 59-67.
89. Landt M, Martin DR, Zeng J, et al. Plasma leptin concentrations are only transiently increased in nephrectomized rats. *Am J Physiol* 1998; 275: 495-9.
90. Cinaz P, Bideci A. Obezite. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds), *Pediatric Endocrinoloji*. Ankara 2003, ss. 487-505
91. Marchini G, Fried G, Ostlund E, et al. Plasma leptin in infants: relations to birth weight and weight loss. *Pediatrics* 1998; 101: 429-32.
92. Ishioka K, Hatai H, Komabayashi K, et al. Diurnal variations of serum leptin in dogs: effects of fasting and re-feeding. *Vet J* 2005;169(1): 85-90
93. Stenvinkel P, Lonnqvist F, Schalling M. Molecular studies of leptin: implications for renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(5): 1103-12.
94. Sooranna SR, Ward S, Bajoria R. Fetal leptin influences birth weight in twins with discordant growth. *Pediatr Res* 2001; 49(5): 667-72
95. Roig MD, Sabria J, Valls C, et al. The use of biochemical markers in prenatal diagnosis of intrauterine growth retardation: insulin-like growth factor I, Leptin, and alpha-fetoprotein. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 120(1): 27-32.
96. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, et al. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (3): 847-50
97. Landt M, Martin DR, Zeng J, et al. Plasma leptin concentrations are only transiently increased in nephrectomized rats. *Am J Physiol* 1998; 275: 495-9.
98. Qiu XS, Huang TT, Shen ZY, et al. Effect of early nutrition on intestine development of intrauterine growth retardation in rats and its correlation to leptin. *World J Gastroenterol* 2005;11(28): 4419-22

99. Yuan CS, Attele AS, Zhang L, et al. Leptin reduces body weight gain in neonatal rats. *Pediatr Res* 2000; 48(3): 380-3.
100. Ahmed ML, Ong KK, Morrell DJ, et al. Longitudinal study of leptin concentrations during puberty: sex differences and relationship to changes in body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(3): 899-905
101. Guha PK, Villarreal D, Reams GP, et al. Role of leptin in the regulation of body fluid volume and pressures. *Am J Ther* 2003; 10(3): 211-8
102. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31: 409-14
103. Henson MC, Castracane VD. Leptin in pregnancy. *Biol Reprod* 2000; 63(5): 1219-28
104. Mouzon SH, Lepercq J. The known and unknown of leptin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(6):1537-45
105. Christou H, Serdy S, Mantzoros CS. Leptin in relation to growth and developmental processes in the fetus. *Semin Reprod Med* 2002;20(2):123-30
106. Pulzer F, Haase U, Knupfer M, et al. Serum leptin in formerly small-for-gestational-age children during adolescence: relationship to gender, puberty, body composition, insulin sensitivity, creatinine, and serum uric acid. *Metabolism* 2001; 50(10): 1141-6
107. Ozaki T, Nishina H, Hanson MA, et al. Dietary restriction in pregnant rats causes gender-related hypertension and vascular dysfunction in offspring. *J Physiol* 2001; 530: 141-52
108. 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.
109. Gunduz Z, Dursun N, Akgun H, et al. Renal effects of long-term leptin infusion and preventive role of losartan treatment in rats. *Regul Pept* 2005; 132(1-3): 59-66.
110. Gunduz Z, Canoz O, Per H, et al. The effects of pentoxifylline on diabetic renal changes in streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Ren Fail* 2004; 26(6): 597-605.
111. Schreuder M, Waal HDV, Wijk AV. Consequences of intrauterine growth restriction for the kidney. *Kidney Blood Pres Res* 2006; 29: 108-125

112. Simeoni U, Zetterstrom R. Long-term circulatory and renal consequences of intrauterine growth restriction. *Acta Paediatr* 2005; 94(7): 819-24
113. Latini G, Mitri BD, Vecchio AD, et al. Foetal growth of kidneys, liver and spleen in intrauterine growth restriction: "programming" causing "metabolic syndrome" in adult age. *Acta Paediatr* 2004; 93(12): 1635-9
114. Desai M, Gayle D, Babu J, et al. Permanent reduction in heart and kidney organ growth in offspring of undernourished rat dams. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1224-32
115. Brawley L, Itoh S, Torrens C, et al. Dietary protein restriction in pregnancy induces hypertension and vascular defects in rat male offspring. *Pediatr Res* 2003;54(1):83-90
116. Woods LL, Ingelfinger JR, Nyengaard JR, et al. Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr Res* 2001; 49(4): 460-7
117. Alexander BT. Placental insufficiency leads to development of hypertension in growth-restricted offspring. *Hypertension* 2003;41(3):457-62
118. Pires KM, Aguila MB, Mandarin-de-Lacerda CA . Early renal structure alteration in rat offspring from dams fed low protein diet. *Life Sci Oct* 2006; 79(22): 2128-34
119. Desai M, Crowther NJ, Lucas A. Organ-selective growth in the offspring of protein-restricted mothers. *Br J Nutr* 1996; 76(4): 591-603
120. Hoy WE, Hughson MD, Bertram JF, et al. Nephron number, hypertension, renal disease, and renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(9): 2557-64
121. Konje JC, Okaro CI, Bell SC, et al. A cross-sectional study of changes in fetal renal size with gestation in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10(1): 22-6
122. Lampl M, Kuzawa CW, Jeanty P. Infants thinner at birth exhibit smaller kidneys for their size in late gestation in a sample of fetuses with appropriate growth. *Am J Hum Biol.* 2002; 14(3): 398-406
123. 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

124. 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.
125. Lucas SR, Costa Silva VL, Miraglia SM, et al. Functional and morphometric evaluation of offspring kidney after intrauterine undernutrition. *Pediatr Nephrol* 1997; 11(6): 719-23
126. Gil FZ, Lucas SR, Gomes GN, et al. 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
127. Bauer R, Walter B, Ihring W, et al. Altered renal function in growth restricted newborn piglets. *Pediatr Nephrol* 2000; 14(8-9): 735-9
128. do Carmo Pinho Franco M, Nigro D, Fortes ZB, et al. Intrauterine undernutrition-renal and vascular origin of hypertension. *Cardiovasc Res* 2003;60(2): 228-34
129. Law CM, Shiell AW. Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens* 1996; 14(8): 935-41
130. 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
131. Tulassay T, Vasarhelyi B. Birth weight and renal function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11(3):347-52
132. Franco Mdo C, Arruda RM, Dantas AP, et al. Intrauterine undernutrition: expression and activity of the endothelial nitric oxide synthase in male and female adult offspring. *Cardiovasc Res* 2002; 56(1): 145-53
133. Holemans K, Gerber R, Meurrens K, et al. 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
134. Symonds ME, Gopalakrishnan G, Bispham J, et al. Maternal nutrient restriction during placental growth, programming of fetal adiposity and juvenile blood pressure control. *Arch Physiol Biochem* 2003;111(1):45-52

135. Tonkiss J, Trzcinska M, Galler JR, et al. Prenatal malnutrition-induced changes in blood pressure: dissociation of stress and nonstress responses using radiotelemetry. *Hypertension* 1998; 32(1): 108-14
136. Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, et al. Blood pressure response to psychological stressors in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *J Hypertens* 2006; 24(9): 1771-8
137. Alexander BT. Intrauterine growth restriction and reduced glomerular number: role of apoptosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285(5): 933-4
138. Giapros V, Papadimitriou P, Challa A, et al. The effect of intrauterine growth retardation on renal function in the first two months of life. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(1): 96-103.
139. Monge M, Garcia-Nieto VM, Domenech E, et al. Study of renal metabolic disturbances related to renal lithiasis at school age in very-low-birth-weight children. *Nephron* 1998; 79(3): 269-73
140. Painter RC, Roseboom TJ, van Montfrans GA, et al. Microalbuminuria in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(1): 189-94.
141. Yudkin JS, Phillips DI, Stanner S. Proteinuria and progressive renal disease: birth weight and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 Suppl 2: 10-3
142. Yudkin JS, Martyn CN, Phillips DI, et al. Associations of micro-albuminuria with intra-uterine growth retardation. *Nephron* 2001; 89(3): 309-14
143. Nelson RG, Morgenstern H, Bennett PH. Birth weight and renal disease in Pima Indians with type 2 diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1998; 148(7): 650-6
144. Rossing P, Tarnow L, Nielsen FS, et al. Low birth weight. A risk factor for development of diabetic nephropathy? *Diabetes* 1995; 44(12): 1405-7
145. Jacobsen P, Rossing P, Tarnow L, et al. Birth weight- a risk factor for progression in diabetic nephropathy? *J Intern Med* 2003; 253(3): 343-50
146. Hoy WE, Rees M, Kile E, et al. Low birthweight and renal disease in Australian aborigines. *Lancet* 1998; 352(9143): 1826-7

147. Zidar N, Cavic MA, Kenda RB, et al. Effect of intrauterine growth retardation on the clinical course and prognosis of IgA glomerulonephritis in children. *Nephron* 1998;79(1): 28-32
148. Desai M, Gayle D, Babu J, Ross MG. Programmed obesity in intrauterine growth-restricted newborns: modulation by newborn nutrition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288(1): 91-6
149. Passos MC, da Fonte Ramos C, Potente Dutra SC, et al. Transfer of iodine through the milk in protein-restricted lactating rats. *J Nutr Biochem* 2001;12(5): 300-303.
150. Aizawa-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H, et al. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J Clin Invest* 2000;105(9): 1243-52
151. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997 15;100(2):270-8
152. Serradeil-Le Gal C, Raufaste D, Brossard G, et al. Characterization and localization of leptin receptors in the rat kidney. *FEBS Lett* 1997; 404: 185-91
153. Jackson EK, Li P. Human leptin has natriuretic activity in the rat. *Am J Physiol* 1997; 272: 333-8
154. Villarreal D, Reams G, Freeman RH. Effects of renal denervation on the sodium excretory actions of leptin in hypertensive rats. *Kidney Int.* 2000; 58(3): 989-94
155. Beltowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. *J Hypertens* 2006; 24(5): 789-801.

Ek Tablo 1. Fetüslerin verileri

grup	VA (gr)	BA (Y) (mg)	BA (K) (gr)	Nefron sayısı	FBA (%)	FKBA (%)
Kısıtlı diyet	2,58	8,80	0,0011	6	0,34	0,043
Kısıtlı diyet	2,72	12,20	0,0011	10	0,45	0,040
Kısıtlı diyet	2,48	10,70	0,0011	-	0,43	0,044
Kısıtlı diyet	2,55	9,10	0,0009	7	0,36	0,035
Kısıtlı diyet	2,56	9,20	0,0007	-	0,36	0,027
Kısıtlı diyet	2,97	10,70	0,0010	17	0,36	0,034
Kısıtlı diyet	2,70	9,80	0,0012	7	0,36	0,044
Kısıtlı diyet	2,64	10,60	0,0009	14	0,40	0,034
Kısıtlı diyet	2,57	11,40	0,0009	17	0,44	0,035
Kısıtlı diyet	2,25	5,30	0,0003	-	0,24	0,013
Kontrol	3,06	12,50	0,0010	24	0,41	0,033
Kontrol	2,64	10,90	0,0012	14	0,41	0,045
Kontrol	3,14	12,20	0,0013	20	0,39	0,041
Kontrol	2,47	12,30	0,0011	27	0,50	0,045
Kontrol	3,38	13,10	0,0014	-	0,39	0,041
Kontrol	2,93	12,00	0,0014	25	0,41	0,061
Kontrol	2,83	12,60	0,0010	19	0,45	0,035
Kontrol	2,71	10,70	0,0010	22	0,39	0,037
Kontrol	2,93	11,00	0,0008	33	0,38	0,027
Kontrol	2,83	16,70	0,0022	18	0,59	0,078
Kontrol	2,73	11,40	0,0009	-	0,42	0,033

Ek tablo 2. Üç haftalık grubunun 1. gündeki vücut ağırlıkları

	grup	VA (g)	grup	VA (g)
1	Kısıtlı diyet	5,01	Kontrol	5,15
2	Kısıtlı diyet	4,95	Kontrol	4,66
3	Kısıtlı diyet	4,80	Kontrol	4,64
4	Kısıtlı diyet	4,72	Kontrol	4,63
5	Kısıtlı diyet	4,70	Kontrol	4,60
6	Kısıtlı diyet	4,66	Kontrol	4,59
7	Kısıtlı diyet	4,48	Kontrol	4,52
8	Kısıtlı diyet	3,86	Kontrol	4,33
9	Kısıtlı diyet	4,95	Kontrol	4,18
10	Kısıtlı diyet	4,72	Kontrol	3,94
11	Kısıtlı diyet	4,51	Kontrol	3,89
12	Kısıtlı diyet	4,34	Kontrol	5,71
13	Kısıtlı diyet	4,33	Kontrol	5,63
14	Kısıtlı diyet	4,27	Kontrol	5,59
15	Kısıtlı diyet	3,97	Kontrol	5,35
16	Kısıtlı diyet	3,93	Kontrol	5,30
17	Kısıtlı diyet	3,90	Kontrol	5,21
18	Kısıtlı diyet	3,74	Kontrol	5,00
19			Kontrol	4,98
20			Kontrol	4,88
21			Kontrol	4,87
22			Kontrol	4,83

Ek tablo 3. Altı haftalık grubunun 1. gündeki vücut ağırlıkları

	grup	VA (g)	grup	VA (g)
1	Kısıtlı diyet	4,94	Kontrol	6,29
2	Kısıtlı diyet	4,84	Kontrol	6,13
3	Kısıtlı diyet	4,74	Kontrol	6,09
4	Kısıtlı diyet	4,67	Kontrol	6,02
5	Kısıtlı diyet	4,60	Kontrol	6,02
6	Kısıtlı diyet	4,32	Kontrol	5,90
7	Kısıtlı diyet	4,30	Kontrol	5,85
8	Kısıtlı diyet	4,29	Kontrol	5,82
9	Kısıtlı diyet	4,84	Kontrol	5,80
10	Kısıtlı diyet	4,70	Kontrol	5,69
11	Kısıtlı diyet	4,67	Kontrol	5,62
12	Kısıtlı diyet	4,66	Kontrol	4,35
13	Kısıtlı diyet	4,53	Kontrol	4,32
14	Kısıtlı diyet	4,53	Kontrol	6,22
15	Kısıtlı diyet	4,50	Kontrol	6,17
16	Kısıtlı diyet	4,48	Kontrol	6,10
17	Kısıtlı diyet	4,13	Kontrol	5,71
18	Kısıtlı diyet	4,00	Kontrol	5,66
19	Kısıtlı diyet	3,79	Kontrol	5,65
20	Kısıtlı diyet	3,35	Kontrol	5,45
21	Kısıtlı diyet	5,06	Kontrol	5,41
22	Kısıtlı diyet	4,98	Kontrol	5,28
23	Kısıtlı diyet	3,79	Kontrol	5,77
24			Kontrol	5,65
25			Kontrol	5,63
26			Kontrol	5,60
27			Kontrol	5,58
28			Kontrol	5,40
29			Kontrol	5,34
30			Kontrol	5,08
31			Kontrol	4,94
32			Kontrol	5,96
33			Kontrol	5,69
34			Kontrol	5,47
35			Kontrol	5,33
36			Kontrol	5,31
37			Kontrol	5,28
38			Kontrol	5,18
39			Kontrol	5,07
40			Kontrol	4,84
41			Kontrol	4,82
42			Kontrol	4,60

Ek tablo 4. On altı haftalık grubunun 1. gündeki vücut ağırlıkları

	grup	VA (g)	grup	VA (g)
1	Kısıtlı diyet	5,28	Kontrol	6,44
2	Kısıtlı diyet	4,93	Kontrol	6,42
3	Kısıtlı diyet	4,70	Kontrol	6,38
4	Kısıtlı diyet	4,52	Kontrol	6,09
5	Kısıtlı diyet	4,41	Kontrol	6,06
6	Kısıtlı diyet	4,32	Kontrol	5,90
7	Kısıtlı diyet	4,11	Kontrol	5,83
8	Kısıtlı diyet	4,09	Kontrol	5,83
9	Kısıtlı diyet	3,64	Kontrol	5,79
10	Kısıtlı diyet	3,60	Kontrol	5,21
11	Kısıtlı diyet	5,12	Kontrol	6,93
12	Kısıtlı diyet	5,06	Kontrol	6,65
13	Kısıtlı diyet	5,03	Kontrol	6,52
14	Kısıtlı diyet	4,89	Kontrol	6,42
15	Kısıtlı diyet	4,73	Kontrol	6,40
16	Kısıtlı diyet	4,60	Kontrol	6,37
17	Kısıtlı diyet	4,32	Kontrol	6,33
18	Kısıtlı diyet	4,22	Kontrol	6,24
19	Kısıtlı diyet	4,18	Kontrol	6,08
20			Kontrol	6,01
21			Kontrol	5,96
22			Kontrol	6,42
23			Kontrol	5,82
24			Kontrol	5,72
25			Kontrol	5,68
26			Kontrol	5,67
27			Kontrol	5,59
28			Kontrol	5,53
29			Kontrol	5,51
30			Kontrol	5,19
31			Kontrol	5,19
32			Kontrol	4,90

Ek tablo 5. Üç haftalık ratların verileri

Grup	cinsiyet	VA (gr)	BA(Y) (mg)	BA(K) (mg)	FBA (%)	FKBA (%)	Nefron sayısı	Glomerül volümü (10 ⁴ x µm ³)	Leptin (pg/ml)
Kd	erkek	25.28	130.8	28.7	0.52	0.114	80	4.08	1200
Kd	erkek	26.10	129.1	27.8	0.49	0.107	70	5.37	1616
Kd	erkek	26.46	130.9	28.6	0.49	0.108	94	5.08	1440
Kd	erkek	22.55	115.6	25.7	0.51	0.114	77	4.68	1448
Kd	erkek	26.79	130.2	28.5	0.49	0.106	59	5.09	1040
Kd	erkek	24.36	124.8	27.8	0.51	0.114	84	3.53	1360
Kd	erkek	27.33	135.1	29.4	0.49	0.108	57	4.08	1680
Kd	erkek	29.75	153.7	33.8	0.52	0.114	71	5.34	2000
Kd	erkek	29.12	153.7	34.2	0.53	0.117	98	6.21	1840
Kd	erkek	30.93	172.1	37.9	0.56	0.123	90	3.13	2000
Kd	erkek	29.93	162.8	36.1	0.54	0.121	78	4.67	1840
Kd	erkek	31.71	162.5	36.9	0.51	0.116	68	5.04	1856
Kd	dişi	23.11	129.8	26.1	0.56	0.113	75	3.38	1584
Kd	dişi	23.64	123.4	27.5	0.52	0.116	81	4.91	1576
Kd	dişi	24.50	127.6	27.1	0.52	0.111	110	4.77	1800
Kd	dişi	22.75	119.3	26.6	0.52	0.117	68	4.11	1880
Kd	dişi	26.95	148.4	34.7	0.55	0.129	50	4.58	1760
Kd	dişi	29.01	162.9	34.5	0.56	0.119	-	-	2008
Kontrol	erkek	24.58	127.7	27.5	0.52	0.112	65	5.55	784
Kontrol	erkek	26.45	150.4	33.5	0.57	0.127	119	4.69	1080
Kontrol	erkek	29.11	160.7	35.5	0.55	0.122	95	4.58	1440
Kontrol	erkek	30.06	172.2	37.3	0.57	0.124	122	3.58	1424
Kontrol	erkek	28.88	165.5	32.4	0.57	0.112	121	4.52	1280
Kontrol	dişi	27.99	157.8	36.3	0.56	0.130	88	4.30	1520
Kontrol	dişi	25.48	144.6	32.8	0.57	0.129	73	3.53	-
Kontrol	dişi	26.49	154.3	33.6	0.58	0.127	62	4.45	1448
Kontrol	dişi	26.66	149.3	32.1	0.56	0.120	63	5.88	1280
Kontrol	dişi	28.41	147.2	32.5	0.52	0.114	54	4.25	1440
Kontrol	dişi	27.21	162.8	34.2	0.60	0.126	69	3.29	1288
Kontrol	dişi	23.30	130.8	27.9	0.56	0.120	76	4.68	-
Kontrol	dişi	27.60	154.8	35.1	0.56	0.127	57	4.45	1424
Kontrol	dişi	19.19	110.4	23.8	0.58	0.124	82	5.20	-
Kontrol	dişi	29.18	169.2	38.1	0.58	0.131	92	4.16	1280
Kontrol	dişi	26.20	155.1	33.4	0.59	0.127	140	-	1160
Kontrol	dişi	27.32	160.2	37.8	0.59	0.138	80	4.54	1288
Kontrol	dişi	31.68	194.4	46.2	0.61	0.146	106	5.15	1424
Kontrol	dişi	26.30	148.9	35.1	0.57	0.133	96	4.53	1424
Kontrol	dişi	29.02	163.7	38.1	0.56	0.131	75	4.22	1448
Kontrol	dişi	27.09	171.1	41.1	0.63	0.152	96	4.61	1424

Kd: Kısıtlı diyet

Ek tablo 6. Altı haftalık ratların verileri (I)

	Grup	cinsiyet	VA (g)	BA(Y) (mg)	BA (K) (mg)	FBA (%)	FKBA (%)	Nefron sayısı	Glomerül volümü (10 ⁴ x µm ³)	Leptin (pg/ml)
1	Kısıtlı diyet	erkek	116.22	604	137	0.52	0.118	35	71.57	816
2	Kısıtlı diyet	erkek	112.78	552	137	0.49	0.121	60	-	784
3	Kısıtlı diyet	erkek	111.38	541	133	0.49	0.119	77	16.70	1024
4	Kısıtlı diyet	erkek	82.95	388	91	0.47	0.110	42	26.90	1048
5	Kısıtlı diyet	erkek	115.77	537	135	0.46	0.117	72	14.27	1520
6	Kısıtlı diyet	dişi	87.18	413	102	0.47	0.117	-	-	400
7	Kısıtlı diyet	dişi	93.87	457	117	0.49	0.125	60	53.38	416
8	Kısıtlı diyet	dişi	96.53	507	123	0.53	0.127	52	26.63	408
9	Kısıtlı diyet	dişi	113.66	474	121	0.42	0.106	57	29.17	1440
10	Kısıtlı diyet	dişi	96.94	441	112	0.45	0.116	63	21.88	1360
11	Kısıtlı diyet	dişi	106.09	561	130	0.53	-	52	29.13	1040
12	Kısıtlı diyet	dişi	128.30	534	129	0.42	0.101	55	15.84	1200
13	Kontrol	erkek	125.05	626	151	0.50	0.121	37	27.68	256
14	Kontrol	erkek	125.06	590	140	0.47	0.112	-	-	640
15	Kontrol	erkek	132.55	603	139	0.45	0.105	91	13.12	1040
16	Kontrol	erkek	137.64	599	152	0.44	0.110	-	12.72	1496
17	Kontrol	erkek	125.70	622	146	0.49	0.116	60	10.59	1528
18	Kontrol	dişi	103.60	625	142	0.60	0.137	48	11.00	200
19	Kontrol	dişi	104.98	538	112	0.51	0.107	-	34.33	240
20	Kontrol	dişi	104.69	650	141	0.62	0.135	90	-	248
21	Kontrol	dişi	103.64	492	119	0.47	0.115	61	20.81	480
22	Kontrol	dişi	94.38	484	112	0.51	0.112	40	13.91	1040
23	Kontrol	dişi	101.64	506	125	0.50	0.123	83	-	648
24	Kontrol	dişi	115.67	504	127	0.44	0.110	-	-	1040
25	Kontrol	dişi	113.32	530	135	0.47	0.119	36	26.55	1360
26	Kontrol	dişi	112.10	516	129	0.46	0.115	45	27.31	1552

Ek tablo 7. Altı haftalık ratların verileri (II)

	Grup	Cinsiyet	yem tüketimi (g/G)	su tüketimi (ml/G)	ıdrar miktarı (ml/G)	Serum cr (mg/dl)	Serum Na (mmol/l)	Serum K (mmol/l)	İdrar cr (mg/dl)	İdrar proteini (mg/dl)	İdrar Ca (mg/dl)	İdrar fosfor (mg/dl)	İdrar Mg (mmol/l)	İdrar Na (mmol/l)	İdrar K (mmol/l)
1	Kd	erkek	12.00	24	6.2	0.6	140	6.4	49	60	1.5	36.3	.3	126	122
2	Kd	erkek	12.18	18	5.7	0.6	146	4.6	73	26	16.0	34.9	1.0	128	131
3	Kd	erkek	12.47	20	4.8	0.4	134	4.1	73	74	29.7	10.1	6.0	179	127
4	Kd	erkek	10.82	20	3.4	0.5	145	6.1	64	24	44.1	19.4	7.3	123	135
5	Kd	erkek	12.64	20	8.0	0.5	135	6.2	68	29	36.5	33.9	7.3	126	132
6	Kd	dişi	9.63	16	5.6	0.5	149	5.0	62	23	17.6	35.0	6.8	105	114
7	Kd	dişi	9.97	20	4.2	0.4	135	4.2	72	56	24.7	26.2	.4	121	145
8	Kd	dişi	10.57	16	5.8	0.4	143	4.4	46	43	23.2	6.9	1.2	83	119
9	Kd	dişi	11.23	24	9.0	0.6	139	5.5	54	49	24.7	29.4	1.1	97	127
10	Kd	dişi	9.85	20	11.1	0.5	132	6.0	21	17	12.3	3.4	2.0	48	86
11	Kd	dişi	10.41	28	13.4	0.5	139	6.3	31	38	10.1	37.1	1.4	65	101
12	Kd	dişi	9.32	26	8.2	0.6	133	5.9	27	21	8.9	13.3	.3	51	91
13	Kontrol	erkek	18.93	35	4.5	-	-	-	85	73	10.4	29.8	1.3	137	153
14	Kontrol	erkek	14.91	33	5.7	-	138	13.9	79	36	12.5	116.0	.7	144	136
15	Kontrol	erkek	16.63	30	9.1	0.5	140	14.5	56	41	17.4	32.4	.8	109	116
16	Kontrol	erkek	16.60	35	11.3	0.5	145	6.0	51	33	23.7	31.3	1.5	93	117
17	Kontrol	erkek	15.04	29	8.5	0.6	142	8.8	52	24	13.5	36.6	5.6	109	157
18	Kontrol	dişi	14.24	20	6.6	0.5	139	10.9	74	50	15.4	35.8	.6	149	125
19	Kontrol	dişi	12.63	23	9.0	-	140	26.4	39	26	14.0	33.2	5.3	82	132
20	Kontrol	dişi	14.77	27	6.0	1.2	109	28.6	68	61	14.5	29.7	1.8	127	176
21	Kontrol	dişi	10.44	15	2.7	0.6	138	6.8	94	37	13.2	20.0	4.3	162	113
22	Kontrol	dişi	9.82	20	7.1	0.6	140	6.3	33	28	5.9	22.4	.9	77	136
23	Kontrol	dişi	11.66	16	2.6	0.4	135	4.6	104	51	16.6	29.6	.8	180	105
24	Kontrol	dişi	12.72	29	9.0	0.4	129	5.3	25	15	12.8	27.2	.5	44	91
25	Kontrol	dişi	12.35	26	9.5	0.6	141	6.2	29	37	9.8	32.6	.3	54	112
26	Kontrol	dişi	13.69	19	9.2	0.5	119	5.1	30	16	14.7	7.5	.8	66	112

Ek tablo 8. Altı haftalık grubun verileri (III)

	Grup	cinsiyet	İdrar akım hızı (µl/dk)	Cr itrahi (µg/dk)	GFR (ml/dk)	Düzeltilmiş GFR (ml/dk/ 100 gr)	Na itrahi (µmol/dk)	K itrahi (µmol/dk)	Mg itrahi (µmol/dk)	Ca itrahi (µg/dk)	P itrahi (µg/dk)	Proteinüri (µg/dk)
1	Kısıtlı diyet	erkek	4.31	2.11	0.35	0.30	0.54	0.53	0.0013	0.54	1.56	2.59
2	Kısıtlı diyet	erkek	3.96	2.89	0.48	0.43	0.51	0.52	0.0040	0.63	1.38	1.03
3	Kısıtlı diyet	erkek	3.33	2.43	0.61	0.55	0.60	0.42	0.0200	0.99	0.34	2.46
4	Kısıtlı diyet	erkek	2.36	1.51	0.30	0.36	0.29	0.32	0.0172	1.04	0.46	0.57
5	Kısıtlı diyet	erkek	5.56	3.78	0.76	0.65	0.70	0.73	0.0406	2.03	1.88	1.61
6	Kısıtlı diyet	dişi	3.89	2.41	0.48	0.55	0.25	0.44	0.0265	0.68	1.36	0.89
7	Kısıtlı diyet	dişi	2.92	2.10	0.53	0.56	0.35	0.42	0.0012	0.72	0.77	1.64
8	Kısıtlı diyet	dişi	4.03	1.85	0.46	0.48	0.33	0.48	0.0048	0.93	0.28	1.73
9	Kısıtlı diyet	dişi	6.25	3.38	0.56	0.50	0.61	0.79	0.0069	1.54	1.84	3.06
10	Kısıtlı diyet	dişi	7.71	1.62	0.32	0.33	0.37	0.66	0.0154	0.95	0.26	1.31
11	Kısıtlı diyet	dişi	9.31	2.89	0.58	0.54	0.61	0.94	0.0130	0.94	3.45	3.54
12	Kısıtlı diyet	dişi	5.69	1.54	0.26	0.20	0.29	0.52	0.0017	0.51	0.76	1.19
13	Kontrol	erkek	3.96	3.37	-	-	0.54	0.61	0.0051	0.41	1.18	2.89
14	Kontrol	erkek	3.96	3.13	-	-	0.57	0.54	0.0028	0.50	4.59	1.43
15	Kontrol	erkek	6.32	3.54	0.71	0.53	0.69	0.73	0.0051	1.10	2.05	2.59
16	Kontrol	erkek	7.85	4.00	0.80	0.58	0.73	0.92	0.0118	1.86	2.46	2.59
17	Kontrol	erkek	5.90	3.07	0.51	0.41	0.64	0.93	0.0330	0.80	2.16	1.42
18	Kontrol	dişi	4.58	3.39	0.68	0.65	0.68	0.57	0.0027	0.71	1.64	2.29
19	Kontrol	dişi	6.25	2.44	-	-	0.51	0.83	0.0331	0.88	2.08	1.63
20	Kontrol	dişi	4.17	2.84	0.24	0.23	0.53	0.73	0.0075	0.60	1.24	2.54
21	Kontrol	dişi	1.88	1.77	0.30	0.28	0.30	0.21	0.0081	0.25	0.38	0.70
22	Kontrol	dişi	4.93	1.63	0.27	0.29	0.38	0.67	0.0044	0.29	1.10	1.38
23	Kontrol	dişi	1.81	1.88	0.47	0.46	0.33	0.19	0.0014	0.30	0.54	0.92
24	Kontrol	dişi	6.25	1.56	0.39	0.34	0.28	0.57	0.0031	0.80	1.70	0.94
25	Kontrol	dişi	6.60	1.91	0.32	0.28	0.36	0.74	0.0020	0.65	2.15	2.44
26	Kontrol	dişi	6.39	1.92	0.38	0.34	0.42	0.72	0.0051	0.94	0.48	1.02

Ek tablo 9. On altı haftalık ratların verileri (I)

	Grup	cinsiyet	VA (g)	BA (Y) (mg)	BA (K) (mg)	FBA (%)	FKBA (%)	Nefron sayısı	Glomerül volümü (10 ⁴ x µm ³)	Leptin (pg/ml)
1	Kd	erkek	272	908	228	0.33	0.084	34	28.35	2040
2	Kd	erkek	268	1016	250	0.38	0.093	22	53.33	1400
3	Kd	erkek	279	1011	268	0.36	0.096	37	41.89	2680
4	Kd	erkek	286	930	244	0.33	0.085	24	53.17	1460
5	Kd	erkek	252	843	211	0.33	0.084	40	31.32	2384
6	Kd	erkek	285	1008	240	0.35	0.084	35	39.22	2376
7	Kd	dişi	180	647	160	0.36	0.089	45	59.65	816
8	Kd	dişi	157	567	141	0.36	0.090	53	34.70	-
9	Kd	dişi	180	9460	-	-	-	21	60.51	560
10	Kd	dişi	160	641	150	0.40	0.094	33	31.65	640
11	Kd	dişi	167	840	179	0.50	0.107	48	32.95	1184
12	Kd	dişi	174	571	139	0.33	0.080	46	28.46	1920
13	Kd	dişi	176	641	153	0.36	0.087	49	35.99	1040
14	Kd	dişi	186	-	-	-	-	-	-	-
15	Kontrol	erkek	327	1131	285	0.35	0.087	44	40.67	3760
16	Kontrol	erkek	295	1082	241	0.37	0.082	31	54.03	1552
17	Kontrol	erkek	299	1053	251	0.35	0.084	28	44.95	2000
18	Kontrol	erkek	284	1015	266	0.36	0.094	42	29.28	1048
19	Kontrol	erkek	311	1016	259	0.33	0.083	43	42.27	3120
20	Kontrol	erkek	298	995	243	0.33	0.082	58	47.53	2560
21	Kontrol	dişi	207	792	194	0.38	0.094	52	39.54	1000
22	Kontrol	dişi	212	776	173	0.37	0.082	50	32.15	800
23	Kontrol	dişi	164	550	131	0.34	0.080	61	21.71	800
24	Kontrol	dişi	184	640	152	0.35	0.083	51	55.15	1040
25	Kontrol	dişi	196	-	-	-	-	-	-	-
26	Kontrol	dişi	195	695	164	0.36	0.084	62	38.25	816
27	Kontrol	dişi	198	769	188	0.39	0.095	63	33.03	1120

Ek tablo 10. On altı haftalık ratların verileri (II)

	Grup	cinsiyet	yem tüketimi (g/G)	su tüketimi (ml/G)	ıdrar miktarı (ml/G)	Serum cr (mg/dl)	Serum Na (mmol/l)	Serum K (mmol/l)	İdrar cr (mg/dl)	İdrar proteini (mg/dl)	İdrar Ca (mg/dl)	İdrar fosfor (mg/dl)	İdrar Mg (mmol/l)	İdrar Na (mmol/l)	İdrar K (mmol/l)
1	Kd	erkek	15.05	24	4.9	0.6	140	7.6	157	239	6.5	116.5	5.6	140	212
2	Kd	erkek	18.87	30	10.5	0.9	138	7.8	106	139	10.1	37.7	5.1	128	192
3	Kd	erkek	11.71	25	14.0	0.9	135	8.4	81	156	15.0	13.7	7.1	70	144
4	Kd	erkek	17.28	34	15.3	1.0	146	4.5	83	89	9.2	16.2	6.9	99	142
5	Kd	erkek	15.71	12	6.5	0.8	144	4.5	116	164	7.9	35.5	2.1	141	252
6	Kd	erkek	16.14	21	7.8	0.2	136	11.9	109	166	15.6	27.9	6.6	132	187
7	Kd	dişi	11.64	16	3.9	0.7	148	4.6	141	748	20.7	142.6	8.0	137	242
8	Kd	dişi	13.13	21	6.0	-	-	-	94	618	20.8	38.5	7.3	131	245
9	Kd	dişi	12.88	18	9.7	0.8	142	5.7	68	1853	24.2	37.7	4.8	82	174
10	Kd	dişi	10.85	20	1.9	0.7	132	4.0	245	2791	16.0	253.1	8.0	284	360
11	Kd	dişi	12.67	19	3.8	0.7	126	4.1	152	250	14.5	139.9	7.6	183	168
12	Kd	dişi	12.21	23	11.1	1.0	135	5.0	52	405	20.0	16.1	7.2	67	155
13	Kd	dişi	12.28	19	10.6	-	144	3.8	38	148	18.5	22.3	3.7	61	126
14	Kd	dişi	9.25	21	9.6	-	-	-	56	104	16.7	33.9	7.0	64	141
15	Kontrol	erkek	17.82	40	14.7	1.0	136	11.0	62	95	10.4	8.2	6.0	73	134
16	Kontrol	erkek	15.96	32	13.2	0.7	135	9.4	84	132	15.4	19.4	7.6	94	158
17	Kontrol	erkek	18.54	32	12.8	0.6	140	8.7	86	88	7.9	36.1	6.5	112	196
18	Kontrol	erkek	15.92	24	9.5	0.7	138	9.2	102	139	14.3	35.3	7.4	107	177
19	Kontrol	erkek	19.99	33	17.5	0.8	142	4.2	51	89	6.0	32.2	5.0	77	123
20	Kontrol	erkek	19.69	34	12.0	0.8	141	4.5	106	155	14.8	30.8	6.4	129	178
21	Kontrol	dişi	16.00	31	9.5	0.7	145	4.1	77	121	33.3	29.9	8.2	96	160
22	Kontrol	dişi	14.90	27	12.5	0.7	140	4.8	68	110	19.7	32.6	7.0	95	147
23	Kontrol	dişi	8.90	15	-	0.7	147	3.4	-	-	-	-	-	-	-
24	Kontrol	dişi	15.84	21	8.4	0.6	145	3.6	71	38	33.0	34.9	8.0	100	158
25	Kontrol	dişi	16.54	31	9.0	-	-	-	55	117	12.6	13.9	2.3	91	139
26	Kontrol	dişi	14.59	32	10.0	1.0	144	4.3	75	382	14.5	30.3	7.4	101	177
27	Kontrol	dişi	14.25	24	10.0	0.9	149	5.5	82	207	16.0	30.5	7.8	76	169

Ek tablo 11. On altı haftalık ratların verileri (III)

	Grup	cinsiyet	UF (μ l/dk)	UV _{Cr} (μ g/dk)	GFR (ml/dk)	Düzeltilmiş GFR (ml/dk/ 100 gr)	UV _{Na} (μ mol/dk)	UV _K (μ mol/dk)	UV _{Mg} (μ mol/dk)	UV _{Ca} (μ g/dk)	UV _P (μ g/dk)	UV _{Pr} (μ g/dk)	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)	OKB (mmHg)	BKA (ppm)
1	Kd	erkek	3.40	5.34	0.89	0.33	0.48	0.72	0.0190	0.22	3.96	8.13	130.06	93.09	115.58	321.81
2	Kd	erkek	7.29	7.73	0.86	0.32	0.93	1.40	0.0372	0.74	2.75	10.10	133.38	103.67	118.53	323.20
3	Kd	erkek	9.70	7.83	0.87	0.31	0.68	1.40	0.0689	1.46	1.33	15.10	106.36	88.19	97.28	280.93
4	Kd	erkek	10.62	8.81	0.88	0.31	1.05	1.51	0.0733	0.98	1.72	9.45	103.20	85.34	94.27	257.23
5	Kd	erkek	4.51	5.23	0.65	0.26	0.64	1.14	0.0095	0.36	1.60	7.40	121.85	82.02	101.94	313.42
6	Kd	erkek	5.42	5.91	0.30	0.11	0.72	1.01	0.0358	0.85	1.51	9.00	-	-	-	-
7	Kd	dişi	2.71	3.82	0.55	0.31	0.37	0.66	0.0217	0.56	3.86	20.27	111.58	75.39	93.49	226.81
8	Kd	dişi	4.16	3.91	-	-	0.54	1.02	0.0304	0.87	1.60	25.71	125.17	82.02	103.60	225.79
9	Kd	dişi	6.74	4.58	0.57	0.32	0.55	1.17	0.0324	1.63	2.54	124.89	110.89	78.07	94.48	-
10	Kd	dişi	1.32	3.23	0.46	0.29	0.37	0.48	0.0106	0.21	3.34	36.84	98.62	67.01	82.82	209.72
11	Kd	dişi	2.64	4.01	0.57	0.34	0.48	0.44	0.0201	0.35	3.69	6.60	126.43	77.44	101.94	367.54
12	Kd	dişi	7.71	4.01	0.40	0.23	0.52	1.20	0.0555	1.54	1.24	31.26	103.04	70.17	86.61	278.51
13	Kd	dişi	7.36	2.80	-	-	0.45	0.93	0.0272	1.36	1.64	10.89	100.04	69.06	84.55	290.29
14	Kd	dişi	6.67	3.74	-	-	0.43	0.94	0.0467	1.11	2.26	6.94	-	-	-	-
15	Kontrol	erkek	10.21	6.33	0.63	0.19	0.75	1.37	0.0613	1.06	0.84	9.70	125.48	106.20	115.84	357.04
16	Kontrol	erkek	9.17	7.70	1.10	0.37	0.86	1.45	0.0697	1.41	1.78	12.10	122.80	103.04	112.92	409.77
17	Kontrol	erkek	8.89	7.65	1.28	0.43	1.00	1.74	0.0578	0.70	3.21	7.82	126.11	89.77	107.94	289.00
18	Kontrol	erkek	6.60	6.73	0.96	0.34	0.71	1.17	0.0488	0.94	2.33	9.17	125.01	95.46	110.24	320.00
19	Kontrol	erkek	12.15	6.20	0.78	0.25	0.94	1.49	0.0608	0.73	3.91	10.81	135.28	100.67	117.98	412.22
20	Kontrol	erkek	8.33	8.83	1.10	0.37	1.07	1.48	0.0533	1.23	2.57	12.91	116.00	81.55	98.78	316.41
21	Kontrol	dişi	6.60	5.08	0.73	0.35	0.63	1.06	0.0541	2.20	1.97	7.99	122.48	88.82	105.65	-
22	Kontrol	dişi	8.68	5.90	0.84	0.40	0.82	1.28	0.0608	1.71	2.83	9.55	79.18	54.68	66.93	298.44
23	Kontrol	dişi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	118.53	81.87	100.20	370.71
24	Kontrol	dişi	5.83	4.14	0.69	0.38	0.58	0.92	0.0466	0.19	0.20	0.22	121.37	89.13	105.25	309.43
25	Kontrol	dişi	6.25	3.44	-	-	0.57	0.87	0.0144	0.79	0.87	7.31	-	-	-	-
26	Kontrol	dişi	6.94	5.21	0.52	0.27	0.70	1.23	0.0514	1.01	2.10	26.51	110.63	80.92	95.78	421.94
27	Kontrol	dişi	6.94	5.69	0.63	0.32	0.53	1.17	0.0541	1.11	2.12	14.37	130.06	87.40	108.73	331.58

TC.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Sebahat TÜLPAR'a ait "İntrauterin büyüme geriliği oluşturulan ratlarda renal hemodinamik değişiklikler ve serum leptin düzeyleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 23 / 02 / 2007

Başkan : Prof. Dr. Türkan PATIROĞLU

İmza

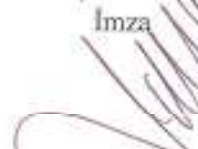

ye : Prof. Dr. Zbeyde GÜNDÜZ (Danışman)

İmza



ye : Prof. Dr. Sefer KUMANDAŐ

İmza



ye : Prof. Dr. Nazmi NARİN

İmza



ye : Prof. Dr. Ercan AYGİN

İmza

