

# Maternal Prenatal Stresin Gelişmekte Olan Fetüse Etkileri

## Effects of Maternal Prenatal Stress on Fetus Development

 Nalan ÖZTÜRK,<sup>a</sup>

 Nazan AYDIN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman  
Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Kadın Ruh Sağlığı Merkezi,  
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 28.12.2017  
Kabul Tarihi/Accepted: 30.04.2018

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Nalan ÖZTÜRK  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman  
Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,  
Kadın Ruh Sağlığı Merkezi,  
İstanbul, TÜRKİYE  
nalanozturk@bakirkoyruhsinir.gov.tr

**ÖZET** İntrauterin yaşam; gelişmekte olan fetüsün gelecekteki fiziksel ve ruhsal gelişiminin temellerinin atıldığı bir süreçtir. Bu süreçte maruz kalınan etkenler gebe kadın yanısıra intrauterin ortama da etki ederek fetüsü de etkilemektedir. Özellikle annenin gebeliği sırasında maruz kaldığı belirgin stres, doğacak olan çocukta nörogelişimsel, emosyonel ve davranışsal problemlere; optimal olmayan doğum sonuçlarına yol açabilmektedir. Anne karnında maruz kalınan stres yaşamın ilerleyen dönemlerinde de etkisini gösterebilmekte ve gelişebilecek yaygın kronik hastalıklar için de riski arttırmaktadır. Bu yazıda anne karnında gelişmekte olan fetustan erişkinliğe uzanan yelpazede maternal stresin sonuçları gözden geçirilecek ve bu bağlamda anne ruh sağlığının korunması ve annenin ruhsal problemlerinin tedavisinin önemi ele alınacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Anne ruh sağlığı; gebelik; stres; depresyon; anksiyete

**ABSTRACT** Intrauterine life is a process in which the physiological and psychological development of the fetus is initiated. Several factors affect the fetus by changing the intrauterine environment as well as the pregnant woman. Maternal stress during pregnancy can lead to neurodevelopmental, emotional and behavioral problems, non-optimal delivery results the child to be born. The stress exposed in the mother's womb can also affect in the later stages of life and increase the risk of the common chronic diseases that can develop. In this article, we will review the results of maternal stress and in this context, we will focus on the protection of maternal mental health and the treatment of mother's mental problems.

**Keywords:** Maternal mental health; pregnancy; stress; depression; anxiety

Gebelik fetüsün sağlıklı gelişimi için uygun bir intaruterin ortam sağlamak üzere pek çok değişikliğin olduğu bir süreçtir. Bu değişikliklere uyum sağlanılarak sağlıklı bir gebeliğin devam ettirilebilmesi arzu edilen bir durum olmakla beraber birçok faktör de bu süreci etkileyebilmektedir. Gebelik sırasında fizyolojik etkenler kadar ruhsal etkenler de uyum sürecini sağlayan mekanizmalar üzerinde etkili olmaktadır. Özellikle gebelik esnasında yaşanan belirgin stres, gebe kadının ruhsal iyilik halini bozabilmekte, gelişmekte olan bebeğin sağlıklı gelişim sürecine de engel olabilmektedir.

Stres zor ve kontrol edilemeyen olumsuz olaylara ve algılanan tehdite karşı oluşan bir sinyal cevabıdır. Değişen şartlara uyum sürecini sağlamada oynadığı rol açısından stresin biyolojik önemi büyüktür.<sup>1</sup> Stres şiddeti ve süresi değişebilen bir sinyal spektrumu içindedir.<sup>2</sup> Düşük dozlarda uyarıcı, motive edici olmakla beraber; şiddeti ve süresi fazla olduğunda zarar verici etkiler de ortaya çıkmaktadır.<sup>3</sup> Stres farklı maruziyetleri içeren geniş kapsamlı bir kavramdır. Bu nedenle hangi maru-

### KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Öztürk N, Aydın N. Maternal Prenatal Stresin Gelişmekte Olan Fetüse Etkileri. Şar V, editör. Stres ve Bedensel Hastalıklar: Günümüzde Psikosomatik Tıp. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.16-21.

ziyetlerin tam olarak stres kavramı içinde yer alacağı konusunda görüş ayrılıkları mevcuttur. Aynı şekilde maternal stresin tanımı üzerinde bir uzlaşma sağlanamamış olması da araştırmaların sonuçlarını yorumlamada karşılaşılan zorluklardan biridir. İnsanlarda maternal stresi belirlemede algılanan stres, gebelikle ilişkili stres, günlük karşılaşılan zorluklar ve son dönem yaşam olayları; stres çeşitleri olarak değerlendirilirken hayvan çalışmalarında fiziksel kısıtlama, gürültü, elektroşok, besin kısıtlaması gibi kontrollü stres maruziyetleri kullanılmaktadır.<sup>4</sup> Maternal stres çalışmalarında bu etkenler stres kaynağı olarak ele alınmakta ve stresin yol açtığı fizyolojik değişiklikler ölçülerek annenin etkilenme düzeyi belirlenmektedir. Aynı zamanda bu annelerin anne karnında iken strese maruz kalan bebekleri de zaman içerisinde değerlendirilmektedir. Bu şekilde maternal stresin anne ve bebek üzerindeki etkileri araştırılmaktadır. Bu gözden geçirme yazısında maternal stresin yol açtığı sonuçlara dair günümüze kadar elde edilen araştırma bulguları *nörogelişimsel, emosyonel ve davranışsal, doğumla ilişkili sonuçlar, fiziksel hastalıklar ve telomer biyolojisine etkileri* başlıkları altında ele alınarak olası mekanizmalar gözden geçirilecektir.

## NÖROGELİŞİMSEL SONUÇLAR

Hastalıklara karşı duyarlılık ya da yatkınlık olmasının temelleri anne karnındaki yaşam döngüsüne kadar gidebilmektedir. Gelişim; bir genotipten farklı fenotiplerin ortaya çıktığı ve plastisitenin olduğu bir süreçtir. Genotipten fenotipe doğru olan açılımda gelişmekte olan fetüs hücre farklılaşması, çoğalması, olgunlaşması gibi hassas aşamalarında iç ya da dış faktörlerden etkilenir ve tepki verir. Beyin gelişimi de kişinin genotipi ve çevresel faktörler arasında etkileşimin olduğu dinamik bir süreçtir. Diğer organ sistemlerinden farklı olarak beyin gelişimi fetal dönemden başlayarak bebeklik, çocukluk, ergenlik dönemini de içerecek şekilde devam etmektedir ve gelişiminin tamamlanması daha uzun bir zamana yayılmaktadır.<sup>5</sup> Perinatal dönem, fetal programlama olarak adlandırılan, beynin gelişim basamaklarında çevresel faktörlere uyum gösterme ya da gösterememe açısından bir takım hastalıklara yatkınlığın oluştuğu kritik bir süreçtir. Bu yüzden bu süreçte stresin beyin gelişimi üzerine etkileri uzun süreli ya da kalıcı olabilmektedir.<sup>6</sup>

Bu alanda hem hayvanlarda hem de insanlarda yapılmış çalışmalar mevcuttur. Rhesus maymunlarıyla yapılmış bir çalışmada erken ve geç gebelik döneminde anne karnında strese maruz kalmış yavrularda hipokampusün dentat girusunda nörogenezde inhibisyon ve

hipokampus hacminde azalma olduğu gösterilmiştir. Buss ve ark. tarafından yapılan çalışmada, gebeliğin ikinci trimesterinde anksiyete yaşayan annelerin çocukları 6-9 yaşlarında beyin morfolojisi ve bilişsel işlevler açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışmada maternal stresin postpartum stresten bağımsız olarak, prefrontal korteks, premotor korteks ve postsantral girusta azalmış gri madde hacmi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>7</sup> Aynı zamanda yürütücü işlevlerde bozulma ile gebelikte yaşanan anksiyete arasında ilişki olduğu da gösterilmiştir.<sup>8</sup> 32. gebelik haftasında depresyonu olan kadınlarla yapılan bir başka çalışmada ise prenatal maternal depresyon ile çocuklarda düşük bilişsel işlev arasında ilişki bulunduğu bildirilmiştir.<sup>9</sup> Mental-motor gelişimi değerlendiren ve bir tarama testi olan Bayley Bebek Gelişim Ölçeği (Bayley Scales of Infant Development) (Bayley 1993) kullanılarak yapılan bir çalışmada erken gebelik döneminde, günlük karşılaşılan zorluklara bağlı stres ve anksiyete düzeyi yüksek olan kadınların 8 aylık bebeklerinde mental gelişim puanlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir.<sup>10</sup> Doğal afetler objektif bir stres faktörü olarak değerlendirilebileceğinden, gebeliğinde doğal afetlere maruz kalmış kadınlarla yapılan çalışma sonuçları da önemlidir. Kanada'da gebeliğinde buz fırtınasına maruz kalmış kadınların dahil edildiği bir çalışmada, kadınların 2 yaşındaki çocuklarında dil gelişimi ile ilgili skorların daha düşük olduğu ve bu etkinin 5,5 yaşına kadar devam ettiği gözlenmiştir.<sup>11,12</sup> Annedeki stresin etkisinin mediyatörlerinden biri olarak öne çıkan kortizolün nörogelişimsel sonuçlarla ilişkisine bakılan bir çalışmada, gebelikteki kortizol düzeyleri ile hipokampus, amigdala hacmi ve afektif problemler arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışma sonucunda erken gebelik döneminde yüksek kortizol düzeyleri ile kız çocuklarında (yaklaşık 7 yaşında) sağ amigdala hacminin daha büyük olması arasında ilişki olduğu görülmüştür. Ayrıca yüksek kortizol düzeyleri ile afektif problemler arasında da ilişki olduğu ve yapılan analizlerde bunun amigdala hacmi etkisinde olduğu öne sürülmüştür.<sup>13</sup>

Bütün bu bulgular prenatal dönemdeki şartların nörogelişimi etkilediğini desteklemektedir. Bu nörogelişimsel değişiklikler, yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabilecek nöropsikiyatrik hastalıkların kökeninin intrauterin çevrede şekillendiğini düşündürmektedir.

## EMOSYONEL VE DAVRANIŞSAL SONUÇLAR

Yapılan birçok insan çalışmasında antenatal dönemdeki olumsuzluklar ile birtakım emosyonel ve davranışsal problemler arasında ilişki olduğuna dair veriler elde edilmiştir. Üçüncü trimesterde maternal depresyon ve ank-

siyetesini olan gebelerin 4 aylık bebekleriyle yapılan bir çalışmada, yeni bir uyarana karşılaşılan bebeklerde davranışsal reaktivite olduğu gösterilmiştir.<sup>14</sup> Ayrıca bu çalışma sonuçları maternal stres ile 'zor mizaçlı bebek' davranışları arasında da ilişki olduğunu ileri sürmektedir. Huizink ve ark. tarafından prospektif olarak yapılan bir çalışmada ilk trimesterde annede algılanan stres ile 3 aylık ve 8 aylık olduklarında değerlendirilen bebeklerde fazla ağlama, engellenme karşısında çabuk sinirlenme gibi davranış problemleri arasında ilişki olduğu da gösterilmiştir. Çalışmada bebeklerin değerlendirilmeleri hem anne bildirimleri hem de doğrudan bebek gözlemleri ile yapılmıştır.<sup>15</sup> Bu çalışmanın devamında bebekler 2 yaşına geldiğinde Çocuk Davranış Listesi (Child Behaviour Checklist) ile yapılan değerlendirmelerinde dışa vurucu davranış skorlarının daha yüksek olduğu da bildirilmiştir.<sup>16</sup> Geç gebelik döneminde yüksek kortizol düzeyleri ile bebek davranış problemleri arasındaki ilişkiyi araştıran başka bir çalışmada üçüncü trimesterde annede saptanan yüksek kortizol düzeyleri bebeklerin beşinci aylıkken yapılan değerlendirmelerinde bebeklerde daha fazla huzursuzluk, ağlama ve anne bebek etkileşiminde negatif yüz ifadesi şeklindeki sorunlar ile ilişkilendirilmiştir.<sup>17</sup> Anne karnında maruz kalınan stresin bebeğin mizacı için belirleyici olabileceği de ileri sürülmüştür. Bununla ilişkili olarak yapılan bir çalışmada gebelikte (32. hafta) annenin sürekli anksiyete (trait anxiety), depresyon ve yaşam olaylarına bağlı stres durumu değerlendirilmiştir. Annenin sürekli anksiyetesinin, 4 ve 6 aylık bebeklerde şimdiki depresyon, sosyodemografik ve obstetrik risk faktörlerinden bağımsız olarak 'zor' mizaçlı bebek olma için belirleyici olduğu gösterilmiştir.<sup>18</sup> Prenatal maternal stresin uzun dönem etkilerine yönelik yapılan bir çalışmada ise prenatal stres ile çocukluk çağında dışa vurucu davranışlar arasındaki ilişki incelenmiştir. Çocukların 6, 9, 11, 13, 16 yaşlarında yapılan değerlendirmelerde özellikle hiperaktivite ve davranım bozukluğu için artmış risk olduğu gösterilmiştir. Karıştırıcı faktörler dikkate alınarak yapılan analizde risk artışının aynı kalması prenatal maternal stresin çocukluk çağında dışa vurucu davranışlar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir.<sup>19</sup> Gebeliğinde depresyonu olan kadınların, 6 aylık bebeklerinin anneleri tarafından yapılan değerlendirilmelerinde, bebeklerin annenin şimdiki depresyonundan bağımsız olarak daha negatif afekt gösterdikleri bildirilmiştir.<sup>20</sup> Anne karnında maruz kalınan stres ile ilişkili olan ve yaşamın erken döneminde gözlenen emosyonel problemler, yaşamın ilerleyen dönemlerinde görülebilecek duygudurum problemleri için risk oluşturabilir. Prenatal ve postnatal maternal depre-

sif semptomların ergenlik dönemindeki etkisiyle ilgili yapılan çalışmada hem antenatal hem postnatal depresyonun, ergenlik dönemi depresyonu ile ilişkili olduğuna dair bulgular elde edilmiştir.<sup>21</sup>

## DOĞUM İLE İLGİLİ SONUÇLAR

Hem hayvanlarda hem insanlarda prenatal stres erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve baş çevresinin küçük olması gibi birçok olumsuz doğum sonuçlarıyla ilişkili bulunmuştur.<sup>22,23</sup> Depresyonu olan gebe kadınların depresyonu olmayanlarla karşılaştırıldığı bir çalışmada depresyonu olan gebelerde erken doğum riski iki kat daha fazla bulunmuştur.<sup>24</sup> İlk trimesterde depresyonu ve çok sayıda günlük stresörü olan gebelerin çocuklarında düşük doğum ağırlığı olduğu gösterilmiştir.<sup>25</sup> Steer ve ark.nın 400 gebe ile Beck Depresyon Envanterini (BDI) kullanarak yaptığı bir çalışmada BDI kesme puanının altında ve üstünde olan gebeler karşılaştırılmıştır. Yüksek BDI skorları erken doğum (%25,7/%8) ve düşük doğum ağırlığı (%20/%7,6) ile ilişkili bulunmuştur.<sup>26</sup> Stres cevabının fizyolojik göstergesi olması nedeniyle kortizol düzeyi bakılan bir çalışmada, geç gebelik döneminde kortizol düzeyi yüksek olan kadınların erken doğum yaptıkları bulunmuştur.<sup>17</sup> Prenatal depresyonun olumsuz obstetrik ve yenidoğan sonuçlarıyla ilişkisini araştıran bir çalışmada geç gebelik döneminde depresyonu olan kadınların operatif doğum ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kalma sıklığında artış olduğu görülmüştür.<sup>27</sup>

Optimal olmayan doğum sonuçları yaşamın ilerleyen dönemleri için olumsuz etkilerinin olması bakımından da önemlidir. Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlıklı çocuklarla (7-9 yaş), intrauterin ve postnatal baş çevresi büyüklüğüne göre gruplara ayrılarak yapılan bir çalışmada, baş çevresi büyüklüğünün bilişsel ve akademik yetenekler, zeka skorları için belirleyici olduğu gösterilmiştir.<sup>28</sup> Prenatal stresin nörogelişim üzerine doğrudan etkisi olmakla birlikte bu bulgular optimal olmayan doğum sonuçlarının da dolaylı olarak etkisi olduğunu düşündürmektedir. Doğumla ilgili, nörogelişimsel, emosyonel ve davranışsal alan ile ilgili olumsuz sonuçlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

## FİZİKSEL HASTALIKLARLA İLİŞKİLİ SONUÇLAR

Prenatal stres hem olumsuz doğum sonuçlarının hem de yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabilecek fiziksel hastalıklara yatkınlığın olmasına sebep olan intrauterin bir çevreye sebep olmaktadır. Bazı hayvan

**TABLO 1:** Gebelikte yaşanan stresin bebek/çocuk/adölesan üzerinde olumsuz sonuçları.

Olumsuz Sonuçlar	
Doğumla ilgili	Erken doğum, <sup>24,26</sup> düşük doğum ağırlığı, <sup>25,26</sup> YBÜ kalma sıklığında artış <sup>27</sup>
Nörogelişimsel	Gri madde hacminde <sup>7</sup> azalma, yürütücü işlevlerde bozulma, <sup>8</sup> bilişsel işlevlerde zayıflık, <sup>9</sup> motor-mental gelişimde gerilik, <sup>10-12</sup> amigdala hacminde değişiklik <sup>13</sup>
Emosyonel ve davranışsal	Davranışsal reaktivite, <sup>14</sup> zor mizaçlı bebek, <sup>15,17,18</sup> dışı vurucu davranışlar ve DEHB, <sup>16,19</sup> negatif afekt, <sup>17,20</sup> depresyon <sup>21</sup>

çalışmalarından elde edilen sonuçlar prenatal maternal stresin olumsuz doğum sonuçları olmaksızın da yavruda fizyolojik sistemlerde uzun dönemde etkisi olduğuna vurgu yapmaktadır.<sup>29</sup> Entringer ve ark. tarafından yapılan prenatal stres maruziyetinin uzun dönem fiziksel sağlık sonuçlarına ilişkin vaka-kontrol çalışmasında, anne karnında strese maruz kalan genç yetişkinlerle anneleri sağlıklı gebelik geçirmiş genç yetişkinleri karşılaştırmışlardır. Çalışmada hastalık riski ile ilişkili olarak metabolik parametreler, endokrin, immün sistem fonksiyonu ve bilişsel işlevler değerlendirilmiştir. Sonuç olarak anne karnında strese maruz kalmış genç yetişkinlerde tutarlı olarak tüm parametrelerde düzensizlik olduğu tespit edilmiştir. Bu durum bu kişilerde fiziksel hastalık gelişimi açısından risk grubunda olduklarına işaret etmektedir.<sup>30,31</sup>

## OLASI MEKANİZMALAR

Maternal prenatal stresin bebeğin ve çocuğun gelişimi üzerine olan etkilerinin hangi biyolojik mekanizmalarla olduğu henüz net değildir. İlk öne sürülen mekanizma fetüse olan kan akımının azalmasıdır ancak klinik olarak anlamlı olup olmadığı tekrar edilen çalışmalarla da doğrulanamamıştır.<sup>32</sup> Bir diğer olası mekanizma yüksek kortizol düzeyi ile ilgilidir. Özellikle hayvan çalışmaları ile stres hormonu kortizolün hem bebek hem anne üzerinde stresin etkilerinin oluşumunda merkezi rolü olduğu anlaşılmıştır. Glukokortikoidlerin belli bir oranda beyin dahil fetüsün gelişimi üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Ancak aşırı maruziyet olduğu durumlarda, ilerleyen yaşam dönemlerinde hastalıklar için yatkınlık oluşturabilmektedir.<sup>33</sup>

Stres cevabında rol oynayan ana sistem Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal (HPA) eksenidir. Akut stres cevabı olarak kortizol seviyesi yükselir ancak kronik stres durumu var ise HPA aksı cevabı değişebilmektedir. Kortikotropin Salgılatıcı Hormon (CRH) ve kortizol seviyesinin yüksek olması kronik hale gelebilir. Depresyon hastalarının çoğunda negatif geribildirim düzenlenmesinin bozulduğu buna bağlı olarak kortizol seviyesinin yüksek

kaldığı gösterilmiştir.<sup>34</sup> Bazı depresyon ve Travma Sonrası Stres Bozukluğu hastalarında tespit edilen yüksek kortizol seviyeleri özellikle hipokampus gibi kortizol reseptörlerinden zengin beyin bölgelerinde nörotoksisite ile ilişkili bulunmuştur.<sup>35</sup> Yetişkinlerde saptanan bu sonuçlar anne karnında strese maruz kalan fetüsün yine HPA aksındaki değişiklikler üzerinden nörogelişimsel açıdan etkilenip etkilenmediğini düşündürmektedir.

Gebelik sırasında özellikle 21.gelibek haftasından sonra serbest kortizol miktarı artmaktadır. Fetal kortizol miktarı da maternal kortizol miktarı ile bağlantılı bir şekilde artmaktadır.<sup>36</sup> İnsanlara özgü olarak 8. gebelik haftasından 10.gelibek haftasına kadar plasental CRH üretimi sürekli olur ve glukokortikoidlerin aktive etmesiyle birlikte plasental CRH hem maternal hem de fetal kompartmanda ölçülebilir düzeye gelir.<sup>37,38</sup> Bu aşamadan itibaren maternal HPA aksı pozitif geribildirim döngüsüyle de düzenlenir.<sup>39</sup> Plasenta fetüsün, maternal faktörlere maruziyetinde kritik rol oynamaktadır. Depresyon, anksiyete ya da stres maternal kortizolün plasental geçişinin artmasına sebep olabilir. Ancak plasental bir enzim olan 11 Beta-hidroksisteroid-dehidrogenaz tip 2(11  $\beta$ -HSD2) artmış kortizol düzeylerinin zararlı etkilerine karşı gelişmekte olan fetüsü korur. Bunu aktif olan aşırı kortizolü inaktif form olan kortizona dönüştürerek yapmaktadır.<sup>40</sup> Bu enzim aktivitesi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. İnsanlarda yapılan bir çalışmada maternal prenatal anksiyete ve depresyonun 11  $\beta$ -HSD2 enziminde down regülasyona sebep olduğu gösterilmiştir.<sup>41</sup> Yapılan hayvan çalışmalarında annenin yetersiz beslenmesinin 11  $\beta$ -HSD2 nin ekspresyonunu azalttığı, başka bir çalışmada ise akut stres maruziyeti sonrasında enzim aktivitesi hızlı bir artış gösterirken kronik stres maruziyetinde enzim aktivitesinde değişiklik olmadığı bildirilmiştir.<sup>42,43</sup> Erken dönemde stres maruziyetinin HPA aksının gelişimini de değiştirdiği yine çalışmalarla gösterilmiştir. Gebelik sırasında artmış maternal stres ve ekzojen glukokortikoid maruziyeti fetüste organ disfonksiyonu, davranış ve nörotransmitter değişiklikleri gibi kalıcı değişikliklere sebep olmaktadır.<sup>44,45</sup>

Prenatal stresin nörogelişimsel ve davranışsal etkilerinde rol oynayan bir medyatör de serotoninidir. Gebelik sırasında serotonin miktarında artışın nöronal süreçlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnsan plasentasında saptanmış serotonin biyosentez yolunun olması, stresin etkilerinde plasental serotonin miktarının olası bir rolü olduğunu da düşündürmektedir.<sup>46</sup>

Prenatal stresin olumsuz etkilerinin altında yatan aday mekanizmalaradan biri de telomer biyolojisidir. Telomer biyolojisi, telomerlerin ve telomer enziminin yapısı ve işlevini içerir. Telomerler, kromozomların DNA ve protein içeren terminal bölgeleridir. Telomeraz ise telomer sentezinden sorumlu enzimdir. Telomer biyolojisi, genomun ve hücrenin bütünlüğünün korunmasında merkezi bir rol oynar. Telomer fonksiyon kaybı, kromozomal füzyona, kök hücre fonksiyonunun bozulmasına ve genom istikrarsızlığına sebep olur. Telomer uzunluğunun azalması ve telomerin yıpranma oranının daha da yükselmesi, uzun ömürlü olma ile ilişkisi yanında yaygın kronik hastalıkların daha erken başlamasını ve daha hızlı ilerlemesini de beraberinde getirir.<sup>48</sup> Yaşamın erken dönemlerinde telomer biyolojisinin düzenlenmesi, başlangıç aşamasında sistemin plastisitesi ve bu dönemdeki şartların sistemi modüle edici olmasının olması bu sistemi, uzun dönemde kronik hastalık riski ile ilişkili önemli bir mekanizma olarak düşündürmektedir.<sup>47</sup> İnsanlarda yapılan bir çalışmada; inrauterin stres maruziyeti ile genç yetişkinlikte telomer uzunlu-

ğunun daha az olması arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.<sup>49</sup> Bir hayvan çalışmasında ise kortikosterona maruz kalan embriyoların telomer uzunluğunun kontrol grubuna göre daha kısa olduğu tespit edilmiştir.<sup>50</sup>

## SONUÇ

Bugüne kadar yapılan hem hayvan hem de insan çalışmalarında anne karnında maruz kalınan stresin büyümekte olan fetüsü etkilediğine dair birçok kanıt ortaya konmuştur. Stresin etkileri özellikle nörogelişim, emosyonel ve davranışsal alanki etkileri doğum sonuçları üzerinde gözlenmektedir. Bunun yanında son zamanlarda daha fazla odaklanılan konulardan bir tanesi de yaşamın ilerleyen dönemlerinde kişide gözlenen yaygın kronik hastalıkların; anne karnında şekillenen bir süreç olduğu ve stresin de bu süreci etkileyerek hastalıkların ortaya çıkmasında belirleyici olabileceğine vurgu yapan fetal programlama olduğudur. Stresin uzun dönem etkileri de göz önünde bulundurulduğunda perinatal stresin etkileri nesilleri etkileyebilecek kadar büyük olabilir. Stresin etkilerinin yanı sıra annenin ruhsal problemlerini çözmeye ya da maruz kaldığı stresi azaltmaya yönelik müdahalelerin sonuçları ile ilgili çalışmaların yapılması da önemlidir. Prenatal stres ve gelişmekte olan bebek üzerine ortaya konan olumsuz sonuçlar arasındaki ilişki; gebe kadınların fiziksel sağlık durumları kadar, ruhsal sağlık durumlarının da dikkate alınmasının ve gerekli müdahalelerin yapılmasının gerektiğini bizlere göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. McEwen BS, Gianaros PJ. Stress- and allostasis-induced brain plasticity. *Annu Rev Med* 2011;62:431-45.
2. Chen Y, Baram TZ. *Neuropsychopharmacology* 2016;41(1):197-206.
3. Maras PM, Molet J, Chen Y, Rice C, Ji SG, Solodkin A, et al. Preferential loss of dorsal-hippocampus synapses underlies memory impairments provoked by short, multimodal stress. *Mol Psychiatry* 2014;19:811-22.
4. Lazinski MJ, Shea AK, Meir steiner. Effects of maternal prenatal stress on offspring development: a commentary 2008.
5. Bale TL, Baram TZ, Brown AS, Goldstein JM, Insel TR, McCarthy MM, et al. Early life programming and neurodevelopmental disorders. *Biol Psychiatry* 2010;68:314-9.
6. Van Os J, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature* 2010;468: 203-12.
7. Buss C, Davis EP, Muftuler LT, Head K, Sandman CA. High pregnancy anxiety during mid-gestation is associated with decreased gray matter density in 6-9-year-old children. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35:141-53.
8. Buss C, Davis EP, Hobel CJ, Sandman CA. Maternal pregnancy-specific anxiety is associated with child executive function at 6-9 years age. *Stress* 2011;14:665-76.
9. Barker ED, Kirkham N, Ng J, Jensen SK. Prenatal maternal depression symptoms and nutrition, and child cognitive function. *Br J Psychiatry* 2013;203:417-21.
10. Huizink AC, Robles de Medina PG, Mulder EJ, Visser GH, Buitelaar JK. Stress during pregnancy is associated with developmental outcome in infancy. *J Child Psychol Psychiatry* 2003;44:810-8.
11. Laplante DP, Barr RG, Brunet A, Galbaud du Fort G, Meaney ML, Saucier JF, et al. Stress during pregnancy affects general intellectual and language functioning in human toddlers. *Pediatr Res* 2004;56:400-10.
12. King S, Laplante DP. The effects of prenatal maternal stress on children's cognitive development: Project Ice Storm. *Stress* 2005;8:35-45.
13. Buss C, Davis EP, Shahbaba B, Pruessner JC, Head K, Sandman CA. Maternal cortisol over the course of pregnancy and subsequent child amygdala and hippocampus volumes and affective problems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:E1312-9.
14. Davis EP, Snidman N, Wadhwa PD, Glynn LM, Dunkel Schetter C, Sandman C. Prenatal maternal anxiety and depression predict negative behavioral reactivity in infancy. *Infancy* 2004;6:319-31.
15. Huizink AC, de Medina PG, Mulder EJ, Visser GH, Buitelaar JK. Psychological measures of prenatal stress as predictors of infant temperament. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1078-85.
16. Gutteling BM, de Weerth C, Willemsen-Swinkels SH, Huizink AC, Mulder EJ, Visser GH, et al. The effects of prenatal stress on temperament and problem behavior of 27-month-old toddlers. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2005;14:41-51.



17. de Weerth C, van Hees Y, Buitelaar JK. Prenatal maternal cortisol levels and infant behavior during the first 5 months. *Early Hum Dev* 2003;74:139-51.
18. Austin MP, Hadzi-Pavlovic D, Leader L, Saint K, Parker G. Maternal anxiety, depression, cognitive style and life event stress in pregnancy: relationship with infant temperament. *Early Hum Dev* 2005;81:183-90.
19. MacKinnon N, Kingsbury M, Mahedy L, Evans J, Colman I. The Association Between Prenatal Stress And Externalizing Symptoms In Childhood: Evidence From The Avon Longitudinal Study Of Parents And Children. *Br J Psychiatry* 2002;180:502-8.
20. Buss KA, Kiel EJ. Comparison of sadness, anger, and fear facial expressions when toddlers look at their mothers. *Child Dev* 2004;75:1761-73.
21. Pearson RM, Evans J, Kounali D, et al. Maternal depression during pregnancy and the postnatal period risks and possible mechanisms for offspring depression at age 18 years. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1312-9.
22. Lou HC, Hansen D, Nordentoft M, Pryds O, Jensen F, Nim J, et al. Prenatal stressors of human life affect fetal brain development. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:826-32.
23. Zagron G, Weinstock M. Maternal adrenal hormone secretion mediates behavioural alterations induced by prenatal stress in male and female rats. *Behav Brain Res* 2006;175:323-8.
24. Dayan J, Creveuil C, Marks MN, Conroy S, Herlicoviez M, Dreyfus M, et al. Prenatal depression, prenatal anxiety, and spontaneous preterm birth: a prospective cohort study among women with early and regular care. *Psychosom Med* 2006;68:938-46.
25. Paarlberg KM, Vingerhoets AJ, Passchier J, Dekker GA, Heinen AG, van Geijn HP. Psychosocial predictors of low birthweight: a prospective study. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:834-41.
26. Steer RA, Scholl TO, Hediger ML, Fischer RL. Self-reported depression and negative pregnancy outcomes. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1093-9.
27. Chung TK, Lau TK, Yip AS, Chiu HF, Lee DT. Antepartum depressive symptomatology is associated with adverse obstetric and neonatal outcomes. *Psychosomatic Med* 2001;63:830-4.
28. Frisk V, Amsel R, Whyte HE. The importance of head growth patterns in predicting the cognitive abilities and literacy skills of small-for-gestational-age children. *Dev Neuropsychol* 2002;22:565-93.
29. Coe CL, Lubach GR, Shirtcliff EA. Maternal stress during pregnancy predisposes for iron deficiency in infant monkeys impacting innate immunity. *Pediatr Res* 2007;61:520-52.
30. Entringer S, Buss C, Swanson JM, Cooper DM, Wing DA, Waffarn F, et al. Fetal programming of body composition, obesity, and metabolic function: the role of intrauterine stress and stress biology. *J Nutr Metab* 2012;2012:632548.
31. Entringer S, Buss C, Kumsta R, Hellhammer DH, Wadhwa PD, Wust S. Prenatal psychosocial stress exposure is associated with subsequent working memory performance in young women. *Behav Neurosci* 2009;123:886-93.
32. Teixeira JM, Fisk NM, Glover V. Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: cohort based study. *BMJ* 1999;318:153-7.
33. Harris A, Seckl J. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Horm Behav* 2011;59:279-89.
34. Young EA, Haskett RF, Watson SJ, Akil H. Loss of glucocorticoid fast feedback in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:693-9.
35. Bremner JD, Randall P, Vermetten E, Staib L, Bronen RA, Mazure C, et al. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse—a preliminary report. *Biol Psychiatry* 1997;41:23-32.
36. Gitau R, Cameron A, Fisk NM, Glover V. Fetal exposure to maternal cortisol. *Lancet* 1998;352:707-8.
37. Challis JR, Matthews SG, Van Meir C, Ramirez MM. Current topic: the placental corticotrophin-releasing hormone-adrenocorticotrophin axis. *Placenta* 1995;16(6):481-502.
38. Majzoub JA, Karalis KP. Placental corticotrophin-releasing hormone: function and regulation. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(1):S2426.
39. Frim DM, Emanule RL, Robinson BG, Smas CM, Adler GK, Majzoub JA. Characterization and gestational regulation of corticotrophin-releasing hormone messenger RNA in human placenta. *J Clin Invest* 1988;82:287-92.
40. Kajantie E, Dunkel L, Turpeinen U, Stenman UH, Wood PJ, Nuutila M, et al. Placental 11 $\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase-2 and fetal cortisol/cortisone shuttle in small preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(1):493-500.
41. O'Donnell KJ, Jensen VA, Freeman L, et al. Maternal prenatal anxiety and downregulation of placental 11 $\beta$ -HSD2. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37:818-26.
42. Whorwood CB, Firth KM, Budge H, Symonds ME. Maternal undernutrition during early to midgestation programs tissue-specific alterations in the expression of the glucocorticoid receptor, 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase isoforms, and type 1 angiotensin II receptor in neonatal sheep. *Endocrinology* 2001;142:2854-64.
43. Welberg LA, Thirivikraman KV, Plotsky PM. Chronic maternal stress inhibits the capacity to up-regulate placental 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity. *J Endocrinol* 2005;186:R7-R12.
44. Matthews SG. Early programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:373-80.
45. Owen D, Andrews MH, Matthews SG. Maternal adversity, glucocorticoids and programming of neuroendocrine function and behaviour. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:209-26.
46. Bonnin A, Goeden N, Chen K, et al. A transient placental source of serotonin for the fetal forebrain. *Nature*, 2011;472:347-50.
47. Shore D, Bianchi A. Telomere length regulation: coupling DNA end processing to feedback regulation of telomerase. *EMBO J* 2009;28:2309-22.
48. Entringer S, Buss C, Wadhwa PD. Prenatal stress, telomere biology, and fetal programming of health and disease risk. *Science Signaling* 2012;5:pt12.
49. Entringer S, Epel ES, Kumsta R, Lin J, Hellhammer DH, Blackburn EH, et al. Stress exposure in intrauterine life is associated with shorter telomere length in young adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:E513-8.
50. Haussmann MF, Longenecker AS, Marchetto NM, Juliano SA, Bowden RM. Embryonic exposure to corticosterone modifies the juvenile stress response, oxidative stress and telomere length. *Proc Biol Sci* 2012;279:1447-56.