

# Maternal Obezitenin Fetusun Prenatal ve Postnatal Gelişimi Üzerine Etkileri

## Effects of Maternal Obesity on Prenatal and Postnatal Development of Fetus: Review

Emine Hilal ŞENER,<sup>a</sup>  
Asrın UZUN,<sup>b</sup>  
Dr. Mehmet Ali MALAS<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Hemşirelik Bölümü,  
İç Hastalıkları Hemşireliği AD,  
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi  
Sağlık Yüksekokulu, Burdur,  
<sup>b</sup>Anatomi AD,  
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Eskişehir  
<sup>c</sup>Anatomi AD,  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Isparta

Geliş Tarihi/Received: 15.12.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 15.02.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Emine Hilal ŞENER  
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi  
Sağlık Yüksekokulu,  
Hemşirelik Bölümü,  
İç Hastalıkları Hemşireliği AD, Burdur,  
TÜRKİYE/TURKEY  
hilalsener@mehmetakif.edu.tr

**ÖZET** Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de obezitenin, üreme çağındaki kadınlar ve gebeler arasında giderek arttığı gözlenmektedir. Maternal obezite, hem anne hem de çocuk için ciddi kısa ve uzun vadeli komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu nedenle derlememizde, gebelik öncesinde ve gebelikte görülen maternal obezitenin fetusun prenatal ve postnatal gelişim üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmaların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. Maternal obezitenin dezavantajları gebelik öncesinde başlar. Gebelik öncesinde görülen maternal obezite, infertilite, gebelik kaybı ve polikistik over sendromu (PKOS) prevalansında artışla ilişkilidir. Ayrıca gebelikte görülen maternal obezite, gestasyonel diyabet, preeklampsi, tromboembolik hastalıklar ve maternal ölüm ile ilgilidir. Bununla birlikte gebelik öncesi ve gebelikte ortaya çıkan maternal obezitenin fetusun prenatal ve postnatal gelişimi üzerinde negatif etkiler oluşturduğu belirtilmiştir. Önceki çalışmalarda, maternal obezitenin, yenidoğanın vücut kompozisyonunda birtakım değişikliklere neden olarak çocukluk ve erişkin döneminde obezite gelişimi riskini artırdığı belirtilmektedir. Ayrıca maternal obezitenin, yenidoğanda çeşitli doğumsal anomalilere neden olurken postnatal yaşamda ise kardiyovasküler sistem, sinir sistemi ve metabolizma ile ilgili bazı hastalıklara yol açabildiği belirtilmiştir. Sonuç olarak maternal obezitenin fetus üzerinde prenatal, neonatal ve postnatal dönemlerde neden olduğu bu negatif etkilere hangi mekanizmanın yol açtığının daha ileride yapılacak çalışmalarla araştırılmasına ihtiyaç vardır. Bu konunun, çeşitli tedavi yöntemlerinin tespit edilmesi amacıyla bir sağlık politikası olarak ele alınmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Obezite, morbid; fetal gelişim; büyüme ve gelişme; maternal-fetal ilişkiler

**ABSTRACT** An increase in obesity among reproductive-age women and pregnant women has been observed in our country as well as the whole world. Maternal obesity is associated with serious short and long term complications of both mother and child. Therefore, in this review we aimed to revise previous papers which were investigated the effects of maternal obesity before or during pregnancy on prenatal or postnatal development of fetus. The negative effects of maternal obesity start even before conception. Obesity during pre-pregnancy is associated with higher prevalence of miscarriage, infertility and polycystic ovary syndrome (PCOS). Also, maternal obesity during pregnancy is related with gestational diabetes, preeclampsia, thromboembolic disorders and maternal death. Additionally, there are reports about negative influence of maternal obesity, emerged before or during pregnancy, on prenatal and postnatal development of fetus. Previous studies indicate that maternal obesity alters body composition of newborn thereby increasing risk of obesity during childhood or adulthood. Additionally it can cause some congenital anomalies on newborn and some diseases during postnatal life such as cardiovascular, metabolic and nervous system disorders. Consequently, further studies are needed to investigate the mechanisms playing part in negative effects of maternal obesity on prenatal, neonatal and postnatal development. This subject must be handled as a health policy to determine various treatment methods.

**Key Words:** Obesity, morbid; fetal development; growth & development; maternal-fetal relations

Obezite günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin en önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "Global Epidemî" olarak tanımlanan obezitenin milenyumun en öldürücü hastalıklarından biri olduğu bildirilmektedir.<sup>1,2</sup>

Gebelik öncesinde ya da gebelikte görülen maternal obezitenin hem anne üzerinde hem de prenatal dönemde, yenidoğan döneminde ve postnatal dönemde bebeğin gelişimi üzerinde negatif etkiler oluşturduğu belirtilmektedir.<sup>2-5</sup> Prenatal gelişim döneminde ortaya çıkan ve henüz mekanizması anlaşılmamış bu etkileşimin fetusun postnatal erişkin dönemde karşılaştığı bazı hastalıkların kaynağını oluşturduğu düşünülmektedir.<sup>3,5,6</sup>

Maternal obezitenin anne üzerindeki dezavantajları gebe kalmadan hemen önce başlamaktadır.<sup>7,8</sup> Çünkü üreme çağındaki kadınlarda görülen obezite infertilite ve gebelik kaybı ile yakından ilişkilidir.<sup>9</sup> Bununla birlikte polikistik over sendromu (PKOS) obez kadınlar arasında yüksek yaygınlık göstermektedir.<sup>8-10</sup> Ayrıca maternal obezite, gebelik boyunca annede hiperinsülinemi, anemi, diabetes mellitus, hipertansif bozukluklar, tromboembolik hastalıklar ve maternal ölümlere neden olmaktadır.<sup>3,4,6,11-13</sup>

Maternal obezitenin, anne üzerindeki etkilerinden en sık rastlanan durum sezaryen doğum şekli olurken, yenidoğan üzerindeki etkilerinde en sık rastlanan durumlar iri bebek ve perinatal ölümlerdir.<sup>4,8,14</sup> Bununla birlikte maternal obezite, yenidoğanın devam eden postnatal yaşamında obeziteye, kardiyovasküler sistem ve sinir sistemi ile ilgili doğumsal anomalilere yol açabilmektedir.<sup>2,14,15</sup> Maternal obezitenin postnatal dönemde neden olduğu bu durumların, annede görülen hiperglisemi, hiperinsülinemi ya da yüksek östrojen seviyesine, annenin diyabetine ve en önemlisi annenin beslenme şekline bağlı olduğu düşünülmektedir.<sup>4,14,16</sup> Ancak diyabet, hiperglisemi ya da hiperinsülinemi görülmeyen obez annelerin çocuklarında da postnatal dönemde çocuklarda görülen obezite, kardiyovasküler sistem ve sinir sistemi defektlerine neden olan mekanizmanın henüz anlaşılmadığı ve bu konu üzerinde daha birçok çalışmanın yapılmasına ihtiyaç olduğu belirtilmektedir.<sup>3,4,6,15</sup> Bu derlemede, maternal obe-

zitenin fetusun prenatal ve postnatal gelişimi üzerindeki etkilerinin araştırıldığı daha önceki çalışmaların gözden geçirilerek maternal obezitenin prenatal, yenidoğan ve postnatal dönemlerde fetus üzerindeki olumsuz etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## OBEZİTE VE GEBELİK

Obezite, kazanılan enerjinin harcanılandan daha fazla olması nedeni ile vücutta aşırı yağ birikmesi olarak tanımlanmaktadır. Obezitenin tespitinde DSÖ'nün sınıflandırması kullanılmakta ve beden kitle indeksi (BKİ) esas alınmaktadır. BKİ, bireyin vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun (m) karesine ( $BKİ = \frac{kg}{m^2}$ ) bölünmesiyle hesaplanmaktadır.<sup>17,18</sup>

Toplumlarda teknolojinin gelişmesine bağlı olarak fiziksel aktivite yetersizliği ve beslenme alışkanlıklarının değişmesi (dengesiz beslenme, yetersiz ya da aşırı beslenme) obezitenin esas çevresel nedenlerini oluşturmakta ve obezite insidansında artışa yol açmaktadır.<sup>19</sup>

Obezite, beraberinde bazı hastalıkların ortaya çıkmasına neden olmakla birlikte gebelikte oldukça önemli bir hastalıktır.<sup>2,3,5</sup> Dünyada obezite prevalansının ( $BKİ > 30 \text{ kg/m}^2$ ) %15-20 olduğu, 15 ve üzeri yaş grubunda ve özellikle gençlerde ve üreme çağındaki kadınlarda obezite riskinin giderek arttığı belirtilmektedir.<sup>4,10,20,21</sup>

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ciddi artış göstermektedir. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) sonuçlarına göre ise ülkemizde obezitenin kadın nüfusunda giderek arttığı, 15-49 yaş grubu kadınlarda fazla kiloluluk ( $BKİ = 25.0-29.9 \text{ kg/m}^2$ ) sıklığı 1998, 2003 ve 2008 yıllarında sırasıyla %33.4, %34.2 ve %34.4, obezite ( $BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) sıklığının ise %18.8, %22.7 ve %23.9 olarak bulunmuştur.<sup>19</sup> Ülkemizdeki gebe kadınların ise %27.2'sinin fazla kilolu ve obez olduğu belirlenmiştir.<sup>2</sup>

Maternal obezite, hem anne hem de bebek için kısa vadeli komplikasyonlara neden olurken, bebeğin postnatal sağlığı için uzun vadeli olumsuz sonuçlara neden olmaktadır.<sup>3,5,6</sup> Maternal obezite, maternal ve neonatal mortalite ve morbidite için

bağımsız risk oluştururken, yenidoğanda yüz, kalp ve sinir sistemi doğumsal anomalilerine (nöral tüp defekti, omfolosel vb.) neden olabildiği belirtilmektedir.<sup>3,7,14,22,23</sup> Ayrıca başta makrozomi olmak üzere distozi, fetal distres, mekonyum aspirasyonu, erken ve ölü doğumla da ilişkili olduğu belirtilmiştir.<sup>4,14</sup> Postnatal gelişimin ilerleyen dönemlerinde ise maternal obezitenin çocukta obeziteye, sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem hastalıklarına neden olabildiği belirtilmiştir.<sup>4,16</sup>

## MATERNAL OBEZİTE VE GEBELİK DÖNEMİ KOMPLİKASYONLARI

Maternal obezitenin dezavantajlarının gebelik öncesinde başladığı ve obez kadınlarda infertilite riskinin arttığı belirtilmektedir.<sup>2,4,7,8,20,24</sup> Bunun nedeni olarak obez kadınlarda sık görülen PKOS ve hiperandrojenizm gösterilmektedir.<sup>2,8,12,24</sup> Ayrıca gebelik öncesinde ya da gebelikte görülen maternal obezitenin, oosit kalitesine zarar verdiği ve bununla birlikte embriyo gelişimi üzerinde zararlı etkiye sahip olduğu deneysel araştırmalarda tespit edilmiştir.<sup>16</sup>

Maternal obezitenin, gebelikte birlikte anne- de gestasyonel diabetes mellitus (GDM), preeklampsi, hipertansiyon, tromboembolik hastalıklar, gebelik kayıpları ve maternal ölümlere neden olabildiği bilinmektedir.<sup>2,13,25</sup> Maternal obezitenin konusu olduğu gebelikte çoğunlukla GDM şeklinde ortaya çıkan diyabet prevalansının %10.6, gebelik öncesinde başlayan ve gebelikte devam eden maternal obezitede ise GDM oranının %24.5 olduğu belirtilmektedir.<sup>8,26</sup> Başka bir araştırmada 0-15 yaş arasındaki sürede Tip II diyabeti olan obez kadınlarda GDM görülme riski %70 iken, zayıf kadınlarda %30 olduğu tespit edilmiştir.<sup>7</sup> Maternal diyabet, fetal makrozomi, intrauterin ölüm, doğum travması ve neonatal hipoglisemi insidansının artması ile ilişkilidir.<sup>8,12</sup> Annenin, makrozomik infan- ta bağlı olarak doğum travması riski ve en sonraki dönemlerde insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM) gelişme riski yükselir.<sup>8</sup> Yenidoğ- anın ise postnatal gelişimi gecikebilir ve uzun va- dede ise erişkin dönemde obezite ya da erken diyabet gibi metabolik komplikasyonlar ortaya çı- kabilir.<sup>8</sup>

Maternal obezitenin gebelikte ilgili hipertan- siyon ve preeklampsi riskini artırdığı bilinmekte- dir.<sup>8,13,25</sup> Obez kadınlarda hipertansiyon preva- lansını %5-66 arasında değiştiği, gebelikte BKİ'nin her birim artışında preeklampsi riskinde %8 ora- nında artışa neden olduğu belirtilmektedir.<sup>8</sup> Diğer bir çalışmada da maternal morbid obezitenin (BKİ> 40 kg/m<sup>2</sup>) preeklampsi riskinde artışa neden olduğu tespit edilmiştir [Ratio (OR)= 3.90; %95 güven aralığı (GA)= 4.04, 5.74].<sup>25</sup> Ayrıca gebelik öncesi ortaya çıkan maternal obezite ile birlikte kronik kardiyak disfonksiyon, uyku apnesi, sezar- yen doğum, derin venöz tromboembolizm riski art- maktadır.<sup>11,25,27</sup>

Anemi, gebe olmayan obez kadınlarda zayıf kadınlara oranla daha az görülen bir durumdur. Obez gebe kadınlarda da anemi prevalansı düşüktür; buna sebep olarak obez kadınların gebeliğe, za- yıf kadınlara oranla daha fazla demir yüküyle başlamasının bağlı olup olmadığı ise belirli değil- dir.<sup>8</sup>

Gebelikte tromboembolik hastalıklar nadiren ortaya çıkmaktadır, ancak yapılan çalışmalarda tromboembolizm prevalansı obez gruplarda daha yüksek bulunmuştur (normal kilolularda %0.05, orta derece obezlerde %0.06, aşırı obezlerde %0.12).<sup>8,12</sup> Diğer bir çalışmada tromboembolizm oranı fazla kilolu kadınlarda 1.4, obez kadınlarda ise 5.3 olarak bulunmuştur.<sup>7</sup> Doğum öncesi ve do- ğum sonrası şişman ve obez kadınlarda venöz trom- boembolizm riski çok yüksektir ve maternal mortalitenin temel sebepleri olarak görülmekte- dir.<sup>8,12</sup>

Sezaryen doğum, maternal obezite ile yakı- nıdan ilişkilidir.<sup>2,8,13,25,28</sup> Obez olmayan kadınlarda se- zaryen oranının %8.6-13.3 olduğu, orta dereceli obez kişilerde %12.4-16.9 ve aşırı obez grupta %11.0-21.5'e yükseldiği belirlenmiştir.<sup>8</sup> Diğer bir çalışmada sezaryen doğumun obez grupta %34 ora- nında risk taşıdığı belirtilmektedir.<sup>13</sup> Zayıf kadın- larla karşılaştırıldığında düşüklerin şişman ve obez kadınlarda daha fazla görüldüğü ve obez kadınlarda bu riskin %25-37 daha yüksek olduğu belirtil- mektedir.<sup>29,30</sup>

## MATERNAL OBEZİTENİN PRENATAL GELİŞİM ÜZERİNE ETKİLERİ

Prenatal yaşam obezite gelişimi için kritik ve hassas bir dönemdir.<sup>31</sup> İntrauterin gelişim süresince gözlenen prenatal çevredeki değişiklikler fetal gelişim ve programlamada önemli ve hayati rol oynamaktadır.<sup>8,15,16</sup> Fetal dönem boyunca maternal obezite ve annenin metabolik rahatsızlıkları fetus gelişimi üzerinde anahtar rol oynamaktadır. Prenatal çevrenin etkisi, fetus gelişiminde kalıcı adaptatif değişiklikleri teşvik edebilir ve daha sonraki obezogenik çevresel uyaranlara karşı savunmasızlıkta artışa neden olabilir.<sup>16,32</sup>

Obezitenin artışı diyabetle birlikte doğurganlık yaşında başlamaktadır. Gebelikte obezite ve GDM, sadece maternal sağlığı negatif olarak etkilememekte, çocuğun gelişiminde de ısrarcı ve hasar verici etkilere neden olmaktadır. Suboptimal durumdaki bu ısrarcı etkiler fetal ve neonatal gelişimde “gelişimsel programlama” olarak tanımlanmaktadır.<sup>5,28</sup>

Maternal obezite ve GDM'nin fetus gelişiminde, neonatal morbidite ve mortalite artışında kesin etkisinin olduğu bilinmektedir.<sup>3</sup> Fetal makrozomi için temel risk faktörleri annenin diyabeti ve obezitesidir.<sup>8</sup> Diyabetik annedeki artmış glukoz konsantrasyonlarının fetal hiperglisemiye yol açtığı öne sürülmektedir. Bu hipoteze göre, hiperglisemiye, gestasyonun 20. haftasından itibaren yanıt verebilen fetal pankreas fetal hiperglisemiye yol açmaktadır ve fetus glikozu yağ depolarını artırmak için kullanır.<sup>8</sup> Ancak diyabetik olmayan obez annede, GDM'si olan zayıf anneye göre fetal makrozomi daha sık rastlanılan bir durumdur.<sup>8</sup> Gebelikte maternal obezite, kısa vadede fetal makrozomi riski oluştururken, uzun vadede adolesan metabolik sendrom riskini de arttırmaktadır.<sup>8</sup>

Obez ve morbid obez kadınlarda gebelik yaşına göre küçük (SGA) ve büyük (LGA) doğum riskinde artış olduğu belirtilmektedir.<sup>14,25,29,33</sup> Normal grupla karşılaştırıldığında (BKİ= 19.8-26 kg/m<sup>2</sup>), maternal ağırlık artışı ile SGA ve LGA oranı artmaktadır. SGA oranı BKİ= 29.1-35 kg/m<sup>2</sup> olanlarda OR= 0.98 (%95 GA= 0.93, 1.04), BKİ= 35.1-40 kg/m<sup>2</sup> arasında olanlarda OR= 1.02 (%95 GA= 0.90,

1.17) ve BMI> 40 olanlarda OR= 1.37 (%95 CI= 1.09, 1.71) bulunurken, LGA oranı sırasıyla OR= 2.20 (%95 GA= 2.14, 2.26); OR= 3.11 (%95 GA= 2.96, 3.27) ve OR= 3.82 (%95 GA= 3.50, 4.16) şeklinde bulunmuştur.<sup>25</sup> Klinik olarak obez olmayan kadınlarda ilk ve ikinci gebelik arasındaki dönemde kilo artışının ikinci gebelikte bebekte karşılaşılabilecek risk oranını arttırdığı da çalışmalarda belirtilmiştir.<sup>34</sup>

## MATERNAL OBEZİTENİN YENİDOĞAN ÜZERİNE ETKİLERİ

Maternal obezite erken gebelikte düşükle ve doğuştan gelen anomalilerle karşılaşılma riskini arttırmaktadır.<sup>9,35</sup> Bununla birlikte maternal obezite gözlenen annelerde makrozomi, preterm bebek, prenatal ya da neonatal ölüm riskinin daha fazla olduğu belirtilmektedir.<sup>2,7,14,25,29,33</sup> Maternal obezite annede ve yenidoğanda fetal lipid ve lipoprotein seviyesinde artışa neden olmakla birlikte oksidatif stresin artışına da neden olmaktadır.<sup>36</sup> Bu çalışmaya göre maternal ve neonatal plazma total antioksidan durumu (oxygen radical absorbance capacity-ORAC), plasma A, C ve E vitamin konsantrasyonunda (p< 0.05) ve hiperperoksidaz (p< 0.01) konsantrasyonunda azalma ile birlikte anne ve bebeğe ait değerler arasında pozitif korelasyon görülmektedir. Bununla birlikte maternal süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktivitesi ile neonatal süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktivitesi arasında negatif korelasyon gözlemlendiği belirtilmiştir (p< 0.01).<sup>36</sup>

## Maternal Obezite ve Doğum Defektleri

Gebelikte gözlenen maternal obezitenin çocukta çeşitli doğumsal anomali ya da defektlere neden olabileceği belirtilmektedir.<sup>3,4,14,37-39</sup> Gebelikte maternal obezite görülen annelerden doğan bebeklerde gözlenen ve çeşitli çalışmalardan elde edilen bilgilere göre sık karşılaşılan anomaliler; anensefali, spina bifida, holoprosensefali, hidrosefali, hidranensefali, prosensefali, kalp defektleri (multipl anomaliler), endokardiyal defektler, diyafragmatik herni, özofageal atrezi, intestinal atrezi, omfalosel, gastroşizis, koanal atrezi ve koanal ektrofi, anti/mikroti, anoftalmi ya da mikroftalmi, mesane ektrofisi, böbrek hipoplazisi, üriner yol tıkanıklığı,

dudak-damak yarıkları ve ekstremitte anomalileridir.<sup>4,14,37-39</sup> Normal kadınlara göre obez ve şişman kadınlardan doğan bebeklerde spina bifida görülme riskinin 3.5 kat; anensefali riskinin 3.3 kat; ventral duvar defekti ve omfalosel riskinin 2.5 kat, kalp defekti riskinin ve multipl defekt riskinin 2 kat daha fazla gözlemlendiği çalışmalarda belirtilmiştir.<sup>14</sup>

Maternal obezite ile doğum defektleri arasındaki mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte birtakım tanımlamalar mevcuttur. Bu tanımlamalara göre maternal metabolizma değişikliği, östrojen artışı, hiperglisemi ya da hiperinsülinemi nedeni ile bu tip defektlerin görülme riskinin arttığı belirtilmektedir.<sup>14,40,41</sup>

### MATERNAL OBEZİTENİN POSTNATAL GELİŞİM ÜZERİNE ETKİLERİ

İntrauterin gelişim süresince gözlenen çevresel değişiklikler fetal programlama olarak tanımlanmaktadır.<sup>24</sup> Bu süreç ileriki yaşlarda fetal orijinli olduğu düşünülen obezite, kardiyovasküler sistem, sinir sistemi ve metabolik rahatsızlıkları doğurmaktadır.<sup>16,21,37,42,43</sup> Prenatal dönemde gözlenen bu etkileşim ve bunun sonucu postnatal dönemde ortaya çıkan obezite arasındaki ilişkinin nedeni tam olarak açıklanamamıştır.<sup>15,44</sup> Bununla birlikte postnatal dönemde ortaya çıkan obezitenin genetik yapı ve intrauterin çevreden etkilenebileceği belirtilmiştir.<sup>44</sup>

#### Maternal Obezitenin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Yenidoğan olgularda doğumsal kardiyovasküler defektler sık karşılaşılan majör doğum defektleridir ve toplam prevalansı tahmini olarak %0.07-0.09 oranındadır.<sup>37,45</sup> Maternal obezite ile doğumsal kalp defektleri arasındaki ilişki henüz tam olarak açıklanamamış olsa da, bu zayıf ilişki günümüzde oldukça önem kazanmıştır. Çünkü doğum yapma çağındaki obez kadın popülasyonu giderek artış göstermektedir.<sup>20,14,16</sup> Kardiyovasküler defekte sahip 6.801 yenidoğanda yapılan bir çalışmada, kardiyovasküler defektin görülme riskinin şişman grupta daha az olmak üzere, şişman ve obez annelerden doğan bebeklerde artmış olduğu belirtilmektedir.<sup>37</sup> Ayrıca, morbid obez annelerden doğan bebeklerde kompleks tip kardiyovasküler defektlerin de riski artmaktadır.<sup>37</sup>

Yapılan bazı çalışmalarda kardiyovasküler defektler ile maternal obezite arasında doğru orantılı bir ilişki görüldüğü belirtilmiştir.<sup>4,14,44</sup> Tüm kalp defektlerinin değerlendirildiği bir çalışmada, sadece ventriküler septal defekt (VSD) ve atriyal septal defekt (ASD) ile maternal obezite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.<sup>4,37</sup> Başka bir çalışmada, normal BKİ'ye sahip kadınların çocuklarına oranla şişman kadınların çocuklarında izole kalp defektinin daha çok gözlemlendiği, obez kadınların yavrularında ise hem izole hem de izole olmayan kardiyovasküler defektlerin riskinin arttığı görülmüş, ancak multipl kalp defektleri ile BKİ'deki artış arasında benzer bir ilişki gözlenmemiştir.<sup>37</sup> Kalp anomalisine sahip 851 yenidoğanın 608'inde izole edilmiş kalp anomalilerinden en sık karşılaşılanın VSD ve aort tıkanıklığı (aortanın sağ ya da sol taraflı tıkanması) olduğu belirtilmektedir.<sup>14</sup> Şişman ya da obez kadınların çocuklarında majör izole edilmiş kalp defektlerine sıkça rastlanırken, BKİ düşük (zayıf) kadınlardan doğan çocuklarda bu duruma daha az rastlandığı belirtilmektedir. BKİ'nin düşük olmasının izole edilmiş kardiyovasküler defektler için koruyucu bir özellik olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir.<sup>14</sup>

Gebelikte multivitamin kullanımının kalp defekti riskini azaltmada önemli rol oynadığı bilinmektedir. Gebelikte multivitamin kullanan zayıf kadınlarda izole edilmiş kalp defekti riski oranı 0.61 iken, normal kadınlarda ( $BKİ \leq 26 \text{ kg/m}^2$ ) oran 1.44; şişman ya da obez ( $BKİ > 26 \text{ kg/m}^2$ ) kadınlarda ise oran 1.69 olarak bulunmuştur.<sup>14</sup> Bu durumda şişman ya da obez gebeliklerde multivitamin kullanılsın ya da kullanılması izole edilmiş kalp defekti riskinin her zaman yüksek olduğu belirtilmiştir.<sup>14</sup>

Maternal obezite ve yenidoğan kardiyovasküler defektleri arasındaki ilişki gebeliğin erken dönemlerinde maternal obezitenin fetal kalp gelişimine etkisiyle tanımlanmaktadır ve en kritik periyodun ise gebeliğin 14.-40. günleri arasında bulunduğu belirtilmiştir.<sup>4,37</sup> Buna rağmen yapılan bazı çalışmalarda maternal obezite ile hipoplastik sol kalp sendromu, büyük arterlerin ve trunkus arteriyozusun transpozisyonu, endokardiyal yastık defekti, fallot tetralojisi ya da aort koarktasyonu gibi

kardiyovasküler anomaliler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmediği belirtilmektedir.<sup>37</sup> Bununla birlikte maternal obezitenin bu tip anomalilerin postnatal dönemde görülme riskinde artışa neden olmadığı da belirtilmiştir.<sup>37</sup>

Deneysel çalışmalarda gebelik öncesi ya da gebelikte yüksek yağ diyeti ile beslenen annelerden doğan yavrularda yüksek tansiyon geliştiği belirtilmektedir. Yenidoğan yavruda endotelial disfonksiyon, endotele bağımlı vazodilatasyon düşüşü, vasküler yağ asidi içeriğinde değişim, aort sertliğinde artış, düz kas hücre sayısında ve endotel hücre sayısında azalma gözlenmiştir.<sup>16</sup>

### Maternal Obezitenin Sinir Sistemi Üzerine Etkisi

Maternal obezite ve diyabet, doğumsal santral sinir sistemi (SSS) malformasyonları riskinde artışla ilişkili bulunmuştur ve ortak mekanizmayı paylaştıkları belirtilmektedir.<sup>45</sup> Yapılan çalışmalarda gestasyonel gebelikte birlikte gebelik öncesinde var olan maternal obezitenin doğumsal SSS defektleri ile ilişkisi değerlendirilmiştir.<sup>14</sup> Bu çalışmalarda gebelik öncesi maternal obezitenin nöral tüp defekti (NTD) riskini arttırdığı ve diğer SSS defektlerine de neden olabileceği rapor edilmiştir.<sup>40</sup> Ayrıca maternal obezitenin kognitif fonksiyon ve psikolojik veya duygudurum bozuklukları da dâhil olmak üzere bebeğin beyin fonksiyonları üzerine etkileri de kanıtlanmıştır.<sup>46</sup> İntrauterin dönemde maternal obeziteye maruz kalan çocuklarda dikkat bozukluğu, hiperaktivite ve zayıf emosyonel kontrol bozukluklarına da neden olduğu belirtilmektedir.<sup>47</sup> Gebelik öncesi ve gebelikte maternal obezite görülen annelerin çocuklarında dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu belirtilerinin iki kat arttığı belirtilmektedir.<sup>46</sup>

Maternal obezite ile birlikte gestasyonel diyabetin de görüldüğü 477 gebe üzerinde yapılan araştırmaya göre doğan bebeklerin 120'sinde anensefali, 184'ünde spina bifida, 49'unda holopronsefali ve 124'ünde izole hidrosefali gözlemlendiği belirtilmektedir.<sup>47</sup> Ayrıca gebelik öncesi diyabetin SSS defektlerinin ortaya çıkmasında (holopronsefali ve izole hidrosefali) önemli bir risk faktörü oluşturduğu da akılda tutulmalıdır.<sup>14,47</sup>

Maternal obezitenin tek başına anensefali, spina bifida ya da hidrosefali riskini arttırdığı, fakat

GDM'nin tek başına SSS doğum defektlerinin oluşumunda aynı etkiye sahip olmadığı da çalışmalarda belirtilmiştir.<sup>47</sup> Maternal obezite ve maternal diyabetin tek başına bulunduğu durumlarda doğum defektlerinin artışında tam bir ilişki tespit edilememiştir.<sup>47</sup> Bununla birlikte annenin hem obez hem de diyabet olmasının bu defektlerin ortaya çıkmasında riski üç kat arttırmakta olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca maternal obezitenin SSS üzerindeki etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, gebeliğin erken dönemlerindeki metabolik anormallikler sonucu ortaya çıkabileceği vurgulanmaktadır.<sup>47</sup>

Gebelik öncesi obez olan kadınlardan doğan bebeklerde NTD riskinin arttığı belirtilmiştir.<sup>48,49</sup> Bunun nedeninin obez kadınların metabolizmadaki farklılığın (glikoz metabolizması ya da plasantal hemodinamikler) embriyonik çevreyi etkilediği şeklinde açıklanmıştır.<sup>49</sup> Diğer bir çalışmada maternal obezitenin NTD riskini 1.7 kat artırdığı, şiddetli obezitede ise riskin üç kat arttığı belirtilmektedir.<sup>8</sup> Bu artışın mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte glukoz mekanizmasıyla ilişkili olabileceği varsayımı üzerinde durulmuştur.<sup>49</sup> Gebelik öncesinde oluşan obezitenin GDM riskini arttırdığı ve bu nedenle bebekte NTD ve diğer doğum defektlerinin yüksek oranda ortaya çıktığı belirtilmiştir. Bu oranın yüksek olmasındaki etken ise Tip II diyabetli kadınlarda gebeliğin erken dönemlerinde glukoz toleransının bozulmuş olması ve zayıf glukoz kontrolü nedeni ile doğum defektleri riskinin arttığı açıklanmıştır.<sup>49</sup>

NTD'ye neden olan diğer bir etkenin de hiperinsülinemi olduğu ve obez kadınlarda hiperinsülineminin fazla görüldüğü belirtilmektedir.<sup>48</sup> Ayrıca hiperinsülineminin obezite ve NTD arasındaki ilişkiye benzer bir mekanizma üzerinden NTD riskini bağımsız olarak da artırabildiği çalışmalarda rapor edilmiştir.<sup>49</sup>

Obezite ile NTD arasındaki ilişkide beslenme şekli de önemli bir etken olarak tanımlanmıştır.<sup>4,49</sup> Obez ve normal kilolu kadınların beslenme isteklerindeki farklılık ve kritik besinlerle beslenme özellikleri çeşitlilik göstermektedir. Özellikle gebelikte kullanılan folik asitin NTD riskini azalttığı

çoğu çalışmada belirtilmektedir.<sup>4,49</sup> Ancak normal kadınlara oranla obez kadınların beslenme alışkanlıklarına bakılacak olursa daha az folik asit tükettikleri ve dolayısıyla NTD riskinde herhangi bir azalma görülmeyeceği de düşünülmektedir.<sup>49</sup>

Obez ya da şişman kadınlar zayıflamak için birtakım yetersiz ve kalitesiz beslenme yoluna gitmektedir. Bu nedenle normal kadınlara oranla obez ya da şişman kadınların mikro besin alınımlarının daha düşük olduğu görülmektedir. Bu tip beslenme ise NTD riskini arttıran diğer bir etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Sonuç olarak maternal obezite ve NTD arasındaki ilişkinin nedeni ve mekanizması tam olarak açıklanamamıştır ve anlaşılammıştır.<sup>4,49,50</sup> Annenin sadece gebelikte değil, gebelik öncesinde de sağlıklı beslenmesi fetal beslenme için oldukça önemlidir. Fetal beslenme ise beyin gelişimini de kapsayan fetal gelişimde önemli role sahiptir.<sup>30</sup>

Gebelik öncesi obezitenin çocukta erişkin dönemde şizofreni riskini arttırdığı belirtilmektedir.<sup>30,51</sup> Gebelik öncesinde yüksek BKİ'ye sahip annelerden doğan çocuklarda erişkin dönemde şizofreni görülme riskinin, düşük BKİ grubuna göre 2.1 kat daha fazla gözlendiği belirtilmiştir. Benzer diğer bir çalışmada ise gebelik öncesinde yüksek BKİ'ye sahip annelerin çocuklarında şizofreni ve şizofreni spektrumunun riski düşük olanlara oranla 3 kat fazla olduğu gözlenmiştir.<sup>51</sup>

Gebelik öncesi BKİ ile şizofreni arasındaki ilişkide gebelik süresince maternal beslenmenin ve maternal metabolizmanın aracı rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>51</sup> Daha önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi yüksek BKİ ya da obezite ile diyabet birbirlerinin ortaya çıkmasında etken iki metabolik durumdur. Her iki durum da maternal glukoz metabolizmasında değişikliklere neden olmaktadır, fakat beyin gelişimi üzerindeki etkisi çok iyi anlaşılammıştır.<sup>51</sup> Gebelik öncesi yüksek BKİ'ye sahip kadınlarda fibrinojen, homosistein ve diğer hemostatik faktörlerin seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir. Hemodinamik değişiklikler gibi ilerleyen bu koagülan faktörlerin beyni enfeksiyonlara karşı çok hassas duruma getirebileceği belirtilmiştir.<sup>51</sup> Bazı çalışmalarda ise şizofrenlerde homosistein seviyesinin yüksek olduğu rapor edilmiştir.<sup>51</sup>

Gebelik öncesi yüksek maternal BKİ ile şizofreni arasındaki ilişkide diğer potansiyel faktör ise doğum komplikasyonları olarak düşünülmüştür. Yüksek BKİ'ye sahip gebelerde sık görülen preeklampsi, sezaryenle doğum ve endometritis gibi komplikasyonların fetal beyine zarar verdiği ve çocukta erişkin dönemde şizofreniyle sonuçlanabileceği belirtilmiştir.<sup>51</sup>

### Maternal Obezitenin Metabolizma Üzerine Etkisi

Gebelikte annenin aldığı fazla kiloluların postnatal dönemde çocukta uzun dönemli ya da sürekli adipoziteye neden olduğu belirtilmiştir.<sup>16,17,52-55</sup> Endokrin sistem, fetal programlamada önemli bir etkidir ve leptin ve insülin direnci bu başlık altında en fazla karşımıza çıkan durumlardır.<sup>5,52,56,57</sup> Fetus kordonundaki yüksek insülin ve leptinin, doğumda yüksek yağ kütlelerine sebep olduğu rapor edilen çalışmada, gebelik öncesi ya da gebeliğin son dönemlerindeki yüksek maternal BKİ'nin 9 yaş döneminde çocuğun yağ kütlelerinde ve kol çevresinde artışa neden olduğu belirtilmiştir.<sup>56</sup> Maternal obezite ile doğum kilosu ve postnatal dönemde gelişen insülin direnci arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda gebelikte obez olan kadınların çocuklarında postnatal dönemde insülin direnci gelişimiyle birlikte obezite görüleceği görüşü ortaya atılmaktadır.<sup>5,16,57</sup>

Gebelik öncesi ve gebelikte maternal obezite, postnatal yaşamda obezite riskini arttırmaktadır. Yapılan deneysel araştırmaya göre obez anneden (BKİ ≥ 30) doğan yavruların %11.54'ü normal kilolu iken, %19.23'ünün şişman, %50'sinin ise obez olduğu gözlenmiştir.<sup>55</sup>

Maternal obezite, postnatal yaşamda iştah ve aktivite üzerinde etkilidir. Gebelikte yüksek kalorili diyetler intrauterin dönemde hipotalamus üzerinde programlı değişimlere neden olur. Gebelikte yüksek yağ diyeti direkt olarak fetusu etkiler ve gebeliğin geç dönemlerinde hipotalamusta bulunan orogenik peptidlerin ekspirasyonunda değişime neden olur. Gebelikte aşırı beslenme ise beyin programlanması üzerinde değişiklikler yaparak açlık kontrolünü etkileyebilir.<sup>16</sup>

Hipotalamusun nucleus arcuatus sahasında bulunan nöropeptid Y ve Agouti düzenleyici nükle-

uslar oreksijenik mekanizmanın major bölgeleridir. Yüksek yağ diyeti ile beslenen annelerin yavrularında lateral ventrikülde yemeden sorumlu nöropeptid Y artışı nedeni ile postnatal 6. ayda aşırı büyüme gözlemlendiği belirtilmektedir.<sup>5</sup>

Önceki çalışmalarda maternal yetersiz beslenmenin de postnatal erişkin dönemde lokomotif aktiviteyi indirgediği tespit edilmiştir.<sup>34</sup> Bununla birlikte yetersiz maternal beslenme yavrularda gözlenen postnatal obezite, hiperfaji, adipozite artışı, yeme alışkanlığı ve metabolik rahatsızlıkların (plazma leptin konsantrasyonunda artış, glukoz toleransı gibi) temel nedeni olarak kabul edilmektedir.<sup>24</sup> Gebelik öncesi ya da gebelikte yüksek kalorili maternal beslenme intrauterin gelişimde miyogenezis ve intramusküler yağlanma ile ilişkilidir. Bu beslenme tercihindeki annelerin yavrularında intramusküler yağ içeriğinde artışın, kas atrofisi, kas büyümesi ve metabolizmasında önemli olan gen ekspirasyonunda artışa ve kasta güç kaybına neden olduğu belirtilmektedir.<sup>16</sup> Ayrıca çalışmalarda gebelik öncesinde prenatal dönemde yüksek yağ diyetine maruziyetin postnatal dönemde karaciğerde yağlanma ve metabolik sendrom yatkınlığını artırdığı belirtilmektedir.<sup>16</sup>

Sonuç olarak, gebelik öncesinde ve gebelikte görülen obezite hem anne hem de fetus üzerinde kısa ya da uzun vadeli komplikasyonlara neden ol-

maktadır. Maternal obezitenin özellikle prenatal dönemde fetus üzerindeki olumsuz etkileri, fetusun postnatal dönemde yaşama şansını azaltmaktadır. Bununla birlikte yenidoğan döneminde ve postnatal erişkin dönemde ortaya çıkan bazı hastalıkların kaynağını oluşturduğu düşünülmektedir. Bu nedenle derlememizde daha önce yapılan çalışmalar ışığında maternal obezitenin fetusun prenatal ve postnatal gelişimi üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. İnceleme sonucunda; yapılan çalışmaların maternal obezitenin fetusun prenatal ve postnatal gelişimi üzerine olan etkilerinin başta metabolizma olmak üzere sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerinde ağırlıklı olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte diğer vücut sistemleri ile ilgili çalışmaların yok denecek kadar az olduğu görülmüştür. Ayrıca çalışmalarda maternal obezitenin postnatal dönemde neden olduğu hastalıkların mekanizması hakkında çeşitli görüşler ortaya atılmıştır, ancak mekanizmanın hâlâ tam olarak anlaşılammış olduğunun vurgulanması da dikkat çekmektedir. Bu nedenle bu konunun bir sağlık politikası olarak ele alınarak, maternal obezitenin fetusun prenatal ve postnatal dönem gelişimi üzerine olan etkilerinin net bir şekilde anlaşılabilmesi için diğer sistemlerin de araştırılması ve etki mekanizmalarının çözümlenerek tedavi yöntemlerinin tespit edilmesine ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Friedman JM. Obesity in the new millenium. *Nature* 2000;404(6778):632-4.
2. Daşkan Z, Kavak O. [Maternal obesity: pregnancy complications an management of pregnant woman: review] *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci* 2009;1(1):39-46.
3. Catalano PM, Ehrenberg HM. The short and long term implications of maternal obesity on the mother and her offspring. *BJOG* 2006; 113(10):1126-33.
4. Nathanielsz PW, Poston L, Taylor PD. In utero exposure to maternal obesity and diabetes: animal models that identify and characterize implications for future health. *Clin Perinatol* 2007;34(4):515-26.
5. Ramachenderan J, Bradford J, Mclean M. Maternal obesity and pregnancy complications: A review. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2008; 48(3):228-35.
6. Stodhard KJ, Tennent PWG, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and risk of congenital anomalies. A systemic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301(6):636-50.
7. Guelinckx I, Devlieger R, Beckers K, Vansant G. Complications of obesity maternal obesity: pregnancy complications, gestational weight gain and nutrition. *Obes Rev* 2008;9(2):140-50.
8. Robinson S, Franks S. Obesity, infertility, contraception and pregnancy. In: Kopelman PG, Stock MJ, eds. *Clinical Obesity*. 1<sup>st</sup> ed. London. Blackwell: Oxford; 1998. p. 226-47.
9. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increase risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod* 2004;19(7):1644-6.
10. Bahçeci M, Görgel A. [Relationship between gestational diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome] *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2010;3(1):21-5.
11. Siega-Riz AM, Lара B. The implications of maternal overweight and obesity on the course of pregnancy and birth outcomes. *Matern Child Helth J* 2006;10(1):153-6.
12. Yogey Y, Visser GH. Obesity, gestational diabetes and pregnancy outcome. *Semin Fetal Neonatal Medi* 2009;14(2):77-84.
13. Denison FC, Norrie G, Graham B, Lynch J, Harper N, Reynolds RM. Increased maternal BMI is associated with an increased risk of minor complications during pregnancy with consequent cost implications. *BJOG* 2009; 116(11):1467-72.

14. Watkins ML, Rasmussen AS, Honein MA, Botto LD, Moore CA. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics* 2003;111(5):1152-8.
15. Parson TJ, Power C, Manor O. Fetal and early life growth and body mass index from birth to early adulthood in 1958 British cohort: longitudinal study. *BMJ* 2001;323(7325):1331-5.
16. Drake AJ, Reynolds RM. Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk. *Reproduction* 2010;140(3):387-98.
17. Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2583-9.
18. Weisell RC. Body mass index as an indicator of obesity. *Asia Pac J Clin Nutr* 2002;11(8):681-4.
19. Türkiye Obezite (Şişmanlık) ile Mücadele ve Kontrol Programı (2010-2014). 1. Baskı. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları; 2010. No: 773.
20. Ruager-Martin R, Hyde MJ, Modi N. Maternal obesity and infant outcomes. *Early Hum Dev* 2010;86(11):715-22.
21. Friedman JM. Obesity in the new millenium. *Nature* 2000;404(6778):632-4.
22. Cendegren M, Kallen B. Maternal obesity and the risk for orofacial clefts in the offspring. *Cleft Palate Craniofac J* 2005;42(4):367-71.
23. Rodriguez A, Shaw GM, Carmichael SL. Prepregnant obesity and risks of selected birth defects in offspring. *Epidemiology* 2008;19(4):616-20.
24. Wang JX, Davies M, Norman RJ. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study. *BMJ* 2000;321(7272):1320-1.
25. Cendegren MI. Maternal morbid obesity and risk os adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2004;103(2):219-24.
26. Kumari A. Pregnancy outcome in women with morbid obesity. *Int J Gynecol Obstet* 2001;73(2):101-7.
27. Catalano PM. Management of obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;109(2-1):419-33.
28. Abenham HA, Kinch RA, Morin L, Benjamin A, Usher R. Effect of prepregnancy body mass index categories on obstetrical and neonatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2007;275(1):39-43.
29. Kristensen J, Vestergaard M, Wisborg K, Kesmodel U, Secher NJ. Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death. *BJOG* 2005;112(4):403-8.
30. Vause T, Martz P, Francesca R, Gramlich L. Nutrition for healthy pregnancy outcomes. *Appl Physiol Nutr Metab* 2006;31(1):12-20.
31. Eraslan D, Öztürk Ö, Kayahan B, Zorlu N, Veznedaroğlu B. [Schizophrenia, atypical antipsychotics, and obesity] *Anatolian J Psychiatry* 2006;7(3):167-72.
32. Dietl J. Maternal obesity and complications during pregnancy. *J Perinat Med* 2005;33(2):100-5.
33. Rajasingam D, Seed PT, Briley AL, Shennan AH, Poston L. A prospective study of pregnancy outcome and biomarkers of oxidative stress in nulliparous obese women. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(4):395.e1-9.
34. Ismail-Beigi F, Catalano PM, Hanson RW. Metabolic programming: fetal origins of obesity and metabolic syndrome in the adult. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291(3):E439-40.
35. Bağrıaçık N, Onat H, İlhan B, Tarakcı T, Oşar Z, Ozyazar M, et al. Obesity profile in Turkey. *Int J Diabetes & Metabolism* 2009;17(1):5-8.
36. Malti-Boudilmi N, Merzouk H, Ahmed Baba FZ, Merzouk SA, Malti A, Tessier C, et al. Oxidative stres biomarkers in obese mother and their appropriate for gestational age newborns. *JCDR* 2010;4(2):2237-45.
37. Cendegren MI, Lallen BAJ. Maternal obesity and infant heart defects. *Obes Res* 2003;11(9):1065-71.
38. Cendegren M, Kallen B. Maternal obesity and the risk for orofacial clefts in the offspring. *Cleft Palate Craniofac J* 2005;42(4):367-71.
39. Shaw GM, Carmichael SL. Prepregnant obesity and risks of selected birth defects in offspring. *Epidemiology* 2008;19(4):616-20.
40. Shaw GM, Todoroff K., Finnell RH, Lammer EJ. Spina bifida phenotypes in infants or fetuses of obese mothers. *Teratology* 2000;61(5):376-81.
41. Özer EM. [Obesity and pregnancy]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;1(37):53-5.
42. Simmons R. Perinatal proqraming of obesity. *Semin Perinatol* 2008;32(5):371-4.
43. Martorell R, Stein AD, Schroeder DG. Early nutrition and later adiposity. *J Nutr* 2001;131(3):874-80.
44. Thompson NM, Norman AM, Donkin SS, Shankar RR, Vickers MH, Miles JL, et al. Prenatal and postnatal pathways to obesity: different underlying mechanisms, different metabolic outcomes. *Endocrinology* 2007;148(5):2345-54.
45. Anderson JL, Waller DK, Canfield MA, Shaw GM, Watkins ML, Werler MM. Maternal obesity, gestational diabetes, and central nervous system birth defects. *Epidemiology* 2005;16(1):87-92.
46. Rodriguez A. Maternal pre-pregnancy obesity and risk for inattention and negative emotionality in children. *J Child Psychol Psychiatry* 2010;51(2):134-43.
47. Hendricks KA, Nuno OM, Suarez L, Larsen R. Effects of hyperinsulinemia and obesity on risk of neural tube defects among Mexican Americans. *Epidemiology* 2001;12(6):630-5.
48. Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Lau J. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(6):611-9.
49. Eichholzer M. Is low or high body weight associated with an increased risk of neural tube defects?. *Praxis (Bern 1994)* 2006;95(51-52):2019-26.
50. Schaefer CA, Brown AS, Wyatt RJ, Kline J, Begg MD, Bresnahan MA, et al. Maternal prepregnant body mass and risk of schizophrenia in adult offspring. *Schizophr Bull* 2000;26(2):275-86.
51. Ong KK. Size at birth, postnatal growth and risk of obesity. *Horm Res* 2006;65(3):65-9.
52. Armitage JA, Poston L, Taylor PD. Developmental origins of obesity and the metabolic syndrome: the role of maternal obesity. *Front Horm Res* 2008;36(10):73-84.
53. Vickers MH, Krechowec SO, Breier BH. Is later obesity programmed in utero? *Curr Drug Targets* 2007;8(8):923-34.
54. Mingrone G, Manco M, Mora ME, Guidone C, Iaconelli A, Gniuli D, et al. Influence of maternal obesity on insulin sensitivity and secretion in offspring. *Diabetes Care* 2008;31(9):1872-6.
55. Wintour EM, Owens JA. Early Life Origins of Health and Disease. *Adv Exp Med Biol* 2006;573(12):145-56.
56. Gale CR, Javaid MK, Robinson SM, Law CM, Godfrey KM. Maternal size in pregnancy and body composition in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(10):3904-11.
57. Gürel SF, Inan G. [Childhood obesity-diagnostic methods, prevalence and etiology]. *Journal of Adnan Menderes University Medical Faculty* 2001;2(3):39-46.