

Maternal Stresin Prenatal ve Postnatal Gelişim Üzerine Olan Etkileri

The Effects of Maternal Stress on Prenatal and Postnatal Development

Dr. Neslihan CANKARA,^a
Dr. Mehmet Ali MALAS^a

^aAnatomi ABD,
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi, ISPARTA

Geliş Tarihi/Received: 09.05.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 27.08.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Neslihan CANKARA
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Anatomi ABD, ISPARTA
neslihancankara@yahoo.com

ÖZET .Gebelikte ileri anne yaşı, dengesiz beslenme, obezite ve stres gibi maternal faktörlerin fetal büyümeye olumsuz etkilerinin olabileceği belirtilmektedir. Çalışmamızda maternal stres faktörünün fetal büyüme üzerine etkileri ile ilgili literatür gözden geçirildi. Maternal stres faktörünün gebelikte değişen fetomaternal fizyoloji sonucunda annenin sağlığı ile birlikte fetusun sağlık durumunu da etkileyebileceği bildirilmektedir. Fetusun maruz kaldığı prenatal stresin, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, intrauterin büyüme geriliği, spontan abortus, fetal mortalite, beyin hücre proliferasyonunda azalma, doğumdan sonra bazal seviyeleri artmış stres hormonları (kortikosteron, adrenokortikotropik hormon) ve psikososyal davranışlarda değişiklikleri ortaya çıkardığı bildirilmiştir. Ayrıca prenatal dönemde maruz kalınan stresin yetişkinlik döneminde de etkilerini gösterdiği tespit edilmiştir. Bu nedenle maternal stres faktörünün fetus üzerindeki etkilerinin araştırılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Stres, fetus, fetal gelişim, maternal-fetal ilişki

ABSTRACT It is stated that maternal factors such as older maternal age, imbalanced nutrition, obesity, and stress may have negative effects on fetal development in pregnancy. In this study, existing literature related to effects of maternal stress factor on fetal development has been reviewed. It is informed that maternal stress factor may effect mother's and fetus' health as a result of changing fetomaternal physiology in pregnancy. Prenatally stressed fetus was reported to be preterm birth, low birth weight, intrauterine growth retardation, and spontaneous abortion, fetal mortality, reduction of brain cell proliferation, increment of basal levels of stress hormones (etc. corticosterone, adrenocorticotrophic hormone) and changes in psychosocial behaviours. On the other hand, exposing the stress during the prenatal period can show its effects during adulthood. Therefore further research is needed about effects of maternal stress factors on fetus.

Key Words: Stress, fetus, fetal development, maternal-fetal relations

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2008, 18:52-60

FETAL BÜYÜME

İnsanın doğum öncesi (prenatal) dönemi anne ve babanın olgun seks hücrelerinin, annenin tuba uterina'sının genellikle ampulla bölgesinde fertilizasyonu ile başlar. Fertilizasyondan sonraki ilk 8 haftayı tamamlayınca da fetal dönem olarak adlandırılan ve dokuzuncu haftanın başlangıcından doğuma kadar süren evreye geçtiği kabul edilir.¹

Fetal büyüme, fetusun anatomik ölçülerinin zamanla değişimi, farklı doku ve organların kütlelerindeki koordineli artışı olarak tanımlanır.²

Fetal dönemdeki gelişim esas olarak vücudun hızlı büyümesi ve dokuların, organların ve sistemlerin farklılaşması ile ilgilidir. Fetal dönemde vücudun büyümesi çok hızlıdır ve özellikle son haftalarda daha da belirgindir.¹ İlaçlar, virüsler ve radyasyona maruz kalma sonucu oluşan teratojenik etkilere karşı fetusun hassasiyeti fazla değildir ancak bu gibi etkenler fetusun normal büyümesi ve özellikle gözler ve beyin başta olmak üzere fonksiyonel gelişimi üzerinde olumsuz etkiye sahip olabilirler.

Fetusa kan akımı ve bu yolla sağlanan besinler, büyüme kontrol eden önemli faktörlerdendir. Erken gelişim esnasında, uterus içi gelişme kalıbı büyük oranda fetal genlerle belirlenir, fakat boyut arttıkça gelişme çevresel veya epigenetik unsurların da etkisinde kalır. Eğer bu etkiler ciddi olursa, doğumda ve daha sonraki gelişim dönemlerinde ortaya çıkacak istenmeyen sonuçların yanı sıra, fetusun gelişimi de sınırlandırılmış olacaktır.²

■ FETAL BÜYÜMEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Fetusun büyümesi ve gelişimi pek çok faktörden etkilenebilmektedir. Bunlar; fetal, plasental, çevresel, toksik ve maternal faktörler şeklinde sınıflandırılabilir; yukarıda da belirtildiği gibi, fetusun intrauterin gelişimini ya da başka bir ifadeyle fetal büyüme etkileyen çok sayıda ve son derece önemli çevresel faktörler mevcuttur. Bu çevresel faktörler anne üzerinde birtakım etkiler ve değişiklikler meydana getirir. Bu etkiler ve değişiklikler de fetusun büyümesini etkileyen maternal faktörlerin ortaya çıkışına sebep olur. Bu maternal faktörlerin en önemli olanlarından biri de annenin gebelik sırasında yaşadığı strestir.

Annenin gebelikteki stres ve anksiyetesi yani fetus açısından düşünülünce maruz kalınan prenatal stres, başta sinir sistemi olmak üzere intrauterin gelişimini sürdüren fetusun tüm biyolojik

sistemleri üzerinde etkili olabilmekte ve birtakım olumsuz değişiklikler meydana getirebilmektedir. Bununla birlikte, maruz kalınan prenatal stresin olduğu dönem de son derece önemlidir ve intrauterin yaşamın farklı dönemlerinde maruz kalınan prenatal stres, farklı olumsuz sonuçların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Ayrıca, intrauterin dönemde fetusun karşı karşıya kaldığı prenatal stresin kişinin yaşamının farklı dönemlerinde (fetal dönem, yenidoğan dönemi, çocukluk dönemi, adölesan ve yetişkin dönem) etkilerini ortaya çıkardığı da bilinmektedir.

Daha önce de belirtildiği gibi maternal kaynaklı prenatal stres, fetal büyümeyi etkileyen ve yaşamın farklı evrelerinde de etkili olabilen son derece önemli bir maternal faktördür.

■ STRES NEDİR, STRES YAPAN FAKTÖRLER NELERDİR?

Stres kavramı ilk olarak 1930'larda endokrinolog Hans Selye tarafından ortaya atılmıştır. Stres terimini Selye ilk defa canlı organizmada meydana gelen non-spesifik gerginlik hali olarak tarif etmiştir. Selye'nin kullandığı şekliyle bu stres durumunda çeşitli organlarda ve özellikle endokrin bezlerde morfolojik değişiklikler beklenmelidir.³

Organizmanın regülasyonunu bozan herhangi bir uyarana karşı başlangıçta şok veya alarm tepkisi ortaya çıkar, bunu bir iyileşme-direnç dönemi takip eder. Eğer stres yoğun ve uzun süreli ise, davranışsal ve bilişsel yöntemlerle çözümlenemezse vücut direnci kırılır ve hastalıklara zemin hazırlanır.⁴

Stresi kontrol edebilmek ve giderebilmek için önce tanımak gerekir.⁵ Stresle baş etmenin en iyi yolu, kişinin kendisinde strese sebep olan şeyleri fark edip kontrol altına almasıdır.

Stresin yaşanmakta olduğunu gösteren belirtiler: sıkıntı, gerilim hali, unutkanlık, saldırganlık, karamsarlık şeklinde sıralanabilir.⁵ Bunlardan bir ya da birkaçı aynı anda yaşanabilir. Çoğunlukla yaşanan stres düzeyi arttıkça, belirtiler de sayı ve şiddet olarak artış gösterecektir.

STRESİN ETKİ MEKANİZMALARI

Herhangi bir uyarana karşısında önce bu uyarandan sakınma ya da yenmeye yönelik savunma davranışı gelişir, bu cevabı hızlandırmak ve biyolojik bütünlüğü korumak amacıyla yönelik olarak beyin norepinefrin sentez ve kullanımını arttırmaktadır. Eğer organizma stres ile davranışçı yollarla baş edebiliyorsa kimyasal iletici kullanımı aşırı değildir ve sentez artışı bu kullanımı karşılayacak düzeydedir. Eğer davranışsal kontrol yeterli değilse ya da uyarının şiddet ve süresi kontrol edilemez nitelik ve nicelikte ise organizmanın endojen sistemleri zorlanır, beyin aminlerinin kullanımı ve gereksinim artar, sentez olabilen amin bu gereksinimi karşılamayınca sonuçta norepinefrin düzeyinde fonksiyonel azalma ortaya çıkar. Hayvan deneyleri, kaçınılabilen şoktan sonra norepinefrin azlığının ortaya çıkmadığını ancak aynı miktarda kontrol edilemeyen şoktan sonra hipotalamus, hipokampus ve korteksteki norepinefrinin azaldığını ortaya koymaktadır.⁴

Hayvanlar kaçma ya da savaşma davranışına hazırlık amacıyla enerji stoklarını hareketlendirerek strese cevap oluştururlar. Stres cevabı, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve arjinin vazopressini (AVP) içeren nörolojik ve endokrin mesajlarla başlar. Bunlar ACTH salınımını stimüle eder. ACTH glukokortikoidlerin ve bazı mineralokortikoidlerin adrenal bezlerden salınımını uyarır. Kortikosteroidler katabolik ve anabolik işlemleri artırır. İmmün cevap geçici olarak inhibe olur. Kemirgenlerde major glukokortikoid kortikosteron, insanlarda ise kortizoldür.⁶

HAMİLELİK VE STRES

Hamilelik duygu-durum değişikliklerinin sık yaşandığı bir dönemdir. Anne adayının bu dönemde anksiyete ve stresinin olması (hatta bazen depresyon) son derece normaldir. Önemli olan, kişinin duygu-durumunda meydana gelen bu değişiklikleri kontrol edebiliyor olmasıdır. Hamilelik dönemindeki kontrol edilemeyen ya da önlenemeyen birtakım stresler fetus gelişimini

olumsuz etkileyebilir ve istenmeyen sonuçlara yol açabilir.

Hamilelik boyunca doğum, bebek, annelik rolü ve fiziksel görünümle ilgili kaygılar yaşanabilir.

MATERNAL STRES VE FETUSA GEÇİŞİ, FETUS ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ VE BU ETKİLERİN ARDINDAKİ MEKANİZMALAR

Son 20 yıl boyunca dikkatler Hipotalamo-Hipofizer (pituitar)-Adrenal eksen (HPA) üzerine çevrilmiştir.⁷⁻⁹ HPA eksenini memelilerde primer stres sistemlerinden biridir. HPA, glukokortikoid salınımında anahtar rol oynayan entegre nöral ve endokrin bir sistemdir.¹⁰ HPA komponentleri; hipotalamus (özellikle nuc. paraventricularis (NPV)), hipofizin ön lobu ve adrenal korteksten oluşur. Stres maternal HPA'da değişimler meydana getirmektedir. Prenatal stresörler gebe hayvandaki plazma glukokortikoid seviyelerini arttırmak için maternal HPA'yı aktive eder.⁷⁻⁹ Rat çalışmaları HPA ekseninin fetusta gebeliğin geç dönemlerinde fonksiyonel olduğunu düşündürmektedir.⁶ Termde doğan sağlıklı bir fetusun umbilikal kan örnekleri, fetal ACTH ve kortizol seviyelerinin 18-40. gestasyonel haftalarda arttığını göstermektedir. Fetusu maternal kortizolden korumaya çalışan mekanizmalar mevcut iken, stresin ardından kortizolün aşırı üretimi de gelişen fetal HPA ekseninde gebeliğin farklı safhalarında yan etkilere neden olabilir, kortizol premature doğumu hızlandırabilir ve fetal gelişimi baskılar.⁷ Glukokortikoid sirkülasyonunda artış, daha hızlı, daha güçlü ve daha uzun süren endokrin cevap meydana getirmektedir ve prenatal stresin HPA ekseninin etkilerine dışı ratların erkeklerden daha hassas olduğu gözlenmiştir.⁸

Stresin anneden fetusa geçmesine neden olan 3 mekanizma öne sürülmektedir:⁷

- Maternal stres hormonlarının fetusa transplental transportu
- Maternal stres nedeniyle salınan plental hormonların fetal dolaşıma girişi

c. Maternal stres nedeniyle plasental kan akımının etkilenmesi.

■ PRENATAL STRESİN HORMONAL CEVAPTAKİ CİNSİYET FARKLILIKLARI

HPA eksenini cevapları cinsler arasında farklıdır. Prenatal stres erkeklerin serebral korteksinde glukokortikoid yoğunluğunu azaltır, dişilerde ise artırır. Stres cevabında, dişiler erkeklerden daha yüksek kortikosteron seviyeleri gösterir. Apoptozisi regüle eden “kalbindin D28K” proteini her iki cinsten azalır ancak erkeklerdeki bazal seviye daha yüksektir. Ayrıca prenatal stresin erkek yavrularda demaskulinize edici etkisi vardır.¹¹ Prenatal strese maruz kalan dişilerin ise nörokimyasal profillerinin prefrontal korteks, nuc. amygdaloideus ve hipokampusta maskulin fenotipe doğru değişim gösterdiği belirtilmektedir.⁹

■ PRENATAL STRESİN FETUSTA MEYDANA GETİRDİĞİ DEĞİŞİKLİKLER

1. MAKROSKOBİK DEĞİŞİKLİKLER

Hayvan çalışmaları prenatal stresin küçük yavru boyutu, yapısal malformasyonlar, büyüme geriliği, düşük doğum ağırlığı, cinsiyet oranında değişiklikler ve neonatal nörolojik muayenede düşük skorlara neden olduğunu göstermiştir.^{7-9,12,13} Yakın zamandaki insan çalışmaları ise prenatal stres ve doğum komplikasyonlarının sayısı arasında direkt bir ilişki ortaya koymuştur. Bir yakının ölümü ve iş yerindeki stres spontan abortus riskini artırmaktadır. Bir çalışmada daha büyük çocuğun gebeliğin erken dönemleri sırasındaki beklenmeyen ölümü ile fetusta kraniyofasial malformasyonlar ve kalp defektleri arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir.¹¹ Gebeliğin son trimesterinde prenatal stres uygulanan ratların erkek yavrularında ano-genital mesafede azalma tesbit edilmiştir, testislerin inişinde gecikme ve anormal testis yerleşimi (inguinal superfisial yerleşim, skrotumun üst kısmında yerleşim) gözlenmiştir.^{14,15} Stres uygulaması ile birlikte gebelikteki maternal kilo kaybı oldukça önemli bir parametredir. Çünkü kilo kaybı fetal gelişimi olum-

suz etkiler.⁷ Birbirinden bağımsız olarak farklı zamanlarda yapılan farklı çalışmalarda, prenatal stres-preterm doğum ilişkisi sürekli gözlenen bir bulgu olarak ortaya çıkmaktadır. Preterm doğum yapan kadınlarda 15-20. haftada plasental CRH'nin serum konsantrasyonu artmıştır.¹²⁻¹⁶ Gebelikteki stresle yenidoğanda küçük baş çevresi arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir.¹⁷ Prenatal stres sonrası posttravmatik stres semptomları ölçeğindeki 1 birimlik artış, gebelik süresini 0.04 hafta artırırken, baş çevresinde 0.07 cm'lik azalmaya neden olmaktadır.¹⁸ Stresin sonuçları kadar uygulama ya da (meydana geliş) şekli de makroskopik değişiklikler açısından önemlidir. Örneğin, gebelik boyunca düzenli bir şekilde ve sabit zamanlarda uygulanan strese karşı kısa zamanda adaptasyon gelişebilir ve bu durum stresin sonuçlarının değişmesine neden olabilir.⁷

2. MİKROSKOBİK DEĞİŞİKLİKLER

2.1. Işık Mikroskobu Seviyesinde Gözlenen Değişiklikler

Prenatal stres, doğumdan sonra anormal HPA aktivitesi ve beyin hücre proliferasyonunda önemli azalma meydana getirir.¹⁹ Ratlarda gebeliğin son trimesterinde günde 3 kez zorlu stres uygulaması gyrus dentatus'taki hücre proliferasyonunun azalmasıyla sonuçlanmıştır.¹¹ Bu değişimler uzun dönemde beyin fonksiyonları üzerinde zarar verici sonuçlara ve psikopatolojik durumlara yatkınlığın artmasına neden olabilir.²⁰

Prenatal stres hipokampal volümde de azalmaya neden olmaktadır. Doğumdan 72 saat önce deksametazona maruz bırakılmış maymunların yavrularında piramidal nöronların yoğunluğunda azalma, cornu ammonis'in ve hipokampus gyrus dentatus'unun kalınlığında azalma meydana geldiği belirlenmiştir. Anneleri 30 gün boyunca deksametazona maruz bırakılan yavrularda tüm hipokampus formasyonunda kontrol grubu yavrularına göre küçülme ve doza bağlı nöron kaybı gözlenmiştir. Prenatal stres, erkek yavrularda rostral commissura anterior'un boyutunu artırır. Bu durum, prenatal stresin erkeklerdeki demaskulinize etkisi olarak yorumlanabilir.¹¹

2.2. Biyokimyasal ve Moleküler Seviyede Gözlenen Değişiklikler

Prenatal strese maruz kalmış ratlarda, CORT ve ACTH, her iki cinste gestasyonun 14-20. günleri arasında fetusların hipotalamusunda yükselmektedir. Doğumdan sonra stres hormonlarının bazal ve stresle indüklenmiş seviyeleri kontrol gruplarından daha yüksek olmakla birlikte, prenatal strese maruz kalan erkek yavrularda bazal CORT ve ACTH seviyeleri 14. günde ve CORT seviyesi 60-90. günlerde daha yüksek seviyelerde bulunmuştur. Stres ayrıca, erkek yavrularda bazal CRH seviyesini ve CRH salınımını arttırmaktadır.¹¹ Prenatal stres, yetişkin erkek yavrularda nöroendokrin gelişimi ve HPA fonksiyonu etkileyebilir. Ancak bu etkilenme prenatal stresin ortaya çıkış zamanına bağlıdır.¹⁹ Gebeliğin ilk trimesterindeki depresyon, anksiyete ve iş stresi daha sonraki safhalarda artan preeklampsi riski ile ilişkilidir. Preeklampsi gelişen hastalarda gebeliğin 18-20. haftalarından sonra genellikle CRH'nin serum konsantrasyonlarında artış gözlenmiştir.⁹

Prenatal stres, fetusların testosteron seviyesini azaltır ve adölesan dönemde seksüel performansta gecikme ve azalma meydana getirir. Prenatal stres, postnatal dönemde seksüel davranış ve nörotransmitter seviyelerinde uzun dönem etkilere sahiptir.^{20,21}

Prenatal stres, doğumdan sonra anormal HPA aktivitesi, artan kaspaz-3 aktivitesi, azalmış BDNF içeriği ile sonuçlanır. HPA hormonları, hipotalamo-hipofizer (pituitar)-gonadal eksen (HPG) üzerinde güçlü inhibe edici etkilere sahiptir. CRH ve kortizol reseptörleri, endometrium, miyometrium ve overlerde fazladır. Bu nedenle prenatal stresin seksüel ve reproduktif kapasiteye zarar vermesi şaşırtıcı değildir. Fonksiyonel HPG bozuklukları olan in vitro-fertilizasyon (IVF) hastalarının stres skorları genellikle anatomik infertilite temelli kadınlardan daha yüksektir. Bazı IVF çalışmaları hastaların stres ya da anksiyetesinin fazla olması durumunda gebeliğin normal bir şekilde sonlanması olasılığının daha az olduğunu ortaya koymuştur.¹²

Prenatal strese maruz bırakılan hayvanlarda yaşamlarının daha sonraki dönemlerinde daha yüksek bazal kan glukokortikoid seviyeleri ve hipokampusta azalmış glukokortikoid reseptörleri tespit edilmiştir. Dolayısı ile daha sonraki dönemlerde maruz kalınan stres ve uyaranlara karşı daha az hızlı ve güçlü stres cevabı oluşmaktadır.¹³

Prenatal stres annede fetal beyindeki serotonini (5-HT) artırır. 5-HT'nin erken dönemde beyin gelişiminde, sinaps formasyonu ve devamında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle 5-HT fetal beyinde stresin etkilerinin tanımlanmasında önemlidir.⁷

Prenatal stres, noradrenalinin hipotalamustaki bazal konsantrasyonunu artırır ve noradrenerjik sistemde aşırı aktiviteye sebep olur.⁷

Prenatal stresin ardından dopamin seviyelerinde değişimlerin yanısıra, ratların prefrontal korteksinde dopamin hareketinde artma ve sağ nuc. accumbens ile sol corpus striatum'da dopamin aktivitesinde azalma gözlenmiştir.²² Prenatal stres, dopaminin dağılımında da değişimler meydana getirir.¹¹ Prenatal stresin dopamin üzerindeki etkilerinin predispoze bireylerde şizofreninin gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, sağ hemisfer dopamin disfonksiyonunun, çocukların orta beyninde dikkat dağınıklığı ile birlikte hiperaktiviteye yol açtığı bildirilmiştir.¹¹

Stres hipokampustaki asetilkolin salınımını artırır.⁷

3. PSİKO-SOSYAL DEĞİŞİKLİKLER

3.1. Dikkat ve Oryantasyon

Gebelik sırasındaki stres, gebelikteki sıkıntılar ve sigara kullanımı çocukta ve adolesandaki psikotik problemler için önemli risk oluşturmaktadır.^{23,24} Gebeliği sırasında daha fazla kronik stres yaşayan annelerin yenidoğanları oryantasyon ve durum düzenleme, dikkat, dinçlik ve dayanıklılıkta daha düşük skorlar elde etmektedir.²⁵

3.2. Öğrenme ve Entelektüel Yetenekler

Prenatal stres, HPA disfonksiyonuna, bu durum da gyrus dentatus'ta yetersiz nörogeneze neden olabi-

lır. Sonuçta, öğrenme fonksiyonunda sorunlar meydana gelebilir. Kavrama ve idrak, kompleks bir şekilde CORT tarafından modüle edilir. Yüksek CORT seviyeleri öğrenme ve hafızayı zayıflatır.²⁵ Erken dönemde maruz kalınan prenatal stres fetusun beyin gelişimini etkileyebilir, bu da genel entelektüel yeteneklere ve öğrenme yeteneklerine yansır.²⁶⁻²⁹

Prenatal stres yetişkinlik döneminde daha emosyonel ve anksiyete gösteren reaksiyonlar, zayıf bilişsel fonksiyonlar (dikkat, öğrenme), sosyal davranışta değişimler vb. değişikliklere de neden olabilir.^{12,30}

3.3. Emosyonel Değişiklikler

32. haftada anksiyetesi artan annelerin, 4 yaşında davranışsal ve emosyonel problemleri artmış çocuklara sahip olma olasılıkları 2 misli artmaktadır. Antenatal anksiyetenin etkileri kızlar ve erkeklerde eşittir. Erkek çocuklar için geç dönemdeki antenatal anksiyete 4 yaştaki hiperaktivite ve dikkatsizlikle, kızlar ve erkekler içinse total davranışsal/emosyonel problemlerle ilgilidir. Gebelikteki anksiyete çocuğun davranışsal/emosyonel problemleri üzerinde uzun dönem etkilere sahiptir.³¹ Başka bir çalışmada da prenatal stresin bilişsel, endokrin ve nörokimyasal cevapları, cinse özgü olarak değiştirebileceği dile getirilmektedir.⁹

Gestasyonel stres uygulanan anne ratlarda postnatal depresyon oluşur, daha seyrek ve daha az yoğun maternal bakım da buna eşlik eder. Yavrunun strese karşı endokrin cevaplarında artış meydana gelir (CORT ve ACTH) ve yavrularda da depresyon benzeri davranış gözlenebilir.³²

Annenin gebelikteki anksiyetesi yüksekse, depresif semptomları fazla ise ve TİP-A anne (heyecanlı, sabırsız, rekabetçi) sınıfında ise yenidoğan daha çok ağlamakta ve sakinleştirilmesi zor olmaktadır.¹²

Tüm bunların yanı sıra, doğum da yenidoğan davranışı üzerinde etkilidir; doğumu sırasında forseps ya da vakum kullanılan yenidoğanlar, vajinal olarak ya da sezaryenle doğanlardan 8. haftadaki

aşılama sırasında daha fazla stres cevabı (uzun periyotlarda daha çok ağlama, daha yüksek kortizol sekresyonu) vermektedirler.¹²

3.4. Seksüel Davranış

Prenatal stres, erkek yavruların maskulin ve feminen seksüel davranışları üzerinde etkilidir. Farklı prenatal stres uygulamalarının erkek yavruların seksüel davranışına olan etkileri değerlendirildiğinde, immobilizasyon stresinin maskulin davranışı zayıflatıp feminen seksüel davranışın oluşumunu kolaylaştırdığı, elektrik şokuyla stres uygulamasının maskulin davranışta sadece minor değişikliklere neden olduğu tespit edilmiştir. REM uykusu yoksunluğu maskulin davranışı zayıflatan major bir stres faktörü (immobilizasyondan bile fazla) olarak ifade edilmektedir. Soğuk suya daldırma stresi de maskulin davranış üzerindeki etkileri kolaylaştırıcı bir rol oynamaktadır. Bu sonuçlar maruz kalınan prenatal stres çeşidinin seksüel davranış değişiklikleri ile bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır.³³

3.5. Motor Gelişim, Motor Refleksler ve Yenidoğan Refleksleri

Prenatal stres, erkeklerde sensorimotor reflekslerin neonatal gelişimini geciktirir. Dişilerde ise spontan davranış değişikliklerinin gelişimini geciktirir. HPA eksenindeki bozulmanın hipokampusu bağlı olan öğrenme ile ilgili aktivitelerde değişiklikler meydana getirdiği gösterilmiştir.¹¹

Prenatal stres, tüm yenidoğan reflekslerinde gecikme ve yetişkin davranışlarında yetersizlik meydana getirir. Günlük anksiyolitik benzodiazepin (diazepam) tedavisinin prenatal stresin etkilerine karşı koyduğu, refleksleri ve davranışsal cevapları düzenlediği belirlenmiştir.³¹ Prenatal stres ayrıca gecikmiş motor gelişime de neden olabilir.¹²

Prenatal stres, fetal beyin gelişimini etkiler ve prenatal strese maruz kalan yenidoğanlar nörolojik muayenede daha düşük skorlar elde ederler. Ultrasonografik muayenede, yüksek anksiyeteli annelerin fetusları daha aktif bulunmuştur.¹²

Gebeliğin son dönemlerinde fetusta otonom sistem şekillendiği için annenin bu dönemde yaşayacağı stres fetusta otonom sistemin değişikliklerine neden olur ve yenidoğanda sindirim ve kardiyovasküler sistem sorunları ortaya çıkabilir.¹¹

Prenatal maternal stres genellikle farklı psikopatolojik durumların (dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, şizofreni ve depresyon) altında yatan neden olarak ele alınmaktadır.¹²

Özetle; stresli annelerde fetal aktivitenin arttığı ve fetal davranışın da yenidoğan davranışının göstergesi olduğu bildirilmektedir.^{7,11} İntrauterin dönemde daha aktif olan fetusların, yaşamın ilk yılında zorlanma ve engellenmeye karşı daha az sınıktı gösterdiği tespit edilmiştir.⁷ Prenatal stres, gebelikle ilişkili anksiyete ve gestasyonel yaşta 3 günlük bir azalmaya sebep olmaktadır. Prematüre yenidoğanların ise, sonraki dönemlerde serebral palsy, respiratuar hastalıklar, öğrenme yetersizlikleri vb. durumlarla karşılaşma olasılıkları fazladır.^{34,35}

Retrospektif çalışmalara göre; emosyonel olarak rahatsız edilmiş ya da yüksek anksiyetesi olan hamile kadınların yenidoğanları daha huzursuz, irritabl, daha az uyuyan ve daha az yanıt veren çocuklardır.^{7,23,36}

Gebeliğin ilerlemiş dönemlerindeki anksiyete pre-adolesanlarda kortizol seviyelerinde bireysel farklılıklara neden olmaktadır. Prenatal anksiyete ve yavrunun HPA'sı arasındaki bağlantı ise gestasyonun 32. haftasında en güçlü durumundadır. Bu bulgular prenatal stres'in insan yavruları üzerinde uzun dönem etkilerini ortaya koyan güçlü kanıtlardır.³¹

HPA fonksiyonu, özellikle de uyanıklık kortizolu prenatal stres ile bağlantılıdır. Uyanıklık kortizolu, ebeveynleri depresif ya da hayli stresli olan çocukların depresif hastalık riskleri için önemli bir işaretidir. Kortizolün hipersekresyonu strese maruz kalma ile ilişkili olabilir ya da çeşitli psikiyatrik problemlerin (özellikle depresyon ve anksiyete (posttravmatik stres bozuklukları)) altında yatan bir neden olabilir. Gebelikteki anksiyete ile; 10 yıl

ve daha sonrasında kortizol seviyesinde artışlar meydana gelebilir.³¹

İstenmeyen gebeliklerden doğan çocukların yetişkinlik döneminde şizofreni gelişimi riskiyle karşı karşıya olduğu gösterilmiştir. Gebelik sırasındaki doğal stres kaynakları (ilk ve 2. trimesterlerde etkili olan) da az ama önemli derecede artış gösteren şizofreni riskiyle ilişkilidir. Şiddetli depreme maruz kalmada 18. yaşta (özellikle erkeklerde) depresyon sinyalleri ve depresif semptomlar ortaya çıkarmaktadır.⁷ Gebelik sırasında doğal kaynaklı stresörlere maruz kalmak ayrıca motor gelişimde gecikmeye, 2-10 yaşta aşırı bağıklık, ağlama, hiperaktivite, düşük üzüntü eşiği ve antisosyal davranışları da içeren artmış miktarda davranışsal probleme yol açmaktadır.^{7,23,36}

Prenatal stres daha yüksek ve uzun süreli sistolik arteriyel basınç artışlarına neden olabilir. Prenatal stres sonrası dönemde de (iyileşme dönemi) yükselmiş sistolik ve diastolik kan basıncı seviyeleri gösterilmiştir. Prenatal stres kardiyovasküler sistemde uzun dönemde bazı etkilere neden olabilir.³⁷

HAMİLELİK DÖNEMİNDE ANNENİN YAŞADIĞI STRESİN BEBEK VE ÇOCUK ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Gestasyonun 27. haftasından 28. haftaya kadar yapılan ultrasonografik inceleme sonucu prenatal maternal duygudurumu ve fetal davranış arasındaki direkt ilişki ortaya konmuştur. Yapılan prospektif çalışmalar, prenatal maternal anksiyete/stres ile çocukta kognitif, davranışsal, emosyonel problemler arasında bir bağlantı olduğunu göstermiştir.³⁰

İnsanlarda, prenatal stresin preterm doğum ve düşük doğum ağırlığına neden olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, prenatal stres ile doğum ağırlığı ve emosyonel problemler arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar açık değildir. Çalışmaların potansiyel mekanizmaları (hormonal, çevre etkileşimi, psikososyal yollar) test etmesi gerekmektedir.³⁸ Prenatal stresin gelişim üzerin-

deki etkisi konusunda ise çok daha az bilgi mevcuttur.

Sonuç olarak; daha önce de belirtildiği gibi prenatal maternal stres fetus gelişimini etkileyen son derece önemli bir maternal faktördür. Fetu-

sun yaşamının ileriki dönemlerinde morfolojik, fizyolojik ve psikososyal açıdan sağlıklı olabilmesi için annenin de psikososyal açıdan rahat ve huzurlu bir hamilelik dönemi geçirmesi oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

- Moore KL, Persaud TVN. The Developing Human Clinically Oriented Embryology. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p.107-27.
- Fowden A, Harding R, Bocking AD. Growth and metabolism. In: Harding R, Bocking AD, eds. Fetal Growth and Development. 1st ed. United Kingdom: Cambridge University Press; 2001. p.44-70.
- Songar A. 1. Stres Sempozyumu. İstanbul: 1989. p.7-14.
- Özkan S. 1. Stres Sempozyumu. İstanbul: 1989. p. 27-43.
- Tarhan N. 1. Stres Sempozyumu. İstanbul:1989. p.85-100.
- Kofman O. The role of prenatal stress in the etiology of developmental behavioural disorders. Neurosci Biobehav Rev 2002;26: 457-70.
- Huizink AC, Mulder EJ, Buitelaar JK. Prenatal stress and risk for psychopathology: specific effects or induction of general susceptibility? Psychol Bull 2004;130:115-42.
- Kapoor A, Dunn E, Kostaki A, Andrews MH, Matthews SG. Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids. J Physiol 2006; 572(Pt 1):31-44.
- Bowman RE, MacLusky NJ, Sarmiento Y, Frankfurt M, Gordon M, Luine VN. Sexually dimorphic effects of prenatal stress on cognition, hormonal responses, and central neurotransmitters. Endocrinology 2004;145: 3778-87.
- Egliston KA, McMahon C, Austin MP. Stress in pregnancy and infant HPA axis function: conceptual and methodological issues relating to the use of salivary cortisol as an outcome measure. Psychoneuroendocrinology 2007; 32:1-13.
- Wurmser H, Rieger M, Domogalla C, Kahnt A, Buchwald J, Kowatsch M, et al. Association between life stress during pregnancy and infant crying in the first six months postpartum: A prospective longitudinal study. Early Hum Dev 2006;82:341-9.
- Mulder EJ, Robles de Medina PG, Huizink AC, Van den Bergh BR, Buitelaar JK, Visser GH. Prenatal maternal stress: Effects on pregnancy and the (unborn) child. Early Hum Dev 2002;70:3-14.
- Pike IL. Maternal stress and fetal responses: Evolutionary perspectives on preterm delivery. Am J Hum Biol 2005;17:55-65.
- Pereira OC, Bernardi MM, Gerardin DC. Could neonatal testosterone replacement prevent alterations induced by prenatal stress in male rats? Life Sci 2006;78:2767-71.
- Shono T, Imajima T, Zakaria O, Suita S. Does maternal stress induce abnormal descent of the testis in prepubertal rats? BJU Int 1999; 84:353-6.
- Ruiz RJ, Fullerton J, Dudley DJ. The interrelationship of maternal stress, endocrine factors and inflammation on gestational length. Obstet Gynecol Surv 2003;58: 415-20.
- Obel C, Hedegaard M, Henriksen TB, Secher NJ, Olsen J. Stressful life events in pregnancy and head circumference at birth. Dev Med Child Neurol 2003;45:802-6.
- Engel SM, Berkowitz GS, Wolff MS, Yehuda R. Psychological trauma associated with the World Trade Center attacks and its effect on pregnancy outcome. Paediatr Perinat Epidemiol 2005;19:334-41.
- Van den Hove DL, Steinbusch HW, Scheepens A, Van de Berg WD, Kooiman LA, Boosten BJ, et al. Prenatal stress and neonatal rat brain development. Neuroscience 2006; 137:145-55.
- Kapoor A, Matthews SG. Short periods of prenatal stress affect growth, behaviour and hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity in male guinea pig offspring. J Physiol 2005; 566(Pt 3):967-77.
- Gerardin DC, Pereira OC, Kempinas WG, Florio JC, Moreira EG, Bernardi MM. Sexual behavior, neuroendocrine, and neurochemical aspects in male rats exposed prenatally to stress. Physiol Behav 2005;84: 97-104.
- Fride E, Weinstock M. Prenatal stress increases anxiety related behavior and alters cerebral lateralization of dopamine activity. Life Sci 1988;42:1059-65.
- Austin MP, Hadzi-Pavlovic D, Leader L, Saint K, Parker G. Maternal trait anxiety, depression and life event stress in pregnancy: Relationships with infant temperament. Early Hum Dev 2005;81:183-90.
- Spauwen J, Krabbendam L, Lieb R, Wittchen HU, van Os J. Early maternal stress and health behaviours and offspring expression of psychosis in adolescence. Acta Psychiatr Scand 2004;110:356-64.
- Rieger M, Pirke KM, Buske-Kirschbaum A, Wurmser H, Papousek M, Hellhammer DH. Influence of stress during pregnancy on HPA activity and neonatal behavior. Ann N Y Acad Sci 2004;1032:228-30.
- Lemaire V, Koehl M, Le Moal M, Abrous DN. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:11032-7.
- Slykerman RF, Thompson JM, Pryor JE, Bercroft DM, Robinson E, Clark PM, et al. Maternal stress, social support and preschool children's intelligence. Early Hum Dev 2005; 81:815-21.
- 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.
- Weinstock M. The potential influence of maternal stress hormones on development and mental health of the offspring. Brain Behav Immun 2005;19:296-308.
- Van den Bergh BR, Mulder EJ, Mennes M, Glover V. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. Neurosci Biobehav Rev 2005;29:237-58.
- O'Connor TG, Heron J, Golding J, Beveridge M, Glover V. Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years. Report from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. Br J Psychiatry 2002;180:502-8.
- Smith JW, Seckl JR, Evans AT, Costall B, Smythe JW. Gestational stress induces postpartum depression-like behaviour and alters maternal care in rats. Psychoneuroendocrinology 2004;29:227-44.

33. Velazquez-Moctezuma J, Dominguez Salazar E, Cruz Rueda ML. The effect of prenatal stress on adult sexual behavior in rats depends on the nature of the stressor. *Physiol Behav* 1993;53:443-8.
34. Drago F, Di Leo F, Giardina L. Prenatal stress induces body weight deficit and behavioural alterations in rats: the effect of diazepam. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9:239-45.
35. Mancuso RA, Schetter CD, Rini CM, Roesch SC, Hobel CJ. Maternal prenatal anxiety and corticotropin-releasing hormone associated with timing of delivery. *Psychosom Med* 2004;66:762-9.
36. Möhler E, Parzer P, Brunner R, Wiebel A, Resch F. Emotional stress in pregnancy predicts human infant reactivity. *Early Hum Dev.* 2006;82:731-7.
37. Igosheva N, Klimova O, Anishchenko T, Glover V. Prenatal stress alters cardiovascular responses in adult rats. *J Physiol* 2004;557(Pt 1):273-85.
38. Rice F, Jones I, Thapar A. The impact of gestational stress and prenatal growth on emotional problems in offspring: A review. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115: 171-83.