

# Prenatal Stresin Nörogelişimsel Etkileri

## *Neurodevelopmental Outcomes of Prenatal Stress*

M. Genco Usta, Adem Balıkcı

### ÖZET

Prenatal stresin psikopatoloji üzerine etkisi birçok hayvan ve insan çalışmasında gösterilmiştir. Prenatal dönemde stresin hipotalamo-pituitar-adrenokortikal yolun negatif geribildirim regülasyonunda bozulmaya ve aşırı aktiviteye neden olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak prenatal stresin doğum komplikasyonu riskini artırdığı, perinatal dönemde yenilik karşısında uyum sağlamada güçlük, ürkek davranışların gözlenmesine, 3-5 yaş döneminde toplam zeka bölümünde ve dikkat performansında düşüklük, dil becerilerinde geriliğe yol açtığı, ergenlik döneminde ise dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile ilişkili belirtilere neden olduğu, dürtüsellik, kaygı ve depresif bozukluk riskini artırdığı gösterilmiştir. Stresin gebeliğin 12-22. haftalarda yaşanması durumunda etkilenmenin daha fazla olacağı düşünülmektedir. Prenatal stresin değerlendirildiği takip programlarının oluşturulması ve doğal afet, terör saldırısı gibi yaşam olaylarına maruz kalan gebelerin hızlı bir şekilde güvenli ve temel ihtiyaçlarının sağlandığı alanlara sevk edilmesi toplum sağlığı açısından önemli olabilir.

*Anahtar Sözcükler: Prenatal maternal stres, gebelik, psikopatoloji, kortizol*

### ABSTRACT

The influence of prenatal stress on psychopathology has been observed in many animal and human studies. In many studies, stress during prenatal period has been shown to result in negative feedback dysregulation and hyperactivity of hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. Prenatal stress also may cause increased risk of birth complications, startle or distress in response to novel and surprising stimuli during infancy; lower Full Scale IQs, language abilities and attention deficiency in period of 3-5 years; increased risk of attention deficit hyperactivity syndrome, anxiety symptoms, depressive disorder and impulsivity during adolescence. Additionally, timing of prenatal stress is also important and 12-22 weeks of gestation seems to be the most vulnerable period. The results underline the need for early prevention and

intervention programs for highly anxious women during pregnancy. Administration of prenatal stress monitoring to public health programs or removing pregnant women who have been exposed to life events such as natural disaster, terror attack to secure areas that provide basic needs may be crucial.

*Keywords: Prenatal maternal stress, pregnancy, psychopathology, cortisol*

**B**irçok hastalığın kaynağının fetal yaşamdaki etkilenmeler olduğuna ilişkin kanıtların artması ile prenatal dönemin tüm yaşam üzerindeki etkilerinin önemi belirginleşmiştir. Prenatal dönem, gebeliğin başlangıcından doğum sürecine kadar fetüsün rahim içi yaşantısını tanımlamaktadır. Fetüsün geliştiği, olgunlaşmasını tamamladığı bu dönem birçok çevresel etki yönünden kırılabilir bir süreci oluşturmaktadır. Bu dönemde stresin bebek üzerine olan etkileri uzun süredir tartışılmaktadır. Son dönemde yapılan çalışmalarda prenatal dönemde maternal stresin atopik dermatitten, düşük doğum ağırlığına ve erken doğuma kadar pek çok farklı süreçte etkili olabildiği ortaya konulmuştur.[1,2]

Prenatal stresin kaynağı yaşam olaylarının sonucunda, akut ya da kronik psikopatolojiler ya da gebelik sürecinin yarattığı beklenti ile ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Gebelik sürecinde annenin yaşadığı stres iki farklı yönden neonatal dönemi etkileyebilir. Bunlardan birincisi anksiyete semptomları yaşayan annelerde sigara, alkol kullanımı, perinatal takiplere gelinmemesi gibi sağlıksız davranışlar görülebilmesi, diğeri ise anksiyetenin stres hormonlarını arttırması ile ortaya çıkabilecek olan sonuçlardır.[3] Gebeliğin başlangıcından olgunlaşmaya kadar olan süreçte her organın olgunlaşma süreci farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle gebelik döneminde stresin şiddeti ve maruz kalma süresi kadar hangi dönemde ortaya çıktığı da önem kazanmaktadır. Hızlı hücre bölünmesinin gerçekleştiği dönemlerde organların stres gibi çevresel etkilenmelere yatkınlığı artmaktadır.[3]

Bu yazıda prenatal dönemde maternal stresin prenatal ve uzun dönem nörogelişimsel sonuçlarını gözden geçirmek amaçlanmıştır. Bunun için ulusal ve uluslararası veritabanları taranarak prenatal maternal stresin etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar derleme kapsamına alınmıştır. Derlemede gebelik döneminde anne stresinin prenatal ve uzun dönem etkileri tartışılacak olmasına karşın, her dönemde karşılaşılabilecek sonuçların bir sonraki dönemi etkileyebileceği göz önüne alınmalıdır.

## Prenatal Dönem

Maternal stresin fetal gelişim üzerine etkileri ile ilişkili birçok farklı yolak tanımlanmış olmasına karşın (kardiyovasküler değişiklikler, endokrin değişiklikler gibi) fetal beyin gelişimi ve davranışlarla ilişkili temeli glukokortikoidler oluşturmaktadır.[4] Kortizol, hipotalamo-pituiter-adrenokortikal yolunun (HPA) son ürünü olan insanlardaki temel glukokortikoiddir. HPA yolun düzenlenmesi gebelik sürecinde plasental kaynaklı kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) etkileri nedeni ile değişikliğe uğrar. Hipotalamik CRH'nın tersine kortizol, plasental CRH'nın mRNA sentezini uyarak maternal kaynaklı adrenokortikotropin hormonun (ACTH) ve kortizolün salınımını gebelik süreci boyunca hem maternal hem de fetal kaynaklı olarak artırır.[5,6] Anne kaynaklı kortizole fetal yanıtı belirleyen temel organ ise plasentadır. Plasental kaynaklı 11 hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 (11HSD2) enzimi kortizolün aktif olmayan formu olan kortizona dönüşümünü sağlar. Doğuma kadar olan dönemde plasental 11HSD2 artış gösterirken, doğum eyleminin başlaması sürecinde azalma göstermektedir. 11HSD2 kısmen fetüsü anne kaynaklı kortizolün etkilerinden korumasına karşın aktif kortizolün %10-20'si plasentadan geçiş göstererek fetüs üzerinde etkiler oluşturur.[3] Hayvan çalışmalarında farmakolojik olarak karbenokselon ile plasental 11HSD2 blokajı, fetüsün yetişkin yaşantısında amigdalanın bazolateral, sentral ve medial çekirdeklerinde glukokortikoid reseptörlerinin artması ile sonuçlanmaktadır.[7] Bunun yanı sıra 11HSD2 knock-out fare modellerinde annelerde belirgin bir etkilenim olmamasına rağmen fetüsün yetişkin yaşantısında kontrol grubuna göre daha anksiyöz olduğu, adrenal bezde hacim kaybı yaşandığı bildirilmektedir.[8] İnsanlarda preklampsi, astım, erken doğum, rahim içi büyüme geriliği gibi birçok tıbbi durum ile 11HSD2 aktivitesi ilişkilendirilmiştir.

Plasental 11HSD2 seviyelerini etkileyen diğer bir faktörde annenin diyetidir. Hayvan modellerinde annenin diyetindeki protein alımının %50 azalması enzim aktivitesinde %33 azalma ile sonuçlanmaktadır.[7] Prenatal dönemde stres, anne kan kortizol seviyelerinden bağımsız olarak 11HSD2 aktivitesi üzerine doğrudan etkileri sahiptir. Hayvan çalışmalarında prenatal dönemde akut stres sonrasında koruyucu bir faktör olarak 11HSD2 enzim aktivitesinde artışı saptanmaktadır.[7] Kronik strese ise bu ilişki gösterilememiştir. Yine hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda akut stres gebeliğin son döneminde yaşandığında 11HSD2 aktivitesinde azalma saptanmıştır. Bu bulguların glukokortikoidlerin doğum eylemi üzerine etkileri göz önüne alındığında, gebeliğin son dönemlerinde yaşanan stresin erken doğum ile olan ilişkisini

desteklediği söylenebilir. Benzer şekilde plasental 11HSD2 aktivitesi plasentada yapısal değişikliklere neden olabilmektedir. 11HSD2 knock-out fare modellerinde yapılan çalışmalarda kontrol grubuna göre plasenta hacmi, kapiller yüzey alanı, hacmi ve yoğunluğunda ve plasental glukoz taşınımında %53 azalma olduğu saptanmıştır.[7] Her ne kadar 11HSD2 ile ilişkili yapılan insan çalışmaları kısıtlı olmasına rağmen bulgular enzim seviyelerinin anne kan kortizol seviyeleri dışında birçok farklı çevresel faktörden etkilenebileceğini göstermektedir. [7]

Glukokortikoidler merkezi sinir sisteminin birçok bölgesinde yapısal ve işlevsel olgunlaşma sürecinde birçok role sahiptir.[4] Hayvan modellerinde prenatal dönemde glukokortikoidlerin limbik bölge gibi nöronal sistemlerde korku ve davranışsal ketlenmenin düzenlenmesinde rol aldıkları, prenatal glukokortikoidlere maruz kalmanın yeni uyaran karşısında korku davranışı ile sonuçlandığı bildirilmiştir.[9-11] Birçok çalışmada bu davranışsal değişiklikler hipokampal hacimde azalma ve dentat girusta nörogenesiste azalma ile ilişkilendirilmiştir.[12] İnsanlarda glukokortikoid maruziyetini değerlendiren göreceli olarak sınırlı sayıda çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir.[4]

Stres hormonları olan katekolamin ve glukokortikoidlerin gelişen fetüs üzerine olan etkileri merkezi sinir sistemi ile sınırlı kalmamaktadır. Stresin HPA üzerine etkisi sonucu immün yanıtta değişikliklere yol açması olasıdır. Stres genel olarak bağışıklık sistemini baskılayıcı bir unsurdur.[1] Yapılan in vitro çalışmalarda, glukokortikoidlerin yanıtı üzerinde T-helper hücreleri üzerinden interlökin 12 üretimini azaltıp, interlökin 4 yanıtını artırarak etkili oldukları gösterilmiştir.[13,14] Bu etkileri Ig E üretiminde artış ile sonuçlanmaktadır. Ig E ise daha çok allerjik inflamasyondan sorumlu tutulmaktadır. Bu bağlamda stresin bağışıklık sistemini düzenleyici etkileri göz önüne alınarak yapılan son dönemdeki çalışmaların birisinde atopik dermatit ile maternal stres arasında ilişki saptanmıştır.[1]

Gebelik döneminde stres ile ilişkili en çok değerlendirilen ve belki de kültürel temelleri de olan konu, stresin erken doğum ve bebekte gelişim geriliğine yol açabilmesidir. Yapılan birçok çalışmada farklı sonuçlar bildirilmesine rağmen bildirimlerde erken doğum gebeliğin erken dönemlerinde akut stres (yaşam olayları gibi), son dönemlerinde ise depresyon ve anksiyete belirtileri ile ilişkilendirilmiştir.[15] Bu süreçten ise stres hormonlarının artması sonucunda rahim kan akımının azalması sorumlu tutulmaktadır.[16] Strese maruziyet, luteinizan hormon ve progesteron seviyelerini azaltmaktadır. Her iki hormonun gebeliğin başlaması ve idamesindeki rolü göz önüne alındığında etiyolojide önemli bir yer tuttuğu ifade edilebilir. Ayrıca stres sonucu bağışık-

lık sisteminde ortaya çıkan değişiklikler preeklampsi gibi gebelik ile ilişkili komplikasyonları tetikleyebilmekte ve yine erken doğum riskini beraberinde getirmektedir.[17]

Birçok çalışmada gebelik döneminde stres düşük doğum ağırlığı ve intrauterin (rahim içi) gelişme geriliği ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan değerlendirmelerde erken doğum ile benzer bir patogeneze sahip olduğu ifade edilmektedir.[15] Yeni doğanda intrauterin gelişim geriliği olması neonatal dönemde asfiksi, mekonyum aspirasyonu, hipoglisemi, polisitemi ve respiratuvar distres sendromu ile ilişkilendirilirken, uzun dönemde solunum, gastrointestinal, üriner sistemler ile ilişkili komplikasyonların daha sık görüldüğü, serebral palsy ve görsel işitsel ve zeka ile ilişkili sorunlara daha sık rastlandığı bildirilmektedir. Düşük doğum ağırlığı ise özellikle intrauterin gelişim geriliği ile birlikte görüldüğünde yetişkin yaşamda kronik hastalıklara olan yatkınlığı artırmaktadır. Yetişkin yaşamda hipertansiyon koroner arter hastalıkları, yetişkin başlangıçlı diabetes mellitus ve kronik dejeneratif hastalıkların daha sık görüldüğü bildirilmektedir.[15]

Gebelik sürecinde stres iki farklı yönden neonatal dönemi etkileyebilir. İlki stresin biyolojik sistemler üzerine olan doğrudan etkisidir. İkincisi ise tüm bahsedilen etiyolojik sebeplere ek olarak anksiyete belirtileri yaşayan annelerde sigara, alkol kullanımı, perinatal takiplere gelmeme gibi sağlıksız davranışların ortaya çıkması sonucunda doğum sürecindeki komplikasyonları dolaylı olarak etkilenmesidir.[17]

## Uzun Dönem Etkiler

Prenatal dönemde stresin bilişsel ve psikopatoloji üzerine etkileri uzun süreden bu yana birçok çalışmaya konu olmuştur. Psikiyatrik bozuklukların etiyopatogenezinin belirlenmesinde fetal dönemi kapsayan çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Genel olarak prenatal stresin biliş ve psikopatoloji üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, prenatal stresin HPA yolunda negatif geri bildirim regülasyonunda bozulmaya ve aşırı aktiviteye yol açtığı saptanmıştır.[18]

Birçok hayvan ve insan çalışmasında canlının bilişsel gelişiminde genetik etkilerin yanında çevresel etkilerinde sorumlu olabileceği gösterilmiştir.[19] Hayvan çalışmalarında, uzamış stres dendritik atrofi ve hipokampal nörogenezin baskılanması ile sonuçlanmaktadır.[20-22] Doğum sonrası zenginleştirilmiş çevre, hipokampal sinaptogenezisi ve nörogenezisi arttırmakta ve bunların sonucunda mekansal öğrenme ve belleği desteklemektedir.[22-24]

Bu nedenle bilişin gelişimi veya psikopatolojinin oluşum süreci postnatal etkilerden bağımsız olarak değerlendirilemez. Ancak postnatal etkilerin arındırıldığı çalışmalarda yine prenatal stres veya anksiyetenin bilişsel, davranışsal ve psikiyatrik sonuçlarını postnatal dönemin etkilerinden bağımsız olarak göstermek mümkündür.[18]

Fetüs gestasyonun her döneminde farklı gelişim göstermektedir. Bu bağlamda Mednick ve arkadaşları gestasyonel süreçte stresin şiddeti kadar zamanlamasının da önemli olabileceğini öne sürmüştür.[24] Maternal kortizolün mizaç üzerine etkilerinin değerlendirildiği son dönemde yapılan bir çalışmada gebeliğin 30-32. haftalarında maternal kortizol düzeyleri ile anne bildirimlerine göre bebeğin yenilik karşısında korkak ve ürkek davranışları arasında ilişki olduğu saptanmıştır.[3] Bu çalışma maruziyetin zamanlamasının klinik olarak ne zaman anlamlı olabileceğini ifade etmesi açısından önemlidir. Ancak doğum sürecinin yaklaşmasını kaygı olarak algılayabilecek anne modelinde kalıtsal faktörler göz önüne alındığında çocukla ilgili olumsuz ölçek değerlendirmelerini daha yüksek puanlarla işaretleme eğilimi çalışmada elde edilen sonuçları etkileyebilir.[25] Yapılan birçok çalışmada ikinci üç ayda yaşanan stres daha olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmesine rağmen, diğer çalışmalarda geç dönemdeki stresin daha etkin olduğu bildirilmiştir.[3,26-36]

Gebeliğin ortaları beyin gelişiminde de önemli bir dönemin başlangıcıdır. HPA'nın stresin etkilerinde önemli bir rol oynadığı varsayılırsa, fetal HPA orta gestasyonel dönem sonrasında işlevsel hale gelmektedir.[36] Bununla beraber gebeliğin üçüncü üç ayda gebelerin stresin olumsuz etkilerine daha bağışık hale gelmesine rağmen, bu üç ay içerisinde stresin doğum komplikasyonları ile daha yakından ilişki gösterdiği bildirilmektedir.[26,31] Ancak bu süreçte HPA ile ilişkili hormonal değişikliklerden çok göreceli olarak erken dönemlerde riskli gebeliği konusunda bildirimler alan annenin kaygısı ile ilişkili olabilir. Bunun dışında önemli bir yaşam olayı ile karşılaşan bir annenin düzenli klinik kontrollerini aksatarak daha riskli ortamda doğum yapması muhtemeldir.

Prenatal stresin etkilerini değerlendirmede doğal afetler araştırmacılar için kaynak olabilmektedir. 1998 Quebec Buz Fırtınasında 3 milyondan fazla kişi etkilenmiş 6 saatten 5 haftaya kadar elektrik kesintisi yaşanmış ve Kanada tarihinin en maliyetli doğa felaketi olarak adlandırılmıştır.[31] Quebec buz fırtınası sonrası yürütülen takip çalışmasında prenatal stres düşük, orta ve yüksek olarak üç grupta incelenmiştir. Yapılan değerlendirmelerde orta ve yüksek gruptaki annelerin çocuklarının düşük stres grubu ile karşılaştırıldığında, 2 yaşında dil ve zeka işlevselliğinin daha geri olduğu saptanmıştır. Ge-

beliğin 1. ve 2. üç ayda orta veya yüksek stresi olan annelerin çocuklarında etkilenmenin 3. üç ay ile karşılaştırıldığında daha belirgin olduğu ifade edilmiştir. Aynı çalışmanın ikinci ayağında zekâ bölümleri değerlendirildiğinde; yüksek stres grubunun sözel ve toplam zekâ puanların, alıcı dil yaşlarının orta ve düşük stres grubu ile karşılaştırıldığında daha geri olduğu saptanmıştır.[32]

O'Connors ve arkadaşları prenatal dönemde stresin 10 yaş çocuklarında kortizol salınım örüntüsünde değişikliklerle ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir.[37] Kortizolün depresif bozukluk, anksiyete bozukluğu, dışa vurumsal sorunlar (agresyon, suça yönelik davranışlar ve hiperaktivite) ve travma sonrası stres bozukluğu ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde elde edilen verilerin psikopatolojiye yatkınlık açısından önemli olduğu söylenebilir.[37,38] Van den Bergh ve Marcoen'in yaptıkları izlem çalışması bu bulguları destekler niteliktedir.[33] Çalışmada annelerin prenatal dönem anksiyete seviyeleri düşük, orta ve şiddetli olarak 3 gruba ayrılmıştır. Çocuklarda 8-9 yaşlarında yapılan değerlendirmelerinde gebelik döneminde orta ve yüksek düzeyde anksiyeteye sahip annelerin çocuklarında düşük anksiyete grubuna göre DEHB belirtilerinin, dışavurumsal sorunların ve öz değerlendirme anketlerinde anksiyete puanlamalarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Prenatal stresin zamanlaması değerlendirildiğinde, gestasyonun 12-22. haftalarında orta ve yüksek düzeyde prenatal stresin olumsuz etkileri olduğu saptanırken, 32-40. haftalarda bu ilişkinin gözlenmediği belirtilmektedir. İzlem çalışmasının ikinci aşamasında 14-15 yaşlarında yapılan değerlendirmelerde yüksek düzeyde prenatal stresin dürtüsellik ve düşük Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği-Geliştirilmiş Formu (WISC-R) puanları ile ilişkili olduğu saptanmış.[40] Bu çalışmada dikkat çeken diğer bir nokta ise 8-9 yaşlarında yapılan değerlendirmelerde orta ve şiddetli stres grubunda belirgin farklılıklar saptanmasına rağmen benzer değerlendirme araçları uygulandığında 14-15 yaşlarında sadece yüksek stres grubunda bu ilişkinin gözlenmesidir. Aynı takip çalışmasının devamında ergenlerin günlük kortizol salınımındaki örüntü farklılıklarının özellikle rahim içi yaşamda 12-22 haftalarda strese maruz kalma ile ilişkili olduğu ve kortizol seviyelerinin daha yüksek ve düz bir örüntü gösterdiği ve kızlarda depresif belirtilerle ilişkili olduğu bildirilmiştir.[41] Bu çalışma prenatal stresin adolesan dönemde HPA üzerine etkilerinin gösterilebilmesi yönünden önemlidir.

Son dönemde geniş bir örneklem (29.094 çocuk) üzerinde yapılan çalışmaya gebelik döneminde veya 1 yıl öncesinde çocuğunu veya eşini kaybeden anneler dâhil edilmiştir.[42] Hem gebelik hem de gebeliğin 6 ay öncesinde kayıp yaşayan annelerin çocuklarında DEHB riskinin belirgin bir şekilde

artmış olmasına rağmen gebelik sürecindeki kayıplarda riskin daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur (tehlake oranı (hazard ratio) sırasıyla 1.72; 1.47). Yapılan diğer çalışmalarda da DEHB belirtilerinin şiddeti ile gebelik döneminde yaşanan stres arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır.[43-45] Benzer bir ilişkiyi hayvan modellerinde de göstermek mümkündür. Ülkemizde son dönemde yapılan bir hayvan çalışmasında anne sıçanlarda yavru kayıplarının sonraki nesiller üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Yavru kaybı yaşayan annelerin sonraki yavrularında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sorun çözme becerilerinin daha geri olduğu, bellek sorunları yaşadığı saptanmıştır.[46]

Gebeliğinde Richter ölçeğine göre 7.8'in üzerinde deprem yaşayan annelerin çocuklarında yapılan değerlendirmede 18 yaşında rahim içi yaşantısında deprem yaşayan grupta depresif bozukluk insidansı %13.3 olarak saptanırken bir yıl sonra doğan kontrol grubunda %5.5 olarak değerlendirilmiştir. Özellikle depremin 2. üç ayda yaşanmasının depresif bozukluk insidansı üzerinde daha belirleyici olduğu saptanmıştır. [47]

## Sonuç

Prenatal stresin psikopatoloji üzerine etkisi birçok hayvan ve insan çalışmasında gösterilmeye çalışılmıştır. Genel olarak yapılan çalışmalarda prenatal dönemde stresin HPA'nın negatif geribildirim regülasyonunda bozulmaya ve aşırı aktiviteye neden olması sorumlu tutulmaktadır. Yapılan birçok çalışmada GABA, serotonin ve dopaminerjik yolların aktivitesinde azalma ve sempatoadrenal sistemde aktivite artışı saptanmıştır. Birçok farklı sistemi içeren sonuçlar prenatal stresin özgün bir psikopatolojiden çok genel olarak psikopatoloji riskinde artışa işaret etmektedir. [27]

Yapılan çalışmalarda prenatal stresin etkileri; doğum komplikasyonu riskini arttırması, perinatal dönemde yenilik karşısında uyum sağlamada güçlük, ürkek davranışlar gözlemesi, 3-5 yaş döneminde; toplam zeka bölümünde ve dikkat performansında düşüklük, dil becerilerinde gerilik, ergenlik döneminde ise DEHB ile ilişkili belirtiler, dürtüsellik, kaygı ve depresif bozukluk riski olarak özetlenebilir. Bunu yanında stresörün zamanlaması ile ilişkili olarak 12-22. haftalarda yaşanması durumunda etkilenmenin daha fazla olacağı görüşü çalışmalarda ağırlık kazanmaktadır.

Anne adayı tarafından travmatik yaşantının değerlendirilmesi farklı yönler içerebilmektedir. Bazı çalışmalarda travmatik yaşam olayı fırtına esnasında yaşanan 9 günlük elektrik kesintisi (Quebeck Buz Fırtınası boylamsal çalışmasında gebelerin ortalama elektrik kesintisi maruz kalma süreleri 9 gündür)



veya deprem travmatik yaşam olayı olarak değerlendirilirken diğer çalışmalarda ise babanın veya çocuğun kaybı dâhil edilebilmektedir. Kişinin travma karşısında verebileceği hem davranışsal hem de hormonal yanıtlarında daha önceki yaşantıların, çevresel ve genetik yatkınlıkların rol oynaması muhtemeldir. Bu konuda yapılan çalışmalarda karşılaşılan en önemli zorluklardan birisi genetik faktörlerden arındırılarak çalışmaların tasarlanmasıdır. Gebelik sürecinde anksiyete belirtileri kişinin mizaç özellikleri ile ilişkili olabilir ve bu bağlamda çocuğa aktarılan genetik yüklülüğün beraberinde getirdiği yatkınlıklar, stresin çocuk üzerinde etkileri yönünden karıştırıcı bir faktör olarak değerlendirilebilir. Bunun yanında anne ile ilişkili genetik yatkınlıklarının ebeveyn tutumlarına yön verebilmesi psikopatolojiye yatkınlık yönünden önemli olabilir.[19] Doğum komplikasyonlarını değerlendirildiği çalışmalarda karıştırıcı faktörlerden birisi ise riskli sürece sahip bir gebeliğin streste temel bir rol oynayabilmesidir.

Elde edilen bulgular birçok karıştırıcı etmen içermesine rağmen prenatal stresin yakın ve uzun dönemde etkileri olduğuna işaret etmektedir. Bu etkilenmeler gebelikte seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) kullanımı ile ilişkili verilerin değerini arttırmaktadır. Birçok çalışmada gebelikte serotonin geri alım inhibitörleri konjenital anomaliler ve doğum komplikasyonları ile ilişkilendirilmiştir.[49-52] Gebelik sürecinde psikiyatrik bozukluk veya çevresel stresör ile serotonin geri alım inhibitörleri kullanımı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; SSRI'ların gebelikte oluşturdukları risk intrauterin stresten bağımsız olarak değerlendirilemez. Gebelikte SSRI kullanımının birçok karıştırıcı faktörü barındırıyor olması klinisyen için müdahale kararının alınmasının güçlüğünü arttırmaktadır. Bu durum prenatal stresin tedavisi öncesinde önlenebilmesi aşamasında alınacak tedbirlerin daha olumlu sonuçlara yol açacağına işaret etmektedir. Bu nedenlerle prenatal stresin değerlendirildiği takip programlarının oluşturulması ve doğal afet, terör saldırısı gibi yaşam olaylarına maruz kalan gebelerin hızlı bir şekilde güvenli ve temel ihtiyaçlarının sağlandığı alanlara sevk edilmesi toplum sağlığı açısından önem arz etmektedir.

## Kaynaklar

1. Sausenthaler S, Rzehak P, Chen CM, Arck P, Bockelbrink A, Schäfer T et al. Stress-Related maternal factors during pregnancy in relation to childhood eczema: results from the LISA study. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009; 19:481-487.
2. Hobel CJ, Goldstein A, Barrett ES. Psychosocial stress and pregnancy outcome. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51:333-348.

3. Davis EP, Glynn LM, Schetter CD, Hobel C, Chicz-Demet A, Sandman CA. Prenatal exposure to maternal depression and cortisol influences infant temperament. *J Am Acad Child Psychiatry* 2007; 46:737-746.
4. Karabekiroğlu K. Antenatal dönemde steroidlerin fetal beyin üzerine etkileri ve psikiyatrik sonuçlar. *Yeni Symposium* 2007; 45:99-106.
5. King BR, Nicholson RC, Smith R. Placental corticotrophin-releasing hormone, local effects and fetomaternal endocrinology. *Stress* 2001; 4:219-233.
6. Petraglia F, Florio P, Nappi C, Genazzani AR. Peptide signaling in human placenta and membranes: autocrine, paracrine, and endocrine mechanisms. *Endocr Rev* 1996; 17:156-186.
7. O'Donnell K, O'Connor TG, Glover V. Prenatal stress and neurodevelopment of the child: focus on the HPA axis and role of the placenta. *Dev Neurosci* 2009; 31:285-292.
8. Holmes MC, Abrahamsen CT, French KL, Paterson JM, Mullins JJ, Seckl JR. The mother or the fetus? 11Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 null mice provide evidence for direct fetal programming of behavior by endogenous glucocorticoids. *J Neurosci* 2006; 26:3840-3844.
9. Dickerson PA, Lally BE, Gunnell E, Birkle DL, Salm AK. Early emergence of increased fearful behavior in prenatally stressed rats. *Physiol Behav* 2005; 86:586-593.
10. Van den Hove DLA, Blanco CE, Aendekerk B, Desbonnet L, Bruschetini M, Steinbusch HP, et al. Prenatal restraint stress and long-term affective consequences. *Dev Neurosci* 2005; 27:313-320.
11. Weinstock M. Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behaviour of the offspring. *Prog Neurobiol* 2001; 65:427-451.
12. Kılıçoğlu A. Stres ve beyindeki etkileri: Bir gözden geçirme. *Yeni Symposium* 2007; 45:134-140.
13. Ramirez F, Fowell DJ, Puklavec M, Simmonds S, Mason D. Glucocorticoids promote a TH2 cytokine response by CD4+ T cells in vitro. *J Immunol* 1996; 156:2406-2412.
14. Blotta MH, DeKruyff RH, Umetsu DT. Corticosteroids inhibit IL-12 production in human monocytes and enhance their capacity to induce IL-4 synthesis in CD4+ lymphocytes. *J Immunol* 1997; 158:5589-5595.
15. Rondó PHC. Maternal stress / distress and low birth weight, preterm birth and intra-uterine growth restriction: a review. *Curr Womens Health Rev* 2007; 3:13-29.
16. Johnson RC, Slade P. Obstetric complications and anxiety during pregnancy: is there a relationship? *J Psychosom Obstet Gynecol* 2003; 24:1-14.
17. Littleton HL, Breitkopf CR, Berenson AB. Correlates of anxiety symptoms during pregnancy and association with perinatal outcomes: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:424-432.
18. Bergman K, Sarkar P, Glover V, O'Connor TG. Maternal prenatal cortisol and infant cognitive development: moderation by infant-mother attachment. *Biol Psychiatry* 2010; 67:1026-1032.
19. Rutter M, Silberg J. Gene-environment interplay in relation to emotional and behavioral disturbance. *Annu Rev Psychol* 2002; 53:463-490.

20. Rutter M, O'Connor TG. Are there biological programming effects for psychological development? Findings from a study of Romanian adoptees. *Dev Psychol* 2004; 40:81-94.
21. Bergman K, Sarkar P, O'Connor TG, Modi N, Glover V. Maternal stress during pregnancy predicts cognitive ability and fearfulness in infancy. *J Am Acad Child Psychiatry* 2007; 46:1454-1463.
22. Chapillon P, Patin V, Roy V, Vincent A, Caston J. Effects of pre- and postnatal stimulation on developmental, emotional, and cognitive aspects in rodents: a review. *Dev Psychobiol* 2002; 41:373-387.
23. Koo JW, Park CH, Choi SH, Kim NJ, Kim HS, Choe JC et al. The postnatal environment can counteract prenatal effects on cognitive ability, cell proliferation, and synaptic protein expression. *FASEB J* 2003; 17:1556-1568.
24. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:189-192.
25. Weems CF, Stickle TR. Anxiety disorders in childhood: casting a nomological net. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2005; 8:107-134.
26. Glynn LM, Wadhwa PD, Dunkel Schetter C, Chicx-Demet A, Sandman CA. When stress happens matters: Effects of earthquake timing on stress responsivity in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:637-642.
27. Huizink AC, Mulder EJ, Buitelaar JK. Prenatal stress and risk for psychopathology: specific effects or induction of general susceptibility? *Psychol Bull* 2004; 130:115-142.
28. Huttunen MO, Niskanen P. Prenatal loss of father and psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35:429-431.
29. Schneider ML. Delayed object permanence development in prenatally stressed rhesus monkey infants (*Macaca mulatta*). *Occupational Therapy Journal of Research* 1992; 12:96-110.
30. Watson, JB, Mednick SA, Huttunen M, Wang X. Prenatal teratogens and the development of adult mental illness. *Dev Psychopathol* 1999; 11:457-466.
31. King S, Laplante DP. The effects of prenatal maternal stress on children's cognitive development: Project Ice Storm. *Stress* 2005; 8:35-45.
32. Laplante DP, Brunet A, Schmitz N, Ciampi A, King S. Project Ice Storm: prenatal maternal stress affects cognitive and linguistic functioning in 5 1/2-year-old children. *J Am Acad Child Psychiatry* 2008; 47:1063-1072.
33. Van den Bergh BR, Marcoen A. High antenatal maternal anxiety is related to ADHD symptoms, externalizing problems, and anxiety in 8- and 9-year-olds. *Child Dev* 2004; 75:1085-1097.
34. O'Connor TG, Heron J, Golding J, Beveridge M, Glover V. Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/ emotional problems at 4 years. *Br J Psychiatry* 2002; 180:502-508.
35. O'Connor TG, Heron J, Golding J, Glover V, Team AS. Maternal antenatal anxiety and behavioural/emotional problems in children: a test of a programming hypothesis. *J Child Psychol Psychiatry* 2003; 44:1025-1036.

36. Gitau R, Fisk NM, Teixeira JMA, Cameron A, Glover V. Fetal hypothalamic-pituitary-adrenal stress responses to invasive procedures are independent of maternal responses. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:104-109.
37. O'Connor TG, Ben-Shlomo Y, Heron J, Golding J, Adams D, Glover V. Prenatal anxiety predicts individual differences in cortisol in pre-adolescent children. *Biol Psychiatry* 2005; 58:211-217.
38. Ruttle PL, Shirtcliff EA, Serbin LA, Fisher DB, Stack DM, Schwartzman AE. Disentangling psychobiological mechanisms underlying internalizing and externalizing behaviors in youth: longitudinal and concurrent associations with cortisol. *Horm Behav* 2011; 59:123-132.
39. Putman P, Roelofs K. Effects of single cortisol administrations on human affect reviewed: Coping with stress through adaptive regulation of automatic cognitive processing. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36:439-448.
40. Van den Bergh BR, Mennes M, Oosterlaan J, Stevens V, Stiers P, Marcoen A, Lagae L. High antenatal maternal anxiety is related to impulsivity during performance on cognitive tasks in 14- and 15-year-olds. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29:259-269.
41. Van den Bergh BR, Van Calster B, Smits T, Van Huffel S, Lagae L. Antenatal maternal anxiety is related to HPA-axis dysregulation and self-reported depressive symptoms in adolescence: a prospective study on the fetal origins of depressed mood. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:536-545.
42. Li J, Olsen J, Vestergaard M, Obel C. Attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring following prenatal maternal bereavement: a nationwide follow-up study in Denmark. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19:747-753.
43. Grizenko N, Shayan YR, Polotskaia A, Ter-Stepanian M, Joober R. Relation of maternal stress during pregnancy to symptom severity and response to treatment in children with ADHD. *J Psychiatry Neurosci* 2008; 33:10-16.
44. Linnet KM, Dalgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodriguez A, Kotimaa A, Moilanen I, Thomsen PH, Olsen J, Jarvelin MR. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1028-1040.
45. Rodriguez A, Bohlin G. Are maternal smoking and stress during pregnancy related to ADHD symptoms in children? *J Child Psychol Psychiatry* 2005; 46: 246-254.
46. Özbek A, Akhisaroglu M, Dursun OB, Taş FV, Yılmaz O, Şemin İ. Effects of early litter loss on maternal behavior and subsequent generations in rats: an attempt for an animal model for loss of a baby. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2011; 48:44-52.
47. Weinstock M. Intrauterine factors as determinants of depressive disorder. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2010; 47:36-45.
48. Tuccori M, Montagnani S, Testi A, Ruggiero E, Mantarro S, Scollo C et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of major and cardiovascular malformations: an update. *Postgrad Med* 2010; 122:49-65.
49. Alwan S, Friedman JM. Safety of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *CNS Drugs* 2009; 23:493-509.

50. Bakker MK, De Walle HE, Wilffert B, de Jong-Van den Berg LT. Fluoxetine and infantile hypertrophic pylorus stenosis: a signal from a birth defects-drug exposure surveillance study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19:808-813.
51. Malm H, Artama M, Gissler M, Ritvanen A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk for major congenital anomalies. *Obstet Gynecol* 2011; 118:111-120.
52. Çalık KY, Aktaş S. Gebelikte depresyon: sıklık, risk faktörleri ve tedavisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2011; 3:142-162.

---

**M. Genco Usta**, Uzm.Dr., Beytepe Asker Hastanesi Çocuk Psikiyatrisi Bölümü, Ankara; **Adem Balıkçı**, Uzm.Dr., Samsun Asker Hastanesi, Samsun

**Yazışma Adresi/Correspondence:** M. Genco Usta, Beytepe Asker Hastanesi Çocuk Psikiyatrisi Bölümü, Ankara, Turkey. E-mail: gencousta@yahoo.com

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

The authors reported no conflict of interest related to this article.

Çevrimiçi adresi / Available online at: [www.cappsy.org/archives/vol4/no1/](http://www.cappsy.org/archives/vol4/no1/)

Çevrimiçi yayım / Published online 14 Aralık/ December 14, 2011; doi:10.5455/cap.20120407

---