

DERLEME / REVIEW

# Epigenetik ve Gebelik

## Epigenetics and Pregnancy

Betül UNCU<sup>1</sup>, Elif DOĞAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, İstanbul, Türkiye.

Geliş tarihi/Received: 06.06.2023

Kabul tarihi/Accepted: 22.11.2023

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Elif DOĞAN, MSc.

Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Sağlık Bilimleri  
Fakültesi, Ebelik Bölümü, İstanbul, Türkiye.

E-posta: elif.dogan@iuc.edu.tr

ORCID: 0000-0003-3374-1764

Betül UNCU, MSc.

ORCID: 0000-0001-7691-6590

### Öz

Gebelik dönemi embriyo ve fetüsün sağlıklı gelişimi için kritik bir zaman dilimidir ve çevresel etmenler bu süreci etkileyebilir. Son yıllarda, epigenetik mekanizmaların gebelik sürecindeki rolü üzerine giderek artan bir ilgi vardır. Epigenetik değişiklikler, gen ifadesindeki kalıtsal olmayan değişikliklerdir ve genetik materyalde herhangi bir değişiklik olmadan kalıcı etkiler yaratabilir. Gebelik sırasında, epigenetik mekanizmalar gen ifadesini etkileyerek hücre farklılaşması, organ gelişimi ve fetal programlama gibi süreçleri yönlendirir. Bu mekanizmaların nasıl etkileşim halinde olduğunu ve gebelik sürecindeki etkilerini daha iyi anlamak, gelecekte daha etkili gebelik takibi ve sağlıklı gebelik sonuçlarının elde edilmesi açısından önemlidir. Epigenetik araştırmaların ilerlemesiyle, gebelik dönemindeki epigenetik değişikliklerin anlaşılması ve takibi, sağlıklı gebelik sonuçlarının optimize edilmesinde önemli bir adım olabilir. Ebelerin güncel literatürü takip ederek kadın ve yenidoğan sağlığının yükseltilmesinde önemli rolü olan epigenetik mekanizmaları anlamaları ve ebelik bakımlarına entegre etmeleri gerekmektedir. Bu derlemenin amacı, epigenetik mekanizmaların gebelik sürecindeki etkilerini incelemek ve epigenetik değişikliklerin nedenlerini ve sonuçlarını özetlemektir.

**Anahtar Kelimeler:** Epigenetik, gebelik, genetik, metilasyon.

### Abstract

Pregnancy is a critical time for the healthy development of the embryo and fetus, and environmental factors may affect this process. In recent years, there has been a growing interest in the role of epigenetic mechanisms in the pregnancy process. Epigenetic changes are non-hereditary changes in gene expression and can produce lasting effects without any change in genetic material. During pregnancy, epigenetic mechanisms influence gene expression, directing processes such as cell differentiation, organ development, and fetal programming. A better understanding of how these mechanisms interact and their effects during pregnancy is important for more effective pregnancy follow-up and healthy pregnancy outcomes in the future. With the advancement of epigenetic research, understanding and monitoring epigenetic changes during pregnancy may be an important step in optimizing healthy pregnancy outcomes. Midwives should follow the current literature and understand the epigenetic mechanisms that have an important role in improving the health of women and newborns, and integrate them into midwifery care. The aim of this review is to examine the effects of epigenetic mechanisms during pregnancy, and to summarize the causes and consequences of epigenetic changes.

**Keywords:** Epigenetics, pregnancy, genetics, methylation.

### 1. Giriş

Ebeveynlere ait DNA dizisinin sonraki kuşaklara bilgi taşıdığı kabul edilse de, günümüzde DNA'nın tek başına kalıtsal bilginin tamamını aktarmadığı düşünülmektedir. Bunun yerine DNA'dan bağımsız olarak genom aktivitesini düzenleyen moleküler elementlerde bulunan epigenetik bilginin, bir nesilden diğerine aktarılan bilgiye katkıda bulunma potansiyeline sahip olduğu ileri sürülmektedir (1-3). Ancak bu kalıtım tarzını açıklayacak deneysel olarak doğrulanmış bir mekanizma henüz kesin olarak oluşturulmamıştır (4).

Klasik Mendel genetiği uzun süredir kalıtım, üreme ve evrim anlayışımızın temelini oluşturmaktaydı. DNA dizisindeki mutasyonların, sonraki nesillere aktarılan belirli biyolojik fenotipler ürettiği, çoğunlukla da spesifik hastalık fenotiplerinin kalıtımına yol açan bir gen mutasyonuyla birlikte aktarıldığı bilinmektedir. Ancak çevresel maruziyetler dolayısıyla da giderek artan sayıda kalıtsal hastalık fenotipleri mevcuttur. Bu durum, hastalık etiolojisini gen sekansındaki

değişikliklerle veya diğer genetik anormalliklerle ilişkilendiren kanıtların bulunmaması göz önüne alındığında, yalnızca genetik mutasyonlarla açıklayamamaktadır. Dolayısıyla ataların yavrulara DNA'larından daha fazlasını aktardıkları artık kabul edilmektedir. Bu varsayımlar, epigenetik bilginin nesiller arasında aktarıldığı moleküler mekanizmaların ve bu bilginin sonraki nesil gelişimi için önemini sorgulanmasına ivme kazandırmaktadır (3, 4).

Gebelik süreci embriyo ve fetüsün sağlıklı gelişimi için kritik bir zaman dilimidir ve çevresel etmenler bu süreci etkileyebilir. Artan kanıtlar, annenin gebelik öncesi yaşam tarzının, ilerleyen dönemlerde karşılaştığı sağlık sorunları ile ilişkili olduğunu göstermektedir (2). Normal fetal gelişimi etkilediği bilinen stres, diyet, kronik hastalıklar, bağımlılıklar gibi bir dizi faktörün yanı sıra epigenetik mekanizmalardaki değişikliklerin muhtemelen nöral tüp defekti, otizm spektrum bozukluğu, dudak-damak yarıkları gibi çeşitli sorunlara neden olduğunu düşündürmektedir (1).

Gebelik döneminde ortaya çıkan sağlık sorunlarının anlaşılmasında epigenetiğin etkisinin farkında olan ebe, kadından detaylı bir anamnez alarak eğitim ve danışmanlık rolü doğrultusunda ebelik bakımını güncellemesi kaçınılmazdır. Buradan hareketle bu derlemede epigenetik mekanizmaların gebelik sürecindeki etkilerinin gebelik ve yenidoğan sağlığına etkilerini inceleyerek güncel bilgilerin sunulması amaçlanmaktadır.

### 1.1. Epigenetik Mekanizmalar

Canlı vücudunun düzenli olarak çalışması, DNA'nın kararlı bir şekilde muhafaza edilmesine ve gen ifadesinin doğal olmayan yollardan değişikliğe uğramamasına bağlıdır. Değişiklikler, kimyasal veya metabolik sebepli mutasyonlar ve modifikasyonlara sebep olarak sitotoksik ve kanserojen etkilere yol açmaktadır. Bunun yanında genetik kod üzerindeki bazı modifikasyonlar doğal süreçlerin sonucunda meydana gelir ve canlı metabolizmalarının sağlıklı bir şekilde işlemesi için gereklidir (3, 4).

Genomdaki doğal olan ve olmayan modifikasyonları yoluyla gen ifadesindeki değişiklikler son yıllarda epigenetik olarak isimlendirilen disiplin altında incelenmektedir. Diğer bir ifadeyle epigenetik, çeşitli faktörlerin etkisiyle farklı genetik varyasyonların oluşmasıdır. Bu epigenetik modifikasyonlar aynı zamanda kalıtsal özellik taşımakta ve hücre bölünmesi sırasında yeni oluşan hücrelere de aktarılabilmektedir (3).

Genomik DNA'nın kalıtımı, biyolojik kalıtımın büyük çoğunluğunun temelini oluşturmasının yanı sıra son yıllarda epigenetik bilgilerin gelecek nesillere aktarılabilmesi anlaşılmıştır. Epigenetik mekanizmalar, gen ifadesindeki değişiklikleri etkileyerek DNA diziliminde herhangi bir değişikliğe neden olmamaktadır. Bu mekanizmalar, hücrelerin spesifik genlerin açılıp kapanmasını ve düzenlenmesini sağlayarak başta gen ifadesinin düzenlenmesi, hücre farklılaşması ve embriyogenez gibi birçok biyolojik süreçte önemli rol oynamaktadır. Epigenetik değişiklikler, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve non kodlayıcı RNA'lar gibi bir dizi süreç aracılığıyla gerçekleştirilir. DNA metilasyonu, epigenetik mekanizmalar arasında en çok üzerine durulan konudur (4, 5).

DNA metilasyonu, metil gruplarının DNA molekülündeki sitozin bazlarına eklenmesini içerir ve metilasyon gen ifadesini etkileyebilir. Bu durumda metil grupları DNA'nın promotör bölgelerine bağlandığında gen ifadesi baskılanır ve genin inaktif hale gelmesine neden olur. Metilasyon desenleri, hücreler arasında farklılık gösterebilir ve bu farklılıklar, farklı hücre tiplerinin spesifik gen ifadesini düzenlemesini sağlar (6, 7).

Histon modifikasyonları karmaşık bir epigenetik mekanizmadır. Bu epigenetik modülasyon hücre içindeki kromatin yapısını, erişilebilirliği ve transkripsiyon aktivitelerini düzenler. Histonlar, DNA ile etkileşime giren proteinlerdir ve DNA'nın histonlara sarılmasıyla oluşan kromatin yapısının düzenlenmesinde önemli rol oynarlar (2, 4). Histon modifikasyonları, kromatinin yapısını ve işlevini etkiler; böylece lokalize genlerin ekspresyonunu düzenler. Histon modifiye edici enzimler histon kuyruklarında epigenetik işaretler ekler veya çıkarırlar (8).

İnsan genomu toplam genomun %2'sinden azını temsil eden yalnızca 20.000 protein kodlayan gen içerir. Non kodlayıcı RNA'lar ise, protein sentezinde yer almayan RNA molekülleridir. Bu RNA molekülleri, gen ifadesini etkileyen çeşitli mekanizmalarda görev alabilir. Örneğin, mikro RNA'lar, farklılaşma, hücre proliferasyonu ve enerji metabolizması dâhil olmak üzere biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde rol oynar. Benzer şekilde uzun non kodlayıcı RNA'lar da gen ifadesini etkileyen kompleks mekanizmalarda görev alır (1, 8). Son çalışmalar, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve non kodlayıcı RNA'lar dahil olmak üzere bu epimutasyonların temelini oluşturan sinyallere, moleküler düzeyde nesiller boyunca aktarıma mekanizmalarına ışık tutmuştur (2, 5).

Epigenetik mekanizmalar çevresel faktörlerin gen ifadesini etkileyebileceği bir noktada devreye girer. Çevresel etkenler, epigenetik mekanizmalara sinyal gönderir ve bu mekanizmalar, gen ifadesinde değişikliklere neden olarak hücrelerin çevreyle etkileşimini düzenler. Örneğin beslenme, stres, toksinler veya yaşam tarzı faktörleri epigenetik değişikliklere katkıda bulunabilir ve sonuç olarak gen ifadesini etkileyebilir (5). Çevresel faktörlerin epigenetik mekanizması tam olarak anlaşılmasına rağmen beslenmenin önemli ölçüde etkisi olduğu bilinmektedir. Bu değişikliklerin çoğu maternal beslenmenin fetüs ve yenidoğanda etki etmesi ile meydana gelir. Beslenme şeklinin, tek karbonlu metabolizmanın üzerinde etki ederek değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir (9). Özellikle diyetdeki folat, B vitamini türleri, kolon ve betain gibi metabolik faaliyetlerdeki öncül aminoasitler DNA ve histon metilasyon düzeylerini etkilemektedir. Ayrıca erken yaşam deneyimleri ve ebeveynlerin strese maruziyeti sonraki kuşaklarda epigenetik değişiklikler yoluyla beyin stres tepkisinde moleküler değişikliklere yol açtığı öne sürülmektedir (10). Epigenetik değişikliklerin anlaşılması, sağlıklı bir gebelik ve yenidoğan için yaşam tarzı değişikliklerinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ebeler bakım sundukları kadınların yaşam tarzlarına ilişkin sorular yönelterek, önleyici sağlık hizmetleri kapsamında danışmanlık hizmeti sunmaları gerekmektedir.

### 1.2. Epigenetik Mekanizmaların Gebelik Sürecindeki Rolü ve Yenidoğan Sağlığına Etkileri

Gebelik sürecindeki epigenetik mekanizmalar, anne ve fetüste gen ifadesinde değişiklikler yaparak bir dizi biyolojik süreci etkiler (11, 12). Plasenta, gebelik sırasında anne ve fetüs arasındaki beslenme ve gaz alışverişini sağlayan kritik bir organdır. Epigenetik değişiklikler, plasentanın gelişimini etkileyerek fetüse besin ve oksijen sağlanmasını, hormon düzeylerini ve immunolojik tepkileri etkileyebilir. Örneğin, DNA metilasyonu, plasentada gen ifadesini etkileyerek plasenta dokusunun gelişimini ve fonksiyonunu düzenleyebilir. Plasentadaki epigenetik değişiklikler, fetüse besin ve oksijen sağlanması gibi önemli süreçleri değişikliğe uğratabilir. Bu değişiklikler, gestasyonel diyabet, preeklampsi ve doğum sonrası depresyon gibi gebelikle ilişkili sağlık sorunlarına yol açabilir (13, 14). Ayrıca epigenetik mekanizmalar, fetüse besin ve oksijen taşıyan damarların gelişimini ve fonksiyonunu da düzenler. Epigenetik değişikliklerin bu süreçleri etkilemesi, yenidoğan sağlığını etkileyebilir ve intrauterin gelişme geriliği gibi sorunlara yol açabilir (12, 15).

Epigenetik mekanizmalar hormonal düzenlemelerde önemli bir rol oynayabilir. Gebelik sürecinde meydana gelen hormonal değişiklikler anne ve fetüs üzerinde birtakım etkilere sahiptir (16, 17). DNA metilasyonu hormonların gen ifadesini etkileyerek hormonal dengenin sağlanmasına yardımcı olur ve böylece gebelik sürecinde hormonların doğru düzeyde ve zamanda salgılanmasını sağlar. Ancak epigenetik değişikliklerin hormonal düzenlemeleri etkilemesi fetal gelişimi olumsuz etkileyebilir. Gebelik sürecinde epigenetik değişikliklerden etkilenen en önemli hormonlar oksitosin ve tiroid hormonudur. Örneğin, tiroid hormonu üzerindeki epigenetik değişiklikler fetal nöral gelişimi sekteye uğratabilir (18-20).

Gebelik döneminde gerçekleşen epigenetik değişiklikler, sadece fetüsün sağlıklı gelişimini etkilemekle kalmaz, aynı zamanda nesiller arasında aktarılabilen epigenetik mirasın oluşumuna da katkıda bulunur. Bu aktarım, çevresel faktörlerin epigenetik işaretler üzerindeki etkisiyle gerçekleşebilir ve gelecek nesillerde fenotipik ve sağlık sonuçlarını etkileyebilir. Bu şekilde, bir bireyin doğrudan maruz kaldığı çevresel faktörler, epigenetik değişiklikler yoluyla torunlarına kadar etkilerini sürdürebilir (21, 22).

Metabolik Programlama ve Kronik Hastalıklar: Gebelikte epigenetik değişikliklerin metabolik programlamaya olan etkileri, ileriki yaşamda metabolik hastalıkların gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Epigenetik değişiklikler, gen ifadesini kalıcı olarak etkileyerek obezite, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik hastalıkların riskini artırabilir. Bu hastalıkların temelinde gebelik döneminde epigenetik mekanizmaların bozulması ve metabolik programlamanın etkilenmesi yatmaktadır (22, 23). Gebelikte epigenetik değişikliklerin metabolik programlamada rol oynadığı bir diğer önemli faktör ise beslenme. Annenin beslenme durumu, gebelik sırasında epigenetik değişikliklere yol açarak fetüsün metabolik sağlığını etkileyebilir. Özellikle yetersiz veya dengesiz beslenme, gebelikte epigenetik mekanizmaları etkileyerek ileriki yaşamda metabolik hastalıkların gelişimini artırabilir (24).

Gestasyonel Diyabet: Diyabetik gebelerde DNA metilasyonunda farklılıklar olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (23). Özellikle, insülin salgılayan hücrelerdeki genlerdeki metilasyon değişikliklerinin gestasyonel diyabetin gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca, histon modifikasyonlarının ve non kodlayıcı RNA'ların gestasyonel diyabetin patogenezinde etkili olabileceği de düşünülmektedir (7). Mitokondriyal genlerin ana regülatörü olan peroksizom proliferatoraktif reseptör gama koaktivator1-alfa (PGC1 $\alpha$ )'nın insülin sekresyonunda önemlidir ve PGC1 $\alpha$ 'nın ekspresyonu da epigenetik faktörler tarafından düzenlenmektedir. Gebelikte epigenetik değişikliklere yol açabilen faktörler arasında beslenme, obezite, fiziksel aktivite düzeyi, stres ve çevresel toksinler gibi faktörler bulunmaktadır (23).

Düşük Doğum Ağırlığı ve Preterm Eylem: Yapılan çalışmalarda düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde DNA metilasyonunda farklılıklar olduğu saptanmıştır. Özellikle, büyüme ve gelişmeyle ilişkili genlerdeki metilasyon değişikliklerinin düşük doğum ağırlığıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (25, 26). Aynı şekilde preterm eylemin epigenetik ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (27). Yapılan çalışmalar, preterm doğan bebeklerde DNA metilasyonunda farklılıklar olduğunu göstermiştir (28, 29). Özellikle, immün sistemle ilişkili genlerdeki

metilasyon değişikliklerinin preterm eylemle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca, histon modifikasyonlarının ve mikroRNA ifadesinin hem düşük doğum ağırlığı riski hem de preterm eylem riski üzerinde etkili olabileceği de gösterilmiştir (30,31).

İmmün Sistem: Gebelik dönemindeki epigenetik değişiklikler, anne ve fetüs immün toleransının sağlanmasında kritik bir rol oynar. İmmün sistem, fetüsün yarı-yabancı antijenleri tolere etmesini sağlamak için anne vücudu tarafından baskılanır. Epigenetik mekanizmalar, immün hücrelerde gen ifadesini düzenleyerek bu tolerans sürecini etkileyebilir. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA'lar gibi epigenetik mekanizmalar, immün hücrelerin farklılaşması, fonksiyonu ve tolerans tepkileri üzerinde etkili olabilir. Aynı zamanda immün hücrelerin aktivasyonunu, dengesini ve fonksiyonunu etkileyerek gebelikte bağışıklık tepkilerini şekillendirebilir (21, 32). Bu, gebelikte immün sistemin dengesinin önemini vurgulayan, örneğin immün toleransın korunması veya gebelikte ilişkili komplikasyonların ortaya çıkmasına yol açabilecek immün yanıtların bozulması gibi durumları içerir. Gebelikte epigenetik değişikliklerin immün sistem üzerindeki etkileri, gebelik komplikasyonlarının ortaya çıkmasına da neden olabilir (20). Preterm eylem, preeklampsi, gestasyonel diyabet gibi gebelikte ilişkili hastalıkların immunolojik temelleri ve epigenetik mekanizmalar arasındaki ilişki araştırılmaktadır. DNA metilasyonunda bozulma, plasenta disfonksiyonuna ve preeklampsi gibi gebelik komplikasyonlarına yol açabilecek immün yanıtların etkilenmesine neden olabilir (33).

Nöral Gelişim ve Davranışsal Sonuçlar: Gebelik dönemindeki epigenetik değişiklikler, bebeğin nöral gelişimini etkileyebilir (20). DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve non kodlayıcı RNA'lar, gen ifadesini düzenleyerek sinir hücrelerinin farklılaşmasını, bağlantı oluşumunu ve sinaptik plastisiteyi etkileyebilir. DNA metilasyonunun, gen ifadesini kısıtlayıp veya teşvik etmek suretiyle beyin gelişimindeki kritik adımları yönlendirdiği görülmüştür. Yapılan çalışmalarda, gebelik sırasında maruz kalınan çevresel faktörlerin, çocuklarda otizm spektrum bozukluğu, şizofreni, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi nörolojik hastalıkların ortaya çıkma riskini artırabileceğini göstermektedir (34, 35).

Postpartum Depresyon: Özellikle stres yanıtıyla ilişkili genlerdeki metilasyon değişikliklerinin postpartum depresyonun gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir (5). Ayrıca, histon modifikasyonlarının ve non kodlayıcı RNA'ların postpartum depresyonun patogenezinde etkili olabileceği de gösterilmiştir (36). Epigenetik değişikliklerin postpartum depresyon üzerindeki etkileri, çeşitli faktörler tarafından etkilenebilir. Gebelikte epigenetik değişikliklere yol açabilen faktörler arasında hormonal değişiklikler (18), stres, sosyal destek eksikliği ve gebelik sürecindeki psikolojik faktörler ve genetik yatkınlık bulunmaktadır (37,38). Epigenetik faktörlerin gebelik sürecindeki rolü, ebelik pratiğinde önemli bir anlayışın oluşmasına yardımcı olacaktır. Bu bilgiler, gebelik sırasında annenin çevresel etkenlere dikkat edilmesini, sağlıklı bir gebelik ve doğum için gerekli önlemlerin alınmasını sağlamaktadır. Ebeler bu bilgileri kullanarak gebeliğin her aşamasında anne ve bebeğin sağlığını optimize etmek için bireyselleştirilmiş bir bakım planı oluşturabilmektedir. Epigenetik araştırmaların ebelik araştırmalarına ve pratiğine entegre edilmesi, daha sağlıklı gebeliklerin teşvik edilmesine ve uzun vadeli sağlık sonuçlarının iyileştirilmesine katkıda bulunmaktadır.

## 2. Sonuç ve Öneriler

Gebelik dönemi, epigenetik değişikliklerin yoğun olarak yaşandığı kritik bir dönemdir. Çeşitli çevresel faktörler, genetik etkileşimler, hormonal ve immünolojik değişiklikler, epigenetik mekanizmaları etkileyerek hücrelerin gen ifadesinde değişikliklere neden olabilir. Bu değişiklikler, fetüsün gelişimi ve gelecekteki sağlık sonuçları üzerinde kalıcı etkilere yol açabilir. Gebelik sırasında ortaya çıkan epigenetik değişiklikler, uzun vadede çocuğun sağlığını etkileyebilir ve çeşitli hastalıklara yatkınlığı artırabilir. Gebelik sürecinin sadece anne ve fetüs için değil, aynı zamanda gelecek nesiller için de önemli olduğu vurgulanmaktadır. Gebelikte epigenetik değişikliklerin oluşumunu anlamak, sağlıklı bir gebelik ve sağlıklı bir doğum sonucu için önemli bir adımdır (9).

Gebelik düşünsün ya da düşünmesin, tüm bireylerin epigenetik üzerindeki bilinen etkileri nedeniyle sigara kullanımı ve sigara dumanına maruziyet, hava kirliliği, toksik kimyasallar gibi olumsuz çevresel faktörlerinden uzak durması gerekmektedir (10). Ayrıca beslenme alışkanlıkları, folik asit, metiyonin, demir ve diğer besin maddelerinin eksik veya aşırı alımı, stres faktörü, hormon tedavileri, kemoterapi ilaçları, antidepresanlar, immünsüpresif ilaçlar gen ifadesini etkileyerek epigenetik değişikliklere katkıda bulunabilir (39- 42).

Gebelikte epigenetik değişikliklerin tersine çevrilebileceği veya düzeltilebileceği bir strateji olan epigenetik tedaviye göre; epigenetik modifikasyonları hedefleyen ilaçlar veya diyet takviyeleri gibi yöntemlerle potansiyel olarak gebelikteki olumsuz etkiler azaltılabilir ve sağlıklı fetal gelişim desteklenebilir (43, 44).

Örneğin, folik asit gibi bir takviye, DNA metilasyonunu düzenleyerek nöral tüp defekti gibi doğum anomalilerinin riskini azaltabilir. Son yıllarda, bu alanda yapılan çalışmalar, epigenetik tedavi stratejilerinin gebelik komplikasyonlarının önlenmesinde ve tedavisinde umut vadettiğini göstermektedir. Ancak bununla ilgili literatür bilgisi sınırlıdır ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (45, 46).

Sonuç olarak, epigenetik ve gebelik arasındaki ilişki karmaşık ve çok yönlüdür. Gebelik sırasında ortaya çıkan epigenetik değişiklikler, hem anne hem de fetüsün sağlığını etkileyebilir ve uzun vadeli sonuçlara yol açabilir. Gebelik sürecinde epigenetik etkilerin anlaşılması ve gerektiğinde müdahale edilmesi büyük önem taşır. Bu nedenle ebelerin bireyden anamnez alırken kalıtsal faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlere ilişkin sorular sorması gerekmektedir. Güncel yaklaşımda epigenetik mekanizmaların anlaşılması, prekonsepsiyonel dönem, gebelik, doğum ve doğum sonuna ilişkin iyileşmeleri beraberinde getireceği düşünülmektedir. Bu bağlamda ebelerin epigenetik alanındaki araştırmaları takip ederek, sağlıklı gebelik oluşumunda etki eden faktörlerin farkına vararak toplumsal bilinç oluşturulmasında öncü olacakları, yeni yaklaşımların geliştirilmesine katkıda bulunacakları varsayılmaktadır. Gelecekteki araştırmalar, epigenetik mekanizmaların gebelik ve doğum sonuçlarını daha iyi anlamak için daha fazla aydınlatıcı olacaktır.

## 3. Alana Katkı

Epigenetik alanındaki gelişmelerin, gebelik ve yenidoğan sağlığına etkilerinin ebeler tarafından bilinmesi, sunulan ebelik bakımının güncellenmesini sağlayarak bakımın kalitesini arttıracaktır. Bu derleme ile epigenetik mekanizmaların güncel bilgiler ışığında anne ve yenidoğan sağlığına olan etkilerini ortaya koymak, ebelerin epigenetik mekanizmalara yönelik bilinçlenmelerini arttırmayı hedefleyerek literatür desteği sağlayacaktır.

### Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdi/aynı yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

### Yazarlık Katkısı

**Fikir/Kavram:** ED, BU; **Tasarım:** ED, BU; **Denetleme:** BU; **Kaynak ve Fon Sağlama:** Yok; **Malzemeler:** Yok; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Yok; **Analiz/Yorum:** ED; **Literatür Taraması:** ED, BU; **Makale Yazımı:** ED, BU; **Eleştirel İnceleme:** ED, BU.

### Kaynaklar

- Burton NO, Greer EL. Multigenerational epigenetic inheritance: Transmitting information across generations. *Semin Cell Dev Biol.* 2022; 127, 121–132. DOI: 10.1016/j.semcdb.2021.08.006.
- Fitz-James MH, Cavalli G. Molecular mechanisms of transgenerational epigenetic inheritance. *Nat Rev Genet.* 2022; 23(6), 325–341. DOI: 10.1038/s41576-021-00438-5.
- Eser BE, Yazgan ÜC, Gürses SA, Aydın M. Diabetes mellitus ve epigenetik mekanizmalar. *Dicle Tıp Dergisi.* 2016; 43 (2), 375-382.
- Bošković A, Rando OJ. Transgenerational epigenetic inheritance. *Annu Rev Genet.* 2018; 52, 21–41. DOI: 10.1146/annurev-genet-120417-031404.
- Lieberman N, Wang SY, Greer EL. Transgenerational epigenetic inheritance: From phenomena to molecular mechanisms. *Curr Opin Neurobiol.* 2019; 59, 189–206. DOI:10.1016/j.conb.2019.09.012.
- Xavier MJ, Roman SD, Aitken RJ, Nixon, B. Transgenerational inheritance: How impacts to the epigenetic and genetic information of parents affect offspring health. *Hum Reprod Update.* 2019; 25(5), 518–540. DOI: 10.1093/humupd/dmz017.
- Dłuski DF, Wolińska E, Skrzypczak M. Epigenetic changes in gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(14), 7649. DOI:10.3390/ijms22147649.
- Arslan S, Yıldırım H. Maternal beslenmenin yavrular üzerine etkileri: Fetal programlama ve epigenetik mekanizmalar. *Bes Diy Derg.* 2021; 49(1), 67–74. DOI:10.33076/2021.BDD.1437.
- Sapienza C, Issa JP. Diet, nutrition, and cancer epigenetics. *Annu Rev Nutr.* 2016; 17(36), 665-81. DOI:10.1146/annurev-nutr-121415-112634.
- Tammen SA, Friso S, Choi SW. Epigenetics: the link between nature and nurture. *Mol Aspects Med.* 2013; 34(4), 753-64. DOI: 10.1016/j.mam.2012.07.018.
- Barua S, Junaid MA. Lifestyle, pregnancy and epigenetic effects. *Epigenomics.* 2015; 7(1), 85–102. DOI: 10.2217/epi.14.71.
- Januar V, Desoye G, Novakovic B, Cvitic S, Saffery R. Epigenetic regulation of human placental function and pregnancy outcome: Considerations for causal inference. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(4 Suppl), S182–S196. DOI:10.1016/j.ajog.2015.07.011.
- Vaiman D. Genes, epigenetics and miRNA regulation in the placenta. *Placenta.* 2017; 52, 127–133. DOI:10.1016/j.placenta.2016.12.026.



14. Durbagula S, Korlimarla A, Ravikumar G, Valiya Parambath S, Kaku SM, Visweswariah AM. Prenatal epigenetic factors are predisposing for neurodevelopmental disorders-considering placenta as a model. *Birth Defects Res.* 2022; 114(20), 1324–1342. DOI: 10.1002/bdr2.2119.
15. Freire BL, Homma TK, Lerario AM, Seo GH, Han H, de Assis Funari MF, et al. High frequency of genetic/epigenetic disorders in short stature children born with very low birth weight. *Am J Med Genet A.* 2022; 188(9), 2599–2604. DOI:10.1002/ajmg.a.62892.
16. Shepherd R, Cheung AS, Pang K, Saffery R, Novakovic B. Sexual dimorphism in innate immunity: The role of sex hormones and epigenetics. *Front Immunol.* 2021; 11, 604000. DOI:10.3389/fimmu.2020.604000.
17. Valencia-Ortega J, Saucedo R, Sánchez-Rodríguez MA, Cruz-Durán JG, Martínez EGR. Epigenetic alterations related to gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(17), 9462. DOI:10.3390/ijms22179462.
18. Kimmel M, Clive M, Gispen F, Guintivano J, Brown T, Cox O, et al. Oxytocin receptor DNA methylation in postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2016; 69, 150–160. DOI:10.1016/j.psyneuen.2016.04.008.
19. Chen Z, Meima ME, Peeters RP, Visser WE. Thyroid hormone transporters in pregnancy and fetal development. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(23), 15113. DOI:10.3390/ijms232315113.
20. Han VX, Patel S, Jones HF, Dale RC. Maternal immune activation and neuroinflammation in human neurodevelopmental disorders. *Nat Rev Neurol.* 2021; 17(9), 564–579. DOI:10.1038/s41582-021-00530-8.
21. Bermick J, Schaller M. Epigenetic regulation of pediatric and neonatal immune responses. *Pediatr Res.* 2022; 91(2), 297–327. DOI:10.1038/s41390-021-01630-3.
22. Franzago M, Fraticelli F, Stuppia L, Vitacolonna E. Nutrigenetics, epigenetics and gestational diabetes: Consequences in mother and child. *Epigenetics.* 2019, 14(3), 215–235. DOI:10.1080/15592294.2019.1582277.
23. Agarwal P, Morriseau TS, Kereliuk SM, Doucette CA, Wicklow BA, Dolinsky VW. Maternal obesity, diabetes during pregnancy and epigenetic mechanisms that influence the developmental origins of cardiometabolic disease in the offspring. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018; 55(2), 71–101. DOI:10.1080/10408363.2017.1422109.
24. Campisano S, La Colla A, Echarte SM, Chisari AN. Interplay between early-life malnutrition, epigenetic modulation of the immune function and liver diseases. *Nutr Res Rev.* 2019; 32(1), 128–145. DOI:10.1017/S0954422418000239.
25. Garcia-Beltran C, Carreras-Badosa G, Bassols J, Malpique R, Plou C, de Zegher F, et al. MicroRNAs in newborns with low birth weight: relation to birth size and body composition. *Pediatr Res.* 2022; 92(3), 829–837. DOI:10.1038/s41390-021-01845-4.
26. Ross KM, Carroll JE, Horvath S, Hobel CJ, Coussons-Read ME, Dunkel Schetter C. Epigenetic age and pregnancy outcomes: GrimAge acceleration is associated with shorter gestational length and lower birthweight. *Clin Epigenetics.* 2020; 12(1), 120. DOI:10.1186/s13148-020-00909-2.
27. Spada E, Calzari L, Corsaro L, Fazio T, Mencarelli M, Di Blasio AM, et al. Epigenome wide association and stochastic epigenetic mutation analysis on cord blood of preterm birth. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(14), 5044. DOI:10.3390/ijms21145044.
28. Knight AK, Smith AK. Epigenetic biomarkers of preterm birth and its risk factors. *Genes (Basel).* 2016; 7(4), 15. DOI:10.3390/genes7040015.
29. Park B, Khanam R, Vinayachandran V, Baqui AH, London SJ, Biswal S. Epigenetic biomarkers and preterm birth. *Environ Epigenet.* 2020 6(1), dvaa005. DOI:10.1093/eep/dvaa005.
30. Fitzgerald E, Boardman JP, Drake AJ. Preterm birth and the risk of neurodevelopmental disorders - Is there a role for epigenetic dysregulation? *Curr Genomics.* 2018; 19(7), 507–521. DOI:10.2174/1389202919666171229144807.
31. Bianchi ME, Restrepo JM. Low birthweight as a risk factor for non-communicable diseases in adults. *Front Med (Lausanne).* 2022; 8, 793990. DOI:10.3389/fmed.2021.793990.
32. Di Costanzo M, De Paulis N, Capra ME, Biasucci G. Nutrition during pregnancy and lactation: Epigenetic effects on infants' immune system in food allergy. *Nutrients.* 2022; 14(9), 1766. DOI:10.3390/nu14091766.
33. Ashraf UM, Hall DL, Rawls AZ, Alexander BT. Epigenetic processes during preeclampsia and effects on fetal development and chronic health. *Clin Sci (Lond).* 2021; 135(19), 2307–2327. DOI:10.1042/CS20190070.
34. Rutten BP, Mill J. Epigenetic mediation of environmental influences in major psychotic disorders. *Schizophr Bull.* 2009; 35(6), 1045–1056. DOI: 10.1093/schbul/sbp104.
35. Waye MMY, Cheng HY. Genetics and epigenetics of autism: A review. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018; 72(4), 228–244. DOI:10.1111/pcn.12606.
36. Osborne L, Clive M, Kimmel M, Gispen F, Guintivano J, Brown T, et al. Replication of epigenetic postpartum depression biomarkers and variation with hormone levels. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology.* 2016; 41(6), 1648–1658. DOI:10.1038/npp.2015.333.
37. Elwood J, Murray E, Bell A, Sinclair M, Kernohan WG, Stockdale JA. A systematic review investigating if genetic or epigenetic markers are associated with postnatal depression. *J Affect Disord.* 2019; 253, 51–62. DOI:10.1016/j.jad.2019.04.059.
38. Luo F, Zhu Z, Du Y, Chen L, Cheng Y. Risk factors for postpartum depression based on genetic and epigenetic interactions. *Mol Neurobiol.* 2023; 60(7), 3979–4003. DOI:10.1007/s12035-023-03313-y.
39. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner M K. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science.* 2005; 308(5727), 1466–1469. DOI:10.1126/science.1108190.
40. Bian Y, Li W, Kremer DM, Sajjakulnukit P, Li S, Crespo J, et al. Cancer SLC43A2 alters T cell methionine metabolism and histone methylation. *Nature.* 2020; 585(7824), 277–282. DOI:10.1038/s41586-020-2682-1.
41. Ramos-Lopez O, Milagro FI, Riezu-Boj JI, Martinez JA. Epigenetic signatures underlying inflammation: An interplay of nutrition, physical activity, metabolic diseases, and environmental factors for personalized nutrition. *Inflamm Res.* 2021; 70(1), 29–49. DOI:10.1007/s00011-020-01425-y.
42. Coker SJ, Smith-Díaz CC, Dyson RM, Vissers MCM, Berry MJ. The epigenetic role of vitamin C in neurodevelopment. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(3), 1208. DOI:10.3390/ijms23031208.
43. Cao R, Xie J, Zhang L. Abnormal methylation caused by folic acid deficiency in neural tube defects. *Open Life Sci.* 2022; 17(1), 1679–1688. DOI:10.1515/biol-2022-0504.
44. Dominguez-Salas P, Moore SE, Baker MS, Bergen AW, Cox SE, Dyer RA, et al. Maternal nutrition at conception modulates DNA methylation of human metastable epialleles. *Nat Commun.* 2014; 5, 3746. DOI:10.1038/ncomms4746.
45. Menezes Y, Elder K, Clement A, Clement P. Folic acid, folinic acid, 5 methyl tetrahydrofolate supplementation for mutations that affect epigenesis through the folate and one-carbon cycles. *Biomolecules.* 2022; 12(2), 197. DOI:10.3390/biom12020197.
46. Ondičová M, Irwin RE, Thursby SJ, Hilman L, Caffrey A, Cassidy T, et al. Folic acid intervention during pregnancy alters DNA methylation, affecting neural target genes through two distinct mechanisms. *Clin Epigenetics.* 2022; 14(1), 63. DOI:10.1186/s13148-022-01282-y.