

## Prenatal Stres Maruziyetinin Nörobiyolojik Etkileri

<sup>1</sup>Elif Polat Çorumlu, <sup>2</sup>Emel Ulupınar

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Disiplinlerarası Sinirbilimleri AD

<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı

\*email: [eulupi@ogu.edu.tr](mailto:eulupi@ogu.edu.tr)

**ÖZET:** Stres vücudun çevreden gelen taleplere karşı adaptasyonunu sağlayan ve hayatta kalabilmek için gerekli olan bir yanıttır. Ancak yaşamın erken evrelerinde maruz kalınan stres, erişkin bireyin büyüme ve gelişimi üzerinde derin etkilere sebep olabilir. Yapılan çalışmalar, gebelik sırasında veya erken yaşam dönemlerindeki stresli deneyimlerin, ruhsal ve zihinsel bozuklukların oluşmasına zemin hazırladığını göstermektedir. Gebelik sürecinde maruz kalınan stres, birkaç farklı mekanizma aracılığıyla fetüsün beyin gelişimi ve davranışları üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır. Bu mekanizmalardan ilki; stresin hipotalamo-pituiter-adrenokortikal (HPA) aksın negatif geribildirim regülasyonunda oluşturduğu bozukluklar ve glukokortikoid düzeylerindeki artıştır. İkincisi; GABAerjik, serotoninerjik ve dopaminerjik yolların aktivitesindeki değişikliklerdir. Üçüncü mekanizma ise; sempatoadrenal sistemdeki aktivite artışına sekonder oluşan değişiklikleri içermektedir. Tüm bu olumsuz etkiler sonuçta fetüsün stres hassasiyetini arttırmakta ve bireysel yatkınlık düzeyleri ile de ilişkili olarak, uzun vadede psikopatolojik süreçlerin gelişimine neden olmaktadır. Stres maruziyetine bağlı olarak meydana gelen fonksiyonel ve anatomik değişikliklerin açığa çıkarılması amacıyla deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar; stresörlerin dozuna, süresine, şiddetine ve zamanlamasına müdahale etmeye imkân vermesi bakımından önemli avantajlar sunmaktadır. Bu derlemede, erken yaşam dönemlerindeki stres maruziyetinin yol açtığı değişikliklere ilişkin deneysel çalışmalardan elde edilen verilerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. Bu değişikliklere yol açan molekül ve mekanizmaların aydınlatılması, koruyucu veya daha etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından yararlı olacaktır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Prenatal Stres, HPA aksı, nöronal gelişim, plastisite

### NEUROBIOLOGICAL EFFECTS OF PRENATAL STRESS EXPOSURE

**ABSTRACT:** Stress is an adaptive response against environmental demands and it is required to survive. However, exposure to early life stress might cause profound effects on the growth and development of an adult individual. Recent studies show that stressful experiences during pregnancy or early life stages might increase the risk of emotional and mental disorders. Exposure to stress during pregnancy causes adverse effects on the development of brain and behaviours of the fetus via several different mechanisms. The first mechanism is the disturbed regulation of hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) axis negative feedback and enhanced glucocorticoid levels. Second one is the alternations in the activity of GABAergic, serotonergic and dopaminergic pathways. The third mechanism consists of the changes occurring secondary to enhanced activity of sympathoadrenergic system. All of these negative effects then increase the fetal sensitivity to stress and, in the long term, cause development of psychopathological processes associated with the susceptibility level of an individual. Animal studies that reveal the functional and anatomical changes occurring due to the stress exposure, offer significant advantages since they allow altering the dose, duration, severity and timing of the stressors. In this review, we aimed to evaluate the data obtained from experimental studies on the early life stress exposure. Elucidation of the molecules and mechanisms causing this process might be beneficial for the development of more effective prevention or treatment strategies.

**KEY WORDS:** Prenatal stress; HPA axis; development; mental health; plasticity

## 1. Giriş

Hamilelik dönemi birçok kadında karmaşık duyguların bir arada yaşandığı duygusal bir dalgalanma dönemidir. Anne adayları bir yandan sevinçli ve heyecanlı bir bekleme yaşarken, bu heyecana doğacak bebeğin sağlığı ve bakımı ile ilgili çeşitli kaygılar da eşlik etmektedir. Bu kaygılarla baş edebilen kadınlar, büyük ölçüde stressiz bir hamilelik dönemi geçirmektedir. Öte yandan sosyo-ekonomik açıdan dezavantajlı, düşük eğitim seviyesi veya işsizlik oranlarının yüksek olduğu ortamlarda yaşayan anne adaylarının maruz kaldığı olumsuz koşullar, fetüs gelişimini negatif yönde etkilemektedir. Esasen, sosyo-ekonomik koşulları daha iyi olan bütün uygar toplumlarda dahi, hamile kadınların farklı nedenlerle strese maruz kalma riski oldukça yüksektir. Stres; depresyon, sel, fırtına, savaş ya da terörizm gibi önlenmesi pek de mümkün olmayan doğal afetlerden kaynaklanabileceği gibi aile içi şiddet, evde ya da işyerindeki olumsuz insan ilişkilerinden de kaynaklanabilir (1). Dahası, hamilelik ile ilişkili cinsiyet hormonlarındaki dramatik dalgalanmalar, duygudurum bozukluklarının prevalansını ve anksiyete semptomlarını arttırmaktadır (2).

Doğası ve kökeni ne olursa olsun, stresli koşullar homeostazis için bir tehdit unsurudur ve organizma da orijinal koşula geri dönmek için çeşitli yapısal, işlevsel ve davranışsal cevaplar oluşturur (3). Ancak ne yazık ki, bu cevaplar gelişmekte olan fetüsün mental ve fiziksel sağlığı üzerinde olumsuz etkilere neden olarak, büyüme hızını, doğum ağırlığını ve baş çevresini azaltırken, erken doğum insidansında artışa neden olur (4). Erken yaşam stresine maruz kalan yavrular üzerinde yapılan çalışmalar, ilerleyen dönemlerde de duygusal problemlerin ve davranış bozukluklarının görülme sıklığının yüksek olduğunu göstermektedir. Bu bozukluklar; entellektüel aktivite ve problem çözme yeteneğinde azalmadan, geciken dil edinimine; düşük IQ skorlarından, anksiyete bozukluğu, hiperaktivite, depresyon, otizm ve şizofreniye yatkınlığa kadar uzanan son derece geniş bir yelpazede görülebilmektedir (5).

Genetik alt yapı, çevresel yetiştirme koşullarındaki farklılıklar ve stresle başa çıkmada görülen bireysel farklılıklar,

yavrularda maternal stresten kaynaklanan etkilerin değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Özellikle retrospektif çalışmalarda, prenatal stres maruziyetinin düzeyi annelerle yapılan görüşmelere veya anketlere verilen cevaplara göre belirlenmektedir. Bu nedenle insanlarda yapılan çalışmalarda, maternal stres düzeyi objektif olarak ölçülememektedir. Oysa deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, sadece genetik ve çevresel faktörler kolayca kontrol edilmekle kalmayıp, stresin süresi ve şiddeti de araştırmacılar tarafından manipüle edilebilmektedir. Bu nedenle, prenatal stresin yavrulardaki gelişimsel ve davranışsal etkileri, en güvenilir şekilde, kemirgen veya primatlarla yapılan deneysel çalışmalarla test edilebilmektedir.

### *Deneysel Hayvan Modelleri*

Maternal stresin etkilerini taklit ederek yavrularda oluşan bozuklukları incelemek amacıyla çok sayıda deneysel paradigma geliştirilmiştir. Bunların çoğunda, hamile fare veya sıçanlar, genellikle gebeliklerinin son haftasında olmak üzere, doğum öncesi dönemde strese maruz bırakılmaktadır. En sık kullanılan modeller; deney hayvanını değişen süre ve sıklıkta hareketsiz bırakma (restraint veya immobilizasyon stresi), yüksek sese (90/95 dB), düşük ısıya, parlak ışığa, elektrik şokuna, uyku ya da yiyecek kısıtlamasına, zorlu yüzdürme veya ağırlı bir uyarana (salin enjeksiyonu gibi) maruz bırakma şeklinde uygulanmaktadır (6,7). Bu stresörler randomize şekilde veya birkaç stresörün kombinasyonu şeklinde uygulanabilmektedir (8). Bu nedenle farklı stres protokollerinin sonuçları karşılaştırılırken metodolojik varyasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır.

### *Stres Yanıtının Oluşması*

Stres protokolünün yapısı ne olursa olsun organizmanın strese yanıtı merkezi ve periferik devreleri aktive ederek, hipotalamo-hipofizer-adrenal korteks (HPA) aksını, limbik sistemi ve otonom sinir sisteminin sempatik bölümünü harekete geçirir (9). Çevreden gelen uyarılar, hipotalamus'un paraventricüler çekir-değinden (PVN) hipofiz portal sistemine kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salgılanmasını kontrol eder.

CRH etkisiyle hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımı artar ve ACTH'a cevap olarak adrenal bezlerden glukokortikoid (CORT) salınımı (insanlarda kortizol, sıçanlarda ise kortikosteron) stimüle olur (Şekil.1). Glukokortikoidler, kan beyin bariyerini kolayca geçer ve yüksek afiniteli glukokortikoid (GR) ile düşük afiniteli mineralokortikoid (MR) reseptörlerine bağlanır (10). MR en yoğun olarak hipokampusta bulunur ve HPA aksının bazal aktivitesini dengeler. Oysa GR beynin frontal ve singulat korteks, hipokampus, amigdalanın bazolateral ve medial çekirdekleri nükleus akumbens ve talamus dâhil olmak üzere birçok bölgesinde bulunur. Bu reseptörler, Stresi takiben artan glukokortikoid yanıtına karşı negatif geri besleme mekanizmalarının oluşmasından sorumludur (11). Kognitif ya da duygusal stres sinyalleri aynı zamanda nükleus santralis amygdaloideum (ACe)'daki CRH sentezleyen nöronları da aktive etmek suretiyle "santral limbik stres devresini" uyarmaktadır. Buradan stria terminalis aracılığı ile PVN'ye projekte olan nöronlar, HPA aksının aktivasyonunu artırır. Amigdala'da bölgesel olarak salgılanan CRH, direk veya indirek yolla entorhinal korteks üzerinden hipokampusta bulunan reseptörlerine bağlanmak suretiyle de stres cevabını tetikler (12).

Strese yanıt olarak sempatik sinir sisteminde meydana gelen aktivasyon sonucunda katekolamin ve norepinefrin salgılanması artar. Norepinefrin, PVN'nin CRH salgılayan nöronlarında uyarıcı bir role sahip iken, katekolaminler de hipokampal kortikosteroid reseptör düzeylerinde değişikliğe neden olarak negatif geri besleme mekanizmasında rol oynarlar (13,14). Tüm bu yolların aktivasyonu sonucunda, hem maternal, hem de fetal dolaşımında artan glukokortikoidler spesifik reseptörlerine bağlandıktan sonra hücre çekirdeğine transloke olurlar ve farklı bağımsız mekanizmalar ile hedef genlerin ekspresyonunu modüle ederler.

#### *Maternal Stresin Gelişmekte Olan HPA Aksı Üzerindeki Etkileri*

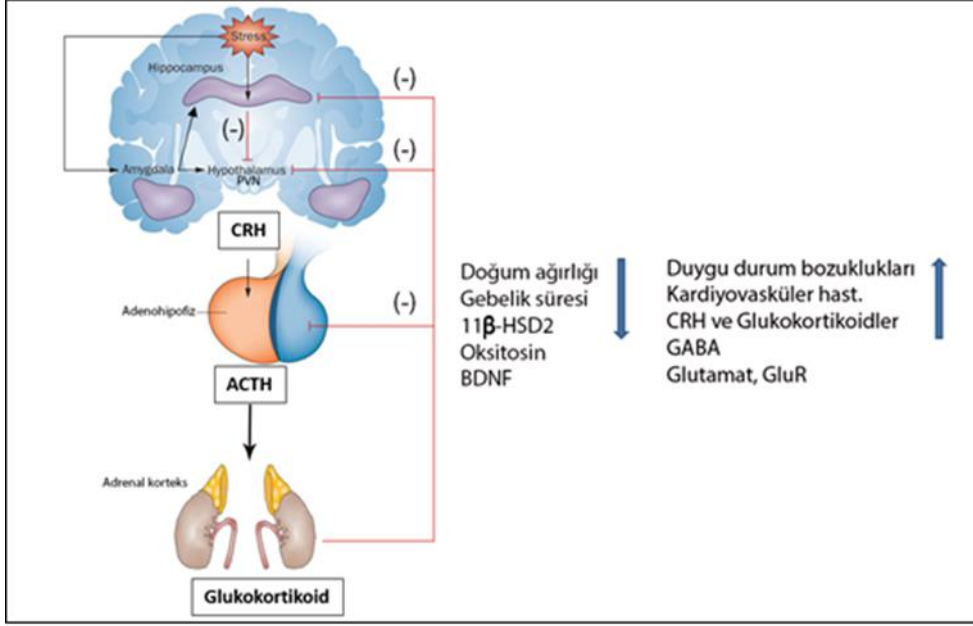
Maternal stres plazmada ACTH,  $\beta$ -endorfin, glukokortikoid ve katekolamin konsantrasyonlarında artışa yol açarak kardiyovasküler ve endokrin değişikliklere neden olur. Annede artan katekolamin

konsantrasyonları, plasental kan damarlarını daraltarak fetal hipoksiye yol açabilir (15). Fetal hipoksi, sempatik sinir sistemi ve diğer nörotransmitter sistemlerini harekete geçirerek yavrunun strese fizyolojik yanıtlarında değişikliklere yol açmaktadır (16).

Normal koşullar altında, plaseenta birçok maternal faktöre karşı yapısal ve biyokimyasal bir bariyer oluşturur. Örneğin, anneden gelen glukokortikoidlerin fetüse erişimi, plasentadan salınan ve kortikosteronu inaktif ürünlere dönüştüren plasental "11 $\beta$ -hidroksistroid dehidrogenaz (11 $\beta$ -HSD)" ekspresyonu nedeniyle düşüktür (17). Ancak, tekrarlayan stres durumunda, plasental 11 $\beta$ -HSD aktivitesi azalarak, fetusa ulaşan maternal kortikosteron düzeyi artış gösterir (18). Bu durumda artmış glukokortikoid maruziyeti, fetüslerin HPA aksındaki negatif geri besleme mekanizmalarını bozarak, hipotalamus ve hipokampusteki GR ve MR yoğunluğunu azaltmaktadır. Yapılan çalışmalar, fetal gelişim esnasında GR ve MR düzeylerindeki programlamanın cinsiyete bağlı farklılıklar sergileyebileceğine ve dişilerin erkeklere kıyasla daha fazla bazal HPA aktivitesine sahip olabileceğine işaret etmektedir (19,20,21). Benzer şekilde CRH salgılayan nöronların gelişimi ve yoğunluğu da cinsiyete ve stres maruziyetinin düzeyine bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Kemirgenlerde nöro-endokrin sistem gelişiminin büyük bir bölümü doğumdan sonraki erken postnatal dönemde gerçekleşmesine rağmen, HPA aksının gelişimi ve strese yanıtı prenatal dönemden itibaren gözlenmektedir. Sıçanlarda, PVN 13 ila 15. embriyonik (E) günler arasında gelişmeye başlamaktadır. Hipokampus, hipotalamus ve hipofizdeki GR mRNA ekspresyonu E13. günden itibaren, hipokampus'deki MR ekspresyonu da E16-17. günden itibaren başlamaktadır (22). E15-17. günler arasında uygulanan maternal stres protokolünün, fetüslerin PVN'sinde CRH mRNA ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (23). Bu günler arasında, günde 3 saat boyunca hareketsiz bırakma stresi, nöronların aksonal uzunluklarında azalmaya ve fetal PVN'deki apoptotik hücrelerin sayısında artışa neden olurken; 30 dakika süren stres maruziyeti, tam tersine, nöronal farklılaşmayı ve aksonal uzunluğu artırıcı bir etkiye sahip olmaktadır. Bir başka çalışmada, E17-21.

günler arasında 30 dakika boyunca uygulanan stres maruziyetinin, dişi fetüs PVN'sinde apoptotik hücre sayısında önemli düzeyde

arttırırken, erkeklerde bir değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir (24).



Şekil.1. Stres ile aktive olan yollar ve buna bağlı olarak meydana gelen değişiklikler

#### Maternal Stresin Gelişmekte Olan Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri

Stres vücudun çevreden gelen taleplere karşı adaptasyonunu sağlayan ve hayatta kalabilmek için geliştirdiği bir yanıtıdır. Bu yanıtın oluşması normal beyin gelişimi için gerekli olmasına rağmen, glukokortikoidlere uzun süreli maruziyet, büyüme ve olgunlaşma süreçlerine zarar verebilmektedir (25). Özellikle de beyin gelişiminin kritik periyodu esnasında, yüksek bölünme hızına ve sinaptik plastisite kapasitesine sahip nöronlar maternal stres hormonlarına karşı daha duyarlıdır. Bu dönemde CRH ve glukokortikoid düzeylerinde meydana gelen değişiklikler, GR ve MR reseptörleri üzerinden fetal HPA aksının programlanmasını etkilemektedir. Bu nedenle erken yaşam stresi, bireylerin ileri evrelerdeki stres yanıtında artışa neden olarak psikopatolojik bozukluklara yatkınlığını artırmaktadır. Örneğin, prenatal stresli yavrular doğumdan sonra annelerinden ayrılma stresine maruz kaldıklarında, HPA aksındaki aktivasyona kontrol gruplarına göre daha fazla direnç göstermektedir (26). Bu yavrularda hipokampus'teki MR/GR ekspresyonundaki düşüş ile orantılı olarak,

plazma glukokortikoid seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmektedir (27).

HPA aksının aktivitesini hem insanlarda hem de hayvanlarda düzenleyen bir diğer önemli hormon da oksitosindir. Santral oksitosin salınımı, HPA aksı yanıtını azaltmak suretiyle stres yanıtında değişikliğe neden olmaktadır. Stres maruziyetinde, hem periferik hem de santral sinir sistemindeki oksitosin seviyesi artış gösterir. Hipokampüsteki oksitosin reseptör ekspresyonunun stres maruziyeti ve glukokortikoid düzeyi ile modüle edildiği belirtilmektedir (28).

Prenatal stresli yavruların bilişsel süreçlerinde, öğrenme ve hafıza kapasitelerinde yaşa bağlı olarak gerilemeler görüldüğü bildirilmiştir (29). Ancak, bu deneysel çalışmalarda, stres maruziyetinin düzeyi ve cinsiyete bağlı farklılıklar nedeniyle öğrenme performansına ilişkin çelişkili sonuçlar gözlenmektedir. Örneğin, uzun süreli stres maruziyetinin Morris su tankı testinde mekânsal öğrenme düzeyini azaltırken (30); hafif düzeydeki stresin öğrenme performansını etkilemediği (31), sadece erkekleri etkilediği (32) ya da öğrenme

performansını artırdığı (33) bildirilmiştir. Farklı davranış testleri (pasif kaçınma, klasik koşullanma, Y lâbirenti veya radyal kol lâbirenti gibi) uygulandığında da prenatal stresli yavruların daha az bilişsel performans gösterdiği tespit edilmiştir (34).

Yapılan çalışmalarda, davranış testlerinde gözlenen öğrenme bozukluklarına hipokampal bölgelerde bir takım yapısal ve işlevsel bozukların da eşlik ettiği de gösterilmiştir. Bu yavrularda hipokampal ağırlığın kontrol gruplarına oranla daha düşük olduğu, gyrus dentatus'da nörogenenezin azaldığı, CA-3 bölgesinde bulunan piramidal nöronların dendritlerindeki dikensi çıkıntı sayısının azaldığı, sinaptik yoğunlukta azalma olduğu ve uzun vadeli potensiyasyonun (LTP) baskılandığı gösterilmiştir (35). LTP'nin baskılanmasına, glutamat transmisyonunda N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptörlerinin NR1 ve NR2B alt birimlerindeki ve AMPA reseptör düzeylerindeki azalmanın zemin hazırladığına işaret edilmektedir (36). Nitekim yakın bir zaman önce Wang ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, özellikle erkek bireylerde azalmış olduğu tespit edilen glutamat reseptör ekspresyonunun depresyona yatkınlığı artırdığı gösterilmiştir (37). Benzer şekilde Adrover ve arkadaşları da prenatal strese maruz kalan sıçanlarda glutamat transmisyonunun bozulduğunu göstermiştir (38).

Stresle indüklenen glutamaterjik transmisyon aktivasyonunun, NMDA reseptörleri üzerinden nitrik oksit (NO) salıverilmesini tetikleyerek nörotoksiteyi arttırdığı düşünülmektedir. Prenatal strese maruz kalan sıçanların serebellumlarında yapılan bir çalışmada, nitrik oksit sentaz enzimi (NOS) düzeyindeki artışın, hafıza sürecinde rol alan uzun vadeli değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (39).

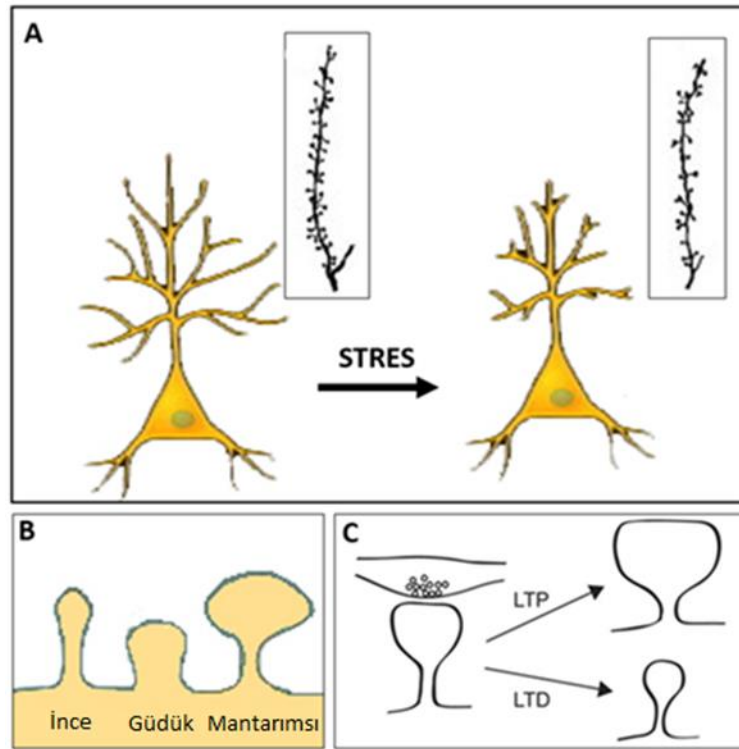
Serebellum beyinde ilk olarak farklılaşmaya başlayan yapılardan biri olmasına rağmen, matürasyonunu en geç tamamlayan yapılardan biridir. Ayrıca toplam beyin hacminin sadece %10'luk bir kısmını oluşturmasına rağmen, merkezi sinir sistemindeki tüm nöronların %50'den fazlasını ihtiva etmektedir (40). Bu nedenle, perinatal dönemdeki olumsuz çevre koşullarına karşı oldukça duyarlıdır. Serebellum üzerinde son yıllarda yapılan

çalışmalar, beynin bu bölümünün duyu, davranış, öğrenme, hafıza ve çeşitli formlardaki yüksek bilişsel işlevlerde de kritik rol oynadığını göstermektedir (41). Prenatal strese maruz kalan sıçan yavrularında yaptığımız stereolojik analizlerde, serebellar korteksin granüler tabakasındaki sinaps/nöron oranlarının ve sinaptofisin ekspresyonunun anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir (42). Ek olarak, uygulanan stres protokolünün, postnatal dönemde gelişimlerine devam eden granüler hücreler üzerinde değil, prenatal dönemde aktif olarak çoğalan Purkinje hücreleri üzerinde daha etkili olduğu bulunmuştur (43). İlginç olarak serebellum, sıçan beyinde CRFR1 ekspresyonunun en belirgin olduğu bölgelerden biridir ve bu ekspresyon erken gelişim dönemlerinden itibaren öncelikle Purkinje hücrelerinde görülmektedir (44). CRH'nin reseptörüne bağlanması Purkinje hücreleri üzerinde depolarize edici bir etkiye sahiptir ve bir dizi nöroprotektif sinyal yollarının aktivasyonuna yol açar (45). Ancak CRF'nin serebellumdaki embriyonik GABAerjik nöronların hayatta kalmalarını artırıcı etkileri, bu nöronlar olumsuz koşullara maruz kaldığı zaman ortaya çıkmaktadır (46). Prenatal stresin medial prefrontal korteks ve hipokampus'da parvalbumin ile işaretlenmiş GABAerjik nöron sayılarını anlamlı düzeyde azalttığı (47), aynı zamanda GABA taşıyıcıları GAT1 seviyesinde de düşüğe neden olduğu bildirilmiştir (48). Strese bağlı olarak GABAerjik nöronlarda ve transmisyonunda meydana gelen değişikliklerin, şizofreni ve otizm gibi gelişimsel bozuklukların etiopatogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak strese bağlı psikopatolojilerin gelişiminde sadece GABA değil, noradrenalin (NA) veya serotonin (5-HT) gibi nörotransmitterler de etkili olabilmektedir (49,50).

Prefrontal korteks ve hipokampus gibi gelişimi postnatal dönemde de devam eden limbik sistem bölgelerinde, stres maruziyeti gibi olumsuz çevre koşulları daha belirgin ve daha kalıcı yapısal değişikliklere yol açmaktadır. Prefrontal korteksde yapılan morfolojik çalışmalarda, gebeliğin farklı dönemlerinde uygulanan stres protokollerinin, piramidal nöronların dallanma özelliklerinde ve dikensi çıkıntı sayılarında cinsiyete bağlı olarak zıt etkilere yol açabildiği gösterilmiştir (51,52). Piramidal nöronların dendritik dalları üzerinde

lokalize olan dikensi çıkıntılarının yapısal özellikleri, içermiş oldukları sinaptik veziküllerin sayıları, sinaptik bağlantılarının kalıcılığı, glutamat reseptörü yoğunlukları ve sinaptik plastisite kapasiteleri ile doğru orantı göstermektedir. Bu nedenle güçlü sinaptik bağlantıları temsil eden mantarimsı tipteki dikensi çıkıntı yoğunluğunun, daha zayıf sinaptik bağlantıları temsil eden ince tipteki dikensi çıkıntı sayısına oranı sinaptik proteinlerin ekspresyon düzeylerini yansıtmaktadır. Nitekim yakın bir zaman önce sonuçlarını yayınlamış olduğumuz bir

çalışmamızda da, perinatal dönem süresince strese maruz bırakılan sıçan yavrularının prefrontal kortikal nöronlarındaki dikensi çıkıntı sayılarında ve tipolojisinde yavruların anksiyete düzeyi ile paralellik gösteren bir azalma olduğu tespit edilmiştir (53). Esasen, fonksiyonel sinapsların göstergelerinden biri olan mantarimsı tipteki dikensi çıkıntılarının sayısı ile postsinaptik membran kalınlığı ve LTP düzeyi arasında pozitif bir korelasyon bulunmakta iken; strese bağlı olarak artan CORT düzeyi ile tam tersine negatif bir korelasyon bulunmaktadır (Şekil 2).



**Şekil 2:** Stres maruziyeti nöronların apikal ve dendritik dallanmalarında ve bu dallar üzerindeki dikensi çıkıntı sayılarında azalmaya neden olmaktadır (A). Strese bağlı olarak dikensi çıkıntı tiplerinde (B) meydana gelen yapısal değişiklikler, sinaptik bağlantı düzeylerindeki değişikliklerle paralellik göstermektedir (C).

Stres maruziyetine bağlı olarak değişiklik gösteren faktörler arasında önemli yere sahip olan bir diğer molekül de BDNF adı verilen beyin-kökenli nörotrofik faktördür. Bu molekül beyinde en fazla miktarda eksprese edilen nörotrofin olup, merkezi ve periferik sinir sistemindeki birçok nöronun hayatta kalımından, farklılaşmasına rol oynamaktadır (54,55). Prenatal strese maruz kalan yetişkin sıçanların prefrontal korteksinde BDNF düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (28). Son yıllarda, BDNF

düzeyindeki azalma, nöronal plastisite bozukluklarına yol açması sebebiyle depresif davranışların etiyopatogenezinde de önemli bir etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Gelişmekte olan beyinde BDNF geninde meydana gelen polimorfik değişimlerin, ileri dönemlerde stres maruziyetine bağlı ortaya çıkan anksiyete benzeri davranışlardan sorumlu olduğu gösterilmiştir (56). Tam tersine zenginleştirilmiş çevre koşullarında büyütülen veya yoğun maternal ilgi ve emzirme davranışı sergileyen annelerin

yavrularında BDNF ekspresyonundaki artışa bağlı olarak, hipokampal NMDA reseptör düzeylerinde, öğrenme ve bellek seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir (57). Bu nedenle, BDNF düzeyini hedef alan terapötik yaklaşımların strese bağlı bozuklukların tedavisinde yeni bir umut olabileceği düşünülmektedir.

## Sonuç

Erken gelişim dönemlerinde maruz kalınan stres, bireylerin ruhsal gelişimlerinde çift etkili bir darbe etkisi göstermektedir. Bunlardan ilki, HPA aksında ve stres hormonlarının salınımında kalıcı bozukluklara yol açmasıdır. Diğerisi ise, bu bozukluklar nedeniyle bireyleri tekrarlayan stres maruziyetlerine ve psikopatolojik bozukluklara karşı daha duyarlı hale getirmesidir.

Psikiyatrik hastalıklar geliştikten sonra, ortaya çıkan bozuklukların tedavisi uzun süreli, bireylerin performanslarını ciddi şekilde düşürebilen ve toplum genelinde düşünüldüğünde oldukça yüksek maliyetli bir sürece sahiptir. Daha da önemlisi, hayatın erken dönemlerinde maruz kalınan olumsuz şartlar ergenlik ve erişkin dönemlerde sigara, alkol ve madde bağımlılığına zemin hazırlamaktadır. Duyarlı bir ruhsal altyapıya sahip olan bireylerin olumsuz koşullara maruziyetinde daha ağır klinik tablolar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle, prenatal stres gibi olumsuz çevre koşullarının etki mekanizmalarının ortaya çıkarılması, uzun

vadede nöropsikiyatrik bozuklukların düzeltilmesine yardımcı olabilecektir.

Beyin gelişimi her ne kadar genetik alt yapı tarafından belirlense de, yavrulardaki gelişimin niteliği gebelikten itibaren etkili olan çevresel koşullar tarafından sürekli modifiye edilmektedir. Bu sebeple, gebelik ve erken çocukluk dönemindeki bakım şartlarının iyileştirilmesi ve anne-çocuk bağının daha etkin bir şekilde kurulması ile olumsuz koşulların etkileri en aza indirilebilir. Böylece, ulusal ekonomiye ve sosyal düzene zarar veren bu tarz bozuklukların maliyeti de mümkün olan en aşağı seviyede tutulabilir.

İlgi ve sevgi ile yetiştirilen çocuklarda beyin emosyonel davranışlarla ilgili bölümleri olumlu yönde gelişirken, istismara maruz kalan çocukların stres sistemlerinde artmış bir duyarlılık ve azalmış bir plastisite kapasitesi mevcuttur. Bu duyarlılıklar ile başa çıkmada veya önlenmesinde stres döngüsünün kontrol altında tutulması kritik bir öneme sahiptir. Son yıllarda büyük bir ivme kazanan epigenetik çalışmalar, olumlu çevre koşullarının stresin zararlı etkilerini silmede etkili olabileceğine dikkat çekmektedir. Tüm bu nedenlerle, anne adaylarının stresten uzak tutulması ve toplumun her kesimi tarafından desteklenmesi, bireysel ve toplumsal ruh sağlığımızın idamesi açısından son derece önemli ve gereklidir.

## KAYNAKLAR

1. Sarkar, N. N. (2008). The impact of intimate partner violence on women's reproductive health and pregnancy outcome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 28(3), 266-271.
2. Marcus, S. M. (2008). Depression during pregnancy: rates, risks and consequences--Motherisk Update 2008. *The Canadian journal of clinical pharmacology= Journal canadien de pharmacologie clinique*, 16(1), e15-22.
3. McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological reviews*, 87(3), 873-904.
4. Evans, J., Heron, J., Patel, R. R., & Wiles, N. (2007). Depressive symptoms during pregnancy and low birth weight at term. *The British Journal of Psychiatry*, 191(1), 84-85.
5. Kinney, D. K., Munir, K. M., Crowley, D. J., & Miller, A. M. (2008). Prenatal stress and risk for autism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(8), 1519-1532.
6. Estanislau, C., & Morato, S. (2005). Prenatal stress produces more behavioral alterations than maternal separation in the elevated plus-maze and in the elevated T-maze. *Behavioural brain research*, 163(1), 70-77.
7. Weinstock, M., Poltyrev, T., Schorer-Apelbaum, D., Men, D., & McCarty, R. (1998). Effect of prenatal stress on plasma corticosterone and catecholamines in response to footshock in rats. *Physiology & behavior*, 64(4), 439-444.
8. Yaka, R., Salomon, S., Matzner, H., & Weinstock, M. (2007). Effect of varied gestational stress on acquisition of spatial

- memory, hippocampal LTP and synaptic proteins in juvenile male rats. *Behavioural brain research*, 179(1), 126-132.
9. Maccari S, Morley-Fletcher S. (2007). Effects of prenatal restraint stress on the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and related behavioural and neurobiological alterations. *Psychoneuroendocrinology*, 32,10-15.
  10. De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev*, 19, 269-301.
  11. Han F, Ozawa H, Matsuda K, Nishi M, Kawata M. (2005). Colocalization of mineralocorticoid receptor and glucocorticoid receptor in the hippocampus and hypothalamus. *Neurosci Res*, 51, 371-81.
  12. Gray TS, Bingaman EW. (1996). The amygdala: corticotropin-releasing factor, steroids, and stress. *Crit Rev Neurobiol*, 10, 155-68.
  13. Herman JP, Cullinan WE. (1997). Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci*, 20, 78-84.
  14. Barbazanges A, Piazza PV, Le Moal M, Maccari S. (1996). Maternal glucocorticoid secretion mediates long-term effects of prenatal stress. *J Neurosci*, 16, 3943-9.
  15. Challis J, Sloboda D, Matthews S, et al. (2000). Fetal hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) development and activation as a determinant of the timing of birth, and of postnatal disease. *Endocr Res*, 26, 489-504.
  16. Young EA, Abelson JL, Cameron OG. (2005). Interaction of brain noradrenergic system and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in man. *Psychoneuroendocrinology*, 30,807-14.
  17. Welberg LA, Seckl JR, Holmes MC. (2000) Inhibition of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase, the foeto-placental barrier to maternal glucocorticoids, permanently programs amygdala GR mRNA expression and anxiety-like behaviour in the offspring. *Eur J Neurosci*, 12, 1047-54.
  18. Mairesse J, Lesage J, Breton C, et al. (2007) Maternal stress alters endocrine function of the foeto-placental unit in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 292, E1526-33.
  19. Maccari S, Darnaudery M, Morley-Fletcher S, Zuena AR, Cinque C, Van Reeth O. (2003) Prenatal stress and long-term consequences: implications of glucocorticoid hormones. *Neurosci Biobehav Rev*, 27, 119-27.
  20. McCormick CM, Smythe JW, Sharma S, Meaney MJ. (1995) Sex-specific effects of prenatal stress on hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress and brain glucocorticoid receptor density in adult rats. *Brain Res Dev Brain Res*, 84,55-61.
  21. Owen, D., Andrews, M. H., & Matthews, S. G. (2005). RETRACTED: Maternal adversity, glucocorticoids and programming of neuroendocrine function and behaviour. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(2), 209-226.
  22. Diaz R, Brown RW, Seckl JR. (1998) Distinct ontogeny of glucocorticoid and mineralocorticoid receptor and 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase types I and II mRNAs in the fetal rat brain suggest a complex control of glucocorticoid actions. *J Neurosci*, 18, 2570-80.
  23. Fujioka T, Sakata Y, Yamaguchi K, Shibasaki T, Kato H, Nakamura S. (1999) The effects of prenatal stress on the development of hypothalamic paraventricular neurons in fetal rats. *Neuroscience*, 92, 1079-88.
  24. Tobe I, Ishida Y, Tanaka M, Endoh H, Fujioka T, Nakamura S. (2005) Effects of repeated maternal stress on Fos expression in the hypothalamic paraventricular nucleus of fetal rats. *Neuroscience*, 134, 387-95.
  25. Matthews SG. (2000) Antenatal glucocorticoids and programming of the developing CNS. *CNS Pediatr Res*, 47, 291-300.
  26. Meaney, M. J., Bhatnagar, S., Diorio, J., Larocque, S., Francis, D., O'Donnell, D., & Viau, V. (1993). Molecular basis for the development of individual differences in the hypothalamic-pituitary-adrenal stress response. *Cellular and molecular neurobiology*, 13(4), 321-347.
  27. Kapoor, A., & Matthews, S. G. (2008). Prenatal stress modifies behavior and hypothalamic-pituitary-adrenal function in female guinea pig offspring: effects of timing of prenatal stress and stage of reproductive cycle. *Endocrinology*, 149(12), 6406-6415.
  28. Liberzon, I., & Young, E. A. (1997). Effects of stress and glucocorticoids on CNS oxytocin receptor binding. *Psychoneuroendocrinology*, 22(6), 411-422.
  29. Yang J, Han H, Cao J, Li L, Xu L. (2006). Prenatal stress modifies hippocampal synaptic plasticity and spatial learning in young rat offspring. *Hippocampus*, 16, 431-6.
  30. Son GH, Geum D, Chung S, et al. (2006). Maternal stress produces learning deficits associated with impairment of NMDA receptor-mediated synaptic plasticity. *J Neurosci*, 26, 3309-18.
  31. Weller, A., Glaubman, H., Yehuda, S., Caspy, T., & Ben-Uria, Y. (1988). Acute and repeated gestational stress affect offspring learning and activity in rats. *Physiology & behavior*, 43(2), 139-143.



32. Szuran, T. F., Pliška, V., Pokorny, J., & Welzl, H. (2000). Prenatal stress in rats: effects on plasma corticosterone, hippocampal glucocorticoid receptors, and maze performance. *Physiology & behavior*, 71(3), 353-362.
33. Cannizzaro, C., Plescia, F., Martire, M., Gagliano, M., Cannizzaro, G., Mantia, G., & Cannizzaro, E. (2006). Single, intense prenatal stress decreases emotionality and enhances learning performance in the adolescent rat offspring: interaction with a brief, daily maternal separation. *Behavioural brain research*, 169(1), 128-136.
34. Gué, M., Bravard, A., Meunier, J., Veyrier, R., Gaillet, S., Recasens, M., & Maurice, T. (2004). Sex differences in learning deficits induced by prenatal stress in juvenile rats. *Behavioural brain research*, 150(1), 149-157.
35. Ishiwata, H., Shiga, T., & Okado, N. (2005). Selective serotonin reuptake inhibitor treatment of early postnatal mice reverses their prenatal stress-induced brain dysfunction. *Neuroscience*, 133(4), 893-901.
36. Son, G. H., Geum, D., Chung, S., Kim, E. J., Jo, J. H., Kim, C. M., & Lee, C. J. (2006). Maternal stress produces learning deficits associated with impairment of NMDA receptor-mediated synaptic plasticity. *The Journal of neuroscience*, 26(12), 3309-3318.
37. Wang, Y., Ma, Y., Hu, J., Cheng, W., Jiang, H., Zhang, X., & Li, X. (2015). Prenatal chronic mild stress induces depression-like behavior and sex-specific changes in regional glutamate receptor expression patterns in adult rats. *Neuroscience*, 301, 363-374.
38. Adrover, E., Pallarés, M. E., Baier, C. J., Monteleone, M. C., Giuliani, F. A., Waagepetersen, H. S., Antonelli, M. C. (2015). Glutamate neurotransmission is affected in prenatally stressed offspring. *Neurochemistry international*, 88, 73-87.
39. Maur, D. G., Romero, C. B., Burdet, B., Palumbo, M. L., & Zorrilla-Zubilete, M. A. (2012). Prenatal stress induces alterations in cerebellar nitric oxide that are correlated with deficits in spatial memory in rat's offspring. *Neurochemistry international*, 61(8), 1294-1301.
40. Rapoport, J. L., & Gogtay, N. (2008). Brain neuroplasticity in healthy, hyperactive and psychotic children: insights from neuroimaging. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 181-197.
41. Steinlin, M. (2008). Cerebellar disorders in childhood: cognitive problems. *The Cerebellum*, 7(4), 607-610.
42. Ulupinar, E., & Yucel, F. (2005). Prenatal stress reduces interneuronal connectivity in the rat cerebellar granular layer. *Neurotoxicology and teratology*, 27(3), 475-484.
43. Ulupinar, E., Yucel, F., & Ortug, G. (2006). The effects of prenatal stress on the Purkinje cell neurogenesis. *Neurotoxicology and teratology*, 28(1), 86-94.
44. Potter, E., Sutton, S., Donaldson, C., Chen, R., Perrin, M., Lewis, K., & Vale, W. (1994). Distribution of corticotropin-releasing factor receptor mRNA expression in the rat brain and pituitary. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(19), 8777-8781.
45. De Souza, E. B. (1995). Corticotropin-releasing factor receptors: physiology, pharmacology, biochemistry and role in central nervous system and immune disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 20(8), 789-819.
46. Madtes, P., Lee, K. H., King, J. S., & Burry, R. W. (2004). Corticotropin releasing factor enhances survival of cultured GABAergic cerebellar neurons after exposure to a neurotoxin. *Developmental brain research*, 151(1), 119-128.
47. Giovanoli, S., Weber, L., & Meyer, U. (2014). Single and combined effects of prenatal immune activation and peripubertal stress on parvalbumin and reelin expression in the hippocampal formation. *Brain, behavior, and immunity*, 40, 48-54.
48. Silberman, D. M., Acosta, G. B., & Zubilete, M. A. Z. (2016). Long-term effects of early life stress exposure: Role of epigenetic mechanisms. *Pharmacological Research*.
49. Barros, V. G., Berger, M. A., Martijena, I. D., Sarchi, M. I., Pérez, A. A., Molina, V. A., Antonelli, M. C. (2004). Early adoption modifies the effects of prenatal stress on dopamine and glutamate receptors in adult rat brain. *Journal of neuroscience research*, 76(4), 488-496.
50. Huppertz-Kessler, C. J., Poeschl, J., Hertel, R., Unsicker, K., & Schenkel, J. (2012). Effects of a new postnatal stress model on monoaminergic neurotransmitters in rat brains. *Brain and Development*, 34(4), 274-279.
51. Michelsen, K. A., van den Hove, D. L., Schmitz, C., Segers, O., Prickaerts, J., & Steinbusch, H. W. (2007). Prenatal stress and subsequent exposure to chronic mild stress influence dendritic spine density and morphology in the rat medial prefrontal cortex. *BMC neuroscience*, 8(1), 1.
52. Mychasiuk, R., Gibb, R., & Kolb, B. (2011). Prenatal bystander stress induces neuroanatomical changes in the prefrontal cortex and hippocampus of developing rat offspring. *Brain research*, 1412, 55-62.

53. Soztutar, E., Colak, E., & Ulupinar, E. (2016). Gender-and anxiety level-dependent effects of perinatal stress exposure on medial prefrontal cortex. *Experimental neurology*, 275, 274-284.
54. Binder, Devin K., and Helen E. Scharfman. "Mini review." *Growth factors* 22.3 (2004): 123-131.
55. Bibel, M., & Barde, Y. A. (2000). Neurotrophins: key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system. *Genes & development*, 14(23), 2919-2937.
56. Chen, Z. Y., Jing, D., Bath, K. G., Ieraci, A., Khan, T., Siao, C. J., & Hempstead, B. L. (2006). Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science*, 314(5796), 140-143.
57. Liu, D., Diorio, J., Day, J. C., Francis, D. D., & Meaney, M. J. (2000). Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats. *Nature neuroscience*, 3(8), 799-806.

