

Fetal büyümeye etki eden maternal faktörler

Kadir Desdicioğlu, M. Ali Malas

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD. Isparta

Özet

Gebelikte, maternal yaş, beslenme, obezite ve stres gibi maternal faktörlerin fetal büyümeye negatif etkilerinin olabileceği belirtilmektedir. Çalışmamızda bu maternal faktörlerin fetal büyüme üzerine etkileri ile ilgili literatürler gözden geçirildi. Maternal faktörlerin gebelikte değişen fetomaternal fizyoloji sonucunda annenin sağlığı ile birlikte fetusun sağlık durumunu da etkileyebileceği belirtilmektedir. Maternal faktörlerin, düşük doğum ağırlığı, intrauterin büyüme geriliği, spontan abortus ve fetal mortalite ile olan ilişkileri bildirilmiştir. Ayrıca maternal faktörler nöral tüp defekti, yarı damak ve dudak, kardiovasküler sistem, santral sinir sistemi, solunum sistemi ve üriner sistem defektleri gibi değişik doğum defektleriyle ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle maternal faktörlerin fetus üzerindeki etkilerinin araştırılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Fetus, fetal büyüme, maternal faktörler

Abstract

The effective maternal factors for the fetal development

It is stated that maternal factors such as maternal age, nutrition, obesity, and stress may have negative effects on fetal development in pregnancy. In this study, existing literature related to effects of maternal factors on fetal development has been reviewed. It is stated that maternal factors may effect mother's, as well as fetus', health as a result of changing fetomaternal physiology in pregnancy. Relationships between maternal factors and low birth weight, intrauterine growth retardation, and spontaneous abortus were reported. On the other hand, maternal factors also associated with different kind of birth defect such as neural tube defects, oral cleft, cardiovascular, central neural, respiratory, and urinary system defects. Therefore further research is needed on effects of maternal factors on fetus.

Key words: Fetus, fetal development, maternal factors

Giriş

Üçüncü ayın başından doğuma kadar olan, bedenin hızlı büyümesi, doku ve organların olgunlaşması ile karakterize döneme fetal dönem denir (1). Ayrıca fetal büyüme, fetusun anatomik ölçülerinin zamanla değişimi olarak da tanımlanmaktadır. Fetal büyüme, başta gebelik haftası olmak üzere biparyetal çap (BPD), baş-kıç mesafesi (CRL), baş çevresi (HC), karın çevresi (AC) ve femur uzunluğu (FL) gibi parametrelerle değerlendirilir. Fetal büyüme, genetik, fetusa olan kan akımı ve bu yolla sağlanan besinler, çevresel, maternal ve plasental faktörler gibi birçok faktörün etkisi altındadır (2). Çalışmamızda maternal faktörler olan anne yaşı, kilosu, beslenmesi, zararlı alışkanlıkları, ilaç kullanması, stres ve anksiyetesi, perinatal enfeksiyonları, hastalıkları, travma geçirmesi ve egzersiz gibi faktörlerle ilgili yapılan çalışmalarını araştırdık ve fetal gelişime olan etkilerini inceledik.

Yazışma Adresi: Arş. Gör. Dr. Kadir Desdicioğlu
S. D. Ü. Tıp Fakültesi Anatomi AD. 32260 / İSPARTA
Tel: 0 246 211 3302 Fax: 0 246 2371165
E-mail: kdesdici@yahoo.com

1- Annenin Yaşı

Hem perinatal morbidite ve mortalite hem de maternal morbidite ve mortalite 20-29 yaşlar arasında en azdır. Adölesan gebeliklerde (19 yaş ve altı) düşük doğum ağırlığı (LBW), çok düşük doğum ağırlığı (VLBW), erken preterm eylem, anemi, intrauterin gelişme geriliği (IUGR) artarken, ileri yaştaki (35 yaş) gebeliklerde ise LBW, 4000 gr üzeri bebek, ölü doğum hızı ve perinatal mortalite de artış vardır (3,4). Ayrıca yaşlı gebelerin bebeklerinde, gebelik yaşına göre büyük (LGA) olma, ikiz gebelik ve kromozom anomalisi olan bebek doğurma sıklığında artış olduğu bildirilmektedir (5). Araştırmacılar, maternal yaş ve preterm doğum arasındaki ilişkinin 20-24 yaşlar arasında en az olduğunu, 15 yaştan küçük gebeliklerde ve diğer yaş gruplarında ise fark olmadığını açıklamışlardır (6). Ayrıca maternal yaş ve paritenin yenidoğanlarda kilo üzerinde de etkili olabileceğini çalışmalarında belirtmektedirler (7).

2- Annenin Kilosu

Body mass indeksi (vücut kitle indeksi) normal (BMI=19.8-26.0) olan gebelerin, gebelikte almaları gereken kilo 11.5-16 kg arası olarak kaynaklarda bildirilmektedir (8). İri bebek (4000 gr üzeri) doğumunda anneye ait faktörler incelendiğinde, annenin boy ve kilosunun fazla, gebelik süresinin uzun, sigara kullanmayan, 10 yıl ve daha fazla eğitim almış anneler oldukları çalışmalarda gözlenmiştir (9). Çalışmalar maternal body mass indeksinin (BMI>29) fazla olmasının makrozomik bebek doğurmada tek başına risk faktörü olabileceğini göstermektedir (10). Yapılan çalışmalar sonucunda gebeler, gebelik öncesi ve gebelikte kilo alımına göre; fazla kilolu ve fazla kilo alanlar, düşük kilolu ve fazla kilo alanlar, fazla kilolu ve az kilo alanlar, düşük kilolu ve az kilo alanlar olmak üzere dört grupta sınıflandırılmıştır. Ayrıca 33. haftadan sonra alınan maternal kilonun fetal gelişime en etkili olduğu bildirilmiştir (11). Ayrıca gebeliğin başındaki ve sonundaki maternal obesite, gebelikte 20 kg'den fazla kilo alınması gebelikte hipertansiyon riskini arttırmakta ve buna bağlı olarak sezeryan ile doğum ve prematüre doğum riskini arttırmaktadır (12). Yapılan çalışmalar, BMI<25 olan gebelerin çocukları, BMI>25 olan gebelerin çocuklarından ve az kilo alan gebelerin çocukları, fazla kilo alan gebelerin çocuklarından küçük olduğunu göstermektedir (13).

3-Annenin Beslenmesi

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, açlık, fazla fiziksel aktivite ve psikososyal stresin preterm doğum ve LBW'ye neden olabileceğini göstermektedir (14). Kilo percentili %10'un altında olan bebekler IUGR olarak değerlendirilmekte ve IUGR de tip 1 ve 2 olarak sınıflandırılmaktadır. IUGR'li bebeklerin %77'si tip 1 grubuna dahil edilmektedir (15,16). Ayrıca IUGR'nin doğumdan sonra hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, diabetes mellitus ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi hastalıklara neden olabileceği çalışmalarda bildirilmektedir (17). Gebe ratlarda demir (Fe) eksikliğinin plasental sitokin salınımı ve fetal gelişim üzerine olan etkileri çalışılmış. Çalışmalar sonucunda fetuslar daha küçük ve plasental ağırlık oranları daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca trofoblastik dev hücrelerde leptin seviyeleri yüksek bulunurken, leptin reseptörlerinin değişiklik göstermediği tespit edilmiştir. Bu da gösteriyor ki, Fe eksikliği sadece Fe metabolizmasını etkilemekle kalmaz, ayrıca fetal büyüme ve gelişmeyi düzenleyen plasental sitokinleri de etkileyebilmektedir (18).

Gebelik ve laktasyon döneminde uygulanan protein kısıtlaması ile ilgili çalışma sonucunda ise, testesteron ve LH düzeylerinde, fertilité oranında ve testis ağırlığında azalma, testiküler inişte gecikme tespit edilmiştir (19). Ayrıca gebelikteki folik asit eksikliğinin nöral tüp defektine yol açacağı çalışmalarda belirtilmektedir (3).

4-Annenin zararlı alışkanlıkları

a. Annenin sigara kullanması

Gebelik döneminde sigara içen annelerin bebeklerinde erken doğum, SGA, doğum sonu infantil kolik ve ilk yedi yılda astım riskinin arttığı çalışmalarda bildirilmektedir (20-23). Gebelikte içilen sigara, özellikle bebeklerde baş çevresinde azalmaya, LBW'ye, IUGR'ye, spontan düşüklere, ventriküler septal defekt (VSD) ve orofasial yarıklar gibi doğumsal anomalilere neden olmaktadır (24-30). İkiz gebeliklerde ise, sigara gebelik süresini kısaltmakta ve erken doğuma neden olmaktadır (31). Pasif sigara içici annelerde ise, fetuslar LBW ile ilişkili bulunmuştur (32). Sigara dumanı sonucu oluşan kronik hipoksinin, kemik matriks sentezini ve plasental sentezi baskıladığı, fetal ratlarda yapılan çalışmalar sonucunda gösterilmiştir (33,34). Ayrıca sigara dumanına maruz kalan rat fetuslarının kalp, akciğer ve karaciğer dokusunda, oksidatif stres artışı gösteren 8OHdG 3 yüksek bulunmuştur (35). Maternal sigara içimi erkek fetuslarda %8.2 kilo azlığına ve %12 daha az subskapular yağ birikimine neden olabilmektedir (36).

b. Annenin alkol kullanması

Gebelik döneminde kronik alkol alımı, bir dizi doğumsal anomalileri de içeren ve en önemli mental retardasyon nedeni olan fetal alkol sendromuna (FAS) neden olabilmektedir (37). ABD Alkolizm Araştırma Derneğine göre FAS kriterleri:

1- İntrauterin ve/veya postnatal gelişme geriliği: Vücut ağırlığı, boy ve baş çevresinin %10 percentilin altında olması.

2-Kraniofasial anomaliler:

a. Baş çevresinin %3 percentilin altında olması
b. Mikroftalmi veya kısa palpebral fissürler
c. Az gelişmiş filtrum ve maxillanın düzleşmesi
3-MSS problemleri: Nörolojik bozukluklar ve gelişmede geriliktir (37).

Konsepsiyondan önce alkol alan anne fetuslarının gelişimsel olarak etkileneceği ve ağırlıklarının az olacağı çalışmalarda belirtilmektedir (38). Ayrıca gebelikte alkol alımına bağlı olarak iskelet ve eklem

problemleri, kardiyak anomaliler (VSD), inmemiş testis, yarık damak ve dudak gibi anomaliler görülebilmektedir (37).

c. Annenin kafein, kokain, opiat ve benzeri maddeleri kullanması

Kafein içeren içecekler gebelikte sıklıkla kullanılmaktadır. Kafeinin LBW'ye yol açtığına dair veriler çalışmalarda bildirilmektedir. Çalışmalar sonucunda gebelikte kafein kullanımı %75 oranında saptanmış ve az kullananlarda (1-150mg/gün) LBW yapma riski %1.4, orta derecede kullananlarda (151-300mg/gün) %2.3 ve yüksek oranda kullananlarda (301mg/gün üstü) %4.6 olarak hesaplanmıştır (37). Kokain kullanan annelerin çocuklarında kardiyovasküler anomaliler (aritmisi, aort rüptürü), üriner sistem anomalileri, IUGR, LBW, spontan düşük ve erken doğum gibi problemlerin olabileceği çalışmalarda bildirilmektedir (37,39-41). Opiat (morfin ve kodein) gibi maddeler gebelikte kullanıldıkları zaman fetusta IUGR, erken doğum, küçük baş çevresi, fetal ölüm ve çoğul gebelik gibi sorunlara yol açmaktadırlar (37).

5-Anninin Gebelikte Kullandığı İlaçlar

Ortalama olarak gebelerin %65-75'i gebelikte 3-10 adet ilaç kullanmaktadır. Genellikle ilaçlar kısa süreli ve 3. trimesterde alınmaktadır (42). Çalışmamızda özellikle çok kullanılan ilaçları değerlendirdik.

Gebelikte malign hastalıklar %0.1 oranında görülmektedir (42). Tedavide kullanılan kemoterapötiklere bağlı olarak gelişme geriliği, yarık dudak ve damak, göz ve kardiyovasküler sisteme ait anomaliler görülebilmektedir (42).

Gebelikte hormon (androjen, danazol, progesteron, kortikosteroid) kullanımına bağlı olarak değişik sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Kortikosteroidlerin insan çalışmalarında yararları gösterilmiş olmakla birlikte hayvanlarda kullanımında birçok toksik etkileri belirlenmiştir. Bu toksik etkiler; fetal baş çevresinde küçülme, fetal adrenal ağırlıkta azalma, fetal karaciğer ağırlığında artış ve fetal timus ağırlığında azalma gibi komplikasyonlardır (40,43). İntrauterin olarak dietilstilbestrole (DES) maruz kalan erkek çocuklarında epididimal kist, hipotropik testis ve semen değişiklikleri gibi sorunlar gözlenmiştir (42,44,45). DES'e maruz kalan kız çocuklarında ise, T- şekilli uterus, vaginal adenozis ve berrak hücreli karsinom bildirilmiştir (40,42).

Ortalama 100 ile 250 gebelikte bir annenin epileptik olması söz konusu olduğu için, gebelikte

antikonvülzanların kullanımına bağlı olarak bazı sorunlar ortaya çıkmaktadır (42). Valproik asit nöral tüp defektine, difenilhidantoin ise %10 oranında hidantoin sendromuna neden olmaktadır (42). Fenobarbital düşük dozlarda öğrenme ve dikkat odaklanmasını, yüksek dozlarda ise uyku ve reseptör homeostazisinde nöronal fonksiyonu etkilemektedir (46-49).

Antibiyotikler gebelikte sık kullanılan ilaçlardır. Antibakteriyel olan tetrasiklin plasentayı geçer ama fetusta birikir. Dişlerde renk bozukluğu yapar (42). Sülfonamid ise gebelikten önce kullanılırsa sarılık, hemolitik anemi ve kernikterusa neden olabilir (50). Antikoagülan olarak kullanılan warfarin gebelikte kullanılırsa, nazal hpoplazi, oftalmoljik anomaliler, hidrosefali, mikrosefali, yarık dudak ve damak gibi fetal warfarin sendromuna neden olabilir (42,43,51). Analjezikler gebeliğin geç dönemlerinde kullanılırsa duktus arteriozusun erken kapanmasına ve neonatal dönemde pulmoner hipertansiyona neden olabilmektedirler (42).

6- Annenin Stres ve Anksiyetesi

Gebelikteki maternal stres ve sosyoekonomik faktörler fetal gelişimi olumsuz etkileyerek erken doğuma neden olmakta ve fetal malformasyon oranını artırmaktadır (52-54). Maternal stres ve anksiyetenin fetal hareketleri artırdığı ve fetal kalp hızında variabilite değişikliği yaptığı çalışmalarda bildirilmektedir (55,56). Ayrıca ağırlı uyaranla strese maruz kalmış rat fetuslarının hipokampus hücrelerinde proliferasyon olduğu çalışmalarda gözlenmiştir (57). Yapılan çalışmalarda, psikososyal stresin erken doğum ve düşük doğum kilolu bebek doğurmada risk faktörü olduğunu ve bebeğin en çok 15. embriyonal gün ile doğum arası zamanda etkilendiğini çalışmacılar ifade etmişlerdir (58,59).

7-Anninin Perinatal Enfeksiyonları

a.Rubella

Gebeliğin ilk 12 haftasında enfeksiyon geçirilmesi konjenital rubella sendromuna ve %80-90 oranında konjenital anomalilere neden olmaktadır. Konjenital anomali olarak VSD, atrial septal defekt (ASD), patent duktus arteriozus (PDA), katarakt, retinopati, mental retardasyon ve hipogammaglobülinemi görülebilmektedir (60,61).

b.Cytomegalovirüs (CMV)

Down sendromundan sonra en yaygın mental retardasyon nedenidir. Enfeksiyon %30-40 oranında fetusu etkilemekte ve %5-7 oranında semptomatik

seyretmektedir. Ayrıca enfeksiyon IUGR, sarılık, hepatosplenomegali, koryoretinit ve intrakranial kalsifikasyon gibi komplikasyonlara neden olmakta ve %20 oranında mortaliteye sebebiyet vermektedir (60).

c. Herpes Simplex Virüs (HSV)

Enfeksiyon HSV1 ve HSV2 tarafından oluşturulmaktadır. Virüs doğum yolundan bulaştığı için doğuma yakın dönemde önemlidir. Primer enfeksiyon durumunda virüs bulaşma ihtimali %41'dir (60-62).

d. Varicella Zoster

Primer su çiçeği enfeksiyonudur. Fetal varicella sendromu (FVS) 20. haftadan önce enfekte olan fetusların %1 kadarında görülür. Enfeksiyona bağlı olarak skatrisyel deri lezyonları, göz defektleri, mikrosefali ve nörolojik anomaliler görülebilmektedir (60-62).

e. Parvovirüs B19

Eritema enfeksiyozum denilen enfeksiyona yol açar. Enfeksiyon %30-40 oranında subklinikdir. Fetal dönemde fetal hidrops, fetal anemi ve myokardite neden olabilir. 13-20. haftalar arasında enfeksiyon geçirenlerde fetal mortalite en siktir (60-62).

f. Hepatitler

Akut HBV enfeksiyonuna gebeliklerin %0.1'inde rastlanmaktadır (62). Türkiye'de HBV seropozitifliği %25 dolaylarındayken, gebe popülasyonda %6.9 oranında pozitifdir (60,62). Gebelikte geçirilen akut viral hepatit fetus için risk oluşturmaz ama yenidoğan açısından risk ise nadiren akut hepatit gelişmesi ve virüsün kronik taşıyıcısı olmasıdır (60,62). Hepatit C virüsü anneden fetusa geçebilir ama fetusa geçişin boyutu ve fetusun olası riskleri konusunda yeterli bilgi mevcut değildir (62).

Hepatit A enfeksiyonunun gebelikteki seyri, gebelik dışı dönemden farklı değildir. Fetusa geçiş viremi döneminin kısa olması ve taşıyıcılığın olmaması nedeniyle nadirdir (62).

g. Human Immundeficiency Virüs (HIV)

Annenen fetusa geçiş transplasental ve vertikal olmaktadır (60,62). Fetal enfeksiyon anomali ve sendroma yol açmaz ama %15-35 oranında yenidoğanda akkiz enfeksiyon oluşturabilir (60). Yenidoğan açısından başlıca sorun enfeksiyonun oluşması ve hızlı seyir izlemesidir (62).

h. Toxoplazma

Maternal enfeksiyon geçirenlerin az bir kısmında fetal enfeksiyon oluşsa da, enfeksiyon ciddi konjenital anomalilere neden olmaktadır. Anomalilerden en sık ventrikülomegali görülürken, ayrıca hidrosefali, intrakranial kalsifikasyon, hepatomegali ve plasental kalınlaşma gibi anomaliler görülebilmektedir (60-62).

1. Syphilis

Fetal enfeksiyon, primer maternal enfeksiyonda %90 iken, sekonder ve latent enfeksiyonda %10 oranındadır. Enfeksiyon %25 fetal ölüm ve erken doğuma, %50 oranında da IUGR'ye neden olmaktadır. Ayrıca enfeksiyona bağlı olarak fetal hidrops, fetal hepatomegali ve polihidramnios gelişebilmektedir (60,62).

i. Listeria

Genelde maternal enfeksiyon yiyeceklerle alınır. Enfeksiyon asemptomatik olup diare, grip ve ateş benzeri tablo ile seyreder. Erken dönemde abortus, geç dönemde ise multipl organ yetmezliği ile yenidoğan ölümüne neden olabilir (60-62).

j. Grup B Streptococcus

B grubu streptococlar gebelerin %15-40'ında vagina ve rektumunda bulunmaktadır. Doğum anında %43-70 oranında vertikal geçiş olmakta ve yenidoğanların %1-2'sinde neonatal sepsis ortaya çıkmaktadır. Septisemi bulgularıyla beraber solunum zorluğu, letarji, taşikardi, beslenme problemleri ve şok tablosu gibi problemler ortaya çıkabilmektedir. Miadında doğanlarda mortalite %2-8 iken, 37. gebelik haftasından önce doğanlarda mortalite %25-30 dolaylarındadır (62).

8- Annenin Hastalıkları

a. Annenin Hipertansif Hastalıkları

aa. Kronik Hipertansiyon

Kronik hipertansiyon, özellikle SGA ve preterm doğumlarda perinatal mortalitenin artması ile ilişkili bulunmuştur. Kronik hipertansiyonlu gebelerde SGA bebek doğurma oranı normal popülasyona göre artmış iken preterm doğum ve perinatal mortalite oranlarında fark görülmemiştir (63). Bilindiği gibi IUGR hipertansif hastalıklarla ilişkilidir. Hipertansif hastalığı olan gebelerin çocuklarında IUGR oranı çalışmalar sonucunda %45.4 olarak bulunmuştur (64). Çalışmalarda hipertansif ve normotansif olan anne bebekleri iki yıl boyunca nörolojik yönden izlenmiş

ve hipertansif anne bebeklerinin daha az kilolu olduğu ve bebeklerde serebral palsinin gelişmediği, normotansif anne bebeklerinde ise beş tane serebral palsy vakası gözlenmiştir (n:107). Bu sonuç da hipertansiyonun serebral palsy yönünden koruyucu olduğunu göstermektedir (65). Ayrıca bir başka çalışmada hipertansif ve diyabetik gebelerde fetal akciğer maturasyon testleri karşılaştırılmış ve testler sonucunda fark görülmemiştir (66).

bb.Preeklampsi-Eklampsi

Preeklampsi, ödem, hipertansiyon ve proteinüri triadından oluşan bir hastalıktır. Triada konvülsiyonun eklenmesi ile eklampsi tablosu oluşur. Preeklampside fetoplasental alanda PGI₂/TxA₂ oranı bozulmakta ve nitrik oksit (NO) salınımında azalma olmaktadır (67). Buna bağlı olarak fetoplasental perfüzyon bozulduğu için IUGR gelişmekte, kronik hipoksi ve perinatal ölüm meydana gelmektedir (67,68). Yapılan çalışmalar sonucu preeklampsi ve eklampsi olan gebelerin çocuklarında LBW, VLBW, SGA, nekrotizan enterokolit ve polisitemi sıklığı fazla bulunmuştur (69). Eğer preeklampsi sigara içimi ile birlikte olursa bebeklerde gelişme geriliği ve %5 oranında da kilo düşüklüğü görülebilmektedir (70).

b. Annenin Kronik Hastalıkları

aa.Diabetes Mellitus

Diabet konjenital anomaliye neden olan en önemli maternal hastalıktır. Konjenital anomali oranı genel populasyona göre 2-5 kat fazladır (71). Konjenital anomali olarak; VSD, PDA, büyük damar transpozisyonu, anensefali, spina bifida, kaudal regresyon, duodenal ve anal atrezi, hidronefroz ve renal agenezi görülebilmektedir (71). Çalışmalarda diabet ve etanol etkileşiminin fetal sonuçları karşılaştırılmış. Diabetin daha fazla IUGR'ye neden olduğu, orta hat anomalilerin ise kombine grupta daha fazla olduğu gözlenmiştir (72). Teratojen olduğu bilinen retinoik asitin ise, diyabetiklerde kaudal regresyonu arttırdığı çalışmalarda belirtilmektedir. Bu da diyabetiklerin çevresel teratojenlere daha duyarlı olduğunu desteklemektedir (73).

bb.Kronik Hipoksi

Kronik hipoksi, fetal gelişimi etkileyen en önemli faktörlerden birisidir. Çalışmalarda kronik hipoksiye bağlı olarak vücut ağırlığının azaldığı, kalp/vücut oranının arttığı ve kalpte apoptozisin meydana geldiği belirtilmektedir (74,75). Plasenta kan akımı 12 saat boyunca kısıtlanan koyun fetuslarının beyinlerinde,

serebral kortekste %12, moleküler tabakanın genişliğinde %13, granüloza hücre tabakasında %15, beyaz maddede %18 azalma olduğu çalışmalar sonucunda elde edilmiştir (76).

c. Annenin Otoimmün Hastalıkları

aa. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

Bazı çalışmalarda gebelik sırasında akut atakların sıklığında artış olmadığı bildirilirken, bazı çalışmalarda ise %13 oranında artış olduğu bildirilmektedir (77). SLE ve aktif renal tutulumu olan gebelerde %50 fetal ölüm ve preterm doğum bildirilirken, %17 oranında da IUGR bildirilmektedir (77,78). Ayrıca anneden fetusa geçen Anti SSA (Ro) otoantikoru yenidoğanda neonatal lupus sendromuna neden olmaktadır. Bu sendromda kardiyak olarak tam kalp bloğu, hematolojik olarak da anemi ve trombositopeni görülebilmektedir (77).

bb. Romatoid Artritis

Romatoid artritis synovial eklemlerin enflamasyonu ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Hastalığın erişkin formunun kadınlarda görülme sıklığı erkeklerin 3 katıdır. Hastalık gebelikte %0.05-0.1 oranında görülmekte ve %15-25 oranında abortusa neden olmaktadır (77).

cc. Otoimmün Tiroid Hastalıkları

Gebeliklerin %0.05-0.2'sinde hipertiroidizm gözlenmektedir. Hipertiroidisme, en sık graves hastalığı neden olurken, ayrıca multinodüler guatr ve tirodistler neden olmaktadır. Eğer gebelikte hipertiroidizmin tedavisi yetersiz olursa, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve perinatal mortalitede artışa neden olmaktadır. Ayrıca hipotiroidisme bağlı olarak da spontan abortus, ölü doğum, preterm doğum ve perinatal mortalitede artış gözlenmektedir (77).

9- Annenin Gebelikte Travma Geçirmesi

Travma obstetrik olmayan maternal mortalitenin %20'sini oluşturmaktadır. Travmanın gebelik üzerine etkileri ise, fetusta direkt yaralanma, fetal ölüm, erken travay veya doğumdur. Fetal ölümlerin en sık nedeni anne ölümü veya plasenta ayrılmasıdır. Delici yaralanmalarda ise, fetal yaralanma %60-90 iken, fetal ölüm %40-70 oranındadır (79).

10- Annenin Egzersizi

Gebelik boyunca yapılan düzenli koşma ve egzersizin, döllenme, abortus, konjenital anomali, prematüre doğum ve erken membran rüptürü gibi olumsuz etkilerinin olmadığı çalışmalarda bildirilmektedir

(80). Ağır egzersiz yapanlarda ise, bebek kilosunun düşük ve baş çevresinin küçük olduğu araştırmacılarca bildirilmektedir (81). Yapılan çalışmalarda perinatal dönemde hipoksiye maruz kalmış rat fetuslarının kiloları düşük, sağ ve sol ventrikül ağırlıkları yüksek bulunmuştur (82). Gebelikte yapılan egzersizin, postürü koruma, kilo alımının kontrolü, dolaşım ve sindirim işlevlerini düzenleme ve doğum sonrası iyileşmeyi hızlandırma gibi yararları bildirilmektedir. Ayrıca gebelik süresince yapılan gevşeme egzersizlerinin doğum süresini kısalttığı ile ilgili bilgiler mevcuttur. Gebelikte yüzme, yürüme, golf gibi aktiviteler önerilirken, kayak, su altı sporları ve tüm temas sporları gibi aktiviteler sakıncalı görülmektedir. Ayrıca prematüre doğum öyküsü, erken membran rüptürü ve çoğul gebelik öyküsü olanların egzersiz yapmaları sakıncalı olarak görülmüştür (83).

Kaynaklar

- Örs R, Dilmen U. Fetal fizyoloji. İçerisinden: Kişnişçi H.A, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T ve ark. Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi. Güneş kitabevi Ankara-1996, 205-213
- Varol FG, Sayın NC. Fetal büyüme. İçerisinden: Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. Obstetrik maternal fetal tıp ve perinatoloji. MN medikal nobel Ankara-2001, 1040-1054
- Demir SC, Evrüke C, Kadayıfçı O. Perinatal mortalite ve morbidite. İçerisinden: Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. Obstetrik maternal fetal tıp ve perinatoloji. MN medikal nobel Ankara-2001, 1194-1211
- Verrier M, Spears W, Ying J, Kerr GR. Patterns of birth weight in relation to gestational age, maternal age, parity, and prenatal care in Texas' triethnic population, 1984 through 1986. *Tex Med.* 1993; 89(12):51-6.
- Amarin VN, Akasheh HF. Advanced maternal age and pregnancy outcome. *East Mediterr Health J.* 2001 7(4-5):646-51.
- Ekwo EE, Moawad A. Maternal age and preterm births in a black population. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2000; 14(2):145-51.
- Feleke Y, Enquoselassie F. Maternal age, parity and gestational age on the size of the newborn in Addis Ababa. *East Afr Med J.* 1999; 76(8):468-71.
- Barbara A. Maternal nutrition. In: Robert K.C, Robert R. Maternal-fetal medicine. Third edition. W. B. saunders company. Philadelphia-1994, 162-170
- Orskou J, Henriksen TB, Kesmodel U, Secher NJ. Maternal characteristics and lifestyle factors and the risk of delivering high birth weight infants. *Obstet Gynecol.* 2003; 102(1):115-20.
- Dang K, Homko C, Reece EA. Factors associated with fetal macrosomia in offspring of gestational diabetic women. *J Matern Fetal Med.* 2000; 9(2):114-7.
- Naeye R.L, et all, Maternal nutrition and fetal growth. *Nutr Rev.* 1974; 32(8):241-3.
- Molina M, Casanueva V, Perez R, Ferrada C, Cisternas J, Cid L, Saez K. Impact of hypertensive disease of pregnancy on intrauterine growth retardation. *Rev Med Chil.* 1998; 126(4):375-82.
- Shapiro C, Sutija VG, Bush J. Effect of maternal weight gain on infant birth weight. *J Perinat Med.* 2000;28(6):428-31.
- Hobel C, Culhane J. Role of psychosocial and nutritional stress on poor pregnancy outcome. *J Nutr.* 2003;133(5 Suppl 2):1709S-1717S.
- Villar J, Altobelli L, Kestler E, Belizan J. A health priority for developing countries: the prevention of chronic fetal malnutrition. *Bull World Health Organ.* 1986;64(6):847-51.
- Neel NR, Alvarez JO. Maternal risk factors for low birth weight and intrauterine growth retardation in a Guatemalan population. *Bull Pan Am Health Organ.* 1991;25(2):152-65.
- Mahajan SD, Singh S, Shah P, Gupta N, Kochupillai N. Effect of maternal malnutrition and anemia on the endocrine regulation of fetal growth. *Endocr Res.* 2004; 30(2):189-203.
- Gambling L, Charania Z, Hannah L, Antipatis C, Lea RG, McArdle HJ. Effect of iron deficiency on placental cytokine expression and fetal growth in the pregnant rat. *Biol Reprod.* 2002;66(2):516-23.
- Zambrano E, Rodriguez-Gonzalez GL, Guzman C, Garcia-Becerra R, Boeck L, Diaz L, et all. Maternal low protein diet during pregnancy and lactation in the rat impairs male reproductive development. *J Physiol.* 2005; 15;563(Pt 1):275-84.
- Sondergaard C, Henriksen TB, Obel C, Wisborg K. Smoking during pregnancy and infantile colic. *Pediatrics.* 2001; 108(2):342-6.
- Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma. *Am J Public Health.* 2004; 94(1):136-40.
- Wisborg K, Henriksen TB, Hedegaard M, Secher NJ. Smoking during pregnancy and preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996; 103(8):800-5.
- Backe B. Maternal smoking and age. Effect on birthweight and risk for small-for-gestational age births. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993; 72(3):172-6.
- Kallen K. Maternal smoking during pregnancy and infant head circumference at birth. *Early Hum Dev.* 2000; 58(3):197-204.
- Wyszynski DF, Duffy DL, Beaty TH. Maternal cigarette smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J.* 1997; 34(3):206-10.
- Haddow JE, Palomaki GE, Holman MS. Young maternal age and smoking during pregnancy as risk

- factors for gastroschisis *Teratology*. 1993; 47(3):225-8.
27. Kallen K. Maternal smoking and craniosynostosis. *Teratology*. 1999; 60(3):146-50.
28. Kallen K. Maternal smoking during pregnancy and limb reduction malformations in Sweden. *Am J Public Health*. 1997; 87(1):29-32.
29. Kallen K. Maternal smoking and urinary organ malformations. *Int J Epidemiol*. 1997; 26(3):571-4.
30. Wasserman CR, Shaw GM, O'Malley CD, Tolarova MM, Lammer EJ. Parental cigarette smoking and risk for congenital anomalies of the heart, neural tube, or limb. *Teratology*. 1996; 53(4):261-7.
31. Wisborg K, Henriksen TB, Secher NJ. Maternal smoking and gestational age in twin pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001; 80(10):926-30.
32. Windham GC, Eaton A, Hopkins B. Evidence for an association between environmental tobacco smoke exposure and birthweight: a meta-analysis and new data. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1999; 13(1):35-57.
33. Nelson E, Jodscheit K, Guo Y. Maternal passive smoking during pregnancy and fetal developmental toxicity. Part 1: gross morphological effects. *Hum Exp Toxicol*. 1999; 18(4):252-6.
34. Colak O, Alatas O, Aydogdu S, Uslu S. The effect of smoking on bone metabolism: maternal and cord blood bone marker levels. *Clin Biochem*. 2002; 35(3):247-50.
35. Howard DJ, Briggs LA, Pritsos CA. Oxidative DNA damage in mouse heart, liver, and lung tissue due to acute side-stream tobacco smoke exposure. *Arch Biochem Biophys*. 1998; 15;352(2):293-7.
36. Zaren B, Lindmark G, Bakketeig L. Maternal smoking affects fetal growth more in the male fetus. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2000; 14(2):118-26.
37. Atasü T, Benian A. Bağımlılık yapan maddelerin fetusa etkileri. İçerisinden: Atasü T. Gebelikte fetusa ve yenidoğana zararlı etkenler. 2. baskı. Nobel tıp kitapçevleri Ankara-2000, 461-476
38. Livy DJ, Maier SE, West JR. Long-term alcohol exposure prior to conception results in lower fetal body weights. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2004; 71(3):135-41.
39. Neel NR, Alvarez JO. Maternal risk factors for low birth weight and intrauterine growth retardation in a Guatemalan population. *Bull Pan Am Health Organ*. 1991;25(2):152-65.
40. Bügü B.Ö. Gebelik ve laktasyon döneminde ilaç kullanımı. 5. baskı. Nobel tıp kitapçevleri Ankara-2001, 1-1220
41. Frank DA, Zuckerman BS, Amaro H, Aboagye K, Bauchner H, Cabral H, et al. Cocaine use during pregnancy: prevalence and correlates. *Pediatrics*. 1988; 82(6):888-95.
42. Atasü T, Gezer A. Gebelikte ilaç kullanımı. İçerisinden: Atasü T. Gebelikte fetusa ve yenidoğana zararlı etkenler. 2. baskı. Nobel tıp kitapçevleri Ankara-2000, 373-444
43. Taeusch HW Jr. Glucocorticoid prophylaxis for respiratory distress syndrome: a review of potential toxicity. *J Pediatr*. 1975; 87(4):617-23.
44. Stenchever MA, Williamson RA, Leonard J, Karp LE, Ley B, Shy K, et al. Possible relationship between in utero diethylstilbestrol exposure and male fertility. *Am J Obstet Gynecol*. 1981; 15;140(2):186-93.
45. Stillman RJ. In utero exposure to diethylstilbestrol: adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance and male and female offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 1982, 1;142(7):905-21.
46. Gupta C, Sonawane BR, Yaffe SJ, Shapiro BH. Phenobarbital exposure in utero: alterations in female reproductive function in rats. *Science*. 1980, 2;208(4443):508-10.
47. Gupta C, Yaffe SJ, Shapiro BH. Prenatal exposure to phenobarbital permanently decreases testosterone and causes reproductive dysfunction. *Science*. 1982, 7;216(4546):640-2.
48. Van der Pol MC, Hadders-Algra M, Huisjes HJ, Touwen BC. Antiepileptic medication in pregnancy: late effects on the children's central nervous system development. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 164(1 Pt 1):121-8.
49. Livezey GT, Rayburn WF, Smith CV. Prenatal exposure to phenobarbital and quantifiable alterations in the electroencephalogram of adult rat offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 167(6):1611-5.
50. Mungan T. Gebelikte ilaç kullanımı ve teratoloji. İçerisinden: Saraçoğlu F. Fetal tanı ve tedavi. Güneş kitapçevi Ankara-1998, 480-496
51. Ayhan A, Yapar EG, Yuca K, Kisinisci HA, Nazli N, Ozmen F. Pregnancy and its complications after cardiac valve replacement. *Int J Gynaecol Obstet*. 1991; 35(2):117-22.
52. Blomberg S. Influence of maternal distress during pregnancy on postnatal development. *Acta Psychiatr Scand*. 1980; 62(5):405-17.
53. Hedegaard M, Henriksen TB, Sabroe S, Secher NJ. Psychological distress in pregnancy and preterm delivery. *BMJ*. 1993, 24;307(6898):234-9.
54. Peacock JL, Bland JM, Anderson HR. Preterm delivery: effects of socioeconomic factors, psychological stress, smoking, alcohol, and caffeine. *BMJ*. 1995, 26;311(7004):531-5.
55. Sjostrom K, Valentin L, Thelin T, Marsal K. Maternal anxiety in late pregnancy: effect on fetal movements and fetal heart rate. *Early Hum Dev*. 2002; 67(1-2):87-100
56. Selvaggi L, Diaferia A, Loizzi P, Bettocchi S, Calia C, Moretti A, et al. Effect of maternal anxiety (unrest) on the health status of the fetus. *Zentralbl Gynakol*.

- 1984;106(23):1528-35.
57. Vaido AI, Shiryaeva NV, Vshivtseva VV. Effect of prenatal stress on proliferative activity and chromosome aberrations in embryo brain in rats with different excitability of the nervous system. *Bull Exp Biol Med.* 2000; 129(4):380-2.
58. Peters DA. Effects of maternal stress during different gestational periods on the serotonergic system in adult rat offspring. *Pharmacol Biochem Behav.* 1988; 31(4):839-43.
59. Hobel C, Culhane J. Role of psychosocial and nutritional stress on poor pregnancy outcome. *J Nutr.* 2003; 133(5 Suppl 2):1709S-1717S
60. Langford K.S. Infectious disease and pregnancy. *Current obstetric gynaecology* 2002, 12 125-130
61. Kadayıfçı O, Ürünsak İ.F, Ürünsak M, Atay Y. Gebelikte enfeksiyon hastalıkları. İçerisinden: Beksaç M.S, Demir N, Koç A, Yüksel A. *Obstetrik maternal fetal tıp ve perinatoloji. Medikal nobel Ankara-2001, 878-939*
62. Madazlı R, Atasü T. Fetus ve yenidoğana etkili enfeksiyon hastalıkları. İçerisinden: Atasü T. *Gebelikte fetusa ve yenidoğana zararlı etkenler. 2. baskı. Nobel tıp kitapevleri Ankara-2000, 319-372*
63. McCowan LM, Buist RG, North RA, Gamble G. Perinatal morbidity in chronic hypertension. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996; 103(2):123-9
64. Molina M, Casanueva V, Perez R, Ferrada C, Cisternas J, Cid L, et all. Impact of hypertensive disease of pregnancy on intrauterine growth retardation. *Rev Med Chil.* 1998; 126(4):375-82.
65. Gray PH, O'Callaghan MJ, Mohay HA, Burns YR, King JF. Maternal hypertension and neurodevelopmental outcome in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998; 79(2):F88-93
66. Piper JM, Langer O. Is lung maturation related to fetal growth in diabetic or hypertensive pregnancies? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993; 51(1):15-9
67. Özkınay E, Kazandı M. Preeklampsi. İçerisinden: Beksaç M.S, Demir N, Koç A, Yüksel A. *Obstetrik maternal fetal tıp ve perinatoloji. Medikal nobel Ankara-2001, 625-652.*
68. Kaya E. Gebelik hipertansiyonu preeklampsi-eklampsi. İçerisinden: Beksaç M.S, Demir N, Koç A, Yüksel A. *Obstetrik maternal fetal tıp ve perinatoloji. Medikal nobel Ankara-2001, 661-675*
69. Fernandez Jonusas S, Ceriani Cernadas JM. The effects of arterial hypertension during pregnancy on birth weight, intrauterine growth retardation and neonatal evolution. A matched case-control study. *An Esp Pediatr.* 1999; 50(1):52-6.
70. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol.* 2000; 96(6):950-5.
71. Madazlı R, Ocak V. Diabetik gebelik ve konjenital anomali ilişkisi. İçerisinden: Atasü T. *Gebelikte fetusa ve yenidoğana zararlı etkenler. 2. baskı. Nobel tıp kitapevleri Ankara-2000,585-594*
72. Padmanabhan R, Shafiullah M. Effect of maternal diabetes and ethanol interactions on embryo development in the mouse. *Mol Cell Biochem.* 2004; 261(1-2):43-56.
73. Chan BW, Chan KS, Koide T, Yeung SM, Leung MB, Copp AJ, et all. Maternal diabetes increases the risk of caudal regression caused by retinoic acid. *Diabetes.* 2002; 51(9):2811-6
74. Xiao D, Ducsay CA, Zhang L. Chronic hypoxia and developmental regulation of cytochrome c expression in rats. *J Soc Gynecol Investig.* 2000; 7(5):279-83.
75. Bae S, Xiao Y, Li G, Casiano CA, Zhang L. Effect of maternal chronic hypoxic exposure during gestation on apoptosis in fetal rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 285(3):983-90.
76. Rees S, Breen S, Loeliger M, McCrabb G, Harding R. Hypoxemia near mid-gestation has long-term effects on fetal brain development. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1999; 58(9):932-45.
77. Özmen Ş. Otoimmün hastalıklar ve gebelik. İçerisinden: Saraçoğlu F. *Fetal tanı ve tedavi. Güneş kitapevi Ankara-1998, 613-625*
78. Meyer O. Making pregnancy safer for patients with lupus. *Joint Bone Spine.* 2004; 71(3):178-82.
79. Özgünen T. Fetal maternal travmalar. İçerisinden: Saraçoğlu F. *Fetal tanı ve tedavi. Güneş kitapevi Ankara-1998, 577-585*
80. Clapp JF 3rd. Exercise and fetal health. *J Dev Physiol.* 1991; 15(1):9-14
81. Rao S, Kanade A, Margetts BM, Yajnik CS, Lubree H, Rege S. et all. Pune Maternal Nutrition Study. Maternal activity in relation to birth size in rural India. *The Pune Maternal Nutrition Study. Eur J Clin Nutr.* 2003; 57(4):531-42.
82. Jones RD, Morice AH, Emery CJ. Effects of perinatal exposure to hypoxia upon the pulmonary circulation of the adult rat. *Physiol Res.* 2004;53(1):11-7
83. Akarcalı İ, Albayrak T, Demirtürk F. Gebelikte egzersiz ve doğum eğitimi. İçerisinden: Beksaç M.S, Demir N, Koç A, Yüksel A. *Obstetrik maternal fetal tıp ve perinatoloji. Medikal nobel Ankara-2001, 956-97*