

GELİŞİMSEL TRAVMANIN UZUN DÖNEM ETKİLERİ VE BUNLARA ARACILIK EDEN NÖROBİYOLOJİK MEKANİZMALAR

Sümevra Fırat*, Bora Baskak**

ÖZET

Geçtiğimiz yüzyıldan beri pek çok yazar gelişimsel travmanın ruh sağlığı bakımından olumsuz sonuçları olabileceğine dikkat çekmiştir. Buna karşın gelişimsel travmalar, psikiyatride uzun yıllar hüküm süren biyolojik – sosyal ayrımı nedeniyle araştırmaların ufkunun dışında kalmıştır. Son yıllarda operasyonel ölçütlerle tanımlanan gelişimsel (karmaşık) travma, gen-çevre etkileşimini araştıran kantitatif çalışmalarda bir maruziyet etmeni olarak ele alınmaya başlanmıştır. Bu araştırmalar, travmanın; (i) pek çok ruhsal hastalık için bir risk etmeni olduğuna, (ii) ruhsal hastalıkların gidişini etkilediğine, (iii) tek bir ruhsal hastalığın belirtilerini yordamaktan çok, birden fazla ruhsal hastalığın belirti kümeleriyle ilişkili, kendine dair bir semptomatolojisinin olabileceğine işaret etmiştir. Bu gözden geçirme yazısı gelişimsel travmanın uzun dönem olumsuz sonuçlarına ve bunlara hangi

biyolojik mekanizmaların aracılık ediyor olabileceğine odaklanmıştır. Bu mekanizmaların tanımlanması önemlidir çünkü; (i) travmaya uğramış risk gruplarında olumsuz uzun dönem sonuçların ortaya çıkmasına engel olacak tedbirler alınmasına, (ii) travmaya ilişkin dayanıklılık (rezilyans) etmenlerinin bulunmasına hizmet edebilirler.

Anahtar Kelimeler: büyüme ve gelişme; travmaya bağlı stresle ilişkili bozukluklar; risk etmenleri; nörobiyoloji

Long Term Effects Of Developmental Trauma And Associated Neurobiological Mechanisms

SUMMARY

Since last century, many authors suggested that traumatic events during development have negative long term consequences regarding mental health of the traumatized individuals. However, probably due to the biological-social dualism that dominated our field, trauma as a social risk factor stayed beyond the focus of quantitative research. Nevertheless, developmental

* Araştırma Görevlisi, Dr, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

** Öğretim Üyesi, Doçent Dr, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

(complex) trauma defined with operational criteria has recently been tested as a risk factor in stuides on gene-environment interactions in psychiatry. These studies suggest that trauma; (i) is a risk factor for many psychiatric disorders; (ii) may interfere with the course and presentation of psychiatric disorders, and; (iii) rather than leading to syptoms of a single psychiatric disorder, may be associated with different - and perhaps specific - clusters of symptoms among different psychiatric disorders. This review focuses on negative long-term consequences of developmental trauma and neurobiological mechanisms associated with these consequences. Identification of these mechanisms is especially important because they; (i) may help to find neurobiological prevention strategies in traumatized risk groups and, (ii) may help to identify neurobiological resilience factors regarding the negative consequences of trauma.

Keywords: growth and development; traumatic stress disorders; risk factors; neurobiology

GELİŞİMSEL TRAVMANIN UZUN DÖNEM ETKİLERİ VE BUNLARA ARACILIK EDEN NÖROBİYOLOJİK MEKANİZMALAR

Geçtiğimiz yüzyıldan beri pek çok yazar gelişimsel travmanın ruh sağlığı bakımından olumsuz sonuçları olabileceğine dikkat çekmiştir. Buna karşın gelişimsel travmalar, psikiyatride uzun yıllar hüküm süren biyolojik – sosyal ayrımı nedeniyle araştırmaların ufkunun dışında kalmıştır. Son yıllarda operasyonel ölçütlerle tanımlanan gelişimsel (karmaşık) travma, gen-çevre etkileşimini araştıran kantitatif çalışmalarda bir maruziyet etmeni olarak ele alınmaya başlanmıştır. Bu araştırmalar, travmanın; (i) pek çok ruhsal hastalık için bir risk etmeni olduğuna, (ii) ruhsal hastalıkların gidişini etkilediğine, (iii) tek bir ruhsal hastalığın belirtilerini yordamaktan çok, birden fazla ruhsal hastalığın belirti kümeleriyle ilişkili, kendine dair bir semptomatolojisinin

olabileceğine işaret etmiştir. Bu gözden geçirme yazısı gelişimsel travmanın uzun dönem olumsuz sonuçlarına ve bunlara hangi biyolojik mekanizmaların aracılık ediyor olabileceğine odaklanmıştır. Bu mekanizmaların tanımlanması önemlidir çünkü; (i) travmaya uğramış risk gruplarında olumsuz uzun dönem sonuçların ortaya çıkmasına engel olacak tedbirler alınmasına, (ii) travmaya ilişkin dayanıklılık (rezilyans) etmenlerinin bulunmasına hizmet edebilirler.

1. ERKEN ÇOCUKLUK TRAVMALARININ TANIM VE ÖNEMİ

1.1. TRAVMA NEDİR?

DSM-4'e göre travmaya uğrayan kişi gerçek bir ölüm ya da ölüm tehdidi, ağır bir yaralanma ya da kendisinin/başkalarının fizik bütünlüğüne tehdit içeren bir olay yaşamış, böyle bir olaya tanık olmuş, ya da böyle bir olayla karşı karşıya gelmiş olmalıdır (Köroğlu 2001). Kişinin tepkileri arasında aşırı korku, çaresizlik, ya da dehşete düşme olmalıdır. Bu tanımlama kısıtlıdır çünkü fiziksel hasar içermeyen ya da ölümlü sonuçlanmayan olayları ve travma sırasında korku, çaresizlik ve dehşet hissetmeyen kişileri dışlamaktadır. Örneğin sel baskınında evini kaybeden bir kişi fiziksel hasara uğramaz ya da ölümlü tehdit edilmez ancak korku, çaresizlik hissedebilir. Waelde ve arkadaşları (1999) sel felaketine maruz kalanlarda, kendi fiziksel bütünlüklerine bir zarar gelmesinden ziyade selde evini kaybetmenin takip eden bir yıl içerisinde travma sonrası stres bozukluğunu (TSSB) yordadığını göstermiştir. Öte yandan travma sırasında dissosiyasyon meydana gelirse kişinin travmaya vereceği öznel tepkiler değişebilir ve aşırı korku, çaresizlik ve dehşete düşme gibi öznel ölçütler karşılanmayabilir. Örneğin Marmar ve arkadaşları (1996) tarafından yapılan bir çalışmada travma sırasında dissosiyasyon gelişmesinin ileride TSSB ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. DSM-V' te ise travma tanımından öznel bileşenler çıkarılmış, sadece olaylar dikkate alınmış ve bir olaylar listesi sunulmuştur (American

Psychiatric Assosiation 2013). Travmaya eşlik eden öznel yaşantıların çeşitliliği düşünüldüğünde bu yaklaşım doğru gibi görünse de, bu kez yaşanan olayın travma olup olmadığının belirleyicisi, bu listede yer alıp almaması haline geldiğinden yine kısıtlı bir tanımlamadır. TSSB tanı ölçütlerinde ise travmayla ilişkili belirti kümesinin dissosiyatif belirtileri, olumsuz duygudurumu, utanç ve güvensizlik duygularını kapsayacak şekilde genişletilmesi memnuniyet vericidir.

Sınıflama sistemleri psikiyatrik tanı kategorileri ile ilişkilidir ve kategorik düşünme kaçınılmaz olarak gedikler barındırır. Bu nedenle tanı sistemlerinin dışında travmanın nasıl ele alındığından söz etmek gerekir.

Olumsuz olarak algılanan ve adaptasyon gerektiren her türlü olay kötü yaşam olayı(*adverse life event*) olarak adlandırılır (Felitti ve ark 1998). Öte yandan, her kötü yaşam olayı travmatik değildir ve bir kötü yaşam olayının travmatik olabilmesi için şu üç özelliği içermesi gerektiği vurgulanmaktadır; (i) anilik: Aynı şiddetteki iki stresörden kısa sürede etki eden, 'yayılarak' etki edene göre daha travmatiktir; (ii) kontrol edilemezlik: Kontrol algısı (mevcut kaynakların baş etmeye yetip yetmeyeceği yönündeki öznel algı) stresörün etkilerini tamponlar ya da alevlendirir; (iii) yaşanan olayın 'olumsuz' olarak algılanması: Olayın kendisinin fiziksel/duygusal acı vermesi ya da ileride acı verme ihtimali olduğu algısı stresörün travma haline gelmesine aracılık eder (Carlson ve Dalenberg 2000).

1.2. GELİŞİMSEL TRAVMA NEDİR?

Travmayı 'gelişimsel' hale getiren ek özellikler tanımlanmıştır (Curtis 2004). Buna göre travmanın; gelişimin 'kritik' zamanlarında yaşanmış olması (erken çocukluk ya da ergenlik); tekrarlayıcı, uzamış yada birikici bir biçimde yaşanması ; insan eliyle, özellikle çocukluk döneminde bakım veren kişi tarafından ihmal ya da istismar (fiziksel/cinsel/duygusal) yoluyla uygulanmış

olması travmayı gelişimsel travma haline getiren özelliklerdir.

Bu özelliklerin travmanın niteliğini nasıl değiştirdiği sorusunun yanıtı bağlanma kuramı ve kendilik psikolojisine ilişkin yazında yatıyor olabilir. Bağlanma kuramına göre (Bretherton ve Munholland 1999) bebekler özellikle altı aydan iki yaşa kadar olan zaman diliminde ihtiyaçlarına yanıt verebilen, duyarlı ve kendileri ile uyumlu bakım verenlere bağlanırlar. Bağlanma bakımverenin davranışlarına göre güvenli ya da güvensiz olabilir. Her iki durumda da kaçınılmaz olarak gelişir. Bu dönem duyarlı yanıt verilen dönem olarak bilinir. Bebek emeklemeye, yürümeye başladığı zaman çevreyi keşfetmek için bağlanma figürünü güven temeli olarak kullanırlar. Bakım veren ortamda bulunuyorsa bebeğin araştırması daha geniş çaplıdır çünkü bebeğin bağlanma sistemi rahattır. Bakım veren ortamda yoksa ya da uygun durumda değilse, bağlanma davranışları endişeli, korkulu, güvensiz biçimde gözlenir. Öte yandan bakım verenin tepkileriyle şekillenen bu bağlanma örüntüsü aynı zamanda ileride kurulacak insan ilişkileri için adeta içten içe devamlı çalışan bir model teşkil edecektir. Bu içsel model kişinin algıları, duyguları, düşünceleri ve diğer ilişkilerden beklentilerine rehberlik edecektir. Kendilik psikolojisine göre ise selfin gelişiminde ebeveynler tarafından aynalanma, onları idealleştirme ve ikizlik gereksinimlerinin karşılanması önemlidir (Çuhadaroğlu 2001). Her iki kuramın da ayrıntıları bu makalenin ufkunun dışında olsa da önemli olan bu kuramların (i) çocuğun gelişiminde kritik dönemlerin olduğuna, ve (ii) bakımveren tarafından uygulanan travmanın diğer kişilerce uygulanan travmaya göre daha farklı bir niteliği olacağına dikkat çekmeleridir.

Öyleyse, çocuğa bağırarak, alay etmek, lakap takmak vs. gibi 'gündelik' yaşantılarımız; gelişimin kritik dönemlerinde oluyorsa, bununla baş etme kaynakları kısıtlıysa, beklenmedikse ve yineliyorsa, olumsuz duygulanıma neden oluyorsa, özellikle bakım veren tarafından yapılmışsa tanım gereği gelişimsel travma örnekleridir.

1.3. ERKEN ÇOCUKLUK TRAVMALARI NEDEN ÖNEMLİDİR?

Erken çocukluk travmaları önemlidir çünkü çok fazla kişi erken çocukluk travmalarına maruz kalır. Öyle ki; Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Travma Verileri'ne göre, 2009 yılında çocuk koruma kurumlarına 6 milyon olay başvurusu yapılmıştır. Yılda 1600 çocuk ihmal nedeniyle ölmektedir. Öte yandan erişkin kadınların %32'si 18 yaş altında cinsel istismara uğradığını bildirmektedir. Örneğin Vietnam savaşı boyunca yaklaşık 3,14 milyon kişi savaşa katılmış, bunların 1 milyonunda (%30) TSSB gelişmiştir. Buna karşılık, ABD'de bu dönemdeki on yıl boyunca 50 milyon çocuğun istismar ya da kötü muameleye maruz kaldığı ve 13 milyonunda(%26) TSSB geliştiği düşünülmektedir (Perry 2003). Erken çocukluk travmalarının belirgin uzun dönem sonuçları vardır. Ücretsiz bir check-up kliniği olan San Diego Kaiser Permanente Kliniğinde yapılan bir çalışmada 19000 kişi değerlendirilmiş, e-posta anketiyle elde edilen 18 yaş öncesine ilişkin kötü yaşam olayı bilgisinin (ebeveyn boşanması, ayrılık, dayak, aşağılanma, hastayken doktora götürülmeme, kirli kıyafetle dolaşma, tehit, cinsel taciz vs.) yetişkinlikteki ciddi sağlık sorunlarıyla ilişkisi incelenmiştir. Çalışmanın sonuçları oldukça çarpıcı bulunmuştur. Kişinin yaşamı boyunca karşılaştığı kötü yaşam olayı sayısı arttıkça intihar girişimi, sigara kullanımı, alkol bağımlılığı, cinsel partner sayısı, cinsel yolla bulaşan hastalık, depresyon hatta mortalite oranlarının yükseldiğine işaret etmektedir. Örneğin geçmişte hiç kötü yaşam olayına maruz kalmayanlarda intihar girişimi sıklığı ortalama %1,2 iken 4'den fazla kötü yaşam olayına maruz kalanlarda bu oran %18,3'e çıkmaktadır.

Erken çocukluk travmalarının önemine dikkat çeken bir diğer konu, bu yaşantıların psikiyatrik bozuklukların sunumu ve gidişi üzerine etki etmeleridir. Widom ve arkadaşları (2007) çocukluğunda ihmal ya da istismar öyküsü olan kişilerde erişkinlikte ortaya çıkan depresyonun özelliklerini incelemiştir. Bu

olgularda depresyon riskinin arttığını (OR:2.7), depresyonun başlama yaşının erkene kaydığını (ort 2.9 yaş), nörovegetatif belirtilerin daha ciddi olduğunu, madde kullanımının, self mutilasyonun, intiharın daha sık olduğunu ve yaşam kalitesinin daha düşük olduğunu belirlemişlerdir. Cogle ve arkadaşları (2010) tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise çocukluğunda fiziksel ya da cinsel istismara maruz kalan kişilerde anksiyete bozukluklarının sunumu incelenmiştir. Bu olgularda anksiyete bozukluğu riskinin arttığı (OR:2.0), bulunmuştur. Çocukluk çağında kötü muameleye maruz kalanlarda anksiyete bozukluğunu inceleyen diğer çalışmalarda (Mancini ve ark 1995, Simon ve ark 2009) trait anksiyete puanlarının daha yüksek olduğu, işlevselliğin daha düşük olduğu, tedavi uyumunun ise daha kötü olduğu bulunmuştur. Son zamanlara kadar travmanın şizofreni riskini artırıp artırmadığı tartışmalı olsa da Varese ve arkadaşları (2012) tarafından yapılan son meta analizde riskin yaklaşık üç kat arttığı saptanmıştır (Ortalama OR 2.8; duygusal istismar için 3.4; fiziksel istismar için 2.9; ve kabadayılık için 2.9). Pozitif belirtiler özellikle işitsel ve taktıl varılanlar travma ile ilişkilendirilmiştir. Travmaya maruz kalan şizofreni hastalarında disosiyatif yaşantılar ve trait anksiyete daha yüksektir (Schenkel ve ark 2005, Lysaker ve ark 2005). Gelişimsel travma öyküsü olan kişilerde TSSB gelişme riskinin de yüksek oranda arttığı saptanmıştır. Ayrıca bu kişilerde somatik belirtiler, affektif belirtiler, agresyon ve aleksitiminin daha fazla olduğu, duygudurum bozukluğu komorbiditesi, madde kullanımı ve intihar girişimi riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (van der Kolk 2005, Cloitre ve ark 2009, Sher 2008, Najavits ve Walsh 2012, Kamen ve ark 2012, Frewen 2006).

Erken çocukluk travmaları o kadar önemlidir ki psikiyatrideki fenomenoloji ve sınıflandırma sorunlarının çözümüne aracılık ediyor bile olabilirler. Teicher ve arkadaşları (2013) travmanın bir 'ekofenotipik varyant' olarak önemli psikiyatrik bozuklukların klinik ve nörobiyolojik açıdan ayrışık alt tiplerine neden

olabileceğini öne sürmüştür. Yani, erken çocukluk travmaları, deskriptif olarak bir psikiyatrik bozukluğun ölçütlerini karşılayan ama ek belirtiler/belirti şiddeti/ortaya çıkış yaşı/ ailesel birikim/ nörobiyolojik bulgular/ hatta tedavi gibi geçerleyiciler bakımından bazı noktalarda o bozukluktan ayrılan bir klinik tabloya neden oluyor olabilir. Tüm bunlara ek olarak erken çocukluk travmalarını önemli kılan sebepler arasında; toplumsal ve siyasi tedbirlerle önlenemez bir halk sağlığı sorunu olması, ve nörobiyolojisi aydınlatılırsa risk altındaki kişilerde uygun yöntemlerle etkisinin berteraf edilebilir olması da sayılabilir.

Bu bağlamda gözden geçirmemizin bu bölümünde erken çocukluk travmalarının uzun dönem sonuçlarına aracılık eden nörobiyolojik etmenlere ilişkin bulguları, ve nörobiyolojik risk ve dayanıklılık etmenlerini gözden geçireceğiz.

2. TRAVMANIN NÖROBİYOLOJİSİ

2.1. KORKU VE KOŞULLANMA DEVRESİ

Amigdala korku tepkisinin ortaya çıkması, öğrenilmesi ve ilişkili emosyonel süreç için önemli bir limbik sistem yapısıdır. Korku, stres ya da endişe durumlarında amigdala uyarılır (Sherin ve Nemeroff 2011). Bir kez uyarıldıktan sonra amigdalanın merkezi çekirdeği glutamat aracılığı ile birçok merkezi uyarır. Bunlardan başlıcaları; talamus (uyaran filtresinde değişim, üst merkezlere daha az uyarıcı çıkması), parabrakial çekirdek (solunumun hızlanması), lokus seruleus (sempatik sinir sistemi aktivasyonu), hipotalamus (glukokortikoid salgısının artması, sempatik sinir sisteminin etkinleşmesi), ve periaquaduktal gri cevher (fobik kaçınma, postural donakalma gibi motor tepkiler) dir (Yüksel 2002). Öte yandan amigdalanın çalışması hipokampus ve prefrontal korteks (PFC) aracılığıyla kontrol edilir. Bu kontrol amigdalanın bazo-lateral çekirdeğindeki GABA'erjik ve glutamaterjik sinapslarla gerçekleşir. PFC ve hipokampustan doğrudan gelen glutamaterjik uyarı, NMDA reseptörleri üzerinden, uzun dönem potensiyasyon aracılığıyla, bir sonra gelecek daha güçsüz bir uyarının bir önceki tepkiyi

ortaya çıkartmasına ya da GABA'erjik ara nöronlar vasıtasıyla tam tersi duruma hizmet eder. Bir başka deyişle hem korkma hem de korkunun sönmesi öğrenilir (Stahl 2008).

Artmış amigdala aktivitesinin TSSB için risk oluşturabilecek genetik özelliklerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Borderline kişilik bozukluğunun travma ile ilişkili olduğu bilinmektedir. New ve arkadaşları (2012) borderline kişilik bozukluğu olgularında amigdalanın küçük ve hipersensitif olduğunu saptamışlardır. Liechering ve arkadaşları ise (2011) borderline kişilik bozukluğu olgularında PFC'nin amigdalayı inhibe edemediğini, amigdalanın bu nedenle çok aktive olduğunu göstermişlerdir. Tottenham ve arkadaşları (2011) koruma programlarına yerleştirilmiş 28 çocukta, kontrol grubuna göre emosyonel yüz resimleri verilerek yapılan Go/No-Go testinde amigdalanın daha fazla aktive olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada vaka grubundaki çocukların resimlerdeki kişilerin gözlerine daha az baktığı ve ilginç olarak amigdala aktivitesi ile göz temasının derecesi arasında ters bir ilişki olduğu saptanmıştır. Yani erken dönem travmalar sosyal bilişte bozukluklarla ilişkili olabilir.

Yaşamın erken dönemlerinde yaşanan travma yaşantısı amigdalanın ve bazı nörotransmitter sistemlerinin gelişimine ilişkili bazı genleri etkiliyor olabilir. Sarro ve arkadaşları (2013) tarafından yapılan bir hayvan çalışmasında, 12 fare doğum sonrası 8. günden itibaren 5 gün boyunca koku ve elektrik şokuna maruz bırakılmış ve bunlar yalnızca kokuya maruz bırakılan farelerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. İnfant fareler 3 aylık olduklarında amigdalalarında microarray tekniğiyle mRNA analizi yapılmış, serotonerjik sinir iletimi genleri, NMDA reseptör genleri, astrositlerdeki GABA reseptör genleri gibi bazı genlerin ifadesinin arttığı, oksitosin, vazopressin ve ön beyin gelişimiyle ilişkili bazı genlerin ise ifadesinin azaldığı gözlenmiştir. Yani gelişimsel travma ön beyin gelişimi ve sosyal biliş nörobiyolojisini şekillendiren proteinleri kodlayan genlerin ifadesini bozarak etki ediyor olabilir.

2.2. MEDİAL PREFRONTAL KORTEKS

Medial prefrontal korteks (MPFC); anterior singulat korteksi, subkallozal korteksi ve medial frontal girusu kapsar. MPFC'nin işlevleri; sosyal biliş, olumsuz duyguların düzenlenmesi, amigdalanın susturulması ve hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) aksın düzenlenmesi şeklinde özetlenebilir. Van Harmalen ve arkadaşları (2011) depresyon ve anksiyete bozuklukları kliniklerinde izlenen erişkin hastalardan 16 yaş öncesinde sürekli sözel istismar (aşağılama, küfür, sözel taciz vb.) yaşadığını bildirenlerde, aynı şiddette hastalığı olan ama sözel istismar bildirmeyenlere göre MPFC hacminin %7,2 daha küçük olduğunu bulmuşlardır. O halde MPFC erken çocukluk travmalarının sosyal biliş ve duygulanımın düzenlenmesi üzerine etkileri için önemli bir kavşak noktası olabilir. Grant ve arkadaşları (2014) erken çocukluk travmasına maruz kalan ve erişkinlikte majör depresif bozukluk gelişen olgularda affekt regülasyonu için önemli bir bağlantı olan MPFC-amigdala bağlantısının zayıfladığını göstermiştir. Nakao ve arkadaşları (2014) bir karar verme görevi esnasında MPFC aktivitesi bakımından, erken çocukluk travmasına maruz kalan kişileri kalmayanlarla Yakın Kızılötesi Spektroskopik Görüntüleme yöntemiyle karşılaştırmıştır. Araştırmacılar travmaya maruz kalan grupta verilen kararların dayanağını teşkil eden sürecin (kontrol odağının) içten dışa kaydığını ve bu karara eşlik eden MPFC aktivitesinin düştüğünü gözlemiştir.

2.3. HİPOKAMPUS

Hipokampus beynin en plastik bölgelerinden birisidir. Hayvan deneylerinde, uzamış stres yaşantısı ve ortamda glukokortikoid miktarının fazla olmasının hipokampusta dendritik dallanmaların ve çıkıntılarının azalması, ve nörogenezisin bozulmasına neden olduğu gösterilmiştir (Arborelius ve ark 1999, Nestler ve ark 2002). Yani travma hipokampusa toksiktir.

Teicher ve arkadaşları (2012) ve Dannlowski ve arkadaşları (2012)'nin çalışmalarında çocukluk travmasına maruz kalan olgularda bir psikiyatrik bozukluk gelişme dahi hipokampus hacminin düşük olduğu saptanmıştır.

Öte yandan hipokampus, gelişim kuramlarının öngördüğü bazı kritik dönemleri kritik kılan süreçlerle de ilişkili olabilir. Andersen ve arkadaşları (2008) cinsel taciz öyküsü olan 26 kadın ve yaş olarak eşleştirilmiş kontrolleri manyetik rezonans görüntüleme (MRG) hacim hesaplaması yöntemiyle (voksel tabanlı morfometri) karşılaştırmış, 3-5 yaşlar ve 10-11 yaşlar arasında taciz öyküsü olanlarda hipokampus hacminde azalma, 9-10 yaşlarında taciz öyküsü olanlarda korpus kallozum hacminde azalma, 14-16 yaşlarında taciz öyküsü olanlarda ise frontal korteks hacminde azalma olduğunu saptamışlardır. O halde, hipokampal atrofi, 3-5 yaşlar ve 10-11 yaş aralıklarını travmanın etkileri bakımından kritik kılan nörobiyolojik bir işaretleyici olabilir.

Hipokampusu travmalara bu kadar hassas ve plastik hale getiren özelliğın ne olduğu konusunda da bazı fikirler vardır. Buschert ve arkadaşları (2013) tarafından yapılan bir çalışmada bir nörotrofik faktör olan S100b'yi fazla üreten genleri değiştirilmiş fareler, normal farelere göre 'ergenlik döneminde' (fare yaşamının 28-77. günleri) stabil koşullarda büyütüldüğünde daha az anksiyete belirtisi göstermişler, stabil olmayan koşullarda büyütüldüklerinde ise hipokampuslarında daha 'fazla' yeni hücre üretildiği saptanmıştır. Normal farelerde ise hipokampal atrofi meydana gelmiştir. Yazarlar hipokampusun gelişimsel kötü yaşam olaylarına plastik yanıt vermesine S100b proteininin aracı olabileceğini öne sürmüştür.

HİPOTALAMİK-PİTUİTER-ADRENAL AKS (HPA AKSI)

İnsan steroidi olan glukokortikoid bir immüsupresandan çok daha fazlasıdır. Ani, kontrol edilemez ve olumsuz duygu uyandıran

kötü yaşam olayları sırasında, enerjimizi; sindirim, büyüme, tamir ya da üreme gibi lüks işlevler yerine hayatta kalmakla daha yakından ilişkili olan savaşıma, kaçma ya da donakalma işlevlerine yönlendirir. Travmanın akut döneminde öncelikle amigdala uyarılmaktadır. Amigdala hipotalamusun paraventriküler çekirdeğini uyararak kortikotropin salıverdirten hormon (CRH) salgılanmasını sağlar. Sonrasında CRH hipofizi uyararak adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasına neden olur. ACTH adrenal korteksi uyararak glukokortikoid ve DHEA salgısını başlatır. Glukokortikoid ile hipotalamus arasında bir negatif geribesleme mekanizması bulunmaktadır. Hipotalamusun çalışması aynı zamanda hipokampus ve PFC tarafından inhibe edilmek suretiyle kontrol edilir. Travmanın akut döneminde glukokortikoid artar (Arborelius ve ark 1999, Nestler ve ark 2002). Öte yandan ilginç bir şekilde glukokortikoid düzeyleri Vietnam gazilerinde ve Yahudi soykırımı mağdurlarında düşük saptanmıştır (Baker 1999). O halde travmanın uzun dönemde ve kısa dönemde HPA aksı üzerine etkileri birbirinden farklı olabilir. Kronik travmada HPA aksı aynı şekilde çalışır fakat glukokortikoid salgınının sürekli olması hipotalamus üzerindeki glukokortikoid reseptörlerinin sayısını artırır. Buna ikincil hipotalamus negatif geri beslemeye daha duyarlı hale gelir. Giderek daha az CRH salgılanır. Aynı zamanda glukokortikoidin sürekli salgın olması hipofizde CRH reseptörlerinin sayısını azaltır. Zaten azalmış olan CRH düzeyinin de etkisiyle ACTH salgınını da azalmış olur. Böylece travma kronikleştikçe giderek daha az glukokortikoid salgılanır. Aynı zamanda glukokortikoidin sürekli salgınması hipokampusta dentritik dallanmalarda azalma, dentritik çıkıntılarının azalmasına ve nörogenezisin bozulmasına neden olmaktadır. Bundan dolayı hipokampus giderek HPA aksının çalışmasını denetleyemez hale gelir. İşte bu mekanizmayla kronik travma hipokortizolemi ile sonuçlanır (Sherin ve Nemeroff 2011). Travma anındaki hipokortizoleminin ileride TSSB gelişimi için bir risk etmeni olduğu gösterilmiştir (Resnick ve

ark 1995, Yehuda ve ark 1998). Travmayı takip eden ilk saatler içinde hidrokortizon enjeksiyonu TSSB gelişimine engel olabilir (Schelling ve ark 2004, De Quervain 2008). Hidrokortizon ile sirkadiyen glukokortikoid salgınının uyarılması da TSSB belirtilerini azaltır. Kadınlar hipokortizolemiye yatkınlıkları nedeniyle erkeklere oranla daha çok risk altındadır. Limbik sistemdeki GABA reseptör kompleksinde seks steroidlerinin bağlanma yeri bulunur ve bu durum kadınlarda travma sonrasında hipokortizolemiye katkıda bulunur. Travma için HPA aksına ilişkin diğer risk etmenleri ise şu şekilde özetlenebilir: hipokampal atrofi, çocukluk çağı travması (epigenetik mekanizmalar ile ilişkili), hipotalamusta glukokortikoid reseptörlerinin sayısında artışa neden olan FKBP5 geninde polimorfizm, hipofizde CRH reseptörlerinin azalması ve kafa travması öyküsüdür. Dayanıklılığı arttıran faktörler arasında ise hipokortizolemi, normal hipokampus, sağlıklı çocukluk ve erkek cinsiyet sayılabilir.

HPA AKSIYLA LOKUS SERULEUS ARASINDAKİ KÖPRÜ: CRH

CRH reseptörleri (CRHr) beyinde tek bir bölgede lokalize değildir ve çok yaygın olarak bulunur. Böylece stres CRH üzerinden tüm beyni etkiler. CRHr'nin hipofizin dışında en yoğun olarak bulunduğu yerler amigdala ve lokus seruleus (LC)'dir. HPA aksının çalışması sonrası sempatik sinir sisteminin aktivasyonu LC'deki CRHr üzerinden gerçekleşmektedir. Hayvan çalışmalarında, CRH enjeksiyonu sonrasında fiziksel stres yanıtının arttığı ve neofobi (yeni şeylere ve tecrübelerle karşı korku) oluştuğu gösterilmiştir (Sherin ve Nemeroff 2011). Bu durum travmanın uzun dönem etkisine aracılık ediyor olabilir. Hayvanlara tek CRH enjeksiyonu operan koşullanmayı kolaylaştırmaktadır (Thompson ve ark 2004). CRH-1 geni çevreyle belirgin derece etkileşen bir gendir. CRH-1 reseptör polimorfizmi ve çocuklukta fiziksel istismar öyküsü bulunan 400 kişide yapılan bir çalışmada erişkinlikte depresyon görülme sıklığının arttığı saptanmıştır (Bradley ve ark

2008). Bir diğer araştırmada CRH-1 reseptör polimorfizmi ve çocuklukta fiziksel/emosyonel istismar öyküsü bulunan 44 kişiye Iowa Kumar Testi yapılmış ve bu kişilerin bu görev sırasında uzun vadede dezavantajlı tercihler yaptıkları gözlenmiştir (Guillaume ve ark 2013). Dezavantajlı karar vermeyi sağlayan bu bilişsel yapı intihar riskini arttırıyor olabilir. Bu polimorfizm hipofizin CRH duyarlılığını arttıran bir polimorfizmdir. Hayvan deneylerinde CRH-1 reseptör antagonisinin verilmesi ve CRH-1 reseptörünün nakavt edilmesi stres cevabını ve anksiyeteyi, gastrointestinal sistem belirtilerini ve tüy kaybını önlemekte, tam tersine CRH-2 reseptörünün nakavt edilmesi ise koşullanmayı kolaylaştırmaktadır (Sherin ve Nemeroff 2011). Bu bilgiler ışığında CRH-1 reseptör antagonisti ve CRH-2 reseptör agonistlerinin akut stres durumlarında uzun dönemli olumsuz sonuçlara engel olabileceğini düşünölmektedir. CRH-1 antagonisti olan pexacerfontun Faz-3 de yaygın anksiyete bozukluğunda başarısız olduğu bulunmuş ancak esansiyel (strese bağlı) hipertansiyonda olumlu sonuçlar verdiği gözlenmiştir (Coric ve ark 2010).

LOKUS SERULEUS

Nörepinefrin hem merkezi hem de periferik sinir siteminde otonom stres tepkisinin başlıca araçlarından biridir. Merkezi sinir sisteminde LC'den salınır. LC CRH tarafından uyarılmaktadır. LC'un HPA aksıyla arasında bir negatif geribesleme mekanizması bulunur. Aynı zamanda LC, üzerinde bulunan $\alpha 2$ reseptörleri aracılığı ile kendi çalışmasını da frenler. LC'nin beynin birçok bölgesine projeksiyonları bulunmaktadır. Bunların başlıcaları PFC, hipokampus, amigdala, hipotalamus, talamus, periaquaduktal gri cevher, spinal kord, beyin sapı, raphe çekirdekleri ve serebellumdur. Travmanın akut döneminde LC fazla çalışır. Bunda kortizol ile arasındaki negatif geribesleme mekanizması rol oynar. Kronik dönemde hipokortizolemi meydana geldiği için bu geribesleme mekanizması bozulur ve LC giderek daha fazla çalışmaya başlar. Travma anında sempatik aktivasyon ne kadar fazlaysa ileride TSSB

riskinin o kadar yüksek olduğu gösterilmiştir (Yehuda ve ark 1998). LC'nin CRH tarafından fazla uyarılıyor olması da travma için bir risk etmenidir. Savaş gazilerinde, istismara uğramış kadınlarda, ve TSSB'li çocuklarda idrarda katekolamin ve metabolitlerinin arttığı bilinmektedir (Sherin ve Nemeroff 2011). Bir $\alpha 2$ reseptör antagonisti olan yohimbin NE salınımını arttırır. Yohimbinin TSSB hastalarında flashback yaşantılarını ve otonom cevabı uyardığı bulunmuştur (Southwick ve ark 1999). Öte yandan bir β reseptör antagonisti olan propranolol travmadan kısa bir süre sonra uygulandığında ileride gelişecek TSSB semptomlarının şiddetini azaltabilir (Pitman ve ark 2002).

NÖROPEPTİT Y

Noradrenalinin kotransmitteri olmasına karşın nöropeptit Y (NPY) CRH'nın LC üzerine etkisini tamponlar. Stres ve korku durumlarında NE salınımını azaltır. Olduğuça travmatik bir eğitimden geöen özel kuvvet askerlerinde NPY miktarı yüksek bulunmuştur (Morgan ve ark 2000). NPY'nin TSSB gelişmeyen Vietnam gazilerinde, gelişenlerden yüksek seviyede olduğu saptanmıştır (Yehuda 2006). Farelere elektrik şoku sonrası amigdalaya NPY mikroenjeksiyonu sonraki anksiyete belirtilerinin azaldığını gösterilmiştir (Sajdyk ve ark 2008). Bu bulgulardan hareketle NPY'nin travmanın etkilerini tamponlayan bir dayanıklılık etmeni olduğu düşünöülebilir. Bu açıdan gelecekte terapötik önemi olabilir.

HEMİSFERİK LATERALİZASYON

Hemisferik lateralizasyon beynin hemisferlerinin belirli işlevleri yerine getirmek amacıyla özelleşmesini ifade eder. İnsan beyni intrauterin yaşamda gelişmeye başlasa da doğum sırasında gelişiminin olduğuça erken aşamalarındadır ve gelişim dış dünyada sürer. Bu nedenle hemisferik lateralizasyonun azalması genellikle nörogelişimsel bir sorun olduğu yönünde yorumlanır (Nadeau 2010). Teicher ve arkadaşları (2002) çocukluk travmasına maruz kalan kimselerde, EEG'de özellikle sol hemisfere özđü sorunlar

olabileceğini göstermiştir. Antisosyal kişilik bozukluğu, gelişimsel travmayla ilişkili bir diğer bozukluktur. Bu kişilerde sol hemisfer disfonksiyonu ve korpus kallozum anomalileri olduğu bildirilmektedir. 90'lı yıllarda, antisosyal kişilik bozukluğu olgularında el dominansının azalmış olduğu öne sürülmüş (Mayer ve Kosson 2000), 2000'li yıllarda ise, antisosyal kişilik bozukluğunda dikkat işlevlerinde lateralizasyonun azaldığı gösterilmiştir (Baskak ve ark 2012). Raine ve ark (1990), 15 antisosyal kişilik bozukluğu ve 15 sağlıklı kontrol olgusunu yapısal MRG ve bir dikkat görevi esnasında fMRI'la karşılaştırmıştır. Araştırmacılar antisosyal kişilik bozukluğu grubunda korpus kallozumun daha çok beyaz cevher içerdiğini, daha kalın ve daha uzun olduğunu, ve dikkat işlevi sırasında hemisferler arasındaki sağ sol farkının daha az olduğunu saptamışlardır.

FKBP5 GENİYLE ETKİLEŞİM

Gen çevre etkileşimi genetik özelliklerin kişileri çeşitli çevresel etmenlerin etkilerine daha hassas hale getirmesi anlamına gelir. Çocukluk travmaları çevresel bir etmen olarak bazı genlerle etkileşiyor olabilir. Bunlardan birisi FKBP5 genidir.

Normalde strese tepki olarak salgılanan glukokortikoid, glukokortikoid reseptörüne bağlandıktan sonra çekirdek zarından geçebilmesi için FKBP4 isimli bir şaperona bağlanır. Çekirdek içine girip hedef gen transkripsiyonunu etkiledikten sonra bir de FKBP5 genini aktifler ki sentezlenen FKBP5'e tutunup çekirdekten dışarı çıkabilsin. Ne var ki, FKBP5 çevreyle etkileşen bir gendir. FKBP5 genindeki bir varyasyonun, travma sonrası stresin süresinin uzamasıyla, hafif bir stresör sonrasında uzamış kortizol salınımıyla, çocuklarda travma sonrası dissosiyasyon tepkisiyle, depresyon olgularında nüks sayısında artışla birlikte olduğu gösterilmiştir (Ising ve ark 2008, Koenen ve ark 2005, Lekman ve ark 2008, Mehta ve Binder 2012). Bunun yanında aynı polimorfizm, STAR-D çalışmasında antidepresan tedaviye 'hızlı yanıt' vermekle de ilişkili bulunmuştur. O halde

FKBP5 geni çevreyle 'duruma bağlı' olarak etkileşmektedir. Bu etkileşim çevrede 'iyi' şeyler olurken meydana gelirse olumlu sonuçlar, 'kötü' şeyler olurken meydana gelirse olumsuz sonuçlar doğurur. Gelecekte bu genin travma sonrasında susturulması, tedavi sırasında açılması terapötik olabilir.

OKSİTOSİN

Oksitosin arka hipofizden salgılanır. Doğum eyleminin başlaması ve laktasyondan sorumlu hormonlardan biridir. Yakın zamanda sosyal biliş, güven, sosyal bağların oluşumu, zihin okuma, duygu tanıma, korku koşullanmasında azalma gibi görevleri olduğu gösterilmiştir. Depresyonda plazma düzeyi azalır. Sosyal fobide yükselir. Diğer anksiyete bozukluklarında artmaz ama semptom derecesiyle koreledir. Bu yüzden bir belirteç olarak kullanılamamaktadır. Oksitosin gen polimorfizmi yalnızca çocukluk travmalarıyla değil, güvenli bağlanmayla da etkileşmektedir. Borderline kişilik bozukluğunda tedavi için oksitosinin denendiği 2 çalışmada oksitosinin hastalardan bazılarında iyi bazılarında kötü geldiği gösterilmiştir (Bartz ve ark 2011a, Carsten 2012, Bartz ve ark 2011b). Bunun belirleyicisinin kişinin 'bağlanma biçimi' olduğu gösterilmiştir. Ambivalan bağlanma örüntüsü olanlarda güveni azaltırken, güvenli bağlanma örüntüsü olanlarda arttırmaktadır. Oksitosinin AA, AG ve GG polimorfizmleri vardır. A aleli otizm için risk etmenidir. AA ve AG polimorfizmi gelişimsel travma ile birlikte olursa verilen oksitosinin etkisi sosyal bilişi bozma yönünde olmaktadır. AA ve AG polimorfizmi güvenli bağlanma ile birlikte olursa oksitosinin etkisi sosyal bilişi artırmak yönünde işler. GG ise eski deneyimlerle etkileşmez. O halde oksitosin de tıpkı FKBP5 gibi çevreyle duruma bağlı etkileşir. A aleline sahip kişilerde oksitosin geninin travma sırasında susturulması, travmanın etkisi geçip tedavi başlayınca uyarılması gelecekte terapötik stratejiler arasında yer alabilir.

MAO-A VARYANTLARI

90'lı yıllarda, bir ailede, doğuştan MAO enzim eksikliği, erkeklerde suç davranışıyla

ilişkilendirilmiştir (Brunner ve ark 1993). Düşük aktiviteli MAO-A varyantı (MAO-L) olan kişiler destekleyici ortamlarda büyürse toplum ortalamasının altında antisosyal kişilik bozukluğu riskine sahiptir (Aslund ve ark 2011). Erkeklerde MAO-L ve gelişimsel travma öyküsü etkileşerek antisosyal kişilik bozukluğu riski artırırken, kadınlarda tam tersine, yüksek aktiviteli MAO-A varyantı (MAO-H) ve gelişimsel travma öyküsünün etkileşim antisosyal kişilik bozukluğu riskini arttırdığı bulunmuştur (Verhoeven ve ark 2012). MAO-H, gelişimsel travma öyküsü ve depresif duygudurumu olan kadınların daha belirgin agresif davranışlarının olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak MAO varyantlarının gelişimsel travmayla etkileşimi hem cinsiyet hem de duyguduruma bağımlı biçimde ilerideki agresyon davranışını belirler.

Martin Brune (2012) çevreyle etkileşen genleri psikiyatrik bozukluklara yatkınlık genleri olarak düşünmemek gerektiğini ifade etmektedir. Brune'ye göre "eğer bir genin bir çevresel etmenle etkileştiği gösterildiyse, bu, bu genin bu çevresel etmenin etki ettiği bir mekanizmayı çevreye 'açık hale getirdiği' anlamına da gelir." Dolayısıyla bu genler çevre olumlu olunca kazanım, olumsuz olunca yatkınlık genleri haline gelirler.

GLUTAMAT

Glutamat beyindeki birincil uyarıcı nörotransmitterdir. Strese maruz kalındığında, glukokortikoid verildiğinde ya da salındığında beyindeki glutamaterjik iletim artar. Artmış glukokortikoid salınımı NMDA reseptörlerinin duyarlılığını artırır (Sherin ve Nemeroff 2011). NMDA reseptör sistemi öğrenme ve hafıza gibi işlevlerde görev alarak beyin plastikliğine katkıda bulunur. NMDA reseptörlerinin TSSB'de travmatik hafızanın konsolide olmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir. NMDA reseptörleri derealizasyonda ve ketaminin medikal ya da yasa dışı kullanımı sonucu gelişen dissosiyasyonda da rol oynar. Glutamata aşırı maruz kalmanın eksotoksik etkisi vardır. TSSB'li hastalarda hipokampusta

nöron kaybına ve PFC'de nöronal bütünlüğün bozulmasına NMDA reseptörleri aracılık ediyor olabilir.

SEROTONERJİK SİSTEM VE TRAVMA

Serotonin beyin sapındaki raphe çekirdeğinden salınır. Dorsal raphe çekirdeğinden salınan serotoninin amigdala ve hipotalamusa olan projeksiyonları 5HT_{2A} reseptörü üzerinden etki eder ve anksiyeteyi artırıcı yönde etki oluşturur. Median rapheden salınan serotonin, 5HT_{1A} reseptörü aracılığı ile etki eder ve anksiyolitikdir. Tek bir travmaya maruz kalanlarda yapılan PET çalışmalarında serotonin reseptör dağılımında bir farklılık saptanmamıştır. Hayvan modellerinde ise kronik stres maruziyetinin 5HT_{2A} reseptörlerinin up-regülasyonuna, 5HT_{1A} reseptörlerinin ise down-regülasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (Sherin ve Nemeroff 2011). Goodfellow ve arkadaşları (2009) doğum sonrası anneden ayrılıp soğuğa maruz bırakılan farelerde, maruz kalmayanlara göre daha uyarılmış (serotonerjik tonusu daha yüksek) bir PFC olduğunu göstermiştir. Lambe ve arkadaşları (2011) ise, farklı yaşlarda post-mortem beyinlerde q-PCR yöntemiyle farklı 5HT reseptörlerinin mRNA'ları üzerinden PFC'nin 'serotonin tonusu'nu araştırmıştır. Bu niteliğiyle alanında ilk olarak kabul edilen bu araştırmada 1-3 yaş'tan okul çocukluğuna kadar geçen süre ve genç erişkinlikten erişkinliğe geçiş dönemlerinde prefrontal kortekste serotoninin tonusunda kırılma noktaları olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu teorik travma yazınıyla uyumlu bir biçimde gelişimde kritik dönemler olduğu görüşüne nörobiyolojik destek sağlamaktadır. Caspi ve arkadaşları (2003) SERT geni olan 5-HTTLPR'nin az çalışan -s varyantının stresli yaşam olaylarıyla etkileşerek depresif bozuklukları ve intiharı belirlediğini saptamıştır. Ancak sonrasında yapılan çalışmaların bir kısmı bu bulguyu desteklememiştir. 2011'deki son metaanaliz çalışmasında ise stresli yaşam olaylarının tipinin önemine dikkat çekilmiştir. Çocuklukta olan, kronik ve tekrarlayıcı stresörler dikkate alınırsa etkileşimin çok belirgin olduğu gözlenmiştir. Örneğin Katrina kasırgası

mağdurlarında -s varyantının depresyonla ilişkili olduğu ama sosyal destek ve yörenin istihdam oranı yüksekse bu ilişkinin kaybolduğu gösterilmiştir (Koenen ve ark 2009). Bu çalışma gen-çevre-ekonomi etkileşimine işaret etmesi bakımından son derece önemlidir. Zira -s varyantı depresyon riskini kodlamaktan ziyade plastisiteyi açarak beyni çevreyle etkileşir hale getiriyor olabilir. Sonrası çevrede iyi mi kötü mü şeyler olduğuna kalmaktadır.

EPİGENETİK ETMENLER

Çevresel bir etmene maruziyet sonrası DNA dizilerinde herhangi bir değişiklik olmaksızın gen ifadesinde (genin kodladığı proteinin üretiminde) oluşan tutarlı değişimlere epigenetik etkiler denir. Görece yeni bir alan olmasına karşın son derece etkileyici araştırmalar bulunmaktadır. Örneğin bir hayvan çalışmasında anne bakımının yüksek işlevli olmasının hipokampusta glukokortikoid reseptörlerini kodlayan genlerin (NGF1-A transkripsiyon faktörü üzerinden) ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (Francis ve ark 1999). Bu artış glukokortikoide ilişkin negatif geri besleme duyarlılığının artmasını ve stres koşullarında HPA inhibisyonun kontrol edilmesini sağlıyor olabilir zira yetişkinlik döneminde daha az anksiyöz bir fenotiple ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Bir diğer çalışmada yüksek işlevli bakım veren annelerin kız yavrularında östrojen reseptörü (ER-alfa)

geninin DNA metilasyonunun azaldığı ve promotor bölgedeki bağlanma yerinde bir transkripsiyon faktörünün(Stat5) bağlanmasının arttığı saptanmıştır (Champagne ve ark 2009). Travma epigenetik etkilere neden olur. Bakım vereni tarafından kötü muameleyle maruz bırakılan kemirgenlerde PFC'de BDNF DNA metilasyonunda belirgin artış, BDNF gen ekspresyonunda azalma olduğu gösterilmiş ve bunun beynin yapısal ve işlevsel plastikliğin kalıcı olarak bozulmasına neden olduğu öne sürülmüştür (Roth ve Sweatt 2011). Belki de daha ilginç olarak DNA metilasyon inhibitörü olan zebularinin bu metilasyonu ortadan kaldırdığı bulunmuştur (Roth ve Sweatt 2011). Epigenetik etkisi araştırılan bir diğer çevresel etmen seperasyondur. İnfantın bakım verenden periodik olarak ayrılmasının artmış ADH gen ekspresyonuna neden olduğu, ayrıca HPA aksında hiperaktiviteye neden olduğu gözlenmiştir (Murgatroyd ve ark 2009). Prenatal stresörlerin de epigenetik etkileri olabileceği düşünülmektedir. Örneğin annenin prenatal dönemde stresörlere maruz kalması hipotalamus ve amigdalada CRH genini düzenleyen bölgede metilasyonun azalmasına, CRH ve glukokortikoid reseptör ekspresyonunun artmasına ve HPA aksının fazla çalışmasına neden olduğu saptanmıştır (Mueller Bale TL 2008).

Tablo 1. Travmanın uzun dönem sonuçları bakımından başlıca nörobiyolojik risk ve dayanıklılık etmenleri

<u>RİSK ETMENLERİ</u>	<u>DAYANIKLILIK ETMENLERİ</u>
Hipokortizolemi (travma anında)	Hiperkortizolemi (travma anında)
Hipokampal atrofi	Normal hipokampus
Kadın olmak	Erkek olmak
CRH'nın LC'yi fazla uyarması	Travma anında sempatik aktivasyonun az olması
Hipotalamusta aşırı glukokortikoid reseptörü olmasına neden olan FKBP5 geninde polimorfizm	Nöropeptit Y
Dopamin transporter geninde polimorfizm (SLC6A39 alelinin tekrarının artması)	Oksitosin
Hipofizde CRH reseptörlerinin azalması	Yüksek işlevli anne bakımı (hipokampusta GR kodlayan genlerin (NGF1-A transkripsiyon faktörü üzerinden) ekspresyonunun artması, kız yavrularında ER-alfa DNA metilasyonunun azalması ve promotör bölgedeki bağlanma yerinde bir transkripsiyon faktörünün(Stat5) bağlanmasının artması)
Amigdala aktivasyonunun artması-Serotonin taşıyıcısının polimorfizmi	
Kafa travması (Psikolojik travma ile ortak nörobiyolojik mekanizmaya sahip)	
Bakım vereni tarafından kötü muameleye maruz bırakılma (PFC'de BDNF DNA metilasyonunda belirgin artış, BDNF gen ekspresyonunda azalma)	
İnfanın bakım verenden periodik olarak ayrılmasının (artmış ADH gen ekspresyonuna, HPA aksında hiperaktivite)	
Prenatal stresörler (hipotalamus ve amigdala CRH genini düzenleyen bölgede metilasyonun azalması, CRH ve glukokortikoid reseptör ekspresyonunun artması ve HPA aksının fazla çalışması)	

SONUÇ

Sonuç olarak, erken çocukluk travmalarına çok fazla kişi maruz kalmaktadır ve bunun belirgin uzun dönem olumsuz sonuçları vardır. Gelişimsel travma pek çok ruhsal hastalık için bir risk etmenidir, ruhsal hastalıkların gidişini etkilemekte ve tek bir ruhsal hastalığın belirtilerini yordamaktan çok birden fazla ruhsal hastalığın belirti kümeleriyle ilişkili, kendine dair bir semptomatolojinin olabileceğine işaret eden kanıtlar birikmiştir.

Gelişimsel nörobilimin çalışma alanı geliştirmekte ve erken yaşam olaylarının uzun dönem etkilerinin epigenetik değişikliklere neden olduğunun altını çizmektedir. Epigenomların ilaç tedavisi ile ya da davranış terapileri ile modifiye edilebiliyor olması umut vaat edicidir.

Travma ciddi işlev kaybına yol açan bir durum, o yüzden nörobiyolojisi ve nörobiyolojisinden yola çıkarak saptanan risk ve rezilyans etmenlerinin ortaya çıkarılması çok önemlidir. Travma sırasında ya da travma

sonrasında yapılacak bazı genetik tedaviler çevrenin gen üzerinde ileride TSSB'ye zemin hazırlayacak bozukluklara yol açmasına engel olabilir.

KAYNAKLAR

A.B.D Ulusal İstismar ve İhmal Veri Sistemi (2009) <https://www.childwelfare.gov/systemwide/statistics/can.cfm>

Amerikan Psikiyatri Birliği (2000) Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR). İng Çev. Köroğlu E. Hekimler Yayın Birliği, s.200.

Amerikan Psychiatric Association. (2013). DSM-5. Erişim tarihi: 21 Kasım 2013, www.dsm5.org

Andersen SL, Tomada A, Vincow ES ve ark. (2008) Preliminary Evidence for Sensitive Periods in the Effect of Childhood Sexual Abuse on Regional Brain Development. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 20:292–301.

Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM ve ark. (1999) The Role of Corticotropin-Releasing Factor in Depression and Anxiety Disorders. *J Endocrinol*, 160:1-12.

Aslund C, Nordquist N, Comasco E ve ark. (2011) Maltreatment, MAOA, and Delinquency: Sex Differences in Gene-Environment Interaction in A Large Population-Based Cohort of Adolescents. *Behav Genet*, Mar;41(2):262-72.

Baker DG, West SA, Nicholson WE ve ark. (1999) Serial CSF Corticotropin-Releasing Hormone Levels and Adrenocortical Activity in Combat Veterans with Posttraumatic Stress Disorder. *Am J Psychiatry*, 156:585–588.

Bartz J, Simeon D, Hamilton H ve ark. (2011) Oxytocin can Hinder Trust and Cooperation in Borderline Personality Disorder. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 6(5):556-63.

Bartz JA, Zaki J, Bolger N ve ark. (2011) Social Effects of Oxytocin in Humans:Context and Person Matter. *Trends in Cognitive Sciences*, 15;7:37-43.

Baskak B, Devrimci Özgüven H, Özel Kızıl ET ve ark. (2012) Antisosyal Bireylerde Sağ Yarı Uzaya İlişkin Görsel Dikkat Bozukluğuyla Öfkenin İlişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 23(3):171-77.

Bradley RG, Binder EB, Epstein MP ve ark. (2008) Influence of Child Abuse on Adult Depression: Moderation by the Corticotropin-Releasing Hormone Receptor Gene. *Arch Gen Psychiatry*, 65(2): 190–200.

Bretherton I, Munholland KA. (1999) Internal Working Models in Attachment Relationships: A Construct Revisited. In Cassidy J, Shaver PR. *Handbook of Attachment: Theory, Research and Clinical Applications*. New York: Guilford Press, pp. 89–114.

Brunner HG, Nelen M, Breakefield XO ve ark. (1993) Abnormal Behavior Associated with A Point Mutation in The Structural Gene for Monoamine Oxidase A. *Science*, Oct 22;262(5133):578-80.

Brüne M (2012) Does The Oxytocin Receptor (OXTR) Polymorphism (rs2254298) Confer 'Vulnerability' for Psychopathology or 'Differential Susceptibility'? Insights from Evolution. *BMC Med*, Apr 17;10:38.

Buschert J, Hohoff C, Touma C ve ark. (2013) S100B Overexpression Increases Behavioral and Neural Plasticity in Response to The Social Environment During Adolescence. *Journal of Psychiatric Research*, 47: 1791-799.

Carlson EB, Dalenberg CJ. (2000) A Conceptual Framework for the Impact of Traumatic Experiences Trauma, Violence, Abuse, 1 (4) 4-28.

Carsten KW (2012) Oxytocin, Attachment, Betrayal and Self-Interest: A Commentary on "Oxytocin Modulates the Link Between Adult Attachment and Cooperation Through

Reduced Betrayal Aversion". *Psychoneuroendocrinology*, 37:1106—1110.

Caspi A, Sugden K, Moffitt TE ve ark. (2003) Influence of Life Stress on Depression: Moderation by A Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science*, Jul 18;301(5631):386-9.

Champagne FA, Weaver IC, Diorio J ve ark. (2006) Maternal Care Associated with Methylation of The Estrogen Receptor-alpha1b Promoter and Estrogen Receptor-alpha Expression in The Medial Preoptic Area of Female Offspring. *Endocrinology*, Jun;147(6):2909-15.

Cloitre M, Stolbach BC, Herman JL ve ark. (2009) A Developmental Approach to Complex PTSD: Childhood and Adult Cumulative Trauma as Predictors of Symptom Complexity. *J Trauma Stress*, 22:399–408.

Coric V, Feldman HH, Oren DA ve ark. (2010) Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active Comparator and Placebo-Controlled Trial of A Corticotropin-Releasing Factor Receptor-1 Antagonist in Generalized Anxiety Disorder. *Depress Anxiety*, May;27(5):417-25.

Cogle JR, Timpano KR, Sarchs-Ericsson N ve ark. (2010) Examining the Unique Relationships Between Anxiety Disorder and Childhood Physical and Sexual Abuse in The National Comorbidity Survey-Replication. *Psychiatry Res*, 177:150-155.

Courtis CA. *Understanding Complex Trauma, Complex Reaction and Treatment Approaches. Psychotherapy: Theory, Research, Practice, Training* Copyright 2004 by the Educational Publishing Foundation 2004, Vol. 41, No. 4, 412–425

Çuhadaroğlu F. (2001) Kendilik patolojisi belirtisi olarak kimlik kargaşası. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 12(4):309-314.

Dannlowski U, Stuhrmann A, Beutelmann A ve ark. (2012) Limbic Scars: Long-Term Consequences of Childhood Maltreatment Revealed by Functional and Structural Magnetic Resonance Imaging. *Biological Psychiatry*, 71, pp. 286–293

De Quervain DJ. (2008) Glucocorticoid-Induced Reduction of Traumatic Memories: Implications for the Treatment of PTSD. *Prog Brain Res*, 167:239-47.

Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D ve ark. (1998) Relationship of Childhood Abuse and Household Dysfunction to Many of the Leading Causes of Death in Adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med*, 14(4): 245-258.

Francis DD, Caldji C, Champagne F ve ark. (1999) The Role of Corticotropin-Releasing Factor-Norepinephrine Systems in Mediating the Effects of Early Experience on the Development of Behavioral and Endocrine Responses to Stress. *Biological Psychiatry*, 46:1153–1166.

Frewen PA, Pain C, Dozois DJ ve ark. (2006) Alexithymia in PTSD: Psychometric and fMRI Studies. *Ann N Y Acad Sci*, 1071:397–400.

Goodfellow NM, Benekareddy M, Vaidya VA ve ark. (2009) Layer II/III of the Prefrontal Cortex: Inhibition by the Serotonin 5-HT1A Receptor in Development and Stress. *J Neurosci*, August 12;29(32): 10094–10103.

Grant MM, White D, Hadley J ve ark. (2014) Early Life Trauma and Directional Brain Connectivity within Major Depression. *Hum Brain Mapp*, Apr 15.

Guillaume S, Perroud N, Jollant F ve ark. (2013) HPA Axis Genes may Modulate the Effect of Childhood Adversities on Decision-Making in Suicide Attempters. *J Psychiatr Res*, Feb;47(2):259-65.

Ising M, Depping AM, Siebertz A ve ark. (2008) Polymorphisms in the FKBP5 Gene Region Modulate Recovery from Psychosocial Stress in Healthy Controls. *Eur J Neurosci*, 28, 389—398.

Kamen C, Bergstrom J, Koopman C ve ark. (2012) Relationships Among Childhood Trauma, Posttraumatic Stress Disorder, and Dissociation in Men Living with HIV/AIDS. *J Trauma Dissociation*, 13:102–114.

Koenen KC, Aiello AE, Bakshis E ve ark. (2009) Modification of the Association Between Serotonin Transporter Genotype and Risk of Posttraumatic Stress Disorder in Adults by County-Level Social Environment. *Am J Epidemiol*, Mar 15;169(6):704-11

Koenen KC, Saxe G, Purcell S ve ark. (2005) Polymorphisms in FKBP5 are Associated with Peritraumatic Dissociation in Medically Injured Children. *Mol Psychiatry*, 10, 1058—1059.

Lambe EK, Fillman SG, Webster MJ ve ark. (2011) Serotonin Receptor Expression in Human Prefrontal Cortex: Balancing Excitation and Inhibition Across Postnatal Development. *PLoS One*, 6(7):e22799

Leichsenring F, Leibing E, Kruse J ve ark. (2011) Borderline Personality Disorder. *Lancet*, Jan 1;377(9759):74-84.

Lekman, M, Laje, G, Charney D ve ark. (2008) The FKBP5-Gene in Depression and Treatment Response—an Association Study in the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Cohort. *Biol Psychiatry*, 63(12), 1103—1110.

Lysaker PH, Davis LW, Gattton MJ ve ark. (2005) Associations of Anxiety-Related Symptoms with Reported History of Childhood Sexual Abuse in Schizophrenia Spectrum Disorders. *J Clin Psychiatry*, 66(10):1279-84.

Mancini C, Van Ameringen M, MacMillan H (1995) Relationship of Childhood Sexual and Physical Abuse to Anxiety Disorders. *J Nerv Ment Dis*, 183:309–314.

Marmar CR, Weis DS, Metzler TJ ve ark. (1996) Stress Responses of Emergency Services Personnel to the Loma Prieta Earthquake Interstate 880 Freeway Collapse and Control Traumatic Incidents. *J Trauma Stress*, 9(1): 63-85.

Mayer AR, Kosson DS (2000) Handedness and Psychopathy. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 13(4):233-8.

Mehta D, Binder EB (2012) Gene × Environment Vulnerability Factors for PTSD: The HPA-Axis. *Neuropharmacology*, Feb;62(2):654-62.

Morgan CA 3rd, Wang S, Southwick SM ve ark. (2000) Plasma Neuropeptide-Y Concentrations in Humans Exposed to Military Survival Training. *Biol Psychiatry*, May 15;47(10):902-9.

Mueller BR, Bale TL (2008) Sex-Specific Programming of Offspring Emotionality After Stress Early in Pregnancy. *J Neurosci*, Sep 3;28(36):9055-65.

Murgatroyd C, Patchev AV, Wu Y ve ark. (2009) Dynamic DNA Methylation Programs Persistent Adverse Effects of Early-Life Stress. *Nat Neurosci*, Dec;12(12):1559-66.

Nadeau SE (2010) Hemispheric Asymmetry: What, Why, and at What Cost? *Int Neuropsychol, Soc.*;16(4):593-5.

Najavits LM, Walsh M (2012) Dissociation, PTSD, and Substance Abuse: An Empirical Study. *J Trauma Dissociation*, 13:115–126.

Nakao T, Matsumoto T, Morita M ve ark. (2013) The Degree of Early Life Stress Predicts Decreased Medial Prefrontal Activations and the Shift from Internally to Externally Guided Decision Making: An Exploratory NIRS Study during Resting State and Self-Oriented Task. *Front Hum Neurosci*, Jul 3;7:339.

Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ ve ark. (2002) Neurobiology of Depression. *Neuron*, 34:13-25.

New AS, Mercedes M, Rodriguez P ve ark. (2012) Neuroimaging and Borderline Personality Disorder. *Psychiatric Annals*, February - Volume 42 · Issue 2: 65-71.

Perry BD (2003) Effect of Traumatic Event on Children. The ChildTrauma Academy. Houston, Tx

Pitman RK, Sanders KM ve ark. (2002) Pilot Study of Secondary Prevention of

Posttraumatic Stress Disorder with Propranolol. *Biol Psychiatry*, 51:189-192.

Raine A, O'Brien M, Smiley N ve ark. (1990) Reduced Lateralization in Verbal Dichotic Listening in Adolescent Psychopaths. *Journal of Abnormal Psychology*, 99:272-277.

Resnick HS, Yehuda R, Pitman RK ve ark. (1990) Effect of Previous Trauma on Acute Plasma Cortisol Level Following Rape. *Am J Psychiatry*, 152:1675-1677.

Roth TL, Sweatt JD (2011) Epigenetic Mechanisms and Environmental Shaping of the Brain During Sensitive Periods of Development. *J Child Psychol Psychiatry*, April;52(4): 398-408.

Sajdyk TJ, Johnson PL, Leitermann RJ ve ark. (2008) Neuropeptide Y in the Amygdala Induces Long-Term Resilience to Stress-Induced Reductions in Social Responses but not Hypothalamic-Adrenal-Pituitary Axis Activity or Hyperthermia. *J Neurosci*, Jan 23;28(4):893-903.

Sarro EC, Sullivan RM, Barr G (2014) Unpredictable Neonatal Stress Enhances Adult Anxiety and Alters Amygdala Gene Expression Related to Serotonin and GABA. *Neuroscience*, Jan 31;258:147-61.

Schelling G, Kilger E, Roozendaal B ve ark. (2004) Stress Doses of Hydrocortisone, Traumatic Memories, and Symptoms of Posttraumatic Stress Disorder in Patients After Cardiac Surgery: A Randomized Study. *Biol Psychiatry*, 55:627-633.

Schenkel LS, Spaulding WD, Dilillo D ve ark. (2005) Histories of Childhood Maltreatment in Schizophrenia: Relationships with Premorbid Functioning, Symptomatology, and Cognitive Deficits. *Schizophr Res*, Jul 15;76(2-3):273-86.

Sher L. (2008) The Concept of Post-Traumatic Mood Disorder and Its Implications for Adolescent Suicidal Behavior. *Minerva Pediatr*, 60:1393-1399.

Sherin JE, Nemeroff CB (2011) Post-Traumatic Stress Disorder: The Neurobiological Impact of Psychological Trauma. *Dialogues Clin Neurosci*, 13(3):263-78.

Shin LM, Rauch SL, Pitman RK (2006) Amygdala, Medial Prefrontal Cortex, and Hippocampal Function in PTSD. *Ann N Y Acad Sci*, 1071:67-79.

Simon NM, Herlands NN, Marks EH ve ark. (2009) Childhood Maltreatment Linked to Greater Symptom Severity and Poorer Quality of Life and Function in Social Anxiety Disorder. *Depress Anxiety*, 26:1027-1032.

Southwick SM, Bremner JD, Rasmusson A ve ark. (1999) Role of Norepinephrine in The Pathophysiology and Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. *Biol Psychiatry*, 46:1192-1204.

Stahl SM (2008) *Stahl's Essential Psychopharmacology*, Cambridge University Press, Cambridge.

Teicher M, Anderson S, Polcari A (2002) Developmental Neurobiology of Childhood Stress and Trauma. *Psychiatr Clin North Am*, 25:397-426.

Teicher MH, Anderson CM, Polcari A (2012) Childhood Maltreatment is Associated with Reduced Volume in the Hippocampal Subfields CA3, Dentate Gyrus, and Subiculum. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109, pp. 563-572.

Teicher MH, Samson JA (2013) Childhood Maltreatment and Psychopathology: A Case for Ecophenotypic Variants as Clinically and Neurobiologically Distinct Subtypes. *Am J Psychiatry*, Oct 1;170(10):1114-33.

Thompson BL, Erickson K, Schulkin J ve ark. (2004) Corticosterone Facilitates Retention of Contextually Conditioned Fear and Increases CRH mRNA Expression in the Amygdala. *Behav Brain Res*, 2;149(2):209-15.

Tottenham N, Hare TA, Millner A ve ark. (2011) Elevated Amygdala Response to Faces Following Early Deprivation. *Dev Sci*, Mar;14(2):190-204.

Van der Kolk BA (2005) Developmental Trauma Disorder: Toward a Rational Diagnosis for Children with Complex Trauma Histories. *Psychiatr Ann*, 35:401-408.

Van Harmelen AL, van Tol MJ, van der Wee NJ ve ark. (2010) Reduced Medial Prefrontal Cortex Volume in Adults Reporting Childhood Emotional Maltreatment. *Biol Psychiatry*, 1;68(9):832-8.

Varese F, Smeets F, Drukker M ve ark. (2012) Childhood Adversities Increase the Risk of Psychosis: A Meta-Analysis of Patient-Control, Prospective and Cross-Sectional Cohort Studies. *Schizophr Bull*, Jun;38(4):661-71.

Verhoeven FEA, Booij L, Kruijt AW ve ark. (2012) The Effects of MAOA Genotype, Childhood Trauma, and Sex on Trait and State-Dependent Aggression. *Brain and Behavior*, 2(6): 806-813.

Waelde L, Koopman C, Spiegel D (1999) Symptoms of Acute Stress Disorder and PTSD Following Traumatic Exposure to A Flood. Manuscript submitted for publication.

Widom CS, Dumon TK, Czaja SJ (2007) A Prospective Investigation of Major Depressive Disorder and Comorbidity in Abused and Neglected Children Grown up. *Arch Gen Psychiatry*, 64:49-56.

Yehuda R, McFarlane AC, Shalev AY (1998) Predicting the Development of Posttraumatic Stress Disorder from The Acute Response to A Traumatic Event. *Biol Psychiatry*, 44:1305-1313.

Yehuda R (2006) Advances in Understanding Neuroendocrine Alterations in PTSD and Their Therapeutic Implications. *Ann N Y Acad Sci*, 1071:137-166.

Yüksel N (2002) Panik Bozukluğunun Nörobiyolojisi. *Klinik psikiyatri*, Ek 3:14-21

K R i z

