

Year (Yıl) : 2017
Volume (Cilt) : 4
Issue Number (Sayı) : 3
Doi : 10.5455/JNBS.1502640298

Received/Geliş: 14.08.2017
Accepted/Kabul: 11.09.2017

ÇOCUKLUK ÇAĞI İHMAL VE İSTİSMARININ NÖROBİYOLOJİK SONUÇLARI: BİR GÖZDEN GEÇİRME

NEUROBIOLOGICAL CONSEQUENCES OF ABUSE AND NEGLECT IN CHILDHOOD: A REVIEW

Emre Han Alpay*

Özet

Çocukluk çağında deneyimlenen ihmal ve istismarın psikososyal, tıbbi ve toplumsal olmak üzere birçok olumsuz sonucu vardır. Son yıllardaki çalışmalar yaşamın erken dönemlerinde olumsuz deneyimlerin gelişmekte olan beyin yapısını etkilediğini ortaya koymaktadır. Beyin görüntüleme ve biyo-kimyasal tekniklerin kullanılarak yapıldığı çalışmalar çocukluk çağında deneyimlenen ihmal ve istismarın nörobiyolojik sonuçlarının daha iyi anlaşılmasına olanak vermektedir. Buna ek olarak erken dönemdeki stresin nörobiyolojik sonuçları psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkmasında etkili bir rol oynamaktadır. Bu çalışmada çocukluk çağında deneyimlenen travmatik olayın nöro-hormonal etkileri (HPA Eksenindeki değişimler) ve beyinin alanlarındaki değişimlerin (Hipokampus, corpus callosum ve amigdala) gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelime: ihmal ve istismar, nörobiyoloji, çocukluk çağı travması

Abstract

Neglect and abuse experienced during childhood have many negative consequences including psychosocial, medical and societal. Recent studies have shown that negative experiences in the early periods of life affect the developing brain structure. Studies using brain imaging and biochemical techniques allow for a better understanding of the neurobiological consequences of neglect and abuse experienced during childhood. In addition, neurobiological consequences of early stress play an influential role in the emergence of psychiatric disorders. In this study, it was aimed to review the neuro-hormonal effects (changes in the HPA axis) and changes in the brain areas (hippocampus, corpus callosum and amygdala) of the traumatic event experienced during childhood.

Keywords: abuse and neglect, neurobiology, childhood trauma

* Sorumlu yazar: Mersin Üniversitesi, Psikoloji Bölümü Çiftlikköy Kampüsü/Mersin, Türkiye, E-posta: emrehan@hotmail.com
Tel: 0324 361 00 01/ 4814 GSM: 05072273357

1. Giriş

Çocukluk çağında deneyimlenen ihmal ve istismar, gelişim dönemlerinde maruz kalınabilecek önemli stres faktörlerinden biridir (Cicchetti ve Valentino, 2006). Bu travmatik deneyimlerin yaşam boyu etkisi vardır ve ruh sağlığı ile kuvvetli bir şekilde ilişkilidir (Collishaw ve ark., 2007; Whittle ve ark. 2013; Werner ve ark. 2016). Yapılan çalışmalar her üç çocuktan birinin fiziksel istismara; yaklaşık olarak her 4 kız çocuğundan biri ve her 5 erkek çocuğundan birinin ise cinsel istismara maruz kaldığını göstermektedir (Felitti ve ark., 1998; Anda ve ark., 1999; Putnam, 2003; United Nations, 2006). Çocukluk çağı ihmal ve istismarının yaygınlığı ile ilgili yapılan bir başka çalışmada ise Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan yetişkin nüfusun ortalama %30-%40'lık bir bölümünün çocukluk çağında ihmal ve istismarın çeşitli türlerine maruz kaldıkları sonucuna ulaşılmıştır (Scher, Forde, McQuaid ve Stein, 2004).

Çocukluk çağının erken dönemlerinde maruz kalınan stres, ruh sağlığı problemi olduğu kadar genel bir sağlık sorunu olarak da ele alınmalıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde psikiyatri kliniklerinde yatan hastalar üzerine yapılan bir çalışmada çocukluk çağı travmatik deneyimi olan hastaların, olmayan hastalara oranla 10 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (Rovi, Chen ve Johnson, 2004). Yine bu ülkede yapılan bir başka çalışmada 2008 verilerine göre çocuklara uygulanan ölümcül ve ölümcül olmayan kötü muamelelerin yaşam boyu toplam ekonomik yükünün 124 milyar dolar olduğu belirtilmiştir (Fang, Brown, Florence ve Mercy, 2012).

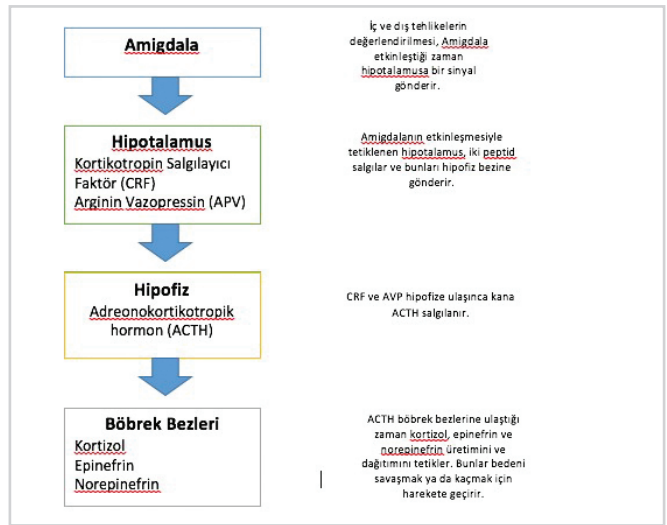
Beyin gelişimi sürecinde temel faktör genler olmasına rağmen özellikle erken dönemdeki hassas veya kritik periyotlarda deneyimlenen travmatik deneyimler beyin yapısının şekillenmesinde önemli bir role sahiptir (Teicher, Samson, Anderson ve Ohashi, 2016). Çocukluk çağı travmaları psikopatoloji gelişiminde önemli bir risk faktörü (Briere ve Jordan, 2009) olduğu kadar nöropsikolojik ve nörokognitif sonuçlar (Navalta ve ark., 2006) ile de ilişkilidir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) ve Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTI) teknikleri ile yapılan beyin görüntüleme çalışmaları, erken dönemde travmatik stresin sonuçlarının beyindeki nörobiyolojik değişimin ve uzun süreli etkilerinin görülmesi açısından önemli olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar (ör: McCrory ve ark., 2010; Hart ve Rubia, 2012; Lu ve ark, 2017) sonucunda çocukluk çağında kötü muameleyle maruz kalmış ve olumsuz deneyim yaşayan çocukların beyin yapılarını ve işleyişini değiştirecek fizyolojik, hormonal ve nörokimyasal değişimler daha iyi anlaşılmaktadır. Literatür incelendiğinde çocukluk çağında deneyimlenmiş travmatik olaya bağlı olarak Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Eksen işleyişindeki değişim (Frodl ve O'Keane, 2013), hipokampus (Whittle ve ark., 2017), corpus callosum (De Bellis ve ark. 2001) ve amigdala alanlarındaki değişim (Veer ve ark. 2015) ile ilgili çalışmalar olduğu görülmektedir. Bu makalede çocukluk çağında deneyimlenen travmatik olayın nörobiyolojik sonuçlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

2. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aks (HPA Eksen):

Biyolojik stres tepkisini düzenleyen ana sistemlerden

biri HPA eksenidir (Chrousos ve Gold, 1992). Bu yapının görevi dışarıdan gelen tehlike algısını uyarılma, dikkat ve savaş/kaç tepkisine dönüştürmektir ve en iyi durum tehlikenin algılanması, tepki verilmesi ve kısa sürede çözümlenerek homeostazi durumuna geri dönülmesidir (Cozolino, 2014).

Stres anında beynin aktivitesini etkileyen sinyal molekülleri olan nöropeptidler sayesinde hipotalamustan kortikotropin saliverici faktör (CRF) salınımı başlar. Bu salınım, ön hipofizden adrenokortikotropik saliverici hormon (ACTH) üretimine ve bu da adrenal korteksten salgılanan bir glukokortikoid olan kortizol oranını artmasına neden olur. Kortizol düzeyi, stres karşısında verilecek fizyolojik tepkileri düzenler ve etkili başa çıkma stratejilerini aktive etmeye yardımcı olur (Lupien ve ark., 1998). Şekil 1 de HPA eksenin işleyişi görülmektedir.



Şekil 1: Hipotalamik-Hipofiz Eksen şeması: (Cozolino, 2014)'ten alınmıştır.

"Stres hormonu" olarak da bilinen kortizol, nörobiyolojik gelişim için gereklidir ve metabolik aktivitenin sürdürülmesinde etkin bir rol oynar (McEwen, 1998). Sapolsky ve arkadaşları (2000) kortizolün hayatta kalmak adına gerekli olduğunu ancak kronik olarak yüksek ya da düşük düzeyde olmasının sağlık açısından olumsuz etkileri olabileceğini ifade etmişlerdir. HPA eksen doğum ile birlikte tamamlanmış bir yapı değildir ve gelişim dönemindeki deneyimler bu yapının gelişimini etkiler (Gunnar ve Vazquez, 2001). Solomon ve Heide (2005), kortizol düzeyindeki yoğun artışın hipokampustaki nöronlara zarar verdiğini belirtmiştir. Van der Kolk (1996) kandaki kortizol düzeyinin artmasının bağışıklık sistemine zarar verdiğini ve fizyolojik uyarılma durumunu tetiklediğini (örneğin aşırı uyarılma ve hipervijilans) belirtmiştir. Buna ek olarak Van der Kolk, kronik fizyolojik uyarılmanın, içsel ve dışsal sinyaller verilen otomatik tepkileri düzenlemede zorluğa ve uygun duygusal tepki verme kapasitesinde azalmaya neden olduğunu ifade etmektedir. Cozolino (2014), uzun süreli stres faktörünün iki süreci etkilediğini belirtmektedir. Bunlardan birincisi protein üretimidir. Uzun süreli stres durumunda yüksek metabolizma düzeylerinin muhafaza edilmesi için protein üretiminin kütlendiğini ve bu durumun bağışıklık sistemini olumsuz yönde etkilediğini ifade etmiştir. Uzun süreli stresten zarar gören ikinci süreci ise hücre zarlarının zarar

görmesi ve hücrelerin ölümü olarak tanımlamıştır. Sürekli yüksek kalan metabolizma seviyeleri nedeniyle nöronlara sodyum pompalanır ve sonunda hücrelerin sodyumu dışarı taşıma kapasitesinin üzerine çıkılarak hücre zarlarına zarar verir ve bu durum hücre ölümünü getirir.

Çocukluk çağı ihmal ve istismarı ile HPA eksen aktivitesinin işleyişi arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla çocuk ve ergenlik dönemindeki katılımcılar ile yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Çocukluk çağı ihmal ve istismar öyküsü olan çocuklar ve ergenlerin kontrol grubu ile karşılaştırıldıkları bazı çalışmalarda yüksek kortizol seviyesi olduğunu rapor edilirken (Ör: Cicchetti ve Rogosch 2001; Doom, Cicchetti ve Rogosch, 2014) bazı çalışmalarda ise düşük kortizol seviyesi (Hawes ve Brennan ve Dadds 2009) rapor edilmiştir.

Çocukluk çağı ihmal ve istismar öyküsü olan yetişkinler ile yapılan çalışmalarda da farklı sonuçlar olduğu görülmektedir. Örneğin Fernando ve arkadaşları (2012) yapmış oldukları çalışmada çocukluk ihmal ve istismar öyküsü olan ve majör depresyon ve sınır kişilik bozukluğu tanısı almış bireylerin kortizol düzeylerini, herhangi bir tanı almamış örneklem grubu ile karşılaştırmışlar ve yüksek kortizol düzeyinin çocukluk çağı ihmal ve istismarı, disosiyatif belirtiler, sınır kişilik bozukluğu ve depresif belirtiler ile pozitif yönde ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Heim ve arkadaşları (2000) çocukluk çağı fiziksel ve cinsel istismar öyküsüne bağlı olarak depresif semptomlar gösteren kadınların stres veren durumlar karşısında (topluluk önünde konuşma ve mental aritmetik gibi) istismar öyküsü olmayan ve depresyon tanısı almış kadınlara ve herhangi bir psikiyatrik tanısı olmayan kadın katılımcılara oranla daha yüksek düzeyde ACTH ve kortizol salınımı olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Yehuda, Golier ve Kaufman (2005) yapmış oldukları çalışmalarında çocukluk çağı ihmal ve istismar öyküsü olan ve yetişkinlik döneminde travma sonrası stres semptomları gösteren bireylerde düşük HPA eksen aktivitesi rapor etmişlerdir. Bu farklı sonuçlar ile ilgili olarak McCroy, De Brito ve Viding (2012) farklı istismar türlerinin farklı adaptasyon şekillerine neden olması ile açıklanabileceğini belirtmişlerdir.

Tarullo ve Gulnar (2006) HPA eksen ve kortizol düzeyindeki değişimin çocukluk çağı ihmal ve istismarı ile ilişkisini göstermeye yönelik çalışmaların sonucunda ortaya çıkan karmaşık ve çelişkili bulgularının kullanılan metodoloji ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Yazarlar, yetişkinler ile yapılan çalışmalarda genellikle bir grubun önünde konuşma gibi stres yaratıcı durumlardan sonra ölçüm alınırken çocuklar ile yapılan çalışmalarda doğrudan kortizol ölçümü yapıldığını ve bu durumun da farklı sonuçları doğurabileceğini ifade etmişlerdir. Bunun yanı sıra şu anki tanı, cinsiyet ve istismarın türü gibi değişkenlerin de sonuçları etkileyebileceğini eklemişlerdir.

3. Hipokampus

Hipokampus, öğrenme ve çeşitli hafıza türleri açısından merkezi öneme sahip olan beyin bölgesidir (Mizomuri ve ark., 2007). Hipokampus, hatıraların işlenmesinden ve limbik sistemin bir parçası olduğundan, TSSB ile ilgili çalışmalarda önemli bir role sahiptir. Sapolsky (1996) ve

Bremner (2002) akut ve yoğun stres (travmatik stres) anında salgılanan kortizolün kandaki yüksek oranda bulunması hipokampusta bozulmaya (atrofi) neden olduğunu öne sürmektedirler. Buna ek olarak yazarlar hipokampusun yeni bilgiyi öğrenme sürecindeki önemli rolünden kaynaklı olarak travmatik strese maruz kalmış bireylerde hafıza sorunları ortaya çıktığını ifade etmektedirler.

Kandaki kortizol değerinin yükselmesinin neden olduğu Cushing Sendromu ile ilgili yapılan çalışmalarda, bu hastaların kontrol gruplarına göre hafıza testlerinden daha düşük puan aldıkları görülmektedir (Mauri ve ark., 1993). Ayrıca Starkman ve arkadaşları (1992) manyetik rezonans görüntülemesi ile yapmış oldukları çalışmada, Cushing sendromundaki hafıza bozulmasının hipokampal alanın küçülmesi ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir.

Çocukluk çağı ihmal ve istismar öyküsü olan yetişkinlerde hipokampal değerlerin kontrol gruplarına oranla daha düşük bir seviyede olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Stein ve arkadaşları (1997) çocukluk çağı cinsel istismara uğramış kadın katılımcılar ile yapmış oldukları çalışmada bu grubun kontrol grubundaki katılımcılara oranla sol hipokampus bölgelerinde anormallik olduğunu rapor etmişlerdir. Buna ek olarak çocukluk çağı ihmal ve istismar öyküsü olan kadın katılımcıların sol hipokampal değerinde önemli derecede azalma görülürken, sağ hipokampus bölgesinde kayda değer bir değişim olmadığını belirtmişlerdir. Yazarlar bu sonuca ek olarak travma hatırlatıcısına verdikleri yoğun duygusal ve biyolojik tepkiye rağmen negatif deneyimlerinden ders çıkarmada zorluklar gibi hipokampus işlevinin bozulması ile ilişkili nöropsikolojik anormallikler gösterdiklerini ifade etmişlerdir. Bir başka çalışmada Bremner ve arkadaşları (1997), travmatik strese maruz kalmış çocukların hipokampus alanında %12'lik bir küçülme olduğunu rapor etmişlerdir. Carrion ve arkadaşları (2001), travmatik stres öyküsü olan 15 çocuk ile yapmış oldukları çalışmada 12-18 ay aralığında hipokampal değerlerde değişim olduğunu bildirmişlerdir. Kontrol grubu kullanılmayan bu çalışmada normal olgunlaşma düzeyi ve cinsiyet değişkenleri kontrol altında tutulmuş ve travma sonrası stres bozukluğu semptomlarının yoğunluğu ve kortizol düzeyinin hipokampal değerlerdeki düşüşün öncülü olduğunu bildirmişlerdir. Çocukluk çağı ihmal ve istismar öyküsü olan ergenlik dönemindeki 166 katılımcı ile yapılan boylamsal bir çalışmada Whittle ve arkadaşları, (2017) toplam hipokampal değer ve hipokampus gelişiminin kontrol grubuna göre farklılaştığını ifade etmişlerdir.

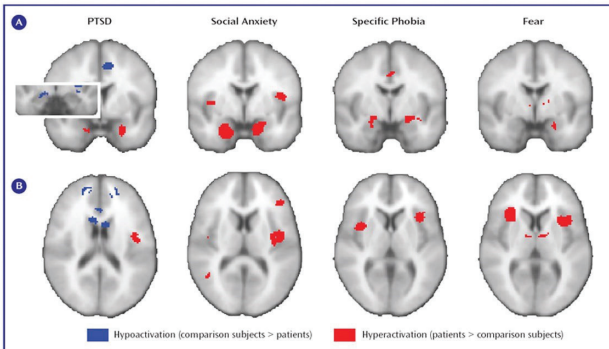
Öte yandan De Bellis ve arkadaşları (1999), yaşları 6.7 ile 16 aralığında 44 istismar öyküsü olan çocuk ve 44 kişilik kontrol grubu ile yapmış oldukları bir çalışmada iki grup arasında (bu iki grup sağlıklı-solak olmak, yaş, cinsiyet, kilo ve boy gibi değişkenler eşitlenmiş) hipokampal değerler arasında bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Bir başka boylamsal çalışmada ise yaş, cinsiyet, sosyo-ekonomik durum ve zeka değişkenleri açısından eşlenmiş olan travmatik strese bağlı 9 çocuk ve kontrol grubu arasında gri cevher oranları açısından herhangi bir farklılık bulunamamıştır (De Bellis, Hall, Boring, Frustaci, Moritz, 2001). Bu konu ile ilgili çalışmalarda böyle bir farklılığın çıkma sebebi ne olabilir? Birincisi hipokampus morfolojisinde travmatik olayın etkileri yavaş yavaş ortaya çıkabilir ve erken yaşlarda

bunlar görülmeyebilir. Shin, Rauch ve Pitman'a göre (2006), bu durum nörojenik olarak bir etki yapabilir, erken dönem deneyimlenen travmatik olay beyindeki sinaps gelişim sürecini (nörojenesis) etkileyebilir ve dendrit dallanmasını engelleyebilir. Ancak etkiler gelişimin sonraki dönemlerine kadar görülmeyebilir. Bir diğer açıklama da TSSB semptomları gösteren yetişkinlerde görülen alkol ve madde kullanımı ve depresyon gibi eş tanımlı durumların hipokampus alanında küçülmeye neden olabileceğidir. De Bellis ve arkadaşları (2000), yapmış oldukları çalışmada ergenlik dönemindeki kişilerin alkol kullanımı ile hipokampus değerindeki azalmanın pozitif yönde ilişkili olduğuna dair bulgulara ulaşmışlardır.

4. Amigdala

Subkortikal beyin alanı olan amigdalanın gelen uyarıcının duygusal anlamını değerlendirmede görevi vardır (Tottenham and Sheridan, 2009). Amigdala, duygusal hafızanın işlenmesi, duyguların ayrıştırılması ve duygusal işlevlere entegre edilmesi açısından kilit rol oynar (Kandel ve ark., 2000). Buna ek olarak korku ve anksiyete gibi çeşitli duygusal tepkilerin aktivasyonunu ve engellenmesini sağlar (McNaughton ve Gray, 2000). Amigdala, tekrar oluşacak bir tehlikeden kaçınabilmemiz için durumu tanımamıza yardım eder ancak bu durum travmatik olayı hatırlatacak ipuçları olmadığında bile travmatik deneyimi tekrar canlandırabilir (Painter ve Scannapieco, 2013). Bazı çalışmalar (Villareal ve King, 2001; Grillon, Southwick ve Charney, 1996) yoğun amigdala aktivasyonunun travma sonrası stres bozukluğunun gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Etkin ve Wagner (2007), fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları ile yapmış oldukları meta analiz çalışmasında, TSSB semptomları gösteren hastalarının amigdala görüntülemesinde hem hiperaktivite, hem de hipoaktivite gözlemlendiğini belirtmişlerdir. Amigdalanın işlevindeki hiperaktivite, sosyal kaygı bozukluğu, spesifik fobi ve korku durumundaki sağlıklı bireylerde görülmekte iken amigdalanın çalışmasındaki hipoaktivite sadece TSSB hastalarında görülmektedir. Etkin ve Wagner görülen hiperaktivitenin korku tepkisi ile ilişkili, olabileceğini, hipoaktivitenin ise TSSB semptomlarından hissizleşme (numbing) ve disosiyasyon ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir.



Şekil 2: TSSB, sosyal fobi, özgül fobi ve sağlıklı kontrol gruplarının korku koşullarına altın amigdala bölgelerinde görülen hiperaktivite ve hipoaktivite. Sonuçlardan A- Amigdala ve B- İnsular Korteks görüntüleridir (Etkin ve Wagner, 2007'den alınmıştır).

Çocukluk çağı ihmal ve istismarı ile amigdalanın hacmi arasındaki ilişkiye yönelik yapılan çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Bu çalışmalardan bazıları (Vermetten ve ark., 2006; Weniger ve ark., 2008, Irle ve ark., 2009; Morey ve ark., 2012, Veer ve ark. 2015) ihmal ve istismar hikayesine bağlı olarak travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) semptomları gösteren yetişkinlerde küçük amigdala değeri olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Karl ve arkadaşları (2006) yapmış oldukları meta-analiz çalışmasında 50 manyetik rezonans görüntüleme çalışmasını karşılaştırmışlardır. Bu meta-analiz çalışması sonucunda çocukluk çağı ihmal ve istismarına bağlı travma sonrası stres belirtileri gösteren katılımcıların sağlıklı gruba göre daha küçük sol amigdala değeri olduğunu rapor etmişlerdir. Tottenham ve arkadaşları, (2010) hayatlarının ilk iki yılını yetiştirme yurdunda geçiren ve ihmal ve istismar öyküsü çocuklar ile yapmış oldukları çalışmada amigdala alanında büyüme olduğunu rapor etmişlerdir. Yine buna benzer olarak bir başka çalışmada Kuo, Kaloupek ve Woodward (2012) çocukluk çağına bağlı olarak yetişkinlik dönemindeki travma sonrası stres semptomları ile amigdala alanındaki büyümenin ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Yine bir başka meta-analiz çalışmasında (Woon ve Hedges, 2008) 9 manyetik rezonans çalışmasını karşılaştırılmış ve çocukluk çağı ihmal ve istismar öyküsüne bağlı travma sonrası stres bozukluğu belirtileri ile amigdala değeri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı rapor edilmiştir.

5. Corpus Callosum ve Hemisfer İntegrasyonu

Corpus callosum beyindeki en büyük akmada yapısıdır ve uyarılma, duyu ve yüksek düzeydeki bilişsel yetiler gibi birçok sürecin geliştiği hemisferler arası iletişimi kontrol eder (Giedd ve ark. 1996). Corpus callosum alanındaki azalma hemisferler arası iletişimin azalması ile ilişkilidir (Yazgan ve ark. 1995). Corpus callosum gibi miyelin ile kaplı alanlar erken dönemdeki yoğun stres hormonlarının etkisine karşı hassastır çünkü bu hormonlar miyelin için önemli olan gliyal hücreleri etkilerler (Lauder, 1983).

Travma sonrası stres bozukluğu semptomları gösteren çocuklar ile yapılan manyetik rezonans görüntülemeleri çalışmaları arka ve orta corpus callosum alanında azalma olduğunu ortaya koymaktadır (De Bellis ve ark., 1999, De Bellis ve ark. 2001). Jackowski ve arkadaşları (2008) 17 kişilik deney ve 15 kişilik kontrol grubu üzerinde Difüzyon Tensör Manyetik Rezonans Görüntüleme sistemi kullanılarak ile yaptıkları bir çalışmada, travma sonrası stres semptomları gösteren çocukların orta ve arka corpus callosum alanlarında küçülme olduğunu rapor etmişlerdir. Mehta ve arkadaşları (2009) çocukluk çağı ihmal ve istismar öyküsü olan çocukların ve ergenlerin kontrol grubu ile karşılaştırdıkları bir çalışmada deney grubunun daha düşük corpus callosum değerleri (özellikle arka ve orta alanlarda) olduğunu belirtmişlerdir. Yine başka bir çalışmada (Teicher ve ark., 2004) çocukluk çağlarının erken dönemlerinde kötü muameleye maruz kalmış yatarak tedavi gören psikiyatri hastaları kötü muamele görme öyküsü olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında %11, sağlıklı kontrol grup ile karşılaştırıldığında ise %17'lik bir farklılık olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada erkek çocuklarının corpus callosum alanındaki kırılabilirliği

erkek çocuklarında daha çok ihmale maruz kalma ile, kız çocuklarında ise cinsel istismar ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

Andersen ve arkadaşları (2008) çocukluk çağında tekrar eden cinsel istismar öyküsü olan 26 kadın ile yapmış oldukları çalışmada 3-5 yaş aralığı ile 11-13 yaş aralığında tekrarlayan cinsel istismar öyküsü ile hipokampus değeri arasında güçlü ilişki olduğunu ve 9-10 yaş aralığında tekrarlayan cinsel istismar öyküsü olan kadınlar corpus callosum alanlarında küçülme olduğunu rapor etmişlerdir.

Bükrüş Erken Dönem Müdahale Projesi kapsamında (Sheridan ve ark., 2012) yapılan seçkisiz kontrollü bir çalışmada yetiştirme yurdunda kalan 8-11 yaş aralığındaki çocuklar ile aileleri ile yaşayan çocuklar beyin fonksiyonları açısından karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda yetiştirme yurdunda yaşayan çocukların aileleri yanında yaşayan kontrol grubuna göre daha küçük corpus callosum alanına sahip oldukları rapor edilmiştir. Çalışmanın ikinci aşamasında yetimhanede yaşayan çocuklardan seçkisiz olarak atanan bir grup çocuk yüksek düzeyde koruyucu bakım veren ailelerin yanına yerleştirilmiştir. 15 ay sonunda bu çocuklar aileleri ile yaşayan çocuklar ile karşılaştırıldıklarında corpus callosum alanları açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Yazarlar bu bulgular ile ihmal ve istismarın corpus callosum alanı üzerindeki olumsuz etkisinin erken dönem müdahale ile tersine çevrilebileceğini belirtmişlerdir.

6. Çocukluk Çağı Travmaları: Nörobiyolojiden Semptomatolojiye giden yol

Teicher ve arkadaşları (2002) çocukluk döneminde yaşanan travmatik deneyimin psikopatoloji ile sonuçlanmasını "kademeli model" ile açıklamışlardır. Teicher ve arkadaşlarına göre bu model 5 aşamadan oluşmaktadır. Bu aşamalardan ilki erken dönemde maruz kalınan yoğun stresin, stres tepki sistemlerini aktive etmesi ve bu sistemlerin tepki yanılılığını ve duyarlılığını değiştirecek şekilde moleküler değişime neden olur. İkinci aşama gelişim sürecindeki beynin stres hormonlarına maruz kalmasının nöronal morfolojiyi, nöron gelişim sürecini ve sinaps gelişim sürecini etkilemesidir. Üçüncü aşamada çeşitli beyin bölgelerinin özellikle cinsiyet, genetik, beynin gelişim hızı ve glukokortikoid reseptörlerinin yoğunluğa bağlı olarak farklı gelişim gösterir. Dördüncü aşamada yukarıda sözü geçen süreçler sol hemisfer gelişiminde gerilik, sağ ve sol hemisfer iletişiminde azalma, limbik sistemde artan elektiriksel uyarılma ve serebellar vermiş işlevlerinde azalma gibi olumsuz sonuçlara neden olur. Son aşamada ise bu süreçlerin travma sonrası stres bozukluğu, depresyon, sınır kişilik bozukluğu, çoğul kişilik bozukluğu ve madde kullanımı gibi ruhsal hastalıklar için risk faktörü oluşabilir.

Beyin görüntüleme çalışmalarında majör depresyon ile hipokampal alan arasındaki azalma arasında kuvvetli bir ilişki olduğu görülmektedir (ör: Bremner ve ark., 2000; Treadway ve ark., 2015). Bununla birlikte Vythilingam ve arkadaşları (2002) depresyon tanısı alan hastalarda düşük hipokampal alanın sadece çocukluk çağında ihmal ve istismar öyküsü olan katılımcılarda görüldüğünü rapor etmişlerdir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar da çocukluk

çağı ihmal ve istismar öyküsüne bağlı olarak depresif semptomlar ile düşük hipokampal alan arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu rapor etmektedir (Teicher, Anderson ve Polcari, 2012; Dannlowski ve ark., 2012). Teicher ve Samson, (2013) bu çalışmalardan yola çıkarak çocukluk çağında ihmal ve istismar öyküsü ile gelişen depresyonun, farklı bir alt tip olarak tanımlanmasına gerekliliğini vurgulamışlardır.

Madde kullanımı öyküsü ile yapılan beyin görüntüleme çalışmalarının bazıları (Schneider ve ark., 2012; Asensio ve ark. 2010) madde kullanımı öyküsü olan kişilerin ödül ve keyif veren görevleri yaptıkları esnada beyindeki ödül ile ilişkili beyin alanlarından biri olan ventral striatum bölgesinde kontrol grubuna göre düşük aktivasyon olduğunu rapor etmişlerdir. Bu durum ile ilişkili olarak yapılan çalışmalarda (Goff ve ark., 2013; Nelson ve ark., 2011) çocukluk çağı ihmal ve istismar öyküsü olan yetişkinlerin ödül veya keyif veren durumlarda düşük ventral striatum aktivitesi gösterdiği gösterilmiştir.

Tottenham ve arkadaşları (2010) uzun süre yetimhanede kalan çocukların atipik limbik sistem gelişimi ve anksiyete bozukluklarını kapsayan duygu düzenlemede güçlükleri gösterdiklerini belirtmişlerdir. Anderson ve arkadaşları (2002) yapmış oldukları çalışmada çocukluk çağında cinsel istismara uğramış bireylerin serebral vermiş bölgelerinde düşük nöronal aktivite olduğunu ve bu durumun madde kullanım riskini arttırdığını ifade etmişlerdir. Bununla birlikte bazı çalışmalar (ör: Rüşch, Lieb, Zahn, Ebert, ve van Elst, 2007; Walterfang ve ark., 2010) çocukluk çağı istismar öyküsü olan sınır kişilik bozukluğu tanısı almış hastaların corpus callosum bölgelerinde sağlıklı kontrol gruba göre atipik gelişme olduğunu belirtmişlerdir. Bremner (2002), hipokampus ve diğer beyin alanlarındaki farklılaşmayı öne sürerek travmatik stresin beyin yapısında ve işleyişinde uzun süreli etkileri olduğunu ve bu değişimlerin de stres ile ilişkili olarak travma sonrası stres bozukluğu, disosiyatif bozukluklar ve diğer psikiyatrik bozukluklara yol açtığını ve travma sonrası stres bozukluğunun temelde nörolojik bir hastalık olduğunu öne sürmüştür.

7. Tartışma

Literatürde travmatik stres ve beyin yapısı ile ilgili kabul edilen genel kanı; beyin yapısının özellikle gelişim döneminde maruz kaldığı yoğun stres ile zarar gördüğü ve psikopatolojinin de bu durumun doğrudan bir sonucu olduğudur (Lupien, McEwen, Gunnar ve Heim, 2009). Ancak Teicher ve arkadaşları (2016) farklı bir bakış açısı ile yaklaşarak beyin morfolojisinde strese bağlı gelişimsel değişiminin hayat boyu sürebilecek yüksek düzeydeki strese karşı uyum sağlamasına olanak tanıdığını belirtmektedirler. Diğer bir deyişle yazarlar, eğer kişi tehditkar ve stres dolu bir çevrede yaşıyorsa, erken dönemde deneyimlenen travmatik stresin hayatın geri kalan dönemi için uyumsal bir amacı olabileceğini ve bu değişimin savaş ya da kaç tepkisini veya tehlide karşı saldırgan bir şekilde tepki verilmesini kolaylaştırabileceğini ifade etmişlerdir.

İhmal ve istismara karşı koruyucu ve engelleyici çalışmaların yapılması ve travmatik strese maruz kalmış çocukların kısa sürede tedavi edilmesinin gelecekte

oluşacak olumsuz etkilerinin azaltılması açısından önemli olacağı düşünülmektedir. Stein ve Kendall (2004) çocukluk çağı ihmal ve istismarına bağlı olarak gelişen travma sonrası stres bozukluğunun tedavisi için bir tedavi programı geliştirmişlerdir. Bu programda tedavi hedeflerinden birini kronik stresten kaynaklanan beyindeki morfolojik değişimi pozitif deneyimler ile tersine çevirmek olarak tanımlamışlardır. Bu amaç doğrultusunda psikolojik ve aile tedavilerinin yanı sıra yeni deneyimler ile beyindeki bağlantıların değiştirilmesi ve stres tepkisinin düşürülmesi gibi psikobiyolojik hedeflerin olması gerektiğini vurgulamışlardır.

Literatüre bakıldığında psikoterapilerin beyin yapısının değişimi üzerinde etkili olduğunu gösteren seçkisiz kontrollü güncel çalışmalar olduğu görülmektedir (ör: Thomaes ve ark., 2014; Bremner ve Campanella, 2016). Örneğin Levy-Gigi ve arkadaşları (2013) travma sonrası stres bozukluğu semptomları gösteren katılımcılar ile yapmış oldukları bir çalışmada 12 haftalık bilişsel davranışçı terapi programı sonucunda hipokampal alanda büyüme olduğunu rapor etmişlerdir. Benzer şekilde bir başka çalışmada (Laugharne ve ark., 2016) travma sonrası stres bozukluğu gösteren katılımcılara (n = 20) 12 hafta boyunca ve haftada iki seans olmak üzere göz hareketleri ile duyarsızlaştırma ve yeniden işleme tekniği (EMDR) uygulanmış ve katılımcıların sol amigdala değerinde artış olduğu rapor edilmiştir. Bu bulgular sonucunda psikoterapinin beyin morfolojisindeki değişim üzerinde etkili olduğu söylenebilir.

Literatür tarandığında yapılan çalışmaların genellikle ilişkisel olması nedeniyle yeterli sebep sonuç ilişkisi kurulamadığı görülmektedir. Bu konu ile ilgili olarak Carrion, Weems ve Reiss (2014) travmatik deneyim yaşayan çocukların küçük hipotalamus alanlarından mı kaynaklı olarak psikopatoloji geliştirdiği yoksa bu travmatik deneyime bağlı olarak mı hipotalamus alanının değişim gösterdiğinin anlaşılması için daha çok boylamsal çalışma yapılması gerektiğini ifade etmişlerdir. Bu nedenle özellikle risk altındaki çocukların gözlemlenmesi ile yapılacak olan boylamsal çalışmaların literatüre daha çok katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

8. Sonuç

Beyin gelişimi için kritik bir dönem olan çocukluk çağında maruz kalınan travmatik stres, beynin işleyişinde ve yapısında kalıcı değişikliklere neden olmaktadır. Travmatik olay karşısında ortaya çıkan stres tepkisi amigdala, corpus callosum ve hipokampus gibi beynin bazı alanları etkilemesinin yanı sıra kortizol ve norepinefrin gibi nörokimyasal sistemlerde de değişikliklere sebep olur.

Kaynaklar

- Anda, R. F., Brown, D. W., Felitti, V. J., Bremner, J. D., Dube, S. R., & Giles, W. H. (2007). Adverse childhood experiences and prescribed psychotropic medications in adults. *Am J Prev Med*, 32, 389-394.
- Anda, R. F., Croft, J. B., Felitti, V. J., Nordenberg, D., Giles, W.

H., Williamson, D. F., & Giovino, G. A. (1999). Adverse childhood experiences and smoking during adolescence and adulthood. *Jama*, 282(17), 1652-1658.

Andersen, S. L., Tomada, A., Vincow, E. S., Valente, E., Polcari, A., & Teicher, M. H. (2008). Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 20 (3), 292-301.

Anderson, C. M., Teicher, M. H., Polcari, A., & Renshaw, P. F. (2002). Abnormal T2 relaxation time in the cerebellar vermis of adults sexually abused in childhood: potential role of the vermis in stress-enhanced risk for drug abuse. *Psychoneuroendocrinology*, 27(1), 231-244.

Asensio, S., Romero, M. J., Palau, C., Sanchez, A., Senabre, I., Morales, J. L., ... & Romero, F. J. (2010). Altered neural response of the appetitive emotional system in cocaine addiction: an fMRI Study. *Addict Bio*, 15(4), 504-516.

Bremner, J. D. (2002). Structural changes in the brain in depression and relationship to symptom recurrence. *CNS spectr*, 7(2), 129-139.

Bremner, J. D., & Campanella, C. (2016). Effects of psychotherapy for psychological trauma on PTSD symptoms and the brain. *Posttraumatic Stress Disorder: From Neurobiology to Treatment*, Wiley & Son: New Jersey

Bremner, J. D., Narayan, M., Anderson, E. R., Staib, L. H., Miller, H. L., & Charney, D. S. (2000). Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatr*, 157(1), 115-118.

Bremner, J. D., Randall, P., Vermetten, E., Staib, L., Bronen, R. A., Mazure, C., ... & Charney, D. S. (1997). Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse—a preliminary report. *Biol Psychiatry*, 41(1), 23-32.

Briere, J., & Jordan, C. E. (2009). Childhood maltreatment, intervening variables, and adult psychological difficulties in women: An overview. *Trauma, Violence, & Abuse*, 10(4), 375-388.

Carrion, V. G., Weems, C. F., Eliez, S., Patwardhan, A., Brown, W., Ray, R. D., & Reiss, A. L. (2001). Attenuation of frontal asymmetry in pediatric posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 50(12), 943-951.

Cicchetti, D., & Rogosch, F. A. (2001). The impact of child maltreatment and psychopathology on neuroendocrine functioning. *Dev. Psychopathol.*, 13(4), 783-804.

Cicchetti, D., Valentino, K. (2006). An ecological-transactional perspective on child maltreatment: Failure of the average expectable environment and its influence on child development. *Dev. Psychopathol.*, 3 (2), 129-201.

Chrousos, G. P., & Gold, P. W. (1992). The concepts of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioral homeostasis. *Jama*, 267(9), 1244-1252.

Collishaw, S., Pickles, A., Messer, J., Rutter, M., Shearer, C., & Maughan, B. (2007). Resilience to adult psychopathology following childhood maltreatment: Evidence from a community sample. *Child Abuse & Negl*, 31(3), 211-229.

Cogle, J. R., Timpano, K. R., Sachs-Ericsson, N., Keough, M. E., & Riccardi, C. J. (2010). Examining the unique relationships between anxiety disorders and childhood physical and sexual abuse in the National Comorbidity Survey-Replication. *Psychiatry Research*, 177(1), 150-155.

Cozolino, L. (2014). *The Neuroscience of Human Relationships: Attachment and the Developing Social Brain*. WW Norton & Company.

Dannlowski U, Stuhrmann A, Beutelmann V, Zwanzger P, Lenzen T, Grotegerd D, et al. Limbic scars: long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging. *Biol. Psychiatry*, 2012; 71(4):286-293.

De Bellis, M. D., Clark, D. B., Beers, S. R., Soloff, P. H., Boring, A. M., Hall, J., ... & Keshavan, M. S. (2000). Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders. *Am J Psychiatr*, 157(5),

737-744.

De Bellis, M. D., Hall, J., Boring, A. M., Frustaci, K., & Moritz, G. (2001). A pilot longitudinal study of hippocampal volumes in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry*, 50(4), 305-309.

De Bellis, M. D., Keshavan, M. S., Clark, D. B., Casey, B. J., Giedd, J. N., Boring, A. M., ... & Ryan, N. D. (1999). Developmental traumatology part II: brain development. *Biol. Psychiatry*, 45(10), 1271-1284.

De Bellis, M. D., & Kuchibhatla, M. (2006). Cerebellar volumes in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry*, 60(7), 697-703.

Doom, J. R., Cicchetti, D., & Rogosch, F. A. (2014). Longitudinal patterns of cortisol regulation differ in maltreated and nonmaltreated children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 53(11), 1206-1215.

Etkin, A., & Wager, T. D. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatr*, 164(10), 1476-1488.

Fang, X., Brown, D. S., Florence, C. S., & Mercy, J. A. (2012). The economic burden of child maltreatment in the United States and implications for prevention. *Child Abuse Negl*, 36(2), 156-165.

Felitti, V. J., Anda, R. F., Nordenberg, D., Williamson, D. F., Spitz, A. M., Edwards, V., ... Marks, J. S. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *A J Prev Med*, 14, 245-258.

Fernando, S. C., Beblo, T., Schlosser, N., Terfehr, K., Otte, C., Löwe, B., ... & Wingenfeld, K. (2012). Associations of childhood trauma with hypothalamic-pituitary-adrenal function in borderline personality disorder and major depression. *Psychoneuroendocrinology*, 37(10), 1659-1668.

Frodl, T., & O'Keane, V. (2013). How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiol Dis*, 52, 24-37.

Giedd, J. N., Rumsey, J. M., Castellanos, F. X., Rajapakse, J. C., Kaysen, D., Vaituzis, A. C., ... & Rapoport, J. L. (1996). A quantitative MRI study of the corpus callosum in children and adolescents. *Dev Brain Res*, 91(2), 274-280.

Goff, B., Gee, D. G., Telzer, E. H., Humphreys, K. L., Gabard-Durnam, L., Flannery, J., & Tottenham, N. (2013). Reduced nucleus accumbens reactivity and adolescent depression following early-life stress. *Neuroscience*, 249, 129-138.

Green JG, McLaughlin KA, Berglund PA, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, (2010). Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication I: associations with first onset of DSM-IV disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 67(2): 113-123.

Grillon, C., Southwick, S. M., & Charney, D. S. (1996). The psychobiological basis of posttraumatic stress disorder. *Mol Psychiatry*, 1(4), 278-297.

Hart, H., & Rubia, K. (2012). Neuroimaging of child abuse: a critical review. *Fron Hum Neurosci*, 6 (52), 1-24.

Gunnar, M. R., & Vazquez, D. M. (2001). Low cortisol and a flattening of expected daytime rhythm: Potential indices of risk in human development. *Dev Psychopathol*, 13(3), 515-538.

Hawes, D. J., Brennan, J., & Dadds, M. R. (2009). Cortisol, callous-unemotional traits, and pathways to antisocial behavior. *Curr Opin Psychiatry*, 22(4), 357-362.

Heim, C., Mletzko, T., Pursselle, D., Musselman, D. L., & Nemeroff, C. B. (2008). The dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in men with major depression: role of childhood trauma. *Biol. Psychiatry*, 63(4), 398-405.

Irle, E., Lange, C., Sachsse, U., & Weniger, G. (2009). Further evidence that post-traumatic stress disorder but not dissociative disorders are related to amygdala and hippocampal size reduction

in trauma-exposed individuals. *Acta Psychiatr Scand*, 119(4), 330-331.

Jackowski, A. P., Douglas-Palumberi, H., Jackowski, M., Win, L., Schultz, R. T., Staib, L. W., ... & Kaufman, J. (2008). Corpus callosum in maltreated children with posttraumatic stress disorder: a diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 162(3), 256-261.

Karl, A., Schaefer, M., Malta, L. S., Dörfel, D., Rohleder, N., & Werner, A. (2006). A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neurosci Biobehav Rev*, 30(7), 1004-1031.

Kuo, J. R., Kaloupek, D. G., & Woodward, S. H. (2012). Amygdala volume in combat-exposed veterans with and without posttraumatic stress disorder: a cross-sectional study. *Arch Gen Psychiatry*, 69(10), 1080-1086.

Lauder, J.M. (1983) Hormonal and humoral influences on brain development. *Psychoneuroendocrinology*, 8(2), 121-155.

Laugharne, J., Kullack, C., Lee, C. W., McGuire, T., Brockman, S., Drummond, P. D., & Starkstein, S. (2016). Amygdala volumetric change following psychotherapy for posttraumatic stress disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 28(4), 312-318.

Levy-Gigi, E., Szabó, C., Kelemen, O., & Kéri, S. (2013). Association among clinical response, hippocampal volume, and FKBP5 gene expression in individuals with posttraumatic stress disorder receiving cognitive behavioral therapy. *Biol psychiatry*, 74(11), 793-800.

Lu, S., Gao, W., Wei, Z., Wang, D., Hu, S., Huang, M., ... & Li, L. (2017). Intrinsic brain abnormalities in young healthy adults with childhood trauma: A resting-state functional magnetic resonance imaging study of regional homogeneity and functional connectivity. *Aust N Z J Psychiatry*, 51 (6), 614-623.

Lupien, S. J., de Leon, M., De Santi, S., Convit, A., Tarshish, C., Nair, N. P. V., ... & Meaney, M. J. (1998). Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci*, 1(1), 69-73.

Mauri, M., Sinforiani, E., Bono, G., Vignati, F., Berselli, M. E., Attanasio, R., & Nappi, G. (1993). Memory impairment in Cushing's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 87(1), 52-55.

McEwen, B. S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med*, 338(3), 171-179.

McCrory, E., De Brito, S. A., & Viding, E. (2010). Research review: the neurobiology and genetics of maltreatment and adversity. *J Child Psychol Psychiatry*, 51(10), 1079-1095.

McCrory, E., De Brito, S. A., & Viding, E. (2012). The link between child abuse and psychopathology: a review of neurobiological and genetic research. *JRSM Open*, 105(4), 151-156.

McNaughton, N., & Gray, J. A. (2000). Anxiolytic action on the behavioural inhibition system implies multiple types of arousal contribute to anxiety. *J Affec Disord*, 61(3), 161-176.

Mehta, M. A., Golembo, N. I., Nosarti, E., Colvert, E., Mota, A., Williams, S. C., ... & Sonuga-Barke, E. J. (2009). Amygdala, hippocampal and corpus callosum size following severe early institutional deprivation: the English and Romanian Adoptees study pilot. *J Child Psychol Psychiatry*, 50(8), 943-951.

Mizumori, S. J., Smith, D. M., & Puryear, C. B. (2007). Hippocampal and neocortical interactions during context discrimination: electrophysiological evidence from the rat. *Hippocampus*, 17(9), 851-862.

Morey, R. A., Gold, A. L., LaBar, K. S., Beall, S. K., Brown, V. M., Haswell, C. C., ... & McCarthy, G. (2012). Amygdala volume changes in posttraumatic stress disorder in a large case-controlled veterans group. *Arch Gen Psychiatry*, 69(11), 1169-1178.

Navalta CP, Polcari A, Webster DM, et al. Effects of childhood sexual abuse on neuropsychological and cognitive function in college women. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006; 18(1):45-53.

Nelson, C. A., Bos, K., Gunnar, M. R., & Sonuga-Barke, E. J. (2011). V. The neurobiological toll of early human deprivation. *Monog Soc Res Child Dev*, 76(4), 127-146.

Painter, K., & Scannapieco, M. (2013). Child maltreatment: The

- neurobiological aspects of posttraumatic stress disorder. *J Evid-Based Soc work*, 10(4), 276-284.
- Putnam, F. W. (2003). Ten-year research update review: Child sexual abuse. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 42(3), 269-278.
- Rovi, S., Chen, P. H., & Johnson, M. S. (2004). The economic burden of hospitalizations associated with child abuse and neglect. *Am J Public Health*, 94(4), 586-590.
- Rüsch, N., Lieb, K., Zahn, R., Ebert, D., & van Elst, L. T. (2007). Corpus callosum abnormalities in women with borderline personality disorder and comorbid attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 32(6), 417.
- Sapolsky, R. M. (1996). Why stress is bad for your brain. *Science*, 273(5276), 749-751.
- Sapolsky, R., Romero, L., Munck, A., (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr. Rev.* 21, 55-89.
- Scher, C. D., Forde, D. R., McQuaid, J. R., & Stein, M. B. (2004). Prevalence and demographic correlates of childhood maltreatment in an adult community sample. *Child Abuse Negl*, 28(2), 167-180.
- Schneider, S., Peters, J., Bromberg, U., Brassen, S., Miedl, S. F., Banaschewski, T., ... & Heinz, A. (2012). Risk taking and the adolescent reward system: a potential common link to substance abuse. *Am J Psychiatry*, 169(1), 39-46.
- Shin, L. M., Rauch, S. L., & Pitman, R. K. (2006). Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. *Ann N Y Acad Sci*, 1071(1), 67-79.
- Sheridan, M. A., Fox, N. A., Zeanah, C. H., McLaughlin, K. A., & Nelson, C. A. (2012). Variation in neural development as a result of exposure to institutionalization early in childhood. *Proc Natl Acad Sci*, 109(32), 12927-12932.
- Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A. J. (2000). Principles of neural science (Vol. 4, pp. 1227-1246). E. R. Kandel, J. H. Schwartz, & T. M. Jessell (Eds.). New York: McGraw-hill.
- Solomon, E. P., & Heide, K. M. (2005). The biology of trauma Implications for treatment. *J Interpers Violence*, 20(1), 51-60.
- Starkman, M. N., Gebarski, S. S., Berent, S., & Schteingart, D. E. (1992). Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biol psychiatry*, 32(9), 756-765.
- Stein, P., & Kendall, J. (2004). Psychological trauma and the developing brain: Neurology based interventions for troubled children. New York, NY: Hawthorne Maltreatment and Trauma Press. Earthquake and Mental Health, 225.
- Stein, M. B., Koverola, C., Hanna, C., Torchia, M. G., & McClarty, B. (1997). Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychol Med*, 27(04), 951-959.
- Tarullo, A. R., & Gunnar, M. R. (2006). Child maltreatment and the developing HPA axis. *Horm Behav*, 50(4), 632-639.
- Teicher, M. H., & Samson, J. A. (2013). Childhood maltreatment and psychopathology: A case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *Am J Psychiatry*, 170(10), 1114-1133.
- Teicher, M. H., Dumont, N. L., Ito, Y., Vaituzis, C., Giedd, J. N., & Andersen, S. L. (2004). Childhood neglect is associated with reduced corpus callosum area. *Biol. Psychiatry*, 56(2), 80-85.
- Teicher, M. H., Samson, J. A., Anderson, C. M., & Ohashi, K. (2016). The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity. *Nat Rev Neurosci*, 17(10), 652-666.
- Teicher, M. H., & Samson, J. A. (2013). Childhood maltreatment and psychopathology: A case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *Am J Psychiatry*, 170(10), 1114-1133.
- Thomaes, K., Dorrepaal, E., Draijer, N., Jansma, E. P., Veltman, D. J., & van Balkom, A. J. (2014). Can pharmacological and psychological treatment change brain structure and function in PTSD? A systematic review. *J Psychiat Res*, 50, 1-15.
- Tottenham, N., Hare, T. A., Quinn, B. T., McCarry, T. W., Nurse, M., Gilhooly, T., ... & Thomas, K. M. (2010). Prolonged institutional rearing is associated with atypically large amygdala volume and difficulties in emotion regulation. *Dev Sci*, 13(1), 46-61.
- Tottenham, N., & Sheridan, M. A. (2009). A review of adversity, the amygdala and the hippocampus: a consideration of developmental timing. *Front Hum Neurosci*, 3 (8) 68-77.
- Treadway, M. T., Waskom, M. L., Dillon, D. G., Holmes, A. J., Park, M. T. M., Chakravarty, M. M., ... & Gabrieli, J. D. (2015). Illness progression, recent stress, and morphometry of hippocampal subfields and medial prefrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry*, 77(3), 285-294.
- United Nations. (2006). UN Secretary-General's study on violence against children. <http://www.unviolencestudy.org/sitesinden/alinti>
- Van der Kolk, B. A. (1996). The complexity of adaptation to trauma: Self-regulation, stimulus discrimination, and characterological development. In B. A. van der Kolk, A. C. McFarlane, & L. Weisaeth (Eds.), *Traumatic stress: The effects of overwhelming experience on mind, body, and society* (pp. 182-213). New York: Guilford Press.
- Veer, I. M., Oei, N. Y., van Buchem, M. A., Spinhoven, P., Elzinga, B. M., & Rombouts, S. A. (2015). Evidence for smaller right amygdala volumes in posttraumatic stress disorder following childhood trauma. *Psychiatry Res*, 233(3), 436-442.
- Vermetten, E., Schmahl, C., Lindner, S., Loewenstein, R. J., & Bremner, J. D. (2006). Hippocampal and amygdalar volumes in dissociative identity disorder. *Am J Psychiatry*, 163(4), 630-636.
- Villarreal, G., & King, C. Y. (2001, April). Brain imaging in posttraumatic stress disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry* (Vol. 6, No. 2, pp. 131-145).
- Vythilingam, M., Heim, C., Newport, J., Miller, A. H., Anderson, E., Bronen, R., ... & Nemeroff, C. B. (2002). Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry*, 159(12), 2072-2080.
- Walterfang, M., Chanen, A. M., Barton, S., Wood, A. G., Jones, S., Reutens, D. C., ... & Pantelis, C. (2010). Corpus callosum morphology and relationship to orbitofrontal and lateral ventricular volume in teenagers with first-presentation borderline personality disorder. *Psychiatry Res*, 183(1), 30-37.
- Weniger, G., Lange, C., Sachsse, U., & Irle, E. (2008). Amygdala and hippocampal volumes and cognition in adult survivors of childhood abuse with dissociative disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 118(4), 281-290.
- Werner, K. B., McCutcheon, V. V., Challa, M., Agrawal, A., Lynskey, M. T., Conroy, E., ... & Heath, A. C. (2016). The association between childhood maltreatment, psychopathology, and adult sexual victimization in men and women: results from three independent samples. *Psychol Med*, 46(3), 563-573.
- Whittle, S., Dennison, M., Vijayakumar, N., Simmons, J. G., Yücel, M., Lubman, D. I., ... & Allen, N. B. (2013). Childhood maltreatment and psychopathology affect brain development during adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 52(9), 940-952.
- Whittle, S., Simmons, J. G., Hendriksma, S., Vijayakumar, N., Byrne, M. L., Dennison, M., & Allen, N. B. (2017). Childhood maltreatment, psychopathology, and the development of hippocampal subregions during adolescence. *Brain Behav*, 7(2). 1-9.
- Woon, F. L., & Hedges, D. W. (2008). Hippocampal and amygdala volumes in children and adults with childhood maltreatment-related posttraumatic stress disorder: A meta-analysis. *Hippocampus*, 18(8), 729-736.
- Yehuda, R., Golier, J. A., & Kaufman, S. (2005). Circadian rhythm of salivary cortisol in Holocaust survivors with and without PTSD. *Am J Psychiatry*, 162(5), 998-1000.
- Yazgan, M. Y., Wexler, B. E., Kinsbourne, M., Peterson, B., & Leckman, J. F. (1995). Functional significance of individual variations in callosal area. *Neuropsychologia*, 33(6), 769-779.