

Çocuk istismarı ve ihmalinin epigenetik etkileri

Kadriye Yurdakök^{1,*}, Melda Çelik²

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü ¹Pedatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ² Pedatri Doktor Öğretim Üyesi

*İletişim: yurdakok@bilkent.edu.tr

SUMMARY: Yurdakök K, Çelik M (Department of Social Pediatrics, Hacettepe University Institute of Child Health, Ankara, Turkey). Epigenetic effects of child abuse and neglect. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2019; 62: 17-30.

The physiological and behavioral development of an individual is a dynamic event involving the interaction between genes and experiences of the individual or the environment. There are some critical periods during which the brain is particularly sensitive to restructuring by environmental factors during the development of the perinatal period, early childhood and puberty periods. According to the latest data from animal studies, clinical and epidemiological studies, gene arrangements occur called “epigenetic mechanisms” due to adverse life experiences such as neglect, abuse or other stressors met in the critical early stages of life, which alter the expression of genes without altering the DNA sequences. In this way, early life experiences may leave chemical markers in the brain and affect the physical and mental health of the individual in later life. It is known that in these individuals harmful results such as cardiovascular and metabolic diseases, perceptual, mental and behavioral disorders can occur. In order to prevent these, and for individuals to have appropriate social and emotional functions, healthy development of neural systems, a stress-free environment from the womb and attentive and nurturing care should be provided in the early stages of life. To achieve this, preventing maltreatment, including neglect and abuse, against pregnant women and babies; providing adequate psychological support to mothers during pregnancy and the postpartum period; in order to increase the sensitivity of the mothers to the babies’ signs and to increase the attachment behavior, it is important to support skin-skin contact with the infants and to encourage the mother in this respect.

Key words: abuse, epigenetic, maltreatment, neglect, stress.

ÖZET: Bir bireyin fizyolojik ve davranışsal gelişimi bireyin genleri ve deneyimleri ya da çevresi arasındaki etkileşimi içeren dinamik bir olaydır. Beynin gelişimi sırasında çevresel faktörler tarafından yeniden yapılandırılmaya özellikle duyarlı olduğu bazı kritik dönemler vardır: Perinatal dönem, erken çocukluk ve puberte dönemleri. Hayvan çalışmaları, klinik ve epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen son verilere göre, yaşamın kritik erken dönemlerindeki ihmal, istismar veya diğer stres etkenleri ile karşılaşma gibi olumsuz deneyimlerin etkisiyle “epigenetik mekanizmalar” olarak adlandırılan gen düzenlemeleri meydana gelmekte, bunlar da genlerin DNA sekansı sıralamasını değiştirmeden ekspresyonunu değiştirmektedir. Bu şekilde erken yaşam deneyimleri beyinde kimyasal işaretler bırakarak yaşamın ilerleyen dönemlerinde bireyin hem fiziksel hem de ruhsal sağlığını etkileyebilmektedir. Bu bireylerde stresle ilişkili kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar, algısal, ruhsal ve davranışsal bozukluklar gibi zararlı sonuçların ortaya çıkabildiği bilinmektedir. Bütün bunların önlenmesi ve bireylerin uygun sosyal ve duygusal işlevlere sahip olması, nöral sistemlerin sağlıklı gelişimi için anne karnından itibaren stressiz bir ortam ve hayatın erken dönemlerinde özenli ve besleyici bir bakım sağlanması gereklidir. Bunu sağlamak için gebelere ve bebeklere karşı ihmal ve istismarı da içeren kötü muamelenin önlenmesi; annelere gebelik ve doğum sonrası dönemde yeterince psikolojik destek sağlanması; annelerin bebeklerin verdiği işaretlere duyarlılığın artırılması ve bağlanma davranışını arttırmak için bebeklerle ten-tene temasın desteklenmesi ve annenin bu konuda cesaretlendirilmesi önemlidir.

Anahtar kelimeler: epigenetik, ihmal, istismar, kötü muamele, stres.

Bir bireyin fizyolojik ve davranışsal gelişimi bireyin genleri ve deneyimleri ya da çevresi arasındaki etkileşimi içeren dinamik bir olaydır. İnsan beyninin gelişimi yaşamın erken dönemindeki deneyimlerle belirgin etkileşim gösteren genlerle düzenlenir. Belli yeteneklerin gelişiminde bazı duyarlı dönemler vardır. Bunlar beynin gelişimi sırasında belli bölgelerinin bazı deneyimlere en duyarlı olduğu kritik dönemlerdir. Perinatal dönem, erken çocukluk ve puberte beynin çevresel faktörler tarafından yeniden yapılandırılmaya özellikle duyarlı olduğu dönemlerdir.¹ Prenatal ve postnatal erken çocukluk döneminde beyinde nöronal yolların oluşumu, çoğalması ve gelişmesi ile sonuçlanan hızlı değişiklikler meydana gelir. Erken postnatal deneyimler insanın bilişsel, duygusal, sosyal ve fizyolojik fonksiyonlarından sorumlu nöral sistemlerinin fonksiyonel kapasitesinin şekillenmesinde temel bir rol oynar. Gerekli deneyimler uygun zamanlarda sağlanamazsa bu nöral sistemler gerektiği gibi gelişemez. Yaşamın erken dönemlerinde ihmal, istismar veya diğer stres etkenleri ile karşılaşma gibi kötü deneyimler yaşanması da erişkinlik döneminde stresle ilişkili kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar, algısal, ruhsal ve davranışsal bozukluklar gibi zararlı sonuçlara neden olabilmektedir. Bu kavram “erken yaşam programlanması” olarak adlandırılmaktadır. Yaşamın erken dönemlerinde stres ile karşılaşmanın bireylerde gen fonksiyonlarında kalıcı değişikliklerle birlikte uzun süreli değişikliklere yol açtığını destekleyen çok sayıda güçlü veri vardır.¹ Hayvan çalışmaları, klinik ve epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen son verilere göre, erken yaşam deneyimlerinin etkisiyle “epigenetik mekanizmalar” olarak adlandırılan gen düzenlemeleri meydana gelmekte, bunlar da genlerin DNA sekansı sıralamasını değiştirmeden ekspresyonunu değiştirmektedir. Bu şekilde erken yaşam deneyimleri beyinde kimyasal işaretler bırakarak yaşamın ilerleyen dönemlerinde bireyin hem fiziksel hem de ruhsal sağlığını etkileyebilmektedir.^{2,3}

Çok hücreli organizmaların milyarlarca hücresi aynı DNA'ya sahiptir. Ancak bu hücreler çeşitli farklı yapıları ve fonksiyonları için pre- ve postnatal gelişim sırasında ve hayat boyu epigenetik programlama ile gen ekspresyonlarında meydana gelen değişiklikler sonucu farklılaşmaktadır.² Bu şekilde

organizmanın değişen çevreye adaptasyonu gerçekleşmektedir. İntrauterin, yenidoğan ve erken bebeklik dönemi gibi yaşamın erken dönemlerindeki deneyimlerin neden olduğu epigenetik değişiklikler bu deneyimlerin genoma yerleştirilmesini ve yetişkinlik döneminde hormonal ve davranışsal yanıtların programlanmasını sağlar. Bu epigenetik değişikliklere yol açan mekanizmalar arasında en iyi anlaşılmış olanları DNA'yı kromatin içine paketleyen histonların modifikasyonu ve sitozin-guanin (CG) dinükleotidlerindeki sitozin yan zincirinin DNA metilasyonudur.² DNA metilasyonu bazı genlerin aktif olarak transkripsiyonunu engelleyerek genlerin ise sessiz kalmasına neden olur.² Çalışmalar gebelik döneminde maternal stres ve doğum sonrası bakım ortamının kalitesi ile beynin DNA metilasyon örüntüsü arasında nedensel bir ilişki olduğunu göstermiştir.¹

İnsan beyninin gelişimi ve deneyimlerinin buna etkileriyle ilgili çalışmalar uygun metodolojik araçlar bulunmadığından kısıtlı sayıdadır. Ancak uzun yıllardır birçok hayvan modeliyle yapılan çalışmalar bu konuda değerli sonuçlar vermiştir. Özellikle sıçanlar üzerinde yapılan laboratuvar çalışmaları fetal veya bebeklik döneminde yaşanan kötü deneyimlerin beynin yapı ve fonksiyonlarında değişikliklere yol açtığını göstermiştir. Bu etkiler anne-baba stresi, ihmali veya istismarı durumlarında belirginleşmektedir. Anne-baba-bebek etkileşimlerinin niteliği, fizyolojik ve nörobiyolojik sonuçlarına ek olarak fetusta belli beyin bölgelerindeki gen ekspresyonu örüntülerini de değiştirebilmektedir.⁴

Prenatal epigenetik etkiler

İnsan beyninin gelişimi konsepsiyondan sonraki birkaç hafta içinde başlar. Beyin gelişimi prenatal dönemden başlayan programlanmış nöron proliferasyonu, hücre farklılaşması ve göçü, aksonal büyüme, apoptozis, miyelinasyon ve sinaps oluşumu gibi olayları içerir. Beyin gelişiminin organizasyonu ve düzenlenmesi kimyasal uyarılar, hormonlar (tiroid, büyüme, steroid, seks hormonları), nörotropinler, büyüme faktörleri ve nörotransmitterler (asetilkolin, norepinefrin, dopamin, serotonin, gama-amino bütirik asit, glutamat, aspartat) tarafından etkilenir ve yönetilir. Bunlara ait reseptörlerin yerleşimi ve yoğunluğu ise gelişim sürecinde zamanla değişir. Beyin gelişiminin

hızlanmış büyüme ve farklılaşma aşamaları besinler, endokrin bozucular dahil toksik kimyasallar, radyasyon, enfeksiyon gibi çevresel etkilere olduğu kadar sevgi ve ilgiye duyarlılığın da daha fazla olduğu, genetik ve epigenetik faktörlerle etkileşim içindeki kritik duyarlı dönemler yaratmaktadır.⁵ İnsanlarda epigenetik değişikliklere yatkınlığın ve duyarlılığın prekonsepsiyonel dönemden erken çocukluğa kadar uzandığı gösterilmiştir. Prenatal dönem, doğumdan sonraki ilk birkaç saat dahil yenidoğan dönemi en duyarlı dönemlerdir. Beynin çeşitli bölümlerini oluşturacak nöron proliferasyonu ve göçü gebeliğin altıncı haftasından başlayarak çoğunlukla prenatal dönemde meydana gelir.⁶ Anne-bebek bağlanması da anne karnında fetal beyin duyuşal (özellikle de işitme ve koku) sistemlerinin geliştiği son trimesterde başlar. Fetus anne karnındaki ortamdaki bilgiyi algılayabilme, öğrenebilme ve hatırlayabilme ve bunu postnatal yaşama geçişe uyum sağlamak için kullanabilme yetilerine sahiptir. Böylece bebek doğduğunda anne karnındaki karşılaşma sonucunda kendi amniyon sıvısının ve annesinin ayırt edici kokusunu fark edebilir. Özellikle hayvanlarla yapılan çalışmalarda bebeğin anne karnındayken annenin yaşadığı stresten de etkilendiği gösterilmiştir. Bu etkilenmede esas faktörün annenin glukokortikoidlerinin artışı olduğu, bunun etkisiyle de yaşamın erken döneminde stres yanıtıyla ilişkili esas sistem olan fetusun hipotalamopitüiter adrenal (HPA) aksının programlandığı, bazı genlerin ekspresyonunda değişiklikler olduğu ve bunun da beyin gelişiminde bozukluklara neden olduğu bilinmektedir.^{7,8} Esas olarak HPA aksının rol oynadığı epigenetik etkilerle meydana gelen gen ekspresyonundaki değişiklikler prenatal stress ile karşılaşmayla ilişkilidir ve gen aktivitesindeki bu değişiklikler yetişkinliğe kadar devam edebilir.^{7,8} Farelerde, gebelik boyunca kronik değişken stresle karşılaşmanın cinse özgü uzun dönem nörobiyolojik etkileri olduğu bulunmuştur.⁹

Erken yaşam stres maruziyeti stres yanıt yollarında değişikliklere yol açar, esas olarak prenatal dönemde fetusun veya postnatal dönemde bebeğin HPA stres yanıtını etkiler ve disregülasyona yol açar. HPA yollarında bir dış stres etkeni hipotalamusta kortikotropin serbestleştirici faktör (CRF) ve arjinin vazopressin (AVP) salınımını tetikleyen nöronal aktivasyona yol açar. CRF ve AVP hipofizden

adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını uyarır. ACTH de adrenal bezin korteksinden glukokortikoidlerin (insanlarda kortizol, kemirgenlerde kortikosteron) salınımını uyarır. Glukokortikoidler çeşitli dokularda fizyolojik değişiklikleri uyarır ve stres deneyimiyle ilişkili psikobiyolojik değişikliklere (kalp hızının, kan şekerinin, kan basıncının artması ve uyku-uyanıklık ritimlerinde anormallikler gibi) yol açar.¹⁰ Glukokortikoidlerin artışının erken yaşam deneyimleri sırasında fetal HPA aksının programlanmasında temel faktör olduğu düşünülmektedir. Glukokortikoidlerin kısa vadedeki etkileri sıklıkla adaptif olsa da, tehde karşı uyanıklığı artırır, ancak gelişmekte olan beyin ağır ve/veya uzamış korku ya da stresle karşılaşma HPA aksının hiperaktivasyonu ve glukokortikoidlerin artışıyla sonuçlanabilir. Hayatın erken döneminde normal büyüme ve santral sinir sisteminin gelişimi için düşük ve kararlı düzeylerde glukokortikoidler gereklidir. Yaşamın erken döneminde uzamış, ağır veya beklenmeyen stres beyin bilişsel, stresi ve duyguları düzenleyen alanlarında uzun dönem değişikliklere neden olabilir. Uzamış strese bağlı uzun süreli glukokortikoidle karşılaşmasının uzun dönemde kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar, immün baskılanma, obesite, bozuk lipid profili ve glisemik kontrol gibi fiziksel, depresyon, anksiyete, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, posttravmatik stres bozukluğu, intihar, madde bağımlılığı gibi ruhsal stres-ilişkili zararlı etkilere yol açabildiği gösterilmiştir.¹¹⁻¹³ Glukokortikoidlerle uzun süreli karşılaşmayı önlemek için, HPA aksına etki eden, hippokampustaki glukokortikoid reseptörlerini (GR'ler) ve mineralokortikoid reseptörlerini (MR'ler) de içeren bir negatif geri besleme halkası vardır. Hippokampus GR'lerden zengin bir bölgedir, yüksek düzeydeki kortizolü tespit eder ve aşırı kortizol üretimini önlemek için hipotalamus aktivasyonunu baskılar. Bu reseptörlerin glukokortikoidlerle uyarılması CRF ve ACTH'nın hipotalamik ve hipofizer salınımının inhibisyonunu tetikler, sonuçta adrenal bezden glukokortikoid çıkışı azalır ve stres yanıtları baskılanır.¹⁴ HPA aksının psikolojik stresörlere karşı aktivasyonunda amigdala, inhibisyonunda ise hippokampus ve medial prefrontal korteks rol alır.¹⁴ Yani, beyinde hem stresi arttıran hem de baskılayan bölgeler ve reseptör/hormon hedefler vardır.

Prenatal psikososyal stresin fetustaki

etkilerinin mekanizması esas olarak laboratuvar kemirgenleriyle yapılan çalışmalarla anlaşılmıştır. Kadınlar gebelik dönemlerinde sıklıkla sosyal temelli örneğin zorbalık, iş baskısı, ağır iş yükü, yakın arkadaş veya eş istismarı, fiziksel veya ruhsal şiddet veya sosyal dezavantaj gibi streslerle karşılaştığından bu hayvan modellerinden sosyal komponenti olanlar incelenmiştir.¹⁵⁻²⁰ Bu çalışmalarda, gebe sıçanlar veya fareler gebelik boyunca çeşitli stresörlere maruz bırakılmış ve fetusun gelişimi, nörobiyolojisi ve davranışları değerlendirilmiştir.

Hamsterler gebeliğin erken döneminde baskın bir grubun sosyal stresine karşılaşmaya bırakıldığında, hem dişi hem de erkek yavruların anlamlı şekilde daha küçük boyutlarda ve düşük doğum ağırlığında dünyaya geldiği gösterilmiştir. Anne karnında bir selektif rezorpsiyon veya spontan düşük göstergesi olarak da erkek yavru sayılarında anlamlı bir azalma gözlenmiştir.²¹ Yavru boyutlarındaki benzer etkiler erken gebelikte psikososyal strese (saldırgan bir sıçana veya sıçan kokusu ile karşılaşma) maruz kalmış farelerde de bildirilmiştir.²² Erken gebelik döneminde günde 2 saatlik kronik sosyal stress ile karşılaşmaya bırakılmış sıçanların yavrularının doğum boyutlarında ve ağırlıklarında azalma gözlenirken²³, gebeliğin geç döneminde kısa süreli sosyal stress ile karşılaşmış sıçanlarda doğumda yavruların boyutlarının etkilenmediği, doğum ağırlığının ise dişi yavrularda anlamlı şekilde azaldığı ve erkek yavrularda düşük doğum ağırlığına bir eğilim olduğu bulunmuştur.²⁴

Gebeliğin geç döneminde strese karşı maternal HPA aksı yanıtları erken döneme göre anlamlı şekilde zayıflamaktadır. Sıçanlarla yapılan çalışmalarda erken gebelik dönemindeki stresin maternal HPA aksı aktivasyonu ile glukokortikoidlerin artmasıyla hipotalamustan GnRH (Gonadotropin salgılatıcı hormon) ve hipofizden LH (lüteinleştirici hormon) ve dolayısıyla progesteron salınımının inhibisyonuyla düşük veya erken gebelik sonlanmasına neden olabileceği, ancak geç dönemdeki stresin böyle bir etkisi olmayacağı öne sürülmüştür.²⁵⁻³⁰ Prenatal dönemde sosyal stress ile karşılaşmış sıçanların yavrularında puberte başlangıcında ve erişkinlikte akut strese karşı kontrollerle karşılaştırıldığında daha fazla ve daha uzun süreli HPA aksı yanıtları gözlenmiştir.^{23, 31-33} Hem erkek hem de dişi

yavrular erişkinlikte fiziksel ve psikolojik strese kontrollere göre daha yüksek ACTH ve kortikosteron yanıtları vermiştir.^{23,34,35}

Domuzlarda ise prenatal sosyal stresin yavru doğum ağırlığını, yaşayabilirliğini veya mortalitesini etkilemediği ancak kontrollerden daha yavaş kilo alımı ve anneden ayrılma gibi stresli olaylara daha kötü adaptasyon izlenmiştir.^{36,37} Gebeliğin onuncu haftasındaki bir akut sosyal strese yanıt olarak prenatal stress ile karşılaşan dişi domuzlarda (erkekler test edilmemiş) kontrollerle karşılaştırıldığında artmış ve uzamış tükrük kortizol yanıtları tespit edilmiştir ve bu prenatal stresle karşılaşmış fetusun artmış HPA aksı aktivitesini ve dolayısıyla artmış stres reaktivitesini göstermektedir.³⁷ Ayrıca prenatal sosyal strese maruz kalmış domuz yavrularının cinsiyetten bağımsız olarak yenidoğan döneminde ağrı duyarlılığının arttığı,³⁸ ancak bunun aksine süttan kesildikten sonra (5-8. haftalar) ağrı eşliğinin yükseldiği gösterilmiştir.³⁹ Benzer şekilde insanlarda da gebelik süresince psikososyal stress ile karşılaşmış ve kortizol düzeyleri yüksek kadınların yeni doğan bebeklerinde ağırlı olaylara (topuk prik kan testi) karşı davranışsal yanıtlarında ve serum kortizol yanıtında artış gözlenmiştir. Bu bulgular yine anne karnında stres maruziyeti nedeniyle yavruların HPA aksının aktivasyonu sonucu glukokortikoid salınımının artışıyla açıklanabilir.^{39,40} Yine domuzlarda yapılan çalışmalarda prenatal sosyal stresin erkek ve dişi yavrularda üreme aksının gelişimini de etkilediği gösterilmiştir. Pre-pubertal dişi yavru domuzlarda overlerdeki primordial folliküllerde azalma⁴¹, erkeklerde ise dolaşan seks steroidleri olan testosteron ve östradiol düzeylerinde azalma gözlenmiştir⁴², ancak bunun üreme fonksiyonlarını kesin olarak etkilediğini göstermek için daha fazla çalışma gereklidir.

Prenatal kronik değişken stresin epigenetik sonuçları farelerde CRF ve GR dahil bazı hedef genlerde araştırılmıştır. Bu genlerin gen düzenlenmesindeki kritik DNA bölgesi olan promoter bölgesindeki DNA metilasyonunun miktarı ölçülmüştür. Prenatal stress ile karşılaşmış erişkin erkek fetusta CRF gen promoter bölgesinin DNA metilasyonunda azalma ve hipotalamik dokusundaki GR promoter bölgesinin metilasyonunda artma olduğu belirlenmiştir.²⁴ Sonuçta glukokortikoid

salınımını arttıran CRF geni hipometilasyon sonucu aktifleşirken, glukokortikoid aşırı salınımını inhibe eden GR geni hipermetilasyon sonucu baskılanır. Epigenetik mekanizmalar nedeniyle meydana gelen gen aktivitesindeki bu değişikliklerin sıçan yavrularında strese yanıt olarak artmış kortikosteron salınımına ve erkek fetusta depresyon benzeri davranışlara neden olduğu gözlenmiştir. Bu epigenetik etkiler artmış DNA metilasyonunun gen ekspresyonunu azaltarak geni sessizleştirdiği kavramını desteklemektedir.²⁴

Beyindeki amigdala kompleksindeki CRF nöronları anksiyete yanıtlarının ortaya çıkmasında oldukça önemlidir.⁴³ Santral olarak CRF uygulanması anksiyete benzeri davranışı uyarırken⁴⁴, santral CRF antagonisti verilmesi ise prenatal strese maruz kalmış sıçanlarda korku yanıtlarını önlemiştir. Muhtemelen amigdaladaki CRF gen ekspresyonunu arttıran stresin etkisiyle, gebelik süresince sosyal stres ile karşılaşmış anne sıçanların hem erkek hem dişi yavrularının amigdaladaki CRF mRNA düzeyleri artmıştır.⁴⁵⁻⁴⁷ Ancak erkek ve dişi yavrularda farklı tip CRF reseptörü arttığından^{48,49} gebelik süresince sosyal strese maruz kalmış sıçanların sadece erkek yavrularının anksiyete-ilişkili ve depresyon-benzeri davranış gösterdikleri gözlenmiştir.^{21,29,50-53}

Prenatal sosyal stres ile karşılaşmanın erişkin sıçanlarda glukoz, insülin ve lipid homeostazına cinsiyete bağlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Prenatal stres erkeklerde stres-ilişkili hiperglisemiye, dişilerde ise glukoz yüklemeye hiperinsülinemi yanıtına neden olmuştur. Böylece, prenatal sosyal stresin erişkinlikte artmış insülin direnci ve metabolik disfonksiyon riski ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.⁴⁶

Prenatal etkilerin mekanizması düşünüldüğünde, plasentanın fonksiyonunu değerlendirmek önemlidir. İnsanlarda plasentadaki gen ekspresyonunun disregülasyonunun intrauterin büyüme geriliğine yol açtığı bilinmektedir.⁵⁴ Farelerde gebelik döneminde kronik değişken stresin plasental gen ekspresyonunu değiştirdiği, özellikle de hücre bölünmesi veya DNA replikasyonundan sonra hücrelerin metilasyon paternlerini koruyan DNMT1 (DNA metiltransferaz 1) üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir.⁷ Böylece, prenatal stres sonucunda plasentada yaygın epigenetik değişiklik olabilmektedir.

İnsanlarda gebelik sırasında doğal bir afete ya da terör saldırısı gibi ağır stress ile karşılaşma preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve baş çevresinin küçük olması ile ilişkilendirilmektedir.⁵⁵ Benzer şekilde annede anksiyete ve depresyon da annede artan HPA aktivitesi ve kortizolün etkisiyle gelişen doğum komplikasyonları ve preterm doğumla ilişkili bulunmuştur.⁵⁶⁻⁵⁸ Gebeliğin üçüncü trimesterinde Hamilton Depresyon Skalası'na göre depresyon skorları artmış annelerden doğan bebeklerin kord kanı örneklerinin analizinde GR promoter bölgesinde DNA metilasyon düzeylerinin arttığı belirlenmiştir. Ayrıca yenidoğan bebeklerde GR promoter bölgesinin DNA metilasyon derecesinin bebeklerin üç aylıkken tükürükteki kortizol düzeyinin artışını önceden bildirdiği de bulunmuştur.⁵⁹ Prenatal stres ile karşılaşmanın etkisiyle bebekte GR geninin metilasyonla sessizleşmesi sonucu aşırı glukokortikoid salınımı inhibe edilemez, artan stres yanıtları ve bunların etkileri gözlenir. Gebelik süresince partner şiddeti ile karşılaşan annelerden doğan çocuklar ve adolesanlardan (10-19 yaş) alınan tam kan örneklerinde de GR metilasyon düzeylerinin arttığı bulunmuştur.^{16,60} Bu bulgu prenatal olumsuzluklara yanıt olarak epigenetik değişikliklerin devamlılık gösterdiği, nesilden nesile aktarıldığı hipotezini desteklemektedir.

Postnatal epigenetik etkiler

Prenatal yaşama ek olarak postnatal yaşam da epigenetik değişiklikler açısından diğer bir kritik dönemdir. Anne-bebek etkileşimlerinin nitelik ve/veya niceliğinin fizyolojik ve davranışsal gelişimde çevreyle uyarılabilen bireysel farklılıklara yol açtığı öne sürülmektedir.⁶¹ Maternal stres ve depresyon, doğumdan sonra bebeğin ihmali ve duygusal ya da fiziksel istismarıyla sonuçlanabilir. Bu nedenle annenin duygu durumu postnatal anne-bebek etkileşimlerinin kalitesinin anlamlı belirleyicilerindedir.^{62,63} Prenatal dönemde olduğu gibi yenidoğan döneminde de kötü çevreler veya deneyimler bebekte adaptif davranışsal yanıtların temelini oluşturan HPA aksının gelişimini programlayarak dramatik şekilde etkileyebilir ve nöral plastisiteye belirgin etkileri olur. Bu etkilerin sonraki nesillere genetik-olmayan geçişle aktarılabilen nörodavranışsal sonuçları vardır.⁵

Yenidoğan beyni nöronal devrelerinin gelişimini

kolaylaştıracak çeşitli tiplerde uyarılar arar. Çevreden alınan koku, işitsel, görsel ve taktil (dokunma) uyarılar beyin gelişiminde önemli rol oynar ve sosyal ve emosyonel davranışları düzenleyen nöroendokrin sistemler üzerinde gelecek nesillerde görülebilen etkileri vardır.⁵ Çevresel uyarılar gelişmekte olan beyinde nöronal bağlantılarla çeşitli sinaptik oluşumlar meydana getirir. Bu sinapslar uyarıların yoğunluğu ve deneyimlere yanıt olarak zaman içinde değişebilir ve adapte olabilir (sinaptik plastisite). Sinapslarda kullanılmayan nöronlar postnatal dönemde selektif apoptozise uğrar ve ölürlür. Bu durum kortikal nöronların %50'sine kadarının kaybı ile sonuçlanabilir. Yenidoğan bebekler beyin organizasyonu açısından kritik olan bu dönemde gerekli pozitif uyarıları almalı ve beklenen deneyimleri yaşamalıdır.⁶⁴ Tipik ve beklenen postnatal deneyimler neokortikal organizasyonun normal paternlerinin ortaya çıkması için gereklidir. Bu deneyimler veya uyarılar eksikse, beyin bölgeleri farklı şekilde gelişecektir. Anne-bebek bağlanması duygusal bağlanmanın özel bir çeşididir ve yenidoğan bebeklerde normal beyin gelişimi için uygun uyarının sağlanmasında eşsiz bir olaydır. Güvenli anne-bebek bağlanmasının anne ve bebeğin fiziksel temasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bağlanmanın temel fonksiyonu bebekle bakım veren arasındaki teması sürdürerek bebeğin sağkalımını, uygun şekilde büyüme ve gelişimini garantilemektir. Anne-bebek bağlanması çift yönlüdür ve hem anne hem de bebeğin nörodavranışsal ve kimyasal-duysal sistemlerini kapsar. Zamanında doğan bir bebeğin anne karnında amniotik sıvı ve intrauterin çevreden aldığı uyarıların etkisiyle doğumda annesinin sesini ve kokusunu tanıması ve anneye doğru yönelmesi bebeğin anneye bağlanmasının ilk işaretidir. Amniyon sıvısı ve anne sütü annenin dolaşım sisteminden kaynaklanır; ve fetus ve yenidoğan için kimyasal olarak benzer bir "aromatik imza" taşır. Bir annenin sütü, teri ve tükürüğü amniyon sıvısıyla aynı kokuları içerir. Yenidoğan bebek doğumdan hemen sonra yavaşça annenin karnına bırakılırsa sürünme hareketiyle emmek için annenin memesi ve meme ucunun ucunun kokusuna doğru ilerler. Koku duyusunun gelişimi için doğumdan sonraki ilk saatler duyarlı bir dönemdir. Bu duyarlı dönemde amniyon sıvısı ve anne sütü ile karşılaşma daha sonra anne-bebek ilişkilerini ve emzirmeyi etkiler. Emme sırasında bebeğin

beyninden salınan oksitosin koku duyusunu etkileyerek koku hafızasının ve hafıza-ilişkili nöral aktivasyonun gelişimini sağlar.⁶⁵

Emzirme hem anne hem de bebeğin beyindeki oksitosini artırır. Emzirme meme ucu ve areoladaki sinir uçlarını uyararak annenin beyindeki hipofizden oksitosin salınımını uyarır. Annenin oksitosin düzeyleri bebeğe bağlanma ve şefkatli annelik davranışı ile ilişkilidir.⁶⁶ Oksitosin kortisolle zıt etkilere sahiptir. Anne-bebek bağlanması sonraki hayatında bebeğin sosyalliğini belirgin şekilde etkiler. Bebeğin santral oksitosin yolları sosyal ilişkilerin gelişmesinde önemli rol oynar. Doğumdan kısa süre sonra annelerinden ayrılarak standart bakım koşullarında büyütülen maymunlarda sosyal ilişkilerde azalma, saldırganlıkta ve dürtüsel, tekrarlayıcı davranışlarda artma gözlenmiştir. Bu maymunlarda beyin-omurilik sıvısındaki oksitosin düzeylerinin anneleri tarafından büyütülen maymunlara göre anlamlı şekilde azaldığı belirlenmiştir.⁶⁷

Bebeğin temel bağlanma davranışları anneyi emme sırasında annenin yüzü, sesi, kokusu, sütünün tadı ve teninin hissi gibi özelliklerini daha fazla öğrendikçe gelişir. Bu erken öğrenme döneminde sinaptik gelişim şaşırtıcı bir hızla ilerler ve sinaptik yoğunluk erken postnatal dönemde neredeyse erişkin seviyelerinin üzerine çıkar. Öğrenme olursa, yeni hücreler öğrenme için kullanılan beyin devrelerine katılır.⁶⁸ Annenin ihmali olduğu gibi uyarın eksikliği olursa ve bebek beklenen öğrenme deneyimini yaşamazsa doğumda bulunan nöronal hücrelerin çoğu apoptozise uğrar ve sinaptik bağlantılar budanır. Bu da beyindeki dil, taktil uyarı ve iletişim bölgeleri gibi birçok beyin bölgesinin gelişmemesine ve beynin normalden daha küçük gelişmesine neden olur. Posttravmatik stres bozukluğu olan istismar veya ihmale uğramış çocuklarda özellikle korpus kallosum boyutunun normalden daha küçük olduğu bulunmuştur.^{69,70}

Bebek beyninin gelişimi açısından çok önemli olan annenin uyguladığı taktil uyarının derecesi (nazikçe dokunma ve sıvazlama) annenin duyu durumuna göre değişir (örn. deprese anneler daha az taktil uyarın verir). İnsan yavrusunun bakımında dokunmanın yenidoğanlarda ağrı duyarlılığı, arzu ve büyümeyi etkilediği gösterilmiştir.⁷¹ Bebek gelişiminde dokunmanın avantajlarının giderek daha fazla fark edilmesi

yenidoğan uygulamalarında kanguru bakımı, deri-deriye teması ve bebek masajının teşviki gibi değişikliklere yol açmıştır. Bu uygulamalar en çok yüksek-riskli preterm bebekler için avantajlı olabilir ve anneler temasa iştirak ettiğinde anne ve bebeğin birbirine dokunması maternal isteğin ve bebek bağlanmasının artmasına katkıda bulunur.⁷²

Bebeklerin beyinleri çevreyle etkileşime girdikleri ve nasıl başa çıkabileceklerini öğrendikçe büyür ve gelişir. Bebekler ağladıklarında yiyecek verilir ya da avuturlarsa, fiziksel ve duygusal ihtiyaçlarının nasıl karşılanmasını sağlayacaklarını öğreten nöronal yolları güçlenmektedir. Ağlamalarına karşılık alamayan ya da ağlamalarının istismarla karşılandığı bebekler farklı şeyler öğrenir. Çocukluğunda ihmal edilmiş anneler tipik olarak çocuğun gösterdiği işaretleri fark etmez, fiziksel temastan kaçınır, isteklerine düşük hassasiyet gösterir ve çocuğun bilişsel, duygusal, eğitimsel ve fiziksel korunma ihtiyaçlarına yetersiz, eksik veya uygunsuz yanıt verir. Bebek böyle tehdit edici, kaotik ve düşmanca bir çevrede yaşadığında çocuğun beyni korku yanıtına yönelik nöronal yolları aktive eder, beyin tehlike için alarm halinde olabilir; çünkü hayatta kalma buna bağlıdır. Korku yanıtıyla ilgili nöronal yolların kronik uyarımı beyin öncelikle çocuğun gerekli günlük yaşamsal ihtiyaçlarını karşılamak için stratejiler geliştirmeye odaklanmasına neden olur; buna karşılık biliş ve hafıza ile ilgili hippokampus gibi bölgeler tam olarak gelişmeyebilir. Bu kronik uyarılma ayrıca çocuğun çevre algısını şekillendiren ve korku yanıtını düşünmeden otomatik olarak tetikleyen kalıcı anılar yaratabilir.⁷³ Bu durum beyin uzun süreli korku veya strese karşı HPA aksının hiperaktivasyonu ve aşırı glukokortikoid salınımı ile açıklanabilir.⁴

Anne-bebek etkileşimlerinin, ihmal ve istismarın biyolojik ve epigenetik etkileri laboratuvar kemirgenlerinde araştırılmıştır ve anne bakımı ve muamelesi açısından çeşitli doğal farklılıklar olduğu gösterilmiştir.⁷⁴ Laboratuvar primatları ve kemirgenleri üzerinde düşük düzey anne bakımı veya bakıcı kötü muamelesi, erken süttan kesme, anneden ayrılma yöntemleriyle yapılan çalışmalar erken anne yoksunluğu/ihmalini ve istismarını modellemek için kullanılmıştır ve bu tür erken yaşam olumsuzluklarının bir çok farklı nöroendokrin ve davranışsal sonuçlara

nedensel etkisi gösterilmiştir.

Kemirgenler yavrularına yalama/tumar (“licking/grooming”; anne bakımı, bir boya fırçasıyla okşama hareketiyle taklit edilebilir) yoluyla taktik uyarı sağlarlar. Bu uyarıdan yola çıkarak postnatal stres ile karşılaşmayla ilişkili bir epigenetik mekanizma ve bunun sonraki nesillere aktarılabilirliği ilk kez Weaver ve arkadaşları⁷⁵ tarafından gösterilmiştir. Bu çalışmada genetik olarak benzer, biri cesur, rahat, strese dayanıklı, diğeri endişeli annelerden oluşan iki grup sıçan incelenmiştir. Cesur gruptaki anneler diğerin tersine yeni doğan yavrularını yaşamlarının ilk saatleri ve günlerinde sık sık yalamışlardır. Sonraki nesilde her iki gruptaki annelerin yavruları da anneleri ile gibi gelişmişler, kendi yavrularına anneleriyle aynı şekilde davranmışlar ve onların yavruları da kendileri gibi olmuşlardır. Ayrıca çapraz değiştirme sonucunda farklı annelerden doğan yavru sıçanlar kendilerine bakan annelerinin davranış özelliklerini kazanmışlar ve yavrularına aynı şekilde davranmışlardır. Cesur sıçanların hippokampuslarında daha yüksek, endişeli sıçanlarınkine daha düşük konsantrasyonda GR olduğu gösterilmiştir. Buna yol açan mekanizma da farklı anne davranışlarının sonucunda GR ile ilişkili bir gen olan Nr3c1 genindeki epigenetik (histon asetilasyonu ve DNA metilasyonu) farklılıklardır. Annenin yavrusuyla daha az ilgilenmesi sonucunda hippokampusta Nr3c1 ekspresyonunda, dolayısıyla GR reseptörlerinde kararlı bir azalma olmuş ve sonuç olarak yetişkinde artmış bir stres cevabı gelişmiştir. DNA metilasyonundaki farklılıklar şeklindeki epigenetik değişiklikler doğumdan hemen sonra erken dönemde anne bakımına yanıt olarak meydana gelmiş ve yetişkinlikte de korunmuş olan, çevre programlı gen ekspresyonuna neden olmuştur. İlk kez bu çalışma HPA aksının düzenlenmesinde epigenetik değişikliklerin rolü olduğunu düşündürmüştür.⁶⁶

Düşük düzeylerde anne bakımı alan sıçanlar ile yüksek düzeylerde anne bakımı alanların karşılaştırılması anne bakımıyla şekillenen epigenetik etkilerle ilgili değerli bilgiler vermiştir. Anne bakımının yavrunun HPA reaktivitesi, bilişsel ve üreme davranışlarını etkilediği bulunmuştur.⁷⁶ Yüksek düzeyde anne bakımı alan erkek yavrularda düşük düzeyde anne bakımı alanlara göre hippokampustaki GR düzeyleri daha yüksek, DNA metilasyonu

daha düşüktür, histon (H3) asetilasyonu ve transkripsiyon faktörlerinin bağlanması artmıştır.^{66,77} Metilasyon farklılığı prenatal dönemde belirgin değildir ve yüksek düzey bakım verilen yavrularda annelerin bakım davranışının tavan yaptığı doğum sonrası ilk haftada ortaya çıkar.⁶⁶ Bu bulguyla uyumlu olarak, yüksek düzeyde bakım veren annelerde de strese HPA yanıtının negatif geri bildirim artmış ve stres sonrasında kortikosteron ve ACTH düzeyleri azalmıştır. Mc Gowan ve arkadaşlarının⁷⁸ benzer bir çalışmada da düşük düzey-yüksek düzey anne bakımı alan sıçanlar karşılaştırıldığında hippokampusta geniş bir genom boyunca benzer epigenetik değişiklikler saptanmıştır.

Prenatal stresin ve düşük düzeyde anne bakımının etkilerine benzer şekilde, farelerde bebeklik döneminde anneden ayrılan yavrularda stres yanıtı olarak artmış kortikosteron sentezi gözlenmiştir.⁷⁹ Anneden ayrılmış yavrularda hipotalamik vazopressinin (AVP) DNA metilasyonunun azaldığı, AVP geni ekspresyonunun arttığı ve bunun erişkin farelerde anneden ayrılmanın uyardığı stres duyarlılığıyla ilişkili olduğu bulunmuştur.⁸⁰ Anneden ayrılma deneyimi yaşamış erişkin fare ve sıçanlarda hippokampal DNA metilasyonunda azalma ve bu nedenle hippokampal CRF gen aktivitesinde artış gözlenmiştir. İlginç olarak, CRF'deki anneden ayrılmaya ilişkili epigenetik değişiklikler süten kesildikten sonra çevresel zenginleştirmeye (örn. duyuşsal uyarıcıları artırılması ve egzersiz) yanıt olarak geri dönebilmiş ve anneden ayrılmanın neden olduğu nörobiyolojik veya davranışsal bozuklukların düzelmesi ile sonuçlanmıştır.⁸⁰⁻⁸² Farelerde anneden ayrılma sonrasında, düşük düzey anne bakımında olduğu gibi hippokampal GR DNA metilasyonunda artış gözlenmiştir. Bunun pek çok erken yaşam olumsuzluğu için ortak bir epigenetik yolak olabileceği ortaya konmuştur.^{83,84}

Hipokampus ve hipotalamustaki stres ilişkili genlerin ötesinde, anne-bebek etkileşimlerinin yaşamın erken döneminde bozulması beynin çok sayıda bölgesindeki nörogelişimsel fonksiyonla ilişkili çeşitli hedef genlerin epigenetik durumunu değiştirebilir. Prefrontal kortekste BDNF (beyin-kaynaklı nörotropik faktör) geni gelişim ve sinaptik plastisite için gerekli bir proteini kodlar ve bu öğrenme ve hafıza için

önemlidir ve çeşitli psikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. BDNF nöronların büyüme, olgunlaşma ve idamesinde rol oynayarak onların canlı kalmasını sağlar. Postnatal kötü muamele erişkinlikte prefrontal kortekste BDNF ekspresyonunun azalmasına neden olmaktadır. Postnatal dönemde istismara uğramamış sıçan yavrularında BDNF gen desteleyici bölgesinde çok düşük DNA metilasyon düzeyleri varken, istismara uğramış yavrularda hayatın ilk yedi gününde prefrontal kortekste BDNF geninin metilasyonu artmıştır. Bu sonuçlar insanlara uyarlandığında, BDNF geninin epigenetik olarak sessizleştirilmesiyle BDNF'deki azalmalar çocuğa kötü muamelenin belirgin etkisi olabilir ve istismara uğramış çocuklarda artmış psikopatoloji riskine yol açabilir.⁸⁵ Postnatal anneden ayrılmanın ise N-metil-D-aspartat reseptörü genindeki histonunun tri-metilasyonunu değiştirdiği ve öğrenme ve hafızayı etkilediği⁸⁶; amigdaladaki nörotensin reseptörünün (Ntsr1) DNA metilasyonunu azaltarak ekspresyonunun azalmasına ve korku şartlanması sonucu donma davranışının artmasına yol açtığı bulunmuştur.⁸⁷

Bu araştırmaların çoğunun analizleri erkek yavrularda yapılmıştır, ancak dişi yavrular arasında postnatal dönemde yüksek düzey anne bakımı alanlarda oksitosin reseptörünü de eksprese eden aynı hücrelerde östrojen reseptörünün (ER) ekspresyonu daha yüksek bulunmuştur. ER aktivasyonu oksitosin reseptörü ekspresyonunu uyarır, böylece daha yüksek ER ekspresyonu daha yüksek oksitosin reseptörü ekspresyonu ile sonuçlanır. Hipotalamustaki medial preoptik alanda bulunan oksitosin sistemi (MPOA) annelik davranışlarının uyarılması ile ilişkilidir. Bebeğin anneyi emme davranışı sonucunda hem bebeğin hem de annenin beyinde artan oksitosin anne-bebek bağlanmasında temel bir rol oynar. Erken gebelik ve postpartum dönemde annenin oksitosin düzeyleri annede bağlanma davranışlarının yani bağlanma-ilişkili düşünceler, yakınlık isteği, şefkatli bakış, "annesel" seslenmeler, bebeğe karşı olumlu hisler, şefkatli dokunuşlar, bebeğin sık kontrolü ve bebeğin verdiği işaretlere adaptasyon gibi davranışlarla ilişkilidir. Bu epigenetik değişiklikler sonucu ER transkripsiyonundaki farklı maternal etkiler, anne bakımının dişi yavruların üreme/annelik davranışlarına etkisini ve anne davranışının bireysel farklılığını da

açıklayabilir.⁸⁸⁻⁹¹ Ayrıca GR'deki epigenetik değişikliklere benzer şekilde, ER'deki epigenetik değişiklikler postnatal dönemde ortaya çıkar, doğumda yoktur.⁷²

Bebeklikte taktıl uyarının epigenetik yollara etkisi yavru sıçanların yalama benzeri etkiyi sağlamak için bir boya fırçası ile uyarımı kullanılarak da keşfedilmiştir. Yapay olarak yetiştirilen yavrularda (örn. annenin yokluğunda yetiştirilen yavrular), minimal düzeyde taktıl uyarı sağlanmasının sağkalım için yeterli olduğu ve yeni doğan döneminde bu uyarının sıklığının artırılmasının anneden ayrılmanın neden olduğu eksiklikleri anlamlı şekilde düzeltebildiği gösterilmiştir.^{92,93}

Kendi annesinden ayrılarak üvey anneye yetiştirilen makaklarda prefrontal kortekste ve periferik kanda tespit edilen ve erişkinliğe kadar varlığı devam eden, erken yaşam anne yoksunluğunda da tipik olarak görülen DNA metilasyonu değişiklikleri gözlenmiştir.⁹⁴ Makaklarda anneden ayrılmanın serotonin taşıyıcısını (5-HTT) kodlayan SLC6A4 geninde DNA metilasyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir.⁹⁵ Ayrıca makaklar ve insanlarda 5-HTT promoter bölgesinde, çocuklukta istismar ve kötü muamele ile ilişkili bir genetik varyasyon (polimorfizm) belirlenmiştir.^{96,97}

İnsanlarda çocuk istismarı için bu epigenetik etkilerin öneminin vurgulandığı en önemli çalışmalardan biri postmortem beyin dokusunun incelendiği Mc Gowan ve arkadaşlarının⁹⁸ çalışmasıdır. Bilinen çocuk istismarı öyküsü olan ya da olmayan intihar kurbanları ve intihar etmemiş bir kontrol karşılaştırma grubunun beyin dokusundan gen ekspresyonu ve metilasyon analizleri yapılmıştır. Hippokampustaki GR (NR3C1) geninin DNA metilasyonunun istismar öyküsü olanlarda kontroller ve istismar öyküsü olmayan intihar kurbanlarına göre daha fazla, genin ekspresyonunun ise daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular sıçan çalışmalarıyla uyumludur ve epigenetik mekanizmaların türlerin bir bireyin deneyimleri ile ilgili bilgilerin kodlanmasında genel bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür.⁹⁸ Başka insan çalışmaları da erken çocukluk döneminde strese maruz kalmış erişkinlerin periferik kan lökositlerinde benzer GR gen promoteri hipermetilasyonu olduğunu göstermiştir.^{99,100} Çocukluk çağında ihmal ve istismara maruz kalmış erişkinlerden alınan

kan örneklerindeki beyaz kan hücrelerinde artmış GR DNA metilasyonu gösterilmiş ve bunun da HPA aksı yoluyla artmış stres yanıtını gösterebileceği, psikopatoloji riski oluşturacak sonuçları olabileceği öne sürülmüştür.^{88,89}

Çocukluk çağında kötü deneyimler yaşamış erişkinler arasında 5-HTT (SLC6A4) ve BDNF genlerinde polimorfizm bulunanlarda depresyon ve intihara eğilim gibi etkilerin daha fazla görüldüğü bulunmuştur.^{85,86} Majör depresyonlu erişkin hastalarda çocukluk çağı kötü deneyimlerinin SLC6A4 geni promoter hipermetilasyonu ile anlamlı şekilde ilişkili olabileceği tespit edilmiştir.^{101,102}

Çocuklukta istismara uğramış erişkinlerin kan örneklerinin ve istismar öyküsü olan intihar kurbanlarının hippocampuslarının DNA'larında nöronal gelişim ve nöronal plastisiteyle ilişkili anahtar genlerde metilasyon değişiklikleri dahil geniş çaplı epigenetik değişiklikler bulunmuştur.^{103,104} Posttravmatik stres bozukluğu (PTSD) tanılı, çocuklukta istismar öyküsü olan erişkinlerde santral sinir sistemi gelişiminde rol oynayan çeşitli genlerde ve özellikle immün disregülasyonla ilişkili genlerde (BDNF, HSF1 [Heat-Shock transcription factor 1], TLR8 gibi) DNA metilasyon paternlerinde anlamlı değişiklikler belirlenmiştir.^{105,106} Yetimhanede yetiştirilen 7-10 yaşlarındaki çocukların periferik kan hücrelerinde beyin gelişimi ve fonksiyonunda rol oynayan birçok (28 adet) geni içine alan bir geniş genom hipermetilasyonu tespit edilmiştir.¹⁰⁷ Bu genler arasında arjinin vazopressin, GABA-A ve glutamat reseptörü genleri de bulunmaktadır.

Tablo 1'de anne-yavru etkileşimlerinin epigenetik etkilerine yönelik hayvanlarda ve insanlarda yapılmış başlıca çalışmaların özeti verilmiştir.

Bireylerin uygun sosyal ve duygusal işlevlere sahip olması nöral sistemlerin sağlıklı gelişimi için anne karnından itibaren stressiz bir ortam ve hayatın erken dönemlerinde özenli ve besleyici bir bakım sağlanması gereklidir. Bunu sağlamak için gebelere ve bebeklere karşı ihmal ve istismarı da içeren kötü muamelenin önlenmesi; annelere gebelik ve doğum sonrası dönemde yeterince psikolojik destek sağlanması; annelerin bebeklerin verdiği işaretlere duyarlılığın artırılması ve bağlanma davranışını arttırmak için bebeklerle deri-deriye temasının desteklenmesi ve annenin bu konuda cesaretlendirilmesi önemlidir. Özellikle

Tablo I. Anne-yavru etkileşimlerinin epigenetik etkileri.

Erken yaşam deneyimi	Tür	Doku	Gen	Epigenetik etki
Düşük-Yüksek düzeyde anne bakımı ⁷⁵	Sıçan	Hippokampus	Nr3c1	Artmış DNA metilasyonu Azalmış H3 (histon) asetilasyonu
Düşük-Yüksek düzeyde anne bakımı ⁷⁸	Sıçan	Hippokampus	Geniş genom	Artmış/Azalmış DNA metilasyonu Artmış/Azalmış H3K9 (Histon) asetilasyonu
Düşük-Yüksek düzeyde anne bakımı ^{108,109}	Sıçan	Hippokampus	Gad1 Grm1	Artmış DNA metilasyonu Azalmış H3K9 asetilasyonu Azalmış H3K4 trimetilasyonu
Anneden ayrılma ⁸⁶	Sıçan	Hippokampus	Grin2b	Azalmış H3K27 tri-metilasyonu
Anneden ayrılma ⁸¹	Sıçan	Hipotalamus, amigdala	CRF	Azalmış DNA metilasyonu
Anneden ayrılma ⁸⁰	Fare	Hippokampus	CRF	Azalmış DNA metilasyonu
Anneden ayrılma ^{83,84}	Fare	Hippokampus	Nr3c1	Artmış H3 asetilasyonu Artmış DNA metilasyonu
Anneden ayrılma ¹¹⁰	Fare	Hippokampus	Bdnf	Artmış/Azalmış H3K9 metilasyonu (yaşa bağlı)
Ortak yetiştirilme ¹¹¹	Fare	Hippokampus	Bdnf	Artmış H3 asetilasyonu
Anneden ayrılma ⁷⁹	Fare	Hipotalamus	Avp	Azalmış DNA metilasyonu
Düşük -Yüksek düzeyde anne bakımı ^{89,90}	Sıçan	Hipotalamus	Esr1	Artmış DNA metilasyonu Azalmış H3K4 tri-metilasyonu Artmış H3K9 tri-metilasyonu
Anneden ayrılma ⁸⁷	Sıçan	Amigdala	Ntsr1	Artmış DNA metilasyonu
İstismar ⁸⁵	Sıçan	Prefrontal korteks	Bdnf	Artmış DNA metilasyonu
İstismar ¹¹²	Sıçan	Prefrontal korteks	Bdnf	Artmış DNA metilasyonu
Anneden ayrılma ¹¹³	Fare	Hipofiz	Pomc	Azalmış DNA metilasyonu
Üvey anne tarafından yetiştirilme ¹¹⁴	Makak	Prefrontal korteks	Geniş genom	Artmış/Azalmış DNA metilasyonu
Üvey anne tarafından yetiştirilme ¹¹⁴	Makak	Kan	Geniş genom	Artmış/Azalmış DNA metilasyonu
Yuvada yetiştirilme ⁹⁵	Makak	Kan	SLC 6A4	Artmış DNA metilasyonu
İstismar ⁷⁸	İnsan	Hippokampus	NR3C1	Artmış DNA metilasyonu
İstismar ¹⁰⁴	İnsan	Hippokampus	Geniş genom	Artmış/Azalmış DNA metilasyonu
İstismar ⁹⁹	İnsan	Kan	NR3C1	Artmış DNA metilasyonu
Düşük düzey bakım/kötü muamele ¹⁰⁰	İnsan	Kan	NR3C1	Artmış DNA metilasyonu
Yetimhanede yetişme ¹⁰⁷	İnsan	Kan	Geniş genom	Artmış DNA metilasyonu
Kötü çocukluk çağı deneyimleri ⁹⁶	İnsan	Kan	SLC 6A4	Polimorfizm
İstismar ve ihmal ⁹⁷	İnsan	Kan	SLC 6A4 BDNF	Polimorfizm
Kötü muamele ¹⁰²	İnsan	Kan	SLC 6A4	Artmış DNA metilasyonu
İstismar ¹⁰¹	İnsan	Kan	SLC 6A4	Artmış DNA metilasyonu
İstismar ¹⁰⁶	İnsan	Kan	Geniş genom	Artmış/Azalmış DNA metilasyonu
İstismar ¹⁰⁵	İnsan	Kan	Geniş genom	Artmış/Azalmış DNA metilasyonu
İstismar ¹⁰³	İnsan	Kan	Geniş genom	Artmış/Azalmış DNA metilasyonu

hastanede yatan yenidoğan bebeklere ağırlı ve beklenmedik girişimlerden mümkün olduğunca kaçınılması, bebeklere ağırlı giderici veya rahatlatıcı uygulamaların yeterince yapılması ve anneye temasının mümkün olduğunca devam ettirilmesi bebek beyninin yaşamın erken döneminde olumsuz deneyimlerin getirdiği ve sonraki hayatında fiziksel ve ruhsal sorunlara zemin hazırlayabilecek epigenetik değişikliklerle daha az karşılaşmasını sağlayabilecektir.

KAYNAKLAR

- Maccari S, Krugers HJ, Morley-Fletcher S, Szyf M, Brunton PJ. The consequences of early-life adversity: neurobiological, behavioural and epigenetic adaptations. *J Neuroendocrinol* 2014; 26: 707-723. Review.
- Murgatroyd C, Spengler D. Epigenetics of early child development. *Front Psychiatry* 2011; 2: 16.
- Dudley KJ, Li X, Kobar MS, Kippin TE, Bredy TW. Epigenetic mechanisms mediating vulnerability and resilience to psychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 1544-1551.
- Gudsnuk K, Champagne FA. Epigenetic influence of stress and the social environment. *ILAR J* 2012; 53: 279- 288. Review.
- Yurdakok K, Neonatal maltreatment and brain development. *J Ped Neo Ind Med* 2014; 3 e030228.
- Lan LM, Yamashita Y, Tang Y, et al. Normal fetal brain development: MR imaging with a half-Fourier rapid acquisition with relaxation enhancement sequence. *Radiology* 2000; 215: 205-210.
- Barbazanges A, Piazza PV, Le Moal M, et al. Maternal glucocorticoid secretion mediates long-term effects of prenatal stress. *J Neurosci* 1996; 16: 3943-3949.
- Weinstock M. The long-term behavioural consequences of prenatal stress. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 1073-1086.
- Mueller BR, Bale TL. Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy. *J Neurosci* 2008; 28: 9055-9065.
- Stratakis CA, Chrousos GP. Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 771: 1-18.
- Schlotz W, Phillips DI. Fetal origins of mental health: evidence and mechanisms. *Brain Behav Immun* 2009; 23: 905-916.
- Entringer S, Wust S, Kumsta R. Prenatal psychosocial stress exposure is associated with insulin resistance in young adults. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 498. e1-7.
- Entringer S, Buss C, Wadhwa PD. Prenatal stress and developmental programming of human health and disease risk: concepts and integration of empirical findings. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 507-516.
- Sapolsky RM, Meaney MJ, McEwen BS. The development of the glucocorticoid receptor system in the rat limbic brain. III. Negative-feedback regulation. *Brain Res* 1985; 350: 169-173.
- Bjorkqvist K. Social defeat as a stressor in humans. *Physiol Behav* 2001; 73: 435-442.
- Valladares E, Pena R, Ellsberg M, Persson LA, Hogberg U. Neuroendocrine response to violence during pregnancy -impact on duration of pregnancy and fetal growth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 818-823.
- Lee PR, Brady DL, Shapiro RA, Dorsa DM, Koenig JI. Prenatal stress generates deficits in rat social behavior: reversal by oxytocin. *Brain Res* 2007; 1156: 152-167.
- Katz VL. Work and work-related stress in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2012; 55: 765-773.
- Laszlo KD, Liu XQ, Svensson T, et al. Psychosocial stress related to the loss of a close relative the year before or during pregnancy and risk of preeclampsia. *Hypertension* 2013; 62: 183-189.
- Mahenge B, Likindikoki S, Stockl H, Mbwambo J. Intimate partner violence during pregnancy and associated mental health symptoms among pregnant women in Tanzania: a cross-sectional study. *BJOG* 2013; 120: 940-947.
- Pratt NC, Lisk RD. Role of progesterone in mediating stress-related litter deficits in the golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *J Reprod Fertil* 1991; 92: 139-146.
- de Catanzaro D. Effect of predator exposure upon early pregnancy in mice. *Physiol Behav* 1988; 43: 691-696.
- Gotz AA, Wolf M, Stefanski V. Psychosocial maternal stress during pregnancy: effects on reproduction for F0 and F1 generation laboratory rats. *Physiol Behav* 2008; 93: 1055-1060.
- Brunton PJ, Russell JA. Prenatal social stress in the rat programmes neuroendocrine and behavioural responses to stress in the adult offspring: sex specific effects. *J Neuroendocrinol* 2010; 22: 258-271.
- Brunton PJ, McKay AJ, Ochedalski T, et al. Central opioid inhibition of neuroendocrine stress responses in pregnancy in the rat is induced by the neurosteroid allopregnanolone. *J Neurosci* 2009; 29: 6449-6460.
- Douglas AJ, Brunton PJ, Bosch OJ, Russell JA, Neumann ID. Neuroendocrine responses to stress in mice: hyporesponsiveness in pregnancy and parturition. *Endocrinology* 2003; 144: 5268-5276.
- Brunton PJ. Effects of maternal exposure to social stress during pregnancy: consequences for mother and offspring. *Reproduction*. 2013; 146: R175-R189.
- Neumann ID, Johnstone HA, Hatzinger M, et al. Attenuated neuroendocrine responses to emotional and physical stressors in pregnant rats involve adenohipophysial changes. *J Physiol* 1998; 508: 289-300.
- Rivier C, Rivier J, Vale W. Stress-induced inhibition of reproductive functions: role of endogenous corticotropin-releasing factor. *Science* 1986; 231: 607-609.

30. Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW. Interactions between the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Ann Intern Med* 1998; 129: 229-240.
31. Weinstock M, Matlina E, Maor GI, RosenH, McEwen BS. Prenatal stress selectivity alters the reactivity of the hypothalamic–pituitary adrenal system in the female rat. *Brain Res* 1992; 595: 195-200.
32. Henry C, Kabbaj M, Simon H, Le Moal M, Maccari S. Prenatal stress increases the hypothalamo–pituitary–adrenal axis response in young and adult rats. *J Neuroendocrinol* 1994; 6: 341-345.
33. McCormick CM, Smythe JW, Sharma S, Meaney MJ. Sex-specific effects of prenatal stress on hypothalamic–pituitary–adrenal responses to stress and brain glucocorticoid receptor density in adult rats. *Brain Res Dev Brain Res* 1995; 84: 55-61.
34. Abe H, Hidaka N, Kawagoe C, et al. Prenatal psychological stress causes higher emotionality, depression-like behavior, and elevated activity in the hypothalamo–pituitary–adrenal axis. *Neurosci Res* 2007; 59: 145-151.
35. Bosch OJ, Musch W, Bredewold R, Slattey DA, Neumann ID. Prenatal stress increases HPA axis activity and impairs maternal care in lactating female offspring: implications for postpartum mood disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2007; 32: 267-278.
36. Jarvis S, Moinard C, Robson SK, et al. Programming the offspring of the pig by prenatal social stress: neuroendocrine activity and behaviour. *Hormones and Behavior*. 2005; 49: 68-80.
37. Mason SP, Jarvis S, Lawrence AB. Individual differences in responses of piglets to weaning at different ages. *Appl Anim Behav Sci* 2003; 80: 117-132.
38. Rutherford KM, Robson SK, Donald RD et al. Pre-natal stress amplifies the immediate behavioural responses to acute pain in piglets. *Biol Lett* 2009; 5:452-454.
39. Sandercock DA, Gibson IF, Rutherford KM et al. The impact of prenatal stress on basal nociception and evoked responses to tail-docking and inflammatory challenge in juvenile pigs. *Physiol Behav* 2011; 104: 728-737.
40. Davis EP, Glynn LM, Waffarn F, Sandman CA. Prenatal maternal stress programs infant stress regulation. *J Child Psychol Psychiatry* 2011; 52: 119-129.
41. Ashworth CJ, Hogg CO, Hoeks CW, et al. Pre-natal social stress and post-natal pain affect the developing pig reproductive axis. *Reproduction* 2011; 142: 907-914.
42. Ward IL, Weisz J. Maternal stress alters plasma testosterone in fetal males. *Science* 1980; 207: 328-329.
43. Schulkin J, Gold PW, McEwen BS. Induction of corticotropin-releasing hormone gene expression by glucocorticoids: implication for understanding the states of fear and anxiety and allostatic load. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23: 219-243.
44. Dunn AJ, Berridge CW. Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses? *Brain Res Rev* 1990; 15: 71-100.
45. Ward HE, Johnson EA, Salm AK, Birkle DL. Effects of prenatal stress on defensive withdrawal behavior and corticotropin releasing factor systems in rat brain. *Physiol Behav* 2000; 70: 359-366.
46. Cratty MS, Ward HE, Johnson EA, Azzaro AJ, Birkle DL. Prenatal stress increases corticotropin-releasing factor (CRF) content and release in rat amygdala minces. *Brain Res* 1995; 675: 297-302.
47. Makino S, Gold PW, Schulkin J. Corticosterone effects on corticotropin-releasing hormone mRNA in the central nucleus of the amygdala and the parvocellular region of the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Brain Res* 1994; 640: 105-112.
48. Bale TL, Vale WW. CRF and CRF receptors: role in stress responsivity and other behaviors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 44: 525-557.
49. Brunton PJ, Donadio MV, Russell JA. Sex differences in prenatally programmed anxiety behaviour in rats: differential corticotropin-releasing hormone receptor mRNA expression in the amygdaloid complex. *Stress* 2011; 14: 634-643.
50. Poltyrev T, Keshet GI, Kay G, Weinstock M. Role of experimental conditions in determining differences in exploratory behavior of prenatally stressed rats. *Dev Psychobiol* 1996; 29: 453-462.
51. Vallee M, Mayo W, Dellu F, LeMoal M, Simon H, Maccari S. Prenatal stress induces high anxiety and postnatal handling induces low anxiety in adult offspring: correlation with stress-induced corticosterone secretion. *J Neurosci* 1997; 17: 2626-2636.
52. Zagron G, Weinstock M. Maternal adrenal hormone secretion mediates behavioural alterations induced by prenatal stress in male and female rats. *Behav Brain Res* 2006; 175: 323-328.
53. Zuena AR, Mairesse J, Casolini P, et al. Prenatal restraint stress generates two distinct behavioral and neurochemical profiles in male and female rats. *PLoS One* 2008; 3: e2170.
54. McMinn J, Wei M, Schupf N, et al. Unbalanced placental expression of imprinted genes in human intrauterine growth restriction. *Placenta* 2006; 27: 540-549.
55. Hobel CJ, Goldstein A, Barrett ES. Psychosocial stress and pregnancy outcome. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51: 333-348.
56. Schlotz W, Phillips DI. Fetal origins of mental health: evidence and mechanisms. *Brain Behav Immun* 2009; 23: 905-916.
57. O'Keane V, Lightman S, Marsh M, et al. Increased pituitary-adrenal activation and shortened gestation in a sample of depressed pregnant women: a pilot study. *J Affect Disord* 2011; 130: 300-305.
58. Schlotz W, Phillips DI. Fetal origins of mental health: evidence and mechanisms. *Brain Behav Immun* 2009; 23: 905-916.
59. Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M, et al. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics* 2008; 3: 97-106.

60. Radtke KM, Ruf M, Gunter HM, et al. Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor. *Transl Psychiatry* 2011; 1: e21.
61. Hane AA, Fox NA. Ordinary variations in maternal caregiving influence human infants' stress reactivity. *Psychol Sci* 2006; 17: 550-556.
62. Field T. Postpartum depression effects on early interactions, parenting, and safety practices: a review. *Infant Behav Dev* 2010; 33: 1-6.
63. Field T. Early interactions between infants and their postpartum depressed mothers. *Infant Behav Dev* 2002; 25: 25-29.
64. Greenough WT, Black JE, Wallace CS. Experience and brain development. *Child Dev* 1987; 58: 539-559.
65. Nagasawa M, Okabe S, Mogi K, et al. Oxytocin and mutual communication in mother-infant bonding. *Front Hum Neurosci* 2012; 6: 31.
66. Feldman R, Weller A, Zagoory-Sharon O, Levine A. Evidence for a neuroendocrinological foundation of human affiliation: plasma oxytocin levels across pregnancy and the postpartum period predict mother-infant bonding. *Psychol Sci* 2007; 18: 965-970.
67. Winslow JT, Noble PL, Lyons CK, Sterk SM, Insel TR. Rearing effects on cerebrospinal fluid oxytocin concentration and social buffering in rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 910-918.
68. Shors TJ, Anderson ML, Curlik DM 2nd, Nokia MS. Use it or lose it: How neurogenesis keeps the brain fit for learning. *Behav Brain Res* 2012; 227: 450-458.
69. Berrebi AS, Fitch RH, Ralph DL, Denenberg JO, Friedrich VL Jr, Denenberg VH. Corpus callosum: Region-specific effects of sex, early experience and age. *Brain Res* 1988; 438: 216-224.
70. Teicher MH, Dumont NL, Ito Y, Vaituzis C, Giedd JN, Andersen SL. Childhood neglect is associated with reduced corpus callosum area. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 80-85.
71. Field T. Touch for socioemotional and physical well-being: a review. *Dev Rev* 2010; 30: 367-383.
72. Bystrova K, Ivanova V, Edhborg M, et al. Early contact versus separation: effects on mother-infant interaction one year later. *Birth* 2009; 36: 97-109.
73. Perry BD. Applying principles of neurodevelopment to clinical work with maltreated and traumatized children: The neurosequential model of therapeutics. In: Webb NB (ed). *Working with Traumatized Youth in Child Welfare*. New York: The Guilford Press, 2006.
74. Meaney MJ. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 1161-1192.
75. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004; 7: 847-854.
76. Cameron NM, Champagne FA, Parent C, et al. The programming of individual differences in defensive responses and reproductive strategies in the rat through variations in maternal care. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29: 843-865.
77. Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* 1997; 277: 1659-1662.
78. Mc Gowen PO, Suderman M, Sasaki A, et al. Broad epigenetic signature of maternal care in the brain of adult rats. *PLoS One* 2011; 6: e14739.
79. Murgatroyd C, Patchev AV, Wu Y, et al. Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nat Neurosci* 2009; 12: 1559-1566.
80. Wang A, Nie W, Li H, et al. Epigenetic upregulation of corticotrophin-releasing hormone mediates postnatal maternal separation-induced memory deficiency. *PLoS One* 2014; 9: e94394.
81. Chen J, Evans A, Liu Y, Honda M, Saavedra J, Aguilera G. Maternal deprivation in rats is associated with corticotrophin-releasing hormone (CRH) promoter hypomethylation and enhances CRH transcriptional responses to stress in adulthood. *J Neuroendocrinol* 2012; 24: 1055-1064.
82. Franklin TB, Russig H, Weiss IC et al. Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 408-415.
83. Kember RL, Dempster EL, Lee TH, Schalkwyk LC, Mill J, Fernandes C. Maternal separation is associated with strain-specific responses to stress and epigenetic alterations to Nr3c1, Avp, and Nr4a1 in mouse. *Brain Behav* 2012; 2: 455-467.
84. Kundakovic M, Lim S, Gudsnuk K, Champagne FA. Sex-specific and strain-independent effects of early life adversity on behavioral and epigenetic outcomes. *Front Psychiatry* 2013; 4: 78.
85. Roth TL, Lubin FD, Funk AJ, et al. Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 760-769.
86. Rodenas-Ruano A, Chavez AE, Cossio MJ, Castillo PE, Zukin RS. REST-dependent epigenetic remodeling promotes the developmental switch in synaptic NMDA receptors. *Nat Neurosci* 2012; 15: 1382-1390.
87. Toda H, Boku S, Nakagawa S et al. Maternal separation enhances conditioned fear and decreases the mRNA levels of the neurotensin receptor 1 gene with hypermethylation of this gene in the rat amygdala. *PLoS One* 2014; 9: e97421.
88. Champagne FA. Maternal imprints and the origins of variation. *Horm Behav* 2011; 60: 4-11.
89. Pena CJ, Neugut YD, Champagne FA. Developmental timing of the effects of maternal care on gene expression and epigenetic regulation of hormone receptor levels in female rats. *Endocrinology* 2013; 154: 4340-4351.
90. Champagne FA, Weaver IC, Diorio J, et al. 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* 2006; 147: 2909-2915.
91. Champagne FA, Weaver IC, Diorio J, et al. Natural variations in maternal care are associated with estrogen receptor alpha expression and estrogen sensitivity in the medial preoptic area. *Endocrinology* 2003; 144:4720-4724.

92. Gonzalez A, Lovic V, Ward GR, et al. Intergenerational effects of complete maternal deprivation and replacement stimulation on maternal behavior and emotionality in female rats. *Dev Psychobiol* 2001; 38: 11-32.
93. Lovic V, Fleming AS. Artificially-reared female rats show reduced prepulse inhibition and deficits in the attentional set shifting task-reversal of effects with maternal-like licking stimulation. *Behav Brain Res* 2004; 148: 209-219.
94. Provencal N, Suderman MJ, Guillemin C, et al. The signature of maternal rearing in the methylome in rhesus macaque prefrontal cortex and T cells. *J Neurosci* 2012; 32: 15626-15642.
95. Kinnally EL, Capitanio JP, Leibel R, et al. Epigenetic regulation of serotonin transporter expression and behavior in infant rhesus macaques. *Genes Brain Behav* 2010; 9: 575-582.
96. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301: 386-389.
97. Aguilera M, Arias B, Wichers M, et al. Early adversity and 5-HTT/BDNF genes: new evidence of gene? Environment interactions on depressive symptoms in a general population. *Psychol Med* 2009; 39: 1425-1432.
98. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 2009; 12: 342-348.
99. Perroud N, Paoloni-Giacobino A, Prada P, et al. Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: a link with the severity and type of trauma. *Transl Psychiatry* 2011; 1: e59.
100. Tyrka AR, Price LH, Marsit C, Walters OC, Carpenter LL. Childhood adversity and epigenetic modulation of the leukocyte glucocorticoid receptor: preliminary findings in healthy adults. *PLoS One* 2012; 7: e30148.
101. Kang HJ, Kim JM, Stewart R, et al. Association of SLC6A4 methylation with early adversity, characteristics and outcomes in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 44: 23-28.
102. Beach SR, Brody GH, Todorov AA, Gunter TD, Philibert RA. Methylation at SLC6A4 is linked to family history of child abuse: an examination of the Iowa adoptee sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 153B: 710-713.
103. Suderman M, Borghol N, Pappas JJ, et al. Childhood abuse is associated with methylation of multiple loci in adult DNA. *BMC Med Genomics* 2014; 7: 13.
104. Labonte B, Yerko V, Gross J, et al. Differential glucocorticoid receptor exon 1(B), 1(C), and 1(H) expression and methylation in suicide completers with a history of childhood abuse. *Biol Psychiatry* 2012; 72: 41-48.
105. Mehta D, Klengel T, Conneely KN, et al. Childhood maltreatment is associated with distinct genomic and epigenetic profiles in posttraumatic stress disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 8302- 8307.
106. Smith AK, Conneely KN, Kilaru V, et al. Differential immune system DNA methylation and cytokine regulation in post-traumatic stress disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2011; 156B: 700-708.
107. Naumova OY, Lee M, Kuposov R, Szyf M, Dozier M, Grigorenko EL. Differential patterns of whole-genome DNA methylation in institutionalized children and children raised by their biological parents. *Dev Psychopathol* 2012; 24: 143-155.
108. Bagot RC, Zhang TY, Wen X, Nguyen TT, Nguyen HB, Diorio J, et al. Variations in postnatal maternal care and the epigenetic regulation of metabotropic glutamate receptor 1 expression and hippocampal function in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109 (Suppl 2): 17200-17207.
109. Zhang TY, Hellstrom IC, Bagot RC, et al. Maternal care and DNA methylation of a glutamic acid decarboxylase 1 promoter in rat hippocampus. *J Neurosci* 2010;30: 13130-13137.
110. Suri D, Veenit V, Sarkar A, et al. Early stress evokes age-dependent biphasic changes in hippocampal neurogenesis, BDNF expression, and cognition. *Biol Psychiatry* 2013; 73: 658-666.
111. Branchi I, Karpova NN, D'Andrea I, Castren E, Alleva E. Epigenetic modifications induced by early enrichment are associated with changes in timing of induction of BDNF expression. *Neurosci Lett* 2011; 495: 168-172.
112. Calabrese F, Moltani R, Racagni G, Riva MA. Neuronal plasticity: a link between stress and mood disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34 (Suppl 1): S208-216. Review.
113. Wu Y, Patchev AV, Daniel G, Almeida OF, Spengler D. Early-life stress reduces DNA methylation of the pomc gene in male mice. *Endocrinology* 2014;155: 1751-1762.
114. Provencal N, Suderman MJ, Guillemin C, et al. The signature of maternal rearing in the methylome in rhesus macaque prefrontal cortex and T cells. *J Neurosci* 2012; 32: 15626-15642.