

# ÇOCUK VE ERGENLERDE Beyin Gelişimi ve Beyin Gelişimini Etkileyen Faktörler

*Multidisipliner Yaklaşım ve Güncel Bilgilerle Sentezlenmiş Temel Kitap*

Editörler  
**Habibe DİLSİZ**  
**Gülsüm AKDENİZ**



© Copyright 2024

*Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ye aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.*

<b>ISBN</b>	978-625-375-229-3	<b>Sayfa ve Kapak Tasarımı</b>	Akademisyen Dizgi Ünitesi
<b>Kitap Adı</b>	Çocuk ve Ergenlerde Beyin Gelişimi ve Beyin Gelişimini Etkileyen Faktörler	<b>Yayıncı Sertifika No</b>	47518
<b>Editörler</b>	Habibe DİLSİZ ORCID iD: 0000-0003-1252-6096 Gülsüm AKDENİZ ORCID iD: 0000-0002-9411-3318	<b>Baskı ve Cilt</b>	Vadi Matbaacılık
<b>Yayın Koordinatörü</b>	Yasin DİLMEN	<b>Bisac Code</b>	PSY006000
		<b>DOI</b>	10.37609/akya.3508

#### Kütüphane Kimlik Kartı

Çocuk ve Ergenlerde Beyin Gelişimi ve Beyin Gelişimini Etkileyen Faktörler / ed. Habibe Dilsiz, Gülsüm Akdeniz.

Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2024.  
708 s. : resim, şekil, tablo. ; 195x275 mm.  
Kaynakça var.  
ISBN 9786253752293

#### UYARI

*Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve hayvanlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.*

*İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanarak oluşturulması, hekimin kendi sorumluluğundadır.*

*Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.*

## GENEL DAĞITIM

**Akademisyen Kitabevi A.Ş.**

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

# ÖNSÖZ

Sevgili Okur,

“Sinirbilim” ve onun temel çalışma alanı olan “beyin” bir çırpıda çözülemeyecek karmaşıklıkta olan, çok bileşenli ve oldukça gizemli bir çalışma alanıdır. Aslında söz konusu “beyin” olduğunda sadece akademisyenler değil akademi dışında konuya ilgi duyan herkes dikkat kesilmektedir. Çünkü; beyin, beyin gelişimi ve beyin gelişiminin nelerden ve nasıl etkilendiği sadece akademisyenleri değil sahadaki öğretmenleri, anne ve babaları da ilgilendirmekte, nitekim bu ilgi son 10 yılda gözle görünür düzeyde artış göstermektedir.

İncelemekte olduğunuz bu kitap; Türkiye’de sinirbilim ve beyin üzerinde çalışan, kafa yoran, bu konuya sevdalanmış pek çok bilim insanını tek çatı altında yazar olarak buluşturmuş ve sizlere konuya dair en güncel gelişmeleri açık ve anlaşılır bir dilde sunmayı hedeflemiştir.

Kitapta; beyin gelişiminin anatomisi, fizyolojisi gibi medikal konulardan oyunun ve sanatın beyin gelişimi üzerinde etkileri gibi çok geniş yelpazede 46 farklı bölüm bulunmaktadır. Bölüm yazarlarının her biri ilgili konuda aktif olarak çalışmakta olan başarılı akademisyenlerdir. Aslında bu kitap Türkiye’de konu üzerinde çalışan tüm akademisyenleri bir araya getirmiş ve ortak bir amaç etrafında buluşturmuştur.

Bu kitabın temelde konuya ilgi duymakta olan lisans ve lisansüstü öğrencilere, akademisyen adaylarına ve akademisyenlere hitap etmesi amaçlanmıştır. Bu bağlamda; kitabın, ilgili tüm disiplinlerdeki (çocuk gelişimi, tıp, psikoloji öncelikli olmak üzere; fizyoterapi, ergoterapi, konuşma terapisi, özel eğitim, okul öncesi eğitimi, sosyal hizmet, sınıf eğitimi, tıp, psikolojik danışmanlık ve rehberlik gibi ilgili tüm alanlarda) lisans ve lisansüstü öğrencilere “bilimsel bir kitap” niteliğinde “temel bir kaynak” olması ve alan yazına bu konuda katkı sağlama-sı önemli bir öncelik olarak belirlenmiştir.

Olmayı gerektiği gibi; ülkemizdeki Çocuk Gelişimi Bölümlerinin lisans ve lisansüstü düzeyde sağlık alanına evrilmeye çalıştığı şu günlerde, incelemekte olduğunuz bu kitap sağlık, gelişim ve sinirbilim alanlarını tek çatı altında sentezleyerek, aslında çocuk gelişimi, tıp, psikoloji başta olmak üzere yukarıda da ifade edilmiş olan konu ile ilgili tüm programlarda lisans ve lisans üstü düzeyde öğrenim görmekte olan tüm öğrencilere “rehberlik etme” potansiyeli taşımaktadır.

Aslında, bu kitap; öğrenci ya da akademisyen olması fark etmeksizin “beyin” ve “beyin gelişimine” ilgi duyan ve “sinirbilim/nörobilim sevdalısı” herkese hitap etmektedir.

Kitabın akademik hedef kitlesindeki çeşitlilik nedeni ile “açık ve anlaşılır” bir dil ile yazılmış olmasına özen gösterilmiştir.

Her biri kendi alanında oldukça başarılı olan klinisyen ve akademisyen yazarların kaleme almış olduğu bu kitabın akademiye, sahaya ve topluma katkı sağlamasını dileriz...

Saygı ve sevgilerimizle...

*Dr. Öğr. Üyesi Habibe DİLSİZ  
Doç. Dr. Gülsüm AKDENİZ*

# EDİTÖRLER HAKKINDA

## *Dr. Öğr. Üyesi Habibe Dilsiz*

1995 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Koleji'ni bitirdi. 2003 yılında Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Çocuk Gelişimi Bölümü'nden mezun oldu. Yüksek lisans eğitimini 2013 yılında Ankara Üniversitesi Psikoloji Bölümü'nde tamamladı. Yüksek lisans tezinde Türkiye için birer ilk olma özelliği taşıyan üç ölçek ve bir form geliştirdi. İlgili çalışmalarda tamamen ülkemiz popülasyonuna özgü; 9 ay ile 72 ay arasındaki bebek ve küçük çocuklarda yeme davranışı sorununu değerlendirmeyi hedefleyen iki farklı yeme davranışı ölçeği ile annelerin çocuklarını besleme sürecindeki tutumlarını ölçmeyi hedefleyen bir ölçek ve bir de gözlem formu geliştirdi. 2019 yılında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Gelişimi Bölümü'nde doktora eğitimini tamamladı. Serebral Palsili çocuklar ile ilgili yapmış olduğu doktora tezi 2020 yılında Türkiye'nin en iyi doktora tezi seçilerek "Nafı Atuf Kansu Eğitim Bilim Araştırmaları Ödülü"ne layık görüldü. Doktora tezinde geliştirdiği aile eğitim programı; Türkiye'nin ilk, dünyanın ikinci ve en kapsamlı aile eğitim programı idi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde 1995-2003 yılları arasında hemşire, 2003-2020 yılları arasında Çocuk Gelişimi Uzmanı olarak çalıştı. Bu süreçte çocuğun olduğu her bir birimde çalışmaya gayret etti. Gelişimsel Pediatri, Sosyal Pediatri, Çocuk Cerrahisi Kliniği ve Adli Tıp Anabilim Dalı'nda çalıştı. Ankara Çocuk Koruma Birimi'nin kurulması aşamasındaki sürece dahil oldu. Bir yıl Bebek Ruh Sağlığı Kliniği'nde ve bir yıl kurum kreşinde gözlemlerde bulundu. Doktora sonrası da yine bir yıl süre ile Ankara Üniversitesi Özel Eğitim Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde gözlemlerde bulundu. Sahada klinisyen olarak çalıştığı süreçte bir yandan çocukların gelişimsel açıdan değerlendirilmesi ve desteklenmesi görevini sürdürürken bir yandan da çocuk hastaların yüksek yararını esas alan çok sayıda sosyal sorumluluk projesine imza attı. Hemşirelikten gelen klinik deneyimleri ile Çocuk Gelişimi Uzmanı olarak çalıştığı süreçte edindiği klinik deneyimleri sentezleyerek ülkenin temel sorunlarına işlevsel ve sürdürülebilir çözümler üretmeyi hedefledi. Çocuk Gelişimi Uzmanı olarak işe başladığı ilk andan itibaren "anababa-çocuk bütüncül yaklaşımı"ni düstur edindi ve klinisyen olarak çalıştığı uzun yıllar boyunca bu yaklaşımla çok sayıda çocuk ve aile değerlendirdi. Biriktirdiği klinik deneyimleri gençlerle buluşturabilme adına hayat yolculuğuna akademisyen olarak devam etmeye karar verdi. 2021 yılında Sinop Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Çocuk Gelişimi Bölümü'ne öğretim üyesi olarak atandı. Burada Çocuk Gelişimi Bölümü'nü kurdu. 2024 yılında Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Çocuk Gelişimi Bölümü'ne atandı ve bölüm başkanı oldu. Halen bu görevlerini sürdürmekte olan yazarın ulusal ve uluslararası düzeyde makale ve bildirimleri bulunmaktadır. Sinirbilim, gelişimsel gecikmeler ve sağlık politikası geliştirme özel ilgi alanları arasındadır.

## *Doç. Dr. Gülsüm Akdeniz*

2000 yılı İstanbul Üniversitesi mezunudur ve yüksek lisans eğitimini 2006 yılında birincilikle bitirmiştir. 2013 yılında İstanbul Üniversitesi Sinirbilim Anabilim Dalı İleri Nörolojik Bilimler doktora programını başarı ile tamamlamıştır. Doktora tez çalışmasını Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde epilepsi hastalığı üzerine yapmış ve eğitimi sırasında Almanya'da Epilepsi Hastanesinde epilepsi hastaları üzerine çalışmalar gerçekleştirmiştir. 2011-2013 yılları arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğretim görevlisi olarak çalışmış, aynı zamanda bölüm başkanlığı yapmıştır. Uluslararası Buluşçular Birliği Federasyonu (IFIA) tarafından "Hastalıklar ve Tedavi Yaklaşımları için Multimodal Medikal Görüntüleme ve Arşivleme Sistemi" buluşu ile 2016 yılı Uluslararası Buluş- Bronz Madalya Ödülü sahibidir. TÜBİTAK projesi başta olmak üzere birçok projede yürütücü ve araştırmacı olarak görev almıştır. Sinirbilim alanında uluslararası ve ulusal toplantılarda sunulan 100'den fazla yayını bulunmaktadır. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sinirbilim Anabilim Dalı Başkanıdır. Tıp Fakültesi öğrencilerinin oluşturduğu Sinirbilim Kulübü danışman hocalığı görevlerinin yanı sıra Sinirbilim Laboratuvarı sorumlusudur. Türkiye Sinirbilim Derneğinin kurucusu ve başkanıdır.

# İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1	Beynin Embriyolojik Gelişimi ve Beynin Temel Histolojisi .....	1
	Dilek SAĞIR	
BÖLÜM 2	Beynin Temel Anatomisi .....	27
	İbrahim KÜRTÜL Hatice Kübra KOÇ TOPCUOĞLU	
BÖLÜM 3	Beynin Temel Fizyolojisi .....	45
	Ayhan ÇETİNKAYA Sinem KARA	
BÖLÜM 4	Beynin Enerji Metabolizması .....	63
	Gülşen YILMAZ	
BÖLÜM 5	Sinir Sisteminin Kimyasal Habercileri: Nörotransmitterler .....	83
	Gülzâr ÖZBOLAT	
BÖLÜM 6	Sinir Sisteminin Temelleri .....	97
	Murat TERZİ	
BÖLÜM 7	Bellek ve Gelişimi .....	107
	Habibe DİLSİZ Ayşenur AYDIN	
BÖLÜM 8	Temel Duyguların Gelişimi ve Beyindeki Karşılıkları .....	123
	B. Sezen NACAĞ Gülsüm AKDENİZ	
BÖLÜM 9	Yedi Temel Duyunun Gelişimi, Duyusal Bütünleme ve Çocuk Gelişimi Üzerindeki Etkileri .....	137
	Ebru CİHAN ÇAM Elif Nursel ÖZMERT	
BÖLÜM 10	Nörogelişimsel Dil ve Konuşma Bozuklukları .....	153
	İlknur MAVİŞ Semra SELVİ BALO	
BÖLÜM 11	Yabancı Dil Öğrenmenin ve İki Dilliliğin Beyin Gelişimi Üzerine Etkileri .....	167
	Şüheda BAHTİYAR Elif Nursel ÖZMERT	

BÖLÜM 12	Beyin Plastisitesi ve Çocuk Gelişimi Üzerindeki Etkisi .....	185
	Ayşe METE YEŞİL	
BÖLÜM 13	Bebeklerde Uyarın Desteginin Beyin Gelişimi Üzerindeki Etkisi.....	195
	Hatice YALÇIN	
BÖLÜM 14	Anne - Bebek Etkileşiminin Beyin Gelişimi Üzerindeki Etkileri .....	215
	Şeyma KILINÇ Elif Nursel ÖZMERT	
BÖLÜM 15	Toksik Stresin Beyin Gelişimi Üzerindeki Etkileri.....	229
	Dilşad Yıldız MİNİKSAR	
BÖLÜM 16	Ayna Nöronlar ve Çocuk Gelişimi Üzerindeki Etkisi.....	241
	Ece Naz MERT KARAKAYA Elif Nursel ÖZMERT	
BÖLÜM 17	Prematüre Bebeklerde Beyin Gelişimi ve Olası Gelişimsel Riskler .....	257
	Nilgün ALTUNTAŞ	
BÖLÜM 18	Bebeklik ve Erken Çocukluk Döneminde Beyin Gelişiminin Desteklenmesi: Uzmanlara ve Ailelere Öneriler .....	279
	Berrin SOMER ÖLMEZ	
BÖLÜM 19	Ergenlerde Beyin Gelişimi .....	291
	Melis PEHLİVANTÜRK KIZILKAN	
BÖLÜM 20	Beyin Gelişimini Etkileyen Genetik ve Epigenetik Faktörler.....	303
	Şule ALTINER	
BÖLÜM 21	Teratojenlerin Beyin Gelişimi Üzerindeki Etkileri .....	317
	Adem GÜNER	
BÖLÜM 22	Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Beyin Gelişimi Üzerindeki Etkileri.....	347
	Merve KOÇ YEKEDÜZ	
BÖLÜM 23	Konjenital Enfeksiyonların ve Koronavirüs Hastalığı-09 (Covid-9) Enfeksiyonunun.....	357
	Ayşe Tuğba KARTAL	
BÖLÜM 24	Tiroid Hastalıklarının Beyin Gelişimi Üzerindeki Etkileri.....	373
	Zeynep ŞIKLAR	
BÖLÜM 25	Epilepsi ve Febril Konvülsiyonların Beyin Gelişimi Üzerindeki Etkileri .....	383
	Ayşe Tuğba KARTAL	
BÖLÜM 26	Diyabet ve Obezitenin Beyin Gelişimi Üzerindeki Etkileri .....	395
	Zeynep ŞIKLAR	

BÖLÜM 27	Uyku ve Uyku Bozukluklarının Beyin Gelişimi Üzerindeki Etkileri .....	405
	Bedia YILDIRIM	
BÖLÜM 28	Bağımlılıkların Beyin Gelişimi Üzerindeki Etkileri .....	419
	Safiye Zeynep TATLI	
BÖLÜM 29	Psikolojik Travmaların Beyin Gelişimi Üzerine Etkileri .....	435
	Derya ŞAHİN	
BÖLÜM 30	Çocuk ve Ergenlerde Yapılan Beyin Ameliyatlarının Beyin Gelişimi Üzerindeki Etkileri.....	447
	Murat ZAIMOĞLU Ozan TEKNECİ Ömer Mert ÖZPİŞKİN	
BÖLÜM 31	Beslenmenin Beyin Gelişimi Üzerindeki Etkileri .....	461
	Hatice YALÇIN	
BÖLÜM 32	Oyunun Beyin Gelişimi Üzerindeki Etkileri.....	479
	Habibe DİLSİZ Umutcan GÖREN	
BÖLÜM 33	Hareket ve Sporun Beyin Gelişimi Üzerindeki Etkileri .....	495
	Özlem KESKİN Gülşah SEKBAN Levent CEYLAN	
BÖLÜM 34	Beyin Gelişiminde Estetik ve Sanat .....	511
	Handan BÜLBÜL	
BÖLÜM 35	Anksiyete ve Duygudurum Bozukluklarında Beyin Yapısı ve Gelişimi.....	521
	Tuğba ACEHAN	
BÖLÜM 36	Obsesif Kompulsif Bozuklukta Beyin Yapısı ve Gelişimi.....	539
	Duygu GÖKTAŞ	
BÖLÜM 37	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Davranım Bozukluğunda Beyin Yapısı ve Gelişimi .....	549
	Neşe DİKMEER	
BÖLÜM 38	Erken Başlangıçlı Şizofrenide Beyin Yapısı ve Gelişimi.....	571
	Gökçe Yağmur EFENDİ Rahime Duygu TEMELTÜRK	
BÖLÜM 39	Özel Gereksinimi Olan Çocuklarda Beyin Gelişimi.....	585
	Nurşah YENİAY SÜT	

BÖLÜM 40	Üstün Yetenekli Çocuklarda Beyin Yapısı ve Gelişimi.....	595
	Bahar UYAROĞLU Burcu BÜLBÜN AKTI Nilgün METİN	
BÖLÜM 41	Sinirbilim Perspektifinden Çocuk ve Ergenlerde Zihin Kuramı .....	607
	Buse ŞENCAN KARAKUŞ	
BÖLÜM 42	Sinirbilim Perspektifinden Bilişsel Gelişim Kuramlarına Eklektik Bakış .....	617
	Didem YANGIN YILDIRIM	
BÖLÜM 43	Sinirbilim Perspektifinden Öğrenme Kuramlarına Eklektik Bakış .....	629
	Ercümen ERSANLI Volkan DURAN	
BÖLÜM 44	Çocuk ve Ergenlerde Yapılan Sinirbilim Araştırmalarında Elektroensefalografi (EEG) Kullanımı ve İşlevselliği.....	657
	Gülsüm AKDENİZ	
BÖLÜM 45	Çocuk ve Ergenlerde Yapılan Sinirbilim Araştırmalarında Nörogörüntüleme Tekniklerinin Kullanımı ve İşlevselliği.....	671
	Halil GÖKKUŞ	
BÖLÜM 46	Çocuk ve Ergenlerde Yapılan Sinirbilim Araştırmalarında Nöropsikolojik Testlerin Kullanımı ve İşlevselliği.....	689
	Mustafa DİNÇER	



## YAZARLAR

### Uzm. Dr. Tuğba ACEHAN

T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi,  
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ankara  
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sinirbilim AD.,  
Sinir Bilim Doktora Programı

### Doç. Dr. Gülsüm AKDENİZ

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Biyofizik AD., Sinirbilim AD.

### Arş. Gör. Dr. Burcu BÜLBÜN AKTI

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi  
Çocuk Gelişimi Bölümü

### Dr. Öğr. Üyesi Şule ALTINER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD.

### Prof. Dr. Nilgün ALTUNTAŞ

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Neonatoloji BD.

### Ayşenur AYDIN

Çocuk Gelişimi Uzmanı

### Uzm. Dr. Şüheda BAHTİYAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk  
Sağlığı ve Hastalıkları AD., Gelişimsel Pediatri BD.

### Dr. Öğr. Üyesi Semra SELVİ BALO

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Dil ve Konuşma Terapisi Bölümü

### Doç. Dr. Handan BÜLBÜL

Giresun Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Güzel Sanatlar  
Eğitimi Bölümü, Resim-İş Eğitimi AD.

### Doç. Dr. Levent CEYLAN

Hitit Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi

### Uzm. Dr. Ebru CİHAN ÇAM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk  
Sağlığı ve Hastalıkları AD., Gelişimsel Pediatri BD.

### Doç. Dr. Ayhan ÇETİNKAYA

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Fizyoloji AD.

### Uzm. Dr. Neşe DİKMEER

SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü

### Dr. Öğr. Üyesi. Habibe DİLSİZ

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri  
Fakültesi Çocuk Gelişimi AD.

### Dr. Öğr.Üyesi. Mustafa DİNÇER

Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD.

### Doç. Dr. Volkan DURAN

İğdir Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Psikoloji  
Bölümü

### Dr. Öğr. Üyesi Gökçe Yağmur EFENDİ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve  
Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD.

### Prof. Dr. Ercümen ERSANLI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri  
Fakültesi Sosyal Hizmet Bölümü

### Uzm. Dr. Halil GÖKKUŞ

Sağlık Bakanlığı Bolu İzzet Baysal Devlet Hastanesi  
Radyoloji Birimi

### Dr. Öğr. Üyesi Duygu GÖKTAŞ

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kırşehir  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve  
Hastalıkları AD.

**Umutcan GÖREN**

Çocuk Gelişimi Uzmanı

**Doç. Dr. Adem GÜNER**

Sinop Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi  
İş Sağlığı ve Güvenliği Bölümü

**Öğr. Gör. Sinem KARA**

İstanbul Beykent Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu  
Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü Patoloji  
Laboratuvar Teknikleri

**Uzm. Dr. Ece Naz MERT KARAKAYA**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk  
Sağlığı ve Hastalıkları AD., Gelişimsel Pediatri BD.

**Psk. Dr. Buse ŞENCAN KARAKUŞ**

Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları AD., Gelişimsel Pediatri BD.

**Uzm. Dr. Ayşe Tuğba KARTAL**

Ankara Etlik Şehir Hastanesi

**Doç. Dr. Özlem KESKİN**

Sinop Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi

**Uzm. Dr. Şeyma KILINÇ**

Van Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, Gelişimsel  
Pediatri Bölümü

**Doç. Dr. Melis PEHLİVANTÜRK KIZILKAN**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Ergen Sağlığı BD.

**Prof. Dr. İbrahim KÜRTÜL**

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Anatomi AD., Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi,  
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Sinir Bilimleri AD.

**Prof. Dr. İlknur MAVİŞ**

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Dil ve Konuşma Terapisi Bölümü

**Prof. Dr. Nilgün METİN**

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi  
Çocuk Gelişimi Bölümü

**Doç. Dr. Dilşad Yıldız MİNİKSAR**

Ankara Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve  
Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

**Dr. B. Sezen NACAK**

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Nöroloji AD.

**Dr. Öğr. Üyes. Berrin SOMER ÖLMEZ**

Hitit Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Çocuk Gelişimi Bölümü

**Dr. Öğr. Üyes. Gülüzar ÖZBOLAT**

Sinop Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü

**Prof. Dr. Elif Nursel ÖZMERT**

Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları AD., Sosyal Pediatri BD.,  
Gelişimsel Pediatri BD.

**Dr. Ömer Mert ÖZPİŞKİN**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir  
Cerrahisi AD.

**Doç. Dr. Dilek SAĞIR**

Sinop Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
İş Sağlığı ve Güvenliği Bölümü

**Doç. Dr. Gülşah SEKBAN**

Sinop Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi

**Uzm. Dr. Nurşah YENİAY SÜT**

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı  
ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD.

**Doç. Dr. Derya ŞAHİN**

Sinop Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

**Prof. Dr. Zeynep ŞIKLAR**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları AD., Çocuk Endokrinoloji BD.

**Uzm. Dr. Safiye Zeynep TATLI**

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Psikiyatri Kliniği

**Dr. Ozan TEKNECİ**

Ankara 29 Mayıs Devlet Hastanesi

**Doç. Dr. Rahime Duygu TEMELTÜRK**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Disiplinlerarası Sinir Bilimleri, Ankara Üniversitesi Otizm Uygulama ve Araştırma Merkezi

**Prof. Dr. Murat TERZİ**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD.

**Öğr. Gör. Hatice Kübra KOÇ TOPCUOĞLU**

Karabük Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dişçilik Hizmetleri Bölümü Ağız ve Diş Sağlığı Programı

**Arş. Gör. Dr. Bahar UYAROĞLU**

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Çocuk Gelişimi Bölümü

**Doç. Dr. Hatice YALÇIN**

Muğla Deniz Evreni Çocuk Gelişim Merkezi

**Uzm. Dr. Merve KOÇ YEKEDÜZ**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma BD. ve Harvard Medical School, Boston Children's Hospital, Department of Anesthesiology, Critical Care and Pain Medicine

**Uzm. Dr. Ayşe METE YEŞİL**

T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Gelişimsel Pediatri Kliniği

**Dr. Öğr.Üyes. Bedia YILDIRIM**

Aksaray Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Çocuk Bakım ve Gençlik Hizmetleri Bölümü

**Arş. Dr. Didem YANGIN YILDIRIM**

Bilim Uzmanı, Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Çocuk Gelişimi Bölümü, Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Nörobilim AD., Nörobilim Doktora Programı

**Prof. Dr. Gülsen YILMAZ**

Ankara Yıl dırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD., AYBÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim AD.

**Dr. Öğr. Üyesi Murat ZAIMOĞLU**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD.

# BÖLÜM 1

## BEYNİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ VE BEYNİN TEMEL HİSTOLOJİSİ



Dilek SAĞIR<sup>1</sup>

### GİRİŞ

İnsan beyni gelişimi, gestasyonun üçüncü haftasında (GW) nöral progenitör hücrelerin farklılaşmasıyla başlayan ve en azından geç ergenliğe kadar, muhtemelen tüm yaşam süresi boyunca devam eden uzun süreli bir süreçtir. Beyin gelişimine katkıda bulunan süreçler, gen ekspresyonunun moleküler olaylarından çevresel girdilere kadar uzanır (Morange, 2001; Stiles, 2008). İnsanlarda gebe kaldıktan sonraki sekizinci haftaya (gebeliğin sekizinci haftası veya GW8) kadar uzanan embriyonik dönemde temel değişiklikler meydana gelir. Embriyonik dönemin sonunda beynin ve merkezi sinir sisteminin ilkel yapıları kurulur ve merkezi ve periferik sinir sistemlerinin ana bölümleri tanımlanır. Takip eden fetal gelişim dönemi, gebeliğin sonuna kadar uzanır. Bu süre zarfında, ana lif yollarının temelleri dahil olmak üzere, hem kortikal hem de subkortikal yapılar hızlı büyür ve detaylandırılır (Kostovic ve Jovanov-Milosevic, 2006). Prenatal sinir sisteminin kaba morfolojisindeki değişiklikler, hücresel düzeyde meydana gelen değişikliklerle desteklenir. İnsanlarda nöron üretimi embriyonun 42. gününde başlar. Nöronlar üretildikçe, ilkel sinir ağları kuran diğer nöronlarla bağlantı kurmaya başladıkları farklı beyin bölgelerine göç ederler. Doğum öncesi dönemin sonunda, talamokortikal yol da dahil olmak üzere ana lif yolları tamamlanır.

Beyin gelişimi doğumdan sonra uzun bir süre devam eder. Okul öncesi dönemde beyin dört kat büyüyerek 6 yaşında yetişkin hacminin yaklaşık %90'ına ulaşır (Courchesne ve ark., 2000; Kennedy ve Dehay 2001; Paus ve ark. 2001; Kennedy ve diğerleri 2002; Lenroot ve Giedd 2006). Hem gri hem de beyaz madde bölümlerindeki yapısal değişiklikler çocukluk ve ergenlik boyunca devam eder ve yapıdaki bu değişiklikler, davranışa da yansıyan işlevsel organizasyondaki değişikliklere paraleldir. Erken doğum sonrası dönemde, gelişmekte olan beyindeki bağlantı düzeyi yetişkinlerinkinden çok daha fazladır (Innocenti ve Price, 2005). Bu kompleks bağlantı, organizmanın deneyiminden etkilenen rekabetçi süreçler yoluyla kademeli olarak azalır. Bu erken deneyime bağlı süreçler, kanıtlanmış plastisitenin ve erken beyin gelişiminin ayırt edici özelliği olan adaptasyon kapasitesinin temelini oluşturur.

Bu bölüm beynin nasıl geliştiğini ve olgunlaştığını anlamak için gerekli olan iki önemli kavramı ele almaktadır. Birincisi, embriyonik ve erken fetal dönemlerde beyin gelişimi. İkincisi ise, beyin gelişiminin sonucu oluşan olgun beyin: histolojik yapısı ve beyin organizasyonunun temel ilkeleridir.

<sup>1</sup> Doç. Dr., Sinop Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, İş Sağlığı ve Güvenliği Bölümü, bio\_dilek@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6862-988X

## KAYNAKLAR

- Anderson, S. A., Marin, O., et al. (2001). Distinct cortical migrations from the medial and lateral ganglionic eminences. *Development*, 128(3), 353–363.
- Bayer, S. A., Altman, J., et al. (1993). Time-tables of neurogenesis in the human brain based on experimentally determined patterns in the rat. *Neurotoxicology*, 14(1), 83–144.
- Bishop, K. M., Goudreau, G., et al. (2000). Regulation of area identity in the mammalian neocortex by *Emx2* and *Pax6*. *Science*, 288 (5464), 344–349.
- Bishop, K. M., Rubenstein, J. L., et al. (2002). Distinct actions of *Emx1*, *Emx2*, and *Pax6* in regulating the specification of areas in the developing neocortex. *The Journal of Neuroscience*, 22(17), 7627–7638.
- Bourgeois, J. P., & Rakic, P. (1993). Changes of synaptic density in the primary visual cortex of the macaque monkey from fetal to adult stage. *The Journal of Neuroscience*, 13(7), 2801–2820.
- Brodal, P. (2010). *The central nervous system: Structure and function*. New York: NY, Oxford University Press.
- Brown, M., Keynes, R., et al. (2001). *The developing brain*. Oxford: Oxford University Press.
- Buss, R. R., & Oppenheim, R. W. (2004). Role of programmed cell death in normal neuronal development and function. *Anatomical Science International*, 79(4), 191–197.
- Buss, R. R., Sun, W., et al. (2006). Adaptive roles of programmed cell death during nervous system development. *Annual Review of Neuroscience*, 29, 1–35.
- Cayre, M., Canoll, P., et al. (2009). Cell migration in the normal and pathological postnatal mammalian brain. *Progress in Neurobiology*, 88(1), 41–63.
- Chi, J. G., Dooling, E. C., et al. (1977). Gyral development of the human brain. *Annals of Neurology*, 1(1), 86–93.
- Clancy, B., Darlington, R. B., et al. (2001). Translating developmental time across mammalian species. *Neuroscience*, 105(1), 7–17.
- Cooper, J. A. (2008). A mechanism for inside-out lamination in the neocortex. *Trends in Neurosciences*, 31(3), 113–119.
- Copp, A. J., Greene, N. D., et al. (2003). The genetic basis of mammalian neurulation. *Nature Reviews. Genetics*, 4(10), 784–793.
- Corbin, J. G., Nery, S., et al. (2001). Telencephalic cells take a tangent: non-radial migration in the mammalian forebrain. *Nature Neuroscience*, 4(Suppl), 1177–1182.
- Courchesne, E., Chisum, H. J., et al. (2000). Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. *Radiology*, 216 (3), 672–682.
- Desai, A. R., & McConnell, S. K. (2000). Progressive restriction in fate potential by neural progenitors during cerebral cortical development. *Development*, 127(13), 2863–2872.
- Frantz, G. D., & McConnell, S. K. (1996). Restriction of late cerebral cortical progenitors to an upper-layer fate. *Neuron*, 17(1), 55–61.
- Gartner, L.P., Hiatt, J.L. (2016). *Hücre Biyolojisi ve Histolojisi* (7. Baskı). İstanbul Tıp Kitabevi. Çev. Ed: Hürdağ, C.
- Gavalas, A., Ruhrberg, C., Livet, J., Henderson, C. E., & Krumlauf, R. (2003). Neuronal defects in the hindbrain of *Hoxa1*, *Hoxb2* and *Hoxb2* mutants reflect regulatory interactions among these Hox genes. *Development*, 130(23), 5663–5679.
- Hamasaki, T., Leingartner, A., et al. (2004). *EMX2* regulates sizes and positioning of the primary sensory and motor areas in neocortex by direct specification of cortical progenitors. *Neuron*, 43(3), 359–372.
- Hua, J. Y. & Smith, S. J. (2004). Neural activity and the dynamics of central nervous system development. *Nature Neuroscience*, 7, 327–332.
- Huang, Z. (2009). Molecular regulation of neuronal migration during neocortical development. *Molecular and Cellular Neurosciences*, 42(1), 11–22.
- Huttenlocher, P. R., & Dabholkar, A. S. (1997). Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 387(2), 167–178.
- Innocenti, G. M., & Price, D. J. (2005). Exuberance in the development of cortical networks. *Nature Reviews. Neuroscience*, 6(12), 955–965.
- Junqueira, L. C., Carneiro, J. (2003). *Temel Histoloji*, Çev: Aytekin Y, Solakoglu S, 10. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- Kennedy, H., & Dehay, C. (2001). Gradients and boundaries: limits of modularity and its influence on the isocortex. [Commentary]. *Developmental Science*, 4(2), 147–148.
- Kennedy, D. N., Makris, N., et al. (2002). Basic principles of MRI and morphometry studies of human brain development. *Developmental Science*, 5(3), 268–278.
- Kiecker, C., & Lumsden, A. (2004). Hedgehog signaling from ZLI regulates diencephalic regional identity. *Nature Neuroscience*, 7 (11), 1242–1249.
- Kostovic, I., & Jovanov-Milosevic, N. (2006). The development of cerebral connections during the first 20–45 weeks' gestation. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 11(6), 415–422.
- Lenroot, R. K., & Giedd, J. N. (2006). Brain development in children and adolescents: Insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(6), 718–729.
- 3Leone, D. P., Srinivasan, K., et al. (2008). The determination of projection neuron identity in the developing cerebral cortex. *Current Opinion in Neurobiology*, 18(1), 28–35.
- Levi-Montalcini, R. (1964). The nerve growth factor. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 118, 149–170.
- Lin, S. C., & Bergles, D. E. (2004). Synaptic signaling between GABAergic interneurons and oligodendrocyte precursor cells in the hippocampus. *Nature Neuroscience*, 7(1), 24–32.
- McConnell, S. K., & Kaznowski, C. E. (1991). Cell cycle dependence of laminar determination in developing neocortex. *Science*, 254 (5029), 282–285.
- McTigue, D. M., & Tripathi, R. B. (2008). The life, death, and replacement of oligodendrocytes in the adult CNS. *Journal of Neurochemistry*, 107(1), 1–19.
- Miyata, T., Kawaguchi, A., et al. (2001). Asymmetric inheritance of radial glial fibers by cortical neurons. *Neuron*, 31(5), 727–741.
- Molyneaux, B. J., Arlotta, P., et al. (2007). Neuronal subtype specification in the cerebral cortex. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(6), 427–437.
- Morange, M. (2001). *The misunderstood gene*. Cambridge: MA, Harvard University Press.
- Nadarajah, B., & Parnavelas, J. G. (2002). Modes of neuronal migration in the developing cerebral cortex. *Nature Reviews. Neuroscience*, 3(6), 423–432.
- Nakamura, H., Katahira, T., Matsunaga, E., & Sato, T. (2005). Isthmus organizer for midbrain and hindbrain development. *Brain Research Reviews*, 49(2), 120–126.
- Nery, S., Fishell, G., et al. (2002). The caudal ganglionic eminence is a source of distinct cortical and subcortical cell populations. *Nature Neuroscience*, 5(12), 1279–1287.
- Noctor, S. C., Flint, A. C., et al. (2001). Neurons derived from radial glial cells establish radial units in neocortex. *Nature*, 409(6821), 714–720.
- Noctor, S. C., Flint, A. C., et al. (2002). Dividing precursor cells of the embryonic cortical ventricular zone have morphological and molecular characteristics of radial glia. *The Journal of Neuroscience*, 22(8), 3161–3173.
- O'Leary, D. D., & Sahara, S. (2008). Genetic regulation of arealization of the neocortex. *Current Opinion in Neurobiology*, 18(1), 90–100.
- Oppenheim, R. W. (1989). The neurotrophic theory and naturally occurring motoneuron death [see comments]. *Trends in Neurosciences*, 12(7).

- Ovalle, W. K., & Nahirney, P. C. (2020). *Netter's Essential Histology E-Book: With Correlated Histopathology*. Elsevier Health Sciences.
- Pakkenberg, B., & Gundersen, H. J. (1997). Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age. *The Journal of Comparative Neurology*, 384(2), 312–320.
- Parnavelas, J. G., Alifragis, P., et al. (2002). The origin and migration of cortical neurons. *Progress in Brain Research*, 136, 73–80.
- Paus, T., Collins, D. L., et al. (2001). Maturation of white matter in the human brain: a review of magnetic resonance studies. *Brain Research Bulletin*, 54(3), 255–266.
- Rabinowicz, T., de Courten-Myers, G. M., et al. (1996). Human cortex development: estimates of neuronal numbers indicate major loss late during gestation. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 55(3), 320–328.
- Rakic, S., & Zecevic, N. (2000). Programmed cell death in the developing human telencephalon. *The European Journal of Neuroscience*, 12(8), 2721–2734.
- Rakic, P. (1995). Corticogenesis in human and nonhuman primates. In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The cognitive neurosciences* (pp. 127–145). Cambridge: The MIT Press.
- Rakic, P. (1972). Mode of cell migration to the superficial layers of fetal monkey neocortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 145(1), 61–83.
- Rice, D. S., & Curran, T. (2001). Role of the reelin signaling pathway in central nervous system development. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 1005–1039.
- Ross, H. M., Pawlina W., (2014). *Histoloji Konu Anlatımı Ve Atlas*. Palme Yayıncılık. Çev. Ed: Baykal, B.
- Sansom, S. N., & Livesey, F. J. (2009). Gradients in the brain: the control of the development of form and function in the cerebral cortex. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 1(2), a002519.
- Shen, Q., Wang, Y., et al. (2006). The timing of cortical neurogenesis is encoded within lineages of individual progenitor cells. *Nature Neuroscience*, 9(6), 743–751.
- Stanfield, B. B., & D. D. O'Leary (1985). The transient corticospinal projection from the occipital cortex during the postnatal development of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 238(2).
- Stiles, J. (2008). *The fundamentals of brain development: Integrating nature and nurture*. Cambridge: MA, Harvard University Press.
- Sur, M., & Rubenstein, J. L. (2005). Patterning and plasticity of the cerebral cortex. *Science*, 310(5749), 805–810.
- Valiente, M., & Marin, O. (2010). Neuronal migration mechanisms in development and disease. *Current Opinion in Neurobiology*, 20 (1), 68–78.
- Valiente, M., & Marin, O. (2010). Neuronal migration mechanisms in development and disease. *Current Opinion in Neurobiology*, 20 (1), 68–78.
- Weissman, T., Noctor, S. C., et al. (2003). Neurogenic Radial Glial Cells in Reptile, Rodent and Human: from Mitosis to Migration. *Cerebral Cortex*, 13(6), 550–559.
- Wodarz, A., & Huttner, W. B. (2003). Asymmetric cell division during neurogenesis in *Drosophila* and vertebrates. *Mechanisms of Development*, 120(11), 1297–1309.
- Yeo, W., & Gautier, J. (2004). Early neural cell death: dying to become neurons. *Developmental Biology*, 274(2), 233–244.

# BÖLÜM 2

## BEYNİN TEMEL ANATOMİSİ



İbrahim KÜRTÜL<sup>1</sup>

Hatice Kübra KOÇ TOPCUOĞLU<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Yapılan nörobilim çalışmaları, merkezi sinir sistemi ve özellikle beynin detayları ile ilgili yeni ufuklar açmaktadır. Beyne saniyeler içerisinde giden uyarıların sayısı günümüzde logaritmik olarak artmış durumdadır. Beyin, bu düzeyde yoğun uyarıların işlenmesi ve oluşan cevaplar düşünüldüğünde, vücuttaki en karmaşık sistemi olan organlardan birisi olarak gizemini korumaya devam etmektedir.

Yapılan bilimsel çalışmaları, özellikle nörobilimsel çalışmaları kavrayabilmek için sinir sistemine ait yapıların makro anatomisini bilmek vazgeçilmez bir ön şarttır. Bu kitap beynin temel anatomisi hakkında temel bilgiler sunmaktadır.

Sinir sistemi morfolojik olarak, merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sistemi olmak üzere iki kısma ayrılır. Merkezi sinir sistemini oluşturan yapılar encephalon (beyin) ve medulla spinalis (omurilik) olarak şekillenirken, bu yapılardan ayrılan sinir lifleri ise periferik sinir sistemini oluşturmaktadır. Beyin embriyolojik olarak nöral tüpün (tubus neuralis) kranial bölümünden köken almaktadır. Bu bölüm yetişkin bireylerde proencephalon (ön beyin, cerebrum), mesencephalon (orta beyin) ve rhombencephalon (ard beyin) olmak üzere üç farklı alt birime ayrılmaktadır. Tubus neuralis içerisinde bulunan boşluktan ise içerisinde liquor cerebrosppinalis (beyin omurilik sıvısı,

BOS)'in üretildiği ve sirküle olduğu beyin ventrikülleri gelişir.

### ENCEPHALON (BEYİN)

Merkezi sinir sistemini oluşturan iki temel yapı medulla spinalis ve encephalon'dur (Arifoğlu, 2022). Beyin ağırlığı yenidoğanlarda vücut ağırlığının yaklaşık %10 u iken, yetişkinlerde bu oran %2 dir. Ağırlık cinsiyete göre değişmekle birlikte 1400 gr kadardır (Arıncı ve Elhan, 2016).

Beyin denildiği zaman akla ilk gelen kavramlar hafıza ve düşünme olmasına rağmen aslında beyin oldukça karmaşık işlevleri yerine getiren bir organdır. Reseptörler tarafından alınan tüm uyarılar, sinir impulsu olarak beyne iletilmekte, beyin tarafından incelenip değerlendirilmekte ve anlaşılmaktadır. Beyne ulaşan impulslar, bu anlamlandırma neticesinde farklı cevaplar oluşturmaktadır. Farklı cevaplar oluşmuyor olsa idi; hafıza, öğrenme gibi hususlardan bahsedilemezdi. Beyin, düşünme, hafıza gibi hususlar dışında motor aktivitenin düzenlenmesinde, endokrin fonksiyonlarda, organların düzenli çalışmasında ve somatik fonksiyonlarda aktif düzenleyici olarak rol almaktadır (Arıncı ve Elhan, 2016).

Beyne makroskobik olarak bakıldığında beyin hemisferleri, beyincik ve beyin sapı olmak üzere 3 ana bölümden oluştuğu görülmektedir (Apaydın ve Tatar, 2021). Beyin dokusu travmalardan etkilenme-

<sup>1</sup> Prof. Dr., Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD., Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Sinir Bilimleri AD., ibrahimkurtul@ibu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-9218-6468

<sup>2</sup> Öğr. Gör., Karabük Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dişçilik Hizmetleri Bölümü Ağız ve Diş Sağlığı Programı, h.kubrakocptopcuoglu@karabuk.edu.tr, ORCID ID: : 0000-0002-7214-5407

## KAYNAKLAR

- Acer, N. ve Say, A. (2019). Sinir Sistemi (Telencephalon, Diencephalon, Nuclei Basales, Formatio Reticularis, İnen ve Çıkan Yollar). B.Şahin (Ed.), *Sağlık Bilimleri İçin Resimli Temel Anatomi* (1.Baskı s.213-228) içinde. İstanbul Tıp Kitapevleri.
- Arıncı, K. ve Elhan, A. (2016). *Anatomi 2.Cilt* (6.Baskı). Güneş Tıp Kitapevleri
- Apaydın, A. ve Tatar, İ. (2021). *Merkezi ve Çevresel (Periferik) Sinir Sistemleri Anatomisine Genel Bakış*. N., Torun Yazıhan, (Ed.), *Fizyolojik Psikoloji* (1.Baskı s.91-152) içinde. Nobel Kitapevleri.
- Arifoğlu, Y. (2022). *Her Yönüyle Nöroanatomi*. İstanbul Tıp Kitapevleri
- Carlson, N.R. (2020). Sinir Sisteminin Yapısı. M.Şahin (Çev.Ed.) ve U. Tiyekli (Çev.). *Fizyolojik Psikoloji Davranışın Nörolojik Temelleri* (1.Baskı, s.56-87) içinde. Nobel Kitapevleri. (Orijinal eserin basım tarihi 2011, 8. Baskı)
- Çiftcioğlu, E. (2019). Sinir Sistemi (Otonom Sinir Sistemi, Beyin Zarları, Ventriküler Sistem, MSS Kanlanması). B.Şahin (Ed.), *Sağlık Bilimleri İçin Resimli Temel Anatomi* (1.Baskı s.251-265) içinde. İstanbul Tıp Kitapevleri.
- Denk,C.C. (2023). *Bir Çırpıda Anatomi* (1.Baskı). Palme Yayınları
- Erzurumlu, R., Şengül, G., ve Ulupınar, E. (2019). *Nöroanatomi*. Güneş Tıp Kitapevleri
- Gilroy, A. (2014). *Anatomi Atlası* (2.Baskı). H.Çelik ve C.C.Denk (Çev.Ed.). Palme Kitabevi
- Gilroy, A. (2015). *Anatomi Temel Ders Kitabı* (1. Baskı). (C.C.Denk,Çev.). Palme Yayıncılık (Orijinal eserin basım tarihi 2013, 1. Baskı).
- Gould, D.J. (2018). *Beyin Zarları ve Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)*. Y.Arifoğlu (Çev.Ed.) ve C.Tuncer (Çev.). BRS Nöroanatomi (5.Baskı, s.24-38) içinde. İstanbul Tıp Kitapevleri
- Kosif,R., Kürtül,İ., Kara,S., Atasever,Ü., Koç Topcuoğlu,H.K. (2022). Glymphatic and Immun Systems of the Brain. *International Journal Of Medical Reviews*, 9(2), 276-282. [https://www.doi.org/IJMR-2102-1187\(R1\)](https://www.doi.org/IJMR-2102-1187(R1))
- McErlean, L. ve Migliozi, J.G. (2014). Sinir Sistemi. L. Peate ve M.Nair (Ed.). Peker,T.V. ve Erbaş D. (Çev.Ed.) ve Bahçelioğlu M.(Çev.). *Hemşirelik Öğrencileri İçin Anatomi ve Fizyolojinin Temelleri* (1.Baskı s.154-189) içinde. Palme Yayınevi. (Orijinal eserin basım tarihi 2011, 1. Baskı)
- Netter F. (2010). *İnsan Anatomisi Atlası* (4.baskı). M.Cumhur (Çev.Ed.). Nobel Tıp Kitapevleri
- Snell,R.S. (2015). Baş ve Boyun. M.Yıldırım (Çev.Ed.) ve Ş.P.Akyer, Ş.Onur, C.Dalçık, M.Sindel, A.Kürkçüoğlu, M.Yıldırım (Çev.) *Topografik Klinik Anatomi*. (1.Baskı, s.527-681) ,içinde. (Orijinal eserin basım tarihi 2011, 9. Baskı).
- Snell,R.S. (2017). Ventrikül Sistemi, Serebrospinal Sıvı, Kan-Beyin Bariyeri ve Kan-Serebrospinal Sıvı Bariyeri. M.Yıldırım (Çev.Ed.) ve S.Çavdar (Çev.). *Klinik Nöroanatomi*. (3.Baskı, s.445-473) içinde. Nobel Tıp Kitapevleri. (Orijinal eserin basım tarihi b.t., 4. Baskı).
- Taner, D. (Ed.). (2016). *Fonksiyonel nöroanatomi* (16.Baskı). ODTÜ Yayıncılık
- Taşcıoğlu,A.B.(2005). Sinus Cavernosus'un Anatomisi. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 15(2), 103-106.
- Türkel, Y. ve Terzi, M. (2007). *Talamus'un Anatomik ve Fonksiyonel Önemi*. O.M.Ü. Tıp Dergisi, 24 (4), 144-154
- Yıldırım, M. (2006). *İnsan Anatomisi 2*. Nobel Tıp Kitapevleri



# BÖLÜM 3

## BEYNİN TEMEL FİZYOLOJİSİ



Ayhan ÇETİNKAYA<sup>1</sup>  
Sinem KARA<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Evrenin en karmaşık organizasyonlarından birini oluşturan insan sinir sistemi, vücudun dış ve iç ortamından aldığı uyarılara yanıt vermesini sağlayan en önemli düzenleyici sistemlerden biridir. Sinir sistemi temelde, sinir hücreleri ve sinir liflerinden oluşmaktadır. Bu sistem zeka, idrak, hafıza ve bilinç gibi özelliklerin yanında, endokrin sistemle birlikte iç ortam ve dış ortamda oluşan değişikliklere ani yanıt oluşturur. Sinir sistemi bu özellikleri ve gerçekleştirebildiği düşünce süreçleri, kontrol mekanizmalarının karmaşıklığı yönünden benzersizdir. Her dakika farklı duysal organlardan ve duysal sinirlerden milyonlarca telobaytlık bilgi alır ve bunları oluşacak bedensel yanıtları belirlemek için bütünleştirir. Son 100 yıl içerisinde bilim ve teknolojideki hızlı gelişmeler beynin gizemini çözebilmek için biraz daha yol kat ettiğimizi göstermektedir.

Nörofizyoloji bilim alanı da beynin gizemini çözmeye çalışan en önemli bilim dallarından biridir. Bu bağlamda sinir sisteminin fizyolojisi; beyin, omurilik ve periferdeki sinir ağlarından oluşan milyarlarca hücreden oluşan ve bunların birbirleriyle ilişkisini fizyolojik mekanizmalarla ortaya koyan bir bilim dalıdır. Vücut homeostazisinin devamında sinir sistemi anahtar bir role sahiptir. Bu işlevi geniş çapta dağılmış hücreler, dokular ve organlar arasında hem iç hem

dış ortam ile olan bunların etkilerini bir arada tutan bilgi akışına aracılık ederek yerine getirir. Bu bölüm sizlere; sinir sisteminin temel elemanları, hücresel ve fonksiyonel kısımları, bunların fizyolojik düzenleme mekanizmaları ve tümünün klinik bilgilerle olan ilişkisini farklı bir bakış açısı ile sunacaktır.

### BEYNİN HÜCRESEL ORGANİZASYONU

Merkezi sinir sistemi (MSS) hücresel elemanları temel olarak nöron ve glia hücreleri olarak 2 ayrı grupta incelenmektedir.

#### Nöron

İnsan vücudunda uyarılabilen dokuların başında nöron adı verilen sinir hücreleri gelir. Sinir sisteminin yapısal ve işlevsel en küçük birimi nöronlardır. Tüm vücut hücreleri mitoz bölünme ile eşey hücrelerinin ise mayoz bölünme ile kendi kendini yenileme özelliği bulunmaktadır. Fakat olgun nöronlar mitoz (nöronal kök hücreler hariç) veya mayoz bölünme geçirmezler. Bundan dolayı nöronlar vücudun en yaşlı hücreleridir. Bu hücreler sinir sisteminin, hem vücut içinden hem vücut dışından gelen uyarılara uygun cevapları oluşturulmasında, uzun mesafelerde hücrelerin haberleşmesini sağlayarak vücutta homeostazın sürdürülmesi için temel mekanizmadır. Bu mekanizmayı da elektriksel ve nörotransmitter (NT)

<sup>1</sup> Doç. Dr., Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD., cetinkayaayhan@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8212-7149

<sup>2</sup> Öğr. Gör., İstanbul Beykent Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü Patoloji Laboratuvar Teknikleri Programı, sinemkara@beykent.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-6179-1200

## KAYNAKLAR

- Ağar, E. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. Ç.T.F.B. (2021). 1. baskı. *İnsan Fizyolojisi*. İstanbul Tıp Kitabevleri.
- Bambal, G. (2011). *Epilepsi oluşum mekanizmaları*. Konuralp Medical Journal, 3(3), 42-45.
- Berne, R. M., Levy, M. N., Koeppen, B. M., Stanton, B. A., Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. Ç.T.F.B. (2008). 5. baskı. *Fizyoloji*. Güneş Tıp Kitabevleri.
- Brodmann, K. (1909). *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Barth.
- Carlson, N. R., Şahin, M. (2018). 8.baskı. *Fizyolojik Psikoloji*. Nobel Kitabevleri
- Carnevale, N. T., Hines, M. L. (2006). *The NEURON book*. Cambridge University Press.
- Colucci-D'Amato, L., Speranza, L., Volpicelli, F. (2020). *Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer*. International journal of molecular sciences, 21(20), 7777.
- Dobson, R., Giovannoni, G. (2019). *Multiple sclerosis—a review*. European journal of neurology, 26(1), 27-40.
- Ganong, W. F., Barrett, K. E., Barman, S. M., Boitano, S., Brooks, H. L., Gökbel, H., Okudan, N., Gergerlioğlu, S. H., Belviranlı M. (2011). 23.baskı. *Ganong'un Tıbbi fizyolojisi*. Nobel Tıp Kitabevleri.
- Gonçalves, J. C., Quintremil, S., Yi, J., Vallee, R. B. (2020). *Nesprin-2 recruitment of BicD2 to the nuclear envelope controls dynein/kinesin-mediated neuronal migration in vivo*. Current Biology, 30(16), 3116-3129.
- Guyton, A. C., Hall, J. E., Yeğen, B. Ç., Alican, İ., Solakoğlu Z. (2017). 13. Baskı. *Tıbbi fizyoloji*. Güneş Tıp Kitabevleri.
- Kohlschütter, A., Schulz, A., Bartsch, U., & Storch, S. (2019). *Current and emerging treatment strategies for neuronal ceroid lipofuscinoses*. CNS drugs, 33, 315-325.
- Köylü, H. (2016). *Klinik Araştırmalı Tıbbi Fizyoloji*. İstanbul Tıp Kitabevi.
- Li, D., Zhang, J., & Liu, Q. (2022). *Brain cell type-specific cholesterol metabolism and implications for learning and memory*. Trends in Neurosciences.
- Lydon, S., Healy, O., Reed, P., Mulhern, T., Hughes, B. M., Goodwin, M. S. (2016). *A systematic review of physiological reactivity to stimuli in autism*. Developmental neurorehabilitation, 19(6), 335-355.
- Nathan, F. M., Ohtake, Y., Wang, S., Jiang, X., Sami, A., Guo, H., Li, S. (2020). *Upregulating Lin28a promotes axon regeneration in adult mice with optic nerve and spinal cord injury*. Molecular Therapy, 28(8), 1902-1917.
- Olesen, M. A., Torres, A. K., Jara, C., Murphy, M. P., & Tapia-Rojas, C. (2020). *Premature synaptic mitochondrial dysfunction in the hippocampus during aging contributes to memory loss*. Redox biology, 34, 101558.
- Pınar, L. (2016). 4.baskı. *Sinir ve Kas Fizyolojisi Temel Bilgileri*. Akademisyen Tıp Kitabevleri.
- Pino, M. G., Rich, K. A., & Kolb, S. J. (2021). *Update on biomarkers in spinal muscular atrophy*. Biomarker Insights, 16, 11772719211035643.
- Rhoades, R. A., Bell, D. R., Ağar, E., Ayyıldız, M., Yıldırım, M. (2017). 4. baskı. *Tıbbi Fizyoloji Klinik Tıbbın Temelleri*. İstanbul Tıp Kitabevleri.
- Şenkal, Ö. A. (2022). *Tüm Yönleriyle Afazi*. Akademisyen Kitabevi.
- Tan, B. (2022). 1. baskı. *Diş Hekimi Öğrencileri İçin Fizyoloji*. Nobel Tıp Kitabevleri.
- Tufan, T., Bakırcı, Ç. M. (2014, October 31). *Nörotrofin: Sinirbilimin Temelinde Yer Alan Bir Protein Ailesi!*. Evrim Ağacı. Retrieved March 15, 2023.
- Upadhyay, J., Tiwari, N., Ansari, M. N. (2020). *Cerebral palsy: Aetiology, pathophysiology and therapeutic interventions*. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 47(12), 1891-1901.
- Vitrikas, K., Dalton, H., & Breish, D. (2020). *Cerebral palsy: an overview*. American family physician, 101(4), 213-220.
- Von Bartheld, C. S., Bahney, J.,erculano-Houzel, S. (2016). *The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: A review of 150 years of cell counting*. Journal of Comparative Neurology, 524(18), 3865-3895.
- Wang, M., Liu, H., & Ma, Z. (2022). *Roles of the cannabinoid system in the basal ganglia in parkinson's disease*. Frontiers in cellular neuroscience, 16.
- Wang, X., Yang, C., Wang, X., Miao, J., Chen, W., Zhou, Y., Liu, K. (2022). *Driving axon regeneration by orchestrating neuronal and non-neuronal innate immune responses via the IFN $\gamma$ -c-GAS-STING axis*. Neuron.
- Widmaier, E. P., Raff, H., Strang, K. T., Özgünen, T. (2014). 13. Baskı. *İnsan Fizyolojisi*. Güneş Tıp Kitabevleri.

# BÖLÜM 4

## BEYNİN ENERJİ METABOLİZMASI



Gülşen YILMAZ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Sinirbilimin ilk olarak yaklaşık 2500 yıl önce Hipokrat'la ortaya çıktığı kabul edilmektedir. O dönemde, aralarında Aristoteles'in de bulunduğu bilim insanları, zihnin kalpte yer aldığına inanıyorlardı. Hipokrat ise beynin; düşüncelerin, algının, duyguların ve bilincin merkezi olduğunu savunmuştur. O günden bu yana beyin ve işlevleriyle ilgili pek çok şey açıklığa kavuşmuştur. Özellikle son yıllardaki görüntüleme tekniklerinin de gelişimiyle beynin işlevlerinin anlaşılmasında çok büyük gelişmeler kaydedilmiştir. Beynimizin yorulmak bilmeden biçim değiştirdiği ve sahip olduğu devreler sistemini sürekli olarak yeniden kurduğu artık bilinmektedir. Yaşamımız boyunca beynimiz, sürekli olarak değişmeye devam edecek ve bu değişimlerle uyumlu sürdürülebilir enerji kaynaklarına ihtiyaç duyacaktır.

İnsan beyninin daha yüksek bilişsel işlevleri, neokorteksin genişlemesine, artan yoğunluğuna ve karmaşıklığına bağlıdır. İnsan beyninin karmaşık davranışları planlama, karar verme ve duygusal ve sosyal bağlamları işleme konusundaki gelişmiş yetenekleri, ağır enerji gereksinimlerini birlikte getirir. Beynin harcadığı enerji miktarı, toplam vücut ağırlığının sadece %2'sini oluşturmasına rağmen, bir bireyin istirahat halindeyken harcadığı enerjinin %20'sini oluşturur (Lieberman M, 2022). Çocuklarda beyin, büyüme

ve plastisite (esneklik) için daha da fazla enerjiye ihtiyaç duyar ve nispeten daha büyüktür, vücudun metabolik ihtiyaçlarının %44'üne kadar ulaşır. Erişkinlerde beyin hücreleri arasında, nöronlar toplam enerjinin %70-80'ini harcar, kalan kısım ise glial hücreler (astrozitler, oligodendrositler ve mikroglia) tarafından kullanılır (Steiner P, 2019).

Organizmalar mevcut enerjilerini bakım, büyüme, üreme ve özellikle daha yüksek kortikal işlevler (iletişim, hayal gücü ve yaratıcılık) gibi rekabet eden ihtiyaçlar arasında paylaştırır. Farklı beyin hücrelerinin metabolik süreçlerini ve metabolik etkileşimlerini anlamak, yalnızca beynin nasıl çalıştığı ve çevresel taleplere nasıl uyum sağladığı konusundaki anlayışımızı ilerletmekle kalmayıp, aynı zamanda insan beyninin nörogelişimindeki süreçleri ve yaşa bağlı nörodegeneratif bozukluklara eğilimini de aydınlatılabilir. Son yıllarda, metabolik değişikliklerin birçok nörodegeneratif bozukluğun başlamasını ve ilerlemesini güçlü bir şekilde etkilediği ortaya çıkmıştır. Beyin hücrelerinin glukoz ve oksijen metabolizma hızlarındaki azalmalar normal yaşlanma sırasında ortaya çıktığı ve Alzheimer (AD), amiyotrofik lateral skleroz (ALS), Parkinson (PD) ve Huntington (HD) hastalıkları gibi bozukluklarda daha da şiddetlendiği gösterilmiştir (Andersen JV, 2021; Zhang X, 2021; Kapogiannis D, 2011).

<sup>1</sup> Prof. Dr., Ankara Yıl dırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD., AYBÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim AD., gulsenyilmaz@aybu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-9630-3852

leküllerin glukozdan biyosentezi, daha yüksek bilişsel işlevlerle ilişkili sinaptik plastisitenin kurulmasını ve sürdürülmesini desteklemek için özellikle önemli görünmektedir. Bu nedenle ketonların kullanımı, sinaptik iletim için enerji taleplerini desteklerken aerobik glikoliz ile glukozu “diğer metabolik ihtiyaçlar için serbest bırakılmasına” neden olabilir. Ek olarak, daha önce tartışıldığı gibi kolesterol gibi spesifik makromoleküllerin sentezi için ketonlar gerekli olduğu ortaya konulmuştur. Yine de beynin metabolizması hakkında aydınlanmamış pek çok soru vardır. Bunlardan en önde gelenlerinden: Birincisi, beyindeki aerobik glikoliz ve oksidatif fosforilasyonu tetikleyen içsel ve dışsal faktörlerin neler olduğu, gelişim aşamasına bağlı olarak hala bilinmiyor; ikincisi, enerjik ve anabolik substratlar olarak glukoz ve keton kullanımı arasındaki dengenin nasıl düzenlendiği iyi anlaşılma-

mıştır. Bu nedenlerle, beyin gelişimi sırasında beyin metabolizması değişikliklerini belirleyen genetik, metabolik ve fizyolojik süreçleri aydınlatmak çok önemli olacaktır. Beyin gelişimi için ihtiyaç duyulan besinler, normalde anne sütü gibi karmaşık besin matrikslerinden sağlanır. Spesifik besin maddelerinin, özellikle gıda alımı bağlamında nasıl birbirleriyle etkileştiğini ve beyin metabolizmasını etkilediğini tam olarak anlamak ve beyin gelişimini desteklemek için minimum gereksinimleri daha iyi tanımlamamıza yardımcı olacaktır. Bu tanımlamalardan yola çıkarak beyin sağlığını optimize etmenin, yalnızca zihinsel ve fiziksel sağlığı iyileşmelerle sınırlı olmayıp, eş zamanlı olarak daha fazla refaha katkıda bulunan ve toplumun ilerlemesine yardımcı olan olumlu sosyal ve ekonomik etkiler oluşmasına neden olacaktır.

## KAYNAKLAR

- Abbott, N. J., Patabendige, A. A., Dolman, D. E., Yusof, S. R., & Begley, D. J. (2010). Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiology of disease*, 37(1), 13–25.
- Andersen, J. V., Markussen, K. H., Jakobsen, E., Schousboe, A., Waagepetersen, H. S., Rosenberg, P. A., & Aldana, B. I. (2021). Glutamate metabolism and recycling at the excitatory synapse in health and neurodegeneration. *Neuropharmacology*, 196, 108719.
- Attwell, D., & Laughlin, S. B. (2001). An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 21(10), 1133–1145.
- Brocchi, A., Rebelos, E., Dardano, A., Mantuano, M., & Daniele, G. (2022). Effects of Intermittent Fasting on Brain Metabolism. *Nutrients*, 14(6), 1275.
- Camandola, S., & Mattson, M. P. (2017). Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration. *The EMBO journal*, 36(11), 1474–1492.
- Falkowska, A., Gutowska, I., Goschorska, M., Nowacki, P., Chlubek, D., & Baranowska-Bosiacka, I. (2015). Energy Metabolism of the Brain, Including the Cooperation between Astrocytes and Neurons, Especially in the Context of Glycogen Metabolism. *International journal of molecular sciences*, 16(11), 25959–25981.
- Harvey, Richard A., Ph. D. (2011). *Lippincott's illustrated reviews: Biochemistry. Philadelphia :Wolters Kluwer Health.*
- He, W., & Wu, G. (2020). Metabolism of Amino Acids in the Brain and Their Roles in Regulating Food Intake. *Advances in experimental medicine and biology*, 1265, 167–185.
- Itoh, Y., Esaki, T., Shimoji, K., Cook, M., Law, M. J., Kaufman, E., & Sokoloff, L. (2003). Dichloroacetate effects on glucose and lactate oxidation by neurons and astroglia in vitro and on glucose utilization by brain in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(8), 4879–4884.
- Joanne Weinberg, Elizabeth Akesson, Claudia Krebs, Esmā Dilli (2018) *Lippincott Illustrated Reviews: Neuroscience Wolters Kluwer Health*
- Kapogiannis, D., & Mattson, M. P. (2011). Disrupted energy metabolism and neuronal circuit dysfunction in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *The Lancet. Neurology*, 10(2), 187–198.
- Kurbat, M. N., & Lelevich, V. V. (2009). Metabolism of amino acids in the brain. *Neurochemical Journal*, 3(1), 23–28.
- Lieberman, M., & Peet A (2022). Marks' basic medical biochemistry: a clinical approach. *Philadelphia :Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins*,
- Lushchak, V. I., Duzenko, M., Gospodaryov, D. V., & Garaschuk, O. (2021). Oxidative Stress and Energy Metabolism in the Brain: Midlife as a Turning Point. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(11), 1715.
- Magistretti, P. J., & Allaman, I. (2015). A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging. *Neuron*, 86(4), 883–901.
- Natarajan, S. K., & Venneti, S. (2019). Glutamine Metabolism in Brain Tumors. *Cancers*, 11(11), 1628.
- Oyarzabal, A., Musokhranova, U., Barros, L. F., & García-Cazorla, A. (2021). Energy metabolism in childhood neurodevelopmental disorders. *EBio-Medicine*, 69, 103474.
- Panov, A., Orynbayeva, Z., Vavilin, V., & Lyakhovich, V. (2014). Fatty acids in energy metabolism of the central nervous system. *BioMed research international*, 2014, 472459.
- Steiner P. (2019). Brain Fuel Utilization in the Developing Brain. *Annals of nutrition & metabolism*, 75 Suppl 1, 8–18.
- Tracey, T. J., Steyn, F. J., Wolvetang, E. J., & Ngo, S. T. (2018). Neuronal Lipid Metabolism: Multiple Pathways Driving Functional Outcomes in Health and Disease. *Frontiers in molecular neuroscience*, 11, 10.
- Victor W. Rodwell, et al.. (2018). *Harper's Illustrated Biochemistry Thirty - First Edition . New York: McGraw-Hill Education.*
- Watts, M. E., Pocock, R., & Claudianos, C. (2018). Brain Energy and Oxygen Metabolism: Emerging Role in Normal Function and Disease. *Frontiers in molecular neuroscience*, 11, 216.
- Zhang, X., Alshakhshir, N., & Zhao, L. (2021). Glycolytic Metabolism, Brain Resilience, and Alzheimer's Disease. *Frontiers in neuroscience*, 15, 662242.

# BÖLÜM 5

## SİNİR SİSTEMİNİN KİMYASAL HABERCİLERİ: NÖROTRANSMİTTERLER



Gülizar ÖZBOLAT<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Nörotransmitterler, sinir terminalinin depolarizasyonunu takiben bir sinapta salınan ve sinyalleri diğer hücelere aktaran, arttıran ve modüle eden birincil kimyasal habercilerdir (nörokimyasallardır). Nörotransmitterler, presinaptik terminallerde sentezlenir ve presinaptik zardaki sinaptik veziküllerde depolanırlar. Her bir sinaptik vezikül, bir sinaptik yarıktan kimyasal sinyalleşme yoluyla salınan 10.000'e kadar nörotransmitter molekülü depolayabilir. İki nöron arasındaki iletişim, sinaptik yarıқта gerçekleşir. Aksyon boyunca hareket eden elektrik sinyalleri, nörotransmitterleri serbest bırakarak kısa sürede kimyasal sinyallere dönüştürür ve alıcı nöronda karakteristik bir tepki meydana gelir. Nörotransmitterler vücutta ve serum, plazma, trombositler, beyin omurilik sıvısı, tükürük ve idrar gibi çeşitli biyolojik sıvılarda bulunur ve vücutta belirli biyolojik işlevlere hizmet eder; bununla birlikte, nörotransmitterlerin önemli rolü beyindeki nörolojik işlevi düzenlemektir. En az 100 farklı madde nörotransmitter olarak hareket edebilir. Aspartat, dopamin, endorfinler, gama-aminobütirik asit (GABA), glutamat, nitrik oksit, asetil kolin ve serotonin en önemli nörotransmitter olarak tanımlanmıştır. Glutamat, aktif insan beynindeki sinapsların yüzdesi en bol olanıdır (Marc ve ark., 2011; Siegel ve Sapru, 2006; Sanzone, 2011).

Bir kimyasal maddenin nörotransmitter olarak kabul edilmesi için çeşitli kriterler vardır:

- 1. Maddenin nöronda sentezlenmesi ve maddenin sentezi için biyosentetik enzimlerin nöronda bulunması gerekir.** Madde, presinaptik nöron içinde bulunmalıdır. Açıktır ki, bir presinaptik nöronda bulunmadıkça bir kimyasal ondan salgılanamaz. Nörotransmitterleri üretmek için ayrıntılı biyokimyasal yollar gerektiğinden, maddeyi sentezlemek için gereken enzimlerin ve öncülerin presinaptik nöronlarda bulunduğu gösterilmesi, maddenin bir verici olarak kullanıldığına dair ek kanıt sağlar.
- 2. Madde, efektör organda yer alan postsinaptik nöron veya hücreden bir yanıt elde etmeye yetecek miktarda ve  $Ca^{2+}$ 'a bağımlı şekilde presinaptik nöronun uyarılmasıyla salınmalıdır.** Madde, presinaptik depolarizasyona yanıt olarak salınmalı ve salınma  $Ca^{2+}$ 'ye bağımlı olmalıdır. Bir nörotransmitteri tanımlamanın diğer bir temel kriteri, presinaptik nörondan presinaptik elektriksel aktiviteye yanıt olarak salındığını ve bu salınımın presinaptik terminale  $Ca^{2+}$  akışını gerektirdiğini göstermektir. Bu kriteri karşılamak, yalnızca presinaptik nöronları seçici olarak uyarmanın zor olabileceği için değil, aynı zamanda enzimler ve taşıyıcıların salgılanan nörotransmitterleri verimli

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Sinop Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, guluzarozbolat@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3487-1088

ortak noktası vardır. Son zamanlarda, tüm organizmanın işlevini kontrol eden endojen veya eksojen bileşikler olan uyarıcı ve inhibe edici araçlar ayırt edilebilir. Bir hücre aktive edildiğinde, bu nörokimyasallar, sinaptik veziküller adı verilen hücre zarının yakınında kümelenmiş özel keselerden sinapsa sâlnır. Komşu hücrelerdeki spesifik reseptörler daha sonra, belirli bir devre boyunca iletilen sinyali artırabilen veya azaltabilen nörotransmitterleri alabilir. Bilim adamları en az 100 nörotransmitter biliyorlar ve henüz keşfedilmemiş çok sayıda nörotransmitter olduğundan şüpheleniyorlar. Kimyasal yapılarına göre türlere ayrılabilirler. Kimyasal açıdan bakıldığında, nörotransmitterler amino asitler (glisin gibi), peptitler (Oksitosin), monoaminler (noradrenalin veya

dopamin gibi), pürin türevleri (adenozin gibi), gazlar (nitrik oksit, NO, karbon monoksit CO gibi, asetil kolin) gibi çok çeşitli molekülleri içerdiklerinden ve çok sayıda işlevde (örneğin duygular, düşünceler, anılar, hareketler, öğrenme, uyku düzenleri, davranış, uyarıklık, uyarılma, vazokonstriksiyon, solunum) yer aldıkları için nörotransmitterler beyin sağlığının korunmasında temel faktörlerdir. Tıbbi açıdan bakıldığında, vücuttaki nörotransmitterlerin konsantrasyonundaki bozukluklar, demansın (Alzheimer hastalığı dahil) ve zihinsel bozuklukların ve hastalıkların (depresyon, şizofreni, Parkinson hastalığı gibi) ortaya çıkmasına neden olur (Nowaczyk ve ark., 2021; <https://dana.org/wp-content/uploads/2019/05/fact-sheet-neurotransmission-neurotransmitters-baw-2020>).

## KAYNAKLAR

- Akaike, A., Izumi, Y.(2018). Nicotinic Acetylcholine Receptor Signaling in Neuroprotection [Internet]. Springer; Singapore: 4:1–15.
- Antmen, M. (2011). Removal of serotonin using poly (hema-mat) nanostructures, MSc. Thesis, Dokuz Eylül University.
- Asatryan, L., Nam, H.W., Lee, M.R., Thakkar, M.M, Saeed, M., Davies, D.L., Choi D.S. (2011). Implication of the purinergic system in alcohol use disorders. *Alcohol Clin Exp Res.* 35(4):584-94.
- Bertrand, P.P. (2003). ATP and sensory transduction in the enteric nervous system. *Neuroscientist*;9(4):243-60.
- Blum, K., Chen, A. L-C., Braverman, E. R., Comings, D. E., Chen, T. JH., Arcuri, V., Blum, S. H, Downs, B. W., Waite, R. L., Notaro, A., Lubar, J., Williams, L., Prihoda, T. J., Palomo, T., & Oscar-Berman, M. (2008). Attention-deficit-hyperactivity disorder and reward deficiency syndrome. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 4, 893-917.
- Bowery, N.G., Smart, T.G.( 2006). GABA and glycine as neurotransmitters: a brief history, *British Journal of Pharmacology*, 147, S109-S119.
- Brisch, R., Saniotis, A,Wolf, R., Bielau, H., Bernstein, H.G., Steiner, J., Bogerts, B., Braun, K., Jankowski, Z., Kumaratilake, J., Henneberg, M. Gos T.(2014). The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. *Frontiers Psychiatry* 5:47, 1-11.
- Burnstock, G. (2008).Purinergic signalling and disorders of the central nervous system. *Nature Review Drug Discovery*; 7:575-590/1474-1784
- Chaudhry S.R., Gossman W.(2022). Biochemistry, Endorphin Creighton University.
- Custodio, V., González, E., Rubio, C., Paz, C. (2010). Brain noradrenaline changes in rats prenatally exposed to ozone, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 30, 92-94.
- Danbolt, NC. (2001). Glutamate uptake. *Prog Neurobiol.*;65:1–105.
- Eckstein, J.A., Ammerman, G.M., Reveles, J.M., Ackermann, B.L., (2008). Analysis of glutamine, glutamate, pyroglutamate, and GABA in cerebrospinal fluid using ion pairing HPLC with positive electrospray LC/MS/MS, *Journal of Neuroscience Methods*, 171, 190-196.
- Florea, T., Palimariciuc, M., Cristofor, A.C., Dobrin, I., Chiriță, R., Birsan, M., Dobrin, R.P., Pădurariu, M. (2022). Oxytocin: Narrative Expert Review of Current Perspectives on the Relationship with Other Neurotransmitters and the Impact on the Main Psychiatric Disorders. *Medicina (Kaunas)*. 11;58(7):923.
- Florey, E., (1953). Ubereinen nervosen Hemmungsfaktor in Gehirn und Rückenmark. *Naturwissenschaften.*, 40:295–296
- Hedges V. Introduction to Neuroscience. (2022). Michigan State University Libraries East Lansing.
- Henley C., Foundations of Neuroscience. (2022). Open Edition Michigan State University Libraries East Lansing. <https://acnp.org/g4/GN40100008/Default.htm> adresinden 24 Şubat 2024 tarihinde indirilmiştir.
- <https://dana.org/wp-content/uploads/2019/05/fact-sheet-neurotransmission-neurotransmitters-baw-2020.pdf> (22) sitesinden 22 Şubat 2024 tarihinde indirilmiştir.
- Inoue, K. (2009). Neurotransmitter. In: Binder, M.D., Hirokawa, N., Windhorst, U. (eds) *Encyclopedia of Neuroscience*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Ishida, J., Yoshitake, T., Fujino, K., Kawano, K., Kehr, J., Yamaguchi, M. (1998). Serotonin monitoring in microdialysate from rat brain by microbore-liquid chromatography with fluorescence detection, *Analytica Chimica Acta*, 365, 227-232.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M., Siegelbaum, S.A., Hudspeth, A.J.(2000).Principles of Neural Science; McGraw-hill: New York, NY, USA, Volume 4.
- Kennedy, C., (2007). Adenosine Triphosphate, Editor(s): S.J. Enna, David B. Bylund, xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference,Elsevier 1-7.
- Kolluru, G.K., Shen, X., Yuan, S., Kevil, C.G. (2017). Gasotransmitter Heterocellular Signaling. *Antioxid Redox Signal.* 1;26(16):936-960.
- Latini S., Pedata F. 82001). Adenosine in the central nervous system: Release mechanisms and extracellular concentrations. *J. Neurochem.* 79:463–484.
- Lee, S.T., Venton, B.J., (2018). Regional variations of spontaneous, transient adenosine release in brain slices. *ACS Chem Neurosci.* 2018;9:505-513.
- Liu, G., Zhang, W., Guo, J., et al. (2018). Adenosine binds predominantly to adenosine receptor A1 subtype in astrocytes and mediates an immunosuppressive effect. *Brain Res.* 1700:47-55.
- Marc, D.T., Ailts J.W., Ailts Campeau, D.C., Bull, M.J., Olson, K.L. (2011). Neurotransmitters excreted in the urine as biomarkers of nervous system activity: validity and clinical applicability, *Neuroscience and Biobehavioral Re-*

- views, 35, 635-644
- Mishra, A., Upadhyay, A., Patra, A., Chaudhury, S., Chattopadhyay, P. (2009). Simultaneous determination of epinephrine and norepinephrine by high performance liquid chromatography, *Scientia Pharmaceutica*, 77, 367-374.
- Ngo, D.-H., Vo, T.S. (2019). An updated review on pharmaceutical properties of gamma-aminobutyric acid. *Molecules*, 24(15), 2678.
- Ngo, D.-H., Vo, T.S. 2019. An updated review on pharmaceutical properties of gamma-aminobutyric acid. *Molecules*, 24(15), 2678.
- Niyonambaza, S.D., Kumar, P.P., Xing, P., Mathault, J., De Koninck, P., Boisselier, É., Boukadoum, M., & Miled, A. (2019). A Review of Neurotransmitters Sensing Methods for Neuro-Engineering Research. *Applied Sciences*.
- Nowaczyk, A., Kowalska, M., Nowaczyk, J., Grześk, G. (2021). Carbon Monoxide and Nitric Oxide as Examples of the Youngest Class of Transmitters. *Int J Mol Sci*. 2;22(11):6029.
- Perry, M., Li, Q., Kennedy, R.T. (2009). Review of recent advances in analytical techniques for the determination of neurotransmitters, *Analytica Chimica Acta*, 653, 1-22.
- Petty, F., Fulton, M., Kramer, G.L., Kram M, Davis, L.L. (1999). Evidence for the segregation of a major gene for human plasma GABA levels. *Mol Psychiatry*; 4: 587-589.
- Picón-Pagès, P., García-Buendía, J., Muñoz, F.J. (2019). Functions and dysfunctions of nitric oxide in brain. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*; 8: 1949-1967.
- Platt, S.R. (2007). The role of glutamate in central nervous system health and disease-a review, *The Veterinary Journal*, 173, 278-286.
- Purves, D., Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al.,(2001). editors. *Neuroscience*. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; What Defines a Neurotransmitter?
- Purves, D., Augustine, G.J., Fitzpatrick, D., et al., (2001) *Neuroscience*. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates.
- Raymond, L.A. (2017). Striatal synaptic dysfunction and altered calcium regulation in Huntington disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 19;483(4):1051-1062.
- Roberts, E. (2000) *Adventures with GABA: Fifty Years On*. In: GABA in the nervous system: the view at fifty years, D.L. Martin, and R.W. Olsen, eds. (Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins), pp. 1-24.
- Robinson, S., A. J. Rainwater, et al. (2007). "Viral restoration of dopamine signaling to the dorsal striatum restores instrumental conditioning to dopamine-deficient mice." *Psychopharmacology (Berl)* 191(3): 567-78.
- Roth-Deri, T., Green-Sadan, G., Yaidid,(2008).Beta-endorphin and drug-induced reward and reinforcement, *Prog Neurobiol*. 86:1-21.
- Ruby, C.L., Adams, C.A., Knight, E.J., Nam, H.W., Choi, D.S. (2010), An essential role for adenosine signaling in alcohol abuse. *Current Drug Abuse Review* 1874-474533163174
- Sam, C., Bordoni,B. (2022). *Physiology, Acetylcholine*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Sanzone, M. (2011). *Neurotransmitters*. In: Kreutzer, J.S., DeLuca, J., Caplan, B. (eds) *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Springer, New York, NY.
- Sarkar, A., Lehto, S.M., Harty, S., Dinan, T.G., Cryan, J.E, Burnet P.W.J. (2016). Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut- brain signals. *Trends Neurosci*, 39(11): 763-781.
- Schickler, M., Knobler, H., Avraham, K.B., Elroy-Stein, O., Groner, Y. (1989). Diminished serotonin uptake in platelets of transgenic mice with increased Cu/Zn-superoxide dismutase activity, *The EMBO Journal*, 8(5), 1385-1392.
- Schwartz JC, Barbin G, Garbarg BM, Pollard H, Rose C, Verdieri M. Neurochemical evidence for histamine acting as a transmitter in mammalian brain. *Adv Biochem Psychopharmacol*. 1976; 15:111-26.
- Schwartz, J.C., (1975). Histamine as a transmitter in brain, *Life Sciences*, 17: (4)503-517.
- Schwartz, M. W. and D. Porte, Jr. (2005). "Diabetes, obesity, and the brain." *Science* 307(5708): 375-9.
- Scot, R., Leonard, S. (2006). New functions for amino acids: effects on gene transcription and translation. *Am J Clin Nutr*;83:500-7.
- Sebastiao, A.M., Ribeiro J.A. (2000). Fine-tuning neuromodulation by adenosine. *Trends Pharmacol. Sci.* ;21:341-346.
- Shah, A.J., Crespi, F., Heidbreder, C. (2002). Amino acid neurotransmitters: separation approaches and diagnostic value, *Journal of Chromatography B*, 781, 151-163.
- Sheth, S., Brito, R., Mukherjea, D., Rybak, L.P., Ramkumar, V. (2014). Adenosine receptors: expression, function and regulation. *Int J Mol Sci*.28;15(2):2024-52.
- Siegel, A., Sapru, H.N. (2006). *Essential Neuroscience*, Lippincott Williams & Wilkins, USA.
- Siegel, G. (2006). *Basic Neurochemistry Molecular, Cellular and Medical Aspects*, 7th Ed, Elsevier Academic Press Burlington, MA , USA; 227-248.
- Sotak, B. N., T. S. Hnasko, et al. (2005). "Dysregulation of dopamine signaling in the dorsal striatum inhibits feeding." *Brain Res* 1061(2): 88-96
- Suszkiw, J.B., (2001). *Cell Physiology Sourcebook: A Molecular Approach*, Academic Press, 3rd Edition, Chapter 41: Synaptic Transmission.
- Tanaka, D., Furusawa, K., Kameyama, K., Okamoto, H., Doi, M. (2007). Melatonin signaling regulates locomotion behavior and homeostatic states through distinct receptor pathways in *Caenorhabditis elegans*, *Neuropharmacology*, 53, 157-168.
- Tong, Y.(2014). Seizures caused by pyridoxine (vitamin B6) deficiency in adults: A case report and literature review. *Intractable Rare Dis Res*. 3(2):52-6.
- Tsingotjidou, A.S. (2022). Oxytocin: A Multi-Functional Biomolecule with Potential Actions in Dysfunctional Conditions; From Animal Studies and Beyond. *Biomolecules*. 31;12(11):1603.
- Untereiner, A.A., Wu, L., Wang, R. (2012). The Role of Carbon Monoxide as a Gasotransmitter in Cardiovascular and Metabolic Regulation. In: Hermann, A., Sitdikova, G., Weiger, T. (eds) *Gasotransmitters: Physiology and Pathophysiology*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Waggoner, L.E., Zhou, G.T., Schafer, R.W., Schafer, W.R. (1998). Control of alternative behavioral states by serotonin in *Caenorhabditis elegans*, *Neuron*, 21, 203-214.
- Waxenbaum, J.A., Reddy, V., Varacallo, M.(2022). *StatPearls Publishing; Treasure Island (FL) 25, Anatomy, Autonomic Nervous System*
- Wen, S.Y., Li, A.M., Mi, KQ., Wang, RZ., Li H., Liu HX., Xing Y., (2017). In vitro neuroprotective effects of ciliary neurotrophic factor on dorsal root ganglion neurons with glutamate-induced neurotoxicity. *Neural Regen Res*, 12, 1716-1721.
- Zeyden, M. Oldenzel, W.H., Rea, K., Creemers, T.I., Westerink, B.H. (2008). Microdialysis of GABA and glutamate: analysis, interpretation and comparison with microsensors, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 90, 135-147.
- Zhou, Y., Danbolt, N.C. (2014). Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *J Neural Transm (Vienna)*. 121(8):799-817.

# BÖLÜM 6

## SİNİR SİSTEMİNİN TEMELLERİ



Murat TERZİ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

İnsan vücudunun karmaşık organizasyonlara sahip yapılardan biri olan sinir sistemi, diğer sistemlerle birlikte iç ve dış uyaranlara yanıt oluşturulmasında görevli düzenleyici sistemlerden biridir. Ancak diğer organ sistemlerinden farklı olarak sinir sistemi, enerjinin manipülasyonundan çok sinyaller, bilgi kodlama ve işleme ve kontrol ile ilgilenir. Sinyallerin işlenmesinde ve yeniden düzenlenmesinde, seçilmesinde ve yönetilmesinde, geliştirilmesinde ve öğrenilmesinde bileşenleri madde ve enerji kullanan bir iletişim cihazı gibi davranır. Sıklıkla sorulan temel soru, sinir sistemlerinin nasıl çalıştığı ve çalışma ilkelerini neyin yönettiğidir (Bronzino & Peterson, 2006).

Sinir sisteminin yapısını inceleyen multidisipliner bilim dalına sinirbilim diğer adıyla nörobilim denir (Kandel et al., 2013). Bu bilim dalı, nöronların ve nöral mekanizmaların temel özelliklerini anlamayı amaçlayarak, fizyoloji psikoloji, matematiksel modelleme, anatomi ve moleküler biyoloji gibi bölümleri bir araya getiren multidisipliner bir alandır. Günümüze kadar sinir sistemi ve beyin algısı basamaklı bir şekilde ilerlemiştir. Sinir sistemi ise canlıların kendisini ve çevresini algılamasını sağlayan, bilgi elde edip ilgili bilgiyi işleyebilen ve bu sayede canlılığın devamlılığını sağlayabilen en önemli sistemdir.

Bu bölümde sinir sisteminin yapısı ve yapısında rol oynayan mekanizmalarının tanıtımının ardından, geçmişten günümüze gelişimi ve son olarak da yapay zeka ile ilişkisi ve bu alanda yapılan çalışmalar üzerinde durulacaktır.

### SİNİR SİSTEMİNİN TEMELLERİ

Sinir sistemi yapısal anlamda bir bütün olarak değerlendirilmesine rağmen fonksiyonel ve anatomik olarak iki farklı şekilde incelenmektedir. Bu nedenle anatomik olarak periferik ve merkezi sinir sistemini; fonksiyonel ise otonom ve somatik sinir sistemini oluşturmaktadır (Yıldırım, 2021). Ayrıca, sinir sisteminin motor ve duysal olmak üzere iki işlevsel bileşeni daha vardır. Duyusal bileşen bilgi toplar ve bilginin sıralandığı, analiz edildiği ve işlendiği MSS'ye iletir (ve bu nedenle afferent olarak adlandırılır). Genel olarak konuşursak, motor bileşen, analizin sonuçlarını MSS'den (ve bu nedenle efferent olarak adlandırılır) efektör organlara, yani kaslara ve bezlere iletir ve bu da uyarana karşı verilen bir yanıtla sonuçlanır (Patestas & Gartner, 2019).

<sup>1</sup> Prof. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD., mterzi@omu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-3586-9115



**KAYNAKLAR**

- Bronzino, J. D., & Peterson, D. R. (2006). *Biomedical Engineering Fundamentals* (J.D. Bronzino, Ed.) (1st ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781420003857>.
- De Carlos, J. A., & Borrell, J. (2007). A historical reflection of the contributions of Cajal and Golgi to the foundations of neuroscience. *Brain research reviews*, 55(1), 8-16.
- Drake, R. L., Vogl, A. W., Mitchell, A. W. M., & Gray, H. (2019). *Gray's Anatomy for students*. Elsevier.
- Engelhardt, H. T. (1975). John Hughlings Jackson and the mind-body relation. *Bulletin of the History of Medicine*, 49(2), 137-151.
- Felleman, D. J., & Van Essen, D. C. (1991). Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, 1(1), 1-47.
- Finger, S., Boller, F., & Tyler, K. L. (Eds.). (2014). *The neurological renaissance: a historical overview of neurology and neuroscience*. Oxford University Press.
- Goldberg, S. (2020). *Clinical Neuroanatomy Made Ridiculously Simple* (8th ed.). MedMaster, Inc.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2021). *Textbook of medical physiology*. Elsevier.
- Haas, L. F. (1991). Albuscus or Abul Kasim (936-1013). *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 54(7), 575.
- Hagner, M., & Hagner, M. W. (Eds.). (2017). *The Emergence of Neuroscience as a Discipline: Conversations with Neuroscientists*. Springer.
- Hubel, D. H. and Wiesel, T. N. (2020). 8. Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. In *Brain Physiology and Psychology* (pp. 129-150): University of California Press.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A. J. (2013). *Principles of neural science* (5th ed.). McGraw Hill Professional.
- Koehler, P. J. (2006). *A History of Neurology and Neuroscience in its Time*. Oxford University Press.
- Krizhevsky, A., Sutskever, I. and Hinton, G. E. (2012). Imagenet classification with deep convolutional neural networks. *Advances in neural information processing systems*, 25, 1097-1105.
- LeCun, Y., Boser, B., Denker, J. S., Henderson, D., Howard, R. E., Hubbard, W. and Jackel, L. D. (1989). Backpropagation applied to handwritten zip code recognition. *Neural computation*, 1(4), 541-551.
- Lundy-Ekman L. (2013). *Neuroscience : fundamentals for rehabilitation* (4th ed.). Elsevier.
- Murphy, E. (1998). The history of cranial trepanation. *Neurosurgery Clinics of North America*, 9(3), 511-526.
- Patestas, M. A., & Gartner, L. P. (2019). *A Textbook of Neuroanatomy*. John Wiley & Sons.
- Russell, S. J., & Norvig, P. (2002). *Artificial intelligence: A modern approach*. Prentice Hall.
- Rutten, G. J. (2022). Broca-Wernicke theories: A historical perspective. *Handbook of Clinical Neurology*, 185, 25-34.
- Schmidt, R. F. (1985). The Structure of the Nervous System. In: Schmidt, R.F. (eds) *Fundamentals of Neurophysiology*. Springer Study Edition. Springer, New York, NY. [https://doi.org/10.1007/978-1-4613-9553-9\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4613-9553-9_1).
- Simon, R. P., Aminoff, M. J., & Greenberg, D. A. (2019). *Clinical Neurology*. McGraw-Hill Education.
- Smith, C. U. M. (1999). Descartes and modern neuroscience. *Perspectives in biology and medicine*, 42(3), 356-371.
24. Snell, R. S. (2019). *Clinical neuroanatomy* (7th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Squire, L., Berg, D., Bloom, F. E., Du Lac, S., Ghosh, A., & Spitzer, N. C. (Eds.). (2012). *Fundamental neuroscience*. Academic press.
- Waxman, S. G. (2017). *Clinical Neuroanatomy*. McGraw Hill Professional.
- Yıldırım, M. (2021). *Temel nöroanatomi*. Ankara: Anı Yayıncılık.

# BÖLÜM 7

## BELLEK VE GELİŞİMİ



Habibe DİLSİZ<sup>1</sup>  
Ayşenur AYDIN<sup>2</sup>

### GİRİŞ

*“Karanlık bir odada maytap tutarken elinizi sallarsanız, iz bırakır ve bu iz hızla kaybolur. Görüntünün belirgin bir çizgi çizecek kadar uzun süre varlığını sürdürmesi, onun bir şekilde saklandığını, çizginin hızla silinmesi ise basit bir unutmaya biçimini ima ediyor” (Baddeley, Eysenck ve Anderson, 2015).*

Günlük yaşamın sıradan ayrıntıları gibi basit ve soyut olan bilgileri ya da matematik işlemleri gibi daha karmaşık bilgileri öğrenme ve depolama yeteneği olan bellek, insan özelliklerinin en muhteşem yanlarından biridir ve insan hayatına süreklilik katar (Kandel, 2016). Bellek, insanın yaşamı boyunca kazandığı deneyim ve bilgileri saklayan, ihtiyaç duyduğunda bunları kullanmasını sağlayan bir beyin mekanizması olarak, geçmiş ile gelecek arasında bir köprü görevi görmektedir (Toptaş ve diğ., 2021).

İnanılmaz bir tasarıma ve mükemmelliğe sahip olan insan beyni bütün bu mükemmelliğin getirmiş olduğu karmaşık ve gizemli bir yapıya da sahiptir. Bilgiyi edinme, bilgiyi muhafaza etme ve gerektiğinde yeniden hatırlayabilme durumu ve bütün bunların gerçekleşme süreci insan beyni için doğal akışında gerçekleşen bir durum olsa da bu durum birçok alan uzmanının araştırmalarının önemli, bir o kadar da gizemli boyutunu oluşturmaktadır. Öğrenme, problem çözme, düşünme, karar verme ve günlük yaşam faali-

yetleri gibi birçok zihinsel süreçte önemli ve aktif bir rol oynayan bellek, zamansal ve işlevsel olarak kendi içerisinde alt basamaklara ayrılmaktadır. Bu bölümde belleğin genel tanımına, gelişimine sınıflandırılmasına, bilgiyi işleme sürecine, bellekle ilgili araştırmalara ve kullanılan testlere yer verilmiştir.

### BELLEK VE GELİŞİMİ

Beynin sağ ve sol küre çalışma prensipleriyle birlikte öğrenmeye etki eden en önemli faktörlerden biri de uyarıyı algılamada farkındalık ve hafızada tutma süreçleridir (Özer, 2020). Bu noktada bellek insan hayatının devamı için etkili bir sistem görevi görür. Bellek kavramı farklı kaynaklarda farklı şekillerde ifade edilmektedir (Özyürek, 2009). Türk dil kurumu sözlüğünde bellek, yaşananları, öğrenilen konuları, bunların geçmişle ilişkisini bilinçli olarak zihinde saklama gücü olarak tanımlanmaktadır (TDK, 2023). Sinir sisteminin bir görevi olan bellek; duyu, düşünce ve hareketlerden edindiği bilgiyi kodlama, işleme, depolama, kaydetme ve ihtiyaç duyulduğunda geri çağırma gibi temel işlevleri içeren bir sistemdir (Gürsoy ve ark., 2023; Obalı, 2018).

*Kodlama*, duyu organları yoluyla merkezi sinir sistemine ulaşan bilgi ya da uyarıların, merkezi sinir sisteminde tanımlanarak önceden edinilen bilgilerle ilişkilendirilmesi ve zihne kaydedilmesi olayıdır

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Çocuk Gelişimi AD., habibedlsz@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1252-6096

<sup>2</sup> Çocuk Gelişimi Uzmanı, aydn.ayseur@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6217-4135

## KAYNAKLAR

- Ak, M., Uzun, Ö., Özmenler, K. N., Cöngeloğlu, E., Bozkurt, A., & Özşahin, A. (2011). Tourette sendromlu olgularda nöropsikiyatrik bulgular. *Gülhane Tıp Dergisi*, 53(2), 89-93.
- Albayrak, Ö., & Eliöz, M. (2023). Spor yapma alışkanlığının özel gereksinimli çocukların kognitif becerilerine etkisi. *Ondokuz Mayıs University Journal of Education Faculty*, 42(1), 1-32.
- Altınışdört, G. (2013). Dil edinimi ve dil öğrenimi olgusuna beyin ve dil gelişimi açısından bir bakış. *Ege Eğitim Dergisi*, 14(2), 41-62.
- Arı, R. (2005). *Gelişim Ve Öğrenme*. (2. Baskı). Nobel Basımevi.
- Atakurt, E., Şahan, A., & Erman, K. A. (2017). Oryantiring eğitiminin dikkat ve bellek üzerine etkisinin incelenmesi. *Sportmetre Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 15(4), 127-134.
- Ay, B. (2018). *Farklı travma türlerine maruz kalma sonucu travma sonrası stres bozukluğu tanısı almış ergenlerde yürütücü işlevlerin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması*. [Uzmanlık tezi]. Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzmir.
- Aydın, H. K. (2017). *Satrançın çocukların planlama ve görsel-mekansal becerilerine etkileri*. [Yüksek lisans tezi]. Uludağ Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Bursa.
- Aydın, R. İ. (2024). *Sosyal bilgiler dersinde tarih konularının öğretiminde bellek destekleyici stratejilerin kullanımının başarıya ve kalıcılığa etkisi*. [Yüksek lisans tezi]. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Sivas.
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255(5044), 556-559.
- Baddeley, A., Eysenck, M. W., & Anderson, M. C. (2015). *Memory*. Psychology Press.
- Bağbaşoğlu, Ö. (2018). Trafik kazası geçirmiş bireylerde otobiyografik bellek özelliklerinin incelenmesi. [Yüksek lisans tezi]. Bahçeşehir Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
- Baksu, B. (2020). Hafta hafta fetüs ne yapar? <https://basakbaksu.com.tr/hafta-hafta-fetus-ne-yapar-2/> (Erişim Tarihi: 04. 01. 2024).
- Banikowski, A.K., & Mehring, T.A., (1999). Strategies to enhance memory based on brain-research. *Focus on Exceptional Children*, 32, 2, 1-16.
- Binder JR, Desai RH (2011). The neurobiology of semantic memory. *Trends Cogn. Sci.*
- Calandri, I. L., Crivelli, L., Morello Garcia, F., & Allegri, R. F. (2023). Utility of a Spanish version of Three Words-Three Shapes Test to detect memory impairment in primary progressive aphasia. *Applied Neuropsychology: Adult*, 30(1), 20-26.
- Cangöz, B. (2005). Geçmişten günümüze belleği açıklamaya yönelik yaklaşımlara kısa bir bakış. *Hacettepe Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Dergisi*, 22(1).
- Cangöz, B. (2019). Yaşlılıkta bilişsel ve psikolojik değişim. *TEB Eczacılık Akademisi*, 19, 99-104
- Cengizoglu, S. (2023). Okul öncesi dönem çocuklarının ve annelerinin organik atıkların geri dönüşümüne ilişkin bilgilerinin ve annelerin konuşma stiline çocukların bellek çıktıkları üzerindeki rolünün incelenmesi. [Doktora tezi]. Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara.
- Conway, M. A. (2009). Episodic memories. *Neuropsychologia*, 47(11), 2305-2313.
- Cowan, N. (2008). What are the differences between long-term, short-term, and working memory?. *Progress in Brain Research*, 169, 323-338.
- Daloğlu, A. G. (2012). Gebelik ve depresyonun bilişsel işlevler üzerine olan etkisinin karşılaştırılması. [Uzmanlık Tezi]. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erzurum.
- DeCasper, A. J., & Spence, M. J. (1986). Prenatal maternal speech influences newborns' perception of speech sounds. *Infant Behavior & Development*, 9, 133-150.
- Dehn, M. J. (2008). Working memory and academic learning: Assessment and intervention. *New Jersey: John Wiley & Sons*.
- Dikici, A., Yıldız, F., Görücüler, M., Erkek, N. P., & Akman, Y. E. (2020). 0-72 ay bilişsel gelişim. *10 sınıf Çocuk gelişimi ders materyali*. Milli Eğitim Bakanlığı Yayınları.
- Diñç, D., Aslan, A., & Kudiaki, C. (2018). Görsel ve sözel modalitede bellek ve öğrenme performanslarının 50 yaş ve üstü Türkiye örnekleminde karşılaştırılması: 3k3ş, mantıksal bellek testi. *Nörodavranış Bilimleri Dergisi*, 5(2), 72-81.
- Doğan, N., Hatipoğlu, A., Keskiner, M., & Tarlacı, S. (2022). Subliminal uyarıcıların nöropsikolojisi. *Current Research and Reviews in Psychology and Psychiatry*, 2(2), 217-243.
- Engin, A. O., Calapoğlu, M., & Gürbüzoglu, S. (2008). Uzun süreli bellek ve öğrenme. *Kafkas Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitü Dergisi*, 1(2), 251-262.
- Erdogan, S. (2010). İleriye dönük bellek bozukluğu. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2(2), 174-189.
- Erkaper, Ş. (2007). *İlköğretim II. kademe fen bilgisi derslerinde problem kopma performansı ile kısa süreli bellek kapasitesi arasındaki ilişkinin belirlenmesi*. [Yayınlanmamış yüksek lisans tezi]. Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir.
- Eroglu, E. Ö., Ertugrul, A., Oğuz, K. K., Karahan, S., & Yazıcı, M. K. (2020). Klopazinin hipokampusta proton manyetik rezonans spektroskopisi bulguları üzerine etkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 31(3), 159-167.
- Fitzpatrick, A., Carter, J., & Quigley, M. A. (2016). Association of gestational age with verbal ability and spatial working memory at age 11. *Pediatrics*, 138(6).
- Forsberg, A., Adams, E. J., & Cowan, N. (2023). Why does visual working memory ability improve with age: More objects, more feature detail, or both? A registered report. *Developmental Science*, 26(2), e13283.
- Genç Açıköz, D., & Karakaş, S. (1996). AVL'T'nin Türk diline uyarlanmasına ilişkin bir çalışma. *IX. Ulusal Psikoloji Kongresi, Türk Psikologlar Derneği*, 591-596.
- Gonzalez-Gonzalez, N. L., Suarez, M. N., Perez-Pinero, B., Armas, H., Domech, E., & Bartha, J. L. (2006). Persistence of fetal memory into neonatal life. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 85(10), 1160-1164.
- Göksal, C. (2023). Dijital görüntü mekânı olan fotoğrafın yarattığı bellek yitimi: yeni bir bellek inşası. *Yıldız Journal Of Art And Design*, 10(1), 63-70.
- Güngen, C., Ertan, T., Eker, E., Yaşar, R., & Engin, F. (2002). Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 13(4), 273-281.
- Güvenç Ağaoglu, Ö. (2024). Anlamsal Bellek (Semantik Bellek) Nedir? <https://www.bilgiustam.com/anlamsal-bellek-semantik-bellek-nedir/> (Erişim Tarihi: 20.01.2024)
- Hasson, U., Chen, J., & Honey, C. J. (2015). Hierarchical process memory: memory as an integral component of information processing. *Trends In Cognitive Sciences*, 19(6), 304-313.
- Hesapçioğlu, S. T., Çelik, P. C., Özmen, P. S., & Yiğit, P. İ. (2016). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu bulunan çocuklarda Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formunun (WÇZÖ-R) incelenmesi: alt testlerin, Kaufman ve Bannatyne sınıflamalarının yordama gücü. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 27(1), 31-40.
- Hornung, C., Brunner, M., Reuter, R. A., & Martin, R. (2011). Children's working memory: Its structure and relationship to fluid intelligence. *Intelligence*, 39(4), 210-221.
- İlhan, İ. Ö., Demirbaş, P. H., Koçak, O. M., & Doğan, Y. B. (2004). Alkol bağımlısı erkeklerde dikkat ve bellek işlevlerinin alkol kullanım öyküsüyle ilişkisi. *Journal of Dependence*, 5, 3-8.
- İnternet: <https://sozluk.gov.tr/> (Erişim Tarihi: 12.01.2024).

- Jonides, J., Lewis, R. L., Nee, D. E., Lustig, C. A., Berman, M. G., & Moore, K. S. (2008). The mind and brain of short-term memory. *Annu. Rev. Psychol.*, 59, 193-224.
- Kandel, E. R. (2016). Belleğin peşinde: Yeni bir zihin biliminin doğuşu. Boğaziçi Üniversitesi Yayınevi.
- Karabekiroğlu, K., Gımsal, A. ve Berkem, M. (2005). Psikiyatrik bozukluklarda bellek sorunları. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 6, 188-196.
- Karakaş, H. M., & Karakaş, S. (2001). Sayı dizisi öğrenme testinin yol açtığı frontal kortikal aktivasyonlar: fMRG patternleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 4(2), 79-86.
- Karakaş, S. (2017). Prof. Dr. Sirel Karakaş Psikoloji Sözlüğü: Bilgisayar Programı ve Veritabanı - www.psikolojisozlugu.com (Erişim Tarihi: 14.12.2023)
- Kaynak, H., & Cangöz, B. (2010). Anlık ve gecikmeli örtük bellek performansı yaşanmadan etkilener mi? *Turkish Journal of Geriatrics*, 13(1), 26-35.
- Keleş, E., & Çepni, S. (2006). Beyin ve öğrenme. *Journal of Turkish Science Education*, 3(2), 66-82.
- Köksaldı Özgül, S. (2005). *Sosyo-ekonomik düzey bağlamında 9-11 yaş grubu çocukların bellek ve yönetici işlevlerinin karşılaştırılması*. [Yayınlanmamış yüksek lisans tezi]. Uludağ Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Bursa.
- Kudiaki, Ç., & Aslan, A. (2007). The three words-three shapes test: normative data for the Turkish elderly. *Archives of clinical neuropsychology*, 22(5), 637-645.
- Kumar, N., Kamath, S., Kumar, G., Vaishali, K., Sinha, M. K., Amin, R., & Chamallamudi, M. R. (2023). Prenatal learning and memory: review on the impact of exposure. *Current Pediatric Reviews*, 19(2), 108-120.
- Kurt, U. (2023). Bilişsel öğrenme kuramları ve fen bilgisi eğitimine yansımaları/ eğitim uygulamaları. *Sosyal Bilimlere Çok Yönlü Yaklaşımlar: Tarih, Turizm, Eğitim, Ekonomi, Siyaset ve İletişim*, 77-87.
- Lang, A., Ott, P., Del Giudice, R., & Schabus, M. (2020). Memory traces formed in utero—newborns' autonomic and neuronal responses to prenatal stimuli and the maternal voice. *Brain sciences*, 10(11), 837.
- Legge, E. L., Madan, C. R., Ng, E. T., & Caplan, J. B. (2012). Building a memory palace in minutes: Equivalent memory performance using virtual versus conventional environments with the method of loci. *Acta Psychologica*, 141(3), 380-390.
- Moon, C. (2017). Prenatal experience with the maternal voice. *Early vocal contact and preterm infant brain development: Bridging The Gaps Between Research And Practice*, 25-37.
- Nyhout, A., & Mahy, C. E. (2023). Episodic thought in development: On the relation between memory and future thinking. *Developmental Review*, 70, 101-103.
- Onan, B. (2012). Türkçenin ana dili olarak öğretiminde bilgi işleme süreci. *Mersin Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 8(1), 96-113.
- Öncü, B., & Ölmez, Ş. (2004). Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan erişkinlerde nöropsikolojik bulgular. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 15(1), 41-46.
- Özak, N. Ö. (2008). *Bellek ve mimarlık ilişkisi kalıcı bellekte mekansal öğeler*. [Doktora tezi] İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Özer, B. (2020). «Piyanoy eğitiminde zihinsel çalışma ve ezberlemenin önemi.» Şahin, H. (Ed.), *Eğitim Bilimleri: Teori, Güncel Araştırmalar ve Yeni Eğilimler* (s. Bölüm II). Cetinje-Karadağ: İvpe.
- Özgen, M. (2022). *Çocuk görgü tanıklığında bellek hataları: tanık olunan olay sonrası bağımsız bellek bildirimlerinin güvenilirliği*. [Yüksek lisans tezi]. Üsküdar Üniversitesi Bağlımlılık ve Adli Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Özyürek, A. (2009). *Okul öncesi eğitim kurumuna devam eden altı yaş grubu çocukların bellek gelişimine bellek eğitiminin etkisinin incelenmesi*. [Doktora tezi]. Gazi Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Pamukcu, A., & Akbarov, A. A. (2016). Analysis of the relation between phonological memory and long term memory on foreign language vocabulary acquisition/yabancı dil kelime ediniminde fonolojik bellek ve uzun süreli bellek ilişkisinin analizi. *Atatürk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 20 (1): 93-106.
- Pasupathi, M., & Wainryb, C. (2010). On telling the whole story: facts and interpretations in autobiographical memory narratives from childhood through midadolescence. *Developmental Psychology*, 46, 735-746.
- Pino, O. (2016). Fetal memory: The effects of prenatal auditory experience on human development. *BAOJ Med Nursing*, 2(4), 2.
- Povinelli, D. J., Landau, K. R., & Perilloux, H. K. (1996). Self-recognition in young children using delayed versus live feedback: Evidence of a developmental asynchrony. *Child Development*, 67(4), 1540-1554.
- Pratte, M. S. (2018). Iconic memories die a sudden death. *Psychological Science*, 29, 877-887.
- Sağlam, C., & Özyürek, A. (2022). Okul öncesi çocuklarda çalışma belleği ve erken okuryazarlık becerilerinin incelenmesi. *Erken Çocukluk Çalışmaları Dergisi*, 6(1), 82-101.
- Saraç, S. (2017). *Bellek ve öğrenmenin geniş kapsamlı ölçümü bataryasının alt testlerinden Sembolik Çalışma Belleği ve Görsel Sıralı Bellek Testlerinin geçerlik ve güvenilirlik çalışması*. [Yüksek lisans tezi]. Nişantaşı Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
- Sarp, N., & Tosun, A. (2011). Duygu ve otobiyografik bellek. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 3(3).
- Sayı, E., & Ulusoy, Ç. A. (2019). İlköğretim matematik öğretmen adaylarının hafıza oyunları ile hafıza oyunlarının matematik öğretimine katkısına ilişkin görüşleri. *Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 19(1), 331-345.
- Shahidullah, S., & Hepper, P. G. (1994). Frequency discrimination by the fetus. *Early human development*, 36(1), 13-26.
- Shih, R., Dubrowski, A., & Carnahan, H. (2009, March). *Evidence for haptic memory*. In World Haptics 2009-Third Joint EuroHaptics conference and Symposium on Haptic Interfaces for Virtual Environment and Teleoperator Systems, 145-149.
- Siegel, D. J. (2001). Toward an interpersonal neurobiology of the developing mind: Attachment relationships, "mindsight," and neural integration. *Infant Mental Health Journal: Official Publication of the World Association For Infant Mental Health*, 22(1-2), 67-94.
- Şenol, F. B., & Metin, E. N. (2019). Okul Öncesi Dönem Çocukları İçin Sosyal Bilgi İşleme Süreci Testi: Türkçeye uyarlama geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Kastamonu Eğitim Dergisi*, 27(4), 1445-1456.
- Tekin, E. (2017). Örtük Bellek. <https://esmatekinogta.blogspot.com/2017/02/ogretim-tasarim-esma-tekin.html> Erişim Tarihi: 02.01.2024)
- Toker Türkmenoğlu, E. (1994). *Altı yaş yuva çocuklarında kısa süreli bellek gelişimine bellek eğitiminin etkisinin incelenmesi*. [Basılmamış bilim uzmanlığı tezi]. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Toptaş, H., Erdal, B., Tepe, Y. K., Çiğdem, B., & Topaktas, A. S. (2021). Hüzünlü ve neşeli müziklerin kısa süreli bellek üzerine etkisi. *IBAD Sosyal Bilimler Dergisi*, (9), 63-79.
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: From mind to brain. *Annual Review Of Psychology*, 53(1), 1-25.
- Türköz, Y. (2007). *Okul öncesi çocuklarda bağlanma örüntüsünün kişilerarası problem çözüme ve açık bellek süreçlerine etkisi*. [Yüksek lisans tezi]. Ankara Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara.

- Uçan Tokuç FE, Genç F, Selçuk ÖT, Ocal R, Yaman A. (2023). Ağır derecede obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında bilişsel seçeneklerin değerlendirilmesi. *Med J Batı Karadeniz*, 7(2):219-24.
- Ünal, S. (2024). Bellek Sunum transkripti <https://slideplayer.biz.tr/slide/10830588/> (Erişim Tarihi: 18.12.2023)
- Velioğlu, H. A. (2018). *Alzheimer hastalarında lateral parietal korteks TMS uyarımının bellek işlevleri ve beyin bağlantısalılığı üzerine etkisi*. [Doktora tezi]. Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
- Williams, H. L., Conway, M. A., & Cohen, G. (2008). Autobiographical memory. *Memory in the real world*, 3, 21-90.
- Yar, B. (2020). *Çocukluk çağı örselenme yaşantıları ile depresif duygu durum düzeylerinin otobiyografik bellek üzerindeki etkisi*. [Yüksek lisans tezi]. Mersin Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Mersin.
- Yılmaz, S. (2005). Bilgi işleme modeline dayalı bir dersin fen bilgisi öğretmen adaylarının manyetizma konusundaki başarılarına etkisi. *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 28(28), 236-243
- Yurdakul, N. A., Çamlıyer, H., Çamlıyer, H., Karabulut, N., & Soytürk, M. (2012). Sekiz yaş grubu çocuklarda hareket eğitiminin dikkat ve hafıza gelişimine etkileri. *Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilim Dergisi*, 14(1), 103-108.
- Zlotnik G, Vansintjan A.(2019). Memory: An extended definition. *Front Psychol*, (10), 2523.

# BÖLÜM 8

## TEMEL DUYGULARIN GELİŞİMİ VE BEYİNDEKİ KARŞILIKLARI



B. Sezen NACAĞ<sup>1</sup>  
Gülsüm AKDENİZ<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Duygular, hayattan anlam çıkarmamıza yardımcı olan şeydir. Sürekli olarak kendimizde ve çevremizdeki insanlarda (çocuklarımızda, arkadaşlarımızda ve tanımadığımız insanlar) duyguları ifade etme, tanıma ve yorumlama halindeyiz. Duygular her düşüncüyü, eylemi, kararı ve tutumu etkiler. Duygular hakkında hala cevaplanmamış birçok soru olmasına rağmen duygusal gelişim doğumdan yaşamın sonuna kadar devam eden bir süreçtir ve sağlıklı bir yaşamın temeli olduğu kabul edilir. Çocuklarda sağlıklı ve güçlü duygusal gelişim; öz farkındalık, sosyal farkındalık, duyguların düzenlenmesi, karar verme ve ilişki kurma becerisi kazanmasını sağlar. Bu bölümde duyguların temelden, temel duyguların çocuklardaki gelişimine ve beyindeki karşılığına değinmeyi amaçladık.

### TEMEL DUYGULAR

Duygular insan yaşamının temel parçasıdır. Temel duygular, temel bedensel değişikliklerin neden olduğu içsel durumlardır ve bunun sonucunda içgüdüsel davranışları tetikleyebilir. Duygular; evrim boyunca yüksek oranda korunurlar ve belirli işlevsel ve uyarlanabilir özellikler sergilerler. Örneğin, öfke ve korku gibi duygular yaşamın zorluklarına ve tehditlerine yanıt olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. (Gu,2019)

Duygular, insanların öznel olarak “his” olarak deneyimlediği içsel beyin durumlarıyla ilişkili belirli ifade edici davranışları içerir. Duyguların içsel deneyimi kişiseldir ve birkaç duygu aynı anda deneyimlenebileceği için çoğu zaman kafa karıştırıcıdır. (Gu,2019)

Duygular, kültüre ve bireye özgü olaylara ayrı, evrensel olarak paylaşılan otomatik tepkilerdir. Duygusal tepkiler önceden programlanmıştır ve istem dışıdır, aynı zamanda deneyimlerle şekillenir. (Ekman,2011)

“Temel” kelimesi duyguları tanımlamak için kullanıldığında iki ana özelliği bünyesinde barındırır. Bunlardan biri, duyguların ayrık olması yani birbirlerinden ayırt edilebilmeleridir. Ayrık duygular için veriler, yüz, vokal, otonomik fizyoloji ve bir veya başka bir duygudan önce gelen olayların incelenmesini içerir. Ayrık duygular perspektifi, her duygunun kökeninin evrimsel bir açıklamasını gerektirmez. Ortak duygusal deneyimlerimizi geliştiren insan olarak ortak ritüellerimiz ve deneyimlerimizdir. “Temel” duygularda yer alan ikinci özellik, duyguların çevremize uyum yoluyla evrimleştiği görüşüdür. Her bir temel duygu, evrim boyunca, hedeflerle ilgili tekrar eden durumlarda diğer çözümlerden daha iyi sonuç veren bir yönde kişiyi harekete geçirir. (Ekman,2011)

<sup>1</sup> Dr., Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji AD., bsezennacag@gmail.com, ORCID iD:0000-0002-1391-2899

<sup>2</sup> Doç. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik AD., Sinirbilim AD., akdenizgulsum@gmail.com, ORCID iD:0000-0002-9411-3318

Amigdala, duygusal olaylar için anıların kodlanması ve geri alınmasında önemli olabilir. Amigdalanın bellekteki rolü, duygusal olayın neden olduğu artan uyarılma ile ilişkili olduğundan, uyarılmayı etkileyen faktörler aynı zamanda bu anıların doğasını da etkiler. Flaş bellek anılarının zaman içindeki sabitliği, duygusal katılım ve şok edici olayla kişisel katılım gibi uyarılma yanıtıyla ilgili bireysel faktörlere bağlı olarak değişir. Geri çağırmadaki amigdala aktivasyonu, duygusal sahneler için geliştirilmiş bir hatırlama deneyimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Şok edici olaylara verilen endokrin tepkiler bellek depolamasını artırır. Bir kişi bir olayı ne kadar şok edici bulursa, canlı bir flash belleğinin gelişmesi o kadar olasıdır.

### Çocuklarda Sürpriz Duygusu

Sürpriz-şaşkınlık inanç temelli bir duygudur: Kişinin bir durum hakkındaki inançlarının yanlış olduğunu

keşfettiğinde ortaya çıkar. Yapılan çalışmalar 4 yaşından küçük çocukların insanların kendilerinden farklı inançlara sahip olduğunu fark edemediğini ileri sürmüştür. Bebeklerin basit senaryolara verdiği tepkileri analiz eden bir çalışmada ise 20 aylık bebeklerin bile yanlış bir inanış keşfettiklerinde yetişkinlerin şaşkınlık göstermesini beklediği gösterilmiştir. (LoBue,2019)

### SONUÇ

Duygulardan, duyguların ortaya çıkışından ve duygusal gelişimde meydana gelen değişimleri ele aldık. Yaşamın ilk yıllarında meydana gelen olumlu veya olumsuz duygusal deneyimler yaşam boyu süren sonuçlar doğurur. Duygusal gelişim bireysel deneyimlerimize göre şekillenir. Son olarak, duygusal gelişim üzerine yapılan araştırmalardan elde edilen bilgiler, duygusal sorunlar geliştirme riski taşıyan çocuklar için önleyici programların ve müdahalelerin önemini vurgulamaktadır.

### KAYNAKLAR

- Gu, S., Wang, F., Patel, N. P., Bourgeois, J. A. ve Huang, J. H. (2019). A model for basic emotions using observations of behavior in drosophila. *Frontiers In Psychology*, 10-2019. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00781>
- Ekman, P., & Cordaro, D. (2011). What is meant by calling emotions basic. *Emotion Review*, 3(4), 364–370. <https://doi.org/10.1177/1754073911410740>
- Semeraro, A., Vilella, S. ve Ruffo, G. (2021). Pyplutchik: visualising and comparing emotion-annotated corpora. *Plos One*. DOI: 10.1371/journal.pone.0256503
- Kaklauskas, A., Abraham, A., Ubarte, I., Kliukas, R., Luksaite, V., Binkyte-Veliene, A., Vetloviene, I. ve Kaklauskienė, L. (2022). A review of ai cloud and edge sensors, methods, and applications for the recognition of emotional, affective and physiological states. *Sensors (Basel)*. DOI: 10.3390/s22207824
- Plutchik, R. (2001). The nature of emotions: human emotions have deep evolutionary roots, a fact that may explain their complexity and provide tools for clinical practice. *American Scientist*. <https://doi.org/10.1511/2001.28.344>
- Pye, T., Scoffin, S., Quade, J. ve Krieg, J. (2022). Child growth and development canadian ed. *Ecampus Ontario*. 2090–2100. <https://doi.org/10.1037/dev0000589>
- Vanta, B. (2024). Physiology of anger. <https://www.mentalhealth.com/Library/Handling-Anger-Management-Relapses>.
- Watkins, P. C., Emmons, R. A., Greaves, M. R., & Bell, J. (2017). Joy is a distinct positive emotion: Assessment of joy and relationship to gratitude and well-being. *The Journal of Positive Psychology*, 13(5), 522–539. doi:10.1080/17439760.2017.1414298
- Clark, J. (2024). What is the neurochemistry of happiness?. <https://science.howstuffworks.com/Life/Neurochemistry-Of-Happiness.htm>.
- Hu, L., Liu, R., Zhang, W. ve Zhang, T. (2020). The effects of epistemic trust and social trust on public acceptance of genetically modified food: an empirical study from china. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. <https://doi.org/10.3390/ijerph17207700>
- Krueger, F., McCabe, K., Moll, J., Kriegeskorte, N., Zahn, R., Strenziok, M., Heinicke, A. ve Grafman, A. J. (2007). Neural correlates of trust. *Pnas*. <https://doi.org/10.1073/pnas.0710103104>
- Filkowski, M. M. ve Haas, I. W. A. & B. W. (2016). Trying to trust: brain activity during interpersonal social attitude change. *Cognitive, Affective, & Beha-*
- Ledoux, J. E. ve Pine, D. S. (2016). Using neuroscience to help understand fear and anxiety: a two-system framework. *American Journal Of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16030353>
- Karl, B. (2022). Three types of fear in humans and why it is important to know the difference. *Medium*.
- LoBue, V., Pérez-Edgar, K., & Buss, K. A. (Eds.). (2019). *Handbook of emotional development*. Springer Nature Switzerland AG. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-17332-6>
- Marek, R., Strobel, C., Bredy, T. W. ve Sah, P. (2013). The amygdala and medial prefrontal cortex: partners in the fear circuit. *The Journal Of Physiology*. doi: 10.1113/jphysiol.2012.248575
- Brock, R. L. ve Kochanska, G. (2018). Anger in infancy and its implications: history of attachment in mother-child and father-child relationships as a moderator of risk. *Development And Psychopathology*. DOI: 10.1017/S0954579418000780
- Liu, C., Moore, G. A., Beekman, C., Pérez-Edgar, K. E., Leve, L. D., Shaw, D. S., Ganiban, J. M., Natsuaki, M. N., Reiss, D., & Neiderhiser, J. M. (2018). Developmental patterns of anger from infancy to middle childhood predict problem behaviors at age 8. *Developmental Psychology*, 54(11),

- vioral Neuroscience*. DOI: 10.3758/s13415-015-0393-0
- Arias, J. A., Williams, C., Raghvani, R., Ag-hajani, M., Baez, S., Belzung, C., Booi, L., Busatto, G., Chiarella, J., Fu, C. H., Ibanez, A., Liddell, B. J., Lowe, L., Penninx, B. W. J. H., Rosa, P. ve Kemp, A. H. (2020). The neuroscience of sadness: a multidisciplinary synthesis and collaborative review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.01.006>
- Lee, C. S., Aly, M. ve , C. B. (2021). Anticipation of temporally structured events in the brain. *Elife*.doi: 10.7554/eLife.64972
- Knutson, B. ve Greer, S. M. (2008). Anticipatory affect: neural correlates and consequences for choice. *Philosophical Transactions Of The Royal Society B*. doi: 10.1098/rstb.2008.0155
- Stefanova, E., Dubljević, O., Herbert, C., Fairfield, B., Schroeter, M. L., Stern, E. R., Urben, S., Derntl, B., Wiebking, C., Brown, C., -Zahavy, A. D., , L. A. K. L., Albrecht, F., Palumbo, R., , S. W. B., Raber, J. ve Lowe, L. (2020). Anticipatory feelings: neural correlates and linguistic markers. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.02.015>
- Ekman, P. (nd). Feeling disgust. <https://www.paulekman.com/Universal-Emotions/What-Is-Disgust/>.
- Sprengelmeyer, R. (2007). The neurology of disgust. *Brain*.DOI:10.1093/brain/awm127
- Psychology. (nd) *Surprise*. <https://psychology.iresearchnet.com/social-psychology/emotions/surprise/>
- Scott, R. M. (2017). Surprise! 20-month-old infants understand the emotional consequences of false beliefs. *Cognition*. DOI: 10.1016/j.cognition.2016.11.005



## BÖLÜM 9

# YEDİ TEMEL DUYUNUN GELİŞİMİ, DUYUSAL BÜTÜNLEME VE ÇOCUK GELİŞİMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ



Ebru CİHAN ÇAM<sup>1</sup>  
Elif Nursel ÖZMERT<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Çevrenin anlaşılmasında önemli rol oynayan duyu- ların gelişimi anne karnında başlayarak doğum son- rasında devam etmektedir. İnsanlarda görme, işitme, koku, tat, taktıl (dokunma), vestibüler (denge ve ha- reket) ve propriyosepsiyon (derin duyu) olmak üye- re yedi farklı duyu mevcuttur. Bu duyu- ların organize edilerek uygun yanıtlar oluşturulmasına “duyu bü- tünleme” adı verilir. Duyu bütünlemedeki sorunlar çocukların etrafı algılamalarında ve buna bağlı olarak gelişim, davranış ve duyu- ların düzenlenmesinde bo- zukluklara yol açar. Bu bölümde insanlarda duyu- ların gelişimi, duyu bütünleme ve bozuklukları ile duyu bütünleme açısından riskli durumlar ele alınmıştır.

### TEMEL DUYULAR VE GELİŞİMİ

Duyu, Türk Dil Kurumu tarafından “İnsanların ve hayvanların, dış dünyanın uyarılarını görme, işitme, koklama, dokunma ve tatma organlarıyla algılama ye- teneği, duyum” olarak tanımlanmıştır; çeşitli resep- törlerin dış çevre veya iç organlardan gelen uyarıları nöronal yollara iletmesi ile oluşur. Çevreyi anlamak ve bilgileri yorumlamak için bu verilerin seçilmesi, organize edilmesi, karşılaştırılması ve ayrıştırılması gerekmektedir. Duyu verilerinin geçtiği bu işlemler algılama, meydana gelen ürüne de algı adı verilir. Duyu organlarının beyne ilettiği duyu- ların aksine,

algılamaya geçmiş deneyimler de etkide bulunur (Cü- celoglu, 2006). Duyusal gelişim, morfolojik ve nöral komponentleri olan karmaşık bir süreçtir. Duyular, rahim içi uyarılara bağlı olarak doğumdan çok önce gelişmeye başlar ve yaşamın ilk yılında hızla olgunla- şır (Keith L. Moore, 2020).

İnsanlarda görme, işitme, koku, tat, taktıl (dokun- ma), vestibüler (denge ve hareket) ve propriyosepsi- yon (derin duyu) olmak üzere yedi farklı duyu mev- cuttur.

### Görme

Işık şiddeti ve renkler gibi görme ile ilgili uyarılar, göz tarafından alınır. Normal görmenin gerçekleşme- si, göz içindeki pek çok karmaşık yapının komşu ya- pılarla uygun şekilde ilişkili olması ile sağlanır. Işığın retina- ya ulaşması için uygun bir yol sağlamak üzere hem kornea hem de lens şeffaf olmalı ve uygun şe- kilde hizalanmalıdır. Retina, somut görsel görüntüleri alacak ve optik sinire uzanan nöral bağlantılar yolu- la beynin uygun bölgelerine görsel sinyalleri iletecek şekilde yapılandırılmalıdır. Gözün gelişimi ilk olarak gebeliğin yaklaşık 22. gününde, ön beyin yan duvar- larının optik oluklar halinde dışarı doğru çıkmasıyla başlar. Göz, ön beyin nöroektodermi, yüzey ekto- dermi, bu iki katman arasındaki mezoderm ve nö-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Gelişimsel Pediatri BD., drebrucihan@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4845-563X

<sup>2</sup> Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Gelişimsel Pediatri BD., elifnurselozmert@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4911-9200

## KAYNAKLAR

- Adams, J. N., Feldman, H. M., Huffman, L. C., & Loe, I. M. (2015). Sensory processing in preterm preschoolers and its association with executive function. *Early human development*, 91(3), 227-233.
- Als, H., Tronick, E., Adamson, L., & Brazelton, T. B. (1976). The behavior of the full-term but underweight newborn infant. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 18(5), 590-602.
- American Psychiatric Association, D., & Association, A. P. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 (Vol. 5). American psychiatric association Washington, DC.
- Ayres, A. (1972). Sensory integration and learning disorders. Los Angeles: Western Psychological Services; 1972. Google Scholar.
- Ayres, A. J. (1979). Sensory integration and the child. Los Angeles. Western Psychological Services.
- Ayres, A. J. (1996). Sensory integration and praxis tests (SIPT). Western Psychological Services (WPS) Los Angeles, CA.
- Baranek, G. T. (2002). Efficacy of sensory and motor interventions for children with autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 32, 397-422.
- Blecher, R., Heinemann-Yerushalmi, L., Asaraf, E., Konstantin, N., Chapman, J. R., Cope, T. C., Bewick, G. S., Banks, R. W., & Zelzer, E. (2018). New functions for the proprioceptive system in skeletal biology. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 373(1759), 20170327.
- Bodison, S. C., & Parham, L. D. (2018). Specific sensory techniques and sensory environmental modifications for children and youth with sensory integration difficulties: A systematic review. *The American Journal of Occupational Therapy*, 72(1), 7201190040p7201190041-7201190040p7201190011.
- Bremner, A., & Spence, C. (2017). The development of tactile perception. *Advances in child development and behavior*, 52, 227-268.
- Bröring, T., Königs, M., Oostrom, K. J., Lafeber, H. N., Brugman, A., & Oosterlaan, J. (2018). Sensory processing difficulties in school-age children born very preterm: An exploratory study. *Early human development*, 117, 22-31.
- Bruininks, R. (2006). Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency ((BOT-2)). Bloomington, MN: Pearson, Inc.
- Bucci, M. P., Wiener-Vacher, S., Trousson, C., Baud, O., & Biran, V. (2015). Subjective visual vertical and postural capability in children born prematurely. *PLoS One*, 10(3), e0121616.
- Cascio, C. J., Moore, D., & McGlone, F. (2019). Social touch and human development. *Developmental cognitive neuroscience*, 35, 5-11.
- Case-Smith, J., & O'Brien, J. C. (2014). Occupational therapy for children and adolescents-e-book. Elsevier Health Sciences.
- Chinn, L., Hoffmann, M., Leed, J., & Lockman, J. (2019). Reaching with one arm to the other: Coordinating touch, proprioception, and action during infancy. *Journal of experimental child psychology*, 183, 19-32.
- Clark-Gambelunghe, M. B., & Clark, D. A. (2015). Sensory development. *Pediatric Clinics*, 62(2), 367-384.
- Crozier, S. C., Goodson, J. Z., Mackay, M. L., Synnes, A. R., Grunau, R. E., Miller, S. P., & Zwicker, J. G. (2016). Sensory processing patterns in children born very preterm. *The American Journal of Occupational Therapy*, 70(1), 7001220050p7001220051-7001220050p7001220057.
- Cüceloğlu, D. (2006). İnsan ve Davranışı (Vol. 15th edition). Remzi Kitabevi.
- Çelik, H. İ., ELBASAN, B., GÜCÜYENER, K., KAYIHAN, H., & Meral, H. (2018). Preterm ve term bebeklerde duyuşal işleme becerisinin incelenmesi. *Fizyoterapi Rehabilitasyon*, 29(2), 31-36.
- Delaunay-El Allam, M., Marlier, L., & Schaal, B. (2006). Learning at the breast: preference formation for an artificial scent and its attraction against the odor of maternal milk. *Infant Behavior and Development*, 29(3), 308-321.
- Duerden, E. G., Mclean, M. A., Chau, C., Guo, T., Mackay, M., Chau, V., Synnes, A., Miller, S. P., & Grunau, R. E. (2022). Neonatal pain, thalamic development and sensory processing behaviour in children born very preterm. *Early human development*, 170, 105617.
- Dunn, W. (1999). The Sensory Profile: Examiner's manual (Psychological Corporation, San Antonio, TX).
- Feldman, R., & Eidelman, A. I. (2006). Neonatal state organization, neuro-maturation, mother-infant interaction, and cognitive development in small-for-gestational-age premature infants. *Pediatrics*, 118(3), e869-e878.
- Fierson, W. M., Saunders, R. A., Good, W., Palmer, E. A., Phelps, D., & Reynolds, J. (2013). Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*, 131(1), 189-195.
- Goyen, T.-A., Lui, K., & Hummell, J. (2011). Sensorimotor skills associated with motor dysfunction in children born extremely preterm. *Early human development*, 87(7), 489-493.
- Graven, S. N., & Browne, J. V. (2008). Auditory development in the fetus and infant. *Newborn and infant nursing reviews*, 8(4), 187-193.
- Greenspan, S. I., & Wieder, S. (2008). The interdisciplinary council on developmental and learning disorders diagnostic manual for infants and young children—An overview. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 17(2), 76.
- Grunau, R. E., Holsti, L., & Peters, J. W. (2006). Long-term consequences of pain in human neonates. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*,
- Heidi M. Feldman, E. R. E., Nathan J. Blum, Manuel E. Jimenez. (2023). *Developmental-Behavioral Pediatrics*. Elsevier.
- Henderson, S. E., Sugden, D., & Barnett, A. L. (1992). Movement assessment battery for children-2. Research in Developmental Disabilities.
- Hirvonen, M., Ojala, R., Korhonen, P., Haataja, P., Eriksson, K., Gissler, M., Luukkaala, T., & Tammela, O. (2018). Visual and hearing impairments after preterm birth. *Pediatrics*, 142(2).
- Isbell, C., & Isbell, R. (2007). Sensory integration: A guide for preschool teachers. Gryphon House, Inc.
- Janssen, A. J., Oostendorp, R. A., Akkermans, R. P., Steiner, K., Kollée, L. A., & Nijhuis-van der Sanden, M. W. (2016). High variability of individual longitudinal motor performance over five years in very preterm infants. *Research in Developmental Disabilities*, 59, 306-317.
- John E. Hall, M. E. H. (2021). *Pocket Companion to Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*.
- Kayihan, H., Akel, B. S., Salar, S., Huri, M., Karahan, S., Turker, D., & Korkem, D. (2015). Development of a Turkish version of the sensory profile: translation, cross-cultural adaptation, and psychometric validation. *Perceptual and motor skills*, 120(3), 971-986.
- Keith L. Moore, T. V. N. V. P., Mark G. Torchia. (2020). *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*.
- Keuler, M. M., Schmidt, N. L., Van Hulle, C. A., Lemery-Chalfant, K., & Goldsmith, H. H. (2011). Sensory over-responsivity: Prenatal risk factors and temperamental contributions. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 32(7), 533-541.
- Koomar, J., & Bundy, A. (2002). Creating direct intervention from theory. *Sensory integration: Theory and practice*, 261-308.
- Kranowitz, C. (2014). *Senkronize Olmayan Çocuk: Duyu Bütünleme Bozukluğunu Anlayabilme ve Onunla Başa Çıkabilme*. Baggio, EŞ (Çev.), İstanbul: Pepino Yayıncılık.

- Kranowitz, C. S. (2006). The out-of-sync child: Recognizing and coping with sensory processing disorder. Penguin.
- Mailloux, Z., Parham, L. D., Roley, S. S., Ruzzano, L., & Schaaf, R. C. (2018). Introduction to the evaluation in ayres sensory integration\* (EASI). *The American Journal of Occupational Therapy*, 72(1), 7201195030p7201195031-7201195030p7201195037.
- Martens, S., Dhooge, I., Dhondt, C., Leysens, L., Sucaet, M., Vanaudenaerde, S., Rombaut, L., & Maes, L. (2019). Vestibular infant screening—Flanders: the implementation of a standard vestibular screening protocol for hearing-impaired children in Flanders. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 120, 196-201.
- Master, C. L., Master, S. R., Wiebe, D. J., Storey, E. P., Lockyer, J. E., Podolak, O. E., & Grady, M. F. (2018). Vision and vestibular system dysfunction predicts prolonged concussion recovery in children. *Clinical journal of sport medicine*, 28(2), 139-145.
- McIntosh, D. N., Miller, L. J., Shyu, V., & Hagerman, R. J. (1999). Sensory-modulation disruption, electrodermal responses, and functional behaviors. *Developmental medicine and child neurology*, 41(9), 608-615.
- Miller-Kuhaneck, H., & Watling, R. (2018). Parental or teacher education and coaching to support function and participation of children and youth with sensory processing and sensory integration challenges: A systematic review. *The American Journal of Occupational Therapy*, 72(1), 7201190030p7201190031-7201190030p7201190011.
- Miller, L., & Lane, S. (2000). Toward a consensus in terminology in sensory integration theory and practice: Part 1: Taxonomy of neurophysiological processes. *Sensory integration special interest section quarterly*, 23(1), 1-4.
- Miller, L. J., Anzalone, M. E., Lane, S. J., Cermak, S. A., & Osten, E. T. (2007). Concept evolution in sensory integration: A proposed nosology for diagnosis. *The American Journal of Occupational Therapy*, 61(2), 135.
- Morton, C. C., & Nance, W. E. (2006). Newborn hearing screening—a silent revolution. *New England Journal of Medicine*, 354(20), 2151-2164.
- Muse, C., Harrison, J., Yoshinaga-Itano, C., Grimes, A., Brookhouser, P., Epstein, S., Buchman, C., Mehl, A., Vohr, B., & Moeller, M. (2013). Joint Committee on Infant Hearing of the American Academy of Pediatrics. Supplement to the JCIH 2007 position statement: principles and guidelines for early intervention after confirmation that a child is deaf or hard of hearing. *Pediatrics*, 131(4), e1324-e1349.
- O'Brien, J. C., & Kuhaneck, H. (2019). *Case-Smith's Occupational Therapy for Children and Adolescents-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Parham, L., & Mailloux, Z. (2001). *Occupational therapy for children*. St. Louis: Mosby Sensory integration.
- Parham, L. D., Ecker, C. L., Kuhaneck, H. M., Henry, D. A., & Glennon, T. J. (2021). *Sensory Processing Measure, (SPM-2)*.
- Pfeiffer, B., May-Benson, T. A., & Bodison, S. C. (2018). State of the science of sensory integration research with children and youth. *The American Journal of Occupational Therapy*, 72(1), 7201170010p7201170011-7201170010p7201170014.
- Pineda, R. G., Neil, J., Dierker, D., Smyser, C. D., Wallendorf, M., Kidokoro, H., Reynolds, L. C., Walker, S., Rogers, C., & Mathur, A. M. (2014). Alterations in brain structure and neurodevelopmental outcome in preterm infants hospitalized in different neonatal intensive care unit environments. *The Journal of pediatrics*, 164(1), 52-60. e52.
- Robert G. Voigt, M. M. M., Scott M. Myers, Carl D. Tapia. (2018). *Developmental and Behavioral Pediatrics*.
- Romantshik, O., Porter, R. H., Tillmann, V., & Varendi, H. (2007). Preliminary evidence of a sensitive period for olfactory learning by human newborns. *Acta paediatrica*, 96(3), 372-376.
- Ryckman, J., Hilton, C., Rogers, C., & Pineda, R. (2017). Sensory processing disorder in preterm infants during early childhood and relationships to early neurobehavior. *Early human development*, 113, 18-22.
- Schaaf, R. C., & Miller, L. J. (2005). Occupational therapy using a sensory integrative approach for children with developmental disabilities. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 11(2), 143-148.
- Schultz, A. H. (2013). SOME FACTORS INFLUENCING THE SOCIAL LIFE OF PRIMATES IN GENERAL AND OT" EARLY MAN IN PARTICULAR. *Social life of early man*, 16, 58.
- Slocombe, B., Carmichael, D., & Simner, J. (2016). Cross-modal tactile-taste interactions in food evaluations. *Neuropsychologia*, 88, 58-64.
- Trawick-Smith, J. (2017). *Early childhood development*.
- Victoria, N. C., & Murphy, A. Z. (2016). Exposure to early life pain: long term consequences and contributing mechanisms. *Current opinion in behavioral sciences*, 7, 61-68.
- Wang, Z.-W., Hua, J., & Xu, Y.-H. (2015). The relationship between gentle tactile stimulation on the fetus and its temperament 3 months after birth. *Behavioural neurology*.
- Weitlauf, A. S., Sathe, N., McPheeters, M. L., & Warren, Z. E. (2017). Interventions targeting sensory challenges in autism spectrum disorder: a systematic review. *Pediatrics*, 139(6).
- Wickremasinghe, A., Rogers, E., Johnson, B., Shen, A., Barkovich, A., & Marco, E. (2013). Children born prematurely have atypical sensory profiles. *Journal of Perinatology*, 33(8), 631-635.
- Yoldaş, T. Ç., Huri, M., Kayıhan, H., Karakaya, J., & Özmert, E. N. (2020). Sensory profile, ferritin and zinc levels in preschool-aged children with symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. *The Turkish journal of pediatrics*, 62(6), 970-978.
- Zero to Three. Early childhood mental health. Retrieved 14 Mart, 2023 from. Zimmer, M., Desch, L., Rosen, L. D., Bailey, M. L., Becker, D., Culbert, T. P., McClafferty, H., & Sahler, O. J. Z. (2012). Sensory integration therapies for children with developmental and behavioral disorders. *Pediatrics*, 129(6), 1186-1189.

# BÖLÜM 10

## NÖROGELİŞİMSEL DİL VE KONUŞMA BOZUKLUKLARI



İlknur MAVIŞ<sup>1</sup>  
Semra SELVİ BALO<sup>2</sup>

### GİRİŞ

İletişim bozuklukları, çocukların yaşadığı en yaygın ancak en çok gözden kaçan nörogelişimsel bozukluklar arasındadır (Bishop ve Rutter, 2010). Her ne kadar insanların çoğu Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) ve Down Sendromu gibi bozukluklara aşina olsalar da nispeten az sayıda insan dil bozukluğunu duymuş veya öğrenme güçlüğü'nün nedenleri hakkında bilgi sahibi olmuştur (Cortiella ve Horowitz, 2014). Bu bölümde, erken çocukluk ve okul çağı dönemlerinde çocuklarda görülen dil ve konuşma bozuklukları iletişim döngüsü çerçevesinde ele alınmaktadır.

### İLETİŞİM DÖNGÜSÜ VE DİL-KONUŞMA

Dil, anlamlı bir mesaj iletmek için semboller, sesler veya jestler kullanan bir iletişim sistemidir. Dil, anlamı iletmek için bir dizi kural ve ortak kavramlar kullanılması anlamında 'kod' olarak adlandırılır. Kod sözcüğü günlük yaşamımızda çoğunlukla telefonun 'pin kodu' olarak karşımıza çıkmaktadır; pin kodu, sadece kullanıcıya özgü bir şifre olup başkalarının şifreyi bilmeden o telefonu kullanamayacağı anlamına gelmektedir. Kendi dilimiz açısından düşünürsek Türk dili sadece Türkçe konuşanlara özgü bir şifre olup yabancıların öğrenmeden kullanamayacağı bir uzmanlıktır. Bizler için de Japonca veya İspanyolca şu an için bir kod; yani, şifredir. Dil, kullananlar için

özgün bir kod olmanın yanısıra, kültür, tarih ve bireysel deneyimlerle şekillenen karmaşık ve çok yönlü bir olgudur. Sadece bilgiyi değil, aynı zamanda duyguları, niyetleri ve sosyal ilişkileri de dile getirmek için kullanılır. Bir dilin işlevi, konuşan kişinin zihninde tasarladığı bazı bilgileri kodlamak ve onu bir dinleyicinin zihnine girmesini sağlamaktır. Gerçi, zihnimizden geçenleri yani düşüncelerimizi iletmek için her zaman sözlü bir koda gerek duymayabiliriz. İletişim niyetimizi bazen bir nida, bazen bir jest, el hareketi veya temas ile de iletebiliriz.

Araştırmacılar, insan iletişimi için kullanılan kodları, geleneksel olarak, iki kategoriye ayırmışlardır: sözlü kodlar ve sözsüz kodlar (http1). Sözel olmayan dil ile iletişim kurulduğunda konuşan veya dinleyen kişi koku, tat veya dokunma ile mesajı iletebilir ve mesajı alan birey de gelen tüm duyuları işlemleyerek gelen mesajı anlayabilir. Bazı el-kol işaretleri dışında, çöp kokusu alan bir kişinin yüzünü buruşturması, bebeğinin kokusu içine çeken annenin yüzündeki haz karşı tarafa iletilirken kültürler arasında çok farklılık göstermez. Sözlü dil ile iletişim kullanılan kelimelerden çok daha fazlasını karşıya geçirir çünkü kelimelerin nasıl söylendiği, tonu, kullanım sırası, hatta belirli bir kelimenin seçimi iletişimde çok önemlidir. Dil, yazılı (görsel) ve sözlü (okuma) sınıflamaya da indir-

<sup>1</sup> Prof. Dr., Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Dil ve Konuşma Terapisi Bölümü, ilknur.mavis@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3924-1138

<sup>2</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Dil ve Konuşma Terapisi Bölümü, semraselvi@anadolu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-3144-5179

Çocuklar, konuşma üretiminin motor planlama aşamasında yaşadıkları sorun nedeniyle '**çocukluk çağı konuşma apraksisi**' ile tanılanabilir; motor programlama ve yürütme aşamalarındaki sorunlardan dolayı ise '**dizartri**' adı verilen bir motor konuşma bozukluğu ile karşılaşabilirler. Tüm bunların yanında çocuklarda hatalı ses üretimleriyle karakterize olan '**konusma sesi bozukluğu**', konuşmanın akıcılığındaki sorunlarla karakterize olan '**kekemelik**' veya

'**hızlı-bozuk konuşma**' gibi gelişimsel bozukluklar da gözlenebilir. Sözü edilen dil ve konuşma bozukluklarının erken dönemde fark edilip dil ve konuşma terapistleri ve/veya ilgili diğer uzmanlar (örn., çocuk ve ergen psikiyatristi, çocuk nörolojisi uzmanı, fizyoterapist, özel eğitim öğretmeni vb.) tarafından değerlendirilmesi, tanılanması ve uygun müdahale programlarının uygulama sürecine girilmesi adı geçen bozuklukların sağaltımında kritik bir öneme sahiptir.

## KAYNAKLAR

- Akaroğlu, E. G. ve Dereli, E. (2012). Okul öncesi çocukların görsel algı eğitimlerine yönelik geliştirilmiş eğitici oyuncağın çocukların görsel algılarına etkisi. *Zeitschrift für die Welt der Türken/Journal of World of Turks*, 4(1), 201-222.
- Amerika Dil-Konuşma-İşitme Birliği [ASHA]. (1993). Definitions of communication disorders and variations. Erişim adresi: [www.asha.org/policy/](http://www.asha.org/policy/)
- Amerika Dil-Konuşma-İşitme Birliği [ASHA]. (2007) Childhood apraxia of speech. Erişim adresi: [www.asha.org/policy/](http://www.asha.org/policy/)
- Amerika Dil-Konuşma-İşitme Birliği [ASHA]. (2019). Causes of Late Language Emergence. Erişim adresi: <https://www.asha.org/PRPSpecific-Topic.aspx?folderid=8589935380&section=Causes>
- Amerika Dil-Konuşma-İşitme Birliği [ASHA]. (2023a). Preschool Language Disorders. Erişim adresi: <https://www.asha.org/public/speech/disorders/preschool-language-disorders/>
- Amerika Dil-Konuşma-İşitme Birliği [ASHA]. (2023b). Definitions of Communication Disorders and Variation. Erişim adresi: <https://www.asha.org/policy/rp1993-00208/>
- Amerika Dil-Konuşma-İşitme Birliği [ASHA]. (2023c). Autism Spectrum Disorder. Erişim adresi: <https://www.asha.org/practice-portal/clinical-topics/autism/>
- Amerika Dil-Konuşma-İşitme Birliği [ASHA]. (2023d). Autism (autism spectrum disorder). Erişim adresi: <https://www.asha.org/public/speech/disorders/autism/>
- Amerika Dil-Konuşma-İşitme Birliği [ASHA]. (2023e). Aphasia. Erişim adresi: <https://www.asha.org/practice-portal/clinical-topics/aphasia/>
- Amerika Dil-Konuşma-İşitme Birliği [ASHA]. (2023f). Childhood Apraxia of Speech. Erişim adresi: <https://www.asha.org/public/speech/disorders/childhood-apraxia-of-speech/>
- Amerika Dil-Konuşma-İşitme Birliği [ASHA]. (2023g). Dysarthria. Erişim adresi: <https://www.asha.org/public/speech/disorders/dysarthria/>
- Amerika Dil-Konuşma-İşitme Birliği [ASHA]. (2023h). Speech Sound Disorders. Erişim adresi: [https://www.asha.org/practice-portal/clinical-topics/articulation-and-phonology/#collapse\\_2](https://www.asha.org/practice-portal/clinical-topics/articulation-and-phonology/#collapse_2)
- Amerika Dil-Konuşma-İşitme Birliği [ASHA]. (2023ı). Fluency Disorders. Erişim adresi: [https://www.asha.org/practice-portal/clinical-topics/fluency-disorders/#collapse\\_8](https://www.asha.org/practice-portal/clinical-topics/fluency-disorders/#collapse_8)
- Bates, E. & Dick, F. (2002). Language, Gesture, and the Developing Brain. *Developmental Psychobiology*, 40, 293-310.
- Bishop, D.V.M., Snowling, M.J., Thompson, P.A., Greenhalgh, T. (2017). The CATALISE-2 consortium. Phase 2 of CATALISE: a multinational and multidisciplinary Delphi consensus study of problems with language development: Terminology. *J Child Psychol Psychiatry* 2017;58(10): 1068-1080.
- Bishop D, Rutter M (2008) Neurodevelopmental disorders: conceptual approaches. In: M Rutter, D Bishop, D Pine, S Scott, J Stevenson, E Taylor, A Thapar editors. *Rutter's Child and Adolescent Psychiatry Oxford: Blackwell*. pp 32-41.
- Bloom, L., and Lahey, M. (1978). *Language development and language disorders*. New York: Wiley.
- Brooks, V. B. (1986). *The neural basis of motor control*. Oxford University Press.
- Brookshire, H.R. & McNeil, M.R. (2014). *Introduction to Neurogenic Communication Disorders*. Mosby.
- Centanni TM, Sanmann JN, Green JR, Iuzini-Seigel J, Bartlett C, Sanger WG, & Hogan TP (2015). The role of candidate-gene CNTNAP2 in childhood apraxia of speech and specific language impairment. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 168(7), 536-543. doi:10.1002/ajmg.b.32325.
- Cortiella, C. and Horowitz, S.H. (2014). *The State of Learning Disabilities Facts, Trends and Emerging Issues*. New York: National Center for Learning Disabilities.
- Craig, A., Hancock, K., Tran, Y., Craig, M., & Peters, K. (2002). Epidemiology of stuttering in the community across the entire life span. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 45(6), 1097-1105.
- Cummings, L. (2014) *Communication Disorders*. Houndmills, Basingstoke: Palgrave Macmillan.
- Darley, F. L., Aronson, A. E., & Brown, J. R. (1969a). Clusters of Deviant Speech Dimensions in the Dysarthrias. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 12(3), 462. doi:10.1044/jshr.1203.462
- Darley, F. L., Aronson, A. E., & Brown, J. R. (1969b). Differential diagnostic patterns of dysarthria. *J. Speech Hearing Res.*, 12, 246-269.
- Darley, S.L., Aronson, A.E. ve Brown, J.R. (1975). *Motor Speech Disorders*. Philadelphia: Saunders.
- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annu Rev Psychol*. 2013; 64: 135-168. doi:10.1146/annurev-psy-113011-143750.
- Diken, Ö. ve Kalaycı, C. (2023). *Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Öğrenciler. Dil ve Konuşma Bozuklukları* (Ed. Diken, Ö.). Pegem Akademi: Ankara.
- Duffy, J.R. (1995). *Motor Speech Disorders: Substrate Differential Diagnosis Management*. St. Louis: Mosby Year Book.
- Félix, J., Santos, M.E. & Benitez-Burraco, A. Specific Language Impairment, Autism Spectrum Disorders and Social (Pragmatic) Communication Disorders: Is There Overlap in Language Deficits? A Review. *Rev J Autism Dev Disord* (2022). <https://doi.org/10.1007/s40489-022-00327-5>.
- Freed, D. (2012). *Motor Speech Disorders: Diagnosis and Treatment* (2nd ed.). Albany, NY: Delmar, Cengage Learning.
- Groenewegen, H. J. (2003). the basal ganglia and motor control. *Neural Plasti-*

- city, 10(1-2), 107-120. <https://doi.org/10.1155/NP.2003.107> Howell, P., & Davis, S. (2011). The epidemiology of cluttering with stuttering. In D. Ward & K. Scaler Scott (Eds.), *Cluttering: A handbook of research, intervention and education* (pp. 69-89). Psychology Press.
- Kaderavek, J.N. (2014). *Language Disorders in Children: Fundamental Concepts of Assessment and Intervention*. Pearson: USA.
- Kuder, S.J. (2003). *Teaching students with language and communication disabilities*. Allyn & Bacon: Boston.
- Laffin JJ, Raca G, Jackson CA, Strand EA, Jakielski KJ, & Shriberg LD (2012). Novel candidate genes and regions for childhood apraxia of speech identified by array comparative genomic hybridization. *Genetics in Medicine*, 14(11), 928-936. [10.1038/gim.2012.72](https://doi.org/10.1038/gim.2012.72) [PubMed: 22766611]
- Landa, R.J. and Goldberg, M.C. (2005). Language, social and executive functions in high functioning autism: A continuum of performance. *Journal of autism and developmental disorders*, 35(5), 557.
- Law, J., Boyle, J., Harris, F., Harkness, A., & Nye, C. (2000). Prevalence and natural history of primary speech and language delay: Findings from a systematic review of the literature. *International Journal of Language and Communication Disorders*, 35, 165-188.
- Lindgren, K.A., Folstein, S.E., Tomblin, J.B., Tager-Flusberg, H. (2009). Language and reading abilities of children with autism spectrum disorders and specific language impairment and their first-degree relatives. *Autism Res*. 2009 Feb;2(1):22-38. doi: 10.1002/aur.63. PMID: 19358305; PMCID: PMC2806306.
- MacWhinney, B. & O'Graddy, W. (2015). *The Handbook of Language Emergence*. John Wiley & Sons Inc.
- Mahr, T. J., Rathouz, P. J., & Hustad, K. C. (2020). Longitudinal growth in intelligibility of connected speech from 2 to 8 years in children with cerebral palsy: A novel Bayesian approach. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 63(9), 2880-2893. [https://doi.org/10.1044/2020\\_jslhr-20-00181](https://doi.org/10.1044/2020_jslhr-20-00181)
- Månsson, H. (2000). Childhood stuttering: Incidence and development. *Journal of Fluency Disorders*, 25(1), 47-57. [https://doi.org/10.1016/S0094-730X\(99\)00023-6](https://doi.org/10.1016/S0094-730X(99)00023-6)
- Maviş, İ. ve Selvi-Balo, S. (2023). *Gecikmiş Konuşmadan Gelişimsel Dil Bozukluğuna*. (Ed. Diken, Ö. Dil ve Konuşma Bozuklukları). Ankara: Pegem Akademi.
- McNeil, M. R., Robin, D. A., & Schmidt, R. A. (1997). *Apraxia of speech: Definition, differentiation, and treatment*. In M. R. McNeil (Ed.), *Clinical management of sensorimotor speech disorders* (pp. 311-344). New York, NY: Thieme.
- Mei, C., Reilly, S., Bickerton, M., Mensah, F., Turner, S., Kumaranayagam, D., Pennington, L., Reddihough, D., & Morgan, A. T. (2020). Speech in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 62(12), 1374-1382.
- Melle, N. and Gallego, C. (2012). Differential Diagnosis between Apraxia and Dysarthria Based on Acoustic Analysis. *The Spanish Journal of Psychology*. 2012, Vol. 15, No. 2, 495-504.
- Norbury, C.F. (2004). Factors supporting idiom comprehension in children with communication disorders. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*.
- Owens, R.E. (2013). *Language disorders: A functional approach to assessment and intervention*. Pearson Higher Ed.
- Owens, R.E. (2016). *Language Development: An Introduction*. Pearson Education.
- Overby, M.S., Trainin, G., Smit, A. B., Bernthal, J. E., & Nelson, R. (2012). Pre-literacy speech sound production skill and later literacy outcomes: A study using the Templin Archive. *Language, Speech, and Hearing Services in Schools*, 43, 97-115.
- Özyürek, A., Özdemir, E.S., Yavuz, E.C. (2022). Çocuk ve Gelişim Dergisi, 2022, Cilt 5, Sayı 9, 78-96.
- Peterson, R. L., Pennington, B. F., Shriberg, L. D., & Boada, R. (2009). What influences literacy outcome in children with speech sound disorder? *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 52, 1175-1188.
- Pinzola, R.H., Plexico, L.W. ve Haynes, W.O. (2015). *Diagnosis and Evaluation in Speech Pathology*. Auburn University.
- Posner, M. I., Rothbart, M. K. ve Sheese, B. E. (2007). Attention genes. *Developmental science*, 10(1), 24-29.
- Premack, D., and Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behav. Brain Sci.* 1, 515-526. doi: 10.1017/S0140525X00076512.
- Reilly, S., Onslow, M., Packman, A., Cini, E., Conway, L., Ukoumunne, O., Bavin, E., Prior, M., Eadie, P., Block, S., & Wake, M. (2013). Natural history of stuttering to 4 years of age: A prospective community-based study. *Pediatrics*, 132(3), 460-467. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3067>
- Rescorla, L. (1989) The language development survey: a screening tool for language delay in toddlers. *Journal of Speech and Hearing Disorders*, 54, 587-599.
- Riches, N.G., Loucas, T., Baird, G., Charman, T. and Simonoff, E. (2010). Sentence repetition in adolescents with specific language impairments and autism: An investigation of complex syntax. *International Journal of Language and Communication Disorders*, 45(1), 47-60.
- Roos, E.M and Weismer, S.E. (2008). Language Outcomes of Late Talking Toddlers at Preschool and Beyond. *Perspect Lang Learn Educ* 2008; 15(3): 119-126.
- Rosenbaum, P., Paneth, N., Leviton, A., Goldstein, M., Bax, M., Damiano, D., Dan, B., & Jacobsson, B. (2007). A report: The definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 49(Suppl. 109), 8-14. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.tb12610.x>
- Roseberry-McKibbin, C. and Hegde, M.N. (2016). *An advanced review of speech and language pathology*. Pro-ed: Austin, Texas.
- Rosenbek, J.C. ve LaPointe, L.L. (1985). *The Dysarthrias: Description, Diagnosis and Treatment*. In Johns, D. (ed.) *Clinical Management of Neurogenic Communication Disorders*, Austin, TX: PRO-ED.
- Rvachew, S., Brosseau-Lapré, F. (2018). *Developmental Phonological Disorders: Foundations of Clinical Practice*. USA: Plural Publishing.
- Schneider D, Slaughter VP, Bayliss AP, Dux PE. A temporally sustained implicit theory of mind deficit in autism spectrum disorders. *Cognition*. 2013 Nov;129(2):410-7. doi: 10.1016/j.cognition.2013.08.004. Epub 2013 Sep 14. PMID: 23994318.
- Schuwert, T, Jarvers I, Vuori M, Sodian B. (2016). Implicit Mentalizing Persists beyond Early Childhood and Is Profoundly Impaired in Children with Autism Spectrum Condition. *Front Psychol*. 2016 Oct 28; 7: 1696. doi: 10.3389/fpsyg.2016.01696. PMID: 27840620; PMCID: PMC5083838.
- Shriberg, L. D., Tomblin, J. B., & McSweeney, J. L. (1999). Prevalence of speech delay in 6-year-old children and comorbidity with language impairment. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 42, 1461-1481.
- Shriberg, L., & Strand, E. A. (2018). Speech and motor speech characteristics of a consensus group of 28 children with childhood apraxia of speech. (Technical Report No. 25). <https://waismanphonology.wiscweb.wisc.edu/wp-content/uploads/sites/532/2018/05/TREP25.pdf>
- St. Louis, K. O., & Schulte, K. (2011). Defining cluttering: The lowest common denominator. In D. Ward & K. Scaler Scott (Eds.), *Cluttering: Research, intervention and education* (pp. 233-253). Psychology Press.

- Stipinovich, A., & Van der Merwe, A. (2007). Acquired dysarthria within the context of the four-level framework of speech sensorimotor control. *South African Journal of Communication Disorders*, 54 (1), 67–76. <https://doi.org/10.4102/sajcd.v54i1.757>
- Swigert, N.B. (1997). *The Source for Dysarthria*. USA: LinguiSystems.
- Tager-Flusberg, H., Edelson, L. and Luyster, R. (2011). Language and communication in autism spectrum disorders. *Autism spectrum disorders*, 172-185.
- Tager-Flusberg, H., Paul, R. and Lord, C. (2005). Language and communication in autism. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*, 1, 335-364.
- Thal, D. J. & Tobias, S. (1992) Communicative gestures in children with delayed onset of oral expressive vocabulary. *Journal of Speech and Hearing Research*, 35, 1281–1289.
- Tichenor, S. E., & Yaruss, J. S. (2019). Group experiences and individual differences in stuttering. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 62(12), 4335–4350. [https://doi.org/10.1044/2019\\_JSLHR-19-00138](https://doi.org/10.1044/2019_JSLHR-19-00138)
- Topbaş, S., Maviş, İ. ve Erbaş, D. (2003). Intentional communicative behaviours of Turkish-speaking children with normal and delayed language development. *Education, Research and Training Center for Speech and Language Disorders*, Anadolu University, Eskişehir, Turkey.
- Ward, D., & Scaler Scott, K. (2011). *Cluttering: A handbook of research, intervention and education*. Psychology Press.
- Wetherby, A. M. (1986) Ontogenesis of communicative functions in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 16, 295–316.
- Wetherby, A. M. & Rodriguez, G. P. (1992) Measurement of communicative intentions in normally developing children during structured and unstructured contexts. *Journal of Speech and Hearing Research*, 35, 130–138.
- Worthey EA, Raca G, Laffin JJ, Wilk BM, Harris JM, Jakielski KJ, ... Shriberg LD (2013). Whole-exome sequencing supports genetic heterogeneity in childhood apraxia of speech. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 5(29). 10.1186/1866-1955-5-29
- Wren, Y., Miller, L. L., Peters, T. J., Emond, A., & Roulstone, S. (2016). Prevalence and predictors of persistent speech sound disorder at eight years old: Findings from a population cohort study. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 59, 647–673.
- Van der Merwe, A. (1997). A theoretical framework for the characterization of pathological speech sensorimotor control. In M. R. McNeil (Ed.), *Clinical management of sensorimotor speech disorders*. (pp. 1–25). Thieme.
- Van der Merwe, A. (2009). A theoretical framework for the characterization of pathological speech sensorimotor control. In M. R. McNeil (Ed.), *Clinical management of sensorimotor speech disorders*. (2nd ed., pp. 3–18). Thieme.
- van Zaalén, Y., & Reichel, I. K. (2014). Cluttering treatment: Theoretical considerations and intervention planning. *Perspectives on Global Issues in Communication Sciences and Related Disorders*, 4(2), 57–62. <https://doi.org/10.1044/gics4.2.57>
- Van Zaalén, Y., & Reichel, I. (2017). Prevalence of cluttering in two European countries: A pilot study. *SIG 17 Perspectives on Global Issues in Communication Sciences and Related Disorders*, 2(17), 42–49.
- Vivanti, G., McCormick, C., Young, G.S., Abucayan, F., Hatt, N., Nadig, A., Ozonoff, S., and Rogers, S.J. (2011). Intact and Impaired Mechanisms of Action Understanding in Autism. *Dev Psychol*. 2011 May; 47(3): 841–856. doi: 10.1037/a0023105
- Yairi, E., & Ambrose, N. (2013). Epidemiology of stuttering: 21st century advances. *Journal of Fluency Disorders*, 38(2), 66–87.
- Yorkston, K.M., Beukelman, D.R., Strand, E.A. and Bell, K.R. (1999). *Management of Motor Speech Disorders in Children and Adults*. Pro-ed: Austin, Texas.
- Jessica Gasiorek (3.04.2023) *Message Processing: The Science of Creating Understanding; Communicative codes*, Chapter 4. <http://pressbooks-dev.oer.hawaii.edu/messageprocessing/chapter/chapter-4-communicativecodes/#:~:text=Much%20of%20human%20communication%20takes,in%20structured%20and%20organized%20ways>

# BÖLÜM 11

## YABANCI DİL ÖĞRENMENİN VE İKİ DİLLİLİĞİN BEYİN GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ



Şüheda BAHTİYAR<sup>1</sup>  
Elif Nursel ÖZMERT<sup>2</sup>

### GİRİŞ

İki dillilik; küreselleşmenin sonucu olarak ticaret, gezi, göç, farklı ülkelerde eğitim isteği, teknolojinin ilerlemesi ile farklı toplumlarla iletişimin artması gibi durumlar nedeniyle sosyologlar, dilbilimciler, nörologlar, eğitimciler ve politikacılar için önemli bir kavram haline gelmiştir. Dil hem bir iletişim aracıdır hem de kültürün önemli bir parçasıdır. Dünyada konuşulan dil sayısının 200 ülkede 7000 civarında olduğu düşünülmekte aynı zamanda çok dilli kişilerin sayısı hızla artmaktadır (Simons & Fennig, 2017) ve sanılanın aksine araştırmalara göre birden fazla dil kullanan kişiler aslında dünyada çoğunluğu oluşturmaktadır. Örneğin Nijerya'da 515, Hindistan'da 427, Brezilya'da 200 farklı dil konuşulmaktadır (Grosjean & Li, 2013). Avrupa Komisyonu'nun 2012 raporuna göre Avrupada nüfusun yarısından fazlası en az bir yabancı dili karşılıklı konuşabilecek kadar bilmektedir. Asya ve Afrika ülkelerinde ise iki dilli kişilerin oranı daha yüksektir (Grosjean & Li, 2013). İki dilliliğin bu kadar yaygın olması ve iki dilli kişi sayısının giderek artması nedeniyle son yıllarda bu konuda oldukça fazla araştırma yapılmış; iki dilli olmanın tek dilli olmaktan farklıları, olası avantaj ve dezavantajları, beyin üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu bölümde iki dillilik ile ilgili temel kavramlar, iki dilli kişilerin hangi kriterlere göre sınıflandırıldıkları, çocuklarda dil edinimi ve dil

gelişim dönemleri, dil ve beyin ilişkisi incelenmiş, iki dilli olmanın avantaj ve dezavantajlarına ve beyin gelişimi üzerine etkisine değinilmiştir.

### GENEL BİLGİLER

#### İki Dilliliğin Tanımı

Bilingualism: Latince'de 'iki' anlamına gelen 'bi' ve 'dil' anlamına gelen 'lingua' kelimelerinin bir araya getirilmesiyle oluşturulmuştur ve birçok bileşenden oluşur. Bu bileşenler dilde yazma, konuşma, okuma ve dinleme becerilerinden oluşan dört temel alanda yeterlilik seviyesi, ikinci dilin nerede ne sıklıkta ve hangi bağlamda kullanıldığı ve iki dil arasında ne sıklıkla geçiş yapıldığıdır (Seçer, 2021; Wei, 2000).

İki dillilik karmaşık sosyal, psikolojik ve dilbilimsel bir olgu olması nedeniyle bu kavramı tek bir şekilde tanımlamak oldukça güçtür. Dillerin edinildiği yaş, edinim şekli, çevresel koşullar, anadile maruz kalıp kalmama, her iki dildeki yetkinliğin derecesi gibi birçok değişken söz konusudur (Bölükbaş et al., 2019). Araştırmacılar iki dillilik kavramına farklı açılardan yaklaşmış ve iki dilliliği tanımlamak için birbirlerinden farklı kriterler kullanmışlardır. İlk dönem araştırmacılar iki dillilik kavramına daha mükemmeliyetçi

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Gelişimsel Pediatri BD., suhedabahtiyar@hacettepe.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-6744-7355

<sup>2</sup> Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Gelişimsel Pediatri BD., nozmert@hacettepe.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-4911-9200



## KAYNAKLAR

- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature reviews neuroscience*, 4(10), 829-839.
- Baker, C. (2011). *Foundations of bilingual education and bilingualism*. Multilingual matters.
- Baker, C. (2014). *A parents' and teachers' guide to bilingualism* (Vol. 18). Multilingual Matters.
- Baker, C., & Jones, S. P. (1998). *Encyclopedia of bilingualism and bilingual education*. Multilingual Matters.
- Bellander, M., Berggren, R., Mårtensson, J., Brehmer, Y., Wenger, E., Li, T. Q., Bodammer, N. C., Shing, Y. L., Werkle-Bergner, M., & Lövdén, M. (2016). Behavioral correlates of changes in hippocampal gray matter structure during acquisition of foreign vocabulary. *Neuroimage*, 131, 205-213. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.020>
- Bialystok, E. (2006). Second-language acquisition and bilingualism at an early age and the impact on early cognitive development. *Encyclopedia on early childhood development*, 1-4.
- Bialystok, E., Craik, F., & Luk, G. (2008). Cognitive control and lexical access in younger and older bilinguals. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 34(4), 859.
- Bialystok, E., Craik, F. I., & Luk, G. (2012). Bilingualism: consequences for mind and brain. *Trends in cognitive sciences*, 16(4), 240-250.
- Bialystok, E., & Luk, G. (2012). Receptive vocabulary differences in monolingual and bilingual adults. *Bilingualism: Language and Cognition*, 15(2), 397-401.
- Bialystok, E., Luk, G., Peets, K. F., & Sujin, Y. (2010). Receptive vocabulary differences in monolingual and bilingual children. *Bilingualism: Language and Cognition*, 13(4), 525-531.
- Bialystok, E., & Martin, M. M. (2004). Attention and inhibition in bilingual children: Evidence from the dimensional change card sort task. *Developmental science*, 7(3), 325-339.
- Bican, G., & Demir, N. (2018). Danimarka'da Türkçe-Danca Konuşan Öğrencilerin Dil Baskınlığının İki Dillilik Temelinde İncelenmesi. *Eğitim ve Bilim*, 43(194).
- Blom, E., Küntay, A. C., Messer, M., Verhagen, J., & Leseman, P. (2014). The benefits of being bilingual: Working memory in bilingual Turkish-Dutch children. *Journal of experimental child psychology*, 128, 105-119.
- Bölükbaş, K., Golyńska, A., & FB, H. (2019). İki Dillilik: Tanımı ve Türleri Üzerine Kuramsal Tartışmalar. *International Journal of Languages Education*, 7, 2, 98-113. <https://doi.org/10.29228/ijlet.23366>
- Byers-Heinlein, K., Burns, T. C., & Werker, J. F. (2010). The roots of bilingualism in newborns. *Psychological science*, 21(3), 343-348.
- Can, T. (2021). *Erken Çocukluk Döneminde Yabancı Dil Eğitimi*.
- Chertkow, H., Whitehead, V., Phillips, N., Wolfson, C., Atherton, J., & Bergman, H. (2010). Multilingualism (but not always bilingualism) delays the onset of Alzheimer disease: evidence from a bilingual community. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 24(2), 118-125.
- Costa, A., Hernández, M., Costa-Faidella, J., & Sebastián-Gallés, N. (2009). On the bilingual advantage in conflict processing: Now you see it, now you don't. *Cognition*, 113(2), 135-149.
- Costa, A., Santesteban, M., & Ivanova, I. (2006). How do highly proficient bilinguals control their lexicalization process? Inhibitory and language-specific selection mechanisms are both functional. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 32(5), 1057.
- Crinion, J., Turner, R., Grogan, A., Hanakawa, T., Noppeney, U., Devlin, J. T., Aso, T., Urayama, S., Fukuyama, H., & Stockton, K. (2006). Language control in the bilingual brain. *Science*, 312(5779), 1537-1540.
- Cummins, J. (1979). Linguistic interdependence and the educational development of bilingual children. *Review of educational research*, 49(2), 222-251.
- Davis, M. H., & Gaskell, M. G. (2009). A complementary systems account of word learning: neural and behavioural evidence. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1536), 3773-3800.
- Dehn, M. J. (2010). *Long-term memory problems in children and adolescents: Assessment, intervention, and effective instruction*. John Wiley & Sons.
- Demiray, F. (2017). İki dillilik bağlamında düzenek değiştirme olgusunun temel dil çerçeve modeline göre incelenmesi. *Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 6(2).
- Demirezen, M. (2003). Yabancı dil ve analitik öğreniminde kritik dönemler. *TÖMER Dil Dergisi*, 118, 5-15.
- Diebold, A. R. (1961). Incipient bilingualism. *Language*, 37(1), 97-112.
- Engle, R. W. (2002). Working memory capacity as executive attention. *Current directions in psychological science*, 11(1), 19-23.
- Eriksson, J., Vogel, E. K., Lansner, A., Bergström, F., & Nyberg, L. (2015). Neurocognitive architecture of working memory. *Neuron*, 88(1), 33-46.
- Erim, A., & Yılmaz, Ş. S. (2022). Dil ve konuşma terapistlerinin iki dilliliğe yönelik bilgi düzeylerinin incelenmesi. *Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi SBE Dergisi*, 12(2), 727-744.
- Ertek, B., & Süverdem, F. B. (2020). İki dillilik ve iki kültürlülük: göç, kimlik ve aidiyet. *The Journal of International Lingual Social and Educational Sciences*, 6(2), 183-207.
- Ferguson, C. A. (1959). Diglossia. *word*, 15(2), 325-340.
- Friederici, A. D., & Gierhan, S. M. (2013). The language network. *Current opinion in neurobiology*, 23(2), 250-254.
- Genesee, F. (1981). A comparison of early and late second language learning. *Canadian Journal of Behavioural Science/Revue canadienne des sciences du comportement*, 13(2), 115.
- Genesee, F. (2002). Portrait of the bilingual child. *Perspectives on the L2 user*, 170-196.
- Genesee, F. (2015). Myths about early childhood bilingualism. *Canadian Psychology/Psychologie Canadienne*, 56(1), 6.
- Gollan, T. H., & Acenas, L.-A. R. (2004). What is a TOT? Cognate and translation effects on tip-of-the-tongue states in Spanish-English and tagalog-English bilinguals. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 30(1), 246.
- Gollan, T. H., Fennema-Notestine, C., Montoya, R. I., & Jernigan, T. L. (2007). The bilingual effect on Boston Naming Test performance. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(2), 197-208.
- Gollan, T. H., Salmon, D. P., Montoya, R. I., & Galasko, D. R. (2011). Degree of bilingualism predicts age of diagnosis of Alzheimer's disease in low-education but not in highly educated Hispanics. *Neuropsychologia*, 49(14), 3826-3830.
- Grosjean, F. (2008). *Studying bilinguals*. Oxford University Press.
- Grosjean, F. (2009). What parents want to know about bilingualism. *The Bilingual Family Newsletter*, 26(4), 1-6.
- Grosjean, F. (2010). *Bilingual*. Harvard university press.
- Grosjean, F., & Byers-Heinlein, K. (2018). *The listening bilingual: Speech perception, comprehension, and bilingualism*. John Wiley & Sons.
- Grosjean, F., & Li, P. (2013). *The psycholinguistics of bilingualism*. John Wiley & Sons.
- Grundy, J. G., & Timmer, K. (2017). Bilingualism and working memory capacity: A comprehensive meta-analysis. *Second Language Research*, 33(3), 325-340.
- Hamers, J. F., & Blanc, M. (2000). *Bilinguality and bilingualism* (second ed.). Cambridge University Press.
- Hernandez, A. E., Dapretto, M., Mazziotta, J., & Bookheimer, S. (2001). Language switching and language representati-

- on in Spanish-English bilinguals: An fMRI study. *Neuroimage*, 14(2), 510-520.
- Hernandez, A. E., Martinez, A., & Kohnert, K. (2000). In search of the language switch: An fMRI study of picture naming in Spanish-English bilinguals. *Brain and language*, 73(3), 421-431.
- Hoff, E., & Core, C. (2015). What clinicians need to know about bilingual development. Seminars in speech and language,
- Hoffmann, C. (2014). *Introduction to bilingualism*. Routledge.
- Jasinska, K. K., & Petitto, L. A. (2013). How age of bilingual exposure can change the neural systems for language in the developing brain: A functional near infrared spectroscopy investigation of syntactic processing in monolingual and bilingual children. *Developmental cognitive neuroscience*, 6, 87-101.
- Johnston, M. V. (2009). Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. *Developmental disabilities research reviews*, 15(2), 94-101.
- Karakelle, Y. K., & Sema. (2023). Bilişsel Esneklik, İki Dillilik ve Üstbilişsel Kararlar Arasındaki Bağlantılar [Research Article]. 38. <https://doi.org/https://dergipark.org.tr/en/pub/iupcd/issue/41792/504711>
- Kim, K. H., Relkin, N. R., Lee, K.-M., & Hirsch, J. (1997). Distinct cortical areas associated with native and second languages. *Nature*, 388(6638), 171-174.
- Klein, D., Zatorre, R. J., Chen, J.-K., Milner, B., Crane, J., Belin, P., & Bouffard, M. (2006). Bilingual brain organization: A functional magnetic resonance adaptation study. *Neuroimage*, 31(1), 366-375.
- Klimova, B. (2018). Learning a Foreign Language: A Review on Recent Findings About Its Effect on the Enhancement of Cognitive Functions Among Healthy Older Individuals. *Front Hum Neurosci*, 12, 305. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00305>
- Kovács, Á. M., & Mehler, J. (2009). Cognitive gains in 7-month-old bilingual infants. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(16), 6556-6560.
- Krashen, S. D., Long, M. A., & Scarcella, R. C. (1979). Age, rate and eventual attainment in second language acquisition. *TESOL quarterly*, 573-582.
- Kroll, J. F., Dussias, P. E., Bogulski, C. A., & Kroff, J. R. V. (2012). Juggling two languages in one mind: What bilinguals tell us about language processing and its consequences for cognition. In *Psychology of learning and motivation* (Vol. 56, pp. 229-262). Elsevier.
- Kuhl, P. K. (2004). Early language acquisition: Cracking the speech code. *Nature reviews neuroscience*, 5(11), 831-843.
- Lecumberri, M. L. G., Cooke, M., & Cutler, A. (2010). Non-native speech perception in adverse conditions: A review. *Speech communication*, 52(11-12), 864-886.
- Lenneberg, E. H. (1967). The biological foundations of language. *Hospital Practice*, 2(12), 59-67.
- Mackey, W. F. (1962). The description of bilingualism. *Canadian Journal of Linguistics/Revue canadienne de linguistique*, 7(2), 51-85.
- Mårtensson, J., Eriksson, J., Bodammer, N. C., Lindgren, M., Johansson, M., Nyberg, L., & Lövdén, M. (2012). Growth of language-related brain areas after foreign language learning. *Neuroimage*, 63(1), 240-244. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.043>
- Mechelli, A., Crinion, J. T., Noppeney, U., O'Doherty, J., Ashburner, J., Frackowiak, R. S., & Price, C. J. (2004). Structural plasticity in the bilingual brain. *Nature*, 431(7010), 757-757.
- Meister, I. G., Wilson, S. M., Deblieck, C., Wu, A. D., & Iacoboni, M. (2007). The essential role of premotor cortex in speech perception. *Current Biology*, 17(19), 1692-1696.
- Mergen, F. (2011). Anadilden sonra öğrenilen dilde dilbilgisel işleme: Geç ikidilliliğin beyindilbilimi açısından değerlendirilmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 13(4), 25-32.
- Milroy, L., & Muysken, P. (1995). *One speaker, two languages: Cross-disciplinary perspectives on code-switching* (Vol. 10). Cambridge University Press.
- Mohanty, A. K. (1994). *Bilingualism in a multilingual society: Psycho-social and pedagogical implications*. Central Institute of Indian Languages.
- N Al-Amri, M. (2013). Effects of bilingualism on personality, cognitive and educational developments: A historical perspective. *American Academic & Scholarly Research Journal*, 5(1).
- Öğmen, K. (2021). Öğrencilerdeki İki Dillilik Olgusunun Fen Bilgisi Ders Başarısı ile İlişkisi Fen Bilimleri Enstitüsü].
- Özpolat, M. (2020). Erken çocukluk döneminde iki dilliliğin çocukların alıcı ve ifade edici dil gelişimine etkisinin incelenmesi İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Öztürk, V. Ö., & Seyfullah. (2023). ÇOCUK DİL GELİŞİMİNDE İKİ DİLLİLİK (ÇİNCE-TÜRKÇE ÖRNEKLEMİ) [PHILOLOGIA]. <https://dergipark.org.tr/en/pub/mecmua>. <https://doi.org/https://dergipark.org.tr/en/pub/mecmua/issue/44042/523575>
- Patterson, J. L. (2002). Relationships of expressive vocabulary to frequency of reading and television experience among bilingual toddlers. *Applied Psycholinguistics*, 23(4), 493-508.
- Peal, E., & Lambert, W. E. (1962). The relation of bilingualism to intelligence. *Psychological Monographs: general and applied*, 76(27), 1.
- Pearson, B. Z. (2007). Social factors in childhood bilingualism in the United States. *Applied Psycholinguistics*, 28(3), 399-410.
- Pons, F., Bosch, L., & Lewkowicz, D. J. (2015). Bilingualism modulates infants' selective attention to the mouth of a talking face. *Psychological science*, 26(4), 490-498.
- Price, C. J., Green, D. W., & Von Studnitz, R. (1999). A functional imaging study of translation and language switching. *Brain*, 122(12), 2221-2235.
- Ransdell, S., Barbier, M.-L., & Niit, T. (2006). Metacognitions about language skill and working memory among monolingual and bilingual college students: When does multilingualism matter? *International Journal of Bilingual Education and Bilingualism*, 9(6), 728-741.
- Ransdell, S. E., & Fischler, I. (1987). Memory in a monolingual mode: When are bilinguals at a disadvantage? *Journal of Memory and Language*, 26(4), 392-405.
- Ricketts, J., Nation, K., & Bishop, D. V. (2007). Vocabulary is important for some, but not all reading skills. *Scientific Studies of Reading*, 11(3), 235-257.
- Rinne, J. O., Tommola, J., Laine, M., Krause, B. J., Schmidt, D., Kaasinen, V., Teräs, M., Sipilä, H., & Sunnari, M. (2000). The translating brain: cerebral activation patterns during simultaneous interpreting. *Neuroscience letters*, 294(2), 85-88.
- Sabourin, L., & Vinerte, S. (2015). The bilingual advantage in the Stroop task: simultaneous vs. early bilinguals. *Bilingualism: Language and Cognition*, 18(2), 350-355.
- Schubotz, R. I., & von Cramon, D. (2003). Functional-anatomical concepts of human premotor cortex: evidence from fMRI and PET studies. *Neuroimage*, 20, S120.
- Schweizer, T. A., Ware, J., Fischer, C. E., Craik, F. I., & Bialystok, E. (2012). Bilingualism as a contributor to cognitive reserve: Evidence from brain atrophy in Alzheimer's disease. *cortex*, 48(8), 991-996.
- Seçer, İ. (2021). İki Dillilik ve Görev Değiştirme Becerileri: Deneysel Desen Araştırmaların İhtiyacı. *Türk Psikoloji Yazıları*, 24(48), 32-45.
- Simons, G. F., & Fennig, C. D. (2017). *Ethnologue: Languages of the World*, Dallas, Texas: SIL International. Online version: <http://www.ethnologue.com>.
- Siu, K. Y. (2023). The Effect of Working Memory on Bilingual Learning Ability. *Journal of Education, Humanities and Social Sciences*, 8, 2118-2123.

86. Skutnabb-Kangas, T. (1981). *Bilingualism or not: The education of minorities* (Vol. 7). Multilingual Matters.
- Soares, C., & Grosjean, F. (1984). Bilinguals in a monolingual and a bilingual speech mode: The effect on lexical access. *Memory & cognition*, 12, 380-386.
- Thorn, A. S., & Gathercole, S. E. (1999). Language-specific knowledge and short-term memory in bilingual and non-bilingual children. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology: Section A*, 52(2), 303-324.
- Türkoğlu, S., Çetin, F. H., Tanır, Y., & Karatoprak, S. (2019). Çalışma belleği ve nörogelişimsel hastalıklar. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 26(2), 52-62.
- Vaid, J., Hall, D., & Reynolds, A. (1991). Bilingualism, multiculturalism and second language learning.
- Valis, M., Slaninova, G., Prazak, P., Poulouva, P., Kacetyl, J., & Klimova, B. (2019). Impact of Learning a Foreign Language on the Enhancement of Cognitive Functions Among Healthy Older Population. *Journal of Psycholinguistic Research*, 48(6), 1311-1318. <https://doi.org/10.1007/s10936-019-09659-6>
- Vigneau, M., Beaucousin, V., Hervé, P.-Y., Jobard, G., Petit, L., Crivello, F., Mellet, E., Zago, L., Mazoyer, B., & Tzourio-Mazoyer, N. (2011). What is right-hemisphere contribution to phonological, lexico-semantic, and sentence processing?: Insights from a meta-analysis. *Neuroimage*, 54(1), 577-593.
- Wei, L. (2000). *The bilingualism reader* (Vol. 11). Routledge London.
- Wong, P. C., Perrachione, T. K., & Parrish, T. B. (2007). Neural characteristics of successful and less successful speech and word learning in adults. *Hum Brain Mapp*, 28(10), 995-1006. <https://doi.org/10.1002/hbm.20330>
- Wu, Y. J., & Thierry, G. (2010). Chinese-english bilinguals reading english hear chinese. *Journal of Neuroscience*, 30(22), 7646-7651.

## BÖLÜM 12

# BEYİN PLASTİSİTESİ VE ÇOCUK GELİŞİMİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ



Ayşe METE YEŞİL<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Beynin yapısında ve fonksiyonlarında yaşam boyu meydana gelebilecek değişiklikleri kapsayan bir şemsiye terim olan plastisite; bireyin çevreyle olan etkileşimi sonucunda meydana gelen değişiklikleri kapsar ve çevreye uyum sağlama becerisini gösterir. Bu yazıda plastisitenin çocuk gelişimi üzerindeki etkisini anlayabilmek için öncelikle plastisiteden ve temel mekanizmalarından bahsedilmesinin ardından gelişimin temel özellikleri ve riskli durumlarda plastisite gözden geçirilecek ve son olarak plastisite ve gelişimi desteklemenin yollarından bahsedilecektir.

### PLASTİSİTE VE TEMEL KAVRAMLAR

Plastisite terimi biçimlendirmek, şekil vermek anlamına gelen “plaistikos” teriminden köken almaktadır. Nöral plastisite ise merkezi sinir sisteminin değişimlere uyum sağlamak için biçim değiştirmesi demektir. Plastisite özelliği, santral sinir sisteminin iç ve dış uyarılara bağlı olarak yapısal veya işlevsel değişiklikler göstermesi veya yeni bağlantılar kurabilmesiyle sağlanır. Sinirbilimin öncülerinden olan Santiago Ramon y Cajal, nöronu tanımlamasının yanı sıra fikirleriyle plastisite kavramının gelişmesine temel oluşturmuş; William James plastisite kavramını beyne uyarlamış, Jerzy Konorski ise ‘nöral plastisite’ olarak tanımlandırmıştır (Anlar, 2021; Mateos-Aparicio & Rodríguez-

Moreno, 2019).

Beynin multiform hücrelerden oluşuyor olması, sinir hücrelerinin özelleşmiş yapısı ve beynin canlı yaşamındaki anahtar rolü göz önünde bulundurulduğunda; canlı türlerinin hayatta kalabilmesi, ortama uyum sağlayacak değişiklikler yapabilmesine yani plastisite becerisine bağlıdır (Gulyaeva, 2017).

Sinir hücreleri arasındaki bağlantıların sayısı ve yoğunluğu; sinir hücresi sayısı, destek hücresi sayısı, hücrelerin içinde ve çevresindeki moleküller plastisiteye eşlik eden aracı elemanlardır. Bu elemanların plastisitedeki görev alma şekilleri beynin gelişimine paralel olarak yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Plastisitenin derecesi ve yoğunluğu açısından en büyük belirleyici yaştır. Fetal dönemde oluşmaya başlayan sinaptik bağlantılar doğum sonrası ve ilk iki yılda özellikle görme, işitme ve serebral korteksin dille ilgili kısımlarında hızla artar. Bununla ilişkili olarak ilk bir yaşta kortikal ve subkortikal gri cevher hacmi çok büyük ölçüde artar. Kortikal kalınlaşma beynin arka bölgelerinden öne doğru gerçekleşir. Bu sıralamaya uygun olacak şekilde ilk önce motor, duyu, görme ve işitme işlevlerinden sorumlu bölgeler büyür. Korteks çevreden gelen uyarılara uygun algı ve davranışları üreten bağlantıları korurken, uyarılmayan bağlantıları ortadan kaldırır

<sup>1</sup> Uzm. Dr., T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Gelişimsel Pediatri Kliniği, draysemetyesil@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2985-6139

Tüm çocuklara güvenli-güvenilir, sağlık hizmetlerine ulaşabildiği, dengeli ve sağlıklı beslenebildiği, duyarlı bir bakım aldığı, sevildiği, öğrenme deneyimleri yaşayabildiği, zengin uyarınların olduğu ortamlar sağlanmasıyla plastisite mekanizmaları en iyi şekilde işleyecek ve gelişim potansiyellerini gerçekleştirme olanağı sağlanabilecektir. Beyin plastisitesi ve gelişimde risk kavramının iyi anlaşılacak hareket edilmesiyle riskli bebekler kendileri için altın değerinde olan kritik veya hassas dönemlerde olumlu plastisite meka-

nizmalarından en etkili şekilde faydalanma şansı elde edebileceklerdir.

Plastisite çocukların gelişimlerini desteklemeye ve riskli durumlarda erken müdahaleye aracılık etmesinin yanı sıra, beyin hasarı ve olumsuz çocukluk çağı deneyimi gibi yıkıcı etkisi olan olaylardan sonra bile çocuklar için gereksiz sınırlamaları kabul etmememiz gerektiğini göstermesi bakımından çocuk sağlığıyla ilgilenen herkes tarafından çok iyi benimsenmelidir.

## KAYNAKLAR

Akbaş, S. a. A., Ebru. (2022). Uyku ve Beyin Gelişimi. In K. B. Çarman (Ed.), *Gelişimsel Nöroloji*. Türkiye Klinikleri.

Anlar, B. (2018). *Riskli Bebeklerde Beyin Plastisitesi ve Değerlendirme Yöntemleri* International IVth Bobath / Neurodevelopmental Therapy Congress,

Anlar, B. (2021). Beyin Plastisitesi. In K. Yalaz (Ed.), *Temel Gelişimsel Çocuk Nörolojisi*. (pp. 15-21).

Başaran, D. C., Yıldırım, F., Ekenci, B. Y., Kılıç, S., & Ülgen, P. (2013). Nöroplastisite ve Güncel Yaklaşımlar. *Başkent üniversitesi*, 15.

Bayoğlu, B. (2022). Oyun ve beyin gelişimi. In K. B. Çarman (Ed.), *Gelişimsel Nöroloji*. (pp. 65-68). Türkiye Klinikleri.

Berk, L. E. (2010). *Development through the lifespan 5th edition*. Pearson.

Bliss, T. V., & Cooke, S. F. (2011). Long-term potentiation and long-term depression: a clinical perspective. *Clinics*, 66, 3-17.

Chorna, O., Filippa, M., De Almeida, J. S., Lordier, L., Monaci, M., Hüppi, P., Grandjean, D., & Guzzetta, A. (2019). Neuroprocessing mechanisms of music during fetal and neonatal development: a role in neuroplasticity and neurodevelopment. *Neural plasticity*, 2019.

Cicchetti, D. (2013). Annual research review: Resilient functioning in maltreated children—past, present, and future perspectives. *Journal of child psychology and psychiatry*, 54(4), 402-422.

Citri, A., & Malenka, R. C. (2008). Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 18-41.

Cooke, S. F., & Bliss, T. V. (2006). Plasticity in the human central nervous system. *Brain*, 129(7), 1659-1673.

Council, N. R. (2000). From neurons to neighborhoods: The science of early childhood development.

De Bellis, M. D., Spratt, E. G., & Hooper, S. R. (2011). Neurodevelopmental biology associated with childhood sexual abuse. *Journal of child sexual abuse*, 20(5), 548-587.

de Sousa Fernandes, M. S., Ordônio, T. F., Santos, G. C. J., Santos, L. E. R., Calzans, C. T., Gomes, D. A., & Santos, T. M. (2020). Effects of physical exercise on neuroplasticity and brain function: a systematic review in human and animal studies. *Neural plasticity*, 2020.

Dehorter, N., & Del Pino, I. (2020). Shifting developmental trajectories during critical periods of brain formation. *Frontiers in cellular neuroscience*, 283.

Dube, S. R., Anda, R. F., Felitti, V. J., Chapman, D. P., Williamson, D. F., & Giles, W. H. (2001). Childhood abuse, household dysfunction, and the risk of attempted suicide throughout the life span: findings from the Adverse Childhood Experiences Study. *Jama*, 286(24), 3089-3096.

Eshel, N., Daelmans, B., Mello, M. C. d., & Martines, J. (2006). Responsive parenting: interventions and outcomes. *Bulletin of the world health organization*, 84, 991-998.

Fields, R. D. (2015). A new mechanism of nervous system plasticity: activity-dependent myelination. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(12), 756-767.

Geschwind, N., & Galaburda, A. M. (1985). Cerebral lateralization: Biological mechanisms, associations, and pathology: I. A hypothesis and a program for research. *Archives of neurology*, 42(5), 428-459.

Gómez-Pinilla, F. (2008). Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nat Rev Neurosci*, 9(7), 568-578. <https://doi.org/10.1038/nrn2421>

Gulyaeva, N. (2017). Molecular mechanisms of neuroplasticity: an expanding universe. *Biochemistry (Moscow)*, 82, 237-242.

Hebb, D. O. (1949). *The organization of behavior: A neuropsychological theory*. Science editions.

Hillman, C. H., Pontifex, M. B., Raine, L. B., Castellì, D. M., Hall, E. E., & Kramer, A. F. (2009). The effect of acute treadmill walking on cognitive control and academic achievement in preadolescent children. *Neuroscience*, 159(3), 1044-1054.

Kleim, J. A., & Jones, T. A. (2008). Principles of experience-dependent neural plasticity: implications for rehabilitation after brain damage. *J Speech Lang Hear Res*, 51(1), S225-239. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2008\)018](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2008)018)

Luciana, M. (2003). Cognitive development in children born preterm: implications for theories of brain plasticity following early injury. *Development and psychopathology*, 15(4), 1017-1047.

Mateos-Aparicio, P., & Rodríguez-Moreno, A. (2019). The impact of studying brain plasticity. *Frontiers in cellular neuroscience*, 13, 66.

Ming, G.-l., & Song, H. (2011). Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron*, 70(4), 687-702.

Mirescu, C., Peters, J. D., Noiman, L., & Gould, E. (2006). Sleep deprivation inhibits adult neurogenesis in the hippocampus by elevating glucocorticoids. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(50), 19170-19175.

Mundkur, N. (2005). Neuroplasticity in children. *The Indian Journal of Pediatrics*, 72, 855-857.

Organization, W. H. (2007). *International Classification of Functioning, Disability, and Health: Children & Youth Version: ICF-CY*. World Health Organization.

Organization, W. H. (2018). Nurturing care for early childhood development: a framework for helping children survive and thrive to transform health and human potential.

Schlaug, G., Norton, A., Overy, K., & Winner, E. (2005). Effects of music training on the child's brain and cognitive

- development. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1060(1), 219-230.
- Şenbil, N. (2021). Beynin Yapısal ve Fonksiyonel Gelişimi. In K. Yalaz (Ed.), *Gelişimsel Çocuk Nörolojisi*. (pp. 23-33).
- Şencan Buse, Ö. E. (2022). Olumsuz Çocukluk Çağı Deneyimlerinin Nörogeleşim Üzerine Etkisi. In K. Yalaz (Ed.), *Gelişimsel Çocuk Nörolojisi*.
- Shonkoff, J. P., Garner, A. S., Child, C. o. P. A. o., Family Health, C. o. E. C., Adoption,, Dependent Care, Developmental, S. o., Pediatrics, B., Siegel, B. S., Dobbins, M. I., Earls, M. F., Garner, A. S., McGuinn, L., Pascoe, J., & Wood, D. L. (2012). The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress. *Pediatrics*, 129(1), e232-e246.
- Shonkoff, J. P., Phillips, D. A., & Council, N. R. (2000). Acquiring self-regulation. In *From neurons to neighborhoods: The science of early childhood development*. National Academies Press (US).
- T.C. Aile, Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı, Aile Temelli Ulusal Erken Müdahale Programı Çalıştay Raporu. 2020.
- Teicher, M. H., Andersen, S. L., Polcari, A., Anderson, C. M., Navalta, C. P., & Kim, D. M. (2003). The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, 27(1-2), 33-44.
- Todd, P. K., & Malter, J. S. (2002). Fragile X mental retardation protein in plasticity and disease. *Journal of neuroscience research*, 70(5), 623-630.
- Tunç, A. R. (2022). Gelişimsel motor sorunların erken tanısı ve erken müdahale. In K. B. Çarman (Ed.), *Gelişimsel Nöroloji* (pp. 58-64). Türkiye Klinikleri.
- Türk Neonatoloji Derneği. Yüksek Riskli Bebek İzlem Rehberi, 2014. In.
- Wang, Q., Zhang, H., Wee, C.-Y., Lee, A., Poh, J. S., Chong, Y.-S., Tan, K. H., Gluckman, P. D., Yap, F., Fortier, M. V., Rifkin-Graboi, A., & Qiu, A. (2019). Maternal sensitivity predicts anterior hippocampal functional networks in early childhood. *Brain Structure and Function*, 224(5), 1885-1895. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01882-0>

# BÖLÜM 13

## BEBEKLERDE UYARAN DESTEĞİNİN BEYİN GELİŞİMİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ



Hatice YALÇIN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Son yıllarda büyüme ve gelişme ile ilgili yapılan araştırmalar, beyin gelişimini yöneten süreçlere ve bu süreçlerin davranışa nasıl katkıda bulunduğuna dair bilgiler sağlamıştır. Beyin; yaşamsal tüm faaliyetleri yöneten vücudun en önemli organıdır. Ortalama 100 milyardan fazla sinir hücresi içeren beyin, “dinlenirken” bile vücut tarafından üretilen enerjinin %20’sini kullanır (Attwell, D. & Laughlin, 2001: 1133).

Beyin gelişimi ve beyin fonksiyonlarının doğum öncesi dönemden başlayarak nasıl oluştuğuna yönelik bilgiler, aynı zamanda insan davranışlarını da açıklamaktadır. Doğumdan 5 yaşına kadar, bir çocuğun beyni hayatın herhangi bir döneminde olduğundan daha fazla gelişir. Beyin gelişimi, bir çocuğun okulda ve hayatta öğrenme ve başarılı olma yeteneği üzerinde kalıcı bir etkiye sahiptir. Bir çocuğun yaşamının ilk birkaç yılındaki olumlu ya da olumsuz deneyimler, beyin gelişimini etkiler (Bick & Nelson, 2017).

Beynin farklı bölgeleri hareket, görme, konuşma ve duygu gibi farklı yeteneklerden sorumludur ve farklı oranlarda gelişir. Nöral bağlantılar arttıkça beyin gerçekleştirdiği fonksiyonlar daha da gelişir ve çocuğun daha karmaşık şekillerde hareket etmesini, konuşmasını ve düşünmesini sağlar (Jensen, Berens & Nelson, 2017).

İlk yıllar, bir çocuğun beyninin sağlıklı, yetenekli ve başarılı yetişkinler olması için ihtiyaç duyduğu bağ-

lantıları geliştirmesi için en iyi fırsattır (Vanderwert vd., 2016). Motivasyon, öz düzenleme, problem çözme ve iletişim gibi birçok önemli, üst düzey yetenek için gereken nöral bağlantılar bu ilk yıllarda ya kurulur ya da yeterince oluşmaz. Temel beyin bağlantılarının yaşamın ilerleyen dönemlerinde oluşması çok daha zordur (Lebel & Deoni, 2018). Doğumdan itibaren bebekler günlük yaşam sürecindeki hareketleri ve deneyimleriyle beyinde nöral bağlantıları geliştirirler. Ebeveynlerin ve bakıcıların olumlu yaklaşımları, bebeklerin dünyayla etkileşim kurmalarını sağlar ve bebekler duyularını kullanarak çevrelerini tanıyıp uyum sağlarlar (Uda vd., 2015).

Bebeklere yönelik tekrarlayan ve tutarlı sosyal uyarılar snaps hareketliliğini güçlendirir ve kalıcılar. Bebeklik dönemindeki yoğun beyin büyümesi ve snaptik ağ kurma kapasitesi dönemi, ömür boyu yalnızca bir kez olur. Bebeklerde beyin gelişimini teşvik etmek, bebeğin tüm yaşamındaki bilişsel, dil, sosyal, duygusal gelişim alanlarını etkiler (Uda vd., 2015; Walker vd., 2007).

Beyindeki sinaps ağı, ilk üç yıldaki hızlı beyin gelişiminden sonra neredeyse tamamlanır. Bu hızlı gelişim, bebeklerin öğrenme ihtiyaçları ve isteklerini oluşturur. Bir bebek hem fiziksel hem de sosyal-duygusal olmak üzere yaşına uygun ve ilgi çekici deneyimlere

<sup>1</sup> Doç. Dr., Muğla Deniz Evreni Çocuk Gelişim Merkezi, h.hatice@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-3557-8649

ışma sonunda; kız bebeklerin yüzleri erkek bebeklere göre daha uzun süre baktıkları, ancak diğer uyarıcılar için cinsiyet farkının bulunmadığı belirlenmiştir. Ayrıca konturu koyu belirlenmiş görsellere ve yüz ile ilgili görsellere daha uzun süre odaklandıkları saptanmıştır. Bu sonuçlar, sosyal etkileşim için olanakların sağlanmasının önemini ortaya koymakta ve sosyal ilgi verildiğinde cinsiyet farklılıklarının da olduğu konusunda bilgiler vermektedir.

Moon ve diğer araştırmacılar (2013), ölçü olarak bir emziği emme sayısını kullanarak yerli ve yerli olmayan ünlü seslerin yeni doğanlar için ne kadar tanıdık olduğunu ölçmüşlerdir. Sonuçlar, yeni doğanların (doğumdan 7-7,5 saat sonra) kendi dillerindeki ve anadili olmayan bir dildeki sesli harfleri ayırt edebildiğini göstermiştir. Bu durum, bir bebeğin anne karnında duyduğu sesin doğumdan sonra dinleme tercihlerini şekillendirdiğini düşündürür. Dolayısıyla farklı uyarıcıların sadece bebeklik döneminde değil aynı zamanda fetal hayatta da beyin gelişimini etkilediği sonucuna varılabilir.

Schneider ve diğer araştırmacılar (2022) beyin olgunlaşmasının bir belirteci olarak miyelinasyon ve bebeklerde sosyal beyin gelişimi konulu yaptıkları araştırmada 0-36 aylık bebekler üzerinde çalışmışlar-

dır (N=129). Bu çalışma, sosyal beyin bölgelerindeki miyelin değişikliklerini ve bunların ebeveyn tarafından derecelendirilen sosyal-duygusal gelişimdeki değişiklikleri ortaya koymaktadır. Sonuçlar, sosyal-duygusal gelişim puanlarıyla önemli ölçüde ilişkili olan, yaşamın ilk 3 yılında sosyal beyinde miyelinizasyonda keskin bir artışı ortaya koymaktadır. Bu bulgular, insan sosyal davranışının sinirsel temellerini tanımlayarak, ortaya çıkan sosyal beyin gelişimini detaylandırmaktadır.

Grossmann ve Johnson (2007) prenatal dönemden başlayarak bebeklik döneminde beyin önemli nörobiyolojik ve davranışsal öncüllerinin ortaya çıktığını, bunların daha sonraki çocukluk ve yetişkinlik yaşamında karmaşık sosyal ortamlarda ve ilişkilerde kritik öneme sahip olduğunu vurgulamaktadırlar. Bu çalışmada sosyal beyin nörobiyolojik ve davranışsal öncüllerinin, yaşamın ilk yılında bebeğin yüzleri, duyguları, biyolojik hareketi işleme ve ortak dikkat gösterme becerisiyle ortaya çıkmaya başladığı belirtilmektedir. Aynı zamanda bebeklerin yaklaşık 7 aylıkken yüzlerden, seslerden ve vücut ifadelerinden olumsuz ve olumlu duyguları algılama ve ayırt etme kapasitelerini geliştirdiğine yönelik örnek etkinlikler verilmektedir.

## KAYNAKLAR

- Anderson, A. L. & Thomason, M. E. (2013). Functional plasticity before the cradle: A review of neural functional imaging in the human fetus. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 37, 2220–2232
- Anusha, L. & Radhika, M. (2022). Effectiveness of tactile stimulation on neurobehavioral development and the physiological parameters among neonates in NICU. *International Journal of Health Sciences and Research*. 12(5), 90-107 <https://doi.org/10.52403/ijh-sr.20220512>
- Attwell, D. & Laughlin, S. (2001). An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 21, 1133–1145
- Baird, S., Ferreira, F. & Ozler, B. (2013). Woolcock, Relative effectiveness of conditional € and unconditional cash transfers for schooling outcomes in developing countries: A systematic review. *Campbell Syst. Rev.* 9, 1–12
- Barac, R., & Bialystok, E. (2012). Bilingual effects on cognitive and linguistic development: Role of language, cultural background. *Child Development*, 83(2), 413–422.
- Bick, J. & Nelson, C. A. (2017). Early experience and brain development. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, 8(1–2), e1387. <https://doi.org/10.1002/wcs.1387>
- Bhutta, Z.A., Das, J.K., Rizvi, A. et al. (2013). Evidence-based interventions for improvement of nutrition: what can be done and at what cost? *Lancet* 382, 452–77.
- Bick, J., Zeanah, C. H., Fox, N. A., & Nelson, C. A. (2018). Memory and executive functioning in 12-year-old children with a history of institutional rearing. *Child Development*, 89(2), 495–508. <https://doi.org/10.1111/cdev.12952>
- Boesveldt S. & Parma, V. (2021). The importance of the olfactory system in human well-being, through nutrition and social behavior. *Cell Tissue Res.* <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03367-7>
- Camarata, S., Miller, L.J. & Wallace, M.T. (2020). Evaluating sensory integration/sensory processing treatment: issues and analysis. *Front. Integr. Neurosci.* 14:556660. <https://doi.org/10.3389/fnint.2020.556660>
- Carter, J.A., Neville, B.G., Newton, C.R. (2003). Neuro-cognitive impairment following acquired nervous system infections in childhood: a systematic review. *Brain Res Brain Res Rev.* 43, 57–69.
- Clark-Gambelunghe, M. & Clark, D. (2015). Sensory development. *Pediatr Clin North A.* 62(2), 367–384. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.11.003>
- Conte, S., Richards, J. E., Guy, M. W., Zieber, N., Xie, W. & Roberts, J.E. (2020). Face-sensitive brain responses in the first year of life. *NeuroImage*, 211, 116602.
- Decasper, A. J. & Spence, M. J. (1986). Prenatal maternal speech influences newborns' perception of speech sounds. *Infant Behavior and Development* 9, 133–150



- Doria, V. et al. (2010). Emergence of resting state networks in the preterm human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107, 20015–20020
- Duncan, G., Ziol-Guest, K., Kalil, A. (2010). Early-childhood poverty and adult attainment, behavior, and health. *Child Dev*, 81, 306–325
- Enav, H., Backhed, F. & Ley, R.E. (2022). The developing infant gut microbiome: A strain-level view. *Cell Host Microbe*, 30, 627–638
- Fransson, P. et al. (2007). Resting-state networks in the infant brain. *Proc Natl Acad Sci*, 104, 15531–15536
- Gao, C., Conte, S., Richards, J.E. (2019). The neural sources of N170: Understanding timing of activation in face-selective areas. *Psychophysiology*, 56(6), e1336
- Gluckman, M. & Johnson, S. (2013). Attentional capture by social stimuli in young infant. *Sec. Developmental Psychology*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00527>
- Gray, P. (2009). Play as a foundation for hunter-gatherer social existence. *American Journal of Play*, 1, 476–522
- Grossmann, T., Missana, M. & Krol, K. (2018). The neuro-developmental precursors of altruistic behavior in infancy
- Hepper, P. G. (1998). Examination of fetal learning before and after birth. *The Irish Journal of Psychology* 12, 95–107
- Jensen, S. K. G., Berens, A. E., & Nelson, C. A. (2017). Effects of poverty on interacting biological systems underlying child development. *Lancet Child & Adolescent Health*, 1(3), 225–239 [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30024-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30024-X)
- Koster, E.P. (2002). The specific characteristics of the sense of smell. In D. Dubois, C. Rouby & B. Schaal (eds.): *Odor and Cognition*. Pp. 27–43. Cambridge University Press, Cambridge
- Lasky, R. & Williams, A. (2005). The development of the auditory system from conception to term. *Neo Reviews*, 6(3), e141
- Lebel, C., & Deoni, S. (2018). The development of brain white matter microstructure. *Neuroimage*, 182, 207–218. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.097>
- Lowenstein, E., Cui, K. & Hernandez-Miranda, R., (2022). Regulation of early cerebellar development. *The FEBS Journal*. <https://doi.org/10.1111/febs.16426>
- Lyall, A. E., Savadjiev, P., Shenton, M. E., & Kubicki, M. (2016). Insights into the brain: Neuroimaging of brain development and maturation. *Journal of Neuroimaging in Psychiatry & Neurology*, 1(1), 10–19. <https://doi.org/10.17756/jnnp.2016-003>
- Maguire, M. & Schneider, J. (2019). Socio-economic status related differences in resting state EEG activity correspond to differences in vocabulary and working memory in grade school. *Brain Cogn*, 137, 103619
- Mauer, D. M. (1999). Issues and applications of sensory integration theory and treatment with children with language disorders. *Lang. Speech Hear. Serv. Sch*, 30, 383–392.
- McDermott, C. L. et al. (2019). Longitudinally mapping childhood socioeconomic status associations with cortical and subcortical morphology. *J. Neurosci*, 39, 1365–1373
- McLaughlin, K. A., Sheridan, M. A., & Nelson, C. A. (2017). Neglect as a violation of species-expectant experience: Neurodevelopmental consequences. *Biological Psychiatry*, 82(7), 462–471. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.02.1096>
- Meltzoff, A. & Kuhl, P. (2016). Exploring the infant social brain: what's going on in there. *Zero to Three*, 36(3), 1–14 [https://ilabs.uw.edu/sites/default/files/16Meltzoff\\_Kuhl\\_Social%20Brain\\_ZTT.pdf](https://ilabs.uw.edu/sites/default/files/16Meltzoff_Kuhl_Social%20Brain_ZTT.pdf)
- Moon, C., Lagercrantz, H. & Kuhl, P. K. (2013). Language experienced in utero affects vowel perception after birth: a two-country study. *Acta Paediatr*, 102, 156–160
- Muhammad, F., Fan, B., Wang, R., Ren, J., Jia, S., Wang, L., Chen, Z., Liu, X.-A. (2022). The molecular gut-brain axis in early brain development. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 15389. <https://doi.org/10.3390/ijms232315389>
- Nketia, J. Amso, D. & Brito, N. (2021). Towards a more inclusive and equitable developmental cognitive neuroscience. *Dev. Cogn. Neurosci*, 52, 101014
- Noble, K. G. & Giebler, M. (2020). The neuroscience of socioeconomic inequality. *Curr. Opin. Behav. Sci.* 36, 23–28
- Olds, D. L., Kitzman, H. J., Cole, R. E., Hanks, C. A., Arcoleo, K. J., Anson, E. A., Luckey, D. W., Knudson, M. D. et al. (2010). Enduring effects of prenatal and infancy *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 164(5), 419–424. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2010.49>
- Owen, C.G., Whincup, P.H., Odoki, K., Gilg, J.A., Cook, D.G. (2002). Infant feeding and blood cholesterol: a study in adolescents and a systematic review. *Pediatrics* 110, 597–608
- Pae, H. K. (2020). Script effects as the hidden drive of the mind, cognition, and culture. *Literacy Studies*, 21, 135–147 [https://doi.org/10.1007/978-3-030-55152-0\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-55152-0_7)
- Pem, D. (2015). Factors affecting early childhood growth and development: golden 1000 days. *Journal of Advanced Practices in Nursing*, 1:101. <https://doi.org/10.4172/2573-0347.1000101>
- Repacholi, B., Meltzoff, A., Rowe, H., & Toub, T. (2014). Infant, control thyself: Infants' integration of multiple social cues to regulate their imitative behavior. *Cognitive Development*, 32, 46–57
- Risova, V. (2020). The pathway of lead through the mother's body to the child. *Interdiscip. Toxicol. Sep*; 12(1), 1–6
- Salkic, N., Ahmetovic, Z., Velic, S., & Krnojelac, L. (2022). Difficulties of the tactile sensory system sensory integration of children. *Technium Social Sciences Journal*, 27(1), 502–510 <https://doi.org/10.47577/tssj.v27i1.5497>
- Schneider, N., Greenstreet, E. & Deoni, S. (2022). Connecting inside out: Development of the social brain in infants and toddlers with a focus on myelination as a marker of brain maturation. *Child Development*, 359–371 <https://doi.org/10.1111/cdev.13649>
- Shonkoff, J.P. (2016). Capitalizing on Advances in Science to Reduce the Health Consequences of Early Childhood Adversity. *JAMA Pediatr*, 170(10), 1003–1007
- Socha-Banasiak, A., Pawłowska, M., Czkwianianc, E., Pierzynowska, K. (2021). From Intrauterine to extrauterine life—the role of endogenous and exogenous factors in the regulation of the intestinal microbiota community and gut maturation in early life. *Front. Nutr*, 8, 696966.
- Sögüt, İ. & Kanbak, G. (2016). Fetal alkol sendromunda oksidatif stres ve antioksidan mekanizma. *FNG & Bilim Tip Dergisi*, 2(2), 165–169 <https://doi.org/10.5606/fng.btd.2016.030>
- Stephen, J. M., Romero, L., Zhang, T. & Okada, Y. (2007). Auditory and somatosensory integration in infants. *International Congress Series* 1300, 107–110. <https://doi.org/10.1016/j.ics.2007.01.041>
- Taylor-Colls, S. & Pasco Fearon, R.M. (2015). The effects of parental behavior on infants' neural processing of emotion expressions. *Child Dev*, 86(3), 877–888.
- Troller-Renfree, S. V., Costanzo, M. A., Duncanson, G. J., Magnuson, K., Gennetian, L. & Yoshikawa, H. et al (2022). The impact of a poverty reduction intervention on infant brain activity. *PNAS* 119(5), 1–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.2115649119>
- Troller-Renfree, S. V. et al. (2020). Infants of mothers with higher physiological stress show alterations in brain function. *Dev. Sci*, 23, e12976
- Uda, S., Matsui, M., Tanaka, C., Miura, K., Kawana, I. & Noguchi, K. (2015). Normal development of human bra-

- in white matter from infancy to early adulthood: A diffusion tensor imaging study. *Journal of Developmental Neuroscience*, 37(2), 182-194. <https://doi.org/10.1159/000373885>
- Ullal-Gupta, S., Vanden, C. M., Tichko, P., Lahav, A. & Hannon, E. E. (2013). Linking prenatal experience to the emerging musical mind. *Front. Syst. Neurosci.* 7(1), 1-9
- Vanderwert, R. E., Zeanah, C. H.. (2016). Normalization of EEG activity among previously institutionalized children placed into foster care. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 17, 68-75. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2015.12.004>
- Yalcin, H. (2010). Çocuk Gelişimi. Ankara: Nobel Yayınları
- Walker, S.P., Wachs, T.D., Gardner, J.M., Lozoff, B. et al. (2007). Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet*. 369, 145-157
- Zimmermann, A., Monteiro, K., Atihe, C. & Zimmermann, S. (2019). Visual development in children aged 0 to 6 years. *Arq Bras Oftalmol.* <http://dx.doi.org/10.5935/0004-2749.20190034> A

# BÖLÜM 14

## ANNE - BEBEK ETKİLEŞİMİNİN BEYİN GELİŞİMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ



Şeyma KILINÇ<sup>1</sup>  
Elif Nursel ÖZMERT<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Erken gelişim sırasında anne - bebek etkileşiminin rolü, son yıllarda kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Yenidoğan beyninin, doğumda ve hatta öncesinde karşılıklı etkileşime açık olduğu bilinmektedir. Bir çocuğun hem doğum öncesi hem de doğum sonrası erken deneyimleri, bakım veren çevre içerisinde ve daha fazla nöral yeniden yapılanma için gerekli olan nöral farklılaşmaya katkıda bulunabilir. Bakımverenler, bebeklerin bilişsel, sosyal, davranışsal, duygusal ve fiziksel gelişimini destekler. Hassas ve duyarlı anne - babalık; bağlanma, bilişsel gelişim, sosyal beceriler ve duygu düzenleme dahil olmak üzere pek çok alanda olumlu sonuçları beraberinde getirir. Anne-bebek etkileşiminin kalitesinin çevredeki olumsuz faktörlerden önemli ölçüde etkilendiği bilinmektedir.

Bu yazıda, sosyal etkileşimdeki hangi davranışların beyin yapısı ve işlevlerindeki belirli değişikliklerle ilişkili olduğundan bahsedilerek bebeğin sosyal deneyimleri ile erken beyin gelişimi arasındaki bağlantılardan bahsedilmesi amaçlanmaktadır.

### ANNE – BEBEK ETKİLEŞİMİ VE BEYİN GELİŞİMİ

İnsanlarla etkileşim, doğum anından itibaren günlük yaşamın ayrılmaz bir parçasıdır. İnsan doğası gereği sosyal bir varlıktır. Bir dizi yatkınlıkla doğmanın

yanı sıra, bebeğin sosyal ve iletişimsel becerileri, diğer insanlarla, özellikle de bakım verenleriyle etkileşim bağlamında deneyimle gelişir (Ilyka et al., 2021).

Ebeveynlerin kişisel deneyimleri ve ruhsal durumları, kendi biyolojilerini ve çocukları hakkında düşünme, onlarla etkileşim kurma biçimlerini etkilemektedir. Bakımveren-çocuk ilişkileri, çocukların daha sonraki gelişimsel sonuçlarını belirlemede önemli bir rol oynamaktadır. Ruhsal hastalığı veya madde kullanım bozukluğu olan bir bakımverenle ebeveynlik deneyimi yaşayan çocuklar, genellikle katı veya duyursuz ebeveynlik, sosyal - ailevi stres faktörleri ve hatta istismar ve ihmal yaşamaktadır. Tüm bu risk faktörleri, çocuğu, gelişimsel gecikmeler, fiziksel sağlık sorunları, düşük eğitim ve mesleki başarı ve daha sonra suçluluk ve psikopatoloji dahil olmak üzere olumsuz sonuçlara yatkın hale getirir. Bu olumsuz sonuçlar, bakımverenleri ve bakımveren-çocuk ilişkilerini desteklemenin önemine işaret etmektedir. Çocuklar büyüyüp gelişir, kendileri de ebeveyn olurlar ve nesiller arası risk aktarımı devam eder. Nesiller boyunca risk aktarımı, güvenli, destekleyici bakımveren-çocuk ilişkileri geliştirilerek önlenabilir (Julian & Lumeng, 2022).

Yirminci yüzyılın başlarına kadar uzanan geniş bir literatür, türler arasında bakım vermedeki çeşit-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Van Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, Gelişimsel Pediatri Bölümü, drseymakilinc@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9788-062X

<sup>2</sup> Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Sosyal Pediatri BD., Gelişimsel Pediatri BD., nozmert@hacettepe.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-4911-9200

## KAYNAKLAR

- Ainsworth, M. D. S. (1969). Object relations, dependency, and attachment: A theoretical review of the infant-mother relationship. *Child development*, 40(3), 969-1025.
- Ainsworth, M. D. S., Blehar, M. C., Waters, E., & Wall, S. N. (2015). *Patterns of attachment: A psychological study of the strange situation*. Psychology press.
- Alcauter, S., Lin, W., Smith, J. K., Short, S. J., Goldman, B. D., Reznick, J. S., Gilmore, J. H., & Gao, W. (2014). Development of thalamocortical connectivity during infancy and its cognitive correlations. *Journal of Neuroscience*, 34(27), 9067-9075.
- Baumrind, D. (1967). Child care practices anteceding three patterns of preschool behavior. *Genetic psychology monographs*.
- Beeghly, M., Partridge, T., Tronick, E., Muzik, M., Rahimian Mashhadi, M., Boeve, J. L., & Irwin, J. L. (2017). ASSOCIATIONS BETWEEN EARLY MATERNAL DEPRESSIVE SYMPTOM TRAJECTORIES AND TODDLERS' FELT SECURITY AT 18 MONTHS: ARE BOYS AND GIRLS AT DIFFERENTIAL RISK? *Infant mental health journal*, 38(1), 53-67.
- Bernier, A., Dégeilh, F., Leblanc, É., Daneault, V., Bailey, H. N., & Beauchamp, M. H. (2019). Mother-infant interaction and child brain morphology: A multidimensional approach to maternal sensitivity. *Infancy*, 24(2), 120-138.
- Binda, V., Figueroa-Leigh, F., & Olhaberry, M. (2019). Antenatal and postnatal depressive symptoms: Association with quality of mother-infant interaction. *Infant Behavior and Development*, 57, 101386.
- Boere-Boonekamp, M. M., Groothuis-Oudshoorn, C. G., IJzerman, M. J., Hasnoot-Smallegange, R. M., & Reijneveld, S. A. (2017). Post-up study: postpartum depression screening in well-child care and maternal outcomes. *Pediatrics*, 140(4).
- Bowlby, J. (1973). Attachment and loss. Volume II. Separation, anxiety and anger. In *Attachment and loss. volume II. Separation, anxiety and anger* (pp. 429 p.-429 p.).
- Brisch, K. H., Bechinger, D., Betzler, S., Heinemann, H., Kachele, H., Pohlandt, F., Schmucker, G., & Buchheim, A. (2005). Attachment quality in very low-birthweight premature infants in relation to maternal attachment representations and neurological development. *Parenting: Science and Practice*, 5(4), 311-331.
- Brumariu, L. E. (2015). Parent-child attachment and emotion regulation. *New directions for child and adolescent development*, 2015(148), 31-45.
- Carson, C., Redshaw, M., Gray, R., & Quigley, M. A. (2015). Risk of psychological distress in parents of preterm children in the first year: evidence from the UK Millennium Cohort Study. *BMJ open*, 5(12), e007942.
- Cassidy, J., & Shaver, P. R. (2002). *Handbook of attachment: Theory, research, and clinical applications*. Rough Guides.
- Champagne, F. A. (2008). Epigenetic mechanisms and the transgenerational effects of maternal care. *Frontiers in neuroendocrinology*, 29(3), 386-397.
- Charpak, N., Tessier, R., Ruiz, J. G., Hernandez, J. T., Uriza, F., Villegas, J., Nadeau, L., Mercier, C., Maheu, F., & Marin, J. (2017). Twenty-year follow-up of kangaroo mother care versus traditional care. *Pediatrics*, 139(1).
- Cicchetti, D. (2016). Socioemotional, personality, and biological development: Illustrations from a multilevel developmental psychopathology perspective on child maltreatment. *Annual review of psychology*, 67, 187-211.
- Ciciolla, L., Crnic, K. A., & West, S. G. (2013). Determinants of change in maternal sensitivity: Contributions of context, temperament, and developmental risk. *Parenting*, 13(3), 178-195.
- Closa-Monasterolo, R., Gispert-Llaurado, M., Canals, J., Luque, V., Zaragoza-Jordana, M., Koletzko, B., Grote, V., Weber, M., Gruszfeld, D., & Szott, K. (2017). The effect of postpartum depression and current mental health problems of the mother on child behaviour at eight years. *Maternal and child health journal*, 21, 1563-1572.
- Copeland, A., Korja, R., Nolvi, S., Rajasilita, O., Pulli, E. P., Kumpulainen, V., Silver, E., Saukko, E., Hakanen, H., & Holmberg, E. (2022). Maternal sensitivity at the age of 8 months associates with local connectivity of the medial prefrontal cortex in children at 5 years of age. *Frontiers in Neuroscience*, 16.
- De Wolff, M. S., & Van IJzendoorn, M. H. (1997). Sensitivity and attachment: A meta-analysis on parental antecedents of infant attachment. *Child development*, 68(4), 571-591.
- Earls, M. F., Yogman, M. W., Mattson, G., Rafferty, J., Baum, R., Gambon, T., Lavin, A., Wissow, L., CHILD, C. O. P. A. O., & HEALTH, F. (2019). Incorporating recognition and management of perinatal depression into pediatric practice. *Pediatrics*, 143(1).
- Farber, M. J., Gee, D. G., & Hariri, A. R. (2022). Normative range parenting and the developing brain: A scoping review and recommendations for future research. *European Journal of Neuroscience*, 55(9-10), 2341-2358.
- Feldman, H. M., Blum, N. J., Elias, E. R., Jimenez, M., & Stancin, T. (2022). *Developmental-Behavioral Pediatrics E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Feldman, R. (2007). On the origins of background emotions: from affect synchrony to symbolic expression. *Emotion*, 7(3), 601.
- Feldman, R. (2017). The neurobiology of human attachments. *Trends in cognitive sciences*, 21(2), 80-99.
- Feldman, R., Magori-Cohen, R., Galili, G., Singer, M., & Louzoun, Y. (2011). Mother and infant coordinate heart rhythms through episodes of interaction synchrony. *Infant Behavior and Development*, 34(4), 569-577.
- Feldman, R., Rosenthal, Z., & Eidelman, A. I. (2014). Maternal-preterm skin-to-skin contact enhances child physiologic organization and cognitive control across the first 10 years of life. *Biological psychiatry*, 75(1), 56-64.
- Field, T. (2010). Postpartum depression effects on early interactions, parenting, and safety practices: a review. *Infant Behavior and Development*, 33(1), 1-6.
- Field, T. (2018). Postnatal anxiety prevalence, predictors and effects on development: A narrative review. *Infant Behavior and Development*, 51, 24-32.
- Geng, X., Li, G., Lu, Z., Gao, W., Wang, L., Shen, D., Zhu, H., & Gilmore, J. H. (2017). Structural and maturational covariance in early childhood brain development. *Cerebral Cortex*, 27(3), 1795-1807.
- Gilmore, J. H., Knickmeyer, R. C., & Gao, W. (2018). Imaging structural and functional brain development in early childhood. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(3), 123-137.
- Hofer, M. A. (1995). Hidden regulators. *Attachment theory: Social, developmental and clinical perspectives*, 203-230.
- Hofer, M. A., & Shair, H. (1982). Control of sleep-wake states in the infant rat by features of the mother-infant relationship. *Developmental Psychobiology: The Journal of the International Society for Developmental Psychobiology*, 15(3), 229-243.
- IJzendoorn, M. H. v., & Bakermans-Kranenburg, M. J. (2012). Integrating temperament and attachment: The differential susceptibility paradigm.
- Ilter Bahadur, E., Asena, M., Yavuz, Y., Karabulut, E., & Ozmert, E. N. (2021). The role of adverse childhood experience and social support type in postpartum depression in Turkey. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 47(12), 4289-4297.
- Ilyka, D., Johnson, M. H., & Lloyd-Fox, S. (2021). Infant social interactions and brain development: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 130, 448-469.
- Janak, P. H., & Tye, K. M. (2015). From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*, 517(7534), 284-292.

- Jeong, J., McCoy, D. C., Yousafzai, A. K., Salhi, C., & Fink, G. (2016). Paternal stimulation and early child development in low-and middle-income countries. *Pediatrics*, 138(4).
- Jover, M., Colomer, J., Carot, J. M., Larsson, C., Bobes, M. T., Ivorra, J. L., Martín-Brufau, R., & Sanjuan, J. (2014). Maternal Anxiety following Delivery, Early Infant Temperament and Mother's Confidence in Caregiving. *The Spanish journal of psychology*, 17, E95.
- Julian, M. M., & Lumeng, J. C. (2022). The Biopsychosocial Model: Understanding Multiple, Interactive Influences on Child Development and Behavior. *Developmental-Behavioral Pediatrics E-Book*, 11.
- Knickmeyer, R. C., Gouttard, S., Kang, C., Evans, D., Wilber, K., Smith, J. K., Hamer, R. M., Lin, W., Gerig, G., & Gilmore, J. H. (2008). A structural MRI study of human brain development from birth to 2 years. *Journal of Neuroscience*, 28(47), 12176-12182.
- Ko, J. Y., Rockhill, K. M., Tong, V. T., Morrow, B., & Farr, S. L. (2017). Trends in postpartum depressive symptoms—27 states, 2004, 2008, and 2012. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 66(6), 153.
- Lamere, K., & Golova, N. (2022). Screening for postpartum depression during infant well child visits: a retrospective chart review. *Clinical pediatrics*, 61(10), 699-706.
- Liu, Y., Kaaya, S., Chai, J., McCoy, D., Surkan, P., Black, M., Sutter-Dallay, A.-L., Verdoux, H., & Smith-Fawzi, M. (2017). Maternal depressive symptoms and early childhood cognitive development: a meta-analysis. *Psychological medicine*, 47(4), 680-689.
- Lupien, S. J., Parent, S., Evans, A. C., Tremblay, R. E., Zelazo, P. D., Corbo, V., Pruessner, J. C., & Séguin, J. R. (2011). Larger amygdala but no change in hippocampal volume in 10-year-old children exposed to maternal depressive symptomatology since birth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(34), 14324-14329.
- Lyons-Ruth, K., Pechtel, P., Yoon, S., Anderson, C., & Teicher, M. (2016). Disorganized attachment in infancy predicts greater amygdala volume in adulthood. *Behavioural brain research*, 308, 83-93.
- Main, M., & Solomon, J. (1990). Procedures for identifying infants as disorganized/disoriented during the Ainsworth Strange Situation. *Attachment in the preschool years: Theory, research, and intervention*, 1, 121-160.
- Mäntymaa, M., Puura, K., Luoma, I., Salmelin, R. K., & Tamminen, T. (2004). Early mother-infant interaction, parental mental health and symptoms of behavioral and emotional problems in toddlers. *Infant Behavior and Development*, 27(2), 134-149.
- Maselko, J., Hagaman, A. K., Bates, L. M., Bhalotra, S., Biroli, P., Gallis, J. A., O'Donnell, K., Sikander, S., Turner, E. L., & Rahman, A. (2019). Father involvement in the first year of life: Associations with maternal mental health and child development outcomes in rural Pakistan. *Social Science & Medicine*, 237, 112421.
- Meaney, M. J. (2010). Epigenetics and the biological definition of gene-environment interactions. *Child development*, 81(1), 41-79.
- Miguel, P. M., Pereira, L. O., Silveira, P. P., & Meaney, M. J. (2019). Early environmental influences on the development of children's brain structure and function. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 61(10), 1127-1133.
- Mills-Koonce, W. R., Garipey, J.-L., Proppe, C., Sutton, K., Calkins, S., Moore, G., & Cox, M. (2007). Infant and parent factors associated with early maternal sensitivity: A caregiver-attachment systems approach. *Infant Behavior and Development*, 30(1), 114-126.
- O'Connor, E. E., Langer, D. A., & Tompson, M. C. (2017). Maternal depression and youth internalizing and externalizing symptomatology: severity and chronicity of past maternal depression and current maternal depressive symptoms. *Journal of abnormal child psychology*, 45, 557-568.
- Okereafor, A., Allsop, J., Counsell, S. J., Fitzpatrick, J., Azzopardi, D., Rutherford, M. A., & Cowan, F. M. (2008). Patterns of brain injury in neonates exposed to perinatal sentinel events. *Pediatrics*, 121(5), 906-914.
- Perehudoff, B. E. (1987). *Parents' perceptions of environmental stressors in the special care nursery* University of British Columbia.
- Pooler, J., Perry, D. F., & Ghandour, R. M. (2013). Prevalence and risk factors for postpartum depressive symptoms among women enrolled in WIC. *Maternal and child health journal*, 17, 1969-1980.
- Roth, T. L., & David Sweatt, J. (2011). Annual research review: epigenetic mechanisms and environmental shaping of the brain during sensitive periods of development. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 52(4), 398-408.
- Rubin, R. D., Watson, P. D., Duff, M. C., & Cohen, N. J. (2014). The role of the hippocampus in flexible cognition and social behavior. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 742.
- Salter, A. M., & Wittig, B. (1969). Attachment and Exploratory Behaviour of One-year-olds in a Strange Situation. *Determinants of Infant Behaviour*. London: Methuen.
- Schanberg, S. M., Ingledue, V. F., Lee, J. Y., Hannun, Y. A., & Bartolome, J. V. (2003). PKCa mediates maternal touch regulation of growth-related gene expression in infant rats. *Neuropsychopharmacology*, 28(6), 1026-1030.
- Schmücker, G., Brisch, K. H., Köhntop, B., Betzler, S., Österle, M., Pohlandt, F., Pokorny, D., Laucht, M., Kächele, H., & Buchheim, A. (2005). The influence of prematurity, maternal anxiety, and infants' neurobiological risk on mother-infant interactions. *Infant Mental Health Journal: Official Publication of The World Association for Infant Mental Health*, 26(5), 423-441.
- Sethna, V., Pote, I., Wang, S., Gudbrandsen, M., Blasi, A., McCusker, C., Daly, E., Perry, E., Adams, K. P., & Kuklisova-Murgasova, M. (2017). Mother-infant interactions and regional brain volumes in infancy: an MRI study. *Brain Structure and Function*, 222, 2379-2388.
- Stein, A., Craske, M. G., Lehtonen, A., Harvey, A., Savage-McGlynn, E., Davies, B., Goodwin, J., Murray, L., Cortina-Borja, M., & Counsell, N. (2012). Maternal cognitions and mother-infant interaction in postnatal depression and generalized anxiety disorder. *Journal of abnormal psychology*, 121(4), 795.
- Stern Daniel, N. (1985). The interpersonal world of the infant: A view from psychoanalysis and developmental psychology. In: Routledge London, UK.
- Susman-Stillman, A., Kalkoske, M., Ege-land, B., & Waldman, I. (1996). Infant temperament and maternal sensitivity as predictors of attachment security. *Infant Behavior and Development*, 19(1), 33-47.
- Sümer, N., SAYIL, F. M., & Kazak Berument, S. (2016). Anne duyarlılığı ve çocuklarda bağlanma.
- Teh, A. L., Pan, H., Chen, L., Ong, M.-L., Dogra, S., Wong, J., MacIsaac, J. L., Mah, S. M., McEwen, L. M., & Saw, S.-M. (2014). The effect of genotype and in utero environment on interindividual variation in neonate DNA methylomes. *Genome research*, 24(7), 1064-1074.
- Tietz, A., Zietlow, A.-L., & Reck, C. (2014). Maternal bonding in mothers with postpartum anxiety disorder: the crucial role of subclinical depressive symptoms and maternal avoidance behaviour. *Archives of women's mental health*, 17, 433-442.
- Tottenham, N., & Sheridan, M. A. (2010). A review of adversity, the amygdala and the hippocampus: a consideration of developmental timing. *Frontiers in human neuroscience*, 68.

- Van den Dries, L., Juffer, F., Van IJzendoorn, M. H., & Bakermans-Kranenburg, M. J. (2009). Fostering security? A meta-analysis of attachment in adopted children. *Children and youth services review*, 31(3), 410-421.
- Vaughn, B. E., Bost, K. K., & van IJzendoorn, M. H. (2008). Attachment and temperament: Additive and interactive influences on behavior, affect, and cognition during infancy and childhood.
- Wen, D., Poh, J., Ni, S., Chong, Y., Chen, H., Kwek, K., Shek, L., Gluckman, P., Fortier, M., & Meaney, M. (2017). Influences of prenatal and postnatal maternal depression on amygdala volume and microstructure in young children. *Translational psychiatry*, 7(4), e1103-e1103.
- White-Traut, R. C., Rankin, K. M., Yoder, J., Zawacki, L., Campbell, S., Kavanaugh, K., Brandon, D., & Norr, K. F. (2018). Relationship between mother-infant mutual dyadic responsiveness and premature infant development as measured by the Bayley III at 6 weeks corrected age. *Early human development*, 121, 21-26.
- Yaari, M., Treyvaud, K., Lee, K. J., Doyle, L. W., & Anderson, P. J. (2019). Preterm birth and maternal mental health: longitudinal trajectories and predictors. *Journal of pediatric psychology*, 44(6), 736-747.
- Yoldaş, T. Ç., Çelik, H. T., Özdemir, G., Karakaya, J., & Özmert, E. (2020). Do early parental postnatal depression, attachment style and perceived social support affect neurodevelopmental outcomes of premature infants? *Infant Behavior and Development*, 59, 101444.
- Zengin Akkus, P., Bahtiyar Saygan, B., Ilter Bahadır, E., Ozdemir, G., Celik, H., & Ozmert, E. (2021). Longitudinal changes in attachment patterns of preterm infants born in a non-Western country. *Infant mental health journal*, 42(4), 517-528.
- Zheng, J., Anderson, K. L., Leal, S. L., Shestuyuk, A., Gulsen, G., Mnatsakanyan, L., Vadera, S., Hsu, F. P., Yassa, M. A., & Knight, R. T. (2017). Amygdala-hippocampal dynamics during salient information processing. *Nature communications*, 8(1), 14413.

# BÖLÜM 15

## TOKSİK STRESİN BEYİN GELİŞİMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ



*Dilşad Yıldız MİNİKSAR<sup>1</sup>*

### GİRİŞ

Toksik stres, uzun süren stresörlere maruziyet sonucu vücutta meydana gelen fizyolojik değişiklikler ve stres tepkisinin uzun ve aşırı aktivasyonudur. Vücutta strese bağlı olarak kan basıncı artışı, kalbin hızlı atması ve stres hormonlarında artış gibi fizyolojik değişiklikler meydana gelirken, bu stres kronik hale geldiğinde beyin yapısı bozulmaktadır. Özellikle çocukluk veya ergenlik döneminde yaşanan travmatik deneyimler toksik stres nedeni olabilmektedir. Aile üyelerinin boşanması, ölüm, suça sürüklenme, ihmal ve istismar, doğal afetler olumsuz çocukluk deneyimlerine örnek olarak verilebilir. Bu sebeplerin yol açtığı toksik stres uygun şekilde yönetilmezse çocuk için yaşam boyu sürebilecek kalıcı ve olumsuz izler bırakır. Beyin gelişimi anne karnında prenatal dönemden itibaren başlar, doğum sonrası devam eder. Bu nedenle çocuk ruh sağlığını korumak için prenatal dönemden yetişkinliğe kadar o dönemlerin gelişimsel özellikleri çocuk ruh sağlığı uzmanı tarafından dikkate alınıp detaylı bir şekilde değerlendirilmelidir. Çocuklardaki toksik stres erken ve uygun müdahale ile önlenabilmektedir. Bu konuda ebeveynlere rehberlik edilmeli, çocuk ruh sağlığı profesyonellerinin desteği alınarak hangi aşamaya nasıl müdahale edilmesi gerektiği farkındalığı oluşturulmalıdır. Yaşamın ilk yılları beyin gelişimi açısından çok önemli bir zaman dilimi olduğu için

erken çocukluk dönemindeki yapılan müdahaleler çocuğun yetişkinliğe kadar olan fiziksel, duygusal, sosyal ve bilişsel hayatını şekillendirecektir.

### Toksik stresin beyin gelişimi üzerindeki etkileri

Stres, kişinin hayatı boyunca karşılaştığı olumlu ya da olumsuz deneyimlere verdiği tepkidir. Stres yaratan ajanlara stresör denilmektedir. Stresörler fiziksel, duygusal ve çevresel olabilmektedir. Stresle karşılaşma durumlarında bireyde meydana gelen fizyolojik değişiklikler de stres yanıtı olarak tanımlanmaktadır (Selye, 1976). Özellikle korku, öfke gibi stres yaratan durumlarda, sempatik sinir sistemi aktive olmakta, kalp atışında hızlanma, kan basıncında yükselme ve kortizol gibi bazı hormon seviyelerinde artış meydana gelmektedir. Olumsuz çocukluk yaşantıları, travmaya maruz kalma durumlarında bu değişiklikler daha fazla karşımıza çıkmaktadır (Perkins, 2019).

Toksik stres ise, beyin ve vücudumuzdaki stres yanıt sistemlerinin aşırı ve uzun süreli aktivasyonudur. Boşanma, doğal afetler, sevdiğimiz birinin kaybı, fiziksel ve psikiyatrik hastalıklar, baş etme becerilerindeki yetersizlik ve eksiklikler, istismar ve ihmal, bakımverenin psikiyatrik hastalıkları, fakirlik toksik stres etyolojisinde rol oynamaktadır. Çocuklar ve ergenler için oldukça zararlı olan toksik stres, kişinin

<sup>1</sup> Doç. Dr., Ankara Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, r\_dilsad1984@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6389-4377

## KAYNAKLAR

- Admon, R., Lubin, G., Rosenblatt, J.D., Stern, O., Kahn, I., Assaf, M., Hendler, T. (2013). Imbalanced neural responsiveness to risk and reward indicates stress vulnerability in humans. *Cereb Cortex*, 23(1), 28-35.
- Admon, R., Lubin, G., Stern, O., Rosenberg, K., Sela, L., Ben-Ami, H., Hendler, T. (2009). Human vulnerability to stress depends on amygdala's predisposition and hippocampal plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(33), 14120-14125.
- Akdemir, N., Birol, L. (2004). *İç hastalıkları ve hemşirelik bakımı*. 2.basım, Ankara
- Alio, A. (2017). "Toxic Stress and Maternal and Infant Health: A Brief Overview and Trips for Community Health Workers".
- Andero, R., Heldt, S.A., Ye, K., Liu, X., Armario, A., Ressler, K.J. (2011). Effect of 7,8-dihydroxyflavone, a Small molecule TrkB agonist, on emotional learning. *Am J Psychiatry*, 168(2), 163-172.
- Ardahan, M. (2006). Sosyal destek ve hemşirelik. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, S. 9, s. 68-75.
- Balcıoğlu, İ., Savrun, M. (2001). Stres ve Hormonlar. *T Klin J Psychiatry*, 2, 3-50.
- Barutçugil, İ. (2006). *Manager's Management (in Turkish)*. Kariyer Yay., İstanbul, 244, 246.
- Bauer, C.L., Victorson, D., Rosenbloom, S., Barocas, J., Silver, R.K. (2010). Alleviating distress during antepartum hospitalization: A randomized controlled trial of music and recreation therapy. *J Womens Health*, S. 19, s. 523- 31.
- Baumeister, D., Akhtar, R., Ciufolini, S., Pariente, C.M., Mondelli, V., 2016. Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha. *Mol Psychiatry*, 21, 642-649.
- Beal, J. A. (2019). "Toxic Stress in Children". *MCN Am J Matern Child Nurs*, 44 (1), 53.
- Bentur, O.S., Sarig, G., Brenner, B., Jacob, G. (2018). Effects of acute stress on thrombosis. *Semin Thromb Hemost*, 44, 662-668.
- Bucci, M., Marques, S. S., Oh, D. and Harris, N. B. (2016). "Toxic Stress in Children and Adolescents". *Advances in Pediatrics*, 63 (1), 403-428.
- Clarke-Stewart, A., Parke, R.S. (2014) *Social Development* (2nd ed.). New Jersey, Wiley. Centers for Disease Control and Prevention. (2019). "Adverse Childhood Experiences (ACEs) Preventing Early Trauma to Improve Adult Health".
- Condon, E. M., Holland, M. L., Slade, A., Redeker, N. S., Mayes, L. C. and Sadler, L. S. (2019). "Associations Between Maternal Experiences of Discrimination and Biomarkers of Toxic Stress in School-Aged Children". *Maternal and Child Health Journal*, 23, 1147-1151.
- Copeland, W.E., Wolke, D., Lereya, S.T., Shanahan, L., Worthman, C., Costello, E.J., 2014. Childhood bullying involvement predicts low-grade systemic inflammation into adulthood. *Proc Natl Acad*, 111 (21) 7570-7575.
- Çakar, F., Şimşek, H., Sever, A. (2018). Gençlerde diyafragmatik solunum egzersizinin bazı mental ve fiziksel sağlık düzeylerine etkisi. *Türk Doğa ve Fen Dergisi*, S. 7, s. 42-47.
- Çavuşoğlu, H. (2019). *Çocuk Sağlığı Hemşireliği*. Ankara: Sistem Ofset Yayıncılık.
- Dahl, R.E., Lewin, D.S. (2002) Pathways to adolescent health: Sleep regulation and behavior. *J Adolesc Health*, 31, 175-184.
- Delisle, T.T., Werch, C.E., Wong, A.H., Bian, H., Weiler, R. (2010) Relationship between frequency and intensity of physical activity and health behaviors of adolescents. *J Sch Health*, 80, 134-140.
- Deppermann, S., Storchak, H., Fallgatter, A.J., Ehlis, A.C. (2014). Stress-Induced Neuroplasticity: (Mal) Adaptation to Adverse Life Events in Patients with PTSD-A Critical Overview. *Neuroscience*, 283, 166-177.
- Elman, I., Lowen, S., Frederick, B.B., Chi, W., Becerra, L., Pitman, R.K. (2009). Functional neuroimaging of reward circuitry responsivity to monetary gains and losses in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 66(12), 1083-1090.
- Entringer, S., De Punder, K., Overfeld, J., Karaboycheva, G., Dittrich, K., Buss, C., Winter, S.M., Binder, E.B., Heim, C., 2020. Immediate and longitudinal effects of maltreatment on systemic inflammation in young children. *Dev Psychopathol*, 32, 1725-1731.
- Finsterwald, C., Alberini, C.M. (2014). Stress and glucocorticoid receptor-dependent mechanisms in long-term memory: from adaptive responses to psychopathologies. *Neurobiol Learn Mem*, 112, 17-29.
- Forgeron, P.A., King, S., Stinson, J.N., McGrath, P.J., MacDonald, A.J., Chambers, C.T. (2010). Social functioning and peer relationships in children and adolescents with chronic pain: a systematic review. *Pain Res Manag*, 15, 27-41.
- Franke, H. A. (2014). "Toxic Stress: Effects, Prevention and Treatment". *Children*, 1 (3), 390-402.
- Gao, H., Xu, G., Gao, H., Dong, R., Fu, H., Wang, D., Zhang, H., Zhang, H. (2015) Effect of repeated kangaroo mother care on repeated procedural pain in preterm infants: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud*, 52, 1157-1165.
- Garner, A.S. (2013). "Home Visiting and the Biology of Toxic Stress: Opportunities to Address Early Childhood Adversity". *Pediatrics*, 132, 65-73.
- Geuze, E., van Wingen, G.A. van, M., A.R., Vermetten, E. Kavelaars, A., Fernández G, Heijnen C.J. (2012). Glucocorticoid receptor number predicts increase in amygdala activity after severe stress. *Psychoneuroendocrinology*, 37(11), 1837-1844.
- Gilbertson, M.W., Shenton, M.E., Ciszewski, A., Kasai, K., Lasko, N.B., Orr, S.P., Pitman, R.K. (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathological vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci*, 5(11), 1242-1247.
- Green, C.R., Corsi-Travali, S. (2013). Neumeister A. The Role of BDNF-TrkB Signaling in the Pathogenesis of PTSD. *J Depress Anxiety*, S4, 006.
- Groeneweg, F.L., Karst, H., de Kloet, E.R. (2011). Joe's M. Rapid nongenomic effects of corticosteroids and their role in the central stress response. *J Endocrinol*, 209(2), 153-167.
- Gunnar, M., Donzella, B. (2002) Social regulation of the cortisol levels in early human development. *Psychoneuroendocrinology*, 27, 199-220.
- Güçlü, N. (2001). Stres Yönetimi. *Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi*, S. 21, s. 91-109.
- Heard-Garris, N., Cale, M., Camaj, L., Hamati, M., and Dominguez, T. (2018). "Transmitting Trauma: A Systematic Review of Vicarious Racism and Child Health". *Soc Sci Med*, 199, 230-240.
- Hill, D.C., Moss, R.H., Sykes-Muskett, B., Conner, M., O'Connor, D.B. (2018). Stress and eating behaviors in children and adolescents: Systematic review and meta-analysis. *Appetite*, 123: 14-22.
- Hjern, A., Alfvén, G., Ostberg, V. (2008) School stressors, psychological complaints and psychosomatic pain. *Acta Paediatr*, 97, 112-117.
- Johnson, S. B, Riley, A. W, Granger, D. A. and Riis, J. (2013). "The Science of Early Life Toxic Stress for Pediatric Practice and Advocacy". *Pediatrics*, 131 (2), 319-327.
- Johnstone, M., Feeney, J.A. (2015) Individual differences in responses to workplace stress: the contribution of attachment theory. *J Appl Soc Psychol*, 45, 412-424.
- Kays, J.L., Hurley, R.A., Taber, K.H. (2012). The dynamic brain: neuroplasticity and mental health. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 24(2), 118-124.
- Kelly, M. M. and Li, K. (2018). "Poverty, Toxic Stress and Education in Children Born Preterm". *Nursing Research*, 68 (4), 275-284.
- McEwen, B.S. (2004). Structural plasticity of the adult brain: how animal models help us understand brain changes in depression and systemic disorders



- related to depression. *Dialogues Clin Neurosci*, 6(2), 119-133.
- McGann, J.P. (2015). Associative learning and sensory neuroplasticity: How does it happen and what is it good for? *Learning and Memory*, 22(11), 567-76.
- Miller-Lewis, L. R, Searle, A. K, Sawyer, M. G, Baghurst, P. A. and Hedley, D. (2013). "Resource Factors for Mental Health Resilience in Early Childhood: An Analysis with Multiple Methodologies". *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 7 (1), 6.
- Mitchell, C., Hobcraft, J., McLanahan, S.S., Siegel, S.R., Berg, A., Brooks-Gunn, J. (2014) Social disadvantage, genetic sensitivity, and children's telomere length. *Proc Natl Acad Sci USA*, 111, 5944-5949.
- Mounts, N.S. (2002) Parental management of adolescent peer relationships in context: the role of parenting style. *J Fam Psychol*, 16, 58-69.
- Özel, Y., Bay Karabulut, A. (2018). Günlük yaşam ve stres yönetimi. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, S. 1, s. 48-56.
- Painter, K., Scannapieco, M. (2013). Child Maltreatment: The Neurobiological Aspects of Posttraumatic Stress Disorder. *J Evid Based Soc Work*, 10(4), 276-284.
- Pascual-Leone, A., Amedi, A., Fregni, F., Merabet, L.B. (2005). The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci*, 28, 377-401.
- Perkins, A. (2019). "Toxic Stress in Children: Impact Over a Lifetime". *Nursing Made Incredibly Easy*, 17 (2), 42-49.
- Pitman, R.K., Rasmusson, A.M., Koenen, K.C., Shin, L.M., Orr, S.P., Gilbertson, M.W., Milad, M.R., Liberzon, I. (2012). Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Neurosci*, 13(11), 769-787.
- Public Health Institute. (2014). "Addressing the Health Consequences of Childhood Trauma". Erişim adresi: <https://www.phi.org/about/impacts/addressing-the-health-consequences-of-childhood-trauma/>. (Erişim tarihi: 17.4.2021).
- Russel, A.L., Tasker, J.G., Lucion, A.B., Fiedler, J., Munhoz, C.D., Wu, J.T., Deak, T. (2018). Factors promoting vulnerability to dysregulate distress reactivity and stress-related disease. *Journal of Neuro endocrinology*, Oct;30(10):e12641.
- Samara, M, Hammuda, S, Vostanis, P, El-Khodary, B. and Al-Dewik, N. (2020). "Children's Prolonged Exposure to the Toxic Stress of War Trauma in the Middle East". *BMJ*, 19, 371, m3155.
- Santrock, J.W. (2011). *Life-Span Development*, 13th edition. New York, McGraw Hill.
- Schulz-Heik, R.J., Schaer, M., Eliez, S., Hallmayer, J.F, Lin, X., Kaloupek, D.G., Woodward, S.H. (2011). Catechol-Omethyltransferase Val158Met polymorphism moderates anterior cingulate volume in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 70(11), 1091-1096.
- Selye, H. (1976). "Forty Years of Stress Research: Principal Remaining Problems and Misconceptions". *Can Med Assoc J*, 115 (1), 53-56.
- Sierra-Mercado, D., Padilla-Coreano, N., Quirk, G.J. (2011). Dissociable roles of prefrontal and infralimbic cortices, ventral hippocampus, and basolateral amygdala in the expression and extinction of conditioned fear. *Neuropsychopharmacology*, 36(2), 529-538.
- Shoemark, H., Harcourt, E., Arnup, S. J., and Hunt, R. W. (2016). "Characterising the Ambient Sound Environment for Infants in Intensive Care Wards". *Journal of Paediatrics Child Health*, 52 (4), 436-440. <https://doi.org/10.1111/jpc.13084>.
- Shore, Rima. (1997). *Rethinking the Brain: New Insights into Early Development*. New York: Families and Work Institute.
- Tate, E.B., Spruijt-Metz, D., Pickering, T.A., Pentz, M.A. (2015). Two facets of stress and indirect effects on child diet through emotion-driven eating. *Eat Behav*, 18, 84-90.
- States Department of Health and Human Services. (2013). "Child Maltreatment". Erişim adresi: <http://www.acf.hhs.gov/programs/cb/research-data-technology/statistics-research/child-maltreatment>. (Erişim tarihi: 18.04.2021).
- Wang, Z., Neylan, T.C., Mueller, S.G., Lenoci, M., Truran, D., Marmar, C.R., Weiner, M.W., Schuff, N. (2010). Magnetic resonance imaging of hippocampal subfields in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 67(3), 296-303.
- Weinstock, M. (2008) The long-term behavioral consequences of prenatal stress. *Neurosci Biobehav Rev*, 32:1073-1086.
- Woodward, S.H., Kaloupek, D.G., Streecher, C.C., Martinez, C., Schaer, M., Eliez, S. (2006). Decreased anterior cingulate volume in combat-related PTSD. *Biol Psychiatry*, 59(7), 582-587.

# BÖLÜM 16

## AYNA NÖRONLAR VE ÇOCUK GELİŞİMİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ



Ece Naz MERT KARAKAYA <sup>1</sup>  
Elif Nursel ÖZMERT <sup>2</sup>

### GİRİŞ

Ayna nöronlar hem kişi belirli bir motor eylemi gerçekleştirdiğinde, hem de başka bir kişi tarafından gerçekleştirilen aynı ya da benzer eylemi gözlemlediğinde aktivitelerini düzenleyen bir nöron sınıfıdır. İlk olarak makak maymunlarında ventral premotor alan olan F5'te bildirilmiştir ve sonraki bir yayında “ayna nöronlar” olarak isimlendirilmiştir (Di Pellegrino ve ark., 1992; Gallese ve ark., 1996). Başlangıçta hem maymunun aktif hareketleri sırasında, hem de maymunun deneyi yapan kişi tarafından yapılan anlamlı el hareketlerini gözlemlediğinde boşalan nöronlar olarak tanımlanmıştır (Gallese ve ark., 1996). Bu nedenle, ayna nöronların temel özellikleri, aktivitelerinin hem eylem yürütme hem de eylem gözlemi ile düzenlenmesi ve bu etkinliğinin bir noktaya kadar eylem özgüllüğü göstermesidir. Bu özellik, ayna nöronları, deşarj yürütme veya gözlemlerle ilişkili olan, ancak her ikisiyle birden olmayan diğer “motor” veya “duyusal” nöronlardan ayırmaktadır (Hamilton, 2013).

İnsan ayna nöronlarının araştırıldığı çalışmalarda, nörogörüntüleme (fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme) ve elektrofizyolojik yöntemler (elektroensefalografi, transkraniyal manyetik stimülasyon ve manyetoensefalografi) gibi noninvaziv tekniklerden yararlanılmaktadır. İnsanda ayna nöron aktivitesi, premotor korteks (inferior frontal girusun dorsal

alanları) ve inferior parietal lobülde tespit edilmiştir (Emre ve ark., 2021).

Ayna nöron sistemi, keşfedildiği dönemden beri hareketlerin tanınması ve anlamlandırılması, taklit edilmesi, empati, öğrenme, dil becerileri gibi birçok karmaşık fonksiyon ile ilişkilendirilmiştir. Bu ilişki, ayna nöron sistemi ile biliş ve eylem arasında köprü mekanizması olduğunu düşündürmektedir. Ayna nöron mekanizması çalışmaları, otizm gibi nörogelişimsel bozukluklarda yeni araştırma yollarının açılmasına yön vermiştir (Emre ve ark., 2021).

### SİNİR SİSTEMİNİN TEMEL YAPISI

Sinir sistemi anatomik olarak iki başlık altında incelenir: merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sistemi. Periferik sinir sistemi, duyuşal (afferent) ve motor (efferent) sinir olarak ikiye ayrılır. Motor sinir sistemi, somatik ve otonom sinir sistemi olarak iki bölüme ayrılır. Periferik sinir sistemi, kişi çevresel bir uyarana maruz kaldığında bunu algılar ve duyuşal sinirler aracılığıyla bu uyarıyı merkezi sinir sistemine iletir. Bunun sonucunda da duyuşal sinirler acı, terleme, koku vb. olarak anlamlandırılabilir (Guyton ve ark., 2007).

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Gelişimsel Pediatri BD., ecenazmertt@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1410-9501

<sup>2</sup> Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Gelişimsel Pediatri BD., nozmert@hacettepe.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-4911-9200

nöron sisteminin OSB ile ilişkisi ve işlevini artırmak konusunda ileride yapılacak daha fazla çalışma, OSB'li çocuklarda prognozu iyileştirebilir ve tanı ve tedavi netliğine katkıda bulunabilir.

## SONUÇ

İnsanlarda ayna nöronların özelliklerine sahip kortikal bir ağın varlığını gösteren çok sayıda kanıt mevcuttur. Nörogörüntüleme yöntemleri, ayna nöron özelliklerine sahip 2 ana ağın varlığını göstermiştir: parietal lob-premotor korteks- inferior frontal girusun kaudal kısmı (parietofrontal ayna sistemi) ve insula tarafından oluşturulmuş olan anterior frontal korteks (limbik ayna sistemi). Parietofrontal ayna sistemi istemli davranışın tanınmasında yer alırken, limbik ayna sistemi duygusal davranışın tanınmasında rol almaktadır (Cattaneo & Rizzolatti, 2009). İnsan ayna nöron sistemi, başkalarının eylemlerini ve bunların arkasındaki niyetlerini anlamakla ilgilidir ve

gözlemsel öğrenme mekanizmalarının temelini oluşturur (Cattaneo ve ark., 2009).

Ayna nöron sistemi işlev bozukluğu sendromlarının, sinir sisteminin nörogelişimsel bozukluklarında klinik olarak belirgin olması olasıdır. Yapılan çalışmalarda, otizm spektrum bozukluğunda ayna sistemi işlev bozukluğunun bir rolü olduğu varsayılmıştır (Oberman ve ark., 2007; Williams ve ark., 2001). Klinik olarak taklit, duygusal empati, ortak dikkat gibi otizm spektrum bozukluğuna özgü bazı işlevsel eksikliklerin ayna sisteminin işlevlerinde açık bir karşılığı vardır. Otizmde ayna sisteminin bir rolü olduğuna dair kanıtlar, çalışmalarda tekrar tekrar rapor edilmiştir (Cattaneo ve ark., 2007; Hadjikhani ve ark., 2006; Oberman ve ark., 2005).

Ayna nöron sisteminin OSB ile ilişkisi konusunda ileride yapılacak çalışmalar, OSB'li çocuklarda tanı ve tedavi netliğine katkıda bulunabilir ve prognozu iyileştirmek konusunda yön verebilir.

## KAYNAKLAR

- American Psychiatric Association, D., & Association, A. P. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (Vol. 5). American psychiatric association Washington, DC.
- Arbib, M. A. (2005). From monkey-like action recognition to human language: An evolutionary framework for neurolinguistics. *Behavioral and brain sciences*, 28(2), 105-124.
- Arbib, M. A. (2010). Mirror system activity for action and language is embedded in the integration of dorsal and ventral pathways. *Brain and language*, 112(1), 12-24.
- Arnstein, D., Cui, F., Keyers, C., Maurits, N. M., & Gazzola, V. (2011).  $\mu$ -suppression during action observation and execution correlates with bold in dorsal premotor, inferior parietal, and SI cortices. *Journal of Neuroscience*, 31(40), 14243-14249.
- Avikainen, S., Wohlschläger, A., Liuhanen, S., Hänninen, R., & Hari, R. (2003). Impaired mirror-image imitation in Asperger and high-functioning autistic subjects. *Current biology*, 13(4), 339-341.
- Buccino, G., Binkofski, F., Fink, G. R., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V., Seitz, R. J., Zilles, K., Rizzolatti, G., & Freund, H.-J. (2013). Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study. In *Social Neuroscience* (pp. 133-141). Psychology Press.
- Caggiano, V., Fogassi, L., Rizzolatti, G., Thier, P., & Casile, A. (2009). Mirror neurons differentially encode the peripersonal and extrapersonal space of monkeys. *science*, 324(5925), 403-406.
- Carlson, N. R. (2011). *Fizyolojik psikoloji davranışın nörolojik temelleri*. Nobel Akademik Yayıncılık.
- Carr, L., Iacoboni, M., Dubeau, M.-C., Mazziotta, J. C., & Lenzi, G. L. (2003). Neural mechanisms of empathy in humans: a relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(9), 5497-5502.
- Cattaneo, L., Fabbri-Destro, M., Boria, S., Pieraccini, C., Monti, A., Cossu, G., & Rizzolatti, G. (2007). Impairment of actions chains in autism and its possible role in intention understanding. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(45), 17825-17830.
- Cattaneo, L., & Rizzolatti, G. (2009). The mirror neuron system. *Archives of neurology*, 66(5), 557-560.
- Cochin, S., Barthelemy, C., Lejeune, B., Roux, S., & Martineau, J. (1998). Perception of motion and qEEG activity in human adults. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 107(4), 287-295.
- Corradini, A., & Antonietti, A. (2013). Mirror neurons and their function in cognitively understood empathy. *Consciousness and cognition*, 22(3), 1152-1161.
- Cuevas, K., Cannon, E. N., Yoo, K., & Fox, N. A. (2014). The infant EEG mu rhythm: methodological considerations and best practices. *Developmental Review*, 34(1), 26-43.
- Dapretto, M., Davies, M. S., Pfeifer, J. H., Scott, A. A., Sigman, M., Bookheimer, S. Y., & Iacoboni, M. (2006). Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nature neuroscience*, 9(1), 28-30.
- de Klerk, C. C., Lamy-Yang, I., & Southgate, V. (2019). The role of sensorimotor experience in the development of mimicry in infancy. *Developmental science*, 22(3), e12771.
- Demir, E. A., & Gergerlioğlu, H. S. (2012). Ayna Nöron Sistemine Genel Bakış. *Eur J Basic Med Sci*, 2(4), 122-126.
- Di Pellegrino, G., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (1992). Understanding motor events: a neurophysiological study. *Experimental brain research*, 91, 176-180.
- Dinstein, I., Thomas, C., Humphreys, K., Minshew, N., Behrmann, M., & Heeger, D. J. (2010). Normal movement selectivity in autism. *Neuron*, 66(3), 461-469.
- Emre, H., Cengiz, C., Kilic, F., & Yurdaoş, E. (2021). Ayna Nöron Sistemi ve Fonksiyonlarına Klinik Yaklaşım. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*, 84(3), 430-438.
- Enticott, P. G., Kennedy, H. A., Rinehart, N. J., Bradshaw, J. L., Tonge, B. J., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2013). Interpersonal motor resonance in autism spectrum disorder: evidence

- against a global "mirror system" deficit. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 218.
- Enticott, P. G., Kennedy, H. A., Rinehart, N. J., Tonge, B. J., Bradshaw, J. L., Taffe, J. R., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2012). Mirror neuron activity associated with social impairments but not age in autism spectrum disorder. *Biological psychiatry*, 71(5), 427-433.
- Fadiga, L., Fogassi, L., Pavesi, G., & Rizzolatti, G. (1995). Motor facilitation during action observation: a magnetic stimulation study. *Journal of neurophysiology*, 73(6), 2608-2611.
- Fan, Y. T., Decety, J., Yang, C. Y., Liu, J. L., & Cheng, Y. (2010). Unbroken mirror neurons in autism spectrum disorders. *Journal of child psychology and psychiatry*, 51(9), 981-988.
- Farina, E., Borgnis, F., & Pozzo, T. (2020). Mirror neurons and their relationship with neurodegenerative disorders. *Journal of neuroscience research*, 98(6), 1070-1094.
- Ferrari, P., Gerbella, M., Coudé, G., & Ruzzi, S. (2017). Two different mirror neuron networks: the sensorimotor (hand) and limbic (face) pathways. *Neuroscience*, 358, 300-315.
- Ferrari, P. F., Gallese, V., Rizzolatti, G., & Fogassi, L. (2003). Mirror neurons responding to the observation of ingestive and communicative mouth actions in the monkey ventral premotor cortex. *European journal of neuroscience*, 17(8), 1703-1714.
- Ferrari, P. F., Paukner, A., Ruggiero, A., Darcey, L., Unbehagen, S., & Suomi, S. J. (2009). Interindividual differences in neonatal imitation and the development of action chains in rhesus macaques. *Child development*, 80(4), 1057-1068.
- Ferrari, P. F., Tramacere, A., Simpson, E. A., & Iriki, A. (2013). Mirror neurons through the lens of epigenetics. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(9), 450-457.
- Fox, N. A., Bakermans-Kranenburg, M. J., Yoo, K. H., Bowman, L. C., Cannon, E. N., Vanderwert, R. E., Ferrari, P. F., & Van IJzendoorn, M. H. (2016). Assessing human mirror activity with EEG mu rhythm: A meta-analysis. *Psychological bulletin*, 142(3), 291.
- Gallese, V. (2007). Before and below 'theory of mind': embodied simulation and the neural correlates of social cognition. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 362(1480), 659-669.
- Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L., & Rizzolatti, G. (1996). Action recognition in the premotor cortex. *Brain*, 119(2), 593-609.
- Gastaut, H. J., & Bert, J. (1954). EEG changes during cinematographic presentation (Moving picture activation of the EEG). *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 6, 433-444.
- Gazzola, V., Aziz-Zadeh, L., & Keysers, C. (2006). Empathy and the somatotopic auditory mirror system in humans. *Current biology*, 16(18), 1824-1829.
- Hadjikhani, N., Joseph, R. M., Snyder, J., & Tager-Flusberg, H. (2006). Anatomical differences in the mirror neuron system and social cognition network in autism. *Cerebral cortex*, 16(9), 1276-1282.
- Hage, S. R. (2018). Auditory and audio-vocal responses of single neurons in the monkey ventral premotor cortex. *Hearing Research*, 366, 82-89.
- Hamilton, A. F. d. C. (2013). Reflecting on the mirror neuron system in autism: a systematic review of current theories. *Developmental cognitive neuroscience*, 3, 91-105.
- Hammock, E. A., & Levitt, P. (2006). The discipline of neurobehavioral development: the emerging interface of processes that build circuits and skills. *Human Development*, 49(5), 294-309.
- Heimann, M. (1989). Neonatal imitation, gaze aversion, and mother-infant interaction. *Infant Behavior and Development*, 12(4), 495-505.
- Heimann, M., Meltzoff, A., & Prinz, W. (2002). The imitative mind: Development, evolution, and brain bases.
- Heimann, M., Nelson, K. E., & Schaller, J. (1989). Neonatal imitation of tongue protrusion and mouth opening: Methodological aspects and evidence of early individual differences. *Scandinavian journal of psychology*, 30(2), 90-101.
- Herrington, J. D., Nymberg, C., & Schultz, R. T. (2011). Biological motion task performance predicts superior temporal sulcus activity. *Brain and cognition*, 77(3), 372-381.
- Kaburu, S. S., Paukner, A., Simpson, E. A., Suomi, S. J., & Ferrari, P. F. (2016). Neonatal imitation predicts infant rhesus macaque (*Macaca mulatta*) social and anxiety-related behaviours at one year. *Scientific Reports*, 6(1), 34997.
- Kaplan, J. T., & Iacoboni, M. (2006). Getting a grip on other minds: Mirror neurons, intention understanding, and cognitive empathy. *Social Neuroscience*, 1(3-4), 175-183.
- Karakaş, S., & Irkeç, C. (2008). *Kognitif nörobilimler*. MN Medikal & Nobel.
- Kessler, K., Biermann-Ruben, K., Jonas, M., Siebner, H. R., Bäumer, T., Münchau, A., & Schnitzler, A. (2006). Investigating the human mirror neuron system by means of cortical synchronization during the imitation of biological movements. *Neuroimage*, 33(1), 227-238.
- Keysers, C., Kohler, E., Umiltà, M. A., Nannetti, L., Fogassi, L., & Gallese, V. (2003). Audiovisual mirror neurons and action recognition. *Experimental brain research*, 153, 628-636.
- Kohler, E., Keysers, C., Umiltà, M. A., Fogassi, L., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (2002). Hearing sounds, understanding actions: action representation in mirror neurons. *science*, 297(5582), 846-848.
- Martineau, J., Cochin, S., Magne, R., & Barthelemy, C. (2008). Impaired cortical activation in autistic children: is the mirror neuron system involved? *International journal of psychophysiology*, 68(1), 35-40.
- Mehta, B., & Bhandari, B. (2016). The mirror neuron system: Basic concepts. *Int Physiol*, 4(2), 77-80.
- Minshew, N. J., & Williams, D. L. (2007). The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization. *Archives of neurology*, 64(7), 945-950.
- Montgomery, K. J., Isenberg, N., & Haxby, J. V. (2007). Communicative hand gestures and object-directed hand movements activated the mirror neuron system. *Social cognitive and affective neuroscience*, 2(2), 114-122.
- Oberman, L. M., Hubbard, E. M., McCleery, J. P., Altschuler, E. L., Ramachandran, V. S., & Pineda, J. A. (2005). EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *Cognitive brain research*, 24(2), 190-198.
- Oberman, L. M., & Ramachandran, V. S. (2007). The simulating social mind: the role of the mirror neuron system and simulation in the social and communicative deficits of autism spectrum disorders. *Psychological bulletin*, 133(2), 310.
- Özen, N. E., & Rezaiki, M. (2007). Prefrontal Korteks: bellek işlevi ve bunama ile ilişkisi.
- Parr, L. A., Waller, B. M., & Fugate, J. (2005). Emotional communication in primates: implications for neurobiology. *Current opinion in neurobiology*, 15(6), 716-720.
- Paukner, A., Ferrari, P. F., & Suomi, S. J. (2011). Delayed imitation of lip-smacking gestures by infant rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *PLoS one*, 6(12), e28848.
- Paukner, A., Simpson, E. A., Ferrari, P. F., Mrozek, T., & Suomi, S. J. (2014). Neonatal imitation predicts how infants engage with faces. *Developmental science*, 17(6), 833-840.
- Pelphrey, K., Adolphs, R., & Morris, J. P. (2004). Neuroanatomical substrates of social cognition dysfunction in autism. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 10(4), 259-271.
- Pfeifer, J. H., Iacoboni, M., Mazziotta, J. C., & Dapretto, M. (2008). Mirroring others' emotions relates to empathy and interpersonal competence in children. *Neuroimage*, 39(4), 2076-2085.
- Prinz, W. (1992). Why don't we perceive our brain states? *European Journal of Cognitive Psychology*, 4(1), 1-20.
- Rayson, H., Bonaiuto, J. J., Ferrari, P. F., & Murray, L. (2017). Early maternal mirroring predicts infant motor system activation during facial expres-

- sion observation. *Scientific Reports*, 7(1), 11738.
- Reeb-Sutherland, B. C., Levitt, P., & Fox, N. A. (2012). The predictive nature of individual differences in early associative learning and emerging social behavior. *PLoS one*, 7(1), e30511.
- Rizzolatti, G., & Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annu. Rev. Neurosci.*, 27, 169-192.
- Rizzolatti, G., & Fabbri-Destro, M. (2010). Mirror neurons: from discovery to autism. *Experimental brain research*, 200, 223-237.
- Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V., & Fogassi, L. (1996). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Cognitive brain research*, 3(2), 131-141.
- Rizzolatti, G., & Fogassi, L. (2014). The mirror mechanism: recent findings and perspectives. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1644), 20130420.
- Rizzolatti, G., & Sinigaglia, C. (2008). *Mirrors in the brain: How our minds share actions and emotions*. Oxford University Press, USA.
- Rogers, S. J., & Williams, J. H. (2006). *Imitation and the social mind: Autism and typical development*. Guilford Press.
- Rozzi, S., Ferrari, P. F., Bonini, L., Rizzolatti, G., & Fogassi, L. (2008). Functional organization of inferior parietal lobule convexity in the macaque monkey: electrophysiological characterization of motor, sensory and mirror responses and their correlation with cytoarchitectonic areas. *European journal of neuroscience*, 28(8), 1569-1588.
- Saby, J. N., Marshall, P. J., & Meltzoff, A. N. (2012). Neural correlates of being imitated: An EEG study in preverbal infants. *Social Neuroscience*, 7(6), 650-661.
- Simpson, E. A., Murray, L., Paukner, A., & Ferrari, P. F. (2014). The mirror neuron system as revealed through neonatal imitation: presence from birth, predictive power and evidence of plasticity. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1644), 20130289.
- Simpson, E. A., Paukner, A., Suomi, S. J., & Ferrari, P. F. (2015). Neonatal imitation and its sensorimotor mechanism.
- Slaughter, V. (2021). Do newborns have the ability to imitate? *Trends in Cognitive Sciences*, 25(5), 377-387.
- Suddendorf, T., Oostenbroek, J., Nielsen, M., & Slaughter, V. (2012). Is newborn imitation developmentally homologous to later social-cognitive developments. *Developmental Psychobiology*.
- Taner, D., Atasever, A., & Durgun, B. (2008). *Fonksiyonel nöroanatomi*. ODTÜ Geliştirme Vakfı.
- Todorova, G. K., Hatton, R. E. M., & Pollick, F. E. (2019). Biological motion perception in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Molecular Autism*, 10(1), 1-28.
- Umiltà, M. A., Kohler, E., Gallese, V., Fogassi, L., Fadiga, L., Keysers, C., & Rizzolatti, G. (2001). I know what you are doing: A neurophysiological study. *Neuron*, 31(1), 155-165.
- Williams, J. H., Whiten, A., Suddendorf, T., & Perrett, D. I. (2001). Imitation, mirror neurons and autism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 25(4), 287-295.

# BÖLÜM 17

## PREMATÜRE BEBEKLERDE BEYİN GELİŞİMİ VE OLASI GELİŞİMSEL RİSKLER



Nilgün ALTUNTAŞ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Gebeliğin 37. haftasından önce gerçekleşen doğumlar prematüre doğum, bu şekilde erken doğan bebekler prematüre veya preterm (PT) bebek olarak tanımlanmaktadır. Prematüre bebekler doğum haftalarına göre; **geç prematüre** (34<sup>0/7</sup>-36<sup>6/7</sup> hafta), **orta prematüre** (32<sup>0/7</sup>-33<sup>6/7</sup> hafta), **çok prematüre** (28<sup>0/7</sup>-31<sup>0/6</sup> hafta) ve **aşırı prematüre** (28 hafta altı), doğum ağırlıklarına (DA) göre; **çok düşük ağırlıklı** (ÇDDA;1500 gr altı), **aşırı düşük doğum ağırlıklı** (ADDA;1000g altı) ve **mikro prematüre** (800g altı) olarak sınıflandırılmaktadırlar. Prematüre doğum için risk faktörleri arasında annenin yaşınının 18 yaş altı ve 40 yaş üstünde olması, düşük sosyoekonomik durum ve düşük eğitim seviyesi, gebelik aralıklarının kısa olması (<2 yıl), gebelikte yetersiz kilo alımı ve geçiririlen enfeksiyonlar, rahimdeki anatomik problemler, plasenta problemleri, annenin kronik hastalıkları, çoğul gebelikler, sigara kullanımı, oligohidramniyoz, polihidroamniyoz, erken membran rüptürü (EMR) ve preeklampsi yer almaktadır. Prematüreliliğin önlenmesi için çok sektörlü çalışmalar devam etmekte ancak tüm bu çalışmalara rağmen tümüyle önlenememektedir ve global olarak doğumların %11'i prematüre doğum olarak gerçekleşmektedir. Her yıl yaklaşık 15 milyon bebeği etkileyen prematüre doğumlar küresel 5 yaş altı ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almakta, yaşayan

bebeklerde ise kısa ve uzun vadede önemli morbiditelere neden olmaktadır (Liu ve ark, 2016). Özellikle nörogelişimsel sonuçlar bebekler, ebeveynler ve bakıcılar için son derece önemlidir ve yaşam kalitesini büyük ölçüde etkilemektedir. Doğumdaki gebelik yaşı, gebelik yaşına göre büyüklük, beyin hasarı, büyüme, beslenme, neonatal morbiditeler, ebeveyn eğitimi ve sosyoekonomik düzey gibi birçok faktör prematüre bebeğin nörogelişimsel sonuçlarını etkilemektedir. Yenidoğan bakımındaki iyileşmeler ile şiddetli veya orta derecede nöromotor veya duyuşsal bozukluk olmaksızın hayatta kalma iyileşmiş olsa da nörogelişimsel bozukluk, prematüre bebeklerin %20-45'ini ve ADDA bebeklerin %50'ye yakınıni etkilemeye devam etmektedir (Moore ve ark, 2012). Hayatta kalan ADDA bebeklerin sayısı nedeniyle prematürüteye bağlı nörogelişimsel yetersizlik önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir. Bu nedenle, nörogelişimsel engelliliğin nasıl oluştuğunu belirlemeye ve optimal beyin gelişimini teşvik etmek için fırsatlar bulmaya acil bir ihtiyaç vardır.

### PRETERM DOĞUMUN NÖROLOJİK SONUÇLARI

Sağlıklı rahim içi ortam beyin gelişimi için en uygun yerdir. PT bebekler kritik beyin gelişiminin olduğu bir zamanda doğarlar. Gelişmiş manyetik rezonans

<sup>1</sup> Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Neonatoloji BD., nilgunaltuntas@hotmail.com, ORCID iD: 0000- 0002-0037-7145

sistemi ve HHA eksenini aracılığı ile dolaylı yoldan etkilerini gösterebilmektedirler. GK kullanımının uzun dönem sonuçlarına yönelik çalışmalara ve kar zarar oranlarının yeterince değerlendirilmesine hala ihtiyaç vardır.

İçeriği sayesinde anne sütü bilişsel fonksiyonları ve görmeyi iyileştirir, konak savunmasını artırır, sepsis ve nekrotizan enterokolit sıklığını azaltır, tam oral ve tam enteral beslenmeye geçişi hızlandırır, reflü ve beslenme intoleransını azaltır ve hastanede yatış süresini kısaltır. Bu nedenle prematüre bebekler için önerilen besindir. Hızlı büyüyen ve protein ve enerji ihtiyacı yüksek olan prematüre bebekler için anne sütü yeterli olamamakta bu nedenle güçlendirilmesi gerekmektedir. Güçlendirilmiş anne sütünün erken

dönem büyüme hızını artırdığı gösterilmiştir, ancak uzun dönemde nörogelişimi iyileştirdiği henüz randomize çalışmalarda kanıtlanamamıştır.

Özellikle 32 ve 36. haftalar arasında dile maruz kalmanın, 18. ayda IQ ve dil becerilerini iyileştirdiği saptanmıştır. Bu nedenle bebeklerin yoğun bakım sürecinde anneleri ile bir araya gelmeleri için fırsatlar yaratılması ve annenin bebeği ile konuşması için yönlendirilmesi bebeklerin dil ve bilişsel gelişimi için çok önemlidir.

Yenidoğan bakımındaki büyük ilerlemelere rağmen PT bebeklerimiz için hala alınacak çok yol bulunmaktadır. Çünkü amacımız sadece yaşatmak değil kaliteli yaşatmak olmalıdır.

## KAYNAKLAR

- Adams-Chapman, I., Heyne, R.J., De Mauro, S.B., Duncan, A.F., Hintz, S.R., Pappas, A., Vohr, B.R., McDonald, S.A., Das, A., Newman, J.E., Higgins, R.D. (2018). Neurodevelopmental impairment among extremely preterm infants in the neonatal research network. *Pediatrics*, 141(5), e20173091. Doi:10.1542/peds.2017-3091
- Aeby A., de Tiège, X., Creuzil, M., David P., Balériaux D., van Overmeire B., Metens T., Bogaert, P.V. (2013). Language development at 2 years is correlated to brain microstructure in the left superior temporal gyrus at term equivalent age: a diffusion tensor imaging study. *Neuroimage*, 78:145–51. Doi:10.1016/j.neuroimage.2013.03.076
- Akazawa, K., Chang, L., Yamakawa, R., Hayama, S., Buchthal, S., Alicata, D., Andres, T., Castillo D., Oishi, K., Skranes, J., Ernst, T., Oishi, K. (2016). Probabilistic maps of the white matter tracts with known associated functions on the neonatal brain atlas: application to evaluate longitudinal developmental trajectories in term-born and preterm-born infants. *Neuroimage*, 128:167–79. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.12.026
- Antonow-Schlorke, I., Helgert, A., Gey, C., Coksaygan, T., Schubert, H., Nathanielsz, P.W., Witte, O.W., Schwab, M. (2009). Adverse effects of antenatal glucocorticoids on cerebral myelination in sheep. *Obstet. Gynecol.*, 113(1), 142–151. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181924d3b>
- Back, S.A., & Miller, S.P. (2014). Brain injury in premature neonates: A primary cerebral dysmaturation disorder? *Ann. Neurol.*, 75, 469–486. DOI: 10.1002/ana.24132
- Baldoli, C., Scola, E., Della Rosa, P.A., Pontesilli, S., Longaretti, R., Poloniato, A., Scotti, R., Blasi, V., Cirillo, S., Iadanza, A., Rovelli, R., Barera, G., Scifo, P. (2015). Maturation of preterm newborn brains: a fMRI-DTI study of auditory processing of linguistic stimuli and white matter development. *Brain Struct Funct.*, 220(6):3733–51. DOI: 10.1007/s00429-014-0887-5
- Barde, L.H., Yeatman, J.D., Lee, E.S., Felman, H.M. (2012). Differences in neural activation between preterm and full term born adolescents on a sentence comprehension task: implications for educational accommodations. *Dev Cogn Neurosci.*, 2(1):114–28. doi: 10.1016/j.dcn.2011.10.002
- Beaino, G., Khoshnood B, Kaminski M, Pierrat V, Marret S, Matis J, Ledéser B, Thiriez G, Fresson J, Rozé JC, Zupan-Simunek V, Arnaud C, Burguet A, Larroque B, Bréart G, Ancel PY; EPIPAGE Study Group. (2010). Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-based cohort study. *Dev Med Child Neurol.*, 52(6):e119–25. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03612.x
- Beauport, L., Schneider, J., Faouzi, M., Hagmann, P., Huppi, P.S., Tolsa, J.F., Truttman, A.C., Fischer Fumeaux, C.J. (2017). Impact of early nutritional intake on preterm brain: A magnetic resonance imaging study. *J. Pediatr.*, 181, 29–36.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.073
- Beker, E., Opie, G., Noble E, Jiang Y, Bloomfield FH. (2017). Smell and taste to improve nutrition in very preterm infants: a randomized controlled pilot trial. *Neonatology*, 111(3):260–6. doi: 10.1159/000450883
- Belfort, M.B., & Ehrenkranz, R.A. (2017). Neurodevelopmental outcomes and nutritional strategies in very low birth weight infants. *Semin. Fetal Neonatal Med.*, 22(1), 42–48. doi: 10.1016/j.siny.2016.09.001
- Belfort, M.B., Rifas-Shiman, S.L., Sullivan, T., Collins, C.T., McPhee, A.J., Ryan, P., Kleinman, K.P., Gillman, M.W., Gibson, R.A., Makrides, M. (2011). Infant growth before and after term: Effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics*, 128(4), e899–e906. doi: 10.1542/peds.2011-0282
- Berrington, J.E., Stewart, C.J., Embleton, N.D., Cummings, S.P. (2013). Gut microbiota in preterm infants: Assessment and relevance to health and disease. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, 98(4), F286–F290. doi: 10.1136/archdischild-2012-302134
- Bjulan, K.J., Rimol, L.M., Løhaugen GCC., Skranes, J. (2014). Brain volumes and cognitive function in very-low-birth-weight (VLBW) young adults. *Eur J Paediatr Neurol.*, 18(5):578–90. This study is one of the few that performed neuroimaging in adults born prematurely. doi: 10.1016/j.ejpn.2014.04.004
- Blakstad EW, Strømmen K, Moltu SJ, Watam-Bell J, Nordheim T, Almaas AN, Grønn M, Rønnestad AE, Brække K, Iversen PO, von Hofsten C, Veierød MB, Westerberg AC, Drevon CA, Nakstad B. (2015). Improved Visual Perception in Very Low Birth Weight Infants on Enhanced Nutrient Supply. *Neonatology* 108(1):30-37. doi: 10.1159/000381660

- Braddick, O., Atkinson, J., Wattam-Bell J. (2011). VERP and brain imaging for identifying levels of visual dorsal and ventral stream function in typical and preterm infants. *Prog Brain Res.*,189:95–111. doi: 10.1016/B978-0-444-53884-0.00020-8.
- Brummelte, S., Grunau, R.E., Zaidman-Zait, A., Weinberg, J., Nordstokke, D., Cepeda, I.L. (2011). Cortisol levels in relation to maternal interaction and child internalizing behavior in preterm and full-term children at 18 months corrected age. *Dev Psychobiol.*,53(2):184–95. doi: 10.1002/dev.20511.
- Buitelaar, J.K., Huizink, A.C., Mulder, E.J., de Medina, P.G., Visser, G.H. (2003). Prenatal stress and cognitive development and temperament in infants. *Neurobiol. Aging*,24(1),53–60. doi:10.1016/S0197-4580(03)00050-2
- Caskey, M., Stephens, B., Tucker, R., Vohr, B. (2014). Adult talk in the NICU with preterm infants and developmental outcomes. *Pediatrics.*;133(3):e578–84. doi: 10.1542/peds.2013-0104.
- Chanet, V., Baud, O., Deffond, D., Romaszko, J.P., Beytout, J. (2005). Pseudotumor presentation of intracerebral tuberculomas. *South. Med. J.*,98(4),489–491. doi: 10.1097/01.SMJ.0000152544.47644.25.
- Cheong, J.L., Hunt, R.W., Anderson, P.J., Howard, K., Thompson, D.K., Wang, H.X., Bear, M.J., Inder, T.E., Doyle, L.W. (2008). Head growth in preterm infants: Correlation with magnetic resonance imaging and neurodevelopmental outcome. *Pediatrics*, 121(6), e1534–e1540. doi: 10.1542/peds.2007-2671.
- Claas, M.J., de Vries, L.S., Koopman, C., Uniken Venema, M.M., Eijsermans, M.J., Bruinse, H.W., Stuart, A.A. (2011). Postnatal growth of preterm born children  $\leq 750$ g at birth. *Early Hum. Dev.* 87(7):495–507. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.04.009
- Claud, E. C., Keegan, K. P., Brulc, J. M., Lu, L., Bartels, D., Glass, E., Chang EB, Meyer F, Antonopoulos DA. (2013). Bacterial community structure and functional contributions to emergence of health or necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Microbiome*, 1(1), 20. doi:10.1186/2049-2618-1-20
- Clouchoux, C., Guizard, N., Evans, A.C., du Plessis, A.J., Limperopoulos, C. (2012). Normative fetal brain growth by quantitative in vivo magnetic resonance imaging. *Am. J. Obs. Gynecol.*, 206(2),173.e1–8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.10.002.
- Cormack BE, Harding JE, Miller SP, Bloomfield FH. (2019). The Influence of Early Nutrition on Brain Growth and Neurodevelopment in Extremely Preterm Babies: A Narrative Review. *Nutrients*,11(9):2029. doi: 10.3390/nu11092029.
- Coviello, Keunen, K., Kersbergen, K.J., Groenendaal, F., Leemans, A., Peels, B., Is-gum, I., Viergever, M.A., de Vries, L.S., Buonocore, G., Carnielli VP, Benders MJNL. (2017). Effects of early nutrition and growth on brain volumes, white matter microstructure, and neurodevelopmental outcome in preterm newborns. *Pediatr. Res.*, 83(1-1), 102–110. doi: 10.1038/pr.2017.227.
- Dalziel, S.R., Walker, N.K., Parag, V., Mantell, C., Rea, H.H., Rodgers, A., Harding, J.E. (2005). Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*,365(9474), 1856–1862. doi:10.1016/S0140-6736(05)66617-2
- Davis, E.P., Glynn, L.M., Waffarn, F., Sandman, C.A. (2011). Prenatal maternal stress programs infant stress regulation. *J. Child Psychol. Psychiatry*,52(2),119–129. doi:10.1111/j.1469-7610.2010.02314.x
- Davis, E.P., Hankin, B.L., Glynn, L.M., Head, K., Kim, D.J., Sandman, C.A. (2020). Prenatal maternal stress, child cortical thickness, and adolescent depressive symptoms. *Child Dev.*,91(2), e432–e450. doi:10.1111/cdev.13252
- 3Davis, E.P., Sandman, C.A., Buss, C., Wing, D.A., Head, K. (2013). Fetal glucocorticoid exposure is associated with preadolescent brain development. *Biol. Psychiatry*,74(9), 647–655. doi:10.1016/j.biopsych.2013.03.009
- De Schuymer L, De Groot I, Beyers W, Striano T, Roeyers H. (2011). Preverbal skills as mediators for language outcome in preterm and full term children. *Early Hum Dev.*;87(4):265–72. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.01.029.
- Dit Trolli, S.E., Kermorvant-Duchemin, E., Huon, C., Bremond-Gignac, D., Lapillonne, A. (2012). Early lipid supply and neurological development at one year in very low birth weight (VLBW) preterm infants. *Early Hum. Dev.*, 88 ( 1), 25–29. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.12.024.
- Doyle, L.W., Cheong, J.L., Ehrenkranz, R.A., Halliday, H.L. (2017). Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.*,10(10), CD001146. doi:10.1002/14651858.CD001146.pub5
- Doyle, L.W., Ehrenkranz, R.A., Halliday, H.L. (2014). Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.*,(5), CD001145. doi:10.1002/14651858.CD001145.pub3
- Ehrenkranz, R.A., Dusick, A.M., Vohr, B.R., Wright, L.L., Wrage, L.A., Poole, W.K. (2006). Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, 117(4), 1253–1261. doi: 10.1542/peds.2005-1368.
- Fleming SA, Mudd AT, Hauser J, Yan J, Metairon S, Steiner P, Donovan SM, Dilger RN. (2020). Human and Bovine Milk Oligosaccharides Elicit Improved Recognition Memory Concurrent With Alterations in Regional Brain Volumes and Hippocampal mRNA Expression. *Front Neurosci* 14, 770. doi: 10.3389/fnins.2020.00770
- Gibertoni D, Corvaglia L, Vandini S, Rucci P, Savini S, Alessandrini R, Sansavini A, Fantini MP, Faldella G. (2015). Positive effect of human milk feeding during NICU hospitalization on 24 mo neurodevelopment of very low birth weight infants: an Italian cohort study. *PLoS One*, 10: e0116552 doi: 10.1371/journal.pone.0116552
- Gómez-González, B., & Escobar, A. (2010). Prenatal stress alters microglial development and distribution in postnatal rat brain. *Acta Neuropathol.*, 119(3), 303–315. doi:10.1007/s00401-009-0590-4
- Graham, E.M., Martin, R.H., Buckley, J.R., Zyblewski, S.C., Kavarana, M.N., Bradley, S.M., Alsoufi, B.; Mahle, W.T.; Hassid, M.; Atz, A.M. (2019). Corticosteroid therapy in neonates undergoing cardiopulmonary bypass: Randomized controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*,74(5),659–668. doi:10.1016/j.jacc.2019.05.060
- Grier, A., Qiu, X., Bandyopadhyay, S., Holden-Wiltse, J., Kessler, H. A., Gill, A. L., Hamilton B, Huyck H, Misra S, Mariani TJ, Ryan RM, Scholer L, Scheible KM, Lee YH, Caserta MT, Pryhuber GS, Gill SR. (2017). Impact of prematurity and nutrition on the developing gut microbiome and preterm infant growth. *Microbiome*, 5(1), 158. doi: 10.1186/s40168-017-0377-0
- Healy, E., Reichenberg, A., Nam, K.W., Allin, M.P.G., Walshe, M., Rifkin, L., Murray SR, Nosarti C. (2013). Preterm birth and adolescent social functioning—alterations in emotion-processing brain areas. *J Pediatr.*,163(6),1596– 604. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.08.011.
- Hirschberger, R.G., Kuban KCK, O’Shea TM, Joseph RM, Heeren T, Douglass LM, Stafstrom CE, Jara H, Frazier JA, Hirtz D, Rollins JV, Paneth N. (2018). Co-occurrence and severity of neurodevelopmental burden (cognitive impairment, cerebral palsy, autism spectrum disorder, and epilepsy) at age ten years in children born extremely preterm. *Pediatr Neurol.*;79,45–52. doi:10.1111/1469-7610.00166



- Isaacs, E.B., Gadian, D.G., Sabatini, S., Chong, W.K., Quinn, B.T., Fischl, B.R., Lucas, A. (2008). The effect of early human diet on caudate volumes and IQ. *Pediatr. Res.*, 63(3), 308–314. doi: 10.1203/PDR.0b013e318163a271.
- Isaacs, E.B., Morley, R., Lucas, A. (2009). Early diet and general cognitive outcome at adolescence in children born at or below 30 weeks gestation. *J. Pediatr.*, 155(2), 229–234. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.02.030.
- Jaekel, J., Baumann, N., Bartmann, P., Wolke, D. (2018). Mood and anxiety disorders in very preterm/very low-birth weight individuals from 6 to 26 years. *J Child Psychol Psychiatry*, 59(1), 88–95. doi: 10.1111/jcpp.12787.
- Jorgensen JM, Young R, Ashorn P, Ashorn U, Chaima D, Davis JCC, Goonatilleke E, Kumwenda C, Lebrilla CB, Malleta K, Prado EL, Sadalaki J, Totten SM, Wu LD, Zivkovic AM, Dewey KG. (2020). Associations of human milk oligosaccharides and bioactive proteins with infant growth and development among Malawian mother-infant dyads. *Am J Clin Nutr* 113(1):209-220. doi: 10.1093/ajcn/nqaa272
- Joseph, R.M., O’Shea, T.M., Allred, E.N., Heeren, T., Hirtz, D., Paneth, N., Leviton A, Kuban KC. (2017). Prevalence and associated features of autism spectrum disorder in extremely low gestational age newborns at age 10 years. *Autism Res.*, 10(2):224–32. doi: 10.1002/aur.1644.
- Kamino, D., Studholme, C., Liu, M., Chau, V., Miller, S.P., Synnes, A., Rogers, E.E., Barkovich, A.J., Ferriero, D.M., Brant, R., Tam EWY. (2018). Postnatal polyunsaturated fatty acids associated with larger preterm brain tissue volumes and better outcomes. *Pediatr. Res.*, 83(1-1), 93–101. doi: 10.1038/pr.2017.230.
- Kavsek, M., Bornstein, M.H. (2010). Visual habituation and dishabituation in preterm infants: a review and meta-analysis. *Res Dev Disabil.*, 31(5):951–75. doi: 10.1016/j.ridd.2010.04.016.
- Kim, J-W., Kim, Y.J., Chang, Y.P. (2013). Administration of dexamethasone to neonatal rats induces hypomyelination and changes in the morphology of oligodendrocyte precursors. *Comp. Med.*, 63(1), 48–54. PMID: 23561937
- Koo W, Tank S, Martin S, Shi R. (2014). Human milk and neurodevelopment in children with very low birth weight: a systematic review. *Nutr J*, 13. 94 doi: 10.1186/1475-2891-13-94
- Korpela, K., Blakstad, E. W., Moltu, S. J., Strommen, K., Nakstad, B., Ronnestad, A. E Brække K, Iversen PO, Drevon CA, de Vos W. (2018). Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates. *Scientific Reports*, 8(1), 2453. doi:10.1038/s41598-018-20827-x
- Kwon, S.H., Scheinost, D., Vohr, B., Lacadie, C., Schneider, K., Dai, F., Sze G, Constable RT, Ment LR. (2016). Functional magnetic resonance connectivity studies in infants born preterm: suggestions of proximate and long-lasting changes in language organization. *Dev Med Child Neurol.*, 58(4), 28–34. doi: 10.1111/dmcn.13043.
- Latal-Hajnal, B., von Siebenthal, K., Kovari, H., Bucher, H.U., Largo, R.H. (2003). Postnatal growth in VLBW infants: Significant association with neurodevelopmental outcome. *J. Pediatr.*, 143(2), 163–170. doi: 10.1067/S0022-3476(03)00243-9.
- Lautarescu, A., Pecheva, D., Nosarti, C., Nihouarn, J., Zhang, H., Victor, S., Craig, M., Edwards, A.D., Counsell, S.J. (2020). Maternal pre-natal stress is associated with altered uncinate fasciculus micro-structure in premature neonates. *Biol. Psychiatry*, 87(6), 559–569. doi: 10.1016/j.biopsych.2019.08.010.
- Leenders, E., de Waard, M., van Goudoever, J.B. (2018). Low- versus high-dose and early versus late parenteral amino-acid administration in very-low-birth-weight infants: A systematic review and meta-analysis. *Neonatology*, 113(3), 187–205. doi: 10.1159/000481192.
- LeWinn, K.Z.; Stroud, L.R.; Molnar, B.E.; Ware, J.H.; Koenen, K.C.; Buka, S.L. (2009). Elevated maternal cortisol levels during pregnancy are associated with reduced childhood IQ. *Int. J. Epidemiol.*, 38(6), 1700–1710. doi:10.1093/ije/dyp200
- Limperopoulos, C., Bassan, H., Gauvreau, K., Robertson, R.L., Jr., Sullivan, N.R., Benson, C.B., Avery, L., Stewart, J., Soul, J.S., Ringer, S.A., Volpe JJ, duPlessis AJ. (2007). Does cerebellar injury in premature infants contribute to the high prevalence of long-term cognitive, learning, and behavioral disability in survivors? *Pediatrics*, 120(3), 584–593. doi: 10.1542/peds.2007-1041.
- Lind, A., Parkkola, R., Lehtonen, L., Munkk, P., Maunu, J., Lapinleimu, H., Haataja, L., PIPARI Study Group. (2011). Associations between regional brain volumes at term-equivalent age and development at 2 years of age in preterm children. *Pediatr. Radiol.*, 41(8), 953–961. doi: 10.1007/s00247-011-2071-x.
- Lipton, J.O., & Sahin, M. (2014). The neurology of mTOR. *Neuron*, 84(2), 275–291. doi: 10.1016/j.neuron.2014.09.034.
- Liu, L., Oza, S., Hogan, D., Chu, Y., Perin, J., Zhu, J., Lawn JE, Cousens S, Mathers C, Black RE. (2016). Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet.*; 388(10063):3027–35. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8.
- Malikiwi, A.I., Lee, Y.M., Davies-Tuck, M., Wong, F.Y. (2019). Postnatal nutritional deficit is an independent predictor of bronchopulmonary dysplasia among extremely premature infants born at or less than 28 weeks gestation. *Early Hum. Dev.*, 131, 29–35. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2019.02.005.
- Manuela Z, Julien P, Elodie B, Olivier B, Jérôme M. (2021). Glucocorticosteroids Effects on Brain Development in the Preterm Infant: A Role for Microglia? *Curr Neuropharmacol.*, 19(12):2188-2204. doi:10.2174/1570159X19666210517112913.
- Marecková, K., Klasnja, A., Bencurova, P., Andryšková, L., Brázdil, M., Paus, T. (2019). Prenatal stress, mood, and gray matter volume in young adulthood. *Cereb. Cortex*, 29(3), 1244–1250. doi:10.1093/cercor/bhy030
- McMahon, E., Wintermark, P., Lahav, A. (2012). Auditory brain development in premature infants: the importance of early experience. *Ann N Y Acad Sci.*, 1252:17–24. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06445.x.
- Meldrum, S.J., Strunk T, Currie A, Prescott SL, Simmer K, Whitehouse AJ. (2013). Autism spectrum disorder in children born preterm: role of exposure to perinatal inflammation. *Front Neurosci.*, 7, 123. doi: 10.3389/fnins.2013.00123.
- Moore, T, Hennessy, E.M., Myles, J., Johnson, S.J., Draper, E.S., Costeloe, K.L., Marlow, N. (2012). Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: The EPICure studies. *BMJ*, 345, e7961. doi: 10.1136/bmj.e7961.
68. Murphy, B.P., Inder, T.E., Huppi, P.S., Warfield, S., Zientara, G.P., Kikinis, R., Jolesz, F.A., Volpe, J.J. (2001). Impaired cerebral cortical gray matter growth after treatment with dexamethasone for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics*, 107(2), 217–221. doi:10.1542/peds.107.2.217 PMID: 11158449
- Murphy, K.E., Willan, A.R., Hannah, M.E., Ohlsson, A., Kelly, E.N., Matthews, S.G., Saigal, S., Asztalos, E., Ross, S., Delisle, M.F., Amankwah, K., Guselle, P., Gafni, A., Lee, S.K., Armson, B.A. (2012). Effect of antenatal corticosteroids on fetal growth and gestational age at birth. *Obstet. Gynecol.*, 119(5), 917–923. doi:10.1097/AOG.0b013e31825189dc
- Nagy, Z., Ashburner, J., Andersson, J., Jbabdi, S., Draganski, B., Skare, S., Böhm, B., Smedler, A.C., Forssberg, H., Lagercrantz, H. (2009). Structural

- correlates of preterm birth in the adolescent brain. *Pediatrics*, 124(5), e964–e972. doi: 10.1542/peds.2008-3801.
- Nolan LS, Rimer JM, Good M. (2020). The Role of Human Milk Oligosaccharides and Probiotics on the Neonatal Microbiome and Risk of Necrotizing Enterocolitis: A Narrative Review. *Nutrients* 12(10) doi: 10.3390/nu12103052
- Nosarti, C., Nam, KW., Walshe, M., Murray, RM., Cuddy, M., Rifkin, L., Allin MP. (2014). Preterm birth and structural brain alterations in early adulthood. *Neuroimage Clin.*,6,180–91. doi: 10.1016/j.nicl.2014.08.005.
- Ong,K.K.,Kennedy,K.,Castaneda,Gutierrez,E.,Forsyth,S.,Godfrey,K.M.,Koletzko,B.,Latulippe,M.E., Ozanne, S.E., Rueda, R., Schoemaker, M.H., van der Beek EM, van Buuren S, Fewtrell M. (2015). Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: A systematic review. *Acta Paediatr.* 104(10), 974–986. doi: 10.1111/apa.13128.
- Papini, C., White, TP., Montagna, A., Brittain, PJ., Froudust-Walsh, S., Kroll, J., Karolis V, Simonelli A, Williams SC, Murray RM, Nosarti C. (2016). Altered resting-state functional connectivity in emotion-processing brain regions in adults who were born very preterm. *Psychol Med.*,46(14):3025–39. doi: 10.1017/S0033291716001604.
- Pfister,K.M.,Gray,H.L.,Miller,N.C.,Demerath,E.W.,Georgieff,M.K.,Ramel,S.E. (2013). Exploratory study of the relationship of fat free mass to speed of brain processing in preterm infants. *Pediatr. Res.*, 74(5), 576–583. doi: 10.1038/pr.2013.138.
- Ranger, M., Chau, CMY., Garg, A., Woodward, TS., Beg, ME., Bjornson, B., Poskitt K, Fitzpatrick K, Synnes AR, Miller SP, Grunau RE. (2013). Neonatal pain-related stress predicts cortical thickness at age 7 years in children born very preterm. *PLoS One.*,8(10):e76702. doi: 10.1371/journal.pone.0076702.
- Sammallahti, S., Heinonen, K., Andersson, S., Lahti, M., Pirkola, S., Lahti, J., Pesonen, A.K., Lano, A., Wolke, D., Eriksson, J.G., Kajantie E, Raikkonen K. (2017). Growth after late-preterm birth and adult cognitive, academic, and mental health outcomes. *Pediatr. Res.*, 81(5), 767–774. doi: 10.1038/pr.2016.276.
- Sansavini, A., Guarini A., Justice, LM., Savini, S., Broccoli, S., Alessandroni, R., Faldella G. (2010). Does preterm birth increase a child's risk for language impairment? *Early Hum Dev.*,86(12):765–72. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.08.014.
- Schieve, L.A., Baio, J., Rice, CE., Durkin, M., Kirby, RS., Drews-Botsch, C., Miller LA, Nicholas JS, Cunniff CM. (2010). Risk for cognitive deficit in a population-based sample of U.S. children with autism spectrum disorders: variation by perinatal health factors. *Disabil Health J.*,3(3):202–12. doi: 10.1016/j.dhjo.2009.12.001.
- Schneider, J., Fischer Fumeaux, C.J., Duerden, E.G., Guo, T., Foong, J., Graz, M.B., Hagmann, P., Chakravarty, M.M., Huppi, P.S., Beauport, L., Truttmann AC, Miller SP. (2018). Nutrient intake in the first two weeks of life and brain growth in preterm neonates. *Pediatrics*, 141(3):e20172169.
- Senterre, T., & Rigo, J. (2012). Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants. *Acta Paediatr.*, 101(2), e64–e70. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02443.x.
- Shim, S.Y., Ahn, H.M., Cho, S.J., Park, E.A. (2014). Early aggressive nutrition enhances language development in very low-birthweight infants. *Pediatr. Int.*, 56(6), 845–850. doi: 10.1111/ped.12361.
- Skinner AM, Narchi H. (2021). Preterm nutrition and neurodevelopmental outcomes. *World J Methodol.*, 11(6):278-293. doi: 10.5662/wjm.v11.i6.278.
- Soltirovska Salamon, A.; Groenendaal, F, van Haastert, I.C., Rademaker, K.J.; Benders, M.J., Koopman, C., de Vries, L.S. (2014). Neuroimaging and neurodevelopmental outcome of preterm infants with a periventricular haemorrhagic infarction located in the temporal or frontal lobe. *Dev. Med. Child Neurol.*, 56(6), 547–555. doi: 10.1111/dmcn.12393.
- Srinivasan, L., Allsop, J., Counsell, S.J., Boardman, J.P., Edwards, A.D., Rutherford, M. (2006). Smaller cerebellar volumes in very preterm infants at term-equivalent age are associated with the presence of supratentorial lesions. *Am. J. Neuroradiol.*, 27(3), 573–579. PMID: 16551994
- Sripada, K., Løhaugen, GC., Eikenes, L., Bjørlykke, KM., Håberg, AK., Skranes, J., Rimol LM. (2015). Visual-motor deficits relate to altered gray and white matter in young adults born preterm with very low birth weight. *Neuroimage.*,109,493–504. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.01.019.
- Strømmen K, Blakstad EW, Moltu SJ, Almaas AN, Westerberg AC, Amlien IK, Rønnestad AE, Nakstad B, Drevon CA, Bjørnerud A, Courivaud F, Hol PK, Veierød MB, Fjell AM, Walhovd KB, Iversen PO. (2015). Enhanced nutrient supply to very low birth weight infants is associated with improved white matter maturation and head growth. *Neonatology*,107(1): 68-75 doi: 10.1159/000368181
- Strommen,K.,Blakstad,E.W.,Moltu,S.J.,Almaas,A.N.,Westerberg,A.C.,Amlien,I.K.,Rønnestad,A.E., Nakstad, B., Drevon, C.A., Bjørnerud, A.; Courivaud F, Hol PK, Veierød MB, Fjell AM, Walhovd KB, Iversen PO. (2015). Enhanced nutrient supply to very low birth weight infants is associated with improved white matter maturation and head growth. *Neonatology*, 107(1), 68–75. doi: 10.1159/000368181.
- Tam,E.W.,Chau,V.,Barkovich,A.J.,Ferriero,D.M.,Miller,S.P.,Rogers,E.E.,Grunau,R.E.,Synnes,A.R., Xu, D., Foong, J., Brant R, Innis SM. (2016). Early postnatal docosahexaenoic acid levels and improved preterm brain development. *Pediatr. Res.*, 79(5), 723–730. doi: 10.1038/pr.2016.11.
- Tan,M.,Abernethy,L.,Cooke,R.(2008).Improving head growth in preterm infants a randomised controlled trial II: MRIland developmental outcomes in the first year. *Arch. Child. Fetal Neonatal Ed.*, 93(5), F342–F346. doi: 10.1136/adc.2007.124255.
- Tanaka, J., Fujita, H., Matsuda, S., Toku, K., Sakanaka, M., Maeda, N. (1997). Glucocorticoid and mineralocorticoid receptors in microglial cells: The two receptors mediate differential effects of corticosteroids. *Glia*,20(1),23-37. PMID: 9145302.
- Tombaugh, G.C., Yang, S.H., Swanson, R.A., Sapolsky, R.M. (1992). Glucocorticoids exacerbate hypoxic and hypoglycemic hippocampal injury *in vitro*: Biochemical correlates and a role for astrocytes. *J. Neurochem.*,59(1),137-146. doi: 10.1111/j.1471-4159.1992.tb08884.x PMID: 1613495
- Twilhaar, E.S., Wade, R.M., de Kieviet, J.F., van Goudoever, J.B., van Elburg, R.M., Oosterlaan, J. (2018). Cognitive outcomes of children born extremely or very preterm since the 1990s and associated risk factors: A meta-analysis and meta-regression. *JAMA Pediatr.*, 172(4), 361–367. doi: 10.1001/jama-pediatrics.2017.5323.
- van Dommelen, P., Verkerk, PH., van Straten, HL., Dutch Neonatal Intensive Care Unit Neonatal Hearing Screening Working Group. (2015). Hearing loss by week of gestation and birth weight in very preterm neonates. *J Pediatr.*,166(4),840–843.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.041
- van Noort-van der Spek, IL., Franken, MC., Weisglas-Kuperus, N. (2012). Language functions in preterm-born children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.*,129(4),745–54. doi: 10.1542/peds.2011-1728.
- Varendi, H., Porter, RH., Winberg, J. (1996). Attractiveness of amniotic fluid odor: evidence of prenatal olfactory learning? *Acta Paediatr.*,85(10),1223–7.

- doi: 10.1111/j.1651-2227.1996.tb18233.x.
- Vasu, V., Durighel, G., Thomas, L., Malamateniou, C., Bell, J.D., Rutherford, M.A., Modi, N. (2014). Preterm nutritional intake and MRI phenotype at term age: A prospective observational study. *BMJ Open*, 4(5), e005390. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005390.
- Vinall, J., Grunau, R.E., Brant, R., Chau, V., Poskitt, K.J., Synnes, A.R., Miller, S.P. (2013). Slower postnatal growth is associated with delayed cerebral cortical maturation in preterm newborns. *Sci. Transl. Med.*, 5(168), 168ra8. doi: 10.1126/scitranslmed.3004666.
- Viola, A., Confort-Gouny, S., Schneider, J.F., le Fur, Y., Viout, P., Chapon, F., Pineau S, Cozzone PJ, Girard N. (2011). Is brain maturation comparable in fetuses and premature neonates at term equivalent age? *AJNR Am J Neuroradiol.*, 32(8),1451–8. doi: 10.3174/ajnr.A2555.
- Volpe, J.J. (2009). Brain injury in premature infants: A complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol.*, 8(1), 110–124. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70294-1.
- Volpe, J.J., Kinney, H.C., Jensen, F.E., Rosenberg, P.A. (2011). The developing oligodendrocyte: Key cellular target in brain injury in the premature infant. *Int. J. Dev. Neurosci.*, 29(4), 423–440. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2011.02.012.
- Vucetic, Z., Totoki, K., Schoch, H., Whitaker, K.W., HillSmith, T., Lucki, I., Reyes, T.M. (2010). Early life protein restriction alters dopamine circuitry. *Neuroscience*, 168(2), 359–370. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.04.010.
- Walsh, J.M., Doyle, L.W., Anderson, P.J., Lee, K.J., Cheong, J.L.Y. (2014). Moderate and late preterm birth: effect on brain size and maturation at term-equivalent age. *Radiology*, 273(1):232–40. doi: 10.1148/radiol.14132410.
- Wapner, R.J., Sorokin, Y., Mele, L., Johnson, F., Dudley, D.J., Spong, C.Y., Peckman, A.M., Leveno, K.J., Malone, F., Caritis, S.N., Mercer, B., Harper, M., Rouse, D.J., Thorp, J.M., Ramin, S., Carpenter, M.W., Gabbe, S.G. (2007). Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N. Engl. J. Med.*, 357(12), 1190–1198. doi: 10.1056/NEJMoa071453.
- Webb, A.R., Heller, H.T., Benson, C.B., Lahav, A. (2015). Mother's voice and heartbeat sounds elicit auditory plasticity in the human brain before full gestation. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 112(10), 3152–7. doi: 10.1073/pnas.1414924112.
- Williamson, K.E., & Jakobson, L.S. (2014). Social perception in children born at very low birthweight and its relationship with social/behavioral outcomes. *J Child Psychol Psychiatry*, 55(9), 990–8. doi: 10.1111/jcpp.12210.
- Wullschleger, S., Loewith, R., Hall, M.N. (2006). TOR signaling in growth and metabolism. *Cell*, 124(3), 471–484. doi: 10.1016/j.cell.2006.01.016.
- Yeh, T.F., Lin, Y.J., Lin, H.C., Huang, C.C., Hsieh, W.S., Lin, C.H., Tsai, C.H. (2004). Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N. Engl. J. Med.*, 350(13), 1304–1313. doi: 10.1056/NEJMoa032089 PMID: 15044641
- Yildiz, A., Arikan, D., Gözümlü, S., Taştekin, A., Budancamanak, I. (2011). The effect of the odor of breast milk on the time needed for transition from gavage to total oral feeding in preterm infants. *J Nurs Scholarsh.*, 43(3):265–73. doi: 10.1111/j.1547-5069.2011.01410.x.
- Younge, N., Goldstein, R.F., Cotten, C.M., Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. (2017). Survival and neurodevelopment of periviable infants. *N Engl J Med.*, 376(19):1890–1891. doi: 10.1056/NEJMc1703379.

## BÖLÜM 18

# BEBEKLİK VE ERKEN ÇOCUKLUK DÖNEMİNDE BEYİN GELİŞİMİNİN DESTEKLENMESİ: UZMANLARA VE AİLELERE ÖNERİLER



Berrin SOMER ÖLMEZ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

*Materyalleri, uzman görüşlerini bir kenara bırakın*

*Zekayı geliştirecek oyuncakları unutun*

*Gerçeği taklit eden cihazları almayın*

*Gerçek olana dönün*

*Çocuklarınızla kalpten kalbe bağ kurun*

*Size, ağaçlara, suya ve gökyüzüne bakmalarına izin verin*

*Acılarını hissetmelerine izin verin*

*Onlarla birlikte hissedin*

*Onlara ellerinizle, gözlerinizle, kalbinizle dokunun*

*Yaşayan, nefes alan dünyayla bağ kurmalarına izin verin*

*Duygularını yaşamalarına izin verin ve onları isimlendirmelerine*

*Dokunulmamış sadeliğe dönün*

-VIMALA MCCLURE,

ANNELİĞİN TAO'SU

Varlığına anne karnında tek bir hücre olarak başlayan bebeğin doğduğunda yaklaşık 100 milyar nöron bulduran bir beyne sahip olduğu bilinmektedir. Beynin büyümesi doğumu takip eden ilk birkaç yılda hızla devam etmektedir (Sanrock, 2015, s. 104). Yalnızca bu gerçek bile erken yılların büyük bir önem taşıdığını ortaya koymaktadır. Bebeklik ve erken çocukluk yılları eşsiz kişiliklerin geliştikçe sürekli olarak değişimlerin gerçekleştiği bir zaman dilimidir. Çevre-

sel deneyimlerin, gelişmekte olan bebek beyninin yapısını ve işlevini etkinleştirebileceğini ya da kısıtlayabileceğini söylemek mümkündür. Farklı bir ifadeyle, erken çocukluk yıllarındaki sosyal etkileşimler, beynin yapısal organizasyonunu ve genişleyen uyumsal kapasitesini olumlu ya da olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu ise en geniş anlamda sağlıklı bir şekilde gelişen beyin ile elverişli bir sosyo-duygusal çevre arasında doğrudan bir ilişki olduğu anlamına gelmektedir (Schore, 2003). Bu bölümde bakım verenler ve çocukluk çalışanlarının bebeklere ve çocuklara sunacağı nitelikli çevresel koşulların, sevgiyi temele alan duyarlı bakımın beyin gelişimine olan katkıları ele alınacaktır.

### TEMEL GEREKSİNİMLER VE RUTİNLER

Bebeklerin ve küçük çocukların dünyaya uyum sağlama sürecinde öncelikle bilinmesi gereken ve her yeni ebeveynin gündeminde olan konu temel gereksinimlerdir. Yaşamın ilk günlerinde bebeklerin beslenmesi, uyku-uyanıklık süreleri, sindirim, boşaltım gibi vücut faaliyetleri ve fizyolojik ihtiyaçlar bebeklerin davranışlarını yönetmektedir (Feldman, 2021, s. 100). Büyüme ve gelişme için önemli bir gereklilik olan beslenme sırasında gerek anne sütünün gerekse bebeğin ihtiyacına göre hazırlanmış besinin bebeğe sevgiyle verilmesi bebeğin büyümesi ve gelişmesi için faydalı olacaktır. Bebeği besleme, onun için yalnızca

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Hitit Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çocuk Gelişimi Bölümü, bsomerolmez@hitit.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-5235-5389

## SONUÇ

Bebeklik ve erken çocukluk dönemi, beyin gelişimi ve tüm gelişim alanları için kritik bir dönemdir. Ebeveynler çocuk sahibi olma kararı aldıkları andan itibaren bir insan yetiştirmenin ne denli emek ve zaman gerektirdiğini bilerek yaşamlarını şekillendirmelidirler. Ancak bu fikir kendi yaşamlarından ödün verme algısıyla değil “çocukla birlikte” öğrenme, oynama, keşfetme, yorgun düşme, dinlenme, harekete geçme, olumlu ya da olumsuz duyguları yaşama ve pek çok yaşamsal olayda bir olma düşüncesiyle gerçekleşmelidir. Bu bölümde (kitaptaki konu akışı nedeniyle)

yalnızca belirli birkaç öneri üzerinde durulmuş ve temelde bebekten ya da çocuktan gelen sinyallerden yola çıkılarak duyarlı ve etkileşimsel bir bakış açısı aktarılmaya çalışılmıştır.

Sağlık çalışanlarının, eğitimcilerin, politika geliştiricilerin çocuğun kendisini ilgilendiren tüm konularda fikirlerine danışarak, kimliklerine saygı duyarak çocuğu aktif kılacakları uygulamaları optimal gelişim için gereklidir. Özetle çocukla çalışan tüm yetişkinlerin duyarlı bakış açısıyla yola çıkacağı müdahaleler temelde beyin gelişimine ve genelde tüm gelişim alanlarına olumlu etkiler sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

- Baruch, C., & Drake, C. (1997). Tempo discrimination in infants. *Infant Behavioral Development*, 20(4), 573–577. [https://doi.org/10.1016/S0163-6383\(97\)90049-7](https://doi.org/10.1016/S0163-6383(97)90049-7)
- Benzon, W. (2002). *Beethoven's anvil: Music n mind and culture*. Oxford University Press.
- Bıçakçı, M. Y., Er, S., & Aral, N. (2017). Annelerin çocuklarına etkileşimli kitap okuma sürecine ilişkin görüşleri. *Eğitim ve Bilim*, 42(191), 53-68. <http://dx.doi.org/10.15390/EB.2017.7164>.
- Bjorklund, D. F. (2021). *Çocuklar nasıl düşünür? Bilişsel gelişim ve bireysel farklılıklar*. (M. Sayıl, Çev. Ed.). Nobel.
- Bowlby, J. (1977). The making and breaking of affectional bonds: I. Aetiology and psychopathology in the light of attachment theory. *The British Journal of Psychiatry*, 130(3), 201-210. <http://dx.doi.org/10.1192/bjpp.130.3.201>
- Casey, B. J., Giedd, J. N., & Thomas, K. M. (2000). Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biological Psychology*, 54(1-3), 241–57. [http://dx.doi.org/10.1016/S0301-0511\(00\)00058-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0301-0511(00)00058-2)
- Crawford, M. J., & Weber, B. (2017). *Her gün erken müdahale - Küçük çocuklar ve ailelerine yönelik günlük rutinlere yerleştirilmiş etkinlikler*. (Ö. G. Kahraman, Ş. Ceylan ve M. Y. Bıçakçı, Çev. Ed.). Nobel.
- Davidson, L. (1985). Tonal structures of children's early songs. *Music Perception*, 2(3), 361-373. <http://dx.doi.org/10.2307/40285304>
- Eras, Z., Atay, G., Şakrucu, E. D., Bingöler, E. B., & Dilmun, U. (2013). Yenidogan yoğun bakım ünitesinde gelişimsel destek. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 47(3), 97-103. <https://doi.org/10.17517/ksutifd.700450>
- Ergül, C., Sarıca, A. D., & Akoğlu, G. (2016). Etkileşimli kitap okuma: dil ve erken okuryazarlık becerilerinin geliştirilmesinde etkili bir yöntem. *Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Özel Eğitim Dergisi*, 17(02), 193-206. <https://doi.org/10.21565/ozelegitim-dergisi.246307>
- Esposito, G., Setoh, P., Yoshida, S., & Kuroda, K. O. (2015). The calming effect of maternal carrying in different mammalian species. *Frontiers in Psychology*, 6, 445, 1-6. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00445>
- Fairhurst, M. T., Löken, L., & Grossmann, T. (2014). Physiological and behavioral responses reveal 9-month-old infants' sensitivity to pleasant touch. *Psychological Science*, 25(5), 1124-1131. <https://doi.org/10.1177/0956797614527114>
- Fantasia, V., Fasulo, A., Costall, A., & López, B. (2014). Changing the game: Exploring infants' participation in early play routines. *Frontiers in Psychology*, 5(522), 1-9. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00522>
- Fantasia, V., Markova, G., Fasulo, A., Costall, A., & Reddy, V. (2016). Not just being lifted: Infants are sensitive to delay during a pick-up routine. *Frontiers in Psychology*, 6(2065), 73-80. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.02065>
- Feldman, R. (2007). Parent-infant synchrony and the construction of shared timing; physiological precursors, developmental outcomes and risk conditions. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(3-4), 329-354. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01701.x>
- Feldman, R. S. (2021). *Yaşam boyu gelişimin keşfi*. (C. Şahin, Çev. Ed.). Nobel.
- Gallahue, D. L., Ozmun, J. C., & Goodway, J. D. (2014). *Motor gelişimi anlamak-bebekler, çocuklar, ergenler, yetişkinler* (7. Baskı). (D. Sevimay-Özer, Çev.). Nobel (Orijinal eserin basım tarihi 2012).
- Gopnik, A. (2004). Finding our inner scientist. *Daedalus*, 133(1), 21-28. <https://doi.org/10.1162/001152604772746666>
- Gopnik, A. (2010). How babies think. *Scientific American*, 303(1), 76-81.
- Gredeback, G., & Melinder, A. (2010). Infants' understanding of everyday social interactions: a dual process account. *Cognition*, 114(2), 197–206. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2009.09.004>
- Hambrick, E. P., Brawner, T. W., & Perry, B. D. (2018). Examining developmental adversity and connectedness in child welfare-involved children. *Children Australia*, 43(2), 105-115. <https://doi.org/10.1017/cha.2018.21>
- Harris, M. (2009). *Music and the young mind: Enhancing brain development and engaging learning*. R&L Education.
- Hodel, A. S. (2018). Rapid infant prefrontal cortex development and sensitivity to early environmental experience. *Developmental Review*, 48(3), 113-144. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2018.02.003>
- Immordino-Yang, M. H., Darling-Hammond, L., & Krone, C. R. (2019). Nurturing nature: How brain development is inherently social and emotional, and what this means for education. *Educational Psychologist*, 54(3), 185-204. <https://doi.org/10.1080/00461520.2019.1633924>
- İnal, S. & Yıldız, S. (2005). Sağlıklı term bebeklerde düzenli bebek masajının büyüme ve mental-motor gelişime etkisi. *Florence Nightingale Journal of Nursing*, 13(54), 35-52. <https://doi.org/10.17672/FNHD.14575>
- Jan, J. E., Owens, J. A., Weiss, M. D., Johnson, K. P., Wasdell, M. B., Freeman, R. D., & Ipsiroglu, O. S. (2008). Sleep hygiene for children with neurodevelopmental disabilities. *Pediatrics*, 122(6),

- 1343-1350. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3308>.
- Jusczyk, P. W., Cutler, A., & Redanz, N. J. (1993). Infants' preference for the predominant stress patterns of English words. *Child Development*, 64(3), 675-687. <https://doi.org/10.2307/1131210>
- Karadoğan, Z. (2020). *Etkileşimli kitap okuma uygulamalarının okuduğunu anlama becerisi ve tutuma etkisi* [Yüksek lisans tezi]. Balıkesir Üniversitesi.
- Lipsitt, L. (2003). Crib death: A biobehavioral phenomenon? *Current Directions in Psychological Science*, 12(5), 164-170. <https://doi.org/10.1111/1467-8721.01253>
- McClure, V. (2017). *Infant massage, a handbook for loving parents*. Bantam.
- Moritz, C., Yampolsky, S., Papadelis, G., Thomson, J., & Wolf, M. (2013). Links between early rhythm skills, musical training, and phonological awareness. *Reading and Writing*, 26(5), 739-769. <https://doi.org/10.1007/s11145-012-9389-0>
- Ohgi, S., Loo, K. K., & Mizuike, C. (2010). Frontal brain activation in young children during picture book reading with their mothers. *Acta Paediatrica*, 99(2), 225-229. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01562.x>
- Patel, A. D. (2008). *Music as a transformative technology of the mind*. Cambridge.
- Perry, B. D. (2000). The developmental hot zone. *Early Childhood Today*, 15(3), 30-32.
- Perry, B. (2006). The neurosequential model of therapeutics: Applying principles of neuroscience to clinical work with traumatized and maltreated children. (N. Boyd Webb, Ed.), *Working with traumatized youth in child welfare* (s. 27-52) içinde. Guilford.
- Radziszewska, B., & Rogoff, B. (1988). Influence of adult and peer collaborators on children's planning skills. *Developmental Psychology*, 24(6), 840-848. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.24.6.840>
- Raizada, R. D., & Kishiyama, M. M. (2010). Effects of socioeconomic status on brain development, and how cognitive neuroscience may contribute to leveling the playing field. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4(3), 1-11. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.003.2010>
- Redcay, E., Haist, F., & Courchesne, E. (2008). Functional neuroimaging of speech perception during a pivotal period in language acquisition. *Developmental Science*, 11(2), 237-252. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2008.00674.x>
- Reddy, V., & Uithol, S. (2016). Engagement: Looking beyond the mirror to understand action understanding. *British Journal of Developmental Psychology*, 34(1), 101-114. <https://doi.org/10.1111/bjdp.12106>
- Sander, L. (2000). Where are we going in the field of infant mental health? *Infant Mental Health Journal*, 21(1), 5-20. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0355\(200001/04\)21:1/2<5::AID-IMHJ2>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0355(200001/04)21:1/2<5::AID-IMHJ2>3.0.CO;2-S)
- Santrock, J. W. (2015). *Yaşam boyu gelişim, gelişim psikolojisi*. (G. Yüksel, Çev.) Nobel. (Orijinal eserin basım tarihi 2011, 13. Baskı).
- Santrock, J. W. (2021). *Çocuk gelişimi*. (A. Güre, Çev. Ed.). Nobel.
- Savage, S. (2005). The benefits of infant massage: a critical review. *Community Practitioner*, 78(3), 98-102.
- Schore, A. N. (2003). Effects of a secure attachment relationship on right brain development, affect regulation, and infant mental health. *Infant mental health journal: official publication of the world association for infant mental health*, 22(1-2), 7-66. [https://doi.org/10.1002/1097-0355\(200101/04\)22:1<7::AID-IMHJ2>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/1097-0355(200101/04)22:1<7::AID-IMHJ2>3.0.CO;2-N)
- Sever, S. (2012). *Çocuk ve edebiyat*. Tudem.
- Sharp, H., Pickles, A., Meaney, M., Marshall, K., Tibu, F., & Hill, J. (2012). Frequency of infant stroking reported by mothers moderates the effect of prenatal depression on infant behavioural and physiological outcomes. *PLoS One*, 7(10), 1-11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045446>
- Shimada, S., & Hiraki, K. (2006). Infant's brain responses to live and televised action. *Neuroimage*, 32(2), 930-939. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.03.044>
- Sommerville, J. A., & Hammond, A. J. (2007). Treating another's actions as one's own: children's memory of and learning from joint activity. *Developmental Psychology*, 43(4), 1003-1018. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.43.4.1003>
- Sunderland, M. (2016). *The Science of Parenting: How today's brain research can help you raise happy, emotionally balanced children*. Penguin.
- Swain, J. E., Kim, P., Spicer, J., Ho, S. S., Dayton, C. J., Elmadih, A., & Abel, K. M. (2014). Approaching the biology of human parental attachment: Brain imaging, oxytocin and coordinated assessments of mothers and fathers. *Brain research*, 11(1580), 78-101. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.03.007>
- Thomas, D.G., Whitaker, E., Crow, C.D., Little, V., Love, L., Lykins, M.S., & Letterman, M. (1997). Event-related potential variability as a measure of information storage in infant development. *Developmental Neuropsychology*, 13(2), 205-232. <https://doi.org/10.1080/87565649709540678>
- Topkaya, İ. (2014). Okulöncesi Eğitiminde Hareket Etkinlikleri. Paradigma Akademik.
- Tost, H., Champagne, F. A., & Meyer-Lindenberg, A. (2015). Environmental influence in the brain, human welfare and mental health. *Nature Neuroscience*, 18(10), 1421-1431. <https://doi.org/10.1038/nn.4108>
- Trehub, S. E. (2003). The developmental origins of musicality. *Nature Neuroscience*, 6(7), 669-673. <https://doi.org/10.1038/nn1084>
- Trehub, S. E., & Nakata, T. (2001). Emotion and music in infancy. *Musicae Scientiae*, 5(1), 37-61. <https://doi.org/10.1177/10298649020050S103>
- Truzzi, A., Islam, T., Valenzi, S., & Esposito, G. (2018). Infant communicative signals elicit differential brain dynamics in fathers and non-fathers. *Early Child Development and Care*, 190(3), 1-9. <https://doi.org/10.1080/03004430.2018.1482890>
- Welch, M. G., Grieve, P. G., Barone, J. L., Ludwig, R. J., Stark, R. L., Isler, J. R., & Myers, M. M. (2020). Family nurture intervention alters relationships between preterm infant EEG delta brush characteristics and term age EEG power. *Clinical Neurophysiology*, 131(8), 1909-1916. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.05.020>
- Whitehurst, G. J., Falco, F. L., Lonigan, C., Fischel, J. E., DeBaryshe, B. D., & Valdez-Menchaca, M. C. (1988). Accelerating language development through picture book reading. *Developmental Psychology*, 24(4), 552-558. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.24.4.552>

# BÖLÜM 19

## ERGENLERDE BEYİN GELİŞİMİ



Melis PEHLİVANTÜRK KIZILKAN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Ergenlik dönemi çocukluktan erişkinliğe geçişin gerçekleştiği; hızlı fiziksel, cinsel, psikolojik, sosyal ve bilişsel gelişmenin olduğu bir dönemdir. Bebeklik döneminden sonra ikinci en hızlı büyüme ve gelişme dönemidir. Ergenlik dönemi puberte ile başlamakta ve bireyin toplumsal bağımsızlık rollerini kazanması ile sonlanmaktadır. Bu nedenle başlama ve sonlanma yaşı kişiler arasında büyük değişkenlik gösterebilir. Ergenlik dönemi aynı zamanda hızlı yapısal ve işlevsel beyin değişiklikleri ile de tanımlanmaktadır. Bu beyin değişiklikleri beraberinde hem olumlu bilişsel ilerlemeyi hem de riskli davranışları ve bir takım kırılganlıkları getirmektedir. Bu zorlu değişiklikler ruh sağlığı sorunlarına da zemin hazırlayabilmektedir. Erişkinlerde görülen ruh sağlığı bozukluklarının neredeyse %75'inin 24 yaşından önce ortaya çıktığı bildirilmiştir (Kessler, 2007).

İnsan beyninin gelişimi oldukça güncel ve ilgi çekici bir araştırma alanıdır. Yakın bir zaman öncesine kadar insanlarda beyin gelişimine ait bilgilerin çoğu hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalara, elektroensefelografi ve olay ilişkili potansiyeller verilerine ve az sayıda farklı yaşlardaki beyinlerin post-mortem inceleme çalışmalarına dayanmaktaydı. Ergenlik dönemindeki beyin gelişimi konusunda hala daha çok sayıda bilgiye ve veriye gereksinim olmakla birlikte;

bu alandaki çalışmalar nörogörüntüleme yöntemlerinin ilerlemesi, nöropsikolojik ve nörofizyolojik çalışmaların daha ön plana çıkması ile özellikle son yirmi yılda büyük hız kazanmıştır. Hem manyetik rezonans hem de fonksiyonel manyetik rezonans çalışmaları sayesinde ergenliğin sürekliliği olan bir nöral gelişim süreci olduğu artık bilinmektedir (Blakemore, 2012). Nörogörüntüleme yöntemlerinin giderek ilerlemesi ve çalışmaların genetik özelliklerin, çevrenin, cinsiyet ve pubertenin beyin gelişimine etkisine daha çok odaklanması ile bu alandaki bilgilerin gelecek yirmi yılda da hızlanarak artacağı düşünülmektedir.

Ergenlik dönemindeki beyin gelişimi; yapısal ve işlevsel değişiklikler, beyin bağlantısalılığı, plastisite değişiklikleri, pubertenin etkisi, cinsiyet farklılaşması, biyokimyasal değişiklikler ve risk alma davranışları olarak ayrı başlıklar altında değerlendirilebilir. Bu bölümde ergenlikte beyin gelişimi güncel bilgiler ışığında özetlenmiştir.

### YAPISAL BEYİN DEĞİŞİKLİKLERİ

Her ne kadar ergenliğin başlarında toplam beyin hacmi erişkin seviyelerine ulaşmış olsa da nörogelişimsel olgunlaşmanın 25 yaşlarına kadar devam ettiği bilinmektedir (Gogtay et al., 2004). Ergenlik döneminde

<sup>1</sup> Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Ergen Sağlığı BD., melis.pehlivanturk@hacettepe.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-0637-050X

## KAYNAKLAR

- Abdelgadir, S. E., Roselli, C. E., Choate, J. V. A., & Resko, J. A. (1999, May). Androgen receptor messenger ribonucleic acid in brains and pituitaries of male rhesus monkeys: Studies on distribution, hormonal control, and relationship to luteinizing hormone secretion. *Biology of Reproduction*, *60*(5), 1251-1256. <https://doi.org/DOI.10.1095/biolreprod60.5.1251>
- Andrews, J. L., Ahmed, S. P., & Blakemore, S. J. (2021, Jan 15). Navigating the Social Environment in Adolescence: The Role of Social Brain Development. *Biological Psychiatry*, *89*(2), 109-118. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.09.012>
- Andrews, J. L., Mills, K. L., Flournoy, J. C., Flannery, J. E., Mobasser, A., Ross, G., Durnin, M., Peake, S., Fisher, P. A., & Pfeifer, J. H. (2020, Dec). Expectations of Social Consequences Impact Anticipated Involvement in Health-Risk Behavior During Adolescence. *Journal of Research on Adolescence*, *30*(4), 1008-1024. <https://doi.org/10.1111/jora.12576>
- Araim, M., Haque, M., Johal, L., Mathur, P., Nel, W., Rais, A., Sandhu, R., & Sharma, S. (2013). Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *9*, 449-460. <https://doi.org/10.2147/Ndt.S39776>
- Baker, S. T. E., Lubman, D. I., Yucel, M., Allen, N. B., Whittle, S., Fulcher, B. D., Zalesky, A., & Fornito, A. (2015, Jun 17). Developmental Changes in Brain Network Hub Connectivity in Late Adolescence. *Journal of Neuroscience*, *35*(24), 9078-9087. <https://doi.org/10.1523/Jneurosci.5043-14.2015>
- Battistella, G., Fornari, E., Annoni, J. M., Chtioui, H., Dao, K., Fabritius, M., Favrat, B., Mall, J. F., Maeder, P., & Giroud, C. (2014, Aug). Long-Term Effects of Cannabis on Brain Structure. *Neuropsychopharmacology*, *39*(9), 2041-2048. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.67>
- Beltz, A. M., Blakemore, J. E. O., & Berenbaum, S. A. (2013). Sex Differences in Brain and Behavioral Development. *Comprehensive Developmental Neuroscience: Neural Circuit Development and Function in the Healthy and Diseased Brain*, 467-499. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397267-5.00064-9>
- Bergen, S. E., Gardner, C. O., & Kendler, K. S. (2007, Nov). A meta-analysis of age-related changes in heritability of behavioral phenotypes over adolescence and young adulthood. *Behavior Genetics*, *37*(6), 738-739. <Go to Berghuis, P., Rajnicek, A. M., Morozov, Y. M., Ross, R. A., Mulder, J., Urban, G. M., Monory, K., Marsicano, G., Matteoli, M., Canty, A., Irving, A. J., Katona, I., Yanagawa, Y., Rakic, P., Lutz, B., Mackie, K., & Harkany, T. (2007, May 25). Hardwiring the brain: Endocannabinoids shape neuronal connectivity. *Science*, *316*(5828), 1212-1216. <https://doi.org/10.1126/science.1137406>
- Bjork, J. M., Knutson, B., Fong, G. W., Caggiano, D. M., Bennett, S. M., & Hommer, D. W. (2004, Feb 25). Incentive-elicited brain activation in adolescents: Similarities and differences from young adults. *Journal of Neuroscience*, *24*(8), 1793-1802. <https://doi.org/10.1523/Jneurosci.4862-03.2004>
- Blakemore, S. J. (2008, Apr). The social brain in adolescence. *Nature Reviews Neuroscience*, *9*(4), 267-277. <https://doi.org/10.1038/nrn2353>
- Blakemore, S. J. (2012, Jun). Imaging brain development: The adolescent brain. *Neuroimage*, *61*(2), 397-406. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.080>
- Brant, A. M., Munakata, Y., Boomsma, D. I., DeFries, J. C., Haworth, C. M. A., Keller, M. C., Martin, N. G., McGue, M., Petrill, S. A., Plomin, R., Wadsworth, S. J., Wright, M. J., & Hewitt, J. K. (2013, Aug). The Nature and Nurture of High IQ: An Extended Sensitive Period for Intellectual Development. *Psychological Science*, *24*(8), 1487-1495. <https://doi.org/10.1177/0956797612473119>
- Brock, O., Baum, M. J., & Bakker, J. (2011, Apr 13). The Development of Female Sexual Behavior Requires Prepubertal Estradiol. *Journal of Neuroscience*, *31*(15), 5574-5578. <https://doi.org/10.1523/Jneurosci.0209-11.2011>
- Brouwer, R. M., Koenis, M. M. G., Schnack, H. G., van Baal, G. C., van Soelen, I. L. C., Boomsma, D. I., & Pol, H. E. H. (2015, May). Longitudinal Development of Hormone Levels and Grey Matter Density in 9 and 12-Year-Old Twins. *Behavior Genetics*, *45*(3), 313-323. <https://doi.org/10.1007/s10519-015-9708-8>
- Burnett, S., & Blakemore, S. J. (2009). The Development of Adolescent Social Cognition. *Values, Empathy, and Fairness across Social Barriers*, 1167, 51-56. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04509.x>
- Casey, B., Galvan, A., & Somerville, L. H. (2016, Feb). Beyond simple models of adolescence to an integrated circuit-based account: A commentary. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *17*, 128-130. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2015.12.006>
- Casey, B. J., Jones, R. M., & Hare, T. A. (2008). The adolescent brain. *Year in Cognitive Neuroscience 2008*, 1124, 111-126. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.010>
- Ciranka, S., & van den Bos, W. (2019, Aug 29). Social Influence in Adolescent Decision-Making: A Formal Framework. *Frontiers in Psychology*, *10*. <https://doi.org/ARTN10.3389/fpsyg.2019.01915>
- Crone, E. A., & Dahl, R. E. (2012, Sep). Understanding adolescence as a period of social-affective engagement and goal flexibility. *Nature Reviews Neuroscience*, *13*(9), 636-650. <https://doi.org/10.1038/nrn3313>
- Dahl, R. E. (2008, Sep). Biological, developmental, and neurobehavioral factors relevant to adolescent driving risks. *American Journal of Preventive Medicine*, *35*(3), S278-S284. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2008.06.013>
- Dumontheil, I. (2016, Aug). Adolescent brain development. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *10*, 39-44. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.04.012>
- Dumontheil, I., Houlton, R., Christoff, K., & Blakemore, S. J. (2010, Nov). Development of relational reasoning during adolescence. *Developmental Science*, *13*(6), F15-F24. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2010.01014.x>
- Ernst, M. (2014, Aug). The triadic model perspective for the study of adolescent motivated behavior. *Brain and Cognition*, *89*, 104-111. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2014.01.006>
- Foulkes, L., & Blakemore, S. J. (2016, Oct). Is there heightened sensitivity to social reward in adolescence? *Current Opinion in Neurobiology*, *40*, 81-85. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2016.06.016>
- Foulkes, L., Leung, J. T., Fuhrmann, D., Knoll, L. J., & Blakemore, S. J. (2018, Nov). Age differences in the prosocial influence effect. *Developmental Science*, *21*(6). <https://doi.org/ARTN e12666.10.1111/desc.12666>
- Frith, C. D., & Frith, U. (2007, Aug 21). Social cognition in humans. *Current Biology*, *17*(16), R724-R732. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.05.068>
- Fuhrmann, D., Knoll, L. J., & Blakemore, S. J. (2015, Oct). Adolescence as a Sensitive Period of Brain Development. *Trends in Cognitive Sciences*, *19*(10), 558-566. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.07.008>
- Giedd, J. N. (2004). Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *Adolescent Brain Development: Vulnerabilities and Opportunities*, 1021, 77-85. <https://doi.org/10.1196/annals.1308.009>
- Giedd, J. N., Blumenthal, J., Jeffries, N. O., Castellanos, F. X., Liu, H., Zijdenbos, A., Paus, T., Evans, A. C., & Rapoport, J. L. (1999, Oct). Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience*, *2*(10), 861-863. <https://doi.org/Doi.10.1038/13158>



- Giedd, J. N., & Denker, A. H. (2015). The Adolescent Brain: Insights from Neuroimaging. *Brain Crosstalk in Puberty and Adolescence*, 13, 85-96. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-09168-6\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-319-09168-6_7)
- Giedd, J. N., & Rapoport, J. L. (2010, Sep 9). Structural MRI of Pediatric Brain Development: What Have We Learned and Where Are We Going? *Neuron*, 67(5), 728-734. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.08.040>
- Giorgio, A., Santelli, L., Tomassini, V., Bosnell, R., Smith, S., De Stefano, N., & Johansen-Berg, H. (2010, Jul 1). Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood. *Neuroimage*, 51(3), 943-951. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.03.004>
- Goddings, A. L. (2015). The Role of Puberty in Human Adolescent Brain Development. *Brain Crosstalk in Puberty and Adolescence*, 13, 75-83. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-09168-6\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-09168-6_6)
- Goddings, A. L., Mills, K., Clasen, L., Giedd, J., Viner, R., & Blakemore, S. J. (2014, Feb 26). Longitudinal MRI to assess effect of puberty on subcortical brain development: an observational study. *Lancet*, 383, 52-52. <Go to ISI>://WOS:000360558400051
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., Nugent, T. F., Herman, D. H., Clasen, L. S., Toga, A. W., Rapoport, J. L., & Thompson, P. M. (2004, May 25). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(21), 8174-8179. <https://doi.org/DOI%2010.1073/pnas.0402680101>
- Green, A. E., Gesten, E. L., Greenwald, M. A., & Salcedo, O. (2008, Oct). Predicting Delinquency in Adolescence and Young Adulthood A Longitudinal Analysis of Early Risk Factors. *Youth Violence and Juvenile Justice*, 6(4), 323-342. <https://doi.org/10.1177/1541204008320261>
- Haber, S. N., & Knutson, B. (2010, Jan). The Reward Circuit: Linking Primate Anatomy and Human Imaging. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 4-26. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.129>
- Herting, M. M., Gautam, P., Spielberg, J. M., Dahl, R. E., & Sowell, E. R. (2015, Mar 20). A Longitudinal Study: Changes in Cortical Thickness and Surface Area during Pubertal Maturation. *PLoS One*, 10(3). <https://doi.org/ARTN%20e0119774%2010.1371/journal.pone.0119774>
- Herting, M. M., Gautam, P., Spielberg, J. M., Kan, E., Dahl, R. E., & Sowell, E. R. (2014, Nov). The Role of Testosterone and Estradiol in Brain Volume Changes Across Adolescence: A Longitudinal Structural MRI Study. *Human Brain Mapping*, 35(11), 5633-5645. <https://doi.org/10.1002/hbm.22575>
- Herting, M. M., Johnson, C., Mills, K. L., Vijayakumar, N., Dennison, M., Liu, C., Goddards, A. L., Dahl, R. E., Sowell, E. R., Whittle, S., Allen, N. B., & Tamnes, C. K. (2018, May 15). Development of subcortical volumes across adolescence in males and females: A multisample study of longitudinal changes. *Neuroimage*, 172, 194-205. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.01.020>
- Hoogendam, J. M., Kahn, R. S., Hillegers, M. H. J., van Buuren, M., & Vink, M. (2013, Oct). Different developmental trajectories for anticipation and receipt of reward during adolescence. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 6, 113-124. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2013.08.004>
- Johnson, M. H. (2001a, Jul). Functional brain development in humans. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(7), 475-483. <https://doi.org/Doi%2010.1038/35081509>
- Johnson, M. H. (2001b, Aug). Special issue: The developing human brain. *Developmental Science*, 4(3), Iii-iii. <Go to ISI>://WOS:000171116400001
- Johnson, M. H. (2005, Apr). Sensitive periods in functional brain development: Problems and prospects. *Developmental Psychobiology*, 46(3), 287-292. <https://doi.org/10.1002/dev.20057>
- Kawata, M. (1995, Dec). Roles of steroid hormones and their receptors in structural organization in the nervous system. *Neuroscience Research*, 24(1), 1-46. [https://doi.org/Doi%2010.1016/0168-0102\(96\)81278-8](https://doi.org/Doi%2010.1016/0168-0102(96)81278-8)
- Kessler, R. C. (2007). The global burden of anxiety and mood disorders: Putting the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) findings into perspective. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 10-19. <Go to ISI>://WOS:000244230900002
- Knoll, L. J., Magis-Weinberg, L., Speekenbrink, M., & Blakemore, S. J. (2015, May). Social Influence on Risk Perception During Adolescence. *Psychological Science*, 26(5), 583-592. <https://doi.org/10.1177/0956797615569578>
- Koss, W. A., Lloyd, M. M., Sadowski, R. N., Wise, L. M., & Juraska, J. M. (2015, Apr). Gonadectomy Before Puberty Increases the Number of Neurons and Glia in the Medial Prefrontal Cortex of Female, but Not Male, Rats. *Developmental Psychobiology*, 57(3), 305-312. <https://doi.org/10.1002/dev.21290>
- Lebel, C., & Beaulieu, C. (2011, Jul 27). Longitudinal Development of Human Brain Wiring Continues from Childhood into Adulthood. *Journal of Neuroscience*, 31(30), 10937-10947. <https://doi.org/10.1523/Jneurosci.5302-10.2011>
- Lees, B., Meredith, L. R., Kirkland, A. E., Bryant, B. E., & Squeglia, L. M. (2020, May). Effect of alcohol use on the adolescent brain and behavior. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 192. <https://doi.org/ARTN%20172906%2010.1016/j.pbb.2020.172906>
- Lees, B., Mewton, L., Stapinski, L. A., Squeglia, L. M., Rae, C. D., & Teesson, M. (2019, Sep). Neurobiological and Cognitive Profile of Young Binge Drinkers: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology Review*, 29(3), 357-385. <https://doi.org/10.1007/s11065-019-09411-w>
- Lenroot, R. K., Gogtay, N., Greenstein, D. K., Wells, E. M., Wallace, G. L., Clasen, L. S., Blumenthal, J. D., Lerch, J., Zijdenbos, A. P., Evans, A. C., Thompson, P. M., & Giedd, J. N. (2007, Jul 15). Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. *Neuroimage*, 36(4), 1065-1073. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.053>
- Luders, E., Narr, K. I., Thompson, P. M., Rex, D. E., Jancke, L., Steinmetz, H., & Toga, A. W. (2004, Aug). Gender differences in cortical complexity. *Nature Neuroscience*, 7(8), 799-800. <https://doi.org/10.1038/nn1277>
- Malone, D. T., Hill, M. N., & Rubino, T. (2010, Jun). Adolescent cannabis use and psychosis: epidemiology and neurodevelopmental models. *British Journal of Pharmacology*, 160(3), 511-522. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00721.x>
- Meier, M. H., Caspi, A., Ambler, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R. S. E., McDonald, K., Ward, A., Poulton, R., & Moffitt, T. E. (2012, Oct 2). Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109(40), E2657-E2664. <https://doi.org/10.1073/pnas.1206820109>
- Mills, K. L., & Tamnes, C. K. (2014, Jul). Methods and considerations for longitudinal structural brain imaging analysis across development. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 9, 172-190. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2014.04.004>
- Neufang, S., Specht, K., Hausmann, M., Gunturkun, O., Herpertz-Dahlmann, B., Fink, G. R., & Konrad, K. (2009, Feb). Sex Differences and the Impact of Steroid Hormones on the Developing Human Brain. *Cerebral Cortex*, 19(2), 464-473. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn100>
- Nguyen, T. V., McCracken, J., Ducharme, S., Botteron, K. N., Mahabir, M., Johnson, W., Israel, M., Evans, A. C., Karama, S., & Grp, B. D. C. (2013, Jun). Testosterone-Related Cortical Maturation Across Childhood and

- Adolescence. *Cerebral Cortex*, 23(6), 1424-1432. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs125>
- Nguyen, T. V., McCracken, J. T., Albaugh, M. D., Botteron, K. N., Hudziak, J. J., & Ducharme, S. (2016, Jan). A testosterone-related structural brain phenotype predicts aggressive behavior from childhood to adulthood. *Psychoneuroendocrinology*, 63, 109-118. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.09.021>
- Pascual-Leone, A., Amedi, A., Fregni, F., & Merabet, L. B. (2005). The plastic human brain cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 28, 377-401. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144216>
- Paus, T. (2008). Mapping brain maturation and sexual dimorphism in adolescence. *Adolescent Emotional Development and the Emergence of Depressive Disorders*, 92-115. <https://doi.org/10.1017/Cbo9780511551963.006>
- Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2012, Feb 1). Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *Neuroimage*, 59(3), 2142-2154. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.018>
- Raznahan, A., Shaw, P. W., Lerch, J. P., Clasen, L. S., Greenstein, D., Berman, R., Pipitone, J., Chakravarty, M. M., & Giedd, J. N. (2014, Jan 28). Longitudinal four-dimensional mapping of subcortical anatomy in human development. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111(4), 1592-1597. <https://doi.org/10.1073/pnas.1316911111>
- Satterthwaite, T. D., Xia, C. H., & Bassett, D. S. (2018, Apr 18). Personalized Neuroscience: Common and Individual-Specific Features in Functional Brain Networks. *Neuron*, 98(2), 243-245. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.04.007>
- Schneider, M., & Koch, M. (2003, Oct). Chronic pubertal, but not adult chronic cannabinoid treatment impairs sensorimotor gating, recognition memory, and the performance in a progressive ratio task in adult rats. *Neuropsychopharmacology*, 28(10), 1760-1769. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300225>
- Schulz, K. M., & Sisk, C. L. (2016, Nov). The organizing actions of adolescent gonadal steroid hormones on brain and behavioral development. *Neurosci Biobehav Rev*, 70, 148-158. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.036>
- Selemon, L. D. (2013, Mar). A role for synaptic plasticity in the adolescent development of executive function. *Translational Psychiatry*, 3. <https://doi.org/ARTN e238.10.1038/tp.2013.7>
- Shaw, P., Greenstein, D., Lerch, J., Clasen, L., Lenroot, R., Gogtay, N., Evans, A., Rapoport, J., & Giedd, J. (2006, Mar 30). Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature*, 440(7084), 676-679. <https://doi.org/10.1038/nature04513>
- Shaw, P., Kabani, N. J., Lerch, J. P., Eckstrand, K., Lenroot, R., Gogtay, N., Greenstein, D., Clasen, L., Evans, A., Rapoport, J. L., Giedd, J. N., & Wise, S. P. (2008, Apr 2). Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *Journal of Neuroscience*, 28(14), 3586-3594. <https://doi.org/10.1523/Jneurosci.5309-07.2008>
- Simon, N. W., & Moghaddam, B. (2015, Feb). Neural processing of reward in adolescent rodents. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 11, 145-154. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2014.11.001>
- Sisk, C. L., & Zehr, J. L. (2005, Oct-Dec). Pubertal hormones organize the adolescent brain and behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 26(3-4), 163-174. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2005.10.003>
- Sowell, E. R., Peterson, B. S., Thompson, P. M., Welcome, S. E., Henkenius, A. L., & Toga, A. W. (2003, Mar). Mapping cortical change across the human life span. *Nature Neuroscience*, 6(3), 309-315. <https://doi.org/10.1038/nn1008>
- Spear, L. P. (2011, Oct). Rewards, aversions and affect in adolescence: Emerging convergences across laboratory animal and human data. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 1(4), 390-403. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2011.08.001>
- Squeglia, L. M., Jacobus, J., Sorg, S. F., Jernigan, T. L., & Tapert, S. F. (2013, Oct). Early Adolescent Cortical Thinning Is Related to Better Neuropsychological Performance. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 19(9), 962-970. <https://doi.org/10.1017/S1355617713000878>
- Squeglia, L. M., Pulido, C., Spadoni, A. D., Infante, A. M., & Tapert, S. F. (2009, Jun). Heavy Drinking Adolescents Show Reorganized Activation Patterns during Visual Working Memory. *Alcoholism-Clinical and Experimental Research*, 33(6), 256a-256a. <Go to ISI>://WOS:000266335100982
- Steinberg, L. (2008, Mar). A social neuroscience perspective on adolescent risk-taking. *Developmental Review*, 28(1), 78-106. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2007.08.002>
- Stiles, J., & Jernigan, T. L. (2010, Dec). The Basics of Brain Development. *Neuropsychology Review*, 20(4), 327-348. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9148-4>
- Sullivan, E. V., Moore, E. M., Lane, B., Pohl, K. M., Riley, E. P., & Pfefferbaum, A. (2020, Sep). Graded Cerebellar Lobular Volume Deficits in Adolescents and Young Adults with Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD). *Cerebral Cortex*, 30(9), 4729-4746. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa020>
- Takesian, A. E., & Hensch, T. K. (2013). Balancing Plasticity/Stability Across Brain Development. *Changing Brains Applying Brain Plasticity to Advance and Recover Human Ability*, 207, 3-34. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63327-9.00001-1>
- Tamnes, C. K., Herting, M. M., Goddings, A. L., Meuwese, R., Blakemore, S. J., Dahl, R. E., Gueroglu, B., Raznahan, A., Sowell, E. R., Crone, E. A., & Mills, X. L. (2017, Mar 22). Development of the Cerebral Cortex across Adolescence: A Multisample Study of Inter-Related Longitudinal Changes in Cortical Volume, Surface Area, and Thickness. *Journal of Neuroscience*, 37(12), 3402-3412. <https://doi.org/10.1523/Jneurosci.3302-16.2017>
- Tamnes, C. K., Walhovd, K. B., Dale, A. M., Ostby, Y., Grydeland, H., Richardson, G., Westlye, L. T., Roddey, J. C., Hagler, D. J., Due-Tønnessen, P., Holland, D., Fjell, A. M., & Initha, A. D. N. (2013, Mar). Brain development and aging: Overlapping and unique patterns of change. *Neuroimage*, 68, 63-74. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.039>
- Van Leijenhorst, L., Moor, B. G., de Maacks, Z. A. O., Rombouts, S. A. R. B., Westenberg, P. M., & Crone, E. A. (2010, May 15). Adolescent risky decision-making: Neurocognitive development of reward and control regions. *Neuroimage*, 51(1), 345-355. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.02.038>
- Vasa, F., Romero-Garcia, R., Kitzbichler, M. G., Seidlitz, J., Whitaker, K. J., Vaghi, M. M., Kundu, P., Patel, A. X., Fonagy, P., Dolan, R. J., Jones, P. B., Goodyer, I. M., Vertes, P. E., Bullmore, E. T., & Consortium, N. (2020, Feb 11). Conservative and disruptive modes of adolescent change in human brain functional connectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 117(6), 3248-3253. <https://doi.org/10.1073/pnas.1906144117>
- Vijayakumar, N., Allen, N. B., Youssef, G., Dennison, M., Yucel, M., Simmons, J. G., & Whittle, S. (2016, Jun). Brain Development During Adolescence: A Mixed-Longitudinal Investigation of Cortical Thickness, Surface Area, and Volume. *Human Brain Mapping*, 37(6), 2027-2038. <https://doi.org/10.1002/hbm.23154>
- Wierenga, L. M., Oranje, B., & Durston, S. (2017). Brain and behavioral development. *Cambridge Encyclopedia of Child Development*, 565-575. [https://doi.org/Book\\_Doi\\_10.1017/9781316216491](https://doi.org/Book_Doi_10.1017/9781316216491)

Wierenga, L. M., van den Heuvel, M. P., Oranje, B., Giedd, J. N., Durston, S., Peper, J. S., Brown, T. T., Crone, E. A., & Imaging, P. L. (2018, Jan). A multisample study of longitudinal changes in brain network architecture in 4-13-year-old children. *Human Brain Mapping, 39*(1), 157-170. <https://doi.org/10.1002/hbm.23833>

Winward, J. L., Hanson, K. L., Bekman, N. M., Tapert, S. F., & Brown, S. A. (2014, Feb). Adolescent Heavy Episodic

Drinking: Neurocognitive Functioning during Early Abstinence. *Journal of the International Neuropsychological Society, 20*(2), 218-229. <https://doi.org/10.1017/S1355617713001410>

Wu, J., Srinivasan, R., Kaur, A., & Cramer, S. C. (2014, May 1). Resting-state cortical connectivity predicts motor skill acquisition. *Neuroimage, 91*, 84-90. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.01.026>

Yap, Q. J., Teh, I., Fusar-Poli, P., Sum, M. Y., Kuswanto, C., & Sim, K. (2013, Sep). Tracking cerebral white matter changes across the lifespan: insights from diffusion tensor imaging studies. *Journal of Neural Transmission, 120*(9), 1369-1395. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-0971-7>

# BÖLÜM 20

## BEYİN GELİŞİMİNİ ETKİLEYEN GENETİK VE EPIGENETİK FAKTÖRLER



Şule ALTINER<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Genler, vücudumuzdaki işlevleri yürüten proteinleri üretmekten sorumludur. İnsanlarda yaklaşık 20.000 protein kodlayan gen, 'yapısal genom' u oluşturur. İnsan vücudundaki her hücrenin aynı genleri içerdiği kabul edilir ise, farklı organ ve dokularda bazı genler aktifken diğerleri değildir. Genler aktif olduklarında protein üretebilirler. Bu süreç 'gen ifadesi' olarak adlandırılır. Genler aktif olmadığında, sessizdirler veya protein üretimi için erişilemezler.

Genin ifade bulmasında, DNA'nın baz dizilimi dışında etkili olan durumlar 'epigenetik' terimi ile açıklanır. Bir diğer deyiş ile, epigenetik mekanizmalar genlerin temel yapısını değiştirmeden aktif ya da inaktif olmasını sağlarlar. DNA metilasyonu, histon ve kromatin modifikasyonları epigenetik mekanizmalara örnektir. İnsan beyni gelişimi, DNA metilasyonu başta olmak üzere, epigenetik yeniden düzenleme maruz kalır.

İnsan genomunu oluşturan genlerin en az üçte biri, beyinde ifade edilir. Bu genler beyin gelişimini ve işlevini etkiler. Beyin gelişimi karmaşıktır, ancak onu sürdürmek de büyük bir zorluktur. Epigenetik mekanizmalar hem beyin gelişiminde hem de beyin fonksiyonlarını sürdürmede vazgeçilmez bir rol oynar. Epigenetik, beyin değişen bir ortama yanıt vermesi için gerekli plastisiteyi sağlarken, her hücre

tipinin farklı işlevselliğinin yanı sıra hücresel kimliğin kurulmasını destekleyen gen ifadesindeki uzun vadeli değişiklikleri düzenlerler.

Bu bölümde temel genetik ve epigenetik kavramlar açıklandıktan sonra beyin gelişimindeki genetik ve epigenetik faktörler anlatılacaktır. Nörogelişimsel genetik hastalık örneklerine de değinilecektir.

### TEMEL KAVRAMLAR

#### DNA'dan Proteine

Deoksiribonükleik asit (DNA) nükleusta yer alan; organizmaların gelişimi, işleyişi, büyümesi ve çoğalması için genetik bilgileri taşıyan moleküldür. DNA, üç birimden oluşan bir polimerik nükleik asit makromoleküldür: beş karbonlu bir şeker (deoksiriboz), nitrojen içeren bir baz ve bir fosfat grubu. Adenin, timin, sitozin ve guanin DNA'yı oluşturan temel bazlardır. Nükleotitler, deoksiriboz birimleri arasında oluşan 5'-3' fosfodiester bağları ile bir arada tutulan uzun polinükleotid zincirlerine polimerize olurlar. İnsan genomunda, bu polinükleotid zincirleri, çift sarmal şeklinde bulunur. Her zincirin omurgası, fosfodiester bağları tarafından oluşturulur iken; iki zincir, sarmalın merkezine doğru azotlu bazlar arasındaki hidrojen bağları tarafından bir arada tutulur (Şekil 1).

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD., bicers@ankara.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-5789-8630

yısı varyasyonları (*Copy number variations* - CNV) belirli DNA bölgelerinde genomik bölgelerin artış veya azalması ile karakterize edilen bir tür yapısal varyanttır. Çeşitli çalışmalarda oranlar değişmekle beraber OSB'li bireylerin %7-14'ünde kopya sayısı varyasyonu saptanır. En sık saptanan CNV'ler ie 1q21.1, 15q13.3, 17p11.2, 22q11.2, 16p13.1 kromozom bölgelerinin mikrodelyasyon ve mikroduplikasyonlarıdır. Bu bölgeler OSB'na yol açması beklenen çok sayıda gen içerir. Tek gen hastalıkları ise OSB'li bireylerin %5-10'ununda görülür. En sık saptanan tek gen hastalık Fragil X sendromu olup, tüberoskleroz da otizmin sıklıkla eşlik ettiği tek gen hastalığıdır. Nöronlardaki çok sayı genin ekspresyonunun düzenlemesinde rolü olan MECP2 ile ilişkili mutasyonlar (Rett Sendromu), Nörofibromatozis tip 1 ve Timothy sendromu da akla ilk sıralarda gelen hastalıklardır. Fenülketonüri ve Smith-Lemli-Opitz sendromu OSB'nin eşlik ettiği metabolik hastalıklara örnektir.

Beyin gelişimi ve fonksiyonları ile ilişkili çok sayıda gendeki mutasyonlar da OSB ile ilişkilendirilmiştir. Örnek olarak; kromatinin yeniden şekillenmesi (*CHD8*, *BAF155*), nörotransmitter ve sinaps yapısı (Neurexin ve Neuroigin aileleri, *CNTN4*, *SHANK2*, *SHANK3*) ve iyon kanalı proteinleri (*CACNA1A*, *CACNA1H*, *SCN1A*, *SCN2A*) ile ilişkili olan genler verilebilir. Ayrıca

çeşitli çalışmalar OSB etiolojisinde epigenetiğin rolünü kanıtlamıştır. H1 histon bağlayıcı proteini kodlayan *HIST1H1E* geni mutasyonları buna bir örnektir (Savatt ve Myers, 2021; Wiśniowiecka-Kowalnik ve Nowakowska, 2019; Yasuda ve ark, 2023).

## SONUÇ

İnsan genomu muazzam bir yapılanma gösterir. Beyin gelişimi ise embriyonik süreçle sınırlı kalmayan, yapılanma ve öğrenme işlevi devam eden benzersiz bir organdır.

Hem genetik hem de epigenetik süreçler beyin gelişimde etkili olmaktadır. Beyin gelişimde rol olan çok sayıda protein kodlayan genin yanı sıra, protein kodlamayan genler çok sayıda düzenleyici görevlerle sürece katkı sağlamaktadır. Genler, epigenetik modifikasyonlardan etkilenmekte ve aktif/inaktif durumları değişkenlik göstermektedir.

Bu bölümde beyin gelişimini etkileyen genetik ve epigenetik faktörler temel kavramlar ve hastalık örnekleri ile açıklanmıştır. Beyin gelişimini etkileyen genetik ve epigenetik faktörlerin daha iyi anlaşılması ile beyin gelişimini etkileyen bozukluklara yönelik tedavi olanakları ve bireyselleştirilmiş tıp imkanları da yakın gelecekte hızla varlığı hissettirecektir.

## KAYNAKLAR

- Andreu-Cervera, A., Catala, M., & Schneider-Maunoury, S. (2021). Cilia, ciliopathies and hedgehog-related forebrain developmental disorders. *Neurobiology of Diseases*, 150:105236. doi: 10.1016/j.nbd.2020.105236
- Barbosa, M., Joshi, R.S., Garg, P., Martin-Trujillo, A., Patel, N., Jadhav, B., Watson, C.T., et al. (2018). Identification of rare de novo epigenetic variations in congenital disorders. *Nature Communications*, 9(1),2064. doi: 10.1038/s41467-018-04540-x.
- Bjornsson, H.T. (2007). The Mendelian disorders of the epigenetic machinery. *Genome Research*, 25(10),1473-1481. doi: 10.1101/gr.190629.115
- Breiling, A., & Lyko, F. (2015). Epigenetic regulatory functions of DNA modifications: 5-methylcytosine and beyond. *Epigenetics Chromatin*, 8:24. doi: 10.1186/s13072-015-0016-6
- Crider, K.S., Yang, T.P., Berry, R.J., Bailey, L.B. (2012). Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. *Advances in Nutrition*, 3(1),21-38. doi: 10.3945/an.111.000992
- Fahrner, J.A., & Bjornsson, H.T. (2014). Mendelian disorders of the epigenetic machinery: tipping the balance of chromatin states. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 15,269-93. doi: 10.1146/annurev-genom-090613-094245
- Garg, P., & Sharp, A.J. (2019). Screening for rare epigenetic variations in autism and schizophrenia. *Human Mutation*, 40(7),952-961. doi: 10.1002/humu.23740.
- Garg, P., Jadhav, B., Rodriguez, O.L., Patel, N., Martin-Trujillo, A., Jain, M., Metsu, S., et al. (2020). A Survey of Rare Epigenetic Variation in 23,116 Human Genomes Identifies Disease-Relevant Epivariations and CGG Expansions. *American Journal of Human Genetics*, 107(4), 654-669. doi: 10.1016/j.ajhg.2020.08.019.
- Goldberg, A.D., Allis, C.D., & Bernstein, E. (2007). Epigenetics: a landscape takes shape. *Cell*, 128(4),635-638. doi: 10.1016/j.cell.2007.02.006
- Karalis, V., Donovan, K.E., & Sahin, M. (2022). Primary Cilia Dysfunction in Neurodevelopmental Disorders beyond Ciliopathies. *Journal of Developmental Biology*, 10(4):54. doi: 10.3390/jdb10040054
- Keverne, E.B., Pfaff, D.W., & Tabansky, I. (2015). Epigenetic changes in the developing brain: Effects on behavior. *The Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, 112(22),6789-95. doi: 10.1073/pnas.1501482112.
- Krebs, J.E., Goldstein, E.S., & Kilpatrick, S.T. (2017) (Eds), In *Lewin's Genes XII* (12th ed., pp.731-748) Jones and Bartlett Publishers. Inc.
- Lister, R., Mukamel, E.A., Nery, J.R., Urich, M., Puddifoot, C.A., Johnson, N.D., Lucero, J., et al. (2013). Global epigenomic reconfiguration during mammalian brain development. *Science*, 341(6146):1237905. doi: 10.1126/science.1237905
- MacDonald, J.L., Tharin, S., & Hall, S.E. (2022). Epigenetic regulation of nervous system development and function. *Neurochemistry International*

- nal, 152:105249. doi: 10.1016/j.neuint.2021.105249
- Niewiadomski, P., Niedziółka, S.M., Markiewicz, Ł., Uspiński, T., Baran, B., Chojnowska, K. (2019). Gli Proteins: Regulation in Development and Cancer. *Cells*, 8(2):147. doi: 10.3390/cells8020147
- Nussbaum, R.L., McInnes, R.R., ve Willard, H.F. (2016) (Eds.), In *Thompson & Thompson genetics in medicine* (8th ed., pp.3-42, 301-303) Elsevier Health Sciences.
- Park, S.M., Jang, H.J., & Lee, J.H. (2019). Roles of Primary Cilia in the Developing Brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 13:218. doi: 10.3389/fncel.2019.00218
- Pasca di Magliano, M., & Hebrok, M. (2003). Hedgehog signalling in cancer formation and maintenance. *Nature Reviews Cancer*, 3(12):903-11. doi: 10.1038/nrc1229.
- Robertson, K.D. (2005). DNA methylation and human disease. *Nature Reviews Genetics*. 6(8),597-610. doi: 10.1038/nrg1655.
- Rodenhiser, D., & Mann, M. (2006). Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. *Canadian Medical Association Journal*, 174(3), 341-348. doi: 10.1503/cmaj.050774
- Savatt, J.M., & Myers, S.M. (2021). Genetic Testing in Neurodevelopmental Disorders. *Frontiers in Pediatrics*, 9:526779. doi: 10.3389/fped.2021.526779
- Turnpenny, P., Ellard, S., & Cleaver R. (2022) (Eds), In *Emery's Elements of Medical Genetics*, e-book (16th ed., pp. 54-99, 100-195, 376-460) Elsevier.
- Wiśniowiecka-Kowalnik, B., & Nowakowska, B.A. (2019). Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder-current evidence in the field. *Journal of Applied Genetics*, 60(1):37-47. doi: 10.1007/s13353-018-00480-w
- Yasuda, Y., Matsumoto, J., Miura, K., Hasegawa, N., Hashimoto, R. (2023). Genetics of autism spectrum disorders and future direction. *Journal of Human Genetics*, 68(3):193-197. doi: 10.1038/s10038-022-01076-3

# BÖLÜM 21

## TERATOJENLERİN BEYİN GELİŞİMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ



Adem GÜNER<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Teratojenler, hamilelik sırasında fetal maruziyeti takiben normal fetal gelişimi etkileyen ve sonrasında bireyde bir anormalliğe ya da bilişsel bozukluğa neden olabilecek ajanlardır. Gebeliğin ilk zamanları bebek sağlığı açısından en savunmasız anlardır ve özellikle bu dönemlerde annenin yaşadığı ortam kaynaklı maruziyetler anne ve bebek sağlığında geri dönüşümsüz etkilere yol açabilir. Üstelik teratojenler düşük, erken doğum veya ölü doğum riskini de artırabilir. “Teratojenler” kelimesi, ‘canavar’ anlamına gelen Yunanca τέρας teras (ilgili τέρατος teratos) kelimesinden gelmektedir ve 19 yy’da Fransız doktor Isidore Geoffroy Saint-Hilaire tarafından anormal bir insan ve hayvan gelişimini açıklamak için ilk kez kullanılmıştır (Lindhout ve Omtzigt, 1992; Karagiozova D., 2017). Yüzyıllar boyunca insanlar, bebek anomalliklerinin nedenleri hakkında farklı teoriler ileri sürmüşlerdir. Babil’de insanlar, doğuştan kusurlu bebeklerin insan biçiminde takımıydılar olduğuna inanıyorlardı. Birçok eski İbrani kaynakta, anormal gelişimin, deforme olmuş kişinin şeytanla ilişkisinden kaynaklandığı söylenmektedir. 4. yüzyılda Aristoteles, doğum kusurlarının üremedeki bozukluklar olduğuna inanırken, Hipokrat, hamile bir kadının daha sonra annelik izlenimleri olarak adlandırılan deneyimlerinin veya duygularının fetüsün normal gelişimini etkileyebile-

ceğini iddia etmiştir. 19. yy. başında Alman anatomist Johann Fredrich Meckhel, normal gelişim sürecinden sapmaların malformasyonlara neden olduğunu ve bunun büyük olasılıkla teratojen adı verilen ajanlardan kaynaklandığını iddia etmiştir. Meckel’in ardından 19. yy’da bilim adamları, farklı teratojenlerin tavuk yumurtaları üzerindeki etkisini tespit etmek için deneysel çalışmalara başlamışlardır. O zamandan beri, teratojenik ajanların civciv embriyolarında anomalliklere neden olduğuna dair birçok rapor bulunmaktadır. Günümüzde teratojenin anlamı, doğum kusurlarına veya gelişimsel malformasyonlara yol açabilen bir embriyo veya fetüsün gelişimine müdahale edebilen bir ilaç veya başka bir maddeye verilmiştir. Teratojenler terimi, 20. yy. ortalarında, adı fetal alkol sendrom bozukluğu (FASB) keşfiyle ilişkilendirilen David W. Smith tarafından popüler hale getirilmiştir (Gilani ve Alibhai, 1990; Ujházyve ark., 2012; Karagiozova D., 2017).

Son yıllarda teratojenler doğalarına ve etiyolojilerine göre farklı şekilde sınıflandırmaya çalışmış fakat genellikle; enfekte ajanlar (kızamıkçık, sitomegalovirüs, suçiçeği, herpes simpleks, toksoplazma, sifiliz, vb.), fiziksel ajanlar (iyonlaştırıcı ajanlar, hipertermi); anne sağlığı faktörleri (diyabet, anne PKU), çevresel kimyasallar (organik cıva bileşikler, poliklorlu bife-

<sup>1</sup> Doç. Dr., Sinop Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi İş Sağlığı ve Güvenliği Bölümü, ademguner@sinop.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-3295-3538

## KAYNAKLAR

- Al-Haddad, B. J., Oler, E., Armistead, B., Elsayed, N. A., Weinberger, D. R., Bernier, R., ... ve Waldorf, K. M. A. (2019). The fetal origins of mental illness. *American journal of obstetrics and gynecology*, 221(6), 549-562.
- Alkam, T., Mamiya, T., Kimura, N., Yoshida, A., Kihara, D., Tsunoda, Y., ... ve Nabeshima, T. (2017). Prenatal nicotine exposure decreases the release of dopamine in the medial frontal cortex and induces atomoxetine-responsive neurobehavioral deficits in mice. *Psychopharmacology*, 234, 1853-1869. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4591-z>
- Angelova, M., Kovachev, E., ve Todorov, N. (2016). Cytomegalovirus Infection during Pregnancy and Its Impact on the Intrauterine Fetal Development-Case Report. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 4(3), 449.
- Annavarapu, S. (2019). Embryological Basis of Congenital Anomalies. *Clinical Embryology: An Atlas of Congenital Malformations*, 55-67.
- Archibald, S. L., Fennema-Notestine, C., Gamst, A., Riley, E. P., Mattson, S. N., ve Jernigan, T. L. (2001). Brain dysmorphology in individuals with severe prenatal alcohol exposure. *Developmental medicine and child neurology*, 43(3), 148-154.
- Archibald, L. K., ve Quisling, R. G. (2013). *c. Textbook of neurointensive care*, 427-517.
- Atladóttir, H. Ó., Thorsen, P., Østergaard, L., Schendel, D. E., Lemcke, S., Abdallah, M., ve Parner, E. T. (2010). Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 40, 1423-1430.
- Avants, B. B., Hurt, H., Giannetta, J. M., Epstein, C. L., Shera, D. M., Rao, H., ... ve Gee, J. C. (2007). Effects of heavy in utero cocaine exposure on adolescent caudate morphology. *Pediatric Neurology*, 37(4), 275-279. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2007.06.012>
- Bayer, A., Lennemann, N. J., Ouyang, Y., Bramley, J. C., Morosky, S., Marques Jr, E. T. D. A., ... ve Coyne, C. B. (2016). Type III interferons produced by human placental trophoblasts confer protection against Zika virus infection. *Cell host & microbe*, 19(5), 705-712.
- Bentur, Y., Horlatsch, N., ve Koren, G. (1991). Exposure to ionizing radiation during pregnancy: perception of teratogenic risk and outcome. *Teratology*, 43(2), 109-112.
- Blandthorn, J., Leung, L., Loke, Y., Lloyd-Jones, D. M., Thurman, R., Bowman, E., ve Bonomo, Y. (2018). Prescription opioid use in pregnancy. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 58(5), 494-498. <https://doi.org/10.1111/ajo.12823>
- Boyle, A. K., Rinaldi, S. F., Norman, J. E., ve Stock, S. J. (2017). Preterm birth: Inflammation, fetal injury and treatment strategies. *Journal of reproductive immunology*, 119, 62-66. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.11.008>
- Brent, R. L. (1999). Utilization of developmental basic science principles in the evaluation of reproductive risks from pre-and postconception environmental radiation exposures. *Teratology*, 59(4), 182-204.
- Brent, R. L. (2015). Protection of the gametes embryo/fetus from prenatal radiation exposure. *Health physics*, 108(2), 242-274.
- Cain, M. A., Bornick, P., ve Whiteman, V. (2013). The maternal, fetal, and neonatal effects of cocaine exposure in pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*, 56(1), 124-132.
- Brown, Q. L., Sarvet, A. L., Shmulewitz, D., Martins, S. S., Wall, M. M., ve Hasin, D. S. (2017). Trends in marijuana use among pregnant and nonpregnant reproductive-aged women, 2002-2014. *Jama*, 317(2), 207-209.
- Calleja, R., & Calleja-Agius, J. (2023). New insights in Foetal Alcohol Syndrome: a literature review. <https://doi.org/10.24946/IJPLS>
- Calhoun, F., ve Warren, K. (2007). Fetal alcohol syndrome: historical perspectives. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 31(2), 168-171.
- Castronovo Jr, F. P. (1999). Teratogen update: radiation and Chernobyl. *Teratology*, 60(2), 100-106.
- Castro, E. M., Lotfipour, S., ve Leslie, F. M. (2023). Nicotine on the developing brain. *Pharmacological Research*, 106716. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106716>
- Centonze, D., Picconi, B., Baunez, C., Borrelli, E., Pisani, A., Bernardi, G., ve Calabresi, P. (2002). Cocaine and amphetamine depress striatal GABAergic synaptic transmission through D2 dopamine receptors. *Neuropsychopharmacology*, 26(2), 164-175.
- Can, E., Bülbül, A., Uslu, S., Güran, Ö., ve Nuhoglu, A. (2010). Neonatal yoksunluk sendromu. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 44(2), 124-1.
- Centers for Disease Control and Prevention. (CDC) (2021). About opioid use during pregnancy.
- Cheeran, M. C. J., Lokensgard, J. R., ve Schleichs, M. R. (2009). Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention. *Clinical microbiology reviews*, 22(1), 99-126. <https://doi.org/10.1128/CMR.00023-08>
- Chudley, A. E. (2023). Teratogenic Influences on Cerebellar Development. *Development of the Cerebellum from Molecular Aspects to Diseases*, 363-388.
- Chung W. (2005). Teratogens and Their Effects. <http://www.columbia.edu/itc/hs/medical/humandev/2004/Chpt23-Teratogens.pdf>
- Clarke, C., Clarke, K., Muneyyirci, J., Azmitia, E., ve Whitaker-Azmitia, P. M. (1996). Prenatal cocaine delays astroglial maturity: immunodensitometry shows proliferation and production of the growth factor S-100. *Brain Res Dev Brain Res*, 91, 268273.
- Cordeiro, C. N., Tsimis, M., ve Burd, I. (2015). Infections and brain development. *Obstetrical & gynecological survey*, 70(10), 644.
- Dağlar, G., ve Bilgiç, D. (2018). A current approach to teratogenic infections in pregnancy. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, 49(1), 100-108.
- de Salas-Quiroga, A., Díaz-Alonso, J., García-Rincón, D., Remmers, F., Vega, D., Gómez-Cañas, M., ... ve Galve-Roperh, I. (2015). Prenatal exposure to cannabinoids evokes long-lasting functional alterations by targeting CB1 receptors on developing cortical neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(44), 13693-13698.
- De Santis, M., Di Gianantonio, E., Straface, G., Cavaliere, A. F., Caruso, A., Schiavon, F., ... ve Clementi, M. (2005). Ionizing radiations in pregnancy and teratogenesis: a review of literature. *Reproductive Toxicology*, 20(3), 323-329.
- De Santis, M., Cesari, E., Nobili, E., Straface, G., Cavaliere, A. F., ve Caruso, A. (2007). Radiation effects on development. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, 81(3), 177-182.
- Dekaban, A. S. (1968). Abnormalities in children exposed to x-radiation during various stages of gestation: tentative timetable of radiation injury to the human fetus, part I. *Journal of Nuclear Medicine*, 9(9), 471-477.
- Devakumar, D., Bamford, A., Ferreira, M. U., Broad, J., Rosch, R. E., Groce, N., ... ve Abubakar, I. (2018). Infectious causes of microcephaly: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *The Lancet infectious diseases*, 18(1), e1-e13.
- DiNieri, J. A., Wang, X., Szutorisz, H., Spano, S. M., Kaur, J., Casaccia, P., ... ve Hurd, Y. L. (2011). Maternal cannabis use alters ventral striatal dopamine D2 gene regulation in the offspring. *Biological psychiatry*, 70(8), 763-769.
- Drake, P., Driscoll, A. K., ve Mathews, T. J. (2018). Cigarette smoking during pregnancy: United States, 2016.
- Dubovický, M. (2010). Neurobehavioral



- manifestations of developmental impairment of the brain. *Interdisciplinary Toxicology*, 3(2), 59-67. <https://doi.org/10.2478/v10102-010-0012-4>
- Ferriero, D. M., ve Dempsey, D. A. (1999). Impact of addictive and harmful substances on fetal brain development. *Current opinion in neurology*, 12(2), 161-166.
- Eicher, J. D., Powers, N. R., Cho, K., Miller, L. L., Mueller, K. L., Ring, S. M., ... ve Gruen, J. R. (2013). Associations of prenatal nicotine exposure and the dopamine related genes ANKK1 and DRD2 to verbal language. *PLoS one*, 8(5), e63762. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063762>
- Fan, W., Qian, S., Qian, P., ve Li, X. (2016). Antiviral activity of luteolin against Japanese encephalitis virus. *Virus research*, 220, 112-116.
- Floyd, R. L., ve Sidhu, J. S. (2004). Monitoring prenatal alcohol exposure. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* (Vol. 127, No. 1, pp. 3-9). Hoboken: Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.
- Fryer, S. L., Mattson, S. N., Jernigan, T. L., Archibald, S. L., Jones, K. L., ve Riley, E. P. (2012). Caudate volume predicts neurocognitive performance in youth with heavy prenatal alcohol exposure. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 36(11), 1932-1941.
- Georgieff, M. K., Tran, P. V., ve Carlson, E. S. (2018). Atypical fetal development: Fetal alcohol syndrome, nutritional deprivation, teratogens, and risk for neurodevelopmental disorders and psychopathology. *Development and psychopathology*, 30(3), 1063-1086.
- Geva, R., Eshel, R., Leitner, Y., Valevski, A. F., ve Harel, S. (2006). Neuropsychological outcome of children with intrauterine growth restriction: a 9-year prospective study. *Pediatrics*, 118(1), 91-100. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2343>
- Gil-Mohapel, J., Boehme, F., Kainer, L., ve Christie, B. R. (2010). Hippocampal cell loss and neurogenesis after fetal alcohol exposure: insights from different rodent models. *Brain research reviews*, 64(2), 283-303. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2010.04.011>
- Gilani, S. H., ve Alibhai, Y. (1990). Teratogenicity of metals to chick embryos. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A Current Issues*, 30(1), 23-31.
- Girard, S., Tremblay, L., Lepage, M., ve Sébire, G. (2010). IL-1 receptor antagonist protects against placental and neurodevelopmental defects induced by maternal inflammation. *The Journal of Immunology*, 184(7), 3997-4005. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903349>
- Golub, H. M., Zhou, Q. G., Zucker, H., McMullen, M. R., Kokiko-Cochran, O. N., Ro, E. J., ... ve Suh, H. (2015). Chronic alcohol exposure is associated with decreased neurogenesis, aberrant integration of newborn neurons, and cognitive dysfunction in female mice. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 39(10), 1967-1977.
- Goldstein, L., ve Murphy, D. P. (1929). Microcephalic idiocy following radium therapy for uterine cancer during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 18(2), 189-195.
- Goldstein, R. A., DesLauriers, C., Burda, A., ve Johnson-Arbor, K. (2009). Cocaine: history, social implications, and toxicity: a review. *Seminars in diagnostic pathology*, 26(1), 10-17.
- Grant, K. S., Petroff, R., Isohannan, N., Stella, N., ve Burbacher, T. M. (2018). Cannabis use during pregnancy: pharmacokinetics and effects on child development. *Pharmacology & therapeutics*, 182, 133-151.
- Grant, K. S., Conover, E., ve Chambers, C. D. (2020). Update on the developmental consequences of cannabis use during pregnancy and lactation. *Birth defects research*, 112(15), 1126-1138.
- Greenspan, S., Brown, N.N., Edwards, W., 2016. FASD and the concept of "intellectual disability equivalence". In: Nelson, M., Trussler, M. (Eds.), *Fetal Alcohol Spectrum Disorders in Adults: Ethical and Legal Perspectives*. Springer International Publishing, Cham, pp. 241-266.
- Guerby, P., Garabedian, C., Berveiller, P., Legendre, G., Grange, G., ve Berlin, I. (2020). Tobacco and Nicotine Cessation During Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 136(2), 428-429.
- Hawkes, S., Matin, N., Broutet, N., ve Low, N. (2011). Effectiveness of interventions to improve screening for syphilis in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*, 11(9), 684-691.
- Heard, K., Palmer, R., ve Zahniser, N. R. (2008). Mechanisms of acute cocaine toxicity. *The open pharmacology journal*, 2(9), 70.
- Hurd, Y. L., Manzoni, O. J., Pletnikov, M. V., Lee, F. S., Bhattacharyya, S., ve Melis, M. (2019). Cannabis and the developing brain: insights into its long-lasting effects. *Journal of neuroscience*, 39(42), 8250-8258.
- Inkelis, S. M., Moore, E. M., Bischoff-Grethe, A., ve Riley, E. P. (2020). Neurodevelopment in adolescents and adults with fetal alcohol spectrum disorders (FASD): a magnetic resonance region of interest analysis. *Brain Research*, 1732, 146654.
- Ito, T., Ando, H., ve Handa, H. (2011). Teratogenic effects of thalidomide: molecular mechanisms. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 68, 1569-1579.
- Jash, S., ve Sharma, S. (2022). Pathogenic infections during pregnancy and the consequences for fetal brain development. *Pathogens*, 11(2), 193.
- Jégou, S., El Ghazi, F., de Lendeu, P. K., Marret, S., Laudenbach, V., Uguen, A., ... ve Gonzalez, B. J. (2012). Prenatal alcohol exposure affects vasculature development in the neonatal brain. *Annals of neurology*, 72(6), 952-960.
- Jones, L., Fischer, I., ve Levitt, P. (1996). Nonuniform alteration of dendritic development in the cerebral cortex following prenatal cocaine exposure. *Cerebral Cortex*, 6(3), 431-445.
- Kaleelullah, R. A., ve Garugula, N. (2021). Teratogenic Genesis in Fetal Malformations. *Cureus*, 13(2).
- Kara, M., BAŁCI, M., Yapça, Ö. E., ve YILMAZ, N. (2013). Gebelikte Parvovirus B19 Enfeksiyonu: Klinik Seyir ve Prognoz. *Jinekoloji Obstetrik Pediatri ve Cerrahi Dergisi*, 5(1), 1-6. <https://doi.org/10.5222/JOPP.2013.001>
- Karagiozova, D. (2017). Teratogenic agents and related conditions. *Texila Int. J. Med*, 5, 1-12.
- Khan, I., ve Leventhal, B. L. (2020). Developmental delay.
- Kim, S. H., Lee, J. H., Oh, H., Kim, S. R., Lee, C. S., Jo, S. K., ... ve Lee, Y. S. (2001). Dependence of malformation upon gestational age and exposed dose of gamma radiation. *Journal of radiation research*, 42(3), 255-264.
- Kim, C. J., Romero, R., Chaemsaitong, P., ve Kim, J. S. (2015). Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance. *American journal of obstetrics and gynecology*, 213(4), S53-S69. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.041>
- Kongstorp, M., Bogen, I. L., Steinsland, S., Nerem, E., Salih, T. W., Stiris, T., ve Andersen, J. M. (2020). Prenatal exposure to methadone or buprenorphine alters  $\mu$ -opioid receptor binding and downstream signaling in the rat brain. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 80(5), 443-453.
- Kroener, L., Wang, E. T., ve Pisarska, M. D. (2016). Predisposing factors to abnormal first trimester placentation and the impact on fetal outcomes. *Seminars in reproductive medicine*, 34, 27-35. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1570029>
- Kubrusly, R. C., ve Bhide, P. G. (2010). Cocaine exposure modulates dopamine and adenosine signaling in the fetal brain. *Neuropharmacology*, 58(2), 436-443. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.09.007>
- Lebel, C., Roussotte, F., ve Sowell, E. R. (2011). Imaging the impact of pre-

- natal alcohol exposure on the structure of the developing human brain. *Neuropsychology review*, 21, 102-118.
- Leitner, Y., Fattal-Valevski, A., Geva, R., Eshel, R., Toledano-Alhadeef, H., Rotstein, M., ... ve Harel, S. (2007). Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10-year prospective study. *Journal of child neurology*, 22(5), 580-587. <https://doi.org/10.1177/0883073807302605>
- Levin, E. D., Hall, B. J., ve Rezvani, A. H. (2015). Heterogeneity across brain regions and neurotransmitter interactions with nicotinic effects on memory function. *The Neurobiology and Genetics of Nicotine and Tobacco*, 87-101.
- Little, B., Sud, N., Nobile, Z., ve Bhattacharya, D. (2021). Teratogenic effects of maternal drug abuse on developing brain and underlying neurotransmitter mechanisms. *Neurotoxicology*, 86, 172-179.
- Lim, Y. H., Watkins, R. E., Jones, H., Kippin, N. R., ve Finlay-Jones, A. (2022). Fetal alcohol spectrum disorders screening tools: A systematic review. *Research in Developmental Disabilities*, 122, 104168.
- Lindhout, D., ve Omtzigt, J. G. C. (1992). Pregnancy and the risk of teratogenicity. *Epilepsia*, 33, 41-48.
- McGrath-Morrow, S. A., Gorzkowski, J., Groner, J. A., Rule, A. M., Wilson, K., Tanski, S. E., ... ve Klein, J. D. (2020). The effects of nicotine on development. *Pediatrics*, 145(3).
- Massimo, M., Barelli, C., Moreno, C., Collesi, C., Holloway, R. K., Crespo, B., ... ve Long, K. R. (2023). Haemorrhage of human foetal cortex associated with SARS-CoV-2 infection. *Brain*.
- Mathews, E., Dewees, K., Diaz, D., ve Favero, C. (2021). White matter abnormalities in fetal alcohol spectrum disorders: Focus on axon growth and guidance. *Experimental Biology and Medicine*, 246(7), 812-821.
- Mattson, S. N., Riley, E. P., Sowell, E. R., Jernigan, T. L., Sobel, D. F., ve Jones, K. L. (1996). A decrease in the size of the basal ganglia in children with fetal alcohol syndrome. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 20(6), 1088-1093.
- Merrick, J., Merrick, E., Morad, M., & Kandel, I. (2006). Fetal alcohol syndrome and its long-term effects. *Minerva pediatrica*, 58(3), 211-218.
- Miller, R. W. (1956). Delayed effects occurring within the first decade after exposure of young individuals to the Hiroshima atomic bomb. *Pediatrics*, 18(1), 1-18.
- Mole, R. H. (1991). Detriment in humans after irradiation in utero. *International journal of radiation biology*, 60(3), 561-564.
- Monnelly, V. J., Anblagan, D., Quigley, A., Cabez, M. B., Cooper, E. S., Mactier, H., ... ve Boardman, J. P. (2018). Prenatal methadone exposure is associated with altered neonatal brain development. *NeuroImage: Clinical*, 18, 9-14.
- Mossman, K. L., ve Hill, L. T. (1982). Radiation risks in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 60(2), 237-242.
- Mukherjee, A. B., ve Hodgen, G. D. (1982). Maternal ethanol exposure induces transient impairment of umbilical circulation and fetal hypoxia in monkeys. *Science*, 218(4573), 700-702.
- Murphy, E. H., Fischer, I., Friedman, E., Grayson, D., Jones, L., Levitt, P., ... ve Wang, X. H. (1997). Cocaine administration in pregnant rabbits alters cortical structure and function in their progeny in the absence of maternal seizures. *Experimental brain research*, 114, 433-441.
- Neuman, R. J., Lobos, E., Reich, W., Henderson, C. A., Sun, L. W., ve Todd, R. D. (2007). Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. *Biological psychiatry*, 61(12), 1320-1328.
- Nigro, G., Adler, S. P., La Torre, R., ve Best, A. M. (2005). Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *New England Journal of Medicine*, 353(13), 1350-1362.
- Nomura, Y., Rajendran, K., Brooks-Gunn, J., ve Newcorn, J. H. (2008). Roles of perinatal problems on adolescent antisocial behaviors among children born after 33 completed weeks: a prospective investigation. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 49(10), 1108-1117.
- Otake, M. (1996). Threshold for radiation-related severe mental retardation in prenatally exposed A-bomb survivors: a re-analysis. *International journal of radiation biology*, 70(6), 755-763.
- Patrick, S. W., Schumacher, R. E., Benneyworth, B. D., Krans, E. E., McAllister, J. M., ve Davis, M. M. (2012). Neonatal abstinence syndrome and associated health care expenditures: United States, 2000-2009. *Jama*, 307(18), 1934-1940.
- Pierson, T. C., ve Diamond, M. S. (2020). The continued threat of emerging flaviviruses. *Nature microbiology*, 5(6), 796-812.
- Plummer, G. (1952). Anomalies occurring in children exposed in utero to the atomic bomb in Hiroshima. *Pediatrics*, 10(6), 687-693.
- Reid, N., Shelton, D., Warner, J., O'Callaghan, F., ve Dawe, S. (2017). Profile of children diagnosed with a fetal alcohol spectrum disorder: A retrospective chart review. *Drug and Alcohol review*, 36(5), 677-681.
- Rivkin, M. J., Davis, P. E., Lemaster, J. L., Cabral, H. J., Warfield, S. K., Mulkern, R. V., ... ve Frank, D. A. (2008). Volumetric MRI study of brain in children with intrauterine exposure to cocaine, alcohol, tobacco, and marijuana. *Pediatrics*, 121(4), 741-750.
- Robbins, J. R., ve Bakardjiev, A. I. (2012). Pathogens and the placental fortress. *Current opinion in microbiology*, 15(1), 36-43.
- Roy, T. S., ve Sabherwal, U. (1994). Effects of prenatal nicotine exposure on the morphogenesis of somatosensory cortex. *Neurotoxicology and teratology*, 16(4), 411-421.
- Roza, S. J., Verburg, B. O., Jaddoe, V. W., Hofman, A., Mackenbach, J. P., Steegers, E. A., ... ve Tiemeier, H. (2007). Effects of maternal smoking in pregnancy on prenatal brain development. The Generation R Study. *European Journal of Neuroscience*, 25(3), 611-617.
- Russell, L. B., ve Russell, W. L. (1954). An analysis of the changing radiation response of the developing mouse embryo. *Journal of Cellular and Comparative Physiology*, 43(S1), 103-149.
- Sabzalizadeh, M., Afarinesh, M. R., Mafi, F., Mosanejad, E., Haghpanah, T., Golshan, F., ... ve Sheibani, V. (2020). Alcohol and nicotine co-Administration during pregnancy and lactation periods alters sensory discrimination of adult NMRI mice offspring. *Physiology ve behavior*, 213, 112731.
- Schleiss, M. R., Aronow, B. J., ve Handwerker, S. (2007). Cytomegalovirus infection of human syncytiotrophoblast cells strongly interferes with expression of genes involved in placental differentiation and tissue integrity. *Pediatric research*, 61(5), 565-571.
- Schlotz, W., Jones, A., Godfrey, K. M., ve Phillips, D. I. (2008). Effortful control mediates associations of fetal growth with hyperactivity and behavioural problems in 7-to 9-year-old children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 49(11), 1228-1236.
- Schlotz, W., ve Phillips, D. I. (2009). Fetal origins of mental health: evidence and mechanisms. *Brain, behavior, and immunity*, 23(7), 905-916.
- Seven, M., Yigin, A. K., Agirbasli, D., Alay, M. T., Kirbiyik, F., ve Demir, M. (2022). Radiation exposure in pregnancy: outcomes, perceptions and teratological counseling in Turkish women. *Annals of Saudi Medicine*, 42(3), 214-221.
- Shimono, K., Baudry, M., Ho, L., Taketani, M., ve Lynch, G. (2002). Long-term recording of LTP in cultured hippocampal slices. *Neural plasticity*, 9(4), 249-254.
- Shroukh, W. A., Steinke, D. T., ve Willis, S. C. (2020). Risk management of tera-

- togenic medicines: A systematic review. *Birth Defects Research*, 112(20), 1755-1786.
- Smith, A. M., Dwoskin, L. P., ve Pauly, J. R. (2010). Early exposure to nicotine during critical periods of brain development: Mechanisms and consequences. *Journal of pediatric biochemistry*, 1(02), 125-141.
- Smith-Bindman, R., Miglioretti, D. L., Johnson, E., Lee, C., Feigelson, H. S., Flynn, M., ... ve Williams, A. E. (2012). Use of diagnostic imaging studies and associated radiation exposure for patients enrolled in large integrated health care systems, 1996-2010. *Jama*, 307(22), 2400-2409.
- Sordo, L., Indave, B. I., Barrio, G., Degenhardt, L., De La Fuente, L., ve Bravo, M. J. (2014). Cocaine use and risk of stroke: a systematic review. *Drug and alcohol dependence*, 142, 1-13.
- Souza-Silva, E. M., Alves, R. B., Simon, K. A., ve Hueza, I. M. (2020). Crack cocaine smoke on pregnant rats: Maternal evaluation and teratogenic effect. *Human & Experimental Toxicology*, 39(4), 411-422.
- Sowell, E. R., Mattson, S. N., Kan, E., Thompson, P. M., Riley, E. P., ve Toga, A. W. (2008). Abnormal cortical thickness and brain-behavior correlation patterns in individuals with heavy prenatal alcohol exposure. *Cerebral cortex*, 18(1), 136-144.
- Sowell, E. R., Mattson, S. N., Thompson, P. M., Jernigan, T. L., Riley, E. P., ve Toga, A. W. (2001). Mapping callosal morphology and cognitive correlates: effects of heavy prenatal alcohol exposure. *Neurology*, 57(2), 235-244.
- Straface, G., Selmin, A., Zanardo, V., De Santis, M., Ercoli, A., ve Scambia, G. (2012). Herpes simplex virus infection in pregnancy. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 2012.
- Thakur, A., Gill, H. K., Sharma, A., Mahajan, N., ve Rawal, S. (2011). Pharmacy and Pregnancy: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2(8), 1997.
- Toosi, A., Shajiee, H., Khaksari, M., Vaezi, G., ve Hojati, V. (2019). Obestatin improve spatial memory impairment in a rat model of fetal alcohol spectrum disorders via inhibiting apoptosis and neuroinflammation. *Neuropeptides*, 74, 88-94.
- Tran, E. L., England, L. J., Park, Y., Denny, C. H., ve Kim, S. Y. (2023). Systematic Review: Polysubstance Prevalence Estimates Reported during Pregnancy, US, 2009–2020. *Maternal and Child Health Journal*, 1-33.
- Trezza, V., Cuomo, V., ve Vanderschuren, L. J. (2008). Cannabis and the developing brain: insights from behavior. *European journal of pharmacology*, 585(2-3), 441-452.
- Ujházy, E., Mach, M., Navarová, J., Brucknerová, I., ve Dubovický, M. (2012). Teratology—Past, present and future. *Interdisciplinary Toxicology*, 5, 163-168.
- United State Nuclear Regulatory Commission (USNRC). Backgrounder on biological effects of radiation, updated March 2017. <https://www.nrc.gov/reading-rm/doc-collections/fact-sheets/bio-effects-radiation.html>
- Vestal-Laborde, A. A., Eschenroeder, A. C., Bigbee, J. W., Robinson, S. E., ve Sato-Bigbee, C. (2014). The opioid system and brain development: effects of methadone on the oligodendrocyte lineage and the early stages of myelination. *Developmental neuroscience*, 36(5), 409-421.
- Walhovd, K. B., Moe, V., Slinning, K., Due-Tønnessen, P., Bjørnerud, A., Dale, A. M., ... ve Fischl, B. (2007). Volumetric cerebral characteristics of children exposed to opiates and other substances in utero. *Neuroimage*, 36(4), 1331-1344.
- Widnes, S. F., ve Schjøtt, J. (2017). Risk perception regarding drug use in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 216(4), 375-378.
- Winocur, G., Moscovitch, M., Fogel, S., Rosenbaum, R. S., ve Sekeres, M. (2005). Preserved spatial memory after hippocampal lesions: effects of extensive experience in a complex environment. *Nature neuroscience*, 8(3), 273-275.
- Vorhees, C. V., ve Williams, M. T. (2006). Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nature protocols*, 1(2), 848-858.
- Yockey, L. J., ve Iwasaki, A. (2018). Interferons and proinflammatory cytokines in pregnancy and fetal development. *Immunity*, 49(3), 397-412.
- Yuan, Q., Rubic, M., Seah, J., Rae, C., Wright, I. M., Kaltenbach, K., ... ve Oei, J. L. (2014). Do maternal opioids reduce neonatal regional brain volumes? A pilot study. *Journal of Perinatology*, 34(12), 909-913.

## BÖLÜM 22

# KALITSAL METABOLİK HASTALIKLARIN BEYİN GELİŞİMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ



Merve KOÇ YEKEDÜZ<sup>1,2</sup>

### GİRİŞ

Kalıtıl metabolik hastalıklar, biyokimyasal yollarındaki defektlerden kaynaklı yağ, protein ve karbonhidrat metabolizmasında bozukluklara yol açan, birden fazla sistemi etkileyebilen, çoğunlukla nadir görülen hastalık grubudur. Kalıtıl metabolik hastalıkların neredeyse %85'inde santral sinir sistemine ait patolojik laboratuvar ve klinik bulgular saptanır. Nörolojik tutulum sergileyen kalıtıl metabolik hastalıktan etkilenmiş çocuklarda nörogelişim önemli ölçüde etkilenir (Saudubray & Garcia-Cazorla, 2018).

Kalıtıl metabolik hastalıklar, her biri tek tek ele alındığında nadir tanılar olsa da hepsi bir arada düşünüldüğünde önemli bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Nörogelişimsel basamaklarda gecikmeye yol açan kalıtıl metabolik hastalıkların tanınması bu sebeple önemlidir. Kalıtıl metabolik hastalıkların beyin üzerindeki etkisi çok geniş bir konudur, bu bölümde ancak sık görülen kalıtıl metabolik hastalıklar ve beyin gelişimi üzerindeki etkilerine değinilebilmiştir.

### KALITSAL METABOLİK HASTALIKLARIN TEMEL NÖROGELİŞİM BASAMAKLARINA ETKİSİ

Nörogelişim çok erken prenatal evrelerde birçok faktörden etkilenerek başlar. Hücre çoğalması, diferansi-

ye olması, migrasyonu, integrasyonu ve fonksiyonellik kazanması birçok etmeden etkilenir. Bu basamaklar postnatal dönemde de plastisite, miyelinizasyon, maturasyon evreleri ile devam eder. Görüldüğü üzere oldukça uzun ve karmaşık basamakları içermektedir (Hu et al., 2014). Eğer tüm basamaklar yolunda giderse dil becerileri, bilişsel fonksiyonlar, duygular, duygular, koordineli motor beceriler gibi geniş repertuarlı yüksek özelleşmiş insan beyni fonksiyonları oluşur (Rice & Barone, 2000). Nörogelişimsel bozukluklar; kognitif sorunlar, nöropsikiyatrik hastalıklar veya motor problemler olarak karşımıza gelebilir. Kalıtıl metabolik hastalıklar molekülünün herhangi bir basamaktaki anormal fonksiyonu nedeni ile bu tabloları oluşturabilir (Dietrich et al., 2005).

Hücre proliferasyonunu bozan başlıca kalıtıl metabolik hastalıklar aminoasit, yağ asidi ve lipit metabolizma bozukluklarıdır. Ventriküler zondaki progenitor hücrelerin proliferasyonunun bozulması mikrosefaliye yol açar (Aboitiz & Zamorano, 2013). Gebeliğin 2.ayından 6.ayına kadar meydana gelen nöronal migrasyondaki kusurlar da lizensefali, pakigri, polimikrogri gibi yapısal kusurlara yol açar. Hem küçük moleküllerin (aminoasit, yağ asitleri vb.) hem de kompleks moleküllerin (peroksizomal hasta-

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma BD.

<sup>2</sup> Harvard Medical School, Boston Children's Hospital, Department of Anesthesiology, Critical Care and Pain Medicine, drmervekoc13@hotmail.com, ORCID iD : 0000-0003-0637-417X

## KAYNAKLAR

- Aboitiz, F., & Zamorano, F. (2013). Neural progenitors, patterning and ecology in neocortical origins. *Front Neuroanat*, 7, 38. <https://doi.org/10.3389/fnana.2013.00038>
- Aitkenhead, L., Krishna, G., Ellerton, C., Moinuddin, M., Matcham, J., Shiel, L., . . . Murphy, E. (2021). Long-term cognitive and psychosocial outcomes in adults with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*, 44(6), 1353-1368. <https://doi.org/10.1002/jimd.12413>
- Aubourg, P., & Wanders, R. (2013). Peroxisomal disorders. *Handb Clin Neurol*, 113, 1593-1609. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59565-2.00028-9>
- Barateiro, A., Brites, D., & Fernandes, A. (2016). Oligodendrocyte Development and Myelination in Neurodevelopment: Molecular Mechanisms in Health and Disease. *Curr Pharm Des*, 22(6), 656-679. <https://doi.org/10.2174/1381612822666151204000636>
- Bauernfeind, A. L., & Babbitt, C. C. (2014). The appropriation of glucose through primate neurodevelopment. *J Hum Evol*, 77, 132-140. <https://doi.org/10.1016/j.jhevol.2014.05.016>
- Bayat, A., Moller, L. B., & Lund, A. M. (2015). [Diagnosics and treatment of phenylketonuria]. *Ugeskr Laeger*, 177(8). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25697170> (Diagnostik og behandling af fenylketonuri.)
- Beneto, N., Vilageliu, L., Grinberg, D., & Canals, I. (2020). Sanfilippo Syndrome: Molecular Basis, Disease Models and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*, 21(21). <https://doi.org/10.3390/ijms21217819>
- Bertipaglia, C., Gonçalves, J. C., & Vallee, R. B. (2018). Nuclear migration in mammalian brain development. *Semin Cell Dev Biol*, 82, 57-66. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.11.033>
- Bouchereau, J., Leduc-Leballeur, J., Pichard, S., Imbard, A., Benoist, J. F., Abi Ward, M. T., . . . Schiff, M. (2017). Neurocognitive profiles in MSUD school-age patients. *J Inherit Metab Dis*, 40(3), 377-383. <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0033-7>
- Bradbury, A. M., Bongarzone, E. R., & Sands, M. S. (2021). Krabbe disease: New hope for an old disease. *Neurosci Lett*, 752, 135841. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135841>
- Casey, L. (2013). Caring for children with phenylketonuria. *Can Fam Physician*, 59(8), 837-840. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23946023>
- Cortes-Saladelfont, E., Lipstein, N., & Garcia-Cazorla, A. (2018). Presynaptic disorders: a clinical and pathophysiological approach focused on the synaptic vesicle. *J Inherit Metab Dis*, 41(6), 1131-1145. <https://doi.org/10.1007/s10545-018-0230-z>
- Dietrich, K. N., Eskenazi, B., Schantz, S., Yolton, K., Rauh, V. A., Johnson, C. B., . . . Berman, R. F. (2005). Principles and practices of neurodevelopmental assessment in children: lessons learned from the Centers for Children's Environmental Health and Disease Prevention Research. *Environ Health Perspect*, 113(10), 1437-1446. <https://doi.org/10.1289/ehp.7672>
- Elumalai, V., & Pasrija, D. (2022). Zellweger Syndrome. In *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32809511>
- Farhy-Tselnicker, I., & Allen, N. J. (2018). Astrocytes, neurons, synapses: a tripartite view on cortical circuit development. *Neural Dev*, 13(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s13064-018-0104-y>
- Fumagalli, M., Lecca, D., Abbracchio, M. P., & Ceruti, S. (2017). Pathophysiological Role of Purines and Pyrimidines in Neurodevelopment: Unveiling New Pharmacological Approaches to Congenital Brain Diseases. *Front Pharmacol*, 8, 941. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00941>
- Hu, W. F., Chahrouh, M. H., & Walsh, C. A. (2014). The diverse genetic landscape of neurodevelopmental disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 15, 195-213. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-090413-025600>
- Koc Yekeduz, M., Sen Akova, B., Kose, E., Dogulu, N., Oncul, U., Okulu, E., . . . Eminoglu, F. T. (2022). Early neuroimaging findings of infants diagnosed with inherited metabolic disorders in neonatal period: A case-control study. *Clin Neurol Neurosurg*, 222, 107474. <https://doi.org/10.1016/j.clin-neuro.2022.107474>
- Marsh, D., & Dragich, J. M. (2019). Autophagy in mammalian neurodevelopment and implications for childhood neurological disorders. *Neurosci Lett*, 697, 29-33. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.04.017>
- Nicoli, E. R., Annunziata, I., d'Azzo, A., Platt, F. M., Tiff, C. J., & Stepien, K. M. (2021). GM1 Gangliosidosis-A Mini-Review. *Front Genet*, 12, 734878. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.734878>
- Orsini, J. J., Escolar, M. L., Wasserstein, M. P., & Caggana, M. (1993). Krabbe Disease. In M. P. Adam, G. M. Mirzaz, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, K. W. Gripp, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews*(R). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301416>
- Paprocka, J., & Jamroz, E. (2012). Hyperammonemia in children: on the crossroad of different disorders. *Neurologist*, 18(5), 261-265. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e318266f58a>
- Porta, F., Pagliardini, S., Pagliardini, V., Ponzzone, A., & Spada, M. (2015). Newborn screening for galactosemia: a 30-year single center experience. *World J Pediatr*, 11(2), 160-164. <https://doi.org/10.1007/s12519-015-0017-3>
- Rahman, M., Sharma, M., Aggarwal, P., Singla, S., & Jain, N. (2022). Homocystinuria and ocular complications - A review. *Indian J Ophthalmol*, 70(7), 2272-2278. [https://doi.org/10.4103/ijo.IJO\\_309\\_22](https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_309_22)
- Raina, R., Bedoyan, J. K., Lichter-Konecki, U., Jouvret, P., Picca, S., Mew, N. A., . . . Warady, B. A. (2020). Consensus guidelines for management of hyperammonaemia in paediatric patients receiving continuous kidney replacement therapy. *Nat Rev Nephrol*, 16(8), 471-482. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0267-8>
- Reddy, N., Calloni, S. F., Vernon, H. J., Boltshauser, E., Huisman, T., & Soares, B. P. (2018). Neuroimaging Findings of Organic Acidemias and Aminoacidopathies. *Radiographics*, 38(3), 912-931. <https://doi.org/10.1148/rg.2018170042>
- Rice, D., & Barone, S., Jr. (2000). Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect*, 108 Suppl 3(Suppl 3), 511-533. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s3511>
- Rubio-Agusti, I., Carecchio, M., Bhatia, K. P., Kojovic, M., Parees, I., Chandrashekar, H. S., . . . Murphy, E. (2013). Movement disorders in adult patients with classical galactosemia. *Mov Disord*, 28(6), 804-810. <https://doi.org/10.1002/mds.25348>
- Saudubray, J. M., & Garcia-Cazorla, A. (2018). An overview of inborn errors of metabolism affecting the brain: from neurodevelopment to neurodegenerative disorders. *Dialogues Clin Neurosci*, 20(4), 301-325. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.4/jmsaudubray>
- Sitarska, D., Tylki-Szymanska, A., & Lugońska, A. (2021). Treatment trials in Niemann-Pick type C disease. *Metab Brain Dis*, 36(8), 2215-2221. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00842-0>
- Stirnemann, J., Belmatoug, N., Camou, F., Serratrice, C., Froissart, R., Caillaud, C., . . . Berger, M. G. (2017). A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci*, 18(2). <https://doi.org/10.3390/ijms18020441>
- Unsal, Y., Yurdakok, M., Yigit, S., Celik, H. T., Dursun, A., Sivri, H. S., . . . Coskun, T. (2022). Organic acidemias in the neonatal period: 30 years of experience in a referral center for inborn errors of metabolism. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 35(11), 1345-1356. <https://doi.org/10.1515/jpem-2021-0780>
- van Rappard, D. F., Boelens, J. J., & Wolf, N. I. (2015). Metachromatic leukodystrophy: Disease spectrum and approaches for treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 29(2), 261-273. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.10.001>
- Wojewoda, M., Zablocki, K., & Szczepanowska, J. (2011). [Diseases caused by mutations in mitochondrial DNA]. *Postepy Biochem*, 57(2), 222-229. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21913424> (Choroby spowodowane mutacjami w mitochondrialnym DNA.)

## BÖLÜM 23

# KONJENİTAL ENFEKSİYONLARIN VE KORONAVİRÜS HASTALIĞI-2019 (COVID-19) ENFEKSİYONUNUN



Ayşe Tuğba KARTAL<sup>1</sup>

### BEYİN GELİŞİMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

**Giriş:** Özellikle erken beyin gelişiminin kritik dönemlerinde, gelişimsel yetersizliklerin altında yatan etiyojolojiyi düşünürken nörogelişimsel biyoloji ve çevre arasındaki karmaşık etkileşimi tanımak önemlidir (Cluver, 2013). Bu bağlamda, doğum öncesi enfeksiyonlar zihinsel ve öğrenme güçlüğü, işitme bozukluğu, görme bozukluğu, konuşma bozukluğu, serebral palsy, otizm spektrum bozukluğu, dikkat ve davranış bozukluğu gibi geniş bir nörogelişimsel bozukluğun önemli bir nedenini temsil eder (Atladóttir, 2010).

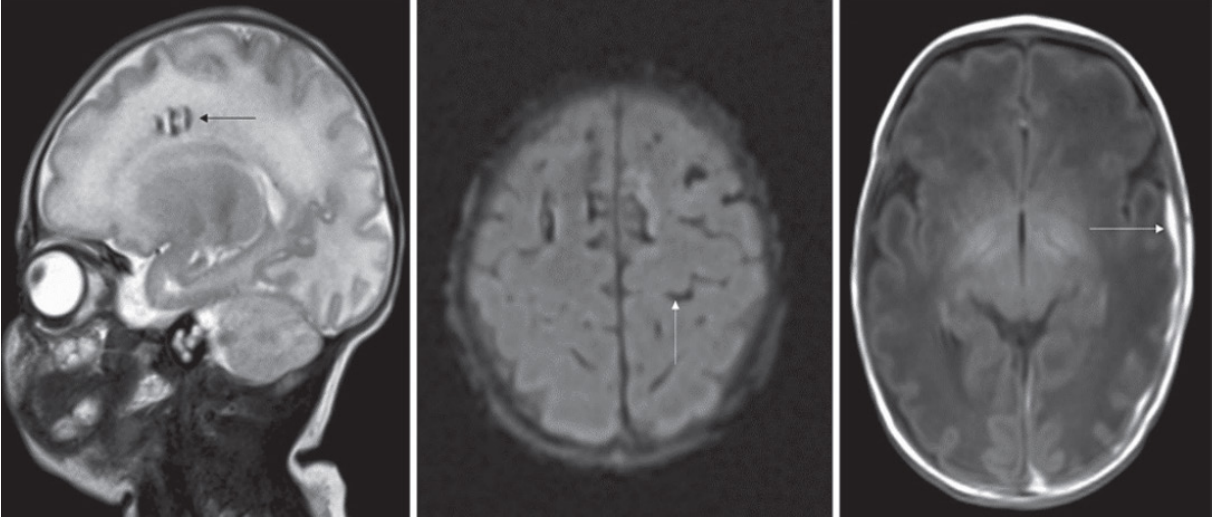
TORCH (Toxoplasma gondii, kızamıkçık virüsü, sitomegalovirüs, herpes simpleks virüsü) kısaltmasıyla bilinen geleneksel konjenital enfeksiyonlar anensefali, ventrikülomegali, sağrılık ve oküler yaralanma dahil olmak üzere fetal beyinde katastrofik yapısal anomalilere neden olma potansiyelleri nedeniyle obstetrikte bir odak noktası oluşturmuştur (Gregg, 2001) (Yazigi, 2017) (Al-haddad, 2020). Ancak özellikle aşı sonrası dönemde, epidemiyolojik öneme sahip artan sayıda başka çok sayıda patojende tanımlanmıştır. Örneğin son yıllarda Zika enfeksiyonu salgını sonrasında aniden artan konjenital mikrosefali oranlarında artış görülmüştür (Gordon-Lipkin, 2019) (Gordon-lipkin, 2022).

Son yirmi yıldaki epidemiyolojik araştırmalar, intrauterin viral veya bakteriyel enfeksiyonlara maruziyetin şizofreni ve otizm gibi nöropsikiyatrik bo-

zuklukların riskinde artışa neden olduğunu göstermiştir (Parisot, 1991). 1960'lara gelindiğinde, çeşitli araştırmalar hem kuzey hem de güney yarımkürede kış aylarında doğan çocuklar ve yetişkinler arasında şizofreni insidansında hafif bir artış buldu ve bu da kış aylarında daha yaygın olan viral enfeksiyonlarla bir bağlantı olduğunu düşündürdü (Gordon,1975) (Meaney-Delman, 2017). Bu gözlemler, yetişkin şizofreninin bir kısmının virüs kaynaklı fetal beyin hasarından kaynaklandığını öne süren bir "doğumun mevsimselliği" hipotezine yol açtı (Barry, 1961). Psikozdaki semptom alt kümelerini inceleyen daha ayrıntılı yeni çalışmalarda, Zammit ve ark. gebelik sırasında anne enfeksiyonu ile 12 yaşındaki ergenlerde psikoz benzeri semptomların varlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (Zammit, 2009).

Enfeksiyonun zamanlaması ile ilgili olarak, çok sayıda çalışma, gebeliğin 2. trimesterini, grip ve diğer viral enfeksiyonlara maruz kalma için kritik dönem olarak tanımlamış ve bu dönem özellikle nöropsikiyatrik hastalıklar açısından ilişkili bulunmuştur (Callaghan, 1994) (Brown, 1996) (Hovi, 1999). Ancak hayvan modellerinde, hem viral hem de bakteriyel enfeksiyonların gebeliğin 1. ve 2. trimesterlerinde nöropsikiyatrik hastalıklar açısından risk oluşturduğu gösterilmiştir (Sørensen, 2009) (Boksa, 2010).

<sup>1</sup> Uzm.Dr., Ankara Etik Şehir Hastanesi, atugbakartal98@gmail.com, ORCID iD : 0000-0003-4362-8511



**Şekil 7.** Sagittal T2 ağırlıklı görüntü sedimantasyon fenomeni olan intraserebral kanamayı göstermektedir (ok) (a); Duyarlılık ağırlıklı görüntülerde subaraknoid boşluklarda (b) ve sol tarafta T1 ağırlıklı görüntüde kan degradasyon ürünleri (ok) (c).

sarına katkısının daha iyi anlaşılması bu konuda yapılacak çalışmalarla artırılabilir.

Hem retrospektif insan verileri hem de hayvan modellerinden elde edilen bulgular, enfeksiyon ve fetal beyin hasarı arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Perinatal enfeksiyon IL-6 gibi kritik sitokinlerdeki artış sonucunda beyin yapısı ve işlevinde değişime yol

açan inflamatuvar bir kaskadı tetikler. Perinatal beyin hasarının sadece prematürite veya hipoksi-iskemiye sekonder olmadığını, hem antenatal hem de postnatal inflamasyon tarafından tetiklenen hücrel ve immünolojik faktörlerin karmaşık bir sonucu olduğunu bilmek yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için önemlidir.

## KAYNAKLAR

- Adamo, P., Asís, L., Silveyra, P., Cuffini, C., Pedranti, M. & Zapata, M. (2004). Rubella virus does not induce apoptosis in primary human embryo fibroblast cultures: A possible way of viral persistence in congenital Infection. *Viral Immunology*, 17(1), 87–100.
- Al-awaidy, S., Griffiths, U.K., Mohammed, H., Bawikar, S., Al-aisiri, M. S., Khandekar, R. & Robertson, S.E. (2006). Costs of congenital rubella syndrome (CRS) in Oman : Evidence based on long-term follow-up of 43 children. *Vaccine*, 24, 6437–6445.
- Al-haddad, B.J.S., Oler, E., Armistead, B., Elsayed, N.A., Weinberger, D.R., Bernier, R. & ... Waldorf, K.M.A. (2020). The fetal origins of mental illness. *Am J Obstet Gynecol*, 221(6), 549–562.
- Allotey, J., Chatterjee, S., Kew, T., Gaetano, A., Stallings, E., Fernández-garcía, S. & ... Thangaratinam, S. (2022). SARS-CoV-2 positivity in offspring and timing of mother-to-child transmission : living systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 376, 1–11.
- Andersen R. D. (1987). Herpes simplex virus infection of the neonatal respiratory tract. *American journal of diseases of children* (1960), 141(3), 274–276. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1987.04460030052023>
- Angelone, D.F., Wessels, M.R., Coughlin, M., Suter, E.E., Valentini, P., Kalish, L.A. &... Boston, H. (2006). Innate immunity of the human newborn is polarized toward a high ratio of IL-6/TNF- alpha production in vitro and in vivo. *Pediatr Res*, 60(2), 205–209. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000228319.10481.ea>
- Ashary, N., Bhide, A., Chakraborty, P. & Colaco, S. (2020). Single- Cell RNA-seq identifies cell subsets in human placenta that highly expresses SARS factors driving pathogenesis of SARS-CoV-2. *Front Cell Dev Biol*, 8, 1–16. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00783>
- Atladóttir, H. O., Thorsen, P., Østergaard, L., Schendel, D. E., Lemcke, S., Abdallah, M., & Parner, E. T. (2010). Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 40(12), 1423–1430. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1006-y>
- Ayed, M., Embaireeg, A., Kartam, M., More, K., Alqallaf, M., Alnafisi, A., Fouzan, W.A. & Hessa Alkandari. (2022). Neurodevelopmental outcomes of infants born to mothers with SARSCoV2 infections during pregnancy: A national prospective study in Kuwait. *BMC Pediatrics*, 22, 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03359-2>
- Bale, J.F. (2009). Fetal infections and brain development. *Clin Perinatol*, 36, 639–653. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2009.06.005>
- Balistreri, W. F. & Journal, T. (2008). When Should You Initiate Acyclovir Therapy in a Neonate? *J Pediatr*, 153(2), 155-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.04.027.
- Banatvala, J.E. & Brown, D.W.G. (2004). Rubella. *Lancet*, 363(9415), 1127–1137. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15897-2.
- Barry, H. & Barry, H. (1961). Season of Birth, *Archives of General Psychiatry*, 5, 292–300.
- Baud, O., Fontaine, R. H., Olivier, P., Ma-

- ury, L., Moussawi, F. E., Bauvin, I. & Aujard, Y. (2007). Premature rupture of membranes: pathophysiology of neurological impact. *Archives de pediatrie*, 14, 49-53.
- Bennett, S. & Nagler, J. (2014). Images in emergency medicine. Herpes simplex virus encephalitis. *Ann Emerg Med*, 64(6):588, 608.
- Bertero, L., Borella, F., Botta, G., Carosso, A., Cosma, S., Bovetti, M. & Benedetto, C. (2021). Placenta histopathology in SARS-CoV-2 infection: analysis of a consecutive series and comparison with control cohorts. *Virchows Arch*, 479(4):715-728. doi: 10.1007/s00428-021-03097-3.
- Boksa, P. (2010). Brain, Behavior, and Immunity Effects of prenatal infection on brain development and behavior: A review of findings from animal models. *Brain Behav Immun*, 24(6):881-97. doi: 10.1016/j.bbi.2010.03.005.
- Bonthius, D. J., Nichols, B., Harb, H. & Mahoney, J. (2007). Lymphocytic Choriomeningitis Virus Infection of the Developing Brain: Critical Role of Host Age. *Ann Neurol*, 62(4):356-374. doi:10.1002/ana.21193.
- Boudaouara, Y., Aoun, K., Maatoug, R., Souissi, O. & Abdallah, R. Ben. (2018). Congenital Toxoplasmosis in Tunisia: Prenatal and Neonatal Diagnosis and Postnatal Follow-up of 35 Cases. *Am J Trop Med Hyg*, 98(6), 1722-1726. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0580>
- Brown, A.S., Schaefer, C.A., Wyatt, R.J., Coetz, R., Begg, M.D., Qorman, J.M. & Susser, E. S. (1996). Maternal Exposure to Respiratory Infections and Adult Schizophrenia Spectrum Disorders: A Prospective Birth Cohort Study. *Schizophr Bull*, 26(2), 287-296
- Brown, Z. A., Benedetti, J., Ashley, R., Burchett, S., Selke, S., Berry, S., Vontver, L. A., & Corey, L. (1991). Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor. *The New England journal of medicine*, 324(18), 1247-1252. <https://doi.org/10.1056/NEJM199105023241804>
- Burd, I., Balakrishnan, B. & Kannan, S. (2012). Models of fetal brain injury, intrauterine inflammation, and Preterm Birth. *Am J Reprod Immunol*, 67(4), 287-295. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2012.01110.x>
- Callaghan, E.O., Sham, P.C., Takei, N., Murray, G., Glover, G., Hare, E.H. & Murray, R.M. (1994). The Relationship of Schizophrenic Births to 16 Infectious Diseases. *Br J Psychiatry*, 165(3), 353-356.
- Carson, M.J., Doose, J.M., Melchior, B., Schmid, C.D. & Ploix, C.C. (2009). CNS immune privilege: hiding in plain sight. *Immunol Rev*, 213, 48-65. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2006.00441.x.CNS>
- Caviness, A. C., Demmler, G. J., Almendarez, Y., & Selwyn, B. J. (2008). The prevalence of neonatal herpes simplex virus infection compared with serious bacterial illness in hospitalized neonates. *The Journal of pediatrics*, 153(2), 164-169. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.02.031>
- Cheeran, M.C., Lokensgard, J.R. & Schless, M.R. (2009). Neuropathogenesis of Congenital Cytomegalovirus Infection: Disease Mechanisms and Prospects for Intervention. *Clin Microbiol Rev*, 22(1), 99-126. <https://doi.org/10.1128/CMR.00023-08>
- Cluver, C., Meyer, R., Odendaal, H. & Geerts, L. (2013). Congenital rubella with agenesis of the inferior cerebellar vermis and total anomalous pulmonary venous drainage. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 42(2), 235-237. <https://doi.org/10.1002/uog.12399>
- Cooper, L.Z. (1985). The History and Medical Consequences of Rubella. *Rev Infect Dis*, 7, 2-10. doi: 10.1093/clinids/7.supplement\_1.s2.
- Corey, L., Whitley, R. J., Stone, E. F., & Mohan, K. (1988). Difference between herpes simplex virus type 1 and type 2 neonatal encephalitis in neurological outcome. *Lancet (London, England)*, 1(8575-6), 1-4. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)90997-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)90997-x)
- Cradock-watson, J.E. & Pollock, T.M. (1982). Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet*, 2(8302), 781-784. doi: 10.1016/s0140-6736(82)92677-0.
- Desmond, M.M., Wilson, G.S., Vorderman, A.L., Murphy, M.A., Fisher, E.S. & Kroulik, E.M. (1967). The health and educational status of adolescents with congenital rubella syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 27(6),721-729. doi: 10.1111/j.1469-8749.1985.tb03795.x.
- Desmonts, G. & Couvreur, J. (1974). Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med*, 290(20), 1110-1116. doi: 10.1056/NEJM197405162902003
- Dudgeon J. A. (1975). Congenital rubella. *The Journal of pediatrics*, 87(6 Pt 2), 1078-1086. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(75\)80119-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(75)80119-3)
- Duncan, R., Muller, J., Lee, N., Esmaili, A. & Nakhasi, H.L. (1999). Rubella Virus-Induced Apoptosis Varies among Cell Lines and Is Modulated by Bcl-X L and Caspase Inhibitors. *Virology*, 255(1), 117-128.
- Durukan, D., Fairley, C.K., Bradshaw, C.S., Read, T.R.H., Druce, J., Catton, M. & Chow, E. P.F. (2018). Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 among women and men diagnosed with first-episode anogenital herpes: A retrospective observational study over 14 years in Melbourne, Australia. *Sex Transm Infect*, 95(4), 307-313. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2018-053830>
- Edlow, A.G., Castro, V.M., Shook, L.L., Kaimal, A.J. & Perlis, R.H. (2022). Neurodevelopmental Outcomes at 1 Year in Infants of Mothers Who Tested Positive for SARS-CoV-2 During Pregnancy. *JAMA Netw Open*, 5(6), 1-10. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.15787>
- Engert, V., Siau, C., Stock, A., Rehn, M., Wöckel, A., Härtel, C. & Wirbelauer, J. (2021). Severe Brain Damage in a Moderate Preterm Infant as Complication of Post-COVID-19 Response during Pregnancy. *Neonatology*, 118(4), 505-508. <https://doi.org/10.1159/000516846>
- Esiri M. M. (1982). Herpes simplex encephalitis. An immunohistological study of the distribution of viral antigen within the brain. *Journal of the neurological sciences*, 54(2), 209-226. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(82\)90183-6](https://doi.org/10.1016/0022-510x(82)90183-6)
- Estato, V., Stipursky, J., Gomes, F., Mergener, T.C., Frazão-teixeira, E., Alodi, S. & Adesse, D. (2018). The Neurotropic Parasite *Toxoplasma gondii* Induces Sustained Neuroinflammation with Microvascular Dysfunction in Infected Mice. *The American Journal of Pathology*, 188(11), 2674-2687. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.07.007>
- Fernandes, A. F., Lange, M. C., Novak, F. T., Zavala, J. A., Zamproni, L. N., Germiniani, F. M., Piovesan, E. J., & Teive, H. A. (2010). Extra-temporal involvement in herpes simplex encephalitis. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 17(9), 1221-1223 <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2010.02.007>
- French, R. R., & York, D. A. (1984). The regulation of adenylate cyclase in adipocyte plasma membrane from genetically obese (ob/ob) mice. *Diabetologia*, 26(6), 466-472. <https://doi.org/10.1007/BF00262223>
- Gabrielli, L., Bonasoni, M. P., Santini, D., Piccirilli, G., Chiareghin, A., Petrisli, E. & Piccioli, M. (2012). Congenital cytomegalovirus infection: patterns of fetal brain damage. *Clin Microbiol Infect*, 18(10), 419-427.
- Gan, X., Zhang, X., Cheng, Z., Chen, L., Ding, X., Du, J. & Yu, L. (2016). *Toxoplasma gondii* inhibits differentiation of C17.2 neural stem cells through Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Bi-*



- ochem Biophys Res Commun, 473(1), 187-193. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.03.076>
- Germano, C., Messina, A., Tavella, E., Vitale, R., Avellis, V., Barboni, M., Attini, R., Revelli, A., Zola, P., Manzoni, P., & Masturzo, B. (2022). Fetal Brain Damage during Maternal COVID-19: Emerging Hypothesis, Mechanism, and Possible Mitigation through Maternal-Targeted Nutritional Supplementation. *Nutrients*, 14(16), 3303. <https://doi.org/10.3390/nu14163303>
- Gordon-lipkin, E., Hoon, A. & Pardo, C.A. (2022). Prenatal cytomegalovirus, rubella, and Zika virus infections associated with developmental disabilities: past, present, and future. *Dev Med Child Neurol*, 63(2), 135-143. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14682>.Prenatal
- Gordon-Lipkin, E., & Peacock, G. (2019). The Spectrum of Developmental Disability with Zika Exposure: What Is Known, What Is Unknown, and Implications for Clinicians. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP*, 40(5), 387-395. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000665>
- Gordon, B. & Neilson, M. (1975). Mental disorder and season of birth--a southern hemisphere study. *Br J Psychiatry*, 129, 355-361.
- Gregg, N. M. & Banatvala, R. J. E. (2001). Congenital cataract following German measles in the mother. 1941. *Aust N Z J Ophthalmol*, 19(4), 267-76.
- Hecht, J. L., Quade, B., Deshpande, V., David, M. M., Desai, N., Dygulska, B., Bates, S.V. & Roberts, D.J. (2020). SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. *Mod Pathol*, 33(11), 2092-2103.
- Hermes, G., Ajioka, J. W., Kelly, K. A., Mui, E., Roberts, F., Kasza, K., Mayr, T., Kirisits, M. J., Wollmann, R., Ferguson, D. J., Roberts, C. W., Hwang, J. H., Trendler, T., Kennan, R. P., Suzuki, Y., Reardon, C., Hickey, W. F., Chen, L., & McLeod, R. (2008). Neurological and behavioral abnormalities, ventricular dilatation, altered cellular functions, inflammation, and neuronal injury in brains of mice due to common, persistent, parasitic infection. *Journal of neuroinflammation*, 5, 48. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-5-48>
- Huang, P., Zhou, F., Guo, Y., Yuan, S., Lin, S., Lu, J., Tu, S., Lu, M., Shen, S., Guedeny, A., Xia, H., & Qiu, X. (2021). Association Between the COVID-19 Pandemic and Infant Neurodevelopment: A Comparison Before and During COVID-19. *Frontiers in pediatrics*, 9, 662165. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.662165>
- Hudson, S. J., Dix, R. D., & Streilein, J. W. (1991). Induction of encephalitis in SJL mice by intranasal infection with herpes simplex virus type 1: a possible model of herpes simplex encephalitis in humans. *The Journal of infectious diseases*, 163(4), 720-727. <https://doi.org/10.1093/infdis/163.4.720>
- Huleihel, M., Golan, H., & Hallak, M. (2004). Intrauterine infection/inflammation during pregnancy and offspring brain damages: possible mechanisms involved. *Reproductive biology and endocrinology*, 2, 17. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-2-17>
- Istas, A. S., Demmler, G. J., Dobbins, J. G., & Stewart, J. A. (1995). Surveillance for congenital cytomegalovirus disease: a report from the National Congenital Cytomegalovirus Disease Registry. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 20(3), 665-670. <https://doi.org/10.1093/clinids/20.3.665>
- Jamieson, D. J., Ellis, J. E., Jernigan, D. B., & Treadwell, T. A. (2006). Emerging infectious disease outbreaks: old lessons and new challenges for obstetrician-gynecologists. *American journal of obstetrics and gynecology*, 194(6), 1546-1555. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.06.062>
- Long S. S. (2008). In defense of empiric acyclovir therapy in certain neonates. *The Journal of pediatrics*, 153(2), 157-158. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.04.071>
- Kimberlin D.W. (2004). Neonatal herpes simplex infection. *Clinical microbiology reviews*, 17(1), 1-13. <https://doi.org/10.1128/CMR.17.1.1-13.2004>
- Koch, L. H., Fisher, R. G., Chen, C., Foster, M. M., Bass, W. T., & Williams, J. V. (2009). Congenital herpes simplex virus infection: two unique cutaneous presentations associated with probable intrauterine transmission. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 60(2), 312-315. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.08.038>
- Lazarte-Rantes, C., Rodriguez-Anncasi, R., Rivas-Campos, C., & Silva, E. (2021). Congenital Toxoplasmosis: Findings in Fetal MRI. *Cureus*, 13(8), e16894. <https://doi.org/10.7759/cureus.16894>
- Leas, B. F., & Umscheid, C. A. (2015). Neonatal Herpes Simplex Virus Type 1 Infection and Jewish Ritual Circumcision With Oral Suction: A Systematic Review. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 4(2), 126-131. <https://doi.org/10.1093/jpids/piu075>
- Lee, B. K., Magnusson, C., Gardner, R. M., Blomström, Å., Newschaffer, C. J., Burstyn, I., Karlsson, H., & Dalman, C. (2015). Maternal hospitalization with infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Brain, behavior, and immunity*, 44, 100-105. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.09.001>
- Lee, J. Y., & Bowden, D. S. (2000). Rubella virus replication and links to teratogenicity. *Clinical microbiology reviews*, 13(4), 571-587. <https://doi.org/10.1128/CMR.13.4.571>
- Littauer, E. Q., Esser, E. S., Antao, O. Q., Vassilieva, E. V., Compans, R. W., & Skountzou, I. (2017). H1N1 influenza virus infection results in adverse pregnancy outcomes by disrupting tissue-specific hormonal regulation. *PLoS pathogens*, 13(11), e1006757. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006757>
- Louie, J. K., Shaikh-Laskos, R., Preas, C., Nguyen, V. T., Peters, A., & Messenger, S. (2009). Re-emergence of another vaccine-preventable disease?-Two cases of rubella in older adults. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 46(1), 98-100. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2009.06.013>
- Malik, A. N., Hildebrand, G. D., Sekhri, R., & Russell-Eggitt, I. M. (2008). Bilateral macular scars following intrauterine herpes simplex virus type 2 infection. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 12(3), 305-306. <https://doi.org/10.1016/j.jaaapos.2008.01.002>
- Marquez, L., Levy, M. L., Munoz, F. M., & Palazzi, D. L. (2011). A report of three cases and review of intrauterine herpes simplex virus infection. *The Pediatric infectious disease journal*, 30(2), 153-157. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181f55a5c>
- Marcos, A. C., Siqueira, M., Alvarez-Rosa, L., Cascabulho, C. M., Waghabi, M. C., Barbosa, H. S., Adesse, D., & Stipursky, J. (2020). Toxoplasma gondii infection impairs radial glia differentiation and its potential to modulate brain microvascular endothelial cell function in the cerebral cortex. *Microvascular research*, 131, 104024. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104024>
- Meaney-Delman, D., Jamieson, D. J., & Rasmussen, S. A. (2017). Addressing the effects of established and emerging infections during pregnancy. *Birth defects research*, 109(5), 307-310. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1018>
- Mednick, S. A., Machon, R. A., Huttunen, M. O., & Bonett, D. (1988). Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Archives of general psychiatry*, 45(2), 189-192. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800260109013>
- Melvin, A. J., Mohan, K. M., Vora, S. B., Selke, S., Sullivan, E., & Wald, A. (2022). Neonatal Herpes Simplex Virus Infection: Epidemiology and Outcomes in the Modern Era. *Journal of the Pediat-*

- ric Infectious Diseases Society, 11(3), 94–101. <https://doi.org/10.1093/jpids/piab105>
- Nguyen, T. Van, Pham, V. H., & Abe, K. (2015). EBioMedicine Pathogenesis of Congenital Rubella Virus Infection in Human Fetuses : Viral Infection in the Ciliary Body Could Play an Important Role in Cataractogenesis. *EBIOM*, 2(1), 59–63. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2014.10.021>
- Orenstein, W. A., Bart, K. J., Hinman, A. R., Preblud, S. R., Greaves, W. L., Doster, S. W., Stetler, H. C., & Sirotkin, B. (1984). The opportunity and obligation to eliminate rubella from the United States. *JAMA*, 251(15), 1988–1994.
- Palmer, C., Towfighi, J., Roberts, R. L., & Heitjan, D. F. (1993). Allopurinol administered after inducing hypoxia-ischemia reduces brain injury in 7-day-old rats. *Pediatric research*, 33(4 Pt 1), 405–411. <https://doi.org/10.1203/00006450-199304000-00018>
- Pappas, G., Roussos, N., & Falagas, M. E. (2009). Toxoplasmosis snapshots : Global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *International Journal for Parasitology*, 39(12), 1385–1394. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2009.04.003>
- Parisot, S., Droule, P., Feldmann, M., Pinaud, P., & Marchal, C. (1991). Unusual encephaloclastic lesions with paraventricular calcification in congenital rubella. *Pediatric radiology*, 21(3), 229–230. <https://doi.org/10.1007/BF02011057>
- Park, C., Moon, K. C., Park, J. S., Jun, J. K., & Yoon, B. H. (2009). The Frequency and Clinical Significance of Intra-Uterine Infection and Inflammation in Patients with Placenta Previa and Preterm Labor and Intact Membranes. *Placenta*, 30(7), 613–618. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2009.04.005>
- Petito, C. K., Torres-Muñoz, J. E., Zielger, F., & McCarthy, M. (2006). Brain CD8+ and cytotoxic T lymphocytes are associated with, and may be specific for, human immunodeficiency virus type 1 encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Journal of neurovirology*, 12(4), 272–283. <https://doi.org/10.1080/13550280600879204>
- Plotkin S. A. (2006). The history of rubella and rubella vaccination leading to elimination. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 43 Suppl 3, S164–S168. <https://doi.org/10.1086/505950>
- Prabhu, M., & Riley, L. E. (2023). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 141(3), 473–482. <https://doi.org/10.1097/AOG.00000000000005100>
- Ramiro-Cortijo, D., de la Calle, M., Böger, R., Hannemann, J., Lüneburg, N., López-Giménez, M. R., Rodríguez-Rodríguez, P., Martín-Cabrejas, M. Á., Benítez, V., de Pablo, Á. L. L., González, M. D. C., & Arribas, S. M. (2020). Male fetal sex is associated with low maternal plasma anti-inflammatory cytokine profile in the first trimester of healthy pregnancies. *Cytokine*, 136, 155290. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155290>
- Raony, Í., de Figueiredo, C. S., Pandolfo, P., Giestal-de-Araujo, E., Oliveira-Silva Bomfim, P., & Savino, W. (2020). Psycho-Neuroendocrine-Immune Interactions in COVID-19: Potential Impacts on Mental Health. *Frontiers in immunology*, 11, 1170. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01170>
- Reef, S. E., Redd, S. B., Abernathy, E., Zimmerman, L., & Icenogle, J. P. (2006). The epidemiological profile of rubella and congenital rubella syndrome in the United States, 1998–2004: the evidence for absence of endemic transmission. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 43 Suppl 3, S126–S132. <https://doi.org/10.1086/505944>
- Rorke, L. B., & Spiro, A. J. (1967). Cerebral lesions in congenital rubella syndrome. *The Journal of pediatrics*, 70(2), 243–255. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(67\)80419-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(67)80419-0)
- Saito, K., Packianathan, S., & Longo, L. D. (1997). Free radical-induced elevation of ornithine decarboxylase activity in developing rat brain slices. *Brain research*, 763(2), 232–238. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(97\)00414-9](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(97)00414-9)
- Saxon, S. A., Knight, W., Reynolds, D. W., Stagno, S., & Alford, C. A. (1973). Intellectual deficits in children born with subclinical congenital toxoplasmosis: a preliminary report. *The Journal of pediatrics*, 82(5), 792–797. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(73\)80068-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(73)80068-x)
- Seckl, J. R., & Holmes, M. C. (2007). Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal ‘programming’ of adult pathophysiology. *Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism*, 3(6), 479–488. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0515>
- Shanes, E. D., Mithal, L. B., Otero, S., Azad, H. A., Miller, E. S., & Goldstein, J. A. (2020). Placental Pathology in COVID-19. *American journal of clinical pathology*, 154(1), 23–32. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa089>
- Sheinbergas, M.M. (1976). Hydrocephalus due to Prenatal Infection with the Lymphocytic Choriomeningitis Virus. *Infection*, 4(4), 185–191
- Shook, L. L., & Edlow, A. G. (2023). Safety and Efficacy of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) mRNA Vaccines During Lactation. *Obstetrics and gynecology*, 141(3), 483–491. <https://doi.org/10.1097/AOG.00000000000005093>
- Simard, A. R., & Rivest, S. (2005). Do pathogen exposure and innate immunity cause brain diseases?. *Neurological research*, 27(7), 717–725. <https://doi.org/10.1179/016164105X49526>
- Sørensen, H. J., Mortensen, E. L., Reinisch, J. M., & Mednick, S. A. (2009). Association between prenatal exposure to bacterial infection and risk of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 35(3), 631–637. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn121>
- Suvisaari, J., Haukka, J., Tanskanen, A., Hovi, T., & Lönnqvist, J. (1999). Association between prenatal exposure to poliovirus infection and adult schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 156(7), 1100–1102. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.7.1100>
- Tita, A. T., & Andrews, W. W. (2010). Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clinics in perinatology*, 37(2), 339–354. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2010.02.003>
- Toth, C., Harder, S., & Yager, J. (2003). Neonatal herpes encephalitis: a case series and review of clinical presentation. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 30(1), 36–40. <https://doi.org/10.1017/s0317167100002419>
- Ueda, K., Tokugawa, K., Nishida, Y., & Kimura, M. (1986). Incidence of congenital rubella syndrome in Japan (1965–1985). A nationwide survey of the number of deaf children with history of maternal rubella attending special schools for the deaf in Japan. *American journal of epidemiology*, 124(5), 807–815. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114457>
- Varatharaj, A., Nicoll, J. A., Pelosi, E., & Pinto, A. A. (2017). Corticosteroid-responsive focal granulomatous herpes simplex type-1 encephalitis in adults. *Practical neurology*, 17(2), 140–144. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2016-001474>
- Vivanti, A. J., Vauloup-fellous, C., Prevot, S., Zupan, V., Suffee, C., Cao, J. Do, & Luca, D. De. (n.d.). infection. *Nature Communications*, (2020), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>
- Von Kohorn, I., Stein, S. R., Shikani, B. T., Ramos-Benitez, M. J., Vannella, K. M., Hewitt, S. M., Kleiner, D. E., Alejo, J. C., Burbelo, P., Cohen, J. I., Wiedermann, B. L., & Chertow, D. S. (2020). In Utero Severe Acute Respiratory

- Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 9(6), 769–771. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa127>
- Walter, S., Atkinson, C., Sharland, M., Rice, P., Raglan, E., Emery, V. C., & Griffiths, P. D. (2008). Congenital cytomegalovirus: association between dried blood spot viral load and hearing loss. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 93(4), F280–F285. <https://doi.org/10.1136/adc.2007.119230>
- Wang, T., Zhou, J., Gan, X., Wang, H., Ding, X., Chen, L., Wang, Y., DU, J., Shen, J., & Yu, L. (2014). *Toxoplasma gondii* induce apoptosis of neural stem cells via endoplasmic reticulum stress pathway. *Parasitology*, 141(7), 988–995. <https://doi.org/10.1017/S0031182014000183>
- Webster W. S. (1998). Teratogen update: congenital rubella. *Teratology*, 58(1), 13–23. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9926\(199807\)58:1<13::AID-TERA5>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9926(199807)58:1<13::AID-TERA5>3.0.CO;2-2)
- Yamamoto, S., Nagamori, T., & Komatsu, S. (2020). Case Report A case of congenital herpes simplex virus infection diagnosed at 8 months of age. *Brain and Development*, 42(4), 369–372. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2020.01.003>
- Yamashita, Y., Matsuiishi, T., Murakami, Y., Shoji, H., Hashimoto, T., Utsunomiya, H., & Araki, H. (1991). Neuroimaging findings (ultrasonography, CT, MRI) in 3 infants with congenital rubella syndrome. *Pediatric radiology*, 21(8), 547–549. <https://doi.org/10.1007/BF02012592>
- Yap, M., Debenham, L., Kew, T., Chatterjee, S. R., Allotey, J., Stallings, E., Coomar, D., Lee, S. I., Qiu, X., Yuan, M., Clavé Llavall, A., Dixit, A., Zhou, D., Balaji, R., van Wely, M., Kostova, E., van Leeuwen, E., Mofenson, L., Kunst, H., Khalil, A., ... PregCOV-19 Consortium (2020). Clinical manifestations, prevalence, risk factors, outcomes, transmission, diagnosis and treatment of COVID-19 in pregnancy and postpartum: a living systematic review protocol. *BMJ open*, 10(12), e041868. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041868>
- Yarovinsky, F., Zhang, D., Andersen, J. F., Bannenberg, G. L., Serhan, C. N., Hayden, M. S., Hieny, S., Sutterwala, F. S., Flavell, R. A., Ghosh, S., & Sher, A. (2005). TLR11 activation of dendritic cells by a protozoan profilin-like protein. *Science (New York, N.Y.)*, 308(5728), 1626–1629. <https://doi.org/10.1126/science.1109893>
- Yazigi, A., De Pecoulas, A. E., Vauloup-Felous, C., Grangeot-Keros, L., Ayoubi, J. M., & Picone, O. (2017). Fetal and neonatal abnormalities due to congenital rubella syndrome: a review of literature. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 30(3), 274–278. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1169526>
- Zammit, S., Odd, D., Horwood, J., Thompson, A., Thomas, K., Menezes, P., Gunnell, D., Hollis, C., Wolke, D., Lewis, G., & Harrison, G. (2009). Investigating whether adverse prenatal and perinatal events are associated with non-clinical psychotic symptoms at age 12 years in the ALSPAC birth cohort. *Psychological medicine*, 39(9), 1457–1467. <https://doi.org/10.1017/S0033291708005126>
- Zhang, X., Su, R., Cheng, Z., Zhu, W., Li, Y., Wang, Y., Du, J., Cai, Y., Luo, Q., Shen, J., & Yu, L. (2017). A mechanistic study of *Toxoplasma gondii* ROP18 inhibiting differentiation of C17.2 neural stem cells. *Parasites & vectors*, 10(1), 585. <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2529-2>

## BÖLÜM 24

# TİROİD HASTALIKLARININ BEYİN GELİŞİMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ



Zeynep ŞIKLAR<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Tiroid hormonları büyüme ve vücudumuzun metabolik dengesi için gerekli önemli hormonlardır. İntrauterin dönemden itibaren dokuların gelişimi, farklılaşması ve özellikle de beyin gelişimi için gereklidir. Erken gebelik haftalarından itibaren santral sinir sistemi gelişimi tiroid hormonlarına ihtiyaç duyar (Prezioso ve ark., 2018).

Tiroid hormonları, tiroid bezi içindeki folliküler hücrelerden sentezlenir. Santral sinir sisteminde (SSS) yer alan hipofiz bezinden “Tiroid Stimulan Hormon” (TSH) salınımı ile tiroid bezi uyarılır. TSH’nin etkisiyle tiroid hormonlarının sentezinde yer alacak olan iyot tiroid bezine alınır ve tiroid folliküler hücrelerde bulunan tiroglobulin ile birleşir. Tiroglobulinden ayrılan triiodotironin (T3) ve aktif hormon olan tiroksin (T4) kana salınır. Tiroid hormonları kanda tiroid bağlayıcı globülinler ile taşınarak dokulara gider. Dokulardaki hedef hücrelerde, hücre zarını geçerek hücre çekirdeğindeki etki edeceği reseptörlere bağlanır. Tiroid hormonlarının oluşumunda, etki edeceği hücrelere girişinde, hücre içindeki serbest düzeylerinin belirlenmesinde, iyotun bağlanması veya ayrılmasında çeşitli enzim/aktivatör gibi aracı faktörlere gereksinimi vardır (Prezioso ve ark., 2018).

Beynin büyümesinin en hızlı olduğu iki dönem gebeliğin 3. ve 5. haftası arası (birinci ve ikinci tri-

mestr) ve üçüncü trimesterden 2-3. yaşlara kadar olan dönemdir. İlk dönem nöronal çoğalma, migrasyon ve organizasyonun olduğu evreyi kapsar. İkinci dönemde ise özellikle glial hücre çoğalması, migrasyonu ve miyelinizasyonu oluşur (Morreale de Escobar ve ark., 2000). Çocuklardaki gelişimsel basamaklarda, SSS tiroid hormonlarına oldukça duyarlıdır. Tiroid hormon düzeylerinin etkileyen sorunlarda, özellikle hipotioidi varlığında nörolojik etkilenme kaçınılmazdır (Prezioso ve ark., 2018).

Sadece tiroid hormonlarının kendisi değil, aynı zamanda tiroid hormonlarının metabolizma ürünleri de çeşitli metabolik düzenlemeler, beyin aktivitesi, kalp ve kas dokusunun işlevleri üzerine etkileri bulunmaktadır (Senese ve ark., 2014).

İyot tiroid hormon sentezi için çok önemli bir elementtir. Sağlıklı bir bireyde vücuttaki toplam iyot miktarının %70-80’i tiroid bezinde bulunur. İyot tiroid bezinde aktif olarak yoğunlaşır ve plazmanın yaklaşık 20-40 kat konsantrasyonuna ulaşır. İyot tiroid bezinde çeşitli enzimatik işlemler sonucu tiroid hormon sentezine katılır. İyot eksikliği durumunda ise tiroid bezi tüm mekanizmaları tiroid hormon sentezini arttırmaya ve iyot kullanımını en üst dereceye çıkarmaya çalışır. Sonuçta tiroid bezi büyür ve guatr gelişir. TSH artarak tiroid bezinin büyümesine, T4 hormonu yerine ağırlıklı T3 hormonu yapımına yol

<sup>1</sup> Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Endokrinoloji BD., zeynepsklr@gmail.com, ORCID iD : 0000-0003-0921-2694

gelişmiş olan otoantikörler bebeğe geçmekte ve hipertirpoidi bulgularına neden olmaktadır. Erken doğum, intrauterin büyüme geriliği, kalpte ritm bozuklukları, genel durum bozukluğu olan yenidoğanlarda hipertiroidi nedeniyle olabilir (Vaidyanathan, 2022, Samuels ve ark., 2018). Graves hastalığı olan annelerin bebeklerinde hem hipertiroidi, hem de hipotiroidi görülebilmektedir. TSH reseptörüne bağlanan antikörler sıklıkla uyarıcı özelliktedir hipertiroidiye neden olur. Ancak bazen reseptörü engelleyen (blokan) antikörler da Gravesli anneden bebeğine geçebilir ve hipotiroidiye yol açabilir (Samuels ve ark., 2018).

Eğer annenin hastalığı iyi kontrol edilememişse, bebekte doğumdan sonra taşikardi, guatr, irritabilite, az uyuma, ishal, yetersiz kilo alımı, büyüme geriliği, kemik yaşında ilerleme, kraniosinostoz, baş çevresinde küçüklük gibi problemler gelişecektir. Zayıf beslenme, terleme, irritabilite, tremor gibi ek hipertiroidi bulguları da saptanabilir. Beynin normal gelişmesi için tiroid hormon düzeyinin de normal olması gerekmektedir. Anneden geçen antikörlere bağlı gelişen yenidoğan hipertiroidisi 3 ile 12 hafta içinde düzelir. Eğer hipertiroidisi olan bir yenidoğan bebek iyi tedavi edilemezse, ileri yaşlarda olumsuz etkilenmeler olabilir. Hipertiroidisi olan bir yenidoğanda kraniosinostozun gelişmiş olması, entelektüel yetersizlik varlığı açısından uyarıcıdır (Vaidyanathan, 2022, Samuels ve ark., 2018).

### Tiroid Hormon Transporter Bozuklukları:

Son yıllarda tiroid hormonlarının taşıyıcı proteinlerinin olduğu ve tiroid hormonlarının etkilerinin gösterebilmesi için bu taşıyıcı proteinlerin de sağlam olması gerektiği anlaşılmıştır. Hücre düzeyinde gerekli olan bu taşıyıcı proteinlerden biri monokarboksilat

transporter 8 (MCT8)'dir. MCT8 mutasyonu sonucu nörolojik yetersizlik ve anormal tiroid fonksiyon testleri ile karakterize "Alan-Herndon-Dudley" sendromu oluşmaktadır. Bu sendromda yaşamın ilk yılında hipotoni, baş ve boyun kontrolünde zayıflık, gövdesel, hipotoni, kol ve bacaklarda spastisite, kognitif yetersizlik, konuşma yokluğu veya gecikmesi gibi ciddi bozukluklar görülür (Rego ve ark., 2017).

MCT8 eksikliği olan olguların tiroid fonksiyonları incelendiğinde, T3 hormonunda yükseklik, T4 hormonunda düşüklük ve hafif TSH yükselmesi saptanır. Tiroid fonksiyonlarındaki hafif bozukluk bazen dikkati çekmeyebilir ve geç tanı konulmasına neden olabilir. Nörolojik olarak ise sinirlerde miyelizasyon da gecikme vardır (Rego ve ark., 2017).

### SONUÇ

Sonuç olarak, tiroid hormonları normal beyin gelişimi ve büyüme için hayati önem taşımaktadır. Tiroid hormonları üretiminde yetersizlikle giden hipotiroidide SSS etkilenmekte, motor ve mental gerilik olmaktadır. Bu durum klinik ve deneysel çalışmalarda ortaya konulmuştur. Beyin gelişiminin hızlı olduğu ve çevresel etmenlere duyarlı olduğu yeni doğan döneminde hipotiroidinin hızla tanınması gereklidir. Konjenital hipotiroidi sıklıkla klinik bulgu vermediği için, erken tanı yenidoğan tarama programları sayesinde olmakta ve hızla tedavi başlanabilmektedir. Konjenital hipotiroidinin optimal tedavisi bebeğin nörolojik ve sistemik gelişiminin normal olmasını sağlayacaktır.

Hipotiroidi dışında hipertiroidi de, sistemik bulgulara, özellikle yenidoğan döneminde kraniosinostoz kadar giden etkilenmelere neden olabilmektedir.

Yaşam boyu tiroid hormon düzeyinin normal olması SSS işlevlerinin normal olması için gereklidir.

### KAYNAKLAR

Andersen, S.L., Andersen, S., Vestergaard, P., Olsen, J. (2018). Maternal Thyroid Function in Early Pregnancy and Child Neurodevelopmental Disorders: A Danish Nationwide Case-Cohort Study. *Thyroid*, 28(4):537-546.

Arianas, G.K., Kostopoulou, E., Ioannidis, A., Dimopoulos, I., Chiotis, C., Prezerakos, P., Spiliotis, B.E., Rojas Gil, A.P. (2022). Emotional intelligence scores in children and adolescents with subclinical hypothyroidism-correlation with serum serotonin and

thyroid-stimulating hormone (TSH) concentrations. *Hormones (Athens)*, 21(1):53-60.

Bono, G., Fancellu, R., Blandini, F., Santoro, G., Mauri, M. (2004). Cognitive and active status in mild hypothyroidism and interactions with l-thyroxine treatment. *Acta Neurol Scand*, 110: 59-66.

Burrow, G.N., Fisher, D.A., Larson, P.R. (1994). Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med*, 331: 1072-1078.

Chen, Y., Luo, Z.C., Zhang, T., Fan, P., Ma, R., Zhang, J., Ouyang, F. (2023).

Maternal Thyroid Dysfunction and Neuropsychological Development in Children. *J Clin Endocrinol Metab*, 108(2):339-350.

Clairman, H., Skocic, J., Lischinsky, J.E., Rovet, J. (2015). Do children with congenital hypothyroidism exhibit abnormal cortical morphology? *Pediatr Res*, 78(3):286-97.

Delange, F. (1998). Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of the degree of iodine deficiency and of its control. *Thyroid*, 8(12):1185-92.

Eng, L., Lam, L. (2020). Thyroid Function During the Fetal and Neonatal Perio-

- ds. *Neoreviews*, 21(1): e30-e36
- Ge, G.M., Leung, M.T.Y., Man, K.K.C., Leung, W.C., Ip, P., Li, G.H.Y., Wong, I.C.K., Kung, A.W.C., Cheung, C.L.(2020). Maternal Thyroid Dysfunction During Pregnancy and the Risk of Adverse Outcomes in the Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 105(12): dgaa555
- Hizkiyahu, R., Badeghiesh, A., Baghlafl, H., Dahan, M.H. (2022). Associations between hyperthyroidism and adverse obstetric and neonatal outcomes: A study of a population database including almost 17,000 women with hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 97(3):347-354.
- Kara, C. (2021). Tiroid gelişimi, fizyolojisi ve işlevlerin değerlendirilmesi. Darendeliler, F., Aycan, Z., Kara, C., Özen, S., Eren, E (Eds), Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet (s1058-1098) içinde. İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık
- Korevaar, T.I., Muetzel, R., Medici, M., Chaker, L., Jaddoe, V.W., de Rijke, Y.B., Steegers, E.A., Visser, T.J., White, T., Tiemeier, H., Peeters, R.P. (2016). Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 4(1):35-43.
- LaFranchi, S.H., Haddow, J.E., Hollowell, J.G. (2005). Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and developmental outcomes? *Thyroid*, 15(1):60-71.
- Laurberg, P., Andersen, S.L. (2016). ENDOCRINOLOGY IN PREGNANCY: Pregnancy and the incidence, diagnosing and therapy of Graves' disease. *Eur J Endocrinol*, 175(5):R219-30.
- Lazarus, J.H. (2015). The importance of iodine in public health. *Environ Geochem Health*, 37(4):605-18.
- Min, H., Dong, J., Wang, Y., Wang, Y., Teng, W., Xi, Q., Chen, J. (2016). Maternal Hypothyroxinemia-Induced Neurodevelopmental Impairments in the Progeny. *Mol Neurobiol*, 53(3):1613-1624.
- Moog, N.K., Entringer, S., Heim, C., Wadhwa, P.D., Kathmann, N., Buss, C. (2017). Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. *Neuroscience*, 342:68-100.
- Morreale de Escobar, G., Obregón, M.J., Escobar del Rey, F. (2000). Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab*, 85(11):3975-87.
- Noda, M. (2018). Thyroid Hormone in the CNS: Contribution of Neuron-Glia Interaction. *Vitam Horm*, 106:313-331.
- Prezioso, G., Giannini, C., Chiarelli, F. (2018). Effect of Thyroid Hormones on Neurons and Neurodevelopment. *Horm Res Paediatr*, 90(2):73-81.
- Rapaport, R. (2000). Congenital hypothyroidism: expanding the spectrum. *J Pediatr*, 136: 10-12.
- Rego, T., Lado, C.G., Rodríguez, P.C., Santos, F.S., Angueira, F.B., Castro-Fejóo, L., Conde, J.B., Castro-Gago, M. (2017). Severe neurological abnormalities in a young boy with impaired thyroid hormone sensitivity due to a novel mutation in the MCT8 gene. *Hormones (Athens)*, 16(2):194-199.
- Rovet, J.F. (2014). The Role of Thyroid Hormones for Brain Development and Cognitive Function. *Endocr Dev*, 26:26-43.
- Samuels, S.L., Namoc, S.M., Bauer, A.J. (2018). Neonatal Thyrotoxicosis. *Clin Perinatol*, 45(1):31-40.
- Senese, R., Cioffi, F., de Lange, P., Goglia, F., Lanni, A. (2014): Thyroid: biological actions of 'nonclassical' thyroid hormones. *J Endocrinol*, 221(2):R1-12.
- Selva, K.A., Mandel, S.H., Rien, L., Sesser, D., Miyahira, R., Skeels, M., Nelson, J.C., Lafranchi, S.H. (2002). Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. *J Pediatr*, 141(6):786-92.
- Stoupa, A., Kariyawasam, D., Nguyen Quoc, A., Polak, M., Carré, A. (2022). Approach to the Patient With Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 107(12):3418-3427.
- Su, P.Y., Huang, K., Hao, J.H., Xu, Y.Q., Yan, S.Q., Li, T., Xu, Y.H., Tao, F.B. (2011). Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(10):3234-41.
- Şıklar, Z., Oçal, G., Bilir, P., Ergur, A., Berberoğlu, M. (2009). «Maternal/Neonatal» iodine status in patients with prolonged physiological jaundice. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 117(7):312-5.
- Trumpff, C., De Schepper, J., Vanderfaeillie, J., Vercruyse, N., Van Oyen, H., Moreno-Reyes, R., Tafforeau, J., Vandevijvere, S. (2016). Neonatal thyroid-stimulating hormone concentration and psychomotor development at preschool age. *Arch Dis Child*, 101(12):1100-1106.
- Uchida, K., Suzuki, M. (2021). Congenital Hypothyroidism and Brain Development: Association With Other Psychiatric Disorders. *Front Neurosci*, 15:772382.
- Vaidyanathan, P. (2022). Update on Pediatric Hyperthyroidism. *Adv Pediatr*, 69: 219-229.
- Zuñiga, L.F.F., Muñoz, Y.S., Pustovrh, M.C. (2022). Thyroid hormones: Metabolism and transportation in the fetoplacental unit. *Mol Reprod Dev*, 89(11):526-539.

# BÖLÜM 25

## EPİLEPSİ VE FEBRİL KONVÜLSİYONLARIN BEYİN GELİŞİMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ



Ayşe Tuğba KARTAL <sup>1</sup>

### GİRİŞ

Çocukluk çağı epilepsisinin en çarpıcı klinik bulgusu nöbetler olsa da, epilepsili çocuklar yalnızca nöbetler için değil, aynı zamanda tesadüfen beklenenden daha yüksek oranda ortaya çıkan sayısız komorbid sağlık sorunu için de risk altındadır (Holmes, 2015). Çocuklarda epilepsi ile ilişkili komorbiditeler arasında kognitif anormallikler en yaygın ve zor olanıdır (Holmes, 2014). Epilepsili çocukların zeka puanları daha düşük değerlere doğru eğilimlidir ve öğrenme güçlüğü nedeniyle okulda zorluk yaşayan epilepsili çocukların sayısı epilepsisi olmayan çocuklara göre daha fazladır (Buelow, 2012)(Neyens, 1999)(Hesdorffer, 2015).

Epilepsili kişilerde meydana gelen bilişsel bozukluğun çoğu, alta yatan etiyolojiyle ilgilidir. Travma, hipoksik-iskemik ataklar ve uzamış ateşli nöbetlere sekonder temporal skleroz gibi edinsel bozukluklar ve tuberoskleroz, frajil X, Rett ve Dravet sendromları gibi genetik bozukluklar epilepsiye ek olarak önemli bilişsel bozulmalara yol açabilir (Korman, 2013) (Glass, 2009).

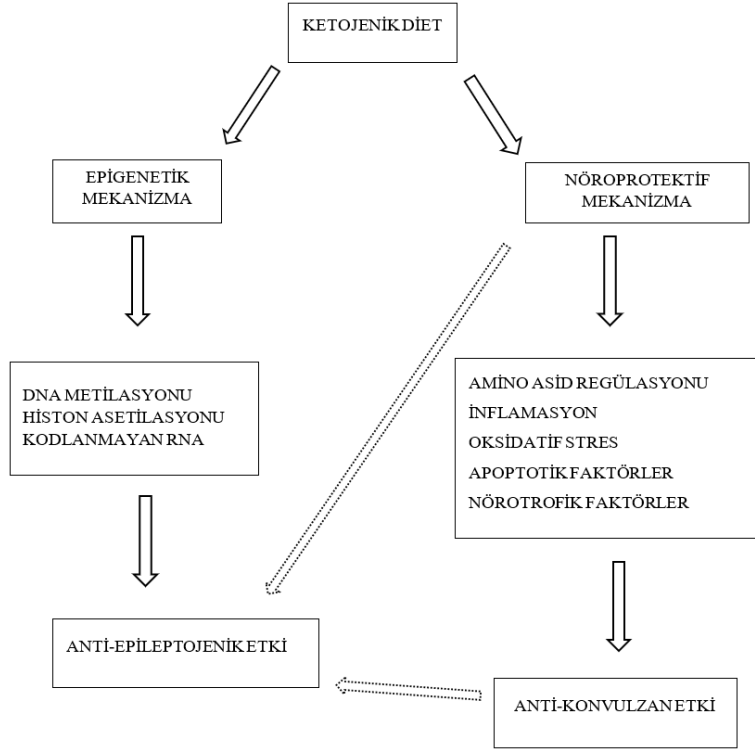
Geçmişte hastalara status epileptikusta olduğu gibi yalnızca nöbetler uzadığında hasar riski olduğu konusunda güvence verilirdi. Kronik deneysel nöbet model çalışmaları, manyetik rezonans görüntüleme ve nöropsikolojik çalışma sonuçları nöbetlerin uzun

vadeli olumsuz sonuçları hakkında yeni bilgiler sağlamakta ve bu güvencenin artık verilemeyeceğini düşündürmektedir (Mathern, 2002)(Van Paesschen, 1997).

Yaş epilepside çok önemli bir rol oynar (Hauser, 1992). Çocuklar, genç ve orta yaşlı yetişkinlere göre önemli ölçüde daha yüksek epilepsi riski altındadır (Forsgren, 2005). Çocuklarda epilepsi insidansının yetişkinlere göre daha yüksek olmasına ek olarak, ateş gibi tetikleyici faktörlerin küçük çocuklarda nöbete neden olma olasılığı yetişkinlere göre çok daha fazladır (Fetveit, 2008). Yaş, nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik özelliklerinde kritik öneme sahiptir (Bjørnæs, 2001). İnfantil spazmlar ve Landau-Kleffner sendromu gibi bozukluklar her zaman erken çocukluk döneminde başlar. Hipsaritmisi ve uyku dönemine ait elektriksel status epileptikus gibi elektroensefalografik özellikler çocuklukla sınırlıdır (Huttenlocher, 1990)(Camfield, 2007)(Sillanpa, 2004).

Pediyatrik epilepside yaştan bu kadar önemli bir faktör olmasının nedeni, beyin gelişimi için bir belirteç görevi görmesidir. Beyinde yaş değişimi ile birlikte muazzam gelişimsel değişiklikler meydana gelir. Doğumdan yetişkinliğe kadar insan beyni yaklaşık 3.3 kat genişler. Yetişkin beyninde ortalama olarak yaklaşık 10.000 si-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi, atugbakartal98@gmail.com, ORCID iD : 0000-0003-4362-8511



Şekil 2. Ketojenik diyetin anti-epileptik etki mekanizması

## SONUÇ

Epilepsili bir çocuğun beyin gelişimi ve nihai IQ'su birçok faktöre bağlıdır. IQ'dan sorumlu en önemli faktörler çocuğun nöbetler başlamadan önceki zekası ve nöbetlerin etiyojisidir. Nöbetlerin başlangıç yaşı, kullanılan anti-epileptik ilaçlar, nöbet tipi ve nöbet sıklığının beyin gelişimi üzerine etkileri hala günümüzde tartışmalı konulardır.

İmmatür beyin GABA'nın depolarize edici etkileri, glutamaterjik reseptörlerin aşırı ekspresyonu ve etkili inhibitör kontrolün olmaması nedeniyle oldukça uyandırılabilir durumdadır. Günümüzde maalesef hala tam

olarak nöbet ve nöbet kaynaklı hasara yatkınlıktaki hücrel ve fizyolojik mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemektedir. Herhangi bir yaşta tekrarlayan nöbetlerin oluşturduğu kritik bir alanda meydana gelen nöronal hasar nöbet direncinin azalmasına neden olabilir ve buna bağlı nöronal kayıp-nöbet döngüsüne yol açabilir.

Son yıllarda nöbetlerin özellikle de status epileptikus ataklarının süresini sınırlayacak ve önleyecek anti-epileptik ve nöroprotektif ilaçların geliştirilmesi için çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Bu sayede nöronal hasar en aza indirilecektir.

## KAYNAKLAR

- Aldenkamp, A. P., Alpherts, W. C., De Bruijne-Seeder, D., & Dekker, M. J. (1990). Test-retest variability in children with epilepsy--a comparison of WISC-R profiles. *Epilepsy research*, 7(2), 165–172. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(90\)90102-2](https://doi.org/10.1016/0920-1211(90)90102-2)
- Austin, J. K., Smith, M. S., Risinger, M. W., & McNelis, A. M. (1994). Childhood epilepsy and asthma: comparison of quality of life. *Epilepsia*, 35(3), 608–615. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1994.tb02481.x>

- Babb, T. L., Kupfer, W. R., Pretorius, J. K., Crandall, P. H., & Levesque, M. F. (1991). Synaptic reorganization by mossy fibers in human epileptic fascia dentata. *Neuroscience*, 42(2), 351–363. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(91\)90380-7](https://doi.org/10.1016/0306-4522(91)90380-7)
- Behar, T. N., Schaffner, A. E., Scott, C. A., O'Connell, C., & Barker, J. L. (1998). Differential response of cortical plate and ventricular zone cells to GABA as a migration stimulus. *The Journal of neuroscience* : the official journal of the Society for Neuroscience, 18(16), 6378–6387. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-16-06378.1998>

- Beker Acay, M., Köken, R., Ünlü, E., Kaçar, E., & Balçık, Ç. (2017). Evaluation of hippocampal infolding angle and incomplete hippocampal inversion in pediatric patients with epilepsy and febrile seizures. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*, 23(4), 326–330. <https://doi.org/10.5152/dir.2017.160077>
- Ben-Ari, Y., & Represa, A. (1990). Brief sei-



- zure episodes induce long-term potentiation and mossy fibre sprouting in the hippocampus. *Trends in neurosciences*, 13(8), 312–318. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90135-w](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90135-w)
- Bertelsen, E. N., Larsen, J. T., Petersen, L., Christensen, J., & Dalsgaard, S. (2016). Childhood Epilepsy, Febrile Seizures, and Subsequent Risk of ADHD. *Pediatrics*, 138(2), e20154654. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4654>
- Bjørnaes, H., Stabell, K., Henriksen, O., & Løyning, Y. (2001). The effects of refractory epilepsy on intellectual functioning in children and adults. A longitudinal study. *Seizure*, 10(4), 250–259. <https://doi.org/10.1053/seiz.2000.0503>
- Bough, K. J., & Rho, J. M. (2007). Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia*, 48(1), 43–58. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00915.x>
- Bourgeois B. F. (1998). Antiepileptic drugs, learning, and behavior in childhood epilepsy. *Epilepsia*, 39(9), 913–921. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01440.x>
- Braak, H., Braak, E., Yilmazer, D., & Bohl, J. (1996). Functional anatomy of human hippocampal formation and related structures. *Journal of child neurology*, 11(4), 265–275. <https://doi.org/10.1177/088307389601100402>
- Brunson, K. L., Eghbal-Ahmadi, M., & Baram, T. Z. (2001). How do the many etiologies of West syndrome lead to excitability and seizures? The corticotropin releasing hormone excess hypothesis. *Brain & development*, 23(7), 533–538. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(01\)00312-6](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(01)00312-6)
- Buelow, J. M., Perkins, S. M., Johnson, C. S., Byars, A. W., Fastenau, P. S., Dunn, D. W., & Austin, J. K. (2012). Adaptive functioning in children with epilepsy and learning problems. *Journal of child neurology*, 27(10), 1241–1249. <https://doi.org/10.1177/0883073811432750>
- Camfield, P., & Camfield, C. (2007). Long-term prognosis for symptomatic (secondarily) generalized epilepsies: a population-based study. *Epilepsia*, 48(6), 1128–1132. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01072.x>
- Carlson, H., Ronne-Engström, E., Ungerstedt, U., & Hillered, L. (1992). Seizure related elevations of extracellular amino acids in human focal epilepsy. *Neuroscience letters*, 140(1), 30–32. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(92\)90674-v](https://doi.org/10.1016/0304-3940(92)90674-v)
- Cascino G. D. (1995). Clinical correlations with hippocampal atrophy. *Magnetic resonance imaging*, 13(8), 1133–1136. [https://doi.org/10.1016/0730-725x\(95\)02023-m](https://doi.org/10.1016/0730-725x(95)02023-m)
- Cavazos, J. E., & Sutula, T. P. (1990). Progressive neuronal loss induced by kindling: a possible mechanism for mossy fiber synaptic reorganization and hippocampal sclerosis. *Brain research*, 527(1), 1–6. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)91054-k](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)91054-k)
- Chang, L. R., Liu, J. P., Zhang, N., Wang, Y. J., Gao, X. L., & Wu, Y. (2009). Different expression of NR2B and PSD-95 in rat hippocampal subregions during postnatal development. *Microscopy research and technique*, 72(7), 517–524. <https://doi.org/10.1002/jemt.20708>
- Chang, Y. C., Huang, A. M., Kuo, Y. M., Wang, S. T., Chang, Y. Y., & Huang, C. C. (2003). Febrile seizures impair memory and cAMP response-element binding protein activation. *Annals of neurology*, 54(6), 706–718. <https://doi.org/10.1002/ana.10789>
- Chen, K., Aradi, I., Thon, N., Eghbal-Ahmadi, M., Baram, T. Z., & Soltesz, I. (2001). Persistently modified h-cannels after complex febrile seizures convert the seizure-induced enhancement of inhibition to hyperexcitability. *Nature medicine*, 7(3), 331–337. <https://doi.org/10.1038/85480>
- Chungath, M., & Shorvon, S. (2008). The mortality and morbidity of febrile seizures. *Nature clinical practice. Neurology*, 4(11), 610–621. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0922>
- Clanton, R. M., Wu, G., Akabani, G., & Aramayo, R. (2017). Control of seizures by ketogenic diet-induced modulation of metabolic pathways. *Amino acids*, 49(1), 1–20. <https://doi.org/10.1007/s00726-016-2336-7>
- Cronin, J., & Dudek, F. E. (1988). Chronic seizures and collateral sprouting of dentate mossy fibers after kainic acid treatment in rats. *Brain research*, 474(1), 181–184. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)90681-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)90681-6)
- Dahlin, M., Elfving, A., Ungerstedt, U., & Amark, P. (2005). The ketogenic diet influences the levels of excitatory and inhibitory amino acids in the CSF in children with refractory epilepsy. *Epilepsy research*, 64(3), 115–125. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2005.03.008>
- Daikhin, Y., & Yudkoff, M. (1998). Ketone bodies and brain glutamate and GABA metabolism. *Developmental neuroscience*, 20(4-5), 358–364. <https://doi.org/10.1159/000017331>
- Davies, S., Heyman, I., & Goodman, R. (2003). A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Developmental medicine and child neurology*, 45(5), 292–295. <https://doi.org/10.1017/s0012162203000550>
- Davis, B. K., Wen, H., & Ting, J. P. (2011). The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases. *Annual review of immunology*, 29, 707–735. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101405>
- During, M. J., & Spencer, D. D. (1993). Extracellular hippocampal glutamate and spontaneous seizure in the conscious human brain. *Lancet (London, England)*, 341(8861), 1607–1610. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90754-5](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90754-5)
- Dzhala, V. I., & Staley, K. J. (2003). Transition from interictal to ictal activity in limbic networks in vitro. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 23(21), 7873–7880. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-21-07873.2003>
- Ekdahl, C. T., Mohapel, P., Weber, E., Bahr, B., Blomgren, K., & Lindvall, O. (2002). Caspase-mediated death of newly formed neurons in the adult rat dentate gyrus following status epilepticus. *The European journal of neuroscience*, 16(8), 1463–1471. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02202.x>
- Engel, J., Jr, & International League Against Epilepsy (ILAE) (2001). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 42(6), 796–803. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.10401.x>
- Erecińska, M., Nelson, D., Daikhin, Y., & Yudkoff, M. (1996). Regulation of GABA level in rat brain synaptosomes: fluxes through enzymes of the GABA shunt and effects of glutamate, calcium, and ketone bodies. *Journal of neurochemistry*, 67(6), 2325–2334. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.67062325.x>
- Falconer M. A. (1974). Mesial temporal (Ammon's horn) sclerosis as a common cause of epilepsy. *Aetiology, treatment, and prevention*. *Lancet (London, England)*, 2(7883), 767–770. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)90956-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)90956-8)
- Fetveit A. (2008). Assessment of febrile seizures in children. *European journal of pediatrics*, 167(1), 17–27. <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0577-x>
- French, J. A., Williamson, P. D., Thadani, V. M., Darcey, T. M., Mattson, R. H., Spencer, S. S., & Spencer, D. D. (1993). Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Annals of neurology*, 34(6), 774–780. <https://doi.org/10.1002/ana.410340604>
- Forsgren, L., Beghi, E., Oun, A., & Silanpää, M. (2005). The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *European journal of neurology*, 12(4), 245–253. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00992.x>
- Gillberg, C., Lundström, S., Fernell, E., Nil-

- sson, G., & Neville, B. (2017). Febrile Seizures and Epilepsy: Association With Autism and Other Neurodevelopmental Disorders in the Child and Adolescent Twin Study in Sweden. *Pediatric neurology*, 74, 80–86. e2. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.05.027>
- Glass, H. C., Glidden, D., Jeremy, R. J., Barkovich, A. J., Ferriero, D. M., & Miller, S. P. (2009). Clinical Neonatal Seizures are Independently Associated with Outcome in Infants at Risk for Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *The Journal of pediatrics*, 155(3), 318–323. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.03.040>
- Hattiangady, B., Rao, M. S., & Shetty, A. K. (2004). Chronic temporal lobe epilepsy is associated with severely declined dentate neurogenesis in the adult hippocampus. *Neurobiology of disease*, 17(3), 473–490. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2004.08.008>
- Hauser W. A. (1992). Seizure disorders: the changes with age. *Epilepsia*, 33 Suppl 4, S6–S14. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1992.tb06222.x>
- Hauser W. A. (1994). The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia*, 35 Suppl 2, S1–S6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1994.tb05932.x>
- Hesdorffer, D. C., Beck, V., Begley, C. E., Bishop, M. L., Cushman-Weinstein, S., Holmes, G. L., Shafer, P. O., Sirven, J. I., & Austin, J. K. (2013). Research implications of the Institute of Medicine Report, *Epilepsy Across the Spectrum: Promoting Health and Understanding*. *Epilepsia*, 54(2), 207–216. <https://doi.org/10.1111/epi.12056>
- Hollmann, M., & Heinemann, S. (1994). Cloned glutamate receptors. *Annual review of neuroscience*, 17, 31–108. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.17.030194.000335>
- Holmes G. L. (2004). Effects of early seizures on later behavior and epileptogenicity. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 10(2), 101–105. <https://doi.org/10.1002/mrdd.20019>
- Holmes G. L. (2014). What is more harmful, seizures or epileptic EEG abnormalities? Is there any clinical data?. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*, 16 Spec No 1(Spec No 1), S12–S22. <https://doi.org/10.1684/epd.2014.0686>
- Holmes G. L. (2015). Cognitive impairment in epilepsy: the role of network abnormalities. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*, 17(2), 101–116. <https://doi.org/10.1684/epd.2015.0739>
- Holmes, G. L., Milh, M. D., & Dulac, O. (2012). Maturation of the human brain and epilepsy. *Handbook of clinical neurology*, 107, 135–143. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52898-8.00007-0>
- Holopainen I. E. (2008). Seizures in the developing brain: cellular and molecular mechanisms of neuronal damage, neurogenesis and cellular reorganization. *Neurochemistry international*, 52(6), 935–947. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2007.10.021>
- Huang, L., Cilio, M. R., Silveira, D. C., McCabe, B. K., Sogawa, Y., Stafstrom, C. E., & Holmes, G. L. (1999). Long-term effects of neonatal seizures: a behavioral, electrophysiological, and histological study. *Brain research. Developmental brain research*, 118(1-2), 99–107. [https://doi.org/10.1016/s0165-3806\(99\)00135-2](https://doi.org/10.1016/s0165-3806(99)00135-2)
- Huttenlocher P. R. (1990). Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychologia*, 28(6), 517–527. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(90\)90031-i](https://doi.org/10.1016/0028-3932(90)90031-i)
- Isaeva, E., Isaev, D., Khazipov, R., & Holmes, G. L. (2006). Selective impairment of GABAergic synaptic transmission in the flurothyl model of neonatal seizures. *The European journal of neuroscience*, 23(6), 1559–1566. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04693.x>
- Jensen, F. E., Applegate, C. D., Holtzman, D., Belin, T. R., & Burchfiel, J. L. (1991). Epileptogenic effect of hypoxia in the immature rodent brain. *Annals of neurology*, 29(6), 629–637. <https://doi.org/10.1002/ana.410290610>
- Jung, K. H., Chu, K., Lee, S. T., Kim, J. H., Kang, K. M., Song, E. C., Kim, S. J., Park, H. K., Kim, M., Lee, S. K., & Roh, J. K. (2009). Region-specific plasticity in the epileptic rat brain: a hippocampal and extrahippocampal analysis. *Epilepsia*, 50(3), 537–549. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01718.x>
- Kanemura, H., Sano, F., Mizorogi, S., Tando, T., Sugita, K., & Aihara, M. (2013). Parental thoughts and actions regarding their child's first febrile seizure. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*, 55(3), 315–319. <https://doi.org/10.1111/ped.12058>
- Khalilov, I., Holmes, G. L., & Ben-Ari, Y. (2003). In vitro formation of a secondary epileptogenic mirror focus by interhippocampal propagation of seizures. *Nature neuroscience*, 6(10), 1079–1085. <https://doi.org/10.1038/nn1125>
- Khazipov, R., Esclapez, M., Caillard, O., Bernard, C., Khalilov, I., Tyzio, R., Hirsch, J., Dzhalala, V., Berger, B., & Ben-Ari, Y. (2001). Early development of neuronal activity in the primate hippocampus in utero. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 21(24), 9770–9781. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-24-09770.2001>
- Khazipov, R., Khalilov, I., Tyzio, R., Morozova, E., Ben-Ari, Y., & Holmes, G. L. (2004). Developmental changes in GABAergic actions and seizure susceptibility in the rat hippocampus. *The European journal of neuroscience*, 19(3), 590–600. <https://doi.org/10.1111/j.0953-816x.2003.03152.x>
- Kim, D. Y., Simeone, K. A., Simeone, T. A., Pandya, J. D., Wilke, J. C., Ahn, Y., Geddes, J. W., Sullivan, P. G., & Rho, J. M. (2015). Ketone bodies mediate antiseizure effects through mitochondrial permeability transition. *Annals of neurology*, 78(1), 77–87. <https://doi.org/10.1002/ana.24424>
- Korman, B., Krsek, P., Duchowny, M., Matton, B., Pacheco-Jacome, E., & Rey, G. (2013). Early seizure onset and dysplastic lesion extent independently disrupt cognitive networks. *Neurology*, 81(8), 745–751. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a1aa2a>
- Kossoff, E. H., Bosarge, J. L., Miranda, M. J., Wiemer-Kruel, A., Kang, H. C., & Kim, H. D. (2010). Will seizure control improve by switching from the modified Atkins diet to the traditional ketogenic diet?. *Epilepsia*, 51(12), 2496–2499. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02774.x>
- Kumar, S. S., Bacci, A., Kharazia, V., & Huguenard, J. R. (2002). A developmental switch of AMPA receptor subunits in neocortical pyramidal neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(8), 3005–3015. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-08-03005.2002>
- Lado, F. A., Sankar, R., Lowenstein, D., & Moshé, S. L. (2000). Age-dependent consequences of seizures: relationship to seizure frequency, brain damage, and circuitry reorganization. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 6(4), 242–252. [https://doi.org/10.1002/1098-2779\(2000\)6:4<242::AID-MRDD3>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/1098-2779(2000)6:4<242::AID-MRDD3>3.0.CO;2-W)
- Lavigne, J. V., & Faier-Routman, J. (1992). Psychological adjustment to pediatric physical disorders: a meta-analytic review. *Journal of pediatric psychology*, 17(2), 133–157. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/17.2.133>
- Leaffer, E. B., Hinton, V. J., & Hesdorffer, D. C. (2013). Longitudinal assessment of skill development in children with first febrile seizure. *Epilepsy & behavior : E&B*, 28(1), 83–87. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.03.034>
- Lee, C. L., Hannay, J., Hrachovy, R., Rashid,

- S., Antalffy, B., & Swann, J. W. (2001). Spatial learning deficits without hippocampal neuronal loss in a model of early-onset epilepsy. *Neuroscience*, 107(1), 71–84. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(01\)00327-x](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(01)00327-x)
- Lewis, D. L., DeCamillis, M., & Bennett, R. L. (2000). Distinct roles of the homeotic genes *Ubx* and *abd-A* in beetle embryonic abdominal appendage development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(9), 4504–4509. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.9.4504>
- Li, Z., & Heber, D. (2020). Ketogenic Diets. *JAMA*, 323(4), 386. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.18408>
- Margerison, J. H., & Corsellis, J. A. (1966). Epilepsy and the temporal lobes. A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. *Brain: a journal of neurology*, 89(3), 499–530. <https://doi.org/10.1093/brain/89.3.499>
- Mathern, G. W., Adelson, P. D., Cahan, L. D., & Leite, J. P. (2002). Hippocampal neuron damage in human epilepsy: Meyer's hypothesis revisited. *Progress in brain research*, 135, 237–251. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(02\)35023-4](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(02)35023-4)
- Mathieson G. (1975). Pathology of temporal lobe foci. *Advances in neurology*, 11, 163–185.
- Mewasingh, L. D., Chin, R. F. M., & Scott, R. C. (2020). Current understanding of febrile seizures and their long-term outcomes. *Developmental medicine and child neurology*, 62(11), 1245–1249. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14642>
- McDonald, J. W., Johnston, M. V., & Young, A. B. (1990). Differential ontogenetic development of three receptors comprising the NMDA receptor/channel complex in the rat hippocampus. *Experimental neurology*, 110(3), 237–247. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(90\)90035-q](https://doi.org/10.1016/0014-4886(90)90035-q)
- McLean, H. A., Caillard, O., Khazipov, R., Ben-Ari, Y., & Gaiarsa, J. L. (1996). Spontaneous release of GABA activates GABA<sub>B</sub> receptors and controls network activity in the neonatal rat hippocampus. *Journal of neurophysiology*, 76(2), 1036–1046. <https://doi.org/10.1152/jn.1996.76.2.1036>
- McNally, M. A., & Hartman, A. L. (2012). Ketone bodies in epilepsy. *Journal of neurochemistry*, 121(1), 28–35. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07670.x>
- Millan, M. H., Chapman, A. G., & Meldrum, B. S. (1993). Extracellular amino acid levels in hippocampus during pilocarpine-induced seizures. *Epilepsy research*, 14(2), 139–148. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(93\)90018-3](https://doi.org/10.1016/0920-1211(93)90018-3)
- Minamoto, Y., Itano, T., Tokuda, M., Matsui, H., Janjua, N. A., Hosokawa, K., Okada, Y., Murakami, T. H., Negi, T., & Hatase, O. (1992). In vivo microdialysis of amino acid neurotransmitters in the hippocampus in amygdaloid kindled rat. *Brain research*, 573(2), 345–348. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)90786-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90786-9)
- Minlebaev, M., Ben-Ari, Y., & Khazipov, R. (2009). NMDA receptors pattern early activity in the developing barrel cortex in vivo. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 19(3), 688–696. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn115>
- Monfries, N., & Goldman, R. D. (2017). Prophylactic antipyretics for prevention of febrile seizures following vaccination. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*, 63(2), 128–130.
- Monyer, H., Burnashev, N., Laurie, D. J., Sakmann, B., & Seeburg, P. H. (1994). Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors. *Neuron*, 12(3), 529–540. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(94\)90210-0](https://doi.org/10.1016/0896-6273(94)90210-0)
- Murugan, M., & Boison, D. (2020). Ketogenic diet, neuroprotection, and antiepileptogenesis. *Epilepsy research*, 167, 106444. <https://doi.org/10.1016/j.eplesyres.2020.106444>
- Musto, A. E., Gjørstrup, P., & Bazan, N. G. (2011). The omega-3 fatty acid-derived neuroprotectin D1 limits hippocampal hyperexcitability and seizure susceptibility in kindling epileptogenesis. *Epilepsia*, 52(9), 1601–1608. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03081.x>
- Musto, A. E., Rosencrans, R. E., Walker, C. P., Bhattacharjee, S., Raulji, C. M., Belayev, L., Fang, Z., Gordon, W. C., & Bazan, N. G. (2016). Dysfunctional epileptic neuronal circuits and dysmorphic dendritic spines are mitigated by platelet-activating factor receptor antagonism. *Scientific reports*, 6, 30298. <https://doi.org/10.1038/srep30298>
- Nassau, J. H., & Drotar, D. (1997). Social competence among children with central nervous system-related chronic health conditions: a review. *Journal of pediatric psychology*, 22(6), 771–793. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/22.6.771>
- Neyens, L. G., Aldenkamp, A. P., & Meinardi, H. M. (1999). Prospective follow-up of intellectual development in children with a recent onset of epilepsy. *Epilepsy research*, 34(2-3), 85–90. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(98\)00118-1](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(98)00118-1)
- Lallement, G., Carpentier, P., Collet, A., Pernot-Marino, I., Baubichon, D., & Blanchet, G. (1991). Effects of soman-induced seizures on different extracellular amino acid levels and on glutamate uptake in rat hippocampus. *Brain research*, 563(1-2), 234–240. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)91539-d](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)91539-d)
- Leung, A. K., & Robson, W. L. (1991). Febrile convulsions. How dangerous are they?. *Postgraduate medicine*, 89(5), 217–224. <https://doi.org/10.1080/00325481.1991.11700905>
- Miller, L. P., Johnson, A. E., Gelhard, R. E., & Insel, T. R. (1990). The ontogeny of excitatory amino acid receptors in the rat forebrain-II. Kainic acid receptors. *Neuroscience*, 35(1), 45–51. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(90\)90118-n](https://doi.org/10.1016/0306-4522(90)90118-n)
- McDermott, S., Coker, A. L., Mani, S., Krishnaswami, S., Nagle, R. J., Barnett-Queen, L. L., & Wuori, D. F. (1996). A population-based analysis of behavior problems in children with cerebral palsy. *Journal of pediatric psychology*, 21(3), 447–463. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/21.3.447>
- Pujar, S. S., Seunarine, K. K., Martinos, M. M., Neville, B. G. R., Scott, R. C., Chin, R. F. M., & Clark, C. A. (2017). Long-term white matter tract reorganization following prolonged febrile seizures. *Epilepsia*, 58(5), 772–780. <https://doi.org/10.1111/epi.13724>
- Rahman, M., Muhammad, S., Khan, M. A., Chen, H., Ridder, D. A., Müller-Fielitz, H., Pokorná, B., Vollbrandt, T., Stölting, I., Nadrowitz, R., Okun, J. G., Offermanns, S., & Schwaninger, M. (2014). The  $\beta$ -hydroxybutyrate receptor HCA2 activates a neuroprotective subset of macrophages. *Nature communications*, 5, 3944. <https://doi.org/10.1038/ncomms4944>
- Sadleir, L. G., & Scheffer, I. E. (2007). Febrile seizures. *BMJ (Clinical research ed.)*, 334(7588), 307–311. <https://doi.org/10.1136/bmj.39087.691817.AE>
- Sagar, H. J., & Oxbury, J. M. (1987). Hippocampal neuron loss in temporal lobe epilepsy: correlation with early childhood convulsions. *Annals of neurology*, 22(3), 334–340. <https://doi.org/10.1002/ana.410220309>
- Salehi, B., Yousefichaijan, P., Safi Arian, S., Ebrahimi, S., & Naziri, M. (2016). Comparison of Relation between Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children with and without Simple Febrile Seizure Admitted in Arak Central Iran. *Iranian journal of child neurology*, 10(4), 56–61.
- Sans, N., Petralia, R. S., Wang, Y. X., Blahos, J., 2nd, Hell, J. W., & Wenthold, R. J. (2000). A developmental change in NMDA receptor-associated proteins at hippocampal synapses. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 20(3), 1260–1271. <https://doi.org/10.1523/>

- JNEUROSCI.20-03-01260.2000
- Scheffer, I. E., & Berkovic, S. F. (1997). Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain: a journal of neurology*, 120 (Pt 3), 479–490. <https://doi.org/10.1093/brain/120.3.479>
- Schoenfeld, J., Seidenberg, M., Woodard, A., Hecox, K., Inglese, C., Mack, K., & Hermann, B. (1999). Neuropsychological and behavioral status of children with complex partial seizures. *Developmental medicine and child neurology*, 41(11), 724–731. <https://doi.org/10.1017/s0012162299001486>
- Scott R. C. (2014). Consequences of febrile seizures in childhood. *Current opinion in pediatrics*, 26(6), 662–667. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000153>
- Shahrokhi, A., Zare-Shahabadi, A., Soltani, S., Ashrafi, M. R., Zoghi, S., Hosseini, S. A., Heidari, M., Yaghmaei, B., Pourakbari, B., & Rezaei, N. (2014). Association of IL6 single nucleotide polymorphisms with febrile seizures. *Journal of the neurological sciences*, 342(1-2), 25–28. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.04.003>
- Sillanpää M. (2004). Learning disability: occurrence and long-term consequences in childhood-onset epilepsy. *Epilepsy & behavior: E&B*, 5(6), 937–944. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.08.008>
- Sutula, T. P., & Hermann, B. (1999). Progression in mesial temporal lobe epilepsy. *Annals of neurology*, 45(5), 553–556.
- Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures American Academy of Pediatrics (2008). Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics*, 121(6), 1281–1286. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0939>
- Stores, G., Williams, P. L., Styles, E., & Zaiwalla, Z. (1992). Psychological effects of sodium valproate and carbamazepine in epilepsy. *Archives of disease in childhood*, 67(11), 1330–1337. <https://doi.org/10.1136/adc.67.11.1330>
- Stafstrom C. E. (2002). Assessing the behavioral and cognitive effects of seizures on the developing brain. *Progress in brain research*, 135, 377–390. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(02\)35034-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(02)35034-9)
- Swann, J. W., Smith, K. L., & Brady, R. J. (1991). Age-dependent alterations in the operations of hippocampal neural networks. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 627, 264–276. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1991.tb25930.x>
- Thavendiranathan, P., Chow, C., Cunnane, S., & McIntyre Burnham, W. (2003). The effect of the 'classic' ketogenic diet on animal seizure models. *Brain research*, 959(2), 206–213. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(02\)03744-7](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)03744-7)
- Titre-Johnson, S., Schoeler, N., Eltze, C., Williams, R., Vezyroglou, K., McCullagh, H., Freemantle, N., Heales, S., Kneen, R., Marston, L., Martland, T., Nazareth, I., Neal, E., Lux, A., Parker, A., Agrawal, S., Fallon, P., & Cross, J. H. (2017). Ketogenic diet in the treatment of epilepsy in children under the age of 2 years: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 18(1), 195. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-1918-3>
- Van Paesschen, W., Revesz, T., Duncan, J. S., King, M. D., & Connelly, A. (1997). Quantitative neuropathology and quantitative magnetic resonance imaging of the hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Annals of neurology*, 42(5), 756–766. <https://doi.org/10.1002/ana.410420512>
- Velisek, L., & Moshé, S. L. (2002). Effects of brief seizures during development. *Progress in brain research*, 135, 355–364. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(02\)35032-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(02)35032-5)
- Visser, A. M., Jaddoe, V. W., Ghassabian, A., Schenk, J. J., Verhulst, F. C., Hofman, A., Tiemeier, H., Moll, H. A., & Arts, W. F. (2012). Febrile seizures and behavioural and cognitive outcomes in preschool children: the Generation R study. *Developmental medicine and child neurology*, 54(11), 1006–1011. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04405.x>
- Wheless J. W. (2008). History of the ketogenic diet. *Epilepsia*, 49 Suppl 8, 3–5. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01821.x>
- Wibisono, C., Rowe, N., Beavis, E., Kepreotes, H., Mackie, F. E., Lawson, J. A., & Cardamone, M. (2015). Ten-year single-center experience of the ketogenic diet: factors influencing efficacy, tolerability, and compliance. *The Journal of pediatrics*, 166(4), 1030–6.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.12.018>
- Ye, G. L., Yi, S., Gamkrelidze, G., Pasternak, J. F., & Trommer, B. L. (2005). AMPA and NMDA receptor-mediated currents in developing dentate gyrus granule cells. *Brain research. Developmental brain research*, 155(1), 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.devbrainres.2004.12.002>
- Youm, Y. H., Nguyen, K. Y., Grant, R. W., Goldberg, E. L., Bodogai, M., Kim, D., D'Agostino, D., Planavsky, N., Lupfer, C., Kanneganti, T. D., Kang, S., Horvath, T. L., Fahmy, T. M., Crawford, P. A., Biragyn, A., Alnemri, E., & Dixit, V. D. (2015). The ketone metabolite β-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nature medicine*, 21(3), 263–269. <https://doi.org/10.1038/nm.3804>
- Yu, Y. H., Lee, K., Sin, D. S., Park, K. H., Park, D. K., & Kim, D. S. (2017). Altered functional efficacy of hippocampal interneuron during epileptogenesis following febrile seizures. *Brain research bulletin*, 131, 25–38. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.02.009>
- Yudkoff, M., Daikhin, Y., Nissim, I., Grunstein, R., & Nissim, I. (1997). Effects of ketone bodies on astrocyte amino acid metabolism. *Journal of neurochemistry*, 69(2), 682–692. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1997.69020682.x>

# BÖLÜM 26

## DIYABET VE OBEZİTENİN BEYİN GELİŞİMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ



Zeynep ŞIKLAR<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Diyabetes mellitus, insülin salınımında ve/veya etkisinde azalma sonucu gelişen, kan şekerinin kronik yüksekliği ile karakterize bir hastalıktır. İnsülin vücudumuzda pankreasta beta hücrelerinde yapıp dolaşıma salınan peptid yapısında bir hormondur. Esas görevi dolaşımda bulunan şekeri hücre içine alınmasında anahtar görevi görür. Eğer insülin salınımı olmaz veya insüline direnç gelişmişse kan şekeri sürekli yükselecek ve buna bağlı ciddi metabolik değişiklikler görülecektir. Olgularda çok su içme, çok idrar yapma, vücut ağırlığının kaybı, halsizlik gibi bulgular uyarıcıdır. Bazı olgularda insülin eksikliği hızla gelişir veya tanı konulmazsa “diyabetik ketoasidoz (DKA)” denilen ağır bir klinik tablo ile başvurabilirler (Vuralı ve Kandemir, 2021).

Diyabet etyolojik olarak Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet, diğer özgün tipler ve gestasyonel diyabet olmak üzere dört alt gruba ayrılmıştır. Çocukluk yaş grubunda en sık Tip 1 diyabet görülmektedir. Şekil 1’de çocuk ve adolesanlarda görülen diyabet tipleri ve insülin yetersizliği durumu gösterilmiştir.

Tip 1 diyabette pankreasta insülin salgılayan beta hücrelerinde otoimmün hasar sonucu yıkım olmakta ve mutlak insülin eksikliği gelişmektedir. Genel olarak bulgular ortaya çıktıktan kısa süre sonra tanı alırlar. Tip 2 diyabet ise temelde insülin direncinin olduğu, sıklık-



**Şekil 1.** Çocuk ve Adolesanlarda Görülen Diyabet Tipleri ve İnsülin Yetersizliği Durumu (Bu şekil, bölümün yazarı tarafından oluşturulmuştur).

la obez olgularda görülen diyabet tipidir. İnsülin direncini relatif insülin eksikliği ve kan şekerinin yükselmesi takip eder. Toplumda obezitenin giderek artması beraberinde Tip 2 diyabet sıklığında artışı getirmiştir. Olgular sıklıkla hiperglisemi ile tanı almakta, ketoasidoz az sıklıkta görülebilmektedir (Vuralı ve Kandemir, 2021).

Diyabet sınıflamasında üçüncü grubu oluşturan diğer özgün diyabet tipleri arasında tek gen hastalığına bağlı diyabetler, yenidoğan diyabeti, ilaçlara bağlı diyabet, enfeksiyonlar, diyabetle ilişkili sendromlar, insülin eksikliğinde genetik defektler gibi pek çok diyabet türü bulunmaktadır. Bu grup diyabetli olgular daha nadir olarak görülmektedir (Vuralı ve Kandemir, 2021).

<sup>1</sup> Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Endokrinoloji BD., zeynepsklr@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0921-2694

%3.8'inde nörogelişimsel bozukluk olduğu belirlenmiştir. Gebelikte kilo alım hızlarına bakılan olgularda, yüksek total ağırlık artışı olan gebelerin çocuklarında nörogelişimsel bozukluk riski %19 artarken; gebelikte ağırlık artışı daha az olanların çocuklarında bu risk %12 azalmış olarak belirtilmiştir. Özellikle gebeliğin ikinci trimestrinde yavaş kilo alınmasını takiben, üçüncü trimestrinde ağırlık artışının fazla olması riski arttığı bulunmuştur (Chen ve ark., 2023). Gebelik sırasında fazla kilo almanın çocukların nörogelişimsel basamaklar üzerine etkili olması; yağ dokusundan salınan çeşitli sitokinlere, oksidatif strese, insülin düzeyi değişikliklerine bağlı olabileceği gibi, annelerde gestasyonel diyabete de zemin hazırlayabilir ve fetus üzerine olan olumsuz etki daha da artabilir.

## SONUÇ

Vücudun tükettiği glukozun önemli bir kısmını beyin kullanmakta olup, çocuklar, özellikle beyin gelişiminin en önemli olduğu erken yaşlarda, glukoz metabolizmasındaki değişikliklere çok duyarlıdır. Diyabet kronik kan şekeri yüksekliği ile giden insülinin ye-

tersizliğine bağlı gelişen önemli bir sorundur. İnsülin eksikliği ile giden Tip 1 diyabet veya insülin direnci sonrası oluşan tip 2 diyabet çocuk ve adolesanlarda beyin gelişimini etkilemektedir.

Diyabetli çocuklarda ağırlıklı olarak kognitif fonksiyonlarda azalma görülmektedir. Diyabetin erken başlaması, ağır DKA ile başvuru, hipoglisemi sıklığı, kan şekeriindeki değişkenlikler beyin fonksiyonlarının etkilenmesi ile ilişkili bulunmuştur. Diyabetli olguların erken tanınması, kan şekeri düzeylerinin mümkün olduğu kadar normal sınırlarda tutulması bu olumsuzlukların önüne geçebilecektir. Obezite çocuklarda kognitif fonksiyonlar başta olmak üzere nörogelişimsel etkilenmeye neden olan global bir sağlık problemidir. Obezitenin merkezinde yer alan insülin direnci, sonraki dönemlerde tip 2 diyabet gelişimine de yol açmaktadır. Gebelik sırasında annenin diyabetik olması ve/veya obez olması beraberinde hem anne hem bebek için çeşitli sağlık sorunlarında artış riskini getirir. Gerek diyabetik anne bebekleri, gerek se obez annelerin bebekleri beyin gelişimi açısından olumsuz yönde etkilenmektedirler.

## KAYNAKLAR

- Alosco, M.L., Stanek, K.M., Galioto, R., Korgaonkar, M.S., Grieve, S.M., Brickman, A.M., Spitznagel, M.B., Gunstad, J. (2014). Body mass index and brain structure in healthy children and adolescents. *Int J Neurosci*, 124(1):49-55.
- Aye, T., Mazaika, P.K., Mauras, N., Marzelli, M.J., Shen, H., Hershey, T., Cato, A., Weinzimer, S.A., White, N.H., Tsalian, E., Jo, B., Reiss, A.L. (2019). Impact of early diabetic ketoacidosis on the developing brain. *Diabetes Care*, 42(3):443-9.
- Barnea-Goraly, N., Raman, M., Mazaika, P., Marzelli, M., Hershey, T., Weinzimer, S.A., Aye, T., Buckingham, B., Mauras, N., White, N.H., Fox, L.A., Tansey, M., Beck, R.W., Ruedy, K.J., Kollman, C., Cheng, P., Reiss, A.L. (2014). Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 37(2):332-40.
- Blasetti, A., Chiuri, R.M., Tocco, A.M., Giulio, C.D., Mattei, P.A., Ballone, E., Chiarelli, F., Verrotti, A. (2011). The effect of recurrent severe hypoglycemia on cognitive performance in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *J Child Neurol*, 26(11):1383-91.
- Brady, C.C., Vannest, J.J., Dolan, L.M., Kadis, D.S., Lee, G.R., Holland, S.K., Khoury, J.C., Shah, A.S. (2017). Obese adolescents with type 2 diabetes perform worse than controls on cognitive and behavioral assessments. *Pediatr Diabetes*, 18(4):297-303.
- Cameron, F.J. (2015). The Impact of Diabetes on Brain Function in Childhood and Adolescence. *Pediatr Clin North Am*, 62(4):911-27.
- Cameron, F.J., Northam, E.A., Ryan, C.M. (2019). The effect of type 1 diabetes on the developing brain. *Lancet Child Adolesc Health*, 3(6):427-436.
- Chen, S., Fan, M., Lee, B.K., Dalman, C., Karlsson, H., Gardner, R.M. (2023). Rates of maternal weight gain over the course of pregnancy and offspring risk of neurodevelopmental disorders. *BMC Med*, 21(1):108.
- De Sousa, R.A.L., de Lima, E.V., da Silva, T.P., de Souza, R.V., Figueiredo, C.P., Passos, G.F., Clarke, J.R. (2019). Late Cognitive Consequences of Gestational Diabetes to the Offspring, in a New Mouse Model. *Mol Neurobiol*, 56(11):7754-7764.
- De Sousa, R.A.L. (2021). Animal models of gestational diabetes: characteristics and consequences to the brain and behavior of the offspring. *Metab Brain Dis*, 36(2):199-204.
- Ghetti, S., Kuppermann, N., Rewers, A., Myers, S.R., Schunk, J.E., Stoner, M.J., Garro, A., Quayle, K.S., Brown, K.M., Trainor, J.L., Tzimenatos, L., DePiero, A.D., McManemy, J.K., Nigrovic, L.E., Kwok, M.Y., Perry, C.S 3rd., Olsen, C.S., Casper, T.C., Glaser, N.S.; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) DKA FLUID Study Group. (2020). Cognitive Function Following Diabetic Ketoacidosis in Children With New-Onset or Previously Diagnosed Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 43(11):2768-2775.
- Godfrey, K.M., Reynolds, R.M., Prescott, S.L., Nyirenda, M., Jaddoe, V.W., Eriksson, J.G., Broekman, B.F. (2017). Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 5(1):53-64.
- He, J., Zhu, J., Xie, Y., Du, H., Li, S., Li, S., He, W., Li, X., Zhou, Z., Zhu, X. (2020). Effects of diabetic ketoacidosis on executive function in children with type 1 diabetes: evidence from Wisconsin card sorting test performance. *Psychosom Med*, 82(4):359-65.
- Huerta-Cervantes, M., Peña-Montes, D.J., Montoya-Pérez, R., Trujillo, X., Huerta, M., López-Vázquez, M.Á., Olvera-Cortés, M.E., Saavedra-Molina, A. (2020). Gestational Diabetes Triggers Oxidative Stress in Hippocampus and Cerebral Cortex and Cognitive Behavior Modifications in Rat Offspring: Age- and Sex-Dependent Effects. *Nutrients*, 12(2):376.

- Jaser, S.S., Jordan, L.C. (2021). Brain Health in Children with Type 1 Diabetes: Risk and Protective Factors. *Curr Diab Rep*, 21(4):12.
- Jessup, A.B., Grimley, M.B., Meyer, E., Passmore, G.P., Belger, A., Hoffman, W.H., Çalkoğlu, A.S. (2015). Effects of diabetic ketoacidosis on visual and verbal neurocognitive function in young patients presenting with new-onset type 1 diabetes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 7(3):203–10.
- Jo, H., Schieve, L.A., Sharma, A.J., Hinkle, S.N., Li, R., Lind, J.N. (2015). Maternal prepregnancy body mass index and child psychosocial development at 6 years of age. *Pediatrics*, 135(5):e1198-209.
- Kulisch, L.K., Arumäe, K., Briley, D.A., Vainik, U. (2023). Triangulating causality between childhood obesity and neurobehavior: Behavioral genetic and longitudinal evidence. *Dev Sci*, e13392.
- Liu, S., Guo, Y., Yuan, Q., Pan, Y., Wang, L., Liu, Q., Wang, F., Wang, J., Hao, A. (2015). Melatonin prevents neural tube defects in the offspring of diabetic pregnancy. *J Pineal Res*, 59(4):508-17.
- Logan, N.E., Ward-Ritacco, C.L. (2022). The Developing Brain: Considering the Multifactorial Effects of Obesity, Physical Activity & Mental Wellbeing in Childhood and Adolescence. *Children (Basel)*, 9(12):1802.
- Musen, G., Lyoo, I.K., Sparks, C.R., Weinger, K., Hwang, J., Ryan, C.M., Jimereson, D.C., Hennen, J., Renshaw, P.F., Jacobson, A.M. (2006). Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. *Diabetes*, 55(2):326-33
- Musen, G. (2008). Cognition and brain imaging in type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*, 8(2):132-7.
- Rasmussen, J.M., Tuulari, J.J., Nolvi, S., Thompson, P.M., Merisaari, H., Lavonius, M., Karlsson, L., Entringer, S., Wadhwa, P.D., Karlsson, H., Buss, C. (2023). Maternal pre-pregnancy body mass index is associated with newborn offspring hypothalamic mean diffusivity: a prospective dual-cohort study. *BMC Med*, 21(1):57.
- Redel, J.M., Dolan, L.M., DiFrancesco, M., Vannest, J., Shah, A.S. (2019). Youth-Onset Type 2 Diabetes and the Developing Brain. *Curr Diab Rep*, 19(1):3.
- Reinert, K.R., Poë, E.K., Barkin, S.L. (2013). The relationship between executive function and obesity in children and adolescents: a systematic literature review. *J Obes*, 2013:820956.
- Reynolds, K.A., Helgeson, V.S. (2011). Children with diabetes compared to peers: depressed? Distressed? A meta-analytic review. *Ann Behav Med*, 42(1):29-41.
- Ruth Gründahl, F., Hammer, K., Braun, J., Oelmeier de Murcia, K., Köster, H.A., Möllers, M., Steinhard, J., Klockenbusch, W., Schmitz, R. (2018). Fetal brain development in diabetic pregnancies and normal controls. *J Perinat Med*, 46(7):797-803.
- Ryan, C.M. (2008). Searching for the origin of brain dysfunction in diabetic children: going back to the beginning. *Pediatr Diabetes*, 9(6):527-30.
- Schwartz, D.D., Axelrad, M.E., Anderson, B.J. (2014). Neurocognitive functioning in children and adolescents at the time of type 1 diabetes diagnosis: associations with glycemic control 1 year after diagnosis. *Diabetes Care*, 37(9):2475-82.
- Sima, A.A. (2010). Encephalopathies: the emerging diabetic complications. *Acta Diabetol*. 47(4):279-93.
- Şıklar, Z. (2012). Çocuk ve adolesanlarda obezite komplikasyonları ve metabolik sendrom. *Türkiye Çocuk Hast Derg*, 1:48-56.
- Vurallı, D. ve Kandemir, N. (2021). Diyabetin tanımı ve sınıflandırılması. Darendeliler, F., Aycan, Z., Kara, C., Özen, S., Eren E. (Eds), *Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet* (s.1308-1321) içinde. İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık.
- Yang, G., Cancino, G.I., Zahr, S.K., Guskjolen, A., Voronova, A., Gallagher, D., Frankland, P.W., Kaplan, D.R., Miller, F.D. (2016). A Glo1-Methylglyoxal Pathway that Is Perturbed in Maternal Diabetes Regulates Embryonic and Adult Neural Stem Cell Pools in Murine Offspring. *Cell Rep*, 17(4):1022-1036.
- Yau, P.L., Javier, D.C., Ryan, C.M., Tsui, W.H., Ardekani, B.A., Ten, S., Convit, A. (2010). Preliminary evidence for brain complications in obese adolescents with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 53(11):2298-306.
- You, L., Deng, Y., Li, D., Lin, Y., Wang, Y. (2023). GLP-1 rescued gestational diabetes mellitus-induced suppression of fetal thalamus development. *J Biochem Mol Toxicol*, 37(2):e23258.

# BÖLÜM 27

## UYKU VE UYKU BOZUKLUKLARININ BEYİN GELİŞİMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ



Bedia YILDIRIM<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Uyku çalışmalarının geçmişi insanın kendini keşfetmeye çalıştığı oldukça eski yıllara dayanmaktadır. Birçok eski uygarlık pozitif bilimler gelişmeden önceki dönemlerde dâhi, uyku konusu ile ilgilenmiş, ne olduğu, neden gereksinim duyulduğu merak konusu olmuştur. Araştırılmaya başlandığı ilk yıllarda mitolojik olaylarla açıklanmaya çalışılmış ancak uykunun oluşumu, işlevleri ve yararları üzerine araştırmalar yirminci yüzyılda hız kazanmıştır (Aydın, 2007). Yirminci yüzyılda yapılan gözlemler ve bilimsel çalışmalar ile doğası ve ne olduğu açıklanmaya çalışılmıştır. Başlangıçta uyku, insanların dinlenme faaliyeti, günün yorgunluğunu atmak üzere geçirilen zaman dilimi olarak kabul edilse de (Hobson, 1990; Siegel, 1990) günümüzde uykunun bağışıklık sisteminden, konsantrasyon ve üreticiliğe, hafıza ve bilişsel becerilerden stres seviyesine kadar yaşam kalitesini etkileyen pek çok yönü ile yaşamın devamı için zorunluluk teşkil eden organize bir durum olduğu kabul edilmektedir.

Uyku bireyin çevreyle olan etkileşiminin, farklı şiddette uyaranlarla geri döndürülebilir şekilde, periyodik, kısmi ve geçici olarak kaybolmasıdır (Kaynak 2008). Bireysel özelliklere göre ihtiyaç duyulan süre ve sıklığı değişmekle birlikte evre oluşumları benzer süreçlerden geçer. Uyku, belirli aralıklarla tekrar eden

REM ve Non REM uykusu olmak üzere iki evreden oluşur (Owens ve Witmans 2004). Modern uyku çalışmalarının ilk yıllarından itibaren; uyku uyanıklık gelişimi hakkında yapılan çalışmalar, evre oluşumunun, merkezi sinir sisteminin olgunlaşmasıyla birebir ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte gelişim basamaklarında uyku ve uyanıklık dönemlerinin özelliklerinde oluşan sapma ve farklılaşmalar merkezi sinir sistemi problemlerinin göstergeleri olarak kabul edilmektedir (Torun – Yazıhan, 2022). Uyku bozukluklarının tanımlanmasından sonra, çalışmalar bu bozuklukların sınıflandırılması üzerine yoğunlaşmış, semptomların baz alındığı ilk sınıflamalar ilerleyen yıllarda modern sınıflamalara temel oluşturmuştur (Köktürk, 2001).

Bu bölümde uyku nedir, uyku evreleri nelerdir sorularına yanıt aranacak, uykunun gelişim dönemlerine göre değişimi üzerinde durulacak, uyku bozuklukları güncel verilerle ele alınıp, uykunun beyin gelişimi üzerindeki etkileri açıklanacaktır.

### UYKU

Uyku, organizmanın çevreyle etkileşiminin, çeşitli uyaranlar aracılığı ile geri döndürülebilir şekilde kısmi, periyodik ve geçici olarak kaybolması şeklinde

<sup>1</sup> Dr.Öğr.Üyesi, Aksaray Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Çocuk Bakım ve Gençlik Hizmetleri Bölümü, bedia.yildirim@aksaray.edu.tr, ORCID: 0000-0002-3167-4038



## KAYNAKLAR

- Abdulkadiroğlu Z, Bayramoğlu F, İlhan N. (1997). Uyku ve uyku bozuklukları. *Genel Tıp Dergisi*; 7: 161-6.
- Acar, S., ve Gencer, A.M. (2005). Huzursuz bacak sendromunda genetik. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 51, 156-60.
- Ahad, H. A., Kumar, C. S., Kishore Kumar Reddy, B., Krishna Mahesh, C. H., Kali Teja, S., & Sunil Kumar, J. V. (2010). Somnambulism-sleep walking disease. *JITPS*, 1(4), 175-80.
- Akdağ, F. (2015) *Çocukta Beyin Gelişimi ve Erken Müdahale*. Hacettepe University Faculty of Health Sciences Journal 1 (2)
- Akıncı, E., ve Orhan, F. (2016). Circadian rhythm sleep disorders. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 8(2), 178-189.
- Akıncı E, Orhan FÖ, Demet MM. (2016). Uyku ve bozuklukları tanı ve tedavi kitabı. *Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları*, 1.Baskı.
- Akyel, B., Kayış, H., ve Yüncü, Z. (2018). Ergenlikte beyin gelişimi, risk alma ve bağımlılığa yatkınlık. *Türkiye Klinikleri*, 134-139.
- Algin, D., Akdağ, G., ve Erdiñ, O. (2016). Kaliteli uyku ve uyku bozuklukları/ Quality sleep and sleep disorders. *Osman gazisi Tıp Dergisi*, 38(1), 29-34.
- American Academy of Sleep Medicine (2014). International classification of Sleep Disorders, 3nded. IL: American Academy of Sleep Medicine.
- APA (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM 5), American Psychiatric Association. Getting a good night's sleep: How psychologists help with insomnia.
- Anch, M.A., Browman, P.C., Mitler, M.M., & Walsh, K.J. (1988). *Sleep. A scientific perspective*. Prentice Hall, Engelwood Cliffs.
- Atay, Kayrak-Ertaş N., ve Arpacı, B. (1998). Bir Olgu Nedeniyle REM Davranış Bozukluğu. *Düşünen Adam*, 11 (4): 56-60
- Ateş, E., ve Aydın, N. A. (2012). Huzursuz bacaklar sendromu. *The Journal of Turkish Family Physician*, 3(2), 19-29.
- Aydın H. (2007). *Uyku ve Bozuklukları*. Hekimler Birliği Yayınevi
- Benington, J. H. (2000). *Sleep homeostasis and the function of sleep*. *Sleep*, 23(7), 959-966.
- Bhargava, S. (2011). Diagnosis and management of common sleep problems in children. *Pediatrics in Review*, 32(3), 91-99.
- Bilgilişoy- Filiz, M., ve Çakır, T. (2015). Güncel Tanı Kriterleri ile Huzursuz Bacak Sendromu. *Türk Osteoporoz Dergisi* 21, 87-95
- Blunden, S., & Baills, A. (2013). Treatment of behavioral sleep problems asking the parents. *Journal of Sleep Disorders: Treatment & Care*, 2(2), 1-7.
- Bora, İ.H. ve Bocan, A. (2007). Uyku fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci*, 3(23), 1-6.
- Boyden, S.D., Pott, M., Starks, P.T. (2018), An Evolutionary Perspective On Night Terrors. *Evol Med Public Health*, (1), 100-105.
- Bülbül, S., Kurt, G., Ünlü, E., & Kırılı, E. (2010). Adolesanlarda uyku sorunları ve etkileyen faktörler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 53(3), 204-210.
- Cankardaş, S., ve İnce, B. (2020). Çocukluk Dönemi Uyku Problemlerinin Tedavisinde Davranışçı Müdahalelerin Etkililiği: Gözden Geçirme Çalışması. *Bilişsel Davranışçı Psikoterapi ve Araştırmalar Dergisi*. 9 (3), 237- 247
- Carter, K. A., Hathaway, N. E., & Lettieri, C. F. (2014). Common sleep disorders in children. *American family physician*, 89(5), 368-377.
- Chervin, R. D., Archbold, K. H., Panahi, P., & Pituch, K. J. (2001). Sleep problems seldom addressed at two general pediatric clinics. *Pediatrics*, 107(6), 1375-1380.
- Chindamo, S., Buja, A., DeBattisti, E., Ter-raneo, A., Marini, E., Perez, L. J. G., Marconi, L., Baldo, V., Chiamenti, G., Doria, M., Ceschin, F., Malorgio, E., Tommasi, M., Sperotto, M., Buzzetti, R., & Gallimberti, L. (2019). Sleep and new media usage in toddlers. *European Journal of Pediatrics*, 178(4), 483-490.
- Crisp AH, Matthews BM, Oakey M, Crutchfield M, (1990). Sleepwalking, night teror and consciousness. *Br Med J*, 300: 360-2
- Dahl, R. E. (1996). The regulation of sleep and arousal: Development and psychopathology. *Development and psychopathology*, 8(1), 3-27.
- Dauvilliers, Y., Arnulf, I., & Mignot, E. (2007). Narcolepsy with cataplexy. *The Lancet*, 369(9560), 499-511.
- Dewald, J. F., Meijer, A. M., Oort, F. J., Kerkhof, G. A., & Bögels, S. M. (2010). The influence of sleep quality, sleep duration and sleepiness on school performance in children and adolescents: A meta-analytic review. *Sleep medicine reviews*, 14(3), 179-189.
- Doğan, M., Yılmaz, C., Kaya, A., ve Çaksen, H. (2009). Narkolepsili bir olgu sunumu. *Nobel Med*, 5, 40-2.
- Gregory, A. M., & Sadeh, A. (2016). Annual research review: Sleep problems in childhood psychiatric disorders—A review of the latest science. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(3), 296-317.
- Hanson, M., Honour, M., Singleton, A., Crawley, A., Singleton, A., Hardy, J., & Gwinn-Hardy, K. (2004). Analysis of familial and sporadic restless legs syndrome in age of onset, gender, and severity features. *Journal of neurology*, 251, 1398-1401.
- Emre, M. (2013). *Nöroloji Temel Kitabı*. Güneş Tıp Kitabevleri.
- Engin, A. O. ve Calapoğlu, M. (2009). İlköğretim Okulu Öğrencilerinde Uyku Bozuklukları Dağılımı (Kars İli Örneği) *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2(2):29-48
- Engin, E., ve Özgür, G. (2004). Yoğun bakım hemşirelerinin uyku düzen özelliklerinin iş doyumunu ile ilişkisi. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 20 (2), 301 45-55
- Felden EPG, Leite CR, Rebelatto CF, Andrade RD, Beltrame TS. (2015). Sleep in adolescents of different socioeconomic status: a systematic review. *Revista Paulista de Pediatria*, 33(4):467-473.
- Fogel, S. M., & Smith, C. T. (2011). The function of the sleep spindle: a physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(5), 1154-1165.
- Giannotti, F., & Cortesi, F. (2009). Family and cultural influences on sleep development. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, 18(4), 849-861.
- Giganti, F., Arzilli, C., Conte, F., Toselli, M., Viggiano, M. P. & Ficca, G. (2014). The effect of a daytime nap on priming and recognition tasks in preschool children. *Sleep*. 37(6):1087-93.
- Grantham-McGregor, S., Cheung, Y. B., Cueto, S., Glewwe, P., Richter, L., & Strupp, B. (2007). Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *The lancet*, 369: 60-70.
- Gustafsson, U. M., Gustavsson, G., & Yngman Uhlin, P. (2003). Effects of sleep loss in men and women with insufficient sleep suffering from chronic disease: a model for supportive nursing care. *International journal of nursing practice*, 9(1), 49-59.
- Hobson, J.A. (1990). Sleep and dreaming. *Journal of Neuroscience*, (10), 371-382.
- Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Heikkilä K., Koskenvuo, M. (1997). Prevalance and genetics of sleepwalking: A population based twin study. *Neurology* .48: 177-81.
- Jin, C. S., Hanley, P., & Baulieu, L. (2013). A individualized and comprehensive approach to treating sleep problems in young children. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 46(1),161-180
- Kahraman, Ö. G., Ceylan, Ş., ve Cokkalmaz, E. (2016). 0-3 yaş arası çocukların gelişimsel değerlendirmelerinin bazı değişkenler açısından incelenmesi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 9 (2), 60-69.

- Kales, J. D., Kales, A., Soldatos, C. R., Caldwell, A. B., Charney, D. S., & Martin, E. D. (1980). Night terrors: clinical characteristics and personality patterns. *Arch Gen Psychiatry*, 37(14), 5-1417.
- Kaley, F., Reid, V., & Flynn, E. (2012). Investigating the biographic, social and temperamental correlates of young infants' sleeping, crying and feeding routines. *Infant Behavior and Development*, 35(3), 596-605.
- Karni, A., Tanne, D., Rubenstein, B. S., Askenasy, J. J., & Sagi, D. (1994). Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science*, 265(5172), 679-682.
- Kaynak H. (2008). *Uyku, Uykusuzluk mu? Aşırı Uyku mu?* Doğan Kitap
- Kaynak H ve Kaynak D. (2001). Uykuda solunum bozuklukları. *Türkiye Klinikleri Psikiyatri Dergisi* 2:103-7.
- Keskin, N., ve Tamam, L. (2018). Ruhsal bozukluklarda uyku. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 27 (1), 27-38.
- Kılıçoğlu, A., & Pekkan, G. (2009). Diş Kliniğine Başvuran Hastalarda Bruksizmi Olan ve Olmayanların Depresyon ve Anksiyete Açısından Karşılaştırılması. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 12(2), 68-71.
- Kouloughlioti C, Cole R, Kitzman H. (2008). Inadequate Sleep and Unintentional Injuries in Young Children. *Public Health Nursing*; 25( 2): 106-14.
- Köktürk, O. (2001). Uyku bozuklukları sınıflaması ve ayırıcı tanısı. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 49(1), 175-182.
- Lowry, M., Dean, K., & Manders, K. (2010). The link between sleep quantity and academic performance for the college student. *Sentience*, 3(2), 16-9.
- Lissak, G. (2018). Adverse Physiological And Psychological Effects of Screen Time on Children and Adolescents: Literature Review and Case Study. *Environmental Research*, 164, 149-157.
- Lozoff, B., Wolf, A. W., & Davis, N. S. (1985). Sleep problems seen in pediatric practice. *Pediatrics*, 75(3), 477-483.
- Mary, A. C., Harvey, K., Duke, P., Thomas, F. A., Iris, F. L., & William, C. D. (1980). Pubertal changes in daytime sleepiness. *Sleep*, 2(4), 453-460.
- Maslow, A. H., (1970), *Motivation and Personality* (2nd Ed.). Harper and Row.
- Matwiyoff, G., & Lee-Chiong, T. (2010). Parasomnias: an overview. *Indian Journal of Medical Research*, 131(2), 333-337.
- Mazzoni, G., Gori, S., Formicola, G., Gneri, C., Massetani, R., Murri, L., & Salzarulo, P. (1999). Word recall correlates with sleep cycles in elderly subjects. *Journal of sleep research*, 8(3), 185-188.
- Meltzer, L. J., Johnson, C., Crossette, J., Ramos, M., & Mindell, J. A. (2010). Prevalence of diagnosed sleep disorders in pediatric primary care practices. *Pediatrics* 125(6), e1410-e1418. 2009-2725
- Mindell, J. A., & Owens, A. (2010). *A Clinical Guide to Pediatric Sleep: Diagnosis and Management of Sleep Problems* (2nd Ed.). Lippincott Williams & Wilkins
- Mindell, J. A., Owens, J. A., & Carskadon, M. A. (1999). Developmental features of sleep. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, 8(4), 695-725.
- Ophoff, D., Slaats, M. A., Boudewyns, A., Glazemakers, I., Van Hoorenbeeck, K., & Verhulst, S. L. (2018). Sleep disorders during childhood: a practical review. *European journal of pediatrics*, 177, 641-648.
- Owens A.J. (2011). *Sleep Medicine*. In: Robert M. Kliegman. Ed. Nelson Textbook of Pediatrics, 19th Ed. Elsevier Saunders. 46-55.
- Owens, J. A., & Witmans, M. (2004). Sleep problems. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 34(4), 154-179.
- Owens, J. A., Rosen, C. L., Mindell, J. A., & Kirchner, H. L. (2010). Use of pharmacotherapy for insomnia in child psychiatry practice: A national survey. *Sleep medicine*, 11(7), 692-700.
- Özdemir, P. G., Selvi, Y., Güleç, T. Ç., ve Güleç, M. (2014). Narkolepsinin fizyopatolojisi, klinik görünümü ve tedavi yaklaşımları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 6(3), 271-283.
- Özgen F, Karadağ H, Ceyhun E. (2001). Parasomnialar. *Türkiye Klinikleri Psikiyatri Dergisi*.2:117-25.
- Öztürk, L. (2008). Uyku ve uyanıklığın güncel fizyolojisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Pulmonary Medicine Special Topics*, 1(1), 5-10.
- Palmstierna, P., Sepa, A., & Ludvigsson, J. (2008). Parent perceptions of child sleep: a study of 10 000 Swedish children. *Acta paediatrica*, 97(12), 1631-1639.
- Sadeh, A. (2004). A brief screening questionnaire for infant sleep problems: validation and findings for an Internet sample. *Pediatrics*, 113(6), e570-e577.
- Sadeh, A. V. I., Mindell, J. A., Luedtke, K., & Wiegand, B. (2009). Sleep and sleep ecology in the first 3 years: a web-based study. *Journal of sleep research*, 18(1), 60-73.
- Sadeh, A., Tikotzky, L., & Scher, A. (2010). Parenting and infant sleep. *Sleep medicine reviews*, 14(2), 89-96.
- Salkind, J., & Sutcliffe, A. (2015). Management of childhood sleep disorders. *Prescriber*, 26(21), 33-36.
- Schenck, C. H., & Mahowald, M. W. (2002). REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep: Journal of Sleep and Sleep Disorders Research*. 25(2), 120-138.
- Shaffer D. (1993). *Pediatric Psikofarmoloji*. Gökalp P, Sayın Ü, Baral I (çev). Bilişsel ve Teknik Yayınları, 207-290.
- Short, M. A., Blunden, S., Rigney, G., Maticciani, L., Coussens, S., M. Reynolds, C., Galland, B. (2018), *Cognition And Objectively Measured Sleep Duration in Children: A Systematic Review And Meta-Analysis*. *Sleep Health*, 4(3), 292-300.
- Siegel, J.M. (1990). Mechanism of sleep control. *Journal of Clinical Neurophysiology*. (7), 49-65.
- Simard, V., Chevalier, V., & Bédard, M. M. (2017). Sleep and attachment in early childhood: a series of meta-analyses. *Attachment & Human Development*, 19(3), 298-321
- Singh, S., Kaur, H., Singh, S., & Khawaja, I. (2018). Parasomnias: a comprehensive review. *Cureus*, 10(12).
- Stores, G. (2007). Parasomnias of childhood and adolescence. *Sleep medicine clinics*, 2(3), 405-417.
- Şenel F. (2005). Uyku ve rüya. *Bilim ve Teknik Dergisi*. 1-19.
- Şenel, G. B. (2018). Hareket Bozuklukları Fizyopatolojisi. *Journal of Turkish Sleep Medicine*, 5(4), 74-76.
- Şenol, V., Soyuer, F., Pekşen Akça, R., Argün, M. (2012). Adolesanlarda Uyku Kalitesi Ve Etkileyen Faktörler. *Kocaeli Tıp Dergisi*, 14, 93-102
- Taheri, S. (2006). The link between short sleep duration and obesity: we should recommend more sleep to prevent obesity. *Archives of disease in childhood*, 91(11), 881-884.
- Taşçılar, N., Tezer, İ. ve Baklan, B., (2014) *Hipersomnolensin Santral Bozuklukları Uyku Bozukluklarında Tedavi Rehberi* Editör Hikmet Yılmaz Deniz Tuncel
- Tauman R. (2001). Sleep and obesity in children. In: Ivanenko A, editor. *Sleep and Psychiatric Disorders in Children and Adolescents*, NY: Informa Health Care;
- Thorpy, M. J., & Yager, J. (2001). *The encyclopedia of sleep and sleep disorders*. Facts on File.
- Thunstrom, M. (1999). Severe sleep problems among infants: Family and infant characteristics. *Ambulatory Child Health*, 5, 27.
- Tikotzky, L., & Sadeh, A. (2010). The role of cognitive-behavioral therapy in behavioral childhood insomnia. *Sleep medicine*, 11(7), 686-691.
- Torun – Yazihan N., (2022). *Uyku ve Beyin Gelişimi*. (Editör, Kızbes Meral Kılıç) *Beyin Gelişim, Nobel Akademik Yayıncılık* (2.Basım)
- Tufan, A. E., ve Yalug, İ. (2009). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda tıbbi eş tanılar. *Psikiyatride güncel yaklaşımlar*, 1(2), 187-201.

- Turan, H. S., Gündüz, N., Polat, A., ve Tural, Ü. (2015). İki Olgu Özelinde Uyku Terörü ve Tedavi Yaklaşımı Treatment Approach to Sleep Terror: Two Case Reports. *Arch Neuropsychiatr*, 52: 204-6
- Turhan, B. ve Özbay, Y. (2016). Erken Çocukluk Eğitimi ve Nöroplastisite, *Early Childhood Education and Neuroplasticity*. 1, (2), 54.
- Uyku Bozuklukları | Türk Nöroloji Derneği [İnternet]. [Mart 2023]. Erişim adresi: <https://www.noroloji.org.tr/menu/98/uyku-bozukluklari>
- Ülger Z, ve Egemen A. (2001). Çocukluk çağında uyku ve uyku bozuklukları. *Ege Pediatri Bülteni*. 8:113-28.
- Xu Z, Su H, Zou Y, Chen J, Wu J, Chang W. (2012). Sleep quality of Chinese adolescents: distribution and its associated factors. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 48(2):138- 145.
- Wagner, U., Gais, S., Haider, H., Verleger, R., & Born, J. (2004). Sleep inspires insight. *Nature*, 427(6972), 352-355.
- Walker, M. P. (2005). A refined model of sleep and the time course of memory formation. *Behavioral and brain sciences*, 28(1), 51-64.
- Weissbluth, M. (2003). Healthy sleep habits, happy child (rev. ed). *Fawcett*.
- Willinger, M., Ko, C. W., Hoffman, H. J., Kessler, R. C., & Corwin, M. J. (2003). Trends in infant bed sharing in the United States, 1993-2000: the National Infant Sleep Position study. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 157(1), 43-49.
- Wolfson AR, Carskadon MA. (1998) Sleep Schedules and Daytime Functioning in Adolescents. *Child Development*, 69( 4): 875-87
- Wortock, J. M. M. (2002). *Brain-based learning principles applied to the teaching of basic cardiac code to associate degree nursing students using the Human Patient Simulator*. University of South Florida
- Yetkin, S. (2021). *Uyku ve Biyolojik Ritimler*. N. Yazıhan (Ed.), *Fizyolojik Psikoloji İçinde* (s.470-490). Nobel Akademik Yayıncılık
- Yılmaz H ve Tuncel D. (2014). *Uyku Bozukluklarında Tedavi Rehberi*. Türk Nöroloji Derneği.
- Young, T., Palta, M., Dempsey, J., Skatrud, J., Weber, S., & Badr, S. (1993). The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New England journal of medicine*, 328(17), 1230-1235.
- Zhu, L., & Zee, P. C. (2012). Circadian rhythm sleep disorders. *Neurologic clinics*, 30(4), 1167-1191.

# BÖLÜM 28

## BAĞIMLILIKLARIN BEYİN GELİŞİMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ



Safiye Zeynep TATLI<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Beyin gelişimi ergenlik döneminin sonuna kadar hızla devam etmektedir. Bu dinamik gelişim sürecinin bir sonucu olarak ergenlikte madde kullanımı dahil olmak üzere risk alma davranışları artmıştır ve beyin, çevresel etkilere son derece duyarlıdır. Bu kritik ve hassas dönemde kötüye kullanılan maddeler ya da davranışsal bağımlılıklar, beyin normal nörogerleşimsel yörüngesinde sapmalara; kısa ve uzun vadeli yapısal, işlevsel ve davranışsal sorunlara neden olabilir.

Ergenlikte bağımlılıkların akademik başarıyı olumsuz yönde etkilediği, sosyal uyumu bozduğu ve duygudurum bozuklukları, psikotik bozukluklar gibi ruhsal bozuklukların görülme sıklığını arttırdığı bilinmektedir. Bağımlılıkların beyin gelişimi üzerindeki etkilerinin anlaşılması, riskli grupların belirlenmesinin yanı sıra önleme ve tedavi çalışmalarında yol gösterici olması açısından oldukça önemlidir.

### GELİŞEN BEYİN VE BAĞIMLILIĞA KARŞI SAVUNMASIZLIK

Perinatal dönemden çocukluğa kadar nöronların çoğalması, bir araya gelerek özgün yapılar oluşturması ve yeni nöral bağlantılar oluşması sonucunda beyin boyutu ve karmaşıklığı giderek artar (Stiles & Jernigan, 2010). Ergenlik boyunca beyin gelişimini sürdü-

rür ve olgunlaşması yaklaşık 25 yaşına kadar devam eder (Giedd, 2004). Yapısal ve işlevsel nörogörüntüleme çalışmaları, özellikle yürütücü işlevler, benlik ve sosyal bilişle ilgili beyin bölgelerinde olmak üzere, nöral devrelerin ergenlikte yeniden düzenlendiğini ortaya koymuştur. Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları ise bu bölgelerin davranış ve duyguların düzenlenmesinde, risk ve ödülün algılanması ve değerlendirilmesinde rol oynadığını göstermiştir (Luna ve ark., 2001). Dolayısıyla ergenlik; önemli fizyolojik, psikolojik ve sosyal geçişlere eşlik eden dinamik beyin değişikliklerinin olduğu bir dönemdir. Bu dönemde prefrontal korteks, limbik sistem yapıları, beyaz madde assosiasyon ve projeksiyon liflerinin olgunlaşması; bilişsel, duygusal ve davranışsal alanlarda gözlenen değişimlerle ilişkilidir. Gelişimi sağlayan bu dinamik süreç, aynı zamanda ergen beynini olumsuz çevresel etkilere karşı savunmasız hale getirir.

Ergenlik ile birlikte nöronlar arasında daha önceden kurulmuş olan bağlantılarda sinaptik budama olarak adlandırılan şekillendirme ve miyelinizasyon işlemleri başlar. Bu süreçte beyin yapısal olarak dramatik bir değişime uğrar (Giedd, 2004). Sinaptik budama ile nöronlar arasındaki düzenli olarak kullanılan bağlantıların güçlendirilmesi, kullanılmayan ya da nadiren kullanılan bağlantıların ise ortadan kaldırılması amaçlanır. Miyelinizasyon ise hücrelerin bir-

<sup>1</sup> Uzm.Dr., Ankara Etik Şehir Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, drzeyneptatli@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2103-4763

kategoridir. Davranışsal bağımlılıkların tanı kriterleri, nörobiyolojik etkileri ve uzun vadeli sonuçlarını ortaya koyabilmek amacıyla yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Uzun süreli yoksunluğun ardından madde etkisi ya da davranışsal bağımlılıklar sonucunda beyinde gözlenen yapısal ve işlevsel değişiklikler potansiyel olarak geri dönüşlü olabilir. Ergenlik döneminde devam eden nörogelişim ve eğitim öğrenim süreci göz

önünde bulundurulduğunda, beyinde ortaya çıkan değişikliklerin geri dönüşlü olup olmadığını anlamak özellikle önemlidir. Ortaya konan değişiklikler ile bozuklukların kalıcı mı yoksa potansiyel olarak geri dönüşlü mü olduğunu ayırt edebilmek edebilmek için boylamsal çalışmalara; ayrıca bağımlılıklara yönelik biyobelirteçleri ve tedavi hedeflerini belirleyebilmek için genetik, hormonal, nöral ve davranışsal özelliklerin bir arada değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Abuse, S. (2015). Mental Health Services Administration Center for Behavioral Health Statistics and Quality. Behavioral Health Trends in the United States: Results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health. *Substance Abuse and Mental Health Services Administration Center*.
- Aktepe, E., Olgaç-Dündar, N., Soyöz, Ö., & Sönmez, Y. (2013). Possible internet addiction in high school students in the city center of Isparta and associated factors: a cross-sectional study. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 55(4), 417.
- Amerikan Psikiyatri Birliği. (2013). *Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı*, 5. Baskı: DSM-V. Hekimler Yayın Birliği.
- Asato, M. R., Terwilliger, R., Woo, J., & Luna, B. (2010). White matter development in adolescence: a DTI study. *Cerebral cortex*, 20(9), 2122-2131.
- Balfour, D. J. (2002). The neurobiology of tobacco dependence: a commentary. *Respiration*, 69(1), 7-11.
- Batgün, A. D., & Hasta, D. (2010). İnternet bağımlılığı: Yalnızlık ve kişilerarası ilişki tarzları açısından bir değerlendirme. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 11(3), 213-219.
- Bava, S., Frank, L. R., McQueeney, T., Schweinsburg, B. C., Schweinsburg, A. D., & Tapert, S. F. (2009). Altered white matter microstructure in adolescent substance users. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 173(3), 228-237.
- Bava, S., & Tapert, S. F. (2010). Adolescent brain development and the risk for alcohol and other drug problems. *Neuropsychology review*, 20, 398-413.
- Bell, K., Duffy, P., & Kalivas, P. W. (2000). Context-specific enhancement of glutamate transmission by cocaine. *Neuropsychopharmacology*, 23(3), 335-344.
- Biederman, J., Monuteaux, M. C., Mick, E., Wilens, T. E., Fontanella, J. A., Poetzel, K. M., Kirk, T., Masse, J., & Faraone, S. V. (2006). Is cigarette smoking a gateway to alcohol and illicit drug use disorders? A study of youths with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*, 59(3), 258-264.
- Bozkurt, H., Şahin, S., & Zoroğlu, S. (2016). İnternet bağımlılığı: Güncel bir gözden geçirme. *Çağdaş Tıp Dergisi*, 6(3), 235-247.
- Brown, S. A., Tapert, S. F., Granholm, E., & Delis, D. C. (2000). Neurocognitive functioning of adolescents: Effects of protracted alcohol use. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24(2), 164-171.
- Camchong, J., Lim, K. O., & Kumra, S. (2017). Adverse effects of cannabis on adolescent brain development: a longitudinal study. *Cerebral cortex*, 27(3), 1922-1930.
- Casey, B., Jones, R. M., & Hare, T. A. (2008). The adolescent brain. *Ann N Y Acad Sci*, 1124(1), 111-126.
- Casey, B. J., & Jones, R. M. (2010). Neurobiology of the adolescent brain and behavior: implications for substance use disorders. *Journal of the American academy of child & adolescent psychiatry*, 49(12), 1189-1201.
- Cengelli, S., O'Loughlin, J., Lauzon, B., & Cornuz, J. (2012). A systematic review of longitudinal population-based studies on the predictors of smoking cessation in adolescent and young adult smokers. *Tobacco control*, 21(3), 355-362.
- Cheetham, A., Allen, N. B., Whittle, S., Simmons, J., Yücel, M., & Lubman, D. I. (2014). Volumetric differences in the anterior cingulate cortex prospectively predict alcohol-related problems in adolescence. *Psychopharmacology*, 231, 1731-1742.
- Cheetham, A., Allen, N. B., Whittle, S., Simmons, J. G., Yücel, M., & Lubman, D. I. (2012). Orbitofrontal volumes in early adolescence predict initiation of cannabis use: a 4-year longitudinal and prospective study. *Biological psychiatry*, 71(8), 684-692.
- Clark, D. B., Kirisci, L., & Tarter, R. E. (1998). Adolescent versus adult onset and the development of substance use disorders in males. *Drug and alcohol dependence*, 49(2), 115-121.
- Clark, D. B., & Winters, K. C. (2002). Measuring risks and outcomes in substance use disorders prevention research. *Journal of consulting and clinical psychology*, 70(6), 1207.
- Colby, S. M., Tiffany, S. T., Shiffman, S., & Niaura, R. S. (2000). Are adolescent smokers dependent on nicotine? A review of the evidence. *Drug and alcohol dependence*, 59, 83-95.
- Cornish, J. L., & Kalivas, P. W. (2001). Cocaine sensitization and craving: differing roles for dopamine and glutamate in the nucleus accumbens. *Journal of addictive diseases*, 20(3), 43-54.
- Cotton, N. S. (1979). The familial incidence of alcoholism: a review. *Journal of studies on alcohol*, 40(1), 89-116.
- Crean, R. D., Crane, N. A., & Mason, B. J. (2011). An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *Journal of addiction medicine*, 5(1), 1.
- Cservenka, A. (2016). Neurobiological phenotypes associated with a family history of alcoholism. *Drug and alcohol dependence*, 158, 8-21.
- Cservenka, A., Jones, S. A., & Nagel, B. J. (2015). Reduced cerebellar brain activity during reward processing in adolescent binge drinkers. *Developmental cognitive neuroscience*, 16, 110-120.
- Dawes, M. A., Antelman, S. M., Vanyukov, M. M., Giancola, P., Tarter, R. E., Sussman, E. J., Mezzich, A., & Clark, D. B. (2000). Developmental sources of variation in liability to adolescent substance use disorders. *Drug and alcohol dependence*, 61(1), 3-14.
- Dawson, D. A., & Grant, B. F. (1998). Family history of alcoholism and gender: their combined effects on DSM-IV alcohol dependence and major depression. *Journal of studies on alcohol*, 59(1), 97-106.
- Degenhardt, L., Chiu, W.-T., Sampson, N., Kessler, R. C., Anthony, J. C., Angermeyer, M., Bruffaerts, R., De

- Girolamo, G., Gureje, O., & Huang, Y. (2008). Toward a global view of alcohol, tobacco, cannabis, and cocaine use: findings from the WHO World Mental Health Surveys. *PLoS medicine*, 5(7), e141.
- Dennis, M., Babor, T. F., Roebuck, M. C., & Donaldson, J. (2002). Changing the focus: the case for recognizing and treating cannabis use disorders. *Addiction*, 97, 4-15.
- Di Chiara, G. (2000). Role of dopamine in the behavioural actions of nicotine related to addiction. *European journal of pharmacology*, 393(1-3), 295-314.
- Di Chiara, G. (2002). Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behavioural brain research*, 137(1-2), 75-114.
- Dong, G., Huang, J., & Du, X. (2011). Enhanced reward sensitivity and decreased loss sensitivity in Internet addicts: an fMRI study during a guessing task. *Journal of psychiatric research*, 45(11), 1525-1529.
- Dube, S. R., Miller, J. W., Brown, D. W., Giles, W. H., Felitti, V. J., Dong, M., & Anda, R. F. (2006). Adverse childhood experiences and the association with ever using alcohol and initiating alcohol use during adolescence. *Journal of adolescent health*, 38(4), 444. e441-444. e410.
- Dwyer, J. B., McQuown, S. C., & Leslie, F. M. (2009). The dynamic effects of nicotine on the developing brain. *Pharmacology & therapeutics*, 122(2), 125-139.
- Enoch, M.-A. (2011). The role of early life stress as a predictor for alcohol and drug dependence. *Psychopharmacology*, 214, 17-31.
- Enoch, M.-A. (2012). The influence of gene-environment interactions on the development of alcoholism and drug dependence. *Current psychiatry reports*, 14(2), 150-158.
- Epstein, K. A., & Kumra, S. (2015). White matter fractional anisotropy over two time points in early onset schizophrenia and adolescent cannabis use disorder: A naturalistic diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 232(1), 34-41.
- Fenu, S., & Di Chiara, G. (2003). Facilitation of conditioned taste aversion learning by systemic amphetamine: role of nucleus accumbens shell dopamine D1 receptors. *European Journal of Neuroscience*, 18(7), 2025-2030.
- Furby, L., & Beyth-Marom, R. (1992). Risk taking in adolescence: A decision-making perspective. *Developmental review*, 12(1), 1-44.
- Galve-Roperh, I., Palazuelos, J., Aguado, T., & Guzmán, M. (2009). The endocannabinoid system and the regulation of neural development: potential implications in psychiatric disorders. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 259, 371-382.
- Giedd, J. N. (2004). Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *Ann N Y Acad Sci*, 1021(1), 77-85.
- Gogliettino, A. R., Potenza, M. N., & Yip, S. W. (2016). White matter development and tobacco smoking in young adults: a systematic review with recommendations for future research. *Drug and alcohol dependence*, 162, 26-33.
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American journal of Psychiatry*, 159(10), 1642-1652.
- Goriounova, N. A., & Mansvelder, H. D. (2012). Short- and long-term consequences of nicotine exposure during adolescence for prefrontal cortex neuronal network function. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(12), a012120.
- Grant, B. F. (1998). The impact of a family history of alcoholism on the relationship between age at onset of alcohol use and DSM-IV alcohol dependence: results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *Alcohol health and research world*, 22(2), 144.
- Gray, K. M., & Squeglia, L. M. (2018). Research Review: What have we learned about adolescent substance use? *Journal of child psychology and psychiatry*, 59(6), 618-627.
- Guttmanova, K., Bailey, J. A., Hill, K. G., Lee, J. O., Hawkins, J. D., Woods, M. L., & Catalano, R. F. (2011). Sensitive periods for adolescent alcohol use initiation: Predicting the lifetime occurrence and chronicity of alcohol problems in adulthood. *Journal of studies on alcohol and drugs*, 72(2), 221-231.
- Hansen, H. H., Krutz, B., Sifringer, M., Stefovská, V., Bittigau, P., Pragst, F., Maricano, G., Lutz, B., & Ikonomidou, C. (2008). Cannabinoids enhance susceptibility of immature brain to ethanol neurotoxicity. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 64(1), 42-52.
- Hanson, K. L., Cummins, K., Tapert, S. F., & Brown, S. A. (2011). Changes in neuropsychological functioning over 10 years following adolescent substance abuse treatment. *Psychology of Addictive Behaviors*, 25(1), 127.
- Hanson, K. L., Medina, K. L., Padula, C. B., Tapert, S. F., & Brown, S. A. (2011). Impact of adolescent alcohol and drug use on neuropsychological functioning in young adulthood: 10-year outcomes. *Journal of child & adolescent substance abuse*, 20(2), 135-154.
- Hare, T. A., Tottenham, N., Galvan, A., Voss, H. U., Glover, G. H., & Casey, B. (2008). Biological substrates of emotional reactivity and regulation in adolescence during an emotional go-nogo task. *Biological psychiatry*, 63(10), 927-934.
- Hayatbakhsh, M. R., Najman, J. M., Jamrozik, K., Mamun, A. A., Alati, R., & Bor, W. (2007). Cannabis and anxiety and depression in young adults: a large prospective study. *Journal of the American academy of child & adolescent psychiatry*, 46(3), 408-417.
- Hill, S. Y., Shen, S., Lowers, L., & Locke, J. (2000). Factors predicting the onset of adolescent drinking in families at high risk for developing alcoholism. *Biological psychiatry*, 48(4), 265-275.
- Hou, H., Jia, S., Hu, S., Fan, R., Sun, W., Sun, T., & Zhang, H. (2012). Reduced striatal dopamine transporters in people with internet addiction disorder. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2012.
- Jacobsen, L. K., Pugh, K. R., Constable, R. T., Westerveld, M., & Mencl, W. E. (2007). Functional correlates of verbal memory deficits emerging during nicotine withdrawal in abstinent adolescent cannabis users. *Biological psychiatry*, 61(1), 31-40.
- Jacobus, J., Bava, S., Cohen-Zion, M., Mahmood, O., & Tapert, S. F. (2009). Functional consequences of marijuana use in adolescents. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 92(4), 559-565.
- Jacobus, J., & F Tapert, S. (2014). Effects of cannabis on the adolescent brain. *Current pharmaceutical design*, 20(13), 2186-2193.
- Jacobus, J., Squeglia, L. M., Infante, M. A., Bava, S., & Tapert, S. F. (2013). White matter integrity pre- and post marijuana and alcohol initiation in adolescence. *Brain sciences*, 3(1), 396-414.
- Jacobus, J., Squeglia, L. M., Meruelo, A. D., Castro, N., Brumback, T., Giedd, J. N., & Tapert, S. F. (2015). Cortical thickness in adolescent marijuana and alcohol users: A three-year prospective study from adolescence to young adulthood. *Developmental cognitive neuroscience*, 16, 101-109.
- Jacobus, J., Squeglia, L. M., Infante, M. A., Castro, N., Brumback, T., Meruelo, A. D., & Tapert, S. F. (2015). Neuropsychological performance in adolescent marijuana users with co-occurring alcohol use: A three-year longitudinal study. *Neuropsychology*, 29(6), 829.
- Jacobus, J., & Tapert, S. F. (2013). Neurotoxic effects of alcohol in adolescence. *Annual review of clinical psychology*, 9, 703-721.
- Johnston, L. D., Miech, R. A., O'Malley, P. M., Bachman, J. G., Schulenberg, J. E., & Patrick, M. E. (2022). Monitoring

- the Future national survey results on drug use, 1975-2021: Overview, key findings on adolescent drug use.
- Johnston, L. D., O'Malley, P. M., Bachman, J. G., & Schulenberg, J. E. (2010). Monitoring the Future. National Results on Adolescent Drug Use: Overview of Key Findings, 2009. NIH Publication Number 10-7583. *National Institute on Drug Abuse (NIDA)*.
- Jorgenson, A. G., Hsiao, R. C.-J., & Yen, C.-F. (2016). Internet addiction and other behavioral addictions. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, 25(3), 509-520.
- Kendler, K. S., Myers, J., Damaj, M. I., & Chen, X. (2013). Early smoking onset and risk for subsequent nicotine dependence: a monozygotic co-twin control study. *American Journal of Psychiatry*, 170(4), 408-413.
- Kim, S. H., Baik, S.-H., Park, C. S., Kim, S. J., Choi, S. W., & Kim, S. E. (2011). Reduced striatal dopamine D2 receptors in people with internet addiction. *Neuroreport*, 22(8), 407-411.
- Ko, C.-H., Liu, G.-C., Hsiao, S., Yen, J.-Y., Yang, M.-J., Lin, W.-C., Yen, C.-F., & Chen, C.-S. (2009). Brain activities associated with gaming urge of online gaming addiction. *Journal of psychiatric research*, 43(7), 739-747.
- Ko, C.-H., Yen, J.-Y., Chen, C.-S., Chen, C.-C., & Yen, C.-F. (2008). Psychiatric comorbidity of internet addiction in college students: an interview study. *CNS spectrums*, 13(2), 147-153.
- Koob, G. F., & Bloom, F. E. (1988). Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science*, 242(4879), 715-723.
- Lees, B., Debenham, J., & Squeglia, L. M. (2021). Alcohol and cannabis use and the developing brain. *Alcohol research: current reviews*, 41(1).
- Leung, R. K., Toumbourou, J. W., & Hemphill, S. A. (2014). The effect of peer influence and selection processes on adolescent alcohol use: a systematic review of longitudinal studies. *Health psychology review*, 8(4), 426-457.
- Lisdahl, K. M., Gilbert, E. R., Wright, N. E., & Shollenbarger, S. (2013). Dare to delay? The impacts of adolescent alcohol and marijuana use onset on cognition, brain structure, and function. *Frontiers in psychiatry*, 4, 53.
- Livingston, J. A., Chen, C.-H., Kwon, M., & Park, E. (2022). Physical and mental health outcomes associated with adolescent E-cigarette use. *Journal of Pediatric Nursing*, 64, 1-17.
- López-Caneda, E., Rodríguez Holguín, S., Cadaveira, F., Corral, M., & Doallo, S. (2014). Impact of alcohol use on inhibitory control (and vice versa) during adolescence and young adulthood: a review. *Alcohol and alcoholism*, 49(2), 173-181.
- Lubman, D. I., Cheetham, A., & Yücel, M. (2015). Cannabis and adolescent brain development. *Pharmacology & therapeutics*, 148, 1-16.
- Luna, B., Padmanabhan, A., & O'Hearn, K. (2010). What has fMRI told us about the development of cognitive control through adolescence? *Brain and cognition*, 72(1), 101-113.
- Luna, B., Thulborn, K. R., Munoz, D. P., Merriam, E. P., Garver, K. E., Minschew, N. J., Keshavan, M. S., Genovese, C. R., Eddy, W. F., & Sweeney, J. A. (2001). Maturation of widely distributed brain function subserves cognitive development. *NeuroImage*, 13(5), 786-793.
- Macleod, J., Oakes, R., Copello, A., Cromie, I., Egger, M., Hickman, M., Opendkowski, T., Stokes-Lampard, H., & Smith, G. D. (2004). Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. *The Lancet*, 363(9421), 1579-1588.
- Mahajan, S. D., Homish, G. G., & Quisenberry, A. (2021). Multifactorial etiology of adolescent nicotine addiction: a review of the neurobiology of nicotine addiction and its implications for smoking cessation pharmacotherapy. *Frontiers in Public Health*, 9, 664748.
- Mahmood, O., Goldenberg, D., Thayer, R., Migliorini, R., Simmons, A., & Tapert, S. (2013). Adolescents' fMRI activation to a response inhibition task predicts future substance use. *Addictive Behaviors*, 38(11), 1435-1441.
- Medina, K. L., McQueeney, T., Nagel, B. J., Hanson, K. L., Yang, T. T., & Tapert, S. F. (2009). IMAGING STUDY: Prefrontal cortex morphometry in abstinent adolescent marijuana users: subtle gender effects. *Addiction biology*, 14(4), 457-468.
- Medina, K. L., Nagel, B. J., Park, A., McQueeney, T., & Tapert, S. F. (2007). Depressive symptoms in adolescents: associations with white matter volume and marijuana use. *Journal of child psychology and psychiatry*, 48(6), 592-600.
- Medina, K. L., Schweinsburg, A. D., Cohen-Zion, M., Nagel, B. J., & Tapert, S. F. (2007). Effects of alcohol and combined marijuana and alcohol use during adolescence on hippocampal volume and asymmetry. *Neurotoxicology and teratology*, 29(1), 141-152.
- Meier, M. H., Hall, W., Caspi, A., Belsky, D. W., Cerda, M., Harrington, H., Houts, R., Poulton, R., & Moffitt, T. E. (2016). Which adolescents develop persistent substance dependence in adulthood? Using population-representative longitudinal data to inform universal risk assessment. *Psychological medicine*, 46(4), 877-889.
- Meyers, J. L., & Dick, D. M. (2010). Genetic and environmental risk factors for adolescent-onset substance use disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, 19(3), 465-477.
- Miettunen, J., Murray, G., Jones, P., Mäki, P., Ebeling, H., Taanila, A., Joukamaa, M., Savolainen, J., Törmänen, S., & Järvelin, M.-R. (2014). Longitudinal associations between childhood and adulthood externalizing and internalizing psychopathology and adolescent substance use. *Psychological medicine*, 44(8), 1727-1738.
- Miyata, H., & Yanagita, T. (2001). Neurobiological mechanisms of nicotine craving. *Alcohol*, 24(2), 87-93.
- Nagy, Z., Westerberg, H., & Klingberg, T. (2004). Maturation of white matter is associated with the development of cognitive functions during childhood. *Journal of cognitive neuroscience*, 16(7), 1227-1233.
- Nash, S. G., McQueen, A., & Bray, J. H. (2005). Pathways to adolescent alcohol use: Family environment, peer influence, and parental expectations. *Journal of adolescent health*, 37(1), 19-28.
- Nation, M., & Heflinger, C. A. (2006). Risk factors for serious alcohol and drug use: the role of psychosocial variables in predicting the frequency of substance use among adolescents. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 32(3), 415-433.
- Nations, U. (2020). World drug report. *United Nations publication*.
- Neal, D. J., & Fromme, K. (2007). Event-level covariation of alcohol intoxication and behavioral risks during the first year of college. *Journal of consulting and clinical psychology*, 75(2), 294.
- Nestler, E. J. (2001). Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(2), 119-128.
- Nguyen-Louie, T. T., Castro, N., Matt, G. E., Squeglia, L. M., Brumback, T., & Tapert, S. F. (2015). Effects of emerging alcohol and marijuana use behaviors on adolescents' neuropsychological functioning over four years. *Journal of studies on alcohol and drugs*, 76(5), 738-748.
- Norman, A. L., Pulido, C., Squeglia, L. M., Spadoni, A. D., Paulus, M. P., & Tapert, S. F. (2011). Neural activation during inhibition predicts initiation of substance use in adolescence. *Drug and alcohol dependence*, 119(3), 216-223.
- Organization, W. H. (2019). *Global status report on alcohol and health 2018*. World Health Organization.
- Petanjek, Z., Judaš, M., Šimić, G., Rašin, M. R., Uylings, H. B., Rakić, P., & Kostović, I. (2011). Extraordinary neuroteny of synaptic spines in the hu-

- man prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(32), 13281-13286.
- Peterson, J. B., Finn, P. R., & Pihl, R. O. (1992). Cognitive dysfunction and the inherited predisposition to alcoholism. *Journal of studies on alcohol*, 53(2), 154-160.
- Pfefferbaum, A., Lim, K. O., Zipursky, R. B., Mathalon, D. H., Rosenbloom, M. J., Lane, B., ... & Sullivan, E. V. (1992). Brain gray and white matter volume loss accelerates with aging in chronic alcoholics: a quantitative MRI study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 16(6), 1078-1089.
- Pfefferbaum, A., Mathalon, D. H., Sullivan, E. V., Rawles, J. M., Zipursky, R. B., & Lim, K. O. (1994). A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Archives of neurology*, 51(9), 874-887.
- Ramage, A. E., Lin, A.-L., Olvera, R. L., Fox, P. T., & Williamson, D. E. (2015). Resting-state regional cerebral blood flow during adolescence: associations with initiation of substance use and prediction of future use disorders. *Drug and alcohol dependence*, 149, 40-48.
- Raznahan, A., Shaw, P. W., Lerch, J. P., Clasen, L. S., Greenstein, D., Berman, R., Pipitone, J., Chakravarty, M. M., & Giedd, J. N. (2014). Longitudinal four-dimensional mapping of subcortical anatomy in human development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(4), 1592-1597.
- Reyna, V. F., & Farley, F. (2006). Risk and rationality in adolescent decision making: Implications for theory, practice, and public policy. *Psychological science in the public interest*, 7(1), 1-44.
- Roten, A., Baker, N. L., & Gray, K. M. (2015). Cognitive performance in a placebo-controlled pharmacotherapy trial for youth with marijuana dependence. *Addictive Behaviors*, 45, 119-123.
- Schuckit, M. A., Smith, T. L., Trim, R. S., Heron, J., Horwood, J., Davis, J., Hibbeln, J., & Team, A. S. (2008). The self-rating of the effects of alcohol questionnaire as a predictor of alcohol-related outcomes in 12-year-old subjects. *Alcohol & Alcoholism*, 43(6), 641-646.
- Schweinsburg, A. D., Nagel, B. J., Schweinsburg, B. C., Park, A., Theilmann, R. J., & Tapert, S. F. (2008). Abstinent adolescent marijuana users show altered fMRI response during spatial working memory. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 163(1), 40-51.
- Schweinsburg, A. D., Schweinsburg, B. C., Medina, K. L., McQueeney, T., Brown, S. A., & Tapert, S. F. (2010). The influence of recency of use on fMRI response during spatial working memory in adolescent marijuana users. *Journal of psychoactive drugs*, 42(3), 401-412.
- Şenormancı, Ö., Saraçlı, Ö., Atasoy, N., Şenormancı, G., Koktürk, F., & Atik, L. (2014). Relationship of Internet addiction with cognitive style, personality, and depression in university students. *Comprehensive psychiatry*, 55(6), 1385-1390.
- Shapira, N. A., Goldsmith, T. D., Keck Jr, P. E., Khosla, U. M., & McElroy, S. L. (2000). Psychiatric features of individuals with problematic internet use. *Journal of affective disorders*, 57(1-3), 267-272.
- Sher, K. J., Bartholow, B. D., & Wood, M. D. (2000). Personality and substance use disorders: a prospective study. *Journal of consulting and clinical psychology*, 68(5), 818.
- Shibley, H. L., Malcolm, R. J., & Veatch, L. M. (2008). Adolescents with insomnia and substance abuse: consequences and comorbidities. *Journal of Psychiatric Practice*, 14(3), 146-153.
- Shoal, G. D., Gudonis, L. C., Giancola, P. R., & Tarter, R. E. (2007). Delinquency as a mediator of the relation between negative affectivity and adolescent alcohol use disorder. *Addictive Behaviors*, 32(12), 2747-2765.
- Silveri, M. M., Dager, A. D., Cohen-Gilbert, J. E., & Sneider, J. T. (2016). Neurobiological signatures associated with alcohol and drug use in the human adolescent brain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 70, 244-259.
- Simmonds, D. J., Hallquist, M. N., Asato, M., & Luna, B. (2014). Developmental stages and sex differences of white matter and behavioral development through adolescence: a longitudinal diffusion tensor imaging (DTI) study. *NeuroImage*, 92, 356-368.
- Spear, L. P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 24(4), 417-463.
- Squeglia, L. M., Ball, T. M., Jacobus, J., Brumback, T., McKenna, B. S., Nguyen-Louie, T. T., ... & Tapert, S. F. (2017). Neural predictors of initiating alcohol use during adolescence. *American journal of Psychiatry*, 174(2), 172-185.
- Squeglia, L. M., Jacobus, J., Sorg, S. F., Jernigan, T. L., & Tapert, S. F. (2013). Early adolescent cortical thinning is related to better neuropsychological performance. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 19(9), 962-970.
- Squeglia, L. M., Jacobus, J., & Tapert, S. F. (2009). The influence of substance use on adolescent brain development. *Clinical EEG and neuroscience*, 40(1), 31-38.
- Squeglia, L. M., Pulido, C., Wetherill, R. R., Jacobus, J., Brown, G. G., & Tapert, S. F. (2012). Brain response to working memory over three years of adolescence: influence of initiating heavy drinking. *Journal of studies on alcohol and drugs*, 73(5), 749-760.
- Squeglia, L. M., Rinker, D. A., Bartsch, H., Castro, N., Chung, Y., Dale, A. M., Jernigan, T. L., & Tapert, S. F. (2014). Brain volume reductions in adolescent heavy drinkers. *Developmental cognitive neuroscience*, 9, 117-125.
- Squeglia, L. M., Spadoni, A. D., Infante, M. A., Myers, M. G., & Tapert, S. F. (2009). Initiating moderate to heavy alcohol use predicts changes in neuropsychological functioning for adolescent girls and boys. *Psychology of Addictive Behaviors*, 23(4), 715.
- Squeglia, L. M., Tapert, S. F., Sullivan, E. V., Jacobus, J., Meloy, M., Rohlfing, T., & Pfefferbaum, A. (2015). Brain development in heavy-drinking adolescents. *American journal of Psychiatry*, 172(6), 531-542.
- Stevens, M. C., Kiehl, K. A., Pearlson, G. D., & Calhoun, V. D. (2007). Functional neural networks underlying response inhibition in adolescents and adults. *Behavioural brain research*, 181(1), 12-22.
- Stiles, J., & Jernigan, T. L. (2010). The basics of brain development. *Neuropsychology review*, 20(4), 327-348.
- Sturman, D. A., & Moghaddam, B. (2011). Reduced neuronal inhibition and co-ordination of adolescent prefrontal cortex during motivated behavior. *Journal of Neuroscience*, 31(4), 1471-1478.
- Sun, J.-T., Hu, B., Chen, T.-Q., Chen, Z.-H., Shang, Y.-X., Li, Y.-T., Wang, R., & Wang, W. (2023). Internet addiction-induced brain structure and function alterations: a systematic review and meta-analysis of voxel-based morphometry and resting-state functional connectivity studies. *Brain imaging and behavior*, 1-14.
- Swendsen, J., Burstein, M., Case, B., Conway, K. P., Dierker, L., He, J., & Merikangas, K. R. (2012). Use and abuse of alcohol and illicit drugs in US adolescents: Results of the National Comorbidity Survey-Adolescent Supplement. *Archives of general psychiatry*, 69(4), 390-398.
- Tapert, S. F., Granholm, E., Leedy, N. G., & Brown, S. A. (2002). Substance use and withdrawal: Neuropsychological functioning over 8 years in youth. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(7), 873-883.
- Tapert, S. F., Caldwell, L., & Burke, C. (2004). Alcohol and the adolescent brain: Human studies. *Alcohol Research & Health*, 28(4), 205-212.



- Tapert, S. F., & Schweinsburg, A. D. (2005). The human adolescent brain and alcohol use disorders.
- Tapert, S. F., Schweinsburg, A. D., Drummond, S. P., Paulus, M. P., Brown, S. A., Yang, T. T., & Frank, L. R. (2007). Functional MRI of inhibitory processing in abstinent adolescent marijuana users. *Psychopharmacology*, *194*, 173-183.
- Tawa, E. A., Hall, S. D., & Lohoff, F. W. (2016). Overview of the genetics of alcohol use disorder. *Alcohol and alcoholism*, *51*(5), 507-514.
- Trim, R. S., Schuckit, M. A., & Smith, T. L. (2009). The relationships of the level of response to alcohol and additional characteristics to alcohol use disorders across adulthood: a discrete-time survival analysis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *33*(9), 1562-1570.
- Tucker, J. S., Ellickson, P. L., Collins, R. L., & Klein, D. J. (2006). Are drug experimenters better adjusted than abstainers and users?: a longitudinal study of adolescent marijuana use. *Journal of adolescent health*, *39*(4), 488-494.
- Urošević, S., Collins, P., Muetzel, R., Schissel, A., Lim, K. O., & Luciana, M. (2015). Effects of reward sensitivity and regional brain volumes on substance use initiation in adolescence. *Social cognitive and affective neuroscience*, *10*(1), 106-113.
- Van Os, J., Bak, M., Hanssen, M., Bijl, R., De Graaf, R., & Verdoux, H. (2002). Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *American journal of epidemiology*, *156*(4), 319-327.
- Volkow, N. (2004). Drug dependence and addiction, III: expectation and brain function in drug abuse. *American journal of Psychiatry*, *161*(4), 621-621.
- Wallace, P. (1999). *77th Psychology of 77th Internet* Cambridge. In: Cambridge University Press, New York.
- Warner, L. A., & White, H. R. (2003). Longitudinal effects of age at onset and first drinking situations on problem drinking. *Substance use & misuse*, *38*(14), 1983-2016.
- Weiland, B. J., Korycinski, S. T., Soules, M., Zubieta, J.-K., Zucker, R. A., & Heitzeg, M. M. (2014). Substance abuse risk in emerging adults associated with smaller frontal gray matter volumes and higher externalizing behaviors. *Drug and alcohol dependence*, *137*, 68-75.
- Wetherill, R. R., Castro, N., Squeglia, L. M., & Tapert, S. F. (2013). Atypical neural activity during inhibitory processing in substance-naive youth who later experience alcohol-induced blackouts. *Drug and alcohol dependence*, *128*(3), 243-249.
- Wetherill, R. R., Squeglia, L. M., Yang, T. T., & Tapert, S. F. (2013). A longitudinal examination of adolescent response inhibition: neural differences before and after the initiation of heavy drinking. *Psychopharmacology*, *230*, 663-671.
- Whelan, R., Watts, R., Orr, C. A., Althoff, R. R., Artiges, E., Banaschewski, T., ... & Garavan, H. (2014). Neuropsychosocial profiles of current and future adolescent alcohol misusers. *Nature*, *512*(7513), 185-189.
- Winters, K. C., & Arria, A. (2011). Adolescent brain development and drugs. *The prevention researcher*, *18*(2), 21.
- Young, K. S. (2004). Internet addiction: A new clinical phenomenon and its consequences. *American behavioral scientist*, *48*(4), 402-415.
- Zhou, Z., Yuan, G., & Yao, J. (2012). Cognitive biases toward Internet game-related pictures and executive deficits in individuals with an Internet game addiction. *PLoS One*, *7*(11), e48961.
- Zuckerman, M., & Kuhlman, D. M. (2000). Personality and risk-taking: common bisocial factors. *Journal of personality*, *68*(6), 999-1029.

## BÖLÜM 29

# PSİKOLOJİK TRAVMALARIN BEYİN GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ



Derya ŞAHİN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Beyin zamanla tekrarlanan ve deneyimlenen olayların sürekli olarak depolandığı bir organdır ve gelişimini bu şekilde sürdürür. Her geçen an, olumlu ya da olumsuz örüntülerin iyi desteklenmesi ile pekiştirilmesi yönünde çok değerlidir. Bir örüntü başladığında alışkanlığa ya da ize dönüşür, benzeri davranışları kolaylaştırır ve tekrarlanmalarını olası kılar. Güneşli bir günde, bir koruda, çiçekler ve ağaçların mis kokularının yayıldığı bir ortamda bir dostunuzla yaptığımız sohbeteye ait bir deneyim harikadır. Bunu hatırlamak bize mutluluk verir. Ancak bazen hatırlamak istemediğimiz, uzak durduğumuz bir olay tekrar edilirse bu çok mutlu etmez bizleri. O anı hatırlamak yeniden yaşıyormuşçasına acıtabilir canınızı. Bu denli güçlü bir izdir (Levine,2017; Perry & Szalavitz, 2017).

İnsanoğlu olarak birçok travmatik olayla yüzleşebilir ya da tanık olabiliriz. Zihinsel, bilişsel bellek süreçlerinde etkili olan, davranışlarımızı yönlendiren bu olumsuz deneyimlerin beyin üzerinde ne gibi etkiler gösterdiği birçok çalışmaya konu olmuştur. Bu çalışmalar sonucunda travmaya erken müdahalelerin beyin gelişimi üzerine olumsuz etkilerinin azaltılabileceğini de ortaya koymuştur. Bu bölümde psikolojik travmaların beyin yapısı ve gelişimi üzerinde nasıl ve ne tür etkileri olduğu yapılmış çalışmalar doğrultusunda ele alınacaktır.

### TRAVMA

Travma kavramı ilk olarak Charcot tarafından ortaya atılmış olup, “yaralamak, zarar vermek” anlamına gelir. Vietnam savaşı sonrası gündeme gelmiştir. Travma sonrası stres bozukluğu tanısı ile daha çok kullanılmıştır. Bireylerin yaşadığı olağanüstü durumlar sonrası baş etme becerilerinin yetersiz kaldığı ve sorunlar yaşamaya başladığı durumlara travma denir.

Bireyin ölüm veya ölüm tehdidinin bulunduğu, beklenmedik, baş etme kapasitesinin üzerinde, uyum mekanizmalarını etkileyen ve ezici bir uyarana maruz kalması travma olarak tanımlanır (Sayar Hızlı, 2020; Karaman ve ark,2021).

Travmatik olaylar kişinin yaşadığı dünyaya ve geleceğe yönelik olumsuz algılar geliştirmesine neden olarak güvensizlik duygusunun gelişimine neden olmaktadır. Kişi için artık, dünya tehlikeli ve gelecek karanlıktır. Kişi kendisini çaresiz, cezalandırılmış, yetersiz ve aşağılanmış hissedebilir. Bu yöndeki düşünceler bireyde değersizlik, suçluluk-utanç duygularının oluşmasını güçlendirir, kişi; kendine ve başkalarına karşı kuşku ve öfke hissedebilir. Ayrıca yaşadığı travmatik olayı hatırlatan durumlardan kaçmak isteyen kişi, sosyal olarak geri çekildiği için giderek yalnızlaşabilir. Travmatik olaylar kişilerin olay, birey ya da nesnelere bağ kurmalarını zorlaştırır, güvende olma hissini zedeler. Güven duygumuz ve kontrolümüzü

<sup>1</sup> Doç.Dr., Sinop Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, deryasahin@sinop.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-3640-021X

bağlanma güçlükleri artık ortadan kalkmış yeniden kurulmuştu. Ayrıca çocuk, doğumu sırasında zedelenen ve çözülmeyen kalan kritik itici hareketlerini de tamamlamış oldu” (Levine, 2017).

Bu vaka rahmin içinde başlayan doğum dönemi sırasındaki gizli anı izlerinin gelişimsel ve davranışsal süreçte nasıl etkiler oluşturabileceğinin hatta başka sağlık sorunlarının da tetikleyicisi (örnek vakamızda reflü ve akciğer sorunu vardı) olabileceğinin güzel bir örneğidir. Bu izler tepkiler, davranışlarımız, duygularımız üzerinde çok güçlü izler bırakabilmektedir. Öyle ki örnekteki çocuk sporda başarılı olmuş ve beyzbol oynayarak bu davranışı başka bir alanda başarıya da dönüştürerek sorunu aşmıştı.

## SONUÇ

Travmatik stres nedeniyle, normal dışı düzeyde nörotansmitter ve hormon salınımı beyni kalıcı hasarlara yatkın duruma getirmektedir. Travmanın nörobiyolojik etkilerini anlamak için yapılmış bir çok çalışmada amigdala, hipokampus, prefrontal korteks üzerinde etkilerin olduğu gözlenmiştir. Yaşamın erken dönem-

lerindeki travmaların beyinde nöral devreler üzerinde etkili olduğu, geç müdahale edilmesi ya da ergenlik ve yetişkinlik dönemlerinde de devam eden travmatik olayın beyindeki bu değişimin, duygusal, bilişsel ve davranışsal işlevler üzerinde olası olumsuz etkileri söz konusudur. Bu etkilerinin bilinmesi travma mağduru bireylere verilecek desteğin önemini de göstermektedir. Çünkü yapılmış çalışma sonuçları erken dönem müdahalelerle oluşacak travmatik izlerin silinebileceği yönündedir. Beyinlerimiz rahatlatma ve iyileşme için destek almaya programlıdır. Ne kadar hızlı bu stres azaltılabilirse psikolojik travmaların beyin farklı devreleri aracılığı ile sinir sistemi, nöro immün gibi diğer sistemler üzerinde oluşabilecek etkilerini azaltacak, başka sağlık sorunları veya davranışsal bozuklukların oluşumu da engellenebilecektir.

Bu çalışma sonucunda nöro sinirbilim ya da nörobiyoloji alanındaki psikolojik travmanın beyin gelişimi üzerine etkilerini inceleyen çalışmaların genellikle istismar ve ihmal üzerine odaklandığını, diğer travmatik olaylarla ilgili de çalışmalara gereksinim olduğunu göstermiştir.

## KAYNAKLAR

Acartürk, C. (2016). Göç ve ruh sağlığı ilişkisi. *Akademik Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 4(25), 137-150.

Alpay, EH.(2017). Çocukluk çağı ihmal ve istismarının nörobiyolojik sonuçları: bir gözden geçirme. *Nörodavranış Bilimleri Dergisi*, 4(3),126-133.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.

Arıkan, K.(2023). Çocuklukta cinsel istismar: Beyindeki nörogelişimsel etkileri ve tedavileri. (<https://www.kemalarikan.com/cocuklukta-cinsel-istismar-beyindeki-norogelisimsel-etkileri-ve-tedavisi.html?>) Erişim tarihi: 01.05.2023.

Blanco, L., Nydegger, L. A., Camarillo, G., Trinidad, D. R., Schramm, E., & Ames, S. L. (2015). Neurological changes in brain structure and functions among individuals with a history of childhood sexual abuse: A review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 57, 63-69.

Boztas MH, Aker AT, Munir K, Celik F, Aydın A, Karasu U, & Aktan Mutlu E. (2019) Post traumatic stress disorder among adults in the aftermath of 2011 Van-Ercis earthquake in Turkey. *Tur-*

*kish J Clinical Psychiatry*, 22, 380-388.

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

Canan, S. (2020) . Travmanın nöropsikolojisi. Hızlı Sayar, G. ve Özdoğan, B. (Ed.) *Travmayı anlamak. 1.Travma Psikoloji Kongresi Konuşmaları* (s.13-24) içinde. Üsküdar Üniversitesi Yayınları-29.

Coşkun, MG.(2022) 2020 İzmir depremini yaşamış bireylerde travma sonrası stres bozukluğu belirtileri ve kişilik özellikleri arasındaki ilişki. (Yayınlanmamış yüksek lisans tezi), Fatih Sultan Mehmet Vakıf Üniversitesi.

Çam, O., Büyükbayram, A.ve Turgut Öztürk, E. (2016) Travma sonrasında ruh sağlığı ve hastalıkları hemşireliği yaklaşımı. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 19(3), 210-216.

De Bellis, M. (2010). The neurobiology of child neglect. R. Lanius, E. Vermetten, & C. Pain (Eds.), *The Impact of Early Trauma on Health and Disease: The Hidden Epidemic.* (p. 123-132) Cambridge University Press,. doi:10.1017/CBO9780511777042.015.

Demir, E. (2021) Göç sosyolojisi. *Journal of OKUFED*, 3(2), 131-138. <https://doi.org/10.54990/okufed.1000921>

Demircioğlu, M. (2020) Çok boyutlu çalı-

şana destek, müdahale ve tükenmişlik önleme programı'nın (çadem-tp) psikososyal destek çalışanlarının travmatik stres tükenmişlik ve psikolojik sağlık düzeylerine etkisi. (Yayınlanmamış Doktora tezi), Kocaeli Üniversitesi.

Derin, G. (2020). Travma ve göç; bir gözden geçirme. *Artuklu İnsan ve Toplum Bilim Dergisi*, 5(2), 46-55.

Erdur-Baker, Ö. (2017). Afetler, krizler, travmalar ve travmatik stres tepkileri. afetler, krizler travmalar ve psikolojik yardım. *Türk PDR Derneği Yayınları*.

Ertuğrul, A.(2008). Davranışın nörobiyolojik temelleri. Öztürk, O. ve Uluşahin, A.(ed.) *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları* (. Yenilenmiş 11.Baskı, s.27-48) içinde. Nobel Tıp Kitabevi.

Finklestein, M., & Solomon, Z. (2009). Cumulative trauma, PTSD and dissociation among Ethiopian refugees in Israel. *Journal of Trauma & Dissociation*, 10(1), 38-56.

Gül, I.G ve Eryılmaz, G.(2015). Travma sonrası stres bozukluğunun nörobiyolojisi: Bir gözden geçirme. *Klinik Psikiyatri*, 18, 71-79.

Gökler, I.(2002) Çocuk istismarı ve ihmal: erken dönem stresin nörobiyolojik gelişime etkisi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 9(1),47-57.

Gökten, E., & Uyulan, C. (2021). Predicti-

- on of the development of depression and post-traumatic stress disorder in sexually abused children using a random forest classifier. *Journal Of Affective Disorders*, 279, 256-265
- Gündüz, N.ve Aker, A.T. (2015). Travmatik stres ve beyin. *Türkiye Klinikleri J Psichiatri-Special Topics*, 8(1), 1-9.
- Hiçdurmaz, D. (2020) Travma ve stresörle ilişkili bozukluklar. Çıtak Akgün, E.ve Hiçdurmaz, D. (eds.) *Psikiyatri Hemşireliği Akıl Notları* (s.161-178) içinde. Güneş Tıp Kitabevleri
- İnan Budak, M., Akarsu, Ö., Okanlı, A. ve Adıgüzel, V. (2022). Üniversite öğrencilerinde travmatik yaşantılar, agresyon ve internet bağımlılığı. *Bağımlılık Dergisi*, 23(4), 502-510. <https://doi.org/10.51982/bagimli.1093550>.
- İzci, Y. ve Erbaş, C. (2015) Hipokampus: Yapısı ve fonksiyonları. *Türk Nöroşir Derg*, 253, 287-295.
- Kalkanlı, Z.G. (2019) Terör, 11 Eylül'ün psikolojik etkileri ve iyileştirici terapiler. *Üsküdar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 9, 275-305, <http://doi.org/10.32739/uskudarsbd.5.9.64>
- Karabulut, D. ve Bekler, T. (2019). Doğal afetlerin çocuklar ve ergenler üzerindeki etkileri . *Doğal Afetler ve Çevre Dergisi*, 5 (2), 368-376 . DOI: 10.21324/dacd.500356
- Karaman, H., Çetinkaya, H., ve Hamarta, E.(2022) Savaş, terör ve dissosiyasyon: Psikotraumatojik bir değerlendirme. Öztürk, E., (ed.) *Psikotraumatoji* (1. Baskı, s.79- 94) içinde. Türkiye Klinikleri.
- 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.
- Levine, PA. (2017) *Travma ve Anı*. Gündoğdu, B. (Çeviri Editörü) Butik Yayıncılık.
- McLean, S.(2016). *The effect of trauma on the brain development of children. Evidence-based principles for supporting the recovery of children in care*. Australian Institute of Family Studies. [https://www.researchgate.net/publication/311223824\\_The\\_effect\\_of\\_trauma\\_on\\_the\\_brain\\_development\\_of\\_children\\_Evidence-based\\_principles\\_for\\_supporting\\_the\\_recovery\\_of\\_children\\_in\\_care](https://www.researchgate.net/publication/311223824_The_effect_of_trauma_on_the_brain_development_of_children_Evidence-based_principles_for_supporting_the_recovery_of_children_in_care).
- Okdeh N., Mahfouz, G., Harb, J., Sabatier J.M, Roufayel, R., Gazo Hanna, E., Kovacic, H., & Fajloun Z. (2023). Protective role and functional engineering of neuropeptides in depression and anxiety: An overview. *Bioengineering (Basel)*;10(2):258. doi: 10.3390/bioengineering10020258. PMID: 36829752; PMCID: PMC9952193.
- Özkan, B. ve Çetinkaya Kutun, F. (2021). Afet psikolojisi . *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 8 (3), 249-256.
- Öztürk, E., ve Derin, G. (2020). Terör ve travma: Psikotraumatojik bir değerlendirme. Aşcıoğlu, F. (editör). *Uluslararası Güvenlik ve Terörizm* (1. Baskı. s.14- 24) içinde. Türkiye Klinikleri.
- Sayar Hızlı, G.(2020) Travma sonrası büyüme. Sayar Hızlı, G. ve Özdoğan, B (Ed.) *Travmayı Anlamak 1. Travma Psikolojisi Kongresi* içinde. Üsküdar Üniversitesi Yayınları-29 (s.25-33).
- Peeverill, M., Rosen, M. L., Lurie, L. A., Sambrook, K. A., Sheridan, M. A., & McLaughlin, K. A. (2023). Childhood trauma and brain structure in children and adolescents. *Developmental cognitive neuroscience*, 59, 101180. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2022.101180>
- Perry, B.D.ve Szalavist, M. (2017) Köpek gibi büyütülmüş çocuk. Haktanır, B.G. (çeviren) Koridor Yayıncılık.
- Pitman, R. K., Rasmusson, A. M., Koenen, K. C., Shin, L. A., Orr, S. P., Gilbertson, M. W., ... & Liberzon, I. (2012). Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(11), 769-787.
- Perrotta, G (2019) Psychological trauma: definition, clinical contexts, neural correlations and therapeutic approaches. Recent discoveries. *Curr Res Psychiatry Brain Disord: CRPBD*, 100006, 1,1-6.
- Rauch, S., Van der Kolk, B., Fisler, R., Alpert, N., Orr, S., Savage, C., Fischman, A., Jenike, M., & Pitman, R. (1996). A symptom provocation study of post-traumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Archives of General Psychiatry*, 53, 380-387.
- Sayar Hızlı, G.ve Özdoğan, B. *Travmayı anlamak. 1.Travma Psikoloji Kongresi Konuşmaları*. Üsküdar Üniversitesi Yayınları-29, s.13-24.
- Sherin, JE,& Nemeroff, C.B.(2011) Post traumatic stress disorders: the neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 13(3):263-278.
- Selimbeyoğlu, E. (2022). Göç sürecine travma perspektifinden bir bakış. *Toplumsal Politika Dergisi*,3(1), 1-11.
- 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
- Şahin, D.(2017). Travma ile ilişkili bozukluklar. Tükel, R., Çakır, S., Ertekin, E.(Eds.). *Psikiyatri* (s.35-41) içinde. Nobel Tıp Kitabevleri.
- Şar, V.(2017) Savaş ve terör yaşantılarında travma sonrası stres. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 33 (Ek sayı),114-120.
- Şimşek, N. ve Kılıç, N.(2018) Terör travması ve psikolojik ilkyardım. Kızmaz, Z., (Ed.) *Terör ve uyuşturucu madde şiddeti* içinde . Hegem Yayınları.s.49-60.
- Taycan, O. (2019) Travma sonrası stres bozukluğu fenomenolojisi. Aker, TA., Taycan,O ve Çelik,F. *Travma ve Stresörle İlişkili Bozukluklar içinde*. (s.12-13) Bayt Yayıncılık.
- Topçu, E. T., Ereğ Kazan, E., Küçük, S., Murat, Y., Alpaslan, B., Molozöğlü, H. ve Özkan, B. (2022). Hemşirelik öğrencilerinin çocuk istismarı ve ihmalinin belirti ve risklerini tanılamaya ilişkin bilgi düzeyleri . *Yükseköğretim ve Bilim Dergisi*, 12 (2), 264-273 . DOI: 10.5961/higheredusci.907512
- 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.
- Twardos, S., & Lutzker, J. R. (2010). Child maltreatment and the developing brain: A review of neuroscience perspectives. *Aggression and Violent Behavior*, 15(1), 59 68. <https://doi.org/10.1016/j.avb.2009.08.003>
- Wassermann, E.(2005) Understanding the effects of childhood trauma on brain development in native children. Tribal Law & Policy Institute, <https://www.courts.ca.gov/documents/BT-B25-PreConTrauma-06.pdf>
- 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.
- World Health Organization, Child Maltreatment. (2016). Retrieved from [https://www.who.int/violence\\_injury\\_prevention/violence/child/Child\\_maltreatment\\_Infographic-EN.pdf?ua=](https://www.who.int/violence_injury_prevention/violence/child/Child_maltreatment_Infographic-EN.pdf?ua=)
- Xi, Y., Yu, H., Yao, Y., Peng, K., Wang, Y., & Chen, R. (2020). Post-traumatic stress disorder and the role of resilience, social support, anxiety and depression after the Jiuzhaigou earthquake: A structural equation model. *Asian Journal Of Psychiatry*, 49, 101958.
- Yılmaz, Ş.N. ve Karaaziz, M.(2023). Şiddet ve saldırgan davranışta çocukluk çağı travmalarının rolü. *MEYAD Akademi*, 4(1), 80-94.

## BÖLÜM 30

# ÇOCUK VE ERGENLERDE YAPILAN BEYİN AMELİYATLARININ BEYİN GELİŞİMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ



Murat ZAIMOĞLU<sup>1</sup>  
Ozan TEKNECİ<sup>2</sup>  
Ömer Mert ÖZPİŞKİN<sup>3</sup>

### GİRİŞ

Santral sinir sistemi patolojileri, büyüme çağında olan çocuk ve ergenlerin fiziksel, zihinsel ve sosyal gelişimlerini önemli derecede etkileyebilmektedir. Günümüzde yapılan çok merkezli çalışmalar ve teknolojik ilerlemeler sayesinde bu patolojilere yönelik tanı ve tedavi seçenekleri artmıştır. Bununla birlikte bu bölümde bahsedeceğimiz birçok patolojide cerrahi tedavi seçenekleri önemli yer tutmaktadır.

Çocuğun sağlıklı büyüme ve gelişmesine engel olan bu patolojilere yönelik cerrahi tedavi sonrasında da çocukların fiziksel, bilişsel ve psikolojik gelişimlerinin çeşitli faktörlerden (tedaviye yanıt, komplikasyonlar vs.) etkilendiği bilinmektedir. Bu bölümde özellikle bilinç değişikliği, kognitif etkilenme, motor beceride bozulmaya neden olan kraniyal patolojiler ve bu patolojilere yönelik cerrahi tedavinin çocuk yaş grubundaki hasta popülasyon üzerine etkileri incelenmiştir.

### HİDROSEFALİ

Beyin omurilik sıvısının (BOS) üretimi ve emilimindeki dengesizliğe bağlı olarak ortaya çıkan patolojik duruma hidrosefali denir. Fazla miktarda beyin omurilik sıvısı serebral venriküller ve subaraknoid boşlukta birikir ve bunun sonucunda da kafa içi basıncında

artış görülür. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte doğumsal hidrosefalinin insidansı 10.000 canlı doğumda 2.5-8.2 arasındadır. Etiyolojik faktörler temel olarak 3 grupta incelenebilir: BOS'un aşırı üretimi, BOS'un emilim bozukluğu, BOS dolaşımındaki tıkanıklık. Pediatrik yaş grubunda en sık hidrosefali nedenleri olarak sırası ile intraventriküler kanama (%24), myelomeningoseal (%21), tümör (%9), aquaduktal stenoz (%7), enfeksiyon (%5) ve kafa travması (%1.5) gösterilmiştir. (Drake et al., 1998)

Hastaların başvuru yakınmaları en sık artmış kafa içi basınca bağlı olarak irritabilite, bulantı-kusma, baş ağrısı, letarji şeklindedir. En sık görülen bulgular ise baş çevresinde artma, kabarık fontanel, papilödem, gözlerde bakış kısıtlılığı ve gelişme geriliğidir. Hastaların yakınmaları ve muayene bulguları, hastanın yaşı ve hidrosefalinin gelişim hızıyla bağlantılıdır. Genişleyebilen kranyuma sahip olan infantlarda ventrikülomegali, kafa içi basınç artışı bulgusu vermeden uzun süre devam edebilir. Bu nedenle yenidoğan ve infantlar baş çevresinde büyüme şikayetiyle başvurabilir. Muayenede vücudun küçük ve güçsüz olduğu, kraniyofasiyal orantısızlık olduğu ve fontanel kabarıklığı dikkat çekebilir. 2-6 yaş arası hasalarda baş ağrısı, bulantı kusma, çift görme şikayetleri belirgindir. 6 ya-

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD., m.zaimoglu.neurosurgery@gmail.com  
ORCID: 0000-0001-5330-1251

<sup>2</sup> Dr., Ankara 29 Mayıs Devlet Hastanesi, ozantekneci@gmail.com, ORCID iD : 0000-0002-5037-3361

<sup>3</sup> Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD., omerozpiskin@gmail.com, ORCID iD : 0000-0002-8261-1766

## KAYNAKLAR

- Adel Fahmideh, M., & Scheurer, M. E. (2021). Pediatric Brain Tumors: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, and Future Directions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 30(5), 813-821. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-1443>
- Arnaud, E., Renier, D., & Marchac, D. (1995). Prognosis for mental function in scaphocephaly. *J Neurosurg*, 83(3), 476-479. <https://doi.org/10.3171/jns.1995.83.3.0476>
- Arrington, C. N., Ware, A. L., Ahmed, Y., Kulesz, P. A., Dennis, M., & Fletcher, J. M. (2016). Are Shunt Revisions Associated with IQ in Congenital Hydrocephalus? A Meta-Analysis. *Neurosurgery*, 26(4), 329-339. <https://doi.org/10.1007/s11065-016-9335-z>
- Barritt, J., Brooksbank, M., & Simpson, D. (1981). Scaphocephaly: aesthetic and psychosocial considerations. *Dev Med Child Neurol*, 23(2), 183-191. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1981.tb02440.x>
- Blackburn, L. B., Lee, G. P., Westerveld, M., Hempel, A., Park, Y. D., & Loring, D. W. (2007). The Verbal IQ/Performance IQ discrepancy as a sign of seizure focus laterality in pediatric patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 10(1), 84-88. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.10.001>
- Bonfield, C. M., Sharma, J., & Dobson, S. (2015). Pediatric intracranial abscesses. *J Infect*, 71 Suppl 1, S42-46. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.04.012>
- David, L. R., Wilson, J. A., Watson, N. E., & Argenta, L. C. (1996). Cerebral perfusion defects secondary to simple craniosynostosis. *J Craniofac Surg*, 7(3), 177-185. <https://doi.org/10.1097/00001665-199605000-00003>
- Di Rocco, C., Chieffo, D., Pettorini, B. L., Massimi, L., Caldarelli, M., & Tamburrini, G. (2010). Preoperative and postoperative neurological, neuropsychological and behavioral impairment in children with posterior cranial fossa astrocytomas and medulloblastomas: the role of the tumor and the impact of the surgical treatment. *Childs Nerv Syst*, 26(9), 1173-1188. <https://doi.org/10.1007/s00381-010-1166-2>
- Dombrowski, S. M., Deshpande, A., Dingwall, C., Leichter, A., Leibson, Z., & Luciano, M. G. (2008). Chronic hydrocephalus-induced hypoxia: increased expression of VEGFR-2+ and blood vessel density in hippocampus. *Neuroscience*, 152(2), 346-359. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.11.049>
- Drake, J. M., Kestle, J. R., Milner, R., Cinali, G., Boop, F., Piatt, J., Jr., Haines, S., Schiff, S. J., Cochrane, D. D., Steinbok, P., & MacNeil, N. (1998). Randomized trial of cerebrospinal fluid shunt valve design in pediatric hydrocephalus. *Neurosurgery*, 43(2), 294-303; discussion 303-295. <https://doi.org/10.1097/00006123-199808000-00068>
- Ducati, A., Cenzato, M., Landi, A., Sina, C., & Villani, R. (1986). Evaluation of brainstem function, using acoustic evoked potentials, in 26 patients harbouring a CSF shunt for non-tumoral aqueductal stenosis hydrocephalus. *J Neurosurg Sci*, 30(1-2), 61-66. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3772498>
- Duncan, C., & Chiang, V. (1999). Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus. W: albright al, Pollack IF, adelson PD (red.): Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery. In: Thieme Medical Publishers, Inc., New York.
- El Hassani, Y., Fournet, M., Momjian, S., Pollo, C., Seeck, M., Pegna, A., & Schaller, K. (2012). Neuropsychological outcome after extra-temporal epilepsy surgery. *Acta neurochirurgica*, 154, 1337-1342.
- Elsharkawy, A. E., Behne, F., Opper, F., Pannek, H., Schulz, R., Hoppe, M., Pahs, G., Gyimesi, C., Nayel, M., & Issa, A. (2008). Long-term outcome of extra-temporal epilepsy surgery among 154 adult patients. *Journal of neurosurgery*, 108(4), 676-686.
- Ersahin, Y., Mutluer, S., Mirzai, H., & Palali, I. (1996). Pediatric depressed skull fractures: analysis of 530 cases. *Childs Nerv Syst*, 12(6), 323-331. <https://doi.org/10.1007/BF00301021>
- Fearon, J. A., Kolar, J. C., & Munro, I. R. (1996). Trigonoccephaly-associated hypotelorism: is treatment necessary? *Plast Reconstr Surg*, 97(3), 503-509; discussion 510-511. <https://doi.org/10.1097/00006534-199603000-00001>
- Gelabert-Gonzalez, M., Serramito-Garcia, R., Garcia-Allut, A., & Cutrin-Prieto, J. (2008). Management of brain abscess in children. *J Paediatr Child Health*, 44(12), 731-735. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2008.01415.x>
- Hallbook, T., Tideman, P., Rosen, I., Lundgren, J., & Tideman, E. (2013). Epilepsy surgery in children with drug-resistant epilepsy, a long-term follow-up. *Acta Neurol Scand*, 128(6), 414-421. <https://doi.org/10.1111/ane.12154>
- Holmes, M. D., Kutsy, R. L., Ojemann, G. A., Wilensky, A. J., & Ojemann, L. M. (2000). Interictal, unifocal spikes in refractory extratemporal epilepsy predict ictal origin and postsurgical outcome. *Clin Neurophysiol*, 111(10), 1802-1808. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(00\)00389-8](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(00)00389-8)
- Kapp-Simon, K. A. (1998). Mental development and learning disorders in children with single suture craniosynostosis. *Cleft Palate Craniofac J*, 35(3), 197-203. [https://doi.org/10.1597/1545-1569\\_1998\\_035\\_0197\\_mdaldi\\_2.3.co\\_2](https://doi.org/10.1597/1545-1569_1998_035_0197_mdaldi_2.3.co_2)
- Kapp-Simon, K. A., Figueroa, A., Jocher, C. A., & Schafer, M. (1993). Longitudinal assessment of mental development in infants with nonsyndromic craniosynostosis with and without cranial release and reconstruction. *Plast Reconstr Surg*, 92(5), 831-839; discussion 840-831. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8415964>
- Kraus, N., Ozdamar, O., Heydemann, P. T., Stein, L., & Reed, N. L. (1984). Auditory brain-stem responses in hydrocephalic patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 59(4), 310-317. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(84\)90048-0](https://doi.org/10.1016/0168-5597(84)90048-0)
- Mamelak, A. N., Mampalam, T. J., Obana, W. G., & Rosenblum, M. L. (1995). Improved management of multiple brain abscesses: a combined surgical and medical approach. *Neurosurgery*, 36(1), 76-85; discussion 85-76. <https://doi.org/10.1227/00006123-199501000-00010>
- Mihara, T., Usui, N., Matsuda, K., Tottori, T., Kondo, A., Terada, K., & Inoue, Y. (2018). A classification system for verifying the long-term efficacy of resective surgery for drug-resistant seizures. *Epilepsy Res*, 141, 23-30. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2018.01.019>
- Moss, M. L. (1959). The pathogenesis of premature cranial synostosis in man. *Acta Anat (Basel)*, 37, 351-370. <https://doi.org/10.1159/000141479>
- Mulhern, R. K., Reddick, W. E., Palmer, S. L., Glass, J. O., Elkin, T. D., Kun, L. E., Taylor, J., Langston, J., & Gajjar, A. (1999). Neurocognitive deficits in medulloblastoma survivors and white matter loss. *Ann Neurol*, 46(6), 834-841. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199912\)46:6<834::aid-ana5>3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199912)46:6<834::aid-ana5>3.0.co;2-m)
- Park, E. A., & Powers, G. F. (1920). Acrocephaly and scaphocephaly with symmetrically distributed malformations of the extremities: A study of the so-called acrocephalosyndactylism. *American Journal of Diseases of Children*, 20(4), 235-315.
- Parmar, H., & Ibrahim, M. (2012). Pediatric intracranial infections. *Neuroimaging Clin N Am*, 22(4), 707-725. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2012.05.016>
- Proctor, M. R. (2012). Endoscopic cranial suture release for the treatment of craniosynostosis--is it the future? *J Craniofac Surg*, 23(1), 225-228. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e318241b8f6>

- Puka, K., Tavares, T. P., & Smith, M. L. (2017). Development of intelligence 4 to 11 years after paediatric epilepsy surgery. *J Neuropsychol*, *11*(2), 161-173. <https://doi.org/10.1111/jnp.12081>
- Renier, D., & Marchac, D. (1988). Craniofacial surgery for craniosynostosis: functional and morphological results. *Ann Acad Med Singap*, *17*(3), 415-426. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3064704>
- Ruf, B., Heckmann, M., Schroth, L., Hugen-Penzel, M., Reiss, I., Borkhardt, A., Gortner, L., & Jodicke, A. (2003). Early decompressive craniectomy and duraplasty for refractory intracranial hypertension in children: results of a pilot study. *Crit Care*, *7*(6), R133-138. <https://doi.org/10.1186/cc2361>
- Sahu, R. N., Kumar, R., & Mahapatra, A. K. (2009). Central nervous system infection in the pediatric population. *J Pediatr Neurosci*, *4*(1), 20-24. <https://doi.org/10.4103/1817-1745.49102>
- Siffert, J., & Allen, J. C. (2000). Late effects of therapy of thalamic and hypothalamic tumors in childhood: vascular, neurobehavioral and neoplastic. *Pediatric Neurosurg*, *33*(2), 105-111. <https://doi.org/10.1159/000028985>
- Skirrow, C., Cross, J. H., Cormack, F., Harkness, W., Vargha-Khadem, F., & Baldeweg, T. (2011). Long-term intellectual outcome after temporal lobe surgery in childhood. *Neurology*, *76*(15), 1330-1337. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821527f0>
- Sobana, M., Halim, D., Aviani, J. K., Garmayani, U., & Achmad, T. H. (2021). Neurodevelopmental outcomes after ventriculoperitoneal shunt placement in children with non-infectious hydrocephalus: a meta-analysis. *Childs Nerv Syst*, *37*(4), 1055-1065. <https://doi.org/10.1007/s00381-021-05051-9>
- Télliez-Zenteno, J. F., Ronquillo, L. H., Moien-Afshari, F., & Wiebe, S. (2010). Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy research*, *89*(2-3), 310-318.
- Ventureyra, E. C., & Tekkok, I. H. (1997). Surgery for childhood epilepsy and epileptic syndromes. *Contemporary Neurosurgery*, *19*(18), 1-6.
- Viggedal, G., Olsson, I., Carlsson, G., Rydenhag, B., & Uvebrant, P. (2013). Intelligence two years after epilepsy surgery in children. *Epilepsy Behav*, *29*(3), 565-570. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.10.012>
- Wisniewska, B., Mikolajczyk-Wieczorek, W., Polis, B., Polis, L., Zakrzewski, K., & Nowoslawska, E. (2012). The long-term psychological effects of surgical treatment using neuroendoscopic techniques and Orbis Sigma shunt implantation in children suffering from hydrocephalus. *Adv Clin Exp Med*, *21*(3), 373-384. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23214201>
- Zentner, J., Hufnagel, A., Ostertun, B., Wolf, H. K., Behrens, E., Campos, M. G., Solymosi, L., Elger, C. E., Wiestler, O. D., & Schramm, J. (1996). Surgical treatment of extratemporal epilepsy: clinical, radiologic, and histopathologic findings in 60 patients. *Epilepsia*, *37*(11), 1072-1080.

# BÖLÜM 31

## BESLENMENİN BEYİN GELİŞİMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ



Hatice YALÇIN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Beyin gelişimi, bireyin yaşamı boyunca önemli bir yer tutan ve sürekli olarak şekillenen karmaşık bir süreçtir. Beyin gelişimi, üçüncü gebelik haftasında progenitor hücrelerinin farklılaşmasıyla başlayan ve en azından geç ergenliğe kadar, yaşam boyu süren uzun bir süreçtir (Stiles, 2017). Beyin gelişimine katkıda bulunan süreçler, genlerin moleküler olaylarının yanı sıra çevresel etmenler tarafından da büyük ölçüde etkilenir. Beyin gelişimini etkileyen bu faktörler, doğrudan beyin yapısının ve fonksiyonlarının şekillenmesinde rol oynamaktadır. (Pascual-Leone vd., 2005). Beyin gelişimi, yeni sinirsel yapıların ve işlevlerin ortaya çıkmasını ve farklılaşmasını desteklemek için gelişim süreci boyunca işleyen karmaşık bir dinamik ve uyarlanabilir bir süreç dizisidir. Bu süreç, zamanla insan beyninin karmaşık ve dinamik yapısının ortaya çıkmasını destekleyen, genetik olarak organize edilmiş, ancak sürekli değişen bir şekilde devam etmektedir (Nelson vd., 2006). Beyin gelişimi dinamiktir (Kalia, 2008); beynin herhangi bir andaki biyolojik durumu, genler arasındaki karmaşık bir etkileşimi ve sürekli genişleyen bir çevresel faktör yelpazesini içeren gelişimsel süreçlerin ürünüdür (Rakesh vd., 2024).

Beyin gelişiminde genetik faktörlerin yanı sıra çevresel etmenler de büyük bir rol oynamaktadır. Çevresel faktörler hava kirliliği (Ray vd., 2024), kent-

leşme (Lederbogen vd., 2013; Sampson vd., 2020), olumsuz ve istikrarsız aile ilişkileri (Bush vd., 2020) ve stresli yaşam olayları (Gapp vd., 2014; Herzberg & Gunnar, 2020) yer almaktadır. Yüksek düzeyde hava kirliliği precuneus ve rostral orta frontal bölgelerde daha ince bir korteks oluşmasına neden olmaktadır (Guxens vd., 2018) ve beyindeki bu patolojik etki, okul çağındaki çocuklarda temel beyin ağlarında işlevsel yetersizliğe neden olmaktadır (Pujol vd., 2016). Kentsel yaşamla ilişkili olan nüfus yoğunluğu, depresyon dahil olmak üzere duygusal semptomlarla tutarlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir (Sampson vd., 2020). Kentsellik, ergenlerde serebellar hacimde artış oluşturmaktadır, medial prefrontal korteks hacminde ise azalma oluşturan bir etkiye sahiptir (Xu vd., 2022). Son araştırmalar, yeşil alana sahip bölgelerde yaşayan insanların stres sırasında daha güçlü parietal ve insular aktivasyon sergilediğini göstermiştir ve hava kirliliğine maruz kalmanın ise aynı beyin bölgelerinde aktivasyonda azalmaya yol açtığını göstermektedir (Dimitrov-Discher vd., 2022).

Byin gelişimini etkileyen çevresel etkilerden kronik stres (Jorgensen vd., 2023), çocukluk çağı ruh sağlığı sorunları riskinin artması (Alderton vd., 2019), anksiyete, depresyon (Thapaliya vd., 2024) yer almaktadır. Beyin gelişimini etkileyen çevresel faktör-

<sup>1</sup> Doç.Dr., Muğla Deniz Evreni Çocuk Gelişim Merkezi, h.hatice@gmail.com, ORCID iD : 0000-0003-3557-8649



## KAYNAKLAR

- Alderton, A., Villanueva, K., O'Connor, M., Boulangé, C., & Badland, H. (2019). Reducing inequities in early childhood mental health: How might the neighborhood built environment help close the gap? A systematic search and critical review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 16:1516. doi: 10.3390/ijerph16091516
- Anderson, J.S., Druzgal, T.J., Lopez-Larson, M., Jeong, E.K., Desai, K., Yurgelun-Todd, D. (2011). Network anticorrelations, global regression, and phaseshifted soft tissue correction. *Hum Brain Mapp.* 32:919-934.
- Apak, S. (2001). Gelişim nörolojisi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü
- Beard, J. (2003). Iron deficiency alters brain development and functioning. *J. Nutr.* 133, 1468
- Biesalski, H. & Tinz, J. (2018). Micronutrients in the life cycle: Requirements and sufficient supply. *NFS Journal.* 11(2018): 1-11 <https://doi.org/10.1016/j.nfs.2018.03.001>
- Black, M.M. (2018). Impact of nutrition on growth, brain, and cognition. *Nutrition Institute Workshop Series*, 89:185-195. doi: 10.1159/000486502
- Black, M.M. (1998). Zinc deficiency and child development. *Am J Clin Nutr*, 68, 464-469
- Bush, N. R., Wakschlag, L. S., LeWinn, K. Z., Hertz-Picciotto, I., Nozadi, S. S., Pieper, S. (2020). Family environment, neurodevelopmental risk, and the environmental influences on child health outcomes (echo) initiative: looking back and moving forward. *Front. Psychiatry.* 11:547. doi: 10.3389/fpsy.2020.00547
- Cerami, C. (2017). Iron nutrition of the fetus, neonate, infant, and child. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 71(Suppl 3): 8-14. doi: 10.1159/000481447
- Corbetta, M., Shulman, G.L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci.* 3:201-215.
- Curley, J.P., Jensen, C.L., Mashoodh, R., & Champagne, F.A. (2011) Social influences on neurobiology and behavior: Epigenetic effects during development. *Psychoneuroendocrinology*, 36(3), 352
- Cusick, S.E. & Georgieff, M.K. (2016). The role of nutrition in brain development: the golden opportunity of the "first 1000 days". *Journal of Pediatrics*, 175:16-21. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.05.013
- Demircioğlu Y. & Yabancı, N. (2003). Beslenmenin bilişsel gelişim ve fonksiyonları ile ilişkisi. *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi.* 24 : 170-179
- Dimitrov-Discher, A., Wenzel, J., Kabisch, N., Hemmerling, J., Bunz, M., Schöndorf, J. (2022). Residential green space and air pollution are associated with brain activation in a social-stress paradigm. *Sci. Rep.* 12:10614. doi: 10.1038/s41598-022-14659-z
- Efe Aydın, G. (2017). Sağlıklı bireyler için temel beslenme el kitabı. [https://www.tbv.com.tr/site/assets/files/4780/temel\\_beslenme.pdf](https://www.tbv.com.tr/site/assets/files/4780/temel_beslenme.pdf)
- Gapp, K., Woldemichael, B. T., Bohacek, J., and Mansuy, I. (2014). Epigenetic regulation in neurodevelopment and neurodegenerative diseases. *Neuroscience.* 264, 99-111. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.11.040
- Georgieff, M.K. (2007). Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr.* 85: 614-620.
- Geyran, P. (1995). Travma sonrası stres bozukluğu ile ilişkili nörobiyolojik kanıtlar. *Düşünen Adam Dergisi.* <https://dusunenadamdergisi.org/storage/upload/pdfs/1593501753-tr.pdf>
- Grantham-McGregor, C. & Ani, A. (2001). Review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J. Nutr.* 131 (2001) 649-668.
- Guilarte, T.R. (1993). Vitamin B6 and cognitive development: Recent research finding from human and animal studies. *Nutrition Review*, 51(7):193-198
- Guxens, M., Lubczynska, M. J., Muetzel, R. L., Dalmau-Bueno, A., Jaddoe, V.W., Hoek, G. (2018). Air pollution exposure during fetal life, brain morphology, and cognitive function in school-age children. *Biol. Psychiatry.* 84, 295-303.
- Herzberg, M. P. & Gunnar, M. R. (2020). Early life stress and brain function: activity and connectivity associated with processing emotion and reward. *Neuroimage.* 209:116493. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.116493
- Jeong, H. J., Moore, T. M., Durham, E. L., Reimann, G. E., Dupont, R. M., CardenasIniguez, C. (2023). General and specific factors of environmental stress and their associations with brain structure and dimensions of psychopathology. *Biol. Psychiatry Glob. Open Sci.* 3, 480-489. doi: 10.1016/j.bpsgos.2022.04.004
- Jorgensen, N. A., Muscatell, K. A., McCormick, E. M., Prinstein, M. J., Lindquist, K. A., and Telzer, E. H. (2023). Neighborhood disadvantage, race/ethnicity and neural sensitivity to social threat and reward among adolescents. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 18:nsac053.
- Kahraman, M.S. & Çokamay, G. (2016). Aile içi şiddet ve çocuklar üzerindeki etkileri: temel kavramlar, güvenlik planı hazırlama ve alternatif tedavi model örnekleri. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-8(4):321-336* doi:10.18863/pgy.253438
- Kalia, M. (2008). Brain development: anatomy, connectivity, adaptive plasticity, and toxicity. *Metabolism.* 57(2):52-59
- Kavak, V. (2022). Mikro besinler, vitaminler, beyin anatomisi ve beyin bilişsel işlevleri. İçinde; Farklı Yaklaşımlarla Bütüncül ve Fonksiyonel Tıp. Editörler: Vatan Kavak, Yusuf Haspolat. Rient Yayın.
- Lauritzen, L., Brambilla, P., Mazzocchi, A., Harsløf, L.B., Ciappolino, V. & Agostoni, C. (2016). DHA effects in brain development and function. *Nutrients*, 8(1). doi: 10.3390/nu8010006
- Lederbogen, F., Haddad, L., and Meyer-Lindenberg, A. (2013). Urban social stressrisk factor for mental disorders. The case of schizophrenia. *Environ. Pollut.* 183, 2-6. doi: 10.1016/j.envpol.2013.05.046
- Lizarraga, S. (2010). Cdk5rap2 regulates centrosome function and chromosome segregation in neuronal progenitors. *Development.* 137: 1907-1917
- Marina, J., Solanilla, K.J. & Barreto, R.A. (2015). Effects of state and trait anxiety on selective attention to threatening stimuli in a nonclinical sample of school children. *Int.J.Psychol.Res.* 8 (1): 75-90
- Marshall, P., Fox, N.A., the BEIP Core Group (2004). A comparison of the electroencephalogram between institutionalized and community children in Romania. *Journal of Cognitive Neuroscience.* 16(8):1327-1338. doi: 10.1162/0898929042304723.
- Nelson, C. A., Haan, M. & Thomas, K. M. (2006). Neural bases of cognitive development. In W. Damon, R. Lerner, D. Kuhn, & R. Siegler (Eds.), *Handbook of child psychology*, vol. 2 (pp. 3-57). New Jersey: John Wiley & Sons
- Noğay, N.H. (2012). Beslenmenin beyin gelişimi üzerindeki etkisi. *Electronic Journal of Vocational Colleges.* 42-49 <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/62597>
- Nurliyana, A.R., MohdShariff, Z., MohdTaib, M.N., Gan, W.Y. & Tan, K.A. (2016). Early nutrition, growth and cognitive development of infants from birth to 2 years in Malaysia: a study protocol. *BMC Pediatrics*, 16(1):160 Doi: 10.1186/s12887-016-0700-0
- Ortega, R.M., Requejo, A.M., Lopez-Sobaler, A.M., Quintas, M.E., Redondo, M.R., Navia, B., Rivas, T. (2002). Cognitive function in elderly people is influenced by vitamin E status. *Journal of Nutrition*, 132:2065-2068
- Öktem, Ö. (2007). Davranışsal nörofizyolojiye giriş. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
- Park, J.H., Don Son, Y., Kim, Y. & Han, D. (2020). Brain network connectivity and association with Catechol-O-Met-

- hyltransferase Gene polymorphism in Korean attention-deficit hyperactivity disorder children. *Psychiatry Investig.* 17(9):925-933
- Parletta, N., Milte, C. & Meyer, B. (2013). Nutritional modulation of cognitive function and mental health. *The Journal of Nutritional Biochemistry.* 24(5): 725-743
- Pascual-Leone, A., Amedi, A., Fregni, F., Merabet, L.B. (2005). The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci.* 28:377-401
- Prado, E., Dewey, K. (2014). Nutrition and brain development in early life. *Agricultural and Food Sciences, Environmental Science.* Doi:10.1111/nure.12102
- Pujol, J., Martínez-Vilavella, G., Macià, D., Fenoll, R., Alvarez-Pedrerol, M., Rivas, I. (2016). Traffic pollution exposure is associated with altered brain connectivity in school children. *Neuroimage.* 129, 175-184. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.01.036
- Rakesh, D., Dehestani, N. & Whittle, S. (2024). Brain development. *Encyclopedia of Adolescence (Second Edition).* p.p.43-57
- Ray, B., Jensen, D., Suresh, P., Thapaliya, B., Sapkota, R., Farahdel, B., Fu, Z., Chen, J., Calhoun, V.D. & Liu, J. (2024). Adolescent brain maturation associated with environmental factors: a multivariate analysis. *Front. Neuroimaging* 3:1390409.
- Sampson, L., Ettman, C. K., & Galea, S. (2020). Urbanization, urbanicity, and depression: a review of the recent global literature. *Curr. Opin. Psychiatry.* 33, 233-244.
- Smith, K. E. & Pollak, S. D. (2020). Early life stress and development: potential mechanisms for adverse outcomes. *J. Neurodev. Disord.* 12, 1-15. doi: 10.1186/s11689-020-09337-y
- Stiles, J. (2017). Principles of brain development. *WIREs Cogn Sci.* 8:e1402. doi: 10.1002/wcs.1402
- Thapaliya, B., Ray, B., Farahdel, B., Suresh, P., Sapkota, R. (2023). Cross-continental environmental and genome-wide association study on children and adolescent anxiety and depression. *medRxiv.* doi: 10.21203/rs.3.rs-2744140/v1
- Tucker, D., Penland, J., Sandstead, H., Milne, D., Heck, D., Klevay, L.M. (1990). Nutritional status and brain function in aging. *American Journal of Clinical Nutrition,* 52: 93-109
- Uauy, R. & Dangour, A.D. (2006). Nutrition in brain development and aging: role of essential fatty acids. *Nutr Rev,* 64, 24-33.
- Vollet, K., Ghassabian, A., Sundaram, R., Chahal, N. & Yeung, E.H. (2017). Prenatal fish oil supplementation and early childhood development in the Upstate KIDS Study. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease,* 8(4):465-473.
- Wael, M. & Kobeissy, F. (2022). Nutrition and psychiatric disorders. *Nutritional Neuroscience.*
- Willatts, P. (2018). Effects of nutrition on the development of higher-order cognition. *Nutrition Institute Workshop,* 89:175-184. doi: 10.1159/000486501
- Xu, J., Liu, X., Li, Q., Goldblatt, R., Qin, W., Liu, F. (2022). Global urbanicity is associated with brain and behaviour in young people. *Nat. Hum. Behav.* 6, 279-293. doi: 10.1038/s41562-021-01204-7
- Yalçın, H. (2010). Çocuk gelişimi. Ankara: Nobel Yayınevi.
- Yıldız, P. & Dönderici, Ö. (2016). Beyin sağlığında beslenmenin etkisi. *Osmangazi Tıp Dergisi.* 38(1):1-9
- Yılmaz, G. (2017). Çocuklarda sinir sistemi ve beyin gelişimi. Atatürk Üniversitesi Açık Öğretim Fakültesi Yayınları, <https://siinav.ataaof.edu.tr/pdf.aspx?du=FCeUmlw9D%20z98qr/gnWigw=>
- Zhou, Y., Hong, S. & Ming, G. (2023). Genetics of human brain development. *Nature Reviews Genetics.* 25(1): 25-45 Doi: 10.1038/s41576-023-00626-5
- Ziylan, Z. (2019). Sinir sistemi fizyolojisi. Z. Ziylan (Ed.). Fizyoloji içinde (s. 253-74). Ankara: Nobel Tıp Kitapevi.

## BÖLÜM 32

# OYUNUN BEYİN GELİŞİMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ



Habibe DİLSİZ<sup>1</sup>  
Umutcan GÖREN<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Oyun kavramı geçmişten günümüze felsefe, tarih, biyoloji, psikoloji ve eğitim bilimleri gibi bilim dallarının ilgisini çekmiştir. İnsanların neden ve nasıl oynadığını anlamak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Çalışmalar oldukça fazla sayıda oyun tanımını da bizlere ulaştırmıştır. Oyunun farklı bilimsel alanlara konu olması bunun sonucunda pek çok tanımın olması oyunun ne denli önemli olduğu hakkında bizlere fikir verir (Koçyiğit, Tuğluk ve Kök, 2007). Oyun, çocuğun dış dünya ile etkileşim içerisinde olmasını sağlar. Aynı zamanda insanlar ile iletişim kurmasının da yollarından biridir. Oyun, çocuk ile dış dünya arasında kurulan bir köprüdür. Oyunun yapısı gereği bu iletişim ve etkileşimin eğlenceli oluşu da sürecin verimini arttırmaktadır (Karlı, 2019).

Biyolojik bir yaklaşımla ifade edildiğinde bebeklerin beyinlerinde var olan nöronlar arasında hızlı bir şekilde yeni bağlantılar yani sinapslar oluşmaktadır. Duyu organları aracılığıyla dış dünya ile kurulan etkileşimler sonucunda elde edilen deneyimler daha çok sinaps oluşmasına ve var olan sinapsların güçlenmesine olanak sağlamaktadır. Çocuklar oyun oynadıkça beynin amigdala (duygu merkezi) ve neokorteks (düşünce merkezi) bölümleri arasında etkileşimin arttığı da bilinmektedir. Bir başka ifade ile oyun, çocukların beyinlerini ve zihinsel işlevlerini geliştiren önemli

bir uğraştır (Johnson, Christie ve Wardle, 2005). Bebeklerin dokunma, tatma ve işitme gibi uyaranlar ile mevcut nöronları arasındaki bağlantıları arttırması, daha karmaşık becerileri edinme yolunda önemli bir adımı oluşturmaktadır (Akdağ, 2015).

Çocukların oyuna ayırdıkları vakit ve oyun faaliyetlerinin yapısı gereği içerisinde bulunan duyu organları deneyimlerinin çeşitliliği düşünüldüğünde beyin gelişiminde oyunun son derece önemli olduğu anlaşılabilir. Oyun ilk akla gelen biçimi ile fiziksel etkinlik temellidir. Ancak etraflıca incelendiğinde oyun faaliyetleri içerisinde dil becerilerinden motivasyon, bellek ve hafıza gibi bilişsel becerilere; dokunsal, işitsel, görsel öğelerden akademik becerilere kısacası bütün gelişim alanlarına yönelik deneyimler bulunabilmektedir. Bu bağlamda düşünüldüğünde oyunun beyin gelişimine olan katkılarının son derece önemli olduğu ifade edilebilir.

### OYUN

İnsanlık tarihinin ilk sosyal kazanımlarından birinin de oyun olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle oyun, insan ile ilgilenen bilim dalları için önemli bir çalışma sahasıdır. İnsanlığın izi sürüldüğünde antik medeniyetlerden günümüze kadar oyunların varlığını

<sup>1</sup> Dr.Öğr.Üyesi, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Çocuk Gelişimi AD., habibedlsz@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1252-6096

<sup>2</sup> Çocuk Gelişimi Uzmanı, umut.grn@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-8521-9049

renme için katalizör görevi görmektedir. Çocukların ilgi alanlarını keşfetmelerine, yeni bilgiler edinmelerine ve kavramlar ile ilgili daha derin bir anlayış geliştirmelerine yardımcı olur. Oyunun doğasında var olan içsel motivasyon aktif katılımı, merakı ve öğrenmeye karşı olumlu tutum geliştirmeyi teşvik eder (Trawick-Smith ve diğ. 2015). Bu bilgiler ışığında hem normal gelişim gösteren çocukların hem de özel gereksinimli çocukların eğitim ve öğretim faaliyetleri içerisine oyunun dâhil edilmesi son derece önemlidir. Öğretilmesi hedeflenen bilgi veya becerinin uygun oyun türü ve uygun materyaller ile desteklenmesinin, eğitim-öğretim faaliyetlerinden alınan verimi arttırabileceği göz ardı edilmemelidir.

Bütün çocukların oyuna ve oyun materyallerine erişiminde eşitliğin sağlanması ülkemizin geleceğindeki başarıları için elzemdir. Oyuna eşit erişim her bireye bütüncül gelişim fırsatları sunma, becerilerini desteklenme ve nihayetinde potansiyellerini gerçekleştirebilme olanağı sunar. Çocukların yaşayabileceği dezavantajların etkisini en aza indirmek, özel gereksinimli çocukların toplumsal yaşama katılımlarını sağlayabilmek, farklı gelişim hızlarına yönelik çeşitli destekler sunabilmek kısacası çocukların büyüme ve gelişmesi için uygun koşulları sağlayabilmek adına oyuna ve oyuna eşit erişime gereken önemin verilmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

- Adıgüzel, Ö. (2015). *Eğitimde yaratıcı drama*. Pegem Akademi
- Akdağ, F. (2015). Çocukta Beyin Gelişimi ve Erken Müdahale. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 1, 97-100.
- Andersen, M. M., Kiverstein, J., Miller, M., & Roepstorff, A. (2023). Play in predictive minds: A cognitive theory of play. *Psychological Review*, 130(2), 462.
- Andrews, N. (2015). Building Curriculum during Block Play, *Dimensions of Early Childhood*. 11 (1) 168–308.
- Angier, N. (1992). The purpose of playful frolics: Training for adulthood. *New York Times*, 20, B5.
- Aral, N. (2014). Yaratıcı Deneyimler. Neriman Aral, Gökhan Duman (Çev. Ed.), *Çocuklarda Sanat ve Yaratıcılığın Gelişimi* (s. 32-63). Nobel Akademik.
- Aslan, A.E. (2012). İlk Çocuklukta Sosyal-Duygusal Gelişim. Galip Yüksel (Çev. Ed.), *Yaşam Boyu Gelişim: Gelişim Psikolojisi* (s. 241-272). Nobel Akademik.
- Atchley, R. A., Strayer, D. L., & Atchley, P. (2012). Creativity in the wild: Improving creative reasoning through immersion in natural settings. *PloS one*, 7(12), e51474.
- Baldwin, D. A., & Moses, L. J. (2014). Early understanding of referential intent and attentional focus: Evidence from language and emotion. In Children's early understanding of mind (pp. 133-156). *Psychology Press*.
- Bales, D., Roberson, S., Dart, L., Graves, R., Roles, L., & Scredon, K. (2018). *Better Brains for Babies Educator's Guide*, (3rd ed.).
- Balfanz, R., Ginsburg, H. P., & Greenes, C. (2003). The big math for little kids early childhood mathematics program. (Early Childhood Corner). *Teaching Children Mathematics*, 9(5), 264-269.
- Begley, S., & Murr, A. (1997). *How to build a baby's brain*. Newsweek, 129(9), 28-32.
- Berger, K. (2005). *The developing person*. Worth Publishers.
- Berk, L. E., Mann, T. D., & Ogan, A. T. (2006). *Make-believe play: Wellspring for development of self-regulation. Play= learning: How play motivates and enhances children's cognitive and social-emotional growth*, 74-100.
- Biter, M. (2019). Sosyal bilgiler dersinde eğitsel oyunlarla değerler eğitimi: bir eylem araştırması [Doktora Tezi], Sakarya Üniversitesi.
- Bjorklund, D. F., & Gardiner, A. K. (2010). *Object play and tool use: Developmental and evolutionary perspectives*.
- Blair, C., & Ursache, A. (2011). A bidirectional model of executive functions and self-regulation. *Handbook of self-regulation: Research, theory, and applications*, 2, 300-320.
- Brewer, J.A. (2004). *Introduction to Early Childhood Education: Preschool Through Primary Grades* (5. Edition). Pearson Education.
- Brown, S., & Vaughan, C. (2009). *Play: How it shapes the brain, opens the imagination, and invigorates the soul*. NY: Avery.
- Brussoni, M., Ishikawa, T., Brunelle, S. & Herrington, S. (2017). Landscapes for play: Effects of an intervention to promote nature-based risky play in early childhood centres, *Journal of Environmental Psychology*, 54, 139-150. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jenvp.2017.11.001>
- Burgaz-Uskan, S., & Bozkuş, T. (2019). Eğitimde oyunun yeri. *Uluslararası Güncel Eğitim Araştırmaları Dergisi*, 5(2), 123-131. <https://dergipark.org.tr/en/pub/intjces/issue/51237/667992>
- Caldera, Y. M., Culp, A. M., O'Brien, M., Truglio, R. T., Alvarez, M., & Huston, A. C. (1999). Children's play preferences, construction play with blocks, and visual-spatial skills: Are they related?. *International Journal of Behavioral Development*, 23(4), 855-872.
- Campitelli, G., & Gobet, F. (2004). Adaptive expert decision making: Skilled chess players search more and deeper. *ICGA Journal*, 27(4), 209-216.
- Carlson, S. M., & White, R. E. (2013). Executive function, pretend play, and imagination. *The Oxford handbook of the development of imagination*, 161-174.
- Caviola, S., Mammarella, I. C., Lucangeli, D., & Cornoldi, C. (2014). Working memory and domain-specific precursors predicting success in learning written subtraction problems. *Learning and Individual Differences*, 36, 92-100.
- Coelho, L. A., Amatto, A. N., Gonzalez, C. L., & Gibb, R. L. (2020). Building executive function in pre-school children through play: a curriculum. *International journal of play*, 9(1), 128-142.
- Cohen, L., & Uhry, J. (2007). Young children's discourse strategies during block play: A Bakhtinian approach. *Journal of Research in Childhood Education*, 21(3), 302.
- Copple, C., & Bredekamp, S. (2009). *Developmentally appropriate practice in early childhood programs serving children from birth through age 8*. National Association for the Education of Young Children. 1313 L Street NW Suite 500, 22205-4101.
- Dadakoğlu-Kahveci, E. (2023). *Kutu oyunlarının 60-66 aylık çocukların bilişsel gelişim alanlarına ve oyun davranış-*

- larına katkısı. [Yüksek Lisans Tezi]. Bahçeşehir Üniversitesi.
- Diamond, A., & Whittington, V. (2015). Studying early brain development: Educators' reports about their learning and its applications to early childhood policies and practices. *Australasian Journal of Early Childhood*, 40(3), 11-19. <https://doi.org/10.1177/183693911504000303>
- Donovan, G., Michael, Y., Gatziolis, D. & Hoyer, R. (2018). The relationship between the natural environment and individual-level academic performance in Portland, Oregon. *Environment and Behavior*, 52(2), 1-23. <http://dx.doi.org/10.1177/0013916518796885>
- Elias, C. L., & Berk, L. E. (2002). Self-regulation in young children: Is there a role for sociodramatic play?. *Early childhood research quarterly*, 17(2), 216-238.
- Else, P. (2009). *The Value of Play*. Continuum International Publishing Group.
- Engelen L., Wyver S. & Perry G. (2018) Spying on children during a school playground intervention using a novel method for direct observation of activities during outdoor play. *Journal of Adventure Education and Outdoor Learning*, 18, 86-95. <http://dx.doi.org/10.1080/14729679.2017.1347048>
- Erden, F. (2019). Oyun kuramları. M. Ören (Ed.) *Çocuk ve oyun*. Anadolu Üniversitesi Yayınları.
- Ernst, J. & Burçak, F. (2019). Young children's contributions to sustainability: the influence of nature play on curiosity, executive function skills, creative thinking, and resilience. *Sustainability*, 11 (15), 4212 (1-22). <http://dx.doi.org/10.3390/su11154212>
- Ernst, J. A. (2008). Early childhood nature play: A needs assessment of minnesota licensed childcare providers. *Journal of Interpretation Research*, 17(1), 7-24. <http://dx.doi.org/10.1177/109258721201700102>
- Fanari, R., Meloni, C., & Massidda, D. (2019). Visual and spatial working memory abilities predict early math skills: A longitudinal study. *Frontiers in Psychology*, 10, 2460.
- Fedewa, A. L. & Ahn, S. (2011). The effects of physical activity and physical fitness on children's achievement and cognitive outcomes: A meta-analysis. *Research Quarterly for Exercise and Sports*, 82(3), 521-535. <http://dx.doi.org/10.1080/02701367.2011.10599785>
- Fisher, A., Boyle, J. M., Paton, J. Y., Tomporowski, P., Watson, C., McColl, J. H., & Reilly, J. J. (2011). Effects of a physical education intervention on cognitive function in young children: randomized controlled pilot study. *BMC pediatrics*, 11, 1-9.
- Flewelling, G. (2002). Sense making: changing the game played in the typical classroom. *Australian Mathematics Teacher*, 58(1), 8-16.
- Freud, S. (2015). Beyond the pleasure principle. *Psychoanalysis and History*, 17(2), 151-204.
- Frost, J. L. (1992). *Play and play-scapes*. Delmar. <https://doi.org/10.4324/9780203868652>
- Frost, J. L. (2010). *A history of children's play and play environments: Toward a contemporary child-saving movement*. Routledge.
- Frost, J. L., Wortham, S. C., & Reifel, R. S. (2012). *Play and child development*. (4th ed.) by Pearson Education Inc.,
- Garon, N., Bryson, S. E., & Smith, I. M. (2008). Executive function in preschoolers: a review using an integrative framework. *Psychological bulletin*, 134(1), 31.
- Germeroth, C., Bodrova, E., Day-Hess, C., Barker, J., Sarama, J., Clements, D. H., & Layzer, C. (2019). Play It High, Play It Low: Examining the Reliability and Validity of a New Observation Tool to Measure Children's Make-Believe Play. *American Journal of Play*, 11(2), 183-221.
- Goldhawk, S. (1998). Making Creative Connections. Carol Bruce (Ed.). *Young Children and the Arts: The Task Force on Children's Learning and the Arts: Birth to Age (s.s1-26)*. *Arts Education Partnership*.
- Gull, C., Goldstein, S. L., & Rosengarten, T. (2020). Seven Loose Parts Myths Busted. Exchange.
- Güney, M., & Baran, G. (2022). 48-60 aylık çocuklarda sembolik oyun ve bilişsel işlevler "Oyun ve Biliş". *Erken Çocukluk Çalışmaları Dergisi*, 6(1), 132-150.
- Han, S. H. & Park, J. H. (2010). Rediscovering the value of block play. *Korean Journal of Child Education and Care*, 10(2), 187-202.
- Happaney, K., & Zelazo, P. D. (2022). 19 Development of Executive Function Skills in Childhood. *The Cambridge Handbook of Cognitive Development*, 427.
- Hirsh-Pasek, K., Hadani, H. S., Blinkoff, E., & Golinkoff, R. M. (2020). A new path to education reform: Playful learning promotes 21st-century skills in schools and beyond.
- Hirsh-Pasek, K., Golinkoff, R.M., Berk, L.A. ve Singer, D.A. (2009). *A Mandate for Playful Learning in Preschool. Presenting the Evidence*. Oxford University Press.
- Hughes, F. P. (2021). *Children, play, and development*. SAGE publications.
- Huizinga, J. (2006). *Homo Ludens: oyunun toplumsal işlevi üzerine bir deneme*, Çev: Mehmet Ali Kılıçbay, Ayrıntı Yayınları.
- Izgar, G. (2020). Eğitsel oyunların öğrencilerin değer kazanımlarına etkisi: Bir durum çalışması. *Değerler Eğitimi Dergisi*, 18(40), 207-241.
- Johnson, J. E., Christie, J. F., & Wardle, F. (2005). *Play, development, and early education*. Pearson/Allyn and Bacon.
- Johnson, J., Christie, J., & Wardle, F. (2010). *The importance of outdoor play for children*. Retrieved October, 17, 2017.
- Karaman, S. (2012). *Okul Öncesi Eğitim Kurumuna Devam Eden 6 Yaş Çocuklarının Matematik Becerileri İle Sosyo-dramatik Oyunun Boyutları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi*. [Yüksek Lisans Tezi], Pamukkale Üniversitesi.
- Karren, J. (2018). *Die Bedeutung von Bewegung für die kindliche Entwicklung und deren Förderung am praktischen Beispiel einer Mutter-Kind-AG in der Hardtstiftung*.
- Karslı, E. (2019). Çocuk, oyun ve eğitim. M. Ören (Ed.) *Çocuk ve oyun*. Anadolu Üniversitesi Yayınları.
- Kelly, R., Dissanayake, C., Ihsen, E., & Hammond, S. (2011). The relationship between symbolic play and executive function in young children. *Australasian Journal of Early Childhood*, 36(2), 21-27.
- Kılıçaslan, H. (2021). *İlkokul 4. sınıf sosyal bilgiler dersinde oyunla kavram öğretimine yönelik bir eylem araştırması* [Yüksek Lisans Tezi] Osmangazi Üniversitesi.
- Kieff, J.E. ve Casbergue, R.M. (2000). *Playful Learning and Teaching: Integration Play into Preschool And Primary Programs*. Allynand Bacon.
- Kiewra, C. & Veselack, E. (2016). Playing with nature, supporting preschoolers' creativity in natural outdoor classrooms. *The International Journal of Early Childhood Environmental Education*, 4(1), 71. <https://files.eric.ed.gov/full-text/EJ1120194.pdf>
- Koçyiğit, S., Tuğluk, M. N., & Mehmet, K. Ö. K. (2007). Çocuğun gelişim sürecinde eğitsel bir etkinlik olarak oyun. *Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi Dergisi*, (16), 324-342.
- Koerber, S., Sodian, B., Thoermer, C., & Nett, U. (2005). Scientific reasoning in young children: Preschoolers' ability to evaluate covariation evidence. *Swiss Journal of Psychology*, 64(3), 141-152.
- Lakoff, G. & Nunez, R.E. (2000). *Where mathematics come from: How the embodied mind brings mathematics into being*. Basics Books.
- Lane, S. J., Mailloux, Z., Schoen, S., Bundy, A., May-Benson, T. A., Parham, L. D., ... & Schaaf, R. C. (2019). Neural foundations of ayres sensory integration®. *Brain sciences*, 9(7), 153.
- Lifter, K., Foster-Sanda, S., Arzamarski, C., Briesch, J., & McClure, E. (2011). Overview of play: Its uses and importance in early intervention/early childhood special education. *Infants & Young Children*, 24(3), 225-245.

- Lillard, A. S., Lerner, M. D., Hopkins, E. J., Dore, R. A., Smith, E. D., & Palmquist, C. M. (2013). The impact of pretend play on children's development: a review of the evidence. *Psychological bulletin*, 139(1), 1.
- Little, H. & Wyver, S. (2008). Outdoor play: Does avoiding the risks reduce the benefits? *Australian Journal of Early Childhood*, 33, 33-40. <https://doi.org/10.1177/183693910803300206>
- Little, H., Wyver, S. & Gibson, F. (2011). The influence of play context and adult attitudes on young children's physical risk-taking during outdoor play. *European Early Childhood Education Research Journal*, 19(1), 113-131. <https://doi.org/10.1080/1350293X.2011.548959>
- Louv, R. (2017). Doğadaki son çocuk, çocuklarımızdaki doğa yoksunluğu ve doğanın sağaltıcı gücü. *Tübitak Yayınları*.
- Mavilidi, M. F., Okely, A. D., Chandler, P., & Paas, F. (2017). Effects of integrating physical activities into a science lesson on preschool children's learning and enjoyment. *Applied Cognitive Psychology*, 31(3), 281-290.
- Mavilidi, M. F., Okely, A. D., Chandler, P., Cliff, D. P., & Paas, F. (2015). Effects of integrated physical exercises and gestures on preschool children's foreign language vocabulary learning. *Educational Psychology Review*, 27, 413-426.
- Mayesky, M. (2011). *Creative Activities for Young Children* (10. Edition). Wadsworth Cengage Learning.
- Mellou, E. (1994). Play theories: A contemporary review. *Early Child Development and Care*, 102(1), 91-100.
- Meltzer, L. (2010). *Promoting executive function in the classroom*. Guilford Press.
- Muentener, P., Herrig, E., & Schulz, L. (2018). The efficiency of infants' exploratory play is related to longer-term cognitive development. *Frontiers in Psychology*, 9, 635.
- Ness, D., & Farenga, S. J. (2016). Blocks, Bricks, and Planks: Relationships between Affordance and Visuo-Spatial Constructive Play Objects. *American Journal of Play*, 8(2), 201-227.
- Nielsen, M. (2012). Imitation, pretend play, and childhood: Essential elements in the evolution of human culture?. *Journal of Comparative Psychology*, 126(2), 170.
- Otsuka, K. & Jay, T. (2016). Understanding and supporting block play: Video observation research on preschoolers' block play to identify features associated with the development of abstract thinking. *Early Child Development and Care*. 187 (5-6), 990-1003. doi:10.1080/03004430.2016.1234466
- Park, J. (2019). A Comparison of the Pretending Elements between Constructive Play and Pretend Play. *Turkish Online Journal of Educational Technology-TOJET*, 18(4), 1-6.
- Parks, A. N. (2015). *Exploring mathematics through play in the early childhood classroom*. Teachers College Press.
- Pellis, S., & Pellis, V. (2013). *The playful brain: venturing to the limits of neuroscience*. Simon and Schuster.
- Penn, A. & Shatz, C. (1999). Brain waves and brain wiring: The role of endogenous and sensory-driven neural activity in development. *Pediatric Research*, 45, 447-458.
- Perry, J. (2001). *Outdoor play, teaching strategies with young children*. Columbia University, Teachers College Press.
- Ramani, G. B., Zippert, E., Schweitzer, S., & Pan, S. (2014). Preschool children's joint block building during a guided play activity. *Journal of Applied Developmental Psychology*, 35(4), 326-336.
- Ratey, J. J., with Hagerman, E. (2008). *Spark: The revolutionary new science of exercise and the brain*. Little, Brown & Co.
- Riede, F., Walsh, M. J., Nowell, A., Langley, M. C., & Johannsen, N. N. (2021). Children and innovation: Play, play objects and object play in cultural evolution. *Evolutionary Human Sciences*, 3, e11.
- Rivkin, M. S. (2000). Outdoor experiences for young children. *Early Years: Play, Learning and the Brain*, 1-5.
- Rosch, E. H. (1973). Natural categories. *Cognitive Psychology*, 4(3), 328-350.
- Saleschke, C. (2018). *Kinder in Bewegung: Warum Sport so wichtig ist*.
- Savina, E. (2014). Does play promote self-regulation in children?. *Early Child Development and Care*, 184(11), 1692-1705.
- Schaefer, R. (2016). Teacher inquiry on the influence of materials on children's learning. *Young Children*, 71(5), 64-73.
- Schmitt, S. A., Korucu, I., Napoli, A. R., Bryant, L. M., & Purpura, D. J. (2018). Using block play to enhance preschool children's mathematics and executive functioning: A randomized controlled trial. *Early Childhood Research Quarterly*, 44, 181-191.
- Schulz, L. E., & Bonawitz, E. B. (2007). Serious fun: preschoolers engage in more exploratory play when evidence is confounded. *Developmental Psychology*, 43(4), 1045.
- Schwarz, R. (2014). *Frühe Bewegungserziehung*. Ernst Reinhardt Verlag.
- Sear, M. (2016). Why loose parts? Their relationship with sustainable practice, children's agency, creative thinking and learning outcomes. *Educating Young Children: Learning and Teaching in the Early Childhood Years*, 22(2), 16-19.
- Slot, P. L., Mulder, H., Verhagen, J., & Lese-man, P. P. (2017). Preschoolers' cognitive and emotional self-regulation in pretend play: Relations with executive functions and quality of play. *Infant and Child Development*, 26(6), e2038.
- Smeds, P., Jeronen, E., Kurppa, S. & Viiraankivi, M. L. (2011). Rural camp school eco learn outdoor education in rural settings. *International Journal of Environmental and Science Education*, 6 (3), 267-291. <https://files.eric.ed.gov/fulltext/EJ959420.pdf>
- Smith, P. K. (2010). *Understanding children's worlds: Children and play*. Book Reviews. Wiley Blackwell.
- Solis, S. L., Curtis, K. N., & Hayes-Messinger, A. (2017). Children's exploration of physical phenomena during object play. *Journal of Research in Childhood Education*, 31(1), 122-140.
- Sormaz, F. (2012). *Çocukluk, Oyun ve Oyuncak: Sosyo-Kültürel Bir Analiz*. İkinci Adam Yayınları.
- Sözer, Y. & Oral, B. (2016). Sınıf içi öğrenmeleri destekleyen okul dışı aktif öğrenme süreci: Bir meta sentez çalışması. *Uluslararası Avrasya Sosyal Bilimler Dergisi*, 7 (22), 278-310.
- Stannard, L., Wolfgang, C. H., Jones, I. ve Phelps, P. (2001) A longitudinal study of the predictive relations among construction play and mathematical achievement. *Early Child Development and Care*, 167(1), 115-125, <https://doi.org/10.1080/0300443011670110>
- Stephenson, A. (2003). Physical risk-taking: Dangerous or endangered?. *Early Years*, 23 (1), 35-43. <https://doi.org/10.1080/0957514032000045573>
- Şentürk, C. (2020). Oyun temelli fen öğrenme yaşantılarının akademik başarıya, kalıcılığa, tutuma ve öğrenme sürecine etkileri. *Milli Eğitim*, 49(227), 159-194.
- Thibodeau, R. B., Gilpin, A. T., Brown, M. M., & Meyer, B. A. (2016). The effects of fantastical pretend-play on the development of executive functions: An intervention study. *Journal of Experimental Child Psychology*, 145, 120-138.
- Trawick-Smith, J., Wolff, J., Koschel, M., & Vallarelli, J. (2014). Which toys promote high-quality play? Reflections on the five-year anniversary of the TIMPANI study. *YC Young Children*, 69(2), 40.
- Trawick-Smith, J., Wolff, J., Koschel, M., & Vallarelli, J. (2015). Effects of toys on the play quality of preschool children: Influence of gender, ethnicity, and socioeconomic status. *Early Childhood Education Journal*, 43, 249-256.
- Tremblay, L., Larivière, C. & Lambert, K. (2012). Promoting physical activity in preschoolers: A review of the guidelines, barriers and facilitators for implementation of policies and practices. *Canadian Psychology*, 53(4), 280-290. <https://doi.org/10.1037/a0030210>
- Turhan, B., & Özbay, Y. (2016). Erken çocukluk eğitimi ve nöroplastisite. *Ulus-*

- lararası Erken Çocukluk Eğitimi Çalışmaları Dergisi, 1(2), 54-63.
- Türkoğlu, B. ve Uslu, M. (2016). Oyun temelli bilişsel gelişim programının 60-72 aylık çocukların bilişsel gelişimine etkisi. *Uluslararası Eğitim Bilimleri Dergisi*, (6), 50-68.
- Ungerer-Röhrich, U., Eisenbarth, I., Popp, V., Quante, S., & Wolf, S. (2011). Mehr Bewegung in die Kita. Praxis kompakt: Bewegungsförderung-Angebote und Projekte. Sonderheft der Zeitschrift Kindergarten heute-Die Fachzeitschrift für Erziehung, Bildung und Betreuung von Kindern. Freiburg im Breisgau: Verlag Herder. S, 4-9.
- Van Hoorn, J., Monighan Nourot, P., Scales, B., & Rodriguez, Alward, K. (2011). *Play at the centre of the curriculum*.
- Van Hoorn, J., Nourot, P., Scales, B. & Alward, K. (2007). *Play at the Center of the Curriculum (4. Ed)*. Upper Saddle River, Pearson Merrill/Prentice Hall.
- Verdine, B. N., Golinkoff, R. M., Hirsh-pasek, K., Newcombe, N. S., Filipowicz, A. T., Chang, A., & Emerson, R. W. (2014). Deconstructing Building Blocks : Preschoolers' Spatial Assembly Performance Relates to Early Mathematical Skills, *Child Development*. 85(3), 1062-1076. <http://doi.org/10.1111/cdev.12165>
- Verdine, B. N., Zimmermann, L., Foster, L., Marzouk, M. A., Golinkoff, R. M., Hirsh-Pasek, K., & Newcombe, N. (2019). Effects of geometric toy design on parent-child interactions and spatial language. *Early childhood research quarterly*, 46, 126-141.
- Walker, S., Fleer, M., Veresov, N., & Duhn, I. (2020). Enhancing executive function through imaginary play: A promising new practice principle. *Australian Journal of Early Childhood*, 45(2), 114-126.
- Ward, C. D. (1994). Adult intervention: Appropriate strategies for enriching the quality of children's play.
- Wellhousen, K. & Kieff, J.E. *A Constructivist Approach to Block Play in Early Childhood*. 2001.Thomson Learning.
- White, R. E. (2012). *The power of play: A research summary on play and learning*. Dimuat turun daripada <http://www.mcm.org/uploads/MCMResearch-Summary.pdf>.
- White, R. E., & Carlson, S. M. (2016). What would Batman do? Self-distancing improves executive function in young children. *Developmental Science*, 19(3), 419-426.
- Whitebread, D., Neale, D., Jensen, H., Liu, C., Solis, S. L., Hopkins, E., ... & Zosh, J. (2017). *The role of play in children's development: A review of the evidence*. Billund, Denmark: LEGO Fonden.
- Wilson, D., & Conyers, M. (2013). *Flourishing in the first five years: Connecting implications from mind, brain, and education research to the development of young children*. R&L Education.
- Wynberg, E. R., Boland, A., Raijmakers, M. E., & van der Veen, C. (2022). Towards a comprehensive view of object-oriented play. *Educational Psychology Review*, 34(1), 197-228.
- Yıldırım, G. & Özyılmaz Akamca, G. (2017). The effect of outdoor learning activities on the development of preschool children. *South African Journal of Education*, 37(2), 1-10. <https://doi.org/10.15700/saje.v37n2a1378>
- Yogman, M., Garner, A., Hutchinson, J., Hirsh-Pasek, K., & Golinkoff, R. M. (2018). The power of play: A pediatric role in enhancing development in young children. *Pediatrics*, 142(3), 1-16.
- Zask, A., Adams, J. K., Brooks, L. O., & Hughes, D. F. (2012). Tooty Fruity Veggie: an obesity prevention intervention evaluation in Australian preschools. *Health Promotion Journal of Australia*, 23(1), 10-15.

# BÖLÜM 33

## HAREKET VE SPORUN BEYİN GELİŞİMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ



Özlem KESKİN<sup>1</sup>  
Gülşah SEKBAN<sup>2</sup>  
Levent CEYLAN<sup>3</sup>

### GİRİŞ

Genel anlamda “hareket” yaşamın temelini oluşturmaktadır. Hareket olmadan bir varlıktan söz edilmesi mümkün değildir. İnsan doğası gereği sürekli hareket halindedir ve yaşamının çok doğal bir parçası olduğu için hareketin önemi genellikle göz ardı edilmektedir (Cools ve diğerleri, 2009).

Gelişim süreçlerini incelediğimizde, refleksif hareketler dönemi (0-2 yaş) ile başlayıp temel hareketler dönemi (2-7 yaş) ve özelleşmiş hareketler dönemleri (7-14 yaş) arasında sıralı gelişimi takip eden ve ömür boyu süren bir süreçtir. Bu süreci sağlıklı bir şekilde devam ettirebilmemiz için “hareket” temel unsurdur. “İnsan + hareket = HAYAT” diyebiliriz.

Sporcular için bir acemiden bir uzmana dönüşüm süreci uzun yıllar devam eden çok kapsamlı bir süreçtir. Bu süreç temel motor becerilerin edinilmesi, geliştirilmesi ve pekiştirilmesi süreçlerini takiben edinilmiş olan bu becerilerin sporla ilgili beceriler döneminde uzmanlaşma aşamasında uygulanması gerekir. Branşa özgü teknik ve taktik becerilerin geliştirilerek performans boyutu arttırılır ve elit birer sporcu olana kadar ve hatta spor kariyeri bitene kadar bu süreç çok kapsamlı olarak devam eder.

İster performans boyutunda isterse rekreatif amaçlı ya da yaşamın gereği olarak yapmak zorunda olduğumuz aktiviteler açısından değerlendirdiği-

mizde, fiziksel aktivite, egzersiz ve sporun temelinde hareket olduğunu görmekteyiz. Bireylerin hayatlarını daha sağlıklı ve zinde geçirebilmeleri için temel hareketler döneminde verilecek eğitimlerin temelini sağlam atılması önemlidir. Bu yönüyle sadece fiziksel boyutu ifade ediliyor gibi düşünülebilir fakat gelişimin fiziksel boyutunun yanında sosyal, duygusal ve bilişsel boyutları da olduğu unutulmamalıdır. Tüm bu boyutlar birbirleri ile etkileşim içerisinde ve sistemli bir süreci takip eder.

Bu bölümde insan hayatının sağlıklı ve etkili bir şekilde devam ettirilmesi için gerekli olan hareket, fiziksel aktivite, egzersiz ve sporun beyin üzerindeki etkilerinden bahsedilecektir. Hareket, fiziksel aktivite, egzersiz ve sporun beyin gelişimi üzerine etkilerinden bahsetmeden önce bu terimler ile ilgili genel bilgilendirmeleri yapmamız gerekmektedir. Çünkü genellikle bu terimler birbirleriyle eş anlamlı gibi düşünülerek ifade edilmektedir. Oysa bu terimler farklı kavramları tanımlamaktadır ve her birinin içeriği ayrı olduğu için yarattığı etkilerde farklılık gösterecektir.

### HAREKET

En temel anlamda hareket, Türk Dil Kurumuna (TDK) göre, “Bir cismin durumunun ve yerinin de-

<sup>1</sup> Doç.Dr., Sinop Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi, okeskin@sinop.edu.tr, ORCID iD : 0000-0003-0223-5914

<sup>2</sup> Doç.Dr., Sinop Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi, gsekban@sinop.edu.tr, ORCID iD : 0000-0003-1403-5696

<sup>3</sup> Doç.Dr., Hitit Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi, leventceylan@hitit.edu.tr, ORCID iD : 0000-0002-3045-1211



üzerinde olumlu etkileri olduğunu ortaya koymaktadır. Dahası, düzenli fiziksel aktivitenin beyin fonksiyonuna katkısının, kimyasallar tarafından desteklenen bir mekanizma olduğu da ortaya konmuştur.

Fiziksel aktivite bilişsel işlevlerin gelişmesine katkıda bulunarak beynin içerisindeki nöron sayısının artmasına yardımcı olur, bu durum beyindeki mitokondriyi etkiler, beyin hücrelerinin enerji üretimini arttırdığı için daha iyi hafıza performansına yardımcı olur.

Spor karmaşık hareketlerin uygulamasında yüksek düzeyde planlama gerektirir. Beyin temporal böl-

gelerinde daha yüksek düzeyde gri madde bulunması motor öğrenme ve hafıza güçlendirme, dorsal premotor korteksteki daha yüksek gri maddenin bulunması, hareket planlaması ile ilişkilidir. Ayrıca beyinde yeni nöronların oluşumuna ve sinir hücreleri arasındaki bağlantıların güçlenmesine yardımcı olabilir, beyindeki protein ve nörotransmitter seviyelerini değiştirebilir, beyindeki kan akışını artırabilir ve beyin yaşlanmasını geciktirebilir. Bu nedenle, düzenli olarak spor yapmak, sadece vücut sağlığı için değil, aynı zamanda beyin sağlığı için de son derece önemlidir.

## KAYNAKLAR

Akdağ, F. (2015). Çocukta beyin gelişimi ve erken müdahale. Hacettepe University Faculty of Health Sciences Journal, Uluslararası Katılımlı 3. Çocuk Gelişimi ve Eğitimi Kongre Kitabı.

Allen, J., Sun, Y., & Woods, J. A. (2015). Exercise and the regulation of inflammatory responses. *Progress in molecular biology and translational science*, 135, 337-354.

Alves, H., Chaddock, L., ... & Kramer, A. F. (2013). The influence of aerobic fitness on cerebral white matter integrity and cognitive function in older adults: results of a one-year exercise intervention. *Human brain mapping*, 34(11), 2972-2985.

American Council on Exercise, (2013). *Human movement systems: nervous system*

Babiloni C, Del Percio C, Iacoboni M, Infarinato F, Lizio R, Marzano N, Crespi G, Dassù F, Pirritano M, Gallamini M, Eusebi F. (2008). Golf putt outcomes are predicted by sensorimotor cerebral EEG rhythms. *J Physiol*. 586(1):131-9. doi: 10.1113/jphysiol.2007.141630. Epub 2007 Oct 18. PMID: 17947315; PMCID: PMC2375559.

Anderson E & Shivakumar G (2013). Effects of exercise and physical activity on anxiety. *Front. Psychiatry* 4:27. doi: 10.3389/fpsy.2013.00027

Bezzola, L., Mérillat, S., Gaser, C. & Jäncke, L. (2011). Training-induced neural plasticity in golf. *NovicesJournal of Neuroscience*, 31 (35) 12444-12448; doi: 10.1523/JNEUROSCI.1996-11.2011

Broomfield, L. (2011). Fundamental movement skills provide the basis of physical literacy. <https://us.humankinetics.com/blogs/excerpt/fundamental-movement-skills-provide-the-basis-of-physical-literacy>

Burrell, T. (2017). New finding: different types of exercise affect different parts of your brain. *Conscious Life News*. ht-

[tps://consciouslifeneeds.com/new-finding-different-types-exercise-affect-different-parts-brain/11121031/#](https://consciouslifeneeds.com/new-finding-different-types-exercise-affect-different-parts-brain/11121031/#)

Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 100(2):126-31. PMID: 3920711; PMCID: PMC1424733.

Colcombe, S. J., & Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychological science*, 14(2), 125-130.

Collins, H., Booth, J.N., Duncan, A. et al. (2019). The effect of resistance training interventions on fundamental movement skills in youth: a meta-analysis. *Sports Med- Open* 5, 17. <https://doi.org/10.1186/s40798-019-0188-x>

Cona G, Cavazzana A, Paoli A, Marcolin G, Grainer A. & Bisiacchi PS (2015). It's a matter of mind! Cognitive functioning predicts the athletic performance in ultra-marathon runners. *PLoS ONE* 10(7): e0132943. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132943>

Cools W, Martelaer KD, Samaey C. & Andries C. (2009). Movement skill assessment of typically developing preschool children: a review of seven movement skill assessment tools. *J Sports Sci Med*. 2009 Jun 1;8(2):154-68. PMID: 24149522; PMCID: PMC3761481.

Cotman, C. W., & Berchtold, N. C. (2002). Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in neurosciences*, 25(6), 295-301.

Chaddock-Heyman L, Erickson KI, Kienzler C, Drollette ES, Raine LB, Kao S-C, Bensen J, Weissshappel R, Castelli DM, Hillman CH and Kramer AF (2018). Physical activity increases white matter microstructure in children. *Front. Neurosci*. 12:950. doi: 10.3389/fnins.2018.00950

Chandy A, Tsay J and Ivry R (2022). How do we learn skilled movements?

*Front. Young minds*. 10:676806. doi: 10.3389/frym.2022.676806

Dasso NA. (2019). How is exercise different from physical activity? A concept analysis. *Nurs Forum*. 54(1):45-52. doi: 10.1111/nuf.12296. Epub 2018 Oct 17. PMID: 30332516.

De Giorgio, A., Kuvačić, G., Milić, M., & Padulo, J. (2018). The brain and movement: How physical activity affects the brain. *Montenegrin Journal of Sports Science and Medicine*, 7(2), 63-68. doi: 10.26773/mjssm.180910

Di Liegro, Schiera, Proia, & Di Liegro. (2019). Physical activity and brain health. *Genes*, 10(9), 720. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/genes10090720>

Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., & Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(7), 3017-3022.

Fondell, E., Axelsson, F., Franck, J., Ploner, A., & Lövdén, M. (2018). Physical exercise intervention for older adults with subjective memory impairment: a randomized controlled trial. *Aging & mental health*, 22(11), 1495-1506.

Fukuo, M., Kamagata, K., Kuramochi, M. et al. (2020). Regional brain gray matter volume in world-class artistic gymnasts. *J Physiol Sci* 70, 43. <https://doi.org/10.1186/s12576-020-00767-w>

Ghildiyal R. (2015). Role of sports in the development of an individual and role of psychology in sports. *Mens Sana Monogr*. 13:165-170.

Giacosa C, Karpati FJ, Foster NE, Penhune VB, Hyde KL. (2016). Dance and music training have different effects on white matter diffusivity in sensorimotor pathways. *Neuroimage*. 15; 135:273-86. doi: 10.1016/j.neuroimage. PMID: 27114054.

Glatt, R., MS, CPT, NBC-HWC (2021). The impact of exercise on the brain. *Brain Health Trainer Course*. Ameri-

- can Council on Exercise. <https://www.acefitness.org/continuing-education/certified/july-2021/7892/the-impact-of-exercise-on-the-brain/>
- Gomes da Silva S. & Arida RM. (2015). Physical activity and brain development. *Expert Rev Neurother.* 2015;15(9):1041-51. doi: 10.1586/14737175.2015.1077115. PMID: 26289488.
- Hands, B. P. (2012). How fundamental are fundamental movement skills? *Active and Healthy Magazine*, 19 (1), 14-17.
- Hänggi, J., Langer, N., Lutz, K., Birrer, K., Mérillat, S. & Jäncke L (2015). Structural brain correlates associated with professional handball playing. *PLoS ONE* 10(4): e0124222. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124222>
- Hardy LL, et al. (2009). Fundamental movement skills among Australian preschool children. *J Sci Med Sport*, doi: Hillman, C. H., Erickson, K. I., & Kramer, A. F. (2008). Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), 58-65. doi: 10.1038/nrn2298
- Hötting K, Schickert N, Kaiser J, Röder B, Schmidt-Kassow M. (2016). The effects of acute physical exercise on memory, peripheral BDNF, and cortisol in young adults. *Neural Plast.* 2016; 2016:6860573.
- Hsu, D. C., Mormino, E. C., Schultz, A. P., Amariglio, R. E., Donovan, N. J., Rentz, D. M., ... & Johnson, K. A. (2018). Lower late-life body-mass index is associated with higher cortical amyloid burden in clinically normal elderly. *Journal of Alzheimer's Disease*, 62(4), 1709-1720.
- Huang, R., Lu, M., Song, Z. et al. (2015). Long-term intensive training induced brain structural changes in world class gymnasts. *Brain Struct Funct* 220, 625-644. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0677-5>
- Jacini WF, Cannonieri GC, Fernandes PT, Bonilha L, Cendes F, Li LM. (2009). Can exercise shape your brain? Cortical differences associated with judo practice. *J Sci Med Sport.* 12(6):688-90. doi: 10.1016/j.jsams.2008.11.004. Epub 2009 Jan 14. PMID: 19147406.
- Kang-chun et al. (2007). Published by the Physical Education Section Curriculum Development Institute Education and Manpower Bureau).
- Kinder KT, DiMercurio A and Buss AT (2022). What can movements teach us about brain function? *Front. Young minds* 10:697543. doi: 10.3389/frym.2022.697543
- Kurtoğlu E, Payas A, Düz S, Arık M, Uçar İ, Tokmak TT, Erbay MF, Acer N, Unur E. (2023). Analysis of changes in brain morphological structure of taekwondo athletes by diffusion tensor imaging. *J Chem Neuroanat.* 129:102250. doi: 10.1016/j.jchemneu.2023.102250. Epub ahead of print. PMID: 36791923.
- Lanza, I. R., Short, D. K., Short, K. R., Raghavakamal, S., Basu, R., Joyner, M. J., & McConnell, J. P. (2008). Endurance exercise as a countermeasure for aging. *Diabetes*, 57(11), 2933-2942. doi: 10.2337/db08-0349.
- Liu, Y., Liu, Y., Zhang, Y., Zhang, L., Du, X., Wei, W., ... & Zhang, Z. (2019). The relationship between inflammatory cytokines and the risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *International Journal of Neuroscience*, 129(7), 693-701.
- Luan, H., Kan, Z., Xu, Y., Lv, C., & Jiang, W. (2020). Exercise as a prescription for the aging brain: insights from molecular, cellular and behavioral studies. *Journal of Sport and Health Science*, 9(5), 413-428. doi: 10.1016/j.jshs.2020.02.008
- Maddock RJ, Casazza GA, Buonocore MH, Tanase C. (2011). Vigorous exercise increases brain lactate and Glx (glutamate+glutamine): a dynamic 1H-MRS study. *Neuroimage.* 57(4):1324-30. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.05.048. Epub 2011 May 27. PMID: 21640838.
- Mattson, M. P., & Arumugam, T. V. (2018). Hallmarks of brain aging: Adaptive and pathological modification by metabolic states. *Cell metabolism*, 27(6), 1176-1199. doi: 10.1016/j.cmet.2018.05.011
- Nakata, H., Yoshie, M., Miura, A. & Kudo, K. (2010). Characteristics of the athletes' brain: Evidence from neurophysiology and neuroimaging. *Brain Research Reviews*. Volume 62, Issue 2, March 2010, Pages 197-211 <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.11.006>
- Ogawa, T. & Kanosue, K. (2015). Training locomotor function: from a perspective of the underlying neural mechanisms. In: Kanosue, K., Nagami, T., Tsuchiya, J. (eds) *Sports Performance*. Springer, Tokyo. [https://doi.org/10.1007/978-4-431-55315-1\\_5](https://doi.org/10.1007/978-4-431-55315-1_5)
- O'Hagan AD, Behan S, Peers C, Belton S, O'Connor N, Issartel J. (2022). Do our movement skills impact our cognitive skills? Exploring the relationship between cognitive function and fundamental movement skills in primary school children. *J Sci Med Sport.* 25(11):871-877. doi: 10.1016/j.jsams.2022.08.001. Epub 2022 Aug 4. PMID: 36064502.
- Ortega, E. (2016). The "bioregulatory effect of exercise" on the innate/inflammatory responses. *Journal of physiology and biochemistry*, 72, 361-369.
- Palucci Vieira, L.H., Carling, C., da Silva, J.P. et al. (2022). Modelling the relationships between EEG signals, movement kinematics and outcome in soccer kicking. *Cogn Neurodyn* 16, 1303-1321. <https://doi.org/10.1007/s11571-022-09786-2>
- Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2012). Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(8), 457-465.
- Rad, A. (2021). Types of movements in the human body. <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/types-of-movements-in-the-human-body>
- Ruscheweyh R, Willemer C, Krüger K, et al. (2011). Physical activity and memory functions: an interventional study. *Neurobiol Aging.* 32(7):1304-1319.
- Sancassiani F, Machado S, Preti A. (2018). Physical Activity, Exercise and Sport Programs as Effective Therapeutic Tools in Psychosocial Rehabilitation. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 14:6-10. doi: 10.2174/1745017901814010006. PMID: 29515643; PMCID: PMC5827297.
- Schaeffer DJ, Krafft CE, Schwarz NF, Chi L, Rodrigue AL, Pierce JE, Allison JD, Yanasak NE, Liu T, Davis CL, McDowell JE. (2014). An 8-month exercise intervention alters fronto-temporal white matter integrity in overweight children. *Psychophysiology.* 51(8):728-33. doi: 10.1111/psyp.12227. Epub 2014 May 5. PMID: 24797659; PMCID: PMC4107135.
- Schlaffke, L. Lissek, S. Lenz, M. Brüne, M. Juckel, G. Hinrichs, T. Platen, P. Tegenthoff, M & Schmidt-Wilcke, T. (2014). Sports and brain morphology – A voxel-based morphometry study with endurance athletes and martial artists. *Neuroscience*. Volume 259, 14 February 2014, Pages 35-42 <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.11.046>
- Simpson, R. J., Kunz, H., Agha, N., Graff, R., & Kavanagh, K. (2015). Exercise and the regulation of immune functions. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 135, 355-380. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.07.007
- Sofi, F., Valecchi, D., Bacci, D., Abbate, R., Gensini, G. F., Casini, A., & Macchi, C. (2011). Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Journal of Internal Medicine*, 269(1), 107-117. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02281.x
- Starosta, W. (2001). *Science of Human Movements – Meaning, Name, Directions of Development*. Journal of Human Kinetics Volume 6. Starosta, W. (2001). *Science of Human Movements – Meaning, Name, Directions of Development*. Journal of Human Kinetics Volume 6.
- Suzuki T, Shimada H, Makizako H, et al. (2012). Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older

- adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *BMC Neurol.* 12:128.
- Tharawadeepimuk, K., Wongsawat, Y. (2021). Quantitative EEG in sports: performance level estimation of professional female soccer players. *Health Inf Sci Syst* 9, 14. <https://doi.org/10.1007/s13755-021-00144-w>
- Tiedemann, C. (2021). "Sport" - a suggested definition. <http://sport-geschichte.de/tiedemann/documents/sportdefinitionEnglish.html>
- Toh, Z.H., Gu, Q.L., Seah, T.A.C., Wong, W.H., McNab, J.A., Chuang, K., Hong, X., Tang, P.H. (2018). Increased white matter connectivity seen in young judo athletes with MRI. *Clinical Radiology*. Volume 73, Issue 10, October 2018, Pages 911.e17-911.e21 <https://doi.org/10.1016/j.crad.2018.06.003>
- U.S. Department of Health and Human Services. *Physical Activity Guidelines for Americans*, 2nd edition. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2018.
- Vickers, J. N. & Williams, A. M. (2017). *The Role of Mental Processes in Elite Sports Performance*. Oxford Research Encyclopedia of Psychology Oxford University Press 2023. <https://doi.org/10.1093/acrefore/9780190236557.013.161>
- Voss, M. W., Prakash, R. S., Erickson, K. I., Basak, C., Chaddock, L., Kim, J. S., ... & Kramer, A. F. (2010). Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2, 32.
- Western Sydney Local Health District (WSLHD) (2023). Fundamental movement skills. <https://www.wslhd.health.nsw.gov.au/Healthy-Children/Our-Programs/Munch-Move/Fundamental-Movement-Skills>.
- WHO (2022). Physical activity. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
- Wrann, C. D., & Rauh, S. P. (2016). The effects of exercise-induced hormones on mitochondrial signaling and metabolism. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 41(11), 1117-1123. doi: 10.1139/apnm-2016-0303
- Yeom, H.G., Kim, J.S. & Chung, C.K. (2020). Brain mechanisms in motor control during reaching movements: Transition of functional connectivity according to movement states. *Sci Rep* 10, 567. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57489-7>
- Zhang, J., Liu, Q., Chen, Q., Liu, J., & Yang, M. (2019). Mitochondrial biogenesis and neural differentiation of human iPSCs are improved by physiological oxygen tension through a reduction in reactive oxygen species. *Stem Cell Research & Therapy*, 10(1), 1-13. doi: 10.1186/s13287-019-1173-3

# BÖLÜM 34

## BEYİN GELİŞİMİNDE ESTETİK VE SANAT



Handan BÜLBÜL<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Sanat, insanlığın en eski ve en karmaşık edimlerinden biridir. Paleolitik döneme kadar uzanan sanat serüveni, insanların dünya algılarının somut göstergeleri olarak karşımıza çıkmaktadır. İnsana özgü bir yaratıcılıkla gerçekleştirilen sanat yapma eyleminin temelinde yatan itkinin gerekçeleri öteden beri tartışılmalı bir konu olmuş, felsefeden psikolojiye, sosyolojiden antropolojiye kadar çeşitli disiplinlerle açıklanmaya çalışılmıştır. İnsanlığın bilinen ilk sanatsal üretimleri, günümüzden yaklaşık 40 ila 20 bin yıl öncelerine tarihlendirilmektedir. İlkel atalarımızı sanat yapmaya yönelten güdünün ne olduğu bugün hala tam olarak anlaşılmamış olsa da sanat tarihi, tüm uygarlıklar boyunca insanın sanat yapma eyleminden vazgeçmediğini bize göstermektedir.

Gombrich (1992), mağara duvarlarına renkli top raklarla bizon resimleri çizen insanları yeryüzündeki ilk sanatçılar olarak nitelendirirken Fischer (1995), sanatın insanın doğadaki bazı nesnelere işaretleyip onu diğer insanların kullanabileceği yararlı bir alete dönüştürmesiyle başladığını ifade etmektedir. İlk aleti yaparak önemli bir adım atan insan giderek elinin becerisini artırmış, daha hünerli olmuştur. Kazanılan bu biçim verme ustalığı kuşaktan kuşağa geçmiş ve her kuşakta daha da artmıştır. İnsan eli giderek yalnızca çalışma organı olmanın ötesine geçerek sanat işleri

üreten bir alete dönüşüp sanat eseri denebilecek eserleri yaratmaya başlamıştır (Mülayim, 1994). Ancak burada bahsedilen el becerisi, sadece elin hüneri değil, biliş gücüyle eşgüdümlü olarak gelişen bir beceridir. Nitekim Ağluç'un (2013) araştırmalara dayandırarak aktardığına göre, ilkel insan alet yapmakla düşünce sahibi olmaya da başlamıştır. Böylelikle insanlık tarihi boyunca düşünce gücü, düş gücü ve el becerisi birbirini besleyerek gelişmiş ve insanlığın sanat eserleri denen ürünlerinin ortaya çıkmasını sağlamıştır.

Sanat, içinde öznel değerleri barındırdığından genel bir tanımla ifade edilememekle birlikte düşüncelerin, duyguların veya olayların deneyimlerden yararlanılarak beceri ve düş gücü kullanılarak ifade edilmesine ve başkalarına iletilmesine yönelik yaratıcı insan etkinliği olarak tanımlanır (Tezcan, 2011). Önemli bir iletişim aracı olan sanat, insan ile doğadaki gerçekler arasındaki estetik ilişkinin dışavurumudur (Artut, 2007). Her çağdaki değişim ve gelişim doğrultusundaki gereksinimler, sanata yüklenen rolleri değiştirmiş, sanat bazen dinin ifade aracı olurken bazen bir süs objesi, bazen kalıcılığı sağlayan bir dil, düşünce ve iletişim aracı olarak işlev görmüş (Etike, 2001), ancak insanın neden sanat yaptığı sorusu tam olarak yanıt bulamamıştır.

<sup>1</sup> Doç.Dr., Giresun Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Güzel Sanatlar Eğitimi Bölümü, Resim-İş Eğitimi AD., handan.bulbul@giresun.edu.tr  
ORCID: 0000-0002-9668-3752

Çocuklar ve gençler sanatçılarla aynı yaratıcı süreci yaşar. Bu süreçte; bilgi, araştırma, tasarım, uygulama ve ürün yer alır. Her yaratıcı eylemde düşünsel, duygusal, sezgisel boyutlarda görsel, kuramsal, teknik bilgi temeldir (Kırıçoğlu, 2014). Göz, gerekli algısal bilgiyi alır ve bu algıyı teknik yeterlilik yoluyla bir çizime dönüştürür (Atkinson, 2002). Yapılan araştırmalar ise tüm bu karmaşık süreçlerde beynin pek çok bölgesinin aktive olduğunu bildirmektedir.

Sanat var olmayana yönelik yaratıcılığın ve hayal gücünün ifadesidir (Tanrıdağ, 2022). Gelişim kuramcısı Bruner, üç yaşından itibaren çocuğun hayal gücünü gittikçe daha fazla kullandığını ifade etmektedir.

Hayal gücünün etkin kullanımı, aktif ve sınırsız yaratıcılıkla birleştiğinde çocuğun kendini ifade edebilmek amacıyla kullandığı doğal bir yaşantıya dönüşür (Canel, 2011). Sanatsal etkinlikler ise bu yaşantının oluşmasında en elverişli alanlardan biridir. Karalamalarla sanat yolcuğuna başlayan çocuk, küçük yaşlarda yaratıcı sanat etkinlikleriyle iç içe olursa kendini ifade etmek için sanatı kullanmaya devam edecektir (Stiker, 2005). İlerleyen yaşantısında ise sanat ürünlerinin yapısını oluşturan; renk, biçim, doku, oran gibi unsurlara anlamlı ve amaçlı bir biçimde yoğunlaşarak (Artut, 2007) sanatın beyin aktivasyonları üzerinde yarattığı olumlu etkileri deneyimleyebilecektir.

## KAYNAKLAR

- Ağluç, L. (2013). Sanat yaratıcılık bağlamında insan ve yaratma güdüsü. *Akdeniz İnsani Bilimler Dergisi*, 3(1), 1-14.
- Arnheim, R. (2012). *Görsel düşünme* (3. Baskı). (R. Ögdül, Çev.). Metis Yayınevi. (Orijinal eserin Baskı tarihi 1969).
- Artut, K. (2007). *Sanat eğitimi kuramları ve yöntemleri* (5. Baskı). Anı Yayıncılık.
- Atkinson, D. (2002). Art in education, identity and practice. New York, Boston, Dordrecht, London, Moscow: Kluwer Academic Publishers.
- Boccia, M., Barbetti, S., Piccardi, L., Guariglia, C., Ferlazzo, F., Giannini, A. M., & Zaidel, D. W. (2016). Where does brain neural activation in aesthetic responses to visual art occur? Meta-analytic evidence from neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 60, 65-71.
- Bolwerk, A., Mack-Andrick, J., Lang, F. R., Dörfler, A., & Maihöfner, C. (2014). How art changes your brain: Differential effects of visual art production and cognitive art evaluation on functional brain connectivity. *PLoS one*, 9(7), e101035.
- Boydak, A. (2004). *Beyin yarım kürelerinin gizemi yaşamaya ve öğrenmeye sundukları* (1. Baskı). Beyaz Yayınları
- Cattaneo, Z., Lega, C., Gardelli, C., Mera- bet, L. B., Cela-Conde, C. J., & Nadal, M. (2014). The role of prefrontal and parietal cortices in esthetic appreciation of representational and abstract art: a TMS study. *Neuroimage*, 99, 443-450.
- Caine, R.N. ve Caine, G. (2002). *Beyin temelli öğrenme*, (G. Ülgen, O. Turgut, H. Ergen, O.Y. Uğur Çev.). (1. Baskı). Nobel Yayın Dağıtım.
- Canel, A. N. (2011). Çocuklar neden resim çizer. *Sanat ve İnsan Dergisi*, 3, 1-6.
- Çiftçi, T. (2017). Nöroestetik perspektifinden görsel sanatlara bakış. *The Journal of Social Sciences*, 14(14), 1-14.
- Duman, B. (2007). *Neden beyin temelli öğrenme?* (1. Baskı). Pagema Yayıncılık.
- Fischer, E. (1995). *Sanatın gerekliliği*. (C. Çapan, Çev.). Payel Yayınevi.
- Etike, S. (2001). *Cumhuriyet dönemi sanat eğitimi* (1. Baskı). Güldikeni Yayınları.
- Gombrich, E.H. (1992). *Sanatın öyküsü* (4. Baskı) (B. Cömert, Çev.). Remzi Kitabevi.
- Güner, E. ve Kantarcıoğlu, S. (2022). Nöroestetik teorisi bağlamında Adnan Çoker resimlerinde bilişsel uyarılar. *Ankara Üniversitesi Güzel Sanatlar Fakültesi Dergisi*, 4(1), 196-211.
- Herrmann, N. (2003). *İş yaşamında bütünsel beyin* (M. Öner, Çev.). Hayat Yayınları.
- Kırıçoğlu, O. T. (2014). *Sanat bir serüven, bilgi, düşünme, düşünme, tasarım, uygulama, yapıt* (1.Baskı). Pegem Yayıncılık.
- Mülayim, S. (1994). *Sanata giriş* (2. Baskı). Bilim Teknik Yayınevi.
- Özsoy, V. (2003). *Görsel sanatlar eğitimi* (1. Baskı). Gündüz Eğitim ve Yayıncılık.
- San, İ. (2004). *Sanat ve eğitim yaratıcılık temel sanat kuramları sanat eleştirisi yaklaşımları* (3. Baskı). Ütopya Yayınevi.
- Siler, T. (2015). Neuroart: picturing the neuroscience of intentional actions in art and science. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 410.
- Spee, B., Ishizu, T., Leder, H., Mikuni, J., Kawabata, H., & Pelowski, M. (2018). Neuropsychopharmacological aesthetics: A theoretical consideration of pharmacological approaches to causative brain study in aesthetics and art. *Progress in brain research*, 237, 343-372.
- Stiker, S. (2005). *Çocuklarda sanat eğitimi* (1. Baskı). (A. Akın, Çev.) Epsilon Yayıncılık.
- Tanrıdağ, O. (2022). *Beyinde estetik ve sanat hareleri - nöroestetik ve nöro-sanata giriş*. Üsküdar Üniversitesi Yayınları-59.
- Tezcan, M. (2011). *Sanat sosyolojisi giriş* (1. Baskı). Anı Yayıncılık.
- Turani, A. (1993). *Sanat terimleri sözlüğü* (5. Baskı). Remzi Kitabevi.
- Zaidel, D. W. (2010). Art and brain: insights from neuropsychology, biology and evolution. *Journal of Anatomy*, 216(2), 177-183.

## BÖLÜM 35

# ANKSİYETE VE DUYGUDURUM BOZUKLUKLARINDA BEYİN YAPISI VE GELİŞİMİ



Tuğba ACEHAN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Anksiyete ve duygudurum bozuklukları çocuk ve ergenlerde sık görülen psikiyatrik hastalıklardır. Anksiyete bozuklukları yaygın anksiyete bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu, panik bozukluk gibi alt gruplara ayrılmaktadır. Duygudurum bozuklukları dediğimizde ise aklımıza ilk olarak depresyon ve bipolar bozukluk gelmektedir. Bu iki hastalık duygudurum bozuklukları arasında en sık görülenlerdir. Bu hastalıkların önlenmesi, tanısı ve tedavisi uzun vadeli olumsuz sonuçlar oluşturması nedeniyle önem arz etmektedir.

Çocukluk döneminde başlayan bu hastalıkların etiyojisi net olarak bilinmemekle birlikte biyolojik, psikolojik ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Genetik, mizaç gibi doğuştan getirdiğimiz bazı özelliklerin bu hastalıklar için yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir. Çocukluk dönemi boyunca maruz kaldığımız aile ortamımız, yaşam olaylarımız gibi çevresel faktörlerinde etkisiyle beyin yapısı ve gelişiminde bazı değişimler meydana gelmektedir. Bu değişimleri anlamak hastalıkların nasıl geliştiği konusunu anlamamıza yardımcı olacaktır.

Anksiyete ve duygudurum bozukluklarında beyin yapısı ve gelişimi ile ilgili araştırmalar geçmişten günümüze giderek artmaktadır. Biz de kitabın bu bölümünde anksiyete ve duygudurum bozukluklarında

beyin yapısı ve gelişimi ile ilgili yapılan çalışmalardan bugüne kadar elde edilmiş bilgileri gözden geçireceğiz.

### ANKSİYETE BOZUKLUKLARI

Kaygılar ve korkular, çocuk gelişiminin doğal ve uyumsal bir parçasıdır ve iyi başa çıkma ve hayatta kalma için önemlidir. Tehlikenin fark edilmesini ve kişinin tehlikeden kaçınmasını sağlar (Anita Thapar, 2016). Korku genellikle algılanan ve iyi tanımlanmış bir tehdide verilen hızlı bir tepkidir. Kaygı ise daha kalıcıdır, doğrudan belirli dış ipuçlarına veya koşullara daha az bağlıdır (Charles Zorumski, 2011). Bu bölümde özgül fobiler, ayrılık anksiyetesi bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluk ve agarofobi tanılarından oluşan anksiyete bozukluklarında beyin yapısı ve gelişimi gözden geçirilecektir.

### Epidemiyoloji

Anksiyete bozuklukları, çocukluk çağında başlayan en yaygın psikiyatrik bozukluklardır. Farklı çalışmalarda 6-12 aylık yaygınlığı %1,8 -23,5 arasında değişmektedir (Anita Thapar, 2016). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan geniş çaplı iki farklı çalışmada, anksiyete bozukluklarının 12 aylık yaygınlığı

<sup>1</sup> Uzm.Dr., T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sinirbilim Anabilim Dalı Sinir Bilim Doktora Programı, tugbaacehan@gmail.com, ORCID iD : 0009-0002-1824-4014

metaanalizin dahil edildiği bir review çalışmasında, prefrontal alanların hipoaktif olduğu ve hiperaktif limbik yapıları etkili bir şekilde modüle etmediği gösterilmiştir (Goldstein et al., 2017). Ek olarak, birden fazla çalışmadaki sonuçlar, dikkat, duygu ve ödülün işlenmesinde rol oynayan prefrontal-limbik fonksiyonel bağlantının anormal olduğunu ileri sürmüştür. Sonraki çalışmalar da prefrontal aktivite ve prefrontal-subkortikal bağlantıların değiştiğini göstermektedir (Bertocci et al., 2014; Hafeman et al., 2017).

Bipolar bozukluğu olan gençlerde ve erişkinlerde fonksiyonel görüntüleme, her iki grubun da bazı beyin yapılarının aktivasyonunda benzer eksiklikler ve bazı beyin alanlarında ise farklılıklar sergilediğini düşündürmektedir (Kim et al., 2012). Örnek olarak motor inhibisyon görevi kullanılarak yapılan bir çalışmada, hem gençlerde (n=16) hem de yetişkinlerde (n=23) benzer şekilde görev sırasında nucleus akkumbens'te hipoaktivasyon ortaya çıkarken; aksine gençlerde ön singulat korteksin hipoaktivasyonu ve yetişkinlerde ise hiperaktivasyonu gözlenmiştir (Wethers et al., 2012). Ek olarak, duygusal yüz tanımaya yanıt olarak amigdaladaki aktivasyon, bipolar bozukluğu olan gençlerde bipolar bozukluğu olan erişkinlerden daha fazla olabilir (Wegbreit et al., 2014). Bipolar bozukluğu olmayan, ancak bipolar bozukluğu olan bir ebeveyne sahip olmaları nedeniyle bu bozukluğu geliştirme riski yüksek olan gençlerde de fonksiyonel beyin anormallikleri tanımlanmıştır (Acuff et al., 2018; Hafeman et al., 2019).

### Beyin Kimyası

Proton MR spektroskopisi çalışmaları, kontrollerle karşılaştırıldığında bipolar bozukluğu olan gençlerin

prefrontal beyin bölgelerinde glutamat anormalliklerini bildirmiştir (Goldstein et al., 2017). Ek olarak, pediatrik bipolar bozukluğu olan hastalarda, mitokondriyal veya hücre enerji metabolizması işlev bozukluğunun belirteçleri olarak görülen anormal seviyelerde metabolitler (örn. artmış miyo-inositol ve azalmış N-asetil-aspartat seviyeleri) olduğu gösterilmiştir. Ancak, sonuçlar tutarsızdır.

Sonuç olarak, yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları, biliş (örn. prefrontal korteks) ve duygusal işlevsellik (örn. amigdala) ile ilgili birkaç beyin bölgesi ve ağının bipolar bozuklukla ilişkili olduğunu bulmuştur. Ancak, bu bulgular tutarlı bir şekilde tekrarlanmamıştır ve henüz klinik olarak uygulanabilir düzeyde değildir.

## SONUÇ

Anksiyete bozukluğu, depresyon ve bipolar bozuklukta ortak olarak duyguların işlenmesi ve duygu işlemesi üzerinde bilişsel kontrol ile ilgili bölge ve yollarda farklılıklar gözlenmektedir. Genel olarak en çok gösterilen bulgu amigdala hacminin azalması, gri madde hacminde azalma ve prefrontal-limbik sistem arasındaki bağlantılarda azalmadır. Ergenlik döneminde meydana gelen yoğun budanma süreci, duygu düzenleme ilgili bozukluklar açısından bu yaş grubunu daha hassas hale getirmektedir. Teknolojinin gelişmesi ile hastalıklarda beyinde meydana gelen değişimler konusundaki bilgimiz günden güne artmaktadır. Ancak bu bilgileri hastalıkların önlenmesi, tanısı ve tedavisinde kullanabilmemiz için uzunlamasına yapılan geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

Aan het Rot, M., Mathew, S. J., & Charney, D. S. (2009). Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ*, 180(3), 305-313. <https://doi.org/10.1503/cmaj.080697>

Achenbach, T. M., Howell, C. T., McConaughy, S. H., & Stanger, C. (1995). Six-year predictors of problems in a national sample of children and youth: I. Cross-informant syndromes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34(3), 336-347. <https://doi.org/10.1097/00004583-199503000-00020>

Acuff, H. E., Versace, A., Bertocci, M. A., Ladouceur, C. D., Hanford, L. C., Manelis, A., Monk, K., Bonar, L., McCaffrey, A., Goldstein, B. I., Goldstein, T. R., Sakolsky, D., Axelson, D., Birmaher, B., Phillips, M. L., & Longitudinal Assessment of Manic Symptoms, C. (2018). Association of Neuroimaging Measures of Emotion Processing and Regulation Neural Circuitries With Symptoms of Bipolar Disorder in Offspring at Risk for Bipolar Disorder. *JAMA Psychiatry*, 75(12), 1241-1251. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.2318>

Aghajani, M., Veer, I. M., van Lang, N. D., Meens, P. H., van den Bulk, B. G., Rombouts, S. A., Vermeiren, R. R., & van der Wee, N. J. (2014). Altered white-matter architecture in treatment-naïve adolescents with clinical depression. *Psychol Med*, 44(11), 2287-2298. <https://doi.org/10.1017/S0033291713003000>

Angelucci, F., Brene, S., & Mathe, A. A. (2005). BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Mol Psychiatry*, 10(4), 345-352. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001637>

- Anita Thapar, D. S. P., James F. Leckman, Stephen Scott, Margaret J. Snowling, Eric Taylor. (2016). Part IV: Clinical syndromes: neurodevelopmental, emotional, behavioral, somatic/body-brain. In D. S. P. Anita Thapar, James F. Leckman, Stephen Scott, Margaret J. Snowling, Eric Taylor (Ed.), *Rutter's Child and Adolescent Psychiatry* (Sixth Edition ed., pp. 822-840). Wiley.
- Asarnow, J. R., Jaycox, L. H., Duan, N., LaBorde, A. P., Rea, M. M., Tang, L., Anderson, M., Murray, P., Landon, C., Tang, B., Huizar, D. P., & Wells, K. B. (2005). Depression and role impairment among adolescents in primary care clinics. *J Adolesc Health, 37*(6), 477-483. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2004.11.123>
- Ashworth, E., Brooks, S. J., & Schioth, H. B. (2021). Neural activation of anxiety and depression in children and young people: A systematic meta-analysis of fMRI studies. *Psychiatry Res Neuroimaging, 311*, 111272. <https://doi.org/10.1016/j.pscychres.2021.111272>
- Avenevoli, S., Swendsen, J., He, J. P., Burstein, M., & Merikangas, K. R. (2015). Major depression in the national comorbidity survey-adolescent supplement: prevalence, correlates, and treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 54*(1), 37-44 e32. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.10.010>
- Belden, A. C., Barch, D. M., Oakberg, T. J., April, L. M., Harms, M. P., Botteron, K. N., & Luby, J. L. (2015). Anterior insula volume and guilt: neurobehavioral markers of recurrence after early childhood major depressive disorder. *JAMA Psychiatry, 72*(1), 40-48. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1604>
- Belmaker, R. H., & Agam, G. (2008). Major depressive disorder. *N Engl J Med, 358*(1), 55-68. <https://doi.org/10.1056/NEJMra073096>
- Bertocci, M. A., Bebko, G., Olino, T., Fournier, J., Hinze, A. K., Bonar, L., Almeida, J. R., Perlman, S. B., Versace, A., Travis, M., Gill, M. K., Demeter, C., Diwadkar, V. A., White, R., Schirda, C., Sunshine, J. L., Arnold, L. E., Holland, S. K., Kowatch, R. A., Birmaher, B., Axelson, D., Youngstrom, E. A., Findling, R. L., Horwitz, S. M., Fristad, M. A., & Phillips, M. L. (2014). Behavioral and emotional dysregulation trajectories marked by prefrontal-amygdala function in symptomatic youth. *Psychol Med, 44*(12), 2603-2615. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000087>
- Bertocci, M. A., Hanford, L., Manelis, A., Iyengar, S., Youngstrom, E. A., Gill, M. K., Monk, K., Versace, A., Bonar, L., Bebko, G., Ladouceur, C. D., Perlman, S. B., Diler, R., Horwitz, S. M., Arnold, L. E., Hafeman, D., Travis, M. J., Kowatch, R., Holland, S. K., Fristad, M. A., Findling, R. L., Birmaher, B., & Phillips, M. L. (2019). Clinical, cortical thickness and neural activity predictors of future affective lability in youth at risk for bipolar disorder: initial discovery and independent sample replication. *Mol Psychiatry, 24*(12), 1856-1867. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0273-4>
- Birmaher B, A. D., Pavaluri M. (2007). *Bipolar Disorder. In: Lewis' Child and Adolescent Psychiatry: A comprehensive textbook* (4th edition ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Birmaher B, G. T., Axelson DA, Pavuluri M. . (2018). *Bipolar spectrum disorders. In: Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook* (Fifth Edition ed.). Wolters Kluwer
- Booij, L., van der Does, A. J., Haffmans, P. M., Spinhoven, P., & McNally, R. J. (2005). Acute tryptophan depletion as a model of depressive relapse: behavioural specificity and ethical considerations. *Br J Psychiatry, 187*, 148-154. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.2.148>
- Burwell, R. D., Witter, M. P., & Amaral, D. G. (1995). Perirhinal and postrhinal cortices of the rat: a review of the neuroanatomical literature and comparison with findings from the monkey brain. *Hippocampus, 5*(5), 390-408. <https://doi.org/10.1002/hipo.450050503>
- Castren, E. (2013). Neuronal network plasticity and recovery from depression. *JAMA Psychiatry, 70*(9), 983-989. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1>
- Cermakova, P., Chlapecka, A., Andryskova, L., Brazdil, M., & Mareckova, K. (2022). Socioeconomic and cognitive roots of trait anxiety in young adults. *Soc Cogn Affect Neurosci, 17*(8), 703-711. <https://doi.org/10.1093/scan/nsab135>
- Charles Zorumski, E. R. (2011). *Psychiatry and Clinical Neuroscience*. Oxford University Press.
- Charney, D. S., & Deutch, A. (1996). A functional neuroanatomy of anxiety and fear: implications for the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. *Crit Rev Neurobiol, 10*(3-4), 419-446. <https://doi.org/10.1615/critrevneurobiol.v10.i3-4.70>
- Chen, M. C., Hamilton, J. P., & Gotlib, I. H. (2010). Decreased hippocampal volume in healthy girls at risk of depression. *Arch Gen Psychiatry, 67*(3), 270-276. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.202>
- Corr, R., Glier, S., Bizzell, J., Pelletier-Baldelli, A., Campbell, A., Killian-Farrell, C., & Belger, A. (2022). Stress-related hippocampus activation mediates the association between polyvictimization and trait anxiety in adolescents. *Soc Cogn Affect Neurosci, 17*(8), 767-776. <https://doi.org/10.1093/scan/nsab129>
- Corr, R., Pelletier-Baldelli, A., Glier, S., Bizzell, J., Campbell, A., & Belger, A. (2021). Neural mechanisms of acute stress and trait anxiety in adolescents. *Neuroimage Clin, 29*, 102543. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102543>
- Cotter, D., Mackay, D., Chana, G., Beasley, C., Landau, S., & Everall, I. P. (2002). Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. *Cereb Cortex, 12*(4), 386-394. <https://doi.org/10.1093/cercor/12.4.386>
- Cotter, D., Mackay, D., Landau, S., Kerwin, R., & Everall, I. (2001). Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry, 58*(6), 545-553. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.6.545>
- Cullen, K. R., Westlund, M. K., Klimes-Dougan, B., Mueller, B. A., Hourii, A., Eberly, L. E., & Lim, K. O. (2014). Abnormal amygdala resting-state functional connectivity in adolescent depression. *JAMA Psychiatry, 71*(10), 1138-1147. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1087>
- Dalsgaard, S., Thorsteinsson, E., Trabjerg, B. B., Schullehner, J., Plana-Ripoll, O., Brikell, I., Wimberley, T., Thygesen, M., Madsen, K. B., Timmerman, A., Schendel, D., McGrath, J. J., Mortensen, P. B., & Pedersen, C. B. (2020). Incidence Rates and Cumulative Incidences of the Full Spectrum of Diagnosed Mental Disorders in Childhood and Adolescence. *JAMA Psychiatry, 77*(2), 155-164. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3523>
- Delgado, P. L., Miller, H. L., Salomon, R. M., Licinio, J., Heninger, G. R., Gelenberg, A. J., & Charney, D. S. (1993). Monoamines and the mechanism of antidepressant action: effects of catecholamine depletion on mood of patients treated with antidepressants. *Psychopharmacol Bull, 29*(3), 389-396. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8121966>
- Delgado, P. L., Miller, H. L., Salomon, R. M., Licinio, J., Krystal, J. H., Moreno, F. A., Heninger, G. R., & Charney, D. S. (1999). Tryptophan-depletion challenge in depressed patients treated with desipramine or fluoxetine: implications for the role of serotonin in the mechanism of antidepressant action. *Biol Psychiatry, 46*(2), 212-220. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00014-1](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00014-1)



- Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. (2022). (5th Edition, text revision ed.). American Psychiatric Association.
- Douglas, J., & Scott, J. (2014). A systematic review of gender-specific rates of unipolar and bipolar disorders in community studies of pre-pubertal children. *Bipolar Disord*, *16*(1), 5-15. <https://doi.org/10.1111/bdi.12155>
- Drysdale, A. T., Grosenick, L., Downar, J., Dunlop, K., Mansouri, F., Meng, Y., Fetcho, R. N., Zebley, B., Oathes, D. J., Etkin, A., Schatzberg, A. F., Sudheimer, K., Keller, J., Mayberg, H. S., Gunning, F. M., Alexopoulos, G. S., Fox, M. D., Pascual-Leone, A., Voss, H. U., Casey, B. J., Dubin, M. J., & Liston, C. (2017). Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med*, *23*(1), 28-38. <https://doi.org/10.1038/nm.4246>
- Duman, R. S., Heninger, G. R., & Nestler, E. J. (1997). A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry*, *54*(7), 597-606. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.018301900015002>
- Dunlop, B. W., & Nemeroff, C. B. (2007). The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*, *64*(3), 327-337. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.3.327>
- Dunlop, B. W., Rajendra, J. K., Craighead, W. E., Kelley, M. E., McGrath, C. L., Choi, K. S., Kinkadee, B., Nemeroff, C. B., & Mayberg, H. S. (2017). Functional Connectivity of the Subcallosal Cingulate Cortex And Differential Outcomes to Treatment With Cognitive-Behavioral Therapy or Antidepressant Medication for Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry*, *174*(6), 533-545. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050518>
- Edmund S. Higgins, M. S. G. (2019). *The neuroscience of clinical psychiatry: the pathophysiology of behavior and mental illness* (Third Edition ed.). Wolters Kluwer.
- Feurer, C., Suor, J. H., Jimmy, J., Klumpp, H., Monk, C. S., Phan, K. L., & Burkhous, K. L. (2021). Differences in cortical thinning across development among individuals with and without anxiety disorders. *Depress Anxiety*, *38*(3), 372-381. <https://doi.org/10.1002/da.23096>
- Filippi, C. A., Subar, A. R., Sachs, J. F., Kircanski, K., Buzzell, G., Pagliaccio, D., Abend, R., Fox, N. A., Leibenluft, E., & Pine, D. S. (2020). Developmental pathways to social anxiety and irritability: The role of the ERN. *Dev Psychopathol*, *32*(3), 897-907. <https://doi.org/10.1017/S0954579419001329>
- Fischer, A. S., Camacho, M. C., Ho, T. C., Whitfield-Gabrieli, S., & Gotlib, I. H. (2018). Neural Markers of Resilience in Adolescent Females at Familial Risk for Major Depressive Disorder. *JAMA Psychiatry*, *75*(5), 493-502. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4516>
- Gao, W., Cui, D., Jiao, Q., Su, L., Yang, R., & Lu, G. (2021). Brain structural alterations in pediatric bipolar disorder patients with and without psychotic symptoms. *J Affect Disord*, *286*, 87-93. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.02.077>
- Gildengers, A. G., Chung, K. H., Huang, S. H., Begley, A., Aizenstein, H. J., & Tsai, S. Y. (2014). Neuroprogressive effects of lifetime illness duration in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, *16*(6), 617-623. <https://doi.org/10.1111/bdi.12204>
- Gillespie, C. F., & Nemeroff, C. B. (2005). Hypercortisolemia and depression. *Psychosom Med*, *67 Suppl 1*, S26-28. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000163456.22154.d2>
- Goldstein, B. I., Birmaher, B., Carlson, G. A., DelBello, M. P., Findling, R. L., Fristad, M., Kowatch, R. A., Miklowitz, D. J., Nery, F. G., Perez-Algorta, G., Van Meter, A., Zeni, C. P., Correll, C. U., Kim, H. W., Wozniak, J., Chang, K. D., Hillegers, M., & Youngstrom, E. A. (2017). The International Society for Bipolar Disorders Task Force report on pediatric bipolar disorder: Knowledge to date and directions for future research. *Bipolar Disord*, *19*(7), 524-543. <https://doi.org/10.1111/bdi.12556>
- Goodkind, M., Eickhoff, S. B., Oathes, D. J., Jiang, Y., Chang, A., Jones-Hagata, L. B., Ortega, B. N., Zaiiko, Y. V., Roach, E. L., Korgaonkar, M. S., Grieve, S. M., Galatzer-Levy, I., Fox, P. T., & Etkin, A. (2015). Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. *JAMA Psychiatry*, *72*(4), 305-315. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2206>
- Graeff, F. G. (2007). [Anxiety, panic and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis]. *Braz J Psychiatry*, *29 Suppl 1*, S3-6. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462007000500002> (Ansiedade, pânico e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal.)
- Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., & Vieta, E. (2016). Bipolar disorder. *Lancet*, *387*(10027), 1561-1572. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X)
- Hafeman, D., Bebko, G., Bertocci, M. A., Fournier, J. C., Chase, H. W., Bonar, L., Perlman, S. B., Travis, M., Gill, M. K., Diwadkar, V. A., Sunshine, J. L., Holland, S. K., Kowatch, R. A., Birmaher, B., Axelson, D., Horwitz, S. M., Arnold, L. E., Fristad, M. A., Frazier, T. W., Youngstrom, E. A., Findling, R. L., & Phillips, M. L. (2017). Amygdala-prefrontal cortical functional connectivity during implicit emotion processing differentiates youth with bipolar spectrum from youth with externalizing disorders. *J Affect Disord*, *208*, 94-100. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.064>
- Hafeman, D. M., Chase, H. W., Monk, K., Bonar, L., Hickey, M. B., McCaffrey, A., Graur, S., Manelis, A., Ladouceur, C. D., Merranko, J., Axelson, D. A., Goldstein, B. I., Goldstein, T. R., Birmaher, B., & Phillips, M. L. (2019). Intrinsic functional connectivity correlates of person-level risk for bipolar disorder in offspring of affected parents. *Neuropsychopharmacology*, *44*(3), 629-634. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0264-9>
- Hanson, J. L., Hariri, A. R., & Williamson, D. E. (2015). Blunted Ventral Striatum Development in Adolescence Reflects Emotional Neglect and Predicts Depressive Symptoms. *Biol Psychiatry*, *78*(9), 598-605. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.05.010>
- Haroon, E., Fleischer, C. C., Felger, J. C., Chen, X., Woolwine, B. J., Patel, T., Hu, X. P., & Miller, A. H. (2016). Conceptual convergence: increased inflammation is associated with increased basal ganglia glutamate in patients with major depression. *Mol Psychiatry*, *21*(10), 1351-1357. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.206>
- Hasler, G., van der Veen, J. W., Tuminis, T., Meyers, N., Shen, J., & Drevets, W. C. (2007). Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*, *64*(2), 193-200. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.2.193>
- Heim, C., & Nemeroff, C. B. (2001). The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry*, *49*(12), 1023-1039. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(01\)01157-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01157-x)
- Heldt, S. A., Stanek, L., Chhatwal, J. P., & Ressler, K. J. (2007). Hippocampus-specific deletion of BDNF in adult mice impairs spatial memory and extinction of aversive memories. *Mol Psychiatry*, *12*(7), 656-670. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001957>
- Hill, M. N., & Gorzalka, B. B. (2009). Impairments in endocannabinoid signaling and depressive illness. *JAMA*, *301*(11), 1165-1166. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.369>
- Jiang, J., Zhao, Y. J., Hu, X. Y., Du, M. Y., Chen, Z. Q., Wu, M., Li, K. M., Zhu, H. Y., Kumar, P., & Gong, Q. Y. (2017). Microstructural brain abnormalities in medication-free patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of

- diffusion tensor imaging. *J Psychiatry Neurosci*, 42(3), 150-163. <https://doi.org/10.1503/jpn.150341>
- Kafantaris, V., Spritzer, L., Doshi, V., Saito, E., & Szeszko, P. R. (2017). Changes in white matter microstructure predict lithium response in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 19(7), 587-594. <https://doi.org/10.1111/bdi.12544>
- Kaiser, R. H., Andrews-Hanna, J. R., Wager, T. D., & Pizzagalli, D. A. (2015). Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *JAMA Psychiatry*, 72(6), 603-611. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0071>
- Kim, P., Thomas, L. A., Rosen, B. H., Mosnicki, A. M., Brotman, M. A., Zarate, C. A., Jr., Blair, R. J., Pine, D. S., & Leibenluft, E. (2012). Differing amygdala responses to facial expressions in children and adults with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 169(6), 642-649. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11081245>
- Klüver, H., & Bucy, P. C. (1938). An analysis of certain effects of bilateral temporal lobectomy in the rhesus monkey, with special reference to "psychic blindness". *The Journal of Psychology*, 5(1), 33-54.
- Koolschijn, P. C., van Haren, N. E., Lensvelt-Mulders, G. J., Hulshoff Pol, H. E., & Kahn, R. S. (2009). Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp*, 30(11), 3719-3735. <https://doi.org/10.1002/hbm.20801>
- Koutsouleris, N., Davatzikos, C., Borgwardt, S., Gaser, C., Bottlender, R., Frodl, T., Falkai, P., Riecher-Rossler, A., Moller, H. J., Reiser, M., Pantelis, C., & Meisenzahl, E. (2014). Accelerated brain aging in schizophrenia and beyond: a neuroanatomical marker of psychiatric disorders. *Schizophr Bull*, 40(5), 1140-1153. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt142>
- Lampe, I. K., Hulshoff Pol, H. E., Janssen, J., Schnack, H. G., Kahn, R. S., & Heeren, T. J. (2003). Association of depression duration with reduction of global cerebral gray matter volume in female patients with recurrent major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 160(11), 2052-2054. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.11.2052>
- Lener, M. S., Niciu, M. J., Ballard, E. D., Park, M., Park, L. T., Nugent, A. C., & Zarate, C. A., Jr. (2017). Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid Systems in the Pathophysiology of Major Depression and Antidepressant Response to Ketamine. *Biol Psychiatry*, 81(10), 886-897. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.005>
- LeWinn, K. Z., Connolly, C. G., Wu, J., Drahos, M., Hoefft, F., Ho, T. C., Simmons, A. N., & Yang, T. T. (2014). White matter correlates of adolescent depression: structural evidence for frontolimbic disconnectivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 53(8), 899-909. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.04.021>
- Li, W., Chen, Z., Wu, M., Zhu, H., Gu, L., Zhao, Y., Kuang, W., Bi, F., Kemp, G. J., & Gong, Q. (2017). Characterization of brain blood flow and the amplitude of low-frequency fluctuations in major depressive disorder: A multimodal meta-analysis. *J Affect Disord*, 210, 303-311. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.12.032>
- Linke, J. O., Stavish, C., Adleman, N. E., Sarlls, J., Towbin, K. E., Leibenluft, E., & Brotman, M. A. (2020). White matter microstructure in youth with and at risk for bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 22(2), 163-173. <https://doi.org/10.1111/bdi.12885>
- Lu, L., Mills, J. A., Li, H., Schroeder, H. K., Mossman, S. A., Varney, S. T., Cecil, K. M., Huang, X., Gong, Q., Ramsey, L. B., DelBello, M. P., Sweeney, J. A., & Strawn, J. R. (2021). Acute Neurofunctional Effects of Escitalopram in Pediatric Anxiety: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 60(10), 1309-1318. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.11.023>
- Luby, J. L., Belden, A. C., Jackson, J. J., Lessov-Schlaggar, C. N., Harms, M. P., Tillman, R., Botteron, K., Whalen, D., & Barch, D. M. (2016). Early Childhood Depression and Alterations in the Trajectory of Gray Matter Maturation in Middle Childhood and Early Adolescence. *JAMA Psychiatry*, 73(1), 31-38. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2356>
- Lui, S., Zhou, X. J., Sweeney, J. A., & Gong, Q. (2016). Psychoradiology: The Frontier of Neuroimaging in Psychiatry. *Radiology*, 281(2), 357-372. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016152149>
- Maciag, D., Hughes, J., O'Dwyer, G., Pride, Y., Stockmeier, C. A., Sanacora, G., & Rajkowska, G. (2010). Reduced density of calbindin immunoreactive GABAergic neurons in the occipital cortex in major depression: relevance to neuroimaging studies. *Biol Psychiatry*, 67(5), 465-470. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.10.027>
- Maughan, B., Collishaw, S., & Stringaris, A. (2013). Depression in childhood and adolescence. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, 22(1), 35-40. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23390431>
- Merikangas, K. R., He, J. P., Burstein, M., Swanson, S. A., Avenevoli, S., Cui, L., Benjet, C., Georgiades, K., & Swendsen, J. (2010). Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication--Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 49(10), 980-989. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.05.017>
- Miller, C. H., Hamilton, J. P., Sacchet, M. D., & Gotlib, I. H. (2015). Meta-analysis of Functional Neuroimaging of Major Depressive Disorder in Youth. *JAMA Psychiatry*, 72(10), 1045-1053. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1376>
- Ming, Q., Zhong, X., Zhang, X., Pu, W., Dong, D., Jiang, Y., Gao, Y., Wang, X., Detre, J. A., Yao, S., & Rao, H. (2017). State-Independent and Dependent Neural Responses to Psychosocial Stress in Current and Remitted Depression. *Am J Psychiatry*, 174(10), 971-979. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16080974>
- Morgan, J. K., Olino, T. M., McMakin, D. L., Ryan, N. D., & Forbes, E. E. (2013). Neural response to reward as a predictor of increases in depressive symptoms in adolescence. *Neurobiol Dis*, 52, 66-74. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.03.039>
- Mwangi, B., Spiker, D., Zunta-Soares, G. B., & Soares, J. C. (2014). Prediction of pediatric bipolar disorder using neuroanatomical signatures of the amygdala. *Bipolar Disord*, 16(7), 713-721. <https://doi.org/10.1111/bdi.12222>
- Nemiroff, R. A., Davidson, M., Losonczy, M. E., Keefe, R. S., Breitter, J. C., Sorokin, J. E., Davis, K. L., Weinberger, D. R., Shelton, R. C., & Zee, R. F. The dexamethasone suppression test: an overview of its current status in psychiatry The APA Task Force on Laboratory Tests in Psychiatry page 1253.
- Nutt, D. J., Baldwin, D. S., Clayton, A. H., Elgie, R., Lecrubier, Y., Montejo, A. L., Papakostas, G. I., Souery, D., Trivedi, M. H., & Tylee, A. (2006). Consensus statement and research needs: the role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry*, 67 Suppl 6, 46-49. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16848678>
- Ogawa, S., Fujii, T., Koga, N., Hori, H., Teraishi, T., Hattori, K., Noda, T., Higuchi, T., Motohashi, N., & Kunugi, H. (2014). Plasma L-tryptophan concentration in major depressive disorder: new data and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 75(9), e906-915. <https://doi.org/10.4088/JCP.13r08908>
- Parker, G. (2018). The benefits of antidepressants: news or fake news? *Br J Psychiatry*, 213(2), 454-455. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.98>
- Pavuluri, M. N., Birmaher, B., & Naylor, M. W. (2005). Pediatric bipolar disorder:

- a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 44(9), 846-871. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000170554.23422.c1>
- Perou, R., Bitsko, R. H., Blumberg, S. J., Pastor, P., Ghandour, R. M., Gfroerer, J. C., Hedden, S. L., Crosby, A. E., Visser, S. N., Schieve, L. A., Parks, S. E., Hall, J. E., Brody, D., Simile, C. M., Thompson, W. W., Baio, J., Avenevoli, S., Kogan, M. D., Huang, L. N., Centers for Disease, C., & Prevention. (2013). Mental health surveillance among children--United States, 2005-2011. *MMWR Suppl*, 62(2), 1-35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23677130>
- Pfeifer, J. C., Welge, J., Strakowski, S. M., Adler, C. M., & DelBello, M. P. (2008). Meta-analysis of amygdala volumes in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 47(11), 1289-1298. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e318185d299>
- Phillips, J. L., Batten, L. A., Aldosary, F., Tremblay, P., & Blier, P. (2012). Brain-volume increase with sustained remission in patients with treatment-resistant unipolar depression. *J Clin Psychiatry*, 73(5), 625-631. <https://doi.org/10.4088/JCP.11m06865>
- Phillips, M. L. (2018). A Promising Future Role for Neuroimaging in Tracking and Predicting Relapse in Major Depressive Disorder. *JAMA Psychiatry*, 75(5), 424-426. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0405>
- Phillips, M. L., & Swartz, H. A. (2014). A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and a road map for future research. *Am J Psychiatry*, 171(8), 829-843. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13081008>
- Pizzagalli, D. A., Holmes, A. J., Dillon, D. G., Goetz, E. L., Birk, J. L., Bogdan, R., Dougherty, D. D., Iosifescu, D. V., Rauch, S. L., & Fava, M. (2009). Reduced caudate and nucleus accumbens response to rewards in unmedicated individuals with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 166(6), 702-710. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08081201>
- Poole, K. L., & Schmidt, L. A. (2019). Frontal brain delta-beta correlation, salivary cortisol, and social anxiety in children. *J Child Psychol Psychiatry*, 60(6), 646-654. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13016>
- Price, J. L., & Drevets, W. C. (2010). Neuro-circuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 192-216. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.104>
- Rajkowska, G., & Miguel-Hidalgo, J. J. (2007). Gliogenesis and glial pathology in depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 6(3), 219-233. <https://doi.org/10.2174/187152707780619326>
- Rajkowska, G., O'Dwyer, G., Teleki, Z., Stockmeier, C. A., & Miguel-Hidalgo, J. J. (2007). GABAergic neurons immunoreactive for calcium binding proteins are reduced in the prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 32(2), 471-482. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301234>
- Rao, U., Chen, L. A., Bidesi, A. S., Shad, M. U., Thomas, M. A., & Hammen, C. L. (2010). Hippocampal changes associated with early-life adversity and vulnerability to depression. *Biol Psychiatry*, 67(4), 357-364. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.10.017>
- Ribeiro, S. C., Tandon, R., Grunhaus, L., & Greden, J. F. (1993). The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 150(11), 1618-1629. <https://doi.org/10.1176/ajp.150.11.1618>
- Roth, M. C., Humphreys, K. L., King, L. S., & Gotlib, I. H. (2018). Self-reported neglect, amygdala volume, and symptoms of anxiety in adolescent boys. *Child Abuse Negl*, 80, 80-89. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2018.03.016>
- Roybal, D. J., Singh, M. K., Cosgrove, V. E., Howe, M., Kelley, R., Barnea-Goraly, N., & Chang, K. D. (2012). Biological evidence for a neurodevelopmental model of pediatric bipolar disorder. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 49(1), 28-43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22652927>
- Russo, S. J., & Nestler, E. J. (2013). The brain reward circuitry in mood disorders. *Nat Rev Neurosci*, 14(9), 609-625. <https://doi.org/10.1038/nrn3381>
- Sacchet, M. D., Camacho, M. C., Livermore, E. E., Thomas, E. A. C., & Gotlib, I. H. (2017). Accelerated aging of the putamen in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 42(3), 164-171. <https://doi.org/10.1503/jpn.160010>
- Saluja, G., Iachan, R., Scheidt, P. C., Overpeck, M. D., Sun, W., & Giedd, J. N. (2004). Prevalence of and risk factors for depressive symptoms among young adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 158(8), 760-765. <https://doi.org/10.1001/archpedi.158.8.760>
- Sanacora, G., Mason, G. F., Rothman, D. L., Behar, K. L., Hyder, F., Petroff, O. A., Berman, R. M., Charney, D. S., & Krystal, J. H. (1999). Reduced cortical gamma-aminobutyric acid levels in depressed patients determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*, 56(11), 1043-1047. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.11.1043>
- Sapolsky, R. M. (2000). Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 57(10), 925-935. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.10.925>
- Savander, V., Go, C. G., LeDoux, J. E., & Pitkanen, A. (1995). Intrinsic connections of the rat amygdaloid complex: projections originating in the basal nucleus. *J Comp Neurol*, 361(2), 345-368. <https://doi.org/10.1002/cne.903610211>
- Schmaal, L., Hibar, D. P., Samann, P. G., Hall, G. B., Baune, B. T., Jahanshad, N., Cheung, J. W., van Erp, T. G. M., Bos, D., Ikram, M. A., Vernooij, M. W., Niessen, W. J., Tiemeier, H., Hofman, A., Wittfeld, K., Grabe, H. J., Janowitz, D., Bulow, R., Selonke, M., Volzke, H., Grotegerd, D., Dannlowski, U., Arolt, V., Opel, N., Heindel, W., Kugel, H., Hoehn, D., Czisch, M., Couvy-Duchesne, B., Renteria, M. E., Strike, L. T., Wright, M. J., Mills, N. T., de Zubicaray, G. I., McMahon, K. L., Medland, S. E., Martin, N. G., Gillespie, N. A., Goya-Maldonado, R., Gruber, O., Kramer, B., Hatton, S. N., Lagopoulos, J., Hickie, I. B., Frodl, T., Carballedo, A., Frey, E. M., van Velzen, L. S., Penninx, B., van Tol, M. J., van der Wee, N. J., Davey, C. G., Harrison, B. J., Mwangi, B., Cao, B., Soares, J. C., Veer, I. M., Walter, H., Schoepf, D., Zurovski, B., Konrad, C., Schramm, E., Normann, C., Schnell, K., Sacchet, M. D., Gotlib, I. H., MacQueen, G. M., Godlewska, B. R., Nickson, T., McIntosh, A. M., Papmeyer, M., Whalley, H. C., Hall, J., Sussmann, J. E., Li, M., Walter, M., Aftanas, L., Brack, I., Bokhan, N. A., Thompson, P. M., & Veltman, D. J. (2017). Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Mol Psychiatry*, 22(6), 900-909. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.60>
- Schmaal, L., Veltman, D. J., van Erp, T. G., Samann, P. G., Frodl, T., Jahanshad, N., Loehrer, E., Tiemeier, H., Hofman, A., Niessen, W. J., Vernooij, M. W., Ikram, M. A., Wittfeld, K., Grabe, H. J., Block, A., Hegenscheid, K., Volzke, H., Hoehn, D., Czisch, M., Lagopoulos, J., Hatton, S. N., Hickie, I. B., Goya-Maldonado, R., Kramer, B., Gruber, O., Couvy-Duchesne, B., Renteria, M. E., Strike, L. T., Mills, N. T., de Zubicaray, G. I., McMahon, K. L., Medland, S. E., Martin, N. G., Gillespie, N. A., Wright, M. J., Hall, G. B., MacQueen, G. M., Frey, E. M., Carballedo, A., van Velzen, L. S., van Tol, M. J., van der Wee, N. J., Veer, I. M., Walter, H., Schnell, K., Schramm, E., Normann, C., Schoepf, D., Konrad, C., Zurovski, B., Nickson, T., McIntosh, A. M., Papmeyer, M., Whalley, H. C., Sussmann, J. E., Godlewska, B. R., Cowen, P. J., Fischer, F. H., Rose,

- M., Penninx, B. W., Thompson, P. M., & Hibar, D. P. (2016). Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Mol Psychiatry*, 21(6), 806-812. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.69>
- Schmidt, L. A., Poole, K. L., Hassan, R., & Willoughby, T. (2022). Frontal EEG alpha-delta ratio and social anxiety across early adolescence. *Int J Psychophysiol*, 175, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2021.12.011>
- Seguin, D., Pac, S., Wang, J., Nicolson, R., Martinez-Trujillo, J., Anagnostou, E., Lerch, J. P., Hammill, C., Schachar, R., Crosbie, J., Kelley, E., Ayub, M., Brian, J., Liu, X., Arnold, P. D., Georgiades, S., & Duerden, E. G. (2022). Amygdala subnuclei volumes and anxiety behaviors in children and adolescents with autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder, and obsessive-compulsive disorder. *Hum Brain Mapp*, 43(16), 4805-4816. <https://doi.org/10.1002/hbm.26005>
- Sheline, Y. I., Gado, M. H., & Kraemer, H. C. (2003). Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry*, 160(8), 1516-1518. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.8.1516>
- Shi, P., Zhang, M. J., Liu, A., Yang, C. L., Yue, J. Y., Hu, R., Mao, Y., Zhang, Z., Wang, W., Jin, Y., & Liang, L. S. (2022). Acid-sensing ion channel 1a in the central nucleus of the amygdala regulates anxiety-like behaviors in a mouse model of acute pain. *Front Mol Neurosci*, 15, 1006125. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.1006125>
- Strakowski, S. M., Adler, C. M., Almeida, J., Altschuler, L. L., Blumberg, H. P., Chang, K. D., DelBello, M. P., Frangou, S., McIntosh, A., Phillips, M. L., Sussman, J. E., & Townsend, J. D. (2012). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar Disord*, 14(4), 313-325. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01022.x>
- Stringaris, A., Vidal-Ribas Belil, P., Artiges, E., Lemaitre, H., Gollier-Briant, F., Wolke, S., Vulser, H., Miranda, R., Penttila, J., Struve, M., Fadaï, T., Kappel, V., Grimmer, Y., Goodman, R., Poustka, L., Conrod, P., Cattrell, A., Banaschewski, T., Bokde, A. L., Bromberg, U., Buchel, C., Flor, H., Frouin, V., Gallinat, J., Garavan, H., Gowland, P., Heinz, A., Ittermann, B., Nees, F., Papadopoulos, D., Paus, T., Smolka, M. N., Walter, H., Whelan, R., Martinot, J. L., Schumann, G., Paillere-Martinot, M. L., & Consortium, I. (2015). The Brain's Response to Reward Anticipation and Depression in Adolescence: Dimensionality, Specificity, and Longitudinal Predictions in a Community-Based Sample. *Am J Psychiatry*, 172(12), 1215-1223. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14101298>
- Svenningsson, P., Chergui, K., Rachleff, I., Flajole, M., Zhang, X., El Yacoubi, M., Vaugeois, J. M., Nomikos, G. G., & Greengard, P. (2006). Alterations in 5-HT<sub>1B</sub> receptor function by p11 in depression-like states. *Science*, 311(5757), 77-80. <https://doi.org/10.1126/science.1117571>
- Taylor, W. D., Macfall, J. R., Payne, M. E., McQuoid, D. R., Steffens, D. C., Provenzale, J. M., & Krishnan, K. R. (2007). Orbitofrontal cortex volume in late life depression: influence of hyperintense lesions and genetic polymorphisms. *Psychol Med*, 37(12), 1763-1773. <https://doi.org/10.1017/S0033291707000128>
- Thase, M. E. (2007). Molecules that mediate mood. *N Engl J Med*, 357(23), 2400-2402. <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr0706377>
- Tovote, P., Fadok, J. P., & Luthi, A. (2015). Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nat Rev Neurosci*, 16(6), 317-331. <https://doi.org/10.1038/nrn3945>
- Tymofiyeva, O., Henje, E., Yuan, J. P., Huang, C. Y., Connolly, C. G., Ho, T. C., Bhandari, S., Parks, K. C., Sipes, B. S., Yang, T. T., & Xu, D. (2021). Reduced anxiety and changes in amygdala network properties in adolescents with training for awareness, resilience, and action (TARA). *Neuroimage Clin*, 29, 102521. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102521>
- Usher, J., Leucht, S., Falkai, P., & Scherk, H. (2010). Correlation between amygdala volume and age in bipolar disorder - a systematic review and meta-analysis of structural MRI studies. *Psychiatry Res*, 182(1), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.09.004>
- Van Meter, A., Moreira, A. L. R., & Youngstrom, E. (2019). Updated Meta-Analysis of Epidemiologic Studies of Pediatric Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*, 80(3). <https://doi.org/10.4088/JCP.18r12180>
- Van Meter, A. R., Moreira, A. L., & Youngstrom, E. A. (2011). Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 72(9), 1250-1256. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06290>
- Versace, A., Ladouceur, C. D., Graur, S., Acuff, H. E., Bonar, L. K., Monk, K., McCaffrey, A., Yendiki, A., Leemans, A., Travis, M. J., Diwadkar, V. A., Holland, S. K., Sunshine, J. L., Kowatch, R. A., Horwitz, S. M., Frazier, T. W., Arnold, L. E., Fristad, M. A., Youngstrom, E. A., Findling, R. L., Goldstein, B. I., Goldstein, T., Axelson, D., Birmaher, B., & Phillips, M. L. (2018). Diffusion imaging markers of bipolar versus general psychopathology risk in youth at-risk. *Neuropsychopharmacology*, 43(11), 2212-2220. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0083-z>
- Vreeburg, S. A., Hoogendijk, W. J., van Pelt, J., Derijk, R. H., Verhagen, J. C., van Dyck, R., Smit, J. H., Zitman, F. G., & Penninx, B. W. (2009). Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry*, 66(6), 617-626. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.50>
- Warren, S. L., Zhang, Y., Duberg, K., Mistry, P., Cai, W., Qin, S., Bostan, S. N., Padmanabhan, A., Carrion, V. G., & Menon, V. (2020). Anxiety and Stress Alter Decision-Making Dynamics and Causal Amygdala-Dorsolateral Prefrontal Cortex Circuits During Emotion Regulation in Children. *Biol Psychiatry*, 88(7), 576-586. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.02.011>
- Weathers, J., Lippard, E. T. C., Spencer, L., Pittman, B., Wang, F., & Blumberg, H. P. (2018). Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Study of Adolescents and Young Adults With Bipolar Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 57(2), 111-117. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.11.014>
- Weathers, J. D., Stringaris, A., Deveney, C. M., Brotman, M. A., Zarate, C. A., Jr., Connolly, M. E., Fromm, S. J., LeBourdais, S. B., Pine, D. S., & Leibenluft, E. (2012). A developmental study of the neural circuitry mediating motor inhibition in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 169(6), 633-641. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11081244>
- Wegbreit, E., Cushman, G. K., Puzia, M. E., Weissman, A. B., Kim, K. L., Laird, A. R., & Dickstein, D. P. (2014). Developmental meta-analyses of the functional neural correlates of bipolar disorder. *JAMA Psychiatry*, 71(8), 926-935. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.660>
- Wei, H., Chang, L., Huang, Q., & Zhou, R. (2020). Relation between spontaneous electroencephalographic theta/beta power ratio and test anxiety. *Neurosci Lett*, 737, 135323. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135323>
- Wesselhoeft, R., Sorensen, M. J., Heiervang, E. R., & Bilenberg, N. (2013). Subthreshold depression in children and adolescents - a systematic review. *J Affect Disord*, 151(1), 7-22. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.06.010>
- Wilcox, C. E., Adinoff, B., Clifford, J., Ling, J., Witkiewitz, K., Mayer, A. R., Boggs, K. M., Eck, M., & Bogenschutz, M. (2020). Brain activation and subjective anxiety during an anticipatory anxiety task is related to clinical outcome during prazosin treatment for alcohol use disorder. *Neuroimage Clin*, 26, 102162. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102162>

- Wise, T., Radua, J., Nortje, G., Cleare, A. J., Young, A. H., & Arnone, D. (2016). Voxel-Based Meta-Analytical Evidence of Structural Disconnectivity in Major Depression and Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry, 79*(4), 293-302. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.004>
- Xiao, Q., Zhong, Y., Jiao, Q., Lu, G., & Su, Y. (2020). Gray matter voxel-based morphometry in mania and remission states of children with bipolar disorder. *J Affect Disord, 268*, 47-54. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.02.042>
- Zaremba, D., Dohm, K., Redlich, R., Grotegerd, D., Strojny, R., Meinert, S., Burger, C., Enneking, V., Forster, K., Repple, J., Opel, N., Baune, B. T., Zwitterlood, P., Heindel, W., Arolt, V., Kugel, H., & Dannlowski, U. (2018). Association of Brain Cortical Changes With Relapse in Patients With Major Depressive Disorder. *JAMA Psychiatry, 75*(5), 484-492. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0123>
- Zhao, Y. J., Du, M. Y., Huang, X. Q., Lui, S., Chen, Z. Q., Liu, J., Luo, Y., Wang, X. L., Kemp, G. J., & Gong, Q. Y. (2014). Brain grey matter abnormalities in medication-free patients with major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychol Med, 44*(14), 2927-2937. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000518>
- Zhong, X., Shi, H., Ming, Q., Dong, D., Zhang, X., Zeng, L. L., & Yao, S. (2017). Whole-brain resting-state functional connectivity identified major depressive disorder: A multivariate pattern analysis in two independent samples. *J Affect Disord, 218*, 346-352. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.040>

# BÖLÜM 36

## OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUKTA BEYİN YAPISI VE GELİŞİMİ



Duygu GÖKTAŞ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) obsesyonlar ve kompulsiyonlarla karakterize, sinsi başlangıçlı, kronik ve ilerleyici nitelikte bir ruhsal hastalıktır.

Yapılan çalışmalar OKB etyolojisinde davranışsal, yapısal, nöroanatomik, nörokimyasal, genetik, immünojenik, psikolojik ve çevresel pek çok faktörün rol oynadığını göstermiştir. Önceleri psikojenik ve psikodinamik faktörler nedeniyle ortaya çıktığı görüşü daha yaygın iken, günümüzde biyolojik araştırmaların artmasıyla bu görüş daha arka planda kalmıştır. Ancak OKB'nin birçok faktörü içeren heterojen ve kompleks bir tablo olduğu görüşü devam etmektedir.

Çocuk hastalar ve sağlıklı bireyler arasındaki nöroanatomik ve işlevsel farklılıklar OKB'nin gelişimsel doğası ve hastalık süresinde beyinde olan yapısal ve fizyolojik değişikliklere (nöroplastisite) bağlanmıştır (Boedhoe ve ark, 2016). Beyin yapısındaki bu değişimleri anlamaya yönelik çalışmaların, hastalığın daha iyi anlaşılmasına katkı sunacağı açıktır.

Kitabın bu bölümünde OKB 'de beyin yapısı ve hastalık sürecindeki gelişimine yönelik çalışmalar gözden geçirilmiştir.

### OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK

#### Tanımı

Obsesyon terimi, latince 'bir şey tarafından kuşatılmak, ele geçirilmek, sahip olunmak veya tedirgin hale getirilmek' anlamlarına gelen 'obsidere' kelimesinden türetilmiştir (Davis L, 2021). Obsesyonlar, kişinin rahatsız edici bulduğu, sıkıntı hissi yaratan, yineleyici düşünce, dürtü ya da düşlemlerdir.

Kompulsiyon terimi ise latince 'bir şeye zorlanmak' anlamına gelen 'compellere' kelimesinden türetilmiştir (Davis, 2021). Kompulsiyonlar sıklıkla obsesyona tepki olarak, kişinin kaygısını azaltmak için kişinin, kendisini yapmak zorunda hissettiği tekrarlayıcı davranışlar ya da zihinsel eylemlerdir (APA DSM-5, 2013).

#### Tarihçesi

Obsesif kompulsif belirtiler, insanlığın en eski dönemlerine kadar izlenebilir. OKB bugünkü haliyle tanımlanmadan önce tarih boyunca çeşitli şekillerde anlaşılmış, yorumlanmış ve tedavi edilmeye çalışılmıştır (Porgali, 2016).

Eski dini kitaplarda obsesyon ve kompulsiyon benzeri davranışlardan bahsedildiği görülür. Bu dö-

<sup>1</sup> Dr.Öğr.Üyesi, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., drduyugoktas@gmail.com, ORCID: 0009-0006-7559-0350

## KAYNAKLAR

- Alvarenga PG, Mastroso RS, Rosario MC. (2012). Obsessive compulsive disorder in children and adolescents. In: Rey JM, ed. *IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health*. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions.
- Ameis SH, Lerch JP, Taylor MJ, Lee W, Viviano JD, Pipitone J, Nazeri A, Croarkin PE, Voineskos AN, Lai M-C, Crosbie J, Brian J, Soreni N, Schachar R, Szatmari P, Arnold PD, Anagnostou E. (2016). A Diffusion Tensor Imaging Study in Children With ADHD, Autism Spectrum Disorder, OCD, and Matched Controls: Distinct and Non-Distinct White Matter Disruption and Dimensional Brain-Behavior Relationships. *Am J Psychiatry*, 173(12), 1213-22. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15111435>
- American Psychiatric Association. (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed (DSM-5). Arlington: American Psychiatric Publishing. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15111435>
- Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H, Aydin A, Tezcana E, Ozlera S. (2006). Volumetric MRI assessment of brain regions in patients with refractory 132 obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry*, 30(6), 1051-7. <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2006.03.033>
- Baumgarten, H. and Z. Grozdanovic. (1998). Role of serotonin in obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 173(35), 13-20. <https://doi.org/10.1192/S0007125000297857>
- Bellino S, Patria L, Ziero S, Bogetto F. (2005). Clinical Picture of obsessive-compulsive disorder with poor insight: a regression model. *Psychiatry Res*, 13(2-3), 223-31. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.04.015>
- Boedhoe PSW, Schmaal L, Abe Y, Ameis SH, Arnold PH, Batistuzzo MC, Benedetti F, Beucke JC, Bollettini I, Bose A, Brem S, Calvo A, Cheng Y, Cho KI, Dallspezia S, Denys D, Fitzgerald KD, Fouché JP, Giménez M, Gruner P. (2017). Distinct Subcortical Volume Alterations in Pediatric and Adult OCD: A Worldwide Meta- and Mega-Analysis. *Am J Psychiatry*, 174(1), 60-9.
- Buse J, Roessner V. (2015). Neural correlates of processing harmonic expectancy violations in children and adolescents with OCD. *Neuroimage Clin*, 10, 267-73. [https://doi.org/10.1016/0925-4927\(93\)90013-8](https://doi.org/10.1016/j.Calabrese, G., Colombo C, Bonfanti A, Scotti G, Scarone S. (1993). Caudate nucleus abnormalities in obsessive-compulsive disorder: measurements of MRI signal intensity. <i>Psychiatry Research: Neuroimaging</i>, 50(2), 89-92. <a href=)
- Cameron CL. (2007). Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *J Psychiatr Ment Health Nurs*, 14(7), 696-704. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2850.2007.01162.x>
- Casado-Sainz A, Gudmundsen F, Baerentzen SL, Lange D, Ringsted A, Martinez-Tejada I, Medina S, Lee H, Svarer C, Keller SH, Schain M, Kjaerby C, Fisher PM, Cumming P, Palner M. (2022). Dorsal striatal dopamine induces fronto-cortical hypoactivity and attenuates anxiety and compulsive behaviors in rats. *Neuropsychopharmacology*, 47(2), 454-64. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01207-y>
- Chakrabarty K, Bhattacharyya S, Christopher R, Khonna S. (2005). Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology*, 30(9), 1735-1740. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.130073>
- Crino R, Slade T, Andrews G. (2005). The changing prevalence and severity of obsessive-compulsive disorder criteria from DSM-III to DSM-IV. *Am J Psychiatry*, 162(5), 876-82. doi: 10.1176/appi.ajp.162.5.876
- Davis L. (2021). Geçmişten Günümüze Obsesyon. *İçinde: Geçmişten Günümüze Obsesyon*. 1. bs Ankara: Doğu Batı Yayınları, 63-4.
- Demal U, Lenz G, Mayrhofer A, Zapotoczky HG, Zitterl W. (1993). Obsessive compulsive disorder and depression. A retrospective study on course and interaction. *Psychopathology*, 26(3-4), 145-50. <https://doi.org/10.1159/000284814>
- Demirok D, Unal F, Pehlivan Türk B. (2001). Çocuk ve ergenlerde obsesif kompulsif bozukluk: Sosyodemografik ve klinik özellikler. *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Dergisi*, 8, 11-18
- Doğan, O. (2010). Dirençli obsesif kompulsif bozukluk ve tedavi seçenekleri. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 11(3), 69-278
- Fitzgerald KD, Moore GJ, Paulson LA, Stewart CM, Rosenberg DR. (2000). Proton spectroscopic imaging of the thalamus in treatment-naïve pediatric obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 47, 174-82. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00286-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00286-3)
- Geller DA, Biederman J, Stewart SE, Mullin B, Martin A, Spencer T, Faraone SV. (2003). Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 160(11), 1919-28. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.11.1919>
- Geller DA. (2006). Obsessive-compulsive and spectrum disorders in children and adolescents. *Psychiatric Clinics*, 29(2), 353-70. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2006.02.012>
- Gilbert, AR., Moore GJ, Keshavan MS, Paulson LA, Narula V, Mac Master FP, Stewart CM, Rosenberg DR. (2000). Decrease in thalamic volumes of pediatric patients with obsessive compulsive disorder who are taking paroxetine. *Archives of general psychiatry*, 57(5), 449-456. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.5.449>
- Hazari N, Narayanaswamy JC, Venkatasubramanian G. (2019). Neuroimaging findings in obsessive-compulsive disorder: A narrative review to elucidate neurobiological underpinnings. *Indian j psychiatry*, 61, (Suppl1), 9-29. [https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry\\_525\\_18](https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_525_18)
- Ho E V, Thompson SL, Katzka WR, Sharifi MF, Knowles JA, Dulawa SC. (2016). Clinically effective OCD treatment prevents 5-HT1B receptor-induced repetitive behavior and striatal activation. *Psychopharmacology (Berl)*, 233(1), 57-70. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4086-8>
- Hu X, Du M, Chen L, Li L, Zhou M, Zhang L, Liu Q, Mreedha K, Huang X, Gang Q. (2017). Meta-analytic investigations of common and distinct gray matter alterations in youths and adults with obsessive-compulsive disorder. *Neurosci Biobehav Rev*, 78, 91-103. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.04.012>
- Huyser C, Veltman DJ, de Haan E, Boer F. (2009). Pediatric obsessive-compulsive disorder, a neurodevelopmental disorder? Evidence from neuroimaging. *Neurosci Biobehav Rev*, 33(6), 818-30. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.01.003>
- Jayarajan RN, Agarwal SM, Viswanath B, Kalmady SV, Venkatasubramanian G, Sriath S, Chandrashekar CR, Janardhan Reddy YC. (2015). A voxel based morphometry study of brain gray matter volumes in juvenile obsessive compulsive disorder. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, 24(2), 84.
- Jenike M, Minichiello WE, Baer L. (1986). Management of the Individual Patient. In: Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, eds. *Obsessive Compulsive Disorders: Theory and Management*. Littleton: PSG Publishing.
- Juang YY, Liu CY. (2001). Phenomenology of obsessive-compulsive disorder in Taiwan. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 55(6), 623-7. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.2001.00915.x>
- Kim, C.-H., Koo M-S, Cheon K-A, Ryu Y-H, Lee J-D, Lee H-S. (2003). Dopamine transporter density of basal ganglia assessed with [123 I] IPT SPET in obsessive-compulsive disorder. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 30(12),

- 1637-1643. <https://doi.org/10.1007/s00259-003-1245-7>
- Koch K, Reess TJ, Rus OG, Zimmer C, Zaudig M. (2014). Diffusion tensor imaging (DTI) studies in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD): a review. *J Psychiatr Res*, 54, 26-35. <https://doi.org/10.1016/j.jpsy-chires.2014.03.006>
- Koçak OM, Mısır E. (2022). Obsesif kompulsif bozukluğun nörobiyolojisi: Moleküllerden nöral devrelere. Devrimci Özgüven H, editör. *Obsesif Kompulsif Bozukluk. Türkiye Klinikleri*, 13-2.
- Krebs G, Heyman I. (2015). Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Archives of Disease in Childhood*, 100(5), 495-9. <https://doi.org/10.1136/archdisc-hild-2014-306934>
- Lissemore JL, Sookman D, Gravel P, Berney A, Barsoum A, Dicsic M, Nordahl TE, Pinard G., Sibon I, Cottraux J, Leyton M, Benkelfat C. (2018). Brain serotonin synthesis capacity in obsessive-compulsive disorder: effects of cognitive behavioral therapy and sertraline. *Transl Psychiatry*, 8(1), 82. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0128-4>
- Liu j, Cao L, Li H, Gao Y, Bu X, Liang K, Bao W, Zhang S, Qiu H, Li X, Hu X, Lu L, Zhang L, Hu X, Huang X, Gong Q. (2022). Abnormal resting-state functional connectivity in patients with obsessive-compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Bio Behave Rev.*, 135, 104574. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104574>
- Mahjani B, Bey K, Boberg j, Burton C. (2021). Genetics of obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med*, 51(13), 2247-59. <https://doi.org/10.1017/S0033291721001744>
- Moore GJ, MacMaster FP, Stewart C, Rosenberg DR. (1998). Case study: caudate glutamatergic changes with paroxetine therapy for pediatric obsessive compulsive disorder. *J.Am.Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 37, 663-7. <https://doi.org/10.1097/00004583-199806000-00017>
- Morer A, Lazaro L, Sabater L, Massana J, Castro J, Graus F. (2008). Antineuronal antibodies in a group of children with obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome. *J Psychiatr Res.*, 42(1), 64-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpsy-chires.2006.09.010>
- Naajien J, Lythgoe DJ, Amiri H, Buitelaar JK, Glennon JC. (2015). Fronto-striatal glutamatergic compounds in compulsive and impulsive syndromes: a review of magnetic resonance spectroscopy studies. *Neurosci Bio-behav Rev*, 52, 74-88. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.02.009>
- Nakao T, Okada K, Kanba S. (2014). Neurobiological model of obsessive-compulsive disorder: Evidence from recent neuropsychological and neuroimaging findings. *Psychiatry Clin Neurosci*, 68(8), 587-605. <https://doi.org/10.1111/pcn.12195>
- Öznur T, Erdem M, Akarsu S. (2013). Obsesif kompulsif bozuklukta nöropsikolojik defisitlerin beyin bölgeleri ile ilişkisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 5, 343-54.
- Parmar A, Sarkar S. (2016). Neuroimaging studies in obsessive compulsive disorder: a narrative review. *Indian J Psychol Med*, 38, 386-94. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.191395>
- Pauls DL, Abramovitch A, Rauch SL, Geller DA. (2014). Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. *Nat Rev Neurosci*, 15, 410. <https://doi.org/10.1038/nrn3746>
- Politis S, Magklara K, Petrikis P, Michalis G, Simos G, Skapinakis P. (2017). Epidemiology and comorbidity of obsessive-compulsive disorder in late adolescence: a cross-sectional study in senior high schools in Greece. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 21(3), 188-94. <https://doi.org/10.1080/13651501.2017.1324038>
- Porgali Zayman E. (2016). DSM-5'te obsesif kompulsif bozukluk. *Cukurova Med J*, 41(2), 360-2. <https://doi.org/10.17826/cutf.207909>
- Radua J, Grau M, van den Heuvel OA, Thiebaud de Schotten M, Stein DJ, Canales Rodrigue DJ, Catani M, Mataix-Cols D. (2014). Multimodal Voxel-Based Meta-Analysis of White Matter Abnormalities in Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 39, 1547. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.5>
- Rosenberg DR, Keshavan MS, Dick EL, Bagwell WW, Mac Master FP, Birmaher B. (1997). Corpus callosal morphology in treatment-naive pediatric obsessive compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 21, 1269-83. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(97\)00163-2](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(97)00163-2)
- Rosenberg DR, Keshavan MS, O'Hearn KM, Dick EL, Bagwell WW, Seymour AB, Montrose DM, Pierri JN, Birmaher B. (1997). Frontostriatal measurement in treatment-naive children with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 54, 824-30. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830210068007>
- Rosenberg DR, MacMaster FP, Keshavan MS, Fitzgerald KD, Stewart CM, Moore GJ. (2000). Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 39(9), 1096-1103. <https://doi.org/10.1097/00004583-200009000-00008>
- Rosenberg DR, Mirza Y, Russell A, Tang J, Smith JM, Banerjee SP, Bhandari R, Rose M, Ivey J, Boyd C, Moore GJ. (2004). Reduced anterior cingulate glutamatergic concentrations in childhood OCD and major depression versus healthy controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 43, 1146-53. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000132812.44664.2d>
- Rotge J-Y, Guehl D, Dilharreguy B, Tignol J, Bioulac B, Allard M, Burbaud P, Aouizerate B. (2009). Metaanalysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry*, 65(1), 75-83. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.06.019>
- Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. (2010). The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry*, 15(1), 53-63. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.94>
- Sadock B, Sadock VA. (2007). *Comprehensive textbook of psychiatry* 8th. Ed. vol:2, Lippincott Williams & Wilkins New York, 1768-80.
- Shanahan NA, Velez LP, Masten VL, Dulawa SC. (2011). Essential Role for Orbitofrontal Serotonin 1B Receptors in Obsessive-Compulsive Disorder-Like Behavior and Serotonin Reuptake Inhibitor Response in Mice. *Biol Psychiatry*, 70(11), 1039-48. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.07.032>
- Skoog G, Skoog I. (1999). A 40-year follow up of patients with obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 56(2), 1217. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.2.121>
- Stein DJ, Costa DLC, Lochner C, Miguel EC, Reddy YCJ, Shavitt RG, van den Heuvel OA, Simpson HB. (2019). Obsessive-compulsive disorder. *Nat Rev Dis Primers*, 5, 52. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0102-3>
- Stern ER, Welsh RC, Gonzalez R, Fitzgerald KD, Abelson jL, Taylor SE. (2013). Subjective uncertainty and limbic hyperactivation in obsessive-compulsive disorder. *Hum Brain Mapp*, 34(8), 1956-70. <https://doi.org/10.1002/hbm.22038>
- Szeszko PR, MacMillan S, McMeniman M, Lorch E, Madden R, Ivey J, Banerjee SP, Moore GJ, Rosenberg DR. (2004). Amygdala volume reductions in pediatric patients with obsessive-compulsive disorder treated with paroxetine: preliminary findings. *Neuropsychopharmacology*. 29(4), 826-832. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300399>
- Szeszko PR, MacMillan S, McMeniman M, Chen S, Baribault K, Lim KO, Ivey J, Rose M, Banerjee SP, Bhandari R, Moore GJ, Rosenberg DR. (2004). Brain structural abnormalities in psychotro-



- pic drug-naive pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 161(6), 1049-1056. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.6.1049>
- Thorsen AL, Hagland P, Radua J, Mataix-Cols D, Kvale G, Hansen B, van den Heuvel OA. (2018). Emotional processing in obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis of 25 functional neuroimaging studies. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 3, 563-71. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.01.009>
- Tükel Mehmet Demet MM. (2017). *Obsesif Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar*. Ankara.
- Tükel R, Topçuoğlu V, Demet MM. (2004). *Obsesif-kompulsif bozukluğun fenomenolojisi. Anksiyete Bozuklukları Tedavi Kılavuzu*. Ed. R. Tükel. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Ankara.
- Watanabe A, Nakamae T, Sakai Y, Nishida S, Abe Y, Yamada K, Yokota I, Narumoto J. (2018). The detection of white matter alterations in obsessive-compulsive disorder revealed by Tracts constrained by Underlying anatomy (TracUla). *Neuropsychiatr Dis Treat*, 14, 163. <https://doi.org/10.2147/NDT.S164058>
- Winter C, Greene DM, Mavrogiorgou P, Schaper H, Sohr R, Bult Ito A, Juckel G. (2018). Altered serotonergic and GABAergic neurotransmission in a mice model of obsessive-compulsive disorder. *Behav Brain Res*, 337, 240-5. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.09.015>
- Woods DW, Piacentini J, Himle MB, Chang S. (2005). Premonitory Urge for Tics Scale (PUTS): initial psychometric results and examination of the premonitory urge phenomenon in youths with Tic disorders. *J Dev Behav Pediatrics*, 26(6), 397-403. <https://doi.org/10.1097/00004703-200512000-00001>
- Yalçın Ö. (2019). Obsesif kompulsif bozukluk ve nörogörüntüleme. İşeri E, editör. *Obsesif Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar*. 1. Baskı. Ankara: *Türkiye Klinikleri*, 26-32.
- Yalçın Ö, Şener Ş, Boyunağa ÖL, Sarıpınar EG, Oğur T, Güney E, Akın Sarı B, İşeri E. (2011). Comparing brain magnetic resonance spectroscopy findings of pediatric treatment-naive obsessive-compulsive disorder patients with healthy controls. *Türk Psikiyatri Derg*, 22, 222-9. <https://doi.org/10.5080/u6564>
- Zarei M, Mataix-Cols D, Heyman I, Hough M, Doherty J, Burge L, Winmill L, Nijhawan S, Matthews PM, James A. (2011). Changes in gray matter volume and white matter microstructure in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 70(11), 1083-1090. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.06.032>
- Zhou C, Xu J, Ping L, Zhang F, Chen W, Shen Z, Jiang L, Xu X, Cheng Y. (2018). Cortical thickness and white matter integrity abnormalities in obsessive-compulsive disorder: A combined multimodal surface-based morphometry and tract-based spatial statistics study. *Depress Anxiety*, 35(8), 742-51. <https://doi.org/10.1002/da.22758>

## BÖLÜM 37

# DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU VE DAVRANIM BOZUKLUĞUNDA BEYİN YAPISI VE GELİŞİMİ



Neşe DİKMEER<sup>1</sup>

### DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

**Giriş:** Belirtileri erken çocukluk döneminde başlayan Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik temel özellikleriyle, olumsuz etkilerinin yaşam boyu sürdüğü nörogelişimsel bir hastalıktır. Prevalansının yüksek olması, yaşam kalitesine etkileri ve getirdiği ekonomik yükler nedeniyle çocuk psikiyatrisi alanında üzerinde en çok araştırma yapılan hastalıklardan biridir (Cortese et al., 2017). Bu bölümde DEHB kliniğinden genel bir şekilde bahsedilerek, patogenezi ilişkin güncel yaklaşımlara ve nörobiyolojik özelliklerine yer verilecektir.

### GENEL BİLGİLER VE KLİNİK ÖZELLİKLER

DEHB psikiyatrik sınıflama sistemlerine ilk kez 1968 yılında DSM 2 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ile 'Çocuklukta Hiperkinetik Reaksiyon' adı ile girmiştir. Günümüze kadar üzerinde birçok araştırma yapılarak tanı kriterlerinde güncellemeler ile DSM 5 'te 'Nörogelişimsel Bozukluklar' kategorisi altına alınmıştır. DSM 5 ile belirtilerin ergenlik ve erişkinlik döneminde nasıl görüldüğü daha ayrıntılı şekilde tanımlanmış ve bozukluğun yaşam boyu süren doğasına dikkat çekilmiştir (Thapar &

Cooper, 2016). DSM 4 ile DEHB'de alt tipler dikkatsizlik baskın tip, hiperaktivite-dürtüsellik baskın tip ve bileşik tip olarak belirgin şekilde ayrılırken, DSM 5'te klinik görünümün zaman içinde değişken olması göz önünde bulundurularak bu ayrıma yapılan vurgu azalmıştır (Willcutt et al., 2012).

DEHB'li bireylerde sıklıkla keyif aldıkları etkinliklere fazla odaklanma, unutkanlık, dağınıklık, günlük işlerini planlamada zorlanmalar görülür. Hiperaktivite ise çok konuşma, motor takılmış gibi hareketli ve kıpır kıpır olma ile karakterizedir. Acelecilik, söz kesme, sırasını bekleyememe, düşünmeden harekete geçme, tehlikeli deneyimlere açık olma ise dürtüsellikle ilişkili özelliklerdir (Rey et al., 2015).

DEHB okul döneminde hem akademik hem de sosyal hayatı olumsuz yönde etkilediğinden fark edilerek tanı konması genellikle bu dönemde olmaktadır (Biederman et al., 1999; Cohen, 2013; Cooper-Kahn & Dietzel, 2008). Bu dönemde, işlevsellik kayıplarına ikincil olarak eş tanılar da tabloya eklenmektedir (Spencer et al., 2007; Spencer, 2006).

Çocuklukta DEHB tanısı almış kişilerin % 65-85'inde belirtiler ergenlikte de devam eder (Biederman et al., 1996; Ingram et al., 1999). DEHB tanısı olan ergenlerde öğrenme güçlükleri, akademik başa-

<sup>1</sup> Uzm.Dr., SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, nesedikmeer@hotmail.com, ORCID iD : 0000-0002-8668-6618

## KAYNAKLAR

- Afifi, T. O., Boman, J., Fleisher, W., Sareen, J. J. C. a., & neglect. (2009). The relationship between child abuse, parental divorce, and lifetime mental disorders and suicidality in a nationally representative adult sample. *33*(3), 139-147.
- Almeida, L. G., Ricardo-Garcell, J., Prado, H., Barajas, L., Fernández-Bouzas, A., Ávila, D., & Martínez, R. B. J. J. o. p. r. (2010). Reduced right frontal cortical thickness in children, adolescents and adults with ADHD and its correlation to clinical variables: a cross-sectional study. *44*(16), 1214-1223.
- Almeida Montes, L. G., Ricardo-Garcell, J., De la Torre, L. B., Prado Alcántara, H., Martínez García, R. B., Avila Acosta, D., & Fernández Bouzas, A. J. J. o. a. d. (2011). Cerebellar gray matter density in females with ADHD combined type: a cross-sectional voxel-based morphometry study. *15*(5), 368-381.
- Alvarez, J. A., & Emory, E. J. N. r. (2006). Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *16*, 17-42.
- Ambrosino, S., De Zeeuw, P., Wierenga, L. M., van Dijk, S., & Durston, S. J. C. C. (2017). What can cortical development in attention-deficit/hyperactivity disorder teach us about the early developmental mechanisms involved?. *27*(9), 4624-4634.
- Aoki, Y., Cortese, S., Castellanos, F. X. J. J. o. C. P., & Psychiatry. (2018). Research Review: Diffusion tensor imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analyses and reflections on head motion. *59*(3), 193-202.
- Araujo Jiménez, E. A., Jané-Ballabriga, M., Bonillo Martín, A., & Capdevilla i Brophy, C. J. U. P. (2014). Executive function deficits and symptoms of disruptive behaviour disorders in preschool children. *13*(4), 1267-1277.
- Arnold, L. E., DiSilvestro, R. A., Bozzolo, D., Bozzolo, H., Crowl, L., Fernandez, S., Ramadan, Y., Thompson, S., Mo, X., Abdel-Rasoul, M. J. J. o. c., & psychopharmacology, a. (2011). Zinc for attention-deficit/hyperactivity disorder: placebo-controlled double-blind pilot trial alone and combined with amphetamine. *21*(1), 1-19.
- Arnsten, A. F. J. C. d. (2009). Toward a new understanding of attention-deficit hyperactivity disorder pathophysiology: an important role for prefrontal cortex dysfunction. *23*, 33-41.
- Arnsten Amy, F. (2003). Neurobiology of Attention Regulation and its Disorder. *Pediatric Psychopharmacology* Ed: Martin A, Scahill L, Charney D, Leckman J. In: Oxford University Pres.
- Association, A. P. A. J. W. A. P. (1997). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (p. 317).
- Aston-Jones, G., & Cohen, J. D. J. A. R. N. (2005). An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *28*, 403-450.
- Badgaiyan, R. D., Sinha, S., Sajjad, M., & Wack, D. S. J. P. o. (2015). Attenuated tonic and enhanced phasic release of dopamine in attention deficit hyperactivity disorder. *10*(9), e0137326.
- Banerjee, T. D., Middleton, F., & Faraone, S. V. J. A. p. (2007). Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *96*(9), 1269-1274.
- Barkley, R. A. J. P. b. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *121*(1), 65.
- Bartels, A., & Zeki, S. J. N. (2005). Brain dynamics during natural viewing conditions—a new guide for mapping connectivity in vivo. *24*(2), 339-349.
- Bauer, L. O., & Hesselbrock, V. M. J. B. P. (1999). P300 decrements in teenagers with conduct problems: implications for substance abuse risk and brain development. *46*(2), 263-272.
- Bauer, L. O., Hesselbrock, V. M. J. J. o. t. A. A. o. C., & Psychiatry, A. (2003). Brain maturation and subtypes of conduct disorder: interactive effects on p300 amplitude and topography in male adolescents. *42*(1), 106-115.
- Bauer, L. O., & Hesselbrock, V. M. J. N. (1999). Subtypes of family history and conduct disorder: Effects on P300 during the Stroop test. *21*(1), 51-62.
- Bayard, F., Nymberg Thunell, C., Abé, C., Almeida, R., Banaschewski, T., Barker, G., Bokde, A. L., Bromberg, U., Büchel, C., & Quinlan, E. B. J. M. p. (2020). Distinct brain structure and behavior related to ADHD and conduct disorder traits. *25*(11), 3020-3033.
- Bernhard, A., Ackermann, K., Martinelli, A., Chiocchetti, A. G., Vllasaliu, L., González-Madruga, K. D., Batchelor, M., Raschle, N. M., Oldenhof, H., Jansen, L. J. J. o. t. A. A. o. C., & Psychiatry, A. (2021). Neuroendocrine Stress Response in Females and Males With Conduct Disorder and Associations With Early Adversity.
- Bernhard, A., Kirchner, M., Martinelli, A., Ackermann, K., Kohls, G., González-Madruga, K., Wells, A., Fernández-Rivas, A., De Artaza-Lavesa, M. G., & Raschle, N. M. J. E. N. (2021). Sex-specific associations of basal steroid hormones and neuropeptides with Conduct Disorder and neuroendocrine mediation of environmental risk. *49*, 40-53.
- Best, J. R., & Miller, P. H. J. C. d. (2010). A developmental perspective on executive function. *81*(6), 1641-1660.
- Biederman, J., Faraone, S., Milberger, S., Guite, J., Mick, E., Chen, L., Mennin, D., Marrs, A., Ouellette, C., & Moore, P. J. A. o. g. p. (1996). A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders. *53*(5), 437-446.
- Biederman, J., Faraone, S. V., Mick, E., Williamson, S., Wilens, T. E., Spencer, T. J., Weber, W., Jetton, J., Kraus, I., Pert, J. J. J. o. t. A. A. o. C., & Psychiatry, A. (1999). Clinical correlates of ADHD in females: findings from a large group of girls ascertained from pediatric and psychiatric referral sources. *38*(8), 966-975.
- Biederman, J., Kwon, A., Aleardi, M., Chouinard, V.-A., Marino, T., Cole, H., Mick, E., & Faraone, S. V. J. A. J. o. P. (2005). Absence of gender effects on attention deficit hyperactivity disorder: findings in nonreferred subjects. *162*(6), 1083-1089.
- Blair, R. J. R., & Zhang, R. J. C. o. i. p. (2020). Recent neuro-imaging findings with respect to conduct disorder, callous-unemotional traits and psychopathy. *33*(1), 45.
- Blair, R. J. R. J. J. o. N., Neurosurgery, & Psychiatry. (2001). Neurocognitive models of aggression, the antisocial personality disorders, and psychopathy. *71*(6), 727-731.
- Blair, R. J. R. J. N. r. n. (2013). The neurobiology of psychopathic traits in youths. *14*(11), 786-799.
- Blankenstein, N. E., Vandenbroucke, A. R., de Vries, R., Swaab, H., Popma, A., & Jansen, L. J. M. S. (2022). Understanding aggression in adolescence by studying the neurobiological stress system: A systematic review. *8*(2), 133.
- Boden, J. M., Fergusson, D. M., Horwood, L. J. J. J. o. t. A. A. o. C., & Psychiatry, A. (2010). Risk factors for conduct disorder and oppositional/defiant disorder: evidence from a New Zealand birth cohort. *49*(11), 1125-1133.
- Bornovalova, M. A., Cummings, J. R., Hunt, E., Blazei, R., Malone, S., & Iacono, W. G. J. P. m. (2014). Understanding the relative contributions of direct environmental effects and passive genotype-environment correlations in the association between familial risk factors and child disruptive behavior disorders. *44*(4), 831-844.
- Brennan, A. R., & Arnsten, A. F. J. A. o. t. N. Y. A. o. S. (2008). Neuronal mechanisms underlying attention deficit hyperactivity disorder: the influence of arousal on prefrontal cortical function. *1129*(1), 236-245.
- Burke, J. D., Loeber, R., Birmaher, B. J. J. o. t. A. A. o. C., & Psychiatry, A. (2002). Oppositional defiant disorder and conduct disorder: a review of the past 10 years, part II. *41*(11), 1275-1293.
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. J. T. i. c. s. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *4*(6), 215-222.

- Bush, G. J. B. p. (2011). Cingulate, frontal, and parietal cortical dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder. *69(12)*, 1160-1167.
- Bymaster, F. P., Katner, J. S., Nelson, D. L., Hemrick-Luecke, S. K., Threlkeld, P. G., Heiligenstein, J. H., Morin, S. M., Gehlert, D. R., & Perry, K. W. J. N. (2002). Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *27(5)*, 699-711.
- Byrd, A. L., & Manuck, S. B. J. B. p. (2014). MAOA, childhood maltreatment, and antisocial behavior: meta-analysis of a gene-environment interaction. *75(1)*, 9-17.
- Byrne, J. M., Bawden, H. N., Beattie, T. L., & DeWolfe, N. A. J. J. o. C. N. (2000). Preschoolers classified as having attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): DSM-IV symptom endorsement pattern. *15(8)*, 533-538.
- Cappadocia, M. C., Desrocher, M., Pepler, D., & Schroeder, J. H. J. C. p. r. (2009). Contextualizing the neurobiology of conduct disorder in an emotion dysregulation framework. *29(6)*, 506-518.
- Carmona, S., Proal, E., Hoekzema, E. A., Gispert, J.-D., Picado, M., Moreno, I., Soliva, J. C., Bielsa, A., Rovira, M., & Hilferty, J. J. B. p. (2009). Ventro-striatal reductions underpin symptoms of hyperactivity and impulsivity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *66(10)*, 972-977.
- Carrey, N. J., MacMaster, F. P., Gaudet, L., Schmidt, M. H. J. J. o. c., & psychopharmacology, a. (2007). Striatal creatine and glutamate/glutamine in attention-deficit/hyperactivity disorder. *17(1)*, 11-17.
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T. E., Mill, J., Martin, J., Craig, I. W., Taylor, A., & Poulton, R. J. S. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *297(5582)*, 851-854.
- Castellanos, F. X., Aoki, Y. J. B. p. c. n., & neuroimaging. (2016). Intrinsic functional connectivity in attention-deficit/hyperactivity disorder: a science in development. *1(3)*, 253-261.
- Castellanos, F. X., Elia, J., Kruesi, M. J., Gullotta, C. S., Mefford, I. N., Potte, W. Z., Ritchie, G. F., & Rapoport, J. L. J. P. r. (1994). Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *52(3)*, 305-316.
- Castellanos, F. X., Lee, P. P., Sharp, W., Jeffries, N. O., Greenstein, D. K., Clasen, L. S., Blumenthal, J. D., James, R. S., Ebens, C. L., & Walter, J. M. J. J. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *288(14)*, 1740-1748.
- Castellanos, F. X., & Proal, E. J. T. i. c. s. (2012). Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal-striatal model. *16(1)*, 17-26.
- Castellanos, F. X., Sonuga-Barke, E. J., Milham, M. P., & Tannock, R. J. T. i. c. s. (2006). Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *10(3)*, 117-123.
- Castellanos, F. X., & Tannock, R. J. N. R. N. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *3(8)*, 617-628.
- Cecil, C. A., Barker, E. D., Jaffee, S. R., & Viding, E. J. T. B. J. o. P. (2012). Association between maladaptive parenting and child self-control over time: Cross-lagged study using a monozygotic twin difference design. *201(4)*, 291-297.
- Chiang, H.-L., Chen, Y.-J., Shang, C.-Y., Tseng, W.-Y., & Gau, S.-F. J. P. m. (2016). Different neural substrates for executive functions in youths with ADHD: a diffusion spectrum imaging tractography study. *46(6)*, 1225-1238.
- Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., & Selikowitz, M. J. P. r. (1998). EEG analysis in attention-deficit/hyperactivity disorder: a comparative study of two subtypes. *81(1)*, 19-29.
- Coghill, D., & Banaschewski, T. J. E. r. o. n. (2009). The genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *9(10)*, 1547-1565.
- Coghill, D. R., Seth, S., Pedroso, S., Usala, T., Currie, J., & Gagliano, A. J. B. p. (2014). Effects of methylphenidate on cognitive functions in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a systematic review and a meta-analysis. *76(8)*, 603-615.
- Cohen, R. A. (2013). *The neuropsychology of attention*. Springer Science & Business Media.
- Cooper-Kahn, J., & Dietzel, L. C. (2008). *Late, lost and unprepared: A parents' guide to helping children with executive functioning*. Woodbine House Bethesda, MD.
- Cortese, S., Barbui, C. J. E., & sciences, p. (2017). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): from randomised controlled trials to evidence-based clinical services. *26(5)*, 445-447.
- Cortese, S., Imperati, D., Zhou, J., Proal, E., Klein, R. G., Mannuzza, S., Ramos-Olazagasti, M. A., Milham, M. P., Kelly, C., & Castellanos, F. X. J. B. p. (2013). White matter alterations at 33-year follow-up in adults with childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *74(8)*, 591-598.
- Cortese, S., Kelly, C., Chabernaud, C., Proal, E., Di Martino, A., Milham, M. P., & Castellanos, F. X. J. A. J. o. P. (2012). Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *169(10)*, 1038-1055.
- Costello, E. J., Mustillo, S., Erkanli, A., Keeler, G., & Angold, A. J. A. o. g. p. (2003). Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *60(8)*, 837-844.
- Crockett, M. J., Clark, L., & Robbins, T. W. J. J. o. N. (2009). Reconciling the role of serotonin in behavioral inhibition and aversion: acute tryptophan depletion abolishes punishment-induced inhibition in humans. *29(38)*, 11993-11999.
- Cubillo, A., Halari, R., Ecker, C., Giampietro, V., Taylor, E., & Rubia, K. J. J. o. p. r. (2010). Reduced activation and inter-regional functional connectivity of fronto-striatal networks in adults with childhood Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and persisting symptoms during tasks of motor inhibition and cognitive switching. *44(10)*, 629-639.
- D'Onofrio, B. M., Van Hulle, C. A., Goodnight, J. A., Rathouz, P. J., & Lahey, B. B. J. P. m. (2012). Is maternal smoking during pregnancy a causal environmental risk factor for adolescent antisocial behavior? Testing etiological theories and assumptions. *42(7)*, 1535-1545.
- Danielson, N. B., Guo, J. N., & Blumenfeld, H. J. B. n. (2011). The default mode network and altered consciousness in epilepsy. *24(1)*, 55-65.
- Davidson, R. J., Putnam, K. M., & Larson, C. L. J. s. (2000). Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation--a possible prelude to violence. *289(5479)*, 591-594.
- De Looft, P. C., Cornet, L. J., De Kogel, C. H., Fernández-Castilla, B., Embregts, P. J., Didden, R., Nijman, H. L. J. N., & Reviews, B. (2022). Heart rate and skin conductance associations with physical aggression, psychopathy, antisocial personality disorder and conduct disorder: An updated meta-analysis. *132*, 553-582.
- Dickstein, S. G., Bannon, K., Xavier Castellanos, F., Milham, M. P. J. J. o. C. P., & Psychiatry. (2006). The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: An ALE meta-analysis. *47(10)*, 1051-1062.
- Dotterer, H. L., Waller, R., Hein, T. C., Pardon, A., Mitchell, C., Lopez-Duran, N., Monk, C. S., & Hyde, L. W. J. C. P. S. (2020). Clarifying the link between amygdala functioning during emotion processing and antisocial behaviors versus callous-unemotional traits within a population-based community sample. *8(5)*, 918-935.
- Dunn, D. (2006). Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Attention Problems and Epilepsy' *Psychiatric Issues in*

- Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment Ed: Ettinger AE, Kanner AM. In: Lippincott Williams & Wilkins.
- Durston, S., Pol, H. E. H., Schnack, H. G., Buitelaar, J. K., Steenhuis, M. P., Minderaa, R. B., Kahn, R. S. J. J. o. t. A. A. o. C., & Psychiatry, A. (2004). Magnetic resonance imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *43*(3), 332-340.
- Endres, D., Perlov, E., Maier, S., Feige, B., Nickel, K., Goll, P., Bubl, E., Lange, T., Glauche, V., & Graf, E. J. F. i. B. N. (2015). Normal neurochemistry in the prefrontal and cerebellar brain of adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *9*, 242.
- Ercan, E. S., Bilaç, Ö., Uysal Özasan, T., Ak-yol Ardic, U. J. C. P., & Development, H. (2016). Prevalence of psychiatric disorders among Turkish children: the effects of impairment and socio-demographic correlates. *47*, 35-42.
- Ernst, M., Zametkin, A. J., Matochik, J. A., Jons, P. H., & Cohen, R. M. J. J. o. N. (1998). DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [fluorine-18] fluorodopa positron emission tomographic study. *18*(15), 5901-5907.
- Fair, D. A., Posner, J., Nagel, B. J., Bathula, D., Dias, T. G. C., Mills, K. L., Blythe, M. S., Giwa, A., Schmitt, C. F., & Nigg, J. T. J. B. p. (2010). Atypical default network connectivity in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *68*(12), 1084-1091.
- Fairchild, G., Hawes, D. J., Frick, P. J., Copeland, W. E., Odgers, C. L., Franke, B., Freitag, C. M., & De Brito, S. A. J. N. R. D. P. (2019). Conduct disorder. *5*(1), 43.
- Fairchild, G., Sully, K., Passamonti, L., Stagginnus, M., Darekar, A., Sonuga-Barke, E. J., & Toschi, N. J. P. M. (2021). Neuroanatomical markers of familial risk in adolescents with conduct disorder and their unaffected relatives. 1-11.
- Fairchild, G., Van Goozen, S. H., Calder, A. J., Stollery, S. J., Goodyer, I. M. J. J. o. C. P., & Psychiatry. (2009). Deficits in facial expression recognition in male adolescents with early-onset or adolescence-onset conduct disorder. *50*(5), 627-636.
- Fairchild, G., van Goozen, S. H., Stollery, S. J., Brown, J., Gardiner, J., Herbert, J., & Goodyer, I. M. J. B. p. (2008). Cortisol diurnal rhythm and stress reactivity in male adolescents with early-onset or adolescence-onset conduct disorder. *64*(7), 599-606.
- Fanti, K. A., Kimonis, E. R., Hadjicharalambous, M.-Z., Steinberg, L. J. E. c., & psychiatry, a. (2016). Do neurocognitive deficits in decision making differentiate conduct disorder subtypes?. *25*, 989-996.
- Faraone, S. V., & Biederman, J. J. B. p. (1998). Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *44*(10), 951-958.
- Faraone, S. V., Doyle, A. E. J. C., & America, a. p. c. o. N. (2001). The nature and heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder. *10*(2), 299-316.
- Fennig, S., Forchtmann, L., & Bromet, E. (2005). Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Sadock BJ, Sadock VA, editors. In: Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Filipek, P. A., Semrud-Clikeman, M., Steingard, R., Renshaw, P., Kennedy, D., & Biederman, J. J. N. (1997). Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *48*(3), 589-601.
- Firestone, P., & Prabhu, A. N. J. J. o. a. c. p. (1983). Minor physical anomalies and obstetrical complications: their relationship to hyperactive, psychoneurotic, and normal children and their families. *11*, 207-216.
- Frank, M. J., Santamaria, A., O'Reilly, R. C., & Willcutt, E. J. N. (2007). Testing computational models of dopamine and noradrenaline dysfunction in attention deficit/hyperactivity disorder. *32*(7), 1583-1599.
- Frick, P. J., Ray, J. V., Thornton, L. C., & Kahn, R. E. J. P. b. (2014). Can callous-unemotional traits enhance the understanding, diagnosis, and treatment of serious conduct problems in children and adolescents? A comprehensive review. *140*(1), 1.
- Frick, P. J. J. C., & Clinics, A. P. (2006). Developmental pathways to conduct disorder. *15*(2), 311-331.
- Frodl, T., & Skokauskas, N. J. A. P. S. (2012). Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *125*(2), 114-126.
- Fusar-Poli, P., Rubia, K., Rossi, G., Sartori, G., & Balottin, U. J. A. J. o. P. (2012). Striatal dopamine transporter alterations in ADHD: pathophysiology or adaptation to psychostimulants? A meta-analysis. *169*(3), 264-272.
- Gao, X., Zhang, M., Yang, Z., Wen, M., Huang, H., Zheng, R., Wang, W., Wei, Y., Cheng, J., & Han, S. J. F. i. P. (2021). Structural and functional brain abnormalities in internet gaming disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a comparative meta-analysis. 964.
- Gao, Y., Jiang, Y., Ming, Q., Zhang, J., Ma, R., Wu, Q., Dong, D., Sun, X., He, J., Cao, W. J. E. C., & Psychiatry, A. (2021). Neuroanatomical changes associated with conduct disorder in boys: influence of childhood maltreatment. 1-13.
- Garon, N., Bryson, S. E., & Smith, I. M. J. P. b. (2008). Executive function in preschoolers: a review using an integrative framework. *134*(1), 31.
- Gehricke, J.-G., Kruggel, F., Thampipop, T., Alejo, S. D., Tatos, E., Fallon, J., & Muftuler, L. T. J. P. o. (2017). The brain anatomy of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adults—a magnetic resonance imaging study. *12*(4), e0175433.
- Glenn, A. L., Raine, A., & Schug, R. A. J. M. p. (2009). The neural correlates of moral decision-making in psychopathy. *14*(1), 5-6.
- Grazioplene, R., Tseng, W.-L., Cimino, K., Calvin, C., Ibrahim, K., Pelphrey, K. A., Sukhodolsky, D. G. J. B. p. c. n., & neuroimaging. (2020). Fixel-based diffusion magnetic resonance imaging reveals novel associations between white matter microstructure and childhood aggressive behavior. *5*(5), 490-498.
- Greven, C. U., Bralten, J., Mennes, M., O'Dwyer, L., van Hulzen, K. J., Rommelse, N., Schwenen, L. J., Hoekstra, P. J., Hartman, C. A., & Heslenfeld, D. J. J. p. (2015). Developmentally stable whole-brain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in those with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *72*(5), 490-499.
- Gurevitz, M., Geva, R., Varon, M., & Leitner, Y. J. J. o. A. D. (2014). Early markers in infants and toddlers for development of ADHD. *18*(1), 14-22.
- Halperin, J. M., Newcorn, J. H., Schwartz, S. T., Sharma, V., Siever, L. J., Koda, V. H., & Gabriel, S. J. B. p. (1997). Age-related changes in the association between serotonergic function and aggression in boys with ADHD. *41*(6), 682-689.
- Halperin, J. M., & Schulz, K. P. J. P. b. (2006). Revisiting the role of the prefrontal cortex in the pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *132*(4), 560.
- Harenski, C. L., Harenski, K. A., Shane, M. S., & Kiehl, K. A. J. J. o. a. p. (2010). Aberrant neural processing of moral violations in criminal psychopaths. *119*(4), 863.
- Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Fera, F., Smith, W. G., & Weinberger, D. R. J. N. (2002). Dextroamphetamine modulates the response of the hu-

- man amygdala. *27*(6), 1036-1040.
- Harpin, V. A. J. A. o. d. i. c. (2005). The effect of ADHD on the life of an individual, their family, and community from preschool to adult life. *90*(suppl 1), i2-i7.
- Hart, H., Chantiluke, K., Cubillo, A. I., Smith, A. B., Simmons, A., Brammer, M. J., Marquand, A. F., & Rubia, K. J. H. B. M. (2014). Pattern classification of response inhibition in ADHD: toward the development of neurobiological markers for ADHD. *35*(7), 3083-3094.
- Hart, H., Radua, J., Mataix-Cols, D., Rubia, K. J. N., & Reviews, B. (2012). Meta-analysis of fMRI studies of timing in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *36*(10), 2248-2256.
- Hart, H., Radua, J., Nakao, T., Mataix-Cols, D., & Rubia, K. J. J. p. (2013). Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *70*(2), 185-198.
- Hawes, S. W., Waller, R., Byrd, A. L., Bjork, J. M., Dick, A. S., Sutherland, M. T., Riedel, M. C., Tobia, M. J., Thomson, N., & Laird, A. R. J. A. J. o. P. (2021). Reward processing in children with disruptive behavior disorders and callous-unemotional traits in the ABCD study. *178*(4), 333-342.
- Hawkey, E. J., Tillman, R., Luby, J. L., Barch, D. M. J. B. P. C. N., & Neuroimaging. (2018). Preschool executive function predicts childhood resting-state functional connectivity and attention-deficit/hyperactivity disorder and depression. *3*(11), 927-936.
- Hechtman, L., Jj, M. J. K., & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry . Aydın H, B. A. (2007). Dikkat eksikliği bozuklukları. *8*, 3183-3205.
- Hill, J., & Maughan, B. (2001). *Conduct disorders in childhood and adolescence*. Cambridge University Press Cambridge.
- Holz, N. E., Zohsel, K., Laucht, M., Banaschewski, T., Hohmann, S., Brandeis, D. J. N., & Reviews, B. (2018). Gene x environment interactions in conduct disorder: Implications for future treatments. *91*, 239-258.
- Hoogman, M., Bralten, J., Hibar, D. P., Meneses, M., Zwiers, M. P., Schwersen, L. S., van Hulzen, K. J., Medland, S. E., Shumskaya, E., & Jahanshad, N. J. T. L. P. (2017). Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *4*(4), 310-319.
- Hoy, E., Weiss, G., Minde, K., & Cohen, N. J. J. o. A. C. P. (1978). The hyperactive child at adolescence: Cognitive, emotional, and social functioning. *6*, 311-324.
- Hulvershorn, L. A., Mennes, M., Castellanos, F. X., Di Martino, A., Milham, M. P., Hummer, T. A., Roy, A. K. J. J. o. t. A. A. o. C., & Psychiatry, A. (2014). Abnormal amygdala functional connectivity associated with emotional lability in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *53*(3), 351-361. e351.
- Ingram, S., Hechtman, L., Morgenstern, G. J. M. r., & reviews, d. d. r. (1999). Outcome issues in ADHD: Adolescent and adult long-term outcome. *5*(3), 243-250.
- Işık, Ü., Bilgiç, A., Toker, A., & Kılınc, I. J. P. r. (2018). Serum levels of cortisol, dehydroepiandrosterone, and oxytocin in children with attention-deficit/hyperactivity disorder combined presentation with and without comorbid conduct disorder. *261*, 212-219.
- Jin, Z., Zang, Y., Zeng, Y., Zhang, L., & Wang, Y. J. N. I. (2001). Striatal neuronal loss or dysfunction and choline rise in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study. *315*(1-2), 45-48.
- Johanson, M., Vaurio, O., Tiihonen, J., & Lähteenvuo, M. J. F. i. p. (2020). A systematic literature review of neuroimaging of psychopathic traits. *10*, 1027.
- Kerekes, N., Lundström, S., Chang, Z., Tajnia, A., Jern, P., Lichtenstein, P., Nilsson, T., & Anckarsäter, H. J. P. (2014). Oppositional defiant and conduct disorder-like problems: neurodevelopmental predictors and genetic background in boys and girls, in a nationwide twin study. *2*, e359.
- Kim, M.-S., Kim, J.-J., Kwon, J. S. J. C. p., & development, h. (2001). Frontal P300 decrement and executive dysfunction in adolescents with conduct problems. *32*, 93-106.
- Kim, P., Evans, G. W., Angstadt, M., Ho, S. S., Sripada, C. S., Swain, J. E., Liberzon, I., & Phan, K. L. J. P. o. t. N. A. o. S. (2013). Effects of childhood poverty and chronic stress on emotion regulatory brain function in adulthood. *110*(46), 18442-18447.
- Konrad, K., & Eickhoff, S. B. J. H. b. m. (2010). Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *31*(6), 904-916.
- Konzok, J., Henze, G. I., Peter, H., Giglberger, M., Bärtl, C., Massau, C., Kärigel, C., Schiffer, B., Eisenbarth, H., & Wüst, S. J. P. (2021). Externalizing behavior in healthy young adults is associated with lower cortisol responses to acute stress and altered neural activation in the dorsal striatum. *58*(12), e13936.
- Kruesi, M. J., Casanova, M. F., Mannheim, G., & Johnson-Bilder, A. J. P. R. N. (2004). Reduced temporal lobe volume in early onset conduct disorder. *132*(1), 1-11.
- Kruesi, M. J., Rapoport, J. L., Hamburger, S., Hibbs, E., Potter, W. Z., Lenane, M., & Brown, G. L. J. A. o. g. p. (1990). Cerebrospinal fluid monoamine metabolites, aggression, and impulsivity in disruptive behavior disorders of children and adolescents. *47*(5), 419-426.
- Lahey, B. B., Loeber, R., Burke, J., Rathouz, P. J., & McBurnett, K. J. J. o. a. p. (2002). Waxing and waning in concert: Dynamic comorbidity of conduct disorder with other disruptive and emotional problems over 17 years among clinic-referred boys. *111*(4), 556.
- Lahey, B. B., Waldman, I. D. J. J. o. C. P., & Psychiatry. (2012). Annual research review: phenotypic and causal structure of conduct disorder in the broader context of prevalent forms of psychopathology. *53*(5), 536-557.
- Lazzaro, I., Gordon, E., Whitmont, S., Plahn, M., Li, W., Clarke, S., Dosen, A., & Meares, R. J. C. E. (1998). Quantified EEG activity in adolescent attention deficit hyperactivity disorder. *29*(1), 37-42.
- Lei, D., Du, M., Wu, M., Chen, T., Huang, X., Du, X., Bi, F., Kemp, G. J., & Gong, Q. J. N. (2015). Functional MRI reveals different response inhibition between adults and children with ADHD. *29*(6), 874.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, USA.
- Li, Z., Chang, S.-h., Zhang, L.-y., Gao, L., & Wang, J. J. P. r. (2014). Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes: a review. *219*(1), 10-24.
- Lin, D., Boyle, M. P., Dollar, P., Lee, H., Lein, E., Perona, P., & Anderson, D. J. J. N. (2011). Functional identification of an aggression locus in the mouse hypothalamus. *470*(7333), 221-226.
- Liu, Q., Chen, L., Li, F., Chen, Y., Guo, L., Gong, Q., & Huang, X. J. S. w. y. x. G. C. x. z. z. J. o. B. E. S. Y. G. Z. (2016). Voxel-based morphometry in medicated-naive boys with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *33*(3), 526-532.
- Loeber, R., Burke, J. D., Lahey, B. B., Winters, A., Zera, M. J. J. o. t. A. A. o. C., & Psychiatry, A. (2000). Oppositional defiant and conduct disorder: a review of the past 10 years, part I. *39*(12), 1468-1484.
- Lovett, B. J., & Sheffield, R. A. J. C. p. r. (2007). Affective empathy deficits in aggressive children and adolescents: A critical review. *27*(1), 1-13.
- Lu, F., Zhao, Y., He, Z., Ma, X., Yao, X., Liu, P., Wang, X., Yang, G., & Zhou, J. J. N. (2021). Altered dynamic regional

- homogeneity in patients with conduct disorder. *157*, 107865.
- MacMaster, F. P., Carrey, N., Sparkes, S., & Kusumakar, V. J. B. p. (2003). Proton spectroscopy in medication-free pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder. *53*(2), 184-187.
- Madras, B. K., Miller, G. M., & Fischman, A. J. J. B. p. (2005). The dopamine transporter and attention-deficit/hyperactivity disorder. *57*(11), 1397-1409.
- Mannuzza, S., Klein, R. G., Bessler, A., Malloy, P., & LaPadula, M. J. A. j. o. p. (1998). Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. *155*(4), 493-498.
- Marsh, A. A., Finger, E. C., Fowler, K. A., Jurkowitz, I. T., Schechter, J. C., Henry, H. Y., Pine, D. S., & Blair, R. J. R. J. P. R. N. (2011). Reduced amygdala-orbitofrontal connectivity during moral judgments in youths with disruptive behavior disorders and psychopathic traits. *194*(3), 279-286.
- Martin-Key, N., Brown, T., & Fairchild, G. J. J. o. a. c. p. (2017). Empathic accuracy in male adolescents with conduct disorder and higher versus lower levels of callous-unemotional traits. *45*, 1385-1397.
- Mash, E. J., & Barkley, R. A. (2014). *Child psychopathology*. Guilford Publications.
- Maughan, B., Rowe, R., Messer, J., Goodman, R., Meltzer, H. J. J. o. c. p., & psychiatry. (2004). Conduct disorder and oppositional defiant disorder in a national sample: developmental epidemiology. *45*(3), 609-621.
- Maurer, J. M., Paul, S., Anderson, N. E., Nyalakanti, P. K., & Kiehl, K. A. J. N. c. (2020). Youth with elevated psychopathic traits exhibit structural integrity deficits in the uncinate fasciculus. *26*, 102236.
- McAlonan, G. M., Cheung, V., Cheung, C., Chua, S. E., Murphy, D. G., Suckling, J., Tai, K.-S., Yip, L. K., Leung, P., & Ho, T. P. J. P. R. N. (2007). Mapping brain structure in attention deficit-hyperactivity disorder: a voxel-based MRI study of regional grey and white matter volume. *154*(2), 171-180.
- McBURNETT, K., Pfiffner, L. J., Willcutt, E., Tamm, L., Lerner, M., Ottolini, Y. L., Furman, M. B. J. J. o. t. A. A. o. C., & Psychiatry, A. (1999). Experimental cross-validation of DSM-IV types of attention-deficit/hyperactivity disorder. *38*(1), 17-24.
- McCarthy, H., Skokauskas, N., & Frodl, T. J. P. m. (2014). Identifying a consistent pattern of neural function in attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *44*(4), 869-880.
- McIntosh, D. E., Mulkins, R. S., & Dean, R. S. J. I. J. o. N. (1995). Utilization of maternal perinatal risk indicators in the differential diagnosis of ADHD and UADD children. *81*(3-4), 35-46.
- McLaughlin, K. A., Sheridan, M. A., Winter, W., Fox, N. A., Zeanah, C. H., & Nelson, C. A. J. B. p. (2014). Widespread reductions in cortical thickness following severe early-life deprivation: a neurodevelopmental pathway to attention-deficit/hyperactivity disorder. *76*(8), 629-638.
- Mehta, P. H., & Beer, J. J. J. o. c. n. (2010). Neural mechanisms of the testosterone-aggression relation: The role of orbitofrontal cortex. *22*(10), 2357-2368.
- Menon, V., Ford, J. M., Lim, K. O., Glover, G. H., & Pfefferbaum, A. J. N. (1997). Combined event-related fMRI and EEG evidence for temporal-parietal cortex activation during target detection. *8*(14), 3029-3037.
- Mick, E., McGough, J., Deutsch, C. K., Frazier, J. A., Kennedy, D., & Goldberg, R. J. J. P. o. (2014). Genome-wide association study of proneness to anger. *9*(1), e87257.
- Mick, E., McGough, J., Loo, S., Doyle, A. E., Wozniak, J., Wilens, T. E., Smalley, S., McCracken, J., Biederman, J., Faraone, S. V. J. J. o. t. A. A. o. C., & Psychiatry, A. (2011). Genome-wide association study of the child behavior checklist dysregulation profile. *50*(8), 807-817. e808.
- Mobbs, D., Petrovic, P., Marchant, J. L., Hassabis, D., Weiskopf, N., Seymour, B., Dolan, R. J., & Frith, C. D. J. S. (2007). When fear is near: threat imminence elicits prefrontal-periaqueductal gray shifts in humans. *317*(5841), 1079-1083.
- Mobbs, D., Yu, R., Rowe, J. B., Eich, H., FeldmanHall, O., & Dalgleish, T. J. P. o. t. N. A. o. S. (2010). Neural activity associated with monitoring the oscillating threat value of a tarantula. *107*(47), 20582-20586.
- Moore, C. M., Biederman, J., Wozniak, J., Mick, E., Alardi, M., Wardrop, M., Dougherty, M., Harpold, T., Hamerness, P., & Randall, E. J. A. J. o. P. (2006). Differences in brain chemistry in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder with and without comorbid bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *163*(2), 316-318.
- Moriyama, T., Cho, A., Verin, R., Fuentes, J., Polanczyk, G., Rey, J., & Zepf, F. (2012). IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. In.
- Naaijen, J., Forde, N. J., Lythgoe, D. J., Akkermans, S. E., Openneer, T. J., Dietrich, A., Zwiers, M. P., Hoekstra, P. J., & Buitelaar, J. K. J. N. C. (2017). Frontostriatal glutamate in children with Tourette's disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *13*, 16-23.
- Nakao, T., Radua, J., Rubia, K., & Mataix-Cols, D. J. A. J. o. P. (2011). Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *168*(11), 1154-1163.
- Narr, K. L., Woods, R. P., Lin, J., Kim, J., Phillips, O. R., Del'Homme, M., Caplan, R., Toga, A. W., McCracken, J. T., Levitt, J. G. J. J. o. t. A. A. o. C., & Psychiatry, A. (2009). Widespread cortical thinning is a robust anatomical marker for attention-deficit/hyperactivity disorder. *48*(10), 1014-1022.
- Nelson, R. J., & Trainor, B. C. J. N. R. N. (2007). Neural mechanisms of aggression. *8*(7), 536-546.
- Nigg, J. J. N. Y. G. (2006). Understanding what goes wrong and why.
- Nigg, J. T., Blaskey, L. G., Huang-Pollock, C. L., Rappley, M. D. J. J. o. t. A. A. o. C., & Psychiatry, A. (2002). Neuropsychological executive functions and DSM-IV ADHD subtypes. *41*(1), 59-66.
- Nigg, J. T., Casey, B. J. D., & psychopathology. (2005). An integrative theory of attention-deficit/hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *17*(3), 785-806.
164. Nikolas, M. A., & Nigg, J. T. J. N. (2013). Neuropsychological performance and attention-deficit hyperactivity disorder subtypes and symptom dimensions. *27*(1), 107.
- Nilsson, K. W., Åslund, C., Comasco, E., & Oreland, L. J. J. o. N. T. (2018). Gene-environment interaction of monoamine oxidase A in relation to antisocial behaviour: current and future directions. *125*, 1601-1626.
- Norman, L. J., Carlisi, C., Lukito, S., Hart, H., Mataix-Cols, D., Radua, J., & Rubia, K. J. J. p. (2016). Structural and functional brain abnormalities in attention-deficit/hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder: a comparative meta-analysis. *73*(8), 815-825.
- O'Driscoll, G. A., Dépatie, L., Holahan, A.-L. V., Savion-Lemieux, T., Barr, R. G., Jolicoeur, C., & Douglas, V. I. J. B. p. (2005). Executive functions and methylphenidate response in subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *57*(11), 1452-1460.
- O'Neill, M. F., Heron-Maxwell, C. L., Shaw, G. J. P. B., & Behavior. (1999). 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonism reduces hyperactivity induced by amphetamine, cocaine, and MK-801 but not D1 agonist C-APB. *63*(2), 237-243.
- Oldenhof, H., Prätzlich, M., Ackermann, K., Baker, R., Batchelor, M., Baumann, S., Bernhard, A., Clanton, R., Dikeos, D., & Dochnal, R. J. J. o. C. J. (2019). Baseline autonomic nervous system activity in female children and adolescents with conduct disorder: Psy-

- chophysiological findings from the FemNAT-CD study. *65*, 101564.
- Pajer, K., Gardner, W., Rubin, R. T., Perel, J., & Neal, S. J. A. o. G. P. (2001). Decreased cortisol levels in adolescent girls with conduct disorder. *58*(3), 297-302.
- Pajer, K., Tabbah, R., Gardner, W., Rubin, R. T., Czambel, R. K., & Wang, Y. J. P. (2006). Adrenal androgen and gonadal hormone levels in adolescent girls with conduct disorder. *31*(10), 1245-1256.
- Patrick, C. J., Bernat, E. M., Malone, S. M., Iacono, W. G., Krueger, R. F., & McGue, M. J. P. (2006). P300 amplitude as an indicator of externalizing in adolescent males. *43*(1), 84-92.
- Perry, R. J., Rosen, H. R., Kramer, J. H., Beer, J., Levenson, R., & Miller, B. J. N. (2001). Hemispheric dominance for emotions, empathy and social behaviour: evidence from right and left handers with frontotemporal dementia. *7*(2), 145-160.
- Pliszka, S. J. J. A. A. C. A. P. (2007). AACAP Work Group on Quality Issues Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *46*(7), 894-921.
- Polanczyk, G., Jensen, P. J. C., & America, a. p. c. o. N. (2008). Epidemiologic considerations in attention deficit hyperactivity disorder: a review and update. *17*(2), 245-260.
- Polanczyk, G. V., Salum, G. A., Sugaya, L. S., Caye, A., Rohde, L. A. J. J. o. c. p., & psychiatry. (2015). Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *56*(3), 345-365.
- Polderman, T. J., Benyamin, B., De Leeuw, C. A., Sullivan, P. F., Van Bochoven, A., Visscher, P. M., & Posthuma, D. J. N. g. (2015). Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *47*(7), 702-709.
- Postema, M. C., Hoogman, M., Ambrosino, S., Asherson, P., Banaschewski, T., Bandeira, C. E., Baranov, A., Bau, C. H., Baumeister, S., Baur-Streubel, R. J. J. o. C. P., & Psychiatry. (2021). Analysis of structural brain asymmetries in attention-deficit/hyperactivity disorder in 39 datasets. *62*(10), 1202-1219.
- Prätzlich, M., Oldenhof, H., Steppan, M., Ackermann, K., Baker, R., Batchelor, M., Baumann, S., Bernhard, A., Clanton, R., & Dikeos, D. J. J. o. c. j. (2019). Resting autonomic nervous system activity is unrelated to antisocial behaviour dimensions in adolescents: Cross-sectional findings from a European multi-centre study. *65*, 101536.
- Proal, E., Reiss, P. T., Klein, R. G., Mannuzza, S., Gotimer, K., Ramos-Olagast, M. A., Lerch, J. P., He, Y., Zijdenbos, A., & Kelly, C. J. A. o. g. p. (2011). Brain in gray matter deficits at 33-year follow-up in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder established in childhood. *68*(11), 1122-1134.
- Prom-Wormley, E., Eaves, L. J., Foley, D., Gardner, C., Archer, K., Wormley, B., Maes, H., Riley, B., & Silberg, J. J. P. m. (2009). Monoamine oxidase A and childhood adversity as risk factors for conduct disorder in females. *39*(4), 579-590.
- Puts, N. A., Ryan, M., Oeltzschner, G., Horska, A., Edden, R. A., & Mahone, E. M. J. P. R. N. (2020). Reduced striatal GABA in unmedicated children with ADHD at 7T. *301*, 111082.
- Rasmussen, P., Gillberg, C. J. J. o. t. A. A. o. C., & Psychiatry, A. (2000). Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: a controlled, longitudinal, community-based study. *39*(11), 1424-1431.
- Rey, J. M., Omigbodun, O. O. J. C., psychiatry, a., & health, m. (2015). International dissemination of evidence-based practice, open access and the IACA-PAP textbook of child and adolescent mental health. *9*(1), 1-6.
- Ribasés, M., Hervás, A., Ramos-Quiroga, J. A., Bosch, R., Bielsa, A., Gastaminza, X., Fernández-Anguiano, M., Nogueira, M., Gómez-Barros, N., & Valero, S. J. B. p. (2008). Association study of 10 genes encoding neurotrophic factors and their receptors in adult and child attention-deficit/hyperactivity disorder. *63*(10), 935-945.
- Roessner, V., Sagvolden, T., Dasbanerjee, T., Middleton, F., Faraone, S., Walaas, S., Becker, A., Rothenberger, A., & Bock, N. J. N. (2010). Methylphenidate normalizes elevated dopamine transporter densities in an animal model of the attention-deficit/hyperactivity disorder combined type, but not to the same extent in one of the attention-deficit/hyperactivity disorder inattentive type. *167*(4), 1183-1191.
- Rogers, J. C., & De Brito, S. A. J. J. p. (2016). Cortical and subcortical gray matter volume in youths with conduct problems: a meta-analysis. *73*(1), 64-72.
- Rogers, J. C., Gonzalez-Madruga, K., Kohls, G., Baker, R. H., Clanton, R. L., Pauli, R., Birch, P., Chowdhury, A. I., Kirchner, M., Andersson, J. L. J. J. o. t. A. A. o. C., & Psychiatry, A. (2019). White matter microstructure in youths with conduct disorder: effects of sex and variation in callous traits. *58*(12), 1184-1196.
- Rokeach, A., & Wiener, J. J. J. o. A. D. (2018). The romantic relationships of adolescents with ADHD. *22*(1), 35-45.
- Rommelse, N. N., Altink, M. E., de Sonneville, L. M., Buschgens, C. J., Buitelaar, J., Oosterlaan, J., & Sergeant, J. A. J. J. o. a. c. p. (2007). Are motor inhibition and cognitive flexibility dead ends in ADHD?, *35*, 957-967.
- Rowe, R., Maughan, B., Worthman, C. M., Costello, E. J., & Angold, A. J. B. p. (2004). Testosterone, antisocial behavior, and social dominance in boys: Pubertal development and biosocial interaction. *55*(5), 546-552.
- Rubia, K., Alegria, A. A., Cubillo, A. I., Smith, A. B., Brammer, M. J., & Rada, J. J. B. p. (2014). Effects of stimulants on brain function in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *76*(8), 616-628.
- Rubia, K., Halari, R., Cubillo, A., Mohammad, A. M., Scott, S., & Brammer, M. J. H. B. M. (2010). Disorder-specific inferior prefrontal hypofunction in boys with pure attention-deficit/hyperactivity disorder compared to boys with pure conduct disorder during cognitive flexibility. *31*(12), 1823-1833.
- Rutter, M. J. G. B., & Behavior. (2006). Genes and behavior: Nature-nurture interplay explained. *5*(3), 303-303.
- Sabol, S. Z., Hu, S., & Hamer, D. J. H. g. (1998). A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *103*, 273-279.
- Sadock, B. J., Sadock, V. A., & Ruiz, P. (2000). *Comprehensive textbook of psychiatry* (Vol. 1). lippincott Williams & wilkins Philadelphia.
- Sagvolden, T., Johansen, E. B., Aase, H., Russell, V. A. J. B., & Sciences, B. (2005). A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *28*(3), 397-418.
- Sandman, C. A., Curran, M. M., Davis, E. P., Glynn, L. M., Head, K., & Baram, T. Z. J. A. J. o. P. (2018). Cortical thinning and neuropsychiatric outcomes in children exposed to prenatal adversity: a role for placental CRH?, *175*(5), 471-479.
- Schachar, R. J. C. d. d. r. (2014). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Recent updates and future prospects. *1*, 41-49.
- Schweitzer, J. B., Lee, D. O., Hanford, R. B., Tagamets, M. A., Hoffman, J. M., Grafton, S. T., & Kilts, C. D. J. N. (2003). A positron emission tomography study of methylphenidate in adults with ADHD: alterations in resting blood flow and predicting treatment response. *28*(5), 967-973.
- Schwenck, C., Schmiedeler, S., Zenglein, Y., Renner, T., Romanos, M., Jans, T., Schneider, W., Warnke, A. J. A. A. D., & Disorders, H. (2009). Reflective and impulsive reactions in ADHD subtypes. *1*, 3-10.
- Sciberras, E., Mulraney, M., Silva, D., & Coghill, D. J. C. p. r. (2017). Prena-



- tal risk factors and the etiology of ADHD—review of existing evidence. *19*, 1-8.
- Seeman, P., & Madras, B. J. B. b. r. (2002). Methylphenidate elevates resting dopamine which lowers the impulse-triggered release of dopamine: a hypothesis. *130*(1-2), 79-83.
- Seidman, L. J., Valera, E. M., & Makris, N. J. B. p. (2005). Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *57*(11), 1263-1272.
- Senn, T. E., Espy, K. A., & Kaufmann, P. M. J. D. n. (2004). Using path analysis to understand executive function organization in preschool children. *26*(1), 445-464.
- Sharp, S. I., McQuillin, A., & Gurling, H. M. J. N. (2009). Genetics of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *57*(7-8), 590-600.
- Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., Blumenthal, J., Lerch, J., Greenstein, D., Clasen, L., Evans, A., Giedd, J., & Rapoport, J. J. P. o. t. n. a. o. s. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *104*(49), 19649-19654.
- Shaw, P., Gilliam, M., Liverpool, M., Weddell, C., Malek, M., Sharp, W., Greenstein, D., Evans, A., Rapoport, J., & Giedd, J. J. A. J. o. P. (2011). Cortical development in typically developing children with symptoms of hyperactivity and impulsivity: support for a dimensional view of attention deficit hyperactivity disorder. *168*(2), 143-151.
- Shaw, P., Malek, M., Watson, B., Sharp, W., Evans, A., & Greenstein, D. J. B. p. (2012). Development of cortical surface area and gyrification in attention-deficit/hyperactivity disorder. *72*(3), 191-197.
- Sidlauskaite, J., González-Madruga, K., Smaragdi, A., Riccelli, R., Puzzo, I., Batchelor, M., Cornwell, H., Clark, L., Sonuga-Barke, E. J., Fairchild, G. J. E. c., & psychiatry, a. (2018). Sex differences in risk-based decision making in adolescents with conduct disorder. *27*, 1133-1142.
- Silk, T. J., Beare, R., Malpas, C., Adamson, C., Vilgis, V., Vance, A., & Bellgrove, M. A. J. C. (2016). Cortical morphometry in attention deficit/hyperactivity disorder: contribution of thickness and surface area to volume. *82*, 1-10.
- Solleveld, M. M., Schranter, A., Puts, N. A., Reneman, L., & Lucassen, P. J. N. C. (2017). Age-dependent, lasting effects of methylphenidate on the GABAergic system of ADHD patients. *15*, 812-818.
- Sonuga-Barke, E. J., Dalen, L., Daley, D., & Remington, B. J. D. n. (2002). Are planning, working memory, and inhibition associated with individual differences in preschool ADHD symptoms?, *21*(3), 255-272.
- Sonuga-Barke, E. J. J. B. b. r. (2002). Psychological heterogeneity in AD/HD—a dual pathway model of behaviour and cognition. *130*(1-2), 29-36.
- Sonuga-Barke, E. J., Cortese, S., Fairchild, G., Stringaris, A. J. J. o. C. P., & Psychiatry. (2016). Annual Research Review: Transdiagnostic neuroscience of child and adolescent mental disorders—differentiating decision making in attention-deficit/hyperactivity disorder, conduct disorder, depression, and anxiety. *57*(3), 321-349.
- Spencer, T. J., Biederman, J., & Mick, E. J. J. o. p. p. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *32*(6), 631-642.
- Spencer, T. J. J. J. o. C. P. (2006). ADHD and comorbidity in childhood. *67*, 27.
- Spivak, B., Vered, Y., Yoran-Hegesh, R., Averbuch, E., Mester, R., Graf, E., & Weizman, A. J. A. P. S. (1999). Circulatory levels of catecholamines, serotonin and lipids in attention deficit hyperactivity disorder. *99*(4), 300-304.
- Staller, J., & Faraone, S. V. J. C. d. (2006). Attention-deficit hyperactivity disorder in girls: epidemiology and management. *20*, 107-123.
- Sterzer, P., Stadler, C., Krebs, A., Kleinschmidt, A., & Poustka, F. J. B. p. (2005). Abnormal neural responses to emotional visual stimuli in adolescents with conduct disorder. *57*(1), 7-15.
- Sudre, G., Frederick, J., Sharp, W., Ishii-Takahashi, A., Mangalmurti, A., Choudhury, S., & Shaw, P. J. M. p. (2020). Mapping associations between polygenic risks for childhood neuropsychiatric disorders, symptoms of attention deficit hyperactivity disorder, cognition, and the brain. *25*(10), 2482-2492.
- Sully, K., Sonuga-Barke, E. J., & Fairchild, G. J. P. M. (2015). The familial basis of facial emotion recognition deficits in adolescents with conduct disorder and their unaffected relatives. *45*(9), 1965-1975.
- Sun, L., Cao, Q., Long, X., Sui, M., Cao, X., Zhu, C., Zuo, X., An, L., Song, Y., & Zang, Y. J. P. R. N. (2012). Abnormal functional connectivity between the anterior cingulate and the default mode network in drug-naïve boys with attention deficit hyperactivity disorder. *201*(2), 120-127.
- Swanson, J., Baler, R. D., & Volkow, N. D. J. N. (2011). Understanding the effects of stimulant medications on cognition in individuals with attention-deficit hyperactivity disorder: a decade of progress. *36*(1), 207-226.
- Swanson, J. M., Gupta, S., Williams, L., Agler, D., Lerner, M., Wigal, S. J. J. o. t. A. A. o. C., & Psychiatry, A. (2002). Efficacy of a new pattern of delivery of methylphenidate for the treatment of ADHD: effects on activity level in the classroom and on the playground. *41*(11), 1306-1314.
- Szatmari, P., Saigal, S., Rosenbaum, P., Campbell, D., King, S. J. D. M., & Neurology, C. (1990). Psychiatric disorders at five years among children with birthweights < 1000g: A regional perspective. *32*(11), 954-962.
- Tafazoli, S., O'Neill, J., Bejjani, A., Ly, R., Salamon, N., McCracken, J. T., Alger, J. R., & Levitt, J. G. J. J. o. p. r. (2013). 1H MRSI of middle frontal gyrus in pediatric ADHD. *47*(4), 505-512.
- Takahashi, H., Yahata, N., Koeda, M., Takano, A., Asai, K., Suhara, T., & Okubo, Y. J. N. (2005). Effects of dopaminergic and serotonergic manipulation on emotional processing: a pharmacological fMRI study. *27*(4), 991-1001.
- Thapar, A., & Cooper, M. (2016). Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, *387*(10024), 1240-1250. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00238-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00238-x)
- Tomasi, D., & Volkow, N. D. J. B. p. (2012). Abnormal functional connectivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *71*(5), 443-450.
- Tsai, C.-J., Lin, H.-Y., Tseng, I. W.-Y., Gau, S. S.-F. J. B. I., & Behavior. (2021). Brain voxel-based morphometry correlates of emotion dysregulation in attention-deficit hyperactivity disorder. *15*, 1388-1402.
- Tsai, S.-J. J. M. h. (2007). Attention-deficit hyperactivity disorder may be associated with decreased central brain-derived neurotrophic factor activity: clinical and therapeutic implications. *68*(4), 896-899.
- Vaidya, C. J., & Stollstorff, M. J. D. d. r. r. (2008). Cognitive neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder: current status and working hypotheses. *14*(4), 261-267.
- Valera, E. M., Faraone, S. V., Murray, K. E., & Seidman, L. J. J. B. p. (2007). Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *61*(12), 1361-1369.
- Van Beijsterveldt, C., & Van Baal, G. J. B. p. (2002). Twin and family studies of the human electroencephalogram: a review and a meta-analysis. *61*(1-2), 111-138.
- Van Goozen, S. H., Matthys, W., Cohen-Kettenis, P. T., Gispens-de Wied, C., Wiegant, V. M., & Van Engeland, H. J. B. p. (1998). Salivary cortisol and cardiovascular activity during stress in oppositional-defiant disorder boys and normal controls. *43*(7), 531-539.
- van GOOZEN, S. H., MATTHYS, W., SNOEK, H., van ENGELAND, H. J. J. o. t. A. A. o. C., & Psychiatry, A. (2004). Cortisol and treatment effect in children with disruptive behavior

- disorders: A preliminary study. *43*(8), 1011-1018.
- Van Hoorn, J., McCormick, E. M., Perino, M. T., Rogers, C. R., & Telzer, E. H. J. o. r. o. a. (2020). Differential behavioral and neural profiles in youth with conduct problems during risky decision-making. *30*(3), 599-615.
- Vassos, E., Collier, D. A., & Fazel, S. J. M. p. (2014). Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies of violence and aggression. *19*(4), 471-477.
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Fowler, J. S., Telang, F., Maynard, L., Logan, J., Gatley, S. J., Pappas, N., Wong, C., & Vaska, P. J. A. J. o. P. (2004). Evidence that methylphenidate enhances the saliency of a mathematical task by increasing dopamine in the human brain. *161*(7), 1173-1180.
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Tomasi, D., Collins, S. H., Wigal, T. L., Newcorn, J. H., Telang, F. W., Fowler, J. S., Logan, J., & Wong, C. T. J. J. o. n. (2012). Methylphenidate-elicited dopamine increases in ventral striatum are associated with long-term symptom improvement in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *32*(3), 841-849.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Logan, J., Jayne, M., Franceschi, D., Wong, C., Gatley, S. J., Gifford, A. N., & Ding, Y. S. J. S. (2002). "Nonhedonic" food motivation in humans involves dopamine in the dorsal striatum and methylphenidate amplifies this effect. *44*(3), 175-180.
- von Polier, G. G., Greimel, E., Konrad, K., Großheinrich, N., Kohls, G., Vloet, T. D., Herpertz-Dahlmann, B., & Schulte-Rüther, M. J. F. i. p. (2020). Neural correlates of empathy in boys with early onset conduct disorder. *11*, 178.
- Willcutt, E. G., Nigg, J. T., Pennington, B. F., Solanto, M. V., Rohde, L. A., Tannock, R., Loo, S. K., Carlson, C. L., McBurnett, K., & Lahey, B. B. J. J. o. a. p. (2012). Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *121*(4), 991.
- Willcutt, E. G., Sonuga-Barke, E. J., Nigg, J. T., & Sergeant, J. A. J. B. c. p. (2008). Recent developments in neuropsychological models of childhood psychiatric disorders. *24*, 195-226.
- Williams, J. B., & First, M. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. In *Encyclopedia of social work*.
- Wolf, L. E., & Wasserstein, J. J. A. o. t. N. Y. A. o. S. (2001). Adults ADHD: Concluding thoughts. *931*(1), 396-408.
- Wolosin, S. M., Richardson, M. E., Hennessey, J. G., Denckla, M. B., & Mostofsky, S. H. J. H. b. m. (2009). Abnormal cerebral cortex structure in children with ADHD. *30*(1), 175-184.
- Wolraich, M. L., Wibbelsman, C. J., Brown, T. E., Evans, S. W., Gotlieb, E. M., Knight, J. R., Ross, E. C., Shubiner, H. H., Wender, E. H., & Wilens, T. J. P. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder among adolescents: a review of the diagnosis, treatment, and clinical implications. *115*(6), 1734-1746.
- Yokokura, M., Takebasashi, K., Takao, A., Nakaizumi, K., Yoshikawa, E., Futatsubashi, M., Suzuki, K., Nakamura, K., Yamasue, H., & Ouchi, Y. J. M. P. (2021). In vivo imaging of dopamine D1 receptor and activated microglia in attention-deficit/hyperactivity disorder: a positron emission tomography study. *26*(9), 4958-4967.
- Zappitelli, M., Pinto, T., & Grizenko, N. J. T. C. J. o. P. (2001). Pre-, peri-, and postnatal trauma in subjects with attention-deficit hyperactivity disorder. *46*(6), 542-548.
- Zhang, J., Liu, Y., Luo, R., Du, Z., Lu, F., Yuan, Z., Zhou, J., Li, S. J. M., Engineering, B., & Computing. (2020). Classification of pure conduct disorder from healthy controls based on indices of brain networks during resting state. *58*, 2071-2082.
- Zijlmans, J., Marhe, R., van Duin, L., Luijckx, M.-J. A., Bevaart, F., & Popma, A. J. F. i. p. (2021). No association between autonomic functioning and psychopathy and aggression in multi-problem young adults. *12*, 645089.

# BÖLÜM 38

## ERKEN BAŞLANGIÇLI ŞİZOFRENİDE BEYİN YAPISI VE GELİŞİMİ



Gökçe Yağmur EFENDİ<sup>1</sup>  
Rahime Duygu TEMELTÜRK<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Şizofreni; sanrılar, varsanılar, organize olmayan davranışlar, negatif belirtiler ve sosyal işlevlerde bozulma ile karakterize psikiyatrik bir hastalıktır (SUMMA-KOĞLU & ERTUĞRUL, 2018). Şizofreni dünya çapında yaklaşık 24 milyon kişiyi – diğer bir ifade ile 300 kişiden 1’ini etkilemektedir ve önde gelen engellilik nedenleri arasında yer almaktadır (Organization, 2022). Şizofreni ile ilişkili sosyal ve ekonomik sıkıntılar, yalnızca hastalar için değil, aynı zamanda aileler, diğer bakım verenler ve toplum için yük oluşturmaktadır (Chong et al., 2016).

Erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkan nörodegeneratif bir süreç olarak kabul görmüş olan şizofreni, günümüzde doğumdan önce başlayan nörogelişimsel bir bozukluk olarak ele alınmaktadır ve özellikle son yıllarda, psikotik belirtilere ve bozulmuş bilişsel işlevlere neden olan anormal beyin yapısı, ağları ve devrelerinden kaynaklanan bir bozukluk olarak kavramsallaştırılmaktadır (De Berardis et al., 2021; Zhou et al., 2022). Erken başlangıçlı şizofreni (EBŞ), hastalığın 18 yaşından önce başlaması, çok erken başlangıçlı şizofreni (ÇEBŞ) ise hastalığın 13 yaşından önce başlaması şeklinde tanımlanmaktadır ve alan yazında EBŞ ve ÇEBŞ’nin daha kötü prognoza sahip olduğu

bildirilmektedir (Clemmensen et al., 2012; Werry, 1992). Daha erken başlangıç yaşı özellikle daha yoğun negatif belirtiler, premorbid bozulmuş işlevsellik ve daha yüksek düzeyde otistik özellikler ile ilişkilendirilmektedir ve EBŞ’nin prevalansı 1-2/1.000 iken, ÇEBŞ’nin prevalansı 1/10.000 olarak tahmin edilmektedir (Coulon et al., 2020). Araştırmacılar, EBŞ’li olan hastaların erişkin başlangıçlılara göre hastalığın daha şiddetli bir formuna sahip olduğunu öne sürmektedir (Gordon et al., 1994). Ayrıca, ÇEBŞ ve EBŞ hastalarının, belirtileri erişkin dönemde başlayan şizofreni hastalarına göre daha homojen bir grup olabileceği ve merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde olumsuz etki yaratabilecek çevresel faktörlerden potansiyel olarak daha az etkilendiği düşünülmektedir ve hastalığa yol açan süreçleri anlamak için özellikle bu hasta grubu üzerine çalışmalar gerçekleştirilmektedirler (McKENNA et al., 1994).

Şizofrenide beyin yapısının ve gelişiminin farklı yönlerinin incelenmesiyle, hastalığa ilişkin kavrayışın artarak olası yeni tedavilerin önünün açılacağı düşünülmektedir ve bu nedenle son yıllarda bu alanda gerçekleştirilen çalışmaların sayısında artış gözlenmektedir. Bu bölümde erken başlangıçlı şizofrenide beyin yapısı ve gelişimine ilişkin temel bilgilerin ve konuya

<sup>1</sup> Dr.Öğr.Üyesi, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., gokceefendi@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4206-3766

<sup>2</sup> Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Disiplinlerarası Sinir Bilimleri, Ankara Üniversitesi Otizm Uygulama ve Araştırma Merkezi, rduyukaydok@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9303-5944

## KAYNAKLAR

- Adriano, F., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2012). Hippocampal volume reduction in first-episode and chronic schizophrenia: a review and meta-analysis. *The Neuroscientist*, 18(2), 180-200.
- Akbarian, S., Bunney, W. E., Potkin, S. G., Wigal, S. B., Hagman, J. O., Sandman, C. A., & Jones, E. G. (1993). Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate—diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Archives of general psychiatry*, 50(3), 169-177.
- Barth, C., Nerland, S., de Lange, A.-M. G., Wortinger, L. A., Hilland, E., Andreasen, O. A., . . . Agartz, I. (2021). In vivo amygdala nuclei volumes in schizophrenia and bipolar disorders. *Schizophrenia bulletin*, 47(5), 1431-1441.
- Beard, J., Erikson, K. M., & Jones, B. C. (2003). Neonatal iron deficiency results in irreversible changes in dopamine function in rats. *The Journal of nutrition*, 133(4), 1174-1179.
- Benes, F. M., McSparren, J., Bird, E. D., SanGiovanni, J. P., & Vincent, S. L. (1991). Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Archives of general psychiatry*, 48(11), 996-1001.
- Bernstein, H.-G., Keilhoff, G., Steiner, J., Dobrowolny, H., & Bogerts, B. (2010). The hypothalamus in schizophrenia research: no longer a wallflower existence. *The Open Neuroendocrinology Journal*, 3(1).
- Bogerts, B., Falkai, P., Hapts, M., Greve, B., Ernst, S., Tapernon-Franz, U., & Heinzmann, U. (1990). Post-mortem volume measurements of limbic system and basal ganglia structures in chronic schizophrenics: Initial results from a new brain collection. *Schizophrenia Research*, 3(5-6), 295-301.
- Breier, A., Buchanan, R. W., Elkashef, A., Munson, R. C., Kirkpatrick, B., & Gellad, F. (1992). Brain morphology and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex, and caudate structures. *Archives of general psychiatry*, 49(12), 921-926.
- Brown, R., Colter, N., Corsellis, J. N., Crow, T. J., Frith, C. D., Jagoe, R., & Johnstone, E. C. (1986). Postmortem evidence of structural brain changes in schizophrenia: Differences in brain weight, temporal horn area, and parahippocampal gyrus compared with affective disorder. *Archives of General Psychiatry*, 43(1), 36-42.
- Buchanan, R. W., Vladar, K., Barta, P. E., & Pearson, G. D. (1998). Structural evaluation of the prefrontal cortex in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 155(8), 1049-1055.
- Chong, H. Y., Teoh, S. L., Wu, D. B.-C., Kotirum, S., Chiou, C.-F., & Chaiyaku-napruk, N. (2016). Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 357-373.
- Clemmensen, L., Vernal, D. L., & Steinhau-sen, H.-C. (2012). A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia. *BMC psychiatry*, 12, 1-16.
- Collinson, S. L., Mackay, C. E., James, A. C., Quedest, D. J., Phillips, T., Roberts, N., & Crow, T. J. (2003). Brain volume, asymmetry and intellectual impairment in relation to sex in early-onset schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 183(2), 114-120.
- Collinson, S. L., Mackay, C. E., Jiaqing, O., James, A. C., & Crow, T. J. (2009). Dichotic listening impairments in early onset schizophrenia are associated with reduced left temporal lobe volume. *Schizophrenia Research*, 112(1-3), 24-31.
- Coulon, N., Godin, O., Bulzacka, E., Dubertret, C., Mallet, J., Fond, G., . . . Chereau, I. (2020). Early and very early-onset schizophrenia compared with adult-onset schizophrenia: French FACE-SZ database. *Brain and Behavior*, 10(2), e01495.
- Cullen, A. E., De Brito, S. A., Gregory, S. L., Murray, R. M., Williams, S. C., Hodgins, S., & Laurens, K. R. (2013). Temporal lobe volume abnormalities precede the prodrome: a study of children presenting antecedents of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 39(6), 1318-1327.
- Daviss, S. R., & Lewis, D. A. (1995). Local circuit neurons of the prefrontal cortex in schizophrenia: selective increase in the density of calbindin-immunoreactive neurons. *Psychiatry research*, 59(1-2), 81-96.
- De Berardis, D., De Filippis, S., Masi, G., Vicari, S., & Zuddas, A. (2021). A neurodevelopment approach for a transitional model of early onset schizophrenia. *Brain Sciences*, 11(2), 275.
- Deicken, R. F., Eliaz, Y., Chosiad, L., Feiwel, R., & Rogers, L. (2002). Magnetic resonance imaging of the thalamus in male patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 58(2-3), 135-144.
- Dewan, H. B., & Kaiser, F. (1970). Critical Evaluation of the Concept of Schizophrenia from A Historical Perspective. *cortex*, 13, 14.
- Dorph-Petersen, K.-A., Pierri, J. N., Perel, J. M., Sun, Z., Sampson, A. R., & Lewis, D. A. (2005). The influence of chronic exposure to antipsychotic medications on brain size before and after tissue fixation: a comparison of haloperidol and olanzapine in macaque monkeys. *Neuropsychopharmacology*, 30(9), 1649-1661.
- Egashira, K., Matsuo, K., Mihara, T., Nakano, M., Nakashima, M., Watanuki, T., . . . Watanabe, Y. (2014). Different and shared brain volume abnormalities in late-and early-onset schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 70(3), 142-151.
- Ellison-Wright, I., Glahn, D. C., Laird, A. R., Thelen, S. M., & Bullmore, E. (2008). The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 165(8), 1015-1023.
- Ettinger, U., Chitnis, X. A., Kumari, V., Fannon, D. G., Sumich, A. L., O'Ceallaigh, S., . . . Sharma, T. (2001). Magnetic resonance imaging of the thalamus in first-episode psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 158(1), 116-118.
- Eyles, D. W. (2021). How do established developmental risk-factors for schizophrenia change the way the brain develops? *Translational Psychiatry*, 11(1), 158.
- Fallon, J. H., Opole, I. O., & Potkin, S. G. (2003). The neuroanatomy of schizophrenia: circuitry and neurotransmitter systems. *Clinical Neuroscience Research*, 3(1-2), 77-107.
- Ferrari, M. C. L., Kimura, L., Nita, L. M., & Elkis, H. (2006). Structural brain abnormalities in early-onset schizophrenia. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 64, 741-746.
- Fornito, A., Yücel, M., Patti, J., Wood, S. J., & Pantelis, C. (2009). Mapping grey matter reductions in schizophrenia: an anatomical likelihood estimation analysis of voxel-based morphometry studies. *Schizophrenia research*, 108(1-3), 104-113.
- Frazier, J. A., Hodge, S. M., Breeze, J. L., Giuliano, A. J., Terry, J. E., Moore, C. M., . . . Seidman, L. J. (2008). Diagnostic and sex effects on limbic volumes in early-onset bipolar disorder and schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 34(1), 37-46.
- Ganzola, R., Maziade, M., & Duchesne, S. (2014). Hippocampus and amygdala volumes in children and young adults at high-risk of schizophrenia: research synthesis. *Schizophrenia Research*, 156(1), 76-86.
- Glahn, D. C., Laird, A. R., Ellison-Wright, I., Thelen, S. M., Robinson, J. L., Lancaster, J. L., . . . Fox, P. T. (2008). Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomical likelihood estimation and network analysis. *Biological psychiatry*, 64(9), 774-781.
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., . . . Toga, A. W. (2004). Dynamic mapping of human cortical develop-

- ment during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(21), 8174-8179.
- Gogtay, N., Ordonez, A., Herman, D. H., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, C., . . . Giedd, J. N. (2007). Dynamic mapping of cortical development before and after the onset of pediatric bipolar illness. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(9), 852-862.
- Gogtay, N., Sporn, A., Clasen, L. S., Greenstein, D., Giedd, J. N., Lenane, M., . . . Rapoport, J. L. (2003). Structural brain MRI abnormalities in healthy siblings of patients with childhood-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160(3), 569-571.
- Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Makris, N., Ahern, T., O'Brien, L. M., Caviness Jr, V. S., . . . Tsuang, M. T. (2007). Hypothalamic abnormalities in schizophrenia: sex effects and genetic vulnerability. *Biological psychiatry*, 61(8), 935-945.
- Gordon, C. T., Frazier, J. A., McKenna, K., Giedd, J., Zametkin, A., Kaysen, D., . . . Hong, W. (1994). Childhood-onset schizophrenia: an NIMH study in progress. *Schizophrenia bulletin*, 20(4), 697-712.
- Gumusoglu, S. B., Fine, R. S., Murray, S. J., Bittle, J. L., & Stevens, H. E. (2017). The role of IL-6 in neurodevelopment after prenatal stress. *Brain, behavior, and immunity*, 65, 274-283.
- Gurd, J. M., Amunts, K., Weiss, P. H., Zafiris, O., Zilles, K., Marshall, J. C., & Fink, G. R. (2002). Posterior parietal cortex is implicated in continuous switching between verbal fluency tasks: an fMRI study with clinical implications. *Brain*, 125(5), 1024-1038.
- Hajima, S. V., Van Haren, N., Cahn, W., Koolschijn, P. C. M., Hulshoff Pol, H. E., & Kahn, R. S. (2013). Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophrenia bulletin*, 39(5), 1129-1138.
- Hata, K., Iida, J., Iwasaka, H., Negoro, H., & Kishimoto, T. (2003). Association between minor physical anomalies and lateral ventricular enlargement in childhood and adolescent onset schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108(2), 147-151.
- Hechst, B. (1931). Zur Histopathologie der Schizophrenie mit besonderer Berücksichtigung der Ausbreitung des Prozesses. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 134(1), 163-267.
- Heckers, S. (2001). Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia. *Hippocampus*, 11(5), 520-528.
- Jacobsen, L. K., Giedd, J. N., Castellanos, F. X., Vaituzis, A. C., Hamburger, S. D., Kumra, S., . . . Rapoport, J. L. (1998). Progressive reduction of temporal lobe structures in childhood-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 155(5), 678-685.
- James, A., Javaloyes, A., James, S., & Smith, D. (2002). Evidence for non-progressive changes in adolescent-onset schizophrenia: follow-up magnetic resonance imaging study. *The British Journal of Psychiatry*, 180(4), 339-344.
- James, A. C., James, S., Smith, D. M., & Javaloyes, A. (2004). Cerebellar, prefrontal cortex, and thalamic volumes over two time points in adolescent-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 161(6), 1023-1029.
- Janssen, J., Aleman-Gomez, Y., Reig, S., Schnack, H. G., Parellada, M., Grall, M., . . . Udias, J. (2012). Regional specificity of thalamic volume deficits in male adolescents with early-onset psychosis. *The British Journal of Psychiatry*, 200(1), 30-36.
- Jelinek, J., & Jensen, A. (1991). Catecholamine concentrations in plasma and organs of the fetal guinea pig during normoxemia, hypoxemia, and asphyxia. *Journal of developmental physiology*, 15(3), 145-152.
- Johnson, S. L., Wang, L., Alpert, K. I., Greenstein, D., Clasen, L., Lalonde, F., . . . Gogtay, N. (2013). Hippocampal shape abnormalities of patients with childhood-onset schizophrenia and their unaffected siblings. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 52(5), 527-536. e522.
- Juuhl-Langseth, M., Rimol, L. M., Rasmussen Jr, I. A., Thormødsen, R., Holmén, A., Emblem, K. E., . . . Agartz, I. (2012). Comprehensive segmentation of subcortical brain volumes in early onset schizophrenia reveals limited structural abnormalities. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 203(1), 14-23.
- Kasai, K., Iwanami, A., Yamasue, H., Kuroki, N., Nakagome, K., & Fukuda, M. (2002). Neuroanatomy and neurophysiology in schizophrenia. *Neuroscience Research*, 43(2), 93-110.
- Kaur, C., Sivakumar, V., Ang, L. S., & Sundaresan, A. (2006). Hypoxic damage to the periventricular white matter in neonatal brain: role of vascular endothelial growth factor, nitric oxide and excitotoxicity. *Journal of neurochemistry*, 98(4), 1200-1216.
- Kesby, J. P., Turner, K. M., Alexander, S., Eyles, D. W., McGrath, J. J., & Burne, T. H. (2017). Developmental vitamin D deficiency alters multiple neurotransmitter systems in the neonatal rat brain. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 62, 1-7.
- Klomp, A., Koolschijn, P. C. M., Hulshoff Pol, H. E., Kahn, R. S., & Van Haren, N. E. (2012). Hypothalamus and pituitary volume in schizophrenia: a structural MRI study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 15(2), 281-288.
- Konick, L. C., & Friedman, L. (2001). Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 49(1), 28-38.
- Koolschijn, P. C. M., van Haren, N. E., Pol, H. E. H., & Kahn, R. S. (2008). Hypothalamus volume in twin pairs discordant for schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 18(4), 312-315.
- Kumra, S., Robinson, P., Tambyraja, R., Jensen, D., Schimunek, C., Hourii, A., . . . Lim, K. (2012). Parietal lobe volume deficits in adolescents with schizophrenia and adolescents with cannabis use disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51(2), 171-180.
- Kyriakopoulos, M., Perez-Iglesias, R., Wolley, J. B., Kanaan, R. A., Vyas, N. S., Barker, G. J., . . . McGuire, P. K. (2009). Effect of age at onset of schizophrenia on white matter abnormalities. *The British Journal of Psychiatry*, 195(4), 346-353.
- Lesch, A., & Bogerts, B. (1984). The diencephalon in schizophrenia: evidence for reduced thickness of the periventricular grey matter. *European archives of psychiatry and neurological sciences*, 234, 212-219.
- Levitt, J. G., Blanton, R. E., Caplan, R., Asarnow, R., Guthrie, D., Toga, A. W., . . . McCracken, J. T. (2001). Medial temporal lobe in childhood-onset schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 108(1), 17-27.
- Lim, K. O., Sullivan, E. V., Zipursky, R. B., & Pfefferbaum, A. (1996). Cortical gray matter volume deficits in schizophrenia: a replication. *Schizophrenia research*, 20(1-2), 157-164.
- Louzon-Kaplan, V., Zuckerman, M., Perez-Polo, J. R., & Golan, H. M. (2008). Prenatal hypoxia down regulates the GABA pathway in newborn mice cerebral cortex; partial protection by MgSO4. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 26(1), 77-85.
- Matsumoto, H., Simmons, A., Williams, S., Pipe, R., Murray, R., & Frangou, S. (2001). Structural magnetic imaging of the hippocampus in early onset schizophrenia. *Biological psychiatry*, 49(10), 824-831.
- Mattai, A., Hosanagar, A., Weisinger, B., Greenstein, D., Stidd, R., Clasen, L., . . . Gogtay, N. (2011). Hippocampal volume development in healthy siblings of childhood-onset schizophrenia patients. *American Journal of Psychiatry*, 168(4), 427-435.
- McKENNA, K., Gordon, C. T., & Rapoport, J. L. (1994). Childhood-onset

- schizophrenia: timely neurobiological research. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 33(6), 771-781.
- Menon, R. R., Barta, P. E., Aylward, E. H., Richards, S. S., Vaughn, D. D., Tien, A. Y., . . . Pearlson, G. D. (1995). Posterior superior temporal gyrus in schizophrenia: grey matter changes and clinical correlates. *Schizophrenia research*, 16(2), 127-135.
- Nenadic, I., Smesny, S., Schlösser, R. G., Sauer, H., & Gaser, C. (2010). Auditory hallucinations and brain structure in schizophrenia: voxel-based morphometric study. *The British Journal of Psychiatry*, 196(5), 412-413.
- Nugent III, T. F., Herman, D. H., Ordóñez, A., Greenstein, D., Hayashi, K. M., Lenane, M., . . . Giedd, J. N. (2007). Dynamic mapping of hippocampal development in childhood onset schizophrenia. *Schizophrenia research*, 90(1-3), 62-70.
- O'Driscoll, G. A., Florencio, P. S., Gagnon, D., Wolf, A.-L. V., Benkelfat, C., Mikula, L., . . . Evans, A. C. (2001). Amygdala-hippocampal volume and verbal memory in first-degree relatives of schizophrenic patients. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 107(2), 75-85.
- Oertel-Knöchel, V., Knöchel, C., Matura, S., Rotarska-Jagiela, A., Magerkurth, J., Prvulovic, D., . . . Linden, D. E. J. (2012). Cortical-basal ganglia imbalance in schizophrenia patients and unaffected first-degree relatives. *Schizophrenia research*, 138(2-3), 120-127.
- Okada, N., Fukunaga, M., Yamashita, F., Koshiyama, D., Yamamori, H., Ohi, K., . . . Yahata, N. (2016). Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 21(10), 1460-1466.
- Organization, W. H. (2022). Schizophrenia.
- Rapoport, J. L., Giedd, J., Kumra, S., Jacobsen, L., Smith, A., Lee, P., . . . Hamburger, S. (1997). Childhood-onset schizophrenia: progressive ventricular change during adolescence. *Archives of general psychiatry*, 54(10), 897-903.
- Rapoport, J. L., Giedd, J. N., Blumenthal, J., Hamburger, S., Jeffries, N., Fernandez, T., . . . Zijdenbos, A. (1999). Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Archives of general psychiatry*, 56(7), 649-654.
- Roberts, G., Done, D., Bruton, C., & Crow, T. (1990). A "mock up" of schizophrenia: temporal lobe epilepsy and schizophrenia-like psychosis. *Biological psychiatry*, 28(2), 127-143.
- Rosenthal, R., & Bigelow, L. B. (1972). Quantitative brain measurements in chronic schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 121(562), 259-264.
- Schumann, C. M., Bauman, M. D., & Amaral, D. G. (2011). Abnormal structure or function of the amygdala is a common component of neurodevelopmental disorders. *Neuropsychologia*, 49(4), 745-759.
- Seltzer, B., & Pandya, D. (1984). Further observations on parieto-temporal connections in the rhesus monkey. *Experimental brain research*, 55, 301-312.
- Sowell, E. R., Levitt, J., Thompson, P. M., Holmes, C. J., Blanton, R. E., Kornsand, D. S., . . . Toga, A. W. (2000). Brain abnormalities in early-onset schizophrenia spectrum disorder observed with statistical parametric mapping of structural magnetic resonance images. *American Journal of Psychiatry*, 157(9), 1475-1484.
- Sowell, E. R., Thompson, P. M., Tessner, K. D., & Toga, A. W. (2001). Mapping continued brain growth and gray matter density reduction in dorsal frontal cortex: Inverse relationships during postadolescent brain maturation. *Journal of Neuroscience*, 21(22), 8819-8829.
- SUMMAKOĞLU, D., & ERTUĞRUL, B. (2018). Şizofreni ve tedavisi. *Lectio Scientific*, 2(1), 43-61.
- Tang, J., Liao, Y., Zhou, B., Tan, C., Liu, W., Wang, D., . . . Chen, X. (2012). Decrease in temporal gyrus gray matter volume in first-episode, early onset schizophrenia: an MRI study. *PLoS one*, 7(7), e40247.
- Taylor, J. L., Blanton, R. E., Levitt, J. G., Caplan, R., Nobel, D., & Toga, A. W. (2005). Superior temporal gyrus differences in childhood-onset schizophrenia. *Schizophrenia research*, 73(2-3), 235-241.
- Thompson, P. M., Mega, M. S., Vidal, C., Rapoport, J. L., & Toga, A. W. (2001). Detecting disease-specific patterns of brain structure using cortical pattern matching and a population-based probabilistic brain atlas. *Information processing in medical imaging: proceedings of the... conference*,
- Thompson, P. M., Vidal, C., Giedd, J. N., Gochman, P., Blumenthal, J., Nicolson, R., . . . Rapoport, J. L. (2001). Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(20), 11650-11655.
- Toga, A. W., Thompson, P. M., & Sowell, E. R. (2006). Mapping brain maturation. *Focus*, 29(3), 148-390.
- Tognin, S., Rambaldelli, G., Perlini, C., Bellani, M., Marinelli, V., Zoccatelli, G., . . . Terlevic, R. (2012). Enlarged hypothalamic volumes in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 204(2-3), 75-81.
- Torrey, E. F., & Peterson, M. (1974). Schizophrenia and the limbic system. *The Lancet*, 304(7886), 942-946.
- Van Erp, T. G., Hibar, D. P., Rasmussen, J. M., Glahn, D. C., Pearlson, G. D., Andreassen, O. A., . . . Dale, A. M. (2016). Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Molecular psychiatry*, 21(4), 547-553.
- Velakoulis, D., Wood, S. J., Wong, M. T., McGorry, P. D., Yung, A., Phillips, L., . . . Desmond, P. (2006). Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: A magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Archives of general psychiatry*, 63(2), 139-149.
- Wagner, G., Koch, K., Schachtzabel, C., Schultz, C. C., Gaser, C., Reichenbach, J. R., . . . Schlösser, R. G. (2013). Structural basis of the fronto-thalamic dysconnectivity in schizophrenia: a combined DCM-VBM study. *NeuroImage: Clinical*, 3, 95-105.
- Wahren, W. (1952). The changes of hypothalamic nuclei in schizophrenia. *Proceedings of the first International Congress of Neuropathology*,
- Ward, K. E., Friedman, L., Wise, A., & Schulz, S. C. (1996). Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 22(3), 197-213.
- Weinberger, D. R., Torrey, E. F., Neophytides, A. N., & Wyatt, R. J. (1979). Lateral cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 36(7), 735-739.
- Welch, K., Stanfield, A., Moorhead, T., Haga, K., Owens, D., Lawrie, S., & Johnstone, E. (2010). Amygdala volume in a population with special educational needs at high risk of schizophrenia. *Psychological medicine*, 40(6), 945-954.
- Werry, J. S. (1992). Child and adolescent (early onset) schizophrenia: a review in light of DSM-III-R. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 22(4), 601-624.
- White, T., Kendi, A. T. K., Lehericy, S., Kendi, M., Karatekin, C., Guimaraes, A., . . . Lim, K. O. (2007). Disruption of hippocampal connectivity in children and adolescents with schizophrenia—a voxel-based diffusion tensor imaging study. *Schizophrenia research*, 90(1-3), 302-307.
- Whitworth, A. B., Kemmler, G., Honeder, M., Kremser, C., Felber, S., Hausmann, A., . . . Stuppaeck, C. H. (2005). Longitudinal volumetric MRI study in first-and multiple-episode male schizophrenia patients. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 140(3), 225-237.
- Wible, C. G., Shenton, M. E., Hokama, H.,

- Kikinis, R., Jolesz, F. A., Metcalf, D., & McCarley, R. W. (1995). Prefrontal cortex and schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, 52(4), 279-288.
- Witthaus, H., Kaufmann, C., Bohner, G., Özgürdal, S., Gudlowski, Y., Gallinat, J., . . . Klingebiel, R. (2009). Gray matter abnormalities in subjects at ultra-high risk for schizophrenia and first-episode schizophrenic patients compared to healthy controls. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 173(3), 163-169.
- Wong, F. Y., Gogos, A., Hale, N., Ingelse, S., Brew, N., Shepherd, K. L., . . . Walker, D. W. (2020). Impact of hypoxia-ischemia and dopamine treatment on dopamine receptor binding density in the preterm fetal sheep brain. *Journal of Applied Physiology*, 129(6), 1431-1438.
- Yasuno, F., Suhara, T., Okubo, Y., Sudo, Y., Inoue, M., Ichimiya, T., . . . Farde, L. (2004). Low dopamine D2 receptor binding in subregions of the thalamus in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 161(6), 1016-1022.
- Zhou, M., Zhuo, L., Ji, R., Gao, Y., Yao, H., Feng, R., . . . Huang, X. (2022). Alterations in functional network centrality in first-episode drug-naïve adolescent-onset schizophrenia. *Brain Imaging and Behavior*, 16(1), 316-323.

## BÖLÜM 39

# ÖZEL GEREKSİNİMİ OLAN ÇOCUKLARDA BEYİN GELİŞİMİ



Nurşah YENİAY SÜT<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Büyüme ve gelişme; anne karnında başlayan, çocukluk çağında devam eden ve erişkinliğe dek süren bir dizi olaydır. Büyüme, organ ebatlarının artışı olarak tanımlanırken; gelişme ise organların fonksiyonlarının artması ve matüre olmasıdır. Nöromotor gelişim değerlendirirken, çocukların kaba motor, ince motor, dil-konuşma ve sosyal alanları incelenir. Amerikan Pediatri Akademisi (APA), 9., 18. ve 30. aylarda standart gelişim testlerinin uygulanmasını, her sağlıklı çocuk ziyaretinde gelişimlerinin izlenmesini ve risk saptanırsa kapsamlı gelişimsel değerlendirmeye tabi tutulmasını önerir (Lipkin et al., 2020). Böylece hem erken hem de uzun vadede çocukların gelişimini ve başarısını etkileyen durumların erken tespiti ve müdahalesi sağlanmış olur ve dezavantajlı çocuklarda motor, bilişsel, davranışsal problemleri önlemek ya da en aza indirmek mümkün olabilir.

Beyin plastisitesi terimi santral sinir sisteminin yapısını ve işlevini geliştirebilme kapasitesi olarak tanımlanır. Çevresel uyaranlara ve deneyimlere göre beyin nöronları genişir ve yeniden şekillenir. Bu nedenle erken dönemde nöronal plastisiteyle hasarlı beyinin tüm potansiyelini geri kazandırmak amaçlanır Erken tanı, beyin plastisitesi için kritik zaman aralığını genişletir ve tedavinin etkinliğini artırır.

Nörogelişimi bozan hastalıklar, sinir sistemi lezyonlarından, genetik sendromlardan ya da çevresel etmenlerden kaynaklanır. Bu durumlar arasında otizm, serebral palsi, bilişsel gerilik, davranışsal durumlar ve diğer tıbbi durumlar yer alır. Tanı konduktan sonra hastanın tedaviye erişimi sağlanmalıdır. Bu amaçla 2019 yılında özel gereksinim alanlarının saptanmasına ilişkin ortak bir uygulama alanı geliştirmek için Çocuklar İçin Özel Gereksinim Raporu (ÇÖZGER) geliştirilmiştir. Bu rapor yetkili sağlık kurum ve kuruluşlarını ve özel gereksinimlerle (sağlık, eğitim, rehabilitasyon, cihaz, ortez, protez, çevresel düzenlemeler ve diğer sosyal ve ekonomik haklar) ilgili koşulları kapsamaktadır.

Bu bölümde sıklıkla karşımıza çıkan, erken tanı ve müdahalenin önemli olduğu, özel koşul gereksinimi olan serebral palsi, otizm spektrum bozukluğu, özgül öğrenme güçlüğü ve Down sendromu anlatılacak ve beyin gelişimlerine değinilecektir.

### SEREBRAL PALSİ

Serebral palsi, gelişmekte olan fetal veya bebek beyininde meydana gelen ilerleyici olmayan bozuklukların yol açtığı, aktivite alanını sınırlayan, hareket ve postür gelişiminin kalıcı bozukluğunu temsil eden bir

<sup>1</sup> Uzm.Dr., Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., nursah\_ny@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-8079-7990



püs ve serebellumda azalan hücre çoğalması, artan hücre ölümüyle daha az sinir hücresinin varlığı, ek-sitator nöronların yetersiz üretimi sonucunda armış inhibitör aktivitenin bilişsel alanda olumsuz etkileri, gecikmiş miyelinizasyon vurgulanmaktadır (Baburamani et al., 2019).

Down sendromlu bireylerde yaşam süreleri boyunca değişken, atipik davranışsal ve bilişsel işlevsellik ortaya çıkar. IQ (intelligence quotient, zekâ katsayısı)'leri hafif veya ağır olabilir (30-70; ortalama IQ 50) ve kadınların erkeklere kıyasla daha hafif derecelerde zihinsel engele sahip olduğu bildirilmiştir (de Sola et al., 2015; Määttä et al., 2006). Konuşma, dil, hafıza, öğrenme ve motor işlevlerde değişen derecelerde bozulmalar da vardır. Tipik olarak gelişen sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, Down sendromlu bebeklerde erken bebeklik döneminde öğrenme ve bilişsel alanda hafif gecikmeler olabilir. Belirgin gecikme veya bozulma, 2 yaşından itibaren daha belirgin hale gelir ve yaşla birlikte zihinsel gelişim hızı yavaşlar. Down sendromlu küçük çocuklarda ayrıca OSB prevalansı daha yüksektir (DiGuseppi et al., 2010). Epilepsi (özellikle West sendromu), Down sendromlu çocuklarda topluma göre daha yüksek insidanda (%1-13) görülür (Arya et al., 2011). Ayrıca, konjenital kalp hastalığına sahip olmak daha kötü

nörogelişimsel sonuçlarla ilişkilidir. Sonuçların bu geniş yelpazesi ve bunların altta yatan beyin anormallikleriyle nasıl ilişkili olduğuna ilişkin sınırlı anlayış nedeniyle antenatal ebeveyn danışmanlığını önemli ölçüde kısıtlayabilir.

Down sendromlu bireylerin çoğunda, amiloid plakları ve nörofibriler yumaklar gibi karakteristik Alzheimer hastalığı nöropatolojisi gelişir. Down sendromuyla ilişkili gelecek araştırmalar, erken başlangıçlı demansın patogenezi anlamaya ve farmakolojik ajanlarla yapılan klinik deneyler bilişsel durumu iyileştirmeye, ergenlerde ve yetişkinlerde demans gelişimini geciktirmeye odaklanmıştır.

## SONUÇ

Nöroloji bilim alanında yapılan çalışmalar, beyin ve motor sistem gelişiminin motor korteks aktivitesi sayesinde doğumdan sonra da devam ettiğini göstermektedir. Bu sebepten ötürü özel gereksinimi olan çocukların erken tespiti önemlidir. Erken tanı ve tedaviyle bu çocukların kortikal bağlantı ve özel işlevlerini kaybetme riski en aza iner. Yukarıda bahsedilen hastalıklara sahip olan ya da hastalık riski taşıyan çocuklar en kısa sürede ilgili uzmanlara ve merkezlere yönlendirilmeli ve gerekli tedavilere erişimi sağlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

Al-Mahrezi, A., Al-Futaisi, A., & Al-Mamari, W. (2016). Learning Disabilities: Opportunities and challenges in Oman. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 16(2), e129-131. <https://doi.org/10.18295/squmj.2016.16.02.001>

Arya, R., Kabra, M., & Gulati, S. (2011). Epilepsy in children with Down syndrome. *Epileptic Disord*, 13(1), 1-7. <https://doi.org/10.1684/epd.2011.0415>

Ashwal, S., Russman, B. S., Blasco, P. A., Miller, G., Sandler, A., Shevell, M., & Stevenson, R. (2004). Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*, 62(6), 851-863. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000117981.35364.1b>

Baburamani, A. A., Patke, P. A., Arichi, T., & Rutherford, M. A. (2019). New approaches to studying early brain development in Down syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 61(8), 867-879. <https://doi.org/10.1111/dmnc.14260>

Bai, D., Yip, B. H. K., Windham, G. C., Sourander, A., Francis, R., Yoffe, R., Glasson, E., Mahjani, B., Suominen, A., Leonard, H., Gissler, M., Buxbaum, J. D., Wong, K., Schendel, D., Kodesh, A., Breshnahan, M., Levine, S. Z., Parner, E. T., Hansen, S. N., . . . Sandin, S. (2019). Association of Genetic and Environmental Factors With Autism in a 5-Country Cohort. *JAMA Psychiatry*, 76(10), 1035-1043. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1411>

Bauman, M. L., & Kemper, T. L. (2003). The neuropathology of the autism spectrum disorders: what have we learned? *Novartis Found Symp*, 251, 112-122; discussion 122-118, 281-197.

Bax, M., Goldstein, M., Rosenbaum, P., Leviton, A., Paneth, N., Dan, B., Jacobsson, B., & Damiano, D. (2005). Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol*, 47(8), 571-576. <https://doi.org/10.1017/s001216220500112x>

Bosanquet, M., Copeland, L., Ware, R., & Boyd, R. (2013). A systematic re-

view of tests to predict cerebral palsy in young children. *Dev Med Child Neurol*, 55(5), 418-426. <https://doi.org/10.1111/dmnc.12140>

de Sola, S., de la Torre, R., Sánchez-Benavides, G., Benejam, B., Cuenca-Royo, A., Del Hoyo, L., Rodríguez, J., Caturana-Solarz, S., Sanchez-Gutierrez, J., Dueñas-Espin, I., Hernandez, G., Peña-Casanova, J., Langohr, K., Videla, S., Blehaut, H., Farre, M., & Dierssen, M. (2015). A new cognitive evaluation battery for Down syndrome and its relevance for clinical trials. *Front Psychol*, 6, 708. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00708>

DiGuseppi, C., Hepburn, S., Davis, J. M., Fidler, D. J., Hartway, S., Lee, N. R., Miller, L., Rutenber, M., & Robinson, C. (2010). Screening for autism spectrum disorders in children with Down syndrome: population prevalence and screening test characteristics. *J Dev Behav Pediatr*, 31(3), 181-191. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e-3181d5aa6d>

El Hajj, N., Dittrich, M., Böck, J., Kraus, T. F., Nanda, I., Müller, T., Seidmann, L.,

- Tralau, T., Galetzka, D., & Schneider, E. J. E. (2016). Epigenetic dysregulation in the developing Down syndrome cortex. *11*(8), 563-578.
- Eliasson, A. C., & Holmefur, M. (2015). The influence of early modified constraint-induced movement therapy training on the longitudinal development of hand function in children with unilateral cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, *57*(1), 89-94. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12589>
- Elkamil, A. I., Andersen, G. L., Häggglund, G., Lamvik, T., Skranes, J., & Vik, T. (2011). Prevalence of hip dislocation among children with cerebral palsy in regions with and without a surveillance programme: a cross sectional study in Sweden and Norway. *BMC Musculoskelet Disord*, *12*, 284. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-284>
- Elsabbagh, M., Divan, G., Koh, Y. J., Kim, Y. S., Kauchali, S., Marcín, C., Montiel-Nava, C., Patel, V., Paula, C. S., Wang, C., Yasamy, M. T., & Fombonne, E. (2012). Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res*, *5*(3), 160-179. <https://doi.org/10.1002/aur.239>
- Foster, N. E., Doyle-Thomas, K. A., Tryfon, A., Ouimet, T., Anagnostou, E., Evans, A. C., Zwaigenbaum, L., Lerch, J. P., Lewis, J. D., & Hyde, K. L. (2015). Structural Gray Matter Differences During Childhood Development in Autism Spectrum Disorder: A Multimetric Approach. *Pediatr Neurol*, *53*(4), 350-359. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.013>
- Francks, C., MacPhie, I. L., & Monaco, A. P. J. T. L. N. (2002). The genetic basis of dyslexia. *1*(8), 483-490.
- Frewer, V., Gilchrist, C. P., Collins, S. E., Williams, K., Seal, M. L., Leventer, R. J., & Amor, D. J. (2021). A systematic review of brain MRI findings in monogenic disorders strongly associated with autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry*, *62*(11), 1339-1352. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13510>
- Fried, P. A., Watkinson, B., Siegel, L. S. J. N., & teratology. (1997). Reading and language in 9-to 12-year olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *19*(3), 171-183.
- Galaburda, A. M., Menard, M. T., & Rosen, G. D. J. P. o. t. N. A. o. S. (1994). Evidence for aberrant auditory anatomy in developmental dyslexia. *91*(17), 8010-8013.
- Galaburda, A. M., Sherman, G. F., Rosen, G. D., Aboitiz, F., Geschwind, N. J. A. o. N. O. J. o. t. A. N. A., & Society, t. C. N. (1985). Developmental dyslexia: four consecutive patients with cortical anomalies. *18*(2), 222-233.
- Guedj, F., Pennings, J. L., Massingham, L. J., Wick, H. C., Siegel, A. E., Tantravahi, U., & Bianchi, D. W. (2016). An Integrated Human/Murine Transcriptome and Pathway Approach To Identify Prenatal Treatments For Down Syndrome. *Sci Rep*, *6*, 32353. <https://doi.org/10.1038/srep32353>
- Gupta, M., Dhanasekaran, A. R., & Gardiner, K. J. (2016). Mouse models of Down syndrome: gene content and consequences. *Mamm Genome*, *27*(11-12), 538-555. <https://doi.org/10.1007/s00335-016-9661-8>
- Hebebrand, M., Hüffmeier, U., Trollmann, R., Hehr, U., Uebe, S., Ekici, A. B., Kraus, C., Krumbiegel, M., Reis, A., Thiel, C. T., & Popp, B. (2019). The mutational and phenotypic spectrum of TUBA1A-associated tubulinopathy. *Orphanet J Rare Dis*, *14*(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1020-x>
- Jokiranta-Olkonieni, E., Cheslack-Postava, K., Sucksdorff, D., Suominen, A., Gyllenberg, D., Chudal, R., Leivonen, S., Gissler, M., Brown, A. S., & Sourander, A. (2016). Risk of Psychiatric and Neurodevelopmental Disorders Among Siblings of Probands With Autism Spectrum Disorders. *JAMA Psychiatry*, *73*(6), 622-629. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0495>
- Kemper, T. L. (1985). Anatomical basis of learning disabilities. Brain specialization. *Otolaryngol Clin North Am*, *18*(2), 305-314.
- Lee, N. R., Adeyemi, E. I., Lin, A., Clasen, L. S., Lalonde, F. M., Condon, E., Driver, D. I., Shaw, P., Gotgoy, N., & Raznahan, A. J. C. c. (2015). Dissociations in cortical morphometry in youth with Down syndrome: evidence for reduced surface area but increased thickness. *26*(7), 2982-2990.
- Linkersdörfer, J., Lonnemann, J., Lindberg, S., Hasselhorn, M., & Fiebach, C. J. (2012). Grey matter alterations co-localize with functional abnormalities in developmental dyslexia: an ALE meta-analysis.
- Lipkin, P. H., Macias, M. M., Norwood, K. W., Brei, T. J., Davidson, L. F., Davis, B. E., Ellerbeck, K. A., Houtrow, A. J., Hyman, S. L., & Kuo, D. Z. J. P. (2020). Promoting optimal development: identifying infants and young children with developmental disorders through developmental surveillance and screening. *145*(1).
- Loomes, R., Hull, L., & Mandy, W. P. L. (2017). What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *56*(6), 466-474. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.03.013>
- Lord, C., Elsabbagh, M., Baird, G., & Veenstra-Vanderweele, J. (2018). Autism spectrum disorder. *Lancet*, *392*(10146), 508-520. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31129-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31129-2)
- Lyle, R., Béna, F., Gagos, S., Gehrig, C., Lopez, G., Schinzel, A., Lespinasse, J., Bottani, A., Dahoun, S., & Taine, L. J. E. j. o. h. g. (2009). Genotype-phenotype correlations in Down syndrome identified by array CGH in 30 cases of partial trisomy and partial monosomy chromosome 21. *17*(4), 454-466.
- Määttä, T., Tervo-Määttä, T., Taanila, A., Kaski, M., & Iivanainen, M. (2006). Mental health, behaviour and intellectual abilities of people with Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract*, *11*(1), 37-43. <https://doi.org/10.3104/reports.313>
- Martin, J. H., Chakrabarty, S., & Friel, K. M. (2011). Harnessing activity-dependent plasticity to repair the damaged corticospinal tract in an animal model of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, *53* Suppl 4(Suppl 4), 9-13. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.04055.x>
- McIntyre, S., Morgan, C., Walker, K., & Novak, I. (2011). Cerebral palsy--don't delay. *Dev Disabil Res Rev*, *17*(2), 114-129. <https://doi.org/10.1002/ddrr.1106>
- McMichael, G., Bainbridge, M. N., Haan, E., Corbett, M., Gardner, A., Thompson, S., van Bon, B. W., van Eyk, C. L., Broadbent, J., Reynolds, C., O'Callaghan, M. E., Nguyen, L. S., Adelson, D. L., Russo, R., Jhangiani, S., Doddapaneni, H., Muzny, D. M., Gibbs, R. A., Gecz, J., & MacLennan, A. H. (2015). Whole-exome sequencing points to considerable genetic heterogeneity of cerebral palsy. *Mol Psychiatry*, *20*(2), 176-182. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.189>
- Morgan, C., Novak, I., Dale, R. C., Guzzetta, A., & Badawi, N. (2016). Single blind randomised controlled trial of GAME (Goals - Activity - Motor Enrichment) in infants at high risk of cerebral palsy. *Res Dev Disabil*, *55*, 256-267. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2016.04.005>
- Muhle, R. A., Reed, H. E., Stratigos, K. A., & Veenstra-VanderWeele, J. (2018). The Emerging Clinical Neuroscience of Autism Spectrum Disorder: A Review. *JAMA Psychiatry*, *75*(5), 514-523. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4685>
- Muthusamy, K., & Sahu, J. K. (2020). Specific Learning Disability in India: Challenges and Opportunities. *Indian J Pediatr*, *87*(2), 91-92. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03159-0>
- Novak, I., Cusick, A., & Lannin, N. (2009). Occupational therapy home programs for cerebral palsy: double-blind, randomized, controlled trial. *Pediatrics*, *124*(4), e606-614. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0288>
- Novak, I., Hines, M., Goldsmith, S., &

- Barclay, R. (2012). Clinical prognostic messages from a systematic review on cerebral palsy. *Pediatrics*, *130*(5), e1285-1312. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0924>
- Novak, I., Morgan, C., Adde, L., Blackman, J., Boyd, R. N., Brunstrom-Hernandez, J., Cioni, G., Damiano, D., Darrach, J., Eliasson, A. C., de Vries, L. S., Einspieler, C., Fahey, M., Fehlings, D., Ferriero, D. M., Fetters, L., Fiori, S., Forssberg, H., Gordon, A. M., . . . Badawi, N. (2017). Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Pediatr*, *171*(9), 897-907. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.1689>
- O'Callaghan, M. E., MacLennan, A. H., Gibson, C. S., McMichael, G. L., Haan, E. A., Broadbent, J. L., Goldwater, P. N., & Dekker, G. A. (2011). Epidemiologic associations with cerebral palsy. *Obstet Gynecol*, *118*(3), 576-582. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e-31822ad2dc>
- Oskoui, M., Coutinho, F., Dykeman, J., Jetté, N., & Pringsheim, T. (2013). An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*, *55*(6), 509-519. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12080>
- Oskoui, M., Gazzellone, M. J., Thiruvahindrapuram, B., Zarrei, M., Andersen, J., Wei, J., Wang, Z., Wintle, R. F., Marshall, C. R., Cohn, R. D., Weksberg, R., Stavropoulos, D. J., Fehlings, D., Shevell, M. I., & Scherer, S. W. (2015). Clinically relevant copy number variations detected in cerebral palsy. *Nat Commun*, *6*, 7949. <https://doi.org/10.1038/ncomms8949>
- Pelphrey, K., Adolphs, R., & Morris, J. P. (2004). Neuroanatomical substrates of social cognition dysfunction in autism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, *10*(4), 259-271. <https://doi.org/10.1002/mrdd.20040>
- Pinter, J. D., Eliez, S., Schmitt, J. E., Capone, G. T., & Reiss, A. L. J. o. P. (2001). Neuroanatomy of Down's syndrome: a high-resolution MRI study. *158*(10), 1659-1665.
- Rafiee, F., Rezvani Habibabadi, R., Motaghi, M., Yousem, D. M., & Yousem, I. J. (2022). Brain MRI in Autism Spectrum Disorder: Narrative Review and Recent Advances. *J Magn Reson Imaging*, *55*(6), 1613-1624. <https://doi.org/10.1002/jmri.27949>
- Robinson, E. B., Neale, B. M., & Hyman, S. E. (2015). Genetic research in autism spectrum disorders. *Curr Opin Pediatr*, *27*(6), 685-691. <https://doi.org/10.1097/mop.0000000000000278>
- Romeo, D. M., Ricci, D., Brogna, C., & Mercuri, E. (2016). Use of the Hamersmith Infant Neurological Examination in infants with cerebral palsy: a critical review of the literature. *Dev Med Child Neurol*, *58*(3), 240-245. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12876>
- Rutter, M., Caspi, A., Fergusson, D., Horwood, L. J., Goodman, R., Maughan, B., Moffitt, T. E., Meltzer, H., & Carroll, J. (2004). Sex differences in developmental reading disability: new findings from 4 epidemiological studies. *Jama*, *291*(16), 2007-2012. <https://doi.org/10.1001/jama.291.16.2007>
- Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., Hultman, C. M., & Reichenberg, A. (2014). The familial risk of autism. *Jama*, *311*(17), 1770-1777. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.4144>
- Singh, S., Sawani, V., Deokate, M., Panchal, S., Subramanyam, A. A., Shah, H. R., & Kamath, R. M. J. I. J. C. P. (2017). Specific learning disability: A 5 year study from India. *4*(3), 863-868.
- Snowling, M. J., Gallagher, A., & Frith, U. (2003). Family risk of dyslexia is continuous: individual differences in the precursors of reading skill. *Child Dev*, *74*(2), 358-373. <https://doi.org/10.1111/1467-8624.7402003>
- Stoner, R., Chow, M. L., Boyle, M. P., Sunkin, S. M., Mouton, P. R., Roy, S., Wynshaw-Boris, A., Colamarino, S. A., Lein, E. S., & Courchesne, E. (2014). Patches of disorganization in the neocortex of children with autism. *N Engl J Med*, *370*(13), 1209-1219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307491>
- Styles, M., Alsharshani, D., Samara, M., Alsharshani, M., Khattab, A., Qoronfleh, M. W., & Al-Dewik, N. I. (2020). Risk factors, diagnosis, prognosis and treatment of autism. *Front Biosci (Landmark Ed)*, *25*(9), 1682-1717. <https://doi.org/10.2741/4873>
- Yuen, R. K., Thiruvahindrapuram, B., Merico, D., Walker, S., Tammimies, K., Hoang, N., Chrysler, C., Nalpathamkalam, T., Pellicchia, G., Liu, Y., Gazzellone, M. J., D'Abate, L., Deneault, E., Howe, J. L., Liu, R. S., Thompson, A., Zarrei, M., Uddin, M., Marshall, C. R., . . . Scherer, S. W. (2015). Whole-genome sequencing of quartet families with autism spectrum disorder. *Nat Med*, *21*(2), 185-191. <https://doi.org/10.1038/nm.3792>
- Zeidan, J., Fombonne, E., Scorah, J., Ibrahim, A., Durkin, M. S., Saxena, S., Yusuf, A., Shih, A., & Elsabbagh, M. (2022). Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res*, *15*(5), 778-790. <https://doi.org/10.1002/aur.2696>
- Zumeta, R. O., Zirkel, P. A., & Danielson, L. J. T. i. L. D. (2014). Identifying specific learning disabilities: Legislation, regulation, and court decisions. *34*(1), 8-24.

# BÖLÜM 40

## ÜSTÜN YETENEKLİ ÇOCUKLARDA BEYİN YAPISI VE GELİŞİMİ



*Bahar UYAROĞLU<sup>1</sup>  
Burcu BÜLBÜN AKTI<sup>2</sup>  
Nilgün METİN<sup>3</sup>*

### GİRİŞ

Günümüzde insanlığın sahip olduğu teknoloji, bilim, sanat ve diğer alanlardaki gelişmişlik büyük ölçüde üstün yetenekli kişilerin birikimli ürünüdür. Yeni bir ürünün oluşturulabilmesi üstün yeteneğin içinde barındırdığı yaratıcılık, orijinal fikir üretebilme, soyut düşünebilme ve yaratıcı problem çözebilenin yanı sıra amaca ulaşmada kararlılık ve mücadele gücü gibi özelliklere sahip olma ile gerçekleştirilebilir. Toplumların geçmişte yeterli düzeyde önem sunmadığı üstün yeteneklilik konusu, bilgi çağını yaşıyor olmamızla birlikte dikkatleri üzerine çekmeyi birçok boyutuyla üzerinde çalışılmayı başarmaya başlamıştır.

Tarih boyunca üstün yeteneğin kaynağı merak konusu olmuştur. Üstün yeteneğin/zekanın nedenlerini araştırmak bilim dünyasında kalıtım-çevre ikilemi ile yankı bulmuştur. Bazı araştırmacılar nörobiyolojik özelliklerle üstün yetenekliliği açıklarken bazıları çevresel uyarının ve çabalamanın önemine vurgu yapmıştır. Çevresel uyarılarla nörobiyolojik alt yapının geliştirildiğini savunanlar ise her iki faktörün de önemini vurgulamışlardır. Beynin yapısının incelenmesi ile bu sorunsala bir yanıt aranmaktadır.

Beyin yapısı ile üstün yetenek arasındaki bağlantıyı araştırma arzusu bilim insanlarını Einstein'ın bey-

nini incelemeye itmiştir. Sonuçta üstün yeteneklilikte atipik beyin gelişiminin rol oynadığı görülmüştür. Erken dönem araştırmaları beynin büyüklüğü, beyin maddelerinin çokluğu gibi nicel ölçütlere yer vermiştir.

Sonraları beynin hangi bölgelerinin daha aktif olduğu, gri madde miktarı ve beyin bölgeleri arasındaki etkileşimlerin yoğunluğu gibi konulara ağırlık verilmiştir. Günümüzde üstün yetenekli bireylerin işleyen bellek, yürütücü işlevler, yaratıcılık gibi ileride gelişen bilişsel özellikleri nörobilimin üstün yetenekliliği araştırmak için incelediği konular arasındadır. Araştırmacılar çeşitli beyin görüntüleme teknikleri ile çalışmaktadır ve teknolojinin hızlı gelişimi bu alandaki araştırmalara da yeni yöntemlerle beraber hız kazandırmaktadır. Beyin anatomisi, fizyolojisi ve işleyişi ile ilgili araştırmalar ne kadar hız kazanmış olsa da henüz gelişiminin çok erken dönemlerindedir ve üzerinde daha çok çalışılmaya ihtiyaç vardır.

### ÜSTÜN YETENEKLİLİK

Üstün yetenek ve üstün yetenekli bireylerin tanımlanmasında bilim alanına, amaca ve üstün yeteneğe bakış açısına bağlı olarak çok çeşitli tanımlar yapılmıştır,

<sup>1</sup> Arş.Gör.Dr., Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Çocuk Gelişimi Bölümü, bahar.uyaroglu@hacettepe.edu.tr  
ORCID iD : 0000-0003-2132-0153

<sup>2</sup> Arş.Gör.Dr.,Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Çocuk Gelişimi Bölümü, burcu.bulbun@hacettepe.edu.tr  
ORCID iD : 0000-0003-4152-580X

<sup>3</sup> Prof.Dr., Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Çocuk Gelişimi Bölümü, enmetin@gmail.com, ORCID iD : 0000-001-9763-2896

işlenmesi olarak geliştirebileceği hipotezini araştırmaktadır (ISMAIL et al., 2020)

Beyin anatomisiyle ilgili olarak, 19. yüzyılın önemli bir piyanisti ve orkestra şefi olan Hans von Bulow'un beyni de dahil olmak üzere, müzisyenlerin beyinlerinin otopsi değerlendirmelerine ilişkin raporlar bulunmaktadır. Von Bulow'un beyinde parietal lobun bir parçası olan supramarjinal girusta ve üst temporal girusun orta ve arka üçte birlik bölümünde genişleme olduğu bulunmuştur. Daha yakın zamanlarda yapılan MR çalışmaları, korpus kallosum, motor korteks ve serebellum gibi beyin belirli bölümlerinde, müzik profesyonelleri ile müzik konusunda bilgisiz kişiler arasında farklılık olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar, ya doğuştan gelen gelişimsel farklılıklarla ya da performans için gerekli olan titiz uygulamaya yanıt olarak belirli alanların hipertrofisi ile plastisitenin neden olduğu değişikliklerle açıklanabilir (Akçay, 2016; Popp, 2004).

## SONUÇ

Üstün yetenekli çocukların, normal gelişim gösteren çocukların çoğundan daha hızlı öğrendikleri sıklıkla gözlemlenir. Nörobilim de bu gözlemi desteklemektedir. Üstün yetenekli bireylerin beyni, morfoloji, iş-

levsellik, yapı, iç ağlar ve işlem hızı açısından önemli ölçüde farklıdır. Bu farklılıklar duyuşal işleme, sosyal işlevsellik, duyuşal düzenleme, işlem hızı, entelektüel katılım ve hafıza işlevlerinde ortaya çıkmaktadır. Üstün yeteneklilikte beyin yapısını araştıran çalışmalar gittikçe gelişmektedir. Nörobilim alanı olgunlaştıkça, üstün yeteneğin diğer birçok bilişsel ve davranışsal özellikleri ile ilgili daha çok bilgiye sahip olacağız. Sonuç olarak, insan beyninin yüksek zekayı nasıl sağladığına dair araştırmalar, üstün yetenekli çocukların zorluk yaşadıkları alanlarda yeni düzenlemeler yapılmasına da olanak sağlayacaktır.

Üstün yetenekli çocuklarda atipik beyin gelişiminin bulunduğu araştırmalarla gösterilmiştir. Ancak çevresel faktörlerin de beyin üzerinde etkisi olduğu yani beyin plastisitesi bulunduğu da bilinmektedir. Bu durumda diğer atipik gelişim gruplarında olduğu gibi üstün yeteneklilerde de erken müdahale önem kazanmaktadır. Erken dönemde gelişimsel özelliklerin tanımlanması ve eş zamanlı olmayan gelişime müdahale edilmesi gerekmektedir. Gelişimsel değerlendirme sonucunda çocuğun güçlü yanları ve gelişimsel destek ihtiyacı belirlenmektedir. Belirlenen destek ihtiyaçları için bir destek programı hazırlanmalı ve uygulanarak çocuk gelişimsel izleme alınmalıdır.

## KAYNAKLAR

- Akçay, Ş. Gitar Performansında Beyin İşlevleri.
- Akçay, Ş. (2016). *Gitar Performansında Beyin İşlevleri Uluslararası Müzik Sempozyumu*, Bursa.
- Andreasen, N. C., Flaum, M., Swayze, V., O'Leary, D. S., Alliger, R., Cohen, G., Ehrhardt, J., & Yuh, W. T. (1993). Intelligence and brain structure in normal individuals. *American Journal of Psychiatry*, 150, 130-130.
- Applebaum, A. S. (1998). *Learning to parent the gifted child: Development of a model parenting program to prevent underachievement and other related emotional difficulties in gifted children*. Widener University, Institute for Graduate Clinical Psychology.
- Ataman, A. (2003). Üstün Zekalılar ve Üstün Yetenekliler. In A. Ataman (Ed.), *Özel Gereksinimli Çocuklar ve Özel Eğitime Giriş*. Gündüz Eğitim ve Yayıncılık.
- Ataman, A. (2004). Üstün zekalı ve Üstün Özel Yetenekli Çocuklar. 1. Türkiye Üstün Yetenekli Çocuklar kongresi, İstanbul.
- Baysal-Metin, N., Dağlıoğlu, H., & Saranlı, A. (2018). *Çocuk gelişimi bakış açısıyla üstün yetenekli çocuklar*. Hedef CS Yayıncılık.
- Carroll, J. B. (1993). *Human cognitive abilities: A survey of factor-analytic studies*. Cambridge University Press.
- Chan, D. W. (2000). Exploring identification procedures of gifted students by teacher ratings: Parent ratings and student self-reports in Hong Kong. *High Ability Studies*, 11(1), 69-82.
- Clark, B. (2015). Üstün zekalı olarak büyümek: Evde ve okulda çocukların potansiyellerini geliştirmek [Growing up gifted: Developing the potential of children at school and at home](U. Ogurlu & F. Kaya, Eds.). *Nobel Yayın Dağıtım*.
- Coleman, L. J., & Cross, T. L. (2001). *Schooling the Gifted*. Addison-Wesley.
- Corballis, M. C. (1997). Mental rotation and the right hemisphere. *Brain and language*, 57(1), 100-121.
- Çağlar, D. (2004). Üstün zekalı çocukların özellikleri. 1. Türkiye Üstün Yetenekli Çocuklar kongresi İstanbul.
- D'Oliveira, T. C. (2004). Dynamic spatial ability: An exploratory analysis and a confirmatory study. *The International Journal of Aviation Psychology*, 14(1), 19-38.
- Dağlıoğlu, E. (2016). Üstün Yetenekli Çocuklar. In E.-N. Metin & A. İpek-Yükselen (Eds.), *Özel gereksinimli Çocuklar ve Kaynaştırma*. Hedef CS Basın Yayın.
- Davashgil, Ü. (2004). Üstün Çocuklar. 1. Türkiye Üstün Yetenekli Çocuklar Kongresi, İstanbul.
- Davis, G. A., & Rimm, S. B. (2004). *Education of the Gifted and Talented* (5 ed.). Pearson Education Inc.
- Davis, G. A., Rimm, S. B., & Siegle, D. (2011). *Education of the gifted and talented* (6 ed.). Pearson.
- Desco, M., Navas-Sanchez, F. J., Sanchez-González, J., Reig, S., Robles, O., Franco, C., Guzmán-De-Villoria, J. A., García-Barreno, P., & Arango, C. (2011). Mathematically gifted adolescents use more extensive and more bilateral areas of the fronto-parietal network than controls during executive functioning and fluid reasoning

- tasks. *NeuroImage*, 57(1), 281-292.
- Dönmez, N., & Kurt, Ş. (2004). Bebeklik ve Okul Öncesi Dönemde Üstün Yetenekli Çocukların Ailelerine Rehberlik. 1. Türkiye Üstün Yetenekli Çocuklar kongresi, İstanbul.
- Enç, M. (2005). *Üstün Beyin Gücü*. Gündüz Yayıncılık.
- Geake, J. G. (2008). The neurobiology of giftedness. Wypstapienie na konferencji 10th Asia-Pacific conference on giftedness, Singapore.
- Geake, J. G., & Hansen, P. C. (2005). Neural correlates of intelligence as revealed by fMRI of fluid analogies. *NeuroImage*, 26(2), 555-564.
- Gross, M. U. (1999). Small poppies: Highly gifted children in the early years. *Roeper Review*, 21(3), 207-214.
- Gross, M. U. (2002). Musings: Gifted Children and the Gift of Friendship. *Understanding Our Gifted*, 14(3), 27-29.
- Harrison, C. (1995). *Giftedness in Early Childhood*. KU Children's Services.
- ISMAIL, M. J., ANUAR, A. F., & KAMIS, M. S. (2020). Divergent thinking in musically gifted practices: A review. *Quantum Journal of Social Sciences and Humanities*, 1(5), 13-26.
- Kalbfleisch, M., & Gillmarten, C. (2011). Giftedness neuroscience. *J. Reidl Cross & T*.
- Kalbfleisch, M. L., & Gillmarten, C. (2013). Left brain vs. right brain: Findings on visual spatial capacities and the functional neurology of giftedness. *Roeper Review*, 35(4), 265-275.
- Kokot, S. (1999). *Help! Our child is gifted: Guidelines for parents*. Radford House Publications.
- Kurtulmuş, Z. (2010). Bilim ve sanat merkezine devam eden üstün yetenekli çocukların ailelerine verilen bilgisayar temelli eğitimin aile bireylerinin aile ilişkilerini algılamalarına ve çocukların mükemmeliyetçilik düzeylerine etkisinin incelenmesi. *Gazi Üniversitesi, Ankara*.
- Lee, K. H., Choi, Y. Y., Gray, J. R., Cho, S. H., Chae, J.-H., Lee, S., & Kim, K. (2006). Neural correlates of superior intelligence: stronger recruitment of posterior parietal cortex. *NeuroImage*, 29(2), 578-586.
- Metin, N. (1999). *Üstün Yetenekli Çocuklar*. Ozaşama Matbaacılık.
- Metin, N. (2012). Zihinsel Engelli Çocuklar. In E.-N. Metin (Ed.), *Özel Gereksinimli Çocuklar*. Maya Akademi Yayıncılık.
- Mohler, J. L. (2008). A review of spatial ability research. *The Engineering Design Graphics Journal*, 72(2).
- Morelock, M. J. (1992). Giftedness: The view from within. *Understanding Our Gifted*, 4(3), 1.
- Mrazik, M., & Dombrowski, S. C. (2010). The neurobiological foundations of giftedness. *Roeper Review*, 32(4), 224-234.
- NAGC. (2019). *Key Considerations in Identifying and Supporting Gifted and Talented Learners*.
- O'Boyle, M. W. (2008). Mathematically gifted children: Developmental brain characteristics and their prognosis for well-being. *Roeper Review*, 30(3), 181-186.
- O'Boyle, M. W., Cunnington, R., Silk, T. J., Vaughan, D., Jackson, G., Syngeniotis, A., & Egan, G. F. (2005). Mathematically gifted male adolescents activate a unique brain network during mental rotation. *Cognitive Brain Research*, 25(2), 583-587.
- Parker, W. D., & Mills, C. J. (1996). The incidence of perfectionism in gifted students. *Gifted Child Quarterly*, 40(4), 194-199.
- Popp, A. J. (2004). Music, musicians, and the brain: an exploration of musical genius: the 2004 presidential address. *Neurosurgical Focus*, 17(6), 895-903.
- Porter, L. (1999). *Gifted Young Children a Guide for Teacher and Parents*. Open University Press.
- Sak, U. (2008). Üstün Zekalı Öğrenciler In H.-İ. Diken (Ed.), *Özel Gereksinimli Olan Öğrenciler Ve Özel Eğitim*. Pegem Akademi Yayıncılık.
- Sankar DeLeeuw, N. (1999). Gifted preschoolers: Parent and teacher views on identification, early admission and programming. *Roeper Review*, 21(3), 174-179.
- Saranli, A. G., & Metin, N. (2012). Üstün Yetenekli Çocuklarda Gözlenen Sosyal-Duygusal Sorunlar. *Journal of Faculty of Educational Sciences*, 45(1).
- Semrud-Clikeman, M., & Ellison, P. A. T. (2009). *Child neuropsychology*. Springer.
- Shaw, P., Greenstein, D., Lerch, J., Clasen, L., Lenroot, R., Gogtay, N., Evans, A., Rapoport, J., & Giedd, J. (2006). Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature*, 440(7084), 676-679.
- Sherman, G., Galaburda, A., Behan, P., & Rosen, G. (1987). Neuroanatomical anomalies in autoimmune mice. *Acta neuropathologica*, 74, 239-242.
- Silverman, L. K. (1995). Gifted and Talented. In E. L. Meyen & T. M. Skrtic (Eds.), *Special Education and Student Disability: An Introduction* (4 ed.). Love Publishing Company.
- Silverman, L. K. (2002). Asynchronous development. In M. Neihart, S. M. Reis, N. M. Robinson, & S. Moon (Eds.), *The social and emotional development of gifted children: What do we know?*. Prufrock Press.
- Smutny, J. F. (2000). Teaching Young Gifted Children in the Regular Classroom. *ERIC Digest*
- Smutny, J. F., Walker, S. Y., & Meckstroth, E. A. (1997). *Teaching Young Gifted Children in the Regular Classroom: Identifying, Nurturing, and Challenging Ages 4-9*. MN: Free Spirit Publishing Inc.
- Sutherland, M. (2008). *Developing the gifted and talented young learner*. Sage Publication.
- Tetreault, N., & Zakreski, M. (2021). The gifted brain revealed unraveling the neuroscience of the bright experience. *GHF Dialogue, The Online Journal for the Gifted Community*.
- Uyaroğlu, B. (2011). *Üstün yetenekli ve normal gelişim gösteren ilköğretim öğrencilerinin empati becerileri ve duygusal zekâ düzeyleri ile anne-baba tutumları arasındaki ilişkinin incelenmesi* Hacettepe Üniversitesi Sağlık bilimleri Enstitüsü]. Ankara.
- Van Tassel- Baska, J. (1998). A Comprehensive Model of Program Development. In J. V. T.-. Baska (Ed.), *Excellence in Education gifted and Talented Learners* (3 ed.). Love Publishing.
- Webb, J. T., Gore, J. L., Amend, E. R., & DeVries, A. R. (2007). *A Parent's Guide to Gifted Children* (1 ed.). Great Potential Press.
- Webb, T. J., Meckstroth, E., & Tolan, S. (2006). *Guiding the Gifted Child*. Ohio Psychology Press.
- Winner, E. (1996). *Gifted Children: Myths and Realities*. Basic Books
- Yakmacı-Güzel, B. (2004). *Üstün Yeteneklilerin Belirlenmesinde Yardımcı Yeni Bir Yaklaşım: Dabrowski'nin Aşırı Duyarlılık Alanları Üstün Yetenekli Çocuklar Bildiriler Kitabı*, 1. Türkiye Üstün Yetenekli Çocuklar Kongresi Yayın Dizisi: 2.

# BÖLÜM 41

## SİNİRBİLİM PERSPEKTİFİNDEN ÇOCUK VE ERGENLERDE ZİHİN KURAMI



Buse ŞENCAN KARAKUŞ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Zihin kuramı, kişilerin kendisinin ve diğerlerinin zihinsel durumunu kavrayabilme becerisi olarak tanımlanabilir. Zihin kuramı becerisi sosyo-duygusal gelişimin önemli bir parçası olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu becerilerin geliştirilmesi, çocuk ve ergenlerin kendi ve diğer insanların duygularını daha iyi anlamalarına, çatışmaları daha iyi çözmelerine ve sosyal ilişkilerini daha iyi yönetmelerine yardımcı olmaktadır.

Çocukluk ve ergenlik dönemi zihin kuramı becerilerinin nöral temellerinin oluştuğu kritik bir dönem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu dönemde çocuklar fiziksel, bilişsel, duygusal ve toplumsal alanda birçok beceriyi edinir ve bu beceriler yaşamın sonraki yılları için bir temel oluşturur.

Çocuktan ergenliğe zihin kuramı gelişimi, karmaşık bir süreçtir ve farklı yaş grupları arasında farklılıklar gösterir. Ek olarak çocuk ve ergenlerde zihin kuramı becerileri, yaşa ve deneyime bağlı olarak gelişmektedir. Bu kapsamda bu kitap bölümünde zihin kuramının temel kavramları ele alınarak; bebeklik dönemi, erken çocukluk dönemi, orta çocukluk dönemi ve ergenlik dönemindeki zihin kuramı gelişimi basamakları sinirbilim perspektifinden ele alınacaktır.

### ZİHİN KURAMI VE TEMEL KAVRAMLAR

Zihin kuramı (theory of mind) diğer insanların davranışlarını yorumlamamıza ve bir adım sonrasında neler yapacaklarını tahmin edebilmemize olanak sağlayan, diğerlerine ve kendimize ait düşünce, duygu, inanç, niyet ve arzuları fark edebilme ve anlayabilme becerisi olarak tanımlanmaktadır (Howlin, Baron-Cohen ve Hadwin, 1999; Premack ve Woodruff, 1978). Zihin kuramı (ZK) başkalarının görünen davranışlarını zihinsel durumlarına atıfla açıklayabilme yetisine işaret etmektedir (Premack ve Woodruff 1978). Çoğu insan, diğer kişilerin zihin durumuna ilişkin ipuçlarını uygun biçimde okuyabilmelerine olanak tanıyan sezgisel bir beceriye doğuştan sahiptir. Zihin kuramını edinmiş olmak, kişinin, kendisinin ve ötekilerin istek, niyet, kanı gibi zihinsel durumlarını anlayabilme; zihinsel olarak bunları temsil edebilme ve diğer kişilerin kendisinininkinden farklı bir zihne sahip olduğunu fark edebilmesine olanak sağlamaktadır (Schneider, Schumann ve Sodian, 2014). Zihin Kuramı; eşduyum, başkalarına acıma ve duygusal perspektif alabilme gibi olumlu ya da aldatma ve yalan söyleme gibi olumsuz olarak algılanan birçok örüntüyü kapsamaktadır (Trivers, 1971; Drubach, 2008).

Zihin kuramı (ZK) kavramı ilk kez, 1978'de Premack ve Woodruff'un, şempanzelerde yaptıkları bir deney sonrası tanımlanmıştır. Şempanzelerin de in-

<sup>1</sup> Psk. Dr., Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Gelişimsel Pediatri BD., busesencan@gmail.com, ORCID iD : 0000-0001-7833-6469

Zihin kuramı becerisi yaş gruplarına göre ele alındığında, gelişim dönemlerine uygun olarak sahip olunması beklenen sosyo-duygusal gelişim basamaklarına işaret etmektedir. Zihin kuramı becerisinin yaş normuna uygun olarak değerlendirilmesi ve normdan sapan zihin kuramı becerilerine yönelik erken müdahale içeren tedavi planlarının harekete geçirilmesinin koruyucu ve önleyici müdahale açısından kritik olabileceği düşünülmektedir.

Zihin kuramı becerilerinin yaşa ve deneyime bağlı olarak gelişmesi, zihin kuramı becerisinin tüm alt tipleri ve alt bileşenlerini kapsayacak şekilde bütüncül olarak ele alınmasını zorlaştırmaktadır. Zihin ku-

ramının gelişimsel olarak ortak dikkat, hayali oyun, dil gelişimi, yürütücü işlevler ve empati gibi pek çok alanla ilişkisi olduğu bulunmuştur. Bu ilişkilerin daha iyi anlaşılmasına yönelik daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Ek olarak, zihin kuramı becerilerinin nasıl geliştiği ve zihin kuramının sosyal etkileşimlerinde etkisinin sinirbilim perspektifinden bütüncül olarak ele alabilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır; zihin kuramı becerilerinin bebeklik döneminden itibaren ele alındığı boylamsal çalışmaların bu konuda alan yazına ışık tutacağı düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

- Astington, J. W., & Jenkins, J. M. (1999). A longitudinal study of the relation between language and theory-of-mind development. *Developmental psychology*, 35(5), 1311.
- Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*, 21(1), 37-46.
- Baron-Cohen, S. (1989). Joint-attention deficits in autism: Towards a cognitive analysis. *Development and psychopathology*, 1(3), 185-189.
- Baron-Cohen, S., O'riordan, M., Stone, V., Jones, R., & Plaisted, K. (1999). Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 29, 407-418.
- Bauminger, N., Schorr Edelsztein, H., & Morash, J. (2005). Social information processing and emotional understanding in children with LD. *Journal of learning disabilities*, 38(1), 45-61.
- Blakemore, S. J., & Decety, J. (2001). From the perception of action to the understanding of intention. *Nature reviews neuroscience*, 2(8), 561-567.
- Bloom, P., & German, T. P. (2000). Two reasons to abandon the false belief task as a test of theory of mind. *Cognition*, 77(1), B25-B31.
- Brunet, E., Sarfati, Y., Hardy-Baylé, M. C., & Decety, J. (2000). A PET investigation of the attribution of intentions with a nonverbal task. *Neuroimage*, 11(2), 157-166.
- Brüne, M., & Brüne-Cohrs, U. (2006). Theory of mind—evolution, ontogeny, brain mechanisms and psychopathology. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(4), 437-455.
- Bora, E., & Berk, M. (2016). Theory of mind in major depressive disorder: A meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 191, 49-55.
- Camras, L. A., Oster, H., Campos, J., Campos, R., Ujiie, T., Miyake, K., ... & Meng, Z. (1998). Production of emotional facial expressions in European American, Japanese, and Chinese infants. *Developmental Psychology*, 34(4), 616.
- Denham, S. A. (1986). Social cognition, prosocial behavior, and emotion in preschoolers: Contextual validation. *Child development*, 194-201.
- Drubach, D. A. (2008). The purpose and neurobiology of theory of mind functions. *Journal of religion and health*, 47, 354-365.
- Flavell, J. H. (1999). Cognitive development: Children's knowledge about the mind. *Annual review of psychology*, 50(1), 21-45.
- Flavell, J. H., Green, F. L., Flavell, E. R., Watson, M. W., & Campione, J. C. (1986). Development of knowledge about the appearance-reality distinction. *Monographs of the society for research in child development*, 87-90.
- Fletcher, P. C., Frith, C. D., Baker, S. C., Shallice, T., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (1995). The mind's eye—precuneus activation in memory-related imagery. *Neuroimage*, 2(3), 195-200.
- Gallese, V. (2003). The roots of empathy: the shared manifold hypothesis and the neural basis of intersubjectivity. *Psychopathology* 36, 171-180.
- Gallagher, H. L., & Frith, C. D. (2003). Functional imaging of 'theory of mind'. *Trends in cognitive sciences*, 7(2), 77-83.
- Gallese, V., Keysers, C., & Rizzolatti, G. (2004). A unifying view of the basis of social cognition. *Trends in cognitive sciences*, 8(9), 396-403.
- Gopnik, A. (2003). The theory theory as an alternative to the innateness hypothesis. *Chomsky and his critics*, (Eds LM Antony, N Hornstein) New York, Basil Blackwell.
- Goswami, U. E. (2002). *Blackwell handbook of childhood cognitive development*. New Jersey: Blackwell publishing.
- Harrington, L., Siegert, R., & McClure, J. (2005). Theory of mind in schizophrenia: a critical review. *Cognitive neuropsychiatry*, 10(4), 249-286.
- Harris, P. L., Johnson, C. N., Hutton, D., Andrews, G., & Cooke, T. (1989). Young children's theory of mind and emotion. *Cognition & Emotion*, 3(4), 379-400.
- Harris, P. L. (1994). The child's understanding of emotion: developmental change and the family environment. *Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines*. 35(1), 3-28.
- Hasselhorn, M., Mähler, C., & Grube, D. (2005). Theory of mind, working memory, and verbal ability in preschool children: The proposal of a relay race model of the developmental dependencies.
- Herold, R., Tényi, T., Lénárd, K., & Trixler, M. (2002). Theory of mind deficit in people with schizophrenia during remission. *Psychological Medicine*, 32(6), 1125-1129.
- Howlin, P., Baron-Cohen, S., & Hadwin, J. A. (1999). *Teaching children with autism to mind-read: A practical guide for teachers and parents*. New York: John Wiley & Sons.
- Kanwisher, N., McDermott, J., & Chun, M. M. (1997). The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *Journal of neuroscience*, 17(11), 4302-4311.
- Karakelle, S., & Ertuğrul, Z. (2012). Zihin kuramı ile çalışma belleği, dil becerisi ve yönetici işlevler arasındaki bağlantılar küçük (36-48 ay) ve büyük (53-72 ay) çocuklarda farklılık gösterebilir mi?. *Türk Psikoloji Dergisi*, 27(70), 1-21.
- Keane, B. P., Luu, C., & Trick, L. M. (2015). Object continuity enhances perception, learning, and transsaccadic memory. *Journal of Experimental Psychology: General*, 144(1), 32-51.



- Knoch, D., & Fehr, E. (2007). Resisting the power of temptations: The right prefrontal cortex and self-control. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1104(1), 123-134.
- Kraml, H., & Michlmayr, M. (2002). Simulation versus theory theory. theories concerning the ability to read minds (Masters thesis). *Innsbruck, Austria, Leopold-Franzens University*.
- Kuntsi, J., & Stevenson, J. (2000). Hyperactivity in children: A focus on genetic research and psychological theories. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 3, 1-23.
- Mai, X., Zhang, W., Hu, X., Zhen, Z., Xu, Z., Zhang, J., & Liu, C. (2016). Using tDCS to Explore the Role of the Right Temporo-Parietal Junction in Theory of Mind and Cognitive Empathy. *Frontiers in psychology*, 7, 380.
- Mazza, M., De Risio, A., Surian, L., Roncone, R., & Casacchia, M. (2001). Selective impairments of theory of mind in people with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 47(2-3), 299-308.
- Meltzoff, A. N. (1999). Origins of theory of mind, cognition and communication. *Journal of communication disorders*, 32(4), 251-269.
- Milligan, K., Astington, J. W., & Dack, L. A. (2007). Language and theory of mind: Meta-analysis of the relation between language ability and false-belief understanding. *Child development*, 78(2), 622-646.
- Plaisted, K., Swettenham, J., & Rees, L. (1999). Children with autism show local precedence in a divided attention task and global precedence in a selective attention task. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 40(5), 733-742.
- Pennington, B. F., & Ozonoff, S. (1996). Executive functions and developmental psychopathology. *Journal of child psychology and psychiatry*, 37(1), 51-87.
- Perner, J., & Lang, B. (1999). Development of theory of mind and executive control. *Trends in cognitive sciences*, 3(9), 337-344.
- Pineda-Alhucema, W., Aristizabal, E., Escudero-Cabarcas, J., Acosta-Lopez, J. E., & Vélez, J. (2018). Executive function and theory of mind in children with ADHD: A systematic review. *Neuropsychology review*, 28, 341-358.
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind?. *Behavioral and brain sciences*, 1(4), 515-526.
- Russell, J. A., & Carroll, J. M. (1999). On the bipolarity of positive and negative affect. *Psychological bulletin*, 125(1), 3.
- Sabbagh, M. A. (2004). Understanding orbitofrontal contributions to theory-of-mind reasoning: Implications for autism. *Brain and cognition*, 55(1), 209-219.
- Sabbagh, M. A., Xu, F., Carlson, S. M., Moses, L. J., & Lee, K. (2006). The development of executive functioning and theory of mind: A comparison of Chinese and US preschoolers. *Psychological science*, 17(1), 74-81.
- Shamay-Tsoory, S. G., Tomer, R., & Aharon-Peretz, J. (2005). The neuroanatomical basis of understanding sarcasm and its relationship to social cognition. *Neuropsychology*, 19(3), 288.
- Saxe, R. (2006). Uniquely human social cognition. *Current opinion in neurobiology*, 16(2), 235-239.
- Saxe, R., & Baron-Cohen, S. (2006). The neuroscience of theory of mind. *Social Neuroscience*, 1, 1-9.
- Saxe, R., & Powell, L. J. (2006). It's the thought that counts: specific brain regions for one component of theory of mind. *Psychological science*, 17(8), 692-699.
- Santesteban, I., Banissy, M. J., Catmur, C., & Bird, G. (2012). Enhancing social ability by stimulating right temporo-parietal junction. *Current Biology*, 22(23), 2274-2277.
- Shamay-Tsoory, S. G., Shur, S., Barcai-Goodman, L., Medlovich, S., Harari, H., & Levkovitz, Y. (2007). Dissociation of cognitive from affective components of theory of mind in schizophrenia. *Psychiatry research*, 149(1-3), 11-23.
- Schilbach, L., Timmermans, B., Reddy, V., Costall, A., Bente, G., Schlicht, T., & Vogeley, K. (2013). Toward a second-person neuroscience. *Behavioral and Brain Sciences*, 36(4), 393-414.
- Schneider, W., Schumann-Hengsteler, R., & Sodian, B. (2014). *Young children's cognitive development: Interrelationships among executive functioning, working memory, verbal ability, and theory of mind*. New York: Psychology Press.
- Scholl, B. J., & Leslie, A. M. (1999). Modularity, development and 'theory of mind'. *Mind & language*, 14(1), 131-153.
- Scholl, B. J. (2007). Object persistence in philosophy and psychology. *Mind & Language*, 22(5), 563-591.
- Schultz, R. T. (2005). Developmental deficits in social perception in autism: the role of the amygdala and fusiform face area. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 23(2-3), 125-141.
- Shuai, L., Chan, R. C., & Wang, Y. (2011). Executive function profile of Chinese boys with attention-deficit hyperactivity disorder: different subtypes and comorbidity. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 26(2), 120-132.
- Smith, M., & Walden, T. (1998). Developmental trends in emotion understanding among a diverse sample of African-American preschool children. *Journal of Applied Developmental Psychology*, 19(2), 177-197.
- Stone, V. E., Baron-Cohen, S., & Knight, R. T. (1998). Frontal lobe contributions to theory of mind. *Journal of cognitive neuroscience*, 10(5), 640-656.
- Stuss, D. T., & Anderson, V. (2004). The frontal lobes and theory of mind: Developmental concepts from adult focal lesion research. *Brain and cognition*, 55(1), 69-83.
- Sullivan, R. M., & Gratton, A. (2002). Prefrontal cortical regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal function in the rat and implications for psychopathology: side matters. *Psychoneuroendocrinology*, 27(1-2), 99-114.
- Sullivan, M. W., & Lewis, M. (2003). Emotional expressions of young infants and children: A practitioner's primer. *Infants & Young Children*, 16(2), 120-142.
- Tager-Flusberg, H., & Sullivan, K. (2000). A componential view of theory of mind: Evidence from Williams syndrome. *Cognition*, 76(1), 59-90.
- Taylor, M., & Carlson, S.M. (1997). The relation between individual differences in fantasy and theory of mind. *Child Development*, 68, 436-455.
- Trivers, R. L. (1971). The evolution of reciprocal altruism. *The Quarterly review of biology*, 46(1), 35-57.
- Wellman, H. M., Cross, D., & Watson, J. (2001). Meta-analysis of theory of mind development: The truth about false belief. *Child development*, 72(3), 655-684.
- Wimmer, H., & Perner, J. (1983). Beliefs about beliefs: Representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition*, 13(1), 103-128.
- Xu, Y. (2007). Object recognition: neural mechanisms of category-selective responses. *Current Opinion in Neurobiology*, 17(2), 175-181.
- Yirmiya, N., Erel, O., Shaked, M., & Solomonica-Levi, D. (1998). Meta-analyses comparing theory of mind abilities of individuals with autism, individuals with mental retardation, and normally developing individuals. *Psychological bulletin*, 124(3), 283.
- Youmans, G. L. (2004). *Theory of mind performance of individuals with Alzheimer-type dementia profiles* (Doctoral dissertation, The Florida State University).

## BÖLÜM 42

# SİNİRBİLİM PERSPEKTİFİNDEN BİLİŞSEL GELİŞİM KURAMLARINA EKLEKTİK BAKIŞ



Didem YANGIN YILDIRIM<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Çocuk gelişimine dair teoriler 20. yüzyılda oldukça fazla sayıdaydı ancak bu teorilerden yalnızca birkaçı sinirbilimi bu teorilere entegre etti. Bu bölümde bilişsel gelişim kuramlarını gelişimsel bilişsel sinirbilim bakış açıları ile ilişkilendireceğiz. Burada bahsedilen gelişime dair teoriler birbirini dışlamaz ve bu süreçler gelişimin farklı aşamalarında aynı zamanda ortaya çıkabilir. Örneğin, doğum öncesi miyelinizasyon süreci, dil alanları arasındaki bağlantılar için gerekli olan yapısal olgunlaşmasını sağlarken, erken çocukluk döneminde dile maruz kalmak da sol yarıküredeki dil alanlarının işlevinin uzmanlaşmasına yol açarak dil gelişimi üzerinde etkili olur (Klingberg, 2014). Bu doğrultuda bireylerin entelektüel işlevişi ve gelişimi üç önemli boyutta farklılık gösterir: genler, beyin ve sosyal çevre. Beyin yapısının, işleyişinin ve gelişiminin çeşitli yönleriyle açıkça ilişkili olan birkaç gen olduğu bilinmekle beraber; beyin işleyişinin bu yönleri, soyutlama ve yeniliği ele alma gibi genel zihinsel yeteneğin çeşitli yönleriyle açık bir şekilde ilişkilidir. Bunlar IQ ve eğitim-öğretim gibi gerçek dünyadaki sonuçlarla da ilişkilidir (Demetriou & Spanoudis, 2017). Kitabın bu bölümünde, deneyim, nörobiyoloji ve genetik mekanizmaların etkisi altında beyni çevresine uyacak şekilde şekillendiren büyüme ve uzmanlaşma süreci olan nörogelişimsel süreçler ışığında

Psikoloji ve Çocuk Gelişimi disiplinlerinde en çok üzerinde durulan bilişsel gelişim kuramlarına sinirbilimin getirdiği yenilikler ile farklı bir bakış getirilecek, kuramsal düzlem üzerine sinirbilim araştırmaları inşa edilecektir. Kuramlarda bahsedilen gelişim aşamaları, önemli beyin ve davranış değişikliklerinin belirli dönemlerini işaretlerken boylamsal araştırmalar, genç beyindeki hasarın yetişkinlikte benzer hasardan daha yıkıcı olabileceğini ve çocukların hasardan sonra geçen zamanla kendi yetersizliklerine 'büyüyerek' kendi becerileri ile akranlarının becerileri arasındaki uçurumu genişletebileceğini öne sürüyor.

### PIAGET'İN BİLİŞSEL GELİŞİM KURAMI

Jean Piaget (1896–1980), çocukların dünya anlayışlarının nasıl geliştiğini özetlemiştir ve Piaget'in bu alt başlıkta açıklanacak olan kuramı en iyi bilinen bilişsel gelişim kuramı olarak literatürde yer almaktadır (Demetriou & Spanoudis, 2017). Piaget, başlangıçta çocukların zeka ölçülerini geliştiren bir proje üzerinde çalışmıştır ancak bu çalışmanın bir parçası olarak çocukların sistematik hatalar yapma eğiliminde olduğunu fark ettikten sonra anlayışlarını keşfetmek için kendi çocuklarını incelemeye başlamıştır. Sonunda, çocukların bilişsel gelişiminin dört aşamada gerçekleştiğini tanımladı. Piaget'nin çocuk gelişimini anla-

<sup>1</sup> Arş. Dr., Bilim Uzmanı, Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Çocuk Gelişimi Bölümü, Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Nörobilim AD., Nörobilim Doktora Programı, didem.yangin@uskudar.edu.tr, ORCID iD : 0000-0002-8979-6599

lişime dair söyledikleri yukarıda bahsedildiği üzere birbirleriyle çakışan bilgiler olmamakla birlikte çoğu gelişim aşaması için bütüncül yaklaşımı destekleyerek literatüre katkı sunmaya devam etmektedir. Gelecek

çalışmalar, kuramların içerdiği kavramların tek tek gelişimsel nörobilimin güncel bilgileriyle açıklandığı yalnızca bir bilişsel kuramına odaklanarak daha detaylı ve kapsamlı bilgileri derleyebilir.

## KAYNAKLAR

- Ainsworth M. D. (1979). Infant--mother attachment. *The American psychologist*, 34(10), 932–937. <https://doi.org/10.1037//0003-066x.34.10.932>
- Akhutina, T., & Shereshevsky, G. (2014). Cultural-historical neuropsychological perspective on learning disability. In A. Yasnitsky, R. Van der Veer, & M. Ferrari (Eds.), *The Cambridge Handbook of Cultural-Historical Psychology* (Cambridge Handbooks in Psychology, pp. 350–377). Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/CBO9781139028097.020
- Anderson P. (2002). Assessment and development of executive function (EF) during childhood. *Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*, 8(2), 71–82. <https://doi.org/10.1076/chin.8.2.71.8724>
- Anderson, M. C., & Hanslmayr, S. (2014). Neural mechanisms of motivated forgetting. *Trends in cognitive sciences*, 18(6), 279–292. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.03.002>
- Bee, H. & Boyd, D. (2002). *The Developing Child*, 10th ed. Boston: Pearson.
- Beilin, H., & Fireman, G. (1999). The foundation of Piaget's theories: mental and physical action. *Advances in child development and behavior*, 27, 221–246. [https://doi.org/10.1016/s0065-2407\(08\)60140-8](https://doi.org/10.1016/s0065-2407(08)60140-8)
- Camacho, M. C., Quiñones-Camacho, L. E., & Perlman, S. B. (2020). Does the child brain rest?: An examination and interpretation of resting cognition in developmental cognitive neuroscience. *NeuroImage*, 212, 116688. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116688>
- Chad-Friedman, E., Botdorf, M., Riggins, T., & Dougherty, L. R. (2021). Early childhood cumulative risk is associated with decreased global brain measures, cortical thickness, and cognitive functioning in school-age children. *Developmental psychobiology*, 63(2), 192–205. <https://doi.org/10.1002/dev.21956>
- Chiang, A. K., Rennie, C. J., Robinson, P. A., van Albada, S. J., & Kerr, C. C. (2011). Age trends and sex differences of alpha rhythms including split alpha peaks. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 122(8), 1505–1517. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.01.040>
- Compas, B. E., Hinden, B. R., & Gerhardt, C. A. (1995). Adolescent development: pathways and processes of risk and resilience. *Annual review of psychology*, 46, 265–293. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.46.020195.001405>
- Demetriou, A., & Spanoudis, G. (2017). From Cognitive Development to Intelligence: Translating Developmental Mental Milestones into Intellect. *Journal of Intelligence*, 5(3), 30. <https://doi.org/10.3390/jintelligence5030030>
- Elkind, D. (1967). Egocentrism in adolescence. *Child Develop*, 38, 1025–1034.
- Friedrich J. (2014). “Vygotsky's idea of psychological tools” in *The Cambridge handbook of cultural-historical psychology*. eds. Yasnitsky A., Van der Veer R., Ferrari M. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press, 47–62.
- Gabrieli, J. D. E., Ghosh, S. S., & Whitfield-Gabrieli, S. (2015). Prediction as a humanitarian and pragmatic contribution from human cognitive neuroscience. *Neuron*, 85(1), 11–26. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.10.047>
- Ghassemzadeh, H., Posner, M. I., & Rothbart, M. K. (2013). Contributions of Hebb and Vygotsky to an integrated science of mind. *Journal of the history of the neurosciences*, 22(3), 292–306. <https://doi.org/10.1080/0964704X.2012.761071>
- Gilmore, J. H., Knickmeyer, R. C., & Gao, W. (2018). Imaging structural and functional brain development in early childhood. *Nature reviews. Neuroscience*, 19(3), 123–137. <https://doi.org/10.1038/nrn.2018.1>
- Goodman Y. M., Goodman K. S. (2014). “Vygotsky in a whole language perspective” in *Making sense of learners making sense of written language*. eds. Goodman S., Goodman M. (New York, NY: Routledge; ), 98–114.
- Hao, L., Li, L., Chen, M., Xu, J., Jiang, M., Wang, Y., Jiang, L., Chen, X., Qiu, J., Tan, S., Gao, J. H., He, Y., Tao, S., Dong, Q., & Qin, S. (2021). Mapping Domain- and Age-Specific Functional Brain Activity for Children's Cognitive and Affective Development. *Neuroscience bulletin*, 37(6), 763–776. <https://doi.org/10.1007/s12264-021-00650-7>
- Hebb, D. O. (1949). *The Organization of Behavior—A Neuropsychological Theory*. New York: John Wiley.
- Hillen, R., Günther, T., Kohlen, C., Eckers, C., van Ermingen-Marbach, M., Sass, K., Scharke, W., Vollmar, J., Radach, R., & Heim, S. (2013). Identifying brain systems for gaze orienting during reading: fMRI investigation of the Landolt paradigm. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 384. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00384>
- Huang, H., Shu, N., Mishra, V., Jeon, T., Chalak, L., Wang, Z. J., Rollins, N., Gong, G., Cheng, H., Peng, Y., Dong, Q., & He, Y. (2015). Development of human brain structural networks through infancy and childhood. *Cerebral cortex* (New York, N.Y. : 1991), 25(5), 1389–1404. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht335>
- Hudspeth, W. J. & Pribram, K. H. (1990). Stages of Brain and Cognitive Maturation. *Journal of Educational Psychology*, B2(4) 881–884.
- Isquith, P. K., Crawford, J. S., Espy, K. A., & Gioia, G. A. (2005). Assessment of executive function in preschool-aged children. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 11(3), 209–215. <https://doi.org/10.1002/mrdd.20075>
- Johnson, E. L., & Knight, R. T. (2015). Intracranial recordings and human memory. *Current opinion in neurobiology*, 31, 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.07.021>
- Johnson, M. H. (2011). *Developmental Cognitive Neuroscience*, 2nd London, Blackwell
- Karmiloff-Smith A. (2018). Thinking developmentally from constructivism to neuroconstructivism: Selected works of Annette Karmiloff-Smith. (Florence: Routledge Ltd.).
- Klingberg T. (2014). Childhood cognitive development as a skill. *Trends in cognitive sciences*, 18(11), 573–579. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.06.007>
- Larsen, B., & Luna, B. (2018). Adolescence as a neurobiological critical period for the development of higher-order cognition. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 94, 179–195. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.005>
- Newcombe N. S. (2013). Cognitive development: changing views of cognitive change. *Wiley interdisciplinary reviews. Cognitive science*, 4(5), 479–491. <https://doi.org/10.1002/wcs.1245>

- Newton, J. T., & Harrison, V. (2005). The cognitive and social development of the child. *Dental update*, 32(1), 33–38. <https://doi.org/10.12968/denu.2005.32.1.33>
- Ofen, N., Tang, L., Yu, Q., & Johnson, E. L. (2019). Memory and the developing brain: From description to explanation with innovation in methods. *Developmental cognitive neuroscience*, 36, 100613. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2018.12.011>
- Ornstein, P.A., Haden, C.A., & San Souci, P. (2008). The development of skilled remembering in children. In H.L. Roediger, III & J.H. Byrne (Eds.), *Cognitive psychology of memory: Vol. 2 of Learning and memory: A comprehensive reference*. (pp. 715–744). Oxford, U.K.: Elsevier.
- Orr J. (1991). Piaget's theory of cognitive development may be useful in deciding what to teach and how to teach it. *Nurse education today*, 11(1), 65–69. [https://doi.org/10.1016/0260-6917\(91\)90127-v](https://doi.org/10.1016/0260-6917(91)90127-v)
- Petanjek, Z., Judaš, M., Šimic, G., Rasin, M. R., Uylings, H. B., Rakic, P., & Kostovic, I. (2011). Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(32), 13281–13286. <https://doi.org/10.1073/pnas.1105108108>
- Petanjek, Z., Sedmak, D., Džaja, D., Hladnik, A., Rašin, M. R., & Jovanov-Milosevic, N. (2019). The Protracted Maturation of Associative Layer IIC Pyramidal Neurons in the Human Prefrontal Cortex During Childhood: A Major Role in Cognitive Development and Selective Alteration in Autism. *Frontiers in psychiatry*, 10, 122. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00122>
- Rovee-Collier, C., & Cuevas, K. (2009). The development of infant memory. In M. L. Courage & N. Cowan (Eds.), *The development of memory in infancy and childhood*. (pp. 11–41). New York, NY: Psychology Press.
- Schneider, W., & Ornstein, P. A. (2019). Determinants of memory development in childhood and adolescence. *International journal of psychology : Journal internationale de psychologie*, 54(3), 307–315. <https://doi.org/10.1002/ijop.12503>
- Shaw, P., Kabani, N. J., Lerch, J. P., Eckstrand, K., Lenroot, R., Gogtay, N., Greenstein, D., Clasen, L., Evans, A., Rapoport, J. L., Giedd, J. N., & Wise, S. P. (2008). Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(14), 3586–3594. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5309-07.2008>
- Spann, M. N., Bansal, R., Rosen, T. S., & Peterson, B. S. (2014). Morphological features of the neonatal brain support development of subsequent cognitive, language, and motor abilities. *Human brain mapping*, 35(9), 4459–4474. <https://doi.org/10.1002/hbm.22487>
- Tamnes, C. K., Herting, M. M., Goddings, A. L., Meuwese, R., Blakemore, S. J., Dahl, R. E., Güroğlu, B., Raznahan, A., Sowell, E. R., Crone, E. A., & Mills, K. L. (2017). Development of the Cerebral Cortex across Adolescence: A Multisample Study of Inter-Related Longitudinal Changes in Cortical Volume, Surface Area, and Thickness. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 37(12), 3402–3412. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3302-16.2017>
- Tang, L., Shafer, A. T., & Ofen, N. (2018). Prefrontal Cortex Contributions to the Development of Memory Formation. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 28(9), 3295–3308. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx200>
- Toomela, A. (2014). Methodology of cultural-historical psychology. In A. Yasnitsky, R. van der Veer, & M. Ferrari (Eds.), *The Cambridge handbook of cultural-historical psychology* (pp. 101–125). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139028097.007>
- Vakorin, V. A., McIntosh, A. R., Mišić, B., Krakovska, O., Poulsen, C., Martinu, K., & Paus, T. (2013). Exploring age-related changes in dynamical non-stationarity in electroencephalographic signals during early adolescence. *PLoS one*, 8(3), e57217. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057217>
- van der Veer R. (2021). Vygotsky's Legacy: Understanding and Beyond. *Integrative psychological & behavioral science*, 55(4), 789–796. <https://doi.org/10.1007/s12124-021-09652-6>
- Vasileva, O., & Balyasnikova, N. (2019). (Re)Introducing Vygotsky's Thought: From Historical Overview to Contemporary Psychology. *Frontiers in psychology*, 10, 1515. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01515>
- Vygotsky L. S. (1995). The problem of development and disintegration of higher mental functions. *Problems of defectology*, 404–418.
- Vygotsky L. S. (1997). The collected works of LS Vygotsky: Problems of the theory and history of psychology. *New York and London: Springer Science & Business Media, Plenum Press*, Vol 3.
- Winstanley M. A. (2023). Stages in Theory and Experiment. Fuzzy-Structuralism and Piagetian Stages. *Integrative psychological & behavioral science*, 57(1), 151–173. <https://doi.org/10.1007/s12124-022-09702-7>
- Wobber, V., Herrmann, E., Hare, B., Wrangham, R., & Tomasello, M. (2014). Differences in the early cognitive development of children and great apes. *Developmental psychology*, 56(3), 547–573. <https://doi.org/10.1002/dev.21125>

# BÖLÜM 43

## SİNİRBİLİM PERSPEKTİFİNDEN ÖĞRENME KURAMLARINA EKLEKTİK BAKIŞ



Ercümen ERSANLI<sup>1</sup>  
Volkan DURAN<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Sinirbilim perspektifinden öğrenme teorileri, beynin öğrenmenin bir sonucu olarak nasıl değiştiğini anlamaya odaklanır. Bu teoriler tipik olarak, ilgili nöron türleri, yapıları ve organizasyonları ve bağlantıları gibi öğrenme sırasında beynin aktivitesini keşfetmeyi içerir. Ek olarak, nörobilim perspektifinden öğrenme teorileri, farklı beyin bölgelerinin öğrenme sürecinde birbirleriyle nasıl etkileşime girdiğinin yanı sıra hormonların, nörotransmitterlerin ve diğer fizyolojik faktörlerin öğrenmedeki rolüne bakar. Dahası, bu teoriler, deneyimin beyin üzerindeki etkisini ve öğrenmenin meydana geldiği çeşitli mekanizmaları araştırır. Nörobilim perspektifinden öğrenme teorileri, temel olarak beynin ve sinir sisteminin bilgiyi nasıl işlediği ve tuttuğu ve bu bilginin eğitim uygulamalarını ve teorilerini nasıl bilgilendirebileceğinin bilimsel olarak anlaşılmasını ifade eder.

Beyindeki bilginin nasıl kodlandığı ve işlendiği, hala bilim dünyasında araştırılan ve tam olarak çözülememiş bir konudur. Ancak, araştırmalar, bilginin sinir ağlarındaki bağlantılar aracılığıyla kodlandığını ve kimyasal moleküllerin (nörotransmitterler, nöropeptitler, hormonlar vb.) bu süreçte önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu kimyasal moleküller, sinir hücrelerinin birbirleriyle iletişimini sağlar

ve nöral ağların oluşmasına katkıda bulunurlar. Bu nedenle, beyin fonksiyonları ve bilginin kodlanması konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (Ayhan, 2007).

Beyin, milyarlarca nöron adı verilen özel sinir hücrelerinden oluşur ve bu hücreler bilgi toplar ve elektriksel aktivite ile iletir. Nöronlar, beynin gri maddesi olarak da bilinir ve bilgi işleme kapasitesine sahiptir. Beyin, dünyadaki tüm bilgisayarlardan daha büyük bir işlem gücüne sahiptir. Bilim adamları bir zamanlar bir kişinin sahip olabileceği tüm nöronların doğumda mevcut olduğuna inanıyorlardı, ancak şimdi yeni nöronların üretiminin, nörogenезin yetkinlikte, özellikle hipokampus bölgesinde devam ettiğini biliyoruz. Nöronlar, aksonlar ve dendritler adı verilen uzantılarla bağlantı kurar ve sinaps adı verilen boşluklar aracılığıyla bilgi alışverişi yapar. Bu süreç, öğrenmenin temelini oluşturan sinaptik plastisite olarak adlandırılır. Beyin, glial hücreler adı verilen beyaz maddeyle doludur ve bu hücrelerin enfeksiyonlarla savaşma, kan akışını kontrol etme ve akson lifleri etrafındaki miyelin kaplamasını sağlama gibi işlevleri vardır. Miyelinasyon, düşünme ve öğrenmeyi etkileyen bir süreçtir ve beynin mesaj iletimini hızlandırır ve verimli hale getirir. Beyin hacmi, ya-

<sup>1</sup> Prof.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Sosyal Hizmet Bölümü, eersanli@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4840-3629

<sup>2</sup> Doç.Dr., İğdir Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü, volkan.duran8@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0692-0265

## KAYNAKLAR

- Aguado, L. (2003). Neuroscience of Pavlovian Conditioning: A Brief Review, The Spanish *The Spanish Journal of Psychology*, 6 (2), 155-167.
- Ayhan, İ. (2007). *Öğrenme, Yeni Ufuklara, Bilim ve Teknik*.
- Caine, R. & Caine, G. (1997). *Unleashing the Power of Perceptual Change: The Potential of Brain-Based Teaching*. Charlottesville, VA: Association for Supervision & Curriculum Development.
- Carroll, J. B. (1993). Human cognitive abilities: A survey of factor-analytical studies. New York, NY: Cambridge University Press.
- Demirsoy, A. (2021). *Bilim toplumunda bilgiyi kime nasıl vermeli son imparatora öğütler*, Akılçelen Kitaplar.
- Demarin, V. & Morovic, S. (2014). Neuroplasticity, *Periodicum biologorum*, Vol. 116 No. 2, <https://hrcak.srce.hr/126369>
- Erişti, B. (2011). *Beyin temelli öğrenme ve yapılandırıcılık*. Eğitim psikolojisi (Ed: G. Can). Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Açıköğretim Fakültesi Publication.
- Eyyam, R., Doğruer, N. & Meneviş, İ. (2012). Sosyal öğrenme kuramı. İçinde Z. Kaya(Ed.), *Öğrenme ve öğretme kuramlar, yaklaşımlar, modeller* (ss. 75-97). Ankara: Pegem Akademi.
- Guerra, L. G. G. C. & Silva, M. T. A. (2010). Learning processes and the neural analysis of conditioning, *Behavior/Systems/Cognition • Psychol. Neurosci.* 3 (2), 1-17. <https://doi.org/10.3922/j.psns.2010.2.009>
- Gu, J. & Kanai, R. (2014). What contributes to individual differences in brain structure? *Front. Hum. Neurosci.* 8:262. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00262>
- Hammond, N. (2022). *What is the hippocampus?*, <https://www.medicalnews-today.com/articles/313295>
- Hergenhahn, B. R. & Olson, M. H. (1993). *An Introduction to Theories of Learning* (4th Ed.), Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ.
- Jensen, E. McConcie, L. (2020). *Brain Based Learning*, Corwin, USA.
- Kerr, R. R., Grayden, D. B., Thomas, D. A. et al. (2013). Requirements for the robust operant conditioning of neural firing rates. *BMC Neurosci* 14 (Suppl 1), P48 <https://doi.org/10.1186/1471-2202-14-S1-P48>
- Klopf, H. (1988). A neuronal model of classical conditioning. *Psychobiology* 16, 85–125. <https://doi.org/10.3758/BF03333113>
- Kizilirmak, J. M., Fischer, L., Krause, J., Soch, J., Richter, A. & Schott, B. H. (2021). Learning by Insight-Like Sudden Comprehension as a Potential Strategy to Improve Memory Encoding in Older Adults. *Front. Aging Neurosci.* 13:661346. doi: 10.3389/fnagi.2021.661346
- Kump, B., Moskaliuk, J., Cress, U., & Kimmerle, J. (2015). Cognitive foundations of organizational learning: Re-introducing the distinction between declarative and non-declarative knowledge. *Frontiers in Psychology*, 6, 1489.
- Lee, S. W., O'Doherty, J. P., & Shimojo, S. (2015). Neural computations mediating one-shot learning in the human brain. *PLoS biology*, 13(4), e1002137. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002137>
- Peretz, I., Dominique, V., Lagrois, M.-É. & Armony, J. L. (2015). Neural overlap in processing music and speech. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 370(1664), 20140090. <http://doi.org/10.1098/rstb.2014.0090>
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., et al. (Eds.). (2001). *Neuroscience* (2nd ed.). Sunderland, MA: Sinauer Associates. Long-Term Synaptic Potentiation. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10878/>
- Rashotte, M. E. (2007). Abram Amsel (1922-2006). *American Psychologist*, 62(7), 694–695. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.62.7.694>
- Sakurai, Y. & Song, K. (2016). Neural Operant Conditioning as a Core Mechanism of Brain-Machine Interface Control. *Technologies*, 4(3), 26. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/technologies4030026>
- Sarter, M. & Markovitsch, H. J. (1985). Involvement of the amygdala in learning and memory: a critical review, with emphasis on anatomical relations. *Behavioral neuroscience*, 99(2), 342–380. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.99.2.342>
- Senemoğlu, N. (2009). *Gelişim Öğrenme ve Öğretim*, Pegem Akademi, Ankara.
- Singh, A. K. (1991). *The comprehensive history of psychology*. Motilal Banarsidass.
- Stewart, M. (2012). *Understanding Learning: Theories And Critique*, University Teaching in Focus, ACER Press.
- Sönmez, V. (2004). *Dizgeli Eğitim*, Anı Yayınları, Ankara.
- Stuchlik, A. (2014). Dynamic learning and memory, synaptic plasticity and neurogenesis: an update. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8, 106. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00106>
- Şenel, F. (2003). *Beynin Gizemi*, Yeni Ufuklara, Bilim ve Teknik.
- Woolfolk, A. (2021). *Educational Psychology*, Pearson, UK.

# BÖLÜM 44

## ÇOCUK VE ERGENLERDE YAPILAN SİNİRBİLİM ARAŞTIRMALARINDA ELEKTROENSEFALOGRAFİ (EEG) KULLANIMI VE İŞLEVSELLİĞİ



Gülsüm AKDENİZ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Çocukluk ve ergenlik, beyin gelişiminin en hızlı ve dinamik olduğu dönemlerdir. Bu dönemde meydana gelen nörolojik değişimler, çocukların bilişsel, duygusal ve sosyal gelişimini doğrudan etkiler. Sinirbilim alanındaki gelişmeler, bu karmaşık süreçleri daha iyi anlamamıza olanak sağlamıştır. Elektroensefalografi (EEG), beyin aktivitesini kaydetmek için kullanılan güvenilir ve non-invaziv bir yöntem olarak, çocuk ve ergenlerde yapılan sinirbilim araştırmalarında sıklıkla tercih edilmektedir.

### ELEKTROENSEFALOGRAFİ (EEG)

Elektroensefalografi (EEG) saçlı deri üzerine yerleştirilen elektrotlar vasıtasıyla korteksten kaynaklanan biyoelektriksel aktivite değişimlerinin kayıt edilmesidir. Bu tıbbi görüntüleme yöntemi beynin yapısal özelliklerinden daha çok beynin dinamik değişkenliklerini göstermektedir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG), Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve Magnetoensefalografi (MEG) gibi tıbbi görüntüleme tekniklerinde ilerlemeler olmasına rağmen EEG günümüzde de geçerliliğini ve önemini korur. Yapısal inceleme görüntülemelerinde bir patolojik bulgu bulunmadığı zamanlarda EEG'nin kıymeti daha çok

ortaya çıkmaktadır. En iyi zamansal çözünürlüğe sahip tıbbi görüntüleme yöntemi olan EEG tamamen ağrısız, acısız ve zararsızdır.

EEG, beyin ölümü ve epilepsi hastalığının teşhisinde ve takibinde kullanılan laboratuvar yöntemidir. Klinik olarak; uyku bozuklukları, mental durum, bilinç değişikliği gibi birçok beyin hastalığının değerlendirilmesinde EEG kullanılmaktadır. Sinirbilim araştırmalarında EEG, en çok tercih edilen beyin araştırma yöntemlerinden biridir. Dolayısıyla EEG hem klinik tanı ve tedavide hem de bilimsel araştırmalarda en etkin bilgiyi sunmaktadır.

### EEG KAYIT ÖNCESİ HAZIRLIKLAR

EEG kaydından önce çekim yapılacak bireylere kayıtla ilgili olarak aşağıdaki bilgilendirmeler yapılır.

- EEG'nin rutin çekimi yaklaşık olarak 30 dakika sürmektedir.
- Saçlar son 12 saat içinde yıkanmış ve temiz olmalıdır.
- Saçında, saç spreyi veya jölesi bulunmamalıdır.
- İyi dinlenmiş olunmalıdır.
- Uykusunu almış olmalıdır.
- Karnı tok olmalıdır.

<sup>1</sup> Doç.Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik AD., Sinirbilim AD., akdenizgulsum@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9411-3318

## KAYNAKLAR

- Banaschewski, T., & Brandeis, D. (2007). Annotation: what electrical brain activity tells us about brain function that other techniques cannot tell us - a child psychiatric perspective. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 48(5), 415-435.
- Blackhart, G. C., Minnix, J. A., & Kline, J. P. (2006). Can EEG asymmetry patterns predict future development of anxiety and depression? A preliminary study. *Biological psychology*, 72(1), 46-50.
- Banaschewski, T., & Brandeis, D. (2007). Annotation: what electrical brain activity tells us about brain function that other techniques cannot tell us - a child psychiatric perspective. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 48(5), 415-435.
- Blackhart, G. C., Minnix, J. A., & Kline, J. P. (2006). Can EEG asymmetry patterns predict future development of anxiety and depression? A preliminary study. *Biological psychology*, 72(1), 46-50.
- Black, M.H., Chen, N.T., Iyer, K.K., Lipp, O.V., Bölte, S., Falkmer, M., Tan, T., & Girdler, S.J. (2017). Mechanisms of facial emotion recognition in autism spectrum disorders: Insights from eye tracking and electroencephalography. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 80, 488-515.
- Buchmann, J., Gierow, W., Reis, O., & Haessler, F. (2011). Intelligence moderates impulsivity and attention in ADHD children: an ERP study using a go/nogo paradigm. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 12 Suppl 1, 35-39.
- Burleigh, T. L., Griffiths, M. D., Sumich, A., Wang, G. Y., & Kuss, D. J. (2020). Gaming disorder and internet addiction: A systematic review of resting-state EEG studies. *Addictive behaviors*, 107, 106429.
- Campbell, I. G., Higgins, L. M., Trinidad, J. M., Richardson, P., & Feinberg, I. (2007). The increase in longitudinally measured sleepiness across adolescence is related to the maturational decline in low-frequency EEG power. *Sleep*, 30(12), 1677-1687.
- Casali, R. L., Amaral, M. I., Boscaroli, M., Lunardi, L. L., Guerreiro, M. M., Matas, C. G., & Colella-Santos, M. F. (2016). Comparison of auditory event-related potentials between children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes and children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & behavior: E&B*, 59, 111-116.
- Caviness Jr, V. S., Kennedy, D. N., Bates, J. F., & Makris, N. (1996). The developing human brain: A morphometric profile. R. W. Thatcher, G. R. Lyon, J. Rumsey, & N. Krasnegor içinde, *Developmental neuroimaging: Mapping the development of brain and behavior* (s. 3-14). Academic Press.
- Choi, J. S., Park, S. M., Lee, J., Hwang, J. Y., Jung, H. Y., Choi, S. W., ... & Lee, J. Y. (2013). Resting-state beta and gamma activity in Internet addiction. *International Journal of Psychophysiology*, 89(3), 328-333.
- Cycowicz YM, Friedman D, Duff M. Pictures and their colors: what do children remember? *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2003;15 (5):759-768.
- Czernochowski, D., Mecklinger, A., Johansson, M. & Brinkmann M. Age-related differences in familiarity and recollection: ERP evidence from a recognition memory study in children and young adults. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 5, 417-433 (2005).
- Davidson, R. J. (1995). Cerebral asymmetry, emotion, and affective style. R. J. Davidson, & K. Hugdahl içinde, *Brain asymmetry* (s. 361-387). The MIT Press.
- Davidson, R. J., Jackson, D. C., & Larson, C. L. (2000). Human electroencephalography. J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary, & G. G. Berntson içinde, *Handbook of psychophysiology* (s. 27-52). Cambridge University Press.
- Dawson, G., Carver, L., Meltzoff, A. N., Panagiotides, H., McPartland, J., & Webb, S. J. (2002). Neural correlates of face and object recognition in young children with autism spectrum disorder, developmental delay, and typical development. *Child development*, 73(3), 700-717.
- Dekaban A, S. D. (1978). Changes in brain weights during the span of human life: Relation of brain weights to body heights and body weights. *Ann Neurol*, 345-356.
- Dini, H., Farnaz Ghassemi, & Sendi, M. S. E. (2020). Investigation of Brain Functional Networks in Children Suffering from Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Brain topography*, 33(6), 733-750.
- Dong, G., Zhou, H., & Zhao, X. (2010). Impulse inhibition in people with Internet addiction disorder: electrophysiological evidence from a Go/NoGo study. *Neuroscience letters*, 485(2), 138-142.
- Drummey, A. B., & Newcombe, N. S. (2002). Developmental changes in source memory. *Developmental Science*, 5(4), 502-513.
- Fabiani, M., Gratton, G., & Federmeier, K. D. (2007). Event-related brain potentials: Methods, theory, and applications. J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary, & G. G. Berntson içinde, *Handbook of psychophysiology* (s. 85-119). New York: Cambridge University Press.
- Feinberg, I., Higgins, L. M., Khaw, W. Y., & Campbell, I. G. (2006). The adolescent decline of NREM delta, an indicator of brain maturation, is linked to age and sex but not to pubertal stage. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 291(6), R1724-1729.
- Fukai, M., Motomura, N., Kobayashi, S., Asaba, H., & Sakai, T. (1990). Event-related potential (P300) in epilepsy. *Acta neurologica Scandinavica*, 82(3), 197-202.
- Furlong, S., Cohen, J.R., Hopfinger, J.B., Snyder, J., Robertson, M.M., & Sheridan, M.A. (2020). Resting-state EEG Connectivity in Young Children with ADHD. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 50, 746 - 762.
- Gasser, T., Jennen-Steinmetz, C., Sroka, L., Verleger, R., & Möcks, J. (1988). Development of the EEG of school-age children and adolescents. II. Topography. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 69(2), 100-109.
- Gasser, T., Verleger, R., Bächer, P., & Sroka, L. (1998). Development of the EEG of school-age children and adolescents. I. Analysis of band power. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 69(2), 91-99.
- Harmony, T., Alvarez, A., Pascual, R., Ramos, A., Marosi, E., Díaz de León, A. E., ... Becker, J. (1988). EEG maturation on children with different economic and psychosocial characteristics. *The International journal of neuroscience*, 41(1-2), 103-1113.
- Harmony, T., Marosi, E., León, D. d., A. E., B. J., & Fernández, T. (1990). Effect of sex, psychosocial disadvantages and biological risk factors on EEG maturation. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 75(6), 482-491.
- Hernández-Andrade, L., Hermosillo-Abundis, A. C., Betancourt-Navarrete, B. L., Ruge, D., Trenado, C., Lemuz-López, R., Pelayo-González, H. J., López-Cortés, V. A., Bonilla-Sánchez, M. D. R., García-Flores, M. A., & Méndez-Balbuena, I. (2022). EEG Global Coherence in Scholar ADHD Children during Visual Object Processing. *International journal of environmental research and public health*, 19(10), 5953.
- Jaworska, N., McIntosh, J., Villeneuve, C., Thompson, A., Fisher, D., Milin, R., & Knott, V. (2011). Effects of nicotine on electroencephalography and affect in adolescent females with major depressive disorder: a pilot study. *Journal of Addiction Medicine*, 5(2), 123-133.
- Kinney-Lang, E., Yoong, M., Hunter, M., Kamath Tallur, K., Shetty, J., McLellan, A., Fm Chin, R., & Escudero, J. (2019). Analysis of EEG networks and their correlation with cognitive impairment in preschool children with epilepsy.



- Epilepsy & behavior* : *E&B*, 90, 45–56.
- Kim, Y. J., Lee, J. Y., Oh, S., Park, M., Jung, H. Y., Sohn, B. K., . . . Choi, J. S. (2017). Associations between prospective symptom changes and slow-wave activity in patients with Internet gaming disorder: A resting-state EEG study. *Medicine*, 96(8).
- Korucuoglu, O., Gladwin, T. E., & Wiers, R. W. (2015). Alcohol-induced changes in conflict monitoring and error detection as predictors of alcohol use in late adolescence. *Neuropsychopharmacology*, 40(3), 614–621.
- Köchel, A., Leutgeb, V., & Schienle, A. (2014). Disrupted response inhibition toward facial anger cues in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): an event-related potential study. *Journal of child neurology*, 29(4), 459–468.
- Ladouceur, C. D., Slika, J. S., Dahl, R. E., Birmaher, B., Axelson, D. A., & Ryan, N. D. (2012). Altered error-related brain activity in youth with major depression. *Developmental cognitive neuroscience*, 2(3), 351–362.
- Lenz, D., Krauel, K., Schadow, J., Baving, L., Duzel, E., & Herrmann, C. S. (2008). Enhanced gamma-band activity in ADHD patients lacks correlation with memory performance found in healthy children. *Brain research*, 1235, 117–132.
- Lenz, D., Krauel, K., Flechtner, H. H., Schadow, J., Hinrichs, H., & Herrmann, C. S. (2010). Altered evoked gamma-band responses reveal impaired early visual processing in ADHD children. *Neuropsychologia*, 48(7), 1985–1993.
- Leuba, G., Heumann, D., & Rabinowicz, T. (1977). Postnatal development of the mouse cerebral neocortex. I. Quantitative cytoarchitectonics of some motor and sensory areas. *Journal fur Hirnforschung*, 18(6), 461–481.
- Lopez, J., Hoffmann, R., Emslie, G., & Armitage, R. (2012). Sex Differences in Slow-wave Electroencephalographic Activity (SWA) in Adolescent Depression. *Mental illness*, 4(1).
- Luo, N., Luo, X., Yao, D., Calhoun, V. D., Sun, L., & Sui, J. (2021). Investigating ADHD subtypes in children using temporal dynamics of the electroencephalogram (EEG) microstates. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference, 2021*, 4358–4361.
- Marcuse, L. V., Schneider, M., Mortati, K. A., Donnelly, K. M., Arnedo, V., & Grant, A. C. (2008). Quantitative analysis of the EEG posterior-dominant rhythm in healthy adolescents. *Clinical neurophysiology*, 1178–1181.
- Marshall, P. J., Bar-Haim, Y., & Fox, N. A. (2002). Development of the EEG from 5 months to 4 years of age. *Clinical Neurophysiology*, 113(8), 1199–1208.
- Matousek, M., & Petersén, I. (1973). Frequency analysis of the EEG in normal children and adolescents. P. Kellaway, & I. Petersén içinde, *Automation of Clinical Electroencephalography* (s. 75–102). New York: Raven Press.
- McFarlane, A., Clark, C. R., Bryant, R. A., Williams, L. M., Niaura, R., Paul, R. H., . . . Gordon, E. (2005). The impact of early life stress on psychophysiological, personality and behavioral measures in 740 non-clinical subjects. *Journal of integrative neuroscience*, 4(1), 27–40.
- Menon, V., Boyett-Anderson, J. M., & Reiss, A. L. (2005). Maturation of medial temporal lobe response and connectivity during memory encoding. *Cognitive Brain Research*, 25(1), 379–385.
- Meza-Cervera, T., Kim-Spoon, J., & Bell, M. A. (2023). Adolescent Depressive Symptoms: The Role of Late Childhood Frontal EEG Asymmetry, Executive Function, and Adolescent Cognitive Reappraisal. *Research on child and adolescent psychopathology*, 51(2), 193–207.
- Milovanović, M., & Grujičić, R. (2021). Electroencephalography in Assessment of Autism Spectrum Disorders: A Review. *Frontiers in Psychiatry*, 12.
- Moghaddari, M., Lighvan, M. Z., & Danishvar, S. (2020). Diagnose ADHD disorder in children using convolutional neural network based on continuous mental task EEG. *Computer methods and programs in biomedicine*, 197, 105738.
- Myatchin, I., Mennes, M., Wouters, H., Stiers, P., & Lagae, L. (2009). Working memory in children with epilepsy: an event-related potentials study. *Epilepsy research*, 86(2-3), 183–190.
- Nelson, M. E., Rejeski, W. J., Blair, S. N., Duncan, P. W., Judge, J. O., King, A. C., Macera, C. A., & Castaneda-Sceppa, C. (2007). Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Medicine and science in sports and exercise*, 39(8), 1435–1445.
- Paus, T., Keshavan, M., & Giedd, J. N. (2008). Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nature reviews. Neuroscience*, 9(12), 947–957.
- Pössel, P., Roane, S. J., & Hautzinger, M. (2020). Does frontal brain activity mediate the effect of depression prevention in adolescents? A pilot study. *International journal of psychology : Journal international de psychologie*, 40–47.
- Reiss, A. L., Abrams, M. T., Singer, H. S., Ross, J. L., & Denckla, M. B. (1996). Brain development, gender and IQ in children. A volumetric imaging study. *Brain: A Journal of Neurology*, 119(5), 1763–1774.
- Rockstroh, B., Elbert, T., Birbaumer, N., & Lutzenberger, W. (1982). *Slow brain potentials and behavior*. Munich: Urban & Schwarzenberg, Baltimore.
- Sahutogulları, B. (2022). *Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda görsel algının yüz pareidolia paradigması kullanılarak elektroensefalogram ile incelenmesi*.
- Santesso, D. L., Steele, K. T., Bogdan, R., Holmes, A. J., Deveney, C. M., Meites, T. M., & Pizzagalli, D. A. (2008). Enhanced negative feedback responses in remitted depression. *Neuroreport*, 19(10), 1045–1048.
- Segalowitz, S. J., Santesso, D. L., & Jetha, M. K. (2010). Electrophysiological changes during adolescence: a review. *Brain Cogn.*, 86–100.
- Sharifat, H., & Suppiah, S. (2021). Electroencephalography-detected neurophysiology of internet addiction disorder and internet gaming disorder in adolescents - A review. *The Medical journal of Malaysia*, 76(3), 401–413.
- Whitford, T. J., Grieve, S. M., Farrow, T. F., Gomes, L., Brennan, J., Harris, A. W., Williams, L. M. (2007). Volumetric white matter abnormalities in first-episode schizophrenia: a longitudinal, tensor-based morphometry study. *The American journal of psychiatry*, 164(7), 1082–1089.

# BÖLÜM 45

## ÇOCUK VE ERGENLERDE YAPILAN SİNİRBİLİM ARAŞTIRMALARINDA NÖROGÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİNİN KULLANIMI VE İŞLEVSELLİĞİ



Halil GÖKKUŞ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Radyolojik görüntüleme denilince aklımıza en sık gelen tetkiklerin başında ultrasonografi, direk grafi (DG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) gelmektedir.

USG, insan kulağının işitemeyeceği düzeyde süpersonik ses dalgaları kullanarak görüntüleme sağlar. Radyasyon içermez. İnsan beyni kafatasımız tarafından korunduğu için ses dalgası da kemik yapıları geçemediği için yetişkin beynini USG ile görmek zordur. Bebeklerde fontaneler (bingıldak) açık olduğu için kafatası kemikleri arasından beyin dokuları görüntülenebilir. USG bize anatomik bilgi sağlar (Gupta et al., 2016).

DG, konvansiyonel ve dijital röntgen cihazları ile elde olunan yüksek uzaysal çözünürlüklü görüntüleme araçlarıdır. X ışını, yani radyasyon içerir. Bu radyasyon genelde tomografiye göre daha düşüktür. Sıklıkla akciğer- batın görüntülemeye ve kafatası kırıklarında kullanılır. Yumuşak dokuyu iyi göstermesi nedeniyle nörogörüntülemeye kullanılmamaktadır.

BT, X ışını yani radyasyon içeren ince kesitler alabilen, 3 boyutlu görüntüler oluşturabilen, son teknoloji bilgisayarlı cihazlardır. Direk grafiye göre daha fazla radyasyon içerir. Radyasyona en hassas dokular

ise hızlı bölünme gösteren dokulardır. Üreme hücreleri, barsak hücreleri ve kıl kökü hücreleri radyasyona en duyarlı hücrelerdir. Ayrıca radyasyon en fazla genç ve bölünme dönemindeki dokulara zarar vermektedir. Bu yüzden özellikle çocuk ve ergenlerde yapılacak çalışmalarda radyasyon içeren tetkikler ileride kanser oluşturma riskini artırdığı için sıklıkla tercih edilmemektedir (Deschavanne et al., 1996).

Çocuk ve ergenlerde yapılan sinirbilim araştırmalarında en sık kullanılan yöntemlerin başında ise MR görüntüleme gelmektedir. MR görüntüleme radyasyon içermeyen bir yöntem olması ve insan beyninin hem anatomik hem de fonksiyonel yapısını eşsiz bir biçimde ortaya koyması nedeniyle pediatrik nörogörüntülemeye ilk tercihlerden biri olarak kullanılmaktadır. Çok düzlemlili görüntülemeye olanak tanıması ve yumuşak dokuyu diğer görüntüleme tekniklerine göre daha iyi göstermesi de diğer üstün özelliklerindedir. Üstelik sadece anatomik değil fonksiyonel bilgi de vermektedir. Biz bu yazıda daha çok MRG üzerinde duracağız.

### MR İNCELEME

MRG, İlk kez 1946 yılında Purcell ve Felix Bloch tarafından tanımlanmış ve kendilerine 1952 yılında Nobel ödülü kazandırmıştır (Bloch, 1953). 1950 ve 1960'lı yıllarda çalışmalar daha çok mikroskobik se-

<sup>1</sup> Uzm.Dr., Sağlık Bakanlığı Bolu İzzet Baysal Devlet Hastanesi Radyoloji Birimi, halilefegokkus@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6848-2411

ve yorucu hareketler sonrası kas dokuları, mide ve barsak duvarı, radyoaktif işaretleyicinin böbrekten süzülüp atılmasına bağlı genitoüriner yollar, kahverengi yağ dokusu, timüs, kemik iliği, süt üreten meme dokusu ve meme başı, testislerdir. Bazı yabancı pozitifliklerle de karşılaşmaktadır. Bunlar; granülatöz hastalıklar, apse, cerrahi değişiklikler, yabancı cisim reaksiyonları, yağ nekrozu, metformin kullanımı sonrası bağırsak duvarı tutulumudur (Kostakoglu et al., 2004).

Prosedür birimden birime değişmekle birlikte kabaca şöyledir;

- En az 4-6 saat açlık, diyabetik hastalar için 12 saat
- Kan şekeri <150 mg/dl olması
- 24 saat öncesinde yorucu aktivitelerden kaçınılmalı
- Görüntüleme 20 dakikadan az süre kala konuşulmamalı
- FDG enjeksiyonu sonrası yaklaşık 1 saat içinde çekim yapılmalı
- PET çekimi sırasında vücuda verilen radyoaktif maddenin vücudunuzdan atılması ortalama 4-6 saat. Bu sürede bebeklerden ve gebelerden uzak durulmalı

## KAYNAKLAR

Gupta, P., Sodhi, K. S., Saxena, A. K., Khan-delwal, N., & Singhi, P. (2016). Neonatal cranial sonography: A concise review for clinicians. *Journal of pediatric neurosciences*, 11(1), 7. <https://doi.org/10.4103/1817-1745.181261>

Deschavanne, P. J., & Fertil, B. (1996). A review of human cell radiosensitivity in vitro. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 34(1), 251-266. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)02029-2](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)02029-2)

Bloch, F. (1953). The principle of nuclear induction. *Science*, 118(3068), 425-430. <https://doi.org/10.1126/science.118.3068.425>

Price, D. L., De Wilde, J. P., Papadaki, A. M., Curran, J. S., & Kitney, R. I. (2001). Investigation of acoustic noise on 15 MRI scanners from 0.2 T to 3 T. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 13(2), 288-293. [https://doi.org/10.1002/1522-2586\(200102\)13:2<288::aid-jmri1041>3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/1522-2586(200102)13:2<288::aid-jmri1041>3.0.co;2-p)

Dillman, J. R., Ellis, J. H., Cohan, R. H., Strouse, P. J., & Jan, S. C. (2007). Frequency and severity of acute allergic-like reactions to gadolinium-containing iv contrast media in children

and adults. *American Journal of Roentgenology*, 189(6), 1533-1538. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2554>

Pooley, R. A. (2005). Fundamental physics of MR imaging. *Radiographics*, 25(4), 1087-1099. <https://doi.org/10.1148/rg.254055027>

Petrella, J. R., & Provenzale, J. M. (2000). MR perfusion imaging of the brain: techniques and applications. *American Journal of roentgenology*, 175(1), 207-219. <https://doi.org/10.2214/ajr.175.1.1750207>

Petcharunpaisan, S., Ramalho, J., & Castillo, M. (2010). Arterial spin labeling in neuroimaging. *World journal of radiology*, 2(10), 384-398. <https://doi.org/10.4329/wjr.v2.i10.384>

Stippich, C., & Stippich. (2007). *Clinical functional MRI*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. ISBN 978-3-030-83343-5

Miller, B. L. (1991). A review of chemical issues in 1H NMR spectroscopy: N-acetyl-L-aspartate, creatine and choline. *NMR in Biomedicine*, 4(2), 47-52. <https://doi.org/10.1002/nbm.1940040203>

Yousem, D. M., Zimmerman, R. D., Grossman, R. I., & Nadgir, R. (2010). *Neuroradiology: The Requisites E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Kısıtlılıkları BT ve MRG tetkikleri ile benzerdir. Hareket artefaktları, metalik yabancı cisimler, nefes artefaktları sorun yaratmaktadır. PET en sık onkolojide tümöral lezyonların saptanması, evrelemesi ve tedaviye yanıtında kullanılmaktadır. Ayrıca Alzheimer hastalığının erken tanısı, nöbet odağının lokalizasyonu ve fonksiyonel beyin alanlarının tespitinde (motor korteks, dil- konuşma alanları) kullanılmaktadır.

## SONUÇ

Pediyatrik nörogörüntüleme, erişkinden farklı strateji ve protokoller gerektirir. US, MRG ve BT arasında seçimde yaş, klinik durum, endikasyon ve radyasyonun etkileri ön planda düşünülmelidir. MRG protokolleri; pediyatrik beynin farklı su içeriği, miyelin miktarı, metabolit seviyeleri ve boyut farkları göz önüne alınarak modifiye edilmelidir. Sedasyon genellikle gereklidir. MR-uyumlu yaşam destek teçhizatı ve hastane ortamı sağlanmalıdır. Kontrast madde ihtiyacı ve miktarı belirlenirken titiz olunmalı, alerji öyküsü sorgulanmalı, kullanılan ilaçlar ve kontrast madde ilişkisi not edilmesi, genişletilmiş-aydınlatılmış onam formu alınmalıdır.

Jellison, B. J., Field, A. S., Medow, J., Lazar, M., Salamat, M. S., & Alexander, A. L. (2004). Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *American Journal of Neuroradiology*, 25(3), 356-369.

Stieltjes, B., Kaufmann, W. E., Van Zijl, P. C., Fredericksen, K., Pearlson, G. D., Solaiyappan, M., & Mori, S. (2001). Diffusion tensor imaging and axonal tracking in the human brainstem. *Neuroimage*, 14(3), 723-735. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0861>

Tournier, J. D., Mori, S., & Leemans, A. (2011). Diffusion tensor imaging and beyond. *Magnetic resonance in medicine*, 65(6), 1532. <https://doi.org/10.1002/mrm.22924>

Kapoor, V., McCook, B. M., & Torok, F. S. (2004). An introduction to PET-CT imaging. *Radiographics*, 24(2), 523-543. <https://doi.org/10.1148/rg.242025724>

Kostakoglu, L., Hardoff, R., Mirtcheva, R., & Goldsmith, S. J. (2004). PET-CT fusion imaging in differentiating physiologic from pathologic FDG uptake. *Radiographics*, 24(5), 1411-1431. <https://doi.org/10.1148/rg.245035725>

# BÖLÜM46

## ÇOCUK VE ERGENLERDE YAPILAN SİNİRBİLİM ARAŞTIRMALARINDA NÖROPSİKOLOJİK TESTLERİN KULLANIMI VE İŞLEVSELLİĞİ



Mustafa DİNÇER<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Nöropsikolojinin ilgi alanı, beyin (beden) ve zihin arasındaki ilişkiyi bilişsel süreç ve davranışlarda ortaya çıkan değişiklikleri inceleyerek değerlendirmektir. Nöropsikolojik değerlendirme, tipik olarak, çeşitli bilişsel beceri alanlarıyla ilgili testler içeren batarya yaklaşımlarıyla gerçekleştirilmektedir. Bu beceri alanları; bellek, dikkat, yürütücü işlevler, işleme hızı, muhakeme, problem çözme, genel zekâ, dil becerileri ve görsel-uzamsal işlevler gibi becerileri içerir.

Sinirbilim, santral sinir sistemini inceleyen birçok disiplinin bir arada kullanıldığı bir bilimdir. Nöronların ve nöral devrelerin temel özelliklerini anlamayı amaçlayan sinirbilim; fizyoloji, anatomi, kimya, moleküler biyoloji, histoloji, matematiksel modelleme, nöropsikiyatri, davranışsal nöroloji, klinik psikoloji, nörofizyoloji, nöroradyoloji gibi birçok alandan faydalanmaktadır. Bu bölümde temel amaç; çocuk ve ergenlerde sinirbilim alanında yapılan çalışmalarda kullanılan nöropsikolojik testlerin kullanım amaçları, hangi alanlarda kullanıldığı ve kullanımının işlevselliğinin anlaşılmasına katkıda bulunmaktır.

Bu bölümde çocuk ve ergenlerde kullanılan bazı nöropsikolojik testlerin psikometrik içerikleri hakkında bazı temel bilgiler verilerek, bu testlerin ölçtüğü çeşitli nöropsikolojik bileşenler tanımlanacak ve

bu bileşenlerin, santral sinir sistemi ile ilişkisinden bahsedilecektir. Ayrıca, sinirbilim ve teknolojideki ilerlemeler sayesinde, standartlaştırılmış nöropsikolojik testlerden ve nöropsikolojik değerlendirme yöntemlerindeki ilerlemelerden ve çalışmalardan bahsedilecektir.

### TARİHSEL ARKA PLAN

19. yüzyılın ortalarında; konuşmadaki bozukluğun beyin patolojileri ile ilişkili olduğu keşfedildiğinden bu yana, bilim insanları bilişsel ve davranışsal sinirbilimlerini kullanarak, zihinsel fonksiyonların yapısal temellerini bulmaya çalışmışlardır. Bilim insanları; zihinsel rahatsızlığın lezyon bölgesi ile ilişkili olduğunu değerlendirerek, bozulmuş alanın, spesifik zihinsel rahatsızlık ile ilgili nörolojik bölge olduğunu varsaymaktaydılar. Psikometrik yaklaşımın teori ve pratiğinin temelleri 1800'lerin sonlarına doğru atılmış ve bu durum bilişsel yeteneklerin ölçümüne zemin hazırlamıştır. Zihinsel nitelikleri ve işlevleri ölçülebilen bir "zihin bilimi (true science of mind)" olduğunu iddia eden ilk bilim; 19. yüzyılın başında *Franz Joseph Gall* tarafından tanıtılan, kraniyoskopi, daha sonra Gall'ın ortağı *Johann Gaspar Spurzheim* tarafından yeniden adlandırılan "frenoloji"dir. Her ne kadar Gall, zihin-

<sup>1</sup> Dr.Öğr.Üyesi, Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., dincermustafamd@gmail.com  
ORCID iD: 0000-0001-6056-8157

Çalışmalarda, hastaların zihinsel işlev kapasitele-  
rinin anlaşılması için nöropsikolojik test sonuçlarının  
faktör analizleri değerlendirilmektedir. Hesaplamalı  
sinirbilim, nöron ağlarının kullanıldığı bağlantıcı mo-  
deller aracılığıyla çok boyutlu biliş modelleri sunmak-  
tadır. Bu yaklaşım, nörobilimden edinilen bulguların  
bilişsel işlev yollarının çok boyutlu modellenmesine  
entegrasyonunu sağlar. Bilişsel işlevlerin bağlantıcı  
modellerini entegre etmek için kullanılan, lokal, ha-  
taya dayalı öğrenmeye dayanan ve biyolojik olarak  
gerçekçi algoritma programları geliştirilmektedir.  
Bu modeller, girdilere ve önceki öğrenme etkilerine  
dayalı olarak sonuçları matematiksel olarak tahmin  
etmek için kullanılmaktadır. Nörobilim bulgularına  
dayanan hesaplamalı modeller, bir modelin nörop-  
sikolojik bir yapıyı belirleme hassasiyetini ve belirli  
bir yapının diğer nöropsikolojik durum ve süreçlere  
özgüllüğünü değerlendirilmesini sağlar (Wasserman,  
L. H., & Zambo, 2013). Makine öğrenimi ve derin öğ-  
renme, yapay zeka araştırmalarının çeşitli alanlarında  
başarıyla uygulanmaktadır (yüz tanıma, konuşma ta-  
nıma, sürücüsüz arabalar vb.). Çok boyutlu verilerin  
analizi; CAT ve geniş veritabanlarından türetilen he-  
saplama modellerine uygulanabilir. Çok boyutlu test  
protokolleri, klinisyene, hassas ve ayrıntılı veri sağlar-  
lar (Bedyńska et al., 2021; Bilder, 2011; Germine et al.,  
2019). Teknolojik olarak geliştirilmiş nöropsikolojik  
değerlendirmeler, grafik modellere sahip, çok boyutlu  
sanal ortamlar (virtual environments [VE]), daha az  
boyutlu kağıt ve kalem görevlerinin basit otomasyon-  
larını (bilgisayarlı nöropsikolojik değerlendirmeler)  
geride bırakacaktır. Dahası, bu çok boyutlu ortamlar,  
hastalara birden fazla alt görev arasından aktif olarak

seçim yapmasını gerektiren senaryolar sunulması-  
na olanak sağlar. Çok boyutlu görevlerden, doğrusal  
olmayan modelleme kullanılarak, latent değişkenleri  
içeren, bağlama bağımlı hesaplama modelleri oluştu-  
rulabilir (Bilder & Reise, 2019).

## SONUÇ

Bu kitabın yazıldığı sırada, bilgisayarların, akıllı sa-  
atlerin, telefonların veya tabletlerin yaygın olarak  
bulunabilmesine rağmen, bilgisayar temelli testler  
hâlâ sınırlıdır ve nöropsikolojik testlerin çoğu hâlâ  
geleneksel, kâğıt-kalem testlerinden oluşmaktadır.  
Bu durumun birçok sebebi olmakla birlikte; cihazlar-  
ın maliyeti, araştırma geliştirme süreçleri, testlerin  
geçerlilik güvenilirlikleri, sosyokültürel farklılıklar  
ve bazı insanların teknolojiyi kullanırken zorlanma-  
sı gibi durumlar başlıca sebepler olarak sayılabilir.  
Klinik nöropsikolojide değerlendirme yöntemlerini  
modernize etme süreci zahmetlidir ve klinisyenler,  
araştırmacılar ve test endüstrisi arasında koordineli,  
sürekli bir çaba harcanmasını gerektirmektedir. Tek-  
nolojiyi benimsemek gerekli olsa da bu heyecan verici  
yeni alanda ilerlerken teknoloji bağımlılığı vb. isten-  
meyen sonuçların da farkında olunmalıdır. Nöropsi-  
koloji literatürünün bu konulardaki artan ilgisine ve  
bilimsel bir disiplin olarak gelişmeleri ilerletmek için  
bu konudaki gelişme ihtiyacına vurgu yapılmaktadır.  
Ayrıca, bu tür ilerlemeler sonucunda, nöropsikolojik  
araştırma ve uygulamalar için belirlenmiş eğitimlerin  
yanı sıra etik ve yasal zorunlulukların tartışılması ve  
değiştirilmesinin gerekliliği de göz önünde bulunduru-  
lmalıdır.

## KAYNAKLAR

- Akhutina, T. V, Korneeve, A. A., Matveeva,  
E. Y., Gusev, A. N., & Kremlev, A. E.  
(2019). The Development of Integral  
Indices for a Computerized Neuropsy-  
chological Test Battery for Children.  
*The Russian Journal of Cognitive Scien-  
ce*, 6(2), 4–19.
- Armstrong, C. L. (2019). *Handbook of Me-  
dical Neuropsychology: Applications of  
cognitive neuroscience* (2th Ed). Spring-  
er International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-14895-9>
- Arruda, M. A., Arruda, R., & Anunciação,  
L. (2022). Psychometric properties  
and clinical utility of the executive  
function inventory for children and

- adolescents: a large multistage popu-  
lational study including children with  
ADHD. *Applied Neuropsychology:  
Child*, 11(1), 1–17. <https://doi.org/10.1080/21622965.2020.1726353>
- Arsalidou, M., & Pascual-Leone, J. (2016).  
Constructivist developmental theory  
is needed in developmental neurosci-  
ence. *Npj Science of Learning*, 1(1),  
1–9. <https://doi.org/10.1038/npscilearn.2016.16>
- Bakar, E. E. (2021). Çocuk Psikopatoloji-  
sinde Nöropsikolojik Değerlendirme.  
In S. Karakaş (Ed.), *Bilişsel Sinirbilim*  
(Issue 1, pp. 55–62). Ankara: Türkiye  
Klinikleri.
- Barbey, A. K., Karama, S., & Haier, R. J.  
(2021). The Cambridge Handbook of

- Intelligence and Cognitive Neurosci-  
ence. In *Cambridge University Press*.
- Barbey, A. K. (2018). Network Neurosci-  
ence Theory of Human Intelli-  
gence. *Trends in Cognitive Sciences*,  
22(1), 8–20. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.10.001>
- Barkley, R. A. (2012). *Executive functions:  
What they are, how they work, and  
why they evolved*. The Guilford Press.
- Bedyńska, S., Campfield, D., Kaczan, R.,  
Kaczmarek, M., Knopik, T., Kochańska,  
M., Krasowicz-Kupis, G., Kretz,  
I., Orylska, A., Papuda-Dolińska, B.,  
Rycielski, P., Ryzewska, K., Sędek, G.,  
Smoczyńska, M., & Wiejak, K. (2021).  
Diagnostic tools for assessment of  
cognitive functioning in children and

- youth – the implementation project. *Przegląd Psychologiczny*, 64(2), 97–111. <https://doi.org/10.31648/pp.7838>
- Berardi, A., Panuccio, F., Pilli, L., Tofani, M., Valente, D., & Galeoto, G. (2021). Evaluation instruments for executive functions in children and adolescents: a systematic review. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 21(5), 885–896. <https://doi.org/10.1080/14737167.2021.1908889>
- Bilder, R. M. (2011). Neuropsychology 3.0: Evidence-Based Science and Practice. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(01), 7–13. <https://doi.org/10.1017/S1355617710001396>
- Bilder, R. M., & Reise, S. P. (2019). Neuropsychological tests of the future: How do we get there from here? *Clinical Neuropsychologist*, 33(2), 220–245. <https://doi.org/10.1080/13854046.2018.1521993>
- Bilker, W. B., Hansen, J. A., Brensinger, C. M., Richard, J., Gur, R. E., & Gur, R. C. (2012). Development of Abbreviated Nine-Item Forms of the Raven's Standard Progressive Matrices Test. *Assessment*, 19(3), 354–369. <https://doi.org/10.1177/1073191112446655>
- Burin, D., Salatino, A., & Ziat, M. (2022). Editorial: Virtual, mixed, and augmented reality in cognitive neuroscience and neuropsychology. *Frontiers in Psychology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.1010852>
- Coolidge, F. L. (2020). *Evolutionary neuropsychology: an introduction to the evolution of the structures and functions of the human brain*. Oxford University Press.
- Costa, D. I., Azambuja, L. S., Portuguese, M. W., & Costa, J. C. (2004). Neuropsychological assessment in children. *Jornal de Pediatria*, 80(2 Suppl), 111–116. <https://doi.org/10.2223/jped.1175>
- Dervent, A., Ayta, S., Çokar, Ö., & Uludüz, D. (Eds.). (2015). *Çocuk ve Ergenlerde Nörolojik Hastalıklara Yaklaşım Rehber Kitabı*. Türk Nöroloji Derneği.
- Dinçer, M., Uğurtaş Gökçe, F. S., Gül, H., Taş Torun, Y., Bodur, Ş., & Cöngöğlü, M. A. (2022). Is Processing Speed (Gs) related to Hyperactivity (As a Narrow Cognitive Area of Gps): A Dimensional Approach to Heterogeneity of Clinical and WISC-IV Cognitive Profiles in ADHD From RDoC/HiTOP Perspective. *Journal of Attention Disorders*, 26(13), 1747–1761. <https://doi.org/10.1177/10870547221099963>
- Duszyk, A., Dovgialo, M., Pietrzak, M., Zieleniewska, M., & Durka, P. (2019). Event-related potentials in the odd-ball paradigm and behavioral scales for the assessment of children and adolescents with disorders of consciousness: A proof of concept study. *Clinical Neuropsychologist*, 33(2), 419–437. <https://doi.org/10.1080/13854046.2018.1555282>
- Fang, Y., Han, D., & Luo, H. (2019). A virtual reality application for assessment for attention deficit hyperactivity disorder in school-aged children. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 15, 1517–1523. <https://doi.org/10.2147/NDT.S206742>
- Fine, J. G., & Sung, C. (2014). Neuroscience of child and adolescent health development. *Journal of Counseling Psychology*, 61(4), 521–527. <https://doi.org/10.1037/cou0000033>
- Gerald, G., Allen, D. N., & John, D. (2019). *Handbook of Psychological Assessment* (4th Ed). Elsevier.
- Germin, L., Reinecke, K., & Chaytor, N. S. (2019). Digital neuropsychology: Challenges and opportunities at the intersection of science and software. *Clinical Neuropsychologist*, 33(2), 271–286. <https://doi.org/10.1080/13854046.2018.1535662>
- Glozman, J. (2020). Neuropsychology in the Past, Now and in the Future. *Lurian Journal*, 1(1), 29–47. <https://doi.org/10.15826/lurian.2020.1.1.5>
- Jagaroo, V., & Santangelo, S. L. (2017). Neuropsychotypes: advancing psychiatry and neuropsychology in the “OMICS” era. In *Springer*.
- Karakas, S., & Dincer, E. D. (2011). Bilnot Bataryasi Çocuk El Kitabı: Nöropsikolojik testlerin Çocuklar için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları: BILNOT-Çocuk. *Nobel Tip Kitapevleri*.
- Karakaş, S. (2010). *Kognitif nörobilimler*. Medikal Network Nobel Kitabevi.
- Kaufman, A. S. (2018). *Contemporary intellectual assessment: Theories, tests, and issues* (Dawn P. Flanagan Erin M. McDonough (Ed.); 4th Ed). The Guilford Press New York London.
- Kessels, R. P. C. (2019). Improving precision in neuropsychological assessment: Bridging the gap between classic paper-and-pencil tests and paradigms from cognitive neuroscience. *Clinical Neuropsychologist*, 33(2), 357–368. <https://doi.org/10.1080/13854046.2018.1518489>
- Kim, E., Han, J., Choi, H., Prié, Y., Vigier, T., Bulteau, S., & Kwon, G. H. (2021). Examining the academic trends in neuropsychological tests for executive functions using virtual reality: Systematic literature review. *JMIR Serious Games*, 9(4). <https://doi.org/10.2196/30249>
- Kourtesis, P., Korre, D., Collina, S., Doumas, L. A. A., & MacPherson, S. E. (2020). Guidelines for the Development of Immersive Virtual Reality Software for Cognitive Neuroscience and Neuropsychology: The Development of Virtual Reality Everyday Assessment Lab (VR-EAL), a Neuropsychological Test Battery in Immersive Virtual Reality. *Frontiers in Computer Science*, 1(January), 1–24. <https://doi.org/10.3389/fcomp.2019.00012>
- Lezak, M. D., Howieson, B. D., Bigler, D. E., & Tranel, D. (Eds.). (2012). *Neuropsychological Assessment* (5th ed.). Oxford University Press, Inc.
- Loring, D. W., Bauer, R. M., Cavanagh, L., Drane, D. L., Enriquez, K. D., Reise, S. P., Shih, K. C., Umfleet, L. G., Wahlstrom, D., Whelan, F., Widaman, K. F., & Bilder, R. M. (2022). Rationale and Design of the National Neuropsychology Network. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 28(1), 1–11. <https://doi.org/10.1017/S1355617721000199>
- McMahan, T., Duffield, T., & Parsons, T. D. (2021). Feasibility Study to Identify Machine Learning Predictors for a Virtual School Environment: Virtual Reality Stroop Task. *Frontiers in Virtual Reality*, 2(August), 1–11. <https://doi.org/10.3389/frvir.2021.673191>
- Mikadze, Y. V., Ardila, A., & Akhutina, T. V. (2019). A.R. Luria's Approach to Neuropsychological Assessment and Rehabilitation. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 34(6), 795–802. <https://doi.org/10.1093/arclin/acy095>
- Miller, D. C., & Maricle, D. E. (2019). Essentials of School Neuropsychological Assessment. In *Neuropsychological rehabilitation*. John Wiley & Sons.
- Miller D. C. Maricle D. E. Bedford C. L., Gettman, J. A. (Ed.). (2022). *Best practices in school neuropsychology: Guidelines for effective practice, assessment, and evidence-based intervention* (2th ed.). John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/9781119790563>
- Misheva, E. (2020). *Child Neuropsychology in Practice: Perspectives from Educational Psychologists*. Springer Nature.
- Parsons, T. D., & Duffield, T. (2019). National Institutes of Health initiatives for advancing scientific developments in clinical neuropsychology. *Clinical Neuropsychologist*, 33(2), 246–270. <https://doi.org/10.1080/13854046.2018.1523465>
- Parsons, T., & Duffield, T. (2020). Paradigm shift toward digital neuropsychology and high-dimensional neuropsychological assessments: Review. *Journal of Medical Internet Research*, 22(12). <https://doi.org/10.2196/23777>
- Rachel, M., Fons, V. D. V. J. R., Amina, A., Perez-Garcia, M., & Manasi, K. (2021). Assessing Neuropsychological Functions in Middle Childhood: a Narrative Review of Measures and Their Psychometric Properties Across Context. *Journal of Pediatric Neuropsychology*, 7(3), 113–138. <https://doi.org/10.1007/s40817-021-00096-9>
- Reynolds, C. R., & Fletcher-Janzen, E. (2009). *Handbook of Clinical Child Neuropsychology* (3th Ed). Springer Science+Business Media.

- Rostami, M., Farashi, S., Khosrowabadi, R., & Pouretamad, H. (2020). Discrimination of ADHD subtypes using decision tree on behavioral, neuropsychological, and neural markers. *Basic and Clinical Neuroscience*, 11(3), 359–368. <https://doi.org/10.32598/bcn.9.10.115>
- Semrud-Clikeman, M., & Ellison, P. A. T. (2009). Development in the CNS. In *Child Neuropsychology* (pp. 47–64). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-0-387-88963-4\\_3](https://doi.org/10.1007/978-0-387-88963-4_3)
- Taylor, B. K., Frenzel, M. R., Eastman, J. A., Wiesman, A. I., Wang, Y. P., Calhoun, V. D., Stephen, J. M., & Wilson, T. W. (2022). Reliability of the NIH toolbox cognitive battery in children and adolescents: a 3-year longitudinal examination. *Psychological Medicine*, 52(9), 1718–1727. <https://doi.org/10.1017/S0033291720003487>
- Thomas, M. S. C., Ansari, D., & Knowland, V. C. P. (2019). Annual Research Review: Educational neuroscience: progress and prospects. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 60(4), 477–492. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12973>
- Treviño, M., Zhu, X., Lu, Y. Y., Scheuer, L. S., Passell, E., Huang, G. C., Germine, L. T., & Horowitz, T. S. (2021). How do we measure attention? Using factor analysis to establish construct validity of neuropsychological tests. *Cognitive Research: Principles and Implications*, 6(1), 1–26. <https://doi.org/10.1186/s41235-021-00313-1>
- Ward, J. (2020). *The Student's Guide to Cognitive Neuroscience* (4 th Ed). Routledge.
- Wasserman, L. H., & Zambo, D. (2013). *Early Childhood and Neuroscience - Links to Development and Learning*. New York: Springer.
- Weiss, L. G., Saklofske, D. H., Holdnack, J. A., & Priterera, A. (2016). *WISC-V assessment and interpretation: Scientist-practitioner perspectives*. Academic Press.
- Wilcox, G., MacMaster, F. P., & Makarenko, E. (2022). Cognitive Neuroscience Foundations for School Psychologists. In *Cognitive Neuroscience Foundations for School Psychologists*. Routledge. <https://doi.org/10.4324/9781003088806>
- Woods, D. L., Kishiyama, M. M., Yund, E. W., Herron, T. J., Edwards, B., Poliva, O., Hink, R. F., & Reed, B. (2011). Improving digit span assessment of short-term verbal memory. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(1), 101–111. <https://doi.org/10.1080/13803395.2010.493149>
- Yıldırım, E. (2022). Dijital Nöropsikoloji: Yaşlı Bireylerin Bilişsel İşlevlerinin Değerlendirilmesinde Kullanılan Teknolojik Yaklaşımlar. *Psikoloji Çalışmaları / Studies in Psychology*, 0(0), 0–0. <https://doi.org/10.26650/sp2021-963370>