

TIP ALANINDA ÖZGÜN BİLİMSEL KONULAR



Editör
ALİ BİLGİLİ



BİDGE Yayınları

Tıp Alanında Özgün Bilimsel Konular

Editör: ALİ BİLGİLİ

ISBN: 978-625-8673-05-0

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2025-12-25

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



ÖNSÖZ

Antibiyotikler modern tıp pratiğinin temel bileşenleridir; ancak, artan kanıtlar, etkilerinin patojenlerin ortadan kaldırılmasının ötesine geçerek insan bağırsak mikrobiyotasında önemli ve bazen kalıcı bozulmalara yol açtığını göstermektedir. Antibiyotik kaynaklı mikrobiyal çeşitlilik, bileşim ve fonksiyonel kapasitedeki değişiklikler, konak metabolizması, bağışıklık düzenlemesi ve hastalık duyarlılığı açısından önemli sonuçlar doğurduğuna yönelik olarak son yıllara ait bilimsel kaynaklardan bilgiler aktarıldı.

Helicobacter pylori kronik gastrit, peptik ülser, erişkinlerde atrofik gastrit ve intestinal metaplaziyi takiben gastrik adenokarsinom nedeni olabilen bir mikroorganizmadır. Bu kitap bölümünde *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun sağaltımına yanıt veren ve vermeyen hastalarda yangı skoru araştırıldı.

Ergenlik, sosyal etkileşimin belirgin biçimde önem kazandığı; sinirsel ve davranışsal düzeylerde kapsamlı yeniden yapılanmaların gerçekleştiği; öz-düzenleme kapasitesinin ise yeniden düzenlendiği kritik bir gelişim evresidir. Bu dönemde yürütücü işlevler, empati ve duygu düzenleme gibi üst düzey bilişsel-duygusal süreçler eşgüdümlü olarak olgunlaşır ve psikolojik uyumun hem risk hem de koruyucu belirleyicileri hâline gelir. Ergenlik dönemine odaklanan bu bölüm; yürütücü işlevler, empati ve psikopatolojik belirtileri ortak bir kuramsal, gelişimsel ve klinik eksende bütünleştirerek izleyen bölümlere sağlam bir kavramsal temel sunar.

Prof. Dr. ALİ BİLGİLİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

İÇİNDEKİLER

HELİCOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONU TEDAVİSİNE YANIT VEREN VE VERMEYEN HASTALARDA ENFLAMATUAR SKORUN DEĞERLENDİRİLMESİ	1
--	---

FATMA DURAK, AYŞE POLAT, YUSUF USTA

EFFECTS OF ANTIBIOTIC USE ON THE HUMAN GUT MICROBIOTA	25
--	----

FATMANUR KALKIR, ÖZKAN ŞİMŞEK

YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER, EMPATİ VE BİLİŞSEL DUYGU DÜZENLEMENİN İÇSELLEŞTİRME ÜZERİNDEKİ ETKİSİ ..	39
--	----

ONAT YETİM

BÖLÜM 1

***HELICOBACTER PYLORI* ENFEKSİYONU TEDAVİSİNE YANIT VEREN VE VERMEYEN HASTALARDA ENFLAMATUAR SKORUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

1. FATMA DURAK¹

2. AYŞE POLAT²

3. YUSUF USTA³

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0002-2247-6128

² Prof. Dr., Emekli Öğretim Üyesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

³ Prof. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloj, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Orcid: 0000-0002-0101-6501

Özet

Amaç: Özefagogastroduedonoskopi ile *Helicobacter pylori* enfeksiyonu saptanan çocuklarda endoskopik biyopsi örneklerinin Sydney sistemine göre değerlendirilmesi, tedaviyle sağlanan eradikasyon oranının incelenmesi, "enfiamatuvar skor" ile eradikasyon arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Bu analitik kesitsel çalışmada, Mersin Üniversitesi Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme kliniğinde Temmuz 2007 - Haziran 2012 tarihleri arasında üst GİS endoskopisi yapılan ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonu saptanan 313 hastanın klinik ve endoskopik özellikleri ile tedavi yanıtları geriye dönük olarak incelendi. Histopatolojik incelemeyle saptanan kronik enflamasyon, akut enflamasyon, ve *Helicobacter pylori* yoğunluğu derecesinin toplanmasıyla elde edilen değer "enfiamatuvar skor" olarak isimlendirildi.

Bulgular: 313 hastanın 162'si (%51,8) kız, 151'i (%48,2) erkek ve ortalama yaşı $14,6 \pm 4.2$ yıl idi. 230 hastaya (%73,5) kronik karın ağrısı, 83 hastaya (%26,5) kronik karın ağrısı dışı bir nedenle özefagogastroduedonoskopi yapıldı. Sydney sistemine göre sınıflandırıldığına, 38 hastada şiddetli kronik enflamasyon (%12.1), 16 hastada şiddetli akut enflamasyon (%5.1) ve 30 hastada şiddetli H.pylori kolonizasyonu saptandı. LAK(Lansoprazol, amoksisilin ,klaritromisin) tedavisi veya LAK+LAC (Lansaprazol, amoksisilin, siproflaksosin) tedavisi sonunda 179 hastada (%57.2) eradikasyon sağlandığı saptandı. En düşük eradikasyon oranının şiddetli enflamasyon ve şiddetli kolonizasyon varlığında gerçekleştiği görüldü. Uygulanan tedaviden bağımsız olarak, enfiamatuvar skorun 3'ten büyük olmasının %85.1 (77.9 – 90.6) duyarlılık ve % 45.3 (37.8 – 52.8) özgüllük ile eradikasyon başarısızlığını öngördüğü bulundu ($p<0.001$, AUC=0.69).

Sonuç: Kronik enflamasyon, akut enflamasyonun ve *Helicobacter pylori* yoğunluğu derecesi eradikasyon üzerinde etkili olabilecek faktörlerdir.

Anahtar kelimeler : *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, İnflamatuvar Skor, Sidney Sistemi, Eradikasyon, Çocuk

Giriş

Helicobacter pylori kronik gastrit, peptik ülser, erişkinlerde atrofik gastrit ve intestinal metaplaziyi takiben gastrik adenokarsinom nedeni olabilen bir mikroorganizmadır. *Helicobacter pylori* ile enfekte ve kronik gastriti olan çocukların çoğunda herhangi bir yakınma oluşmazken, bir kısmı dispeptik şikayetler veya tekrarlayan karın ağrısı ile semptom verir (Saltık ve ark., 2001; Shaman ve ark., 2009).

Çocukluk çağında *Helicobacter Pylori* enfeksiyonu konusunda bilgiler giderek artmakta ise de, özellikle tanısı ve tedavisinde izlenmesi gereken yol hakkında değişik görüşler olup, daha çok enfeksiyon prevelansının düşük olduğu gelişmiş ülkelerden yapılan yayınları içermektedir (Özen ve ark., 2001).

Helicobacter pylori tanısında invazif ve invazif olmayan yöntemler geliştirilmiştir. İdeal olanı güvenilir, kolay ulaşılabilen, ucuz, aktif ve geçirilmiş enfeksiyonu ayırabilen ve invazif olmayan testtir. Bu testlerden üre nefes testi uygulama kolaylığı, yüksek duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle altın standart olan histoloji ile yarışmaktadır (Rowland ve ark., 2004).

Histopatolojik olarak yapılan Sydney sınıflama sisteminde *Helicobacter pylori* kolonizasyonu, akut enflamasyon, kronik inflamasyon, atrofi ve intestinal metaplazinin derecelendirilmesi esas alınmıştır. Bu beş parametre görsel analog skala'ya göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç dereceye ayrılmıştır (Price, 1999).

Helicobacter pylori enfeksiyonu için günümüzde en çok uygulanan tedavi şekli, bir proton pompa inhibitörü ile amoksisilin, klaritromisin veya metronidazol isimli antibiyotiklerden herhangi ikisinden oluşan üçlü tedavidir. Bu antibiyotiklerin çocukluk çağında üst solunum yolu enfeksiyonu veya gastroenterit tedavisinde sık kullanılması nedeniyle hızla artan direnç gelişme sorunu ile karşı karşıya kalınmıştır (Street ve ark., 2001).

Ülkemizde erişkinlerin %70-80'i bu bakteri ile enfektedir. Mikroorganizma bir kez eradike edildikten sonra reenfeksiyon hızı düşüktür. Bu nedenle çocukluk çağında *Helicobacter pylori* enfeksiyonu saptandığında tedavi verilip, eradike edilip edilmediğinin kontrol edilmesi önemlidir. Üre nefes testi bu amaçla kullanılan non invazif bir testtir.

Bu çalışmada özefagogastroduodenoskopi ile *Helicobacter pylori* enfeksiyonu saptanan çocuklarda endoskopik biyopsi örneklerinin Sydney sistemine göre değerlendirilmesi, tedaviyle sağlanan eradikasyon oranının incelenmesi amaçlandı. Ayrıca histopatolojik incelemeyle saptanan kronik enflamasyon, akut enflamasyon, ve *Helicobacter pylori* yoğunluğu derecesinin toplanmasıyla elde edilen "enflamatuvar skor" ile eradikasyon arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem

Temmuz 2007 ile Haziran 2012 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme kliniğinde kronik karın ağrısı veya kronik karın ağrısı dışı bir endikasyonla (üst gastrointestinal sistem kanaması, dirençli demir eksikliği anemisi, yabancı cisim yutma, koroziv madde alımı, tekrarlayan hışiltı, hematemez, persistan kusma) GİS endoskopisi yapılan ve *Helicobacter pylori* pozitifliği saptanan 1 ay-18 yaş hastalar çalışmada yer aldı. *Helicobacter pylori* pozitifliği histopatolojik inceleme, hızlı üreaz testi veya üre nefes testi yöntemlerinden en az ikisi ile gösterilen hastalar dahil edildi. Bu çalışma için Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (MEÜ 2013/10).

Tanımlayıcı veriler geriye dönük dosya taramasıyla elde edildi. Hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri, başvuru yakınmaları, endoskopik biyopsi bulguları, aldıkları tedaviler ve üre nefes testi ile saptanan tedavi yanıtları kaydedildi. Üst GİS endoskopisi sırasında görülen makroskopik mukozal patolojiler, endoskopik biyopsi örneğinde çalışılan hızlı üreaz testi sonucu, özofagus, mide antrum ve duodenumdan alınan endoskopik biyopsi örneklerinin Sydney sistemine göre sınıflandırılması incelendi. Sydney sistemine göre kronik enflamasyon, akut enflamasyon, glandüler atrofi, intestinal metaplazi ve *Helicobacter pylori* yoğunluğu 0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli olacak şekilde derecelendirildi (Price, 1999). Kronik enflamasyon, akut enflamasyon, ve *Helicobacter pylori* yoğunluğu derecesinin toplanmasıyla "enflamatuvar skor" elde edildi.

Helicobacter pylori enfeksiyonu saptanan hastalara ağız yoluyla LAK tedavisi [amoksisilin (50 mg/kg/gün), klaritromisin (15 mg/kg/gün), proton pompa inhibitörü/lansoprazol (1mg/kg/gün); 2 bölünmüş dozda; 10 gün süreyle] verilmiş idi.

LAK tedavisi sonrası eradikasyon üre nefes testi ile değerlendirilmiş ve eradikasyon sağlanamayan (üre nefes testi pozitif) hastalara LAC tedavisi [amoksisilin (50 mg/kg/gün), siproflaksosin (50mg/kg/gün) ve proton pompa inhibitörü/lansoprazol (1 mg/kg/gün); 2 bölünmüş dozda; 10 gün süreyle] verilmiş idi. LAC tedavisi sonrası eradikasyon üre nefes testi ile tekrar değerlendirilmiş idi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS Statistics 11.0 programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro Wilks testi ve histogramlar ile test edildi. Sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde değerleri tanımlayıcı istatistikler olarak verildi. Kategorik değişkenler ki kare testi ile karşılaştırıldı. Eradikasyon başarısızlığını tahmin ettirecek enflamatuvar skor eşik değeri ROC (receiver operating characteristic) analizi ile test edildi, %95 güven aralığıyla birlikte duyarlılık ve özgüllük değer analizleri yapıldı. $p<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmada yer alan 313 hastanın 162'si (%51,7) kız, 151'i (%48,2) erkek ve ortalama yaşı $14,6 \pm 4.2$ yıl idi. 230 (%73,5) hastaya kronik karın ağrısı, 83 (%26,5) hastaya kronik karın ağrısı dışı bir nedenle üst GİS endoskopisi yapılmış idi. Endoskopi ile saptanan makroskopik özellikler Tablo 1'de sunuldu. 94 (%30)

hastada mukoza normal değ erlendirildi; 184 (%58,8) hastada antral nod ularite izlendi. Endoskopik biyopsi örneğinde çalışılan hızlı üreaz testi 93 (%29,7) hastada negatif , 220 (%70,3) hastada pozitif saptandı.

Tablo 1: Üst GİS endoskopisi ile saptanan makroskopik özellikler (n=313)

	n	%
Normal mukoza	94	30
Antral nod�ularite	184	58,8
Mide �lseri	1	0,3
Duodenal �lser	32	10,2
Mide ve duodenumda ülser	2	0,6

Hastaların endoskopik biyopsi materyallerinin histopatolojik incelemesiyle elde edilen kronik enflamasyon, akut enflamasyon, intestinal metaplazi, glandüler atrofi, Helicobacter pylori yoğ nluğu  zellikleri Sydney sistemine göre sınıflandırıldığında, 38 hastada şiddetli kronik enflamasyon (%12.1), 16 hastada şiddetli akut enflamasyon (%5.1), 1 hastada şiddetli glandüler atrofi (%0.3), 30 hastada şiddetli H.pylori kolonizasyonu (%9.6) saptanırken hiçbir hastada şiddetli intestinal metaplazi saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2: Endoskopik biyopsi örneklerinin Sydney sistemine göre sınıflandırılması

	Sydney Sınıflaması			
	Yok (0)	Hafif (1)	Orta (2)	Şiddetli (3)
Kronik enflamasyon	6 (%1,9)	102 (%32,6)	167 (%53,4)	38 (%12,1)
Akut enflamasyon	81 (%25,9)	124 (%39,6)	92 (%29,4)	16 (%5,1)
İntestinal metaplazi	290 (%92,7)	21 (%6,7)	2 (%0,6)	0 (%0)
Glandüler atrofi	269 (%85,9)	34 (%10,9)	9 (%2,9)	1 (%0,3)
<i>H. pylori</i> kolonizasyonu	4 (%1,3)	163 (%52,1)	116 (%37,1)	30 (%9,6)

Hastaların hepsi 1. basamak tedavi olarak LAK tedavisi aldı. Birinci basamak tedavi sonunda üre nefes testi ile eradikasyon değerlendirildiğinde, 313 hastanın 169'unda (%53,9) eradikasyon sağlandığı, 144'ünde (%46,1) eradikasyon sağlanmadığı görüldü. Eradikasyon sağlanmayan 144 hastanın 36'sına (%25) ikinci basamak tedavi olarak LAC verildi, bu hastaların da 10'unda (%27,7) ikinci basamak tedaviyle eradikasyon sağlandığı görüldü. Toplamda, tedavi ile 179 hastada (%57.2) eradikasyon sağlandığı saptandı.

Sydney sistemine göre sınıflandırılan hastaların tedavi sonunda eradikasyon oranlarına bakıldığında, en düşük eradikasyon oranının şiddetli enflamasyon ve şiddetli kolonizasyon varlığında gerçekleştiği görüldü ($p<0.05$). Glandüler atrofi derecesi ile eradikasyon oranları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.354$) (Tablo 3).

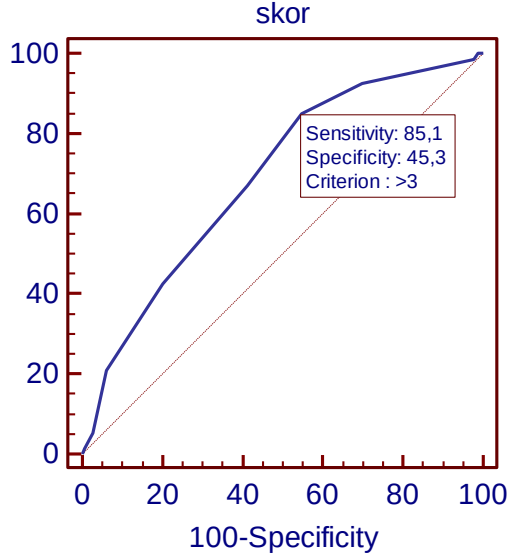
Tablo 3: Akut Enflamasyon, Kronik Enflamasyon ve Helicobacter pylori yoğunluğu derecelerine göre tedavi sonu eradikasyon oranlarının karşılaştırılması

Sydney sistemine göre derecelendirme		Eradiasyon var (üre nefes testi -) (n) %		Eradiasyon yok (üre nefes testi +) (n) %		P değeri
Akut inflamasyon	Yok	59	73	22	27	p=0,03
	Hafif	68	54	56	46	
	Orta	47	51	45	49	
	Şiddetli	5	31	11	69	
Kronik inflamasyon	Yok	4	66,6	2	33,3	p<0,001
	Hafif	79	77,7	23	22,3	
	Orta	80	47	87	53	
	Şiddetli	16	42	22	57	
Helicobacter pylori yoğunluğu	Yok	4	100	0	0	p<0,001
	Hafif	122	74,8	41	25,2	
	Orta	46	39,6	70	60,4	
	Şiddetli	7	23,3	23	76,7	

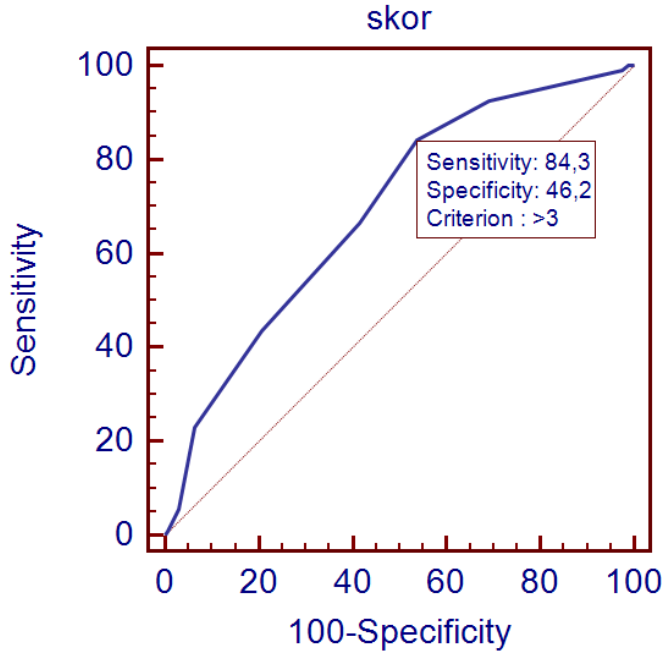
Sydney sistemine göre sınıflandırılan hastaların aldıkları tedaviye göre eradikasyon oranlarına bakıldığında, LAK tedavisi alanların enflamasyon ve kolonizasyon dereceleri ile eradikasyon oranları arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı ($p<0.05$). LAK + LAC tedavisi alanların enflamasyon dereceleri ile eradikasyon oranları arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$). Uygulanan tedaviden bağımsız olarak, akut enflamasyon, kronik enflamasyon ve *Helicobacter pylori* yoğunluğu derecelerinin toplanmasıyla elde edilen enflamatuvar skorun 3'ten büyük olmasının %85.1 (77.9 – 90.6) duyarlılık ve % 45.3 (37.8 – 52.8) özgüllük ile eradikasyon başarısızlığını (tedavi sonunda üre nefes testi pozitifliği) öngörebildiği bulundu ($p<0.001$, AUC=0.69) (Şekil 1). LAK tedavisi alanlarda, enflamatuvar skor 3'nün üzerinde olduğu zaman %84,3 (76,0-90,6) duyarlılık ve %46,2 (38,5-54,0) özgüllük ile tedavi başarısızlığı öngörülebildi ($p<0,001$, AUC=0,692938) (Şekil

2). LAK+LAC tedavisi alanlarda, skor 4 nün üzerinde olduğu zaman %69,2 (48,2 - 85,7) duyarlılık ve %60,0 (26,2 - 87,8) özgülük ile tedavi başarısızlığı öngörülebildi ($p=0,0273$, $AUC=0,701923$) (Şekil 3).

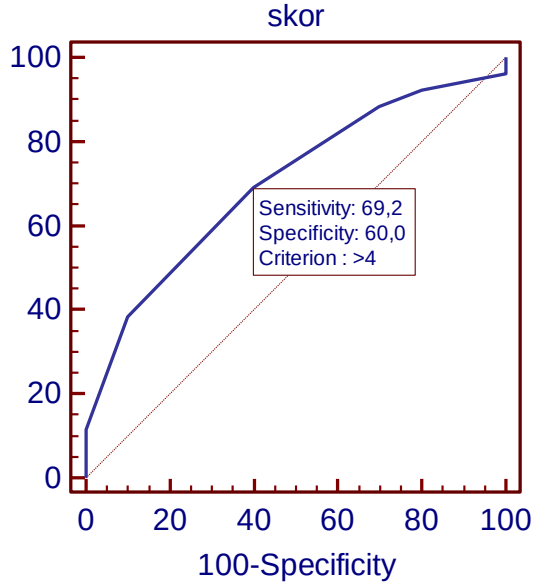
Şekil 1: Enflamatuvar Skorun üre nefes testi Sonucunu öngörmedeki ROC Eğrisi



Şekil 2: LAK Tedavisi Alanlarda Enflamatuvar Skorun üre nefes testi Sonucunu öngörmedeki ROC Eğrisi



Şekil 3: LAC Tedavisi Alanlarda Enflamatuvar Skorun üre nefes testi Sonucunu öngörmedeki ROC Eğrisi



Tartışma

Helicobacter pylori, dünyadaki en yaygın kronik enfeksiyon hastalığı etkenidir. 1989'da mikroorganizmanın bulunmasından günümüze kadar, bakteri ve neden olduğu hastalıklar hakkında geniş bilgi birikimine sahip olunsu da; klinik semptomlar, tanı yöntemleri, virulans faktörlerinin klinik önemi ve tedavi

endikasyonları hakkında araştırmalar devam etmektedir (Go, 2002; Breuer ve ark., 1997).

Üst GİS endoskopisi, hem *Helicobacter pylori* tanısının konulmasında gerekli olan doku örneğinin alınması için hem de gastroduodenal patolojinin görülmesinde kullanılan girişimsel tanı yöntemidir (Czinn, 2005). Özellikle antral mukozada kaldırım taşı şeklinde nodüleritenin görülmesi *Helicobacter pylori*'ye bağlı gastriti düşündürür (Drumm, 1993). Çocukluk yaş grubunda yapılan bir çalışmada 93 *Helicobacter pylori* pozitif olgunun %29'unda mukozal hiperemi, %52'sinde mikronodüler görünüm ve 19' unda ise normal mukoza görünümü hakim idi (Sabbi ve ark., 2005). Çalışmamızda ise %30 hastada normal ,%58,8 hastada antral nodülarite , %10,2 hastada duodenal ülser saptandı. Antral nodülarite oranları literatürle uyumlu olmasına rağmen, ülserin çalışmamızda daha fazla görülme nedeni literatürdeki çalışmaların yaş ortalaması daha küçük iken çalışmamızda yaş ortalamasının daha büyük olması nedeni ile yaş arttıkça ülserleşme oranı artması nedeniyle olabilir.

Helicobacter pylori enfeksiyonu tanısında pek çok girişimsel veya girişimsel olmayan tanı yöntemi uygulanabilir. Üre nefes testi, dışkıda antijen testi, kanda antikor tayini sık kullanılan girişimsel olmayan tanı yöntemleridir. Kültür, histoloji ve üreaz testleri ise girişimsel bir işlem olan endoskopi kullanımını gerektirmektedir (Czinn, 2005). Bunlardan histolojik inceleme altın ölçüt olarak kabul edilmektedir (Barthel&Everett, 1990). 83 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, hızlı üreaz testinin duyarlılığı %88.5, özgüllüğü %84.2, pozitif öngörü değeri %72 ve negatif öngörü değeri %94 olarak bulunmuştur. Bu test, çocuklarda H. pylori enfeksiyonunun tanısında etkili bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (Barrari ve ark., 2022). Madani ve ark (2000) histolojide tespit edilen bakteri yoğunluğu ile hızlı üreazın pozitifleşmesi arasında anlamlı korelasyon olduğunu

belirlemişlerdir. Chen ve ark. (1998) da bu tespiti teyit ederek histolojide bakteri yoğunluğu az olan hastalarda hızlı üreazın yalancı negatiflik oluşturduğunu tespit etmişlerdir. Vassallo ve ark. (2001) aynı hastalardan tek, iki ve üç biyopsili hızlı üreaz testleri yaparak biyopsi sayısının etkisini objektif olarak ortaya çıkarmışlardır. Bu yöntemin histolojiden bile daha fazla pozitiflik verdiği görülmüştür. Çalışmamızda üreaz pozitifliği % 70,3 olarak saptandı. Literatürde verilen oranlar arasındaki bu büyük farkın biyopsinin yeri ve sayısı, biyopsi örneğindeki basilin yoğunluğu ve hastaların gastrik asid üretimini baskılayan ilaç kullanımı (antibiyotik ve proton pompa inhibitörü) gibi faktörlerden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Çocuklarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonun başarılı tedavisi hem gastrointestinal semptomları düzeltecek hem de erişkin yaşlarda ülser veya gastrik kanser gelişimini azaltacaktır. Bu nedenle eradikasyonun gösterilmesi önemlidir. Eradikasyon oranı için üre nefes testini endoskopi ve histoloji ile karşılaştırılan bazı çalışmalarda iki yöntem birbirine eş değer bulunmakla beraber (Rowland ve ark., 1997; Yoshimura ve ark., 2001) eradikasyonun değerlendirilmesinde endoskopinin tekrarından daha uygun olduğu belirten çalışmalarda vardır (Koletzko ve ark., 2011; Büller, 2001). Çalışmamızda eradikasyonun gösterilmesinde üre nefes testi kullanıldı.

Çalışmamızda histopatolojik incelemede *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olan hastaların tümünde antral doku örneklerinde mikroorganizma gösterilmiş ve endoskopide normal görünen hastalar dahil, tüm hastalarda mikroskopik olarak gastrit saptanmıştır. Bu da endoskopik bulgular normal olsa da histolojik değerlendirmenin tanıdaki önemini göstermektedir.

Sydney Sınıflaması ile gastritlerin klinik, endoskopik ve morfolojik ilişkileri konusunda kolaylık sağlanmıştır (Demir ve ark., 2001; El Zımarıy ve ark., 2003). Çocuklarda yapılan

çalışmalarda *Helicobacter pylori* gastriti ,lamina propriada lenfosit ve plazma hücrelerinin artışı ile giden kronik gastrit veya az bir kısmında da bunlara polimorfonükleer lokositler ve eozinofillerin eşlik ettiği kronik aktif gastrit şeklinde tanımlanmaktadır (Rutigliano ve ark., 1999). Gastrik mukozal atrofi ve intestinal metaplazinin çocukluk çağında *Helicobacter Pylori* ile ilişkisi net olarak ortaya konulamamıştır (Ricuarte ve ark., 2005). Çocuklarda yapılan çoğu çalışmada gastrik atrofi ve intestinal metaplaziye rastlanmamıştır. Tutar ve ark. (2009) yaptığı çalışmada gastrik atrofi sıklığı %2,5 olarak saptanırken, Özçay ve ark. (2004) çalışmasında hastaların hiç birinde gastrik atrofi ve intestinal metaplaziye rastlanmamıştır. Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda hastaların hiç birinde intestinal metaplaziye rastlanmazken sadece 1 hastada şiddetli atrofi saptandı.

Literatürde birçok çalışmada çocuklarda genellikle hafif derecede enflamatur yanıt saptanırken Peru, Kolombiya, Japonya, Yunanistan gibi yüksek *Helicobacter pylori* prevelansının görüldüğü ölkelerde gastrik mukozada şiddetli enflamatur yanıt saptanması yüksek prevelansla şiddetli enflamatur yanıtın ilişkili olduğunu düşündürmektedir (Jaramillo ve ark., 2011; Guiraldes ve ark., 2002; Ozawa ve ark., 2005; Recavarren ve ark., 1995; Bedoya ve ark., 2003; Sgouras ve ark., 2009). çalışmamızda ise literatürden farklı olarak ölkemiz yüksek prevelansa sahip olmasına karşın kronik enflamasyon, akut enflamasyon ve kolonizasyon genellikle hafif ve orta şiddette saptandı.

Günümüzde *Helicobacter pylori* tedavisinde tek bir antibiyotiğin yeterli olmadığı birden çok sayıda ilacın birlikte kullanılması gerektiği ifade edilmektedir (Rowland ve ark.,2004) Hastalara kullanılan tedavi rejimleri, bölgesel antibiyotik direnç oranına ve hastanın bireysel özelliklerine göre değişmekle birlikte uluslararası ve yerel kılavuzlar bazı standart tedaviler önermektedir. Standart üçlü tedavi, sıralı tedavi, konkomitan tedavi, bizmut bazlı

dörtlü tedavi bunlardandır. Doğan ve ark.(2007) yaptığı çalışmada amoksisilin, klaritromisin ve lansoprazol kullananların %87,5’inde, amoksisilin, klaritromisin ve omeprazol kullananların %83,6’ında, metronidazol, klaritromisin ve omeprazol kullananların %61,5’inde ve klaritromisin, metronidazol ve bizmut tedavisi alanların ise %85,7’inde eradikasyon saptanmıştır. Çalışmamızda, hastalara standart 3’lü tedavi verildi. Hastalarımıza üre nefes testi ile eradikasyon oranı %53,9 olarak saptandı. Literatürden daha düşük saptanmasının nedeninin hastaların tedaviye uyumsuz olması, klaritromisin direnci ya da enflamasyonun şiddeti olabileceği düşünüldü. Bulgularımız enflamasyonun derecesinin ve *Helicobacter pylori* bakteri kolonizasyon yoğunluğunun eradikasyon ile ilişkili olduğunu göstermektedir. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda, inflamasyon şiddetinin artmasıyla birlikte eradikasyon oranlarının azaldığı bizim çalışmamız dahil birçok çalışma ile desteklenmiştir. Hem akut hem kronik inflamasyon durumlarında, enfeksiyonun şiddeti ve bakteriyel yoğunluk arttıkça tedavi yanıtının düştüğü gözlemlenmiştir. Bu durum, inflamasyonun aşırı şiddetinin mukozal bariyeri bozması, antibiyotik penetrasyonunun azalması ve bakterinin bağışıklık yanıtından kaçış mekanizmalarını aktive etmesi gibi patofizyolojik süreçlerle açıklanmaktadır (Seurbaum & Michetti, 2002; Amieva & Peek, 2016). Öte yandan, bazı enfeksiyonlarda inflamasyonun artması eradikasyon oranlarının yükselmesiyle ilişkilendirilmiştir. Örneğin, akut inflamasyonun önceden aktive edilmesi, *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonunda bağışıklık yanıtını güçlendirerek bakteriyel temizliği kolaylaştırmıştır (Yao ve ark., 2021). Benzer şekilde, *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarında inflamasyonun arttırılması bakteri eradikasyonunu desteklemiştir (Kumar ve ark., 2007). Bu bulgular, inflamasyonun bağışıklık sistemini hem koruyucu hem de zaman zaman tedaviye direnç yaratan karmaşık bir modülatörü olduğunu göstermektedir. Bu bulgulardan yola çıkarak akut enflamasyon, kronik enflamasyon

ve *Helicobacter pylori* kolonizasyonundan oluşan bir enflamatuvar skor oluşturduk. Bu enflamatuvar skorlama sistemi; kronik hepatitin değerlendirilmesinde kullanılan histolojik akut enflamasyon indeksine benzer şekilde *Helicobacter Pylori* tedavi protokollerinin etkinlik ve sonuçlarını değerlendirmek amaçlı ve ülser ve gastrik kansere ilerleyişini göstermek amaçlı kullanılabilir (Knodell ve ark., 1981).

Güncel literatürde, *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun tespiti ve gastrit şiddetinin değerlendirilmesi için birçok histolojik ve endoskopik skor sistemi ROC analizleriyle doğrulanmıştır. Örneğin, konfokal lazer endomikroskopi (CLE) kullanılarak tanımlanan “Mean Confocal Gastritis Score” (mCGS) enfeksiyon tanısında AUC = 0,919, sensitivite %82,9 ve spesifite %90,9 değerleriyle yüksek bir ayırıcı güç sergilemiştir (Li ve ark., 2023) 13C-üre nefes testinin (UBT) enfeksiyon tanısında cut-off optimizasyonu sonucunda AUC = 0,960 (95 % CI: 0,932–0,989) olarak bildirilmiş ve sensitivite %94,5, spesifite %92,9 olarak elde edilmiştir.(Xia ve ark., 2017). Oysa, H. pylori eradikasyon başarısını öngörmeye yönelik semikantitatif histolojik bir skor sistemine literatürde nadiren rastlanır. Bizim geliştirdiğimiz “Akut İnflamasyon + Kronik İnflamasyon + Kolonizasyon” toplamı üzerinden oluşturulan enflamatuvar skorun, tüm tedavi gruplarında eradikasyon başarısızlığını öngörmedeki AUC’si 0,691 ($p < 0,001$) olarak bulundu; skor ≥ 3 için sensitivite %85,1 ve spesifite %45,3 idi. Bu değerler, enfeksiyonu tespit etmeye yönelik skarlardan (AUC $\approx 0,92$ –0,96) göreceli olarak daha düşük bir ayırıcı gücü işaret etse de, yüksek duyarlılık sayesinde “tedavi başarısızlığı” riski taşıyan olguların erken belirlenmesi bağlamında klinik fayda sağlayabilir. Enflamatuvar skorun özgüllüğünün (%45) düşüklüğü, tek başına klinik karar verme aracı olmaktan ziyade, yüksek riskli hastaları eleme (rule-out) yaklaşımıyla, non-invazif testler veya

rapid direnç belirleme yöntemleriyle kombine kullanılmasını gerektirir.

Eradikasyon prediksyonu amacıyla histolojik semikantitatif bir skorun ROC analizine dayanarak tanımlandığı başka bir çalışma bulunmamaktadır; bu açıdan yöntemimiz yenilikçidir. Moleküler enflamasyon belirteçleri (örn. IL-8, TNF- α) ve H. pylori virölans genotipleri (vacA, cagA) eklenerek skora entegre edilecek biomarker kombinasyonları, AUC'nin 0,80'in üzerine taşınmasını sağlayabilir. Çok merkezli, prospektif kohortlarda skorun validasyonu; biyopsi bölgesi ve inter-observer varyasyonun etkilerinin irdelenmesi; ayrıca 6 yaş altı gruplarda yeterli hasta sayısı ile analiz yapılması gereklidir. ESPGHAN/NASPGHAN gibi çocuk rehberleri halen eradikasyon takibinde non-invazif yöntemleri önermektedir; gelecekte histolojik prediktif skorlamalar “yüksek riskli olguların” seçilmesinde algoritmik yaklaşımlara dahil edilebilir. İdeal bir skorlama sistemi, tedavi planlaması ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde güvenle kullanılabilir. Bu güvenilirliğin sağlanmasındaki öncelik, yöntemin uygulanabilir olmasıdır. Bir yöntemin tekrarlanabilir olması tek tek olguların izlenmesi ve farklı kliniklere ait olgu serilerinin karşılaştırılmasında önemlidir. Elbetteki bu konuda çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ancak akılcı antibiyotik kullanımının günümüzdeki önemini göz önüne alırsak enflamatuar skoru yüksek olan hastalarda standart tedavi vermek yerine, antibiyotik direnci gelişebileceği dikkate alınarak, farklı tedavi rejimlerinin verilmesinin uygun olacağı görülmektedir.

Helicobacter pylori enfeksiyonunda hangi tedavinin verilmesi gerektiği halen tartışmalı bir konudur. Helicobacter enfeksiyonu tedavisinde birinci basamak, ikinci basamak ve kurtarma tedavisi verilmektedir. Tedavi verilen tüm hastalarda eradikasyon sağlanamaz. Bu nedenle eradikasyon tedavisini vermeden önce hastanın enflamatuar skorunu belirleyerek, hangi

hastaya nasıl bir tedavi verileceği belirlenebilir. Enflamatuvar skora göre, hangi skorda hangi tedavinin verileceği yapılacak daha fazla çalışma ile, belirlenebilir.

Sonuç olarak bu çalışma, H. pylori eradikasyon başarısını öngörmek üzere semikantitatif bir enflamatuvar skorun ROC analiziyle performansını ortaya koymuştur. Klinik uygulamada, yüksek skorlu hastalarda antibiyotik direnci taraması, alternatif rejim planlaması veya tedavi öncesi ek non-invazif testler düşünülerek kişiselleştirilmiş bir yaklaşım benimsenebilir.

Kaynakça

Amieva, M., & Peek, R. M. Jr. (2016). Pathobiology of Helicobacter pylori-induced gastric cancer. *Gastroenterology*, 150(1), 64–78.

Barari, M., Sabzghabaei, F., et al. (2022). The high sensitivity and specificity of rapid urease test in diagnosis of Helicobacter pylori infection in children. *Iranian Journal of Pediatrics*, 14(5), 669–676.

Barthel, J. S., & Everett, E. D. (1990). Diagnosis of C. pylori infections: The “gold standard” and alternatives. *Reviews of Infectious Diseases*, 12, 107–114.

Bedoya, A., Garay, J., Sanzón, F., et al. (2003). Histopathology of gastritis in Helicobacter pylori-infected children from populations at high and low gastric cancer risk. *Human Pathology*, 34, 206–213.

Breuer, T., Malaty, H. M., & Graham, D. Y. (1997). The epidemiology of Helicobacter pylori-associated gastroduodenal diseases. In P. Ernst, P. Michetti, & P. D. Smith (Eds.), *The*

immunobiology of H. pylori: From pathogenesis to prevention (pp. 1–14). Philadelphia: Lippincott-Raven.

Büller, H. (2001). Guidelines for approaching suspected peptic ulcer disease or *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Academic Medicine*, 32(4), 405–511.

Campbell, D. I., Warren, B. F., Thomas, J. E., Figura, N., Telford, J. L., & Sullivan, P. B. (2001). The African enigma: Low prevalence of gastric atrophy, high prevalence of chronic inflammation in West African adults and children. *Helicobacter*, 6(4), 263–267.

Chen, Y. K., Godil, A., & Wat, P. J. (1998). Comparison of two rapid urease tests for detection of *Helicobacter pylori* infection. *Digestive Diseases and Sciences*, 43, 1636–1640.

Czinn, S. J. (2005). *Helicobacter pylori* infection: Detection, investigation, and management. *Journal of Pediatrics*, 146, 21–26.

Demir, M., Neşe, N., Saruc, M., Yuceyar, H., & Ayhan, S. (2001). Features of incisura angularis biopsies in dyspeptic cases. *Turkish Journal of Gastroenterology*, 12, 211–213.

Doğan, Y., Barış, S., & Erkan, T. (2007). *Helicobacter pylori* infection in children: Evaluation of complaints, endoscopic findings, diagnostic methods, and post-treatment eradication rates. *Turkish Archives of Pediatrics*, 42, 98–102.

Drumm, B. (1993). *Helicobacter pylori* in the pediatric patient. *Gastroenterology Clinics of North America*, 22, 169–182.

El-Zimaity, H., & Graham, D. Y. (2003). Evaluation of gastric mucosal biopsy site and number for identification of *Helicobacter pylori* or intestinal metaplasia: Role of the Sydney System. *Human Pathology*, 30, 72–77.

Go, M. F. (2002). Natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 16, 3–15.

Guiraldes, E., Peña, A., Duarte, I., et al. (2002). Nature and extent of gastric lesions in symptomatic Chilean children with *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Acta Paediatrica*, 91, 39–44.

Jaramillo-Rodriguez, Y., Nares-Cisneros, J., Martínez-Ordaz, V. A., et al. (2011). Chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori* in Mexican children: Histopathological patterns. *Pediatric and Developmental Pathology*, 14, 93–98.

Knodell, R. G., Ishak, K. G., Black, W. C., Chen, T. S., Craig, R., Kaplowitz, N., et al. (1981). Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*, 1, 431–435.

Koletzko, S., Jones, N. L., Goodman, K. J., Gold, B., Rowland, M., Cadranet, S., et al. (2011). Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 53, 230–243.

Kumar, A., Yin, J., Zhang, J., et al. (2007). Flagellin pre-treatment enhances bacterial clearance and innate immunity in *Pseudomonas aeruginosa* keratitis. *Infection and Immunity*, 75(9), 4271–4280.

Li, Q., Chen, Y., Zhang, Y., et al. (2023). Confocal laser endomicroscopy for detection of early upper gastrointestinal cancer. *Cancers*, 15(3), 776.

Madani, S., Rabah, R., & Tolia, V. (2000). Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection from antral biopsies in pediatric

patients: Is urease test that reliable? *Digestive Diseases and Sciences*, 45, 1233–1237.

Ozen, H., Dinler, G., Akyön, Y., Koçak, N., Yüce, A., & Gürakan, F. (2001). *Helicobacter pylori* infection and recurrent abdominal pain in Turkish children. *Helicobacter*, 6(3), 234–238.

Ozawa, K., Kato, S., Sekine, H., et al. (2005). Gastric epithelial cell turnover and mucosal protection in Japanese children with *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Gastroenterology*, 40, 236–246.

Özçay, F., Koçak, N., Temizel, İ. N. S., et al. (2004). *Helicobacter pylori* infection in Turkish children: Comparison of diagnostic tests and eradication outcomes. *Helicobacter*, 9, 242–248.

Price, A. B. (1999). Classification of gastritis: Yesterday, today, and tomorrow. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie*, 83, 52–55.

Recavarren-Arce, S., León-Barúa, R., Rodríguez, C., et al. (1995). *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis in Peruvian adolescents is very common and severe. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 20, 335–337.

Ricuarte, O., Gutierrez, O., Cardona, H., Kim, J. G., Graham, D. Y., & El-Zimaity, H. M. (2005). Atrophic gastritis in young children and adolescents. *Journal of Clinical Pathology*, 58, 1189–1193.

Rowland, M., Bourke, B., & Drumm, B. (2004). *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. In W. A. Walker et al. (Eds.), *Pediatric gastrointestinal disease* (4th ed., pp. 491–512). Hamilton, Ontario: B. C. Decker.

Saltik, I. N., Koçak, N., Ozen, H., Yüce, A., Gürakan, F., & Demir, H. (2001). *Helicobacter pylori* infection in Turkish children with

recurrent abdominal pain. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 32(4), 504–504.

Sabbi, T., De Angelis, P., Colistro, F., Dall'Oglio, L., Di Abriola, G. F., & Castro, M. (2005). Efficacy of noninvasive tests in diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 159, 238–241.

Sgouras, D. N., Panayotopoulou, E. G., Papadakos, K., et al. (2009). CagA and VacA polymorphisms in *Helicobacter pylori*-infected Greek children. *Journal of Clinical Microbiology*, 47, 2426–2434.

Shaman, R., Niranga, M. D., & Hithanadura, J. (2009). *Helicobacter pylori* infection in children. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 15(2), 86–94.

Street, M. E., Caruana, P., & Caffarelli, C. (2001). Antibiotic resistance and antibiotic sensitivity based treatment in *Helicobacter pylori* infection. *Archives of Disease in Childhood*, 84(5), 419–422.

Suerbaum, S., & Michetti, P. (2002). *Helicobacter pylori* infection. *New England Journal of Medicine*, 347(15), 1175–1186.

Tutar, E., Ertem, D., Karaa, E., et al. (2009). Endoscopic and histopathologic findings in very young children with *H. pylori* infection. *Digestive Diseases and Sciences*, 54(1), 111–117.

Vassallo, J., Hale, R., & Ahluwalia, N. K. (2001). CLO test vs histology for optimal biopsy number and site. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 13, 387–390.

Xia, H., Li, J., Xu, X., et al. (2017). Cut-off optimization for ¹³C-urea breath test by mathematical, histological, and serological approaches. *Scientific Reports*, 7, 2072.

Yao, S., Rajapakse, M. P., Colston, J. T., et al. (2021). Pre-activation of innate immunity by lipopolysaccharide protects against *M. tuberculosis* infection. *Microbiology Spectrum*, 9(3), e00016–21.

Yoshimura, N., Tajiri, H., Sawada, A., et al. (2001). A ¹³C-urea breath test in children with *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Gastroenterology*, 36, 606–611.

BÖLÜM 2

EFFECTS OF ANTIBIOTIC USE ON THE HUMAN GUT MICROBIOTA

Fatmanur KALKIR¹
Özkan ŞİMŞEK²

Introduction

Antibiotics are among the most critical tools of modern medicine for the treatment of bacterial infections. However, the therapeutic effects of these agents are not confined solely to target pathogens alone; they can also induce substantial alterations in the host microbial ecosystem, particularly within the gastrointestinal tract (Dethlefsen & Relman, 2011).

Although concerns regarding antibiotic use have traditionally focused on the development of bacterial resistance, accumulating evidence indicates that antibiotic exposure can lead to profound and potentially long-lasting changes in the human microbiota. Antibiotic-associated disruptions are commonly characterized by reductions in microbial diversity, shifts in taxonomic composition,

¹ Pharmacist, Department of Physiology, Institute of Health Sciences, Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Türkiye, Orcid: 0000-0001-6466-1041

² Professor, Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Türkiye, Orcid: 0000-0003-3340-9382

alterations in functional capacity, and expansion of the antimicrobial resistance gene pool, known as the resistome (Becattini et al., 2016; Langdon et al., 2016; Cho & Blaser, 2012; Sharon et al., 2016). Such dysbiotic alterations have been linked to an increased risk of metabolic disorders, such as obesity, immune-mediated conditions including asthma, and paradoxically, heightened susceptibility to infectious diseases (Cox & Blaser, 2015).

In this context, the relationship between antibiotics and the human microbiota is increasingly recognized as extending beyond a pathogen-centered perspective, underscoring the need for a holistic evaluation that considers microbiota integrity and its broader implications for host health.

Classification of Antibiotics

The term antibiotic is derived from the Greek words *anti* (“against”) and *bios* (“life”). It refers to biologically active compounds that can be naturally produced by various microorganisms, such as bacteria and fungi, and that are capable of inhibiting the growth of other microorganisms or eliminating them entirely (Hutchings et al., 2019; Hasan et al., 2020; Kim et al., 2021). The most significant historical milestone in the development of antibiotics was the discovery of penicillin by Alexander Fleming in 1928, which revolutionized the treatment of infectious diseases and paved the way for the identification and clinical application of numerous antibiotics with diverse mechanisms of action and chemical structures (Kourkouta, 2018; Wenzel, 2020). As antibiotics increased in number and structural diversity over time, the need for their systematic definition and categorization became evident. Accordingly, the literature has proposed various classification approaches that group antibiotics based on their origin, chemical structure, potency, spectrum of activity, and mechanisms of action.

Origin-Based Classification of Antibiotics

Antibiotics are classified according to their origin into three main groups: natural, semi-synthetic, and synthetic antibiotics. Natural antibiotics are antimicrobial compounds produced by microorganisms found in nature and represent the earliest discovered antibiotic agents; penicillin and vancomycin are typical examples of this group. Semi-synthetic antibiotics are derived from natural antibiotics through chemical modification aimed at improving their pharmacological properties; examples include amoxicillin, cefuroxime, and methicillin. Synthetic antibiotics, in contrast, are entirely produced through chemical synthesis in laboratory settings and include agents such as trimethoprim–sulfamethoxazole, linezolid, and fluoroquinolones (Oloke, 2000; Frank et al., 2012; Korzybski et al., 2013).

Chemical Structure-Based Classification of Antibiotics

In the chemical classification of antibiotics, fundamental chemical scaffolds and the functional groups present in their structures are taken into consideration, and antibiotics are commonly categorized into eight major groups, including β -lactams, macrolides, tetracyclines, quinolones, aminoglycosides, sulfonamides, glycopeptides, and oxazolidinones (van Hoek et al., 2011; Frank & Tacconelli, 2012; Adzitey, 2015).

Functional Classification of Antibiotics

Antibiotics are commonly classified according to their mode of action into two main categories: bactericidal agents, which kill bacteria, and bacteriostatic agents, which inhibit bacterial growth. Bactericidal antibiotics include aminoglycosides, β -lactams, fluoroquinolones, glycopeptides, rifamycins, nitroimidazoles, lipopeptides, and polymyxins. In contrast, bacteriostatic antibiotics comprise tetracyclines, macrolides, oxazolidinones, sulfonamides, lincosamides, trimethoprim, chloramphenicol, nitrofurantoin, and

fusidic acid (Dowling, 2017; Pankey & Sabath, 2004; Leekha et al., 2011).

Spectrum-Based Classification of Antibiotics

The bacterial cell wall is a rigid structure that confers a characteristic shape to bacteria and protects them against osmotic and mechanical stress. Based on the structural properties of the cell wall, bacteria are broadly classified into two main groups: Gram-positive and Gram-negative bacteria (Acar, 1997; Carbon & Isturiz, 2002). These structural differences play a crucial role in determining the spectrum of activity of antibiotics. Narrow-spectrum antibiotics are effective against a limited range of bacterial species, whereas broad-spectrum antibiotics exhibit activity against both Gram-positive and Gram-negative bacteria (Joyner, 2022).

Mechanism of Action-Based Classification of Antibiotics

Antibiotics exhibit a broad range of mechanisms of action by targeting different essential biological processes in bacterial cells. Some antibiotics exert their effects by disrupting bacterial cell wall synthesis, such as β -lactams and glycopeptides, whereas others inhibit protein synthesis, including aminoglycosides, tetracyclines, glycylcyclines, chloramphenicol, macrolides, ketolides, lincosamides, streptogramins, oxazolidinones, spectinomycin, mupirocin, fusidic acid, and pleuromutilins. Additional antibiotic classes target nucleic acid synthesis, including quinolones and rifamycins, or inhibit bacterial folic acid synthesis, such as trimethoprim and sulfonamides. This mechanistic diversity enables different antibiotics to exert selective and variable effects across bacterial species (Madigan & Martinko, 2006; Etebu & Arikekpar, 2016; Wright, 2010).

Human Gut Microbiota

The human gut microbiota refers to the complex and dynamic community of microorganisms that inhabit the gastrointestinal tract and coexist with the host in a highly organized ecosystem (Marchesi & Ravel, 2015; Thursby & Juge, 2017). The term microbiota describes the collection of living microorganisms present within a specific environment, whereas the microbiome encompasses not only these microorganisms but also their collective genetic material and the environmental conditions that shape their interactions and functions (Marchesi & Ravel, 2015). In the human gastrointestinal tract, this microbial community is composed of bacteria, archaea, eukaryotic microorganisms such as fungi and protists, as well as a diverse array of viruses, all of which contribute to the structure and functionality of the intestinal ecosystem (Qin et al., 2010; Thursby & Juge, 2017).

Beyond its taxonomic diversity and abundance, the human gut microbiota is defined by its functional capacity and its symbiotic relationship with the host (Cho & Blaser, 2012). This mutualistic interaction plays a critical role in early-life development, immune system maturation, nutrient metabolism, and the maintenance of intestinal barrier integrity, while also influencing susceptibility to a wide range of disease states (Belkaid & Hand, 2014; Sharon et al., 2016; Valdes et al., 2018).

Effects of Antibiotics on the Human Gut Microbiota

Antibiotics are indispensable therapeutic agents used to protect the host against pathogenic microorganisms; however, their activity is not limited to target pathogens alone. Due to their broad antimicrobial spectrum, antibiotics also affect commensal microorganisms that constitute the normal gut microbiota, thereby disrupting the ecological balance of the intestinal microbial community (Blaser, 2016). Accumulating evidence indicates that antibiotic-induced perturbations of the gut microbiota are associated

not only with taxonomic shifts but also with profound functional and physiological consequences for the host.

Antibiotic-related alterations in the intestinal environment are largely explained by three principal mechanisms: depletion of the normal gut microbiota, direct effects of antibiotics on host tissues, and the influence of antibiotic-resistant microorganisms that persist after treatment. Experimental studies have demonstrated that microbiota depletion is predominantly associated with downregulation of mucosal immune components, whereas the direct effects of antibiotics and the activity of resistant microbes are linked to reduced mitochondrial gene expression, decreased numbers of active mitochondria, and increased epithelial cell death (Morgun et al., 2015; Huang et al., 2022). These findings underscore the role of antibiotics as modulators of host–microbiota interactions beyond their antimicrobial action.

The magnitude and nature of these effects vary according to antibiotic class. β -lactam antibiotics (including amoxicillin, ampicillin, cefotaxime, and meropenem) are consistently associated with a marked reduction in overall microbial diversity, particularly affecting Enterobacteriaceae and several anaerobic taxa such as Bacteroides, Clostridia, Streptococci, and Fusobacteria (Panda et al., 2014; Hernández et al., 2013; Lambert-Zechovsky et al., 1985; Bergan et al., 1991). These compositional changes are accompanied by functional alterations characterized by increased expression of genes involved in vitamin transport, phosphate metabolism, tRNA synthesis, stress responses, and antibiotic resistance, alongside reduced expression of immune- and mitochondria-related genes (Maurice et al., 2013; Morgun et al., 2015).

Fluoroquinolones such as ciprofloxacin similarly induce significant reductions in microbial diversity, particularly within Enterobacteriaceae, Firmicutes, and Proteobacteria, and are associated with decreased production of short-chain fatty acids

(SCFAs), which are critical for intestinal epithelial energy metabolism and barrier integrity (Panda et al., 2014; Knecht et al., 2014). These changes are further accompanied by upregulation of stress response– and antibiotic resistance–related gene pathways (Maurice et al., 2013).

Macrolides and nitroimidazoles (e.g., erythromycin, clarithromycin, and metronidazole) predominantly affect Actinobacteria and Streptococci, while promoting relative increases in staphylococci and inducing pronounced shifts in anaerobic populations (Brismar et al., 1991; Jakobsson et al., 2010). At the functional level, these alterations are associated with enhanced expression of genes involved in vitamin transport and cellular stress adaptation (Maurice et al., 2013).

Clindamycin, a lincosamide antibiotic, exerts a strong suppressive effect on *Bacteroides* and other anaerobic bacteria, leading to reduced SCFA production. In parallel, host-level responses include increased expression of immunoglobulins, transthyretin, and elastase family proteins, along with decreased expression of T-cell activation markers and mitochondrial-associated proteins, reflecting combined immunological and metabolic perturbations (Jernberg et al., 2007; Lichtman et al., 2016).

Aminoglycosides such as streptomycin also reduce overall microbial diversity but may selectively favor certain taxa, including Ruminococcaceae and Bacteroidaceae, while inducing notable changes in host protein expression and metabolic markers (Lichtman et al., 2016; Greenwood et al., 2014). In contrast, the tetracycline derivative tigecycline causes pronounced ecological shifts characterized by depletion of beneficial genera such as *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, alongside reductions in *Escherichia coli* and enterococci, with concurrent expansion of other enterobacteria and

yeasts and a general pattern of decreased Bacteroidetes and increased Proteobacteria (Nord et al., 2006; Bassis et al., 2014).

Finally, the glycopeptide antibiotic vancomycin induces a substantial loss of microbial diversity and mirrors β -lactam-associated functional changes, including increased expression of stress and antibiotic resistance genes and suppression of immune- and mitochondrial-related gene expression, highlighting its broad impact on both microbial ecology and host physiology (Morgun et al., 2015).

Conclusion

Antibiotics are essential components of modern medical practice; however, growing evidence indicates that their effects extend beyond pathogen eradication to include significant and sometimes persistent disruptions of the human gut microbiota. Antibiotic-induced alterations in microbial diversity, composition, and functional capacity have important consequences for host metabolism, immune regulation, and disease susceptibility.

Notably, the extent of microbiota disruption and recovery following antibiotic exposure varies considerably among individuals and is shaped by factors such as baseline microbial composition, diet, and prior antibiotic use. This interindividual variability challenges uniform treatment approaches and underscores the importance of considering microbiota-related outcomes in antibiotic therapy.

Taken together, these findings emphasize that antibiotics should be regarded not only as antimicrobial agents but also as key modulators of host–microbiota interactions. Rational antibiotic use—through appropriate selection, dosing, and treatment duration—is therefore crucial not only for combating antimicrobial resistance but also for preserving microbiota integrity and supporting long-term health. Integrative strategies that combine judicious

antibiotic use with microbiota-conscious interventions may represent an important step toward more sustainable and personalized antimicrobial practices.

References

Acar, J. F. (1997). Consequences of bacterial resistance to antibiotics in medical practice. *Clinical Infectious Diseases*, 24(Supplement_1), 17-18.

Adzitey, F. (2015). Antibiotic classes and antibiotic susceptibility of bacterial isolates from selected poultry; a mini review. *World's Veterinary Journal*, 5(3), 36-41.

Bassis, C. M., Theriot, C. M., & Young, V. B. (2014). Alteration of the murine gastrointestinal microbiota by tigecycline leads to increased susceptibility to *Clostridium difficile* infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(5), 2767-2774.

Becattini, S., Taur, Y., & Pamer, E. G. (2016). Antibiotic-induced changes in the intestinal microbiota and disease. *Trends in Molecular Medicine*, 22(6), 458-478.

Belkaid, Y., & Hand, T. W. (2014). Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 157(1), 121-141.

Bergan, T., Nord, C. E., & Thorsteinsson, S. B. (1991). Effect of meropenem on the intestinal microflora. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 10(6), 524-527.

Blaser, M. J. (2016). Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*, 352(6285), 544-545.

Brismar, B. O., Edlund, C., & Nord, C. E. (1991). Comparative effects of clarithromycin and erythromycin on the normal intestinal microflora. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 23(5), 635-642.

Carbon, C., & Isturiz, R. (2002). Narrow versus broad spectrum antibacterials: Factors in the selection of pneumococcal resistance to β -lactams. *Drugs*, 62(9), 1289-1294.

Cho, I., & Blaser, M. J. (2012). The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature Reviews Genetics*, 13(4), 260-270.

Cox, L. M., & Blaser, M. J. (2015). Antibiotics in early life and obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 11(3), 182-190.

Dethlefsen, L., & Relman, D. A. (2011). Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(supplement_1), 4554-4561.

Dowling, A., O'Dwyer, J., & Adley, C. (2017). Antibiotics: mode of action and mechanisms of resistance. *Antimicrobial Research: Novel bioknowledge and educational programs*, 1, 536-545.

Etebu, E., & Arikekpar, I. (2016). Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *International Journal of Applied Microbiology and Biotechnology Research*, 4(2016), 90-101.

Frank, U., & Tacconelli, E. (2012). Classification of the Antibiotics. In *The Daschner Guide to In-Hospital Antibiotic Therapy* (1-4). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Greenwood, C., Morrow, A. L., Lagomarcino, A. J., Altaye, M., Taft, D. H., Yu, Z., et al. (2014). Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of *Enterobacter*. *The Journal of Pediatrics*, 165(1), 23-29.

Hasan, T. H., & Al-Harmoosh, R. A. (2020). Mechanisms of antibiotics resistance in bacteria. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11(6), 817-823.

Hernández, E., Bargiela, R., Diez, M. S., Friedrichs, A., Pérez-Cobas, A. E., Gosalbes, M. J., et al. (2013). Functional consequences of microbial shifts in the human gastrointestinal tract linked to antibiotic treatment and obesity. *Gut Microbes*, 4(4), 306-315.

Huang, C., Feng, S., Huo, F., & Liu, H. (2022). Effects of four antibiotics on the diversity of the intestinal microbiota. *Microbiology Spectrum*, 10(2), e01904-21.

Hutchings, M. I., Truman, A. W., & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. *Current Opinion in Microbiology*, 51, 72-80.

Jakobsson, H. E., Jernberg, C., Andersson, A. F., Sjölund-Karlsson, M., Jansson, J. K., & Engstrand, L. (2010). Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PloS One*, 5(3), e9836.

Jernberg, C., Löfmark, S., Edlund, C., & Jansson, J. K. (2007). Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *The ISME Journal*, 1(1), 56-66.

Joyner, K. R., Walkerly, A., Seidel, K., Walsh, N., Damshekan, N., Perry, T., & Soric, M. M. (2022). Comparison of narrow-versus broad-spectrum antibiotics in elderly patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Pharmacy Practice*, 35(1), 26-31.

Kim, D. R., & Kwak, Y. S. (2021). A genome-wide analysis of antibiotic producing genes in *Streptomyces globisporus* SP6C4. *The Plant Pathology Journal*, 37(4), 389.

Knecht, H., Neulinger, S. C., Heinsen, F. A., Knecht, C., Schilhabel, A., Schmitz, R. A., et al. (2014). Effects of β -lactam antibiotics and fluoroquinolones on human gut microbiota in relation to *Clostridium difficile* associated diarrhea. *PloS One*, 9(2), e89417.

Korzybski, T., Kowszyk-Gindifer, Z., & Kurylowicz, W. (2013). Antibiotics: origin, nature and properties. Elsevier.

Kourkouta, L., Koukourikos, K., Iliadis, C., Plati, P., & Dimitriadou, A. (2018). History of antibiotics. *Sumerianz Journal of Medical and Healthcare*, 1(2), 51-4.

Lambert-Zechovsky, N., Bingen, E., Aujard, Y., & Mathieu, H. (1985). Impact of cefotaxime on the fecal flora in children. *Infection*, 13(Suppl 1), 140-144.

Langdon, A., Crook, N., & Dantas, G. (2016). The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Medicine*, 8(1), 39.

Leekha, S., Terrell, C. L., & Edson, R. S. (2011, February). General principles of antimicrobial therapy. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 86, No. 2, 156-167). Elsevier.

Lichtman, J. S., Ferreyra, J. A., Ng, K. M., Smits, S. A., Sonnenburg, J. L., & Elias, J. E. (2016). Host-microbiota interactions in the pathogenesis of antibiotic-associated diseases. *Cell Reports*, 14(5), 1049-1061.

Madigan, M. T., & Martinko, J. M. (2006). *Brock Biology of Microorganisms*. 11th Edition. Prentice Hall.

Marchesi, J. R., & Ravel, J. (2015). The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome*, 3(1), 31.

Maurice, C. F., Haiser, H. J., & Turnbaugh, P. J. (2013). Xenobiotics shape the physiology and gene expression of the active human gut microbiome. *Cell*, 152(1), 39-50.

Morgun, A., Dzutsev, A., Dong, X., Greer, R. L., Sexton, D. J., Ravel, J., Schuster, M., Hsiao, W., Matzinger, P., & Shulzhenko, N. (2015). Uncovering effects of antibiotics on the host and microbiota using transkingdom gene networks. *Gut*, 64(11), 1732–1743.

Nord, C. E., Sillerström, E., & Wahlund, E. (2006). Effect of tigecycline on normal oropharyngeal and intestinal microflora. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(10), 3375-3380.

Oloke, J. K. (2000). Activity pattern of natural and synthetic antibacterial agents among hospital isolates. *Microbios*, 102(403), 175-181.

Panda, S., El Khader, I., Casellas, F., Lopez Vivancos, J., Garcia Cors, M., Santiago, A., et al. (2014). Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PloS One*, 9(4), e95476.

Pankey, G. A., & Sabath, L. D. (2004). Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of Gram-positive bacterial infections. *Clinical Infectious Diseases*, 38(6), 864-870.

Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., et. al. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464(7285), 59-65.

Sharon, G., Sampson, T. R., Geschwind, D. H., & Mazmanian, S. K. (2016). The central nervous system and the gut microbiome. *Cell*, 167(4), 915-932.

Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical journal*, 474(11), 1823-1836.

Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E., & Spector, T. D. (2018). Role of the gut microbiota in nutrition and health. *British Medical Journal*, 361.

Van Hoek, A. H., Mevius, D., Guerra, B., Mullany, P., Roberts, A. P., & Aarts, H. J. (2011). Acquired antibiotic resistance genes: an overview. *Frontiers in Microbiology*, 2, 203.

Wenzel, M. (2020). Do we really understand how antibiotics work? *Future Microbiology*, 15(14), 1307-1311.

Wright, G. D. (2010). The antibiotic resistome. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 5(8), 779-788.

BÖLÜM 3

Yürütücü İşlevler, Empati ve Bilişsel Duygu Düzenlemenin İçselleştirme Üzerindeki Etkisi

ONAT YETİM¹

Ergenlikte Yürütücü İşlevler, Empati ve Psikopatoloji: Kuramsal ve Gelişimsel Bir Çerçeve

Ergenlik, sosyal etkileşimin belirgin biçimde önem kazandığı; sinirsel ve davranışsal düzeylerde kapsamlı yeniden yapılanmaların gerçekleştiği; öz-düzenleme kapasitesinin ise yeniden düzenlendiği kritik bir gelişim evresidir. Bu dönemde yürütücü işlevler, empati ve duygu düzenleme gibi üst düzey bilişsel-duygusal süreçler eşgüdümlü olarak olgunlaşır ve psikolojik uyumun hem risk hem de koruyucu belirleyicileri hâline gelir. Ergenlik dönemine odaklanan bu bölüm; yürütücü işlevler, empati ve psikopatolojik belirtileri ortak bir kuramsal, gelişimsel ve klinik ekseninde bütünleştirerek izleyen bölümlere sağlam bir kavramsal temel sunar.

¹ Dr. Toros Üniversitesi, Psikoloji Bölümü, Orcid: 0000-0002-5610-4074

Ergenlikte Nörogelişimsel Yeniden Yapılanma ve Psikososyal Bağlam

Ergenlikte prefrontal korteks ve ilgili ağlarda hızlanan miyelinizasyon ve sinaptik budanma, dikkat kontrolü, çalışma belleği ve bilişsel esneklik gibi üst düzey bilişsel süreçlerin belirgin biçimde olgunlaşmasını desteklemektedir. Yürütücü İşlevler (Yİ)'deki bu olgunlaşma, bireyin hedefe yönelik davranışlarını planlama, içsel uyarımları düzenleme ve çevresel taleplere esnek biçimde uyum sağlama kapasitesini arttırmaktadır (Diamond, 2013; Zelazo ve Carlson, 2020). Bu süreç, yalnızca bilişsel performansla sınırlı kalmamakta aynı zamanda akran ilişkileri, okul işlevselliği ve duygu düzenleme gibi sosyal ve duygusal alanlarda da gözle görülür etkilere neden olmaktadır (Best ve Miller, 2010). Öte yandan ergenlik, aile işlevsizlikleri, ekonomik güçlükler ve günlük akut stresörlerin yoğunlaştığı bir sosyal bağlamda yaşanmaktadır. Bu bağlamda gelişen öz-düzenleme sistemleri hem zengin uyaranlara hem de risk etmenlerine aynı anda maruz kalmayı içermektedir. Dolayısıyla Yİ'nin gelişim seyri, empatik süreçler ve psikopatolojik belirtilerle birlikte, çok düzeyli bir açıklama gerektirmektedir.

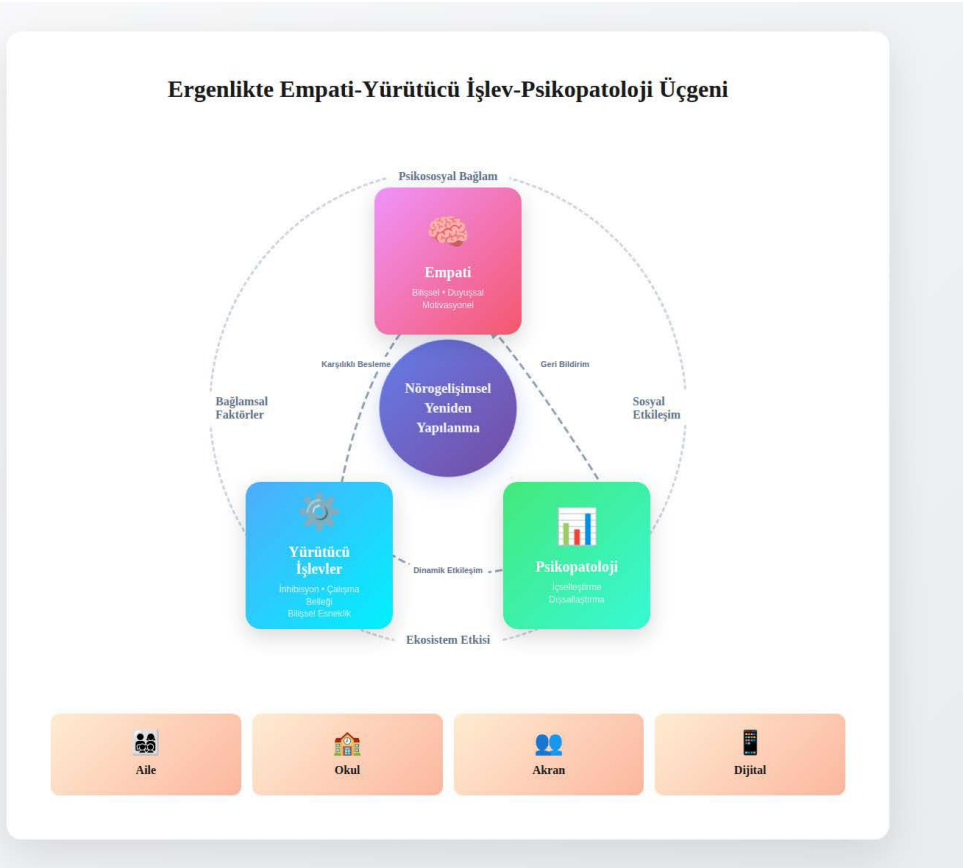
Nörogelişimsel mimari: budanma, miyelinizasyon ve ağ dinamikleri

Ergenlik, sinaptik budanma ve miyelinizasyon süreçlerinin hızlandığı ve bu sayede sinir ağlarında iletimin hem hızı hem de doğruluğunun arttığı bir yeniden yapılanma evresidir. Budanma, işlevsel açıdan zayıf ya da verimsiz bağlantıların elenmesiyle ağın sinyal-gürültü oranını iyileştirmektedir. Miyelinizasyon, aksiyon potansiyellerinin iletim hızını artırarak uzak bölgelere daha tutarlı bilgi transferi sağlar. Bu iki süreç özellikle dorsolateral ve ventromedial prefrontal korteks ile inferior parietal bölgeleri içeren kontrol ağlarında daha belirgin şekilde görülmektedir. Sonuçta dikkat odağı sürdürme, kural güncelleme, geri bildirimden öğrenme

ve hedefe yönelik planlamada gözle görülür iyileşmeler ortaya çıkar. Aynı dönemde medial prefrontal korteks (mPFC), temporoparyetal kavşak (TPJ) ve posterior süperior temporal sulkus (pSTS) gibi sosyal biliş düğümleri, başkalarının niyet ve duygularını çıkarsamaya hizmet eden hesaplamaları daha verimli yürütmeye başlar. Bu süreç perspektif alma ve zihinselleştirmenin giderek incelmesini mümkün kılar.

Önemlilik ağı olarak adlandırılan salience ağı, yani ön insula ve dorsal anterior singulat ile amigdala arasındaki etkileşim, çevreden gelen sosyal ve duygusal ipuçlarının önemlilik açısından etiketlenmesini yönetmektedir. Ergenliğin erken safhalarında bu ağların reaktivitesi artar ve sosyal uyaranlara hızlı ve güçlü yanıt verilmesine zemin hazırlar. Ancak bu yanıtların hedefe uygun biçimde düzenlenebilmesi, üstten denetim sağlayan prefrontal ağların olgunlaşma hızına bağlıdır. Gelişimsel asenkroni, yani ödül ve duygulanım sistemlerinin prefrontale kıyasla daha erken ve güçlü devreye girmesi, sosyal risk alma, akran onayına duyarlılık ve duygusal yoğunluk gibi tipik ergenlik özelliklerini kısmen açıklar. Bu dönemde dopaminerjik tonusun ventral striatum aracılığıyla artan salınımları ödül beklentisini ve pekiştirme öğrenmesini güçlendirir. Eşzamanlı olarak hipotalamo hipofizer adrenal eksen (HPA) yeniden kalibre olur, akut stres tepkisi hızlanır ve kümülatif stres, yani allostatik yük birikiminde bireysel farklar belirginleşir. Bu nörofizyolojik arka plan yürütücü işlevlerin ve empatik süreçlerin birlikte fakat farklı hızlarda şekillenmesinin temel nedenlerinden biri olarak görülmektedir.

Şekil 1. Empati-Yürütücü İşlev-Psikopatoloji Üçgeni



Yürütücü İşlevler ile Empatinin Birlikte Gelişimi

Ergenlik boyunca inhibisyon, çalışma belleği ve bilişsel esneklik çizgisel olmayan bir olgunlaşma seyrine göstermektedir. Görev talepleri ve bağlam, bu bileşenlerin performansını güçlü biçimde etkiler. Örneğin, duygusal olarak yüklü sosyal ipuçları, nötr görev koşullarına kıyasla daha yüksek düzenleme yükü yaratmaktadır. Bilişsel empati, çoklu sosyal ipuçlarının çalışma belleğinde tutulmasını, çelişkili çıkarımların esneklikle uzlaştırılmasını ve önyargılı tepkilerin inhibisyonla bastırılmasını

gerektirir. Duyuşsal empati ise paylaşım yoğunluğunun düzenlenmesine dayanır; başkasının duygusuna aşırı kapılmanın önlenmesi için inhibisyon ve bilişsel yeniden çerçeveleme süreçlerinin etkin çalışması gerekir. Dolayısıyla yürütücü işlevlerdeki kademeli iyileşme, empatik yanıtların doğru dozda ve bağlama uygun biçimde sürdürülmesine olanak tanır.

Bu karşılıklı besleme ilişkisi tek yönlü değildir. Empatik etkileşimlerin sık ve nitelikli biçimde yaşanması, üstbilişsel izleme ve bilişsel esnekliği uyaran sosyal geri bildirim döngülerini zenginleştirir. Akranlarla kurulan perspektif alma gerektiren durumlar, kural değişimi ve çelişkili ipuçlarını uzlaştırma alıştırmaları işlevi görür. Ters durumda, düzenleme kapasitesinin yetersizliği empatik sıkıntıyı artırarak içselleştirme belirtilerini besleyebilir; bu da yürütücü işlev görevlerinde dalgalanma ve performans maliyeti olarak geri döner. Kısacası, ergenlikte empati artışı başlı başına koruyucu değildir; düzenleyici üstten denetim süreçleri devrede değilse, yoğun duygusal paylaşım kırılğanlığı yükseltebilir. Yürütücü işlevlerin güçlenmesi, empatik eğilimi prososyal eyleme çeviren belirleyici bir köprü olarak çalışır.

Psikososyal ekoloji: aile, okul, akran ve dijital bağlam

Nörogelişimsel dönüşüm, ergenin yerleşik olduğu ekosistemle çakışır ve gerçek yaşam talepleri içinde sınanır. Aile bağlamında iletişim kalitesi, ebeveyn izleme ve ev içi duygusal iklim, günlük stresörlerin sıklığı ve şiddetini belirleyerek hem yürütücü işlevleri hem de empatik eğilimleri dolaylı biçimde biçimlendirir (Compas ve ark., 2017). Aile içi sıcaklık ve tutarlılık, çocukta esnek dikkat odağının ve uyumlu duygu düzenleme stratejilerinin edinimini kolaylaştırırken, ekonomik gerilim, ebeveyn psikopatolojisi ya da kronik çatışma, fizyolojik stres reaktivitesini yükselterek üstten denetim süreçlerine ek yük bindirir (Compas ve ark., 2017, Zelazo ve Carlson, 2020). Bu koşullarda ruminasyon ve

felaketleştirme gibi işlevsiz bilişsel örüntüler güçlenebilir, perspektif alma ve yeniden değerlendirme ise daha az erişilebilir hale gelebilir (Garnefski ve Kraaij, 2007).

Okul, ergenin bilişsel ve sosyal yönelimlerinin yeniden kalibre edildiği ikinci bir mikro bağlamdır. Sık değerlendirilmeye dayalı döngüler, artan görev karmaşıklığı ve performans baskısı, dikkat düzenlemesi, kural değiştirme ve geri bildirimden öğrenme gibi çekirdek yürütücü işlevleri yoğun biçimde talep eder (Diamond, 2013). z yeterlik algısı ve başarisızlıkla baş etme tarzı, bu talepler karşısında bireysel uyumun başlıca belirleyicileridir (Zelazo ve Carlson, 2020). Öğretmen desteği ve tahmin edilebilir sınıf iklimi, bilişsel esnekliğin kullanımını kolaylaştırarak empatik yanıtların bağlama uygun biçimde düzenlenmesini destekler. Buna karşılık cezalandırıcı ve belirsiz iklimler, hem duygusal uyarılmayı hem de davranışsal taşmayı artırabilir (Diamond, 2013, Zelazo ve Carlson, 2020).

Akran ilişkileri, ergenlikte sosyal beynin en güçlü tetikleyicilerindendir. Akran onayı ve sosyal statüye ilişkin geri bildirim döngüleri, artmış ödül duyarlılığı üzerinden motivasyonu yükseltebilir ancak reddedilme duyarlılığı yüksek gençlerde aynı döngüler sosyal değerlendirme tehdidini büyüterek anksiyetik uyarılmayı artırebilmektedir (Decety ve Jackson, 2004, Diamond, 2013). Bu ikili etki, empatik yanıtın niteliğini de belirler. Empatiye eşlik eden yeniden değerlendirme süreçleri erişilebilir olduğunda prososyal davranış ve akranla onarıcı etkileşim olasılığı artar. stten denetim kırılansa, duygusal bulaşma ve geri çekilme biçimindeki içselleştirme ya da dürtüsel karşılıklar biçimindeki dışsallaştırma daha olasıdır (Compas ve ark., 2017, Mairon, Abramson, Knafo-Noam, Perry ve Nahum, 2023).

Dijital bağlam, sürekli görünürlük, anlık geri bildirim ve karşılaştırma fırsatları üzerinden ödül beklentisini beslerken, ekran süresi ve gece geç kullanım sirkadiyen ritimde gecikmeyi artırarak

uykuyu kısaltabilir; bu da bilişsel verimi düşürüp duygu düzenlemeyi zorlaştırabilir (Compas ve ark., 2017, Diamond, 2013). Bu koşullarda ruminasyon ve kendilikle ilgili olumsuz karşılaştırmalar kolaylıkla tetiklenir; özellikle duyuşsal empati yüksek ve inhibisyon kırılırsa empatik sıkıntı yükselerek içselleştirme belirtilerini besleyebilir (Garnefski ve Kraaij, 2007, Zelazo & Carlson, 2020). Makro düzey stresörler olan göç, ekonomik dalgalanmalar ve afetler, kümülatif stresi artırarak empati ile psikopatoloji arasındaki ilişkinin zaman içinde pekişmesine zemin hazırlar. Bu nedenle, klinik tanı almamış toplum örneklemelerinde bile empati boyutları ile semptom örüntüleri bağlama duyarlı ve asimetrik ilişkiler gösterebilir (Compas ve ark., 2017, Yetim ve ark., 2024).

Bu çok katmanlı ekoloji, düzenleme kapasitesinin yalnızca bireysel bir özellik değil, bağlam tarafından şekillenen dinamik bir süreç olduğunu gösterir. Üstten denetimin erişilebilirliği ve duygu düzenleme stratejilerinin repertuarı, aile, okul, akran ve dijital ekseninde ortaya çıkan taleplere verilen yanıtla birlikte evrilir. Sonuçta ne kadar empati sorusundan çok hangi tür empati ve hangi tür düzenleme soruları, ergenlikte uyumu ve psikolojik iyilik halini ayırt eden temel parametreler haline gelmektedir (Decety ve Jackson, 2004, Garnefski ve Kraaij, 2007, Zelazo ve Carlson, 2020).

Bireysel farklar: ergenliğin tekil bir deneyim olmadığı

Ergenlik, başlangıç yaşı ve ilerleyiş hızı açısından belirgin bireysel farklılıklar içerir; pubertal zamanlama ve tempo, duygusal reaktivite ile bilişsel denetim arasındaki asenkroninin düzeyini belirleyerek sosyal karar verme ve risk alma davranışlarını etkilemektedir (Zelazo ve Carlson, 2020; Diamond, 2013). Cinsiyetle ilişkili ortalama desenler kültürel normlar, toplumsal cinsiyet beklentileri ve sosyal pekiştirme örüntüleriyle etkileşim içindedir. Bu nedenle bağlamdan bağımsız yorumlanamaz (Decety

ve Jackson, 2004; Zelazo ve Carlson, 2020). Sosyoekonomik durum, çevresel stresin taban düzeyini ve kaynaklara erişimi belirleyerek düzenleme kapasitesi üzerinde dolaylı etkiler üretir; yükseleyen stres, yürütücü işlev bileşenlerinin anlık erişilebilirliğini azaltabilir (Compas ve ark., 2017; Diamond, 2013).

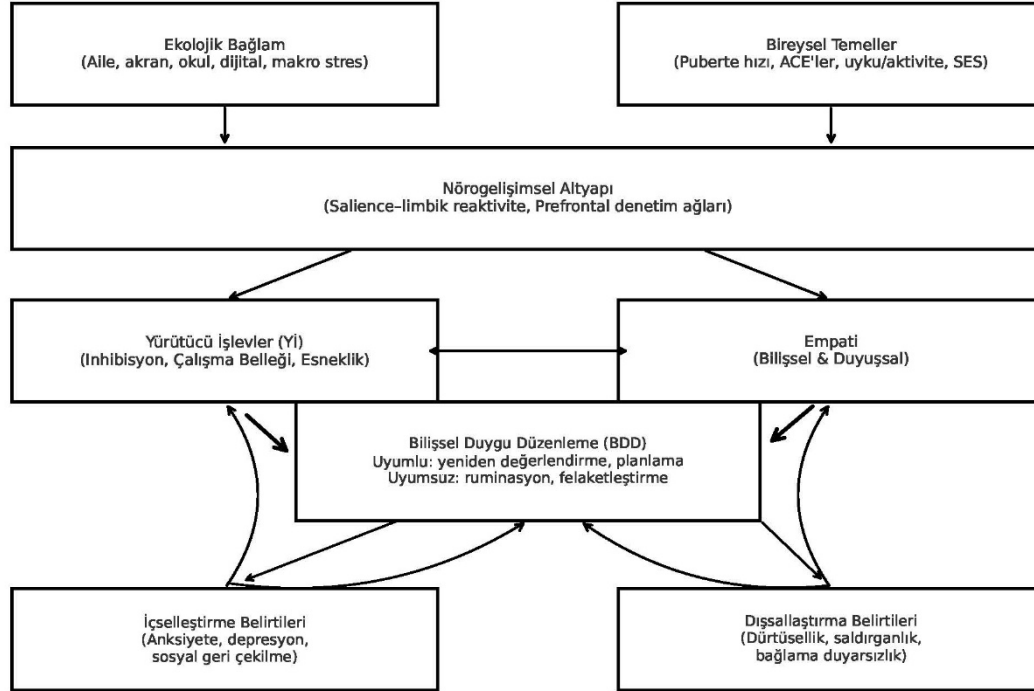
Yaşam tarzı faktörleri de yürütücü işlev ve empatik dengeyi doğrudan etkiler. Düzenli uyku ve yeterli fiziksel aktivite, prefrontal verimliliği ve duygu düzenleme becerilerini desteklerken; yetersiz uyku ve hareketsizlik dikkat düzenleme ve inhibisyonunda dalgalanmayı artırabilir (Diamond, 2013; Zelazo ve Carlson, 2020). Öğrenilmiş baş etme repertuarı belirleyicidir: bilişsel yeniden değerlendirme ve problem odaklı çözümler, empatik sıkıntının patolojik duygulanıma dönüşmesini engeller; ruminasyon ve felaketleştirme ise kırılganlığı artırır (Garnefski ve Kraaij, 2007; Compas ve ark., 2017). Erken yaşam deneyimleri strese duyarlılığı kalıcı olarak yükseltebilir; bu durum ergenlikte sosyal biliş ve düzenleme süreçlerinde daha fazla kaynak gereksinimine yol açar (Compas ve ark., 2017; Zelazo ve Carlson, 2020).

Risk ve koruyucu süreçlerin ortak dili: düzenleme kapasitesi

Ergenlikte uyumun kesişim noktası düzenleme kapasitesidir. Bilişsel düzeyde hedef belirleme, görev değiştirme ve geri bildirim kullanma; duygusal düzeyde yeniden değerlendirme, dikkat odağını duygusal uyaranlardan esnekçe uzaklaştırma ya da yeniden yönlendirme; davranışsal düzeyde dürtü kontrolü ve ödül erteleme becerileri, sosyal karşılaşmalarda empatik yanıtın hem yoğunluğunu hem de isabetini belirler (Diamond, 2013; Zelazo ve Carlson, 2020). Yüksek düzenleme kapasitesi, empatik eğilimi pro-sosyal davranışa dönüştürür; duygusal paylaşımın tetiklediği yardım etme niyeti, bilişsel empatiyle rafine edilerek bağlama uygun ve sürdürülebilir eylemlere kanalize edilir (Decety ve Jackson, 2004; Mairon ve ark., 2023).

Düşük düzenleme kapasitesi ise empatik duyarlılığı kırılganlık hâline getirebilir: aşırı duygusal bulaşma, sosyal kaçınma ve stres karşısında tükenmişliğe benzer örüntüler bu zeminde daha kolay ortaya çıkar (Compas ve ark., 2017). Dışsallaştırma desenlerinde, inhibisyon ve esneklik yetersizliği güçlü duygusal uyarılmanın davranışsal taşmasını engellemekte zorlanır ve bu bağlama duyarsız ve dürtüsel tepkileri artırır (Diamond, 2013; Barkley, 1997). Bu nedenle müdahaleler düzenleme kapasitesini artırdığında, empati ile psikopatoloji arasındaki bağlantıların olumsuz etkilerini hafifletebilir ve gelişimsel fırsat pencerelerini genişletebilir (Compas ve ark., 2017; Zelazo ve Carlson, 2020).

Şekil 1. Akış Diagramı. Model, ergenin ekolojik bağlamından gelen stres yükünü giriş olarak alır; bu giriş, biyolojik olgunlaşma ve erken deneyimlerle birlikte nörogelişimsel altyapıda işlenir. Ardından Yİ'den bilişsel/duyuşsal empatiye uzanan iki yol belirir; çalışma belleği ve esneklik perspektif almayı kalibre ederken, inhibisyon duygusal bulaşmayı sınırlar. Bilişsel duygu düzenleme bu yolların merkezi köprüsüdür: yeniden değerlendirme/planlama koruyucu, ruminasyon/felaketleştirme risk artırıcıdır (Compas ve ark., 2017; Garnefski & Kraaij, 2007)



Empatinin Çok Boyutlu Yapısı ve Gelişimsel Seyri

Empati, başkalarının duygularını anlama (bilişsel empati) ve paylaşma (duyuşsal/affektif empati) kapasitesini kapsayan çok boyutlu bir şemsiye kavramdır (Decety ve Jackson, 2004; Spreng ve ar., 2009). Duyuşsal empatinin çekirdek bileşenleri çocuklukta erken ortaya çıkar; bilişsel empati ise ön-temporal ve paryetal bölgelerle ilişkili sosyal biliş ağlarının olgunlaşmasına paralel olarak orta çocukluk ve ergenlikte belirgin bir ivme kazanır. Ergenliğin erken ve orta evrelerinde bilişsel empati becerilerindeki artış, Yİ bileşenlerinin olgunlaşmasıyla birlikte seyrederek; bu eşgüdüm, başkasının bakış açısını sürdürme (çalışma belleği), kendi tepkilerini bastırma (inhibisyon) ve çatışan sosyal ipuçlarına esnek yanıt verme (bilişsel esneklik) gibi alt süreçlerin eş zamanlı devreye girmesiyle açıklanır (Diamond, 2013; Best ve Miller, 2010).

Empatik süreçlerin evrimsel ve gelişimsel açıdan iki tamamlayıcı mekanizma üzerinden işlediği düşünülür: aşağıdan-yukarı (bottom-up), yani duyuşsal-duygusal paylaşımın hızlı ve otomatik bileşenleri; ve yukarıdan-aşağı (top-down), yani beklentiler, hedefler ve kurallar aracılığıyla düzenlenen bilişsel denetim bileşenleri (Decety ve Jackson, 2004). Bu ikili mimaride Yİ, empatik yaklaşımı “ayarlar”: inhibisyon, duygusal bulaşmayı sınırlamaya; çalışma belleği, karmaşık sosyal bilgiyi çevrim içi tutmaya; bilişsel esneklik ise bağlama duyarlı yeniden değerlendirme (reappraisal) stratejilerini devreye sokmaya hizmet eder (Diamond, 2013; Compas ve ark., 2017).

Yürütücü İşlevlerin Boyutsal Yapısı: Ergenlikte Nasıl Örgütlenir?

Yİ'lerin boyutsal yapısı, gelişimsel süreç boyunca önemli değişiklikler gösterir. Çocukluk döneminde Yİ'ler daha çok tek boyutlu veya yüksek düzeyde ilişkili faktörler olarak görünebilirken,

ergenliğe yaklaştıkça faktör yapısının ayrıştığına dair bulgular giderek artmaktadır (Laureys ve ark., 2022; Lee ve ark., 2013).

- **Çocukluk ve Erken Ergenlikte Yapı:** Bazı araştırmalar 8–13 yaş aralığında yüksek düzeyde ilişkili üç faktörü (inhibisyon, çalışma belleği, esneklik) desteklerken, diğer çalışmalar erken ve orta çocuklukta (5–13 yaş) iki faktörlü bir yapının (inhibisyon-çalışma belleği gibi) daha baskın olduğunu öne sürmüştür (Laureys ve ark., 2022; Lee ve ark., 2013). Bu durum, küçük çocuklarda Yİ bileşenlerinin ortak bilişsel süreçlere daha fazla dayanmasından kaynaklanabilir (Laureys ve ark., 2022).
- **Geç Ergenlikte Ayrışma:** Yapılan bir çalışma, iki faktörlü bir yapının erken ve geç çocukluk verilerine en uygun olduğunu, ancak ergenlik döneminde bilişsel esneklik bileşeninin ayrılarak üç faktörlü yapının (inhibisyon, güncelleme/çalışma belleği ve set değiştirme) belirginleştiğini göstermiştir (Lee ve ark., 2013). Bu ayrışma, ergenlik boyunca devam eden bilişsel ve nöral olgunlaşma ile yakından ilişkilidir, zira prefrontal korteks ve onun desteklediği Yİ becerileri yetişkinliğin başlarına kadar olgunlaşmaya devam eder (Casey ve ark., 2000; Steinberg ve ark., 2008). Laureys ve arkadaşlarının (2022) 12–18 yaş arası ergenlerle yaptığı bir çalışma ise, bu yaş grubunda dört faktörlü bir yapının (çalışma belleği, bilişsel esneklik, inhibisyon ve planlama) veri setine en iyi uyumu sağladığını göstermiştir.

Heterojenliğin Kaynakları ve Kavramsal Çerçevesel

Bu çeşitlilik ve faktör yapısındaki farklılıklar, birkaç temel nedene bağlanmaktadır:

- **Ölçüm Heterojenliği:** Yİ'nin farklı görevlerle ölçülmesi, görevlerin temel Yİ bileşenlerinin yanı sıra yürütücü olmayan süreçleri (örneğin, algısal hız veya dil becerileri) de içeriyor olmasından dolayı farklı sonuçlar doğurabilmektedir. Görev düzeyindeki bu ölçümlerin heterojenliği, tutarlı bir faktör yapısı elde etmeyi zorlaştırmaktadır (Theodoraki ve ark., 2020).
- **Kavramsal Farklılıklar:** Yİ'nin yapısını inceleyen çalışmalarda kullanılan ölçüm araçlarının ve uygulanan istatistiksel yöntemlerin farklılığı, sonuçların karşılaştırılabilirliğini etkilemektedir.
- **Örneklem Özellikleri:** İncelenen yaş aralığı, örneklemin klinik özellikleri ve sosyoekonomik durum gibi değişimler, Yİ performansını ve dolayısıyla faktör yapısını etkileyebilmektedir (Theodoraki ve ark., 2020).

Bu zorluklar ışığında, Yİ'nin sadece bilişsel (soğuk) yönünü değil, aynı zamanda duygusal ve motivasyonel bağlamlarda işleyen yönünü de kapsayan Sıcak ve Soğuk Yİ ayrımı giderek daha fazla kabul görmektedir (Zelazo ve Carlson, 2020).

- **Soğuk Yİ:** Duygusal açıdan nötr veya soyut durumlarda (geleneksel laboratuvar görevleri) işleyen, üç temel bileşeni içeren Yİ'dir.
- **Sıcak Yİ:** Motivasyonel ve duygusal açıdan önemli durumlarda (örneğin, ödül veya ceza içeren karar verme görevleri) duygusal tepkileri yönetmek ve dürtüsel eğilimlere direnmek için gerekli olan Yİ'dir (Zelazo ve Carlson, 2020).

Araştırmalar, ergenlik döneminde soğuk ve sıcak Yİ'lerin gelişim örüntülerinin farklılaştığını ve bu iki yapının birbiriyle her zaman ilişkili olmadığını göstermektedir; soğuk Yİ genellikle

akademik başarıyı, sıcak Yİ ise duygusal sorunları ve risk alma davranışlarını daha iyi yordamaktadır (Zelazo ve Carlson, 2020).

Sonuç olarak, ergenlik döneminde Yİ'nin yapısı durağan ve tek bir doğru mimari üzerinden tanımlanmaktan ziyade, gelişimsel bir geçiş aşamasını temsil etmektedir. Yİ'yi, yalnızca bilişsel kontrol süreçlerini değil, aynı zamanda bağlama ve ölçüme duyarlı, dinamik bir sistem olarak (Zelazo ve Carlson, 2020) ve nöral olgunlaşma ile çevresel etkilere açık bir yapı (Laureys ve ark., 2022) olarak ele almak daha işlevseldir.

Empati-Yİ Bağlantısı: Mekanizmalar ve Bulguların Özeti

Kuramsal çerçeve, yürütücü işlevlerin (Yİ) özellikle bilişsel empatiyi besleyen üst-düzey düzenleme süreçleri olduğunu öne sürer: bakış açısı alma sırasında çoklu sosyal ipuçlarının çalışma belleğinde çevrim içi tutulması, sezgisel ve benmerkezci cevapların inhibisyon ile bastırılması ve bağlam/rol değişimlerinin bilişsel esneklik ile yönetilmesi bu ilişkinin omurgasını oluşturmaktadır (Diamond, 2013; Zelazo ve Carlson, 2020). Bu yaklaşım, empatinin işlevsel mimarisine dair nörobilişsel modellere de yansır: salience–limbik ağlar hızla önemlilik atfederken, prefrontal denetim ağları (örn., yukarıdan-aşağı düzenleme ile empatik yanıtın hedefe ve kurallara uygun biçimde kalibrasyonunu sağlar. Böylece aşağıdan-yukarı duygusal paylaşım, yukarıdan-aşağı bilişsel kontrolle dengelenir (Decety ve Jackson, 2004; Diamond, 2013).

Bu kuramsal beklentiyi nicel bulgular desteklemektedir. Güncel sentezlerde empati ile Yİ arasında anlamlı ve çoğu zaman çift yönlü ilişkiler rapor edilmektedir. özellikle bilişsel empatinin, Yİ'nin üç çekirdek bileşeniyle (inhibisyon, çalışma belleği, esneklik) affektif empatiye kıyasla daha güçlü bağlar sergilediği vurgulanmaktadır (Mairon ve ark., 2023). Buna karşılık affektif empati, çoğu çalışmada özellikle inhibisyon ile ilişkilendirilmekte; başkasının duygusuna aşırı kapılmayı sınırlayan üst-denetim

süreçleri, duygusal paylaşımın düzenlenmiş bir yoğunlukta sürdürülmesine yardımcı olmaktadır (Mairon ve ark., 2023; Decety ve Jackson, 2004).

Gelişimsel açıdan bakıldığında, ergenliğin erken döneminde Yİ bileşenleri ile empati arasındaki bağların hızla kalibre olduğu; perspektif alma, duygusal paylaşım ve sosyal ipuçlarının yeniden değerlendirilmesinde prefrontal sistemlerin erişilebilirliğinin belirleyici rol oynadığı gösterilmiştir (Diamond, 2013; Zelazo ve Carlson, 2020). Bu bulgular, empati süreçlerinin en azından bir kısmının sağlam Yİ mekanizmalarına bağımlı olduğuna dair yetişkin çalışmalarından gelen çıkarımları ergenliğe taşımaktadır (Decety ve Jackson, 2004; Diamond, 2013).

Duygu düzenleme mekanizmaları bu ağın kilit ara düğümüdür. Çocukluk ve ergenlikte yapılan kapsamlı derlemeler ve meta-analizler, yeniden değerlendirme ve problem çözme gibi uyumlu stratejilerin içselleştirme/dışsallaştırma belirtileriyle negatif, ruminasyon ve bastırma gibi stratejilerin ise pozitif ilişkili olduğunu göstermektedir (Compas ve ark., 2017; Garnefski ve Kraaij, 2007). Bu profil, Yİ'nin empatik yanıtı düzenleyen “üstten denetim” rolünü güçlendirir: bilişsel yeniden çerçeveleme becerileri yüksek olduğunda affektif paylaşım patolojik yoğunluğa sapmadan sürdürülür; ruminasyon baskın olduğunda ise empatik sıkıntı anksiyete ve depresif duygulanımla iç içe geçebilir (Compas ve ark., 2017; Garnefski ve Kraaij, 2007).

Ölçüm kararları bulguları anlamlı ölçüde modere eder. Davranışsal görevler (örn., Stroop, N-geri, kural değiştirme) Yİ'nin durum/performance yönünü yakalarken; öz-bildirim ölçekleri alışkanlık/özellik düzeyini yansıtır. Benzer şekilde, empatinin bilişsel (perspektif alma, zihinselleştirme) ve duyuşsal (duygusal paylaşım, empatik sıkıntı) alt boyutlarının ayrı ölçülmesi gerekir aksi hâlde alt boyut özgül ilişkiler maskelenebilir (Mairon ve ark., 2023). Karma yöntemli tasarımlar (görev + öz-bildirim +

ebeveyn/öğretmen raporu) bu nedenle daha güvenilir çıkarımlar sağlamaktadır (Compas ve ark., 2017).

Nörogörüntüleme bulguları mekanizma düzeyinde benzer bir işbölümüne işaret etmektedir. Zihinselleştirme gerektiren empati görevlerinde mPFC–TPJ ve dIPFC birlikte devreye girerken yoğun affektif paylaşım koşullarında ön insula–dACC ile limbik ağların artan reaktivitesi gözlenmektedir (Decety ve Jackson, 2004). Yİ’ye aracılık eden prefrontal bölgelerin erişilebilirliği, affektif empatik tepkilerin süre ve şiddetini sınırlayarak sosyal bağlamda uygunluk sağlar. Bu durum ne kadar empati kurduğumuzdan çok nasıl empati kurduğumuzun belirleyici olduğuna dair davranışsal kanıtlarla örtüşmektedir (Compas ve ark., 2017; Garnefski & Kraaij, 2007).

Klinik açıdan, bu mekanik ayrım farklı risk profilleri üretir. Duygusal uyarılma yüksek, üstten denetim kırılğan olduğunda affektif empati aşırı geçirgen hâle gelir ve empatik sıkıntı içselleştirme belirtilerine zemin hazırlayabilir; buna karşılık, inhibisyon/esneklik zayıflığı ve ödül duyarlılığı yüksek olduğunda empatik ince ayar bozulur, dışsallaştırma eğilimleri ve bağlama duyarsız tepkiler artabilir (Compas ve ark., 2017; Mairon ve ark., 2023). Toplum örneklemelerinde ergenlik çağındaki veriler, bu iki eksenin (empati ve Yİ) farklı semptom kümeleriyle özgül biçimde ilişkilenebildiğini ve duygu düzenleme stratejilerinin bu ilişkide köprü oluşturduğunu göstermektedir (Compas ve ark., 2017).

Son olarak, alanyazın yaşa ve bağlama duyarlı bir yorum gerektirir. Erken ergenlikte Yİ bileşenlerinin ayrışması sürerken empatik süreçler de hızla kalibre olur; bu nedenle çapraz-kesitsel tasarımlar, gelişimsel eğrilerin anlık kesitlerine dair farklı tablolar üretebilir. Boylamsal izleme, empati ile Yİ ilişkisinin hem kişiler arası hem de kişiler içi düzeyde nasıl evrildiğini ayırt etmek için kritik önemdedir (Zelazo ve Carlson, 2020). Bu çerçevede gelecekteki çalışmaların, ölçüm çokluğunu ve bağlamsal belirleyicileri içeren modelleri tercih etmesi; özellikle bilişsel

empatiyi hedefleyen eğitim ve duygu düzenleme temelli müdahalelerin ne zaman ve kimler için daha etkili olacağını belirginleştirecektir (Compas ve ark., 2017; Mairon ve ark., 2023).

Empati ve İçselleştirme Belirtileri

Ergenlikte içselleştirme belirtileri sosyal biliş ve duygu düzenleme süreçlerindeki kırılganlıklarla yakından ilişkilidir. Duyuşsal empatinin yüksek olduğu profillerde, başkasının sıkıntısına aşırı duyarlılık empatik sıkıntı ve duygusal bulaşma yoluyla olumsuz duygulanımı artırabilmektedir. bu etki, inhibisyon ve bilişsel yeniden değerlendirme gibi üst-düzenleme kanalları yeterince erişilebilir olmadığında belirginleşir (Compas ve ark., 2017; Decety ve Jackson, 2004; Diamond, 2013). Buna karşılık düşük bilişsel empati sosyal ipuçlarının katı ve tehdit odaklı yorumlanmasına yol açarak anksiyete çevrimlerini güçlendirebilir (Zelazo ve Carlson, 2020). Nitekim çocuk ve ergen örneklemelerinde, empatik sıkıntının hem anksiyete hem de depresif belirtilerle pozitif ilişkili, perspektif almanın ise genellikle koruyucu yönde ilişkili olduğuna dair tutarlı kanıtlar mevcuttur (Garnefski ve Kraaij, 2007; Mairon ve ark., 2023).

BDD'nin içselleştirmedeki rolü

Bu ilişkilerde duygu düzenleme temel bir iletim hattı işlevi görür. Yeniden değerlendirme ve problem çözme gibi uyumlu stratejiler empatik uyarımı dengeli bir düzeyde tutarken, ruminasyon, felaketleştirme ve öz-suçlama gibi stratejiler empatik sıkıntıyı patolojik duygulanıma dönüştürür (Compas ve ark., 2017; Garnefski & Kraaij, 2007). Böylece Yİ'deki yetersizlikler, duygu düzenleme üzerinden empati-içselleştirme ekseninde dolaylı risk üretir: inhibisyonun zayıf, esnekliğin kısıtlı ve çalışma belleği kapasitesinin düşüklüğü, tehdit uyarılarına seçici dikkat ve olumsuz yorumlama yanlılıklarıyla birleştiğinde semptom şiddetini artırabilir (Diamond, 2013; Zelazo ve Carlson, 2020).

Ayrıca bağlamsal etmenler (aile iklimi, akran dinamikleri, dijital geribildirim yoğunluğu) empati-işselleştirme bağlantısının düzeyini ve yönünü modere eder. Örneğin, sosyal karşılaştırmanın yüksek olduğu ortamlarda duyuşsal empati empatik sıkıntı bileşeni lehine kayabilir; buna karşılık destekleyici aile-akran ikliminde bilişsel empati ve yeniden değerlendirme, duygu düzenleme verimliliğini artırarak belirtileri sınırlandırabilir (Compas ve ark., 2017). Toplum örneklemelerinde dahi empati boyutları ile işselleştirme belirtileri arasında asimetrik ve bağlama duyarlı ilişkiler rapor edilmiştir (Yetim ve ark., 2024). Sonuç olarak, bu bölüm boyunca savunduğumuz gibi, ne kadar empati sorusundan çok nasıl empati ve nasıl düzenleme soruları klinik açıdan belirleyicidir (Decety & Jackson, 2004; Garnefski ve Kraaij, 2007).

Empati ve Dışsallaştırma Belirtileri

Dışsallaştırma belirtileri, dürtüsellik, davranışsal inhibisyon güçlükleri ve frontostriatal devrelerdeki işlev farklılıklarıyla karakterizedir. Bu nitelikler empatik işlemeyi doğrudan etkiler (Barkley, 1997; Nigg, 2001). Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ile yıkıcı davranım bozuklukları bağlamında hem bilişsel hem duyuşsal empati alanlarında eksiklikler; özellikle saldırganlık, duygu düzenleme sorunları ve bağlama duyarsız tepkilerle birlikte bildirilmiştir (Frick & White, 2008). Mekanizma düzeyinde tablo yürütücü işlevlerin üstten düzenleyici rolüyle tutarlıdır. İnhibisyon zayıfladığında otomatik tepkiler dizginlenemez, bilişsel esneklik kısıtlandığında sosyal ipuçları tek kanallı okunur, çalışma belleği sınırlı olduğunda karşıdakinin durumu hakkında çoklu ipuçları entegrasyon dışında kalır (Diamond, 2013). Bu nedenle empati yalnızca bir duyarlılık boyutu değil, hedefe uygun tepkinin zamanlanması ve biçimlendirilmesi için yürütücü işlevlere dayalı bir dengeleme gerektirir (Decety & Jackson, 2004).

Davranım bozukluğunda duygusuz ve duyarsız özellikler, özellikle duyuşsal empati eksiklikleriyle ilişkilidir ve prososyal davranışları zayıflatmaktadır (Frick & White, 2008). Buna karşın bazı dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu profillerinde empatik ilgi görece korunmuş olsa bile, inhibisyon ve esneklik eksikleri nedeniyle empatik yanıtın uygun düzenlenmesi aksayabilir ve sonuç saldırganlık ya da kurala uymama biçiminde dışavurulabilir (Barkley, 1997; Nigg, 2001). Bu ayrım, dışsallaştırma spektrumunda düşük empati profilleri ile empatisi görece korunmuş ancak düzenlemesi zayıf profilleri klinik açıdan ayırt etmenin önemine işaret eder.

Koruyucu açıdan bakıldığında, bilişsel ve duyuşsal empati bileşenlerinin birlikte desteklenmesi dışsallaştırma riskini azaltabilir. Yürütücü işlevleri güçlendiren müdahalelerin duyu düzenleme eğitimleriyle entegre edilmesi, empatik eğilimi prososyal eyleme çevirmede umut verici bir yol sunar (Compas ve ark., 2017; Diamond, 2013). Nitekim okul temelli önleme programlarında perspektif alma alıştırmaları, kural değiştirme ve durum içi geribildirim bileşenleri birlikte uygulandığında saldırgan davranışlarda azalma ve sosyal yeterlikte artış rapor edilmiştir (Frick & White, 2008; Zelazo ve Carlson, 2020).

Duygu Düzenleme: Empati ile Psikopatoloji Arasında Köprü

Duygu düzenleme (DD), bireyin kendi duygusal deneyimlerinin yoğunluğunu, süresini ve ifade ediliş biçimini amaca uygun şekilde izleme, değerlendirme ve modüle etme becerisi olarak tanımlanmaktadır (Gross, 1998; Gross ve Thompson, 2007). Bu beceri, sosyal etkileşimlerde hayati bir rol oynayarak empatik yanıtların uygunluğunu ve işlevselliğini belirleyen bir ara yüz işlevi görmektedir. Empati, bilişsel ve duyuşsal olmak üzere iki temel bileşene ayrılır (Decety ve Jackson, 2004; Rogers ve Akkoyun, 1983). Duygu düzenleme, bu iki empatik boyut arasındaki hassas

dengeyi koruyarak, empatiyi yapıcı bir sosyal tepkiye dönüştürmede kilit rol oynar.

İşlevsel ve İşlevsiz Stratejilerde Denge ve Psikopatoloji

DD stratejilerinin seçimi ve etkinliği, empatik deneyimin sonuçlarını ve dolayısıyla psikolojik uyumu doğrudan etkiler.

İşlevsel Stratejiler:

- **Bilişsel yeniden değerlendirme**, bireyin potansiyel olarak duygu uyandıran bir durumu bilişsel olarak yeniden yorumlamasını ve böylece duygusal etkisini azaltmasını sağlayan, öncül odaklı bir DD stratejisidir (Gross, 1998). Empati bağlamında, bu strateji, bireyin karşısındakinin sıkıntısını anlamasını, ancak bu sıkıntıyı aşırı derecede içselleştirmemesini sağlar. Bu durum, empatik sıkıntıya dönüşme riskini azaltarak bireyin yardım etmeye yönelik prososyal davranışlar sergileme kapasitesini sürdürmesine olanak tanır (Decety ve Cowell, 2014).

İşlevsiz Stratejiler:

- **Ruminasyon**, yaşanan olumsuz olaylar veya duygusal durumlar hakkında tekrarlayıcı ve pasif düşüncelere dalma eğilimi olarak tanımlanır (Nolen-Hoeksema, 1991). Orijinal metinde belirtildiği gibi, ruminasyon gibi işlevsiz stratejiler, empatik sıkıntıyı kişiselleştirme ve yoğunlaştırma eğilimi taşır. Bu içselleştirme, kişinin kendisini suçlamasına, çaresiz hissetmesine ve zamanla depresyon, anksiyete bozuklukları gibi içselleştirme belirtilerine dönüşmesine zemin hazırlar (Garnefski & Kraaij, 2007; Compas ve ark., 2017; Nolen-Hoeksema ve Morrow, 1991). Ruminatif eğilimi yüksek kişilerin, olumsuz duygusal durumları sürdürme eğiliminde olduğu

ve problem çözme becerilerinin azaldığı görülmüştür (Martin ve Tesser, 1996).

Güncel Literatür Işığında Dolaylı Etkileşim ve Mekanizmalar

Güncel araştırmalar, duygu düzenleme ve empati arasındaki bu etkileşimin, psikopatoloji üzerindeki etkisini aracılık mekanizmaları üzerinden açıklamaktadır. Başlangıç metninde ima edilen bulgular, Yetersiz İçgörü (Yİ) veya daha geniş anlamda Duygu Düzenleme Güçlüklerinin (DDG), içselleştirme belirtileri üzerindeki etkisinin kısmen empati ve bilişsel DD stratejileri aracılığıyla dolaylılaştığını desteklemektedir.

Bu bağlamda:

- **DDG Empati Psikopatoloji:** Duygu düzenleme güçlükleri yaşayan bireyler, özellikle duyuşsal empati ile bilişsel empati (perspektif alma) arasındaki dengeyi kurmakta zorlanabilirler. Yüksek kişisel sıkıntı, empatik bir yanıtı kendi sıkıntısına dönüştürerek psikolojik iyilik halini olumsuz etkileyebilir (Toffol ve ark., 2022).
- **DDG → İşlevsiz Strateji İçselleştirme:** DDG'lerin yaygın bir sonucu olan ruminasyonun sık kullanımı, stresle başa çıkmayı engeller ve depresif belirtileri önemli ölçüde yordar (Nolen-Hoeksema, 1991). Empatik bağlamda, başkasının sıkıntısını ruminasyon yoluyla içselleştirmek, empatik sıkıntının kalıcı bir içselleştirme bozukluğuna yol açma riskini artırır.

Kısacası, duygu düzenleme yeteneği, bireyin empatik deneyimini bir sosyal beceriden bir kişisel yüke dönüştürme potansiyelini filtreleyen kritik bir bilişsel süreçtir. Dolayısıyla Yİ'nin psikopatolojiye etkisinin tek başına doğrudan değil, DDG'ler ve buna bağlı işlevsel/işlevsiz empatik tepkiler gibi aracı değişkenler üzerinden gerçekleştiği ileri sürülmektedir (Compas ve ark., 2017)

Kısacası, duygu düzenleme yeteneği, bireyin empatik deneyimini bir sosyal beceriden (yardım etme potansiyeli) bir kişisel yüke (psikopatoloji riski) dönüştürme potansiyelini filtreleyen kritik bir bilişsel süreçtir. Dolayısıyla Yİ'nin psikopatolojiye etkisinin tek başına doğrudan değil, DDG'ler ve buna bağlı işlevsel/işlevsiz empatik tepkiler gibi aracı değişkenler üzerinden gerçekleştiği ileri sürülmektedir (Compas ve ark., 2017).

Ampirik Bulgular Ve İlişkiler Ağı

Geliştirilen kuramsal modelin ampirik geçerliliğini desteklemek amacıyla, bu bölümün yazarları tarafından yürütülen güncel bir araştırma, ergenlikte Yİ-Empati-Bilişsel Duygu Düzenleme-İçselleştirme belirtileri arasındaki özgül ilişkileri yapısal eşitlik modeli (YEM) ile incelemiştir.

Ölçüm Araçları

- **Yürütücü İşlevler.** Çocukluk Dönemi Yürütücü İşlevler Envanteri (CHEXI; Thorell ve Nyberg, 2008) kullanılmış; ölçek dikkat kontrolü, çalışma belleği ve bilişsel esneklik alanlarını kapsar (Diamond, 2013).
- **Empati.** Toronto Empati Ölçeği (TEO; Spreng ve ark., 2009) ile bilişsel ve duyuşsal empatiye ilişkin eğilimler değerlendirilmiştir (Decety ve Jackson, 2004; Mairon ve ark., 2023).
- **Bilişsel Duygu Düzenleme (BDD).** Bilişsel Duygu Düzenleme Ölçeği (CERQ; Garnefski ve Kraaij, 2007) ile uyumlu (yeniden değerlendirme, planlama, kabul, olumlu yeniden odaklanma) ve uyumsuz stratejiler ayırtıştırılmıştır (Compas ve ark., 2017).
- **İçselleştirme Belirtileri.** Güçler ve Güçlükler Envanteri (SDQ; Goodman, 1997) içselleştirme alt boyutları üzerinden derlenmiştir.

Yapısal Eşitlik Modeli analizleri sonucunda elde edilen kilit bulgular şunlardır:

- **Yürütücü İşlevlerin İçselleştirme Üzerindeki Doğrudan Etkisi:** Yürütücü işlevlerin içselleştirme belirtileri üzerinde anlamlı ve pozitif yönde bir doğrudan etkisi olduğu tespit edilmiştir ($\beta=0.0579$, $p<.001$). Bu bulgu, yürütücü işlevlerin gelişimsel uyumdaki temel rolünü desteklemekle birlikte, bu ilişkinin karmaşık olduğunu ve aracı değişkenlerle açıklanması gerektiğini göstermektedir.
- **Empati ve Bilişsel Duygu Düzenlemenin Aracılık Rolü:** Yürütücü işlevlerin içselleştirme üzerindeki dolaylı etkisi hem empati ($\beta=0.0315$, $p<.001$) hem de bilişsel duygu düzenleme ($\beta=-0.127$, $p<1.7579\times 10^{-11}$) aracılığıyla anlamlı bulunmuştur.
- **Aracı Değişkenlerin Rolü:** Empati düzeyi, içselleştirmeyi güçlü biçimde pozitif yönde yordayan bir faktör olarak öne çıkmıştır ($\beta=0.2563$, $p<.001$). Buna karşılık, bilişsel duygu düzenleme, bu ilişkiyi negatif yönde etkilemiştir ($\beta=-0.0276$, $p=.038$).

Bu ampirik sonuçlar, bölümün temel kuramsal çıkarımı ile güçlü bir uyum sergilemektedir: Yürütücü işlevler, içselleştirme belirtileriyle olan ilişkide yalnızca doğrudan bir yol izlememekte; empati ve bilişsel duygu düzenleme stratejileri bu ilişkide kritik aracı roller üstlenmektedir.

Özellikle:

- **Empatinin Çift Uçlu Potansiyeli:** Yüksek empatinin (özellikle duyuşsal paylaşım), üstten denetim ve uyumlu DD stratejileriyle yönetilemediğinde içselleştirme

belirtilerini (empatik sıkıntı) artırma potansiyelini desteklemektedir.

- **Bilişsel Düzenlemenin Koruyucu İşlevi:** Bilişsel duygu düzenlemenin (BDDÖ ile ölçülen stratejiler), Yİ-İçselleştirme ilişkisini azaltıcı (negatif) yönde etkilemesi, uyumlu DD stratejilerinin psikolojik sağlamlıkta koruyucu rolünü netleştirmektedir.

Müdahale Stratejileri Ve Koruyucu Kapasite İnşası

Analiz edilen mekanizmalar, ergenlikte uyumu artırmak için yapılacak müdahalelerin sadece davranışa değil, altta yatan düzenleme kapasitesine odaklanması gerektiğini netleştirmektedir. Yİ'nin ilk iki on yılda olgunlaşmaya devam etmesi ve çevresel etkilere açık olması, nörokognitif sistemin esnekliğini ve müdahale potansiyelini göstermektedir.

Yürütücü İşlev ve Duygu Düzenleme Odaklı Eğitimler

- **Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT) ve Strateji Seçimi:** BDT, ergenlerin olumsuz düşünce kalıplarını (ruminasyon, felaketleştirme) tanımlamalarına ve yeniden çerçevelemelerine yardımcı olur, böylece duygusal düzenlemeyi doğrudan destekler. Yeniden değerlendirme, bilişsel esnekliği gerektiren ve empatik sıkıntının patolojikleşmesini engelleyen uyumlu bir stratejidir.
- **Farkındalık Temelli Yaklaşımlar:** Farkındalık pratikleri, öz-farkındalık ve duygusal kontrolü geliştirerek ergenlerin içsel durumlarını yönetmelerine yardımcı olur. Özellikle dikkat odağını mevcut ana yönlendirme becerisi, ruminatif döngüleri kesmek için bir üst-düzenleme stratejisi olarak işlev görür. Bu tür

eğitimler, ergenlikteki yüksek duygusal reaktivite nedeniyle potansiyel olarak faydalıdır.

- **Yİ Egzersizleri:** Doğrudan Yİ bileşenlerini hedefleyen bilişsel eğitimler, prefrontal verimliliği artırarak duygusal uyarım karşısında bilişsel kaynakların erişilebilirliğini optimize etmeyi amaçlar.

Empatiyi Pro-Sosyal Eyleme Çeviren Entegre Modeller

Entegre müdahale modelleri, Yİ'yi güçlendiren bilişsel egzersizler ile duygu düzenleme eğitimlerini birleştirerek, empatik eğilimi yapıcı ve pro-sosyal bir eyleme çevirmeyi hedefler.

- **Sosyal Beceriler ve Perspektif Alma:** Okul temelli önleme programlarında, perspektif alma alıştırmaları, kural değiştirme (bilişsel esneklik) ve durum-içi geribildirim bileşenlerinin birlikte uygulanması, saldırgan davranışlarda azalma ve sosyal yeterlikte artış rapor edilmiştir. Rol yapma ve çatışma çözme stratejileri, özellikle aile ve akran bağlamlarında empatik yaklaşımın işlevsel iletişim tarzlarına dönüşmesini destekler.
- **Klinik Uygulama:** Klinik sonuçlar, Yİ ile empati bileşimini hedefleyen programların, sadece davranışsal cezalandırmaya kıyasla daha kalıcı ve genellenebilir kazanımlar ürettiğini göstermektedir. Özellikle dışsallaştırma eğilimli ergenlerde, müdahaleler sadece dürtüleri bastırmayı değil, aynı zamanda empatinin gerektirdiği ince ayarı ve hedefe uygun yanıt oluşturmaya amaçlamalıdır

Sonuç Ve Gelecek Araştırmalara Yönelik Öneriler

Bu raporun temel çıkarımı, ergenlikteki psikolojik uyumun kesişim noktasının Düzenleme Kapasitesi olduğudur. Uyumlu bir gelişim seyri, yüksek empatik duyarlılığın sağlam yürütücü işlevler

ve işlevsel duygu düzenleme stratejileri (bilişsel yeniden değerlendirme) tarafından kalibre edilmesine bağlıdır.

Bilişsel empati, Yİ'nin üç çekirdek bileşenine doğrudan bağımlıyken ; duyuşsal empati, patolojik bir yüke (içselleştirme) veya dürtüsel bir tepkiye (dışsallaştırma) dönüşme potansiyeli nedeniyle, özellikle inhibisyon ve bilişsel esneklik üzerinden dolayı bir düzenlemeye ihtiyaç duyar. Ergenlikteki gelişimsel asenkroni, bu düzenleme kapasitesini sürekli sınar; zira ödül duyarlılığı ve duygusal uyarım yüksekken, üstten denetim kaynakları çevresel tarafından kolaylıkla tüketilebilir.

Gelecekteki araştırmaların bu alandaki bilgi birikimini artırması için şu öneriler önem taşımaktadır:

- **Metodolojik Zorunluluk:** Tek bir Yİ bileşenine veya ölçüm tipine odaklanmaktan kaçınılmalı, bileşen-özellik (Yİ alt boyutları), bağlama duyarlı (ekolojik yükün ölçümü) ve boylamsal tasarımlar tercih edilmelidir. Boylamsal çalışmalar, empati-Yİ ilişkisinin hem bireyler arası farklılıkları hem de zaman içindeki kişiye özgü değişim yörüngelerini ayırt etmek için kritik önemdedir.
- **Klinik Hedefleme:** Müdahale çalışmalarının, özellikle yüksek duyuşsal empati ve düşük Yİ/maladaptif DD profillerine sahip gençleri hedef alması gerekmektedir. Bu alt gruplarda bilişsel esneklik ve yeniden değerlendirme eğitimleri, empatik sıkıntının içselleştirme belirtilerine dönüşmesini engelleme potansiyeli taşır.
- **Çift Yönlü Etkileşime Odaklanma:** Yİ'nin empatik yanıtı düzenlemesinin yanı sıra, yoğun duygusal görevlerin Yİ kaynakları üzerindeki maliyetini (örneğin inhibisyonun tükenmesi) inceleyen deneysel tasarımlar geliştirilmelidir. Bu, Yİ kaynak kısıtlılığının

dışsallaştırma ve reaktif tepkilere nasıl yol açtığını anlamak için hayati olacaktır.

Nihayetinde, ergenlikte empati-Yİ-psikopatoloji üçgenini anlamlandırmak, "ne kadar empati" sorusundan ziyade, "nasıl empati kurduğumuzun ve bunu nasıl düzenlediğimizin" belirleyici olduğu gerçeği üzerine inşa edilmelidir.

Kaynakça

Barkley, R. A. (1997). ADHD and the nature of self-control Guilford Press.

Best, J. R., & Miller, P. H. (2010). A developmental perspective on executive function. *Child Development*, 81(6), 1641–1660.

Casey, B. J., Giedd, J. N., & Thomas, K. M. (2000). Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 909(1), 133–138.

Compas, B. E., Jaser, S. S., Bettis, A. H., Watson, K. H., Gruhn, M. A., Dunbar, J. P., ... Thigpen, J. C. (2017). Coping, emotion regulation, and psychopathology in childhood and adolescence: A meta-analysis and narrative review. *Psychological Bulletin*, 143(9), 939–991. <https://doi.org/10.1037/bul0000110>

Decety, J., & Jackson, P. L. (2004). The functional architecture of human empathy. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 3(2), 71–100. <https://doi.org/10.1177/1534582304267187>

Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>

Duy, B., & Yılmaz, E. (2014). The relation between emotional regulation and mental health: A systematic review. *Türk Psikolojik Danışma ve Rehberlik Dergisi*, 5, 23–38.

Garnefski, N., & Kraaij, V. (2007). The Cognitive Emotion Regulation Questionnaire (CERQ): Psychometric features and prospective relationships with depression and anxiety in adults. *European Journal of Psychological Assessment*, 23(3), 141–149. <https://doi.org/10.1027/1015-5759.23.3.141>

Gaspar, A., & Esteves, F. (2022). Empathy development from adolescence to adulthood and its consistency across targets. *Frontiers in Psychology*, 13, 936053.

Goodman, R. (1997). The Strengths and Difficulties Questionnaire: A research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 38(5), 581–586. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1997.tb01545.x>

Joormann, J., & Gotlib, I. H. (2010). Emotion regulation in depression: Relation to cognitive inhibition. *Cognition & Emotion*, 24(2), 281–298.

Joormann, J., & Stanton, C. H. (2016). Examining emotion regulation in depression: A review and future directions. *Behaviour Research and Therapy*, 86, 35–49.

Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: A review of five decades of research. *Neuropsychology Review*, 17(3), 213–233.

Laureys, F., De Waelle, S., Barendse, M. T., Lenoir, M., & Deconinck, F. J. A. (2022). The factor structure of executive function in childhood and adolescence. *Intelligence*, 90, 101600.

Lee, K., Bull, R., & Ho, C. S. H. (2013). Developmental differences in the structure of executive function in middle childhood and adolescence. *PLoS ONE*, 8(10), e77770.

Lyubomirsky, S., & Tkach, C. (2003). The consequences of dysphoric rumination. In *Depressive rumination* (pp. 21–45). Wiley.

Mairon, N., Abramson, L., Knafo-Noam, A., Perry, A., & Nahum, M. (2023). The relationship between empathy and executive functions among young adolescents. *Developmental Psychology*, 59(11), 2021–2036.

Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49–100.

Nigg, J. T. (2001). Is ADHD a disinhibitory disorder? *Psychological Bulletin*, 127(5), 571–598.

Segundo-Marcos, R., Merchán Carrillo, A., López Fernández, V., & Daza González, M. T. (2025). Creative thinking skills and executive functions in preadolescent children. *Creativity Research Journal*, 37(3), 499–513.

Spreng, R. N., McKinnon, M. C., Mar, R. A., & Levine, B. (2009). The Toronto Empathy Questionnaire: Scale development and initial validation of a factor-analytic solution to multiple empathy measures. *Journal of Personality Assessment*, 91(1), 62–71. <https://doi.org/10.1080/00223890802484381>

Steinberg, L., Dahl, R., Kaczmarek, A., & Knafo, A. (2008). Adolescent development and the neurobiology of risk taking. *Journal of Adolescent Health*, 42(6), 551–555.

Thorell, L. B., & Nyberg, L. (2008). The Childhood Executive Functioning Inventory (CHEXI): A new rating instrument for parents and teachers. *Developmental Neuropsychology*, 33(4), 536–552. <https://doi.org/10.1080/87565640802101516>

Tucker, J. S., Feuerstein, B., Southwell, K., & Schonbrun, Y. C. (2013). Reappraisal buffers the association between emotional

reactivity and depressive symptoms. *Journal of Social and Clinical Psychology*, 32(5), 451–472.

Yan, J., Xiao, Y., & Li, Q. (2020). The relationship between executive function and empathy: A coordinate-based meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 112, 230–245. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.02.009>

Yetim, O., Çakır, R., & Tamam, L. (2024). Relationships between empathy, executive functions, and internalizing and externalizing symptoms in early adolescents. *BMC Psychiatry*, 24(1), 858.

Zelazo, P. D. (2020). Executive function and psychopathology: A neurodevelopmental perspective. *Annual Review of Clinical Psychology*, 16, 431–454. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-072319-024242>

Zelazo, P. D., & Carlson, S. M. (2020). The neurodevelopment of executive function skills: Implications for academic achievement gaps. *Psychology & Neuroscience*, 13(3), 273–284. <https://doi.org/10.1037/pne0000208>

Zelazo, P. D., & Carlson, S. M. (2020). Hot and cool executive function in childhood and adolescence: Development and plasticity. In *Developmental psychology: An advanced textbook* (8th ed., pp. 509–541). Psychology Press/Taylor & Francis Group.

Casey, B. J., Giedd, J. N., & Thomas, K. M. (2000). Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 909(1), 133–138.

Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135–168.

Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: a review of five decades of research. *Neuropsychology Review*, 17(3), 213–233.

Theodoraki, T. E., McGeown, S. P., Rhodes, S. M., & MacPherson, S. E. (2020). Developmental changes in executive functions during adolescence: A study of inhibition, shifting, and working memory. *British Journal of Developmental Psychology*, 38(1), 74–89.

