



**T. C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

**AKUT ALKOL UYGULAMASININ SEREBRAL  
LATERALİZASYONA ETKİSİ**

**Dr. Bahar GÜRSOY**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA - 2006**



**T. C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

**AKUT ALKOL UYGULAMASININ SEREBRAL  
LATERALİZASYONA ETKİSİ**

**Dr. Bahar GÜRSOY**

**UZMANLIK TEZİ  
Danışman: Prof Dr. Selçuk KIRLI**

**BURSA - 2006**

## İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET.....	II-III
İNGİLİZCE ÖZET.....	IV
GİRİŞ.....	1-14
GEREÇ VE YÖNTEM.....	15-17
BULGULAR.....	18-21
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	22-25
KAYNAKLAR.....	26-32
TEŞEKKÜR.....	33
ÖZGEÇMİŞ.....	34

## ÖZET

Alkolizmde serebral lateralizasyonun periferik göstergesi olduğu düşünölen el tercihinde sola kayma olduğunu gösteren bilgiler vardır. Alkolün korpus kallosum üzerinden işleyen inhibitör süreçleri etkileyerek bu değışikliğe yol açtığı düşünölmektedir. Çalışmanın amacı tek doz alkol uygulamasının sıçanlarda pençe tercihinde değışiklik yapıp yapmadığının gösterilmesidir.

Çalışmada Sprague Dawley türü erkek erişkin sıçanlar kullanılmıştır. İlk aşamasında Tang-Versteynen metoduyla sağ pençe tercihli sıçanlar tespit edilmiş, 15 sıçandan oluşan bir gruba 1gr/kg alkol, 15 sıçandan oluşan ikinci gruba 2 gr/kg alkol ve 10 sıçandan oluşan 3. gruba aynı miktarda serum fizyolojik intraperitoneal uygulanmıştır. Alkol uygulamadan önce, uygulandıktan sonraki 15. dakika ve 4. saatte pençe tercihinin yönü ile büyüklüğü ve becerileri değerlendirilmiştir.

Başlangıçta erkek sıçanların %38,5'inin sağ, %53'ünün sol pençe tercihli ve %8,5'unun ise ambidekstroz olduğu saptanmıştır. Sağ pençe tercihi gösteren ve alkol uygulanan her iki grupta ve kontrol grubunda pençe tercihine yansıyan bir değışiklik olmamış, ancak 1gr/kg alkol uygulamasının ardından test süresinin uzadığı ve 4. saat sonunda bu uzamanın geri döndüğü saptanmıştır. İkinci grupta da alkol sonrası beceri parametrelerinde test süresi de dahil olmak üzere bozulma olmuş ve 4. saat sonunda bu bozulma bir parametre dışında geri dönmüştür. Kontrol grubunda anlamlı değışiklik olmamıştır.

Çalışmada kullanılmak üzere seçölen sıçanlarda sol pençe tercihinin yüksek olması yalnızca erkek sıçanların kullanılmış olmasından dolayı testesteronun serebral lateralizasyon ile ilişkisini destekleyen bir bulgu olarak kabul edilebilir. Alkolün pençe tercihinde değışiklik yaratmaması ise GABA-A üzerinden etki gösteren alkolün transkallosal inhibisyondaki rolünün davranışsal parametrelere yansıyacak düzeyde olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Alkol uygulanan ilk grupta test süresinin uzaması lokomotor

inhibisyon ile ilişkili iken, ikinci grupta test süresi ile birlikte beceri parametrelerinde bozulma olması lokomotor inhibisyon yanında sedasyon, ataksi/motor inkoordinasyona işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: lateralizasyon, pençe tercihi, alkol, korpus kallosum, disinhibisyon

## SUMMARY

In alcoholism handedness which is the peripheric parameter of cerebral dominance points to a deviation from normal distribution towards left handedness. It can be suggested that alcohol exerts its effects via inhibitor pathways. The aim of this study is to show whether ethanol administration makes any difference in the degree and direction of paw preference in rats.

In our study male, adult, Sprague -dawley rats were applied food-reaching test using Tang- Versteynen method. Rats were administered 1 gr/kg , 2 gr/kg intraperitoneal ethanol and saline respectively. Paw preference test were performed before ethanol administration and after 15 minute and 4 hours. The degree and direction and paw skill were determined.

As a result 38,5% of rats were right- handed, 53% were left -handed and 8,5% were ambidextrous. Alcohol didn't make any difference in degree and direction of paw preference in both doses. Test time were increased after 1 gr/kg ethanol administration and after four hours return to initial test interval. In 2 gr/kg ethanol administered group not only test time increases but also paw skill were diminished after 15 minutes and after 4 hours return to normal values.

The higher rates of left handed rats from normal population may point to the relation of testosterone and cerebral lateralization. The role of the alcohol which exert its effect via GABA-A receptors may not be enough to make any difference on behavioural parameters. In first group the increase in test time is related to the locomotor inhibition while in second group besides the locomotor inhibition which increase test time, the impaired paw skill is related to sedation , ataxia/motor incoordination.

Key words: lateralization, paw preference, alcohol, corpus callosum, disinhibition

# GİRİŞ

## (1) Serebral Lateralizasyonun Tanımı

Serebral lateralizasyon kavramı beyinde her bir hemisferin fonksiyonel olarak özelleşmiş olduğunu yani belirli fonksiyonların yerine getirilmesinden primer olarak bir hemisferde lokalize nöral mekanizmaların sorumlu olduğunu ifade eder. Lateralizasyonun büyüklüğünün, interhemisferik bağlantı ve iletişimin, yani beynin normal süreçleri devam ederken ne kadar bilginin iki hemisfer arasında paylaşıldığının bir göstergesi olduğu düşünülmektedir. Lateralizasyon yönünün ise intrahemisferik organizasyon ile ilişkili olduğu, yani hangi hemisferin bilgiyi daha etkin, hızlı ve doğru işlediğini gösterdiği ileri sürülmüştür.(1,2) El tercihi ise beceri ve manipulasyon gerektiren işleri yerine getirirken sürekli olarak aynı elin kullanılması olarak tanımlanabilir. Serebral lateralizasyonun cinsiyet, genetik, kültürel ve sosyal çevre gibi birçok faktörle ilişkili olduğu düşünülmektedir.(3) Bu konu bilimsel arenada çok uzun bir zamandan beri tartışılmış ve el tercihi ve serebral lateralizasyon ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır.

İnsanlarda çok sayıda fonksiyonel serebral asimetrinin varlığı saptanmıştır. Bu kognitif ve davranışsal lateralizasyon lisan, el tercihi, görsel-uzaysal (visuospatial) süreçler, duygu ve o duyguya ait yüz ifadesi, işitme ve dikkati içerir. Populasyonun %90'ı lisan için sol serebral hemisfer dominansına sahiptir. Bilinen kalitatif ve kantitatif asimetrilere ait kanıtların büyük bir bölümü inme veya travma sonrası sekel kalmış olan hastalarla, özel prosedürler uygulanan sağlıklı kişilerle veya kommissurotomi uygulanmış hastalarla yapılmış çalışmalardan veya yüksek kortikal fonksiyonlar ve algısal süreçlerin incelendiği fonksiyonel görüntüleme çalışmalarından elde edilmiştir. Beynin fonksiyonel asimetriyle ilgili olarak ciddi bir plastisite

yeteneği de vardır. Örneğin sol hemisferektomi uygulanmış bebeklerde veya 9 yaşına kadar olan çocuklarda sağ hemisferin lisan ile ilgili fonksiyonlarda özelleştiği ve beceri kazandığı görölmüştür. Beyinde varolan bu fonksiyonel asimetri yalnızca insanlara özgü değildir.(4-7)

## **(2) Serebral Lateralizasyonun Oluşma Düzenegi**

### **Anatomik Asimetri**

İnsan ve hayvan beyninde anatomik asimetrinin varolduğu bilinmektedir.(8) Bireysel varyasyonlar bulunmasına rağmen insanların birçoğunda belli başlı bazı yapılar tutarlı bir şekilde asimetriktir. Bu asimetrik yapı hem makroskopik hem de hücresele düzeydedir. Örneğin sağ frontal lob belirgin olarak sol frontal lobdan genişken, sol temporal lob sağdan daha geniştir.(9) Sağ hemisfer myelinizasyonu sol hemisfere göre daha fazladır. Asimetrik olan alanların önemli bir bölümünü konuşmadan sorumlu olan planum temporale, Sylvian fissür ve Broca alanını iğer inferior frontal korteks oluşturur.(10)

Her ne kadar birçoğ bireysel varyasyon bulunmaktaysa da Broca alanı sol hemisferde belirgin olarak daha büyüktür.(8) İnférieur frontal alanla sınırı olan Sylvian Fissür ise sol hemisferde daha keskin bir kavis yapar ve daha uzundur.(9) Bu durum sol hemisferde daha geniş bir temporal lobun varolmasını sağlar. Konuşma ve lateralizasyonla ilgili ęalıřmaların büyük bir kısmı planum temporaleye odaklanmıştır. Yapılan bir ęalıřmada konuşma için ęok önemli olduğu düşünölen ve işitme merkezini iđer planum temporale asimetrisini araştırmış ve 100 postmortem beynin %65'inde daha uzun sol planum temporale, %11'inde daha uzun sağ planum temporale olduğu ve %24'ünün ise planum temporalelerinin simetrik olduğunu tespit edilmiştir.(10) Bu sonuçlar daha sonra başka ęalıřmalar ile de doğrulanmıştır. (11,12) Bu nedenle konuşma merkezinin lateralizasyonu ile ilgili birçoğ



Çalışma bu alana yoğunlaşmıştır.

Bireysel farklılıklara rağmen goreceli olarak tutarlılığı olan bu anatomik asimetrik yapıların birçok fonksiyonel lateralizasyonun temelini oluşturduğu düşnlmektedir. Ancak tüm farklılıklara rağmen unutulmaması gereken nokta iki hemisferin farklı olmaktan çok aynı olduğudur. Galaburda bir hemisferde bulunup diğerinde olmayan hiçbir yapı veya kimyasal içeriğin olmadığını vurgulamıştır. (8)

### **Fonksiyonel Asimetri**

Yapısal düzeyde varolan asimetri fonksiyonel asimetri olarak kendini gosterir. Gorntleme çalışmalarıyla beynin konuşma alanlarında bulunan nrobiyolojik asimetrilerin konuşma fonksiyonunun lateralizasyonu ile ilişkili olduğu tespit edilmiş (12-13) ve anatomik ve fonksiyonel asimetrilerin ilişkisi ortaya konmuştur. İlerleyen zamanda komissrotomili hastalarla yapılan çalışmalarda da sol hemisferin dil fonksiyonları için zelleşmiş olduğu, sağ hemisferin ise algısal süreçlerden sorumlu olduğu vurgulamıştır. (9)

Fonksiyonel asimetriler içinde en fazla çalışılmış olanlardan biri de el tercihidir. İnsanların yaklaşık %90'ının sağ el tercihli olduğu bilinmektedir ve bu tercihin genetik geçişli olduğu kabul edilmektedir. Sağ el tercihi olanların konuşma merkezi %95.5- %99.7 oranında sol hemisferde yer almaktadır. (14)

Beyinde tek bir hemisfer için zelleşmiş çok sayıda fonksiyon tanımlanmışsa da bu zelleşmenin altında yatan sebepler yeterince anlaşılamamıştır. Hemisferik lateralizasyon için belki de en çok kabul goren teori anatomik asimetrilerin varlığıdır. Yenidoğanların yaklaşık %65'inde sol planum temporalenin daha geniş olduğu tespit edilmiştir. Sol hemisferde konuşma

merkezinde dendritik dallanmanın daha fazla olduğu ve daha fazla miktarda gri madde bulunduğu gösterilmiştir. Dopamin, serotonin gibi kimyasal taşıyıcıların dağılımı da asimetriktir. Sol hemisferin motor uyarılmış potansiyel yanıtı için eşik düzeyi sağa göre daha düşüktür. Yinede iki hemisfer arasında varolan anatomik, histolojik ve hücre yapılarındaki asimetri var olan çok sayıda fonksiyonel asimetriyi açıklamak için yeterli görünmemektedir.(10)

Intrinsik hemisferik farklılıklar yanında fonksiyonel lateralizasyondan sorumlu olduğu düşünölen bir başka yapıda korpus kallosumdur. (7) Korpus kallosumun lifleri çoğunlukla homotopik olup her bir hemisfer diğer hemisfere topografik bir düzende projekte olur. Kabaca simetrik noktalar birbirleriyle ilişki kurar. (4) Korpus kallosumun anterior parçası genu olup prefrontal korteksi birbirine bağlar. Korpus kallosumun orta kısmı motor ve somatosensoriel alanları bağlar. Kaudal parçası ve splenium ise temporoparietal-okspital kavşağı birleştirir. Splenium aynı zamanda dorsal parietal ve oksipital alanları birleştirir.(9,15) Korpus kallosumu oluşturan lifler büyük ölçüde piramidal nöronlara ait olup iki tip lif bulunmaktadır. Geniş çaplı lifler sensori-motor koordinasyonu sağlarken, küçük çaplı lifler assosiasyon alanlarını birleştirir. Küçük çaplı lifler daha yoğun olup, korpus kallosumun yapısındaki bireysel farklılıkların bu küçük çaplı liflerden kaynaklandığı gösterilmiştir. Serebral hemisferlerdeki inhibisyon ve eksitasyon dengesinin sağlanmasında da bu liflerin önemli bir rolü olduğu düşünölmektedir. (16)

1990'lı yıllardan başlayarak interhemisferik etkileşim birbirine zıt iki teori üzerinden tartışılmış olup, bir grup korpus kallosumun iki hemisfer arasındaki bilgi entegrasyonunu eksitator fonksiyonlar üzerinden sağladığını düşünürken, diğer grup bu yapının inhibitör bir yolak olduğunu ileri sürmüştür. Bu iki teorenin geçerliliği korpus kallosum boyutunun fonksiyonel ve anatomik lateralite ile karşılaştırılmasından yola çıkılarak araştırılmıştır. İnhibisyon

teorisine göre geniş bir korpus kallosumun daha fazla inhibisyon transfer edeceği, fonksiyonel lateralitenin kontrlateral hemisferin inhibisyonu ile gerçekleştiği ve asimetri artıkça korpus kallosum boyutunun artması gerektiği ileri sürülmüştür. Eksitasyon teorisinde ise lateralite artıkça korpus kallosum boyutunun azalması gerektiği düşünülmüştür. Bloom derlemesinde her iki teoriyi destekleyen çalışma sonuçlarını incelemiş ve korpus kallosumun anatomik heterojenliği göz önünde bulundurulduğunda mevcut kanıtların, korpus kallosumun hem eksitator hem de inhibitör fonksiyonunu desteklediğini, fonksiyonel eksitasyon ve inhibisyonun değişik zamanlarda değişik işlevlerde rol alabileceğini veya her ikisinin de birlikte bulunabileceğini ileri sürmüştür.(10)

Korpus kallosumun fonksiyonunu tartışırken nöron düzeyinde bir inhibisyon ile fonksiyonel düzeyde inhibisyonun farkını her zaman akılda tutmak gerekir. Nöron düzeyinde eksitasyon basit bir şekilde bir nöronun ateşleme hızındaki artışın sinaps yaptığı başka bir nöronun ateşleme hızını arttırması şeklinde açıklanabilir. İnhibisyon ise bir nöronun ateşleme hızındaki artışın sinaps yaptığı başka bir nöronun ateşleme hızını azaltması olarak tanımlanabilir. Bu farklılıklar birinci derecede kimyasal taşıyıcı (nörotransmitter) ve alıcı (reseptör) farklılıklarından kaynaklanmaktadır. Beyindeki en yaygın kimyasal taşıyıcının inhibitör bir nörotransmitter olan GABA olduğu göz önüne alınırsa, inhibitör bağlantıların eksitator bağlantılardan daha güçlü olduğu ileri sürülebilir. Hem inhibitör hem de eksitator iletilerin korpus kallosum üzerinden iletildiği bilinmektedir. Hemen bütün kallosal lifler nörokimyasal düzeyde eksitatordür ancak bu bağlantıların ortaya çıkardığı fonksiyonel etki başka faktörlerle ilişkilidir. Bir kallosal bağlantı eksitator veya inhibitör etki oluştursa da, meydana gelmesi beklenen fonksiyonel inhibisyon veya eksitasyon kimyasal taşıyıcı, alıcı, ve internöronların ilişkisine bağlıdır. Eksitasyon süreci inhibisyon ile sonuçlanabilir ve davranış üzerindeki yansıması basit bir eksitasyon veya inhibisyondan ziyade beynin işleyiş biçimindeki değişiklikler

olarak ortaya çıkar. (10)

Yukarıda da belirtildiği gibi bu nöronların çoğunlukla eksitator karakterde olduğunu destekleyen bulgular olmasına rağmen, transkallosal monosinaptik eksitator postsinaptik potansiyellerin eşik altı değerinde ve düşük amplitüdü olması ve bu potansiyeli daha güçlü ve daha uzun süreli inhibisyonun takip etmesi transkallosal inhibitör etkileşimlerin daha önemli olduğunu düşündürmektedir. (4)

Transkallosal inhibisyon son yıllarda transkranyal manyetik stimülasyon (TMS) ile araştırılmaktadır. (6,7) İnsanlarda primer motor korteks komissural liflerinin korpus kallosumun gövdesinin ikinci çeyreğinde yer aldığı düşünülmektedir. (17-18) Hayvan çalışmalarında el hareketlerinden sorumlu primer motor korteks alanların interhemisferik bağlantılarının güçlü ve etkin olduğu gösterilmiştir. (19) Bir motor korteks alanının uyarılması kontrateral kortekste fasilitatör etki yaratabildiği gibi inhibitör etki de oluşturabilir. Ancak eksitator etki yaratan alanlar daha küçük olup, inhibisyona yol açan daha geniş alanlarla çevrili olabilir. Güçlü yapılandırılmış uyarı verilmesi durumunda fasilitasyon her zaman görülmeyebilir ve supresyonla maskelenebilir. Gözlemler istemli hareketler sırasında hareket ile ilişkili nöronların GABAerjik inhibisyona duyarlı oldukları yönündedir. (20)

Yüksek rezolüsyonlu elektroensefalografide tek elin kullanıldığı basit hareketlerde her iki sensorimotor korteks aktive olur. (21) Normal bireylerde bile tek elle yapılan zorlayıcı motor hareketlerde kontrateral tarafta homolog kaslarda kontraksiyon meydana gelebilir. Ayna hareketleri transkallosal aktivasyondan çok her iki korteksin simültane uyarılması ile meydana gelir. (22) Transkallosal inhibitör kontrol tek elin kullanıldığı durumlarda veya asenkron hareketlerde istenmeyen ayna hareketlerin ortaya çıkışını engellemek üzere devreye girer ve diğer hemisferle etkileşir. (22,23)

TMS kortikal inhibisyon ve plastisite gibi birçok kortikal fenomenin araştırılmasında kullanılmaktadır. Kortikal inhibisyonu göstermek için kullanılan paradigmlar çift atımlı TMS (24,25), kortikal istirahat periyodu TMS (26,27) ve interhemisferik inhibisyondur.(6) Çift atımlı TMS'de eşik altı yapılandırılmış bir uyarıyı eşik üstü bir uyarı takip eder. Yüksek duyarlılıkta eşik üstü manyetik bir uyarı direkt olarak kortikal piramidal nöronları ve indirekt yoldan eksitator internöronları aktive ederek, periferde motor uyarılmış potansiyel yanıtı oluşturacak kortikospinal çıktıyı oluşturur. Farklı olarak eşik altı bir uyarı ise sadece kortikal internöronları uyarır ve motor uyarılmış potansiyel yanıtı oluşmaz. Eşik altı bir uyarı ile eşik üstü bir uyarının kombine edilmesiyle kortikal çıktı üzerinde internöronların inhibitör etkilerini elde etmek mümkün olur. (24-28) Eşik altı bir uyarı, test uyarıdan yaklaşık 1-5 ms önce verildiği takdirde inhibitör internöronlar devreye girer ve MEP yanıtı yaklaşık %50-90 arasında inhibe edilir. (24)

Çift uyarınlı TMS ile en az iki tip intrakortikal inhibisyon türü elde edilebilir. Bunlar kısa interval intrakortikal inhibisyon (SICI) ve uzun interval intrakortikal inhibisyon (LICI)'dur. (29) SICI eşik altı bir yapılandırılmış uyarıdan 1-5 ms sonra verilen eşik üstü test uyarı ile elde edilir (24), LICI ise eşik üstü yapılandırılmış uyarıdan 50-200 ms sonra verilen eşik üstü test uyarı ile oluşur. (30,31) GABA-A alıcılarıyla ilgili yanıtların daha düşük eşik aktivasyon düzeyine sahip oldukları ve inhibitör etkilerinin daha kısa olduğu bilinmektedir. (29,32) SICI'nın GABA-A alıcıları üzerinden düzenlendiğini destekleyen sonuçlar elde edilmiştir. (33) GABA-B alıcıları üzerinden ortaya çıkan yanıtlar ise daha yüksek eşik aktivasyon düzeyine sahip olup inhibitör etkileri de daha uzun süre devam eder. (29) LICI ise GABA-B reseptörleri ile ilişkili bulunmuştur. (35)

İnterhemisferik inhibisyon (IHI) ise motor kortekse verilen yapılandırılmış bir

uyarıdan yaklaşık 6-15 ms sonra karşı motor kortekse verilen test uyarıyla meydana gelmesi beklenen motor uyarılmış potansiyel yanıtını %50-75 oranında azalması ile gösterilir. (6) IHI'dan sorumlu nöronların kontrlateral alanlardan çıkıp karşı hemisfere ulaşması ve inhibitör etki ortaya çıkarması gerekir. İnhibitör GABAerjik nöronların daha çok lokal olduğu göz önünde bulundurulduğunda, IHI büyük olasılıkla korpus kallosumu geçen eksitator nöronların lokal inhibitör nöronlarla etkileşimi sonucu oluşuyor olsa gerekir. (36) İpsilateral kortiko-kortikal inhibitör sistemlerin İHI ile ilişkisi de araştırılmıştır. Daskalakis ve ark. çalışmalarında IHI ve LICI'nin ortak inhibitör mekanizmaları paylaşıyor olabileceğini, SICI'nin IHI varlığında azalıyor olmasının da bu üç inhibitör sistemin etkileşim içinde olmasından kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir. (37)

Transkallosal etkileşimin temel olarak inhibitör olduğu görüşü komplet korpus kallosum agenezisi olan bir hastanın tek taraflı TMS uygulaması ile elde edilmiş büyük ipsilateral MEP bulguları ile desteklenmiştir. (38) Hemisferik hasara uğramış hastalarda sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında, TMS ile etkilenmemiş hemisferden ipsilateral MEP elde edilme sıklığı daha fazladır. (39) İnme nedeniyle tek hemisferi hasar görmüş hastalarda etkilenmemiş motor korteksin uyarılabilirliğinde artma tespit edilmiştir. (40,41) Tek taraflı inme sonrası transkallosal hasarı olanlarda intrakortikal inhibisyon da azalma ortaya çıkar. (41) Bu bulgular büyük olasılıkla transkallosal interhemisferik etkileşimin azalmasına bağlı olarak etkilenmemiş sağlam hemisferdeki inhibisyonun azalmasına ve motor korteksin çaprazlaşmayan ipsilateral kortikospinal yollar üzerindeki baskının ortadan kalkmasına bağlıdır. (42)

TMS ile yapılmış çalışmalar her iki primer motor alan arasındaki inhibitör etkileşimin serebral korteks düzeyinde olduğunu düşündürmektedir. İnterhemisferik inhibisyonun büyüklüğü yapılandırılmış uyarının duyarlılığına

göre değişiklik gösterir. Güçlü bir uyarı ile interhemisferik inhibisyon her iki hemisfer için eşit olabilir. (6) Ancak daha düşük duyarlılıkta bir uyarı ile asimetrik transkallosal inhibisyon gösterilebilir. Sağ elini kullananlarda dominant hemisfere uygulanan TMS ile ortaya çıkan transkallosal inhibisyon sağ TMS ile meydana gelenden daha güçlüdür. (43)

TMS paradigmaları kullanılarak yapılmış çalışmalarda Obsesif Kompulsif Bozukluk, Tourette Bozukluğu, Şizofreni gibi psikiyatrik bozukluklarda kortikal inhibisyonun bozulduğuna dair bulgular elde edilmiştir. (44-46) IHI'nın Şizofreni hastalarında (47) ve müzisyenlerde azalmış olduğu gösterilmiştir. (48)

#### **(4) Korpus Kallosum ve El Tercihi İlişkisi**

Serebral asimetrinin oluşumunda korpus kallosumun ontogenetik gelişiminin çok önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Sağ elini kullanan erkeklerde korpus kallosumun istmus bölümünün daha küçük olduğu gösterilmiştir. (49) Korpus kallosum agenezisi olan mutant farelerin kullanıldığı çalışmaların sonucunda pençe tercihi değerlendirildiğinde, bireysel asimetrinin gelişmemesi ile populasyon düzeyinde güçlü taraf tercihinin bulunması arasında geniş bir yelpazede yer alan sonuçlar elde edilmiştir. Korpus kallosumun konjenital yokluğu pençe tercihinin oluşumunu belirgin şekilde etkileyen bir faktör olarak kabul edilmiştir. (50,51) Sıçanların kullanıldığı başka bir çalışmada ise prenatal radyasyona maruz bırakılmış ve bu yolla korpus kallosumu gelişmemiş farelerde, pençe tercih testinde populasyon düzeyinde farklı asimetri paternleri tespit edilmiştir. (49,52) Bu çalışmalar normal ve akallosal sıçanlardaki bu davranışsal farklılıkların korpus kallosumun yokluğuna bağlı olduğunu kesin olarak ortaya koymamaktaysa da, yakın zamanda yapılmış bir çalışmada neonatal dönemde korpus kallosum transeksiyonu yapılmış farelerin populasyon

düzeyinde sol el tercihi ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gösterdikleri sonucuna ulaşılmıştır.(53)

### **(5) Normal Populasyonda İnsanlarda ve Hayvanlardaki El Tercihi**

Toplumdaki bireylerin %50'sinden fazlasının aynı yönü tercih etmeleri durumunda toplum düzeyinde lateralizasyon olduğundan bahsedilebilir. (54) Populasyon düzeyinde sağ el tercihi bulunmasının sadece insanlara has olup olmadığı uzun yıllar tartışılmış ve yakın zamana dek bu tercihin primatlar içinde yalnızca insanlara ait bir özellik olduğu düşüncesi kabul görmüştür. Bu görüş 1987 yılında MacNeillage ve arkadaşlarının (55) yaptığı bir derlemeden sonra tekrar tartışmaya açılmıştır. Bu derlemede primatlar üzerinde yapılmış 45 el tercihi çalışması gözden geçirilmiş ve primatlarda toplum düzeyinde el tercihinin olduğu ileri sürülmüştür. Toplum düzeyinde el tercihinin sahip olan canlıların sadece insanlar olmadığı düşüncesi şempanzelerde, köpeklerde, kedilerde, kara kaplumbağalarında, farelerde ve sıçanlarda yapılan çalışmalarla güçlenmiştir. Dominant hemisferdeki ilgili alanın ablasyonundan sonra el tercihinin değiştiğinin görülmesi, sıçanlarda pençe tercihinin kontrlateral primer motor korteksin kontrolünde olduğunu düşündürmüştür. (56) 1930'lu yıllardan başlayarak 2 farklı sıçan ve 29 farklı fare türü üzerinde yapılmış çalışmalar ise toplum düzeyinde sağ pençe tercihinin insanlara göre daha zayıf olduğunu göstermektedir. (57)

Sıçanlarda yapılan çalışmalar beceri gerektiren ön kol hareketlerinin nöral kontrolünün motor korteks, piramidal sistem, rubrospinal yol, bazal ganglionlar ve spinal kordun arka kordonu gibi birçok nöral yapıyla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Pençe kullanımıyla ilgili motor alanlarda meydana gelen tek taraflı lezyonların, kontrlateral pençenin uzanma ve kavrama hareketinde ve becerisinde bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir.(58)



Sıçanlarda ve insanlarda el tercihini etkileyen genetik faktörler yanında çevresel faktörler ve çeşitli maddelere maruz kalmanın etkilerini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak çevresel faktörlerin el tercihinin etkisi üzerine yapılmış çalışmalar zorlu seçici pençe tercihinin etkileri ile sınırlı kalmıştır. El tercihinin çevresel modülasyonu iki şekilde olabilir. Bir elin kullanımının kısıtlanması veya seçici olarak bir hemisferdeki sensorimotor sistemde hasar yapılması yoluyla yani direkt asimmetrik aktivasyon mekanizmasıyla yada çevresel faktörlerin genel nöromodulator sistemler üzerinden simetriyi değiştirecek süreçleri başlatması yani asimmetrik modülasyon mekanizması yoluyla. Asetilkolin, noradrenalin, kortikosteroidler ve dopamin ile ilişkili çok sayıda lateralize nöromodulator sistem el tercihinin modülasyonunda rol oynayabilir. (57)

#### **(6) Psikiyatrik Bozukluklar ile El Tercihi ilişkisi**

Mental fonksiyonlardaki sapma ile bu değişikliğin bir indikatörü olabileceği düşünülen ve lateralizasyonun periferik göstergesi olan el tercihindeki sapma arasındaki ilişki Şizofreni, Afektif Psikozlar ve bağımlılık alanında çalışılmıştır.(59-62) Psikiyatrik bozuklukların gelişiminde genetik yatkınlık ve erken nörolojik hasar en belirgin ve potansiyel olarak en güçlü faktörlerdir. Her ikisinin birlikte bulunması psikiyatrik bozukluk gelişme riskini belirgin olarak artırır. Genetik ve erken nörolojik hasarla ilişkili olduğu düşünülen durumlardan biri de sol el tercihinin sahip olmaktır. El tercihi serebral hemisferik dominansın tespitinde en önemli periferik parametre olmaya devam etmektedir. Genel popülasyonda sağ el tercihi olanlar sol el tercihi olanlara göre belirgin üstünlük göstermektedir (oran 8:2). Ancak yapılan çalışmalarda Şizofreni riski olanlarda normal dağılımdan sapma olduğu ve sol el tercihinde artma görüldüğü tespit edilmiştir. (59) Alkol bağımlılığında sol el tercihi, yüksek riskli içici olma, yüksek yineleme oranına sahip olma ve öğrenme bozuklukları ile ilgili bulunmuştur. (63) Günümüzde kullanılan iki

alkolizm sınıflamasından Cloninger Tip II (64) ve Lesch Tip IV (65) benzer özellikler taşımaktadır. İlki erkeklerde görülüp, genetik komponent ile ilişkili iken diğerinin serebral hasar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada sağ el tercihi olmayan alkoliklerde yani ambidekstroz ve sol el tercihi olanlarda gelişimsel risk faktörlerinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir. (66) Alkol bağımlılarında ve risk grubunda sol el tercihine sahip olma ve öğrenme bozukluklarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (60) Alkolik babaların büyük bir kısmının oğullarının sol el tercihine sahip olduğu veya sol el tercihine sahip birinci derece bir akrabası olduğu tespit edilmiştir. (61) Yine alkolik babaların çocuklarında sol el tercihine sahip olma sıklığının fazla oluşu gelişimsel öğrenme bozukluğu ve fetal testesteron ile ilişkili bulunmuştur. (62) Bu durum anormal serebral dominans ile ilişkilendirilmiştir.

### **(7) Alkollün Etki Mekanizması**

Alkolün intraselüler ve ekstraselüler etkileri tam olarak bilinmemektedir. Akut etil alkol uygulamasının davranışsal etkileri GABA-A alıcı modülatörü olan benzodiyazepin ve barbitüratlara belirgin bir şekilde benzemektedir. Alkol anksiyolitik, sedatif-hipnotik ve antikonvülzan etki göstermesinin yanında motor koordinasyonu da bozar. Kognitif fonksiyonlarda bozulmaya yol açar. Yüksek konsantrasyonlarda da anestezi etkisi gösterir ve solunum depresyonu yapabilir. Bu etkilerinin büyük bir kısmı GABA-A alıcılarıyla etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Akut alkol intoksikasyonu membran modifikasyonuna yol açar. İyon kanallarının ve alıcıların fonksiyonlarında bozulma olur. NMDA alıcı duyarlılığı azalır, GABA alıcı duyarlılığı ise artar. Kalsiyum kanal aktivitesinde azalma, nikotinik asetilkolin alıcılarının aktive ettiği sodyum kanal aktivitesinde artış olur. Hücre içine giren klor iyonu miktarının artması, kalsiyum ve sodyum miktarının azalması sonucu hücrenin uyarılabilirliğinde azalma meydana gelir, sonuçta ortaya çıkan net etki inhibitördür. (67)

## **(8) Alkolün Korpus Kallosum Üzerine Etkisi**

Çevresel faktörler ve ortam değişikliği yanında çeşitli maddelere maruz kalanlarda da el tercihinin yansıyan değişiklikler olduğunu gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Prenatal dönemde alkole maruz kalanlarda santral sinir sisteminde mikrosefali, mental retardasyon, motor ve kognitif disfonksiyonlar gibi birçok gelişimsel defekt meydana gelmektedir. Ortaya çıkan fonksiyonel bozuklukların beynin gelişim sürecinde meydana gelen değişikliklerin kümülatif bir sonucu olduğu düşünülmektedir. (68) Korpus kallosumda meydana gelen değişiklikler interhemisferik assosiyasyon liflerinin fonksiyonel entegrasyonundaki değişiklikleri yansıtır. (69-71) Otopsi çalışmalarında prenatal dönemde yüksek oranda alkole maruz kalanlarda en çok etkilenen alanlardan birinin korpus kallosum olduğu bildirilmiştir. (72,73) Alkole maruz kalan çocukların korpus kallosum alanlarında küçülme olduğu tespit edilmiştir. (74) Erkek sıçanların korpus kallosum alanlarının dişi sıçanlardan geniş olduğu, prenatal dönemde alkole maruz kalan sıçanlarda toplam kallosal alanda belirgin düzeyde azalma olduğu ve normalde varolan seksüel dimorfizmin bozulduğu gösterilmiştir. (75,76) Prenatal dönemde alkole maruz kalma sonucunda davranışsal lateralitenin değiştiğini gösteren hayvan çalışmaları da bulunmaktadır. (77-79)

Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar alkolün beyin fonksiyonlarını inhibitör ve eksitatör süreçler arasındaki dengeyi bozarak etkilediğini düşündürmektedir. Yeterli miktarda sinaptik bağlantının oluşumu için gerekli olan dendritik yüzey, nörotrofinler aracılığı ile dendritlerin sayı ve boyunu arttırmak yoluyla sağlanabilir. Nörotrofinler dendritik dallanmanın boyut ve şeklini bağımsız olarak değiştirebilirler. Bu nedenle alkolün nörotrofin düzeyini etkilemesi dendritlerde değişiklik yaratır. Aynı zamanda prenatal dönemde alkole maruz kalma halinde diğer nörokimyasal maddelerde meydana gelen değişiklikler nörotrofin düzeylerini ve indirekt yolla dendritik

gelişimi olumsuz etkiler. (80,81) Sıçanlar üzerinde yapılmış bir çalışmada ikinci trimesterde alkole maruz kalmanın, doza bağımlı bir şekilde korpus kallosumu oluşturan liflerin dendrit dallanmasını ve beyin ağırlığını değiştirdiği gösterilmiştir. Alkolün korpus kallosumun üzerinden projekte olan nöronların apikal ve baziler dendritik dallanmasının sayısını ve uzunluğunu arttırarak değişiklik meydana getirdiği ancak beyin ağırlığının kontrol grubuna göre düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır.(68) Gebelikte orta düzeyde alkol kullanımının bile alkoliklerin çocuklarında sol el tercihinin prevalansında artışa yol açtığı ve bu durumun erkek çocuklarda daha fazla olduğu tespit edilmiştir. (82) Sağlıklı kontrol grubu ile eroin ve alkol bağımlıları el tercihleri açısından değerlendirildiklerinde alkol bağımlısı grupta sola kayma eğilimi olduğu görülmüştür. (83) Alkolün sol hemisfer ve korpus kallosumu olumsuz etkilediğini gösteren çok sayıda çalışma vardır.

Yukarıdaki bilgiler ışığında Şizofreni (59), Alkolizm (60-62)) ve Afektif Bozukluklar gibi birçok psikiyatrik bozuklukta serebral lateralizasyonun periferik göstergesi olan el tercihinde sola kayma olduğundan yola çıkarak, alkolün korpus kallosum üzerinden inhibitör süreçleri etkileyerek el tercihinde değişiklik meydana getirdiği ileri sürülebilir. Obsesif Kompulsif Bozukluk (44), Tourette Bozukluğu (45) ve Şizofrenide (47) TMS ile yapılan çalışmalarda disinhibisyona işaret eden bulgular tespit edilmiş ancak yukarıda söz edilen inhibitör süreçler, el tercihi ve alkol ilişkisi çalışılmamıştır. Tek doz alkol uygulaması ile GABAerjik sistemler üzerinden çalışan ve bu inhibitör sistemlere bağlı olduğu ileri sürülen serebral lateralizasyonda değişiklik olup olmadığı bilinmemektedir. Çalışmanın amacı tek doz alkolün serebral lateralizasyonun periferik göstergesi olan pençe tercihinde ve becerisinde değişiklik yapıp yapmadığının ve yapıyor ise bu etkinin alkolün atılması ile geri dönüp dönmediğinin gösterilmesidir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Kadın ve erkekler arasında kortikal asimetrinin hem derecesi hem de yönü açısından farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Erkeklerin asimetri derecesinin kadınlara göre daha belirgin ve sağ hemisfer dominansının daha fazla olduğu, dişilerin lateralizasyon paternlerinin erkeklere göre daha diffüz olup sol hemisfer dominansının daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Birçok çalışmada seks steroid hormonlarının kortikal asimetriyi etkilediği gösterilmiş, mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen kortikal dominans üzerinde en fazla etkisi olanın testosteron olduğu ileri sürülmüştür. (1)

### Hayvanlar

Östrojen siklusunun dişi sıçanlarda serebral asimetriyi etkilediği şeklinde yayınlar bulunmaktadır. (84) Örneğin amfetamin ile indüklenen dönme davranışı östrojen siklusundan etkilenmektedir. (85) Gonadal bir steroid olan östradiolün kimyasal taşınmaya etkisi olduğu bilinmektedir. (86) Steroid hormonların spesifik nöronlara direkt uygulanmasının nöron ateşleme frekansını arttırdığı gösterilmiştir. (87) Ovulasyon sonrası artmış progesteron düzeyi GABA alıcı kompleksinin bağlanma noktalarının artışıyla ilişkilidir. (88) Yukarıdaki bilgiler ışığında cinsiyet farkı ve gonadal steroidlerin dalgalanmalarından doğabilecek değişiklikleri engellemek için deneylerde Sprague Dawley türü erkek, erişkin sıçanlar kullanıldı. Çalışmaya başlamadan önce Uludağ Üniversitesi Hayvan Bakım ve Kullanım Komitesi'nden onay alındı.

Çalışmada sağ pençe tercihinin yönelik değerlendirmeler yapılması planlandığından birinci aşamada hayvanlar pençe tercih testi ile

değerlendirilerek sağ pençe tercihine sahip hayvanlar belirlendi. Bunun için hayvanlar öncelikle laboratuvar ortamına ve yeni beslenme düzeneklerine alıştırmak üzere 3 gün boyunca pençe tercih testi uygulanacak özel kafeslere, her kafeste maksimum 5 hayvan olacak şekilde yerleştirildi. Hayvanların özel kafeslerinde beslenme becerileri geliştikten sonra her biri tartılarak 2 gün boyunca aç bırakıldılar. Deney aşamasında hayvanlar tekrar tartılarak başlangıçtaki ağırlıklarının %15'ini kaybetmiş oldukları tespit edildi ve deney kafesine tek tek alınarak pençe tercih testi uygulandı. Çalışmamızda 125 hayvan değerlendirmeye alındı.

### **Pençe Tercih Testi**

Sıçanların pençe tercihlerinin belirlenmesinde Tang & Verstynen metodu (57) kullanıldı. Bunun için 20x45x30cm boyutlarında metal kafesler hazırlandı. Kafesin ön yüzüne plexiglastan yapılmış yerden yükseklikleri 7cm olan, sıçanların rahatlıkla pençelerini sokabilecekleri ancak burunlarıyla yiyeceği ulaşamayacakları yaklaşık 3 cm çapında ve birbirlerinden yaklaşık 1 cm uzaklıkta iki deliği olan bir plaka yerleştirildi. Delikler kafesin her iki yanına eşit mesafede olacak şekilde ayarlandı. Deliklerin hemen altına gelecek şekilde yaklaşık 2x5 cm<sup>2</sup> alanında yemlik yerleştirildi. Deney sırasında hayvanın uzanacağı küçük yem parçası iki deliğin tam ortasına konuldu. İki günlük açlık sonrasında 3. gün hayvanlar pençe tercihleri belirlenmek üzere tek tek kafese alınarak 30 dakika içinde sağ ve sol pençeleriyle yiyeceğe uzanmak için yaptıkları 50 girişim sayıldı. >28 defa sağ pençe girişimi (SAĞGT) olanlar sağ pençe tercihli, 22-28 arasında sağ pençe girişimi olanlar ambidekstroz ve <22 sağ pençe girişimi olanlar sol pençe tercihli kabul edildi. Pençe tercihinin stabilleşmesi için iki gün üst üste değerlendirilen hayvanlar ikinci değerlendirmede pençe becerileri (6) yönünden de değerlendirildiler. Sıçanların pençe becerileri frekans (F) (30 dakikalık testin ilk 10 dakikasında yiyeceği ulaşmak için yaptığı girişim sayısı), 50 girişimden kaçında yiyeceği kavrayabildiği (SAĞBtop) ve kaçında ilk girişiminde başarılı

olduğu (SAĞBilk) tespit edilerek kararlaştırıldı.(90) Sağ penđe tercihli sıçanlar çalışmanın ikinci aşamasına dahil edildiler. Sol penđe tercihli hayvanlar ve ambidekstroz olanlar iade edildi.

### **Alkol Uygulaması**

Alkolün sıçanlardaki penđe tercihine ve becerisine yansımaları değerlendirilmek üzere üç deney grubu oluşturuldu. 15 sıçandan oluşan birinci gruba 1 gr/kg etil alkol (%20 oranında hacim/hacim), yine 15 sıçandan oluşan ikinci gruba 2 gr/kg alkol (%20 oranında hacim/hacim) ve 10 sıçandan oluşan kontrol grubuna aynı miktarda serum fizyolojik intraperitoneal olarak uygulandı. Uygulamadan sonra kan alkol seviyesinin maksimuma ulaşması beklenen 15. dakikada hayvanlar penđe tercih ve becerileri yönünden tekrar değerlendirildiler. Bu değerlendirmenin ardından alkolün kandan elimine olması beklenen 4. saat sonunda, meydana gelmesi beklenen etkinin geri dönüşümlü olup olmadığının tespiti için 3. defa penđe tercih ve becerisi ölçüldü ve deney sonunda kan alkol seviyesini belirlemek üzere kan alınarak hayvanlar anestezi altında dekapite edildi.

### **İstatistiksel değerlendirme**

Verinin istatistiksel analizi SPSS13.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen veri için bağımlı iki grup karşılaştırmalarında Wilcoxon işaret sıra testi kullanılmıştır. Verilerin betimleyici istatistikleri ortalama±standart sapma şeklinde verilmiştir. Anlamlılık düzeyi  $\alpha=0.05$  olarak belirlenmiştir.

## BULGULAR

**Tablo -1: Sprague Dawley türü erkek sıçanların el tercih oranları**

	<b>SAĞ</b>	<b>SOL</b>	<b>AMBİDEXTROZ</b>
<b>N: 125</b>	44	67	14
<b>%</b>	35,2	53,6	11,2

**N: Hayvan sayısı**

Çalışmanın ilk aşamasında sağ pençe tercihli hayvanları belirlemek üzere Tang&Versteynen metodu kullanılarak yapılan pençe tercih testi sonucunda Sprague Dawley cinsi erkek sıçanların %35,2'sinin sağ pençe tercihli, %53,6'sının sol pençe tercihli ve %11,2 'sinin ambidekstroz olduğu saptandı.

**Tablo 2. Sağ girişim toplamı ortalamalarının karşılaştırılması**

<b>GRUP 1 gr</b>	<b>SAĞGT ort.</b>	<b>15SAĞT ort.</b>	<b>4SAĞGT ort.</b>
<b>N:15</b>	44 ± 3,97	44 ± 3,2	44 ± 4,71

**N: Hayvan sayısı ,Wilcoxon Sıra Toplamları Testi, p<0,05**

Yapılan istatistiksel değerlendirmede; 1 gr/kg alkol uygulanan ilk grupta sağ pençe ile yapılan toplam girişim sayısının (SAĞGT) ortalama değeri her üç değerlendirme için >28 olup lateralizasyonun yönünde değişiklik saptanmamıştır. Alkol uygulamadan önceki toplam sağ girişim sayısı ile alkol uygulandıktan 15 dakika sonra ve alkolün kandan elimine olması beklenen 4. saat sonundaki toplam sağ girişim sayısı (15SAĞGT, 4SAĞGT) karşılaştırılmış, anlamlı farklılık saptanmamıştır. Dolayısıyla lateralizasyonun yönü gibi büyüklüğünde de değişme olmamıştır.



**Tablo 3. Beceri parametrelerinin karşılaştırılması**

<b>GRUP 1 gr</b>	<b>Alkol öncesi (ort./ std. d.)</b>	<b>15.dakika (ort. ve std. d.).</b>	<b>4.saat ( ort. ve std.d.)</b>
<b>Test süresi</b>	6,4 ± 1,69	<b>*7,7 ± 1,96</b>	7,5 ± 1,95
<b>frekans</b>	11 ± 3,92	10,4 ± 5,5	11,6 ± 5,87
<b>SAĞBilk</b>	3,1 ± 4,32	3,0 ± 5,27	3,1 ± 4,53
<b>SAĞBtop</b>	11,4 ± 3,86	11,2 ± 5,95	12,1 ± 6,22
<b>ToplamB</b>	10,5 ± 4,82	11,4 ± 5,99	11,2 ± 6,93

**Wilcoxon Sıra Toplamları Testi**

**\*p<0,05, test süresi alkol sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzamış**

Birinci grupta alkol öncesi pençe tercih testi süresi (TS), alkol sonrası değerler ile karşılaştırıldığında; alkol sonrasında test süresinde (15TS) uzama olduğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı (Wilcoxon Sıra Toplamları Testi z: -2,6 p <0,007) olduğu saptanmıştır. Bu grup beceri değerlendirilmek üzere aynı zamanda frekans (F) (ilk 10 dakikadaki girişim sayısı), sağ pençe ile ilk girişimde yemi alma beceri sayısı (SAĞBilk), sağ pençenin 50 girişim sonucu aldığı toplam yem sayısı (SAĞBtop) ve sağ ve sol pençenin aldığı toplam yem sayısı (ToplamB) ortalamaları alkol öncesi ile alkol sonrası ve 4. saatteki değerler ile karşılaştırılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

**Tablo 4. Sağ girişim toplamı ortalamaları**

<b>GRUP 2 gr</b>	<b>SAĞGT ort.</b>	<b>15SAĞT ort.</b>	<b>4SAĞGT ort.</b>
<b>N:15</b>	39,6 ± 3,97	38,4 ± 9,87	37,7 ± 12,8

**Wilcoxon Sıra Toplamları Testi, p<0,05**

2 gr/kg alkol uygulanan ikinci grupta ilk grupta olduğu gibi sağ pençe ile yapılan toplam girişim sayısının (SAĞGT) ortalama değeri >28 olup lateralizasyon yönünde değişiklik olmamıştır. Alkol uygulamadan önceki

toplam sağ girişim sayısı ile alkol sonrası 15.dakikada ve 4. saat sonundaki toplam sağ girişim sayısı (15SAĞGT,4SAĞGT) karşılaştırılmış, anlamlı farklılık saptanmamıştır. 1 gr/kg alkol uygulanan grupta olduğu gibi bu grupta da lateralizasyonun büyüklüğünde değişiklik olmamıştır.

**Tablo 5. Beceri parametrelerinin karşılaştırılması**

<b>GRUP 2 gr</b>	<b>Alkol öncesi (ort./ std. d.)</b>	<b>15.dakika (ort. ve std. d.).</b>	<b>4.saat ( ort. ve std.d.)</b>
<b>Test süresi</b>	7,5 ± 2,83	<b>*17,7 ± 6,69</b>	12 ± 7,83
<b>frekans</b>	10,4 ± 4,04	<b>*5,6 ± 4,77</b>	9,3 ± 4,53
<b>SAĞBilk</b>	3,3 ± 2,25	<b>*1,8 ± 2,53</b>	<b>*2 ± 2,53</b>
<b>SAĞBtop</b>	10,1 ± 4,29	<b>*6,4 ± 4,67</b>	9,4 ± 6,29
<b>ToplamB</b>	10,5 ± 3,88	<b>*7,9 ± 4,83</b>	10,9 ± 5,04

**Wilcoxon Sıra Toplamları Testi**

**p<0,05, alkol sonrası beceri parametrelerindeki bozulma, 4. saat sonunda normale dönmüş**

İkinci grupta alkol öncesi pençe tercih testi süresi (TS) alkol sonrası test süresi ile karşılaştırıldığında alkol sonrası 15. dakika test sürelerinin (15TS) belirgin olarak uzadığı ve istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiği ( Wilcoxon Sıra Toplamları Testi z: - 3,2 p<0,001), 4. saat sonundaki test süresinin (4TS) ise alkol öncesi test süresiyle farklı olmadığı saptanmıştır.

Beceri değerlendirilmek üzere frekans değeri karşılaştırıldığında da alkol öncesi frekans (F) değerleri ile alkol sonrası frekans (15F) değerleri arasında anlamlı farklılık olduğu (Wilcoxon Sıra Toplamları Testi z: 2,5 p<0,05) ve 4. saat sonunda frekans (4F) değerinin ilk değerlendirmeden anlamlı farklılık göstermeyen bir değerde olduğu görölmüştür.

Alkol öncesi sağ pençe ile ilk girişimde yemi alma sayısı (SAĞBilk), alkol sonrası 15. dakika ve 4. saat değerleri ile karşılaştırılmış (15SAĞBilk, 4SAĞBilk), alkol sonrası becerinin düştüğu (Wilcoxon Sıra Toplamları Testi z:

-1,9  $p<0,05$ ), 4. saatte de bu bozulmanın devam ettiği grlmŖtr. 50 giriŖim sonunda alınan toplam yem sayısı (SAĞtop) alkol öncesi değerleri, alkol sonrası 15. dakika değerleri (15SAĞtop) ile karŖılaŖtırıldıđında alkolün etkisi ile beceriyi ölçen bu parametrede de anlamlı dŖme olduğu (Wilcoxon Sıra Toplamları Testi z: -2,4  $p<0,05$ ) ve 4.saat sonunda ilk değer ile anlamlı farklılık yaratmayacak düzeye çıktığı saptanmıŖtır. Yine sağ ve sol pençenin aldığı toplam yem sayısı (ToplamB) alkol öncesi ve alkol sonrası 15. dakika değerleri (15ToplamB) karŖılaŖtırılmıŖ, istatistiksel olarak anlamlı (Wilcoxon Sıra Toplamları Testi z: -1,9  $p<0,05$ ) azalma tespit edilmiŖtir. Becerinin diğer parametrelerinde olduğu gibi bu değer de alkol sonrası 4. saatte alkol öncesi değerden anlamlı farklılık gstermemiŖtir.

Yukarıda istatistiksel değerlendirmeye alınan tüm parametreler kontrol grubu içinde uygulanmıŖ olup, anlamlı farklılık saptanmamıŖtır.

## TARTIŞMA

Toplum düzeyinde lateralizasyondan bahsedebilmek için o toplumdaki bireylerin %50'sinden fazlasının aynı yönü tercih etmeleri gerekir. Literatürde sıçanların toplum düzeyinde el tercihinine sahip olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. (84,89,3) Sprague-Dawley türü sıçanlarla yapılmış bir çalışmada yaklaşık %70 oranında sağ el tercihi tespit edilmiş (3) ancak çalışmamızda literatürden farklı olarak sol el tercihi oranının daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Yukarıda adı geçen çalışmalarda kullanılan metodun çalışmamızda kullandığımız metod ile aynı olmasından dolayı mevcut farklılığın metod ile ilişkili olması olası değildir. Ancak çalışmamızda gonadal steroidlerin el tercihinine olan etkisinin yaratması beklenen olası karmaşayı engellemek için yalnızca erkek sıçanların kullanılması bu farklılığı yaratmış olabilir.

İnsanlarda testesteron ve serebral lateralizasyonun bağlantısına dair en az üç farklı hipotez öne sürülmüştür. Cinsiyet farklılığına dayanan hipoteze göre erkeklerin daha yüksek oranda sol el tercihinine sahip olmaları ve kadınların kognitif fonksiyonlar açısından erkeklere göre daha az lateralizasyon gösterdiğine dair kanıtlar, yüksek düzeyde prenatal testesteronun sol el tercihi ile ilişkili olduğunu ve konuşma merkezi ile ilgili dominansın fazla olmasında etkili olduğunu düşündürmüştür. Geschwind'in hipotezine göre ise testesteron beyin gelişiminin kritik bir noktasında sol temporoparietal alanın gelişmesini yavaşlatarak ve/veya sağ hemisferdeki aynı alanın gelişimini artırarak etkili oluyor olabilir. Böylece yüksek düzeyde testesteron el tercihi ve konuşma gibi sol hemisfer fonksiyonlarında sağa kaymaya yol açarak, sol el tercihi ve ambidextrite oranının artmasına, konuşma merkezinin dominansının azalmasına neden olabilir. Kallosal hipoteze göre ise serebral lateralizasyon fetal ve neonatal dönemde kısmen testesteronun etkisiyle

kallosal aksonlarda meydana gelen budanmanın sonucudur. Bu hipotezi destekleyen bulgu sağ el tercihi olan erkeklerin korpus kallosum boyutunun sağ el tercihi olmayanlara göre daha küçük olmasıdır. Böylece en azından erkeklerde aksonal budanmanın artışı ile fonksiyonun lateralizasyon derecesinin artması beklenir. Sonuç olarak artmış testesteron düzeyinin konuşma merkezinin dominansında ve sağ el tercih derecesinde artışa yol açtığı öne sürülmektedir. (91)

Literatürde el tercihinin cinsiyet ile ilişkisine dair yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Birçok çalışmada kadınlarda sağ el tercihi erkeklere göre daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar ise el tercihinde cinsiyetler arası farklılık olmadığını ileri sürmüşlerdir. (92)

Tan ve ark.ise çalışmalarında erkek kediler (93,94) ve insanlarda (92) sol el tercihine sahip olma oranının diğer cinse kıyasla daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bunun yanında prenatal dönemde yüksek doz androjene maruz kalmaya yol açan konjenital adrenal hiperplazili kişilerin el tercihleri sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında, konjenital adrenal hiperplazi olan grupta sol el tercihine sahip olma oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. (95,96) Çalışmamızdaki sol el tercihi oranının sıçanların genel populasyonundaki sol el tercihi oranından (3) yüksek olması yukarıda bahsedilen çalışma sonuçlarıyla uyumlu olup, el tercihinde cinsiyet farklılığı olduğu görüşünü ve testesteronun olası etkisini desteklemektedir.

1 gr/kg ve 2 gr/kg alkolün intraperitoneal olarak uygulamasından sonra pençe tercihinin yönünde ve büyüklüğünde değişiklik olmamıştır. Bu iki şekilde yorumlanabilir. Öncelikle bu dozlarda alkolün serebral lateralitenin davranışsal parametresini etkilemediği şeklinde kaba bir yorum yapılabilir. Ancak pençe tercih testini alkolün ortaya çıkardığı motor koordinasyon bozukluğu ve sedasyon nedeniyle 2 gr/kg dozunun üzerinde yapabilmek

mümkün olmadığı gibi çalışmamızda bu yorumu destekleyecek nöron düzeyinde bir değerlendirme yapılmamıştır. İleride planlanacak başka çalışmalarda davranışsal ve nöronal düzeydeki fonksiyon kombine edilerek bu durum açıklığa kavuşturulabilir.

Bir başka açıdan değerlendirilecek olursa GABA-A üzerinden etki gösteren alkolün pençe tercih yönü ve büyüklüğünde değişiklik yaratmaması, transkallosal inhibisyondaki rolünün davranışsal parametreye yansıyacak düzeyde olmadığı şeklinde yorumlanabilir. GABA santral sinir sisteminin en yaygın inhibitör nitelikli kimyasal taşıyıcısıdır. Santral sinir sistemindeki sinapsların %40'ı GABAerjik'tir. GABA santral sinir sisteminde oluşan yanıtların çoğundan sorumludur. GABA ile ilişkili ilk düşünceler GABA'nın santral sinir sisteminde presinaptik uçlarda etkili olan ve eksitator nitelikli kimyasal taşıyıcıların salıverilmesini engelleyen, internöronlar aracılığı ile presinaptik inhibisyon yapan bir kimyasal taşıyıcı olduğu şeklindeydi. Ancak günümüzde sadece presinaptik inhibisyon yapmadığı aynı zamanda postsinaptik terminalde de etkili olduğu bilinmektedir. İki tip GABA alıcısı bulunmaktadır. GABA-A alıcıları postsinaptik yerleşimlidir. GABA-B alıcıları ise hem presinaptik hem de postsinaptik yerleşimlidir. (97) Internöronlardan salınan GABA postsinaptik GABA-A ve presinaptik ve postsinaptik GABA-B alıcılarını aktive eder. GABA-B reseptörleri, GABA ile aktive oldukları takdirde ikincil mesajcı sistemler devreye girer. Potasyum ve kalsiyum kanallarının modülasyonu ile birçok önemli kimyasal ileticinin salıverilmesi düzenlenir ve postsinaptik eksitator taşıma azalır. GABA-A alıcılarının uyarılması ile  $Cl^-$  kanallarının geçirgenliği artarak erken inhibitör postsinaptik potansiyel oluşurken (eIPSP), GABA-B reseptörleri uyarıldığında potasyum geçirgenliği artar ve geç inhibitör postsinaptik potansiyel (IIPSP) oluşur. Motor korteks arasındaki transkallosal transmisyon hem GABA-A hem de GABA-B alıcıları üzerinden düzenlenmektedir. (98) Transkallosal liflerin büyük ölçüde eksitator nitelikli olması ancak karşı hemisferde inhibitör internöronlarla sinaps

yapması sonucu fonksiyonun inhibisyonla sonuçlandığı bilgisi ve GABA-B alıcıları üzerinden düzenlenen LICI'nin transkallosal inhibisyon ile ortak mekanizmaları paylaşıyor olabileceği ( 37 ) görüşünden yola çıkacak olursak, bu sonuç, eksitator transkallosal liflerin ağırlıklı olarak GABA-B üzerinden düzenlenen lokal nöronlarla etkileşim içinde olduğunu destekleyen indirekt bir bulgu olarak kabul edilebilir.

1 gr/kg alkol alan grup test süresi açısından karşılaştırıldığında alkol sonrası test süresinde uzama tespit edilmiş ancak diğer beceri parametrelerine yansıyan bir değişim görülmemiştir. 2 gr/kg alkol alan grupta da test süresi açısından aynı sonuç elde edilmiş ve aynı zamanda beceri parametrelerinde da anlamlı azalma tespit edilmiştir. Alkol uygulamasından sonra hayvanlarda ataksi, lokomotor aktivitede azalma ve motor koordinasyonda bozulma gözlenmiştir. Trisha ve ark. (99) alkolün farklı dozlarının sıçanlarda ortaya çıkardığı davranışsal etkileri araştırmışlar ve 0,25 gr/kg dozundan başlayarak lokomotor aktivitede düşme olduğunu, rotarod performans testi ile ölçülen sedasyon, ataksi ve motor inkoordinasyonun 2 gr/kg dozunda gözlendiğini tespit etmişlerdir. 1 gr/kg alkol uygulanan grupta test süresi dışında beceri parametrelerine yansıyan bir değişim olmaması test süresinin daha çok lokomotor inhibisyona bağlı olduğunu düşündürmektedir. 2 gr/kg alkol uygulanan grupta ise tüm parametrelerde bozulma olması sedasyon ve ataksi /motor inkoordinasyonun rolüne işaret etmektedir.

Sonuç olarak tek doz alkol uygulamasıyla serebral lateralizasyonun davranışsal göstergesi olan pençe tercihinin yönü ve büyüklüğünde değişiklik olmaması, GABA-A reseptörleri üzerinden etki gösteren alkolün transkallosal inhibisyondaki rolünün davranışsal parametrelere yansıyacak düzeyde olmadığı şeklinde yorumlanabilir.

## KAYNAKLAR

1. Wisniewski AB. Sexually-dimorphic patterns of cortical asymmetry, and the role for sex steroid hormones in determining cortical patterns of lateralization. *Psychoneuroendocrinology*, 1998; Vol.23, No.5, pp. 519-547..
2. Zaidel E., Aboitz F., Clarke J., Kaiser D., Matteson R. *Hemispheric Communication : Mechanisms and Models*. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ pp. 85-175
3. Pençe S. Paw preference in rats. *Journal of Basic & Clinical Physiology & Pharmacology*,2000;13,41-49.
4. Reggia JA., Goodall S., Shkuro Y. Computational studies of lateralization of phoneme sequence generation. *Neural Computation*,1998;10,1277-1297.
5. Hellige J. *Hemispheric Asymmetry*. Cambridge, MA: Harward University Press,1993.
6. Ferbert A., Priori I., Rothwell J., Day B.,Colebatch J.,Marsden J. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *Journal of Physiology*,1992; 453,525-546.
7. Swayne O., Rothwell J., Rosenkranz K. Transcallosal sensorimotor integration: Effects of sensory input on cortical projections to the contralateral hand. *Clinical Neurophysiology*, 2006;117,855-863.
8. Galaburda A.M.. Anatomic basis of cerebral dominance . In Davidson R.J. , Hugdahl K. (eds.), *Brain Asymmetry*, MIT Press, Cambridge , MA.pp. 51-74,1995.
9. Hellige J.B. *Hemispheric Asymmetry. What's right and what's left*, Harward University Press, Cambridge, MA, 1993.
10. Bloom JS. ,Hynd GW. The role of corpus callosum in interhemispheric transfer of information : Excitation or inhibition?. *Neuropsychology Review*,2005;Vol.15, No:2, June.
11. Hynd G. W., Semrud -Clikeman M., Lorys A. R., Novey E. S. Eliopulos D. Brain morphology in developmental dyslexia and attention -deficit disorder/hyperactivity. *Archieves of Neurology*, 1990; 47: 919-926.
12. Larsen J.P., Hoiien T., Lundberg I., Odegaard H. MRI evaluation of the size and symmetry of the planum temporale in adolescents with developmental dyslexia. *Brain Language*,1990; 39: 289-301.
13. Shaywitz B., Shaywitz S., Pugh K., Constable T., Skudlarksi P., Fulbright R., Bronen R., Fletcher J., Shankweiler D., Katz L., Gore J. Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature*,1995; 373 (6515):607-609.
14. Lezak M.D., *Neuropsychological Assessment*.Oxford University Press, New York. 1995
15. Banich M.T. Interhemispheric processing. Theoretical considerations and empirical approaches. In Davidson R. J.,Hugdahl K.(eds.), *Brain Asymmetry*,



MIT Press, Cambridge, MA, pp, 427-450. 1995a.

16. Yazgan M.Y., Wexler B.E., Kinsbourne M., Peterson B., Leckman J. F. Functional significance of individual variations in callosal area. *Neuropsychology*. 1995; 33(6):769-779.
17. Meyer BU., Roricht S., Graf von Einsiedel H., Kruggel F., Weindl A. Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain*, 1995; 118, 429-440.
18. Meyer BU., Roricht S., Woiciechowsky C. Topography of fibers in the human corpus callosum mediating interhemispheric inhibition between the motor cortices. *Annals of Neurology*, 1998; 43, 360-369.
19. Matsunami K., Hamada I. Effects of stimulation of corpus callosum on precentral neuron activity in the awake monkey. *Journal of Neurophysiology*, 1984; 52, 676-691.
20. Matsumura M., Sawaguchi T., Kubota K. GABAergic inhibition of neuronal activity in the primate motor and premotor cortex during voluntary movement. *Journal of Neurophysiology*, 1992; 68, 692-702.
21. Urbano A., Babiloni C., Onorati P., Babiloni F. Human cortical activity related to unilateral movements. A high resolution EEG study. *Neuroreport*, 1996; 8, 203-206.
22. Mayston MJ., Harrison LM., Stephens JA. A neurophysiological study of mirror movements in adults and children. *Annals Neurology*, 1999; 45, 583-594.
23. Danek A., Heye B., Schroedter R. Cortically evoked motor responses in patients with Xp22.3-linked Kallmann's syndrome and female gene carriers. *Annals of Neurology*, 1992; 31, 299-304.
24. Kujari T., Karamia M.D., Rothwell J.C. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *Journal of Physiology*, 1993; 471, 501-519.
25. Ziemann U., Lonnecker S., Steinhoff B.J. The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Experimental Brain Research*, 1996; 109:127-135.
26. Cantello R., Gianelli M., Civardi C. Magnetic brain stimulation: the silent period after the motor evoked potential. *Neurology*, 1992; 42, 1951-1959.
27. Ziemann U., Bruns D., Paulus W. Impaired motor cortex inhibition in patients with Parkinson's disease and other parkinsonian syndromes. a transcranial magnetic stimulation study. *Movement Disorders*, 1996; 11, 72.
28. Ziemann U., Rothwell J.C., Ridding M.C. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *Journal of Physiology*, 1996; 493, 873-881.
29. Sanger T.D., Garg R.R., Chen R. Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *Journal of Physiology*, 2001; 530, 307-317.
30. Valls-Sole J., Pascual Leone A., Wassermann E.M., Hallett M. Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimulation.

- Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1992; 85, 355-364.
31. Wassermann E.M., Samii A. Mercuri B., Ikoma K., Oddo D., Grill S.E., Hallett M. Responses to paired transcranial magnetic stimuli in resting, active and recently activated muscles. *Experimental Brain Research*, 1996; 109, 158-163.
  32. Davies C.H., Davies S.N., Collingridge G.L. Paired pulse depression of monosynaptic GABA-mediated inhibitory postsynaptic responses in rat hippocampus. *Journal of Physiology*, 1990; 424, 513-531.
  33. Hanajima R., Ugawa Y., Terao Y. Paired pulse magnetic stimulation of the human motor cortex: Differences among I waves. *Journal of Physiology*, 1998; 509:607-618.
  35. Deisz R.A. GABA (B) receptor mediated effects in human and rat neocortical neurons in vitro. *Neuropharmacology* 1999; 38, 1755-1766.
  36. Somogyi P., Tamas G., Lujan R., Buhl E.H. Salient features of synaptic organisation in the cerebral cortex. *Brain Research Reviews*, 1998; 26, 113-135.
  37. Daskalakis Z., Christensen B.K., Fitzgerald P.B., Roshan L., Chen R. The mechanism of interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *Journal of Physiology*, 2002; 543, 317-326.
  38. Ziemann U., Ishii K., Borgheresi A., Yaseen Z., Battaglia F., Hallett M., Cincotta M., Wassermann E. M. Dissociation of the pathways mediating ipsilateral and contralateral motor evoked potentials in human hand and arm muscles. *Journal of Physiology*, 1999; 518, 895-906.
  39. Netz J., Lammers T., Homberg V. Reorganization of motor output in the non-affected hemisphere after stroke. *Brain*, 1997; 120, 1579-1586.
  40. Liepert J., Bauderh., Wolfgang H.R., Miltner W.H., Taub E., Weiller C. Treatment induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke*, 2000; 31, 1210-1216.
  41. Shimizu T., Hosaki A., Sato M., Komori T., H S., Rossini P.M. Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke. *Brain*, 2002; 125, 1896-1907.
  42. Kobayashi M., Hutchinson S., Schlaug G., Pascual-Leone A. Ipsilateral motor cortex activation on functional magnetic resonance imaging during unilateral hand movement is related to interhemispheric interactions. *NeuroImage*, 2003; 20, 2259-2270.
  43. Netz J., Ziemann U., Homberg V. Hemispheric asymmetry of transcallosal inhibition in man. *Experimental Brain Research*, 1995; 104, 527-533.
  44. Rosenberg D.R., Dick E.L., O'hearn K.M. Response inhibition deficits in obsessive compulsive disorder: an indicator of dysfunction in frontostriatal circuits. *Journal of Psychiatry Neuroscience*, 1997; 22, 29-38.
  45. Ozonoff S., Strayer D.L., McMahon WM. Inhibitory deficits in Tourette Syndrome: a function of comorbidity and symptom severity. *Journal of Child Psychology Psychiatry*, 1998; 39, 1109-1118.
  46. Swerdlow N.R., Geyer M.A., Using an animal model of deficient

sensorimotor gating to study the pathophysiology and new treatments of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 1998; 24,285-301.

47. Daskalakis Z.J., Christensen B.K., Chen R. Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Archives of General Psychiatry*, 2002a; 59, 347-354.

48. Ridding M.C., Brouwer B., Nordstrom MA. Reduced interhemispheric inhibition in musicians. *Experimental Brain Research*, 2000; 133,249-253.

49. Witelson SF, Goldsmith CH. The relationship of hand preference to anatomy of the corpus callosum in man. *Brain Research*, 1991;545,175-182.

50. Gruber D., Waanders R., Collins R.L., Wolfer DP., Lipp HP. weak or missing paw lateralization in a mouse strain ( I/LnJ) with congenital absence of the corpus callosum. *Behavioral Brain Research*, 1991;46(1), 9-16.

51. Schmidt SL, Manhaes AC., de Moraes VZ. The effects of total and partial agenesis on the development of paw preference performance in the BALB/cCF mouse. *Brain Research*, 1991; 545(1-2),123-30.

52. Schmidt SL, Lent R. Effects of prenatal irradiation on the development of cerebral cortex and corpus callosum of the mouse. *Journal of Complementary Neurology*, 1987; 264(2),193-204.

53. Manhaes AC., Krahe TE., Caparelli-Daquer E., Riberio-Carvalho A., Schmidt SL., Filgueiras CC. Neonatal transection of the corpus callosum affects paw preference lateralization of adult swiss mice. *Neuroscience Letters*, 2003; 348,69-72.

54. Bisazza A., Rogers LJ., Vallotigara G. The origins of cerebral asymmetry: A review of evidence of behavioural and brain lateralization in fishes, reptiles, and amphibians. *Neuroscience and Behavioural Reviews*, 1998;22, 411-426.

55. MacNeilage PF., Studdert-Kennedy MG., Lindblom B. Primate handedness reconsidered. *Behavioural Brain Sciences*, 1987;10, 247-303.

56. Castro-Alamancos MA., Borrell J. Reversal of paw preference after ablation of the preferred forelimb primary motor cortex representation of the rat depends on the size of the forelimb representation. *Neuroscience*, 1993;52, 637-644.

57. Tang AC., Verstynen T. Early life environment modulates “handedness” in rats. *Behavioural Brain Research*, 2002;131,1-7.

58. Ballermann M., Tompkins G., Whishaw IQ. Skilled forelimb reaching for pasta guided by tactile input in the rat as measured by accuracy, spatial adjustments and force. *Behavioural Brain Research*, 2000;109, 49-57..

59. Dragovic M., Hammond G. Handedness in schizophrenia: a quantitative review of evidence. *Acta Psychiatr Scand*, 2005;111,410-419.

60. McNamara P., Blum D., O'quin K., Schacter S. Markers of cerebral lateralization and alcoholism. *Perceptual Motor Skills*, 1994; 79,1435-40..

61. London WP. Cerebral laterality and the study of alcoholism. *Alcohol*, 1987;4(3),207-8.

62. London WP., Kibbee P., Holt L. Handedness and alcoholism. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 1985 Sep;173(9):570-2

63. Lesch OM., Walter H. Subtypes of alcoholism and their role in therapy.

Alcohol and Alcoholism, 1996;31(1),63-67.

64. Cloninger CR., Sigvardsson S., Gilligan SB., Von Knorring AL., Bohman M. Genetic heterogeneity and the classification of alcoholism. *Advances in Alcohol and Substance Abuse*, 1988;7,3-16.

65. Lesch OM., Dietzel M., Musalek M., Walter H., Zeiler K. The course of alcoholism. Long term prognosis in different types. *Forensic Science International*, 1988; 36,121-138.

66. Sperling W., Frank H., Martus P., Mader R., Barocka A.,Walter H., Lesch OM. The concept of abnormal hemispheric organization in addiction research. *Alcohol & Alcoholism*,2000;35 (4) 394-399..

67. Shiloh R.,Nutt D., Weizman A. *Atlas of Psychiatric pharmacotherapy*. Revised edition. London,2000.

68. Qiang M., Wang MW., Elberger AJ. Second trimester prenatal alcohol exposure alters development of rat corpus callosum. *Neurotoxicology and Teratology*, 2002; 24,719-732.

69. Njiokiktjien C., de Sonnevile L., Vaal J.Callosal size in children with learning disabilities. *Behavioural Brain Research*,1994;64,213-218.

70. Pantel J.,Schroder J., Essig M., Minakaran R.,Schad L.R, Friedlinger M.,Jauss M.,Knopp MV. Corpus callosum in Alzheimer's disease and vascular dementia -a quantitative magnetic resonance study. *Journal of Neural Transmission*,1998;54,129-136.

71. Gabrielli O., Salvolini U., Bonifazi V., Ciferri R., Lanza R., Coppa GV., Giorgi PL. Morphological studies of the corpus callosum by MRI in children with malformative syndromes, *Neuroradiology*, 1993;35,109-112.

72. Clarren SK., Alvord EC., Sumi AP., Streissguth AP., Smith DW. Brain malformations related to prenatal exposure to ethanol. *Journal of Pediatrics*, 1978; 92, 64-67.

73. Jones KL., Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet*, 1973;2, 999-1001.

74. Riley EP., Mattson SN., Sowell ER., Jernigan TL., Sobel DF., Jones KL. Abnormalities of the corpus callosum in children prenatally exposed to alcohol. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, 1995;19,1198-1202.

75. Zimmerberg B., Scalzi LV. Commissural size in neonatal rats: effects of sex and prenatal alcohol exposure. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 1989;7(1),81-86.

76. Zimmerberg B., Mickus LA. Sex differences in corpus callosum: influence of prenatal alcohol exposure and maternal undernutrition. *Brain Research*, 1990;537(1-29),115-22.

77. Zimmerberg B., Reuter JM. Sexually dimorphic behavioural and brain asymmetries in neonatal rats: effects of prenatal alcohol exposure. *Brain Research Developmental Brain Research*, 1989;46(2),281-290.

78. Zimmerberg B., Riley EP. Prenatal alcohol exposure alters behavioural laterality of adult offspring in rats. *Alcohol Clinical and Experimental Research*, 1988;12(2),259-63.

79. Moreland N., LA Grange L., Montoya R. Impact of in utero exposure to

ethanol on corpus callosum development and paw preference in rats: protective effects of silymarin..BMC Complementary and Alternative Medicine, 2002;2,10.

80. Maier SE., Chen WJ.,Miller JA.,West JR. Fetal alcohol exposure and temporal vulnerability regional differences in alcohol induced microencephaly as a function of the timing of binge like alcohol exposure during brain development, Alcohol, Clinical and Experimental Research,1997;21, 1418-1428.

81. Tran TD., Cronise K., Marino MD.,Jenkins WJ.,Kelly SJ. Critical periods for the effects of alcohol exposure on brain weight,body weight, activity and investigation. Behavioural Brain Research, 2000;116,99-110..

82. Olsen J. Moderate alcohol consumption in pregnancy and subsequent left handedness. Scandinavian Journal of Social Medicine, 1995;23, 162-166.

83. Mandal MK., Bhushan B., Kumar A.,Gupta P. Side -bias in alcohol and heroin addict. Alcohol % Alcoholism,2000; 35(4), 381-383..

84. Elalmış DD., Özgünen KT. ,Binokay S. Differential contributions of right and left brains to paw skill in right- and left-pawed female rats. International Journal of Neuroscience, 2003;113, 1023-1042.

85. Robinson TE., Camp DM., Jacknow DS., Becker JB. Behavioural Brain Research,1982; 6, 237-287.

86. Luine VN. Estradiol increases choline acetyltransferase activity in specific basal forebrain and nuclei and projection areas of female rats. Experimental Neurology, 1985; 89, 484-490.

87. Schmaucher M. Rapid membrane effects of steroid hormones : An emerging concept in neuroendocrinology. Trends in Neurosciences, 1990;13,359-361.

88. Wilson MA. Influences of gender , gonadectomy and estrous cycle on GABA/BZ receptors and benzodiazepine responses in rats. Brain Research Bulletin,1992; 29, 165-172.

89. Güven M., Elalmış DD., Binokay S., Tan Ü. Population- level right- paw preference in rats assessed by a new computerized food reaching test. International journal of Neuroscience, 2003;113, 1675-1689.

90. Whishaw IQ., Gorny B., Foroud A., Kleim JA. Long-Evans and Sprague - Dawley rats have similar skilled reaching success and limb representations in motor cortex but different movements : some cautionary insights into the selection of rats strains for neurobiological motor research. Behavioural Brain Research,2003; Oct 17; 145(1-2): 221-

91. Gadea M., Gomez C., Gonzalez-Bono E, Salvador A., Espert R. Salivary testosterone is related to both handedness and degree of linguistic lateralization in normal women. Psychoneuroendocrinology, 2003; 28, 274-287.

92. Tan Ü., Elalmış DD. Hand preference in Turkish population. International Journal of Neuroscience, 2005;115,705-712.

93. Tan Ü., Kutlu N. The distribution of paw preference in right, left, and mixed pawed male and female cats: the role of a female right- shift factor in

- handedness. *International Journal of Neuroscience*,1991; 59(4), 219-29.
94. Tan Ü., Yaprak M., Kutlu N. Paw preference in cats: distribution and sex differences. *International Journal of Neuroscience*, 1990;50(3-4),195-208..
95. Kelso WM., Nicholls ME., Warne GL., Zacharin M. Cerebral lateralization and cognitive functioning in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Neuropsychology*,2000;14(3), 370-378.
96. Mathews GA., Fane BA., Pasterski VL., Conway GS., Brook C., Hines M. Androgenic influences on neural asymmetry : Handedness and language lateralization in individuals with congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology*, 2004; 29(6), 810-822.
97. Uzbay T. *Deneysel Psikofarmakoloji*,1.Baskı, Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara,s.74,2004.
98. Chowdhury SA., Matsunami KI. GABA-B related activity in processing of transcallosal response in cat motor cortex. *Journal of Neuroscience Research*,2002; 68, 489-495.
99. Trisha LC., McLaughlin PJ., Arizzi-La France M., Salamone JD., Correa M. Comparison between multiple behavioral effects of peripheral ethanol administration in rats. Sedation , ataxia and bradykinesia. *Life Sciences*,2006; 79, 154-161.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, görgü ve deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. Selçuk Kırılı, Prof. Dr. Suna Taneli, Prof. Dr. Bilgen Taneli, Yrd. Doç. Dr. Aslı Sarandl, Yrd. Doç. Dr. Yusuf Sivrioğlu'na, Uzm.Dr.Cengiz Akkaya'ya rotasyonlarım süresince eğitimimde katkısı bulunan ocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Nöroloji Anabilim Dalı ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı ğretim üyelerine ve araŐtırma görevlisi arkadaşlarıma, tez çalıŐmalarımı yürüttüğüm Fizyoloji Anabilim Dalı' nda bana yardımcı olan baŐta Doç. Dr. Behzat Noyan olmak üzere tüm ğretim yeleri, araŐtırma görevlisi arkadaşlarım ve personele, biyokimyasal değerlendirmeleri yapan Biyokimya Anabilim Dalı yesi Doç. Dr. Emre Sarandl'e ve tezimin verilerini değerlendiren Biyoistatistik Anabilim Dalı yesi Dr. Güven zkaya'ya ve Psikiyatri Anabilim Dalı'nda görevli tüm araŐtırma görevlisi arkadaşlarım, hemŐire ve personele teşekkür ederim.

Eğitim ve ğretim hayatım boyunca büyük fedakarlıklarla beni destekleyen rahmetli babam Tuncay Gürsoy ve sevgili annem Ayten Gürsoy'a, bana yaŐam enerjisi veren biricik kızım Deniz'e Őükranlarımı sunarım.

## **ÖZGEÇMİŞ**

1976 yılında Gemlik'te doğdum. İlkokulu Umurbey İlkokulu'nda, ortaokul ve liseyi Bursa Anadolu Lisesi'nde okudum. 1994 yılında girdiğim İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp fakültesi'nden 2000 yılında mezun oldum ve tıp diploması aldım. 2001 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım.



