



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**PARKİNSON HASTALIĞINDA ORTAYA ÇIKAN
KONUŞMA VE SES BOZUKLUKLARININ
NÖROANATOMİK KORELASYONU:
MRI BULGULARIN ANALİZİ**

KADRIYE BETÜL PENÇE

ANATOMİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. ALPER ATASEVER

İKİNCİ DANIŞMAN

Prof. Dr. LÜTFÜ HANOĞLU

İSTANBUL-2020



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**PARKİNSON HASTALIĞINDA ORTAYA ÇIKAN
KONUŞMA VE SES BOZUKLUKLARININ
NÖROANATOMİK KORELASYONU:
MRI BULGULARIN ANALİZİ**

KADRIYE BETÜL PENÇE

ANATOMİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. ALPER ATASEVER

İKİNCİ DANIŞMAN

Prof. Dr. LÜTFÜ HANOĞLU

İSTANBUL-2020

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yürütülmesi sırasında verdiği fikir ve katkılar ile çalışmanın gerçekleşmesini mümkün kılan çok değerli danışman hocalarım Prof. Dr. Alper ATASEVER ve Prof. Dr. Lütfü HANOĞLU'na

Tezime katkılarından dolayı Uzm. Psk. Zeynep TEMEL'e,

Lisansüstü eğitimimin başlangıcından son aşamasına kadar sabrını ve desteğini her zaman hissettiğim Sayın Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ufuk ŞAKUL'a,

İlgisini eksik etmeyen değerli hocam Doç. Dr. Neslihan YÜZBAŞIOĞLU'na,

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'nda fedakârca çalışan tüm ekip arkadaşlarıma,

Sevgisiyle beni her zaman destekleyen babam Saadettin PENÇE'ye,

Dualarıyla hep yanımda olan annem Nuray PENÇE'ye,

Canım kardeşim İsmail PENÇE'ye,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI FORMU	i
BEYAN	ii
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	iv
TABLOLAR LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	2
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Konuşma ve Ses Üretimi	5
4.1.1. İletişim, dil, ses ve konuşma	5
4.1.2. Anatomi ve fizyolojisi	6
4.1.3. İşlevsel nöroanatomi	8
4.1.3.1. Lobus frontalis	9
4.1.3.2. Lobus parietalis	11
4.1.3.3. Lobus Temporalis	12
4.1.3.4. Nuclei basales (NB)	14
4.1.3.5. Assosiasyon lifleri	16
4.1.3.6. Cerebellum	16
4.2. Parkinson Hastalığı.....	18
4.2.1. Tanım	18
4.2.2. Epidemiyoloji.....	18
4.2.3. Etyopatogenez.....	19
4.2.4. Klinik bulgular ve tanı	20
4.2.5. Motor devre mekanizması	22
4.2.6. Konuşma ve ses bozuklukları	23

5. MATERYAL & METOT	26
5.1. Olgular	26
5.2. Görüntü analizi ve ölçümler	26
5.3. Ses analizi ve ölçümler	29
6. BULGULAR	32
6.1. Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı	32
6.2. Akustik ses analizi parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırılması	33
6.3. Hacim analizi parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	34
6.4. Nöroanatomik yapıların hacimlerinin sağ-sol hemisferde karşılaştırılması	41
6.5. Nöroanatomik yapıların hacimlerinin gruplar içi cinsiyet karşılaştırılması	45
6.6. Akustik ses analizi ile hacim analizi parametlerinin korelasyonu.....	49
7. TARTIŞMA	56
8. SONUÇ	69
9. KAYNAKLAR.....	70
10. ETİK KURUL ONAYI.....	89
11. ÖZGEÇMİŞ.....	92

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

- BasalÖB: Basal önbeyin
BPHDÖ: Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği
BT: Bilgisayarlı tomografi
CA: Capsula extrema
Caud: Nucleus caudatus
CEX: Capsula extrema
CRBL: Cerebellum
D1: Dopamin reseptörü 1
D2: Dopamin reseptörü 2
DAT: Dopamin taşıyıcısı
DAT-SPECT: Tek foton emisyon tomografi
DICOM: Digital Imaging and Communications in Medicine
FA: Fasciculus arcuatus
Fis_Lat: Fissura lateralis
FLS: Fasciculus longitudinalis superior
FLS: Fasciculus longitudinalis superior
F-PET: Fluorodopa pozitron emisyon tomografisi
FU: Fasciculus uncinatus
FU: Fasciculus uncinatus
GA: Gyrus angulatis
GC: Gyrus cinguli
GFI_Op: Gyrus frontalis inferior pars opercularis
GFI_Or: Gyrus frontalis inferior pars orbitalis
GFI_Tr: Gyrus frontalis inferior pars triangularis
GFS: Gyrus frontalis superior
GHO: Gürültü harmonik oranı
GPe: Globus pallidus externus
GPi: Globus pallidus internus
GPO: Gyrus postcentralis
GPr: Gyrus precentralis

GSM: Gyrus supramarginalis
GTI: Gyrus temporalis inferior
GTM: Gyrus temporalis medius
GTS: Gyrus temporalis superior
GTT: Gyrus temporalis transversus
INS: Insula
MRI: Manyetik rezonans görüntüleme
n: Nervus
NB: Nuclei basales
Nuc: Nucleus
PH: Parkinson hastalığı
PP: Planum polare
PT: Planum temporale
Put: Putamen
SC: Sulcus cinguli
Sly_Pari: Sylvian parietal sulcus
Sly_Tem: Sylvian temporal sulcus
Snigra; Substantia nigra
SNpc: Substantia nigra pars compacta
SNpc: Substantia nigra pars compacta
SNpr: Substantia nigra pars reticularis
SNpr: Substantia nigra pars reticularis
Spt: Sylvian parietal temporal bileşke
STS: Sulcus temporalis superior
Sul_Tem: Sulcus temporalis
 α -syn: α -sinükleinin

TABLolar LİSTESİ

Tablo 5.2.1: Çalışmada MRICloud ile incelenen nöroanatomik yapılar	28
Tablo 5.3.1: Çalışmada Praat ile incelenen akustik parametreler	29
Tablo 6.1.1: Çalışma gruplarının cinsiyet dağılımı.....	32
Tablo 6.1.2: Çalışma gruplarının yaş dağılımı.....	33
Tablo 6.2.1: Akustik ses analizi parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması	33
Tablo 6.3.1: Lobus temporalis'teki hacimlerin gruplar arası karşılaştırılması	34
Tablo 6.3.3: Lobus parietalis'teki hacimlerin gruplar arası karşılaştırılması.....	36
Tablo 6.3.4.: Sulcus hacimlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	37
Tablo 6.3.6: Nuclei basales'e ilişkin hacimlerin gruplar arası karşılaştırılması	39
Tablo 6.3.7: Assosiasyon lif hacimlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	40
Tablo 6.4.1: Lobus frontalis, lobus temporalis ve lobus parietalis'deki hacimlerin gruplar içerisinde sağ-sol hemisferde karşılaştırılması	42
Tablo 6.4.3: Cerebellum, insula, basal önbeyin, nuclei basales, nucleus caudatus, putamen, substantia nigra, sulcus cinguli, gyrus cinguli hacimlerinin gruplar içerisinde sağ-sol hemisferde karşılaştırılması	44
Tablo 6.4.4: Assosiasyon lif hacimlerinin gruplar içerisinde sağ-sol hemisferde karşılaştırılması	45
Tablo 6.5.1: Hasta grubunda hacimlerin cinsiyetler arası karşılaştırılması	46
Tablo 6.5.2: Kontrol grubunda hacimlerin cinsiyetler arası karşılaştırılması.....	48
Tablo 6.6.1: Hasta grubunda temel frekans ile nöroanatomik yapıların Pearson korelasyon analizi.....	50
Tablo 6.6.2: Hasta grubunda temel frekans ve nuclei basales yapılarında Pearson korelasyon analizi.....	51
Tablo 6.6.4: Kontrol grubunda jitter ile nöroanatomik yapıların Pearson korelasyon analizi	52
Tablo 6.6.5: Kontrol ve hasta grubunda jitter mutlak ile nöroanatomik yapıların Pearson korelasyon analizi.....	53
Tablo 6.6.6: Kontrol ve hasta grubunda shimmer ile nöroanatomik yapıların Pearson korelasyon analizi.....	54

Tablo 6.6.7: Kontrol ve hasta grubunda gürültü harmonik oranı ile nöroanatomik yapıların Pearson korelasyon analizi..... 55



ŞEKİLLER ve RESİMLER LİSTESİ

Şekil 4.2.1.1: Parkinsonizm'in alt tipleri	19
Şekil 5.2.1. MRICloud'un MRI-T1 ağırlıklı aksiyal, koronal, sagittal görüntülerinde beş seviyeli beyin segmentasyonu (148).....	27
Resim 5.3.1. Konuşma ve ses bozukluğu olan PH'li bireyin ses analizinin Praat ile spektromal dalga görüntüsü	31



1. ÖZET

PARKİNSON HASTALIĞINDA ORTAYA ÇIKAN KONUŞMA VE SES BOZUKLUKLARININ NÖROANATOMİK KORELASYONU: MRI BULGULARIN ANALİZİ

Santral sinir sisteminin progresif ve nörodejeneratif bir bozukluğu olan Parkinson hastalığında konuşma ve ses bozuklukları görülmektedir. Bu çalışmada, akustik ses analizleri yapılan orta-geç evre İdiopatik Parkinson hastalarının konuşma ile ilgili nöroanatomik sahalarının hacimleri kontrol grubuna kıyasla incelenerek, parametrelerin akustik ses analizi sonucu elde edilen bulgular ile korelasyonunun saptanması amaçlanmıştır. Bu amaçla 36 katılımcı, sağlıklı kontrol (17) ve İdiopatik Parkinson hastası (19) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Akustik ses analizi için toplanan ses kayıtları Praat yazılımı ile analiz edildi. Hacimsel morfometrik değerlendirme, T1 ağırlıklı MRI görüntülerinde MRICloud ile yapıldı. Parkinson hastalarında kontrol grubuna kıyasla jitter, jitter mutlak, shimmer ve gürültü harmonik oranı parametrelerinde anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,05$). Parkinson hastalarında bilateral pars triangularis, pars opercularis, gyrus temporalis superior, gyrus temporalis medius, sulcus temporalis, fissura lateralis, gyrus cinguli, bazal önbeyin ve substantia nigra, fasciculus longitudinalis superior, capsula extrema hacimleri anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0,05$). Hasta grubunda temel frekans değerinin bilateral nuclei basales, sağ superior temporal gyrus, gyrus cinguli ve sol fasciculus longitudinalis superior, slyvian temporal sulcus hacimleri ile negatif yüksek korelasyonu tespit edildi ($r=0,6-0,8$). Hasta grubunda sol slyvian temporal sulcus hacmi temel frekans ve jitter mutlak değeri ile, kontrol grubunda ise nucleus caudatus hacmi, jitter ve gürültü harmonik oranı arasında sırasıyla negatif ve pozitif yüksek korelasyonlar saptandı ($r=0,6-0,8$). Shimmer değerinin çalışmada incelenen nöroanatomik yapılarla yüksek korelasyonu bulunamadı ($p>0,05$). Parkinson hastalığında konuşma ve ses bozukluklarının yanısıra ilgili nöroanatomik yapılarda atrofi bulguları vardı ve bu bulgular birbiriyle korele idi.

Anahtar Kelimeler: Akustik ses analizi, hacimsel morfometri, konuşma ve ses bozuklukları, nöroanatomisi, parkinson hastalığı

2. ABSTRACT

NEUROANATOMICAL CORRELATION OF SPEECH AND VOICE DISORDERS IN PARKINSON'S DISEASE: ANALYSIS OF MRI FINDINGS

Parkinson's disease is a progressive neurodegenerative disorder of the central nervous system, which may also present speech and voice disorders. In this study, acoustic sound analysis of mid-to-late stage Idiopathic Parkinson patients together with volumes of certain neuroanatomic structures in retrospective MRI data were analyzed and compared with data obtained from the control group. Correlation between sound analysis and MRI data were also evaluated. Study was carried on 17 healthy controls and 19 idiopathic Parkinson patients. Sound recordings collected from both groups were analyzed with Praat software for acoustic sound analysis. Volumetric morphometric assessments were carried with MRICloud software on T1-weighted MRI images. In Parkinson's patients, there was a significant difference in jitter, jitter absolute, shimmer and noise harmonic ratio parameters compared to the control group ($p < 0.05$). Analysis of MRI data showed significantly lower volumes of pars triangularis, pars opercularis, gyrus temporalis superior, gyrus temporalis medius, sulcus temporalis, fissura lateralis, gyrus cinguli, basal forebrain and substantia nigra, fasciculus longitudinalis superior, capsula extrema bilaterally in patient group ($p < 0.05$). In the patient group, mean pitch value was positively correlated with bilateral nuclei basales, right superior temporal gyrus, gyrus cinguli and left fasciculus longitudinalis superior, sylvian temporal sulcus volumes ($r = 0.6-0.8$). Additionally, left sylvian temporal sulcus volume was negatively correlated with mean pitch and positively correlated with jitter absolute value in patient group. In the control group, nucleus caudatus volume was negatively correlated with jitter and positively correlated with noise harmonic ratio. Shimmer value and volumes of examined neuroanatomical structures did not show high correlation. In conclusion, speech and voice disorders are accompanied with signs of atrophy in certain related neuroanatomic structures and correlations were observed among some.

Keywords: Acoustic voice analyze, neuroanatomy, parkinson disease, speech and voice disorder, voxel-based morphometry.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson, Parkinsonizm tabloları arasında en sık rastlanan, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Nuclei basales'in nigrostriatal dopaminerjik yollarının dejenerasyonunu içeren Parkinson hastalığı (PH), motor ve motor olmayan semptomlar ile karakterizedir. Parkinson hastalarının çoğunda, gösterdikleri semptomların yanı sıra hastalık sürecinde bir noktada konuşma ve ses bozuklukları ortaya çıkmakta, iletişim kurma yetenekleri zayıflamaktadır (1–4).

Konuşma ve ses bozuklukları, artikülasyon ve fonolojik süreçlerle ilgili problemleri içerir. Parkinson hastalığına özgü bir bozukluk olarak tanımlanan hipokinetik dizartri tablosu, hipofoni, düşük ses kalitesi, aynı şiddette ya da perdede monoton konuşma, prozodinin azalması ve konuşmanın düzensiz, soluklu olması olarak tanımlanır. “Dilimin ucunda fenomeni” olarak adlandırılan, karakteristik bir konuşma bozukluğu da gösterebilen hastalarda dilin semantik (anlambilimsel) ve sentaktik (sözdizimsel) süreçleri olumsuz etkilenmekte ve hastalarda konuşma akıcılığı bozulmaktadır (5).

Konuşmanın işlevsel nöroanatomisine odaklanan yeni çalışmalar fonolojik, sentaktik, semantik, morfolojik ve pragmatik bileşenler boyutunda nöronal işlemlerin nasıl bir organizasyon içinde gerçekleştiğine ve bunun yanı sıra konuşma algısı, bellek, dikkat, kontrol sistemlerinin dil işlem ağlarında nasıl konumlandığına yönelmiştir (6). Konuşma üretiminin temel nöroanatomik zeminini oluşturan klasik model, Wernicke-Geschwind olarak bilinir. Bu modelde, gyrus frontalis inferior (Broca alanı), gyrus temporalis superior (Wernicke alanı) ve fasciculus arcuatus esas sorumlu nöroanatomik yapılardır. Ancak lezyon analizi yolu ile üretilmiş bu lokalizasyoncu model çoğu durumda afazi olgularının lezyon/klinik ilişkisini açıklamakta yetersiz kalır (7,8). Yeni çalışmalar konuşmanın çok bileşenli, sistemsel, karmaşık ve ayrıntılı yapısına uygun biçimde daha geniş bir nöroanatomik altyapıyı savunmakta ve araştırmaktadır (9–12). Bu nedenle günümüzde, konuşmanın işlevsel nöroanatomisinin anlaşılabilmesi için Hickok tarafından önerilen ikili akış modeli kullanılmaktadır (13). Bu model gyrus precentralis, gyrus frontalis superior, gyrus postcentralis'te bulunan motor ve duyu sahaları; gyrus frontalis inferior, gyrus

temporalis superior'da bulunan Broca ve Wernicke sahaları; dil işlevlerinden ve konuşmanın işitsel sürecinden sorumlu olan lobulus parietalis inferior, gyrus temporalis medius, operculum temporale; nuclei basales, cerebellum ve assosiasyon lifleri çerçevesinde oldukça kompleks bir beyin ağını inceler (14). Lobus insularis, anterior cingulate cortex, periaqueductal gri madde, hypothalamus, thalamus, formatio reticularis, nucleus retroambiguus, nucleus ambiguus yapılarının da konuşmada etkin rol oynadığı ileri sürülmektedir (15–18).

Parkinson hastalarında hipokinetik dizartrinin nöral yapılarla ilişkisinin ve nedenlerinin araştırıldığı bir çalışmada, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ile yapılan incelemelerde suplamenter motor saha, rolendic operculum, gyrus temporalis superior, gyrus temporalis medialis, gyrus precentralis, gyrus frontalis inferior'un pars triangularis'i ve gyrus supramarginalis alanlarında aktif sinyaller gözlemlenmiştir (19). Dilin motor işlevlerinin kortikal dinamiklerinin değerlendirildiği başka bir yayında, erken evre Parkinson hastalarında kontrol grubuna kıyasla bilateral putamen, nucleus caudatus ve globus pallidus yapılarında atrofi tespit edilmiştir (20). Bu fonksiyonel bağlantılar, nuclei basales patolojilerinde konuşma ve ses bozukluklarına sebep olduğu için bu bağlantıların açıklanabilmesi önemlidir.

Akustik ses analizi için bilgisayarlı ses analiz değerlendirme teknikleri yaygın olup, bozuklukların saptanmasında kullanılan potansiyel olarak kantitatif, noninvaziv, güvenilir, geçerli ve kesin bir yöntemdir. Bu yöntem ile sesin normal olup olmadığını saptamak, varsa patolojinin derecesini belirlemek ve mevcut olan patolojinin hangi mekanizmalar ile oluştuğunu daha iyi anlayabilmek mümkün olabilmektedir (21).

Bu çalışmada, katılımcıların akustik ses analizi bulguları ile konuşma sürecinden sorumlu nöroanatomik yapılarının ilişkisinin tespit edilmesi amaçlanmaktadır. Akustik ses analizleri yapılan orta-geç evre Parkinson hastalarında konuşmanın ikili akış modelinde önerilen nöroanatomik yapıların hacimleri, kontrol grubuna kıyasla incelenmiş ve patoloji saptanan anatomik yapıların ses değerlendirmesi sonucu ortaya çıkan bulgularla ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Konuşma ve Ses Üretimi

4.1.1. İletişim, dil, ses ve konuşma

İletişim, yaradılışın tabii bir özelliği olarak hayatın başlangıcından itibaren var olmuş ve var olmaya devam edecek olan dinamik bir süreçtir. Yaşayan tüm canlılar, kendilerine özgü bir iletişim ağıyla ileti alışverişinde bulunur. Ses ve sese dayalı çağrı sistemleri birçok hayvan türünde mevcut isede, yalnızca insan dilsel donanıma sahiptir ve küresel evrimleşme sürecinde sestən söze geçiş sağlamıştır.

Dil, anlamları ifade etmek için toplumlarca kullanılan gelenekselleşmiş semboller sistemidir. Diğer iletişim araçlarından farklı olarak dil, düşünceleri formüle etme, sorgulayıcı analizler yapma, akıl yürütme, planlama, sorun çözme gibi bilişsel işlemleri de kapsar.

İnsanların duygu ve düşüncelerini ifade edebilmek amacıyla ürettikleri konuşma eyleminin temel yapıtaşı, sestir. Kulağımız tarafından algılanabilen her türlü titreşime ses, bu titreşimlerin oluşturduğu enerjiye ise ses enerjisi adı verilmektedir. Ses dilin malzemesidir. Türkçe’de, “Akciğerlerden gelen havanın etkisiyle ses organlarında oluşan ve yayılarak kulakla duyulabilen titreşim.” olarak tanımlanır (22).

Konuşma, dil sisteminin ürettiği zihinsel içeriği dışarı aktarma yollarından biridir (23). Düşüncelerimizi ifade etme amacıyla kullandığımız sembolik bir araç olan sözel dilin, insanların kulakları tarafından işitilip, algılanabileceği bir biçime dönüştürülmesi işlemidir. Akustik sinyaller üretebilmenin ardından onu dönüştürerek konuşmaya kodlamak ya da konuşmada akustik sinyallerin taşıdığı zihinsel içeriği anlamlandırmak, yalnızca insan beynine özgü bir yetidir.

4.1.2. Anatomi ve fizyolojisi

Konuşma sesinin üretimi oldukça iyi organize edilmiş, birbiriyle entegre bir dizi nöromotor olay sonucu meydana gelen bir eylemdir. Üç ana fonksiyonel birim tarafından desteklenerek oluşturulur: “Hava basıncının üretimi, vibrasyonun oluşturulması, rezonatör ile artikülasyon bölgelerinde ham sesin düzenlenmesi.”

Solunum: Hava, ses iletimi için kullanılan ortamdır. Ekspirasyon havası, konuşma sesinin üretiminde ve yayılımında aktivatör sistem olarak işlev gören bir enerji kaynağıdır. Sesin ortaya çıkabilmesi için yeterli düzeyde ekspirasyon gerekmektedir. Bunun sağlanmasında iskelet sistemi, akciğerler, solunum ve solunuma yardımcı kaslar etkin rol oynamaktadır. Ayrıca konuşma yoğunluğunun, ses frekansının, tonlamanın, konuşma sesi segmentasyonunun (fonem, hece, kelime vb.) kontrol edilmesine katkıda bulunur. Solunum sistemini etkileyen vücut postürü de sesin ortaya çıkışında ve yayılımında öneme sahiptir. Akciğerlerden dışarıya atılan ekspirasyon havasının, plica vocalis’leri titreştirebilmesi için yeterli akım hızı ve basıncı olmalıdır. Dolayısıyla akciğer hacimleri ve kapasiteleri de solunumun konuşmadaki rolünü etkiler.

Fonasyon: Solunumdaki temel rolünün yanı sıra fonasyon organı olarak da bilinen larynx, konuşma sesinin oluşumunda vibratör sistem olarak işlev görür. Vibratör sistemde etkin rolü oynayan anatomik yapılar larynx ve plica vocalis’lerdir. Fonasyon sırasında plica vocalis’ler, solunum sisteminin ürettiği aerodinamik gücü, akustik güce dönüştüren bir enerji transdüseri olarak işlev görür. Akciğerlerden gelen hava akımının larynx’te bulunan plica vocalis’leri titreştirmesiyle vızıltı tarzında ham bir ses ortaya çıkar. Bu oluşuma larynx yapısına ait kas, kıkırdak ve ligamentler katkı sağlar. Burada ortaya çıkan ses, vızıltı gibi, anlamı olmayan, ham bir sestir.

Fonasyon mekanizmasını açıklamak için birçok teori öne sürülse bile, en yaygın kabul gören myoelastik-aerodinamik teoridir. Bu teoriye göre, plica vocalis’ler normal pozisyonunda iken subglottik hava basıncı konuşma için gerekli düzeye ulaştığında, plica vocalis’leri aşağıdan yukarıya doğru iter ve açmaya çalışır. Önce plica vocalis’lerin alt

kısmı aralanır, kordların elastikiyeti sebebiyle üst kısım ayrılmaya direnir. Ancak hava akımı bu mukavemeti de kırar ve yukarı çıkar. Hava akımının bu hareketi, plica vocalis'lerin kapanacak şekilde orta hatta çekilmesine (adduksiyon) sebep olur. Buna Bernoulli etkisi denir. Rima glottis kapanınca subglottik basınç tekrar artmaya başlar. Bu olay, vibrasyon döngüsünde frekans sayısı kadar tekrarlanır. Böylece tekrarlı bir vibrasyon ortaya çıkar ve ses frekans kazanır.

Rezonans: Rezonans, Latince de 'Ses çıkarmak' anlamına gelen "Sono" kelimesinden türeyerek başına "-re" eki almıştır. İlk titreşimden sonra meydana gelen, kendisiyle bütünleşik ikinci bir titreşim olayını ifade etmektedir. Fonasyon sırasında ortaya çıkan titreşimin akustik enerji verimi düşüktür. Rezonatörler, bu akustik enerjiyi büyüterek duyulabilir hale gelmesini sağlar. Aerodinamik basınç ve ilk titreşim dalgalarıyla ilişkili olarak ses, plica vocalis'lerden çıktıktan sonra supraglottik alan pharynx, nazal ve oral kavite gibi çevredeki diğer anatomik yapıların içerisinde biçim alır. Hem şiddeti artırılır hem de bölgenin anatomik yapısına göre ses karakteristik bir nitelik kazanır. Rezonans, sesi mekanik bir akustik süzgeçten geçiren, sese nitelik kazandıran fiziki olaydır.

Artikülasyon: Boğumlama, eklemlenme olarak da ifade edilen artikülasyon terimi, 1993'te Garretson tarafından "Anlaşılır seslerin oluşturulmasında artikülasyon organlarının fiziksel ayarlama faaliyeti." olarak tanımlanmıştır. Konuşma seslerinin telaffuz özelliklerini yansıtır. Artikülasyon organları olarak bilinen dudaklar, dişler, dişetleri, alt ve üst çene kemikleri, sert ve yumuşak damak sesli-sessiz harflerin artikülasyonunda ortaklaşa ve birlikte çalışır.

Artikülasyon organlarının pozisyonlarındaki göreceli değişimler, cavitas oris'in genişlik ve biçimindeki değişimlere yol açar. Böylece birbirinden açıkça ayırt edilebilen, karmaşık ses dalgalarından oluşan ve konuşmada kullanılan dilin sesli-sessiz harf fonemleri üretilir. Konuşma sesindeki karakteristik oluşum, frekans farklılıklarına bağlıdır. Bu frekans karakteristikleri, artikülasyon organlarında sıkıştırılmış havaya ya da titreşim yapan havanın konumlanmasına bağlı olarak oluşur.

4.1.3. İşlevsel nöroanatomisi

Birçok fonksiyonel nörogörüntüleme çalışması neticesinde dilin anlaşılması ve üretilmesi ile ilgili beyin işlevlerinin multimodal nöroanatomik yapı ve bağlantıları içerdiği bilinmektedir. Bu nöroanatomik organizasyon henüz kesin olarak ortaya konulmamış olsa da dil işlevlerinin karmaşık yapısının aydınlatılmasına ilişkin en güncel teori, ikili akış modeli ile açıklanır. Bu modelin temelini Norman Geschwind tarafından ortaya konulan ancak günümüzde geçerliliğini yitirmiş klasik dil-beyin modeli oluşturmaktadır.

Klasik modelde, dinleyici tarafından işitilen konuşma sinyalleri, işitme yolları aracılığıyla gyrus temporalis transversus (Heschl gyrus) lokalize olan primer işitme sahasına (BA 41) ulaşır. Ardından, Wernicke alanına geçerek işitilen bilgi anlamlandırılır ve fasciculus arcuatus aracılığıyla Broca alanına iletilir. Burada morfeimler (biçimbirim) sıralanarak konuşma içeriği hazırlanır ve seslendirilmek üzere gereken anatomik yapılara komut vermesi için motor kortekse aktarılır. Ardından motor kortekste bulunan, konuşma üretiminden sorumlu kasların motor nöron çekirdeklerine gönderdiği bilgilerin, kranial sinirlerce ilgili kaslara ulaştırılmasıyla konuşmaya özgü motor hareketler ortaya çıkar.

Dil gibi çok bileşenli, sistemsel, karmaşık ve ayrıntılı bir işlemin gerçekleşebilmesi için, nöroanatomik altyapının da çok bileşenli bir sistem ağına hizmet edebilecek formda olması gerekir. Ayrıca yoğun bağlantılar içeren çok sayıda birimle ilişkili dil-beyin ağında oluşan bir lezyonun, diğer birimleri etkilemeden yalnızca spesifik bir bölgede meydana gelmesi mümkün değildir. Bu sebeplerle dilin fonksiyonel nöroanatomisini anlamak amacıyla Hickok ve Poeppel tarafından, konuşma için ikili akış modeli öne sürülmüştür (13). İşlemlerin sadece nerede yapıldığından ziyade, ne yapıldığını ve nasıl yapıldığını da açıklayarak eski modelin eksikliklerinin giderilmesi hedeflenir. Konuşma için ikili akış modeli, dilin algılanmasından sorumlu ventral akış ve dilin ifade edilmesinden sorumlu olan dorsal akış olarak incelenir.

Dorsal akış, konuşma üretiminin fonolojik-motor yönlerini içerir. Fonolojik kodları motor sinyallere çevirerek sesin artikülasyona dönüştürülmesi ve haritalanmasından sorumludur. Dorsal akış ile ilgili yapıların çoğu sol hemisferde yer almaktadır.

İşlemlerin nerede ve nasıl yapıldığıyla ilgilenir. Pars opercularis, gyrus precentralis, gyrus supramarginalis, planum temporale, fasciculus arcuatus'u içerisinde bulunduran fasciculus longitudinalis superior'u kapsar (24). Dilin ifade edilmesinden sorumlu dorsal akış, iki aşamalı olarak gerçekleşir. İlk aşamada, verilmek istenen kavrama en yakın anlamda bir kök seçilir, sözcüğün anlamına ve kullanıldığı dildeki gramer bilgilerine erişilir. İkinci aşama da ise, bu bilgiler değerlendirilir ve fonolojik forma kodlanarak sözcük elde edilir. Sözcükten daha büyük yapılarda ise amaçlanan anlamı oluşturacak hiyerarşiye göre uygun dizilim ve entonasyon işlemleri gerçekleştirilir.

Ventral akış dilin semantik boyutuyla ilgili olan sesin ya da görsel verilerin anlama linguistik olarak haritalanması işlemini kapsar. Algısal-sözlüksel uyumsuzlukların yakalanması, çağrışımlı-yansımalı algısal belleğin oluşturulması işlemlerinde rol oynar. Her iki hemisfere de lokalize edilir ve işlem sürecinde "ne?" sorusunun cevabını arar. Dilin algılanmasından sorumlu ventral akış iki aşamalıdır. Birinci aşamada, fonolojik bilgi çözümlenir, ikinci aşamada sözlük-anlam bilgisine erişilir. Konuşma eylemi sırasında, fonolojik ve semantik formlara ulaşılırken bir yandan dorsal akış alanları öncülüğünde, periferik motor bölgelere gönderilecek artikülasyon programını oluşturan sıralama işlemi yapılır ve motor kortikal sahalar ile işlem yürütülür.

4.1.3.1. Lobus frontalis

Gyrus precentralis: Sulcus centralis'in anterior'unda motor kortikal merkezlerin bulunduğu alana area precentralis denilir. Area precentralis, gyrus precentralis ile gyrus frontalis superior, medius ve inferior'un posterior bölümlerinden oluşmaktadır. Bu alan önde premotor sahayı (BA 6), arkada ise primer motor sahayı (BA 4) içerir (25).

Primer motor saha, tr. corticospinalis aracılığıyla vücuttaki istemli hareketleri başlatır (26). Lezyonunda motor güçsüzlük görülür (27). Primer motor saha bölgesinde ‘motor homonkulus’ adı verilen somototip bir organizasyonel şema oluşturulmuştur ve topografik olarak nöronların bu bölgedeki dağılım şekli ve sırası belirlenmiştir. Sulcus lateralis’ten yukarıya doğru incelendiğinde en geniş nöronal alanların, ağız, dil, yüz, başparmak ve el bölgelerine ait olduğu görülür. Konuşma üretimini içeren alanların, diğer alanlara kıyasla kapladığı geniş yüzeysel alan dikkat çekicidir (28).

Premotor saha, primer motor sahadan altı kat daha büyüktür. Hareketin seçiminde ve başlatılmasında işitsel, görsel, somatosensöriyel uyarıların bütünlüğünü sağlar. Bu saha, öğrenilmiş hareketlerin programının depo edilmesi ve işlenmesinden sorumludur. Genellikle bilateral çalışır (26,29). Konuşmanın dorsal akışında planum temporale, fasciculus longitudinalis superior aracılığıyla buraya bağlanır. Lobus temporalis ve lobus parietalis arasındaki bu bağlantı sonucu, premotor sahanın konuşma sürecinde duyu-motor haritalamadan sorumlu olduğu düşünülür (30).

Gyrus frontalis superior: Hemisferin iç yüzündeki bölümü ile lobulus paracentralis’in ön kısmında suplamenter (yardımcı) motor saha bulunur. Hemisferin en supero-lateral kısmından medial’e uzanır. Alt yüzde gyrus cinguli (BA 24) ile bitişik olduğundan “singulat motor alanlar” olarak adlandırılır.

Suplamenter motor saha, karmaşık hareketlerin kontrolü, motor aktivitenin programlanması ve başlatılmasıyla ilgilidir. Bir hareket yapmak istediğimiz anda - hareket yapılmıyorsa bile- bu saha aktif hale gelir. Temel işlevi motor belleğe yerleşmiş hareketleri önceden programlamaktır. Bu saha dil kodlaması sırasında iç konuşma mekanizmalarının kullanımını, sözcük-anlam ayrımını, söz dizimini, prozodi entegrasyonunu ve bağlam takibini destekler (31). Bilateral hasarında, konuşmayı da kapsayan total akinezi görülür (6,10). İlave olarak suplamenter motor sahaya dahil edilen ve onun önünde bulunan, korteksin medial yüzünde *pre-suplamenter motor saha* bulunmaktadır (33). Bu saha yeni ardışık hareketlerin öğrenilmesinden sorumludur. Bunun yanı sıra sol pre-suplamenter saha, yeni üretilen kelimelerin gösterilmesi ve çalışma belleği (working-memory) görevlerinde aktiftir (29).

Gyrus frontalis inferior: Lobus frontalis'te sulcus frontalis inferior'un altında kalan alandır. Sulcus lateralis'in ramus ascendens ve ramus anterior'u tarafından üç bölümde incelenir. Ramus ascendens'in arkasında kalan kısma ise pars opercularis, ramus anterior'un arkasında kalan kısmı pars triangularis, önünde kalan kısma pars orbitalis adı verilmektedir. Sırasıyla BA 44, 45 ve 47 olan bu üç alan yeni Broca alanı olarak kabul edilmektedir.

Pars opercularis (BA 44), periferik konuşma organlarının koordinasyonunu sağlayarak, fonolojik ve sentaktik işlemlerden sorumludur. BA 44 ve lobus temporalis'in posterior kısmı fasciculus longitudinalis superior aracılığıyla dorsal akışta yer alır. *Pars triangularis (BA 45)*, sözel üretimin programlanması esnasında işitsel sinyallerin yanı sıra tüm sinyallerin sıralama ve yorumlama becerisine sahiptir. Semantik kodların seçimi ve sözel bellek görevlerine yönelik işlemlerden sorumludur. Gyrus temporalis superior ve gyrus temporalis medius capsula extrema aracılığıyla ventral akışın bir parçasında yer alır ve özellikle cümle seviyesindeki semantik süreçlerde daha yüksek fonksiyon gösterir. *Pars orbitalis (BA 47)*, pars triangularis'le birlikte semantik süreçleri destekler. (30,34). Bu iki alanın beden dili anlama, istemli motor hareketler ve müzik işlevlerinde de önemli yer tuttuğu bilinmektedir (35,36).

4.1.3.2. Lobus parietalis

Gyrus postcentralis: Hemisferlerin dış yüzünde, gyrus postcentralis'te *primer sensitif saha* (BA 3,1,2) bulunur. Primer sensitif saha'da "duyusal homonkulus" adı verilen somatotip bir organizasyonel şema vardır ve sahaların genişliği organ büyüklüklerine göre değil fonksiyonel önemine göre resmedilmiştir (37).

Gyrus postcentralis'in alt ucu ile sulcus lateralis'in arkada kesiştikleri alan içerisinde sekonder duyu sahası (BA 40) bulunur. Duyuların analiz ve entegrasyonundan sorumlu olup primer sensitif sahaya gelen tüm somatik duyuları değerlendirir (38). Duyusal sahalarda, konuşma algısı ve kavrayışından sorumludur (39). Somatosensoriyel girdilerin konuşma dışı seslerde etkinliği bildirilmiştir. Örneğin el çırpma sonucu ortaya çıkan vibro-taktil uyarı, sesin algılanmasını etkiler (40). Yüz derisinden ve

larynx kaslarından gelen duyuşal sinyaller, konuşma üretiminde zengin bir duyuşal girdi kaynağı sağlar (41).

Lobulus parietalis inferior: Lobus parietalis, sulcus intraparietalis ile lobulus parietalis superior ve inferior olmak üzere iki alana bölünür. Lobulus parietalis inferior'un sulcus lateralis'in arka ucunu çevreleyen bölümüne gyrus supramarginalis (BA 40), sulcus temporalis superior'un arka ucunu çevreleyen alana gyrus angularis (BA 39) denilir. Gyrus supramarginalis sözcük-anlam eşlemede, gyrus angularis ise okuduğunu anlamada öneme sahiptir. Baskın sol hemisferde gyrus angularis'in hasarı, kelime bulma problemi (anomia), okuma ve yazma kusuru (aleksi ve agrafi), sol-sağ oryantasyon bozukluğu, parmak agnozisi, akalkuli'ye sebep olabilir (42).

4.1.3.3. Lobus Temporalis

Gyrus temporalis superior (GTS): Sulcus temporalis superior ile fissura lateralis arasında bulunan gyrus yapısıdır. Temelde konuşma ve diğer işitsel uyarıların akustik analizinde rol alır (43,44). Ancak GTS'nin anterior-posterior kenarlarının reseptör ve hücreşel yapılanma açısından farklı olması, konuşma sürecinde farklı fonksiyonel roller üstlendiğini düşündürmekte ve bu konudaki çalışmalarını güçlendirmektedir. Güncel çalışmalar bu bölgede konuşmanın akustik-fonetik özelliklerinin kodladığını ispatlamaktadır (43,45,46). Konuşmanın zamansal aktivasyonunun incelendiği çalışmalarda, bu bölgenin spesifik olarak konuşmanın başlangıcına duyarlı olduğu kanıtlanmıştır. Posterior GTS, sol tarafta sözcük üretme ve anlama; sağ tarafta ise prozodik farkındalık için önem taşıyan ses şiddeti ve perde ayırımında rol oynamaktadır. Anterior-medial GTS'de bulunan nöral yapılar sürekli fizyolojik cevap oluşturarak, konuşma sürecinde devam eden seslerin amplitüdündeki değişiklerin fonetik özelliklerini kodlar (47-49).

Sulcus temporalis superior (STS): Lobus temporalis'in lateral yüzeyinde gyrus temporalis superior ve gyrus temporalis medialis arasında uzanır. Posterior ucu sylvian-parietal-temporal bileşkenin (Spt) bir parçası olan gyrus angularis'te sonlanır.

Özellikle sol posterior STS, kelime-anlam eşlemesi yaparak, konuşmanın semantik sürecinden sorumludur. Anterior ucu polus temporalis'e uzanır, parietal korteks ve dorso-lateral prefrontal korteks ile bağlantıları vardır. Özellikle sol anterior STS, cümle-anlam eşlemesi yaparak, konuşmanın sentaktik sürecinden sorumludur. Ayrıca posterior ucunun Spt ile örtüşen kısımları, yeni kelimelerin telaffuz edilmesi ve konuşma sürecinde etkin olan artikülatör özelliklerin işlenmesinde görevli olduğu için duyuşal-motor entegrasyonun bir parçası olarak kabul edilir. Bilateral medial STS, posterior GTS'den aktarılan akustik sinyalleri fonem düzeyinde işler (50–52).

Wernicke alanı: Bu alan, Carl Wernicke tarafından 1874 yılında GTS'ye lokalize edilmiştir (53). Sonraki zamanlarda nörologlar bu alanı, sadece posterior GTS veya posterior GTS ile gyrus supramarginalis olarak tanımlamışlardır. Yıllar boyunca birçok yazar, bu alanın tanımlanmasında çeşitli görüşler bildirmiş ve gyrus temporalis medialis, gyrus angularis, gyrus temporalis inferior'a ait parçaları da Wernicke alanına dahil etmişlerdir. Yirminci yüzyılın sonlarına doğru, Geschwind'in çalışmaları doğrultusunda birçok kitap ve derleme makalesi Wernicke'nin tanımladığı alanın posterior GTS olduğunu kabul etmektedir (10). Ancak Wernicke-Geschwind modelinde tanımlanan, fasciculus arcuatus aracılığıyla gyrus frontalis inferior'a bağlanan alan gyrus temporalis superior'un anterior'udur. Bu sebeple Wernicke alanı işlevsel bir alanı tanımlamaktan ziyade, günümüzde anatomik bir tanım haline gelmiştir (54).

Gyrus temporalis medius (GTM): Alttı sulcus temporalis inferior ile gyrus temporalis inferior'dan, üstte STS ile GTS'den ayrılır. İşitme ile ilgili sinyallerin karmaşık bir şekilde GTS'den GTM'ye iletildiğı bilinmektedir. Lobus frontalis, polus temporalis, entorhinal cortex thalamus ile bağlantılara sahiptir. Posterior ucu daima gyrus angularis'e bağlanır. Konuşmada jestlerin üretiminde rol oynar (55,56). Bu bölge diğer dil alanlarıyla çok zengin bağlantılara sahiptir ve çalışmalarda sözcük bulma, sözcüğün anlamlarını bulma gibi görevlerde aktif olduğu tespit edilmiştir. Lezyonunda kelime anlamada ciddi güçlük ortaya çıkarken, GTS ile meydana gelen lezyonu global afazi ile sonuçlanır (57–59).

Operculum temporale: Lobus temporalis'in lobus insularis'i örten medialde bulunan yüzüne operculum temporale denilir (60). Operculum temporale, gyrus temporalis transversi (GTT), planum polare (PP) ve planum temporale (PT)'den oluşur (61).

Primer işitme merkezi (BA 41) *gyrus temporalis transversi*'de bulunur. Sekonder işitme merkezi (BA 42) ise etrafını çevreler (29,62). İşitme ilgili sahalar, Wernicke alanına olan yakın komşuluğu sebebiyle konuşmada ve özellikle işitilen bilginin anlaşılmasında, konuşmanın önemli bir komponentini oluşturmaktadır. *Planum polare*, operculum temporale'nin iç yüzünün ön tarafındaki bölümdür (63). Sulcus temporalis transversus anterior ile gyrus temporalis transversus'dan ayrılır (64). Konuşmanın ikili akış modelinde planum temporale'yi kapsayan dorsal yol, işitilen nesnenin mekânsal bilgilerini işlemekten sorumlu iken, HG'den planum polare'ye uzanan ventral yol, mekânsal bilgi içermeyen nesnelerin işitsel sürecinden sorumlu tutulur (65,66). Hücresel olarak birçok farklı kortikal bölgenin bulunduğu karmaşık bir yapı ve geçiş bölgesi olarak tanımlanmaktadır (67). *Planum temporale*, gyrus temporalis superior'un üst yüzü ile lobus parietalis arasında bulunur (68). Sulcus temporalis transversus posterior ile gyrus temporalis transversus posterior'dan ayrılır (64). Planum temporale, ikincil bir işitsel korteks olarak kabul edilir (69). Anatomik olarak heterojendir, kesin sınırlarını belirlemek zordur. Primer işitme korteksine kıyasla, daha karmaşık düzeyde ses işleme aşamalarını gerçekleştirir. Konuşma akıcılığı için gerekli olan düzenleyici sistemin bir bileşeni olduğu varsayılmaktadır. (70) Konuşma seslerinin yanı sıra konuşma dışı seslerin işitsel algısından da sorumlu tutulur (71). Hickok ve ark. posterior planum temporale'den operculum parietale'ye uzanan, sylvian-parietal-temporal bileşke olarak adlandırılan konuşmada işitsel-motor entegrasyondan sorumlu bir alan tanımlamıştır (72-74).

4.1.3.4. Nuclei basales (NB)

Telencephalon'un derininde bulunan substantia alba içerisine yerleşmiş, başlıca beş çift nucleus grubundan oluşan gri cevher kitlesidir.

Nucleus caudatus, thalamus'un üst dış kenarında yerleşmiş ve caput, corpus ve cauda olmak üzere üç kısmı olan bir yapıdır. *Putamen* ise capsula externa ile globus pallidus medialis arasında yerleşmiştir. *Globus pallidus*, önde capsula interna ile nucleus caudatus ve thalamus'tan, dış yanda lamina medullaris externa ile putamen'den ayrılmıştır. Lamina medullaris interna ile birbirinden ayrılarak, globus pallidus interna (GPi) ve globus pallidus externa (GPe) olmak üzere iki bölümden oluşur. *Substantia nigra* ise pars compacta (SNpc) ve pars reticularis (SNpr) olmak üzere iki kısma ayrılmıştır. Pedunculus cerebri'lerin dorsal kısmında, mesencephalon'un tegmentum'unda yerleşmiştir. *Nucleus subthalamicus*, thalamus'un altında ve capsula interna'nın medial'inde yerleşmiştir (37,38,75,76). NB'de en büyük bileşen striatum'dur. Ventral (nucleus accumbens ile tuberculum olfactorium) ve dorsal striatum (nucleus caudatus ve putamen) olarak ayrılır. Putamen ve globus pallidus yapıları nucleus lentiformis olarak adlandırılır.

Nuclei basales hareketin planlanması, istemli motor hareketlerin kontrolü ve modülasyonunda rol alır (77). Konuşmanın motor öğrenimde, ritmik olarak düzenlenmiş ses ve hece dizilerinin üretimi için vokal hareketlerin karmaşık modellerini kodlayan motor programların kullanılmasını sağlar. Artikülasyonun ve vokal hareketlerin uygun şekilde sıralanması ve koordinasyonunu destekler. Konuşma üretiminde motor bileşendeki rollerinin yanı sıra sentaktik, semantik ve prozodik süreçlere de katılırlar. Motor işlevlerin yanında dikkat, öğrenme, ödül ile ilişkili davranışlar ve duygular gibi birçok farklı fonksiyonlarda rol alır. Bu sebepten dopaminerjik bozukluğun yürütücü işlevlerde bozulma, motivasyonda azalma, depresyon gibi motor olmayan etkilerinin de olması beklenen bir durumdur. Ayrıca bu yapılar, tüm cortex'ten bilgi almaktadırlar. Motor hareketlerin yerine getirilmesinde putamen rol oynarken, motor hareketlerin kognitif kontrolünden nuc. caudatus sorumludurlar. Putamen'den çıkan yollar premotor ve suplamenter motor alana giderken, nuc. caudatus'tan çıkanlar prefrontal korteks'e gider (78-80).

4.1.3.5. Assosiasyon lifleri

Fasciculus arcuatus (FA), klasik dil modelinde Broca ile Wernicke alanlarını birbirine bağlayan lif demeti olarak bilinmektedir. Ancak konuşma üretiminde rol oynayan beyaz cevher yapıların incelendiği güncel çalışmalarda başka nöroanatomik bağlantılardan da söz edilmektedir. *Fasciculus longitudinalis superior* (FLS) yapısı, FA yapısı ile birbirine paralel seyreden bir beyaz cevher kitesidir. Dorsal akış içerisinde incelendiğinde lobus temporalis'i FLS premotor sahaya, FA ise BA 44'e bağlar. Karmaşık söz dizimlerinin işlenmesinde önemli rol oynar. Algılanan konuşma seslerinin üretimi ve artikülasyonunu içeren konuşma tekrardan sorumludur. Sensori-motor haritalamayı destekler. Hasarında kelime tekrarlama zorluk ile karakterize olan kondüksiyonel afazi ortaya çıkar (81). *Capsula extrema* (CA), claustrum ve lobus insularis arasında bulunur. Claustrum ile capsula externa'dan ayrılır (82). Semantik süreçlerde yer alan BA 45 ve BA 47'yi gyrus temporalis superior, medius ve lobus occipitalis'e bağlar. *Fasciculus uncinatus* (FU), operculum frontale'yi lobus temporalis'in ön tarafına bağlar. Spesifik fonksiyonu hala tartışmalı olsada, dil işleme sürecinde yer aldığı düşünülmektedir (30).

4.1.3.6. Cerebellum

Fossa cranii posterior'da, bulbus ve pons'un üst arka kısmında bulunur. Yukarıda tentorium cerebelli aracılığıyla lobus occipitalis, önde ventriculus quartus aracılığıyla pons ve bulbus ile komşudur. Sağda ve solda iki adet hemispherium cerebelli adı verilen hemisferler ile ortada vermiş cerebelli adı verilen bir parçadan oluşur. Lobus cerebelli anterior, lobus cerebelli posterior ve lobus flocculonodularis olmak üzere üç loba ayrılır.

Cerebellum'un motor planlama, yürütme ve motor öğrenmeden sorumlu olduğu iyi bilinmektedir (83). Bu kapsamda konuşma üretiminde, artikülasyonu kontrol eder. Konuşmanın motor kontrolünde cerebellum, özellikle hızlı konuşma esnasında kelime ve cümlelerin üretiminde koordinasyon ve akıcılık sağlar. Lezyonunda artikülasyonda hata, aşırı prozodi ve fonetik-prozodik yetersizlikle sonuçlanan "ataksik dizartri" görülebilir (84). Ancak klinik nörogörüntüleme ve anatomi çalışmalarında elde edilen güncel bulgular, cerebellum'un sadece motor kontrolde rol oynamadığını, aynı zamanda dikkat, hafıza, dil gibi kognitif ve duysal işlevlerden de sorumlu olduğunu göstermektedir (85,86). Konuşma esnasında duygusal prozodinin işlenmesi, sözel akıcılık, sözcük bulma, okuma-yazma dahil olmak üzere lisanın birçok komponentinin modülasyonu üzerinde etkisi vardır (87,88).

4.2. Parkinson Hastalığı

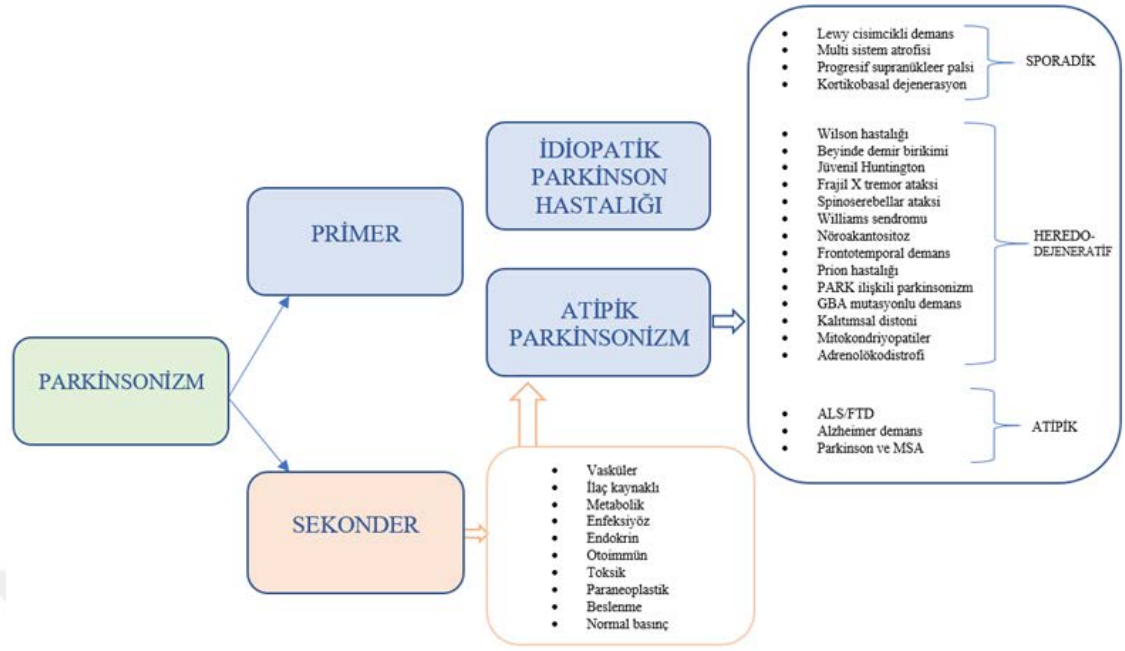
4.2.1. Tanım

Parkinsonizm temelde belirgin bradikinezi ile karakterize, ekstrapiramidal sisteme ait çeşitli bulgu ve semptomları içerebilen klinik bir sendromu ifade etmek için kullanılır. Parkinsonizm'in moleküler patolojisi heterojendir (89). Gen mutasyonları, mitokondriyal fonksiyon, α -sinüklein proteostazı, oksidatif stres, kalsiyum homeostazı, aksonal taşıma ve nöroenflamasyon gibi birçok mekanizmayı içerir (90,91). Primer ve sekonder olmak üzere temelde iki ayrı tipte incelenen Parkinsonizm'in klinik alt tipleri Şekil 4.2.1.1'de gösterilmiştir.

Parkinsonizm olgularının %80'inini oluşturan Parkinson hastalığı ya da İdiopatik Parkinson hastalığı, literatürde ilk kez 1817'de James Parkinson'un "An Essay on the Shaking Palsy" adlı yazısında "titrek felç" tanımlamasıyla yer bulmuştur (92). Santral sinir sisteminin, özellikle de ekstrapiramidal sistemin progresif ve dejeneratif bozukluğu ile ortaya çıkan; temelde istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi ve postüral anormallikler ile karakterize olan PH özgün patolojisi, klinik tablosu ve dopaminerjik tedaviye verdiği belirgin yanıt ile ayırt edilir. Kognitif, davranışsal ve/veya otonomik şikâyetler gibi motor olmayan semptomlar da gösteren PH'de temel neden nigro-striatal sistemdeki dopaminerjik nöronların kaybı ve yetersizliğidir (3,93,94).

4.2.2. Epidemiyoloji

Parkinson hastalığında en önemli etken genetik, yaşam tarzı ve çevresel koşullar gibi birçok faktörün etkileşiminden oluşan tabii yaşlanma sürecidir (95). Toplumun %0,1-0,2'sini etkileyen PH'nin sıklığı yaşla birlikte artmakta ve 60 yaşın üzerinde prevalansı %1-2 olmaktadır (96).



Şekil 4.2.1.1: Parkinsonizm'in alt tipleri

4.2.3. Etyopatogenez

Parkinson hastalığının patognomonik özelliği, substantia nigra pars compacta'nın (SNpc) ventrolateral kısmında bulunan, özellikle putamen'in dorsal kısmına projeksiyon yapan dopaminerjik nöronların dejenerasyonudur (97). Bu durum sonucunda rijidite ve bradikinezi ortaya çıkar. (98). Substantia nigra'da yaklaşık 800.000 nöron bulunur ve nörodejenerasyona bağlı PH belirtilerinin görülmesi için %60-80 oranında bu nöronların kaybolması gerekir. Bunun yanı sıra locus coeruleus, nucleus basalis magnacellularis, nucleus pedunculopontinus, nuclei raphe, nucleus posterior nervi vagi, amygdala ve hypothalamus gibi beyin diğer alanlarında da nörodejenerasyon görülür (89).

Parkinson hastalığında, SNCA geninde mutasyon sonucunda α -sinükleinin (α -syn) proteinleri anormal katlanması görülür. İlk kez 1912'de Friedrich Lewy tarafından tanımlanan bu yapı, α -syn proteininin patolojik çözünmemiş agregatlarını içerir. Pozitif α -syn agregatları öncelikle nöronların uzantılarında görülür ve Lewy nöritleri olarak adlandırılır. Nöron gövdesinde intrasellular alanda olanlara Lewy cisimcikleri

adı verilmektedir (99). Lewy patolojisi sadece nöral dokuda bulunmaz. Medulla spinalis, plexus myentericus, plexus submucosus, gangliyon sympaticus, plexus cardiacus, enterik sinir sistemi, tükürük bezleri, adrenal medulla, kutanöz sinirler, nervus ischiadicus gibi periferik sinir sisteminde de görülür (100–105).

Braak ve arkadaşları 2003 yılında hastalığın evrelerine ilişkin bir şema ortaya koymuştur. Hastalığın ilk bulgularının substantia nigra'dan önce gastrointestinal sistemde ortaya çıktığını ve nuc. dorsalis nervi vagi aracılığıyla enterik sinir sistemi ile ilişkili olduğunu savunmuştur. Braak kendi adıyla anılan hipotezinde, erken evrede bulgu gösteren n. vagus aracılığıyla, α - syn birikintilerinin beyin ile bağlantı sağlayarak önce nuc. dorsalis nervi vagi'ye ardından da substantia nigra'ya yayılım gösterdiğini öne sürmektedir (106–108). Son zamanlarda erken evrede bağırsaklarda α -syn birikimi ve buna bağlı Parkinson semptomlarının görüldüğü çalışmalar ağırlık kazanmıştır (109–111). Ancak bunu doğrulamayan çalışmalarda mevcut olduğundan hastalığın yayılım mekanizması belirsizliğini korumaktadır (112,113).

4.2.4. Klinik bulgular ve tanı

Parkinson hastalığı, heterojen bir hastalıktır (114). İstirahat tremoru, rijidite, asimetric başlangıçlı bradikinezi'nin yanı sıra postüral refleks bozuklukları, gövde ve uzuvlarda fleksiyon pozisyonu ile postüral instabiliteyi içerir. Depresyon, anksiyete, apati, demans, uyku bozuklukları, kognitif problemler, inkontinans, hiperhidrozis, salya akması, disfaji, cinsel disfonksiyon, postüral hipotansiyon, ağrı, görme bozuklukları, konstipasyon, görme bozuklukları, huzursuz bacak sendromu, yorgunluk ve konuşma bozuklukları gibi motor olmayan (non-motor) semptomlarla, hastalığın seyri boyunca farklı evrelerde karşılaşılmaktadır (115,116). Hastalığın iyi tanımlanmış motor semptomlarına karşın motor olmayan semptomlar hakkında bilinenler kısıtlıdır. Buna karşılık çok sık görülmekte ve yeterli derecede tedavi edilememektedir (117).

Klinik tanı için spesifik bir test bulunmamakta, anamnez ve muayene bulgularına dayanarak tanı konulmaktadır. Anamnez ile kullanılan ilaçların, klinik detayların öğrenilmesi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI), bilgisayarlı tomografi (BT)

görüntülerinin incelemesi PH'nin atipik ve sekonder parkinsonizm'den ayrımını yapabilmek adına önem teşkil eder. Fluorodopa pozitron emisyon tomografisi (F-PET) striatum'daki dopaminerjik tutulumun azalmasını ve dopaminerjik sinir uçlarındaki azalmış F-dopa alımını gösterir. Striatum'daki sinir uçlarının üzerindeki dopamin taşıyıcısı (DAT) işaretleyen radyoglikanlarla yapılan DAT-SPECT (tek-foton emisyon tomografi) yöntemi de PH ayırıcı tanısında kullanılmaktadır (118). Hastaların çoğunda belirtiler tek bir beden yarısındadır. Bulgular zamanla karşı beden yarısında görülse de genellikle tutulan ilk tarafta belirgin olmak üzere asimetric bir tutulum dikkat çekicidir. PH'nin vücudun bir yarısında, genellikle bir ekstremitede başlaması ve motor olmayan bulguların saptanması, tanı güçlüğünü arttırır. Hastaların çoğu başlangıçta tremor ile karşılaşsa da tremor ile başlamayan grupta, erken evrede parkinsonien semptomlar sıklıkla basit artrit, bursit, depresyon, normal yaşlanma, Alzheimer hastalığı ya da inme gibi yorumlanabilmektedir (119).

Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 50'dir ve 40-80 yaşları aralığında görülebilir (120).

Kesin tanı için 1992 yılında oluşturulan Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası'nın tanı kriterleri günümüzde kullanılmaktadır (121). Hareket Bozuklukları Cemiyeti tarafından 2015 yılında PH için yeni tanı kriterleri tanımlanmıştır. Ana bulgulardan postüral instabilite çıkarılmış ve bradikineziye rijidite ya da tremordan en az birinin eşlik etmesi olarak tanımlanmıştır (122–124).

Hoehn and Yahr skalası, hastalık progresyonu ve hasta gruplarının hastalık derecesinin karşılaştırılması amacıyla kullanılmakta ve evre 0 (hastalık bulgusu yok) ile evre 5 (tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlılık) arasında derecelendirilmektedir. Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (BPHDÖ), hastalığın motor bulgularını, mental ve emosyonel durumunu, günlük yaşam aktivitelerini ve tedavi komplikasyonlarını değerlendirmek amacıyla en sık kullanılan ölçektir (125).

4.2.5. Motor devre mekanizması

Ekstrapiramidal sistemde işlev gören kortiko-bazal-talamo-kortikal devrede, nuclei basales esas modüle edici görevi üstlenir. Nuclei basales yapısının hem kendi içinde hem de kortikal alanlar ile çok sayıda afferent ve efferent bağlantıları vardır. Bu devrede, fonksiyonel olarak birbirinden farklı ve birbirinden bağımsız olarak organize olmuş beş ayrı alt devre tanımlanmıştır. Bu devrelerde tüm girdiler cortex cerebri'den gelir ve tüm çıktılar thalamus aracılığıyla yine cortex cerebri'ye iletilir (126).

Motor devre, en iyi tanımlanan alt devre olmakla beraber, motor ve sensitif kortikal sahalarından gelen bilgilerin putamen'e ulaşmasıyla başlar. Bu devrede, nuclei basales "direkt" ve "indirekt" striatofugal yolak olarak tanımlanan iki ana projeksiyon sistemi aracılığıyla cortex cerebri ile bağlantılıdır. Birbiri üzerinde zıt etkilere neden olan bu iki sistemde, direkt yolla hareketler yapılırken, indirekt yolla dinlenme halindeki kas kontraksiyonları ayarlanır (127).

Direkt yol'da, cortex cerebri tarafından glutamat ile striatum uyarılır ve ardından striatum, GABAerjik inhibitör nöronları ile GPi ve SNpr'yi inhibe eder. Böylece thalamus üzerindeki inhibisyon ortadan kalkar ve thalamus glutamat aracılığıyla cortex cerebri'yi aktive eder. Dolayısıyla cortex cerebri'nin motor aktivitesi artar.

İndirekt yol'da, cortex cerebri tarafından glutamat ile striatum uyarılır ve ardından striatum'da bulunan GABAerjik inhibitör nöronlar, GPe'deki inhibitör nöronları inhibe eder. GPe inhibe edildiği için nuc. subthalamicus üzerindeki inhibe edici etkisi ortadan kalkar ve nucleus subthalamicus aktif hale gelir. Nucleus subthalamicus da glutamat ile GPi üzerinde aktive edici etkiye sahip olduğundan, nuc. subthalamicus GPi'yi aktive eder. GPi ise GABA'nın etkisi ile thalamus üzerinde inhibe edici etkiye sahiptir ve bu nedenle thalamus inhibe edilir. Thalamus'un inhibe edilmesiyle korteks üzerindeki aktive edici etkisi ortadan kalkarak cortex cerebri inhibe edilir. Dolayısıyla cortex cerebri'nin motor aktivitesi azalır.

Hiperdirekt yol, korteksten substantia nigra'ya doğrudan gelen glutamaterjik bir yoldur. Bu yol, korteksten gelen uyarıcı sinyalleri GPi/SNpr'e direkt ve indirekt yoldan daha hızlı iletirler. GPi ve SNpr GABA'erjik nöronlarla thalamus'u uyarır ve talamo-kortikal aktivitenin inhibisyonu gerçekleşir (128,129).

Nigrostriatal yol, nuclei basales'lerin tanımlanmış beş iç bağlantısından ve vücudumuzdaki dört dopamin yolundan biridir. Dopamin, hareketlerin üretiminde kritik öneme sahiptir. Substantia nigra'nın pars compacta'sında bulunan nöronlar, striatum'daki nöronlarla dopaminerjik sinaps yapar. Nigrostriatal yol aracılığıyla gelen dopamin, direkt yol üzerinde uyarıcı, indirekt yol üzerinde inhibe edici etki gösterir. Direkt yol, GABAerjik olup nöropeptid olarak tachykinin (Substans P/dinorfin) içerir ve hücre gövdelerinde dopamin reseptörü 1 (D1) bulunur. İndirekt yolda GABAerjik olup, dopamin reseptörü 2 (D2) bulunur ve nöropeptid olarak enkefalinleri içerir (121). Striatum'daki dopaminin salınımı, direkt yol boyunca striatal nöronlarda D1 reseptörlerine etki ederek eksitatör, indirekt yol boyunca D2 reseptörlerine etki ederek inhibitör etki yapar. Dopamin, D1 reseptörlerini uyararak direkt yolu kolaylaştırırken, D2 reseptörlerini inhibe ederek indirekt yolu baskılar (126,130–132).

Parkinson hastalığında, bu dopaminerjik yolun hasarı söz konusudur ve neticesinde striatum'un thalamus üzerindeki inhibitör etkisi artar ve cortex'te motor aktivite azalır (121). Dopamin salgılayan nöronların dejenerasyonu, bölgede asetilkolin ve dopamin nörotransmitterlerin dengesizliğine neden olur. Bu dengesizlik, zaman zaman diskineziler olarak adlandırılan kontrol edilemeyen aşırı hareketlere ve donma fenomenine neden olur (133–135).

4.2.6. Konuşma ve ses bozuklukları

Parkinson hastalığı tanısı alan olguların %60-90'ında çeşitli konuşma ve ses bozuklukları görülmektedir (136). Konuşma akıcılığı bozulmakta, anlaşılabilirlik düzeyi ve sosyal performansları olumsuz etkilenmektedir (5). İletişim bozuklukları hastalığın herhangi bir döneminde gelişebilmektedir. İletişimde yaşanan zorluklar, sosyal etkileşimden kaçınmalarına sebep olmaktadır (137).

Konuşmanın üretimi, motor ve kognitif süreçlerin entegrasyonundan oluşan karmaşık bir sistemdir. Plica vocalis ve konuşma ile ilişkili diğer anatomik yapılar, motor kontrolün etkisi ile işlev görür. Bu sebeple konuşma, motor görevlerin planlanması ve yürütülmesinde yer alan nuclei basales disfonksiyonuna karşı oldukça hassastır (138,139). Nitekim, 1817’de James Parkinson hastalarını tanımlarken, zorlu bir ekspirasyon ile büyük çaba sarf ederek tek heceli kelimeleri çıkarabildiklerini ve düşük bir ses şiddeti, artikülasyonda bozukluk ile anlaşılması zor bir konuşmaya sahip olduklarını rapor etmiştir (140).

Günümüzde PH’de tanımlanan klasik konuşma bozukluğu “hipokinetik dizartri” olarak adlandırılır ve konuşmanın akustik özelliklerini kapsar. Azalmış ses kalitesi, aynı şiddette ve perdede monoton konuşma (“monoloudness” ve “monopitch”), konuşmanın düzensiz ve soluklu olması, azalmış prozodi, hipofoni, artikülasyonda bozukluk en sık bildirilen özellikleridir (141). Hipokinetik dizartri, hastalığın temel motor semptomları olan rijidite, bradikinezi ve tremor ile ilişkilidir. Konuşmanın etkilenimde rijidite, maske yüz, perde ve ses şiddeti monotonluğu, seste azalma, artikülasyonda bozulma ile tezahür eder. "Maske yüz" bulgusu olan bazı Parkinson hastaları, dinleyicilerin ifadelerindeki nüansları tanımlayamayabilir ve bu durum duygusal tanıma bozukluğu olarak ifade edilir (142). Plica vocalis’in esnekliği kaybolmuş ve bradikinezi sebebiyle hareketleri azalmıştır. Artikülasyonda bozukluklar vardır ve kişinin anlaşılabilirliği olumsuz etkilenmektedir. Tremor ses, dil, çene ve dudaklarda olabilir. Seste duyulan titreme, plica vocalis’lerden ziyade ses yolları boyunca ortaya çıkan ossilasyon/salınımla ilişkilidir (55,57). Ayrıca Howard ve ark. Parkinson hastalığında konuşma bozukluklarının kas kontrolündeki değişikliklerden kaynaklanan dizartri ile sınırlı olmadığını, aynı zamanda konuşmanın planlanması ve programlanmasındaki değişikliklerin neden olduğu apraksiyi de içerdiğini tespit etmiştir (144).

Parkinson hastalarında dilin semantik ve sentaktik süreçleri de olumsuz etkilenmiştir. Sözcük erişiminde zorluk yaşamaktadırlar ve bundan dolayı semantik konuşma akıcılığını bozulmuştur. Bu durum “dilimin ucunda fenomeni” (tip of the tongue phenomenon) olarak adlandırılır (145). Dil üretiminde gramer ya da semantik hatalar

yaparlar ve bununla birlikte daha kısa ve basit cümleler kullanırlar (146). Anlamsal olarak daha karmaşık bir yapıda olması sebebiyle fiil sözcüklere erişmekte isim sözcüklere erişmeye kıyasla daha çok zorlanmaktadırlar. Sözsüz iletişimin kurulması ve iletişimin duygusal yönlerinin işlenmesi, anlaşılması konusunda zayıftırlar.

Parkinson hastalarında işitme ve işitsel süreçte algısal kayıplar bildirilmiştir. Ani ve acil durumlarda net ve yüksek sesle bağırabilen hastalar gündelik iletişimde bunu kullanmaz. Birçok hasta normal ses seviyelerini kullandığında bağırıyor olmaktan endişe eder. Bireyler konuşma seslerinin prozodisini ayarlamakta güçlük yaşar (147). Konuşmada, sözcük erişimi ya da sözdizimi zayıflığından, vokal aparatındaki bradikineziden, solunum kontrolü eksikliğinden kaynaklanabilen duraklamalar yaygındır. Bir ifadenin başlangıcında ortaya çıkan duraklama, ifade planlanmasının kognitif sürecini temsil eder. Genel olarak, dil süreçlerindeki olumsuz etkilenimin etiyojisi motor işlev bozukluğundan ziyade kognitif işlevler ile ilişkilidir (5,141).

5. MATERYAL & METOT

5.1. Olgular

Bu çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 420 no'lu 23.05.2019 tarihli onayı ile İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'nda yürütüldü.

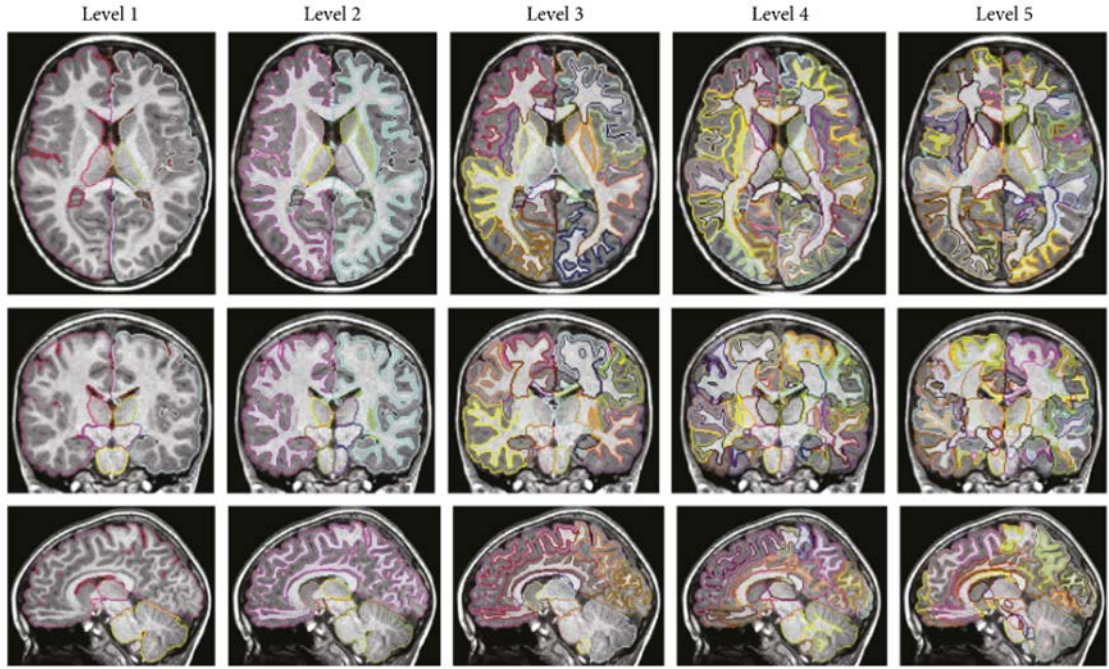
Çalışmaya 36 birey dahil edildi. İdiopatik Parkinson hastalığı tanısı almış 19 birey ve sağlıklı kontrollerden oluşan 17 birey, 2 gruba ayrılarak incelendi. İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda, beyin MRI tetkiki yapılan T1 ağırlıklı görüntüleri retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Her iki gruba da MRI analizi ve akustik ses analizi yapıldı.

5.2. Görüntü analizi ve ölçümler

MRI beyin anatomisini incelemek ve nörodejeneratif hastalıkların tanısını koymak için yaygın olarak kullanılan radyolojik bir görüntüleme yöntemidir. Günümüzde MRI görüntülerinin analizi için otomatik, güvenilir ve niceliksel olarak hacim değerlendiren teknikler kullanılmaktadır. Böylece hızlı ve güvenilir şekilde nörolojik bozuklukların tanısının konulması, nöroanatomik anormalliklerin araştırılması ve hastalığın prognozu takip edilebilmektedir. Otomatik yöntemler, şekil ve hacim parametrelerini çıkarmak için geometrik şablon eşleme yöntemlerini kullanır ve tamamen ölçüm yapandan bağımsızdır

Bu çalışmada görüntüler 3 Tesla MRI (Achieva; Philips medical Systems, Best, Netherlands) ile 8 kanallı baş koili kullanılarak; 3D b-FFE (3D balanced fast field echo) sekansı alınmıştır. İş istasyonunda (Philips İntelli Space) rekonstrüksiyon yapılarak sagittal, koronal ve aksiyel görüntüler elde edilmiştir.

Çalışmamızda, Web tabanlı yazılımlardan olan MRICloud'u kullandık. MRICloud, Web tabanlı arayüzleri kullanarak otomatik beyin segmentasyonu yapan ve analitik veriler sunan, yüksek işlem kapasiteli nöroinformatik bir platform sağlar (Şekil 5.2.1).



Şekil 5.2.1. MRICloud'un MRI-T1 ağırlıklı aksiyal, koronal, sagittal görüntülerinde beş seviyeli beyin segmentasyonu (148)

Görüntüler, Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) formatında elde edilerek, bu formattaki tüm görüntüler MRICron yazılımı kullanılarak hdr ve img formatına dönüştürüldü. Web bağlantısı üzerinden (<https://mricloud.org/>) giriş yapılarak dönüştürülen görüntüler T1 multi-atlas segmentasyonun yapılabilmesi amacıyla buluta yüklendi. Hacim hesaplama işleminin tamamlanmasının ardından raporlar WinRar ZIP arşivi şeklinde elde edildi. Çalışmaya dahil edilen beyin bölgelerinin hacimleri santimetreküp cinsinden ölçülmüştür.

Bu çalışmada, MRICloud ile lobus frontalis'e ait gyrus precentralis (primer motor ve premotor saha), gyrus frontalis superior (suplamenter ve presuplamenter motor saha) ve gyrus frontalis inferior (pars opercularis, pars orbitalis, pars triangularis); lobus parietalis'e ait gyrus postcentralis, lobulus parietalis inferior (gyrus supramarginalis ve gyrus angularis), sylvian parietal sulcus (sylvian parieto-temporal bileşkenin

oluşumuna katılan sulcus parietalis) lobus temporalis'e ait gyrus temporalis superior, gyrus temporalis medius, gyrus temporalis inferior, sulcus temporalis (sulcus temporalis superior ve inferior), fissura lateralis (sylvian fissur), slyvian temporal sulcus (sylvian parieto-temporal bileşkenin oluşumuna katılan sulcus temporalis superior); total nuclei basales, total bazal ön beyin, nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, substantia nigra; assosiasyon liflerinden fasciculus longitudinalis superior, fasciculus uncinatus, capsula extrema; sulcus ve gyrus cinguli, total cerebellum, total insula hacimleri değerlendirilmiştir.

Çalışmada incelenen nöroanatomik yapılar Tablo 5.2.1'de özetlenmiştir. Konuşma üretiminde rol oynayan ve güncel literatürde ikili akış modelinde yer alan bu nöroanatomik yapıların hacimleri hem sağ hem sol hemisferde ölçülmüştür.

Tablo 5.2.1: Çalışmada MRICloud ile incelenen nöroanatomik yapılar

LOBUS FRONTALIS	LOBUS PARIETALIS	LOBUS TEMPORALIS
Gyrus precentralis Gyrus frontalis superior Pars opercularis Pars orbitalis Pars triangularis	Gyrus postcentralis Gyrus supramarginalis Gyrus angularis Sylvian parietal sulcus	Gyrus temporalis superior Gyrus temporalis medius Gyrus temporalis inferior Sulcus temporalis Fissura lateralis Sylvian temporal sulcus
CEREBELLUM		LOBUS INSULARIS
Total cerebellum		Total insula
NUCLEI BASALES	ASSOSİASYON LİFLERİ	CINGULATE
Total nuclei basales Total bazal önbeyin Nucleus caudatus Putamen Globus pallidus Substantia nigra	Fasciculus longitudinalis superior Fasciculus uncinatus Capsula extrema	Sulcus cinguli Gyrus cinguli

5.3. Ses analizi ve ölçümler

Sesin akustik analizi için bilgisayarlı ses analiz ve değerlendirme tekniklerinin kullanımı yaygındır. Akustik analiz yazılımları, sinyalleri işler ve algoritmalar üreterek ses dalgası formlarını takip eder. Ardından istatistiksel değerlendirmeye olanak sağlayan, objektif veriler ve rakamsal değerler sunarak konuşma ve seslemenin oranı, süresi ve devamlılığı hakkında bilgi verir (149).

Akustik analiz programları, klinik bulguları destekleyen araştırmaların yapılması ve hastalığın prognozunu takibi için özellikle tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerde kullanılır. Sesin normal olup olmadığını saptamak, varsa patolojinin derecesini belirlemek ve patolojinin hangi mekanizmalar ile oluştuğunu daha iyi anlaşılabilir (21).

Bu çalışmada özellikle fonetik incelemelere yönelik olan Praat version 6.0.33 yazılımı kullanılmıştır (150). Birçok temel parametre sunan ve güvenilir sonuçlar verdiği kanıtlanmış olan bu program ile değerlendirilen parametreler Tablo 5.3.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 5.3.1: Çalışmada Praat ile incelenen akustik parametreler

f0 ve DEĞİŞİKLİKLERİ	FREKANS PERTÜBASYONU PARAMETLERİ	GENLİK PERTÜBASYONU PARAMETLERİ	SPEKTRAL PARAMETRELER
-Temel frekans (Hz)	-Jitter mutlak (sn.) -Jitter (%)	-Shimmer (%)	-Gürültü harmonik oranı (dB)

Perde ya da f0: Plica vocalis'lerde saniyede oluşan açılış-kapanışın (titreşimin) döngü sayısına frekans denilir ve f0 olarak ifade edilir. Bu titreşimlerin frekansı sesin perdesini belirler. Sesin kalınlık ve inceliği hakkında bilgi verir. Praat üzerinden yapılan perde analizlerinde sadece ünlü harfler üzerindeki ölçümler değerlendirilmeye alınmalıdır. Normal perde aralığı 60-400 Hz'dir. Ayrıca kadın ve erkek cinsiyetinde gösterdiği farklılık göz önünde bulundurulmalıdır. Kadınlarda ortalama 155-334 Hz, erkeklerde 85-196 Hz'dir (151,152).

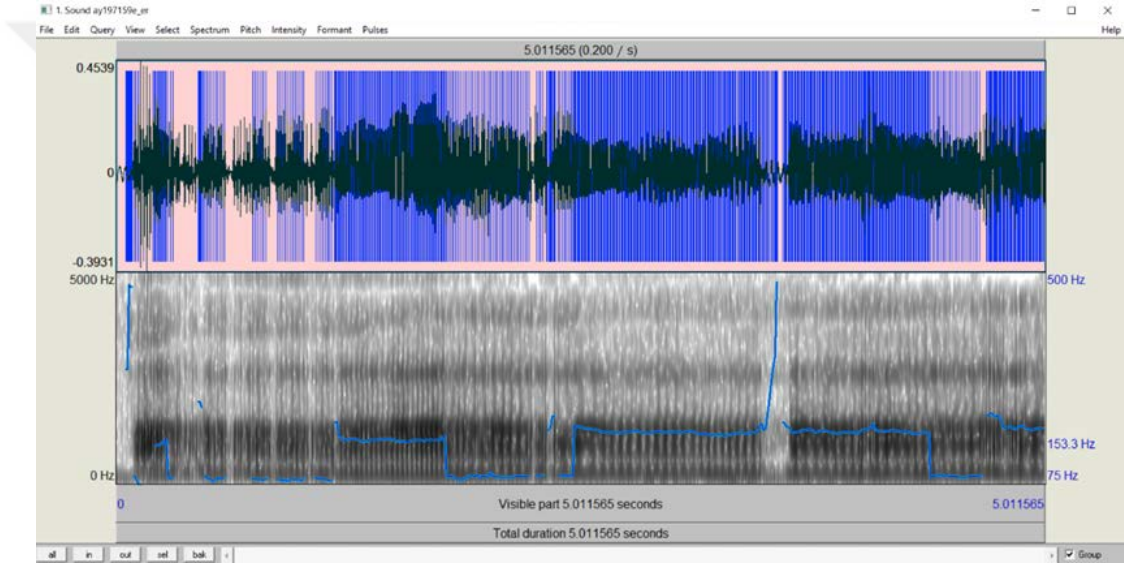
Jitter: Vibrasyon döngü frekansının sonraki döngü frekansına göre (periyotlar arası) değişkenliğini yansıtır. Bu parametre plica vocalis'lerin düzensiz titreşimleri hakkında bilgi verir ve frekans pertübasyonu olarak da adlandırılır. *Jitter mutlak*, peşpeşe periyotlar arasındaki frekans farkının mutlak değeri olup F0'a göre değişiklik gösterir. *Jitter* yüzde değerinde ise, f0'a bağlı değişiklikleri ortadan kaldırmak için ortalama periyoda bölünmesi ile elde edilir. Normal değeri %0 ile %1,4 arasındadır (153).

Shimmer: Kısa aralıklarla ses dalgasındaki amplitüd değişimlerini ifade eder ve amplitüd pertübasyonu olarak da adlandırılır. Plica vocalis'lerin salınım paterninin kararsızlıklarını yakalamak için de kullanılır (154). Ardarda periyotlar arasındaki şiddet farkının mutlak değerinin ortalamasını ortalama periyot şiddetine bölerek elde edilir, normal değeri %0 ile %3,81 arasındadır (153).

Gürültü harmonik oranı (GHO): 70-4500 Hz arasında harmonik spektrum içerisinde bulunan 1500-4500 Hz arasında harmonik olmayan enerji miktarıdır. Konuşma patolojilerinde seste artan gürültü miktarını ifade eder (153). Plica vocalis'lerde bulunan bir gürültü kaynağının, glottal kapanışı etkilediği durumlarda kaçak havanın türbülansına sebep olmasıyla ortaya çıkabilir. Ya da plica vocalis'lerin aperiodyk vibrasyonu sonucu spektral gürültü oluşabilir (155). Normal değeri 0.19'dan büyük olmalıdır. 0-0,19 arasındaki değerler patolojilere işaret eder (153,156).

Katılımcılardan akustik ses analizi için, beş saniye süreli ses kayıtları seyahat zorluğu dolayısıyla akıllı telefon ile alındı. Bütün ölçümler sessiz bir odada gerçekleştirildi. Kayıt esnasında, katılımcıdan oturma pozisyonunda doğru bir vücut postürü ile durması istendi. Kayıt yapılan cihazın mikrofonu ile ağız mesafesi 15 santimetre olarak belirlendi. Katılımcı derin bir ekspirasyonun ardından durmaksızın süreli “a” sesinin seslendirilmesi ile kayıt tamamlandı.

Kayıtlar wav formatına dönüştürülerek programda analiz edildi (Şekil 5.2.2.).



Resim 5.3.1. Konuşma ve ses bozukluğu olan PH’li bireyin ses analizinin Praat ile spektromal dalga görüntüsü

6. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 36 kişi dahil edilmiş olup, akustik ses analizi yapılan kontrol grubu (17) ve Parkinson grubu (19) katılımcıların dördünün nöroanatomik hacimsel analizi yapılamamıştır. Hem akustik ses analizi hem de nöroanatomik yapıların hacimsel analiz değerlendirmesi yapılan kontrol grubunda 15, hasta grubunda 17 katılımcı bulunmaktadır.

İstatistiksel analizler, IBM SPSS Statistics 25.0 programında gerçekleştirildi. Veriler ortalama, standart sapma ve yüzde (%) şeklinde ifade edildi. Sayısal ölçülen verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile analiz edildi. Veriler normal dağılım gösterdiği için parametrik testler kullanıldı. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında Student's-t independent testinden, bağımlı ölçümlerin karşılaştırılmasında Student's-t paired testinden yararlanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile test edildi. $P < 0,05$ olasılık değeri anlamlı kabul edildi.

6.1. Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların gruplara göre cinsiyet dağılımı Tablo 6.1.1.'de özetlenmiş olup, gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık bulunmaktadır ($p < 0,05$).

Tablo 6.1.1: Çalışma gruplarının cinsiyet dağılımı

		N	%	Ort. ± SS	p
<i>Hasta Grubu</i>	Erkek	6	%31,57	0,68±0,47	0,06
	Kadın	13	%68,42		
	Total	19	%100		
<i>Kontrol Grubu</i>	Erkek	4	%23,52	1,23±0,43	
	Kadın	13	%76,47		
	Total	17	%100		

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların gruplara göre yaş dağılımı Tablo 6.1.2.'de özetlenmiş olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 6.1.2: Çalışma gruplarının yaş dağılımı

	Min. yaş	Mak. yaş	N	Ort. \pm SS	p
<i>Hasta Grubu</i>	54	80	19	64,89 \pm 7,14	0,449
<i>Kontrol Grubu</i>	51	75	17	63,23 \pm 5,66	

6.2. Akustik ses analizi parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Kontrol grubunda hasta grubuna kıyasla jitter, jitter mutlak, shimmer değerleri anlamlı şekilde düşük iken, GHO anlamlı derecede yüksektir ($p<0,05$). Temel frekans değeri, gruplar arasında anlamlı fark göstermemektedir ($p>0,05$). Tablo 6.2.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 6.2.1: Akustik ses analizi parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması

		N	Ort.	SS	t	df	p
Temel frekans	<i>Hasta grubu</i>	19	166,7489	31,85722	-1,554	34	0,129
	<i>Kontrol grubu</i>	17	186,8082	45,12120	-1,524	28,428	
Jitter	<i>Hasta grubu</i>	19	0,7889	0,42306	5,473	34	0,000
	<i>Kontrol grubu</i>	17	0,2212	0,06204	5,781	18,863	
Jitter mutlak	<i>Hasta grubu</i>	19	44,8484	23,05911	4,051	34	0,000
	<i>Kontrol grubu</i>	17	21,7353	4,73054	4,270	19,684	
Shimmer	<i>Hasta grubu</i>	19	5,7563	1,64494	7,998	34	0,000
	<i>Kontrol grubu</i>	17	2,4424	0,47862	8,394	21,353	
GHO	<i>Hasta grubu</i>	19	16,0411	2,63007	-8,626	34	0,000
	<i>Kontrol grubu</i>	17	22,3812	1,58665	-8,859	30,031	

6.3. Hacim analizi parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması

Lobus temporalis'te incelenen nöroanatomik yapılardan gyrus temporalis superior ve gyrus temporalis medius hacimleri her iki hemisferde de hasta grubunda anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Sağ ve sol taraf gyrus temporalis inferior, hacimleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Tablo 6.3.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 6.3.1: Lobus temporalis'teki hacimlerin gruplar arası karşılaştırılması

		N	Ort.	SS	t	df	p
Sağ_GTS	<i>Hasta grubu</i>	17	9,7441	2,04725	-3,018	30	0,005
	<i>Kontrol grubu</i>	15	12,3200	2,76591	-2,961	25,577	
Sol_GTS	<i>Hasta grubu</i>	17	10,9276	2,65850	-2,109	30	0,043
	<i>Kontrol grubu</i>	15	13,3573	3,82056	-2,062	24,590	
Sağ_GTM	<i>Hasta grubu</i>	17	12,0506	2,45322	-2,594	30	0,015
	<i>Kontrol grubu</i>	15	14,2927	2,42363	-2,597	29,593	
Sol_GTM	<i>Hasta grubu</i>	17	13,5182	2,79240	-2,097	30	0,045
	<i>Kontrol grubu</i>	15	15,7933	3,34610	-2,072	27,430	
Sağ_GTI	<i>Hasta grubu</i>	17	11,6224	1,40189	,462	30	0,647
	<i>Kontrol grubu</i>	15	11,2953	2,51118	,447	21,346	
Sol_GTI	<i>Hasta grubu</i>	17	11,4376	1,96003	,635	30	0,530
	<i>Kontrol grubu</i>	15	11,0513	1,39137	,648	28,770	

(GTS: gyrus temporalis superior, GTM: gyrus temporalis medius, GTI: gyrus temporalis inferior)

Lobus frontalis'te incelenen nöroanatomik yapıların hacimleri kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılmıştır. Bilateral gyrus precentralis, gyrus frontalis superior ve pars orbitalis hacimleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Pars opercularis ile pars triangularis hacimleri hasta grubunda her iki hemisferde de anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Lobus frontalis'te incelenen yapılar Tablo 6.3.2.'de özetlenmiştir.

Tablo 6.3.2: Lobus frontalis'teki hacimlerin gruplar arası karşılaştırılması

		N	Ort.	SS	t	df	p
Sağ_GPr	Hasta grubu	17	14,5859	2,17057	,666	30	0,511
	Kontrol grubu	15	14,0747	2,16457	,666	29,526	
Sol_GPr	Hasta grubu	17	12,6424	2,14321	,796	30	0,432
	Kontrol grubu	15	12,0273	2,22115	,795	29,205	
Sağ_GFS	Hasta grubu	17	8,3876	1,20204	1,165	30	0,253
	Kontrol grubu	15	7,8600	1,36014	1,156	28,219	
Sol_GFS	Hasta grubu	17	9,6888	1,68175	-1,337	30	0,191
	Kontrol grubu	15	10,4173	1,35686	-1,355	29,788	
Sağ_GIF_OP	Hasta grubu	17	2,6306	,56709	-2,095	30	0,045
	Kontrol grubu	15	3,0087	,43436	-2,130	29,464	
Sol_GIF_OP	Hasta grubu	17	2,8771	,80304	-2,524	30	0,017
	Kontrol grubu	15	3,5353	,65122	-2,558	29,812	
Sağ_GIF_OR	Hasta grubu	17	2,4065	,55617	-1,296	30	0,205
	Kontrol grubu	15	2,6940	,69770	-1,278	26,744	
Sol_GIF_OR	Hasta grubu	17	3,0471	,85028	-1,534	30	0,136
	Kontrol grubu	15	3,4473	,58009	-1,570	28,325	
Sağ_GIF_TR	Hasta grubu	17	2,5282	,56386	-2,164	30	0,039
	Kontrol grubu	15	2,9113	,41433	-2,206	29,114	
Sol_GIF_TR	Hasta grubu	17	2,7229	,83934	-2,279	30	0,026
	Kontrol grubu	15	3,2600	,37787	-2,379	22,819	

(GPr:gyrus precentralis, GFS: gyrus frontalis superior, GIF_OP: gyrus frontalis inferior pars opercularis, GIF_OR: gyrus frontalis inferior pars orbitalis, GIF_TR: gyrus frontalis inferior pars triangularis)

Lobus parietalis'te incelenen nöroanatomik yapılardan gyrus postcentralis, gyrus angularis ile sağ gyrus supramarginalis hacimleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Sol gyrus supramarginalis hacmi hasta grubunda anlamlı

düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Lobus parietalis'te incelenen nöroanatomik yapıların hacimlerinin gruplar arası karşılaştırılması Tablo 6.3.3.'de özetlenmiştir.

Tablo 6.3.3: Lobus parietalis'teki hacimlerin gruplar arası karşılaştırılması

Grup		N	Ort.	SS	t	df	p
Sağ_GPo	<i>Hasta grubu</i>	17	10,7741	1,73357	-,433	30	0,668
	<i>Kontrol grubu</i>	15	11,0513	1,88388	-,431	28,711	
Sol_GPo	<i>Hasta grubu</i>	17	11,3000	2,31218	,526	30	0,590
	<i>Kontrol grubu</i>	15	10,9513	1,18439	,546	24,459	
Sağ_SM	<i>Hasta grubu</i>	17	8,0412	1,37283	-,967	30	0,341
	<i>Kontrol grubu</i>	15	8,5120	1,37607	-,967	29,488	
Sol_GSM	<i>Hasta grubu</i>	17	8,0447	1,58277	-2,467	30	0,020
	<i>Kontrol grubu</i>	15	9,9453	2,69637	-2,391	22,026	
Sağ_GA	<i>Hasta grubu</i>	17	10,6388	1,77722	-1,472	30	0,151
	<i>Kontrol grubu</i>	15	11,5887	1,87009	-1,467	29,057	
Sol_GA	<i>Hasta grubu</i>	17	7,5594	1,79711	,285	30	0,777
	<i>Kontrol grubu</i>	15	7,4060	1,11620	294	27,124	

(GPo: gyrus postcentralis, GSM: gyrus supramarginalis, GA: gyrus angularis)

Bilateral hemisferde sulcus temporalis ve fissura lateralis hacmi hasta grubunda anlamlı şekilde büyük iken ($p<0,05$), slyvian temporal sulcus hacmi gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Sol hemisferde slyvian parietal sulcus hacmi hasta grubunda anlamlı şekilde büyük iken ($p<0,05$), sağ hemisferde slyvian parietal sulcus gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Çalışmada incelenen sulcus hacimlerinin gruplar arası karşılaştırılması Tablo 6.3.4.'de özetlenmiştir.

Tablo 6.3.4.: Sulcus hacimlerinin gruplar arası karşılaştırılması

Grup	N	Ort.	SS	t	df	p	
Sağ_Sul_Tem	Hasta grubu Kontrol grubu	17 15	1,3059 ,5820	,82823 ,28828	3,212 3,379	30 20,259	0,003
Sol_Sul_Tem	Hasta grubu Kontrol grubu	17 15	1,4553 ,6747	,76032 ,46045	3,453 3,558	30 26,778	0,002
Sağ_Sly_Tem	Hasta grubu Kontrol grubu	17 15	3,3276 2,5400	1,42277 1,00386	1,786 1,825	30 28,705	0,084
Sol_Sly_Tem	Hasta grubu Kontrol grubu	17 15	3,4241 2,8767	1,45374 1,27057	1,127 1,137	30 29,999	0,269
Sağ_Sly_Pari	Hasta grubu Kontrol grubu	17 15	,2282 ,2800	,17798 ,24119	-,696 -,683	30 25,529	0,492
Sol_Sly_Pari	Hasta grubu Kontrol grubu	17 15	,4388 ,2247	,27014 ,13799	2,765 2,872	30 24,421	0,008
Sağ_Fis_Lat	Hasta grubu Kontrol grubu	17 15	6,7247 4,5807	1,90552 1,86582	3,207 3,212	30 29,652	0,003
Sağ_Fis_Lat	Hasta grubu Kontrol grubu	17 15	7,4218 4,7040	2,97653 1,90491	3,028 3,111	30 27,524	0,005

(Sul_Tem: sulcus temporalis, Sly_tem: sylvian temporal sulcus, Sly_Pari: sylvian parietal sulcus, Fis_Lat: fissura lateralis)

Her iki hemisferde cerebellum, insula ve sulcus cinguli hacimleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermez iken ($p>0,05$), gyrus cinguli hacmi hasta grubunda anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Cerebellum, insula, sulcus cinguli ve gyrus cinguli hacimlerinin gruplar arası karşılaştırılması Tablo 6.3.5.'de özetlenmiştir.

Tablo 6.3.5: Cerebellum, insula ve cingulum hacimlerinin gruplar arası karşılaştırılması

Grup	N	Ort.	SS	t	df	p	
Sağ_CRBL	<i>Hasta grubu</i>	17	61,1112	9,20868	,636	30	0,530
	<i>Kontrol grubu</i>	15	59,3113	6,31768	,651	28,390	
Sol_CRBL	<i>Hasta grubu</i>	17	59,0594	8,20471	,027	30	0,979
	<i>Kontrol grubu</i>	15	58,9900	6,09172	,027	29,208	
Sağ_INS	<i>Hasta grubu</i>	17	7,0165	1,44328	-,124	30	0,902
	<i>Kontrol grubu</i>	15	7,0760	1,24395	-,125	29,989	
Sol_INS	<i>Hasta grubu</i>	17	6,6365	1,44368	-1,007	30	0,322
	<i>Kontrol grubu</i>	15	7,1340	1,33605	-1,012	29,919	
Sağ_SC	<i>Hasta grubu</i>	17	3,1459	1,28330	-,147	300	0,884
	<i>Kontrol grubu</i>	15	3,2060	,98746	-,149	29,498	
Sol_SC	<i>Hasta grubu</i>	17	3,3282	1,31538	,085	30	0,933
	<i>Kontrol grubu</i>	15	3,2887	1,29971	,085	29,592	
Sağ_GC	<i>Hasta grubu</i>	17	18,5876	3,33451	-2,961	30	0,006
	<i>Kontrol grubu</i>	15	21,7227	2,53577	-3,013	29,409	
Sol_GC	<i>Hasta grubu</i>	17	17,7394	3,47332	-2,289	30	0,029
	<i>Kontrol grubu</i>	15	20,1393	2,23106	-2,352	27,572	

(CRBL:cerebellum, Ins: insula, SC: sulcus cinguli, GC: gyrus cinguli)

Her iki hemisferde bazal ön beyin ile substantia nigra hacimleri ve sol hemisferde nuclei basales, nucleus caudatus, putamen ve globus pallidus hacimleri hasta grubunda anlamlı düzeyde düşüktür ($p < 0,05$). Sağ hemisferde bulunan nuclei basales, nucleus caudatus, putamen ve globus pallidus hacimleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$).

Nuclei basales'e ait yapıların kontrol ve hasta grubunda karşılaştırılması Tablo 6.3.6.'de özetlenmiştir.

Tablo 6.3.6: Nuclei basales'e ilişkin hacimlerin gruplar arası karşılaştırılması

Grup	N	Ort.	SS	t	df	p	
Sağ_BasalÖB	<i>Hasta grubu</i>	17	2,3747	,56451	-2,510	30	
	<i>Kontrol grubu</i>	15	2,8087	,38260	-2,570	28,246	,018
Sol_BasalÖB	<i>Hasta grubu</i>	17	2,5100	,64336	-2,258	30	
	<i>Kontrol grubu</i>	15	3,0353	,67201	-2,251	29,130	,031
Sağ_NB	<i>Hasta grubu</i>	17	9,0259	1,41412	-1,161	30	
	<i>Kontrol grubu</i>	15	9,5700	1,21040	-1,173	29,980	,255
Sol_NB	<i>Hasta grubu</i>	17	8,1112	1,77109	-2,048	30	
	<i>Kontrol grubu</i>	15	9,1833	1,04548	-2,113	26,423	,044
Sağ_Caud	<i>Hasta grubu</i>	17	2,8082	,54410	-1,606	30	
	<i>Kontrol grubu</i>	15	3,1113	,51916	-1,611	29,797	,119
Sol_Caud	<i>Hasta grubu</i>	17	2,6341	,71155	-2,818	30	
	<i>Kontrol grubu</i>	15	3,3900	,80635	-2,795	28,199	,008
Sağ_Put	<i>Hasta grubu</i>	17	3,7294	,85800	-1,708	30	
	<i>Kontrol grubu</i>	15	4,1600	,49424	-1,764	26,081	,098
Sol_Put	<i>Hasta grubu</i>	17	3,3624	,79598	-2,656	30	
	<i>Kontrol grubu</i>	15	3,9647	,39230	-2,763	23,948	,013
Sağ_GP	<i>Hasta grubu</i>	17	1,1859	,26866	-,925	30	,362
	<i>Kontrol grubu</i>	15	1,2620	,18182	-,948	28,229	
Sol_GP	<i>Hasta grubu</i>	17	1,0800	,34415	-2,211	30	
	<i>Kontrol grubu</i>	15	1,2940	,15711	-2,306	22,985	,035
Sağ_Snigra	<i>Hasta grubu</i>	17	,2171	,06659	-2,902	30	
	<i>Kontrol grubu</i>	15	,2833	,06195	-2,916	29,902	,007
Sol_Snigra	<i>Hasta grubu</i>	17	,2212	,12221	-3,073	30	
	<i>Kontrol grubu</i>	15	,3253	,05041	-3,217	21,837	,004

(BasalÖB: basal ön beyin, NB: nuclei basales, Caud: nucleus caudatus, Put: putamen, GP: globus pallidus, Snigra: Substantia nigra)

Bilateral hemisferde fasciculus longitudinalis superior ve capsula extrema ile sol fasciculus uncinatus hacimleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşüktür ($p<0,05$). Sağ fasciculus uncinatus hasta ve kontrol grubunda anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Assosiasyon lif hacimlerinin, gruplar arasında karşılaştırılması Tablo 6.3.7.'de özetlenmiştir.

Tablo 6.3.7: Assosiasyon lif hacimlerinin gruplar arası karşılaştırılması

		N	Ort.	SS	t	df	p
Sağ_FLS	<i>Hasta grubu</i>	17	6,9924	1,70580	-2,376	30	0,024
	<i>Kontrol grubu</i>	15	8,3273	1,43763	-2,402	29,949	
Sağ_FLS	<i>Hasta grubu</i>	17	5,7576	1,45374	-2,061	30	0,048
	<i>Kontrol grubu</i>	15	6,6473	,87625	-2,124	26,713	
Sağ_CEX	<i>Hasta grubu</i>	17	2,5606	,51990	-2,370	30	0,024
	<i>Kontrol grubu</i>	15	3,0233	,58480	-2,352	28,295	
Sol_CEX	<i>Hasta grubu</i>	17	2,5341	,55620	-2,648	30	0,013
	<i>Kontrol grubu</i>	15	3,0413	,52267	-2,658	29,865	
Sağ_FU	<i>Hasta grubu</i>	17	1,8029	,35288	-2,001	30	0,054
	<i>Kontrol grubu</i>	15	2,0593	,37140	-1,995	29,055	
Sol_FU	<i>Hasta grubu</i>	17	1,6441	,34266	-2,780	30	0,009
	<i>Kontrol grubu</i>	15	1,9527	,27585	-2,819	29,777	

(FLS: fasciculus longitudinalis superior, CEX: capsula extrema, FU: fasciculus uncinatus)

6.4. Nöroanatomik yapıların hacimlerinin sağ-sol hemisferde karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen nöroanatomik yapıların sağ ve sol hemisferdeki hacimlerini karşılaştırılmasında gruplara kendi içinde Student's – t paired testi uygulanmıştır.

Kontrol ve hasta grubunda, sol tarafta gyrus precentralis ve gyrus angularis hacimleri sağ tarafa kıyasla anlamlı şekilde küçük iken; gyrus frontalis superior, pars orbitalis ve gyrus temporalis medius anlamlı şekilde büyük bulunmuştur ($p<005$).

Kontrol grubunda pars opercularis ile pars triangularis hacimleri sağ hemisferde anlamlı şekilde küçük iken ($p<005$), hasta grubunda anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>005$).

Hasta grubunda gyrus temporalis superior hacmi sağ hemisferde anlamlı şekilde küçük iken ($p<005$), hasta grubunda anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>005$).

Her iki grupta, gyrus temporalis inferior, gyrus postcentralis, gyrus supramarginalis yapılarının sağ ve sol hemisfer hacimleri arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>005$).

Çalışmaya dahil edilen lobus frontalis, lobus temporalis ve lobus parietalis'te bulunan nöroanatomik yapıların gruplar içi sağ-sol hemisferdeki beyin hacimleri Tablo 6.4.1.'de özetlenmiştir.

Kontrol grubunda, sylvian temporal sulcus ve hasta grubunda sylvian parietal sulcus sağ tarafta anlamlı şekilde küçüktür ($p<005$). Sulcus temporalis ve fissura lateralis hacimleri hem kontrol hem hasta grubunda anlamlı fark göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 6.4.1: Lobus frontalis, lobus temporalis ve lobus parietalis'deki hacimlerin gruplar içerisinde sağ-sol hemisferde karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Hasta Grubu	
	Ort. ± SS	P	Ort. ± SS	P
Sağ_GPr Sol_GPr	14,07±2,16 12,02±2,22	0,000	14,58±2,17 12,64±2,14	0,000
Sağ_GFS Sol_GFS	7,86±1,36 10,41±1,35	0,000	8,38±1,20 9,68±1,68	0,000
Sağ_GFI_OP Sol_GFI_OP	3,00±0,43 3,53±0,65	0,012	2,63±0,56 2,87±0,80	0,071
Sağ_GFI_OR Sol_GFI_OR	2,69±0,69 3,44±0,58	0,010	2,40±0,55 3,04±0,85	0,020
Sağ_GFI_TR Sol_GFI_TR	2,91±0,41 3,26±0,37	0,007	2,52±0,56 2,72±0,83	0,476
Sağ_GTS Sol_GTS	12,32±2,76 13,35±3,82	0,071	9,74±2,04 10,92±2,65	0,033
Sağ_GTM Sol_GTM	14,29±2,42 15,79±3,34	0,014	12,05±2,45 13,51±2,79	0,000
Sağ_GTI Sol_GTI	11,29±2,51 11,05±1,39	0,645	11,62±1,40 11,43±1,96	0,689
Sağ_GPo Sol_GPo	11,05±1,88 10,95±1,18	0,787	10,77±1,73 11,30±2,31	0,092
Sağ_GSM Sol_GSM	8,51±1,37 9,94±2,69	0,053	8,04±1,37 8,04±1,58	0,987
Sağ_GA Sol_GA	11,58±1,87 7,40±1,11	0,000	10,63±1,77 7,55±1,79	0,000

(GPr: gyrus precentralis, GFS: gyrus frontalis superior, GFI_OP: gyrus frontalis inferior pars opercularis, GFI_OR: gyrus frontalis inferior pars orbitalis, GFI_TR: gyrus frontalis inferior pars triangularis, GTS:gyrus temporalis superior, GTM: gyrus temporalis medius, GTI: gyrus temporalis inferior, GPo: gyrus postcentralis, GSM: gyrus supramarginalis, GA: gyrus angularis)

Çalışmaya dahil edilen sulcus yapılarının gruplar içi sağ-sol hemisfer beyin hacimleri Tablo 6.4.2.'de gösterilmektedir.

Tablo 6.4.2: Sulcus hacimlerinin gruplar içerisinde sağ-sol hemisferde karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Hasta Grubu	
	Ort. ± SS	P	Ort. ± SS	P
Sağ_Sul_Tem Sol_Sul_Tem	0,58±0,28 0,67±0,46	0,384	1,30±0,82 1,45±0,76	0,359
Sağ_Sly_Tem Sol_Sly_Tem	2,54±1,00 2,87±1,27	0,009	3,32±1,42 3,42±1,45	0,660
Sağ_Sly_Pari Sol_Sly_Pari	0,28±0,24 0,22±0,13	0,420	0,22±0,17 0,43±0,27	0,002
Sağ_Fis_Lat Sol_Fis_Lat	4,58±1,86 4,70±1,90	0,620	6,72±1,90 7,42±2,97	0,082

(Sul_Tem: sulcus temporalis, Sly_Tem: sylvian temporal sulcus, Sly_Pari: sylvian parietal sulcus, Fis_Lat: fissura lateralis)

Her iki grupta nuclei basales ve gyrus cinguli hacimleri sol tarafta sağ tarafa kıyasla anlamlı şekilde küçük iken ($p < 0,05$), cerebellum, insula, globus pallidus, sulcus cinguli hacimleri hemisferler arası anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$). Bazal önbeyin ve substantia nigra kontrol grubunda sağ tarafta anlamlı şekilde küçük iken ($p < 0,05$), hasta grubunda anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Putamen hacmi kontrol grubunda sol tarafta anlamlı şekilde küçük iken ($p < 0,05$), hasta grubunda anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Nucleus caudatus hacmi hasta grubunda sol tarafta anlamlı şekilde küçük iken ($p < 0,05$), kontrol grubunda anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Cerebellum, insula, basal önbeyin, nuclei basales, nucleus caudatus, putamen, substantia nigra, sulcus cinguli, gyrus cinguli yapıların sağ-sol hemisferdeki hacimlerinin gruplar içerisinde karşılaştırılması Tablo 6.4.3.'de özetlenmiştir.

Tablo 6.4.3: Cerebellum, insula, basal önbeyin, nuclei basales, nucleus caudatus, putamen, substantia nigra, sulcus cinguli, gyrus cinguli hacimlerinin gruplar içerisinde sağ-sol hemisferde karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Hasta Grubu	
	Ort. ± SS	P	Ort. ± SS	P
Sağ_CRBL Sol_CRBL	59,31±6,31 58,99±6,09	0,473	61,11±9,20 59,05±8,20	0,236
Sağ_INS Sol_INS	7,07±1,24 7,13±1,33	0,574	7,01±1,44 6,63±1,44	0,109
Sağ_BasalÖB Sol_BasalÖB	2,80±0,38 3,03±0,67	0,082	2,37±0,56 2,51±0,64	0,050
Sağ_NB Sol_NB	9,57±1,21 9,18±1,04	0,002	9,02±1,41 8,11±1,77	0,001
Sağ_Caud Sol_Caud	3,11±0,51 3,39±0,80	0,191	2,80±0,54 2,63±0,71	0,026
Sağ_Put Sol_Put	4,16±0,49 3,96±0,39	0,014	3,72±0,85 3,36±0,79	0,117
Sağ_GP Sol_GP	1,26±0,81 1,29±0,15	0,653	1,18±0,26 1,08±0,34	0,248
Sağ_Snigra Sol_Snigra	0,28±0,06 0,32±0,05	0,023	0,21±0,06 0,22±0,12	0,878
Sağ_SC Sol_SC	3,20±0,98 3,28±1,29	0,609	3,14±1,28 3,32±1,31	0,093
Sağ_GC Sol_GC	21,72±2,53 20,13±2,23	0,000	18,58±3,33 17,73±3,47	0,002

(CRBL: cerebellum, INS: insula, BasalÖB: basal ön beyin, NB: nuclei basales, Caud: nucleus caudatus, Put: putamen, GP: globus pallidus, Snigra: substantia nigra, SC: sulcus cinguli, GC: gyrus cinguli)

Her iki grupta fasciculus longitudinalis superior sol hemisferde sağa kıyasla anlamlı şekilde küçük iken ($p<0,05$), capsula extrema ve fasciculus longitudinalis inferior sağ ve sol hemisferde anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Çalışmaya dahil edilen assosiasyon liflerinin gruplar içi sağ-sol hemisfer beyin hacimleri Tablo 6.4.4.'de gösterilmektedir.

Tablo 6.4.4: Assosiasyon lif hacimlerinin gruplar içerisinde sağ-sol hemisferde karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Hasta Grubu	
	Ort. \pm SS	P	Ort. \pm SS	P
Sağ_FLS	8,32 \pm 1,43	,000	6,99 \pm 1,70	,000
Sol_FLS	6,64 \pm 0,87		5,75 \pm 1,45	
Sağ_CEX	3,02 \pm 0,58	,700	2,56 \pm 0,51	,419
Sol_CEX	3,04 \pm 0,52		2,53 \pm 0,55	
Sağ_FU	2,05 \pm 0,37	,098	1,80 \pm 0,35	,051
Sol_FU	1,95 \pm 0,27		1,64 \pm 0,34	

(FLS: fasciculus longitudinalis superior, CEX: capsula extrema, FU: fasciculus uncinatus)

6.5. Nöroanatomik yapıların hacimlerinin gruplar içi cinsiyet karşılaştırılması

Hasta grubunda her iki hemisferde, gyrus precentralis hacmi kadınlarda anlamlı düzeyde düşük iken ($p<0,05$), pars opercularis, pars orbitalis, pars triangularis, gyrus temporalis medius, sylvian parietal fissur, insula, bazal önbeyin, nuclei basales, nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, substantia nigra, sulcus cinguli, gyrus cinguli, fasciculus longitudinalis superior, capsula extrema, fasciculus longitudinalis inferior yapılarının hacmi cinsiyetler arası anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Hasta grubunda sağ hemisferde, gyrus frontalis superior, gyrus temporalis superior, gyrus temporalis inferior, gyrus postcentralis, gyrus supramarginalis

hacimleri cinsiyetler arası anlamlı farklılık göstermezken ($p>0,05$), bu yapılar sol hemisferde kadınlarda anlamlı düzeyde düşüktür. ($p<0,05$)

Hasta grubunda sol hemisferde bulunan gyrus angularis, sulcus temporalis, slyvian temporal sulcus, fissura lateralis, cerebellum hacimlerinde cinsiyetler arası anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$), bu yapılar sağ tarafta kadınlarda anlamlı düzeyde düşüktür. ($p<0,05$) Hasta grubunda elde edilen anlamlı sonuçlar Tablo 6.5.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 6.5.1: Hasta grubunda hacimlerin cinsiyetler arası karşılaştırılması

Hasta Grubu				Hasta Grubu			
Sağ_GP	<i>Kadın</i>	12,85±2,41	0,042	Sol_GSM	<i>Kadın</i>	6,95±1,80	0,030
	<i>Erkek</i>	15,53±1,35			<i>Erkek</i>	8,64±1,13	
Sol_GPr	<i>Kadın</i>	11,26±1,39	0,046	Sağ_GA	<i>Kadın</i>	9,30±1,82	0,016
	<i>Erkek</i>	13,39±2,14			<i>Erkek</i>	11,36±1,31	
Sol_GFS	<i>Kadın</i>	8,23±1,61	0,004	Sağ_Sul_Tem	<i>Kadın</i>	0,77±0,39	0,045
	<i>Erkek</i>	10,48±1,12			<i>Erkek</i>	1,56±0,86	
Sol_GTS	<i>Kadın</i>	9,23±2,73	0,048	Sağ_Sly_Tem	<i>Kadın</i>	2,41±0,90	0,048
	<i>Erkek</i>	11,85±2,21			<i>Erkek</i>	3,82±1,43	
Sol_GTI	<i>Kadın</i>	10,06±2,32	0,027	Sağ_Fis_Lat	<i>Kadın</i>	5,34±0,99	0,022
	<i>Erkek</i>	12,18±1,30			<i>Erkek</i>	7,47±1,88	
Sol_GPo	<i>Kadın</i>	9,63±1,16	0,022	Sağ_CRBL	<i>Kadın</i>	54,45±7,95	0,021
	<i>Erkek</i>	12,21±2,30			<i>Erkek</i>	64,74±7,92	

(GPr: gyrus precentralis, GFS: gyrus frontalis superior, GTS: gyrus temporalis superior, GTI: gyrus temporalis inferior, GPo: gyrus postcentralis, GSM: gyrus supramarginalis, GA: gyrus angularis, Sul_Tem: sulcus temporalis, Sly_Tem: slyvian temporal sulcus, Fis_Lat: fissura lateralis, CRBL: cerebellum)

Kontrol grubunda her iki hemisferde, fissura lateralis, sulcus cinguli, nuclei basales ve putamen hacimleri kadınlarda anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0,05$).

Gyrus precentralis, gyrus frontalis superior, pars orbitalis, pars triangularis, gyrus temporalis superior, gyrus temporalis medius, gyrus postcentralis, gyrus supramarginalis, gyrus angularis, sulcus temporalis, sylvian temporal sulcus, sylvian parietal sulcus, insula, basal önbeyin, nucleus caudatus, substantia nigra, gyrus cinguli, fasciculus longitudinalis superior, capsula extrema, fasciculus longitudinalis inferior hacimleri cinsiyetler arası anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Kontrol grubunda sol hemisferde bulunan pars opercularis ve globus pallidus hacimlerinde cinsiyetler arası anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$), bu yapılar sağ tarafta kadınlarda anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0,05$).

Kontrol grubunda elde edilen anlamlı sonuçlar Tablo 6.5.2.'de özetlenmiştir.

Tablo 6.5.2: Kontrol grubunda hacimlerin cinsiyetler arası karşılaştırılması

Kontrol Grubu				Kontrol Grubu			
Sağ_GIF_OP	<i>Kadın</i>	2,86±0,32	,007	Sol_CRBL	<i>Kadın</i>	57,78±5,90	,028
	<i>Erkek</i>	3,56±0,38			<i>Erkek</i>	65,43±4,15	
Sol_GTI	<i>Kadın</i>	10,60±0,87	,007	Sağ_NB	<i>Kadın</i>	9,19±0,95	,011
	<i>Erkek</i>	12,84±1,81			<i>Erkek</i>	11,06±1,05	
Sağ_Fis_Lat	<i>Kadın</i>	4,11±1,70	,048	Sol_NB	<i>Kadın</i>	8,85±0,78	,009
	<i>Erkek</i>	6,44±1,32			<i>Erkek</i>	10,49±1,03	
Sol_Fis_Lat	<i>Kadın</i>	4,22±1,82	,001	Sağ_Put	<i>Kadın</i>	3,98±0,32	,028
	<i>Erkek</i>	6,63±0,41			<i>Erkek</i>	4,86±0,47	
Sağ_SG	<i>Kadın</i>	2,72±0,58	,001	Sol_Put	<i>Kadın</i>	3,83±0,30	,000
	<i>Erkek</i>	3,37±1,51			<i>Erkek</i>	4,48±0,26	
Sol_SG	<i>Kadın</i>	2,87±0,59	,000	Sağ_GP	<i>Kadın</i>	1,21±0,16	,011
	<i>Erkek</i>	3,57±1,54			<i>Erkek</i>	1,46±0,83	

(GIF_OP: gyrus frontalis inferior pars opercularis, GTI: gyrus temporalis inferior, Fis_Lat: fissura lateralis, SG: sulcus cinguli, CRBL: cerebellum, NB:nuclei basales, Put: putamen, GP: globus pallidus)

6.6. Akustik ses analizi ile hacim analizi parametlerinin korelasyonu

Çalışmaya dahil edilen akustik ses analizi ile nöroanatomik hacim analizine ilişkin parametrelerin korelasyonu gruplar içerisinde incelenmiştir.

Hasta grubunda temel frekans değeri, sağ hemisferde gyrus temporalis superior ile gyrus cinguli ve sol hemisferde sylvian temporal fissur ile fasciculus longitudinalis superior arasında negatif yönde yüksek korelasyon bulunmaktadır ($r=0,6-0,8$).

Bilateral hemisferde gyrus temporalis medius ve capsula extrema, sağ hemisferde gyrus temporalis inferior, sulcus temporalis, sylvian temporal fissur, fasciculus longitudinalis superior ve sol hemisferde sulcus cinguli, gyrus cinguli, arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon bulunmaktadır ($r=0,4-0,6$).

Hasta grubunda, mean pitch değeri sol hemisferde bulunan gyrus temporalis superior, gyrus temporalis inferior, sulcus temporalis ve sağ hemisferde bulunan sulcus cinguli ile her iki hemisferde de bulunan gyrus precentralis, gyrus frontalis superior, gyrus frontalis inferior, gyrus postcentralis, gyrus supramarginalis, gyrus angularis, pars orbitalis, pars opercularis, pars triangularis, sylvian parietal fissur, sylvian fissur, cerebellum, insula ve fasciculus longitudinalis inferior yapıları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. ($p>0,05$)

Hasta grubunda, temel frekans değeri ile orta-yüksek korelasyonu tespit edilen nöroanatomik yapılar Tablo 6.6.1’de gösterilmiştir.

Hasta grubunda, temel frekans değeri her iki hemisferdeki nuclei basales yapıları ile yüksek korelasyon gösterirken ($r=0,6-0,8$); sağ hemisferde bazal önbeyin ile globus pallidus, sol hemisferde nucleus caudatus, putamen ve substantia nigra hacimleri arasında orta düzeyde korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir ($r=0,4-0,6$).

Sağ hemisferdeki putamen ile substantia nigra ve sol hemisferdeki globus pallidus arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 6.6.1: Hasta grubunda temel frekans ile nöroanatomik yapıların Pearson korelasyon analizi.

Hasta Grubu		Temel Frekans	Hasta Grubu		Temel Frekans
Sağ_GTS	<i>Pearson (r)</i>	-,611**	Sol_SC	<i>Pearson (r)</i>	-,554*
	<i>Sig.(p)</i>	,009		<i>Sig.(p)</i>	,021
Sağ_GTM	<i>Pearson (r)</i>	-,557*	Sağ_GC	<i>Pearson (r)</i>	-,643**
	<i>Sig.(p)</i>	,020		<i>Sig.(p)</i>	,005
Sol_GTM	<i>Pearson (r)</i>	-,553*	Sol_GC	<i>Pearson (r)</i>	-,596*
	<i>Sig.(p)</i>	,021		<i>Sig.(p)</i>	,012
Sağ_GTI	<i>Pearson (r)</i>	-,523*	Sağ_FLS	<i>Pearson (r)</i>	-,562*
	<i>Sig.(p)</i>	,031		<i>Sig.(p)</i>	,019
Sağ_Sul_Tem	<i>Pearson (r)</i>	-,492*	Sol_FLS	<i>Pearson (r)</i>	-,631**
	<i>Sig.(p)</i>	,045		<i>Sig.(p)</i>	,007
Sağ_Sly_Tem	<i>Pearson (r)</i>	-,512*	Sağ_CEX	<i>Pearson (r)</i>	-,490*
	<i>Sig.(p)</i>	,036		<i>Sig.(p)</i>	,046
Sol_Sly_Tem	<i>Pearson (r)</i>	-,625**	Sol_CEX	<i>Pearson (r)</i>	-,554*
	<i>Sig.(p)</i>	,007		<i>Sig.(p)</i>	,021

(GTS: gyrus temporalis superior, GTM: gyrus temporalis medius, GTI: gyrus temporalis inferior, Sul_Tem: sulcus temporalis, Sly_Tem: sylvian temporal sulcus, SC: sulcus cinguli, GC: gyrus cinguli, FLS: fasciculus longitudinalis superior, CEX: capsula extrema)

Hasta grubunda, temel frekans değeri ile nuclei basales'e ilişkin yapıların korelasyonu Tablo 6.6.2.'de gösterilmektedir.

Tablo 6.6.2: Hasta grubunda temel frekans ve nuclei basales yapılarında Pearson korelasyon analizi

Hasta Grubu		Temel Frekans	Hasta Grubu		Temel Frekans
Sağ_BasalÖB	<i>Pearson (r)</i>	-,571*	Sağ_Put	<i>Pearson (r)</i>	-,287
	<i>Sig.(p)</i>	,017		<i>Sig.(p)</i>	,264
Sol_BasalÖB	<i>Pearson (r)</i>	-,458	Sol_Put	<i>Pearson (r)</i>	-,587*
	<i>Sig.(p)</i>	,065		<i>Sig.(p)</i>	,013
Sağ_NB	<i>Pearson (r)</i>	-,671**	Sağ_GP	<i>Pearson (r)</i>	-,503*
	<i>Sig.(p)</i>	,003		<i>Sig.(p)</i>	,040
Sol_NB	<i>Pearson (r)</i>	-,695**	Sol_GP	<i>Pearson (r)</i>	-,171
	<i>Sig.(p)</i>	,002		<i>Sig.(p)</i>	,512
Sağ_Caud	<i>Pearson (r)</i>	-,428	Sağ_Snigra	<i>Pearson (r)</i>	-,213
	<i>Sig.(p)</i>	,086		<i>Sig.(p)</i>	,413
Sol_Caud	<i>Pearson (r)</i>	-,538*	Sol_Snigra	<i>Pearson (r)</i>	-,542*
	<i>Sig.(p)</i>	,026		<i>Sig.(p)</i>	,025

(BasalÖB: basal ön beyin, NB: nuclei basales, Caud: nucleus caudatus, Put: putamen, GP: globus pallidus, Snigra: substantia nigra)

Kontrol grubunda, sol insula ve pars triangularis hacmi temel frekans değeri ile anlamlı korelasyon gösterirken ($p < 0,05$), incelenen diğer nöroanatomik yapılar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Kontrol grubunda, temel frekans değeri ile orta-yüksek korelasyonu tespit edilen ve $r > 0,4$ olan nöroanatomik yapılar Tablo 6.6.3'te gösterilmiştir.

Kontrol grubunda, temel frekans değeri ile incelenen diğer nöroanatomik yapılar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Tablo 6.6.3: Kontrol grubunda temel frekans ve nöroanatomik yapılarda Pearson korelasyon analizi

Kontrol Grubu		Temel Frekans	Kontrol Grubu		Temel Frekans
Sağ_GFI_OP	<i>Pearson (r)</i>	-,473	Sağ_INS	<i>Pearson (r)</i>	,461
	<i>Sig.(p)</i>	,075		<i>Sig.(p)</i>	,083
Sol_GFI_TR	<i>Pearson (r)</i>	-,752**	Sol_INS	<i>Pearson (r)</i>	-,589*
	<i>Sig.(p)</i>	,001		<i>Sig.(p)</i>	,021

(GFI_OP: gyrus frontalis inferior pars opercularis, GFI_TR: gyrus frontalis inferior pars triangularis, INS: insula)

Kontrol grubunda, jitter değeri sol hemisferdeki nucleus caudatus hacmi ile güçlü korelasyon göstermekte iken ($r=0,6-0,8$), her iki grupta da anlamlı korelasyon gösteren başka nöroanatomik yapı bulunmamaktadır ($p>0,05$). Kontrol ve hasta grubunda, jitter değeri ile çalışmaya dahil edilen hacimlerin korelasyon analizi yapılmış ve $r>0,4$ olan nöroanatomik yapılar Tablo 6.6.4’ de gösterilmiştir.

Tablo 6.6.4: Kontrol grubunda jitter ile nöroanatomik yapıların Pearson korelasyon analizi

Kontrol Grubu		Jitter	Kontrol Grubu		Jitter
Sol_GFI_OP	<i>Pearson (r)</i>	,466	Sol_Sly_Tem	<i>Pearson (r)</i>	,431
	<i>Sig.(p)</i>	,080		<i>Sig.(p)</i>	,084
Sol_Caud	<i>Pearson (r)</i>	-,607*	Sol_GP	<i>Pearson (r)</i>	-,431
	<i>Sig.(p)</i>	,016		<i>Sig.(p)</i>	,085

(GFL_OP: gyrus frontalis inferior pars opercularis, Caud: nucleus caudatus, Sly_Tem: sylvian temporal sulcus, GP: globus pallidus)

Her iki grupta, jitter mutlak değeri ile incelenen diğer nöroanatomik yapılar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Kontrol grubunda, sol pars opercularis ile jitter mutlak değeri orta düzeyde korelasyon gösterirken ($r=0,4-0,6$), hasta grubunda sol slyvian temporal fissur güçlü korelasyon göstermektedir ($r=0,6-0,8$). Kontrol ve hasta grubunda, jitter mutlak değeri ile korelasyonu incelenen nöroanatomik yapılardan $r>0,4$ olan parametreler Tablo 6.6.5’ de gösterilmiştir.

Tablo 6.6.5: Kontrol ve hasta grubunda jitter mutlak ile nöroanatomik yapıların Pearson korelasyon analizi

Kontrol Grubu	Jitter mutlak	Hasta Grubu	Jitter mutlak
Sol_GFI_OP	<i>Pearson (r)</i>	Sağ_GTS	<i>Pearson (r)</i>
	<i>Sig.(p)</i>		<i>Sig.(p)</i>
Sağ_GFI_TR	<i>Pearson (r)</i>	Sağ_Sly_Tem	<i>Pearson (r)</i>
	<i>Sig.(p)</i>		<i>Sig.(p)</i>
Sol_GC	<i>Pearson (r)</i>	Sol_Sly_Tem	<i>Pearson (r)</i>
	<i>Sig.(p)</i>		<i>Sig.(p)</i>
Sol_Caud	<i>Pearson (r)</i>	Sol_Fis_Lat	<i>Pearson (r)</i>
	<i>Sig.(p)</i>		<i>Sig.(p)</i>
Sağ_NB	<i>Pearson (r)</i>	Sol_GC	<i>Pearson (r)</i>
	<i>Sig.(p)</i>		<i>Sig.(p)</i>
Sol_NB	<i>Pearson (r)</i>	Sağ_GP	<i>Pearson (r)</i>
	<i>Sig.(p)</i>		<i>Sig.(p)</i>

(GFI_OP: gyrus frontalis inferior pars opercularis, GFI_TR: gyrus frontalis inferior pars triangularis, GC: gyrus cinguli, Caud: nucleus caudatus, NB: nuclei basales, GTS: gyrus temporalis superior, Sly_Tem: slyvian temporal sulcus, Fis_Lat: fissura lateralis, GC: gyrus cinguli, GP: globus pallidus)

Kontrol grubunda sol pars triangularis, shimmer değeri ile orta düzeyde korelasyon gösterirken ($r=0,4-0,6$), incelenen diğer nöroanatomik yapılar her iki grupta da anlamlı korelasyon göstermemektedir. ($p>0,05$)

Kontrol ve hasta grubunda shimmer değeri ile korelasyonu incelenen nöroanatomik yapılardan $r>0,4$ olan parametreler Tablo 6.6.6' de gösterilmiştir.

Tablo 6.6.6: Kontrol ve hasta grubunda shimmer ile nöroanatomik yapıların Pearson korelasyon analizi

Kontrol Grubu		Shimmer	Hasta Grubu		Shimmer
Sol_GFI_TR	<i>Pearson (r)</i>	,552*	Sağ_GFI_OR	<i>Pearson (r)</i>	-,403
	<i>Sig.(p)</i>	,033		<i>Sig.(p)</i>	,109
Sağ_GTS	<i>Pearson (r)</i>	,409	Sağ_GFI_TR	<i>Pearson (r)</i>	-,413
	<i>Sig.(p)</i>	,130		<i>Sig.(p)</i>	,100
Sağ_GPo	<i>Pearson (r)</i>	,501	Sağ_Sly_Tem	<i>Pearson (r)</i>	,427
	<i>Sig.(p)</i>	,057		<i>Sig.(p)</i>	,087
Sol_GSM	<i>Pearson (r)</i>	,487	Sağ_Sly_Pari	<i>Pearson (r)</i>	,435
	<i>Sig.(p)</i>	,066		<i>Sig.(p)</i>	,081
Sol_GC	<i>Pearson (r)</i>	,457	Sol_CEX	<i>Pearson (r)</i>	,443
	<i>Sig.(p)</i>	,086		<i>Sig.(p)</i>	,099

(GFL_TR: gyrus frontalis inferior pars triangularis, GTS: gyrus temporalis superior, GPo: gyrus postcentralis, GSM: gyrus supramarginalis, GC: gyrus cinguli, GFI_OR: gyrus frontalis inferior pars orbitalis, GFI_TR: gyrus frontalis inferior pars triangularis, Sly_Tem: sylvian temporal sulcus, Sly_Pari: sylvian parietal sulcus, CEX: capsula extrema)

Hasta grubunda sol globus pallidus, gürültü harmonik oranı ile orta düzeyde korelasyon gösterirken ($r=0,4-0,6$), kontrol grubunda sol nucleus caudatus güçlü korelasyon göstermektedir ($r=0,6-0,8$).

Her iki grupta, gürültü harmonik oranı ile incelenen diğer nöroanatomik yapılar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Kontrol ve hasta grubunda gürültü harmonik oranı ile korelasyonu incelenen nöroanatomik yapılardan $r>0,4$ olan parametreler Tablo 6.6.7' de gösterilmiştir

Tablo 6.6.7: Kontrol ve hasta grubunda gürültü harmonik oranı ile nöroanatomik yapıların Pearson korelasyon analizi

Kontrol Grubu		GHO	Hasta Grubu		GHO
Sağ_GA	Pearson (<i>r</i>)	,474	Sağ_BasalÖB	Pearson (<i>r</i>)	,401
	Sig. (<i>p</i>)	,074		Sig. (<i>p</i>)	,138
Sol_Sly_Pari	Pearson (<i>r</i>)	,406	Sol_GP	Pearson (<i>r</i>)	,533*
	Sig. (<i>p</i>)	,133		Sig. (<i>p</i>)	,028
Sol_Caud	Pearson (<i>r</i>)	,646**	Sol_FU	Pearson (<i>r</i>)	,434
	Sig. (<i>p</i>)	,009		Sig. (<i>p</i>)	,082

(GA: gyrus angularis Sly_Pari: sylvian parietal sulcus, Caud: nucleus caudatus, BasalÖB: basal önbeyin, GP: globus pallidus, FU: fasciculus uncinatus)

7. TARTIŞMA

Bu çalışmada 19 Parkinson hastası ve 17 sağlıklı kontrolden oluşan iki grubun, akustik ses analizi ve konuşma ile ilişkili beyin bölgelerinin hacimsel değerlendirilmesi yapılmış olup bulguların birbiriyle korelasyonu incelenmiştir.

Parkinson hastalarının yaklaşık %90'ında konuşma ve ses bozukluğu görülür. Aniden ortaya çıkmayan ve ilk aşamaları fark edilemeyen bu bozukluklar, plica vocalis'lerin vibrasyonundaki düzensizlik, rijidite ve konuşmadan sorumlu kasların hipokinezisi ile açıklanır. Konuşma ve ses bozuklukları, artikülasyon ve fonolojik bozuklukları içerir (156,157). Bununla birlikte Parkinson hastalarında konuşma ve ses bozukluklarıyla ilişkili morfolojik beyin değişiklikleri belirsizliğini korumaktadır. Günümüzde hastalarda görülen hipokinetik dizartri tablosunun değerlendirilmesinde genel olarak iki metot kullanılır: Birincisi konuşma ve sese dayalı bir ölçek kullanılarak algısal analiz değerlendirmesini, ikincisi ise konuşma dalga formlarının akustik analizini içerir (158).

Parkinson hastalığında kullanılan değerlendirme ölçeklerinin (UPDRS, Honh&Yahr vb.) subjektif olması sebebiyle objektif, invazif olmayan, hızlı, düşük maliyetli, geleneksel derecelendirme ölçekleriyle önemli ölçüde ilişkili olan erken tanı ve tele izleme sistemlerinin geliştirilmesi hastalar ve araştırmalar için özellikle son dönemlerde çok önemli hale gelmiştir. Ses analiz programları ile hastalığın erken tanısını koyabilmek, şiddetini belirlemek ve prognozunu takip edebilmek amaçlanmakta, çalışmalar bu amaçlar doğrultusunda desteklenmektedir (159). Bu nedenle çalışmamızda önceki çalışmalarda olduğu gibi (160,161) Parkinson hastalığında ortaya çıkan konuşma ve ses bozukluklarını değerlendirmek için akustik ses analizi kullanıldı.

Akustik ses analiz programlarında işlenmek üzere alınan ses kayıtları, ünlü harflerin sürekli seslendirmesi ile disfoniye yani sürdürülebilir fonasyon bozukluğunu değerlendirir. Fonasyon disfonksiyonu, dizartri tiplerinin en sık görülen bileşenidir. Parkinson hastalığında sesin karakterizasyonu için disfoni analizinin etkinliği

kanıtlanmıştır (162). Çalışmada akustik ses analiz yazılımlarından Praat kullanılmıştır. Praat, artikülasyonun sentezini ve ses kayıtlarının düzenlenmesini sağlayan güvenilir bir metottur (163).

Birçok çalışmada, hastalığı tespit etmek amacıyla süreli 'a' sesi seslendirilmekte ve telefon kalitesinde dijital ses kayıtları toplanarak evrensel kümeler oluşturulmaktadır (161,164). Çalışmalarda 'a' ünlüsünün seçilme sebebi, temelde bu ünlü için vibrasyon döngüsündeki en yüksek akustik çıkışın kolayca belirlenebilmesidir. Bunun yanı sıra fonasyon sürecinde ve devamında küçük artikülatör hareketlere karşı nispeten duyarsız olduğu için vokal yolun yeterli bir uzunluktaki aralığında akustik etkileri sabit kalmakta ve bu da fonasyon ölçümlerindeki doğruluğu artırmaktadır (153). Her ne kadar konuşma yapıları gerçekleştirilen değerlendirmelerin, günlük yaşamda daha gerçekçi bir bozulmayı test edeceği düşünülse de basit sürekli fonasyon testleri disfonik semptomları ortaya çıkarır. Bu nedenle disfoni ölçümleri, konuşmanın artikülatör ya da dilsel bileşenleri dışlanarak uygulanan en iyi yöntemdir (165).

Parkinson hastalarında akustik ses analizi ile elde edilen bulgular konuşma ve ses bozukluklarını ortaya koyarken, nörodejenerasyon ve nöron kaybına bağlı beyinde ortaya çıkan hacimsel değişiklikler atrofiye işaret etmektedir. Beynin lokal ya da küresel hacimsel dejenerasyonunun analizini yapabilen otomatik yazılım yöntemleri vardır (166). Çalışmamızda Web tabanlı yazılımlardan olan MRICloud kullanılarak, T1 ağırlıklı üç boyutlu MRI görüntüleri üzerinden konuşma ve ses sistemi ile ilişkili nöroanatomik yapıların volümetrik analizi yapıldı ve her iki bulgunun korelasyonu incelendi.

Parkinson Hastalığı ve Akustik Ses Değişiklikleri Arasındaki Bağlantı

Plica vocalis titreşiminde temel unsur, vibrasyon döngüsündeki mukozal dalgalanmadır. Mukozal dalgalanmanın bozulması, sesin kalitesine zarar verir. Titreşimi bozan organik ya da fonksiyonel patolojiler sesin akustik parametrelerinde de değişikliğe yol açmaktadır (167). Parkinson hastalığında fonasyon sürecinin incelenmesinde genellikle plica vocalis'lerin titreşim miktarını veren frekans, frekans

pertübasyonu olan jitter, enerji pertübasyonu olan shimmer ve konuşmanın tonsal bileşenleriyle ilişkili olarak gürültünün amplitüdünü ifade eden gürültü harmonik oranı parametreleri kullanılmaktadır (168). Bizim çalışmamızda da bu parametreler Praat yazılımı kullanılarak değerlendirilmiştir (Tablo 5.3.1). Elde edilen bulguların gruplar ve cinsiyetler arası karşılaştırmaları yapılmış ve sonuçlar norm değerler ile kıyaslanmıştır.

Çalışmamızda temel frekans (perde) değeri, gruplar ve cinsiyetler arası karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermemiştir. Jitter, jitter mutlak ve shimmer değerleri Parkinson hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek iken, gürültü harmonik oranı düşük bulundu (Tablo 6.2.1). Parkinson hastalarında jitter ve shimmer norm aralığın üzerinde, gürültü harmonik oranı ise norm aralığın altında idi. Kontrol grubunda shimmer ve gürültü harmonik oranı norm aralığa uygun iken, jitter beklenenin aksine norm aralığından bir miktar sapma göstererek yüksek bulundu. Bu parametreler cinsiyetler arası karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar saptanamamıştır.

Perde, ses kıvrımlarının saniyede oluşan açılma-kapanma döngü sayısı (frekans) olup sesin kalınlık ve inceliğini belirtir (169). Upadhyaya ve ark. tarafından 40 kontrol 40 Parkinson hastası katılımcı ile süreli 'a' sesi seslendirmelerinin analiz edildiği çalışmada, ortalama frekans değerinin hasta grubunda düşük olduğu bildirilmiştir. Bu sonucun bizim çalışmamızdaki bulgular ile gösterdiği paralellığe rağmen, Upadhyaya ve ark. tarafından yapılan çalışma ortalama frekansın cinsiyete dayalı olduğuna dikkat çekerek, analizin cinsiyetler arasında karşılaştırılması gerektiğini belirtmektedir (168). Çalışmamızda, ortalama frekans değeri gerek cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında gerekse gruplar arası kıyaslandığında anlamlı farklılık göstermemektedir. Yapılan birtakım çalışmalar bulgularımıza paralellik gösterse de (170,171) örneklem sayımızın nisbeten az olması ve gruplar arası cinsiyet dağılımlarında homojenite sağlanamaması sebebiyle bu parametre ile ilgili anlamlı bir farklılık saptayamadığımızı düşünmekteyiz.

Demirhan ve ark. tarafından anadili Türkçe olan 44 kadın ve 39 erkek ile üç sürekli ünlü harf (a,i,u) seslendirmeleri ile akustik ses analizi yapılarak Türk ırkında normatif

verilerin literatüre sunulması amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda f_0 değeri erkeklerde 127,11 Hz iken kadınlarda 239,78 Hz olarak saptanmıştır (172). Erkeklerde kadınlara kıyasla plica vocalis'ler daha uzun ve büyük olduğu için, plica vocalis'lerin titreşim sıklığı daha düşüktür. Plica vocalis'in kitlesi arttıkça hareketi ağırlaşacağı için frekans değeri azalır ancak gerginliğindeki artış, frekans değerini artırır. Heyecanlı ya da stresli bir konuşmada subglottik alanda biriken hava basıncının artışı da frekans değerinde artışa sebep olur. Dizartrik konuşma bozukluğu gösteren bireylerde bu parametredeki artışın değişen ses gerilimi ile ilgili olmadığı, vokal çabanın artması sonucu laringeal yapılardan gelen duyusal geribildirimle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (173).

Jitter ve shimmer, dizartrik popülasyonda artan f_0 ile ilişkilidir ve sesin sertliği (harshness of voice) ile açıklanır. Bu parametreler, patolojik seslerde yüksektir (174). Jitter periyotlar arası değişikliği gösterirken shimmer, genlik pikleri arasındaki periyodik varyasyondur (169). Demirhan ve ark. her iki parametrenin de kadınlara kıyasla erkeklerde daha düşük olduğunu bildirmiştir (172). Graças ve ark. tarafından orta yaşlı 19 Parkinson hastası ve 27 sağlıklı kadın bireyden oluşan çalışmada jitter ve shimmer değişikliklerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı değişiklikler sunduğunu doğrulanmaktadır. Hastaların plica vocalis titreşimini kontrol etmede yaşadıkları zorluğa bağlı olarak, istirahatte bile istemsiz motor aktivitenin varlığı ile larynx'in intrinsik kaslarında kontraksiyonların söz konusu olduğunu bildirmişlerdir (157).

Parkinson hastalarının sesleri normal bireylere göre daha yüksek gürültü seviyesi içerir. Patofizyolojik açıdan vokal disfonksiyon, genellikle plica vocalis'lerin yetersiz kapanmasıyla kendini gösterir. Bu durum hava akışında ve türbülans seslerinde artışa sebep olur. Gürültü harmonik oranı, ses sinyallerindeki gürültünün derecesini hesaplayarak enerji dağılımını ifade eden akustik parametredir. Parkinson hastalığında ses sinyallerinin kaotik ve düzensiz oluşu plica vocalis'in rijiditesinden ve sertliğinden kaynaklanır. Hastalarda m. thyroarytenoideus ve m. cricothyroideus gibi antagonist kasların aynı anda kasılabildiği tespit edilmiştir ve bu durum plica vocalis sertliğini artırabilir. Parkinson hastalarında plica vocalis'lerin asimetric sertliği ve

hareketlerindeki koordinasyon bozukluğu ses sinyallerindeki gürültüye katkıda bulunur (175). Vizza ve ark. sağlıklı kontrol (39), Parkinson (60) ve Multiple Skleroz (54) hastalarından oluşan üç grup ile nörodejeneratif hastalıklarda akustik ses analiz değerlendirmeleri yapmıştır ve GHO'nun Parkinson hastalarında diğer gruplardan yüksek olduğunu bildirmişlerdir (176).

Gupte ve ark. tarafından 8 sağlıklı 23 PH'li bireyin karşılaştırıldığı benzer bir çalışmada, iki grubun ses analizleri arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiş ve Parkinson'un en erken göstergelerinden birinin ses değişimi olduğu öne sürülmüştür (177). Yapılan birtakım çalışmalar akustik analizlerin erken PH tanısında rol oynayacağını destekler (178–180). Ancak çalışmamızda akustik analiz sonuçlarının, hastalığın seviyesi ile ilişkisi değerlendirilmemiştir. Buna karşılık ortaya çıkan anlamlı akustik ses değişiklikleri, hastaların Parkinsonien seviyeleriyle ilgili olabilir.

Parkinson Hastalığı ve Morfolojik Değişiklikler Arasındaki Bağlantı

Çalışmamızda incelenen nöroanatomik yapıların (Tablo 5.2.1) hacimleri hem gruplar hem cinsiyetler arası karşılaştırılmıştır. Bunun yanı sıra bu nöroanatomik yapıların sağ-sol hemisferdeki hacimleri grupların kendi içerisinde kıyaslanmıştır.

Bilateral GTS, GTM, pars opercularis, pars triangularis, sulcus temporalis, fissura lateralis, gyrus cinguli, basal önbeyin, substantia nigra, fasciculus longitudinalis superior ve capsula extrema ve sol gyrus supramarginalis, sylvian parietal sulcus, total nuclei basales, nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, fasciculus uncinatus hacimleri Parkinson hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha atrofik idi.

Çalışmamızda hasta grubunda ise gyrus precentralis, gyrus angularis, nuclei basales, nucleus caudatus, gyrus cinguli ve fasciculus longitudinalis superior hacimleri sol hemisferde sağa kıyasla daha düşük idi. Kontrol grubunda gyrus precentralis, gyrus angularis, sylvian temporal sulcus, nuclei basales, putamen, gyrus cinguli ve fasciculus longitudinalis superior hacimlerinin sol hemisferde sağa kıyasla daha düşük olduğu tespit edildi. Yanısıra kontrol grubunda gyrus frontalis superior, pars opercularis, pars

orbitalis, pars triangularis, gyrus temporalis medius, sylvian temporal sulcus, basal önbeyin, substantia nigra hacimleri ve hasta grubunda gyrus frontalis superior, pars orbitalis, gyrus temporalis superior, gyrus temporalis medius, sylvian parietal sulcus hacimleri sağ hemisferde sol hemisfere kıyasla daha düşük idi.

Çalışmamızda hasta grubunda cinsiyetler arası karşılaştırma sonucunda sol gyrus frontalis superior, gyrus temporalis superior, gyrus temporalis inferior, gyrus postcentralis, gyrus supramarginalis hacimleri ile sağ gyrus angularis, sağ sulcus temporalis, sylvian temporal sulcus, fissura lateralis, cerebellum ve bilateral gyrus precentralis hacimleri kadınlarda erkeklere kıyasla anlamlı şekilde düşük bulundu (Tablo 6.5.1). Kontrol grubunda ise bilateral fissura lateralis, sulcus cinguli, nuclei basales, putamen ile sağ pars opercularis, gyrus temporalis inferior, globus pallidus ve sol cerebellum hacimleri kadınlarda erkeklere kıyasla anlamlı şekilde düşüktü (Tablo 6.5.2).

Konuşma üretimi işitilen akustik seslerin fonolojik temsillerin nöral seviyede oluşturulmasının ardından bu temsillerin çözümlenip artikülasyona kodlanmasını içerir. Nöral seviyede, konuşmanın doğru şekilde üretilebilmesi için işitsel-motor entegrasyon gerekir. Gyrus temporalis superior, sulcus temporalis başta olmak üzere posterior perisylvian bölgelerinin kelimelerin ses yapısı hakkında fonolojik bilgileri temsil etmede rol oynadığı varsayılmaktadır. Bu sese dayalı temsiller fissula lateralis, planum temporale'de bulunan bir parieto-temporal sensorimotor entegrasyon yoluyla konuşma üretimi sırasında motor sisteme rehberlik eder. Artikülatör ağlar dorsal akışta yer alan ön bölgeleri gyrus frontalis inferior, premotor saha, suplamenter motor saha, insula, primer motor korteks, nuclei basales, thalamus, cerebellum'u içeren hem kortikal hem de subkortikal yapıları kapsar (181).

Voksel tabanlı morfometri çalışmaları PH grubunda frontal, temporal, parietal, limbik ve subkortikal bölgelerde gri madde azalmaları olduğunu göstermiştir (166,182,183). Erken evre Parkinson hastalarında yapılan bir çalışmada nuclei basales yapıları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (184). Ancak orta-geç evre Parkinson

hastalarında subkortikal yapıların değerlendirildiği çalışmalar, bulgularımıza paralel olarak nöroanatomik yapılarda atrofiyi göstermektedir (185,186).

Parkinson hastalığında depresyon, donma fenomeni semptomlarıyla ilişkilendirilen çalışmalarda beyaz cevher hacimlerinde anormallikler saptanmıştır (187,188). Konuşma ile ilgili sahaların bağlantısal özelliklerini yansıtan bu alanlar, PH'de konuşma ve ses bozuklukları kapsamında hiç değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda bu yapılar ile ilgili anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum lobus temporalis, lobus parietalis ve kısmi olarak lobus occipitalis arasındaki yolaklarda hacimsel azalmaya işaret eder ve hem yapının kendi hasarına bağlı ortaya çıkan patolojilere dikkat çekmekte hem de birbirine bağlanan beyin loblarında görülen atrofiyi desteklemektedir. Parkinson hastalığında bu yolakların, konuşma ve ses bozukluğu patolojileri üzerine etkisinin incelendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Benuzzi ve ark tarafından yapılan çalışmada Parkinson hastalarında total lobulus parietalis inferior ve gyrus angularis yapılarında atrofi tespit edilmiştir (189). Bizim çalışmamızda, gyrus supramarginalis'te atrofi bulguları gözlenmesine karşın gyrus angularis hacminde gruplar arası farklılık saptanmamıştır. Pereira ve ark tarafından 20 PH ve 20 sağlıklı birey ile yapılan çalışmada sulcus temporalis, sylvian fissure ve sulcus cinguli yapılarında Parkinson hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilememiştir (166). Bizim çalışmamızda ise bunun aksine sulcus yapıları Parkinson hastalarında kontrol grubuna kıyasla atrofiktir.

Akustik Değişikliklerin Morfolojik Değişikliklerle Korelasyonu

Çalışmamızda, akustik parametrelerin beyindeki morfolojik değişikliklerle ilişkisi araştırıldı. Fonasyon sırasında temel ses üretimi görevleri ile yapılan fMRI değerlendirmeleri, benzer nöroanatomik yapılarda aktivasyona işaret eder ve çalışmalar birbirini destekler (190–192). Ancak çok az sayıda çalışma yapısal MRI kullanılarak beyindeki morfolojik değişiklikler ile konuşma ve ses analizi ilişkisine odaklanmıştır.

Çalışmamızda temel frekans değeri, hasta grubunda bilateral gyrus temporalis medius, sylvian temporal sulcus, gyrus cinguli, fasciculus longitudinalis superior, capsula extrema ile sağ gyrus temporalis superior, basal önbeyin, globus pallidus ve sol nucleus caudatus, putamen, substantia nigra hacimleri arasında negatif anlamlı korelasyonlar saptandı. Bunlardan sağ gyrus temporalis medius, sağ gyrus cinguli, sol fasciculus longitudinalis superior, bilateral nuclei basales yapıları ile gösterdiği korelasyonların değeri yüksektir. Kontrol grubunda sol insula ile negatif anlamlı korelasyonu bulunan temel frekans değeri aynı zamanda sol pars triangularis ile negatif yönlü yüksek anlamlı korelasyon gösterdi (Tablo 6.6.1, Tablo 6.6.2 ve Tablo 6.6.3). Jitter ve shimmer hasta grubunda anlamlı korelasyon göstermedi. Buna karşılık kontrol grubunda jitter değerinin sol nucleus caudatus ile shimmer değerinin sol pars triangularis ile anlamlı negatif yönlü orta düzey korelasyonu bulundu (Tablo 6.6.4 ve Tablo 6.6.6). Jitter mutlak değerinin kontrol grubunda sol pars opercularis ile orta düzeyde, hasta grubunda sol sylvian temporal sulcus ile yüksek düzeyde pozitif yönlü korelasyonu saptandı (Tablo 6.6.5). Gürültü harmonik oranı kontrol grubunda sol nucleus caudatus ile yüksek düzeyde pozitif yönlü anlamlı korelasyon gösterirken, hasta grubunda sol globus pallidus ile orta düzeyde pozitif yönlü korelasyon gösterdi (Tablo 6.6.7).

Parkinson hastalarında hastalık sürecinde ses, konuşma ve dilde değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Ortaya çıkan akustik değişiklikler motor kontrolün etkisinde olan larynx ve plica vocalis kaynaklıdır. Bu motor konuşma değişiklikleri, Parkinson hastalarında hipokinetik dizarti tablosu ile açıklanır. Ayrıca hastalarda söz diziminin işlenmesi ve anlaşılmasında eksikler ve gramer hataları görülmektedir. Parkinson hastalığında ayırt edici bir özellik olarak dil problemleri hareket içeren fiil kelimelerde (action-verb) ortaya çıkmaktadır. Dil alanında gözlemlenen zorlukların birçoğunun yürütücü işlevlerle ilişkili olduğu düşünülse de Bocanegra ve ark. yaptıkları çalışmada yürütücü işlev bozukluğu olmayan PH'li bireylerde motor-semantik süreçlerde etkilenim olduğunu göstermektedir (193).

Dizartrinin, fonolojik temsillerin artikülasyona haritalanmasında hatalı bir motor sonuç olarak ortaya çıktığı kabul edilir (194). Hipokinetik dizartrik ve tipik konuşma

özelliği gösteren iki grup arasında konuşma paradigmalarının üretiminin nöral haritalamasını yapmayı hedefleyen bir çalışmada PET değerlendirmesi sonucunda, hipokinetik dizartrisi olan bireylerde bilateral premotor saha ve işitme sahalarının aktivasyonunda azalma, sol lobulus parietalis inferior (gyrus supramarginalis ve gyrus angularis) alanında ise aktivasyon artışı olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada hasta grubunda fMRI değerlendirmesi sonucunda premotor saha, pars opercularis ve sol primer motor sahada ağız, larynx bölgesinde aktivasyonun önemli ölçüde azaldığı ve sol lobulus parietalis inferior alanında ise aktivasyon artışı olduğu bildirilmiştir (195). Spesifik olarak gyrus precentralis, gyrus frontalis medius ve gyrus frontalis inferior yapıları larynx'in motor kontrolü ile ilişkilidir (196).

Sachin ve ark. yaptıkları çalışmada fonasyon görevlerini PH ve progresif supranükleer palsi'li hastalarda fMRI ile değerlendirmiştir. Sürekli fonasyon görevi sırasında Parkinson hastalarında tonlama, perde, tonlamanın zamanlaması ile ilişkilendirdikleri gyrus temporalis medius'un ortak aktivasyon alanı olduğunu bildirmişlerdir. Fonasyonun başlangıcında ekstra dikkat ve konsantrasyon ile gyrus frontalis superior'da aktivasyon başladığını belirtmişlerdir. Ayrıca gyri occipitalis'te aktivasyon tespit etmişlerdir ve bu durumun sürekli sesli harf seslendirme görevinin beyinde yalancı bir kelime fonasyonunu taklit etmesinden kaynaklandığını öne sürmüşlerdir. Frontal aktivasyon alanlarını motor kontrol, öğrenme ve hafıza ile temporal aktivasyonları ise görsel-uzamsal dikkat, kelime-anlam kategorizasyonu ve fonemlerin izlenmesi ile ilişkilendirmişlerdir (197). Gyrus temporalis superior ve medius, vokal öz izlemeden (self-monitoring) ve sesin algılanması ile ardından sensorimotor entegrasyonun sağlanmasından sorumludur (198). Çalışmamızda, temel frekans değerinin işitmeden sorumlu olan sağ gyrus temporalis superior, gyrus temporalis inferior ve bilateral gyrus temporalis medius hacmi ile saptanan negatif yönlü ilişkisi sesin prozodik farkındalığı ve perde ayırımında oynadığı rolü doğrular niteliktedir.

Kryshtopava ve ark. tarafından (2017) yapılan çalışmada, ses bozukluğu olmayan sağlıklı kadınlarda fMRI ile fonasyon boyunca beyin aktivitesini izlemiştir. Çalışmada fonasyondan sorumlu larynx'in, ses perdesi değişiklikleri esnasında nöral

kontrolünü araştırmayı hedeflemişlerdir. Bizim çalışmamıza benzer olarak 'i' ünlüsü ile rahat süreli sesleme yaptıklarında, gyrus precentralis, gyrus frontalis superior, medius ve inferior, gyrus cinguli, insula, gyrus temporalis superior ve medius, thalamus ve cerebellum'da aktivasyon alanları tespit etmişlerdir. Insula, konuşmacının duygu ve tutumları ile ilişkili olarak seslerin tespiti ve entegrasyonu ile ilgilendir. Gyruş ve sulcus cinguli aktivitesi, özellikle perde modülasyonu ve duygusal vokal modülasyonlar sırasında fonasyon için gerekli istemli motor kontrolü destekler (199). Çalışmamızda kontrol grubunda tespit edilen temel frekans ve shimmer değeri sol gyruş frontalis inferior'un pars triangularis'i ile, jitter değeri ise gyruş frontalis inferior'un pars opercularis'i ile anlamlı negatif korelasyon göstermektedir. Kontrol grubunun yaşlılardan oluşması, plica vocalis'te yaşa bağlı dejenerasyonların görölmesi ve solunum kapasitesinde düşüş yaşanması dolayısıyla kontrol grubunda hem akustik ses analizinde bozukluklar hem de nöroanatomik hacimsel analizlerde atrofiler tespit edilmiştir.

Parkinson hastalığında görölün hipokinetik dizartri ile ilişkili beyindeki morfolojik değişikliklerin yapısal MRI ile incelendiği bir çalışmada, hipokinetik dizartri'nin gyruş precentralis ve fusiform gyruş atrofisi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Ancak subkortikal ve beyaz cevher yapılarında değişiklikler gözlenmediğini belirtilmektedir (158). Bunun aksine bizim alışmamızda, Parkinson hastalarında sol nucleus caudatus, putamen, substantia nigra ve sağ globus pallidus hacimleri ile total nuclei basales hacimlerinin ortalama frekans değeri ile gösterdiği negatif korelasyon subkortikal yapıların plica vocalis üzerindeki etkisini doğrular niteliktedir. Ancak artan ortalama frekans değerinin, bu yapılarda gözlenen atrofi bulgularıyla korelasyonu ilginçtir. Atrofi ile plica vocalis yapısındaki titreşim sıklığı artışının birbirini nasıl etki ettiği bilinmemektedir.

Globus pallidus, anatomik olarak iki bölümden oluşur ve her bölümü önemli fonksiyonel birimlerin oluşumunda yer alır. Globus pallidus internus ve globus pallidus externus olarak adlandırılan bu yapılar direkt ve indirekt yollarda rol oynamaktadır (38). Ancak beyin alanlarının segmentasyonu için çalışmamızda kullandığımız hacimsel değerlendirme metodu, bu yapıyı ayrı ayrı ele almamaktadır.

Ayrıca bu metot ile, atlas segmentasyonundaki uyumsuzluklardan dolayı sulcus yapılarının değerlendirilmesinde elde edilen sonuçlar tartışmalıdır. Sulcus hacimlerinin değerlendirilmesinde kortikal kalınlık analizlerinin yapılması daha güvenilir sonuçlar verir (200).

Fasciculus longitudinalis superior ve capsula extrema, bölgesel bağlantıları sağlaması sebebiyle diğer korelasyonların anlamlılığını destekler. Ancak ortalama frekans değeri ile anlamlı korelasyonu bulunmayan fasciculus uncinatus, Friederici ve ark. tarafından yapılan çalışmada belirtildiği üzere fonasyon sürecinden ziyade dil işleme süreçlerinden sorumlu olabilir (31).

Parkinson hastalarında nuclei basales-talamo-kortikal motor ağını bozan subkortikal nöropatolojiler hipokinetik dizartri ile ilişkilendirilir (201). Hipokinetik dizartri ve prozodi bozukluğunun hastalığın süresi veya global motor semptom skorları ile net ve tutarlı bir korelasyonu olmadan zaman içinde ilerlediği gösterilmiştir (202). Bu nedenle, dopaminerjik mekanizmalardan başka bir şeyin hipokinetik dizartri patofizyolojisinde yer aldığı ve özellikle yürüyüş problemleri ile arasında bazı paralellikler çizilebileceği görülmektedir. Duraklamalar ve vibrasyon döngüsündeki değişiklikler, tıpkı adım ve destek fazları arasındaki değişikliğin yürüyüşe ritim verdiği gibi konuşmaya ritim verir (181,203).

PH'de ortaya çıkan motor konuşma bozuklukları isim kelimelerden daha çok hareket içeren fiil kelimeler (action-verb) ile ilgili olduğu kanıtlanmıştır (204). Hareket içeren fiillerin üretimi, çekimi, tanımlanması, cümle içerisinde anlaşılmasında zorluk yaşarlar. Bu bulgulara göre, Parkinson hastalığında etkilenen nigrostriatal devrenin motor kortikal alanlarda eylem fiili işlemenin modülasyonunda rol oynadığı öne sürülmüştür. Hastalığın erken dönemlerinde bile ortaya çıkan bu durumu Cardona ve ark. çalışmalarında nuclei basales'in temel rol oynadığı motor-dil entegrasyonu ile açıklamışlardır. Motor sistemin hareket içeren fiil kelimelerde oynadığı rolü ve motor hareketler ile eylemlerin semantik işlenmesi arasında güçlü ve çift yönlü bir bağlantı olduğunu, nuclei basales'in kortikal sahalarla ilişkili alt devreleri vasıtasıyla bu kontrolde rol aldığını öne sürmüşlerdir (205). Motor-dil etkileşimindeki çift yönlü

hipotez, hareket içeren fiilleri anlama ve motor süreçlerin ortak nöral ağları paylaştığını iddia eder; yani motor süreçler hareket içeren fiil cümlelerin kavranmasını, hareket içeren fiil cümlelerin kavranması da motor süreci etkiler.

Melloni ve ark. tarafından yapılan çalışma bu durumun kortikal ve subkortikal dinamiklerini inceleyerek, kortiko-subkortikal bir nöral ağın varlığını doğrulamıştır. Yapısal hacimsel analiz sonucunda, putamen, nucleus caudatus ve globus pallidus yapılarının atrofisi, işlevsel görüntüleme çalışmaları sonucunda ise NB-frontotemporal nöral bağlantısı tespit edilmiştir (18). Ancak dil-motor bağlantısının güçlü bir somatotopik organizasyona sahip olmadığı ve subkortikal motor ağlarının yanı sıra motor ve premotor korteksleri de kapsadığı ifade edilmektedir. Nuclei basales'ler, yürütücü işlevler ve dil gibi üst düzey bilişsel alanların temel sorumlu alt alanı olarak kabul edilmektedir. NB ile ilişkili alanların çeşitliliği ve karmaşık organizasyonu, kortiko-striatal ve talamo-kortikal döngüler aracılığıyla motor ve premotor korteks ile ilişkili çoklu alt devreleri yansıtır. Cardona ve ark. anatomik altyapının ve hareket içeren fiillerinin performansını bozacak bir NB-frontotemporal model önermiştir. Bu model NB hasarının ve eş zamanlı frontotemporal ağların neden olduğu, motor ve dil bilgilerinin entegrasyonundaki bozukluğu yansıtır. Sonuç olarak, PH'deki motor kortiko-striatal döngünün değiştirilmesi ile indüklenen motor kontrolünün bozulması, hareket içeren semantik ve sentaktik motor içeriğe erişimin bozulmasına neden olabilir.

Frontal alanlar pars opercularis, pars triangularis, primer motor, premotor, suplamenter motor sahaları içerir. Bu kortikal alanlar motor simülasyonda ve hareket paternlerinin gerçekleştirilmesinde rol oynar (147). Bu yapılardan pars triangularis, ventral akışta yer alan semantik kodların seçimi ve sözel bellek görevlerinden sorumludur. Konuşmaya özgü tüm sinyallerin sıralanması ve yorumlanmasından sorumlu bu alan, her bir vibrasyon döngüsünde meydana gelen ses dalgasındaki değişiklikleri yansıtan temel frekans parametresi ile korele idi. Motor-dil model göz önüne alındığında ve konuşmanın sensori-motor geçişleri düşünüldüğünde bu bölgenin sadece ventral akışa hizmet etmiyor olması muhtemeldir. Pars triangularis'in motor-dil ilişkisinde bir

entegrasyon sahası gibi görev yaparak hem ventral hem dorsal akışın bir parçası olduğunu düşünüyoruz.

Nuclei basales motor aktivitenin otomatik seçiminde, önceden belirlenmiş hareket programlarında oynadığı rol ile konuşma sürecine katılır. Bağlantılı çalışmalar dil işleme sürecinde bu alanların katılımını destekler (147). Prefrontal korteks ile bağlantıları bulunan nucleus caudatus'un motor hareketlerin kognitif kontrolünden sorumlu olduğunu bilinmektedir. Çalışmamızda, kontrol grubunda sol nucleus caudatus atrofisinin jitter ve GHO ile ilişkili olduğu tespit edildi. Bu ilişki, plica vocalis işlevinin yalnızca motor bir faaliyetten ibaret olmadığı sonucunu ortaya çıkarmaktadır. Çalışmamızın sonuçları, larynx'teki frekans değişikliklerinde nöral bağlantıların dikkat, bellek, dil kullanma ve anlama, öğrenme, değerlendirme, sorun çözme ve karar verme gibi kognitif yetilerden tümüyle bağımsız olmadığını gösterir ve motor-dil modelini bu çerçevede destekler niteliktedir.

Çalışmamız literatürde PH'li hastalarda akustik ses analizinde ortaya çıkan bozukluklar ile yapısal MRI görüntülerine dayanarak hacimsel değerlendirmelerin yapıldığı ve ilişkilerinin incelendiği ilk çalışmadır. Bu çalışma beyin fonksiyonlarını izleme olanağı sunan fonksiyonel MRI teknikleri kullanılarak geliştirilebilir ve konuşmanın ikili akış modelinde önerilen nöroanatomik yapıların spesifik fonksiyonel rolleri üzerine uygun konuşma ve ses görevleri kullanılarak PH'de ortaya çıkan konuşma ve ses bozuklukları ile motor-dil ilişkisinin nöral altyapısının aydınlatılmasına ışık tutabilir.

8. SONUÇ

Parkinson hastalığı, yavaş ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalık sürecinde nörodejenerasyona bağlı konuşma ve ses bozuklukları ortaya çıkar. Bu durum bireylerin iletişim becerilerinin zayıflamasına yol açarak sosyal performansı ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Konuşma ve sesin üretimi, henüz aydınlatılmamış oldukça karmaşık ve birbiriyle entegre çalışan bir nöral altyapıyla gerçekleşmektedir. Çalışmamızda, akustik ses analizi ile Parkinson hastalarında ve sağlıklı kontrollerde konuşma ve ses problemleri değerlendirilmiştir. İlâveten ortaya çıkan nörodejenerasyonun yorumlanması için konuşmanın ikili akış modelinde öne sürülen yapıların hacimsel morfolometrik değerlendirilmesi, gruplar kıyaslanarak geniş bir perspektifte incelenmiştir. Ortaya çıkan konuşma ve ses bozukluklarının nöral kaynağının anlaşılabilmesi için nörodejenerasyon bulguları ile akustik ses analizi bulgularının korelasyonu değerlendirilmiştir. Çalışmamızda Parkinson hastalarında kontrol grubuna kıyasla belirgin konuşma ve ses bozuklukları ve birçok nöroanatomik yapıda atrofi bulguları tespit edildi. Çalışmada incelenen akustik ses analizi parametrelerinden temel frekans, hasta grubunda bilateral nuclei basales, sağ superior temporal gyrus, gyrus cinguli ile sol fasciculus longitudinalis superior, sylvian temporal sulcus hacmiyle negatif yüksek korelasyona sahip idi. Kontrol grubunda sol nucleus caudatus ile gürültü harmonik oranı arasında pozitif ve pars triangularis ile temel frekans arasında negatif yüksek korelasyonu saptandı. Jitter, jitter mutlak ve shimmer değerinin yüksek korelasyonu bulunamadı. Bu bulgular, konuşmanın dorsal ve ventral akışında yer alan nöroanatomik yapılarda ortaya çıkan atrofi bulgularının plica vocalis patolojisi ile ilişkisini kanıtlar. Gelecekteki çalışmalar ile konuşmanın spesifik görevlerine dayalı fonksiyonel görüntüleme teknikleri kullanılarak bu ilişkinin Parkinson hastalarında ortaya çıkan konuşma ve ses bozukluklarının nöroanatomik altyapısını aydınlatacağını düşünmekteyiz.

9. KAYNAKLAR

1. Bayram E, Akbostancı MC. Hareketle İlişkili Dilin Nöral Temelleri: Parkinson Hastalığında Yapılan Çalışmalar. *Türk Noroloji Dergisi*, 24(1), 3, 2018.
2. Manes JL, Tjaden K, Parrish T, Simuni T, Roberts A, Greenlee JD, et al. Altered resting-state functional connectivity of the putamen and internal globus pallidus is related to speech impairment in Parkinson's disease. *Brain Behav. Sep 1;8(9)*, 2018.
3. Blochberger A, Jones S. Parkinson's disease clinical features and diagnosis. *Clin Pharm.* 3(11):361–6, 2011.
4. Moustafa AA, Chakravarthy S, Phillips JR, Gupta A, Keri S, Frank MJ et al. Motor symptoms in Parkinson's disease: A unified framework. *Neuroscience and biobehavioral reviews.* 68:727–740, 2016.
5. Kara MS, Caplan DN. Communication impairment in Parkinson's disease: impact of motor and cognitive symptoms on speech and language. *Brain and language* 185:38–46, 2018.
6. Torun Ş. Beyin ve Dil-İşlevsel Nöroanatomi. Detay yayıncılık, İstanbul 2018
7. Poeppel D, Hickok G. Towards a new functional anatomy of language. *Cognition.* Elsevier; 92;1–12, 2004.
8. Poeppel D. The neuroanatomic and neurophysiological infrastructure for speech and language. Vol. 28, *Current Opinion in Neurobiology.* Elsevier Ltd; p. 142–9, 2014.
9. Tremblay P, Dick AS. Broca and Wernicke are dead, or moving past the classic model of language neurobiology. Vol. 162, *Brain and Language.* Academic Press Inc.; p. 60–71, 2016.
10. Binder JR. Current Controversies on Wernicke's Area and its Role in Language. *Current Neurology and Neuroscience Reports.* Current Medicine Group LLC 17;58, 2017.
11. Hickok G. The functional neuroanatomy of language. *Physics of Life Reviews.* Elsevier; 6;121–43, 2009

12. DeWitt I, Rauschecker JP. Wernicke's area revisited: Parallel streams and word processing. *Brain Lang.* Nov 1;127(2):181–91, 2013.
13. Hickok G, Poeppel D. Dorsal and ventral streams: A framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition.* May 1;92(1–2):67–99, 2004.
14. Nasios G, Dardiotis E, Messinis L. Review Article From Broca and Wernicke to the Neuromodulation Era: Insights of Brain Language Networks for Neurorehabilitation. 2019.
15. Manes JL, Parkinson AL, Larson CR, Greenlee JD, Eickhoff SB, Corcos DM, et al. Connectivity of the subthalamic nucleus and globus pallidus pars interna to regions within the speech network: A meta-analytic connectivity study. *Hum Brain Mapp.* 35(7):3499–516, 2014.
16. Belyk M, Reviews SB-N& B, The origins of the vocal brain in humans. 2017.
17. Kurani A, Seidler R, Burciu R, Subthalamic nucleus sensorimotor cortex functional connectivity in de novo and moderate Parkinson's disease. 2015.
18. Melloni M, Sedeño L, Hesse E, García-Cordero I, Mikulan E, Plastino A, et al. Cortical dynamics and subcortical signatures of motor-language coupling in Parkinson's disease. *Sci Rep* 5:1–11, 2015.
19. Baumann A, Nebel A, Granert O, Giehl K, Wolff S, Schmidt W, et al. Neural Correlates of Hypokinetic Dysarthria and Mechanisms of Effective Voice Treatment in Parkinson Disease. *Neurorehabil Neural Repair.* 32(12):1055–66, 2018.
20. Melloni M, Sedeño L, Hesse E. Cortical dynamics and subcortical signatures of motor-language coupling in Parkinson's disease. 2015.
21. Maryn Y, Weenink D. Objective dysphonia measures in the program praat: Smoothed cepstral peak prominence and acoustic voice quality index. *J Voice.* 1;29(1):35–43, 2015.
22. Kaya A. Etkili ve Güzel Konuşma Sanatı s. 25, Salon Yayınları. Konya, 2019.
23. Torun Ş. Beyin ve Dil s. 71-75, Detay Yayıncılık. Ankara, 2018.

24. Fridriksson J, Yourganov G, Bonilha L, Basilakos A, Den Ouden DB, Rorden C. Revealing the dual streams of speech processing. *Proc Natl Acad Sci USA*. 27;113(52):15108–13, 2016.
25. Crossman AR, Neary D. *Neuroanatomy e-book: an illustrated colour text*. Elsevier Health Sciences, 2014.
26. Srinivas V. *Neuro science neuroanatomy pdf*.
27. Arıncı K. *Anatomi 2. cilt: Dolaşım sistemi, periferik sinir sistemi, merkezi sinir sistemi, duyu organları*. 2006;
28. *The Human Brain E-Book: with STUDENT CONSULT Online Access - John Nolte - Google Kitaplar*, 2019.
29. Hill VB, Cankurtaran CZ, Liu BP, Hijaz TA, Naidich M, Nemeth AJ, et al. A Practical Review of Functional MRI Anatomy of the Language and Motor Systems. *Am J Neuroradiol*. 40(7):1084–90, 2019.
30. Friederici AD. White-matter pathways for speech and language processing. Vol. 129, *The human Auditory System: Fundamental Organization and Clinical Disorders*. 2015.
31. Hertrich I, Dietrich S, Ackermann H. The role of the supplementary motor area for speech and language processing. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 68;602–610, 2016.
32. *Neurology: A Queen Square Textbook - Google Kitaplar*, 2019.
33. Lou W, Peck KK, Brennan N, Mallela A, Holodny A. Left-lateralization of resting state functional connectivity between the presupplementary motor area and primary language areas. *Neuroreport*. 28(10):545–50, 2017.
34. Hagoort P. Nodes and networks in the neural architecture for language: Broca's region and beyond. *Current Opinion in Neurobiology*. Elsevier Ltd; 28;136–41, 2014.
35. Wakita M. Broca's area processes the hierarchical organization of observed action. *Front Hum Neurosci*, 2014
36. Kunert R, Willems RM, Casasanto D, Patel AD, Hagoort P. Music and language syntax interact in Broca's area: An fMRI study. *PLoS One*. Nov 4;10(11), 2015.

37. Gray H. Gray's Anatomy E-Book: The Anatomical Basis of Clinical Practice, 2009.
38. Arıncı K. Elhan Alaittin. Anatomi 1-2. Güneş tıp kitapevi, 2006.
39. Schomers MR, Pulvermüller F. Is the sensorimotor cortex relevant for speech perception and understanding? An integrative review. *Frontiers in Human Neuroscience*. *Frontiers Media S. A* 10;435, 2016.
40. Schürmann M, Caetano G. Hands help hearing: Facilitatory audiotactile interaction at low sound-intensity levels. *asa.scitation.org*. 115(2):830–2, 2004.
41. Ito T, Tiede M, Ostry DJ. Somatosensory function in speech perception. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(4), 1245-1248, 2009.
42. Webb W. Adler RK. *Neurology for the Speech-Language Pathologist*. e-book, 2016.
43. Mesgarani N, Cheung C, Johnson K, Chang EF. Phonetic feature encoding in human superior temporal gyrus. *Science* 28;343(6174):1006–10, 2014.
44. Kubanek J, Brunner P, Gunduz A, Poeppel D, Schalk G. The Tracking of Speech Envelope in the Human Cortex. *PLoS One*. 17;8(1), 2013.
45. Arsenault JS, Bradley X, Buchsbaum R. Behavioral/Cognitive Distributed Neural Representations of Phonological Features during Speech Perception. *Journal of Neuroscience*, 35(2), 634-642, 2015.
46. de Heer WA, Huth AG, Griffiths TL, Gallant JL, Theunissen FE. The hierarchical cortical organization of human speech processing. *Journal of Neuroscience*, 37(27), 6539-6557, 2017.
47. Ozker M, Yoshor D, Beauchamp MS. Converging evidence from electrocorticography and bold fMRI for a sharp functional boundary in superior temporal gyrus related to multisensory speech processing. *Front Hum Neurosci*. 24;12, 2018.
48. Hamilton LS, Edwards E, Chang EF. A Spatial Map of Onset and Sustained Responses to Speech in the Human Superior Temporal Gyrus. *Curr Biol*. 18;28(12):1860-1871.e4, 2018.

49. Yi HG, Leonard MK, Chang EF. The Encoding of Speech Sounds in the Superior Temporal Gyrus. *Neuron*. Cell Press; 102;1096–110, 2019.
50. Shinozaki J, Hiroe N, Sato MA, Nagamine T, Sekiyama K. Impact of language on functional connectivity for audiovisual speech integration. *Sci Rep*. Aug 11;6(1):1–13, 2016.
51. Venezia JH, Vaden KI, Rong F, Maddox D, Saberi K, Hickok G. Auditory, visual and audiovisual speech processing streams in superior temporal sulcus. *Front Hum Neurosci*. Apr 7;11:174, 2017.
52. Wilson SM, Bautista A, McCarron A. Convergence of spoken and written language processing in the superior temporal sulcus. *Neuroimage*, May 1;171:62–74, 2018.
53. Wernicke C, Wernicke C. Der aphasische Symptomenkomplex. In: *Der aphasische Symptomenkomplex*. Springer Berlin Heidelberg. p. 1–70, 1974.
54. Binder JR. The Wernicke area. *Neurology* 2;85(24):2170–5, 2015.
55. Marstaller L, Burianová H, Sowman PF. High gamma oscillations in medial temporal lobe during overt production of speech and gestures. *PLoS One*, 9(10), e111473, 2014.
56. Özyürek, A. Hearing and seeing meaning in speech and gesture: insights from brain and behaviour. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1651), 20130296, 2014.
57. Turken AU, Dronkers NF. The neural architecture of the language comprehension network: converging evidence from lesion and connectivity analyses. *Frontiers in systems neuroscience*, 5, 1, 2011.
58. Dronkers NF, Wilkins DP, Van Valin Jr RD, Redfern BB, Jaeger JJ. Cognition BR-, Lesion analysis of the brain areas involved in language comprehension. *Cognition*, 92(1-2), 145-177, 2004.
59. Poeppel D. The neuroanatomic and neurophysiological infrastructure for speech and language. *Current Opinion in Neurobiology*. Elsevier Ltd; 28;142–9, 2014.
60. Arıncı K. Elhan Alaittin. *Anatomi 1-2*. Güneş tıp kitapevi, 2006.
61. Türe U, Yaşargil DCH, Al-Mefty O, Yaşargil MG. Topographic anatomy of the insular region. *J Neurosurg*. 90(4):720–33, 1999.

62. Brodmann K. Brodmann's: Localisation in the cerebral cortex. Springer Science & Business Media, 2007.
63. Martínez F, Telis O, Pozzoli GC, Carriquiry GE, Rocca A, & Chiaradia B. Anatomico-radiological correlation of the superior aspect of the temporal lobe (planum supratemporale). *European Journal of Anatomy*, 13(1), 23-32, 2020.
64. Donkelaar HJ, Tzourio-Mazoyer N, Mai JK. Toward a Common Terminology for the Gyri and Sulci of the Human Cerebral Cortex. *Frontiers in euroanatomy*, 12, 93, 2018.
65. Kim SG, Knösche TR. Resting state functional connectivity of the ventral auditory pathway in musicians with absolute pitch. *Human Brain Mapping*, 38(8), 3899-3916, 2017.
66. Kim SG, Knösche TR. On the perceptual subprocess of absolute pitch. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 557, 2017.
67. Ding SL, Van Hoesen GW, Cassell MD, Poremba A. Parcellation of human temporal polar cortex: a combined analysis of multiple cytoarchitectonic, chemoarchitectonic, and pathological markers. *Journal of Comparative Neurology*, 514(6), 595-623, 2009.
68. Baars BJ, Gage NM. Cognition, brain, and consciousness: Introduction to cognitive neuroscience. Academic Press, 2010.
69. Gough PM, Connally EL, Howell P, Ward D, Chesters J, Watkins K E. Planum temporale asymmetry in people who stutter. *Journal of fluency disorders*, 55, 94-105, 2018.
70. Shklovsky VM, Varlamov SA, Petrushevsky AG, Mayorova LA. Speech and Non-Speech Sound Categorization in Auditory Cortex: fMRI Correlates. *Hum Physiol*. Nov 1;45(6):577–86, 2019.
71. Sound, speech, and music perception. In: *Fundamentals of Cognitive Neuroscience*. Elsevier; p. 175–209, 2013.
72. Davidson RJ, Hugdahl K. (Eds.). *Brain asymmetry*. MIT Press, 2001.
73. Clark DL, Boutros NN, Mendez MF. *The brain and behavior: an introduction to behavioral neuroanatomy*. Cambridge university press, 2010.

74. Hickok G, Okada K, Serences JT. Area Spt in the human planum temporale supports sensory-motor integration for speech processing. *J Neurophysiol.* May;101(5):2725–32, 2009.
75. Taner D, Atasever A, Durgun B. (Eds.). *Fonksiyonel nöroanatomi.* ODTÜ Geliştirme Vakfı, 2008.
76. Ozan H. *Ozan Anatomi.* Nobel Tıp Kitabevleri. 172-3, 2005.
77. Uzuncuoğlu C. İdiyopatik parkinson hastalarında tuzak nöropati ve / veya polinöropati sıklığı ve risk faktörlerinin araştırılması. *Tıpta uzmanlık tezi,* 1–119, İzmir, 2019.
78. Köylü H. *Tıbbi Fizyoloji–Klinik Anlatımlı.* Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 283-33, 2014.
79. Ziegler W, neurosciences HA-T in, 2017 undefined. Subcortical contributions to motor speech: phylogenetic, developmental, clinical. *40(8),* 458-468, 2017.
80. Pannese A, Grandjean D, Frühholz S. Subcortical processing in auditory communication. *Hearing Research.* Elsevier B.V. 328;67–77, 2015.
81. Rouse MH. *Neuroanatomy for Speech-Language Pathology and Audiology.* Jones & Bartlett Learning, 2019.
82. Hans J, Kachlík D, Tubbs RS. *An Illustrated Terminologia Neuroanatomica: A concise encyclopedia of human neuroanatomy.* Springer, 2018.
83. Ackermann H, Brendel B. *Cerebellar Contributions to Speech and Language.* In: *Neurobiology of Language.* Elsevier Inc. p. 73–84, 2015.
84. Guenther FH *Neural control of speech.* Mit Press, 2016.
85. Guell X, Gabrieli JDE, Schmahmann JD. Triple representation of language, working memory, social and emotion processing in the cerebellum: convergent evidence from task and seed-based resting-state fMRI analyses in a single large cohort. *Neuroimage.* 15;172:437–49, 2018.
86. Murdoch BE. The cerebellum and language: historical perspective and review. *Cortex,* 46(7), 858-868, 2010.

87. Adamaszek M, D'Agata F, Ferrucci R, Habas C, Keulen S, Kirkby KC, et al. Consensus Paper: Cerebellum and Emotion. *Cerebellum*. Springer New York LLC. 16;552–76, 2017.
88. Moberget T, Ivry RB. Cerebellar contributions to motor control and language comprehension: Searching for common computational principles. *Ann N Y Acad Sci*. Apr 1;1369(1):154–71, 2016.
89. Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: Neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2(8), 2012.
90. Akbayır E, Şen M, Ay U, Şenyar S, Tüzün E, & Küçükali Cİ. Parkinson hastalığının etyopatogenezi. *Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 7(13), 1-23, 2017.
91. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Lang, A. E. Parkinson disease. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-21, 2017.
92. Parkinson, J. *An Essay on the Shaking Palsy* (London Whittingham and Rowland). James Parkinson (1755–1824) 145-218, 1817.
93. Savaş A, Akbostancı C. Parkinson Hastalığında Derin Beyin Stimülasyonu. *Türk Nöroşir Derg*. 24(2):168–72, 2014.
94. Öztürk S. Parkinson Hastalığında Nöromodülasyon. 23–32, 2018.
95. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *The Lancet*. Lancet Publishing Group. 386;896–912, 2015.
96. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 124(8):901–5, 2017.
97. Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C, Gasser T, Halliday GM, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group. 8;1150–7, 2018.
98. Foffani G, Obeso JA. A cortical pathogenic theory of Parkinson's disease. *Neuron*, 99(6), 1116-1128, 2018.
99. Borghammer P. How does parkinson's disease begin? Perspectives on neuroanatomical pathways, prions, and histology. *Movement Disorders*, 33(1), 48-57, 2018.

100. Del Tredici K, Braak H. Spinal cord lesions in sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* Nov;124(5):643–64, 2012.
101. Varannes SB, Rouaud T, Roy M. et al. A comparison between rectal and colonic biopsies to detect Lewy pathology in Parkinson's disease. *Neurobiology of disease*, 45(1), 305-309, 2012.
102. Knudsen K, Borghammer P. Imaging the Autonomic Nervous System in Parkinson's Disease. Vol. 18, *Current neurology and neuroscience reports*, 18(11), 79, 2018.
103. Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Kanemaru K, Sawabe M, et al. Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in Lewy body disease. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 66(5), 354-362, 2007.
104. Tredici K Del, Hawkes CH, Ghebremedhin E, Braak H. Lewy pathology in the submandibular gland of individuals with incidental Lewy body disease and sporadic parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 119(6):703–13, 2010.
105. Ghebremedhin E, Del Tredici K, Langston JW, Braak H. Diminished tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the cardiac conduction system and myocardium in Parkinson's disease: An anatomical study. *Acta Neuropathol.* Dec;118(6):777–84, 2009.
106. Harris RE, Clauw DJ. Imaging central neurochemical alterations in chronic pain with proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuroscience Letters* 520;192–6, 2012.
107. Braak H, Tredici K Del, Rüb U, Vos R De. Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology*, 70(20), 1916-1925, 2018.
108. Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: Possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm.* May 1;110(5):517–36, 2003.

109. Kim S, Kwon SH, Kam TI, Panicker N, Karuppagounder SS, Lee S, et al. Transneuronal Propagation of Pathologic α -Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's Disease. *Neuron*. Aug 21;103(4):627-641.e7, 2019.
110. Houser MC, Tansey MG. The gut-brain axis: is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson's disease pathogenesis? *NPJ Parkinson's disease*, 3(1), 1-9, 2017.
111. Klingelhoefer L, Reichmann H. The gut-brain axis: is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson's disease pathogenesis?. *NPJ Parkinson's disease*, 3(1), 1-9, 2017.
112. Leclair-Visonneau L, Neunlist M, Derkinderen P, Lebouvier T. The gut in Parkinson's disease: Bottom-up, top-down, or neither?
113. Lionnet A, Leclair-Visonneau L, Neunlist M, Murayama S, Takao M, Adler CH, et al. . The gut in Parkinson's disease: Bottom-up, top-down, or neither?. *Neurogastroenterology & Motility*, 32(1), e13777, 2020.
114. Lang AE, Obeso JA. Time to move beyond nigrostriatal dopamine deficiency in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*. 55;761–5, 2004.
115. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. Jan 1;22:S119–22, 2016.
116. Rana AQ, Ahmed US, Chaudry ZM, Vasan S. Parkinson's disease: A review of non-motor symptoms. *Expert Review of Neurotherapeutics*. Expert Reviews Ltd. 15;549–62, 2015.
117. García-Ruiz Fundación Jiménez Díaz PJ, Martínez-Martin P, García-Ruiz PJ, Ray Chaudhuri K. Non-motor symptoms of Parkinson's disease A review... from the past. *Journal of the neurological sciences*, 338(1-2), 30-33, 2014.
118. Çılga G. Parkinson hastalarında ICF çekirdek seti geçerliliği ve parkinson yaşam kalite ölçekleri ile korelasyonu. *Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Nörolojik Fizyoterapi Rehabilitasyon Yüksek lisans*, 2018.
119. Çakmur R. Klinik Gelişim. *Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı*. İzmir, 2011.
120. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Prim*. Mar 23;3(1):1–21, 2017.

121. Bulut B, Parkinson hastalığı non-motor semptomlar (motor olmayan bulgular) ölçeği türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. Türkiye cumhuriyeti marmara üniversitesi tıp fakültesi Tıpta uzmanlık sınavı, İstanbul, 2016.
122. Berg D, Postuma RB, Bloem B, Chan P, Dubois B, Gasser T, et al. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 29(4):454–62, 2014.
123. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders.* John Wiley and Sons Inc. 30;1600–11, 2017.
124. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders,* 30(12), 1591-1601, 2015.
125. Opara JA, Małeckı A, Małeczka E, Socha T. Motor assessment in parkinson's disease. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine.* Institute of Agricultural Medicine. 24;411–5, 2017.
126. Campbell WW, DeJong RN. DeJong's the neurologic examination (No. 2005). Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
127. Cacciola A, Calamuneri A, Milardi D, Mormina E, Chillemi G, Marino S, et al. A connectomic analysis of the human basal ganglia network. *Front Neuroanat.* Sep 26;11, 2017 .
128. Milardi D, Gaeta M, Marino S, Arrigo A, Vaccarino G, Mormina E, et al. Basal ganglia network by constrained spherical deconvolution: A possible cortico-pallidal pathway? *Mov Disord.* Mar 1;30(3):342–9, 2015.
129. Smith Y, Wichmann T. The cortico-pallidal projection: An additional route for cortical regulation of the basal ganglia circuitry. *Movement Disorders.* John Wiley and Sons Inc. 30;293–5, 2015.
130. Haber SN. Corticostriatal circuitry. *Dialogues Clin Neurosci.* 18(1):7–21, 2016.
131. Bourdy R, Sánchez-Catalán MJ, Kaufling J, Balcita-Pedicino JJ, Freund-Mercier MJ, Veinante P, et al. Control of the nigrostriatal dopamine neuron activity and motor function by the tail of the ventral tegmental area.

- Neuropsychopharmacology. Jun 4;39(12):2788–98, 2014.
132. Department of Biochemistry and Molecular Biophysics Thomas Jessell, Siegelbaum, S., & Hudspeth AJ. Principles of neural science (Vol. 4, pp. 1227-1246). E. R. Kandel, J. H. Schwartz, & T. M. Jessell (Eds.). New York: McGraw-hill. 2000.
 133. Capriotti T, & Terzakis K. Parkinson disease. Home healthcare now, 34(6), 300-307, 2016.
 134. Radhakrishnan DM, Goyal V. Parkinson's disease: A review. Neurology India. Medknow Publications. 66;S26–35, 2018.
 135. Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. The Lancet Neurology. Elsevier. 8;1128–39, 2009.
 136. Lechien JR, Blecic S, Ghosez Y, Huet K, Harmegnies B, Saussez S. Voice Quality and Orofacial Strength as Outcome of Levodopa Effectiveness in Patients with Early Idiopathic Parkinson Disease: A Preliminary Report. J Voice. Sep 1;33(5):716–20, 2019.
 137. Miller N. Communication changes in Parkinson's disease. Practical Neurology, 17(4), 266-274, 2007.
 138. Gómez-Vilda P, Mekyska J, Ferrández JM, Palacios-Alonso D, Gómez-Rodellar A, Rodellar-Biarge V, et al. Parkinson Disease Detection from Speech Articulation Neuromechanics. Parkinson disease detection from speech articulation neuromechanics. Frontiers in Neuroinformatics, 11, 56, 2017.
 139. Hlavnika J, Cmejla R, Tykalová T, Šonka K, Ruzicka E, Ruzs J. Automated analysis of connected speech reveals early biomarkers of Parkinson's disease in patients with rapid eye movement sleep behaviour disorder. Sci Rep. Feb 2;7(1):1–13, 2017.
 140. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. Mar;14(2), 2002.

141. Johnson JA. Speech, Voice, and Communication. In: *International Review of Neurobiology*. Academic Press Inc. 134;1189–205, 2017.
142. Lozachmeur C, Robert G, Le Jeune F, Dondaine T, Drapier S, Péron J, et al. Apathy and impaired emotional facial recognition networks overlap in Parkinson's disease: a PET study with conjunction analyses. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(10), 1153-1158, 2014.
143. Gillivan MP, Carding P, Miller N. Vocal tract characteristics in Parkinson's disease. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*, 24(3), 175-182, 2016.
144. Presotto M, Olchik MR, Shumacher Shuh AF, Rieder CR. Assessment of nonverbal and verbal apraxia in patients with Parkinson's disease. *Parkinson's Disease*, 2015.
145. Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*. Academic Press. 46;590–6, 2012.
146. Walsh B, Smith A. Linguistic complexity, speech production, and comprehension in Parkinson's disease: Behavioral and physiological indices. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 2011.
147. Vikene K, Skeie GO, Specht K. Abnormal phasic activity in saliency network, motor areas, and basal ganglia in Parkinson's disease during rhythm perception. *Human brain mapping*, 40(3), 916-927, 2019.
148. Wu D, Faria AV, Younes L, Ross CA, Mori S, Miller MI. Whole-brain segmentation and change-point analysis of anatomical brain mri—application in premanifest huntington's disease. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (136), e57256, 2018.
149. Vaz-Freitas S, Pestana PM, Almeida V, Ferreira A. Acoustic analysis of voice signal: Comparison of four applications software. *Biomed Signal Process Control*. Feb 1;40:318–23, 2018.
150. Eager CD. Automated voicing analysis in Praat: Statistically equivalent to manual segmentation. In *ICPhS*, 2015.

151. Boersma P, Van Heuven V. Speak and unSpeak with PRAAT. *Glott International*, 5(9/10), 341-347, 2001.
152. Sakar CO, Serbes G, Gunduz A, Tunc HC, Nizam H, Sakar BE, et al. A comparative analysis of speech signal processing algorithms for Parkinson's disease classification and the use of the tunable Q-factor wavelet transform. *Appl Soft Comput J*. Jan 1;74:255–63, 2019.
153. Jagoda FS, Dogan Yigit S, Yilmaz N, Ozturk K. the Effect of Singing Training on Acoustic Parameters of Voice. *Idil J Art Lang*. 5(25):1479–90,2016.
154. Vásquez Correa JC, Orozco Arroyave JR, Arias-Londoño JD, Vargas Bonilla JF, Noth E. New computer aided device for real time analysis of speech of people with Parkinson's disease. *Revista Facultad de Ingeniería Universidad de Antioquia*, (72), 87-103, 2014
155. Özdoğanlı T. Mimar Sinan Üniversitesi Opera ve Şan Bölümündeki Öğrencilerin Akustik Analiz ve Laringofaringeal Reflü Bulgularının Normal Popülasyon İle Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi İstanbul, 2006.
156. Benba A, Jilbab A, Hammouch A. Voice analysis for detecting patients with Parkinson's disease using the hybridization of the best acoustic features. *Int J Electr Eng Informatics* 8:1, 2016.
157. Graças R, Gama A. Objective and subjective analysis of women's voice with idiopathic Parkinson's disease. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 70(7);492-496, 2012.
158. Chen Y, Zhu G, Liu D, Liu Y, Yuan T, Zhang X, et al. Brain morphological changes in hypokinetic dysarthria of Parkinson's disease and use of machine learning to predict severity CNS Neuroscience & Therapeutics. 26(7):711–9,2020.
159. Yilmaz MB, El Yacoubi MA. Konuşma Analiziyle Hastalık Tespit Yöntemleri: İnceleme. In: 2nd International Conference on Computer Science and Engineering, UBMK. p. 28–33, 2017.
160. Boutsen F, Park E, Dvorak J, & Cid C. Prosodic improvement in persons with Parkinson disease receiving SPEAK OUT! voice therapy. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*, 70, 51-58, 2018.

161. Grillo EU, Brosious JN, Sorrell SL, Anand S. Influence of Smartphones and Software on Acoustic Voice Measures. *Int J Telerehabilitation*. 15;8(2):9–14, 2016.
162. Tsanas A, Little M. Novel speech signal processing algorithms for high-accuracy classification of Parkinson's disease. *IEEE transactions on biomedical engineering*, 59(5), 1264-1271, 2012.
163. Martínez-Sánchez F, Meilán JGG, Carro J, Gómez Íñiguez C, Millian-Morell L, Pujante Valverde IM, et al. Speech rate in Parkinson's disease: A controlled study. *Neurología (English Edition)*, 31(7):466-472, 2016.
164. Arora S, Baghai-Ravary L, Tsanas A. Developing a large scale population screening tool for the assessment of Parkinson's disease using telephone-quality voice. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 145(5), 2871-2884, 2019.
165. Kent R, Vorperian H, Kent J. Voice dysfunction in dysarthria: application of the Multi-Dimensional Voice Program. *Journal of communication Disorders*, 36(4), 281-306, 2003.
166. Pereira JB, Ibarretxe-Bilbao N, Marti MJ, Compta Y, Junqué C, Bargallo N, et al. Assessment of cortical degeneration in patients with Parkinson's disease by voxel-based morphometry, cortical folding, and cortical thickness. *Hum Brain Mapp*. 1;33(11):2521–34, 2012.
167. Sarıca S. Ses Analizinde Kullanılan Akustik Parametreler. Uzmanlık Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kahramanmaraş, 2012.
168. Upadhy SS, Cheeran AN. Investigation of pitch and noise features extracted from voice samples of healthy and parkinson affected people using statistical tests. *Journal of Engineering Science and Technology* 13(9), 2792-2804, 2018.
169. Özseven T, Düğenci M. Sayısal filtrelerin akustik parametreler, cinsiyet yaş ve duygu durumu üzerindeki etkileri. *Pamukkale University Journal of Engineering Sciences*, 23(2), 2017.
170. Bandini A, Giovannelli F, Orlandi S, Barbagallo SD, Cincotta M, Vanni P, et al. Automatic identification of dysprosody in idiopathic Parkinson's disease.

- Biomed Signal Process Control. 1;17:47–54, 2015.
171. Oguz H, Tunc T, Safak MA, Inan L, Kargin S, Demirci M. Objective voice changes in nondysphonic Parkinson's disease patients Journal of otolaryngology. 35:5, 2006.
 172. Demirhan E, Unsal EM, Yilmaz C, Ertan E. Acoustic Voice Analysis of Young Turkish Speakers. J Voice. 30(3), 378-e21, 2016.
 173. Thoppil M, Kumar C, Kumar A, Amose J. Speech signal analysis and pattern recognition in diagnosis of dysarthria. Annals of Indian Academy of Neurology, 20(4), 352, 2017.
 174. Meghraoui D, Boudraa B, Merazi-Meksen T, Boudraa M. Parkinson's Disease Recognition by Speech Acoustic Parameters Classification. In Modelling and Implementation of Complex Systems (pp. 165-173). Springer, Cham. 2016.
 175. Zhang H, Yan N, Wang L, Ng ML. Energy distribution analysis and nonlinear dynamical analysis of phonation in patients with Parkinson's disease. Asia-Pacific Signal and Information Processing Association Annual Summit and Conference (APSIPA ASC) IEEE, pp. 630-635, 2017.
 176. Vizza P, Tradigo G, Mirarchi D, Bossio RB, Lombardo N, Arabia G, et al. Methodologies of speech analysis for neurodegenerative diseases evaluation. Int J Med Inform. 1;122:45–54, 2019.
 177. Gupte C, Gadewar S. Diagnosis of Parkinson's Disease using Acoustic Analysis of Voice. 5:14-18, 2017.
 178. Hazan H, Hilu D, Manevitz L, Ramig LO, Ramig L, Sapir S. Early diagnosis of Parkinson's disease via machine learning on speech data. 27th Convention of Electrical and Electronics Engineers in Israel. IEEE, pp. 1-4, 2012.
 179. Rusz J, Cmejla R, Tykalová T, Klempir J, Klempir J, Majerova V, et al. Imprecise vowel articulation as a potential early marker of Parkinson's disease: Effect of speaking task. The Journal of the Acoustical Society of America, 134(3), 2171-2181, 2013.
 180. Novotný M, Rusz J, Čmejla R, Růžička E. Automatic evaluation of articulatory disorders in Parkinson's disease. IEEE/ACM Transactions on Audio, Speech, and Language Processing, 22(9), 1366-1378, 2014.

181. Brabenec L, Mekyska J, Galaz Z, Rektorova I. Speech disorders in Parkinson's disease: early diagnostics and effects of medication and brain stimulation. *Journal of neural transmission*. 124(3), 303-334, 2017.
182. Radziunas A, Deltuva VP, Tamasauskas A, Gleizniene R, Pranckeviciene A, Petrikonis K, et al. Brain MRI morphometric analysis in Parkinson's disease patients with sleep disturbances. *BMC Neurol*. 18(1):1–9, 2018.
183. Zeighami Y, Ulla M, Iturria-Medina Y, Dadar M, Zhang Y, Larcher KMH, et al. Network structure of brain atrophy in de novo parkinson's disease. 7;4, 2015.
184. Menke RAL, Szewczyk-Krolikowski K, Jbabdi S, Jenkinson M, Talbot K, Mackay CE, et al. Comprehensive morphometry of subcortical grey matter structures in early-stage Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*. 35(4):1681–90, 2014.
185. Nemmi F, Sabatini U, Rascol O, Péran P. Parkinson's disease and local atrophy in subcortical nuclei: Insight from shape analysis. *Neurobiol Aging*. 1;36(1):424–33, 2015.
186. Kamagata K, Hatano T, Okuzumi A, Motoi Y, Abe O, Shimoji K, et al. Neurite orientation dispersion and density imaging in the substantia nigra in idiopathic Parkinson disease. *Eur Radiol*. 1;26(8):2567–77, 2016.
187. Huang P, Lou Y, Xuan M, Gu Q, Guan X, Xu X, et al. Cortical abnormalities in Parkinson's disease patients and relationship to depression: A surface-based morphometry study. 250:24–8, 2016.
188. Vercruyse S, Leunissen I, Vervoort G, Vandenberghe W, Swinnen S, Nieuwboer A. Microstructural changes in white matter associated with freezing of gait in Parkinson's disease. *Journal of neural transmission*, 124(3), 303-334, 2015.
189. Fioravanti V, Benuzzi F, Codeluppi L, Contardi S, Cavallieri F, Nichelli P, et al. MRI Correlates of Parkinson's Disease Progression: A Voxel Based Morphometry Study. *Parkinsons Dis*. 1–8, 2015.
190. Zarate J, Wood S, Neuropsychologia RZ. Neural networks involved in voluntary and involuntary vocal pitch regulation in experienced singers. *Neuropsychologia*, 48(2), 607-618, 2010.

191. Flagmeier S, Ray K, Parkinson A, Li K, Vargas R, Price LR, Robin DA. The neural changes in connectivity of the voice network during voice pitch perturbation. *Brain and language*, 132, 7-13, 2014.
192. Parkinson A, Flagmeier S, Manes JL, Larson CR, Rogers B, Robin DA. Understanding the neural mechanisms involved in sensory control of voice production. *Neuroimage*, 61(1), 314-322, 2012.
193. Auclair-Ouellet N, Lieberman P, Monchi O. Contribution of language studies to the understanding of cognitive impairment and its progression over time in Parkinson's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 80, 657-672, 2017.
194. Duffy JR, Strand EA, Clark H, Machulda M, Whitwell JL, Josephs KA. Primary progressive apraxia of speech: Clinical features and acoustic and neurologic correlates. *Am J Speech-Language Pathol*. 24(2):88–100, 2015.
195. Narayana S, Parsons MB, Zhang W, Franklin C, Schiller K, Choudhri AF, et al. Mapping typical and hypokinetic dysarthric speech production network using a connected speech paradigm in functional MRI. *NeuroImage Clin*. 1;27:102285, 2020.
196. Brown S, Ngan E, Liotti M. A larynx area in the human motor cortex. *Cerebral cortex*, 18(4), 837-845, 2008.
197. Sachin S, Kumaran S, Singh S, Goyal V, Shukla G, Mahajan H, Behari M. Functional mapping in PD and PSP for sustained phonation and phoneme tasks. *Journal of the neurological sciences*, 273(1-2), 51-56, 2008.
198. Kryshpava M, Van Lierde K, Meerschman I, D'Haeseleer E, Vandemaele P, Vingerhoets G, et al. Brain activity during phonation in women with muscle tension dysphonia: an fMRI study. *Journal of Voice*, 31(6), 675-690, 2017.
199. Kryshpava M, Van Lierde K, Meerschman I, D'Haeseleer E, De Moor M, Vandemaele P, et al. Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Brain Activity Associated With Pitch Adaptation During Phonation in Healthy Women Without Voice Disorders. *Journal of Voice*, 31(1), 118-e21, 2017.

200. Acosta O, Bourgeat P, Fripp J, Salvado O, Bonner E, Ourselin S. Automatic delineation of sulci and improved partial volume classification for accurate 3D voxel-based cortical thickness estimation from MR. In International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, Springer, Berlin, Heidelberg. pp. 253-261, 2008.
201. Fujii S, Wan CY. The role of rhythm in speech and language rehabilitation: the SEP hypothesis. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 777, 2014.
202. Skodda S, Grönheit W, Schlegel U. Intonation and speech rate in Parkinson's disease: General and dynamic aspects and responsiveness to levodopa admission. *Journal of Voice*, 25(4), e199-e205, 2011.
203. Cantiniaux S, Vaugoyeau M, Robert D, Horrelou-Pitek C, Mancini J, Witjas T, et al. Comparative analysis of gait and speech in Parkinson's disease: hypokinetic or dysrhythmic disorders? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(2), 177-184, 2010.
204. Silveri MC, Traficante D, Lo Monaco MR, Iori L, Sarchioni F, Burani C. Word selection processing in Parkinson's disease: when nouns are more difficult than verbs. *Cortex*, 100, 8-20, 2018.
205. Cardona JF, Gershanik O, Gelormini-Lezama C, Houck AL, Cardona S, Kargieman L, et al. Action-verb processing in Parkinson's disease: new pathways for motor–language coupling. *Brain Structure and Function*, 218(6), 1355-1373, 2013.

10. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.16347
Konu : Etik Kurulu Kararı

23/05/2019

Sayın Kadriye Betül PENÇE

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz "Parkinson Hastalığında Ortaya Çıkan Konuşma ve Ses Bozukluklarının Nöroanatomik Korelasyonu: MRI Bulguların Analizi" isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Ek:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 23.05.2019 tarihinde e-imzalanmıştır.
Evrakınızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 6A53B39DX4 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavaçık Mah. Ekinciler Cad. No.19 Kavaçık Kavşağı - Beykoz
34810 İstanbul

Tel: 444 85 44

İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Parkinson Hastalığında Ortaya Çıkan Konuşma ve Ses Bozukluklarının Nöroanatomik Korelasyonu: MRI Bulguların Analizi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Kadriye Betül PENÇE			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fizyoterapist			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.17719
Konu : Etik Kurulu Kararı

25/06/2020

Sayın Kadriye Betül PENÇE

Üniversitemizin Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17/05/2019 tarihli ve 420 karar no ile onay verilen "Parkinson Hastalığında Ortaya Çıkan Konuşma ve Ses Bozukluklarının Nöroanatomik Korelasyonu; MRI Bulguların Analizi" isimli araştırmanın başvuru formunda materyal-metot kısmında yapmış olduğunuz değişiklikler uygun bulunmuş olup kayıt altına alınmıştır.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 25.06.2020 tarihinde e-imzalanmıştır.
Evrakımızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 0AF3EF74XD kodu ile doğrulayabilirsiniz.

11. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Kadriye Betül	Soyadı	PENÇE
Doğum yeri	Bor/NİĞDE	Doğum tarihi	01.01.1996
Uyruğu	TC	TC Kimlik No	52729500392
E-mail	betulpence@hotmail.com	Tel	0 553 470 07 27

Eğitim Düzeyi

	Mezun olduğu kurumun adı	Mezuniyet yılı
Doktora		
Yüksek lisans		
Lisans	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	2017
Lise	Açıköğretim Lisesi	2013

İş Deneyimi

Görevi	Kurumu	Süre
Araştırma Görevlisi	İstanbul Medipol Üniversitesi	2019-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	Orta	Orta	Orta

Yabancı Dil Sınav Notu

KPDS	YDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE	YÖKDİL
									56,25

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	71,73		
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Microsoft Powerpoint	İyi
Microsoft Word	İyi
Excell	İyi