

**“OYKU TEZEL
BAYRAKTAROĞLU”**

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

← Öykü Tezel Bayraktaroğlu

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .

DOKTORA TEZİ

←

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**“KEKEMELİĞİ OLANLARDA REPETİTİF
TRANSKRANYAL MANYETİK STİMÜLASYON SONRASI
KEKEMELİK ŞİDDETİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN
ARAŞTIRILMASI”**

“ÖYKÜ TEZEL BAYRAKTAROĞLU”

**DANIŞMAN
“PROF. DR. TAMER DEMİRALP”
“PROF. DR. ALİ EMRE ÖGE”**

**“SİNİRBİLİM”
“İLERİ NÖROLOJİK BİLİMLER”**

İSTANBUL-2017

DOKTORA TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İstanbul Tıp Fakültesi ,Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İleri Nörolojik Bilimler Programında Doktora öğrencisi Öykü TEZEL BAYRAKTAROĞLU tarafından Prof. Dr. Tamer DEMİRALP'ın danışmanlığında hazırlanan “Kekemeliği Olanlarda Repetitif Transkranyal Manyetik Stimülasyon Sonrası Kekemelik Şiddetindeki Değişikliklerin Araştırılması ” başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 18/07/2017 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.



Jüri-Danışman

Prof. Dr. Tamer DEMİRALP
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı



Jüri

Prof. Dr. Elif ÖZKÖK
İstanbul Üniversitesi,
Aziz Sancar DETAE
Sinirbilim Anabilim Dalı

Jüri

Doç. Dr. Başar BİLGİÇ
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı



Jüri

Prof. Dr. Ahmet KONROT
Üsküdar Üniversitesi SABİF
Dil ve Konuşma Terapisi Bölümü

Jüri

Prof. Dr. Sacit KARAMÜRSEL
İstinye Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Öykü Tezel Bayraktaroğlu



İTHAF



Oğullarım Murat ve Mert'e

TEŞEKKÜR

Sinirbilim programının açılmasında öncü olan ve Türkiye’de bu alanda öğrenci yetiştiren, ayrıca tez danışmanlığımı yürüten Prof. Dr. Tamer Demiralp’e tüm emekleri ve sabrı için,

İkinci tez danışmanın Prof. Dr. Ali Emre Öge’ye bilgi paylaşımı, deneyim ve yönlendirmeleri için,

Kognitif nörobilimle ilgili bilgi birikimimizin oluşmasında en büyük rollerden birine sahip Prof. Dr. Hakan Gürvit’e tüm emekleri için,

Doç. Dr. Aslı Demirtaş-Tatlıdede’ye TMS ile ilgili bilgi ve deneyimlerini benimle paylaştığı için,

Çalışmanın yapılmasını olanaklı kılan katılımcılarıma karşılıksız olarak harcadıkları zaman için,

Mikrobiyoloji ve Fizyoloji laboratuvarı çalışanları Doç. Dr. Atilla Uslu, Dr. Vuslat Yılmaz ve Doç. Dr. Sibel Yentür ve doktora arkadaşlarıma deneylere gözlemci olarak katıldıkları için,

Eşim Doç. Dr. Zübeyir Bayraktaroğlu’na akademik ve özel yaşamdaki desteği için,

Prof. Dr. Ayşe Gürel ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet Aygüneş’e dilbilim konusundaki katkı ve fikir alışverişleri için,

Ortaklarım Berna Erdebil ve Nezihe Çıtav Süngün’e iş yerindeki destekleri için,

Aileme beni yetiştirdikleri ve tez ve iş yaşamım da dahil olmak üzere hayat boyu destekleri için ve özellikle annelerim Hasene Tezel ve Sare Bayraktaroğlu’na tez yazımı boyunca çocuklarımla ilgilendikleri için,

Oğullarım Murat ve Mert’e tez yazımı boyunca annelerinden feragat ettikleri için,

Sınıf arkadaşım ve yoldaşım Sevinç Dervent’e tüm doktora boyunca ortak çalışma ve fikir alışverişleriyle beni zenginleştirdiği için teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 22913



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
BEYAN.....	İV
İTHAF.....	V
TEŞEKKÜR.....	VI
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar LİSTESİ.....	XI
ŞEKİLLER LİSTESİ	XII
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XIII
ÖZET	XIV
ABSTRACT.....	XVI
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1 Giriş.....	1
1.2 Amaç	3
2 GENEL BİLGİLER	4
2.1 Kekemeliğin tarihçesi.....	4
2.2 Popüler kültürde kekemelik	5
2.3 Kekemeliğin epidemiyolojisi	6
2.4 Kekemeliğin tanınması.....	6
2.5 Kekemelikte dil ve konuşma terapisi	7
2.6 Akıcılığı sağlamada kullanılan cihazlar	8
2.6.1 DAF (Delayed Auditory Feedback)	8
2.6.2 FAF (Frequency Altered Feedback).....	8
2.6.3 SpeechEasy.....	8
2.6.4 EMG Biofeedback	9
2.7 Kekemelikte ilaç tedavisi	9
2.8 Kekemeliğe ilgili teoriler	9
2.8.1 Bozukluk teorileri	9
2.8.2 Bastırılmış ihtiyaçlar teorisi	9
2.8.3 Beklenti zorlanması teorisi	10
2.8.4 Kekemelikte serebral dominans bozukluğu teorisi.....	10

2.9	Kekemeliğin nöral mekanizması.....	11
2.9.1	Anatomiyle ilgili çalışmalar	11
2.9.1.1	DTI.....	11
2.9.1.2	Volümetrik MR.....	12
2.9.2	Fizyolojiyle ilgili çalışmalar	13
2.9.2.1	Serebral bölgesel kan akımını.....	13
2.9.2.2	PET	13
2.9.2.3	MEG.....	14
2.9.2.4	Fonksiyonel MR	15
2.9.2.5	Derin beyin stimülasyonu	15
2.10	Transkranyal manyetik stimülasyon (TMS) ve Repetitif transkranyal manyetik stimülasyon (rTMS).....	16
2.10.1	TMS.....	16
2.10.2	rTMS.....	18
2.11	rTMS'nin avantaj ve dezavantajları	19
2.12	Dil ve konuşma ile ilgili çalışmalarda TMS ve rTMS kullanımı.....	19
2.13	Kekemelikte rTMS çalışmaları	19
3	GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1	Katılımcılar	21
3.1.1	Çalışmaya dahil olma kriterleri	21
3.1.2	Çalışmadan dışlanma kriterleri.....	22
3.2	El tercihinin belirlenmesi	22
3.3	Okuma ve konuşma örnekleminin alınması.....	23
3.4	rTMS uygulaması.....	24
3.4.1	MR çekimi ve MR görüntüsünün rTMS sistemine yüklenmesi.....	24
3.4.2	rTMS navigasyon sisteminin çalıştırılması	25
3.4.3	EMG ile sıcak noktanın belirlenmesi	25
3.4.4	Dinlenim durumu eşiğinin tespit edilmesi.....	26
3.4.5	rTMS uygulanan alanlar	26
3.5	Kekemelik şiddetinin değerlendirilmesi	28
3.6	İstatistiksel analiz	28
4	BULGULAR	30
5	TARTIŞMA	35

5.1	Bulguların kısa özeti	35
5.2	Okumadaki iyileşme – sağın bozucu etkisinin baskılanması	35
5.3	Konuşmadaki bozulma – sağın telafi edici etkisinin baskılanması.....	36
5.4	Bulgular arasındaki zıtlık ile rTMS etki süresi arasındaki ilişki.....	38
5.5	Okuma ve konuşma görevleri arasındaki zıtlık.....	38
KAYNAKLAR		41
HAM VERİLER		49
FORMLAR		50
ETİK KURUL KARARI		69
PATENT HAKKI İZNİ		70
TELİF HAKKI İZNİ.....		71
ÖZGEÇMİŞ		72

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Çocuklukta Başlayan Akıcılık Bozukluğu (Kekeleme)

Tablo 2: Katılımcıların özellikleri

Tablo 3: ANOVA sonuçları

Tablo 4: Okuma ve konuşma ödevleri için rTMS öncesi ve sonrası kekelenen hece yüzdeleri (ortalama $\pm$ SD)

Tablo 5: Okuma ve konuşma ödevleri için rTMS öncesi ve sonrası kekelenen hece yüzdesindeki değişimin anlamlılık düzeyi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: 19. yy sonu ve 20. yy başlarında kekemeliği engellemek için kullanılan dil ağırlığı (solda) ve konuşma aparatı (sağda)

Şekil 2: Barker TMS kullanırken

Şekil 3: Transkranyal Manyetik Stimülasyon

Şekil 4: Elektronörofizyoloji Laboratuvarı, Nexstim TMS cihazı

Şekil 5: FDI kasından EMG ile ölçüm

Şekil 6: rTMS uygulanan beyin bölgeleri

Şekil 7: Orbicularis oris'ten EMG ile ölçüm

Şekil 8: rTMS öncesi ve sonrası okumadaki değişim

Şekil 9: rTMS öncesi ve sonrası konuşmadaki değişim

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ASHA: American Speech and Hearing Association (Amerikan Konuşma ve İşitme Birliği)

DAF: Delayed Auditory Feedback (Geciktirilmiş İşitsel Geri Bildirim)

DSM-5:Diagnostic and Statatistical Manual of Mental Disorders 5th Edition

DTI: Diffusion Tensor Imaging (Difüzyon Tensör Görüntüleme)

EEG: Elektroensefalografi

FAF: Frequency Altered Feedback (Frekansı Değiştirilmiş İşitsel Geri Bildirim)

fMRI: Functional Magnetic Resonance Imaging (Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme)

KHY: Kekelenen hece yüzdesi

MEG: Magnetoensefalografi

MRI: Magnetic Resonance Imaging (Manyetik Rezonans Görüntüleme)

NAF: Non-altered feedback (Değiştirilmemiş işitsel geri bildirim)

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

rTMS: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (Repetitif Transkranyal Manyetik Stimülasyon)

SPECT: Single-photon Emission Computed Tomography

TMS: Transcranial Magnetic Stimulation (Transkranyal Manyetik Stimülasyon)

VBM: Voxel Based Morphometry (Voksel Tabanlı Görüntüleme)

ÖZET

Tezel-Bayraktaroğlu Ö. (2017) Kekemeliği olanlarda repetitif transkranyal manyetik stimülasyon sonrası kekemelik şiddetindeki değişikliklerin araştırılması. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı. Doktora Tezi. İstanbul.

Gelişimsel kekemelik çocukluk döneminde başlayan ve nüfusun %1'ini etkileyen, konuşmada tekrarlar, uzatmalar ve kesintilerle karakterize bir konuşma akıcılığı bozukluğudur.

Orton ve Travis'e göre kekemeliğin nedeni hemisfer lateralizasyonunun tam oluşmamasıdır. Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları kekemeliği olanlar ve kontroller arasında anatomik ve fizyolojik farklılıklar olduğunu göstermiştir. Bu farklılıklardan biri kekemeliği olanlarda sağ inferior frontal gyrus'ta aşırı aktivasyondur. Sağ hemisferdeki aktivasyonun bozucu mu telafi edici mi olduğu ise tartışmalıdır. Bu çalışmada rTMS ile sağ hemisferin baskılanmasının kekemelik şiddeti üzerindeki etkisini göstermek amaçlandı.

Çalışmaya ana dili Türkçe olan, herhangi bir nörolojik hastalık, işitme engeli veya dil bozukluğu hikayesi bulunmayan, sağ elini kullanan, gelişimsel kekemeliği olan 18 yaş üstü 8 erkek katılımcı dahil edildi. Sağ hemisfer Broca alanı homologuna (pars opercularis-BA-44, pars triangularis anterior ve posterior-BA-45) ve sağ primer motor alana (M1, ağız bölgesi, orbicularis oris-BA-4) rTMS ile 1 Hz.'lik 800 atım ve plasebo koşulu uygulandı. Seanslar rastgele bir sırada ayrı günlerde yapıldı ve her bir rTMS seansı öncesi ve sonrası katılımcılar 3 kişilik bir seyirci grubu önünde yüksek sesle parça okuma ve spontan konuşma görevleri yerine getirdi. Elde edilen örneklem video kamera ile kaydedilerek uzman dil ve konuşma terapisti olan araştırmacı tarafından kekelenen hece yüzdesi ile değerlendirildi.

Anterior pars triangularis'in baskılanması sonrası okuma akıcılığında istatistiksel olarak anlamlı artış, konuşma akıcılığında azalma gözlemlendi. Pars opercularis, posterior pars triangularis, M1 ve plasebo koşulu sonrası fark gözlenmedi. Bulgularımız sağ hemisferin katılımının okumayı bozucu, konuşmayı kolaylaştırıcı etkisi olduğunu

göstermektedir. Bulgularımız sağ hemisfer katılımının okuma ve konuşma işlevlerinde ayrıştığına işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kekemelik, repetitif transkranyal manyetik stimülasyon (rTMS), pars triangularis, kekelenen hece yüzdesi, lateralizasyon teorisi

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 22913



ABSTRACT

Tezel Bayraktaroglu, O (2017) Investigation of stuttering severity changes after repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in persons who stutter. Istanbul University, Institute of Health Sciences, Department of Neuroscience, Doctoral Dissertation, İstanbul.

Developmental stuttering is a speech fluency disorder that starts during childhood, affects %1 of the population and is characterized with repetitions, prolongations and blocks during speech.

According to Orton and Travis the reason of stuttering is the failure of hemisphere lateralization. Functional neuroimaging studies reveal anatomical and physiological differences between persons who stutter and controls. One of the differences is the over activation of right inferior frontal gyrus in stutterers and either the compensatory or disruptive effect of right hemisphere over-activation has been debated. In this study we aimed to show the effects of rTMS on stuttering severity on right hemisphere Broca homologue and M1 mouth area with inhibitory frequencies.

Eight male participants over 18 years old, right handed and native Turkish speakers participated the study. They had no history of neurological disease, hearing loss and language disorder. 800 stimuli at 1 Hz at %90 of each individuals motor threshold on the right hemisphere (pars opercularis-BA 44, pars triangularis anterior and posterior-BA45) and right primary motor area (M1 mouth area, orbicularis oris-BA 4) have been conducted in a random order in different days. There was also a sham condition. Participants were asked to read a text aloud and talk spontaneously before and after each rTMS session in front of a 3 people audience. The language samples were videotaped and later analysed with percentage of syllables stuttered.

Inhibition of anterior pars triangularis resulted a significant increase in speech fluency during reading and decrease during speaking. Our results show right hemisphere involvement in stuttering dissociates for reading and speaking.

Key Words: Stuttering, repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS), pars triangularis, percentage of stuttered syllables, lateralisation theory

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 22913



1 GİRİŞ VE AMAÇ

1.1 Giriş

Kekemelik konuşmanın akıcılığına ilişkin bir bozukluktur. Konuşma ses ve hece tekrarı veya uzatmalarıyla, kaçınma ve zorlanma davranışlarıyla anormal bir kesintiye uğrar (Van Riper ve Erickson, 1996). Ancak kekemeliğin tanımı konusundaki tartışmalar devam etmektedir (Andrews ve Harris, 1964; Wingate, 1997; Bloodstein ve Ratner, 2008).

Kekemelik gelişimsel ve edinilmiş olarak iki grupta incelenebilir. Gelişimsel kekemelik bilinen bir beyin hasarına bağlı değilken (idiopatik), edinsel (nörojenik) kekemelik inme, intraserebral hemoraji, kafa travması gibi bir beyin hasarı sonrası ortaya çıkar (Büchel ve Sommer, 2004).

Gelişimsel kekemelik çocuklarda ortalama 33 ay civarında başlar, insidansı %8 olup spontan düzelme veya terapiyle yetişkinlik dönemindeki sıklığı %1'e düşmektedir. Gelişimsel dönemde cinsiyetler arasındaki fark düşüktür. Kızlarda spontan düzelme daha sıktır ve yetişkinlik döneminde kekemelik erkeklerde kızlara göre 4 kat fazla gözlenmektedir. Kekemelle ilgili güçlü genetik faktörlerin varlığı bilinmekle birlikte (Dworzynski ve ark. 2007) spesifik genler henüz izole edilememiştir. Ancak kekemeliğin ortaya çıkışında pek çok genin etkili olduğu bilinmektedir (Yairi ve Ambrose, 2013).

Kekemeliğin yaşam kalitesi, kişiler arası ilişkiler, iş bulma ve iş performansı üzerinde negatif etkisi vardır ve finansal kayıpla ve sosyal anksiyeteyeyle ilişkilendirilmektedir (Klein ve Hood, 2004; Blumgart ve Tran., 2010).

Kekemelik bazı durumlarda azalabilir, hatta ortadan kalkabilir. Örneğin şarkı söyleme, koro halinde okuma, metronomla birlikte konuşma, arka planda gürültü veya geciktirilmiş işitsel geri bildirim ile konuşma sırasında, bebeklerle ya da evcil hayvanlarla konuşurken kekemelik azalır veya ortadan kalkar (Ambrose, 2004). Kişi kızgınlığını açıkça ifade ederken ya da küfrederken kekemelik ortadan kalkabilir. Çok yüksek sesle, ağızda bir objeyle veya çok yavaş tempoda gibi olağandışı bir şekilde konuşmak kekemeliği ortadan kaldırabilir. Dans etme, yürüme, kolları sallama gibi ritmik bir hareket sırasında da kekemelik ortadan kalkabilir (Silverman, 2003). Buna karşın zaman baskısı gibi stres yaratan durumlar ve dilbilimsel karmaşıklık kekemeliği

arttırır (Ambrose, 2004). Kekemeliği olanlar telefonda konuşurken, otorite figürü olarak gördükleri anne-baba, öğretmen veya patron gibi kişilerin karşısında, kekeleyeceklerini düşündükleri ortamlarda konuşmaktan kaçınmaya çalışırken, gülme, sabırsızlık, dalga geçilme gibi kekemeliğe olumsuz tepki verilecek durumlarda veya restoranda sipariş verme gibi hızlıca iletişim kurmaları gereken durumlarda çok daha fazla takılırlar. (Silverman, 2003). Kekemelik özellikle kelime ve cümle başında ortaya çıkar. Aynı parçanın okunması gibi tekrarlarla adaptasyon gelişir ve kekemelikte azalma görülür (Bloodstein ve Ratner, 2008).

Kekemeliğe “ikincil semptomlar” eşlik edebilir (Bloodstein ve Ratner, 2008). İkincil semptomlar gözlenebilir ve fizyolojik olarak ikiye ayrılır. Gözlenebilir semptomlar yüzde kasılma, konuşurken ani baş hareketleri, göz kırpma, alnı kırıltırma, ani nefes verme gibi fiziksel hareketler veya konuşmanın kesintiye uğraması, boşlukların ses, hece, kelime veya sözcelerle doldurulması şeklinde olabilir. Konuşma hızı anormal olabilir, ses perdesinde keskin değişiklikler veya normal perde değişkenliğinin olmaması gibi ses şiddetinde farklılıklar gözlenebilir. Fizyolojik semptomlar yüzde kızarma veya solma, terleme, göz hareketleri ve kardiyovasküler fenomen şeklinde görülebilir (Craig-McQuaide ve ark., 2014).

Kekemelik dalgalanmalar halinde seyreder. Kekemeliği olanlar iki türde dalgalanma yaşarlar. İlki baskı yaratan durumlardaki artış ve rahat olunan durumlardaki azalma iken ikincisi belli bir nedene bağlı olmaksızın ortaya çıkan spontan dalgalanmalardır. Kekeleyenlerin “iyi” ve “kötü” günleri olmaktadır (Silverman, 2003)

Kekemeliği olanlar bu durumdan duydukları rahatsızlık nedeniyle çeşitli kaçınma davranışları gösterirler. En sık karşılaşılan durum kekeleyeceklerini düşündükleri ortamlarda susmayı tercih etmeleri veya takılacaklarını tahmin ettikleri kelimeler yerine daha rahat söyleyebildiklerini kullanmalarıdır. Bir diğer kaçınma stratejisi ise farklı ses şiddeti veya aksanla konuşma, ya da kekeleyeceklerini düşündükleri kelime öncesinde rahat söyleyeceklerini düşündükleri ses, hece, kelime ve sözceler kullanmadır (Silverman, 2003).

Kekemeliğin nedenlerine ilişkin görüşler Aristo’ya kadar uzansa da (Ambrose, 2004) son 30 yıl içinde nörogörüntüleme ve elektrofizyolojik tekniklerin (SPECT, PET, fMRI, DTI, MEG, TMS ve EEG) gelişmesiyle kekemeliği olan bireyler ile sağlıklı bireyler arasındaki anatomik ve fizyolojik farklılıklara ilişkin pek çok

araştırma bulgusu ortaya çıkmış ve bu bozukluğun nedenlerine ilişkin teorilerde nöral temellere ilişkin görüşler ağırlık kazanmıştır.

1.2 Amaç

Orton (1927) ve Travis (1931)'e göre kekemeliğin nedeni hemisfer lateralizasyonunun tam oluşmamasıdır. Bu teoriden yola çıkarak gerçekleştirilen anatomik ve fizyolojik çalışmalarda özellikle sağ hemisfer inferior frontal girus'ta aşırı aktivasyon ve yapısal değişiklikler gözlenmiştir. Ancak, bu değişikliklerin kekemelikteki rolü bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı, ortaya çıkan değişikliklerin kekemeliği oluşturan bozucu etkiler mi, yoksa ikincil telafi edici nöroplastik değişiklikler mi olduğunu araştırmaktır. Sağ hemisfer inhibisyonu sonrası kekemelik şiddetindeki azalma sağ hemisferin bozucu rolüne işaret edecekken kekemelik şiddetindeki artış sağ hemisferin telafi edici rolüne kanıt oluşturacaktır.

Bu çerçevede konuşma ile ilişkili sağ hemisferde primer motor alan (M1) ağız bölgesi, pars opercularis, anterior ve posterior pars triangularis 1 Hz'lik tekrarlayan transkranyal manyetik stimülasyon (rTMS) ile baskılanarak okuma ve konuşma ödevleri ile uygulama öncesi ve sonrası arasında kişilerin kekemelik şiddetindeki değişimler incelenmiştir.

Bu çalışma ile sağ hemisfer aktivasyonunun ve bu aktivasyonun rTMS ile geçici olarak baskılanmasının etkisini göstermek amaçlanırken, aynı zamanda rTMS ile oluşturulacak etkinin ileride konuşma terapisine destek olacak nitelikte bir etki yaratıp yaratmadığı da incelenmiştir.

Cerrahi müdahaleler dilin, sinirlerin, boyun veya dildeki kasların kesilmesi, küçük dilin küçültülmesi ve bademciklerin alınmasıdır. Tüm bu “tedavi” yaklaşımları kanama ve ölüm riski ve kekemeliği engellemekteki başarısızlıkları nedeniyle terk edilmiştir (Brosch ve Pirsig, 2001).

2.2 Popüler kültürde kekemelik

Popüler kültürde kekeleyen karakterler çizgi film, sinema filmi ve dizilerde karşımıza genellikle bir komedi unsuru olarak ya da zayıf, korkak ve kötü karakterler olarak çıkmaktadır. Çizgi film karakterlerinden en bilineni Warner Brothers’ın “*Porky Pig*” karakteridir. 1935’te yaratılan Porky Pig’in kekemeliği şiddetli düzeydedir ve konuşurken zorlandığı kelimeler yerine başkalarını koyar (Johnson, 2008).

Popüler filmlerden Uzay Yolu’nda (*Star Trek*) Üsteğmen Reginald Barclay kekemeliği olan ve sosyal açıdan beceriksiz bir mühendisi canlandırır. Buna karşın seride engeli olan bir diğer kişi olan La Forge, kör olmasına rağmen kabiliyetlidir ve kahramanca şeyler yapmaktadır. *A Fish Called Wanda* filminde katil Ken Pile kekeleymektedir ve film boyunca kekemeliğiyle dalga geçen hırsız Otto West nedeniyle sıkıntı çeker. En sonunda Otto’yu öldürür. Bu şiddet ve öç alma davranışıyla güçlü hale gelir ve kekemeliği ortadan kalkar. *Harry Potter and the Philosopher’s Stone*’da Profesör Quirrel suçlarını daha rahat örtebilmek amacıyla daha zayıf gözükmeye çalışır ve bu nedenle kekeme taklidi yapar. *Criminal Minds*’ta Jason Gideon’u oynayan Mandy Patinkin “Footpath Killer” adı verilen bir seri katili yakalamaya çalışmaktadır. Katilin kurbanlarını ıssız yerlerde şaşırttığını öğrenen Patinkin katilin bir kekeme olduğuna karar verir. Çünkü potansiyel kurbanlarını sözel olarak ikna edemeyeceğinden bu yola başvurmuştur (Johnson, 2008).

Görsel medyadaki kekeme portresi genelde negatif stereotipler olarak görünse de kekemeliğin pozitif olarak gösterilmesi yönünde çabalar da vardır. *M*A*S*H*’te David Ogden Stiers kekemeliği olan genç bir asker hastasını kekemeliğin onu daha az zeki ya da daha az kaliteli yapmadığına ikna eder ve hastanın öz saygısında artış olur. *Justice League of America*’da her takımın süper kahramanı engelli olur. Superman kör, Flash tek bacaklıdır, Hawkman astım hastası olurken Green Lantern de kekeleye başlar (Johnson, 2008).

Son dönemde popüler olan ve kekemeliği olan bir kişinin gerçek yaşam öyküsünü aktaran filmlerden biri *The King’s Speech*’tir. İngiltere Kralı VI. George’nin

yaşam öyküsünün yola çıkılarak çekilen filmde kralın Avustralya'lı dil konuşma terapistiyle terapi süreci anlatılır. 1930'larda tahta çıkan kral kekemeliği nedeniyle toplum önünde konuşmakla ilgili sıkıntılar yaşamaktadır. Konuşma terapistiyle yaptığı çalışmalar sonucunda 1939'da Nazi Almanyası'yla savaşa giren İngiltere halkına terapistinin desteğiyle radyodan hitap eder.

2.3 Kekemeliğin epidemiyolojisi

Kekemeliğin sıklığına ilişkin farklı araştırmalardan farklı sonuçlar elde edilmiştir. Porfert ve Rosenfield (1978)'in ABD'de 2107 üniversite öğrencisi üzerinde yaptıkları araştırmada kekeleyenlerin oranını %2,1 olarak bulunurken sonraki bir çalışmada (Bloodstein, 1995) % 5 oranında bulunmuştur. ABD'de yapılan daha yeni bir çalışmada ise kekemeliğin insidansının daha önce bildirilenden daha yüksek olduğu (%8), prevelansının ise %1 olduğu tespit edilmiştir (Yairi ve Ambrose, 2013).

Mckinnon ve Reilly'nin Avustralya'da 10425 ilkökul çocuğu üzerinde yaptıkları çalışmada çocuklarda kekemelik oranını %0.33 olarak rapor edilmiştir. Erkek kız oranı 7,5:1'dir. Çalışmada konuşma bozuklukları öğretmenler tarafından tespit edilmiş ve dil ve konuşma terapistlerince doğrulanmıştır. Ancak araştırmacılar aileden bilgi alınmadığı için sadece okulda kekeleyen öğrencileri tespit ettiklerinden kekemeliğin normalde olandan daha düşük çıkmış olabileceğini ifade etmişlerdir (Mckinnon, 2007).

Danimarka'da yapılan bir çalışmada ise çocuklarda kekemelik insidansı %5,19'a kadar çıkarken 2 yıl içinde %71,4'ünde düzelme göstermiştir (Mannson, 2000).

Thapa ve ark.'nın (2016) Nepal'deki ilkökul çocukları üzerinde öğretmenler aracılığıyla yaptıkları taramada kekemeliğin oranı %2,09 olarak tespit edilmiştir.

İlkökul çağındaki çocuklarda kekemelik oranı Kahire'de yapılan bir araştırmada %1,03 olarak bulunmuştur (Abou Ella ve ark., 2015).

2.4 Kekemeliğin tanınması

Kekemelik Amerikan Konuşma ve İşitme Birliği (ASHA) tarafından şu şekilde tanımlanmaktadır: Çocuklukta başlayıp bazı durumlarda hayat boyu süren, konuşmanın akıcılığına ilişkin bir bozukluktur.

Konuşma seslerinde "akıcılık bozukluğu" adı verilen kesintiler olur ve bu durum genellikle günlük aktivitelerden bazılarını ya da pek çoğu olumsuz etkiler. Kişi başkalarının konuşmasına vereceği tepkiden duyduğu kaygı nedeniyle günlük

aktivitelere katılımını sınırlar. Kekemeliği olanlar bazı stratejileri kullanarak konuşma bozukluklarını saklamaya çalışırlar. Bu stratejiler cümle içinde zorlandıkları kelimelerin yerini değiştirmek, ne diyeceklerini unutmuş gibi yapmak veya konuşmaktan kaçınmak olarak özetlenebilir.

Kekemelik DSM -5'te "Çocuklukta Başlayan Akıcılık Bozukluğu" olarak yer almaktadır. Tanı kriterleri şunlardır:

Tablo 1: Çocuklukta Başlayan Akıcılık Bozukluğu (Kekeleme)

A. Kişinin yaşı ve dil becerileri açısından uygun olmayan, zamanla geçmeyen ve aşağıdakilerden birinin (ya da daha çoğunun) sık sık ve belirgin bir biçimde ortaya çıkması ile belirli, konuşmanın olağan akıcılığında ve zamanlama örüntüsünde bozukluklar: 1. Ses ya da seslem (hece) yinelemeleri. 2. Ünsüz ve ünlü ses uzatmaları. 3. Kırık sözcükler (örn. sözcüğün içinde ara verme). 4. Sesli ya da sessiz duraklama (konuşma sırasında doldurulan ya da doldurulmayan ara vermeler). 5. Dolambaçlı konuşma (sorunlu sözcükleri kullanmamak için yerine başka sözcük kullanma). 6. Sözcükler büyük bir gerginlikle çıkartılır. 7. Tek seslemliler (heceli) tam sözcük yinelemeleri (örn. "Ben-ben-ben-ben onu görüyorum"). B. Bu bozukluk, konuşmayla ilgili kaygıya neden olur ya da etkin iletişimde, toplumsal katılımda, okul ya da iş başarısında, tek tek ya da bir arada, kısıtlılıklara neden olur. C. Belirtiler erken gelişim evresinde başlamıştır. (Not: Daha sonra başlayan olgulara erişkinlikte başlayan akıcılık bozukluğu tanısı konur).
--

2.5 Kekemelikte dil ve konuşma terapisi

Yetişkinlerde kekemelikte uygulanan terapiler temelde kişinin solunum, fonasyon ve artikülasyon hareketlerinin zamanlamasının ayarlanması ve fiziksel zorlanmanın azaltılması üzerinde yoğunlaşmaktadır. En çok kullanılan terapi teknikleri "fluency shaping terapi" ve "stuttering modification terapi"dir. Fluency shaping terapi'de tüm konuşma örüntüsünün değiştirilmesini amaçlanırken Stuttering Modification Terapi'de kekelenen kelimenin onarılması amaçlanır. Bu çerçevede kullanılan teknikler ise gerekli artikülasyon hareketlerin planlanması ve koordinasyonu için zaman oluşturma

amacıyla **konuşma hızının yavaşlatılması**, kelimeler arasında duraklama yapmaksızın ses ve hecelerin daha uzun sürede uzatılarak söylenmesini içeren **uzatılmış konuşma**, hece ve kelimeler arasındaki duraklamaları azaltan **devamlı sesletim**, rezüdüel havanın kullanılmasını engellemek için doğal duraklamalar sırasında bekleme veya araya fasılalar koyma olarak tanımlanabilecek **duraklayarak konuşma**, blokların engellenmesi için **hava vermeye başladıktan sonra konuşma**, **artikülatuar hareketlerin hafif yapılması**, **zorlanılan kelimelerin gevşeyerek üretimi** ve kekemeliğe karşı korkunun azaltılmasına yönelik uygulanan **bilerek takılma** olarak özetlenebilir (Max ve Caruso, 1997).

Terapide hiyerarşik bir sıra uygulanır. Tek heceli üretimlerden uzun kelimelere, ardından kompleks cümlelere doğru ilerlenilir.

Terapi teknikleri dışında bazı cihazlar da akıcılığı sağlamada yardımcı olarak kullanılmaktadır.

2.6 Akıcılığı sağlamada kullanılan cihazlar

2.6.1 DAF (Delayed Auditory Feedback)

Kekemeliği olanlarda kişinin yavaşlatılmış ve uzatılmış bir şekilde konuşması takılmaları azaltmakta, hatta ortadan kaldırılabilmektedir. Kişinin konuşmasını kulağına bir kulaklık yardımıyla 50-200 ms. arasında gecikmeli olarak ileten bir alet olan DAF konuşma hızını yavaşlatarak akıcılığı artırmak için kullanılmaktadır.

2.6.2 FAF (Frequency Altered Feedback)

Koro halinde okumanın kekemeliği aniden ortadan kaldırdığı bilinmektedir. Bu durumun “ayna nöronlar”ın aktivasyonu aracılığıyla gerçekleştirildiği düşünülmektedir. FAF’ın koro halinde okuma etkisi yaratarak kekemeliği azalttığı düşünülmektedir (Kalinowski ve Saltuklaroglu, 2003; Saltuklaroglu ve ark., 2009).

2.6.3 SpeechEasy

Koro etkisi yaratmak için oluşturulmuş bir diğer cihaz “SpeechEasy”dir. Bu cihaz bir işitme cihazına benzer ancak sesi amplifiye etmek yerine kişinin kulağına gecikmeli ve frekansı değiştirilmiş olarak iletir. DAF ve FAF gibi cihazlardan fayda gören kişilerde etkili olduğu bilinmektedir.

2.6.4 EMG Biofeedback

Kekemeliği olan kişilerin konuşmaları sırasında orofasyal ve larengeal bölgede aşırı gerilen kasların geriliminin azaltılması için bu bölgelere yüzey elektrodlarıyla EMG uygulanmaktadır. Bu bölgeler üzerine yerleştirilen elektrodlar sayesinde alınan geri dönüt ile kas geriliminin azaltılması amaçlanmaktadır (Max ve Caruso, 1997).

2.7 Kekemelikte ilaç tedavisi

Kekemeliği olanlarda dopamin fazlalığı bulunmuş ve dopamin antagonistlerinin kekemeliği azalttığı gösterilmiştir (Wu ve ark.,1997). ABD’de FDA kekemeliğin tedavisinde doğrudan kullanılmak üzere herhangi bir ilacı onaylamamış olsa da benzodiazapin, antikonvülzanlar, antidepresanlar, antipsikotik ve antihipertansif ilaçlar kekemeliğin tedavisinde denenmiştir (Bothe ve ark., 2006).

2.8 Kekemelikte ilgili teoriler

2.8.1 Bozukluk teorileri

Bozuklukla ilgili teoriler kekemeliğin bir çeşit baskı nedeniyle ortaya çıktığını iddia etmektedir. Kekemelik şok, korku, hastalık, yaralanma ve benzeri psikolojik ve organik faktörler sonrası ortaya çıkar. Ancak neden kaza ya da korku yaşayan her kişide kekemeliğin ortaya çıkmadığı açıklanamamaktadır. Bu nedenle günümüzde teoriler daha çok “yatkınlık” üzerine odaklanmaktadır. Kekemelik kalıtsal bir yatkınlık ve çevresel hızlandırıcı faktörlerin birlikteliği ile meydana gelmektedir (Bloodstein ve Ratner, 2008).

2.8.2 Bastırılmış ihtiyaçlar teorisi

1920 ve 1930’larda kekemelik, Sigmund Freud’un psikanaliz teorisinden temel alan bireyin kişilik çatışmasıyla ilişkilendirilmiştir. Kekemelik altta yatan ve bilinç düzeyinde olmayan bir nörotik bozukluğun gözlemlenebilir semptomudur. Ancak 1920 ve 1980 arasında kekemeliği olanlarda kişilikle ilgili pek çok çalışma yapılmış ve bulgular karışık olsa da kekemeliği olanların ortalamadan daha nörotik olmadığı ortaya çıkmıştır. Kekemeliği olanlar iletişim alanında problem yaşamakta fakat bu durum kekemeliğin kendisinden kaynaklanmaktadır. Kekemeliği olanlarda “sürekli kaygı” düzeyi yüksek olmakla birlikte bu kekemeliğin nedeni değil kekemeliğin yarattığı bir durumdur (Ambrose, 2004; Büchel ve Sommer, 2004).

Kekemeliği olanlarda psikanalitik terapinin de işe yaramaması bu teorinin günümüzde öneminin azalmasına neden olmuştur (Silverman, 2003).

2.8.3 Beklenti zorlanması teorisi

1940’lardan beri en yaygın kabul görmüş teorilerden biridir. Bu teoriye göre kekemelik öğrenilmiş bir davranıştır. Kekemeliği olanlar fizyolojik ve psikolojik olarak diğerlerinden farklı olmamakla birlikte bazı faktörlere maruz kaldıkları için kekelemeye başlamışlardır. Bu teoriye göre kekemelik beklentisi ve bundan kaçınma isteği kekemeliğe neden olmaktadır. Kekemelik davranışına neden olan başka bir öğrenme biçimi klasik koşullanma ile ortaya çıkar. Kişi bazı konuşma durumları ve belli kelimelere kaygı ile yaklaşmaktadır. Dil ve konuşma terapistleri tarafından kabul edilen beklenti zorlanması teorilerinden biri *diagnosojenik teori* olarak bilinir ve Wendell-Johnson tarafından formüle edilmiştir. Çocuklar 3-5 yaşları arasında ses, hece ve tek heceli kelimeleri sıklıkla tekrarlar ve bu durum anormal olarak adlandırıldığı taktirde çocuk tekrarlardan korkmaya ve kaçınmaya çalışır. Bu durum da bir zorlanma davranışı olan kekemeliğe neden olur (Silverman, 2003).

2.8.4 Kekemelikte serebral dominans bozukluğu teorisi

Orton (1927) ve Travis’e (1931) göre bir serebral hemisfer sinir iletilerinin zamanlamasını oluşturmada “dominant” tır. Ancak bir hemisfer yeterince dominant olmazsa her iki hemisfer bağımsız olarak fonksiyon gösterir. Dil, çene ve orta hattaki diğer yapılar, dilin sol ve sağ kısımları motor sinir iletilerini iki serebral hemisferde farklı kaynaklardan alır ve her iki taraftaki konuşma kasları yeterince senkronize olamaz. Bu teoriye göre konuşmanın üretim sisteminin aktivitesini kontrol eden serebral korteksin iki yarısındaki çatışma kekemeliğe neden olmaktadır. Akıcı konuşanların aksine kekemeliği olanların konuşma işlemleri sırasında sol hemisfer baskın hale gelemez ve bilateral bir aktivasyon oluşur. Bu aktivasyon mükemmel şekilde senkronize olamadığında kekemelikte gözlenen blok ve tekrarlar oluşur. Sonraki yıllarda nörogörüntüleme tekniklerinin gelişmesiyle yapılan çalışmalar Orton ve Travis’in lateralizayona ilişkin teorisini destekler niteliktedir.

Günümüzde sofistike beyin görüntüleme yöntemleri ile kekemelikte asimetritler çalışılmaya devam edilmektedir. Bu fenomenlerin kekemeliğin nedeni mi sonucu mu olduğu ise bilinmemektedir. Orton-Travis Modeli’nin modifiye edilmiş versiyonu Forster ve Webster (2001, akt. Bloodstein ve Ratner, 2008) tarafından öne sürülmüştür.

İki elle yapılan koordinasyon ve görme alanı görevlerinde kekemeliği olanların hemisfer aktivasyonlarının labil olduğu ve normalde sol hemisfer tarafından yerine getirilen görevlerde sağ hemisfer aşırı aktivasyonu olduğu öne sürülmüştür.

Kent'e (1984 akt. Bloodstein ve Ratner, 2008) göre ise sol hemisferin yeterince gelişmemesi konuşmanın artikülasyonu gibi hızlı değişim gösteren ve zamansal olarak sıralanmış olayların kodlanmasında güçlükler neden olur. Kekemelik sol hemisfer tarafından kontrol edilen hızlı segmental planlama ve sağ hemisfer tarafından kontrol edilen prosodik parametrelerin zamanlamasının merkezi kontrolündeki bir bozukluktur.

Günümüzde kekemeliğin nedeninin büyük ölçüde biyolojik olduğu ancak psikolojik ve davranışsal etkilerle şekillendiği kabul edilmektedir (Ambrose, 2004; Büchel ve Sommer, 2004).

2.9 Kekemeliğin nöral mekanizması

Nörogörüntüleme çalışmalarıyla fonksiyonel olarak anormal olduğu düşünülen beyin yapılarıyla altta yatan anatomik yapı arasındaki ilişkinin anlaşılması hedeflenmektedir ve kekemeliği olanlarda yapılan nörogörüntüleme çalışmaları beyin anatomisi ve aktivasyon farklılıklarına işaret etmektedir.

Bu bölümde anatomi ve fizyolojiye ilişkin farklı görüntüleme yöntemleriyle yapılan çalışmaların bulgularına yer verilecektir.

2.9.1 Anatomiyle ilgili çalışmalar

2.9.1.1 DTI

DTI (Diffusion tensor imaging-difüzyon tensör görüntüleme)'la yapılan çalışmalar sol hemisferde konuşma ile ilgili kortikal alanlarda bağlantı kopukluğuna işaret etmektedir (Sommer ve ark., 2002). Kekemeliği olanlarda sol sensorimotor kortekste larenks ve dil temsiline olduğu bölgede (Sommer ve ark., 2004), yüz ve larenks temsiline olduğu motor alanlarda (Chang, 2008), motor korteksin orta kısmında artikülasyon işlemiyle ilgili tüm alanlarda (Cai ve ark., 2014) ak madde yollarında fraksiyonel anizotropi azalması gösterilmiştir. Ayrıca sol hemisferde sol posterior inferior korteks, ventral premotor ve peri-Rolandik sensorimotor alanlarda bağlantı bozukluğu vardır. Buna karşın sağ hemisferde inferior frontal girus'ta ak madde artışı bulunmuştur. Broca homologundaki bu artış sol hemisferdeki ak madde bağlantılarındaki bozulmayı telafi etme amacıyla oluşmuş olabilir (Beal ve ark., 2007).

Sol hemisferdeki bağlantı kopukluğuna karşın sağ hemisferde superior temporal girus (planum temporale ve Heschl girusu dahil), somatosensöryel alan (yüz ve ağız temsili ve el temsili mezyal kısmı dahil), inferior frontal girus (Broca homologunun parçası pars opercularis dahil) ve orta frontal girus'ta ak madde artışı vardır (Jancke ve ark., 2004).

Bir çalışmada ise tersi bir bulgu elde edilmiştir. Kell ve ark. (2009) sol hemisferde anterior insula/inferior frontal girus ve sol orbitofrontal kortekste kontrollere göre fraksiyonel anizotropi artışı göstermiştir.

Edinilmiş kekemeliği olanlarda da gelişimsel kekemeliği olanlarda olduğu gibi sağ hemisferde superior longitudinal fasikülde gelişimsel kekemeliği olanlardan daha az olmakla birlikte fraksiyonel anizotropi artışı vardır (Chang, 2010).

2.9.1.2 Volümetrik MR

Kekemeliği olanlarda anatomik değişiklikler gözlenmektedir. Konuşmayla ilgili alanlarda girus varyasyonları normallere göre daha fazladır. Sol ve sağ planum temporale büyüktür ve planar asimetri azalmıştır (Foundas, 2001).

Kekemeliği olanlarda gri maddedeki değişikliklere ilişkin farklı araştırmalardan farklı sonuçlar elde edilmiştir. Beal ve ark.'ın çalışmasında (2008) sol inferior frontal girus'ta (BA 44), sağda daha büyük olmak üzere bilateral superior temporal girus'larda ve sağ serebellum'da gri madde artışı tespit edilmişken bir diğer çalışmada yetişkinlerde sol hemisfer 44. alanda gri madde azalması gösterilmiştir (Kell, 2009).

9-12 yaş arası çocuklarda kekemeliği olanlarda sol inferior frontal girus ve bilateral temporal girus'larda gri madde azalması gösterilmiştir (Chang, 2008). Bir başka çalışmanın bulguları da benzerdir. Kekeleyen çocuklarda her iki hemisferde inferior frontal girus'ta gri madde azalması gösterilmiştir. Sol inferior frontal girus'ta gri madde azalması pars opercularis, pars triangularis ve pars orbitalis'te iken sağ hemisferde pars opercularis ve pars triangularis'tedir. Sağ hemisferde pars opercularis ve pars triangularis'teki gri madde miktarı kekemelikle negatif koreledir (Beal, 2013).

Gri maddede yaşla oluşan değişim incelendiğinde sol hemisferde pars opercularis'te gri madde kalınlığında zamanla ortaya çıkması gereken incelmanın gerçekleşmediği gösterilmiştir (Beal, 2015).

2.9.2 Fizyolojiyle ilgili çalışmalar

2.9.2.1 Serebral bölgesel kan akımını

Kekemellekle ilgili nörogörüntüleme yöntemlerine ilişkin ilk çalışmalar serebral bölgesel kan akımının belirlenmesine yöneliktir. Kekemelikte kan akımının araştırıldığı çalışmalar sağ hemisfer Broca homologunda sol hemisfere göre kan akımında artışa işaret etmektedir [Wood, 1980; akt. Pool ve ark., 1991, Pool ve ark., 1991)]. Haloperidol gibi bazı ilaçların kullanımı ise sağ hemisferdeki aktiviteyi azaltıp sol hemisfer aktivitesini artırır ve konuşma akıcılığı bununla korelasyon gösterir. Kekemeliği olanlarda inferior frontal girus'taki aktivasyon değişikliği dışında sağ hemisferde anterior singulat, superior ve orta temporal giruslarda kan akımı sola göre daha fazla bulunmuştur. Motor hareketin başlatılması ile ilgili problemler anterior singulat ve suplemanter motor alanla ilişkilendirilmektedir. Sol temporal lob hipoperfüzyonu ise işitsel geri bildirim mekanizmasıyla ilgili problemleri düşündürmektedir (Pool ve ark., 1991).

2.9.2.2 PET

Kekemeliği olanlar basit konuşma görevlerini yerine getirmek için dahi daha fazla nöral aktivasyon oluşturmaktadırlar ve oluşan bu aktivite sadece yüksek sesle okuma sırasında değil sessiz okuma görevlerinde de gözlenmektedir. Kekemeliği olanlarda sessiz okumada motor korteks ve serebellum aktif hale gelir. (De Nil ve ark., 2001). Konuşma içermeyen orolarengeal motor hareketlerin yapılması sırasında sol hemisferde premotor ve inferior perirolandik bölgelerde ve sağ hemisferde işitme alanlarında daha büyük olmak üzere aktivite gözlenir (Braun ve ark., 1997).

Yoğun terapinin etkilerini inceleyen bir çalışmada tedavi sonrası okuma görevinde aktivasyon daha sol lateralize hale gelmiştir (De Nil ve ark., 2003).

Kekeleyen kişiler bazı durumlarda akıcı hale gelebilmektedirler. Bu kişilere kekemeliği ve akıcı konuşmayı oluşturan görevler verilmesi iki durum arasındaki beyin aktivite farkını göstermesi açısından önemlidir. Braun ve ark. (1997) akıcısızlığa neden olan spontan anlatım ve cümle oluşturma görevlerini akıcılık oluşturan otomatik konuşma ile karşılaştırdıklarında akıcı olmayan konuşma durumunda sol hemisferin, akıcılık durumunda sağ hemisferin devrede olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgu spontan konuşma görevinde sağ hemisferin telafi edici etkisi olduğunu göstermektedir.

Kekemeliği olanlarda serebellum aktivitesi kontrollere göre daha fazladır. Bu durum kekemeliği olanlarda devam eden ya da planlanan hareketlerde duysal ve motor monitorizasyondaki artışla ilgilidir. Kişi motor hareketleri otomatik olarak yürütemediğinden istemli dikkat ve hareketle ilgili daha fazla beyin bölgesi harekete geçiyor olabilir. Terapi uygulanan kişiler 1 yıllık takip sonrasında serebellar alanları daha az aktive etmektedirler. Kişiler konuşma becerilerini farklı ortamlarda pratik ettiklerinden kendini monitorize etme ve bilinçli kontrol azalmış ve hareket otomatikleşmiştir. Bu nedenle serebellar alanların katılımına daha az ihtiyaç duyulmaktadır (De Nil ve ark., 2001).

Kekemeliği olanlarda PET ile serebellum aktivitesi incelendiğinde yoğun konuşma terapisi ve 1 yıllık koruma evresi uygulandığında, terapiden önce, terapinin hemen sonrasında ve 1 yıllık koruma evresi sonrasında sessiz okuma, yüksek sesle okuma ve fiil türetme görevleri verilmiştir. Kekemeliği olmayanlarda sessiz ve yüksek sesle okuma sol serebellumda lokalizeyken kekemeliği olanlarda aktivasyon paterni göreve göre değişkenlik göstermektedir. Sessiz okumada aktivasyon sol hemisfer medyal serebellumda lokalizedir ve bu durum terapi öncesi, sonrası ve takipte çok az değişiklik göstermiştir. Yüksek sesle okuma görevinde ise kortikal, subkortikal ve medyal alanlarda yaygın aktivasyon gözlenir. Tedavi sonrası öncesine göre artış olur. 1 yıllık takip sonrasında aktivasyon temel olarak medyal ve subkortikal bölgelerde lokalize olur. Fiil türetme görevinde ise farklı bir patern gözlenir. Hem kekemeliği olanlar hem de kontroller sessiz ve yüksek sesle okumaya göre serebellumda daha büyük bir aktivite gösterirler. Fiil türetme görevinde, okumanın aksine tedaviden hemen sonra serebellum aktivitesinde artış olmaz. Tedavi sonrası öncesine göre serebellum aktivitesinde kalıcı bir düşüş olur. 1 yıllık takip sonrasında da tedaviden sonraya göre düşüş vardır (De Nil ve ark 2001).

Kelime okuma ve kelime türetmede konuşmanın artikülasyonu ile ilgili efor aynı olsa da beyin aktivitesi açısından fark gözlenmektedir. Kelime türetme sırasında serebellumun daha aktif olması daha fazla kognitif yük oluştuğunun bir işareti olabilir (De Nil ve ark., 2001).

2.9.2.3 MEG

Kekemeliği olanlar tek kelimelerin yüksek sesle okunması öncesinde konuşmanın planlanmasıyla ilgili sol inferior frontal alan ve motor yürütme ile ilgili sol

Rolandik alanda zamansal farklılıklar göstermektedirler. Akıcı okuyanlar önce inferior frontal girus'u, ardından Rolandik alanları aktive ederlerken kekemeliği olanlarda tersi olmaktadır (Salmelin ve ark., 2000). Kekemeliği olanlarda aktivasyon farklılıkları sadece konuşma üretimi sırasında değil, konuşmanın dinlenmesi sırasında da ortaya çıkmaktadır. İşitsel uyaranları dinlerken sol hemisfere ek olarak sağ hemisfer Rolandik alanda da aktivasyon oluşmaktadır ve bu aktivasyon cümle düzeyinde kelime düzeyine göre daha belirgindir (Bierman-Ruben ve ark., 2005).

2.9.2.4 Fonksiyonel MR

Kekemeliği olanlarda NAF ile akıcı okuma sırasında sağ inferior frontal girus'ta aktivasyon gözlenmiştir (Sakai ve ark., 2009).

PET ve fMRI çalışmalarının incelendiği bir meta-analizde (Brown ve ark., 2005) kekemeliği olanlarla kontrollerin beyin aktiviteleri karşılaştırıldığında kekemeliği olanlarda primer motor korteks, suplemanter motor alan, singulat motor alan ve serebellar vermis olmak üzere motor alanların aşırı aktif olduğu ve frontal operculum, anterior insula (BA 45/13) ve Rolandik operculumun sağ baskın olduğu gösterilmiştir.

Kekemeliği olanlarda primer ve sekonder işitme korteksinde normallerde gözlenen bilateral aktivasyonun olmadığı gösterilmiştir (Van Borsel, 2003; Brown, 2005).

Kekemeliği olanlarda serebellumda hem sessiz hem yüksek sesle okuma sırasında daha fazla aktivasyon gözlenir. Normallerde sol Wernicke'de gözlenen aktivite kekemeliği olanlarda sağda gözlenmiştir (Van Borsel, 2003).

Okuma görevi sırasında sağ hemisferde Broca homoloğu, sağ frontal operkulum, sağ premotor, mezyal prefrontal singulat, işitme korteksleri, paryeto-temporal bileşkede aktivite artışı oluşmaktadır (Kell, 2009).

Arka plan gürültüsü kekemeliği olanlarda akıcı konuşmayı oluşturabilmektedir. Çekim sırasında gürültü oluşturan MR da kekeleyenleri akıcı yapabilmektedir. Preibisch'in (2003) fMRI kullanarak yaptığı çalışmasında kekemeliği olanlar çekim sırasında akıcı hale gelmiş ve sağ Broca homoloğu aktifleşmiştir.

2.9.2.5 Derin beyin stimülasyonu

Parkinson Hastaları'nda daha önce var olan kekemeliğin geri döndüğü veya kötüleştiği ile ilgili raporlar kekemelikte bazal ganglia talamokortikal devrenin de önemli olduğuna işaret etmektedir (Koller, 1983). Subtalamik çekirdeğe DBS

uygulanan Parkinson Hastaları'nda kekemelik semptomlarının kötüleşebildiği rapor edilmiştir (Burghaus ve ark., 2006). Distoni için talamusun ventral intermediate çekirdeğine uygulanan DBS de kekemelik oluşturabilmektedir (Allert ve ark., 2010).

Özetlemek gerekirse anatomi ve fizyoloji çalışmaları kekemeliği olan bireylerde hem beyin yapılarında hem de bu alanların işleyişinde bazı farklılıklara işaret etmektedir. Bu farklılıklar şu şekilde maddelenebilir:

- Sol hemisferde konuşmayla ilgili alanlarda girus varyasyonları
- Nöral aktivasyonda genel bir artış
- Sağ hemisferde kan akımında artış
- Sol hemisferde konuşmayla ilgili ak madde yollarında bağlantı bozukluğu
- Sağ hemisferde ak madde artışı
- Planum temporale asimetrisinde azalma
- Sol inferior frontal girus'ta zamansal farklılıklar
- Akıcılık oluşturan tedavi ile sol hemisferin yeniden aktif hale gelmesi
- Akıcı konuşma sırasında sağ hemisfer aktivitesinde artış

2.10 Transkranyal manyetik stimülasyon (TMS) ve Repetitif transkranyal manyetik stimülasyon (rTMS)

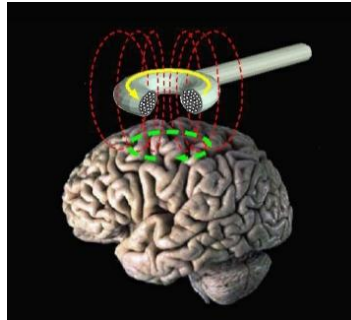
2.10.1 TMS

TMS İngiltere Sheffield Üniversitesi'nden Anthony Barker ve ark. tarafından 1985 yılında geliştirilmiştir (Barker ve ark., 1999). Michael Faraday tarafından 1838'de keşfedilmiş olan elektromanyetik indüksiyon prensibiyle çalışır. İnsan motor korteksini uyaran ve merkezi motor yolların bütünlüğünü değerlendiren, invaziv olmayan, güvenli ve elektriksel stimülasyonla karşılaştırıldığında ağrısız bir yöntemdir. TMS kullanıma girdiği andan itibaren nörofizyoloji, nöroloji, nörobilim ve psikiyatri alanında daha ziyade araştırma amacıyla yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır (Kobayashi ve Pascual-Leone, 2003)



Şekil 2: Barker TMS kullanırken

TMS bobini, kapasitöre bağlı plastikte kaplanmış metal tellerden oluşan bir sarmaldır. Teller boyunca 100-200 μ s elektrik akımı tahliye edilir ve bobine dikey yönde hızla değişen bir manyetik akım oluşur. Kafa derisi üzerinde konan bobin beyni kaplayan kafatası, sıvı ve zarları aşarak elektromanyetik indüksiyon ile bobinin düzlemine paralel durumda bulunan nöronlara akım yayılmasını sağlar. Oryantasyonu kortikal yüzeye teğet olan veya bir sulkus veya girusun kortikal tabakasına dik olan korteksteaki aksonlarda muhtemel bir depolarizasyona neden olur (Bolognini, 2010).



Şekil 3: Transkranyal manyetik stimülasyon

TMS ile korteksin hemen bütün bölgeleri uyarılabilir. En çok çalışma kayıt ve ölçüm kolaylığı nedeniyle motor korteks üzerinde yapılmıştır. Ancak diğer korteks bölgelerinin uyarımıyla bu bölgelerin fonksiyonlarını modüle etmek ve beyin fizyolojisi ve fizyopatolojisi hakkında bilgi edinmek mümkün olur (Kobayashi ve Pascual-Leone, 2003).

2.10.2 rTMS

Saniyede belirli frekanslarda değişen, belli frekansta ve aynı şiddetteki TMS uyarım serilerinin belirli bir beyin alanına uygulanmasına tekrarlayıcı manyetik uyarım (repetitive transcranial magnetic stimulation=rTMS) adı verilir. rTMS'nin başlıca özelliği uygulandığı kortikal bölge üzerine olan etkisinin uyarım bittikten sonra da devam etmesidir (Kobayashi ve Pascual-Leone, 2003). rTMS uyarım yoğunluğu, bobin oryantasyonu ve frekansa bağlı olarak uyarılan korteks bölgesinin eksitabilitesini artırır veya azaltır. Bu mekanizma net olmamakla birlikte sinaptik etkinliğin LTP (long term potentiation) ve LTD (long term depression)'deki değişiklikleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Fitzgerald ve ark., 2006). LTP aktivite paternine bağlı olarak sinapsların kalıcı olarak güçlenmesi iken, LTD sinaptik gücün uzun süreli olarak düşmesidir (Cooke ve Bliss, 2006).

rTMS etkisi uyarım parametrelerine bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte en fazla uyarım frekansına bağlıdır. Genellikle 1 Hz ve altındaki düşük frekanslı rTMS uygulandığı beyin bölgesinin fonksiyonunu azaltıcı etki gösterirken yüksek frekanslı rTMS (5 Hz ve üzeri) bu bögenin fonksiyonunu arttırıcı etki yapar (Siebner ve Rothwell, 2003). Bunun dışında theta burst gibi bazı patern uyarımlar da tanımlanmıştır (Huang ve ark., 2005). Bunların fonksiyon azaltıcı ve arttırıcı etkisi patern frekansını etkileyen farklı parametrelere bağlı olarak değişmektedir İnsanlarda rTMS, MRI ve PET gibi fonksiyonel teknikleri birleştiren pek çok çalışma motor kortekste yavaş (1 Hz) ve hızlı (≥ 5 Hz) rTMS ile baskılanmış ve artmış serebral kan akışı ve metabolizmasını tespit etmiştir. Benzer bir fenomen rTMS frontal göz alanı ve dorsolateral prefrontal korteks gibi diğer kortikal alanlara uygulandıktan sonra da gözlenmiştir (Kobayashi ve Pascual-Leone, 2003). TMS cihazının maksimum çıktısı 2,5 Tesla'ya kadar ulaşabilir ve 1 cm³'lük bir alanı uyarır (Naeser ve ark., 2012).

2.11 rTMS'nin avantaj ve dezavantajları

TMS uyarılan beyin bölgesiyle davranış arasında nedensel ilişkiler kurulabilmesine olanak sağlar. TMS “sanal lezyon” adı verilen geçici ve geri döndürülebilir bir etkiye neden olur (Rossini ve Rossini, 2007). TMS tekrarlı olarak uygulanabilir ve hasta veya sağlıklı katılımcılar kendi kontrolü olarak kullanılabilir.

rTMS'nin kritik özelliklerinden bir diğeri uyarım yapıldıktan sonra devam eden bir etki oluşturmaktır. Offline rTMS olarak adlandırılan bu özellik uyarım sonrası katılımcılara bir görev verilmesine olanak sağlar (Fregni and Pascual-Leone, 2007).

rTMS'nin dezavantajı ise bazı kişilerde rahatsızlık veya baş ağrısı oluşturmaktır (%3 kadar), ancak bu yan etkiler genellikle birkaç dakika, en fazla birkaç saat içinde yok olur. Çok düşük bir ihtimal olmakla birlikte (%0.1) rTMS sağlıklı bir katılımcıda , nöbet tetikleyebilir. Hikayesinde epileptik nöbet olan katılımcılar çalışmadan dışlanır. fMRI ve MEG'te olduğu gibi başında herhangi bir metal olan veya kardiyak pacemaker'ı olan kişiler çalışmadan dışlanır. rTMS'nin sınırlılığı ise kafatası yüzeyine yakın alanlarda kullanılabilmesidir.

2.12 Dil ve konuşma ile ilgili çalışmalarda TMS ve rTMS kullanımı

Sodyum amobarbital (WADA) testiyle karşılaştırıldığında TMS invaziv olmayan bir yöntem olduğundan dille ilişkili çalışmalarda hemisfer lateralizasyonunu belirlemek üzere WADA Testi'ne bir alternatif olarak kullanılmıştır (Stemmer ve Whitaker, 2008). İlk çalışmalar dil dominansını belirlemeye yöneliktir sol ve sağ hemisfere yüksek frekanslı rTMS uygulandığında sol inferior frontal girus'un uyarımı konuşmada kesintiye neden olmuştur (Pascual-Leone, 1991).

Sol hemisfer hasarı sonrası afazisi olan hastalarda sağ hemisfer aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir. Ancak bu aktivitenin telafi edici veya maladaptif rolü tartışılmıştır. Pars triangularis'in anterior bölümünün inhibisyonunun afazisi olan hastalarda isimlendirme becerisinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (Naeser, 2005).

2.13 Kekemelikte rTMS çalışmaları

Kekemeliği olanlarda TMS ile yapılan ilk çalışmalar kekemeliğin eyleme özgü distonilerle benzerliğini araştırmaya yöneliktir. Distonilerde ikili uyarımla yapılan TMS çalışmalarında intrakortikal inhibisyon bozuk bulunmuştur. Kekemeliği olanlarda dinlenim ve aktif durumda motor eşikler yüksekken intrakortikal inhibisyon ve

fasilitasyon normal bulunmuştur. Normal intrakortikal eksitabilitenin kekemelik ile distoni arasında patofizyolojik bir benzerlik kurulmasını güçleştirmektedir (Sommer ve ark., 2003). Kekemeliği olanlarla normaller arasında interhemisferik inhibisyon ve ipsilateral sessiz süre açısından fark bulunamamıştır (Sommer ve ark., 2009).

Busan ve ark. (2012) kekemeliği olanlarla kontrolleri kortikospinal eksitabilite açısından değerlendirdiğinde sol hemisfer el kortikospinal eksitabilitesinin kekemeliği olanlarda normal konuşmacılara göre düşük olduğunu bulmuştur. Sol hemisfer sağ hemisfer tarafından telafi edilmektedir. Bu çalışmadan elde edilen bulgular kekemeliği olanlarda serebral dominans dengesinin atipik olmasına (Travis, 1978) bir örnek teşkil edebilir. Ayrıca ele ait kortikospinal eksitabilitenin düşük olması kekemeliğin yalnızca motor konuşma bozukluğu değil, tüm motor sistemi etkileyen genel bir motor bozukluk olabileceğini düşündürmektedir.

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Katılımcılar

Gelişimsel kekemeliği olan ve yaşları 19-40 arasında değişen 8 erkek denek çalışmaya dahil edildi. Dil ve konuşma şebekelerinin nöral organizasyonu açısından kadın ve erkekler arasında literatürde gösterilen farklılıklar (Levy, 1972; Hampson ve Kimura, 1992; Kimura, 1999) ve kekemelik insidansının erkeklerde kadınlara göre 4 kat daha yüksek olması göz önüne alınarak çalışma tasarımını sadeleştirmek amacıyla katılımcılar yalnızca kekemeliği olan erkekler arasından seçildi.

Katılımcılar, İstanbul Tıp Fakültesi öğrencileri ve poliklinik hastalarına yönelik kampüs içerisindeki ilanlara ve sosyal medya aracılığıyla yapılan duyurulara yanıt veren bireyler arasından seçildi. Her katılımcı ile ön görüşme yapılarak okuma ve konuşma sırasında kekemelik şiddetleri değerlendirildi. Kekelenen hece yüzdesi $\geq$ %3 olan kişiler çalışmaya dahil edildi. Başvuranlar arasında çalışmadan dışlanma kriterinden biri olan kişiler, MR çekimi veya rTMS uygulamasını istemeyen kişiler telefon görüşmesi veya ön görüşme sonrası elendi. Bir katılımcı ilk deney öncesi kekemelik şiddeti çok düşük kaldığı için çalışmadan çıkarıldı. Katılımcılardan biri lise mezunu, biri lise öğrencisi, diğerleri üniversite mezunu ya da öğrencisidir.

Çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı. Ön görüşme sırasında katılımcılara çalışma ayrıntılı şekilde anlatıldı ve deney öncesinde gönüllü bilgilendirilmiş onam formu kendilerine imzalatıldı.

Çalışmaya dahil olma ve çalışmadan dışlanma kriterleri şu şekilde belirlendi:

3.1.1 Çalışmaya dahil olma kriterleri

1. Katılımcının incelemeyi kabul ettiğine dair yazılı olur vermesi
2. 10 yaşından önce başlamış gelişimsel kekemelik hikayesi bulunması
3. Katılımcının 18 yaşından büyük olması
4. Merkezi sinir sistemi üzerinde belirgin bir etkisi olan (antiepileptik, antidepresan vb) bir ilaç kullanılmıyor olması
5. Kendisinde ya da ailesinde epilepsi hikayesi bulunmaması
6. Sağ el baskınlığı olması

7. Ana dilin Türkçe olması
8. Halihazırda kekemelik için dil ve konuşma terapisi almıyor olması
9. Daha önce kekemelik için dil-konuşma terapisi aldılarsa bunun üzerinden en az bir yıl geçmiş olması

3.1.2 Çalışmadan dışlanma kriterleri

1. Kafa içi basınç artışı sendromu ya da yapısal bir beyin lezyonunun varlığını gösteren belirti ve bulguların olması
2. Kalp ve solunum yetersizliği, ciddi kalp ritmi bozukluğu bulunması
3. Hastanın onay vermesini engelleyecek ciddi kognitif bozukluğu veya afazisi olması
4. Öyküde ciddi kafa travması, epileptik nöbet, majör psikiyatrik hastalık ya da nöroşirürjikal girişim tanımlanması
5. Olguların baş ve çevresinde metal protez, anevrizma klibi, koklea implantı bulunması ve kalp pili taşıyor olması
6. TMS yapılacak günlerde bir infüzyon pompasına gereksinimi olması ya da intrakardiyak kateter taşıması
7. Ailesinde veya kendisinde ağır işitme kaybı ve/veya albinizm öyküsü olması
8. İşitme problemi olması
9. Kekemelik dışında dil ve konuşma bozukluğu olması
10. Klastrofobi olması
11. MR görüntüleme ve rTMS uygulamasını kabul etmemesi

3.2 El tercihinin belirlenmesi

El tercihinin belirlenmesi için Edinburgh El Tercihi Envanteri (Oldfield, 1971) kullanılmıştır. Katılımcıların tümü %100 sağ el baskınlığı olan kişilerdir.

Tablo 2: Katılımcıların özellikleri

Denek no	Yaş	Cinsiyet	Eğitim	El tercihi	KHY/Okuma	KHY/Konuşma
1	31	E	Üniv.	%100 sağ	2,5	5,0
2	40	E	Üniv.	%100 sağ	9,0	5,0
3	23	E	Lise	%100 sağ	11,0	17,0
4	21	E	Üniv. öğr.	%100 sağ	5,0	12,3
5	21	E	Üniv. öğr.	%100 sağ	6,3	9,1
6	24	E	Üniv.	%100 sağ	23,0	17,0
7	34	E	Üniv.	%100 sağ	5,7	4,2
8	19	E	Lise öğr.	%100 sağ	15,1	6,9

3.3 Okuma ve konuşma örnekleminin alınması

Kekemelik şiddeti kişide günden güne değişkenlik gösterebildiğinden (Bloodstein, 1995; Constantino, 2016) her bir rTMS uygulaması öncesi okuma ve konuşma ödevi verildi. Bu ödevler sırasında elde edilen örneklem çevrimdışı analiz için video kamera ile kaydedildi. Beş seansta okuma ve konuşma örnekleminde elde edilen skorların ortalaması alınarak kişilerin kekelenen hece yüzdesi belirlendi.

Kekemeliği olanlar aynı metni tekrar okuduklarında adaptasyon geliştirip kekemelik şiddetleri azalabildiğinden (Bloodstein, 1995) her bir deney oturumu için rTMS öncesi ve sonrası farklı olmak üzere toplam 10 okuma parçası ve 10 konuşma konusu belirlendi. Wikipedia Türkçe web sayfasından farklı konularla (dünya, uzay, kediler, arkeoloji vb.) ilgili seçilen yazılar düzenlenerek yaklaşık 500 hece uzunluğunda okuma parçaları oluşturuldu. Konuşma örneklemini için katılımcılardan güncel veya kişisel konular (en son yapılan tatil, iş, hobiler vb.) içerisinde kendilerine verilen başlıklar çerçevesinde spontan konuşmaları istendi. Uygulayıcı, konuşmanın spontan niteliğini korumak için ancak gerektiğinde katılımcıların konuşmasını tetikleyecek sorularla konuşmanın devamlılığını sağladı.

Okuma ve konuşma ödevleri doğal bir ortamda oluşan anksiyeteyi ortaya çıkartabilmek üzere 3 kişilik bir dinleyici grubu önünde gerçekleştirildi.

Alınan örneklemeler video kamera ile kaydedildi ve dil-konuşma terapisti olan araştırmacı tarafından kekelenen hece yüzdesi esas alınarak kekemelik şiddeti belirlendi. Kişilerin kekemelik yüzdesinin belirlenmesi için her deney öncesi yaptıkları okuma ve konuşma görevlerindeki şiddetlerin ayrı ayrı ortalaması bazal değer olarak kullanıldı.

Okuma parçaları ve konuşma başlıklarının ardışıklığından kaynaklanabilecek herhangi bir yanlılığı engellemek için tüm okuma ve konuşma parçaları katılımcılara rastgele sırada verildi.

3.4 rTMS uygulaması

3.4.1 MR çekimi ve MR görüntüsünün rTMS sistemine yüklenmesi

rTMS navigasyon sisteminin kullanılabilmesi ve deneklerde yapısal beyin lezyonlarının dışlanması için deneyden önce tüm katılımcılarda yüksek çözünürlüklü yapısal kranyal MR görüntülemesi gerçekleştirildi. MR görüntüleri Nöropsikiyatri-İstanbul (NPI) Hastanesi'nde Philips Achieva 1.5 T MR sistemi kullanılarak gerçekleştirildi. Baş ve vücut hareketlerinden kaynaklanan artefakt oluşumunu engellemek amacıyla baş yastıkçıklar yardımıyla sabitlendi ve katılımcılardan hareketsiz kalmaları istendi. MR cihazından kaynaklanan şiddetli gürültüye bağlı işitme kayıplarını engellenmek için katılımcılara kulaklık takıldı.

Anatomik görüntü elde etmek amacıyla yüksek çözünürlüklü, T1 ağırlıklı, FFE (Fast Flair Echo) sekansı kullanıldı ve sagittal düzlemde 125 kesit alındı (192×192 ; TR = 8,6 ms; TE = 4,0 ms; flip angle = 8 derece; kesit kalınlığı = 1,2 mm; voksel boyutu = $1,25 \times 1,25 \times 1,2 \text{ mm}^3$; FOV = 240 mm). Kayıt yaklaşık 6 dakika sürdü.

rTMS uygulaması İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Elektronörofizyoloji Laboratuvarı'nda Nexstim Eximia TMS cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Uygulama öncesinde katılımcıların kendi kranyal MR görüntüleri TMS navigasyon sistemine yüklenerek 3 boyutlu kafa ve beyin modelleri oluşturuldu.

41°C'lik sıcaklığa ulaşan bobinin uyarımı durdurması nedeniyle maksimum çıktının elde edilebilmesi için bobinler kullanım öncesi buz kalıbıyla 15°C'ye soğutuldu.



Şekil 4: Elektronörofizyoloji Laboratuvarı, Nexstim TMS cihazı

rTMS uygulamaları sırasında katılımcılardan arkalık ve boyun desteği bulunan ve seviyesi ayarlanabilen TMS koltuğunda dik pozisyonda, rahat şekilde oturmaları ve uygulama sırasında konuşmamaları ve hareket etmemeleri istendi.

3.4.2 rTMS navigasyon sisteminin çalıştırılması

Uygulamalar sırasında ve arasında rTMS uyarımı için aynı noktaların hedeflenebilmesi rTMS Navigasyon sistemi ile sağlandı. Bu sistemde, katılımcının kafa pozisyonu ve TMS bobini ile uyarım odağının beyin üzerinde gerçek zamanlı gösterilebilmesi için MR görüntüleri ile katılımcı kafası üzerinde anatomik temel noktalar eşleştirildi. Bu amaçla, katılımcılar üzerinde işaretleyici noktaların bulunduğu bir gözlük takıldı. İlk aşamada anatomik MR görüntülerinde ve katılımcının kafası üzerinde karşılık gelen 3 temel nokta (burun kökü, sağ kulak, sol kulak) işaretlenerek eşleştirildi. Bunun ardından kafa pozisyonunun daha hassas belirlenebilmesi için 9 ilave noktada katılımcının kafası üzerinde işaretlenerek sisteme tanıtıldı.

3.4.3 EMG ile sıcak noktanın belirlenmesi

Kontrateral ele ait FDI (first dorsal interosseous) kasından EMG ile kayıt alınarak FDI kasına ait en iyi yanıtın elde edildiği sıcak nokta belirlendi.

3.4.4 Dinlenme durumu eşiğinin tespit edilmesi

Dinlenme durumu eşiği tespit edildi. Dinlenme durumu eşiği stimülatör çıktısının yoğunluğunun 10 denemenin 5'inde 50 μ v'luk uyandırılmış motor potansiyel üretmesiyle elde edilmesidir (Rossini ve ark, 1994). En yüksek yanıtın elde edildiği nokta işaretlendi.

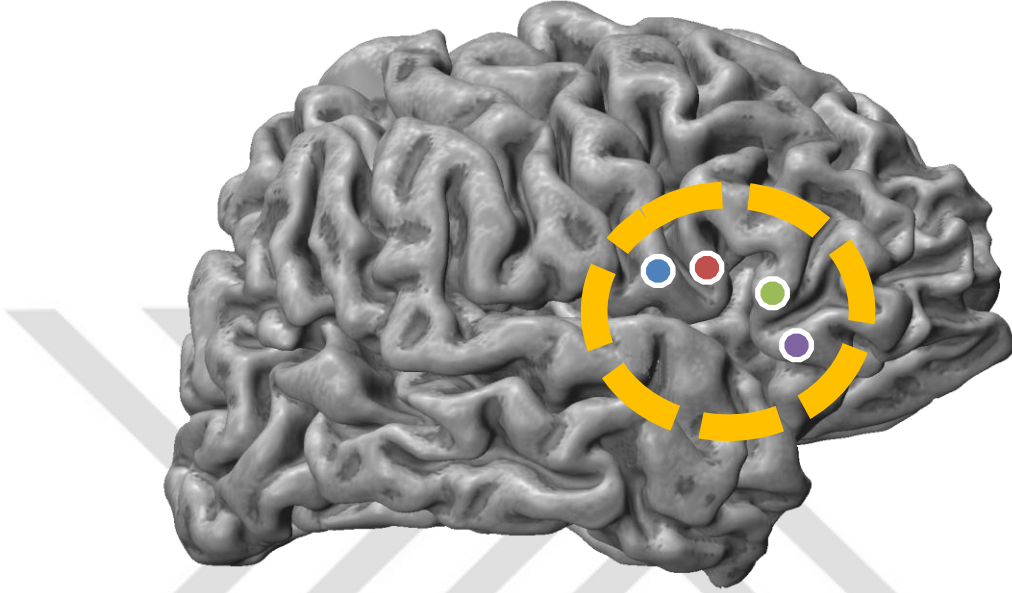
Diğer alanlar navigasyonla belirlendi.



Şekil 5: FDI kasından EMG ile ölçüm

3.4.5 rTMS uygulanan alanlar

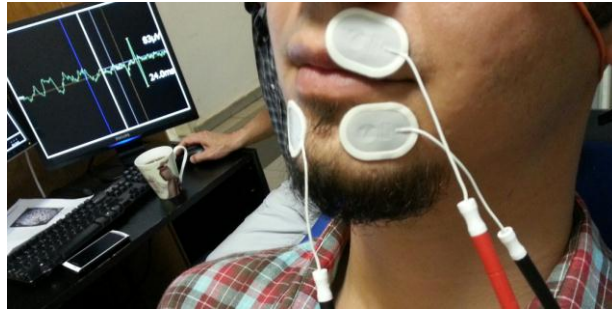
Uygulamalar primer motor alan ağız bölgesi (orbicularis oris), pars opercularis, anterior ve posterior pars triangularis olmak üzere 4 alana uygulanmış olup farklı günlerde 800 atım yapıldı. Çalışmaya plasebo koşulu da eklendi. Plasebo uygulamasında bobin kişinin kafasına yan yüzeyi temas edecek şekilde değdirildi ve atım sayısı aynı tutuldu.



Şekil 6: rTMS uygulanan beyin bölgeleri

mavi: primer motor alan ağız bölgesi, **kırmızı:** pars opercularis, **yeşil:** pars triangularis posterior, **mor:** pars triangularis anterior.

Primer motor alan ağız bölgesinden alınan ölçümler orbicularis oris kasından alınan EMG yanıtı ile tespit edildi.



Şekil 7: Orbicularis oris'ten EMG ile ölçüm

rTMS'den kaynaklanan süregelen etkinin giderilebilmesi için uygulamalar arasına en az 24 saatlik süre konuldu ve katılımcılar farklı günlerde toplam 5 kez deney için çağrıldı. Katılımcıların dinlenim motor eşiği günden güne değişkenlik gösterebildiğinden her deney öncesi eşik alındı ve uygulamalar o günkü motor eşiğin %90'ı ile yapıldı. 1 Hz.'lik 800 inhibitör uyarım verildi. Uygulama yapılan anatomik bölgelerin sıralaması herhangi bir yanlılığa meydan vermemek için randomize edildi.

3.5 Kekemelik şiddetinin değerlendirilmesi

Elde edilen örneklem kekelenen hece yüzdesi ile değerlendirildi. Kekelenen hece yüzdesi katılımcı tarafından söylenen tüm hecelerin ve kekelenen hecelerin sayılması ve kekelenen hece sayısının tüm söylenen hece sayısına bölünmesi ile hesaplanmaktadır.

Konuşmadaki hangi sorunların kekemelik olarak değerlendirileceği dil ve konuşma terapistliği literatüründe uzun bir tartışma konusudur (Yaruss,1997). Bu çalışmada DSM-5 kriterlerinde yer alan tanı kriterleri kekemelik olarak değerlendirildi ve ses ya da hece yinelemeleri, ünlü ve ünsüz ses uzatmaları, sözcüğün içinde ara verme gibi kırık sözcükler, sesli ya da sessiz duraklamalar (bloklar), gerginlikle çıkartılan ses, hece ve sözcük yinleme kekemelik olarak sınıflandırıldı. Ses ya da sözcük yinelemeleri sayısına bakılmaksızın tek takılma olarak kabul edildi.

Kekemelik verilen konuşma görevine, iletişim ortamına ve iletişim partnerine göre değişkenlik gösterir (Yaruss, 1997). Katılımcılar ön görüşmede dil ve konuşma terapisti olan araştırmacı ile normalden çok az takıldıklarını ifade ettiklerinden gerçeğe daha yakın iletişim ortamı oluşturabilmek açısından okuma ve konuşma örneklemi 3 kişilik bir seyirci önünde alındı.

3.6 İstatistiksel analiz

Kekelenen hece yüzdelerinin farklı alanlara uygulanan TMS öncesi ve sonrası arasındaki farklar ve bunların ödev koşuluna bağlı değişimlerini tümüyle ele almak için öncelikle multivariat bir test olarak yinelenmiş ölçümler için ANOVA testi uygulandı. Katılımcılardan birinde primer motor alan uyarımı gerçekleştirilemediği için ANOVA testine 8 katılımcının tümünde ölçülebilen plasebo dahil toplam 4 alan katıldı. Sonuç olarak, ANOVA tasarımında Alan (4 seviye: plasebo, pars opercularis, pars triangularis posterior, pars triangularis anterior), Ödev (2 seviye: okuma ve konuşma), TMS (2 seviye: uyarım öncesi ve sonrası) olmak üzere 3 faktörün etkileri ve tüm faktörlerin

etkileşimleri ele alındı. Bunlardan alan faktörü ikiden fazla seviyeye sahip olduğu için, bu faktörü içeren kıyaslamalarda Greenhouse Geisser düzeltmesi sonucunda elde edilen p değerleri rapor edildi. Ayrıca alan faktörünü içeren anlamlı farkların hangi alanlardan kaynaklandığını saptamak için, her alanda, iki farklı ödevle TMS öncesi ve sonrası elde edilen yüzdeler arasındaki farklar non-parametrik Wilcoxon testi ile test edildi.



4 BULGULAR

Katılımcılardan birinde primer motor korteks uyarımı gerçekleştirilemediği için, tüm katılımcıları içeren yinelenmiş ölçümler için ANOVA testi plasebo dahil olmak üzere toplam 4 alan verileri üzerinde gerçekleştirildi. ANOVA sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Faktör	sd / hata sd	F	p	Tablo 3: ANOVA sonuçları
Alan	3 / 21	1,73	0,22	
Ödev	1 / 7	0,02	0,89	
TMS	1 / 7	0	0,99	
Alan x Ödev	3 / 21	2,05	0,16	
Alan x TMS	3 / 21	0,05	0,95	
Ödev x TMS	1 / 7	5,38	0,05	
Alan x Ödev x TMS	3 / 21	3,69	0,04	

TMS uygulamasının öncesi ve sonrasındaki okuma ve konuşma ödevleri birlikte değerlendirildiğinde, plasebo dahil olmak üzere 4 alan arasında ortalama kekelenen hece yüzdeleri açısından anlamlı fark saptanmadı (Alan: $F(3,21)=1,73$; $p=0,22$). Her alanın farklı günlerde çalışıldığı göz önüne alındığında, bu bulgu katılımcıların seanslar arasında kekeleme oranlarında sistematik bir değişim olmadığını göstermektedir.

TMS uygulaması ve uygulandığı alandan bağımsız olarak genelde okuma ve konuşma sırasında kekelenen hece yüzdeleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Ödev: $F(1,7)=0,02$; $p=0,89$). Bu bulgu tüm katılımcılarda okuma ve konuşma koşulları arasında kekeleme oranının farksız olduğunu göstermektedir.

Plasebo dahil olmak üzere tüm alanlardaki TMS uyarımları birlikte ele alındığında, okuma ve konuşma sırasındaki ortalama kekeleme oranları uyarım öncesi ve sonrası arasında anlamlı fark göstermiyordu (TMS: $F(1,7) = 0$; $p=0,99$). Bu bulgu, TMS uygulamasının alandan bağımsız bir etkinliği olmadığını ortaya koymaktadır.

TMS uygulamasının öncesi ve sonrasındaki değerler birlikte ele alındığında, plasebo dahil olmak üzere toplam 4 alanda okuma ve konuşma ödevlerindeki kekeleme sıklıkları arasında anlamlı fark yoktu (Alan x Ödev: $F(3,21) = 2,05$; $p=0,16$). Plasebo ve 3 alandaki TMS uyarımının farklı günlerde çalışıldığı göz önüne alındığında, bu bulgu katılımcıların farklı seanslarda okuma ve konuşma performansları arasında sistematik bir fark olmadığını göstermektedir.

Okuma veya konuşma ödevleri birlikte ele alındığında plasebo dahil olmak üzere dört uyarım alanı arasında TMS öncesi ve sonrası kekelenen hece yüzdesi anlamlı fark göstermiyordu (Alan x TMS: $F(3,21) = 0,05$; $p=0,95$). Bu bulgu, plasebo koşulu dahil olmak üzere herhangi bir uyarım alanına TMS uygulamasının hem konuşma hem de okuma ödevinde aynı yönde bir değişim oluşturmadığını ortaya koymaktadır.

Bunlara karşın, okuma ve konuşma performansları ayrı ayrı değerlendirildiğinde, tüm alanlara uygulanan TMS'nin kekelenen hece yüzdelerinde anlamlı bir farka yol açtığını saptadık (Ödev x TMS: $F(1,7) = 5,38$; $p=0,05$). Dahası, bu fark alanlar arasında da anlamlı derecede değişmekteydi (Alan x Ödev x TMS: $F(3,21) = 3,69$; $p=0,04$).

Son iki etkileşimde anlamlı farklar saptamış olduğumuz için, TMS uygulamasına bağlı olarak okuma ve konuşma ödevlerinde ortaya çıkan kekeleme sıklığı farkının hangi alanın uyarımı sonucunda oluştuğunu saptamak üzere ünivariat post-hoc testler uyguladık. Ünivariat testlere geçtiğimiz için, bu aşamada bir katılımcıda gerçekleştirilemediği için ANOVA testinde dışladığımız primer motor korteks uyarımı

koşulunu da 7 katılımcı üzerinde test edebildik. Katılımcı sayısının kısıtlılığı nedeniyle normal dağılımı zorunlu kılmayan non-parametrik bir test olarak Wilcoxon testini uyguladık.

Okuma ve konuşma ödevleri için ayrı uyguladığımız Wilcoxon testleri ile her alanda TMS uyarımı öncesinde ve sonrasında elde edilen kekeleme yüzdeleri karşılaştırdığımızda, sadece anterior pars triangularis'e uygulanan TMS sonrasında her iki ödev için anlamlı fark elde edildiğini saptadık (Tablo 4). Bu fark, okuma için kekelenen hece yüzdesinde anlamlı derecede azalma, konuşma ödevinde ise anlamlı artış şeklindeydi (Şekil 8 ve Şekil 9).

Tablo 4: Okuma ve konuşma ödevleri için rTMS öncesi ve sonrası kekelenen hece yüzdeleri (ortalama $\pm$ SD)

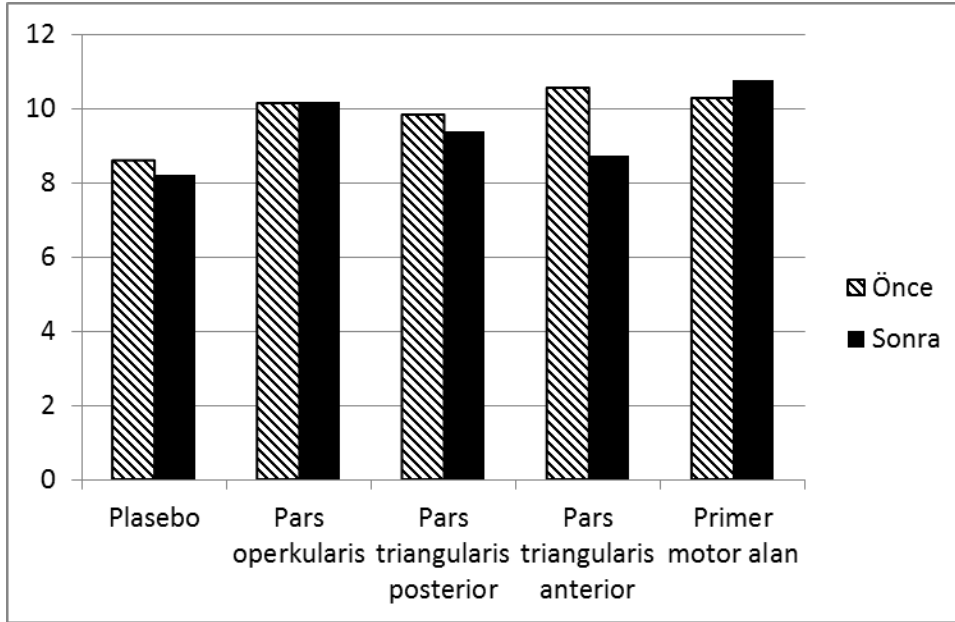
	Okuma		Konuşma	
	Pre	Post	Pre	Post
Plasebo	8,6 $\pm$ 5,4	8,2 $\pm$ 6,8	9,2 $\pm$ 5,0	9,9 $\pm$ 6,1
PO	10,2 $\pm$ 7,2	10,2 $\pm$ 7,2	10,0 $\pm$ 5,3	9,8 $\pm$ 5,7
PTP	9,9 $\pm$ 6,3	9,4 $\pm$ 6,3	10,4 $\pm$ 5,9	10,9 $\pm$ 5,8
PTA	10,6 $\pm$ 6,5	8,8 $\pm$ 6,4	8,1 $\pm$ 4,8	9,8 $\pm$ 4,7
M1	10,3 $\pm$ 7,6	9,6 $\pm$ 5,7	10,8 $\pm$ 4,6	9,5 $\pm$ 5,0

PO: Pars opercularis; **PTP:** Pars triangularis posterior; **PTA:** Pars triangularis anterior; **M1:** Primer motor alan ağız bölgesi

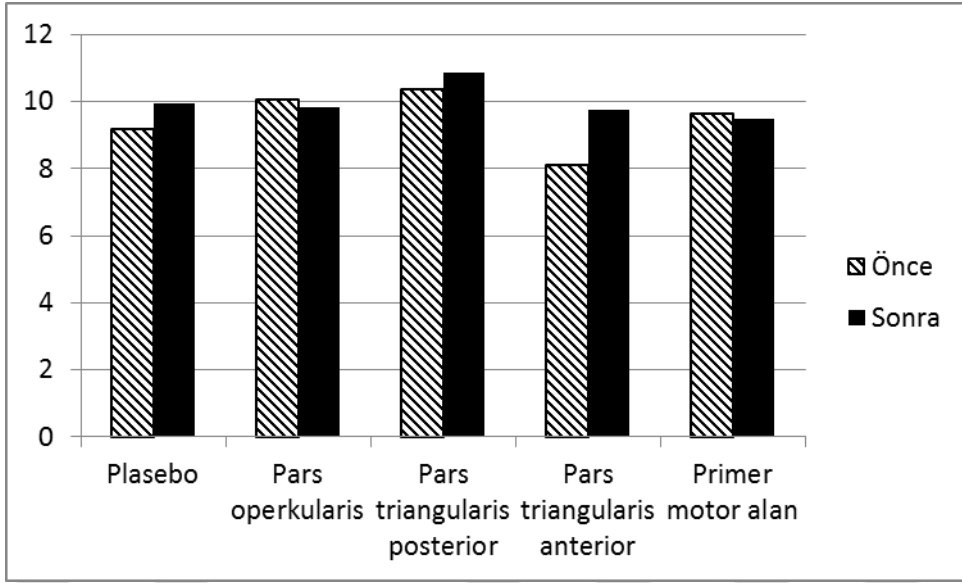
Tablo 5: Okuma ve konuşma ödevleri için rTMS öncesi ve sonrası kekelenen hece yüzdesindeki değişimin anlamlılık düzeyi

Alan	Okuma	Konuşma
Plasebo	NS	NS
Pars opercularis	NS	NS
Pars triangularis posterior	NS	NS
Pars triangularis anterior	,017	,012
Primer motor alan	NS	NS

Şekil 8: rTMS öncesi ve sonrası okumadaki değişim



Şekil 9: rTMS öncesi ve sonrası konuşmadaki değişim



5 TARTIŞMA

5.1 Bulguların kısa özeti

Bu çalışmada, kekemeliği olan bireylerde sağ hemisferde farklı alanların inhibisyonunun kekemelik şiddeti üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bu amaçla 1 Hz'lik rTMS ile sağ hemisferde pars opercularis, M1 ağız bölgesi, anterior ve posterior pars triangularis alanları inhibe edilerek kişilerin kekemelik düzeyinde ortaya çıkan değişiklikler araştırılmıştır.

Kekemeliği olanlarda sağ hemisferin aşırı aktif olduğu bilinmektedir (Wood, 1980; akt. Pool, 1991; Pool, 1991, Fox, 1996, Preibish, 2003). Bu aktivasyonun telafi edici mi yoksa bozucu mu olduğu ise halen tartışılmaktadır. Bu çalışma bu soruya ışık tutmak üzere tasarlanmıştır.

Kekemeliği olanlarda sağ hemisferde anterior pars triangularis'in 1Hz'lik rTMS ile inhibisyonu sonrası okuma sırasında kekemelik şiddetinde azalma görülürken konuşma sırasında artış görülmüştür. Bu durum sağ hemisferin inhibisyonunun okuma akıcılığını arttırdığını ancak konuşma akıcılığını azalttığını göstermektedir. Okuma ve konuşma görevleri sırasında ortaya çıkan bu farklılık nörogörüntülemeye ilişkin literatür ve klinik gözlemler ışığında tartışılacaktır.

5.2 Okumadaki iyileşme – sağın bozucu etkisinin baskılanması

Çalışmamızda okuma sırasında takılma şiddetinin sağ hemisferde anterior pars triangularisin 1 Hz ile inhibisyonu ile azalması daha önce akıcılığın ortaya çıktığı durumlarda okuma sırasında sağ hemisferdeki aşırı aktivitenin azaldığını ve sol hemisferin daha aktif hale geldiğini gösteren çalışmalarla (Pool, 1991; Fox, 1996) uyumludur. Yoğun terapinin etkilerini inceleyen bir çalışmada tedavi sonrası okuma görevinde aktivasyon daha sol lateralize hale gelmiştir (De Nil ve ark., 2003).

Kekemeliği yetişkinlikte düzelen kişilerle yapılan bir çalışma da bizim çalışmamızdaki bulguyu desteklemektedir. Adolesan dönemi geçtikten sonra kekemelikte kendiliğinden düzelme nadir karşılaşılan bir durumdur (Beal ve ark., 2015). Ancak, az sayıda olguda kekemeliğin yetişkinlikte ortadan kalkmasıyla sonuçlanan bu tablo beynin gelişimsel plastisitesi dışında kendini optimize şekilde onarım mekanizmasına ışık tutar. Kekemeliği yetişkinlikte spontan düzelen bu olgular üzerinde

yapılan bir çalışmada düzelmenin sağ hemisfer katılımı ile değil sol hemisferde BA 47/12 alanlarının plastisitesiyle olduğu gösterilmiştir (Kell, 2009). Bu çerçevede, beyinde dilin büyük ölçekli organizasyon şemasında yer alan lateralizasyonu koruyarak gerçekleşen plastisitenin daha başarılı bir sonuca yol açtığı düşünülebilir.

Kekemeliği olanlar yoğun terapi ve 1 yıllık takip sonrası okuma görevinde aktivasyon daha sol lateralize hale gelmiştir (De Nil ve ark., 2003).

Bizim çalışmamızla çelişen bir araştırmada ise Preibish ve ark. (2003) nörogörüntüleme sırasında MR cihazından kaynaklanan gürültü nedeniyle tüm katılımcıların okuma sırasında akıcı hale geldiğini ve bu şekilde kekemeliği olanlarda akıcı okuma sırasında fMRI’da yüksek aktivite gösteren beyin bölgelerini tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Çalışmada akıcılık artışıyla birlikte sağ frontal operkulumda yüksek aktivite ölçülmesinin kekemeliğin bu alanlardaki aktivite ile telafi edildiğini gösterdiği iddia edilmiştir. Fakat araştırmada tüm katılımcıların akıcı okuduğu söylendikten sonra, 9 katılımcının tamamen akıcı olduğu, 7 kişinin ise konuşmaya başlarken sporadik olarak “duraksadığı” ifade edilmiştir. Bahsedilen bu duraksama, muhtemelen kekemeliği olanlarda konuşmayı başlatırken ortaya çıkan “blokları” ifade etmektedir. Dolayısıyla, araştırmacılar aslında kekemeliği olanlarda akıcı okuma sırasında değil, katılımcıların yarıya yakınında kekeleyerek okuma sırasında fMRI ölçümleri almışlardır. Bu nedenle okuma sırasında sağ frontal operkulumda ortaya çıkan yüksek aktivite araştırmacıların iddia ettiği gibi telafi mekanizmasının bir göstergesi değil, kekeleyerek okuma sırasında ortaya çıkan aktivasyonun bir görünümü olabilir.

5.3 Konuşmadaki bozulma – sağın telafi edici etkisinin baskılanması

Çalışmamızda sağ hemisferin baskılanmasının spontan konuşma görevinde takılma şiddetini arttırması ise resim isimlendirme sırasında sağ hemisfer aktivitesindeki artışın telafi edici rolü olduğunu gösteren bir çalışmayla uyumludur (Vanhoutte, 2016).

Bir diğer çalışma spontan konuşma ve cümle oluşturma ödevlerinde sağ hemisferin telafi edici rolüne işaret etmektedir (Braun ve ark., 1996). Sağın spontan konuşma görevinde telafi edici etkisini gösteren bu çalışma da bizim bulgularımızla uyumludur.

Dil işlevi semantik, sözcük bilgisi, pragmatik, fonoloji, sentaksı içeren kompleks bir süreçtir (Sandak ve Fiez, 2000). Ancak, yüksek sesle okuma ve sohbet tarzı

konuşma karşılaştırıldığında, bu süreçlerin ağırlıklarının belirgin derecede farklılaştığını düşünebiliriz.

Kekemelik verilen konuşma görevine, iletişim ortamına ve iletişim partnerine göre değişkenlik gösterir (Yaruss, 1997). Kekemeliği olanlarda serebellum aktivitesi ile ilgili bir çalışma sessiz ve sesli okuma ve konuşma görevlerinde aktivite paterninin farklı seyrettiğini göstermektedir (De Nil ve ark., 2001).

Yüksek sesle okuma görevinde kortikal, subkortikal ve medyal alanlarda yaygın aktivasyon gözlenir ve tedavi sonrası öncesine göre artış görülür. 1 yıllık takip sonrasında aktivasyon temel olarak medyal ve subkortikal bölgelerde lokalize olur. Fiil türetme görevinde ise farklı bir patern görülür. Fiil türetme görevinde okumanın aksine tedaviden hemen sonra serebellum aktivitesinde artış olmaz. Tedavi sonrası öncesine göre serebellum aktivitesinde kalıcı bir düşüş olur. 1 yıllık takip sonrasında da tedaviden sonraya göre düşüş vardır. Kelime okuma ve kelime türetme görevlerinde artikülasyonla ilgili efor aynı olsa da kelime türetme sırasında serebellumun daha aktif olması daha fazla kognitif yük oluştuğunu göstermektedir (De Nil ve ark., 2001).

Kekemeliği olanların genellikle konuşma sırasında daha fazla takıldıkları bilinmektedir (Young, 1980) ve terapi sonrası konuşma akıcılığını kontrol altında tutmak okuma akıcılığına göre daha zordur. Bu durum, konuşma sırasında özellikle sentaktik ve semantik süreçler açısından daha fazla yük olmasıyla açıklanabilir. Sohbet tarzı konuşmada özellikle sentaktik planlama yüksek sesle okumaya göre çok daha fazla önem kazanmaktadır. Kekemelikten düzelmiş, kekemeliği devam eden ve normal gruplar karşılaştırıldığında kekemeliği devam edenlerde sentaktik süreçlerde problemler olduğuna ilişkin bulgular vardır (Usler ve Weber-Fox, 2015). Öte yandan, dilbilimsel planlama gerektiren görevler kekemeliği arttırırken otomatik işlemlenin olduğu görevler ve tekrarlı dilbilimsel söylev kekemeliği azaltır (Ambrose, 2004; Sandak ve Fiez, 2000).

Bu çerçevede, kekemelerde sağ hemisferde pars triangularis bölgesini inhibe etmekle sohbet tarzı konuşmada takılmaların artması, sağ hemisferin özellikle sentaktik ve semantik süreçlerde telafi edici etkisine işaret ediyor olabilir.

Kekemeliği olanlarda yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında genellikle katılımcılara kelime okuma görevleri verilmiştir. Araştırmalarda genellikle kelime okumanın kullanılması bulguların çok daha karmaşık bir süreç olan sohbet tarzı

konuşmaya genellenmesi yönünde bir engel oluşturmakta (Cordes ve Ingham, 1995) ve muhtemelen sağ hemisferin katkısına ilişkin literatürdeki tutarsız bulguları açıklamaktadır.

5.4 Bulgular arasındaki zıtlık ile rTMS etki süresi arasındaki ilişki

rTMS etki süresiyle ilgili yapılan çalışmalar bu sürenin uygulama süresinin yarısı kadar olduğunu göstermektedir (Robertson ve ark., 2003). 1Hz.'lik rTMS etki süresini PET ile ölçen bir çalışmada 15 dak. süreyle yapılan uyarım sonrası serebral bölgesel kan akımında artış olmuş ve 9 dak. içinde yavaş şekilde düşerek taban değere döndüğü görülmüştür. (Eisenegger ve ark., 2008).

Bizim çalışmamızda 800 atımlık rTMS uygulamış ve uygulama sonrası hemen okuma ve konuşma görevleri verilmiştir. Diğer çalışmalardan yola çıkarak rTMS'nin uygulama süresinin yaklaşık yarısı kadar bir süre etkili olduğu düşünüldüğünde 6-7 dak.'lık bir etki süresi beklemek mümkündür. Kişilerin okuma ve konuşma süresine bakıldığında, katılımcıların büyük kısmının hem okuma hem de konuşma örneklerinin bu süre içinde tamamlandığı, sadece bir katılımcının konuşma sırasında 9 dak. ile bu süreyi aştığı, bir diğer katılımcının da 7 dak. ile bu sürenin hafifçe dışına çıktığı görülmektedir. Dolayısıyla okuma ve konuşma görevleri sırasında ortaya çıkan zıt yöndeki etkilerin rTMS'nin etki süresinin bitmesiyle değil okuma ve konuşma görevlerinin nörofizyolojik temellerindeki farklılıkla ilgili olduğu düşünülmüştür.

5.5 Okuma ve konuşma görevleri arasındaki zıtlık

Buraya kadar literatürde bahsedilen çalışmalar ve bizim çalışmamız kekemeliği olanlarda lateralizasyon eksikliği olabileceğini göstermektedir. Ancak çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuca göre sağ hemisferin katılımının bozucu mu telafi edici mi olduğuna karar vermek zordur.

Bu konuda yorum yapabilmek için, kekemelik literatürüne göre çok daha zengin olan afazi çalışmalarını gözden geçirmek de faydalı olacaktır.

Afazi literatürüne bakıldığında sağ hemisferin telafi edici veya bozucu etkilerine yönelik çalışmaların sonuçlarında da tutarsızlıklar olduğu görülmektedir (Crosson, 2008). Naeser ve ark. (2010) sağ hemisferde pars triangularis'in 1 Hz ile inhibisyonunun isimlendirme becerisini arttırdığını göstermişlerlerdir. Buna karşın sol hemisfere kortikal aktiviteyi kolaylaştırıcı tDCS uygulanan afazik kişilerin dil

fonksiyonlarında bozulma olmuştur (Monti, 2007). Afazisi olanlarda sol hemisferin dili desteklediğine (Breier ve ark., 2004; Duffau ve ark., 2001; Leger ve ark., 2002; Miura ve ark., 1999; Seghier ve ark., 2001; Warburton ve ark., 1999) ve sağ hemisferin dili desteklediğine (Abo ve ark., 2004; Gold ve Kertesz, 2000; Peck ve ark., 2004; Weiller ve ark., 1995) ilişkin çalışmalar bulunmaktadır.

. Özetle, afaziden düzelmede her iki hemisferin katılımının da etkili olabildiği düşünülmektedir. Sol hemisferdeki lezyon büyük olduğunda sağ hemisferin katılımı telafi ediciyken sol hemisferdeki lezyon küçük olduğunda perilezyonel aktivasyon öne çıkmaktadır. Daha önemlisi, sağ hemisferin telafi edici etkisinin anatomik bir selektivite göstermesidir (Crosson, 2008). Crosson'a göre, sağ hemisfer aktivitesinin dil işlevini desteklediğine ilişkin bulgular olsa da, veriler dil işlevinin tümüyle sağ hemisfere aktarılmadığını, ancak bazı sağ hemisfer mekanizmalarının dilde önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Naeser ve ark. (2012) rTMS ile Broca alanının sağ hemisferdeki homologunun pars triangularis bölgesinin baskılanmasıyla resim adlandırma ödevinde latansın azalıp doğruluğun arttığını, buna karşın pars opercularis bölgesinin baskılanmasıyla ise latansın artıp doğruluğun azaldığını göstermişlerdir.

Sol hemisferde pars triangularis'in rolü incelendiğinde (BA 45) daha çok semantik görevlerle ilişkilendirildiği görülse de (Devlin, Matthews, & Rushworth, 2003; Gold & Buckner, 2002; Nixon, Lazarova, Hodinott-Hill, Gough, & Passingham, 2004; Poldrack, et al., 1999; Gough et al., 2005; Hartwigsen, et al., 2010) bu bölgenin hasarında sentaksın bozulduğunu gösteren çalışmalar da vardır.

Bir meta-analizde ise ventral (anterior) pars triangularisin semantik ve sentaktik işlevlerin çakıştığı bir bölge olduğu gösterilmiştir (Vigneau, 2006). Bizim bulgularımızda, rTMS'in sadece sağ pars triangularisin inhibisyonunda anlamlı etkiye yol açması ve bu etkinin de okumada düzelme ancak sohbet tarzı konuşmada bozucu yönde olması, konuşma açısından semantik ve sentaktik süreçlerin daha ön planda olduğunu desteklemektedir. Görüldüğü kadarıyla bu kompensasyon mekanizmasının semantik ve sentaks açısından daha az yük içeren yüksek sesle okuma sürecinde ise olumlu bir katkı sağlamamanın ötesinde muhtemelen dilin diğer bileşenleri bağlamında yetkinliğini sürdüren sol hemisfer aktivitesini bozucu etkisi ön plana çıkmaktadır.

Özetle, her ne kadar okuma ve konuşma şebekeleri arasında çakışma olsa da konuşma sırasında dil şebekesindeki yükün, özellikle semantik ve sentaktik

programlama çerçevesinde daha fazla olması sol hemisferdeki işlevsel bozukluğun sağ tarafından telafisinin daha fazla ön plana çıkmasına neden olabilir.

Literatürdeki nörogörüntüleme çalışmalarında daha ziyade tek kelime okuma görevleri verilmesi ya da konuşmada tek kelimeli isimlendirme gibi kısa görevlerin tercih edilmesi okuma ve konuşma sırasında ortaya çıkan farklılıkların gösterilebilmesi yönünde engel oluşturmuş olabilir. Uygulama sonrası (off-line) rTMS daha uzun bir zaman penceresinde örneklem almaya olanak tanıdığından bizim çalışmamızda parça okuma ve spontan konuşma görevleri kullanılabilmiş ve okuma ve konuşma arasındaki bu fark saptanabilmıştır.

Kekemellekle ilgili çalışmalara okuma ve konuşma görevleri olarak ayrı ayrı bakıldığında okuma sırasında akıcı olunan durumlarda sağ hemisfer aktivitesinin azaldığını (Wood, 1980; akt. Pool, 1991; Pool, 1991, Fox, 1996) ve solun daha aktif hale geldiğini gösteren çalışmalar ve isimlendirme sırasında (Vanhoutte, 2016) ve spontan konuşma ve cümle oluşturma görevlerinde (Braun ve ark., 1997) sağ hemisfer aktivitesinin arttığını ve telafi edici rolü olduğunu gösteren çalışmalar araştırma bulgularımızı desteklemektedir.

Sonuç olarak, okuma ve konuşma görevleri ayrı ayrı incelendiğinde kekemeliği olanlarda okumada sağ hemisferin katılımının bozucu olduğu ve sağ hemisfer inhibisyonuyla kekemelik şiddetinin azalabileceği sonucuna varılabilir. Buna karşın spontan konuşma işlevinin dil şebekesinde daha fazla yük oluşturduğu ve semantik ve sentaktik planlamanın daha fazla devreye girdiği ve kekemeliği olanlarda bu rolle ilişkili alanlar hasarlı olduğundan sağ hemisferin katılımının gerekli hale geldiği ve bu nedenle sağ hemisferin inhibisyonunun kekemeliği olanlarda spontan konuşma işlevini bozduğu iddia edilebilir.

KAYNAKLAR

- Abo, M., Senoo A., Watanabe S., ve ark. (2004). Language-related brain function during word repetition in poststroke aphasics. *Neuroreport*. 15:1891–1894.
- Abou Ella, M., Saleh, M., Habil, I., El Sawy, M., El Assal, L. (2015). *Prevalance of stuttering in primary school children in Cairo-Egypt*. *International Journal of Speech and Language Pathology*.
- Allert, N., Kelm, D., Blahak, C., Capelle, H.H., Kraus, J.K. (2010). *Stuttering induced by thalamic deep brain stimulation for dystonia*. *Journal of Neural Transmission*.
- Amerikan Psikiyatri Birliği. (2013). *Ruhsal Bozuklukların Tanımsal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5) Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan*, çev. Körođlu, E. Hekimler Yayın Birliği. Ankara.
- Andrews, G., Harris, M. (1964). *The syndrome of stuttering*, Clinics in developmental medicine, No. 17. London: William Heineman Medical Books Ltd.
- Ambrose, NG., (2004). *Theoretical Perspectives on the Cause of Stuttering*. *Contemporary Issues in Communication Science and Disorders*, Volume 31, 80–91
- Barker, A.T., (1999) *The history and basic principles of magnetic nerve stimulation*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 51: 3-21.
- Beal, D.S., Gracco, V.L., Lafaille, S.J., De Nil, L.F. (2007). *Voxel-based morphometry of auditory and speech-related cortex in stutterers*. *Neuroreport*.
- Beal, D.S., Graco, V.L., Brettschneider, J., Kroll, R.M., De Nil, L.F. (2013). *A voxel-based morphometry (VBM) analysis of regional grey and white matter volume abnormalities within the speech production network of children who stutter*. *Cortex*. 49(8):2151-2161.
- Beal, D.S., Lerch, J.P., Cameron, B., Henderson, R., Gracco, V.L., De Nil, L.F. (2015). *The trajectory of gray matter development in Broca's area in abnormal people who stutter*. *Frontiers in Human Neuroscience*.
- Bierman-Ruben, K., Salmelin, R., Schnitzler, A. (2005). *Right rolandic activation during speech perception: a MEG study*. *Neuroimage*. 25,793-801.

Bolognini, N., Ro, T. (2010). *Transcranial Magnetic Stimulation: Disrupting Neural Activity to Alter and Assess Brain Function*. The Journal of Neuroscience. 30(29):9647-9650.

Blumgart, E., Tran, E. (2000). *Social anxiety disorder in adults who stutter*. Depression and Anxiety Vol 27-7 687-692.

Bloodstein, O., Ratner, N B. (1995). *A Handbook on Stuttering. (Fifth Edition)*. Delmar Learning.

Bloodstein, O., Ratner, N B. (2008). *A Handbook on Stuttering. (6th Edition)*. Delmar Learning.

Bothe, A.K., Davidow, J.H., Bramlett, R.E., Franic, D.M., Ingham, R.J. (2006). *Stuttering Treatment Research 1970–2005: II. Systematic Review Incorporating Trial Quality Assessment of Pharmacological Approaches*. American Journal of Speech-Language Pathology. Vol. 15, 342-352.

Braun, A.R., Varga, M., Stager, S., Schulz, G., Selbie, S., Maisog, J.M., Carson, R.E., Ludlow, C.L. (1997) *Altered patterns of cerebral activity during speech and language production in Developmental stuttering An H2 15O positron emission tomography study*. Brain. 120,761-784.

Breier, J.I., Castillo, E.M., Boake, C., et al. (2004). *Spatiotemporal patterns of language-specific brain activity in patients with chronic aphasia after stroke using magnetoencephalography*. Neuroimage. 23:1308–1316.

Brown, S., Ingham, R.J., Ingham, J.C., Laird, A.R., Fox, P.T. (2005). *Stuttered and Fluent Speech Production: An ALE Meta-Analysis of Functional Neuroimaging Studies*. Human Brain Mapping. 25:105-117.

Brosch, S., Pirsig, W. (2001). *Stuttering in history and culture*. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 59 81–87.

Burghaus, L., Hilker, R., Thiel, A., Galldiks, N., Lehnhardt, F.G., Zaro-Weber, O., Sturm, V., Heiss, W.D. (2006). *Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus reversibly deteriorates stuttering in advanced Parkinson's disease*. Journal of Neurology. 113:625-631.

Busan, P., Dausilio, A., Borelli, M., Monti, F., Pelamatti, G., Pizzolato, G., Fadiga, L. (2012). *Motor excitability evaluation in developmental stuttering: A transcranial magnetic stimulation study*. Cortex. 1-12.

- Büchel, C., Sommer, M. (2004) *Unsolved Mystery What causes stuttering?* PLoS Biology, Feb;2(2):E46
- Cai, S., Tourville, J.A., Beal, D.S., Perkell, J.S., Guenther, F.H, Ghosh, S.S. (2014). *Diffusion imaging of cerebral white matter in persons who stutter: evidence for network-level anomalies.* Frontiers in Human Neuroscience.
- Chang, .S.E., Erickson, K.I., Ambrose, N.G., Hasegawa-Johnson, M.A., Ludlow, C.L. (2008). *Brain Anatomy Differences in Childhood Stuttering.* Neuroimage. 39(3):1333-1344.
- Cicurel, A., Shvarts, S. (2003). *Stuttering in antiquity-Moses and Demosthenes.* Vesalius, IX, 15-18.
- Cooke, S.F., Bliss, T.V. (2006). *Plasticity in the human central nervous system.* Brain. 129 (Pt 7): 1659–73.
- Cordes, A.K., Ingham, R.J. (1995). *Judgements of Stuttered and Nonstuttered Intervals by Recognized Authorities in Stuttering Research.* Journal of Speech, Language and Hearing Research.
- Craig-McQuaide, A., Akram, H., Zrinzo, L, Tripoliti, E. (2014). *A review of brain circuitries involved in stuttering,* Frontiers in Human Neuroscience.
- Crosson, B. (2008). *An Intention Manipulation to Change Lateralization of Word Production in Nonfluent Aphasia: Current Status.* Seminars in Speech and Language. 29(3): 188–4.
- De Nil, L.F, Kroll, R.M., LaFaille, S.J., Houle, S. (2003). *A positron emission tomography study of short- and long-term treatment effects on functional brain activation in adults who stutter.* Journal of Fluency Disorders 28; 357-380.
- Duffau, H., Bauchet, L., Lehericy, S., Capelle, L. (2001). *Functional compensation of the left dominant insula for language.* Neuroreport 12:2159–2163.
- Dworzynski, K., Remington, A., Rijdsdijk, F., Howell, P., Plomin, R. (2007). *Genetic etiology in cases of recovered and persistent stuttering in an unselected, longitudinal sample of young twins.* American Journal of Speech and Language Pathology.
- Eisenegger, C., Treyer, V., Fehr, E., Knoch, D. (2008). *Time-course of “off-line” prefrontal rTMS effects- a PET study.* Neuroimage. 42 379-384.
- Oldfield, R.C. (1971). *The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory.* Neuropsychologia. 9:97–113

Fitzgerald, P., Fountain, S., Daskalakis, Z. (2006). *A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition*. Clinical Neurophysiology 117 (12): 2584–2596.

Foundas, A.L., Bollich, A.M., Corey, D.M., Hurley, M., Heilman, K.M. (2001). *Anomalous anatomy of speech–language areas in adults with persistent developmental stuttering*. Neurology.

Fox, P.T., Ingham, R.J., Ingham, J.C., Hirsch, T.B., Hunter, J.H., Martin, C., Jerabek, P., Glass, T., Lancaster, J.L. (1996). *A PET study of the neural systems of stuttering*. Letters to Nature.

Fregni, F., Pascual-Leone, A. (2007). *Technology Insight: noninvasive brain stimulation in neurology—perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS*. Nature Clinical Practice Neurology. 3,383-393.

Gold BT, Kertesz A. (2000). Right hemisphere semantic processing of visual words in an aphasic patient: an fMRI study. Brain and Language. 73:456–465.

Haung, Y.Z., Edwards, M.J., Rounis, E. Bhatia, K., Rothwell, J. (2005). *The Burst Stimulation of the Human Motor Cortex*. Vol:45, 201-206.

Jancke, L., Hanggi, J., Steinmetz, H. (2004). *Morphological brain differences between adult stutterers and non-stutterers*. BMC Neurology. 4:23.

Johnson, J. (2008). *The Visualization of the Twisted Tongue:Portrayals of Stuttering in Film, Television,and Comic Books*.The Journal of Popular Culture, vol 41, No,2.

Kalinowski, J., Saltuklaroglu, T. (2003). *Choral Speech: the amelioration of stuttering via imitation and the mirror neuron system*. Neuroscience and Behavioral Reviews. 339-347.

Kell, CA, Neumann, K., von Kriegstein, K., Posenenske, K., von Gudenberg, A.W., Euler, H., Giraud, A.L. (2009). *How the Brain repairs stuttering*. Brain. 132;2747-2760.

Klein, KF., Hood, SB. (2004). *The impact of stuttering on employment opportunities and job performance*. Journal of Fluency Disorders 29 255-273.

Kobayashi, M., Pascual-Leone, A. (2003). *Transcranial magnetic stimulation in neurology*. The Lancet.

Koller, W.C. (1983). *Dysfluency (Stuttering) in Extrapyrmidal Disease*. Archieves of Neurology. 40(3):175-177.

Leger, A., Demonet, J.F., Ruff, S., et al. (2002). Neural substrates of spoken language rehabilitation in an aphasic patient: an fMRI study. *Neuroimage*. 17:174–183.

Max, L., Caruso, A.J. (1997). *Contemporary Techniques for Establishing Fluency in the Treatment of Adults Who Stutter*. Contemporary Issues in Communication Science and Disorders.

McKinnon, D., Reilly, S. (2007). *The Prevalence of Stuttering, Voice and Speech-Sound Disorders in Primary School Students in Australia*. Language Speech and Hearing Services in Schools.

Miura K, Nakamura Y, Miura F, et al. (1999). Functional magnetic resonance imaging to word generation task in a patient with Broca's aphasia. *Journal of Neurology*. 246:939–942.

Monti, A., Cogiamanian, F., Marceglia, S., et al. (2007). *Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia*. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 79:451–453.

Naeser, M.A., Martin, P.I., Ho, M., Treglia, E., Kaplan, E., Bashir, S., Pascual-Leone, A. (2012). *Transcranial Magnetic Stimulation and Aphasia Rehabilitation*. *Arch Phys Med Rehabil*. Vol 93, Suppl 1.

Naeser, M., Martin, P.I., Treglia, E., Ho, M., Kaplan, E., Bashir, S., Hamilton, R., Coslett, H.B., Pascual-Leone, A. (2010). *Research with rTMS in the treatment of aphasia*. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 28(4): 511–529.

Orton, S.T. (1927). *Studies in stuttering*. *Arch.Neurol.Psychiatry* 18, 671–672.

Pascual-Leone, A., Gates, J.R., Dhuna, A. (1991) *Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation*. *Neurology*;41(5):697–702.

Peck KK, Moore AB, Crosson BA, et al. (2004). Functional magnetic resonance imaging before and after aphasia therapy: shifts in hemodynamic time to peak during an overt language task. *Stroke*. 35:554–559.

Pool, K.D., Devous, M.D., Freeman, F.J., Watson, B.C., Finitzo, F.J., (1991). *Regional cerebral blood flow in developmental stutterers*. *Archives of Neurology*. 48:509–512.

Porfert, A.R., Rosenfield, D.B. (1978). *Prevalence of stuttering*. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 41, 954-956.

Preibisch, C., Neumann, K., Raab, P., Euler, H.A., von Gudenberg, A.W., Lanfermann, H., Giraud, A. (2003). *Evidence for compensation for stuttering by the right frontal operculum*. Neuroimage. 20 1356-1363.

Robertson, E.M., Theoret, H., Pascual-Leone, A. (2003). *Studies in cognition: the problems solved and created by transcranial magnetic stimulation*. Journal of Cognitive Neuroscience. 15, 948–960.

Rossini P.M., Barker, A.T., Berardelli, A., Caramia, M.D., Caruso, G., Gracco, R.Q., Dimitrijevic, M.R., Hallett, M., Katayama, Y., Lücking, C.H. et al. (1994). *Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee*. Electroencephalography and clinical neurophysiology. 91(2): 79-92.

Rossini, P.M., Rossi, S. (2007). *Transcranial Magnetic Stimulation Diagnostic, therapeutic and research potential*. Neurology.

Saltuklaroglu, T. (2009). *Comparisons of stuttering frequency during and after speech initiation in unaltered feedback, altered auditory feedback and choral speech conditions*. International Journal of Language and Communication Disorders, Vol 44 No 6, 1000-1017.

Salmelin, R., Schnitzler, A., Schmitz, F., Freund, H.J. (2000). *Single word reading in developmental stutterers and fluent speakers*. Brain. 123,1184-1202.

Salmelin, R., Schnitzler, A., Schmitz, F., Jancke, L., Witte, O.W., Freund, H.J. (1998). *Functional organization of the auditory cortex is different in stutterers and fluent speakers*. Neuroreport.

Sandak, R., Fiez, J.A. (2000) *Stuttering: a view from neuroimaging*. Lancet. 5;356 (9228):445-6.

Seghier, M., Lazeyras, F., Momjian, S., et al. (2001). *Language representation in a patient with a dominant right hemisphere: fMRI evidence for an intrahemispheric reorganisation*. Neuroreport. 12:2785– 2790.

Siebner, H., Rothwell, J. (2003). *Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity*. Experimental Brain Research. Vol:148 1-16.

Silverman, F.H. (2003). *The Essentials on Speech, Language and Hearing Disorders*, Atomic Dog Publishers.

Sommer, M., Koch, M.A., Paulus, W., Weiller, C., Büchel, C. (2002). *Disconnection of speech-relevant brain areas in persistent developmental stuttering*. *Lancet*. 360:380-83.

Sommer, M., Wischer, S., Tergau, F., Paulus, W. (2003). *Normal Intracortical Excitability in Developmental Stuttering*. *Movement Disorders*.

Stemmer, B., Whitaker, H.A. (2008). *Handbook of the Neuroscience of Language*. Elsevier Ltd.

Travis, L.E. (1931). *Speech Pathology*. New York, NY: D. Appleton and Co.

Tyler, L.K., Marslen-Wilson, W.D., Randall, B., Wright, P., Devereux, B.J., Zhuang, J., Papoutsis, M., Stamatakis, E.A. (2011). Left inferior frontal cortex and syntax: function, structure and behavior in patients with left hemisphere damage. *Brain*. 134; 415–431

Usher, E., Weber-Fox, C. (2015). *Neurodevelopment for syntactic processing distinguishes childhood stuttering recovery versus persistence*. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*.

Van Riper, C. Ericson, R.L. (1996). *Speech Correction: An Introduction to Speech Pathology and Audiology*, Allyn and Bacon.

Vanhoutte, S., Cosyns, M., van Mierlo, P., Batens, K., Corthals, P., De Letter, M., Van Borsel, J., Santens, P. (2016) *When will a stuttering moment occur? The determining role of speech motor preparation*. *Neuropsychologia*. 86 93-102.

Van Borsel, J., Achten, E., Santens, P., Lahorte, P., Voet, T. (2003). *fMRI of developmental stuttering: A pilot study*. *Brain and Language*. 85, 369-376.

Vingate, M. (1997). *Stuttering: A Short History of a curious disorder*. Westport, CT: Bergin & Garvey.

Warburton, E., Price, C.J., Swinburn, K., Wise, R.J. (1999). *Mechanisms of recovery from aphasia: evidence from positron emission tomography studies*. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 66:155–161.

Weiller, C., Isensee, C., Rijntjes, M., et al. (1995). *Recovery from Wernicke's aphasia: a positron emission tomographic study*. *Annals of Neurology*. 37:723–732.

Vigneau, M., Beaucoisin, V., Herve, P.Y., Duffau, H., Crivello, F., Houde, O., Mazoyer, B., Tzourio-Mazoyer, N. (2006). Meta-analyzing left hemisphere language area: Phonology, semantics and sentence processing. *Neuroimage*. 1414 – 1432

Wood, F., Stump, D., McKeehan, A., Sheldon, S., Proctor, J. (1980). *Patterns of regional cerebral blood flow during attempted reading aloud by stutterers both on and off Haloperidol medication: evidence for inadequate left frontal activation during stuttering*. Brain and Language, 9: 141–4.

Wu, J.C., Maguire, G., Riley G., Lee, A., Keator, D., Tang, C., Fallon, J., Najafi, A. (1997). *Increased dopamine activity associated with stuttering*. NeuroReport. 8, 767-770.

www.speecheasy.com

Yairi, E., Ambrose, N. (2013). *Epidemiology of Stuttering: 21st Century Advances*. Journal of Fluency Disorders; 38(2): 66–87.

Young, M.A. (1980). *Comparison of Stuttering Frequencies During Reading and Speaking*. Journal of Speech and Hearing Research.

HAM VERİLER



FORMLAR

Ek-1

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

“Kekemeliği olanlarda repetitif (tekrarlayıcı) Transkranyal Manyetik Stimülasyon sonrası kekemelik şiddetindeki değişikliklerin araştırılması”

Kekemeliği olan kişiler üzerinde yapılan bilimsel araştırmalar, kekemeliği olmayan kişilerle kıyaslandıklarında bazı beyin bölgelerinin fazladan aktif olduğunu (kanlandığını) ya da bazı alanların aktif olması gerekirken yeterince kanlanmadığını göstermektedir. Bahsedilen bu durumun ise konuşmayı bozucu bir etki yarattığı düşünülmektedir.

Kekemeliğin tedavisine ilişkin şimdiye kadar yapılan tüm uygulamalar doğru konuşma davranışını kazandırmaya yönelik terapilerdir. Konuşma terapisi sonrasında katılımcıların beyin aktivitelerindeki farklılıklar azalarak kekemeliği olmayan bireylerinkine yaklaşmaktadır. Ancak konuşma terapisi herkeste kalıcı olmamakta, bir süre sonra takılmalar yeniden artış gösterebilmektedir.

Şu anda katılmakta olduğunuz araştırmanın amacı kekemeliği olan kişilerde fazladan aktif olan beyin bölgelerinin faaliyetlerinin geçici olarak azaltılması veya akıcı konuşma için aktif olması gereken beyin bölgelerinin aktivitesinin arttırılması suretiyle kişilerin kekemelik şiddetindeki değişikliklerin araştırılmasıdır. Transkranyal Manyetik Stimülasyon (TMS) beyin bölgelerinin etkisinin geçici olarak arttırılması ya da azaltılmasını sağlayabilmektedir.

TMS uygulaması öncesinde ve sonrasında size birtakım okuma ve konuşma görevleri yaptırılarak kekemelik şiddetinizdeki değişiklikler araştırılacaktır.

Uygulama sonrasında kekemelik şiddetinde düşüş beklenmektedir ve elde edilen etki en fazla birkaç saat sürecektir. Çok kalıcı bir etki oluşabilmesi uygulamanın art arda günler boyunca yapılmasını gerektirir ancak çalışma kapsamında tek bir uygulama yapılacaktır. Araştırma başlangıç safhasında olduğundan öncelikli hedef nasıl bir etki ortaya çıkacağını belirlemektir.

Kekemelik tedavisi için var olan metodlar tam bir düzelme sağlayamadığından araştırmaya katılımınız hem bilime önemli bir katkı getirecek hem de kekemelik problemi yaşayan siz ve sizin gibi diğer bireyler için faydalı olabilecek eskisinden çok daha etkili yeni yöntemlerin geliştirilmesine, konuşma terapisi dışında farklı alternatifler oluşturulmasına ve tedavide yeni açılımlara katkı sağlayacaktır.

Transkranyal manyetik stimülasyon ağrısız bir yöntem olup bazı kişilerde sadece gıdıklanma ya da hafif sıçrama benzeri bir his yaratabilir. Bazı kişiler tarafından ise hiç hissedilmemektedir. TMS'nin kafasının içinde cerrahi yöntemle (çeşitli beyin ameliyatları) veya kaza sonucu girmiş metal bir cisim bulunan, kalp pili taşıyan, epilepsisi (sara hastalığı) ya da bilinen ağır bir beyin hastalığı olanlar dışındaki kişilerde önemli bir yan etkisi yoktur. Bu uygulama sırasında başınızın üzerine bir cihaz ancak degecek kadar yaklaştırılarak art arda uyarımlar verilecek bu sırada bir ses ("çat-çat-çat" şeklinde) duyacaksınız.

Bu çalışmada uygulanacak ardışır uyarımın epilepsi nöbetleri oluşturmamasından korkulmuşsa da böyle yan etkilerin ortaya çıkmayacağı güvenlik sınırları belirlenmiştir ve bu çalışmada söz konusu protokollerin belirlediği güvenlik sınırları içerisinde kalınacaktır. Bunların sizin üzerinizde herhangi bir olumsuz etkisi yoktur, ayrıca uygulama sırasında bir nöroloji uzmanı bulunacaktır.

Hazırlıklar ve uygulama yaklaşık olarak üç saat sürecektir. Bu çalışmada siz dahil 15 kişiden kayıt alınması amaçlanmaktadır.

TMS uygulaması öncesinde Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yapılarak beyin MR görüntünüzün bilgisayara aktarılması gerekmektedir. MRG ise herhangi bir risk barındırmayan zararsız bir yöntemdir. Çekimde kişi iyonize radyasyona maruz kalmamaktadır. Görüntüleme sonrası MRG'niz saklamanız için size bir CD içinde takdim edilecek ve bunun için herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına ve istediğiniz anda araştırmacıya haber vererek çalışmadan çekilme hakkına sahipsiniz. Araştırmacı tarafından gerek görüldüğü takdirde araştırma dışı bırakılmanız söz konusu olabilir.

Katılımınız sayesinde elde edilen veriler tarafımızdan değerlendirilip araştırmada kullanılacaktır. Size ait tüm bilgiler her koşulda gizli tutulacaktır. Sadece

araştırmanın izleyicileri ve resmi makamlar gerektiğinde bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait bilgilere ulaşabilirsiniz. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, durum size bildirilecektir.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Sizden ya da bağlı bulunduğunuz kurumdan herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun çıkması durumunda gönüllünün ya da yakınının bilgi almak için ilişki kuracağı kişi: Tamer Demiralp'tir.

Tamer Demiralp'e ait iletişim bilgileri:

İş telefonu : 0532 363 76 34

E-posta adresi: demiralp@istanbul.edu.tr

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Sayın Öykü Tezel Bayraktaroğlu tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek, bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Tamer Demiralp'i, 0532 3637634 numaralı telefon ve İ.Ü. İ.T.F. Fizyoloji Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.



Gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün;

Adı ve soyadı :

Adresi :

Telefon no :

İmza :

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli ya da vasinin;

Adı ve soyadı :

Adresi :

Telefon no :

İmza :

Açıklamaları yapan araştırmacının;

Adı ve soyadı :

İmza :

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin;

Adı ve soyadı :

Görevi :

İmza :

Ek-2

1 No'lu liste

Dünya diğer adıyla Küre-i Arz ya da yeryuvarı, Güneş Sistemi'nde Güneş'e en yakın üçüncü gezegendir. Güneş Sistemindeki en yoğun ve beşinci büyük gezegendir. Üzerinde zeki yaşam formları barındırdığından emin olunan tek gök cisimidir.

Katı ya da 'kaya' ağırlıklı yapısı nedeniyle üyesi bulunduğu yer benzeri gezegenler grubuna adını vermiştir. Bu gezegen grubunun kütle ve hacim açısından en büyük üyesidir. Büyüklükte, Güneş Sistemi'nin 8 gezegeni arasında gaz devlerinin büyük farkla arkasından gelerek, beşinci sıraya yerleşir. Tek doğal uydusu Ay'dır. Yeryüzü, Yerküre, Mavi Gezegen ya da latince adıyla Terra olarak da anılır.

Yapılan araştırmalar sonucu gezegeninin yaşı 4,467 milyar yıl olarak hesaplanmıştır. Geçen bu zaman dilimi, karmaşık bileşik yapılar ve içerdiği elementler göze alındığında, Güneş, Dünya ve diğer gezegenler dahil Güneş Sistemi'ndeki yapıları oluşturan moleküler bulutsunun kaynağı, ömrünü önceden tamamlamış bir genç tip yıldızın dağılmış artıklarının ve yıldızlar arası maddenin bir merkez etrafında dönerek gittikçe yoğunlaşmasıyla oluşmuştur. Merkezde yoğunlaşan Hidrojen ve Helyum molekülleri yeni bir G2 türü yıldızı, yani Güneş'i oluşturmaya başlamış, çevre disklerdeki yoğunluklu bölgelerde ise gezegenler oluşmaya başlamıştır. Dünya ise Güneş'e 3. sırada yakınlıkta bulunan karasal bir iç gezegendir.

2 no'lu liste

Evcil kedi küçük, genelde tüylü, evcilleştirilmiş, etobur memelidir. İnsanlar kedilerin arkadaşlığına ve haşarat ve ev zararlılarını avlayabilme yeteneğine önem vermektedir.

Kediler anatomik olarak güçlü, esnek bedenleriyle, hızlı refleksleriyle, keskin geri çekilebilen pençeleriyle ve küçük avları öldürmeye uyarlanmış dişleriyle diğer kedigillere benzerler. Kediler insan kulakları için çok zayıf ya da çok yüksek frekanstaki sesleri duyabilirler. Karanlığa yakın ortamlarda görebilirler. Çoğu memeli gibi, kediler insanlara göre daha zayıf renkli görüşe ve daha güçlü koku alma duyusuna sahiptir.

Kediler, tek başına avcılık yapmalarına rağmen sosyal bir türdür, ve kedi iletişimi, kedi feromonu ve kedilere özgü vücut dilinin yanı sıra seslenme çeşitliliğini (miyavlama, mırıltı, sesini titretme, tıslama, hırıltı ve gırtlaksı ses) de içinde barındırır.

Kediler Antik Mısır'da tapılan hayvanlar olduğundan beri, genellikle orada evcilleştirildiklerine inanılır, ama Neolitik dönem kadar eskiye dayanan evcilleştirme örneklerinin de olma olasılığı vardır.

2007'deki genetik bir çalışma, evcil kedilerin milattan önce 8000'de, Orta Doğu'da Afrika yaban kedisi soyundan türediğini ortaya çıkardı. Kediler dünyadaki en popüler evcil hayvandır, ve günümüzde insanların yaşadığı hemen hemen her yerde bulunmaktadır.

3 no'lu liste

Uzay ya da **fezâ**, Dünya'nın atmosferi dışında ve diğer gök cisimleri arasında yer alan, gök cisimleri hariç, evrenin geri kalan kısmındaki sonsuz olduğu düşünülen boşluğa verilen isimdir. Atmosfer ile uzay arasında kesin bir sınır bulunmamaktadır, fakat Dünya'nın atmosferi yukarı doğru çıkıldıkça incelmektedir. Uzayda tahminen milyarlarca galaksi bulunmaktadır. Bu tahmini galaksilerin içinde tahminen milyonlarca sistemler, gezegenler ve asteroitler bulunmaktadır. Görelilik teorisine göre uzay elastik bir dokuya sahiptir. Cisimlerin bu elastik dokuyu bükmelerinden dolayı yerçekiminin olduğunu ileri süren kuramdır. Uzayda zaman kavramı yoktur. Zaman, bizim algılarımızla yarattığımız bir kavramdır.

Çağlar geçtikçe insanlar daha güçlü teleskoplarla uzayı incelemiş, uzay hakkındaki bilgilerini artırmıştır. Böylece merakını gidermeye başlayan insanoğlu bununla yetinmeyip uçarak daha fazla bilgi toplamak istemiştir. İnsanlığın uçmayı keşfetmesiyle Dünya'yı çevreleyen yakın uzay hakkındaki bilgiler, daha da artmaya başladı. Nihayet, güçlü füzeler, yapma uydular, Ay 'a insanlı ya da insansız araçlar gönderilmesi, yapay uydular geliştirilmesi, çok güçlü radyo teleskoplarla uzayın derinliklerinin araştırılması, 20. yüzyılın ikinci yarısında insanlığın uzay hakkındaki bilgilerini önemli ölçüde genişletti. Ayrıca insanlık uzayı araştırmak için "astronomi" yi doğurdu.

4 no'lu liste

Tıp, sağlık bilimleri dalı. İnsan sağlığının sürdürülmesi ya da bozulan sağlığın yeniden düzeltilmesi için uğraşan, hastalıklara tanı koyma, hastalıkları tedavi etme ve hastalık ve yaralanmalardan korumaya yönelik çalışmalarda bulunan birçok alt bilim dalından oluşan bilimsel disiplinlerin şemsiye adıdır. Hem bir bilgi alanı – vücut sistemlerinin ve bunların hastalıklarının ve tedavilerinin bilimi – hem de bu bilginin uygulandığı *meslektir*.

Tarih boyunca dünyanın farklı yerlerinde farklı tıbbî sistemler ortaya atılmıştır. Bugün çağdaş biyotıp büyük oranda dünyanın her yerinde etkin olan sistem olarak gözükse de, sosyal bilimciler tıbbi bir çoğulluk ve çoğulculuktan söz etmektedir. Çok eski kökene sahip Ayurvedik tıp, Geleneksel Çin Tıbbi ve benzeri kompleks tıbbi sistemlerin yanı sıra, kabilelerde rastlanan daha basit tıbbi sistemler de bugün varlığını, biyotıpla birlikte, sürdürmektedir. Tıp sistemleri açısından çağdaş biyotıp gerek karakteristikleri gerek gösterdiği yayılım sebebiyle önemlidir. Zaman zaman Batı kaynaklı olduğu için bu tıbbi sistem ve geleneğe “Batı tıbbi” dendiği de olmuşsa, özellikle sosyal bilimciler tarafından, bu terimin yerine “biyotıp” teriminin kullanılması tercih edilir. Bazen bu tıbbi gelenek için “bilimsel tıp” ve “Hippokratik tıp” deyimlerinin de kullanıldığı olur. Batı ülkelerinde de, çağdaş zamanda varlığını sürdüren, farklı kaynaklara sahip, çeşitli tıbbi gelenekler de vardır.

5 no'lu liste

Katil balina, Orka olarak da bilinir, okyanus yunusları ailesinin en iri üyesidir. Yayılım genişliği olarak dünyada en yaygın ikinci memelidir ve tüm okyanuslarda bulunur. Çok yönlü bir yırtıcıdır ve balık, deniz kaplumbağası, kuş, fok, köpek balıkları ve hatta diğer genç ve küçük yunusları yer. Bu şekilde deniz besin zincirinin en üst noktasındadır. Katil balina ayrıca diğer balinalara özellikle gri balinalara da saldırır.

"Katil balina" adı hayvanın muhteşem ve korkusuz bir deniz memelisi olarak ününü yansıtır. Günümüzde Orka balina olarak görülmez ve insanlar için tehlikeli değildir. Doğada Orka'nın bir insana saldırısı kaydedilmemiştir. Bununla birlikte deniz parklarında tutsak olarak tutulan Orkaların terbiyecilerine saldırdıklarına dair raporlar vardır.

Hayvanların ayırtedici özellikleri olarak sırtı siyah, göğüs ve yanları beyazdır ve göz üstünde ve arkasında beyaz lekeler vardır. Gövdeleri ağır ve tıknazdır ve büyük bir sırt yüzgeçlerine sahiplerdir. Sırt yüzgeçlerinin arkasında koyu gri bir leke bulunur. Erkeklerin uzunlukları 9,5 m'ye kadar olabilir ve ağırlıkları 6 tondan fazladır. Dişileri daha küçüktür; en fazla 8.5 m uzunluğunda olurlar ve ağırlıkları yaklaşık 5 tondur. Yavru katil balinalar doğduklarında 180 kg'dır ve uzunlukları yaklaşık 2,4 m'dir. Katil balina'nın kuyruk yüzgeci büyük ve yuvarlaktır.

6 no'lu liste

Ağrı Dağı (Ermenice: *Ararat* ya da *Masis*, Selçuklular döneminde: *Eğri Dağ*), Türkiye'nin en yüksek dağıdır. Zirvesi 4 mevsim boyunca erimeyen kar ve takke buzulu ile kaplı volkanik bir dağ olan Ağrı Dağı, Türkiye'nin doğu ucunda, Ağrı ilinin sınırları içerisinde yer almaktadır. Dağ, İran'ın 16 km batısında ve Ermenistan'ın 32 km güneyindedir.

Ağrı dağı 5137 metrelik rakımıyla, Türkiye'nin en yüksek doruğudur. Ağrı Dağı iki zirveden oluşur. 4000 metreye kadar bazalt daha sonra sonraki yükseklikte andezit lavlarından oluşarak volkanik bir dağ özellikleri gösterir. Dağın doruğunda bir örtü buzulu vardır ve Türkiye'nin en büyük buzuludur.

Türkiye'nin en büyük dağı olan Ağrı Dağı jeolojik konumu ve Büyük Tufan'dan sonra Nuh'un gemisine ev sahipliği yapması dolayısıyla efsanevi özelliği olan bir dağdır. Bir inanışa göre, Eski Ahid'teki Tekvin babında Nuh'un gemisi'nin karaya oturduğu dağ bu dağdır. 1950'li yıllarda, havadan çekilen fotoğraflardaki gemiye benzeyen şekiller Nuh'un gemisinin bulunduğu yönünde yorumlandı, ancak daha sonra bu iddiaların asılsız olduğu ortaya çıktı.

Güney yüzünden yapılan tırmanışlar "klasik rota" olarak nitelendirilir ve Ağrı'nın Doğubayazıt ilçesinden başlar. Iğdır yönünden gerçekleştirilen kuzey rotalar buzul tırmanışlarını içerir ve dağa ulaşım açısından biraz daha ayrıntılı hazırlıklar gerektirir.

7 no'lu liste

Mars veya **Merih** Güneş Sistemi'nin Güneş'ten itibaren dördüncü gezegenidir. Roma mitolojisindeki savaş tanrısı Mars'a ithâfen adlandırılmıştır. Yüzeyindeki yaygın demiroksitten dolayı kıvrımsı bir görünüme sahip olduğu için *Kızıl Gezegen* de denir.

İnce bir atmosferi olan Mars gerek Ay'daki gibi meteor kraterlerini, gerekse Dünya'daki gibi volkan, vadi, çöl ve kutup bölgelerini içeren çehresiyle bir yerbenzeri gezegendir. Ayrıca rotasyon periyodu ve mevsim dönemleri Dünya'ninkine çok benzer.

Mars'taki Olimpos Dağı adı verilen dağ Güneş Sistemi'nde bilinen en yüksek dağ ve Marineris Vadisi adı verilen kanyon en büyük kanyondur. Ayrıca Mars'ın kuzey yarımküresinde 10.600 km. uzunluğunda ve 8.500 km. genişliğindeki dev bir meteor kraterinin varlığı saptanmıştır. Bu krater, bugüne kadar keşfedilmiş en büyük meteor kraterinin dört misli büyüklüğündedir.

Mars, Dünya hariç tutulursa, halen Güneş Sistemi'ndeki gezegenler içinde sıvı su ve yaşam içermesi en muhtemel gezegen olarak görülmektedir.

Günümüzde, Mars, yörüngelerine oturmuş üç uzay gemisine evsahipliği yapmaktadır. Mars, Dünya hariç tutulursa, Güneş Sistemi'ndeki herhangi bir sıradan gezegenden ibaret değildir. Yüzeyi pek çok uzay aracına evsahipliği yapmıştır. Bu uzay araçlarıyla elde edilen jeolojik veriler şunu ortaya koymuştur ki, Mars önceden su konusunda geniş bir çeşitliliğe sahipti.

8 no'lu liste

Arkeoloji, kazı vb. yöntemlerle ortaya çıkarılan tarihî yapıtları kültürel, sanatsal ve tarihsel yönden inceleyen bir bilimdir. Türkçeye yanlış bir şekilde "kazıbilim" olarak çevrilmiş olsa da, kazı arkeolojik araştırma yöntemlerinden sadece bir tanesidir. Arkeoloji asıl olarak insanlığın kültürel geçmişini, kültürlerin değişimini ve birbirleriyle ilişkilerini inceler.

Arkeoloji kendi içinde birçok farklı bilim dalını barındırmaktadır. Bunlar arasında tarihöncesi prehistorya arkeolojisi, klasik arkeoloji, protohistorya ve önasya arkeolojisi, mısır arkeolojisi, tevat arkeolojisi, ortaçağ arkeolojisi sayılabilir. Arkeoloji, yazılı tarihten önce ve sonra yaşamış insanlara ilişkin bilgi edinme olanağı sağlaması açısından özellikle önemlidir. Bu bilim dalının uzmanları olan arkeologlar, araç, eşya ve yapı kalıntılarını inceleyerek, eski insanların nasıl yaşadıklarını anlayabilirler.

Arkeologlar çalışmalarını çoğunlukla eskiden insanların yaşadığı varsayılan yerleşimleri gün yüzüne çıkararak yürütürler. Yıkılan bir kentin üstüne yenisi yapıldığından, eski kentler genellikle toprağın altında kalır ve üst üste kurulan yerleşmelerin mimari (özellikle kerpiç) yıkıntıları zamanla bir tepe oluşturur. Bu tür tepeler Türkiye'de *höyük* olarak adlandırılır.

Ülkemizdeki Alacahöyük, Yalıhöyük ve Çatalhöyük gibi eski yerleşmeler birer höyüktür.

9 no'lu liste

Altın, yumuşak, parlak sarı renkte kimyasal bir elementtir. Altının parlak sarı rengi, asitlere karşı dayanıklılığı, doğada serbest halde bulunabilmesi ve kolay işlenebilmesi gibi özellikleri, insanların ilkçağlardan beri ilgisini çekmiştir.

Altın, parlak sarı rengi ve ışıltısıyla göz alan çok ağır bir metaldir. Üstelik kolay tepkimeye girmeyen çok kararlı bir element olduğu için havadan ve sudan etkilenmez. Bu yüzden hiçbir zaman paslanmaz, kararmaz ve donuklaşmaz. Bir başka özelliği de saf haldeyken çok yumuşak olmasıdır; bu nedenle kolayca dövülerek biçimlendirilebilir. Altın bütün bu özellikleriyle tarih boyunca kıymetli metallerden sayılmıştır.

Tarihte bilinen kayıtlara göre Mısır hükümdarları zamanında M.Ö. 3200 yıllarında, altın darphanelerde eşit boyda çubuklar halinde çekilerek para olarak kullanıldı. Au Latince *Aurum* kelimesinden gelmektedir.

Peru'da MÖ 2000 yılına ait altın ziynet eşyaları kalıntılarına rastlanmış olup, Amerika kıtasındaki Aztekler ve İnkaların da altına tutkun oldukları bilinmektedir.

Altına önem veren eski medeniyetler arasında; Yunanları, İranlıları, Makedonyalıları, Asurluları, Sümerleri ve Lidyalıları saymak yerinde olur.

MÖ 550 yıllarında Lidya Kralı Krezos, altını para olarak (sikke) bastırmış ve altının para olarak basılması ile de ticaret artmıştır. Şehirler zenginleşmiştir.

10 no'lu liste

Rüya, uykunun genel ve karakteristik özelliklerinden biri olup, uykunun hızlı göz hareketi (REM) adlı evreleriyle yakından ilişkili bulunan, görsel ve işitsel algı ve duygulardır. Rüyaların biyolojik içeriği, işleyişi ve maksatları tümüyle anlaşılmış değildir. Rüyalara “duyusuz algı”nın bir türü veya nesnesiz algı olarak da bakılabilir. Çeşitli inanışlara ve tahminlere de neden olan rüyalar, her zaman için ilginç ve yoruma açık bir konu oluşturmuşlardır. Farklı psikoloji ekollerinin, parapsikologların ve deneysel spiritüalistlerin rüyaları farklı biçimlerde açıklama çabaları olmuştur. Rüyaların işleyişinin açıklanması bilimsel topluluğun genel kabulüne göre varsayımlar düzeyinden öteye pek gidememiş olup, rüyalar halen esrarını korumakta olan bir inceleme alanını oluşturmaktadır.

Rüyaların gerek tahminlere konu oluşturması bakımından, gerekse ilham kaynağı olması bakımından uzun bir geçmişi vardır. Tarih boyunca insanlar mesaj taşıdıklarına inandıkları rüyalardan anlamlar çıkarmaya çalışmış ve rüyalar aracılığıyla gelecek hakkında tahminlerde bulunmuşlardır. Rüyalar, fizyolojik açıdan uyku sırasındaki nöral süreçlere bir tepki ya da yanıt olarak tanımlanır, psikolojik açıdan bilinçaltının yansımalarıdır, maneviyat açısından ise en azından bazı rüyalar ya gelecek hakkında ya da başka bir konu hakkında haber içerir.

Ek**Konuşma konuları.**

1.

- Hangi işle meşgulsünüz, işinizin iyi ve zor yanları nelerdir?
- Bu mesleği yapmıyor olsaydınız ne ile uğraşmak isterdiniz/hayalinizdeki iş nedir?
- Bundan 10 yıl sonra ne yapıyor olmak isterdiniz/gelecekte hayatınızla ilişkili beklentileriniz nelerdir?

2.

- Herhangi bir hobiniz var mıdır/boş zamanlarınızda ne yaparsınız?
- Geçen haftasonu ne yaptınız?
- Haftasonunu kimlerle geçirmeyi tercih edersiniz?

3.

- Tatillerinizde ne yaparsınız? En son nereye tatile gittiniz ve neler yaptınız?
- Bir dahaki tatilinizi nerede yapmayı planlıyorsunuz?
- Hangi ülkeye seyahat ettiniz/burada neleri beğendiniz? Nelerden hoşlanmadınız?

4.

- Türkiye'nin en çok hangi şehirni ya da hangi bölgelerini seversiniz?
- Türkiye'nin hoşlandığınız ve hoşlanmadığınız özellikleri nelerdir?
- Başka bir ülkede yaşadınız mı ya da yaşamak ister miydiniz?

5.

- Ne tür filmler seyrederdiniz? En son seyrettiğiniz ya da en sevdiğiniz filmi anlatınız.

- Filmleri sinemada mı evde mi seyretmeyi tercih edersiniz?
- Ne tür kitaplar okursunuz? En çok sevdiğin ya da en son okuduğunuz kitabı anlatınız.

6.

- Akıcılık bozukluğunun (kekemeliğin) hayatınızda neden olduğu güçlükler oldu mu?
- Kekeleme sırasında yüzünüzde ve boynunuzda hissettiğiniz değişiklikler nelerdir?
- Hangi zamanlarda en çok takılırsınız/takıldığınız zaman ne yaparsınız?

7.

- Nerede doğdunuz ve çocukluğunuz nerede geçti?
- Ailenizden bahseder misiniz?
- Okula nerede gittiniz/hangi okulları bitirdiniz?

8.

- 10 trilyon paranız olsaydı halen çalışıyor olur muydunuz/neler yapardınız?
- Şansa inanır mısınız/şanslı olduğunuzu düşünür müsünüz?
- Eğer yaşamak için sadece 1 yılınızın kaldığınız bilseydiniz ne yapardınız?

9.

- Yemek yapmayı sever misiniz? Ne tür yemeklerden hoşlanırsınız?
- En sevdiğiniz restoran neresidir/ ne tür yerlerde yemekten hoşlanırsınız?
- İyi yaptığınız bir yemeğin tarifini verebilir misiniz?

10.

- Herhangi bir sporla uğraştınız mı, hangi sporu yapmak isterdiniz?

- Takip ettiğiniz bir spor dalı var mı?
- Hangi sporculardan hoşlanırsınız?



ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 392

Tarih : 29.02.2012

Konu : Prof.Dr. Tamer DEMİRALP hk,

Sayın Prof.Dr. Tamer DEMİRALP
Fizyoloji Anabilim Dalı

İlgi :Deneyel Tıp Araştırma Enstitüsünün 08/02/2012 gün ve 60 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Deneyel Tıp Araştırma Enstitüsü Sinirbilim Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Öykü TEZEL BAYRAKTAROĞLU'nun yürüteceği 2012/348-967 dosya numaralı "Kekemeliği olanlarda repetitif transkranyal manyetik stimülasyon sonrası kekemelik şiddetindeki değişikliklerin araştırılması" başlıklı tez çalışması kurulumuzun 24.02.2012 tarihli 04 sayılı toplantısında etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.
Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: Tutanak

PATENT HAKKI İZİNİ

TELİF HAKKI İZİNİ