T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

COVID-19 GEÇİREN OLGULARDA GEÇ DÖNEM LARENGEAL FONKSİYON DEĞERLENDİRMESİ

EZGİ GÜLŞEN

DANIŞMAN
PROF. DR. AHMET ATAŞ

ODYOLOJİ ANABİLİM DALI
ODYOLOJİ, DİL VE KONUŞMA BOZUKLUKLARI
TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

İSTANBUL-2022

Bu çalışma 11.05.2022 Tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Odyoloji Anabilim Dalı, Odyoloji, Dil ve Konuşma Bozuklukları Tezli Yüksek Lisans Programı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

TEZ JÜRİSİ

Prof. Dr. Ahmet ATAŞ
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Fakülte

Dr.Öğr.Üyesi Eyyup KARA
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Fakülte

Prof. Dr. Mehmet Faruk OKTAY
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

İTHAF

Bu tez çalışmamı COVID-19 salgını ile mücadele ederken yaşamını yitiren tüm sağlık emekçilerine ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Lisans ve yüksek lisans öğrenim hayatım boyunca, yorumları ve bakış açısıyla kendisinden çok şey öğrendiğim, bilgi birikimi ve desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım ve kıymetli hocam Odyoloji Bölüm Başkanı Prof. Dr. Ahmet ATAŞ'a,

Akademik hayatımda en iyi şekilde yetişmem için büyük emek harcayan, tavsiyeleriyle bana yol gösteren ve öğrencisi olduğum için şanslı hissettiğim değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Eyyup Kara'ya,

Tezim için birlikte çalışma fırsatı yakaladığım, gerekli olanaklara ulaşabilmemde ve bilgi edinme sürecimde bana olan destekleri için değerli hocam Doç.Dr. Ayşegül Batıoğlu Karaaltın'a,

Tezimin her aşamasında ilgi ve desteğini hissettiğim, karşılaştığım zorluklar karşısında beni motive eden sevgili Arş.Gör. Dilek Gülmez'e,

Tez sürecimde ve sosyal yaşantımda beni cesaretlendiren, yanımda olduklarını her an hissettiğim değerli arkadaşlarım Cansu Öztürk'e, Selda Salman'a, İzel Sezer'e, Elif Kaya'ya ve Abidin Kaya'ya,

Koşullar ne olursa olsun desteğini bir an bile esirgemeyen, bana onurlu yaşamayı, emek kavramını ve sevmeyi öğreten; çocukları olmaktan gurur duyduğum sevgili annem Leyla GÜLŞEN'e ve sevgili babam Nihat GÜLŞEN'e,

Yaşamımı güzelleştiren ve varlıkları ile bana güven veren, biricik ablam ve sevgili kardeşlerime çok teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 35799

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... İİ
BEYAN ..... İİİ
İTHAF ..... İV
TEŞEKKÜR V
İÇİNDEKİLER ..... Vİ
TABLOLAR LİSTESİ ..... Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... Xİ
ÖZET ..... Xİİİ
ABSTRACT ..... XİV
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. COVID-19 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Tarihçe 3
2.1.3. Prevalans 3
2.1.4. Etiyoloji 4
2.1.5. Patogenez 5
2.1.6. Klinik Bulgular 6
2.1.7. COVID-19 Hastalığında Larenks ve Akciğer Tutulumu 7
2.2. Ses ve Konuşma 9
2.2.1. Ses ve Konuşma Üretimi 9
2.2.1.1. Solunum Anatomi ve Fizyolojisi 10
2.2.1.2. Fonasyon Anatomi ve Fizyolojisi 12
2.2.1.3. Oral-Motor Kontrol 14
2.3. Sesin Özellikleri 16
2.3.1. Perde 16
2.3.2. Gürlük 16
2.3.3. Ses Kalitesi 16
2.4. Konuşma ve Sesin Değerlendirilmesi 16

2.4.1. Objektif Değerlendirme 17
2.4.1.1. Videolaringostroboskopi (VLS) 17
2.4.1.2. Akustik Analiz 17
2.4.1.3. Elektroglottografi (EGG) 20
2.4.1.4. Motor Konuşmanın Değerlendirilmesi 20
2.4.1.5. Aerodinamik Analiz 22
2.4.2. Subjektif Değerlendirme 22
3. GEREÇ VE YÖNTEM 24
3.1. Katılımcılar 24
3.1.1. Dahil edilme ve dışlanma kriterleri 24
3.2. Yöntem 25
3.2.1. Serum Örneklerinin Elde Edilme Yöntemi 25
3.2.2. SARS-CoV-2 IgG Tayini 25
3.2.3. Larengeal Muayene 28
3.2.4. Konuşma ve Ses Paremetrelerinin Değerlendirilmesi 28
3.2.4.1. Multi Dimensional Voice Program (MDVP) 28
3.2.4.2. Motor Speech Profile (MSP) 29
3.2.4.3. Maksimum Fonasyon Süresi (MFS) 29
3.2.4.4. S/Z Oranı 29
3.2.4.5. Elektroglottografi (EGG) 30
3.2.4.6. Ses Handikap İndeksi-10 (SHİ-10) 30
3.3. İstatistiksel Analiz 30
4. BULGULAR 31
5. TARTIŞMA 51
KAYNAKLAR 61
FORMLAR 72
ETİK KURUL KARARI 74
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI 76
ÖZGEÇMİŞ 77

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Kraniyal sinirlerin innervasyonu 15
Tablo 3-1: Kit içerisinde yer alan reaktifler ve kullanım amaçları 26
Tablo 4-1: Gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı 31
Tablo 4-2: Çalışma grubunda COVID-19 döneminde yaşanan semptomlar ve COVID-19 tanısı alınan tarih ile değerlendirme tarihi arasında geçen süreye ait istatistikler 32
Tablo 4-3: MDVP Testi sonuçlarının gruplar arasında değerlendirilmesi 33
Tablo 4-4: MDVP Testi sonuçlarının ses kısıklığı olup olmamasına göre değerlendirilmesi 34
Tablo 4-5: MDVP Testi sonuçlarının yutma güçlüğü olup olmamasına göre değerlendirilmesi 34
Tablo 4-6: MDVP Testi sonuçlarının boğaz ağrısı olup olmamasına göre değerlendirilmesi 35
Tablo 4-7: MDVP Testi sonuçlarının öksürük olup olmamasına göre değerlendirilmesi 36
Tablo 4-8: MDVP Testi sonuçlarının koku kaybı olup olmamasına göre değerlendirilmesi 36
Tablo 4-9: COVID-19 tanısı alınan tarih ile değerlendirme tarihi arasında geçen süre ile MDVP Testi ölçümleri arasındaki ilişki 37
Tablo 4-10: MSP Testi sonuçlarının gruplar arasında değerlendirilmesi 38
Tablo 4-11: MSP Testi sonuçlarının ses kısıklığı olup olmamasına göre değerlendirilmesi 39
Tablo 4-12: MSP Testi sonuçlarının yutma güçlüğü olup olmamasına göre değerlendirilmesi 40
Tablo 4-13: MSP Testi sonuçlarının boğaz ağrısı olup olmamasına göre değerlendirilmesi 40
Tablo 4-14: MSP Testi sonuçlarının öksürük olup olmamasına göre değerlendirilmesi 41
Tablo 4-15: MSP Testi sonuçlarının koku kaybı olup olmamasına göre değerlendirilmesi 42
Tablo 4-16: COVID-19 tanısı alınan tarih ile değerlendirme tarihi arasında geçen süre ile MSP Testi ölçümleri arasındaki ilişki 42

Tablo 4-17: EGG Test sonuçlarının gruplar arasında değerlendirilmesi 43
Tablo 4-18: EGG Testi sonuçlarının ses kısıklığı olup olmamasına göre değerlendirilmesi 43
Tablo 4-19: EGG Testi sonuçlarının yutma güçlüğü olup olmamasına göre değerlendirilmesi 44
Tablo 4-20: EGG Testi sonuçlarının boğaz ağrısı olup olmamasına göre değerlendirilmesi 44
Tablo 4-21: EGG Testi sonuçlarının öksürük olup olmamasına göre değerlendirilmesi 45
Tablo 4-22: EGG Testi sonuçlarının koku kaybı olup olmamasına göre değerlendirilmesi 45
Tablo 4-23: COVID-19 tanısı alınan tarih ile değerlendirme tarihi arasında geçen süre ile EGG Testi ölçümleri arasındaki ilişki 46
Tablo 4-24: Ses Handikap İndeksi, Maksimum Fonasyon Süresi ve S/Z Oranı test sonuçlarının gruplar arasında değerlendirilmesi 47
Tablo 4-25: Ses Handikap İndeksi, Maksimum Fonasyon Süresi ve S/Z Oranı test sonuçlarının ses kısıklığı olup olmamasına göre değerlendirilmesi 47
Tablo 4-26: Ses Handikap İndeksi, Maksimum Fonasyon Süresi ve S/Z Oranı test sonuçlarının yutma güçlüğü olup olmamasına göre değerlendirilmesi 48
Tablo 4-27: Ses Handikap İndeksi, Maksimum Fonasyon Süresi ve S/Z Oranı test sonuçlarının boğaz ağrısı olup olmamasına göre değerlendirilmesi 48
Tablo 4-28: Ses Handikap İndeksi, Maksimum Fonasyon Süresi ve S/Z Oranı test sonuçlarının öksürük olup olmamasına göre değerlendirilmesi 49
Tablo 4-29: Ses Handikap İndeksi, Maksimum Fonasyon Süresi ve S/Z Oranı test sonuçlarının koku kaybı olup olmamasına göre değerlendirilmesi 49
Tablo 4-30: COVID-19 tanısı alınan tarih ile değerlendirme tarihi arasında geçen süre ile Ses Handikap İndeksi, Maksimum Fonasyon Süresi ve S/Z Oranı test ölçümleri arasındaki ilişki 50

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: SARS-CoV-2'nin hücre içine giriş mekanizması 5
Şekil 2-2: Akciğer kapasiteleri ve hacimleri 11
Şekil 2-3: Motor Konuşma Profili - Diadokokinetik Hız Gösterimi (/pa/) 21
Şekil 2-4: Motor Konuşma Profili Sonuç Ekranı 22
Şekil 3-1: SARS-CoV-2 IgG test kiti. 26
Şekil 3-2: Antikor Test Cihazı 27
Şekil 4-1: Çalışma grubunda COVID-19 sırasında görülen semptomların dağılımı 31
Şekil 4-2: COVID-19 tanı tarihi ile değerlendirme tarihi arasında geçen sürenin F0 parametresi ile ilişkisi 37
Şekil 4-3: COVID-19 tanı tarihi ile değerlendirme tarihi arasında geçen sürenin CQ Mean% parametresi ile ilişkisi 46

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

COVID-19	Koronavirüs Hastalığı 2019
SARS-CoV-2	Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2
ARDS	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
RNA	Ribonükleik Asit
MERS-CoV	Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüs
S	Spike
E	Envelope
M	Membran
N	Nükleokapsid
ACE2	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2
TMPRSS2	Transmembran Proteaz Serin-2
BT	Bilgisayarlı Tomografi
NRP1	Natriüretik Peptid Reseptörü
DLCO	Karbonmonoksit Diffüzyon Kapasitesi
PRG	Pontin Solunum Grubu
DRG	Dorsal Solunum Grubu
VRG	Ventral Solunum Grubu
Hz	Hertz
HNR	Harmonic to Noise Ratio – Harmonik Gürültü Oranı
VLS	Videolaringostroboskopi
MDVP	Multi-Dimensional Voice Program
RAP	Relative Average Perturbation – Relatif Ortalama Pertürbasyon
PPQ	Pitch Period Perturbation Quotient – Perde Pertürbasyon Bölümü
dB	Desibel
APQ	Amplitude Perturbation Quotient – Amplitüd Pertürbasyon Bölümü
EGG	Elektroglottografi
DDK	Diadokokinezi

AMR	Alternating Motion Rtae
SMR	Sequential Motion Rate
MSP	Motor Speech Profile
MFS	Maksimum Fonasyon Süresi
GRBAS	Grade, Roughness, Breathiness, Asthenia, Strain
	(Genel düzey, Düzensizlik, Nefeslilik, Zayıflık, Gerginlik)
CAPE-V	İşitsel Algısal Değerlendirme Konsensusu-Ses
SHİ-10	Ses Handikap İndeksi-10
V-RQOL	Ses ile İlgili Yaşam Kalitesi Ölçeği
IVD	In Vitro Diagnostik
CMIA	Kemilüminesan Mikropartikül İmmünolojik Tetkik
Ig	Immünglobulin
RLU	Bağıl ışık birimi
S/C	Sinyal/Cut-Off
CPQ	Contact Phase Quotient
GBS	Guillain Barre Sendromu
ALS	Amiyotrofik Lateral Skleroz
ET	Esansiyel Tremor
MS	Multiple Skleroz

ÖZET

GÜLŞEN, E. (2022). COVID-19 Geçiren Olgularda Geç Dönem Larengeal Fonksiyon Değerlendirmesi. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

COVID-19 ile ilgili literatür birçok açıdan akut dönem hakkında bilgi sağlamaktadır ancak hastalığın geç dönem etkileri yeterince anlaşılamamıştır. Özellikle akut dönemde larengeal tutuluma dair bulgular gösterilmiş olsa da, disfonksiyonel durumun prevalansı ve ne kadar süre boyunca devam ettiği konusunda net bir görüş yoktur.

Çalışmamızın amacı COVID-19 geçirmiş bireylerde geç dönemde yapılan objektif ölçümler ile, SARS-CoV-2'nin nörotropik özelliğinin vokal kordlarda ve konuşmanın motor kontrolünden sorumlu sinir ve kas yapılarında olası etkisinin bir sonucu olarak vokal kord hareketliliğine bağlı değişikliklerin saptanmasıdır. Çalışmamızda yaşları 18-65 arasında COVID-19 geçirmiş 35 birey çalışma grubuna ve COVID-19 geçirmemiş 35 birey ise kontrol grubuna dahil edilmiştir. Katılımcılara MDVP, MSP, EGG testleri uygulanmış ve MFS, S/Z oranları hesaplanmıştır.

Yapılan analizlerin sonucunda, MDVP testinde FTRI değerinin ve MSP testinde DDKcvp, vF0, Mftr, Matr değerlerinin çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). MFS ise çalışma grubunda anlamlı olarak daha düşük elde edilmiştir ($p<0.05$). Çalışma grubunda yapılan grup içi değerlendirmelerde akut dönemde boğaz ağrısı bildiren bireylerde geç dönemde Jitt% değerinin anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda hastaların COVID-19 tanısı aldıkları tarihten değerlendirmeye alındıkları tarihe kadar geçen süre arttıkça ortalama F0 değerinin arttığı, CQ değerinin ise azaldığı görülmüştür ($p<0.05$).

Çalışmamızın sonucunda, çalışma grubunda elde edilen tremor ile ilişkili değerlerin nöromusküler bozukluklara ilişkin literatür ile benzerlik gösterdiği görülmüştür. COVID-19'un hastalarda geç dönem larengeal fonksiyonları etkilediği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Larenks, Nörolojik belirtiler, Ses analizi, Ses bozuklukları

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 35799

ABSTRACT

GÜLŞEN, E. (2022). Long-Term Laryngeal Function Assessment in Case with COVID-19. İstanbul University-Cerrahpasa, Institute of Graduate Studies, Audiology, Language and Speech Disorders. Master Thesis. İstanbul.

Despite the extensive literature on COVID-19, the long-term effects of the disease are not yet well understood. Although laryngeal involvement have been shown in the acute period, there is no clear view on the prevalence of the dysfunctional condition and how long it lasts.

The aim of our study is to determine the long-term changes in vocal cord motility due to of the possible effect of the SARS-CoV-2 neurotropic feature on the nerves and muscles responsible for the motor speech, with objective measurements. In our study, between the ages of 18-65 35 people who have had COVID-19 were included in the study group, and 35 people who have not had COVID-19 were included in the control group. MDVP, MSP, EGG tests were applied to the participants, MPT, S/Z ratios were calculated.

As a result of the analysis, in study group while the FTRI, DDKcvp, vF0, Mftr and Matr were found to be significantly higher; MPT was found to be significantly lower ($p<0.05$). İn the study group, the Jitt% value was found to be significantly higher in individuals who reported sore throat in the acute phase of COVID-19. Additionally, it was observed that the mean F0 value increased, while the CQ value decreased as the time from the date of diagnosis of COVID-19 to the date of evaluation increased ($p<0.05$).

As a result of our study, it was seen that the tremor-related values were similar to the literature on neuromuscular disorders. It was concluded that COVID-19 affects long-term laryngeal functions.

Key Words: COVID-19, Larynx, Neurologic manifestations, Voice analysis, Voice disorders

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 35799

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Konuşma, düşüncelerimizi ve duygularımızı ifade etmenin bilinen en güçlü yöntemidir (Duffy, 2013a). Ses dalgalarını modifiye etmek üzere farenks, larenks, dudaklar, dil ve oral kavite gibi çok sayıda anatomik bölgenin dahil olduğu, karmaşık ve dinamik bir aktivitedir (Berke & Long, 2010). Konuşma ve ses üretimi çok sayıda nörobilişsel, nöromotor, nöromüsküler ve kas-iskelet sistemi aktivitelerinin entegrasyonunu gerektirir. Santral ve periferik sinir sistemi, hedef sesi yansıtan doğru akustik sinyali oluşturacak şekilde solunum, fonatuar, rezonatuar ve artikülatör kasları innerve ederek konuşmanın motor planlanmasını yürütmek için aktive olmalıdır (Duffy, 2013a).

Fonatuar sistem içerisinde larenks; vokal kordların salınım hareketi ile konuşma aktivitesi için ana ses kaynağı işlevi görmektedir. Hava yolunun korunması da dahil olmak üzere larengeal fonksiyonların tümünde, kompleks kortikal girdilere sahip vagus siniri görev alır (Berke & Long, 2010). Vagus siniri, superior ve rekürren laringeal sinirler olmak üzere iki dala ayrılarak larenkse motor ve sensör innervasyon sağlar (Noordzij & Ossoff, 2006). Konuşmanın altında yatan hızlı kas hareketleri nöral impulsların en hızlı iletim biçimini gerektirmektedir (Webb, 2017a).

Larengeal disfonksiyon, en genel haliyle larenkste temel biyolojik gereksinimleri sağlayamayacak düzeyde meydana gelen anormal durumları ifade eder. Normal fonksiyon kaybının yanı sıra ses ve yutma bozuklukları ile ilişkili tablolara da neden olmaktadır. Viral veya bakteriyel üst solunum yolu enfeksiyonları, entübasyon veya toksik bir maddeye maruziyet gibi durumların innervasyondan sorumlu yapılar üzerindeki etkilerinden dolayı larengeal disfonksiyon için risk oluşturduğu bilinmektedir (Hull et al., 2016).

COVID-19 geçiren hastalarda akut dönem sonrası gözlenen larengeal disfonksiyon prevalansından birkaç faktör sorumlu olabileceği düşünülmektedir (Torretta et al., 2020). Entübasyon ve öksürük ile ilişkili travma, postviral vokal kord paralizisi/parezisi ve postviral larengeal sensör nöropati COVID-19 sonrası vokal üretimi doğrudan etkileyen faktörler arasındadır. Vokal kord paralizi ve parezi entübasyona ek olarak kraniyal sinirlerden biri olan vagus sinirinin viral kaynaklı hasarında görülebilmektedir. COVID-19 sonrası vagal sinir dahil olmak üzere kraniyal nöropatili hastalar bildirilmiştir. Hafif vokal kord parezisi, çoğu zaman genel

popülasyon tarafından fark edilmeyebilecek ancak sesini profesyonel alanda kullanan bireyler tarafından fark edilebilecek semptomlara yol açar. Ek olarak larenksin sensör nöropatileri viral enfeksiyonlarla ilişkilidir. COVID-19 sonrası larengeal sensör nöropatinin insidansı ve prevalansı bilinmemektedir, ancak herhangi bir viral enfeksiyonu takiben meydana gelebileceği için görülmesi muhtemeldir (Helding et al., 2020). Yakın zamanda yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, bazı COVID-19 hastalarında disfoni oluşumu gözlenmiştir ve bir bir kısmında ise hastalığın klinik seyri sırasında afoni bildirilmiştir (Buselli et al., 2020).

COVID-19'un olgular üzerindeki etkisi akut dönemde daha iyi anlaşılmış olsa da, geç dönem etkilerinin anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. COVID-19 geçirenlerde larengeal tutulum ile birlikte akciğer tutulumu olduğu da göz önüne alındığında ses özellikleri etkilenecektir. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda bu etki net bir şekilde ortaya konulmamıştır.

Çalışmamızın amacı; COVID-19 geçirmiş olgularda non-invaziv elektrofizyolojik ölçümler yapılarak vokal kord hareketliliğine bağlı değişikliklerin normatif veriler ile karşılaştırılması ve hastaların konuşmanın motor kontrolü üzerinden nörolojik tutulum açısından değerlendirilmesidir. Ek olarak COVID-19 sonrası vokal kordlarda ve konuşmanın motor kontrolünden sorumlu sinir ve kas yapılarında muhtemel disfonksiyon varlığından dolayı sesin hem akustik hem de algısal yönünden etkilenip etkilenmediğini belirlemek hedeflenmektedir. Buna bağlı olarak ilerleyen dönemde terapi gereksiniminin tespit edilmesi ve erken müdahale olanağı sağlanması açısından çalışmanın faydalı olacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19

2.1.1. Tanım

Koronavirüs hastalığı (COVID-19), yüksek derecede patojenik bir virüs olan Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır (Abdel-Mannan et al., 2020). COVID-19 asıl olarak solunum sistemini etkilemekte ve bu hastalığa yakalanmış kişilerde pnömoni ve Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) görülebilmektedir (Asiaee et al., 2020).

2.1.2. Tarihçe

Aralık 2019'da Çin'de gastrointestinal semptomların eşlik ettiği pnömoni vakalarının kaynağı tespit edilememiş ve bu nedenle vakalar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne bildirilmiştir. Vakaların artması ve Çin'in birden fazla kentinde görülmesi üzerine DSÖ tarafından COVID-19 olarak adlandırılan hastalığın yeni bir beta-koronavirüs olduğu açıklanmıştır (Wu et al., 2020). Ocak ayının ortasına gelindiğinde Çin'de bildirilen vaka sayısı 62'ye ulaşmıştır. Aynı tarihe kadar Tayland ve Japonya'da da ilk vakalar bildirilmiştir. 2019-nCoV, Ocak ayının sonunda DSÖ tarafından Uluslararası Öneme Sahip Halk Sağlığı Acil Durumu olarak ilan edilmiştir (Chauhan, 2020). Şubat 2020'de vakaların 25 ülkede tespit edildiği belgelenmiştir (Wu et al., 2020). Mart 2020'nin başlarında ise, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (Asiaee et al., 2020).

2.1.3. Prevalans

Vaka sayıları bölgeler ve ülkeler arasında farklılık gösterse de COVID-19 tüm dünyada yayılmıştır. Aralık 2021'in sonlarında açıklanan verilere göre Amerika kıtasında 102 milyondan fazla vaka bildirilmiştir. Amerika'dan sonra en yüksek vaka sayısına sahip Avrupa'da bildirilen sayı ise 100 milyona yakındır. Aynı tarihe kadar bildirilen ölüm sayıları Amerika ve Avrupa'da sırasıyla 2.404.354 ve 1.661.105 olarak kaydedilmiştir. COVID-19 pandemisi ilan edildiği tarihten Aralık 2021'in sonlarına kadar 280 milyondan fazla vaka ve 5 milyondan fazla ölüm ile devam etmektedir (*WHO*

| *World Health Organization*, n.d.). 30 Aralık 2021 tarihli resmi verilere göre Türkiye'de ise 9 milyondan fazla vaka ve 80 binden fazla ölüm tespit edilmiştir (*Turkey: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data*, n.d.).

Hastalık, insidansı 0-24 yaş aralığında çok daha düşük olsa da her yaş grubunda görülebilmektedir. COVID-19'a bağlı ölüm oranları ise 65 yaş üstünde daha yüksektir. Ölüm ile sonuçlanan vakaların cinsiyete göre dağılımına bakıldığında erkek oranının daha fazla olduğu görülmektedir (Hu et al., 2021). COVID-19 hastalığına neden olan SARS-CoV-2'nin yaklaşık olarak %2,3 ölüm oranına sahip olduğu ve bu oranın diğer koronavirüslerden daha düşük olduğu bilinmektedir (Bchetnia et al., 2020). Hastalığın belirli popülasyonlar üzerinde daha ciddi etkilerinin olabileceği belirtilmektedir. İleri yaş veya diyabet, immün yetersizliği, obezite, astım, kalp hastalıkları COVID-19 için risk faktörü kabul edilmektedir (Helding et al., 2020). COVID-19 kaynaklı ölümlerde ileri yaş ve erkek olmak gibi; genetik ve immünolojik faktörlerin de ağır hastalık seyrine katkısı olduğu düşünülmektedir (Kommoss et al., 2020).

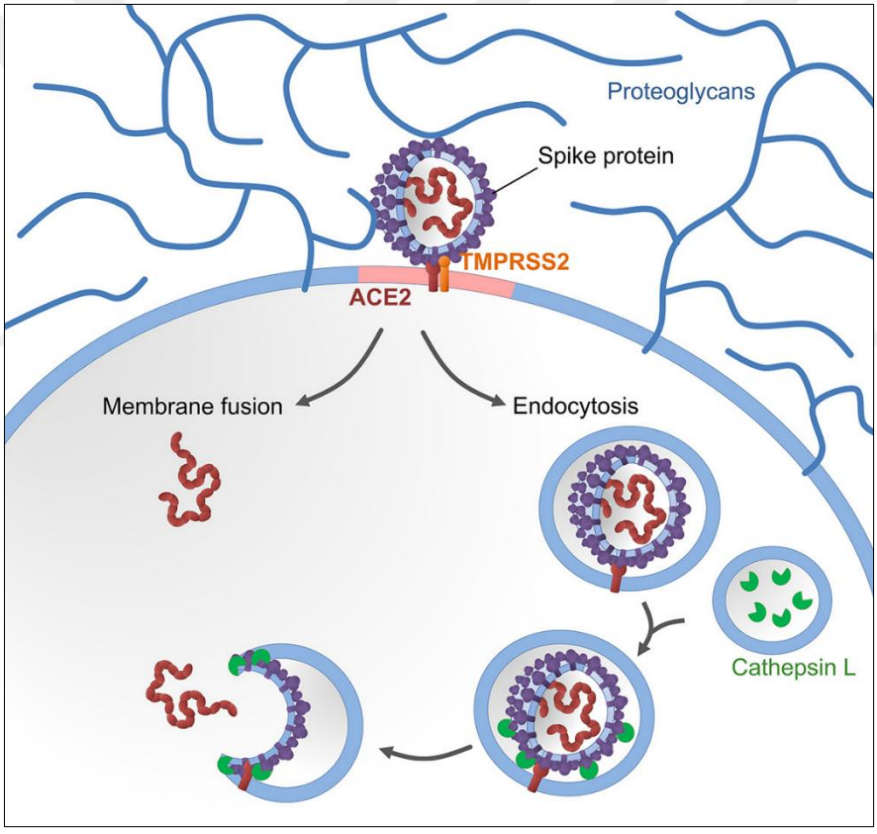
2.1.4. Etiyoloji

Koronavirüsler ribonükleik asit (RNA) zinciri içeren ve yaklaşık 60-140 nanometre (nm) çapa sahip, sferik virüslerdir (Sarvepalli, 2020). Orthocoronavirinae ailesinde yer alan koronavirüsler alfa, beta, gama ve delta olmak üzere 4 gruba ayrılır. Koronavirüslerin yedi tanesi insanlarda enfeksiyona neden olmaktadır. Bunlardan biri olan SARS-CoV-2 bir beta-koronavirüstür (Rauf et al., 2020). 2003 yılında görülen Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs (SARS-CoV) ve 2012 yılında görülen Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüs (MERS-CoV) bilinen diğer beta-koronavirüslerdir (Zhoua et al., 2020). Beta-coronavirüsler de kendi içinde birkaç alt gruba ayrılmaktadır. SARS-CoV-2 ve SARS-CoV Sarbecovirus grubunda, MERS-CoV ise Merbecovirus grubunda bulunur (Wu et al., 2020).

Koronavirüslerin 9-12 nm uzunluğunda sivri uçlar barındıran dış yüzeylerinde spike (S), envelope (E), membran (M) ve nükleokapsid (N) olmak üzere yapısal proteinler görülmektedir. Bu proteinler arasında, S glikoproteini konak hücreye girmesine olanak sağlayan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlerine bağlanma yeteneğine sahiptir (Sarvepalli, 2020).

2.1.5. Patogenez

ACE2 ve transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2), patogenez için ana konakçı faktörlerdir (Senapati et al., 2021). S proteini konakçı hücrelere giriş sırasında SARS için CD209L, MERS için ise DPP4 gibi spesifik reseptörlere bağlanmaktadır (Rauf et al., 2020). ACE2, SARS-CoV-2'nin insan hücresine girişinde tanımlanmış tek reseptördür (Senapati et al., 2021). Konak ile patojenin etkileşimi, ACE2 ve S proteinin TMPRSS2 proteolitik aktivitesinin bir sonucu olarak parçalanması ile başlar (Senapati et al., 2021). S proteinin parçalanmasında ise katepsin L proteazı etkili olmaktadır (Fenrich et al., 2020) (Şekil 2-1).



Şekil 2-1: SARS-CoV-2'nin hücre içine giriş mekanizması

(Fenrich et al., 2020)

SARS-CoV-2 ile plazma arasında başlayan membran füzyonu bu aşamada endositoz ile düzenlenmektedir. Füzyonun ardından virüse ait genetik materyal sitozole dağılır. RNA replikasyonunun gerçekleşmesi için bu materyal poliproteinlere ve yapısal proteinlere kopyalanmaktadır (Rauf et al., 2020).

SARS-CoV-2, ACE2 reseptörlerine diğer koronavirüslerden daha güçlü bağlanmaktadır. Bu protein etkileşimlerinin COVID-19 hastalığının klinik çeşitliliğini ve SARS-CoV ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulaşıcılık oranlarını etkilediği düşünülmektedir (Senapati et al., 2021). Özellikle oral ve nazal mukozalarda, tükürük bezlerinde ve vokal kordların bulunduğu larengeal glottik bölgede ACE2 ekspresyonu geniştir. Larengeal supraglottik bölgede, farengeal epitelde ve tonsillerde ise ekspresyonun daha zayıf olduğu bilinmektedir (Descamps et al., 2020). SARS-CoV-2'nin sinir sisteminde ilerleyişinde ise dolaşım ve transkribiyal geçiş mekanizmaları etkilidir (A. M. Baig et al., 2020). ACE2 aynı zamanda merkezi sinir sisteminde solunumun düzenlendiği tüm alanlarda eksprese edilir. Ek olarak nukleus ambigius, hipoglossal nukleus, traktus solitarius hücre sitoplazmalarında ve vagusun dorsal motor nukleusunda ACE2 ekspresyonu bildirilmiştir (Doobay et al., 2007). İnsanda ACE2 ve TMPRSS2 ekspresyonunu değiştiren çeşitli varyantlar da saptanmıştır (Senapati et al., 2021).

2.1.6. Klinik Bulgular

Öksürük, boğaz ağrısı, burun akıntısı ve hapşırma gibi akut üst solunum yolu enfeksiyonlarının semptomları ve kusma gibi sindirim sistemine ait semptomlar, COVID-19'un hafif vakalarıyla ilişkilendirilmektedir. Pnömoni ve ARDS gibi semptomlar ise sırasıyla şiddetli ve kritik vakalarda görülmektedir (Asiaee et al., 2020). Diğer birçok viral enfeksiyona kıyasla kronik öksürük ve yutma güçlükleri de COVID-19'un yaygın belirtileri arasında yer bulmuştur (Helding et al., 2020). COVID-19 hastalığında solunum sistemi komplikasyonları en sık görülen ve yaşamı tehdit eden komplikasyonlardır (Paterson et al., 2020). COVID-19 inhalasyoneldir ve alveolar infiltratlar genellikle röntgen veya bilgisayarlı tomografi (BT) taramasında gözlenmektedir. Bu bulgulara ek olarak, solunum sıkıntısının farklı tedavi yaklaşımlarını zorunlu kılan önemli bir vasküler durum içerdiği anlaşılmıştır. Solunum sıkıntısının başlamasından kısa bir süre sonra, hastalar başlangıçta çok zayıf oksijenizasyona rağmen nispeten iyi uyum sağlamaktadır ve çoğu hastada belirgin dispne görülmemektedir. Bazı hastalarda ise hastalığın şiddeti, konakçı tepkisi veya tedavinin yetersiz kalması nedeniyle, tipik ARDS'nin daha karakteristik bir klinik tablosuna geçebilmektedir (Marini & Gattinoni, 2020).

Solunum sistemi ile birlikte merkezi ve periferik sinir sistemi tutulumu ile ilgili bulgular da giderek artmaktadır (Paterson et al., 2020). Artan bulgular enfeksiyonun baş ağrısı, baş dönmesi, nöbetler, inme ve bilinç bozukluğu gibi atipik semptomlarla ortaya çıkabildiğini göstermektedir (Collantes et al., 2021). COVID-19 hastaları sıklıkla koku ve tat duyusunda zayıflama ile başvurmaktadır (Fenrich et al., 2020). SARS-CoV-2'nin bağlandığı reseptör olan ACE2'nin nöronlarda ve glial hücrelerde bulunduğu göz önüne alındığında, merkezi sinir sistemine viral geçiş, COVID-19'un nörolojik belirtileri için olası bir mekanizmadır (Abdel-Mannan et al., 2020). ACE2 ve TMPRSS2 proteazlarının olfaktör nöroepitelyumda eksprese edilmesi SARS-CoV-2'nin olfaktör veya orofasiyal sinirlere geçerek; kraniyal ganglionlar yoluyla beyin sapına yayılabileceğini düşündürmektedir. Beyin sapına ve spinal korda yayılım, vücuttaki neredeyse tüm sistemlere geçişe izin verir. Yalnızca vagal nukleusun enfekte olması bile periferik yapılarda tutulum ile sonuçlanabilir.

Periferik sinir sisteminde gözlenen değişikliklerde vagal aktivitenin rolü belirgindir. Vagus insan vücudunda akciğer, kalp, böbrek, karaciğer, adrenal medulla, farenks, larenks ve daha birçok bölgenin innervasyonundan sorumludur. İnnerve ettiği bu bölgelerde protrombotik olayların baskılanması gibi önemli bir işlevi olduğu bilinmektedir. Vagal iletimin bozulması innerve yapılarda düzensiz immün yanıtlar ile sonuçlanabilir. Üst solunum yolu viral enfeksiyonu ile gelişen vagal nöropatilerin postenfeksiyöz sekellere katkısı klinik olarak kabul edilmiştir. Tüm bu nedenlerle SARS-Cov-2 gibi vagal sinirde kolinerjik antienflamatuar tepkiyi ve aksonal iletimi bozabilecek enfeksiyonlar vücutta çok sayıda doku ve organı etkileme potansiyeli barındırır (Fenrich et al., 2020).

2.1.7. COVID-19 Hastalığında Larenks ve Akciğer Tutulumu

COVID-19 geçiren hastalar arasında larengeal tutulumu işaret eden birçok bulgu bildirilmiştir. Larengeal disfonksiyonun sık belirtilerinden biri olan disfoni prevalansının %25'in üzerinde olduğu düşünülmektedir. Pandemi sırasında disfoni görülen hastaların, görülmeyen hastalar ile karşılaştırıldığında daha semptomatik olduklarını gösteren bulgular mevcuttur. Disfoni gözlenen tablolarda çoğunlukla öksürük, yorgunluk, bulantı ve kusma eşlik etmiş olup; dispne, yutma güçlüğü ve boğaz ağrısının da daha fazla görüldüğü belirtilmektedir (Lechien et al., 2020).

COVID-19 sonrası larenkste meydana gelen organik değişiklikler SARS-CoV-2'nin nörotropik karakteri göz önünde bulundurulduğunda postviral vagal nöropatiyi düşündürmektedir. Vagal nöropatinin klinik açıdan, disfoni, vokal yorgunluk, nöropatik ağrı, öksürük, laringospazm ve sürekli boğaz temizleme ihtiyacı gibi çok sayıda olumsuz sonuçları olabilmektedir (Saniasiaya et al., 2021).

Vagus hasarına bağlı gelişen motor nöropatiler vokal kordlarda paralizi veya pareziye yol açabilmektedir. Herpes Virüs, HIV ve sitomegalovirüs gibi viral enfeksiyonların veya bazı bakteriyel enfeksiyonların ardından parezi gözlenebileceği bilinen bir durumdur. Disfoni de vokal kord parezilerinde yetersiz glottal kapanmanın bir sonucudur. Bu hastalarda ses normal veya normale yakın olabilse de uzun süreli fonasyon veya tekrarlayan vokal üretimler ile ses kötüleşir. Larenksin nöromuskuler bozukluklarındaki bu kötüleşme, larenksin palpe edilmesi ve toz, parfüm gibi partiküller ile de tetiklenebilir (Lee & Woo, 2005). COVID-19 pandemisi sırasında paraliziden çok parezi bulgularına rastlanmıştır. Vokal kord hareketlerinde anormalliğin yanısıra bazı hastalarda belirtilen boğaz temizleme ihtiyacı ve yabanı cisim hissi yakınmaları larenksin motor ve sensör nöropatilerinin birlikte gelişebileceğinin kanıtıdır (Rapoport et al., 2021). Larenksin sensör nöropatilerinde, vagusun superior larengeal sinir dalının hasarı sorumlu tutulmaktadır. Sensör nöropatilerin hastaların ses perdesinde azalmaya yol açtığı da ifade edilmiştir (Lee & Woo, 2005).

COVID-19 kaynaklı akciğer tutulumundan uzun süreli mekanik ventilasyon, ARDS veya doğrudan viral hasarın sorumlu olabileceği belirtilmektedir. Akciğer tutulumu hastalığın akut fazında yaygındır ancak iyileşen hastaların bir bölümünün yapılan görüntülemeler sonucunda kalıcı anormalliklere ve solunum ile ilişkili devam eden semptomlara sahip olduğu görülmüştür (Solomon et al., 2021). COVID-19 ile enfekte olmuş akciğerlerde daha önceki koronavirüs salgınlarına, diffüz alveolar hasara neden olduğu bilinen H1N1 gibi influenza tablolarına ve vasküler yaralanmalara benzeyen bulgular bildirilmiştir. Histopatolojik bulgular kesin bir netlik kazanmamış olsa da; SARS-CoV-2'nin akciğer doku ve işlevlerinde belirgin etkisi olduğu açıktır. ACE2 alveolar epitel hücrelerde ve alveolar kılcalların endotelyal hücrelerinde bulunmaktadır. SARS-CoV-2'nin ACE2 ve bir nöropilin olan Natriüretik Peptid Reseptörü (NRP1) gibi hücre yüzey reseptörlerini aktifleştiren furin proteaz ile birlikte eksprese edilmesi enfeksiyon seyrini ağırlaştırmaktadır (Dimbath et al., 2021).

Virüs epitel ve endotelyal hücreleri enfekte ettiğinde doğrudan bir hasara neden olduğu düşünülmektedir. COVID-19 nedeniyle ölen hastalarda yapılan incelemeler, diffüz alveolar hasarı doğrulamaktadır. Bu hastaların semptomların başlangıcı ile ölümleri arasında daha kısa süre olduğu, bu nedenle akciğer hasarının meydana geldiği subklinik bir dönem olabileceği belirtilmiştir. Subklinik dönemin asemptomatik hastalarda anormal pulmoner Bilgisayarlı Tomografi (BT) bulgularının kaynağı olduğu kabul edilmektedir (Bradley et al., 2020).

COVID-19 pandemisi sırasında dispne bulgusu ve akciğer kapasiteleri açısından değerlendirilen hastaların Karbon Monoksit Difüzyon Kapasitesi (DLCO) skorlarının, total akciğer kapasitelerinin ve rezidüel hacimlerinin hastalığın seyrine göre değişkenlik gösterdiği görülmüştür. Durumu orta veya kritik seyreden hastaların, daha hafif seyreden hastalara kıyasla skorları daha düşük elde edilmiştir. Skorlardaki bu düşüşlerin hastalığın akut döneminden aylar sonra yapılan pulmoner BT sonuçlarındaki anormalliklerle ilişkili olduğu görülmüştür (Van Den Borst et al., 2021).

2.2. Ses ve Konuşma

2.2.1. Ses ve Konuşma Üretimi

Konuşma, solunum, fonasyon, rezonans ve artikülasyon mekanizmalarının tümünün etkileşimli işlevlerinin sonucu oluşan sözel ifadeler bütünüdür (Boone et al., 2013a). Konuşma üretiminde gerekli hava akışının ana enerji kaynağı solunumdur. Üretilen ifadelerde ses dalgalarının kaynağı ise fonasyon olarak nitelendirilmektedir. (Seikel et al., 2010a). Ses vokal kordlarda titreşimin bir sonucu olarak veya vokal kordlarda titreşim olmaksızın vokal yolun daralması ya da tamamen kapanmasıyla oluşturduğumuz enerji olarak tanımlanabilir (Zhang, 2016). İnsan sesinin üretimi vokal kordların şekli, hareketliliği, akciğerden gelen hava basıncı ve larenksin pozisyonuna göre değişiklik gösteren kompleks bir süreçtir (Assmann, 2019). Üretilen sesin özellikleri vokal yol boyunca kontrol edilmektedir. Oral kavitenin boyutu, dudakların açıklığı ve velumun işlevi sayesinde ses belirli noktalarda rezone edilir. Konuşma sırasında dil, dudak, çene gibi artikülatör yapıların konumları ve birbirleri ile temasları sürekli değişmektedir. Böylelikle konuşmanın artikülasyon aşamasında üretilen sese son şekli verilir (am Zehnhoff-Dinnesen et al., 2020). İyi bir konuşma performansı bu

mekanizmaların her birinin en iyi ve koordine şekilde kullanımına bağlıdır (Boone et al., 2013a).

2.2.1.1. Solunum Anatomi ve Fizyolojisi

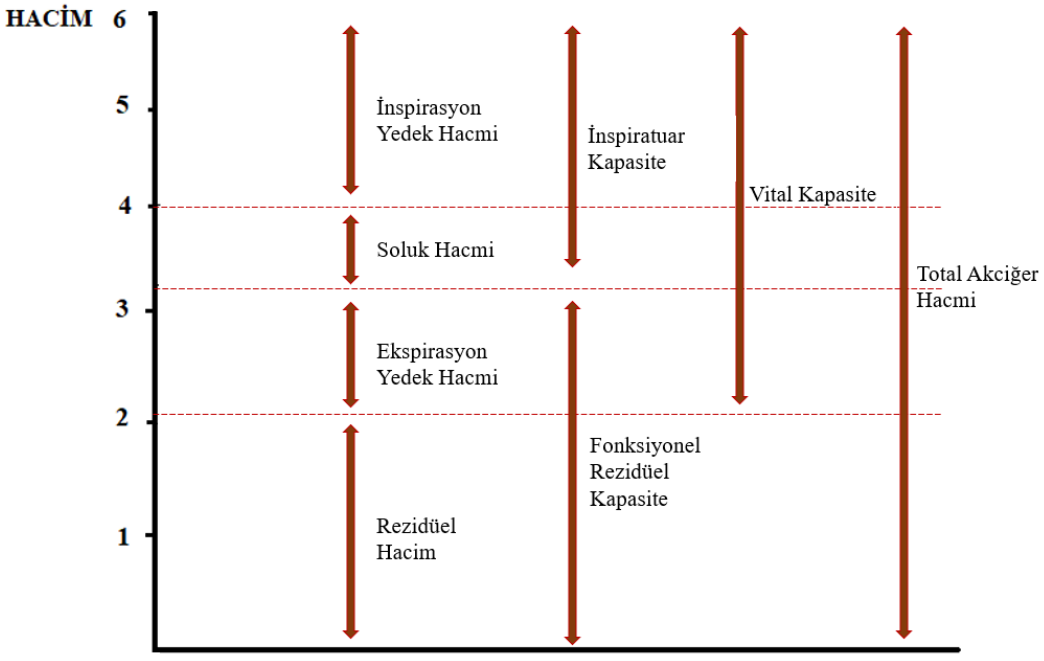
Solunum, vücuttaki tüm sistemlerin düzenli aktivitesini sürdürebilmesi için gerekli oksijen değişiminin istemli veya istemsiz olarak gerçekleştirilmesidir. Organizma ve çevresi arasındaki bu sürekli etkileşim, inspirasyon (soluk alma) ve ekspirasyon (soluk verme) döngüsünü meydana getirir. Bu döngü insanlarda sözel iletişimin de kaynağı olarak kabul edilir (Seikel et al., 2010b).

Solunum sisteminde yer alan yapılar ile birlikte, merkezi ve periferik sinir sistemi, mekanik ve kimyasal reseptörler solunumda doğrudan görev almaktadır. Solunumun istemli kontrolü sırasında süperior motor korteks, suplementer (yardımcı) motor korteks ve premotor korteks dahil olmak üzere geniş bir kortikal aktivite görülmektedir. Beyin sapında ise pontin solunum grubu (PRG), dorsal solunum grubu (DRG) ve ventral solunum grubu (VRG) olarak adlandırılan üç nöron grubu istemsiz kontrole katılır. DRG nöronları traktus solitariusun ventrolateral alt çekirdeğine yerleşir ve vagal sinirden duyusal girdiler alır. DRG, VRG ve pnömotaksik alanlar aynı zamanda serebral korteks ve hipotalamus ile bağlantılıdır (Urfy & Suarez, 2014). Merkezi sinir sistemindeki bu yapılar periferik sisteme 4 kraniyal, 22 spinal sinir ile bağlanmaktadır. Kraniyal sinirlerden glossofarengeal sinir, hipoglossal sinir ve vagus siniri larenks ile üst solunum yolunu genişleterek inspirasyona direnci azaltır. Sternokleidomastoid kası innerve eden aksesuar sinir ise sternum, klavikula ve gögüs kafesinin yükselmesini sağlar. Solunuma katılan spinal sinirler 8 servikal (C), 12 torasik (T) ve 2 lumbar (L) sinir olmak üzere ayrılır (Hoit & Weismer, 2018).

Servikal spinal sinirlerin bir araya gelerek oluşturduğu servikal pleksusun C3-C5 seviyesinden köken alan lifler frenik siniri oluşturmaktadır. İnspirasyonun en önemli kası olan diyaframın superior ve inferior yüzeylerinin innervasyonu frenik sinir ile sağlanmaktadır. Frenik sinirin motor innervasyonu sonucunda diyafram kasılır, torasik kavite abdominal kaviteye doğru büyür ve akciğerler genişletilerek inspirasyon başlatılır (Seikel et al., 2010b). T1-T12 seviyelerinde torasik spinal sinirlerin primer ventral dalları ise interkostal sinirleri ve subkostal siniri meydana getirmektedir. İnterkostal sinirler ile innervasyonu sağlanan kaslar eksternal, internal ve derin (innermost) interkostal kaslar olarak ayrılır (Lykissas et al., 2013). Eksternal interkostal kaslar 12.

kaburga hariç olmak üzere her bir kaburganın inferior yüzeyine uzanır. Bu kaslar göğüs kafesinin elevasyonundan sorumlu inspirasyon kaslarıdır. Fonksiyonları konuşma sırasında solunum sisteminin görevlerine katkıda bulunur. İnternal interkostal kasların bir bölümü ise zorlu ekspirasyon ile ilişkilidir. 1. kaburga hariç her bir kaburganın süperior yüzeyine tutunarak transvers torasik kaslar ile birlikte göğüs kafesinin deprese edilmesinde görev alırlar (Seikel et al., 2010b).

İnspirasyon veya ekspirasyon sırasında göğüs kafesinin davranışı akciğer hacmi ile doğrudan ilişkilidir. Göğüs kafesinin etkisiyle havanın pulmoner sisteme girişi ve çıkışı ile meydana gelen hacim değişiklikleri için larenks ve üst solunum yolunun açık olması gerekmektedir (Hoit & Weismer, 2018). Akciğerlerde bulunan hava, farklı hacimler ve bu hacimlerin kombinasyonları ile açıklanan kapasiteler olarak çeşitli şekillerde ifade edilmektedir (Şekil 2-2). Derin bir inspirasyonun sonucunda akciğerlerde bulunan maksimum hava miktarı total akciğer kapasitesidir. Zorlu bir ekspirasyonun sonucunda bu havanın bir kısmı akciğer rezidüel hacmini oluşturur. Vital kapasite ise; total akciğer kapasitesi ile rezidüel hacim arasındaki farkı yansıtmaktadır. Soluk hacmi olarak da adlandırılan tidal volüm normal solunum sırasındaki inspirasyon veya ekspirasyon hacmidir (Culver, 2012).



Şekil 2-2: Akciğer kapasiteleri ve hacimleri

(Culver, 2012)

2.2.1.2. Fonasyon Anatomi ve Fizyolojisi

Fonasyon abdominal ve torasik kasların meydana getirdiği aerodinamik güç ile birlikte akciğerlerden gelen ekspiratuar hava akımının larenkste yer alan vokal kordların titreşimi sonucu ses dalgalarına dönüştürülmesidir (Simonyan & Horwitz, 2011).

İnsanlarda konuşma için fonatuar sistemin istemli kontrolü çeşitli kortikal motor yollar ile sağlanmaktadır. Sınırları belirsiz olsa da ağlamak ve gülmek gibi eylemler başta olmak üzere doğrudan veya dolaylı şekilde limbik sistemin de fonasyonda etkili olduğu bilinmektedir (Dietrich et al., 2020). Bu nedenle vokal üretim sırasında larengeal motor kontrol ve limbik vokal kontrol olmak üzere aktif iki yol tanımlanmıştır. Bu yollar hiyerarşik bir organizasyona sahiptir (Simonyan & Horwitz, 2011). Larengeal motor kontrol yolu primer olarak larengeal motor korteks aktivasyonuna ve çok sayıda kortikal, subkortikal etkileşime dayanır. Primer motor korteks, prefrontal korteks, suplementer motor alan, angular ve supramarjinal girus, anterior insula ile talamusun ventral nukleusları larengeal motor korteksin bağlantılı olduğu kortikal alanlar arasında sayılabilir (Dietrich et al., 2020). Subkortikal olarak ise putamen, fasiyal nukleus ve retiküler formasyon ile bağlantıları bilinmektedir. Limbik sistem üzerinden vokal kontrol anterior singulat korteks ve retiküler formasyon alanlarının larengeal motor korteks ile kesişiminden sağlanmaktadır. Anterior singulat korteks vokal üretimde vurgu ve tonlama gibi değişikliklerde görev alırken; retiküler formasyon nukleus ambigiusta bulunan larengeal motor nöronlar ile direkt bağlantılıdır (Simonyan & Horwitz, 2011).

Primer motor korteksin nukleus ambigiusa inen kortikobulbar projeksiyonu, intrensek larengeal kasları innerve etmek üzere alt motor nöronlara uzanmaktadır. Vagus sinirinin dallarının asimetrisine rağmen intrensek larengeal kasların simetrik aktivasyonu motor korteks ve nukleus ambigiusun kontralateral innervasyonu ile ilişkilendirilmiştir (Belyk & Brown, 2017). Motor ve duyu fiberleri sırasıyla nukleus ambigiustan ve inferior (nodose) gangliondan çıkan vagus siniri konuşma için önemli karmaşık bir sinirdir. Yumuşak damak, farenks ve larenksin innervasyonundan sorumludur (Duffy, 2013b). Duyu ve motor innervasyon sağlayan superior larengeal sinir ve yalnızca motor innervasyon sağlayan rekürren (inferior) larengeal sinir olmak üzere iki dala ayrılır. Superior larengeal sinirin eksternal dalı krikotiroid kasın motor

innervasyonuna özelleşmiştir. İnternal dalı ise larenks, epiglot ve dilin bir kısmından afferent girdileri taşımak üzere tirohyoid membran yoluyla larenkse girer (Berke & Long, 2010). Rekürren larengeal sinir toraks seviyesinde vagustan ayrılarak, solda aort arkının sağda ise subklavian arterin üzerinden dönerek larenks kaslarına sonlanır (Burdett & Mitchell, 2011). Posterior ve lateral krikoaritenoid kaslar, interaritenoid ve tiroaritenoid kas rekürren larengeal sinirin hedef dokularıdır (Berke & Long, 2010).

Larenks kasları anatomik olarak ekstrensek ve intrensek olmak üzere iki grupta incelenmektedir. İntrensek kaslar vokal kordların uzunluk, gerginlik ve pozisyon değişikliklerinden sorumludur. Ekstrensek kaslar ise yutma ve fonasyon sırasında vertikal hareketlere destek olmak üzere larenksi komşu yapılara bağlamaktadır. Larenksin yükseltilmesinde ve aşağı hareketlerinde görev alan ekstrensek kaslar sırasıyla suprahyoid ve infrahyoid olarak sınıflandırılır (Piazza et al., 2010). Stilohyoid, geniohyoid, genioglossus, milohyoid, anterior ve posterior digastrik kaslar suprahyoid kas grubunda yer almaktadır. Trigeminal (V), fasiyal (VII) ve hipoglossal (XII) sinirler tarafından innerve edilirler. Tirohyoid, sternohyoid, omohyoid ve sternotiroid kaslar infrahyoid kaslar olup; ansa servikalis ve hypoglossal sinir ile innerve edilirler (Seikel et al., 2010a). İntrensek kaslar larengeal kıkırdakların musküler ve vokal çıkıntıları ile anterior komissür yüzeyine yerleşmektedir. Krikotiroid, posterior krikoaritenoid, lateral krikoaritenoid, tiroaritenoid ve interaritenoid olmak üzere beş ana intrensek kas bulunmaktadır. Vokal kordlara sağladıkları ana hareketlere göre; abdüktör, addüktör ve tensör olarak ayrılırlar (Piazza et al., 2010).

İnteraritenoid kas vokal kordların addüksiyonu, temas kuvvetinin arttırılması ve tam kapanma açısından önemli işlevlere sahiptir. Krikotiroid kas pars recta ve pars oblik bölümleri ile sesin perde değişikliğinin kontrolünü sağlamaktadır (Seikel et al., 2010a). Posterior krikoaritenoid kasın kasılması ile aritenoidi lateral olarak döndüren musküler çıkıntı posteriora çekilir. Böylece vokal kordlarda abdüksiyon meydana gelir ve glottis açılır (Boone et al., 2013c). Posterior krikoaritenoid kas öksürük ve patlamalı ötümsüz konsonantların üretimi sırasında belirgin şekilde aktiftir. Posterior glottal kapanma ve fonasyonun başlangıcında hava akışının azaltılması ise addüktör kaslardan biri olan lateral krikoaritenoid kas aktivitesine bağlıdır. Pulmoner vital kapasitenin ve dolayısıyla maksimum fonasyon süresinin kontrolü için önemlidir (Chhetri et al., 2014). Tiroaritenoid kasın vokalis de denilen medial bölümünün fonasyona, muskularis

bölümünün ise addüksiyona özelleştiği düşünülmektedir. Bu kasın aktivasyonu ile vokal kordların kısalıp kalınlaştığı ve vokal kordlarda gerginliğin azaldığı görülmüştür (Sataloff et al., 2007).

2.2.1.3. Oral-Motor Kontrol

Artikülasyon larenkste üretilen seslerin dil, dudak ve çenenin koordine hareketlerinin çeşitli konfigürasyonu ile dile özgü konuşma sesleri şeklini alması olarak ifade edilebilir (Bouchard et al., 2013). Artikülasyonun doğruluğu kortikal düzeyde planlanan harekete ait komutun alt ve üst motor nöron sistemleri üzerinden artikülatör kaslara ulaşması ile sağlanır (Guenther, 2016).

Motor konuşmanın kortikal planlanması premotor korteks, suplementer motor korteks ve primer motor korteksin önemli işlevleri arasında yer alır. Premotor korteks bazal ganglion, serebellum bağlantılarının yanı sıra primer motor korteks ile doğrudan etkileşimdedir ve primer motor korteks kadar olmasa da kortikobulbar yola katılır. Bu durum kortikobulbar ve kortikospinal yollarla oluşturulan motor davranışın duyusal girdilerle modüle edilmesine katkı sağlar. Sol premotor korteksin bir kısmını da içeren Broca alanı da motor planlamada önemli bir rol üstlenir. Orofasiyal kasların temsil edildiği primer motor kortekse yakınlığı bu rolü desteklemektedir (Duffy, 2013c). Premotor ve primer motor kortekslerin bir bölümü presantral girusu meydana getirir. Presantral ve postsantral girus ile oluşan rolandik korteks ise konuşma üretiminin en düşük kortikal düzeyini temsil etmektedir (Guenther, 2016). Rolandik kortekste dorsalden ventrale doğru solunum, larenks, dudak, çene ve dil alanlarına özelleşmiş somatotopik bir organizasyon olduğu düşünülmektedir (Assmann, 2019). Ventral kısmı kraniyal nukleuslar yoluyla artikülatör kas sistemine gönderilecek motor komutların oluşturulmasında önemli işlevlere sahiptir (Guenther, 2016).

Motor korteks başta olmak üzere kortikal alanlar üst motor nöron sisteminin direkt ve indirekt yolları ile kraniyal ve spinal nukleuslara uzanır. Piramidal sistem direkt uzanan kortikobulbar ve kortikospinal yolları içermesi nedeniyle konuşmanın motor kontrolünde ana sistemdir. Kortikobulbar yol korteksten kraniyal nukleuslara uzanırken, kortikospinal yol korteksten spinal nukleuslara uzanmaktadır. Bu nedenle kortikobulbar yol artikülasyon ve rezonans için oldukça önemlidir ancak kortikospinal yolun konuşma mekanizmalarına katkısı solunum sistemine girdileri üzerinden gelir (Guenther, 2016).

Konuşmanın kontrolüne katılan kraniyal nukleuslar orta beyin, pons ve medullanın oluşturduğu beyin sapında yerleşiktir. Bunlar ambigius, trigeminal, fasiyal ve hipoglossal nukleuslarlardır. Konuşmanın artikülasyon ve rezonans aşamalarında rol alan trigeminal (V), fasiyal (VII), glossofarengeal (IX), hipoglossal (XII) sinirlerin ve vagus (X) sinirinin duyu ve motor fiberleri bu nukleuslardan köken almaktadır (Assmann, 2019). Kraniyal sinirlerin innerve ettiği kaslar ve bu kasların fonkisyonları Tablo 2-1'de gösterilmektedir (Webb, 2017b).

Tablo 2-1: Kraniyal sinirlerin innervasyonu

Kraniyal Sinir	**İnnerve Ettiği Kaslar**	**Fonksiyon**
Trigeminal (V)	Mylohyoid, digastricus (anterior), medial ve lateral pterygoid, temporalis, masseter	Mandibula depresyonu, elevasyonu ve protrüzyonu
Fasiyal (VII)	Orbicularis oris, risorius, buccinator, levator labii, zygomatic major, zygomatic minor, depressor anguli, mentalis, platysma, digastricus (posterior)	Mandibula depresyonu, alt dudağın dışa hareketi, ağız köşelerinin depresyonu ve çekilmesi, gülümseme, ağız kapama, üst dudak elevasyonu, alt dudak elevasyonu, orofarenksin daraltılması
Glossofarengeal (IX)	Stylopharyngeus	Farenksin elevasyonu,
Farengeal Pleksus (Vagus (X)-Aksesuar (XI))	Cricopharyngeus, thyropharyngeus, pharyngeal constrictor, palatopharyngeus, palatoglossus, uvulae, levator veli palatini	Farenks genişliğinin daraltılması, dilin elevasyonu, yumuşak damağın depresyonu, elevasyonu ve kısaltılması
Hipoglossal (XII)	Geniohyoid, chondroglossus, styloglossus, hyoglossus, genioglossus, vertikal ve tranvers dil kasları, inferior ve superior longitudinal	Mandibula depresyonu, dilin depresyonu, geri çekilmesi, dil ucunun elevasyonu, dil kenarlarının hareketi, dilin protrüzyonu, dilin ağız tabanına çekilmesi

2.3. Sesin Özellikleri

2.3.1. Perde

Glottisten geçen hava, glottisi çevreleyen vokal kordların titreşmesine neden olur. Ortaya çıkan titreşim oranı üretilen sesin temel frekansını (F0) yani ses perdesini belirler. Perde, vokal kordların uzunluk ve gerginliğinden doğrudan etkilenmektedir. İntrensek ve ekstrensek larengeal kaslar ve gerilime duyarlı reseptörler ile vokal kordların uzunluğu ve gerginliği hassas bir şekilde kontrol edilir. Bu sayede konuşma üretimi sırasında ses perdesi korunur (Zarate, 2013). F0 yetişkin erkeklerde ortalama 120 Hertz (Hz), yetişkin kadınlarda ise ortalama 200 Hertz (Hz) olarak belirlenmiştir (Noordzij & Ossoff, 2006).

2.3.2. Gürlük

Vokal kordlarda titreşimin amplitüd değeri ses şiddetini belirler. Gürlük ise ses şiddetinin algısal yansıması olarak ifade edilir. Üretilen sesin şiddeti, akciğerlerden gelen hava akımı ve vokal kordların bu akıma gösterdiği direnç miktarıyla ilişkilidir (McAfee & Shipley, 2016). Diyafram ile birlikte abdominal, torasik ve artikülatör kasların aktivitesi sesin şiddetinin ayarlanmasına önemli role sahiptir (Zarate, 2013).

2.3.3. Ses Kalitesi

Ses kalitesi vokal kordların kapanma miktarı ve subglottik basınç gibi faktörlerden etkilendiği bilinen algısal bir özelliktir. Dolayısıyla perde ve gürlük kavramlarıyla yakından ilişkilidir (Assmann, 2019). Algısal olarak ses kısıklığı, seste nefeslilik, düzensizlik ve gerginlik gibi parametrelerle değerlendirilmektedir (McAfee & Shipley, 2016). Objektif olarak ise çoğunlukla Harmonik-Gürültü Oranı (Harmonic-to-Noise Ratio, HNR) ile ilişkilendirilmektedir (Assmann, 2019).

2.4. Konuşma ve Sesin Değerlendirilmesi

Ses üretimi ve konuşmanın diğer bileşenleri çok boyutlu bir aktivitenin sonucudur. Fiziksel muayene, akustik ve aerodinamik analiz gibi objektif ölçümlerin yanına subjektif ölçümler ile elde edilen bulguların eklenmesi değerlendirmelere farklı

yaklaşımlar getirebilir. Subjektif değerlendirme çoğunlukla kişinin kendi değerlendirmesini veya dinleyicinin algısal değerlendirmesini içermektedir (Bhuta et al., 2004).

2.4.1. Objektif Değerlendirme

2.4.1.1. Videolaringostroboskopi (VLS)

Stroboskopi hareketli bir yapıya yöneltilen ışık kaynağının periyodik olarak kesilmesi prensibine dayanan bir tekniktir. Bu teknikle elde edilen bir dizi görüntü hareketlerin farklı aşamalarına ait olabilir. Bir görüntü, onu üreten uyaran ortadan kalktıktan sonra saniyenin yaklaşık onda biri kadar süre boyunca devam etmektedir. Bu sayede stroboskopi ile alınan görüntüler bir bütün olarak algılanır ve aslında hareketli olan yapıyı sabit veya ağır çekimde gibi görmemizi sağlayan bir illüzyon meydana gelir (Ferrand, 2019).

Larengeal stroboskopide larenkse ışık endoskop ile sağlanır. Işık kaynağındaki kesintilerin zamanlanmasına yönelik farklı yöntemler kullanılmaktadır. Işığın larenksi aydınlatma hızı kişinin F0 değerine göre belirlenebilir. VLS ile glottik kapanma, supraglottik hareketlilik, mukozal dalga, simetri, periodisite, vertikal aritenoid ve kapanma fazı simetrisi gibi parametreler değerlendirilmektedir. Görüntü kalitesinin yüksek olması ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesine olanak tanıyacak şekilde kayıt alınabilmesi VLS tekniğinin avantajları arasındadır (Sapienza & Hoffman, 2018).

2.4.1.2. Akustik Analiz

Sesin akustik analizi, noninvaziv olarak kaydedilen sinyalin objektif değerlendirme amacıyla sayısal verilere dönüştürülmesi sürecidir. Sesteki değişikliklerin erken tanısı ile birlikte terapi veya diğer prosedürlerin etkinliğinin gösterilmesi aşamalarında da büyük öneme sahiptir. Günümüzde sesin akustik analizi için kullanılan farklı programlar bulunmaktadır. MDVP (Multi-Dimensional Voice Program), yaygın olarak kullanılan standart bir yazılımdır (M. K. Christmann et al., 2015). Klinik analizlerde temel frekans, amplitüd ve frekans pertürbasyonları ve gürültü gibi parametrelerin değerleri incelenmektedir (Wertzner et al., 2005).

Temel Frekans (F0)

Temel frekans değeri vokal kordların titreşim sıklığını yansıtmaktadır ve Hz birimi ile ifade edilmektedir. Yaş ve cinsiyet, temel frekans değeri üzerinde etkili olduğu bilinen patolojik olmayan faktörlerdir. Ortalama temel frekans erkeklerde 125 Hz, kadınlarda ise 225 Hz değerinde ölçülmektedir (McAfee & Shipley, 2016). Vokal kordların uzunluk, kütle ve gerginlik miktarında değişikliğe neden olan patolojik faktörlere ek olarak subglottik basınç değişikliklerinin de temel frekansı etkilemesi beklenir (Robb & Smith, 2002). Vokal kordlarda kütle artışı temel frekans değerini düşürürken; gerginlik miktarının artışı temel frekansın yükselmesi ile sonuçlanmaktadır (Zhang, 2016).

Pertürbasyon Ölçümleri

Pertürbasyon ölçümleri fiziksel muayene ve işitsel-algısal değerlendirmelere ek olarak larengeal üretimin kararlılığı hakkında detaylı bilgi sağlamaktadır. Pertürbasyon parametreleri uzun süreli fonasyon veya konuşma örneği kaydının bilgisayar üzerinden analizi ile elde edilmektedir. Vokal kordların titreşim düzenliliğinin hesaplanması ile sağlıklı veya patolojik larengeal fonksiyonun belirlenebildiği noninvaziv bir yöntem olarak kabul edilir. Vokal kord titreşimlerinin frekans düzenliliğini yansıtan *jitter* ve amplitüd düzenliliğini yansıtan *shimmer* olmak üzere temel olarak iki pertürbasyon ölçümü bulunmaktadır (Brockmann et al., 2011).

Frekans Pertürbasyonu (Jitter)

Jitter, temel frekans değeri üzerinde periyotlar arasındaki değişkenliği ifade etmektedir. Vokal kordların titreşim stabilitesini yansıtan bir ölçüm olduğundan temel frekans değerinden etkilenmektedir. Patolojik durumlarda jitter değerinin yükselmesi beklenir. Jitter ile ilişkili çeşitli parametreler bulunmaktadır: Mutlak jitter, Yüzde jitter, Relatif Ortalama Pertürbasyon (RAP) ve Perde Pertürbasyon Bölümü (PPQ).

Mutlak Jitter

Vokal kord titreşimi sırasında art arda iki periyot arasındaki mutlak farkı yansıtır. Saniye veya mikrosaniye (μs) cinsinden ölçülebilir.

Yüzde Jitter

Ardışık periyotlar arası mutlak farkın ortalama periyot ile oranının % ile ifadesidir (Teixeira & Gonçalves, 2014). Sağlıklı bir sese ait değerinin %0,2 ile %1 arasında olması beklenmektedir (Ferrand, 2019).

Relatif Ortalama Pertürbasyon (Relative Average Perturbation-RAP, %)

Vokal kord titreşiminde bir periyot ile komşu iki periyot arasındaki ortalama mutlak farkın ortalama periyoda bölünmesi ile elde edilir.

Perde Pertürbasyon Bölümü (Pitch Period Perturbation Quotient-PPQ, %)

Vokal kordlarda bir periyot ile komşu dört periyot olmak üzere beş noktadan ölçülen ortalama mutlak farkın ortalama periyoda oranını yansıtmaktadır (Teixeira & Gonçalves, 2014).

Amplitüd Pertürbasyonu (Shimmer)

Shimmer vokal üretim sırasında periyotlar arası amplitüd değişkenliğini yansıtmaktadır. Jitter parametrelerinden farklı olarak daha çok subglottik basınç ile ilişkilidir. Vibrasyonun amplitüdü, vokal kordların gerilimi gibi faktörlere bağlı olduğundan; vokal kordlardaki kitle lezyonlarından etkilenmesi beklenir (Wertzner et al., 2005).

Mutlak Shimmer

Her bir döngünün amplitüd değişkenliğinin desibel (dB) cinsinden ifadesidir. ShdB olarak da gösterilmektedir.

Yüzde Shimmer

Art arda periyotlar arasındaki ortalama mutlak amplitüd farkının, ortalama amplitüd değerine bölünmesi ile elde edilir (Farrús & Hernando, 2009). Sağlıklı bireylerde elde edilen değerin %5'in veya 0,5 dB'nin altında olması beklenmektedir (Ferrand, 2019).

Amplitüd Pertürbasyon Bölümü (Amplitude Perturbation Quotient-APQ)

3, 5, veya 11 noktada komşu periyotlar seçilerek, amplitüdler arası ortalama mutlak farkın ortalama amplitüd değerine bölünmesi ile hesaplanmaktadır (Farrús & Hernando, 2009).

Gürültü ile İlişkili Parametreler

İnsan sesi harmonik (periyodik) ve harmonik olmayan (aperiyodik) bileşenlerin bir bütünüdür. Bu nedenle doğası gereği aperiyodik yani düzensiz kabul edilir. Sağlıklı bireylerin vokal kordlarındaki titreşimin ürettiği harmonik bileşenlerin baskın olması beklenmektedir. Bu bileşenlerin oranı sesin kalitesini belirlemektedir. Harmonik-Gürültü Oranı (Harmonic-to-Noise Ratio), Sinyal-Gürültü Oranı (Signal-to-Noise Ratio) veya Gürültü-Harmonik Oranı (Noise-to-Harmonic Ratio) gibi parametreler akustik analizlerde sık kullanılan parametrelerdir (Boone et al., 2013b). Yüksek Gürültü-Harmonik Oranı çoğunlukla disfonik seste düzensizlik ve türbülans ile ilişkilendirilmektedir (Sapienza & Hoffman, 2018).

2.4.1.3. Elektroglottografi (EGG)

Elektroglottografi ses üretimi sırasında vokal kord temas ve titreşim oranını değerlendirmeye olanak tanıyan önemli bir objektif test yöntemidir. Vokal kordların açılma ve kapanma düzenindeki pertürbasyonlar hakkında bilgi sağlar. Üretilen ses kişinin boynunda tiroid kıkırdak seviyesine yerleştirilen elektrotlar yoluyla kaydedilmektedir. Kaydedilen dalgaların vokal yol rezonansından ve çevresel gürültüden etkilenmemesi sayesinde ses perdesinin daha iyi belirlenebileceği belirtilmektedir (Dejonckere, 2000).

2.4.1.4. Motor Konuşmanın Değerlendirilmesi

Konuşmanın nörolojik kontrolünün değerlendirilmesi, görev alan yapılarda kas tonusu, kas gücü, motor stabilite, hız ve doğruluk dahil olmak üzere oral motor mekanizmanın işlevine odaklanmaktadır. Değerlendirmeler sırasında konuşma ve konuşma dışı oral motor hareketler kullanılabilmektedir (Kent, 2015).

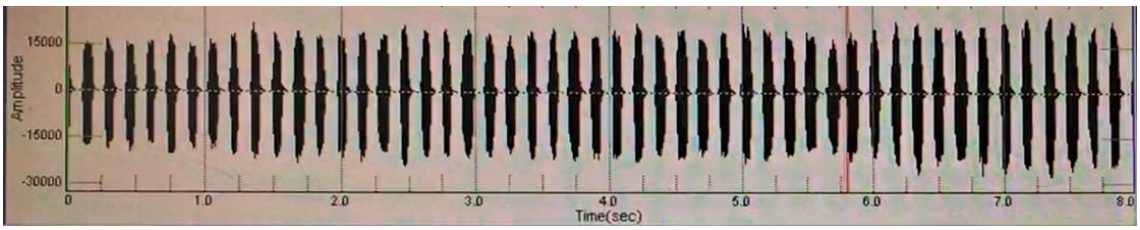
Oral ve Larengeal Diadokokinezi (DDK)

Diadokokinezi (DDK), birbirine zıt kas hareketlerini içeren basit hareket kalıplarının hızlı tekrarını gerçekleştirebilme becerisini ifade eder. Bu kas aktivasyonu, belirli bir motor hareketin durdurulmasını veya hızlı bir şekilde tam tersi ile değiştirilmesini gerektirmektedir. Bu nedenle DDK, 'Alternating Motion Rate (AMR)' veya 'Sequential Motion Rate (SMR)' olarak da bilinmektedir.

DDK ile; dil ve dudak gibi yapıların hareket hızı, artikülasyon noktalarının keskinliği analiz edilerek nöromusküler entegrasyon değerlendirilir (Modolo et al., 2011). Aynı zamanda vokal kordların uzama ve hareket hızının, açılıp kapanma süreleri ile transglottik hava akış hızı modeli üzerinden analizine olanak tanır (Louzada et al., 2011).

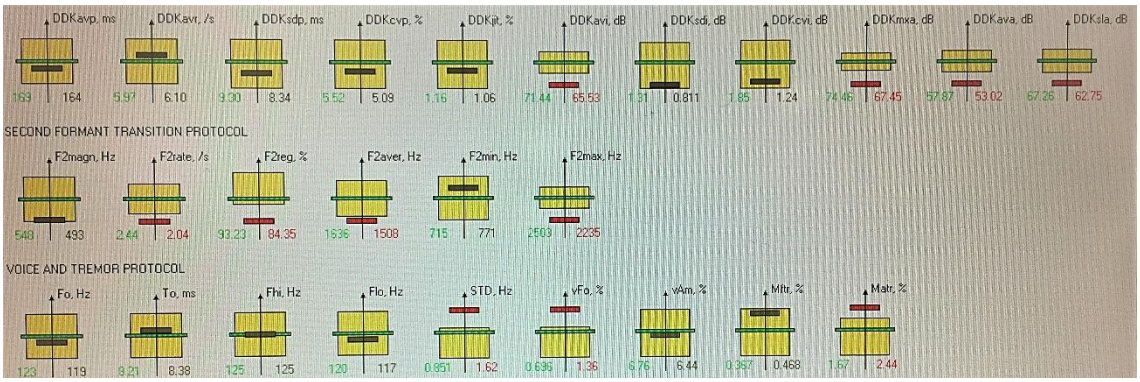
Motor Konuşma Profili (Motor Speech Profile-MSP)

Motor Konuşma Profili, motor konuşma becerilerinin değerlendirilmesinde kullanılan objektif bir yöntemdir. MSP ses ve konuşma analizleri için önemli bir yazılım ve donanım sistemidir. Diadokokinetik Hız, artikülatör yapıların hızının değerlendirilmesinde kullanılan ölçümdür. Aynı hecenin (/pa/) veya farklı hecelerin (/pataka/) ardışık tekrarının analizi ile elde edilmektedir. /pa/ hecesine ait diadokokinetik hız ölçümü Şekil 2-3'te gösterilmektedir.



Şekil 2-3: Motor Konuşma Profili - Diadokokinetik Hız Gösterimi (/pa/)

İkinci Formant Geçişi ise /i-u/ seslerinin ardışık üretimi sırasında formant geçişlerinin ve intonasyon kalıplarının belirlenmesini sağlar. Ses ve Tremor ölçümüne ait parametreler /a/ sesinin üretilmesi sırasında vokal stabilite ve tremor miktarının değerlerini vermektedir (Wong et al., 2011). Üç protokole ait ölçümler ile elde edilen sonuç ekranı Şekil 2-4'te gösterilmektedir.



Şekil 2-4: Motor Konuşma Profili Sonuç Ekranı

2.4.1.5. Aerodinamik Analiz

Maksimum Fonasyon Süresi (MFS)

Maksimum fonasyon süresi derin bir nefesin hemen ardından, rahat bir perde ve gürlükte mümkün olduğunca uzun bir /a/ sesinin üretilmesiyle hesaplanır. Glottik yeterliliğin bir ölçüsü olarak kabul edilmektedir. Sağlıklı vokal kordlara sahip kişiler arasında belirgin farklılıklar gösterebilmektedir. Yetişkin bir erkek için ölçülen sürenin 25-35 saniye, yetişkin bir kadın için ise 15-25 saniye arasında olması beklenir. Ölçülen sürenin 10 saniyeden daha az olması durumunda glottik yetmezlik düşünülmektedir (McAfee & Shipley, 2016).

S/Z Oranı

S/Z oranı fonasyon ve solunum etkinliğini bir arada değerlendirmeyi sağlayan yaygın bir yöntemdir. Sağlıklı bir yetişkinin /s/ ve /z/ fonemlerini 20-25 saniye süreyle üretmesi beklenir. Normal süreler ile birlikte elde edilen 1 oranı normal fonksiyon göstergesidir. Normal bir /s/ ve kısalmış bir /z/ ile 1'in üzerinde bir oran vokal kord patolojilerini işaret eder. Oran 1 olsa da, her iki fonemin beklenenden daha kısa süreyle üretilmesi solunum kapasitesinde azalma ile ilişkilendirilmektedir (McAfee & Shipley, 2016).

2.4.2. Subjektif Değerlendirme

Sesin subjektif değerlendirmesinde GRBAS ve İşitsel Algısal Değerlendirme Konsensusu-Ses (CAPE-V) yaygın kullanılan ölçekler arasındadır. GRBAS seste; genel düzey (G-Grade), düzensizlik (R-Roughness), nefeslilik, türbülans (B-Breathiness), zayıflık (A-Asthenia) ve gerginlik (S-Strain) başlıklarının algısal değerlendirmesine olanak tanır. Tüm bu başlıklarda ses örneği klinisyen tarafından 0 ile 3 puan arasında

ölçeklendirilir (Sapienza & Hoffman, 2018). Bir diğer ölçek olan CAPE-V ise seslerin uzatılması, cümle tekrarları ve konuşma sırasında ses kısıklığı, ses kırılmaları, düzensizlik, nefeslilik, vokal efor, perde ve gürlük değerlendirmelerini barındırmaktadır. Seste anormal duruma işaret eden özellikler tutarlı ve aralıklı şekilde 0 ile 100 arasında derecelendirilmektedir. Belirlenen skorun yüksek çıkması incelenen anormal durumun şiddetli olduğunu göstermektedir (Ferrand, 2019).

Subjektif değerlendirme bataryasında yer alan Ses Handikap İndeksi (SHİ) (Voice Handicap Index-VHI) ve Sesle İlgili Yaşam Kalitesi (V-RQOL) Ölçeği kişilerin kendi seslerini değerlendirdiği yöntemlerdir (Sapienza & Hoffman, 2018). SHİ, fonksiyonel, fiziksel ve emosyonel olmak üzere üç bölüme ayrılmış 30 maddeden oluşmaktadır. Fonksiyonel alt ölçekte yer alan maddeler kişilerin var olan ses bozukluklarının günlük aktivitelerine etkisini değerlendirmeyi hedefler. Fiziksel ölçek ses kalitesindeki bozulmalara ve larengeal bölgedeki rahatsızlık hissine yönelik maddeler içermektedir. Emosyonel ölçek ise kişinin ses problemlerine karşı tepkilerini irdeleyen maddelere ayrılmıştır (Rosen et al., 2004).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu tarafından 13.01.2021 tarihli ve E-60350273-605.99-4794 sayılı karar ile onaylanmıştır. Çalışma, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi KBB-Odyoloji Bölümü'nde Şubat 2021- Temmuz 2021 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmaya katılan tüm katılımcılara çalışmanın amacı, uygulanacak yöntemler anlatılmıştır ve gönüllü onam formları imzalatılarak yazılı izinleri alınmıştır.

3.1. Katılımcılar

Çalışmaya, 18-65 yaş aralığında en az 3 ay önce COVID-19 geçirmiş 35 (20 Erkek, 15 Kadın) bireyden oluşan çalışma grubu ve COVID-19 geçirmediği antikor testi ile belirlenmiş 35 (17E, 18K) bireyden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 70 kişi dahil edilmiştir. Çalışma grubunun yaş ortalaması 44,4 ve kontrol grubunun yaş ortalaması ise 38,9'dur.

3.1.1. Dahil edilme ve dışlanma kriterleri

Çalışma grubu için dahil edilme kriterleri:

- 18-65 yaş aralığında olmak
- Larengeal muayenesinde patoloji saptanmamış olmak
- COVID-19 hastalığı geçirmiş olmak
- Entübe edilmemiş olmak
- COVID-19 öncesinde larengeal fonksiyonları normal olmak
- COVID-19 testi sonucu negatife dönmüş olmak

Kontrol grubu için dahil edilme kriterleri:

- 18-65 yaş aralığında olmak
- COVID-19 hastalığı geçirmemiş olmak
- Larengeal fonksiyonları normal olmak
- Hastanın fonatuar, rezonatör ve vibratuar sistemlerine etki eden bir hastalığın veya etmenin olmaması
- COVID-19 için aşı vurulmamış olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- COVID-19 geçiren hasta grubunda hastalık öncesinde larengeal problemleri olmak
- Entübe edilmiş olmak
- Çalışma ve kontrol grubunda larengeal muayenede organik patolojiye sahip olmak
- 18-65 yaş aralığında olmamak

3.2. Yöntem

Tüm katılımcıların, KBB uzmanı tarafından Videolaringostoboskopi (VLS) ile larengeal muayenesi yapılmıştır. Larengeal muayene sonrası tüm katılımcılardan Ses Ön Değerlendirme Formu doldurulması istenmiştir. Form içerisinde, COVID-19 sırasında gözlenen semptomlara ayrılmış; sadece çalışma grubunda yer alan katılımcıların dolduracağı bir bölüm bulunmaktadır. (EK-1) Tüm katılımcılara Ses Handikap İndeksi-10 (EK-2), Multi-Dimensional Voice Program (MDVP), Motor Speech Profile (MSP), Elektroglottografi (EGG) testleri uygulanmış ve Maksimum Fonasyon Süresi (MFS), S/Z oranı bakılmıştır. Kontrol grubundan dahil edilen katılımcıların antikor testi yapılmıştır.

3.2.1. Serum Örneklerinin Elde Edilme Yöntemi

Çalışmaya dahil edilme kriterini sağlamış kontrol grubundaki bireylerden SARS-CoV-2 temasını belirlemek amacıyla sarı kapaklı jelli serum ayırıcı tüp içerisine yaklaşık 9mL tam kan örneği alınarak Cerrahpaşa Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ekrem Kadri Unat Araştırma Laboratuvarına ulaştırılmıştır. Burada, kan örnekleri 4500 devirde 5 dakika boyunca santrifüjelenerek serum örneği elde edilmiştir. Serum örnekleri 1,5 mL hacimli mikrosantrifüj tüplerine alınmış, -20°C'lik dondurucuda saklanmıştır.

3.2.2. SARS-CoV-2 IgG Tayini

Katılımcıların SARS-CoV-2 ile temasını belirlemek için In Vitro Diagnostik (IVD) etiketli Kemilüminesan Mikropartikül İmmünolojik Tetkik (CMIA) prensipli (Şekil 3-1), kalitatif SARS-CoV-2 Immünglobulin (Ig) G (Abbott, Illinois-ABD) test kiti kullanılmıştır (Dinç et al., 2021). Kullanılan test kiti SARS-CoV-2'nin N proteinine

karşı oluşan IgG tipi antikorları belirlemektedir. Çalışmada kullanılan kit uygun taşıma koşullarında üretici firma tarafından kurumumuza ulaştırılmış ve çalışmanın yapılacağı güne kadar +4°C'lik buzdolabında bekletilmiştir. Kit içerisinden çıkan kullanıma hazır reaktifler ve kullanım amaçları Tablo 3-1'de belirtilmiştir (*SARS-CoV-2 Immunoassay | Core Laboratory at Abbott*, n.d.)



Şekil 3-1: SARS-CoV-2 IgG test kiti.

Tablo 3-1: Kit içerisinde yer alan reaktifler ve kullanım amaçları

Reaktif Adı	Tanım	Kullanım Amacı
Mikropartikül (Microparticles) 6,6mL	Sürfaktanlı TRIS tampon sıvısında saflaştırılmış SARS-CoV-2 rekombinant antijen kaplı mikropartiküller. Minimum konsantrasyon: %0.045 katı madde. Koruyucu maddeler: ProClin 950 ve sodyum azid	Katılımcıların serum örnekleri içerisinde bulunan SARS-CoV-2 IgG antikorlarının bağlanması amacıyla kullanılmaktadır.
Konjugat (Conjugate) 5,8mL	Sürfaktan ve protein (sığır) stabilizatörü ile MES tampon sıvısında akridinyum işaretli anti-insan IgG (fare, monoklonal). Minimum konsantrasyon: 4 ng/mL. Koruyucu maddeler: ProClin 300 ve diğer antimikrobiyal ajanlar	Mikropartiküllere bağlanan antikorlara tutunarak SARS-CoV-2 IgG antikorlarını işaretli hale getirmek amacıyla kullanılmaktadır.
Tetkik Dilüenti (Assay Diluent) 7,9mL	TRIS tampon sıvısı ve deterjan. Koruyucu maddeler: ProClin 950 ve sodyum azid	Çalışılan serum örneklerinin stabilizasyonu amacıyla kullanılmaktadır.

Çalışmamızın antikor tayini İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarı, Seroloji/ELISA biriminde tam otomatize Architect *i*1000SR (Abbott, Illinois-ABD) cihazında (Şekil 3-2) tamamlanmıştır. Çalışma cihaza kaydedilmesi gerekli test prosedürü dosyası üretici firmanın internet sitesi üzerinden (www.corelaboratory.abbott) indirilerek cihaza kaydedilmiştir.



Şekil 3-2: Antikor Test Cihazı

Çalışmanın yapılacağı gün serum örnekleri -20°C'lik dondurucudan çıkartılarak +4°C'lik buzdolabında eritilmiş ve ardından oda ısısına (18-25°C) getirilmiştir. +4°C'lik buzdolabında saklanmakta olan test kiti ise ilk olarak oda ısısına getirilmiş, ardından iyice çalkalanarak reaktiflerin homojenize edilmesi sağlanmıştır. Oda ısısına getirilmiş test kiti Architect *i*1000 cihazına yüklenmiş ve kalibre edilmiştir.

Elde edilen serum örnekleri boş deney tüplerine aktarılmış ve Architect *i*1000SR cihazına yüklenmiştir. Testin geri kalan kısmı cihaz tarafından otomatize olarak çalışılmıştır. İlk olarak 75µl serum örneği mikropartikül ve tetkik dilüenti ile birleştirilmiş ve inkübe edilmiştir. Bu aşamada SARS-CoV-2 N antijeni ile kaplı mikropartiküllerin üzerine serum içerisindeki Anti-SARS-CoV-2 IgG antikorları bağlanmıştır. İnkübasyon süresi sonunda karışıma konjugat eklenmiş ve tekrar inkübe edilmiştir. Bu aşamada ise mikropartiküllere bağlanan antikorlara akridinyum işaretli

anti-antikorlar bağlanmıştır. Bir sonraki aşamada ise kit içerisinden çıkmayan, fakat firma tarafından sağlanan Pre-Trigger ve Trigger solüsyonları eklenerek akridinyumun parçalanması sağlanmış ve bir renk reaksiyonu oluşması sağlanmıştır. Ortaya çıkan bu renk reaksiyonunun yoğunluğu ölçülerek sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışma sonucunda oluşan kemilüminesan reaksiyon, bağıl ışık birimi (Relative Light Unit-RLU) olarak ölçülmüş ve sonuçlar Sinyal/Cut-Off (S/C) biriminde elde edilmiştir. Kit üreticisinin talimatı doğrultusunda S/C değeri 1,4'ün altında olan değerler negatif (SARS-CoV-2 teması yok), S/C değeri 1,4 ve üzerinde olan değerler pozitif (SARS-CoV-2 teması var) olarak kabul edilmiştir.

3.2.3. Larengeal Muayene

Videolaringostroboskopi görüntüleri KayPENTAX RLS 9100B (Rhino-Laryngeal Stroboscope RLS 9100) ışık kaynağı, monitör ve hoparlör sistemi, kamera sistemi, KAY 9106 model 70 derecelik rijit endoskop, KAY 6103 model elektrot sistemi, faz ayarlama pedalı ve güç kaynağı kullanılarak kaydedilmiştir. Yapılan muayenede; vokal kordlar glottik kapanma, mukozal dalga hareketleri, simetri ve periodisite, vibratuar ve aritenoid hareketliliğin simetrisi açısından değerlendirilmiştir. Vokal kordlar üzerinde organik patoloji gözlenmeyen, vokal kord hareketliliği ve rima glottis açıklığı normal gözlenen katılımcılar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2.4. Konuşma ve Ses Paremetrelerinin Değerlendirilmesi

3.2.4.1. Multi Dimensional Voice Program (MDVP)

Konuşma ve sesin objektif değerlendirilmesi sırasında ölçümler Computerized Speech Laboratory (CSL, KayPENTAX) model 4500 ile yapılmıştır. Çalışmada akustik analiz için CSL içerisinde yer alan Multi-Dimensional Voice Program (MDVP) yazılımı ve SHURE-SM 48 marka mikrofon kullanılmıştır. Her bir katılımcıdan, mikrofonun dik ve ağızdan 15 cm uzak olacak şekilde konumlandırıldığı rahat bir oturma pozisyonunda; değişmeyen bir şiddet ve tonda düz bir /a/ sesi üretmesi istenmiştir. Katılımcı tarafından üretilen sese ait parametreler MDVP analiz programı üzerinden sayısal veriler ve grafik biçiminde elde edilmiştir. Elde edilen F0, Jitt%, Shim%, SPI, vAm, NHR, VTI, ATRI ve FTRI parametreleri objektif ölçümler olarak değerlendirmeye alınmıştır.

3.2.4.2. Motor Speech Profile (MSP)

Tüm katılımcılara CSL programı içerisinde yer alan, motor konuşma bozukluklarını işaret eden parametrelerin değerlendirilmesine olanak tanıyan Motor Speech Profile (MSP) testi uygulanmıştır. Test içerisinde yer alan "Diadokokinetic Rate", "Second Formant Transition" ve "Voice Tremor" ile elde edilen veriler objektif ölçümler olarak değerlendirmeye alınmıştır. "Diadokokinetic Rate" ölçümü için örnek /pa/ sesi program üzerinden katılımcılara dinletilmiştir. Daha sonra katılımcılardan, verilen süre (8 sn) boyunca mümkün olduğunca hızlı bir şekilde art arda /pa/ sesini seslendirmeleri istenmiştir. "Second Formant Transition" ölçümü için program üzerinden örnek /iu/ sesi katılımcılara dinletilmiştir. Katılımcılardan, verilen süre (6 sn) boyunca mümkün olduğunca hızlı şekilde art arda /iu/ sesini seslendirmeleri istenmiştir. "Diadokokinetik Rate" ve "Second Formant Transition" protokolleri için her kayıt öncesi bir deneme kaydı alınmıştır. "Voice Tremor" ölçümü için örnek sesin (/a/) dinletilmesinin ardından, katılımcılara verilen süre (5 sn) boyunca katılımcıdan sabit bir tonda ve şiddette /a/ sesini seslendirmesi istenmiştir. Katılımcıların sesleri SHURE-SM 48 marka mikrofon ile; dudak ve mikrofon arasında 15 cm mesafe bulunacak şekilde ayarlanarak kaydedilmiştir. Katılımcılara her protokol için birer deneme yaptırılmış, analizler için ikinci üretimleri baz alınmıştır.

3.2.4.3. Maksimum Fonasyon Süresi (MFS)

Katılımcılardan rahat bir pozisyonda, omuzlar simetrik ve kulak hizasında derin bir inspirasyonun ardından /a/ sesi ile verebilecekleri en uzun sürede nefes vermeleri istenmiştir. /a/ sesini ürettikleri süre kronometre ile ölçülerek sayısal veri olarak saniye cinsinden not edilmiştir. Kayıtlar 3 kere tekrarlanmış ve not edilen en uzun süre değerlendirmeye alınmıştır.

3.2.4.4. S/Z Oranı

Katılımcılardan rahat bir pozisyonda derin inspirasyonu takiben /s/ ve /z/ seslerini maksimum süreler boyunca üretmeleri istenmiştir. Katılımcılara seslerin nasıl üretilmesi gerektiği detaylı bir şekilde açıklanmış ve her ses için 3 deneme yaptırılmıştır. Yapılan üretimler kronometre ile kaydedilerek not edilen en uzun /s/ ve /z/ süreleri baz alınarak oran hesaplanmıştır.

3.2.4.5. Elektroglottografi (EGG)

EGG ölçümü sırasında KayPENTAX-Electroglottograph model 6130 kullanılmıştır. EGG elektrodu katılımcıların boyun bölgelerine, tiroid çentiğin her iki yanına gelecek şekilde yerleştirilmiştir. Yerleşim öncesi her katılımcıda tiroid çentik palpe edilmiş olup; yerleşimi doğrulamak amacıyla en az bir deneme kaydı alınmıştır. Elektrotlar yerleştirildikten sonra her katılımcıdan /a/, /e/ ve /i/ seslerini minimum 3 saniye sürelerle üretmeleri istenmiştir. EGG ölçümü ile analiz edilen glottal temas fazının oranı-contact phase Quotient (CPQ) değerlendirme parametresi olarak belirlenmiştir.

3.2.4.6. Ses Handikap İndeksi-10 (SHİ-10)

Çalışmamızda Ses Handikap İndeksi içinde yer alan 10 madde anlaşılır biçimde katılımcılara okunmuştur. Her katılımcıya her bir puan değerinin karşılığı olarak; 0 puan bahsedilen problemi hiç yaşamadığını, 1 puan nadiren yaşadığını, 2 puan bazen yaşadığını, 3 puan sıklıkla yaşadığını ve 4 puan ise bu problemi her zaman yaşadığını belirttiği şeklinde bilgi verilmiştir. Katılımcıdan ölçek üzerinde okunan her cümle için 0 ile 4 arasındaki puanlar üzerinden kendi seslerini değerlendirmeleri istenmiştir. Ölçek üzerinde elde edilen puanlar toplanarak ölçeğin en alt kısmına not edilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin dağılımı Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma sahip olan değişkenlerin iki bağımsız grup arasındaki kıyaslaması Bağımsız Örneklem t testi ile normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin iki bağımsız grup arasındaki kıyaslaması Mann Whitney U test ile yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin farklılığının değerlendirilmesinde Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır. Nümerik değişkenler arasındaki istatistiksel ilişkinin değerlendirilmesinde Spearman Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır. Nümerik verilerin tanımlayıcı istatistikleri normal dağılım gösterenlerde ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyenlerde medyan(min-max) olarak açıklanmıştır. Kategorik veriler ise frekans(yüzde) olarak açıklanmıştır. Tüm istatistiksel analizler *IBM SPSS Statistics 26.0* programında α=0.05 anlamlılık seviyesinde ve %95 güven düzeyinde analiz edilip raporlanmıştır.

4. BULGULAR

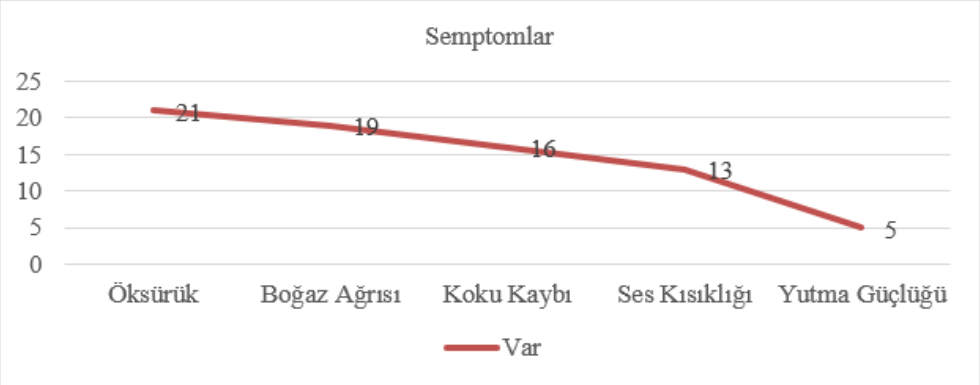
Çalışmaya 35 (%50) çalışma ve 35 (%50) kontrol grubu olmak üzere 70 kişi dahil edilmiştir. Katılımcıların 33 (%47,1)'ü kadın 37 (%52,9)'si erkektir. Katılımcıların genel yaş ortalaması 41,67±12,48'dir. Gruplar arasında demografik bilgiler bakımından farklılık olup olmadığının değerlendirilmesine yönelik yapılan analiz sonuçları Tablo 4-1'de verilmiştir.

Tablo 4-1: Gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı

	Kontrol	**Çalışma**	**p-value**
Cinsiyet			
Kadın	18 (%51,4)	15 (%42,9)	0.473
Erkek	17 (%48,6)	20 (%57,1)	
Yaş	38.94±12.67	44.40±11.84	0.067

Tablo 4-1 incelendiğinde; gruplara göre cinsiyet ve yaş değerleri homojen olarak dağılmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p>0.05).

Çalışma grubunda COVID-19 döneminde yaşanan semptomların dağılımına ait istatistikler ve katılımcıların COVID-19 tanısı aldıkları tarihten değerlendirildikleri tarihe kadar geçen ortalama süre Tablo 4-2'de verilmiştir. Şekil 4-1'de gösterildiği gibi COVID-19 sırasında en sık bildirilen semptom öksürük olmuştur.



Şekil 4-1: Çalışma grubunda COVID-19 sırasında görülen semptomların dağılımı

Tablo 4-2: Çalışma grubunda COVID-19 döneminde yaşanan semptomlar ve COVID-19 tanısı alınan tarih ile değerlendirme tarihi arasında geçen süreye ait istatistikler

COVID-19 Semptom		**Tanımlayıcı İstatistikler**
Öksürük		
	Yok	14(%40)
	Var	21(%60)
Boğaz Ağrısı		
	Yok	19 (%54,3)
	Var	16 (%45,7)
Koku Kaybı		
	Yok	16 (%45,7)
	Var	19 (%54,3)
Ses Kısıklığı		
	Yok	30 (%85,7)
	Var	5 (%14,3)
Yutma Güçlüğü		
	Yok	22 (%62,9)
	Var	13 (%37,1)
COVID-19 ile test arasında geçen süre (ay)		4.52±0.89 (min: 2.5- max: 8)

Tablo 4-2 incelendiğinde; çalışma grubunda yer alan katılımcılarda COVID-19 sırasında eşlik eden semptomların dağılımı görülmektedir. Buna göre çalışma grubunda COVID-19 geçirirken öksürük görülen 21 (%60), boğaz ağrısı görülen 16 (%45,7), koku kaybı görülen 19 (%54,3), ses kısıklığı görülen 5 (%14,3) ve yutma güçlüğü görülen 13 (%37,1) katılımcı vardır. Ek olarak katılımcıların COVID-19 tanısı aldıkları tarih ile değerlendirmeye alındıkları tarih arasında geçen süre ortalaması ise 4,52±0,89 ay olarak tespit edilmiştir.

Çalışma ve kontrol gruplarında uygulanan MDVP testinde gruplar arasında farklılığının değerlendirilmesine yönelik yapılan analiz sonuçları Tablo 4-3'te gösterilmektedir.

Tablo 4-3: MDVP Testi sonuçlarının gruplar arasında değerlendirilmesi

	Kontrol	Çalışma	p-value
Jitter Percent	0.54(0.18-2.26)	0.68(0.27-2.42)	0.086**
Shimmer Percent	2.53(1.07-5.60)	2.79(1.39-7.81)	0.106**
Peak to Peak Amplitude Variation	10.78(3.77-26.56)	11.62(6.02-26.15)	0.507**
Noise to Harmonic Ratio	0.11(0.09-0.16)	0.12(0.09-0.25)	0.160**
Soft Phonation Index	11.43(6.05-28.70)	13.37(3.58-50.40)	0.948**
F0-Tremor Intensity Index	0.22(0.05-0.89)	0.35(0.01-1.26)	**0.003****
Amplitude Tremor Intensity Index	3.86(0.47-6911)	3.21(0.48-7352)	0.517**
Average Fundamental Frequency	185.35±48.89	169.14±52.11	0.184*
Voice Turbulence Index	0.04±0.01	0.04±0.01	0.892*

*p-değerleri t testine ait p-değerleridir. ** p-değerleri Mann Whitney U testine ait p-değerleridir. Veriler medyan(min-max) ve ortalama±standart sapma olarak açıklanmıştır.

Tablo 4-3'e bakıldığında; çalışma ve kontrol grubunda elde edilen MDVP parametreleri arasında F0-Tremor Intensity Index değerleri gruplar arasında anlamlı bir farklılığa sahiptir (p=0.003). Ölçülen bu değer çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. MDVP testinin diğer ölçüm değerleri gruplar arasında anlamlı bir farklılığa sahip değildir (p>0.05).

Çalışma grubunda; ses kısıklığı, yutma güçlüğü, boğaz ağrısı, öksürük ve koku kaybı semptomlarının MDVP testi sonuçlarına etkisini gösteren grup içi karşılaştırmalara yönelik analizler Tablo 4-4, 4-5, 4-6, 4-7 ve 4-8'de gösterilmektedir.

Tablo 4-4: MDVP Testi sonuçlarının ses kısıklığı olup olmamasına göre değerlendirilmesi

	Ses Kısıklığı		
	Yok	**Var**	**p-value**
Jitter Percent	0.65(0.27-2.42)	0.71(0.35-2.09)	0.766**
Shimmer Percent	2.84(1.39-7.81)	1.87(1.59-7.37)	0.477**
Peak to Peak Amplitude Variation	13.13± 5.25	13.33±7.69	0.941*
Noise to Harmonic Ratio	0.12(0.09-0.23)	0.12(0.11-0.25)	0.506**
Soft Phonation Index	11.32(3.58-50.40)	15.67(5.95-19.53)	0.536**
F0-Tremor Intensity Index	0.35(0.01-1.18)	0.34(0.25-1.26)	0.295**
Amplitude Tremor Intensity Index	3.01(0.48-7352)	3.94(1.83-1162)	0.598**
Average Fundamental Frequency	170.33±55.15	162.01±31.01	0.746*
Voice Turbulence Index	0.04±0.01	0.03±0.006	0.583*

*p-değerleri t testine ait p-değerleridir. ** p-değerleri Mann Whitney U testine ait p-değerleridir. Veriler medyan(min-max) ve ortalama±standart sapma olarak açıklanmıştır.

Tablo 4-4 incelendiğinde; ses kısıklığı olup olmamasına göre grup içi MDVP testi değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 4-5: MDVP Testi sonuçlarının yutma güçlüğü olup olmamasına göre değerlendirilmesi

	Yutma Güçlüğü		
	Yok	**Var**	**p-value**
Jitter Percent	0.60(0.27-2.42)	0.73(0.50-2.15)	0.091**
Shimmer Percent	2.63(1.39-7.16)	3.05(1.59-7.81)	0.468**
Peak to Peak Amplitude Variation	11.24(6.02-24.96)	14.50(6.39-26.15)	0.906**
Noise to Harmonic Ratio	0.12(0.09-0.23)	0.12(0.10-0.25)	0.674**
Soft Phonation Index	10.93(3.58-50.40)	14.25(5.95-32.38)	0.243**
F0-Tremor Intensity Index	0.34(0.01-1.26)	0.36(0.07-0.89)	0.901**
Amplitude Tremor Intensity Index	3.94(0.48-7352)	1.85(0.57-2038)	0.243**
Average Fundamental Frequency	167.71±53.94	171.55±50.93	0.837*
Voice Turbulence Index	0.04±0.01	0.04±0.006	0.752*

*p-değerleri t testine ait p-değerleridir. ** p-değerleri Mann Whitney U testine ait p-değerleridir. Veriler medyan(min-max) ve ortalama±standart sapma olarak açıklanmıştır.

Tablo 4-5'te belirtildiği gibi; yutma güçlüğü olup olmamasına göre MDVP testinin ölçüm değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 4-6: MDVP Testi sonuçlarının boğaz ağrısı olup olmamasına göre değerlendirilmesi

	Boğaz Ağrısı		
	Yok	**Var**	**p-value**
Jitter Percent	0.58(0.27-2.41)	0.85(0.28-2.42)	**0.031****
Shimmer Percent	2.65(1.79-5.50)	3.29(1.39-7.81)	0.333**
Peak to Peak Amplitude Variation	13.10±5.36	13.22±5.88	0.947*
Noise to Harmonic Ratio	0.12(0.10-0.14)	0.12(0.09-0.25)	0.502**
Soft Phonation Index	12.55(3.58-50.40)	13.81(5.95-41.49)	0.909**
F0-Tremor Intensity Index	0.39(0.01-1.26)	0.30(0.07-0.89)	0.224**
Amplitude Tremor Intensity Index	3.94(0.57-7352)	2.61(0.57-3303)	0.832**
Average Fundamental Frequency	162.39±54.64	177.15±49.47	0.412*
Voice Turbulence Index	0.04±0.01	0.04±0.007	0.715*

*p-değerleri t testine ait p-değerleridir. ** p-değerleri Mann Whitney U testine ait p-değerleridir. Veriler medyan(min-max) ve ortalama±standart sapma olarak açıklanmıştır.

Tablo 4-6'da görüldüğü gibi; MDVP testinin Jitter Percent ölçüm değerleri boğaz ağrısı olup olmamasına göre yapılan grup içi karşılaştırmada anlamlı bir farklılığa sahiptir (p=0.031). Boğaz ağrısı semptomu görülenlerde bu ölçüm değeri görülmeyenlere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek görülmüştür. MDVP testinin diğer ölçüm değerleri ise boğaz ağrısı semptomuna göre anlamlı bir farklılığa sahip değildir (p>0.05).

Tablo 4-7: MDVP Testi sonuçlarının öksürük olup olmamasına göre değerlendirilmesi

	Öksürük		
	Yok	**Var**	**p-value**
Jitter Percent	0.74(0.29-2.41)	0.61(0.27-2.42)	0.987**
Shimmer Percent	2.81(1.79-5.50)	2.79(1.39-7.81)	0.881**
Peak to Peak Amplitude Variation	12.12±5.19	13.84±5.75	0.374*
Noise to Harmonic Ratio	0.12(0.09-0.14)	0.12(0.10-0.25)	0.538**
Soft Phonation Index	14.82(3.58-25.52)	12.55(5.95-50.40)	0.678**
F0-Tremor Intensity Index	0.38(0.09-1.26)	0.33(0.01-0.89)	0.506**
Amplitude Tremor Intensity Index	3.11(0.48-7352)	3.58(0.76-6229)	0.325**
Average Fundamental Frequency	167.56±53.72	170.19±52.33	0.886*
Voice Turbulence Index	0.04±0.01	0.03±0.009	0.139*

*p-değerleri t testine ait p-değerleridir. ** p-değerleri Mann Whitney U testine ait p-değerleridir. Veriler medyan(min-max) ve ortalama±standart sapma olarak açıklanmıştır.

Tablo 4-7 incelendiğinde; MDVP testinin ölçüm değerleri öksürük olup olmamasına göre anlamlı bir farklılığa sahip değildir (p>0.05).

Tablo 4-8: MDVP Testi sonuçlarının koku kaybı olup olmamasına göre değerlendirilmesi

	Koku Kaybı		
	Yok	**Var**	**p-value**
Jitter Percent	0.73(0.27-1.86)	0.61(0.28-2.42)	0.909**
Shimmer Percent	2.77(1.59-4.66)	2.79(1.39-7.81)	0.350**
Peak to Peak Amplitude Variation	14.32(7.75-24.96)	10.41(6.02-26.15)	0.076**
Noise to Harmonic Ratio	0.11(0.09-0.13)	0.13(0.10-0.25)	**0.024****
Soft Phonation Index	15.21(5.98-41.49)	10.10(3.58-50.40)	0.612**
F0-Tremor Intensity Index	0.37(0.07-1.26)	0.34(0.01-1.18)	0.721**
Amplitude Tremor Intensity Index	3.57(0.76-7352)	3(0.48-3303)	0.403**
Average Fundamental Frequency	170.66±48.25	167.86±56.44	0.877*
Voice Turbulence Index	0.04±0.009	0.04±0.01	0.873*

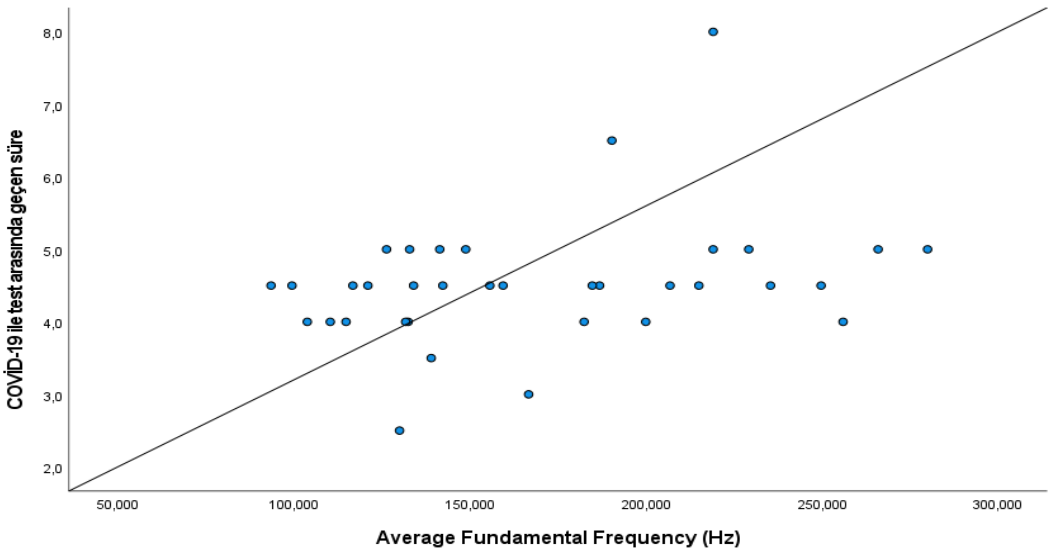
*p-değerleri t testine ait p-değerleridir. ** p-değerleri Mann Whitney U testine ait p-değerleridir. Veriler medyan(min-max) ve ortalama±standart sapma olarak açıklanmıştır.

Tablo 4-8'de belirtildiği gibi; MDVP testinin Noise to Harmonic Ratio ölçüm değerleri grup içi karşılaştırmada koku kaybı olup olmamasına göre anlamlı bir farklılığa sahiptir (p=0.024). Bu değer koku kaybı olanlarda olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek görülmüştür. MDVP testinin diğer ölçüm değerleri ise koku kaybı olup olmamasına göre anlamlı bir farklılığa sahip değildir (p>0.05).

Tablo 4-9: COVID-19 tanısı alınan tarih ile değerlendirme tarihi arasında geçen süre ile MDVP Testi ölçümleri arasındaki ilişki

MDVP	COVID-19 İLE TEST ARASINDA GEÇEN SÜRE	
	r	*p-değeri*
AverageFundamentalFrequency (Hz)	0.351	**0.039**
Jitter Percent (%)	-0.015	0.931
Shimmer Percent (%)	-0.085	0.626
Peak-to-Peak Amplitude Variation (%)	0.293	0.088
Noise to Harmonic Ratio	-0.279	0.104
Voice Turbulence Index	-0.09	0.606
Soft Phonation Index	-0.115	0.512
F0-Tremor Intensity Index (%)	0.142	0.422
Amplitude Tremor Intensity Index (%)	0.220	0.204

p-değerleri Spearman Korelasyon katsayısına ait p-değeridir.



Şekil 4-2: COVID-19 tanı tarihi ile değerlendirme tarihi arasında geçen sürenin F0 parametresi ile ilişkisi

Tablo 4-9'da; Çalışma grubunda yer alan katılımcıların COVID-19 tanısı aldıkları tarihten değerlendirmeye alındıkları tarihe kadar geçen süre ile MDVP testi ölçümleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre MDVP testinin Average Fundemental Frequency ölçümü ile COVID-19 tanısı alınan tarihten değerlendirmenin yapıldığı tarihe kadar geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ve düşük dereceli bir ilişki vardır (r=0.351, p=0.039). Şekil 4-2'de görülebileceği gibi COVID-19 ile değerlendirme tarihi arasında geçen süre arttıkça MDVP testinde Average Fundemental Frequency değeri de anlamlı olarak artmıştır. Diğer ölçüm değerleri ile COVID-19 ile test arasında geçen süre arasında anlamlı bir ilişki yoktur (p>0.05).

Tablo 4-10: MSP Testi sonuçlarının gruplar arasında değerlendirilmesi

	Kontrol	**Çalışma**	**p-value**
DDKavp	171.64(139.50-239.71)	171.43(147.29-337.21)	0.977**
DDKavr	5.82(4.17-7.16)	5.83(2.96-6.78)	0.934**
DDKsdp	9.21(6.20-28.29)	11.21(5.07-110.59)	0.075**
DDKcvp	5.29(3.80-14.90)	6.26(3.08-54.78)	**0.028****
DDKjit	1.03(0.66-2.41)	1.20(0.39-7.41)	0.177**
vF0	0.83(0.36-3.32)	1.12(0.40-75.47)	**0.010****
Mtftr	0.32(0.13-0.90)	0.37(0.17-1.98)	**0.009****
Matr	2.13(0.80-3.63)	2.79(1.01-6.10)	**0.006****
F2aver	1617.80(1330.13-1998.77)	1465.94(1088.95-1915.68)	0.106**
vAm	10.26±4.31	12.34±4.81	0.062*
F2magn	567.06±93.66	533.55±112.73	0.181*

*p-değerleri t testine ait p-değerleridir. ** p-değerleri Mann Whitney U testine ait p-değerleridir. Veriler medyan(min-max) ve ortalama±standart sapma olarak açıklanmıştır.

Tablo 4-10'da; MSP Testi verileri çalışma ve kontrol grupları arasında değerlendirilmiştir. Buna göre DDKcvp, vF0, Mtftr ve Matr değerleri gruplar arasında anlamlı bir farklılığa sahiptir (p<0.05). Bu değerler çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. MSP testinin diğer ölçüm değerleri gruplar arasında anlamlı bir farklılığa sahip değildir (p>0.05).

Çalışma grubunda ses kısıklığı, yutma güçlüğü, boğaz ağrısı, öksürük ve koku kaybı semptomlarının MSP testi sonuçlarına etkisini gösteren grup içi karşılaştırmalara yönelik analizler Tablo 4-11, 4-12, 4-13, 4-14 ve 4-15'te gösterilmektedir.

Tablo 4-11: MSP Testi sonuçlarının ses kısıklığı olup olmamasına göre değerlendirilmesi

	Ses Kısıklığı		
	Yok	**Var**	**p-value**
DDKavp	170.20(147.29-337.21)	199.03(156.75-275.17)	0.448**
DDKavr	5.87(2.96-6.78)	5.02(3.63-6.37)	0.448**
DDKsdp	10.16(5.07-110.59)	18.05(8.34-31.04)	0.321**
DDKcvp	6.18(3.08-54.78)	6.56(5.32-19.36)	0.421**
DDKjit	1.13(0.39-7.41)	1.27(0.63-2.49)	0.802**
vF0	1.15(0.40-75.47)	0.92(0.59-10.32)	0.631**
Mtftr	0.37(0.17-1.98)	0.36(0.25-1.56)	0.837**
Matr	2.76(1.01-6.10)	3.39(1.78-4.37)	0.477**
F2aver	1515.58±188.79	1421.27±243.44	0.327*
vAm	12.23±4.71	12.96±5.91	0.760*
F2magn	535.43±109.28	522.26±145.77	0.813*

*p-değerleri t testine ait p-değerleridir. ** p-değerleri Mann Whitney U testine ait p-değerleridir. Veriler medyan(min-max) ve ortalama±standart sapma olarak açıklanmıştır.

Tablo 4-11'de bahsedildiği gibi; ses kısıklığı olup olmamasına göre grup içi MSP testi değerleri anlamlı bir farklılığa sahip değildir ($p>0.05$).

Tablo 4-12: MSP Testi sonuçlarının yutma güçlüğü olup olmamasına göre değerlendirilmesi

	Yutma Güçlüğü		
	Yok	**Var**	**p-value**
DDKavp	170.20(147.29-275.17)	176.86(156.75-337.21)	0.827**
DDKavr	5.87(3.63-6.78)	5.64(2.96-6.37)	0.906**
DDKsdp	10.71(5.07-110.59)	17.74(5.54-73.75)	0.428**
DDKcvp	6.23(3.08-54.78)	6.26(3.12-38.04)	0.625**
DDKjit	1.13(0.39-7.41)	1.27(0.63-5.81)	0.674**
vF0	1.17(0.62-75.47)	1.08(0.40-10.32)	0.749**
Mtftr	0.37(0.17-1.98)	0.36(0.21-1.56)	0.533**
Matr	2.85±1.10	2.74± 0.76	0.752*
F2aver	1520.46±212.41	1471.05±168.66	0.480*
vAm	11.88±4.95	13.12±4.65	0.470*
F2magn	558.95±116.43	490.56±95.38	0.083*

*p-değerleri t testine ait p-değerleridir. ** p-değerleri Mann Whitney U testine ait p-değerleridir. Veriler medyan(min-max) ve ortalama±standart sapma olarak açıklanmıştır.

Tablo 4-12'de belirtildiği gibi; grup içi MSP testi değerleri yutma güçlüğü olup olmamasına göre anlamlı bir farklılığa sahip değildir (p>0.05).

Tablo 4-13: MSP Testi sonuçlarının boğaz ağrısı olup olmamasına göre değerlendirilmesi

	Boğaz Ağrısı		
	Yok	**Var**	**p-value**
DDKavp	168.98(152.71-337.21)	175.07(147.29-201.87)	0.731**
DDKavr	5.91(2.96-6.54)	5.55(4.95-6.78)	0.806**
DDKsdp	10.21(5.07-51.35)	15(5.54-110.59)	0.502**
DDKcvp	6.09(3.08-25.82)	7.67(3.12-54.78)	0.301**
DDKjit	1.20(0.39-3.35)	1.16(0.63-7.41)	0.731**
vF0	1.22(0.62-75.47)	1.04(0.40-10.32)	0.461**
Mtftr	0.38(0.17-1.98)	0.34(0.21-1.56)	0.257**
Matr	2.57(1.37-6.10)	2.88(1.01-4.37)	0.909**
F2aver	1478.11±223.71	1530.60±160	0.439*

vAm	11.94±4.43	12.81±5.33	0.601*
F2magn	526.79±130.92	541.57±90.06	0.705*

*p-değerleri t testine ait p-değerleridir. ** p-değerleri Mann Whitney U testine ait p-değerleridir. Veriler medyan(min-max) ve ortalama±standart sapma olarak açıklanmıştır.

Tablo 4-13 incelendiğinde; MSP testinin ölçüm değerleri boğaz ağrısı olup olmamasına göre anlamlı bir farklılığa sahip değildir (p>0.05).

Tablo 4-14: MSP Testi sonuçlarının öksürük olup olmamasına göre değerlendirilmesi

	Öksürük		
	Yok	**Var**	**p-value**
DDKavp	166.79(150.15-275.17)	174.18(147.29-337.21)	0.630**
DDKavr	5.99(3.63-6.66)	5.74(2.96-6.78)	0.778**
DDKsdp	11.79(5.07-51.35)	10.21(5.54-110.59)	0.960**
DDKcvp	6.52(3.08-25.82)	6.09(3.12-54.78)	0.606**
DDKjit	1.29(0.39-3.35)	1.06(0.42-7.41)	0.960**
vF0	1.09(0.40-75.47)	1.17(0.59-10.32)	0.829**
Mtftr	0.36(0.21-1.98)	0.37(0.17-1.56)	0.654**
Matr	2.93(1.83-6.10)	2.74(1.01-4.67)	0.803**
F2aver	1530.78±251.93	1483±152.40	0.532*
vAm	11.90±4.65	12.63±5	0.667*
F2magn	541.39±112.91	528.31±115.09	0.742*

*p-değerleri t testine ait p-değerleridir. ** p-değerleri Mann Whitney U testine ait p-değerleridir. Veriler medyan(min-max) ve ortalama±standart sapma olarak açıklanmıştır.

Tablo 4-14'te bahsedildiği gibi; MSP testinin ölçüm değerleri öksürük olup olmamasına göre anlamlı bir farklılığa sahip değildir (p>0.05).

Tablo 4-15: MSP Testi sonuçlarının koku kaybı olup olmamasına göre değerlendirilmesi

	Koku Kaybı		
	Yok	**Var**	**p-value**
DDKavp	173.73(155.43-275.17)	168.22(147.29-337.21)	0.683**
DDKavr	5.61(3.63-6.43)	5.94(2.96-6.78)	0.612**
DDKsdp	10.65(6.44-35.01)	12.12(5.07-110.59)	0.883**
DDKcvp	6.22(3.75-20.09)	6.28(3.08-54.78)	0.961**
DDKjit	1.01(0.42-2.92)	1.27(0.39-7.41)	0.422**
vF0	1.04(0.59-2.21)	1.17(0.40-75.47)	0.422**
Mtftr	0.37(0.22-0.69)	0.35(0.17-1.98)	0.806**
Matr	2.62±0.78	2.97± 1.11	0.300*
F2aver	1486.50±183.55	1515.25±210.32	0.672*
vAm	12.48±5.11	12.22±4.68	0.874*
F2magn	519.06±127.68	545.75±183.55	0.494*

*p-değerleri t testine ait p-değerleridir. ** p-değerleri Mann Whitney U testine ait p-değerleridir. Veriler medyan(min-max) ve ortalama±standart sapma olarak açıklanmıştır.

Tablo 4-15'e bakıldığında; MSP testinin ölçüm değerlerinde koku kaybı olup olmamasına göre anlamlı bir farklılık mevcut değildir (p>0.05).

Tablo 4-16: COVID-19 tanısı alınan tarih ile değerlendirme tarihi arasında geçen süre ile MSP Testi ölçümleri arasındaki ilişki

		COVID-19 İLE TEST ARASINDA GEÇEN SÜRE	
MSP		***r***	***p-değeri***
	DDKavp	-0.101	0.565
	DDKavr	0.097	0.577
	DDKsdp	-0.077	0.659
	DDKcvp	0.001	0.995
	DDKjit	-0.087	0.619
	vF0	-0.185	0.289
	vAm	-0.176	0.312
	Mftr	0.035	0.844
	Matr	-0.030	0.865
	F2magn	0.183	0.292
	F2aver	0.305	0.074

p-değerleri Spearman Korelasyon katsayısına ait p-değeridir.

Tablo 4-16'da çalışma grubunda yer alan katılımcıların COVID-19 tanısı aldıkları tarihten değerlendirmeye alındıkları tarihe kadar geçen süre ile MSP testi ölçümleri arasındaki ilişki incelenmiştir. MSP testi ölçümleri ve COVID-19 tanı tarihinden değerlendirme tarihine kadar geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (p>0.05).

Tablo 4-17: EGG Test sonuçlarının gruplar arasında değerlendirilmesi

	Kontrol	**Çalışma**	**p-value**
Mean %	51.56±5.02	53.73±4.02	0.050*
Range %	95.49(84.58-98.14)	94.78(88.59-97.67)	0.344**
Minimum %	2.81(1.20-9.34)	3.78(1.37-9.20)	0.267**
Maksimum %	98.62(93.62-99.46)	98.63(97.20-99.28)	0.514**
Standart Deviation %	16.19(4.02-33.66)	16.77(9.97-29.19)	0.344**

*p-değerleri t testine ait p-değerleridir. ** p-değerleri Mann Whitney U testine ait p-değerleridir. Veriler medyan(min-max) ve ortalama±standart sapma olarak açıklanmıştır.

Tablo 4-17 incelendiğinde; EGG testinin ölçüm değerleri gruplar arasında anlamlı bir farklılığa sahip değildir (p>0.05).

Çalışma grubunda; ses kısıklığı, yutma güçlüğü, boğaz ağrısı, öksürük ve koku kaybı semptomlarının EGG testi sonuçlarına etkisini gösteren grup içi karşılaştırmalara yönelik analizler Tablo 4-18, 4-19, 4-20, 4-21 ve 4-22'te gösterilmektedir.

Tablo 4-18: EGG Testi sonuçlarının ses kısıklığı olup olmamasına göre değerlendirilmesi

	Ses Kısıklığı		
	Yok	**Var**	**p-value**
Mean %	53.62±3.94	54.37±4.95	0.708*
Range %	94.84(88.59-97.67)	94.05(91.77-96.47)	0.802**
Minimum %	3.75(1.37-9.20)	4.38(1.90-6.05)	0.802**
Maksimum %	98.49± 0.50	98.36± 0.35	0.573*
Standart Deviation %	17.67± 5.43	18.56± 5.52	0.736*

*p-değerleri t testine ait p-değerleridir. ** p-değerleri Mann Whitney U testine ait p-değerleridir. Veriler medyan(min-max) ve ortalama±standart sapma olarak açıklanmıştır.

Tablo 4-18'de bahsedildiği gibi; EGG testinin ölçüm değerlerinde ses kısıklığı olup olmamasına göre anlamlı bir farklılık mevcut değildir (p>0.05).

Tablo 4-19: EGG Testi sonuçlarının yutma güçlüğü olup olmamasına göre değerlendirilmesi

	Yutma Güçlüğü		
	Yok	**Var**	**p-value**
Mean %	53.29±3.46	54.48±4.90	0.408*
Range %	95.13(88.59-97.67)	94.71(91.37-96.47)	0.489**
Minimum %	3.87±1.78	3.85±1.21	0.973*
Maksimum %	98.58± 0.39	98.30± 0.58	0.101*
Standart Deviation %	17.56± 5.53	18.20± 5.28	0.736*

*p-değerleri t testine ait p-değerleridir. Veriler ortalama±standart sapma olarak açıklanmıştır.

Tablo 4-19 incelendiğinde; EGG testinin ölçüm değerleri yutma güçlüğü olup olmamasına göre anlamlı bir farklılığa sahip değildir (p>0.05).

Tablo 4-20: EGG Testi sonuçlarının boğaz ağrısı olup olmamasına göre değerlendirilmesi

	Boğaz Ağrısı		
	Yok	**Var**	**p-value**
Mean %	53.86±3.61	53.57±4.58	0.838*
Range %	94.65± 2.13	94.55± 1.17	0.871*
Minimum %	3.93± 1.92	3.80± 1.07	0.812*
Maksimum %	98.58± 0.50	98.35± 0.44	0.165*
Standart Deviation %	17.33± 5.85	18.35± 4.86	0.581*

*p-değerleri t testine ait p-değerleridir. Veriler ortalama±standart sapma olarak açıklanmıştır.

Tablo 4-20'de bahsedildiği gibi; EGG testinin ölçüm değerleri boğaz ağrısı olup olmamasına göre anlamlı bir farklılığa sahip değildir (p>0.05).

Tablo 4-21: EGG Testi sonuçlarının öksürük olup olmamasına göre değerlendirilmesi

	Öksürük		
	Yok	**Var**	**p-value**
Mean %	55.05±4.09	52.85±3.82	0.113*
Range %	95.13(91.37-97.67)	94.71(88.59-96.93)	0.606**
Minimum %	3.67(1.37-6.05)	3.78(1.54-9.20)	0.778**
Maksimum %	98.60(97.20-99.28)	98.65(97.53-99.19)	0.829**
Standart Deviation %	19.77± 5.92	16.48± 4.66	0.076*

*p-değerleri t testine ait p-değerleridir. ** p-değerleri Mann Whitney U testine ait p-değerleridir. Veriler medyan(min-max) ve ortalama±standart sapma olarak açıklanmıştır.

EGG testi değerleri öksürük olup olmamasına göre değerlendirilmiştir (Tablo 4-21). Buna göre EGG testinin ölçüm değerleri öksürük olup olmamasına göre anlamlı bir farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Tablo 4-22: EGG Testi sonuçlarının koku kaybı olup olmamasına göre değerlendirilmesi

	Koku Kaybı		
	Yok	**Var**	**p-value**
Mean %	52.75±3.75	54.55±4.16	0.192*
Range %	94.42± 2.13	94.75± 1.36	0.587*
Minimum %	4.07± 1.88	3.70± 1.28	0.494*
Maksimum %	98.50± 0.46	98.45± 0.51	0.784*
Standart Deviation %	19.49± 5.23	16.37± 5.19	0.087*

*p-değerleri t testine ait p-değerleridir. Veriler ortalama±standart sapma olarak açıklanmıştır.

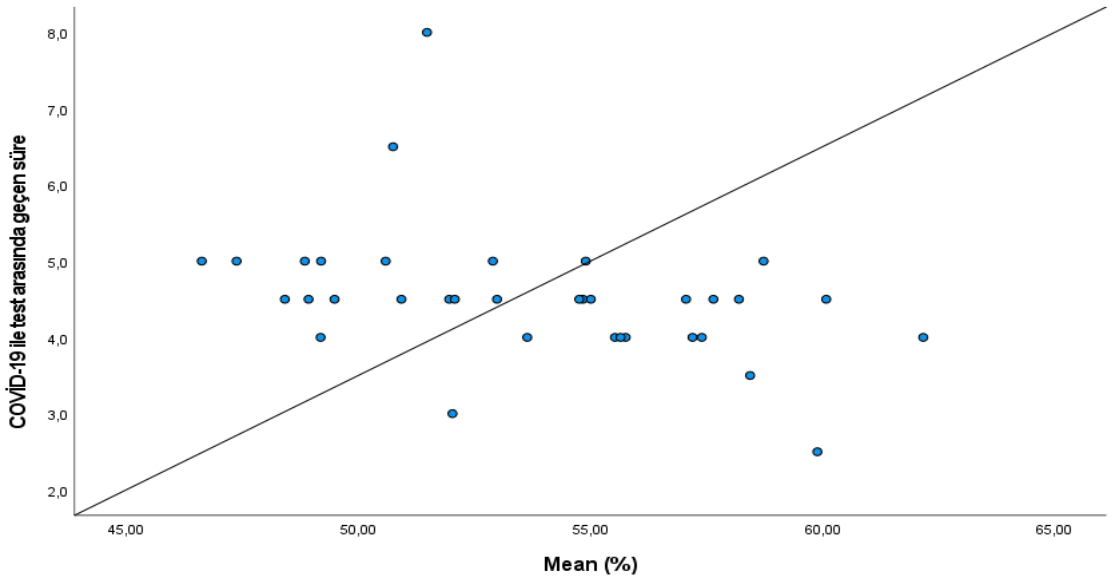
Tablo 4-22'de görüldüğü gibi; EGG testinin ölçüm değerleri koku kaybı olup olmamasına göre anlamlı bir farklılığa sahip değildir (p>0.05).

Çalışma grubunda yer alan katılımcıların COVID-19 tanısı aldıkları tarihten değerlendirmeye alındıkları tarihe kadar geçen süre ile EGG testi ölçümleri arasındaki ilişki Tablo 4-23'te gösterilmiştir.

Tablo 4-23: COVID-19 tanısı alınan tarih ile değerlendirme tarihi arasında geçen süre ile EGG Testi ölçümleri arasındaki ilişki

EGG	COVID-19 İLE TEST ARASINDA GEÇEN SÜRE	
	r	***p-değeri***
Mean (%)	-0.485	**0.003**
Range (%)	-0.062	0.726
Minimum (%)	0.101	0.563
Maximum (%)	0.145	0.405
Std. Deviation (%)	-0.324	0.058

p-değerleri Spearman Korelasyon katsayısına ait p-değeridir.



Şekil 4-3: COVID-19 tanı tarihi ile değerlendirme tarihi arasında geçen sürenin CQ Mean% parametresi ile ilişkisi

Tablo 4-23'te belirtildiği gibi; EGG testi Mean (%) ölçümü ve COVID-19 tanı tarihinden değerlendirme tarihine kadar geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ve düşük dereceli bir ilişki vardır (r=-0.485, p=0.003). Şekil 4-3'te görülebileceği gibi COVID-19 tanısı alınan tarih ile değerlendirme tarihi arasında geçen süre arttıkça EGG testi Mean (%) ölçümü anlamlı olarak azalacaktır. Diğer ölçüm değerleri ile süre arasında anlamlı bir ilişki yoktur (p>0.05).

Çalışma ve kontrol grubuna uygulanan Ses Handikap İndeksi, Maksimum Fonasyon Süresi ve S/Z oranı test sonuçlarının gruplar arasında değerlendirilmesine yönelik yapılan istatistiksel analiz sonuçları Tablo 4-24'te verilmiştir.

Tablo 4-24: Ses Handikap İndeksi, Maksimum Fonasyon Süresi ve S/Z Oranı test sonuçlarının gruplar arasında değerlendirilmesi

	Kontrol	**Çalışma**	**p-value**
Ses Handikap Index	1(0-28)	1(0-33)	0.759**
Maksimum Fonasyon Süresi	22.44(9.80-34.86)	14.02(6.59-26.70)	**0.004****
S/Z oranı	0.84(0.10-1.40)	0.87(0.50-2.31)	0.243**

** p-değerleri Mann Whitney U testine ait p-değerleridir. Veriler medyan(min-max) olarak açıklanmıştır.

Tablo 4-24'te belirtildiği gibi; Maksimum Fonasyon Süresi Testi sonuçları çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahiptir (p=0.004). Buna göre çalışma grubunda maksimum fonasyon süresi kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. Ses Hanikap İndeksi ve S/Z Oranı testlerine ait sonuçlar ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahip değildir (p>0.05).

Çalışma grubunda ses kısıklığı, yutma güçlüğü, boğaz ağrısı, öksürük ve koku kaybı semptomlarının Ses Handikap İndeksi, Maksimum Fonasyon Süresi ve S/Z Oranı test sonuçlarına etkisini gösteren grup içi karşılaştırmalara yönelik analizler Tablo 4-25, 4-26, 4-27, 4-28 ve 4-29'te gösterilmektedir.

Tablo 4-25: Ses Handikap İndeksi, Maksimum Fonasyon Süresi ve S/Z Oranı test sonuçlarının ses kısıklığı olup olmamasına göre değerlendirilmesi

	Ses Kısıklığı		
	Yok	**Var**	**p-value**
Ses Handikap Index	1(0-23)	1(0-33)	0.257**
Maksimum Fonasyon Süresi	14.05(6.59-26.70)	11.98(7.80-21.20)	0.421**
S/Z oranı	0.87(0.50-2.31)	0.83(0.69-1.32)	0.909**

** p-değerleri Mann Whitney U testine ait p-değerleridir. Veriler medyan(min-max) olarak açıklanmıştır.

Tablo 4-25 incelendiğinde; ses kısıklığı olup olmamasına göre Maksimum Fonasyon Süresi, S/Z Oranı ve Ses Handikap İndeksi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p>0.05).

Tablo 4-26: Ses Handikap İndeksi, Maksimum Fonasyon Süresi ve S/Z Oranı test sonuçlarının yutma güçlüğü olup olmamasına göre değerlendirilmesi

	Yutma Güçlüğü		
	Yok	**Var**	**p-value**
Ses Handikap Index	1(0-23)	1(0-33)	0.801**
Maksimum Fonasyon Süresi	13.86(6.59-26.29)	14.23(7.29-26.70)	0.933**
S/Z oranı	0.87(0.58-1.68)	0.83(0.50-2.31)	0.724**

*p-değerleri t testine ait p-değerleridir. ** p-değerleri Mann Whitney U testine ait p-değerleridir. Veriler medyan(min-max) ve ortalama±standart sapma olarak açıklanmıştır.

Tablo 4-26 incelendiğinde; yutma güçlüğü olup olmamasına göre Maksimum Fonasyon Süresi, S/Z oranı ve Ses Handikap İndeksi testleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p>0.05).

Tablo 4-27: Ses Handikap İndeksi, Maksimum Fonasyon Süresi ve S/Z Oranı test sonuçlarının boğaz ağrısı olup olmamasına göre değerlendirilmesi

	Boğaz Ağrısı		
	Yok	**Var**	**p-value**
Ses Handikap Index	1(0-17)	0.50(0-33)	0.806**
Maksimum Fonasyon Süresi	16.06±6.22	15.81±6.21	0.904*
S/Z oranı	0.87(0.58-1.52)	0.82(0.50-2.31)	0.909**

*p-değerleri t testine ait p-değerleridir. ** p-değerleri Mann Whitney U testine ait p-değerleridir. Veriler medyan(min-max) ve ortalama±standart sapma olarak açıklanmıştır.

Tablo 4-27'de belirtildiği gibi; Maksimum Fonasyon Süresi, Ses Handikap İndeksi ve S/Z Oranı testlerine ait değerler boğaz ağrısı görülüp görülmemesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahip değildir (p>0.05).

Tablo 4-28: Ses Handikap İndeksi, Maksimum Fonasyon Süresi ve S/Z Oranı test sonuçlarının öksürük olup olmamasına göre değerlendirilmesi

	Öksürük		
	Yok	**Var**	**p-value**
Ses Handikap Index	1(0-17)	1(0-33)	0.960**
Maksimum Fonasyon Süresi	12.57(7.29-26.28)	17.99(6.59-26.70)	0.325**
S/Z oranı	0.84(0.58-1.68)	0.87(0.50-2.31)	0.752**

** p-değerleri Mann Whitney U testine ait p-değerleridir. Veriler medyan(min-max) olarak açıklanmıştır.

Tablo 4-28'e bakıldığında; öksürük olup olmamasına göre yapılan Maksimum Fonasyon Süresi, Ses Handikap İndeksi ve S/Z Oranı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut değildir (p>0.05).

Tablo 4-29: Ses Handikap İndeksi, Maksimum Fonasyon Süresi ve S/Z Oranı test sonuçlarının koku kaybı olup olmamasına göre değerlendirilmesi

	Koku Kaybı		
	Yok	**Var**	**p-value**
Ses Handikap Index	0(0-17)	2(0-33)	0.117**
Maksimum Fonasyon Süresi	14.98±5.46	16.76±6.67	0.904*
S/Z oranı	0.94(0.74-2.31)	0.76(0.50-1.44)	**0.010****

*p-değerleri t testine ait p-değerleridir. ** p-değerleri Mann Whitney U testine ait p-değerleridir. Veriler medyan(min-max) ve ortalama±standart sapma olarak açıklanmıştır.

Tablo 4-29'da belirtildiği gibi; Maksimum Fonasyon Süresi ve Ses Handikap İndeksi değerlerinde koku kaybı olup olmaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken (p>0.05), S/Z Oranı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahiptir (p=0.010). Buna göre S/Z Oranı koku kaybı olanlarda olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Çalışma grubunda yer alan katılımcıların, COVID-19 tanısı aldıkları tarihten değerlendirmeye alındıkları tarihe kadar geçen süre ile Ses Handikap İndeksi, Maksimum Fonasyon Süresi ve S/Z oranı ölçümleri arasındaki ilişki Tablo 4-30'da gösterilmiştir.

Tablo 4-30: COVID-19 tanısı alınan tarih ile değerlendirme tarihi arasında geçen süre ile Ses Handikap İndeksi, Maksimum Fonasyon Süresi ve S/Z Oranı test ölçümleri arasındaki ilişki

	COVID-19 İLE TEST ARASINDA GEÇEN SÜRE	
	r	***p-değeri***
Ses Handikap İndeksi	-0.094	0.592
Maksimum Fonasyon Süresi	0.031	0.860
S/Z Orani	0.062	0.725

p-değerleri Spearman Korelasyon katsayısına ait p-değeridir.

Tablo 4-30 incelendiğinde; Ses Handikap İndeksi, Maksimum Fonasyon Süresi ve S/Z oranı testi ölçümleri ile COVID-19 tanı tarihinden değerlendirmenin yapıldığı tarihe kadar geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

SARS-CoV-2 patojeninin neden olduğu COVID-19 hastalığı; dünya çapında hızla yayılarak her alanda olumsuz etkilerini hissettiğimiz yaygın bir hastalık halini almıştır. Hastalığın solunum, kas-iskelet, gastrointestinal ve sinir sistemi gibi birçok sistem üzerinde heterojen bir etki gösterdiği ve çeşitli semptomlara yol açtığı bilinmektedir (Fernández-de-las-Peñas et al., 2021). Günümüze kadar kaydedilen vakaların yaklaşık %80'i ateş, kuru öksürük, halsizlik gibi hafif yakınmalara sahipken; azımsanmayacak bir bölümünün ise yoğun bakım ünitelerinde tedavi gerektirdiği ve hatta ölüm ile sonuçlandığı bir gerçektir (Kamal et al., 2021).

COVID-19 ile ilgili yapılan çalışmalar çoğunlukla hastalığın patofizyolojisine, akut dönemde görülen semptomlara ve tedaviye yönelik olmuştur. Mevcut bulgular, akut dönem sonrası hastalarda haftalar veya aylar süren semptomlar olabildiğini; asemptomatik olarak geçirmiş olanlarda dahi geç dönem etkilerin ortaya çıkabildiğini kanıtlar niteliktedir (Fernández-de-las-Peñas et al., 2021). COVID-19'un geç dönem etkileri hastalığın başlangıcından en az iki hafta sonra hala devam eden belirtiler veya anormal klinik bulgular olarak kabul edilebilir. Ek olarak, cinsiyet, yaş, komorbid durumlar, viral yük veya tedavi prosedürlerinin bu geç dönem tabloya nasıl etkilerinin olabileceği henüz anlaşılmamıştır (Lopez-Leon et al., 2021).

COVID-19 geçiren hastalarda solunum ile ilgili sorunların yanısıra baş ağrısı ve koku kaybından inmeye kadar değişen nörolojik belirtiler, hastalığın uzun vadede sinir sisteminde de hasara yol açtığını düşündürmektedir. Koronavirüsler dahil olmak üzere, solunum yolu enfeksiyonlarına yol açan virüslerin nörolojik tutuluma neden olabildiği halihazırda bilinen bir durumdur. SARS-CoV-2'nin merkezi sinir sistemine girişi olfaktör sistem, kan-beyin bariyeri ve enfekte bağışıklık hücreleri yoluyla olabileceği gibi sistemik faktörlerin dolaylı etkisi de nörolojik komplikasyonlardan sorumlu tutulmaktadır (Iadecola et al., 2020). Literatürde nöromusküler bozuklukların incelendiği çok sayıda çalışma bulunmaktadır. COVID-19 sırasında veya sonrasında gelişen bozukluklar arasında Guillain Barre Sendromu (GBS), miyelit, miyozit ve bulbar kaslarda güçsüzlük ve periferik polinöropatiler dikkat çeken başlıklar arasındadır (Yanne Fender Lobato et al., 2022). Daha spesifik olarak kraniyal sinirlerin etkilendiği; glossofarengeal veya vagal nöropatinin neden olduğu düşünülen disfaji bulguları da yer

almaktadır. Yutma, konuşma ve fonasyon gibi aktiviteler kortikal, subkortikal ve beyinsapı düzeyinden, kraniyal sinir ve kaslara kadar periferik sinir sisteminin koordinasyonundan etkilenir (Aoyagi et al., 2021). SARS-CoV-2'nin merkezi ve periferik sinir sistemine potansiyel etkisini incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada COVID-19 nedeniyle ölen hastaların otopsi sonuçlarında, vagus, trigeminal sinir ve nukleus traktus solitarius aksonlarında dejenerasyona rastlanmış olması bu şüpheyi güçlendirmiştir (von Weyhern et al., 2020).

COVID-19'un, spesifik olarak fonatuar yapılara etkisi ise disfoni ve ses pertürbasyonu üzerinden incelemektedir. Post-viral vagal nöropati dahil olmak üzere, vokal kordlarda ödem ve inflamasyon, öksürük ile ilişkili vokal kord hasarı, pareliziler, entübasyon ve akciğer fonksiyonlarında düşüş; yapılan çalışmalarda yer alan sorumlu faktörler arasındadır (Saniasiaya et al., 2021). Ancak fonasyonda görev alan yapılarda COVID-19 öncesinde ve değerlendirme sırasında var olan veya hastalığın ağır seyri nedeniyle mekanik ventilasyon ya da entübasyon sonucu meydana gelen organik patolojilerin dışlandığı çalışmaların sayısı sınırlıdır. Klinik seyri ağır olan; solunum sıkıntısı yaşayan ve yoğun bakımda tedavi gerektiren hastalarda vücuttaki birçok sistemin risk altında olduğu düşünülebilir ve uygulanan invaziv tedavi prosedürlerinin de etkisiyle sekeller meydana gelmesi şaşırtıcı değildir. COVID-19 geçiren fakat hastanede tedavi gerektirmeyecek düzeyde hafif semptomlarla atlatan kişilere yönelik akut veya geç dönemde yapılmış yeterli çalışmaya rastlanmamıştır.

Tüm bu bilgiler doğrultusunda, çalışmamız COVID-19 geçiren bireylerde devam eden belirtilerin dağılımının ve geç dönem larengeal fonksiyonları etkileme potansiyeline sahip faktörlerin belirlenmesi amacıyla yapıldı. Çalışmaya en az 3 ay önce COVID-19 geçiren ve COVID-19 geçirmediği antikor değerleri ile desteklenen bireyler dahil edildi. Çalışma grubunda yer alan bireylerin tamamı COVID-19'u semptomatik geçiren ancak hastanede tedavi görmeyen bireyler arasından seçildi. COVID-19 geçiren bireylerin semptomları ile geç dönemde yapılan akustik analiz, aerodinamik analiz ve motor konuşma değerlendirmesi ile elde edilen sonuçlar arasında bir ilişki olup olmadığı incelendi. Çalışmamızda her iki gruba dahil edilen bireyler yaş ve cinsiyet açısından homojen dağılım gösterdi (Tablo 4-1).

COVID-19 pandemisi boyunca hastalığın larengeal fonkiyonlar üzerindeki etkisini inceleyen çalışmaların çoğu konuşma ve öksürük seslerinin kaydı ile COVID-

19'un tespit edilmesine odaklanmıştır. Ancak disfoni, vokal yorgunluk, vokal kord parezi ve paralizileri gibi COVID-19 sırasında görülen ve sonrasında devam eden ya da ortaya çıkan belirtilere odaklanan çalışmalar da mevcuttur. Yapılan bir çalışmada COVID-19 geçiren 45 katılımcıdan hastalık öncesi, sırasında ve sonrası olmak üzere ayrı ayrı dönemler için ses ile ilişkili şikayetlerine yönelik bir anket doldurmaları istenmiştir. Şikayetler arasında kısa süreli konuşmaların ardından ses değişikliği veya yorgunluk COVID-19 öncesi dönem için hastaların yalnızca %4,4'ü tarafından belirtilirken; bu oran COVID-19 sırasında %73'e yükselmiştir. COVID-19 sonrası dönemde %33'e düştüğü görülmüş olsa da hastalık öncesine kıyasla önemli bir artış söz konusudur. Benzer şekilde ses değişikliği ve tremor da hastalık sonrası dönemde arttığı görülen şikayetler arasındadır. Ses ile ilgili bu şikayetlerin altında yatan nedenin viral enfeksiyon kaynaklı larengeal veya respiratuar hasar olabileceği gibi; öksürük, ödem ya da mekanik ventilasyon olabileceği de düşünülmüştür (Dassie-Leite et al., 2021).

Neevel ve arkadaşlarının, COVID-19 geçiren 24 katılımcı ile yaptığı bir çalışmada ise COVID-19 sonrası larengeal disfonksiyon sıklığı incelenmiştir. Katılımcıların COVID-19 tanısı aldıkları tarihten değerlendirildikleri tarihe kadar geçen süre ortalama 107 gündür. Katılımcıların %75'ine COVID-19 tedavisi sırasında entübasyon veya trakeostomi uygulanmış olup; bu hastalarda glottik-subglottik granülasyon dokusu, stenoz ve vokal kord hareket bozukluğu gibi bulgular elde edilmiştir. Hastaneye yatış veya entübasyon gerektirmeyen 6 (%25) katılımcıda ise vokal kord hareket bozukluğu, glottik ödem, kas gerilim disfonisi ve larenjit bulguları mevcuttur. Özellikle entübasyon veya trakeostomi gerektirmediği halde larengeal disfonksiyon gözlenen hastalar dikkate alınarak COVID-19 sonrası dönemin daha iyi anlaşılması gerektiği vurgulanmıştır (Neevel et al., 2021).

Çalışmamızda COVID-19 hastalığı sırasında disfoni, yutma güçlüğü ve boğaz ağrısı bildiren katılımcıların oranı sırasıyla %14,3, %37,1 ve %45,7'dir. Hastalığın seyri sırasında disfoni bildiren ve akut dönem sonrası seste çatallanma veya disfoni gibi şikayetlerin devam ettiğini ifade eden katılımcıların oranı ise %5,7'dir (Tablo 4-2).

Literatürde disfoni gibi larengeal disfonksiyon görülen hastaların değerlendirilmesinde F0, jitt%, shim% ve HNR parametreleri sık kullanılan parametrelerdir. Bunlara ek olarak tremor ile ilişkili FTRI ve ATRI parametreleri sıklıkla Parkinson gibi nörolojik hastalıkların incelendiği çalışmalarda kullanılmıştır. Bu

parametrelerdeki değişiklikler farklı larengeal patolojileri işaret edebilir (Mara Keli Christmann et al., 2015).

Asiaee ve arkadaşlarının akut dönemde COVID-19 hastalarından ve sağlıklı bireylerden oluşan iki grupta yaptıkları akustik analizlerde F0, F0-Standart Sapma (F0SD), jitter, shimmer ve HNR parametreleri karşılaştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilecek hastalar astım, bronşit, larenjit tanısı almamış ve entübe edilmemiş hastalar arasından seçilmiştir. Çalışmanın sonucunda F0 dışında tüm parametrelerin gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür. Temel frekans varyasyonundaki farklılığın tremor ve larengeal kaslardaki yetersiz kontrolden; jitter ve shimmer parametrelerinde görülen artışın ise hasta grubunda vokal kord dokusunda inflamasyon ve dejenerasyondan kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Aynı zamanda HNR parametresinin hasta grubunda daha düşük gözlenmesinin vokal kordlarda yetersiz kapanmayı işaret ettiği ve pertürbasyon ile ilişkili bulgular da dikkate alınarak COVID-19'un larengeal fonksiyonu etkilediği vurgulanmıştır (Asiaee et al., 2020).

Uloza ve arkadaşları farklı larengeal patolojilere sahip bireylerde ve sağlıklı bireylerde akustik analiz ile elde edilen verileri karşılaştırmıştır. Jitt%, shim% ve NHR değerlerinin tek taraflı vokal kord paralizisi, vokal kord nodülü, polip veya larengeal papillomatozis gibi patolojiler varlığında sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür. Değerlerdeki yükselme aynı zamanda larengeal patolojinin şiddeti ile doğru orantılı olmaktadır. Bu parametrelerin özellikle vokal kordlarda kütle artışına neden olan lezyonların yol açtığı ses değişikliklerine hassas oldukları görülmüştür. Vokal kordların titreşim düzenliliğini geri kazandığı durumlarda jitt% ve shim% değerlerinin de normale dönmesi beklenmektedir (Uloza et al., 2005).

Yapılan bir çalışmada, travmatik beyin hasarı mevcut 100 hastanın motor konuşma ve ses değerlendirmesinde; hastaların %53'ünde tremor gözlenmiş ve larengeal disfonksiyonun motor konuşma bozukluklarının önemli bir bileşeni olduğu belirtilmiştir (McHenry, 2000).

Brückl ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tedavi alan ve almayan Parkinson hastalarından oluşan iki grup ile sağlıklı bireyler arasında vokal tremor ölçümleri incelenmiştir. Tedavi almayan Parkinson hastalarında, FTRI ve ATRI parametreleri sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek elde edilmiştir. ATRI parametresinin aksine FTRI değerleri medikal tedavi alan ve almayan hasta grupları arasında da farklılık

göstermiştir. FTRI parametresinin diğer akustik parametreler ile birlikte Parkinson hastalığının erken evrelerinde bile tanıya yardımcı olabileceği öne sürülmüştür (Brückl et al., 2018). Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) hakkında yapılan bir sistematik incelemede özellikle yüz kasları, konuşma ve yutma fonksiyonlarının etkilendiği bulbar ALS hastalarında FTRI ve ATRI değerlerinin yüksek olduğu görülmüştür (Chiaramonte & Bonfiglio, 2020).

Literatürde COVID-19 geçiren hastaların geç dönemde bu parametreler ile değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda, COVID-19 geçiren grup ile geçirmeyenlerden oluşan kontrol grubu arasında akustik analiz ile elde edilen değerler karşılaştırıldığında; F0, jitt% , shim%, VTI, SPI, HNR ve vAm parametrelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken ($p>0.05$), FTRI parametresi COVID-19 geçiren bireylerde kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha yüksek elde edilmiştir ($p<0.05$) (Tablo 4-3). Buradan yola çıkarak COVID-19 hastalığının akut döneminde larenkste meydana gelen inflamasyonun etkisiyle değişen bazı parametrelerin zaman içerisinde düzelebileceği sonucuna varılmıştır. Tremor ile ilgili ölçümler göz önünde bulundurulduğunda COVID-19 hastalığının geç dönemde larenksin nöromusküler kontrolüne etkisi olabileceği düşünülmektedir.

Aynı zamanda, hastalığın seyri sırasında bildirilen semptomların geç dönem fonksiyonlara etkisi incelendiğinde; ses kısıklığı ve yutma güçlüğü ile MDVP testine ait parametreler arasında bir ilişki gözlenmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4-4) (Tablo 4-5). Bu durum ses kısıklığının akut dönemde larengeal ödem veya inflamasyon kaynaklı oluşmuş olabileceğini düşündürmektedir. Ancak boğaz ağrısı görülen katılımcılarda görülmeyenlere kıyasla geç dönem değerlendirmede anlamlı ölçüde daha yüksek jitt% değerleri elde elde edilmiştir ($p<0.05$) (Tablo 4-6). Boğaz ağrısı inflamasyon sonucu meydana gelen larenjit tablolarında yaygın bir semptomdur. Genellikle larengeal muayenede gözle görülür inflamasyon ile ilişkilendirilmektedir (Hanson & Jiang, 2000). Bu durum, hastalığın akut döneminde görülen inflamasyonun ve dolayısıyla boğaz ağrısının geç dönem fonksiyonlara katkısı olabileceğini düşündürmüştür.

Yapılan bir çalışmada disfoni görülen hastalarda ses bozukluklarına neden olan faktörler ve bozukluğun şiddeti ile algısal ve akustik analizlerin ilişkisi incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda; vokal kord kütle artışına neden olan nodül, polip, ödem gibi faktörlerin yanı sıra vazodilatasyon, yorgunluk ve sesin yanlış kullanımının F0'da

azalma ile sonuçlandığı görülmüştür. Ancak fonatuar gerilimin artması durumunda ise F0 değerinin de arttığı vurgulanmıştır. Vokal kord geriliminin kontrolünden sorumlu krikotiroid kas başta olmak üzere larengeal kaslarda etkilenimin longitudinal gerilimi arttırdığı ve ses perdesini değiştirdiği öne sürülmüştür (Lopes et al., 2014).

Çalışmamızda COVID-19 geçiren bireylerde akut dönemin üzerinden geçen süre arttıkça ortalama temel frekans (F0) değerinin de anlamı ölçüde arttığı görülmüştür (p=0.039) (Tablo 4-9). Bu artışın vokal kord kütlesininde artışa neden olabilecek faktörlerin düzelmesi veya kas kontrolünde meydana gelen değişiklikler sonucu oluşabileceği düşünülmektedir.

Renout ve arkadaşları nöromusküler hastalıkların konuşma fonksiyonunu etkileyeceği hipotezinden yola çıkarak ALS hastalarında bulbar tutulum varlığının vokal DDK performansına etkisini incelemiştir. Çalışmaya dahil edilen ALS hastaları bulbar tutulum olan ve olmayan hastalar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Çalışmanın sonucunda bulbar ALS grubunun önemli ölçüde daha düşük DDK hızı ve periodisitesi gösterdiği görülmüştür. Larengeal, fasiyal veya lingual kaslarda motor tutulumun güçsüzlük ve yavaşlamış hareketlere neden olarak DDK hızındaki azalmadan sorumlu faktör olduğu düşünülmüştür. Hece tekrar hızında periyodikliğin korunamaması ise atrofik kaslarda progresif yorgunluk, spastisite veya fasikülasyon (seyirme) faktörlerine atfedilmiştir. Bu faktörlerden herhangi birinin veya birkaçının kombinasyonu şeklinde larenks ile birlikte solunum sistemi üzerinde de etkili olabileceği belirtilmiştir (Renout et al., 1995).

Yapılan bir çalışmada, farklı nörolojik bozuklukların konuşmanın motor kontrolüne etkisini incelemek amacıyla Addüktör Spazmodik Disfoni (ADSD), ALS kaynaklı spastik dizarti ve Esansiyel Tremor (ES) tanılı hastalar MSP testi ile değerlendirilmiştir. Test içerisinde yer alan DDK ölçümlerinde DDKrate parametresinin ADSD grubu için normatif verilerle uyumlu olduğu ancak ALS ve ET grubunda anlamlı ölçüde düşük olduğu saptanmıştır. Hece tekrarlarının düzensizliğini yansıtan DDKsdp parametresi ise her üç grupta normatif verilere kıyasla daha yüksek elde edilmiştir ancak ADSD grubunda daha az arttığı görülmüştür. Ses ve Tremor ölçümlerinde ise normatif verilerle karşılaştırıldığında, temel frekans varyasyonunun üç grup için de artmış olduğu ve ET grubunda ALS grubundan anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Perde kontrolündeki zayıflamanın frekans tremor şiddeti (Mftr)

üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir. Amplitüd tremor şiddeti (Matr) parametresinin de üç grupta normatif verilere kıyasla anlamlı ölçüde yüksek olduğu görülmüştür (Lundy et al., 2004).

Subtalamik nukleusa Derin Beyin Stimülasyonu (DBS) prosedürünün Parkinson hastalarında konuşma fonksiyonlarını kötüleştirdiği hipotezine dayanarak yapılan bir çalışmada hastaların konuşma performanslarını değerlendirmek için DDK ölçümleri kullanılmıştır. Katılımcılar DBS uygulanan Parkinson hastaları (DBS-PH), medikal tedavi alan Parkinson hastaları (MED-PH), Serebellar Ataksi hastaları (SA) ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu olmak üzere gruplandırılmıştır. Çalışma ile aynı zamanda Parkinson ve Serebellar Ataksi hastalığına özgü konuşma özelliklerini belirlemek amaçlanmıştır. Çalışmanın sonucunda DDKavr parametresi gruplar arasında anlamlı farklılık göstermezken; DBS-PH ve SA gruplarında DDKjit değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Ek olarak konuşma örneğinde hece aralığının değişim katsayısını yansıtan DDKcvp değerinin, SA grubunda MED-PH ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Serebellar bozuklukların konuşma fenotipine daha farklı etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (Tanaka et al., 2021).

Bizim çalışmamızda diadokokinetik oran ve ses tremoru protokolünde yer alan DDKavp, DDKavr, DDKsdp ve DDKjit parametreleri gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Ancak DDKcvp, vF0, Mftr ve Matr değerleri COVID-19 geçirenlerde kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). DDKsdp parametresinin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte çalışma grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür ($p= 0.075$) (Tablo 4-10). DDKsdp değeri DDKavp ve DDKcvp parametrelerinin çarpımı ile orantılı olup; bu parametrelerin artışı hece tekrarlarının periyodik düzenliliğinin bozulduğunu göstermektedir. Tremor ölçümlerimiz, nöromusküler bozukluklar ile ilişkili bulgular bakımından literatür ile uyumludur. Buradan yola çıkarak, COVID-19 geçiren hastalarda kas koordinasyonunun zayıflamış olabileceği düşünülmektedir.

EGG testinde, vokal kord kapanma fazının ortalaması (Closed Quotient-Mean%, CQ) literatürde sık kullanılan parametreler arasındadır. Bu parametrenin glottik yetmezlik durumunda azalması; hiperfonksiyonel davranış veya ödem gibi vokal kordun organik patolojileri sonucunda ise artması beklenir (Ma & Love, 2010). Yamout ve

arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada larengeal muayeneleri normal Multiple Skleroz (MS) hastaları ile sağlıklı katılımcıların EGG testi sonuçları karşılaştırılmıştır. Beklenenin aksine CQ parametresi iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Ancak disfoni şikayeti olan MS hastaları ayrı bir grup olarak sağlıklı katılımcılarla karşılaştırıldığında; anlamlı olarak daha düşük CQ değerine sahip oldukları görülmüştür. Bu bulgular MS hastalarında periakuaduktal gri madde ile nukleus retroambigualis bağlantılarındaki değişiklikler sonucu gelişen demiyelinizasyon ile ilişkilendirilmiştir. Fasiyal, lingual veya larengeal motor nöronlarda elektriksel uyarımın azalması ile kas konstraksiyonlarının etkilendiği öne sürülmektedir (Yamout et al., 2013). Bizim çalışmamızda, COVID-19 geçiren katılımcılar ve sağlıklı grup arasında EGG testinde anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4-17). Ancak çalışma grubunda yer alan katılımcıların COVID-19 tanısı aldıkları tarihten, değerlendirilmeye alındıkları tarihe kadar geçen süre ile CQ-Mean% parametresi arasında bir korelasyon saptanmıştır ($p=0.003$) (Tablo 4-23). Buna göre katılımcıların COVID-19 tanısı aldıkları tarihten itibaren geçe süre arttıkça vokal kord kapanma fazını yansıtan değer azalacaktır. Bu durum, akut dönemde meydana gelen ödem veya inflamasyonun zaman içerisinde düzelmesi ile organik patolojilerde artış gösteren CQ parametresinin azalması şeklinde yorumlanabileceği gibi; kas kontraksiyonunun azalması neticesinde geç dönemde devam eden glottik yetmezlik ile de ilişkilendirilebilir.

COVID-19 geçiren hastalarda, geç dönem disfoni prevalansının incelendiği bir çalışmada yoğun bakım ünitesinde ve serviste tedavi gören hastalar taburcu edildikten üç ay sonra fiber optik laringoskop, MFS, S/Z oranı ve SHİ-10 ile değerlendirilmiştir. Hastalarda glottik yetmezlik varlığı 1,4'ün üzerinde S/Z oranı ile tespit edilmiştir. Yoğun bakımda tedavi gören hastaların, %25'inde disfoni görülürken; bu oran serviste tedavi gören hastalar için %10,3 bulunmuştur. Disfoni görülen hastalarda yapılan laringoskopik muayene sonucunda hastaların %64,3'ünde vokal kord parezi/paralizi, %28,6'sında atrofi, %7,1'inde granülom bulguları saptanmış ve %7,1'inde ise anormal bulgu görülmemiştir. Hastalarda MFS testi ile elde edilen değerlerin 3 ile 17 saniye arasında değiştiği, S/Z oranının hastaların yalnızca %28,5'inde 1,4'ün üstünde olduğu görülmüştür. Ek olarak SHİ-10 skorlarının 6 ile 36 puan arasında değiştiği belirtilmiştir. Vokal kord parezi/parelizi görülen hastaların tamamında orotrakeal entübasyon öyküsü olduğu ancak bu durumun sadece entübasyon ile ilişkili travmaya atfedilemeyeceği

vurgulanmıştır. Atrofi bulguların SARS-CoV-2'nin nörotropik özelliği dikkate alınarak sorgulanması gerektiği sonucuna varılmıştır. Bu anlamda literatür disfoniden sorumlu faktörler açısından netlik sağlamamaktadır (Leis-Cofiño et al., 2021). Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, MFS testi bakımından literatür ile paralellik göstermektedir. COVID-19 geçiren bireylerde, anlamlı ölçüde daha kısa MFS değerleri larengeal kaslarda zayıflamış kontrol sonucunda gelişen glottik yetmezliği veya akciğer tutulumunu işaret ediyor olabilir (p=0.004) (Tablo 4-24).

Disfaji görülen hastalarda, aerodinamik değerlendirmelerin yutma fonksiyonu ile ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada MFS ve S/Z oranları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. MFS'nin disfaji grubunda anlamlı ölçüde daha düşük olduğu ancak S/Z oranı bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. /s/ ve /z/ süreleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde; disfaji grubunda her iki üretime ait sürenin de kısaldığı ve iki grupta da /z/ süresinin daha uzun olduğu belirtilmiştir. S/Z oranının aspirasyon riski hakkında sınırlı bilgi sağlayabileceği ve daha uzun /z/ sürelerinin patolojiden ziyade larengeal yapıların direnci ile meydana gelen hava akımının korunmasını yansıttığı sonucuna varılmıştır (M. Baig, 2013).

Su ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Pompe Hastalığı'nın nadir bir kas hastalığı olmasının yanısıra sinir sistemini de etkileme potansiyelinden yola çıkılarak en büyüğü 14 yaşında çocukların konuşma ve oromotor fonksiyonları incelenmiştir. Hastalarda sık görülen artikülasyon bozukluğu, hipernazalite ve orofasiyal zayıflığın altında yatan fonatuar ve respiratuar etkilenimi belirlemek amacıyla S/Z oranı ve MFS kullanılmıştır. Çalışmanın sonucunda, MFS sürelerinin çocuklar için belirtilen normatif değerin altında ve S/Z oranının ise beklenenin aksine tüm hastalarda 1'den düşük olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen S/Z oranları herhangi bir patolojiyi işaret etmediği ve literatürde S/Z oranının sağlıklı kişilerde de sıklıkla 1'in altında bildirildiği hatta 0,5 oranına kadar düşebildiği vurgulanmıştır (Su et al., 2020).

Çalışmamızda S/Z oranı ve SHİ-10 skorları COVID-19 geçiren grup ile sağlıklı bireyler arasında farklılık göstermemektedir. Aynı zamanda her iki grupta da elde edilen ortalama S/Z oranının 1'in altında olduğu görülmüştür (p>0.05) (Tablo 4-24). Bununla birlikte COVID-19 geçiren grupta koku kaybı semptomu görülen bireylerde görülmeyen bireylere kıyasla anlamlı ölçüde daha düşük S/Z oranı elde edilmiştir (p=0.01) (Tablo 4-

29). Literatürde yüksek S/Z oranları ile ilgili çok sayıda çalışma bulunurken; düşük S/Z oranı herhangi bir patoloji ile ilişkilendirilmemiştir.

Bulgularımız, COVID-19 Hastalığı'nın bireylerde geç dönem larengeal fonksiyonları etkilediğini göstermiştir. İki grup arasında anlamlı ölçüde farklı elde ettiğimiz parametrelerin nörolojik bozukluklarda elde edilen parametreler ile benzerlikler gösterdiği görülmüştür. Aynı zamanda hastalığın seyri sırasında görülen semptomların geç dönem değerlendirme sonuçlarında etkili olabildiği saptanmıştır. Çalışmamızda değerlendirilen bireylerin, hastalığı hafif geçiren bireyler arasından seçildiği düşünüldüğünde hastalığı ağır geçiren bireylerin geç dönemde daha büyük risk altında olduğu varsayılabilir.

Yapılacak çalışmalarda, daha geniş çalışma gruplarında nörolojik etkilenimin araştırılması, hastaların belirli aralıklarla daha uzun süre takip edilmesi ve komorbid durumların geç dönem fonksiyonlar ile ilişkisinin sorgulanması gerekmektedir. Özellikle tremor ile ilgili ölçümlerden ve virüsün nörotropik karakterinden yola çıkarak larengeal kontrolde meydana gelen değişiklikten sorumlu olabilecek fonatuar ve respiratuar faktörlerin daha spesifik ölçümlerine ihtiyaç vardır. Sorumlu faktörlerin daha iyi açıklanacağı çalışmaların, hastaların geç dönem fonksiyonları üzerinden ihtiyaçlarının belirlenmesi ve uygun terapi yöntemlerinin oluşturulması açısından literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

Abdel-Mannan, O., Eyre, M., Löbel, U., Bamford, A., Eltze, C., Hameed, B., Hemingway, C., & Hacohen, Y. (2020). Neurologic and Radiographic Findings Associated With COVID-19 Infection in Children. *JAMA Neurology*, *77*(11), 1440. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2687

am Zehnhoff-Dinnesen, A., Wiskirska-Woznica, B., Neumann, K., & Nawka, T. (Eds.). (2020). Phoniatrics I. In *Phoniatrics I: Fundamentals – Voice Disorders – Disorders of Language and Hearing Development* (pp. 2–190). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-46780-0

Aoyagi, Y., Inamoto, Y., Shibata, S., Kagaya, H., Otaka, Y., & Saitoh, E. (2021). Clinical Manifestation, Evaluation, and Rehabilitative Strategy of Dysphagia Associated With COVID-19. In *American journal of physical medicine & rehabilitation*. https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001735

Asiaee, M., Vahedian-azimi, A., Atashi, S. S., Keramatfar, A., & Nourbakhsh, M. (2020). Voice Quality Evaluation in Patients With COVID-19: An Acoustic Analysis. *Journal of Voice*. https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2020.09.024

Assmann, P. F. K. W. F. (2019). Physiological basis of speech and hearing. In W. F. Katz & P. F. Assmann (Eds.), *The Routledge Handbook of Phonetics* (pp. 73–216). Routledge.

Baig, A. M., Khaleeq, A., Ali, U., & Syeda, H. (2020). Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. In *ACS Chemical Neuroscience*. https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00122

Baig, M. (2013). Aerodynamics and Dysphagia. In *ETD Archive*. https://engagedscholarship.csuohio.edu/etdarchive/849

Bchetnia, M., Girard, C., Duchaine, C., & Laprise, C. (2020). The outbreak of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A review of the current global status. In *Journal of Infection and Public Health*. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.011

Belyk, M., & Brown, S. (2017). The origins of the vocal brain in humans. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.03.014

Berke, G. S., & Long, J. L. (2010). Functions of the larynx and production of sounds. In S. M. Brudzynski (Ed.), *Handbook of Behavioral Neuroscience* (pp. 419–426). Elsevier Health Sciences. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374593-4.00038-3

Bhuta, T., Patrick, L., & Garnett, J. D. (2004). Perceptual evaluation of voice quality and its correlation with acoustic measurements. *Journal of Voice*. https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2003.12.004

Boone, D. R., McFarlane, S. C., Von Berg, S. L., & Zraıck, R. I. (2013a). An Introduction to Voice Disorders and Their Management. In *The Voice and Voice Therapy* (Ninth Edit, pp. 1–17). Pearson.

Boone, D. R., McFarlane, S. C., Von Berg, S. L., & Zraıck, R. I. (2013b). Evaluation of the Voice. In *The Voice and Voice Therapy* (Ninth Edit, pp. 134–184). Pearson.

Boone, D. R., McFarlane, S. C., Von Berg, S. L., & Zraıck, R. I. (2013c). Normal Voice: Anatomy and Physiology Throughout the Lifespan. In *The Voice and Voice Therapy* (Ninth Edit, pp. 18–64). Pearson.

Bouchard, K. E., Mesgarani, N., Johnson, K., & Chang, E. F. (2013). Functional organization of human sensorimotor cortex for speech articulation. *Nature*. https://doi.org/10.1038/nature11911

Bradley, B. T., Maioli, H., Johnston, R., Chaudhry, I., Fink, S. L., Xu, H., Najafian, B., Deutsch, G., Lacy, J. M., Williams, T., Yarid, N., & Marshall, D. A. (2020). Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *The Lancet*. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31305-2

Brockmann, M., Drinnan, M. J., Storck, C., & Carding, P. N. (2011). Reliable jitter and shimmer measurements in voice clinics: The relevance of vowel, gender, vocal intensity, and fundamental frequency effects in a typical clinical task. *Journal of Voice*. https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2009.07.002

Brückl, M., Ghio, A., & Viallet, F. (2018). Measurement of tremor in the voices of speakers with Parkinson's disease. *Procedia Computer Science*. https://doi.org/10.1016/j.procs.2018.03.007

Burdett, E., & Mitchell, V. (2011). Anatomy of the larynx, trachea and bronchi. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, *12*(8), 335–339. https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2011.05.002

Buselli, R., Corsi, M., Necciari, G., Pistolesi, P., Baldanzi, S., Chiumiento, M., Del

Lupo, E., Guerra, P. Del, & Cristaudo, A. (2020). Sudden and persistent dysphonia within the framework of COVID-19: The case report of a nurse. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*. https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100160

Chauhan, S. (2020). Comprehensive review of coronavirus disease 2019 (COVID-19). In *Biomedical Journal*. https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.05.023

Chhetri, D. K., Neubauer, J., & Sofer, E. (2014). Posterior cricoarytenoid muscle dynamics in canines and humans. *Laryngoscope*. https://doi.org/10.1002/lary.24742

Chiaramonte, R., & Bonfiglio, M. (2020). Acoustic analysis of voice in bulbar amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis of studies. *Logopedics Phoniatrics Vocology*. https://doi.org/10.1080/14015439.2019.1687748

Christmann, M. K., Brancalioni, A. R., Freitas, C. R. D., Vargas, D. Z., Keske-Soares, M., & Mota, H. B. (2015). USE OF THE PROGRAM MDVP IN DIFFERENT CONTEXTS: A LITERATURE REVIEW. *Revista CEFAC*.

Christmann, Mara Keli, Brancalioni, A. R., Freitas, C. R. de, Vargas, D. Z., Keske-Soares, M., Mezzomo, C. L., & Mota, H. B. (2015). Uso do programa MDVP em diferentes contextos: revisão de literatura. *Revista CEFAC*. https://doi.org/10.1590/1982-021620151742914

Collantes, M. E. V., Espiritu, A. I., Sy, M. C. C., Anlacan, V. M. M., & Jamora, R. D. G. (2021). Neurological Manifestations in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *Canadian Journal of Neurological Sciences*. https://doi.org/10.1017/cjn.2020.146

Culver, B. H. (2012). Respiratory Mechanics. In *Clinical Respiratory Medicine* (pp. 19–28). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0792-8.00003-9

Dassie-Leite, A. P., Gueths, T. P., Ribeiro, V. V., Pereira, E. C., Martins, P. do N., & Daniel, C. R. (2021). Vocal Signs and Symptoms Related to COVID-19 and Risk Factors for their Persistence. *Journal of Voice*. https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2021.07.013

Dejonckere, P. H. (2000). Perceptual and laboratory assessment of dysphonia. *Otolaryngologic Clinics of North America*. https://doi.org/10.1016/S0030-6665(05)70240-1

Descamps, G., Verset, L., Trelcat, A., Hopkins, C., Lechien, J. R., Journe, F., &

Saussez, S. (2020). Ace2 protein landscape in the head and neck region: The conundrum of SARS-CoV-2 infection. *Biology*. https://doi.org/10.3390/biology9080235

Dietrich, M., Andreatta, R. D., Jiang, Y., & Stemple, J. C. (2020). Limbic and cortical control of phonation for speech in response to a public speech preparation stressor. *Brain Imaging and Behavior*. https://doi.org/10.1007/s11682-019-00102-x

Dimbath, E., Maddipati, V., Stahl, J., Sewell, K., Domire, Z., George, S., & Vahdati, A. (2021). Implications of microscale lung damage for COVID-19 pulmonary ventilation dynamics: A narrative review. In *Life Sciences*. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119341

Dinç, H. Ö., Özdemir, Y. E., Alkan, S., Güngördü Dalar, Z., Gareayaghi, N., Sirekbasan, S., Tuyji Tok, Y., Kuşkucu, M. A., Karaali, R., Özbey, D., Aygün, G., Midilli, K., & Kocazeybek, B. (2021). SARS-CoV-2 ile İlgili Farklı Prensipli Ticari Antikor Testlerinin COVID-19 Hastalarındaki Tanısal Performanslarının Değerlendirilmesi. *Mikrobiyoloji Bulteni*. https://doi.org/10.5578/mb.20219907

Doobay, M. F., Talman, L. S., Obr, T. D., Tian, X., Davisson, R. L., & Lazartigues, E. (2007). Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. https://doi.org/10.1152/ajpregu.00292.2006

Duffy, J. R. (2013a). Defining, Understanding, and Categorizing Motor Speech Disorders. In *Motor Speech Disorders Substrates, Differential Diagnosis, and Management* (3rd Editio, pp. 19–43). Elsevier Health Sciences.

Duffy, J. R. (2013b). Flaccid Dysarthrias. In *Motor Speech Disorders Substrates, Differential Diagnosis, and Management* (3rd Editio, pp. 191–252). Elsevier Health Sciences.

Duffy, J. R. (2013c). Neurologic Bases of Motor Speech and Its Pathologies. In *Motor Speech Disorders Substrates, Differential Diagnosis, and Management* (3rd Editio, pp. 44–129). Elsevier Health Sciences.

Farrús, M., & Hernando, J. (2009). Using Jitter and Shimmer in speaker verification. *IET Signal Processing*. https://doi.org/10.1049/iet-spr.2008.0147

Fenrich, M., Mrdenovic, S., Balog, M., Tomic, S., Zjalic, M., Roncevic, A., Mandic, D., Debeljak, Z., & Heffer, M. (2020). SARS-CoV-2 Dissemination Through

Peripheral Nerves Explains Multiple Organ Injury. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00229

Fernández-de-las-Peñas, C., Palacios-Ceña, D., Gómez-Mayordomo, V., Florencio, L. L., Cuadrado, M. L., Plaza-Manzano, G., & Navarro-Santana, M. (2021). Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Internal Medicine*. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.06.009

Ferrand, C. T. (2019). Diagnosis and Evaluation of Voice Disorders. In *Voice Disorders: Scope of Theory and Practice* (Second Edi, pp. 99–160). Pearson.

Guenther, F. H. (2016). Neural Structures Involved in Speech Production. In *Neural Control Of Speech* (pp. 37–92). The MIT Press.

Hanson, D. G., & Jiang, J. J. (2000). Diagnosis and management of chronic laryngitis associated with reflux. *American Journal of Medicine*. https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00349-6

Helding, L., Carroll, T. L., Nix, J., Johns, M. M., LeBorgne, W. D., & Meyer, D. (2020). COVID-19 After Effects: Concerns for Singers. *Journal of Voice*. https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2020.07.032

Hoit, J. D., & Weismer, G. (2018). Breathing and Speech Production. In *Foundations of Speech and Hearing: Anatomy and Physiology*. (eBook, pp. 3–52). Plural Publishing.

Hu, D., Lou, X., Meng, N., Li, Z., Teng, Y., Zou, Y., & Wang, F. (2021). Influence of age and gender on the epidemic of COVID-19: Evidence from 177 countries and territories—an exploratory, ecological study. *Wiener Klinische Wochenschrift*. https://doi.org/10.1007/s00508-021-01816-z

Hull, J. H., Backer, V., Gibson, P. G., & Fowler, S. J. (2016). Laryngeal dysfunction: Assessment and management for the clinician. In *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1249CI

Iadecola, C., Anrather, J., & Kamel, H. (2020). Effects of COVID-19 on the Nervous System. In *Cell*. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.028

Kamal, M., Abo Omirah, M., Hussein, A., & Saeed, H. (2021). Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *International Journal of Clinical Practice*. https://doi.org/10.1111/ijcp.13746

Kent, R. D. (2015). Nonspeech oral movements and oral motor disorders: A narrative

review. In *American Journal of Speech-Language Pathology*. https://doi.org/10.1044/2015_AJSLP-14-0179

Kommoss, F. K. F., Schwab, C., Tavernar, L., Schreck, J., Wagner, W. L., Merle, U., Jonigk, D., Schirmacher, P., & Longerich, T. (2020). The Pathology of Severe COVID-19-Related Lung Damage. *Deutsches Ärzteblatt International*. https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0500

Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., Cabaraux, P., Mat, Q., Huet, K., Harmegnies, B., Horoi, M., Bon, S. D. L., Rodriguez, A., Dequanter, D., Hans, S., Crevier-Buchman, L., Hochet, B., Distinguin, L., Chekkoury-Idrissi, Y., Circiu, M., El Afia, F., Barillari, M. R., Cammaroto, G., … Saussez, S. (2020). Features of Mild-to-Moderate COVID-19 Patients With Dysphonia. *Journal of Voice*. https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2020.05.012

Lee, B., & Woo, P. (2005). Chronic cough as a sign of laryngeal sensory neuropathy: Diagnosis and treatment. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology*. https://doi.org/10.1177/000348940511400401

Leis-Cofiño, C., Arriero-Sánchez, P., González-Herranz, R., Arenas-Brítez, Ó., Hernández-García, E., & Plaza, G. (2021). Persistent Dysphonia in Hospitalized COVID-19 Patients. *Journal of Voice*. https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2021.07.001

Lopes, L. W., Cavalcante, D. P., & da Costa, P. O. (2014). Severity of voice disorders: Integration of perceptual and acoustic data in dysphonic patients. *CODAS*. https://doi.org/10.1590/2317-1782/20142013033

Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C., Sepulveda, R., Rebolledo, P. A., Cuapio, A., & Villapol, S. (2021). More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8

Louzada, T., Beraldinelle, R., Berretin-Felix, G., & Brasolotto, A. G. (2011). Oral and vocal fold diadochokinesis in dysphonic women. *Journal of Applied Oral Science*. https://doi.org/10.1590/S1678-77572011000600005

Lundy, D. S., Roy, S., Xue, J. W., Casiano, R. R., & Jassir, D. (2004). Spastic/spasmodic vs. tremulous vocal quality: Motor speech profile analysis. *Journal of Voice*. https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2003.12.001

Lykissas, M. G., Kostas-Agnantis, I. P., Korompilias, A. V., Vekris, M. D., & Beris, A. E. (2013). Use of intercostal nerves for different target neurotization in brachial

plexus reconstruction. In *World Journal of Orthopedics*. https://doi.org/10.5312/wjo.v4.i3.107

Ma, E. P. M., & Love, A. L. (2010). Electroglottographic Evaluation of Age and Gender Effects During Sustained Phonation and Connected Speech. *Journal of Voice*. https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2008.08.004

Marini, J. J., & Gattinoni, L. (2020). Management of COVID-19 Respiratory Distress. In *JAMA - Journal of the American Medical Association*. https://doi.org/10.1001/jama.2020.6825

McAfee, J. G., & Shipley, K. G. (2016). Assessment of Voice and Resonance. In *Assessment in speech-language pathology: a resource manual* (Fifth Edit, pp. 415–456). Cengage Learning.

McHenry, M. (2000). Acoustic characteristics of voice after severe traumatic brain injury. *Laryngoscope*. https://doi.org/10.1097/00005537-200007000-00017

Modolo, D. J., Berretin-Felix, G., Genaro, K. F., & Brasolotto, A. G. (2011). Oral and vocal fold diadochokinesis in children. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*. https://doi.org/10.1159/000319728

Neevel, A. J., Smith, J. D., Morrison, R. J., Hogikyan, N. D., Kupfer, R. A., & Stein, A. P. (2021). Postacute COVID-19 Laryngeal Injury and Dysfunction. *OTO Open*. https://doi.org/10.1177/2473974X211041040

Noordzij, J. P., & Ossoff, R. H. (2006). Anatomy and physiology of the larynx. In *Otolaryngologic Clinics of North America*. https://doi.org/10.1016/j.otc.2005.10.004

Paterson, R. W., Brown, R. L., Benjamin, L., Nortley, R., Wiethoff, S., Bharucha, T., Jayaseelan, D. L., Kumar, G., Raftopoulos, R. E., Zambreanu, L., Vivekanandam, V., Khoo, A., Geraldes, R., Chinthapalli, K., Boyd, E., Tuzlali, H., Price, G., Christofi, G., Morrow, J., … Zandi, M. S. (2020). The emerging spectrum of COVID-19 neurology: Clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. https://doi.org/10.1093/brain/awaa240

Piazza, C., Ribeiro, J. C., Bernal-Sprekelsen, M., Paiva, A., & Peretti, G. (2010). Anatomy and Physiology of the Larynx and Hypopharynx. In *Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*. https://doi.org/10.1007/978-3-540-68940-9_49

Rapoport, S. K., Alnouri, G., Sataloff, R. T., & Woo, P. (2021). Acute Vocal Fold

Paresis and Paralysis After COVID-19 Infection: A Case Series. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology*. https://doi.org/10.1177/00034894211047829

Rauf, A., Abu-Izneid, T., Olatunde, A., Khalil, A. A., Alhumaydhi, F. A., Tufail, T., Shariati, M. A., Rebezov, M., Almarhoon, Z. M., Mabkhot, Y. N., Alsayari, A., & Rengasamy, K. R. R. (2020). COVID-19 pandemic: Epidemiology, etiology, conventional and non-conventional therapies. In *International Journal of Environmental Research and Public Health*. https://doi.org/10.3390/ijerph17218155

Renout, K. A., Leeper, H. A., Bandur, D. L., & Hudson, A. J. (1995). Vocal Fold Diadochokinetic Function of Individuals With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *American Journal of Speech-Language Pathology*. https://doi.org/10.1044/1058-0360.0401.73

Robb, M. P., & Smith, A. B. (2002). Fundamental frequency onset and offset behavior: A comparative study of children and adults. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. https://doi.org/10.1044/1092-4388(2002/035)

Rosen, C. A., Lee, A. S., Osborne, J., Zullo, T., & Murry, T. (2004). Development and validation of the voice handicap index-10. In *Laryngoscope*. https://doi.org/10.1097/00005537-200409000-00009

Saniasiaya, J., Kulasegarah, J., & Narayanan, P. (2021). New-Onset Dysphonia: A Silent Manifestation of COVID-19. In *Ear, Nose and Throat Journal*. https://doi.org/10.1177/0145561321995008

Sapienza, C. M., & Hoffman, B. (2018). Evaluation. In *Voice Disorders* (Third Edit, pp. 75–140). Plural Publishing.

SARS-CoV-2 Immunoassay | Core Laboratory at Abbott. (n.d.). Retrieved March 27, 2022, from https://www.corelaboratory.abbott/int/en/offerings/segments/infectious-disease/sars-cov-2-

Sarvepalli, D. (2020). Coronavirus Disease 2019: A Comprehensive Review of Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Ongoing Clinical Trials. *Cureus*. https://doi.org/10.7759/cureus.8076

Sataloff, R. T., Heman-Ackah, Y. D., & Hawkshaw, M. J. (2007). Clinical Anatomy and Physiology of the Voice. In *Otolaryngologic Clinics of North America*. https://doi.org/10.1016/j.otc.2007.05.002

Seikel, J. A., King, D. W., & Drumright, D. G. (2010a). Anatomy of Phonation. In *Anatomy & Physiology for Speech, Language, and Hearing* (Fourth Edi, pp. 165–222). Delmar Cengage Learning.

Seikel, J. A., King, D. W., & Drumright, D. G. (2010b). Anatomy of respiration. In *Anatomy & Physiology for Speech, Language, and Hearing* (Fourth Edi, pp. 35–130). Delmar Cengage Learning.

Senapati, S., Banerjee, P., Bhagavatula, S., Kushwaha, P. P., & Kumar, S. (2021). Contributions of human ACE2 and TMPRSS2 in determining host–pathogen interaction of COVID-19. In *Journal of Genetics*. https://doi.org/10.1007/s12041-021-01262-w

Simonyan, K., & Horwitz, B. (2011). Laryngeal motor cortex and control of speech in humans. *Neuroscientist*. https://doi.org/10.1177/1073858410386727

Solomon, J. J., Heyman, B., Ko, J. P., Condos, R., & Lynch, D. A. (2021). CT of post-acute lung complications of COVID-19. In *Radiology*. https://doi.org/10.1148/radiol.2021211396

Su, H. T., Wang, L. M., Yang, C. F., Lee, L. H., & Brajot, F. X. (2020). Language, speech, and oromotor function in children with Pompe disease. *Neuromuscular Disorders*. https://doi.org/10.1016/j.nmd.2020.03.003

Tanaka, Y., Tsuboi, T., Watanabe, H., Torii, J., Nakatsubo, D., Maesawa, S., Sato, M., Hiraga, K., Satake, Y., Yokoi, K., Hattori, M., Kawabata, K., Hara, K., Yamamoto, M., Sobue, G., & Katsuno, M. (2021). Instability of speech in Parkinson disease patients with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Parkinsonism and Related Disorders*. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.10.029

Teixeira, J. P., & Gonçalves, A. (2014). Accuracy of Jitter and Shimmer Measurements. *Procedia Technology*. https://doi.org/10.1016/j.protcy.2014.10.134

Torretta, S., Gaini, L. M., Gaffuri, M., Pignataro, L., Accorona, R., & Capaccio, P. (2020). Looking at the day after covid-19… what laryngeal sequelae should we expect? In *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. https://doi.org/10.14639/0392-100X-N0884

Turkey: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. (n.d.). Retrieved December 16, 2021, from https://covid19.who.int/region/euro/country/tr

Uloza, V., Saferis, V., & Uloziene, I. (2005). Perceptual and acoustic assessment of

voice pathology and the efficacy of endolaryngeal phonomicrosurgery. *Journal of Voice*. https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2004.01.009

Urfy, M. Z., & Suarez, J. I. (2014). Breathing and the nervous system. In *Handbook of Clinical Neurology* (pp. 241–250). https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4086-3.00017-5

Van Den Borst, B., Peters, J. B., Brink, M., Schoon, Y., Bleeker-Rovers, C. P., Schers, H., Van Hees, H. W. H., Van Helvoort, H., Van Den Boogaard, M., Van Der Hoeven, H., Reijers, M. H., Prokop, M., Vercoulen, J., & Van Den Heuvel, M. (2021). Comprehensive Health Assessment 3 Months after Recovery from Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1750

von Weyhern, C. H., Kaufmann, I., Neff, F., & Kremer, M. (2020). Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes. In *The Lancet*. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31282-4

Webb, W. G. (2017a). Neuronal Function in the Nervous System. In *Neurology For The Speech-Language Pathologist* (Sixth Edit, pp. 74–92). Elsevier Health Sciences.

Webb, W. G. (2017b). The Cranial Nerves. In *Neurology For The Speech-Language Pathologist* (Sixth Edit, pp. 140–159). Elsevier Health Sciences.

Wertzner, H. F., Schreiber, S., & Amaro, L. (2005). Analysis of fundamental frequency, jitter, shimmer and vocal intensity in children with phonological disorders. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. https://doi.org/10.1016/s1808-8694(15)31261-1

WHO | World Health Organization. (n.d.). Retrieved December 16, 2021, from https://www.who.int/

Wong, A. W., Allegro, J., Tirado, Y., Chadha, N., & Campisi, P. (2011). Objective measurement of motor speech characteristics in the healthy pediatric population. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2011.09.023

Wu, Y. C., Chen, C. S., & Chan, Y. J. (2020). The outbreak of COVID-19: An overview. In *Journal of the Chinese Medical Association*. https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000270

Yamout, B., Al-Zaghal, Z., El-Dahouk, I., Farhat, S., Sibai, A., & Hamdan, A. L. H. (2013). Mean contact quotient using electroglottography in patients with multiple

sclerosis. *Journal of Voice*. https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2012.10.016

Yanne Fender Lobato, M., Cardoso Diniz, B., Farias de Miranda, G., Rodrigues dos Santos Neto, J., Guilherme Gomes do Nascimento Filho, J., de Lima Borges, J., Nascimento Bezerra, M., Fábio Lopes Azevedo, P., Cristina Coelho Coelho, T., & de Cássia Silva de Oliveira, R. (2022). Neuromuscular complications by COVID-19: a systematic literature review. *Revistas.Usp.Br*, *101*(1), 1–9. https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v101i1e-192193

Zarate, J. M. (2013). The neural control of singing. *Frontiers in Human Neuroscience*. https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00237

Zhang, Z. (2016). Mechanics of human voice production and control. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *140*(4), 2614–2635. https://doi.org/10.1121/1.4964509

Zhoua, D., Zhang, P., Baoa, C., Zhanga, Y., Zhu, N., & Peer-reviewed, N. O. T. (2020). Emerging Understanding of Etiology and Epidemiology of the Novel Coronavirus (COVID-19) infection in Wuhan, China Daibing Zhou. *Preprints*.