

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**MULTİPL SKLEROZ'LU HASTALARDA KOKU
DUYUSUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Süheyla KANDEMİR

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2015

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

MULTİPL SKLEROZ'LU HASTALARDA KOKU
DUYUSUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Süheyla KANDEMİR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Nuray BAYAR MULUK

KIRIKKALE

2015

TC.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Süheyla KANDEMİR'in 'Multipl Skleroz'lu Hastalarda Koku Duyusunun Değerlendirilmesi' konulu çalışması, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 09/01/2015

Prof. Dr. Rahmi KILIÇ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
KBB BBC AD
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Nuray BAYAR MULUK

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

KBB BBC AD

Üye

Doç. Dr. Zeynep KIZILKAYA
KAPTAN

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve
Araştırma Hastanesi

KBB BBC AD

Üye

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyuncaengin bilgi, beceri ve tecrübelerini aktararak, yetişmemde büyük emekleri olan, teşvik edici tavırlarıyla her zaman desteğini gördüğüm, emeklerini unutmayacağım ve yanında çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Rahmi KILIÇ' a çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyuncaengin bilgi, beceri ve tecrübesinden yararlandığım, bilgi ve becerimin artmasında katkıları ve desteği olan, tez çalışmam boyunca beni yönlendiren, her türlü yardım ve bilimsel desteği esirgemeyen, emeklerini unutmayacağım ve yanında çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Nuray BAYAR MULUK' a çok teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında büyük katkıları bulunan sayın Doç. Dr. Ersel DAĞ, Yrd. Doç. Dr. Mikail İNAL, Uzm. Dr. Bengi Melikoğlu ve Uzm. Dr. Oruç ŞAHİN' e teşekkür ederim.

Kliniğimize geldikleri günden itibaren benden desteklerini ve bilgilerini esirgemeyen sayın hocalarım Doç. Dr. Ercan AKBAY ve Yrd. Doç. Dr. Gökçe ŞİMŞEK' e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen ve üzerimde emeği olan sayın hocam Prof. Dr. Mustafa KAZKAYASI' na teşekkür ederim.

Yaşamımın en önemli dönemlerinden birini paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Yetişip bugünlere gelmemdeki emeklerini kelimelerle ifade edemeyeceğim anneme, babama ve her konuda beni destekleyen kardeşime çok teşekkür ederim.

Tanıdığım günden bu yana her konuda benden yardım ve desteğini esirgemeyen, varlığından güç aldığım sevgili eşim Dr. Hüseyin KANDEMİR' e çok teşekkür ederim.

ÖZET

Kandemir S., Multipl Skleroz'lu Hastalarda Koku Duyusunun Değerlendirilmesi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2015.

Bu çalışmanın amacı daha önce yeterince çalışılmamış bir konu olan, Multipl Skleroz'lu hastalarda koku fonksiyonlarının değerlendirilmesidir.

Çalışmaya 18-80 yaşları arasındaki Revised McDonald criteria 2010'a göre multipl skleroz (MS) tanısı konulan 20 hasta ve 20 sağlıklı birey dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm hastalara genel KBB ve endoskopik muayene (koku bölgesiyle ilgili nazal endoskopik muayene dahil) ve nörolojik muayenelerinin ardından EDSS (Genişletilmiş Özürlülük Durumu Derecesi), Yorgunluk Ciddiyet Skalası (FSS), MoCA (Montreal Cognitive Assessment) kognitif testi ve Brief Smell Identification test(Kısa koku tanıma testi)(BSIT) uygulandı. MS hastalarının rutin takibinde kullanılmak üzere Manyetik Rezonans (MR) çekimi yapılmakta olduğundan dolayı, son iki yılda çekilmiş Kranial MR'ları alınarak retrospektif olarak lezyonların yerleşim yerleri, dağılım ve ölçümleri yapıldı. Kranial MR da santral koku bölgeleri olan temporal lobda insular girus, corpus amigdala; ve periferik koku bölgeleri olan olfaktor bulbus, traktus ve sulkus incelendi.Koku bölgelerinde MS lezyonlarının (plaklarının) olup olmadığı değerlendirildi.

Çalışmamızda yaş ve cinsiyet grupları arasında toplam koku skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). MoCA değerleri MS grubu bireylerde kontrol grubu bireylere göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur($p<0.05$). Yorgunluk Ciddiyet Skalası değerleri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Fakat MS grubu bireylerin % 50'si, sağlıklı kontrol grubunun da % 35'i yorgun olarak bulunmuştur. Toplam koku skoru değerleri ise MS grubu bireylerde kontrol grubu bireylere göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuç olarak multipl skleroz'lu hastalarda koku fonksiyonlarında bozulma olmaktadır. Bu nedenle koku bozukluklarınına doğru tanı konulması için kolay ulaşılabilir ve güvenilir test olan BSIT'in yaygın olarak KBB uzmanlarınca kullanılmasını öneriyoruz.

Anahtar Sözcükler: Multipl Skleroz (MS),Brief Smell Identification Test (BSIT), Montreal Cognitive Assessment (MoCA),Genişletilmiş Özürlülük Durumu Derecesi (EDSS), Yorgunluk Ciddiyet Skalası (FSS),Kranial Manyetik Rezonans (MR), Koku bölgesi

ABSTRACT

Kandemir S., Analysis of Smell Function in Multiple Sclerosis Patients, Kırıkkale University School of Medicine Department of Otorhinolaryngology, Thesis, Kırıkkale, 2015.

The aim of this study is to evaluate the smell function in patients with multiple sclerosis which has not been studied adequately.

Between the ages of 18 and 80, 20 patients and 20 healthy individuals who were diagnosed multiple sclerosis (MS) based on Revised McDonald criteria 2010 were included in this study. After the ENT and endoscopic examination including nasal endoscopic examination for olfactory region, and neurological examination, Expanded Disability Status Scale (EDSS), Fatigue Severity Scale (FSS), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cognitive test, Brief Smell Identification Test (BSIT) were applied to all the patients. Magnetic Resonance (MR) to be used in routine follow-up of patients with MS taken in last 2 years were examined retrospectively and location, distribution and measurement of the lesions were noted. Temporal lobe insular gyrus, corpus amygdala that central regions of smell; and olfactory bulb, tract and sulcus that peripheral regions of smell were examined in cranial MR images. Regions of smell were evaluated for the presence of MS lesions (plaques).

In our study, there is no statistically significant difference between age and gender groups in terms of the total smell scores ($p > 0.05$). MoCA values were significantly lower in MS patients compared to healthy individuals in the control group ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between the MS and control groups in terms of fatigue severity scale ($p > 0.05$). But, 50% of the MS group and 35% of healthy controls were found to be fatigued. The total smell scores of the patients in MS group were significantly lower than the individuals in control group ($p < 0.05$).

As a result, there is a deterioration in smell functions in patients with multiple sclerosis. Therefore, we highly recommend the ENT specialists to use the easily accessible and reliable test of BSIT for the diagnose of smell disorders.

Keywords: Multiple Sclerosis (MS), Brief Smell Identification Test (BSIT), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Expanded Disability Status Scale (EDSS), Fatigue Severity Scale (FSS), Cranial Magnetic Resonance (MR), Smell area

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER ve RESİMLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. BURUN EMBRİYOLOJİSİ	3
2.2. BURUN ANATOMİSİ	3
2.2.1. Eksternal burun anatomisi	3
2.2.1.1. Kemik Piramid	4
2.2.1.2. Kıkırdak Piramid	4
2.2.1.3. Lobül	6
2.2.1.4. Yumuşak doku alanları	6
2.2.2. Internal burun anatomisi	7
2.2.3. Burnun kanlanması	11
2.2.4. Burnun innervasyonu	12
2.3. BURUN HİSTOLOJİSİ	13
2.3.1. Vestibül	13
2.3.2. Respiratuar bölüm	14
2.3.3. Olfaktör Bölüm	15
2.4. BURUN FİZYOLOJİSİ	15
2.4.1. Solunum	16
2.4.2. Havanın ısıtılması ve nemlendirilmesi	18
2.4.3. Koku alma	19
2.4.4. Konuşma	19
2.4.5. Mukosilyer klirens	19

2.5. KOKU BÖLGESİ ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ	20
2.5.1. Olfaktör nöroepitel	20
2.5.2. Olfaktör bulbus	22
2.6. KOKU FİZYOLOJİSİ	25
2.7. KOKU ALGILAMA BOZUKLUKLARI	27
2.8. KOKU BOZUKLUĞUNA NEDEN OLAN HASTALIKLAR	28
2.9. KOKU DUYUSUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ	32
2.9.1. Koku Testleri	32
2.9.1.1. Psikofizik testler	32
2.9.1.2. Elektrofizyolojik Testler	35
2.9.2. Biyopsi	36
2.9.3. Olfaktometri	36
2.9.4. İntravenöz (IV) Koku Testi	37
2.10. KOKU HASTALIKLARININ TEDAVİSİ	37
2.11. MULTIPL SKLEROZ	38
2.11.1. Epidemiyoloji	38
2.11.2. Etyoloji	38
2.11.2.1. Genetik	39
2.11.2.2. Çevresel Etkenler	39
2.11.2.3. Viral Enfeksiyonlar	39
2.11.2.4. Otoimmün Nedenler	39
2.11.3. İmmunopatogenez	39
2.11.4. MS'in klinik tipleri	41
2.11.4.1. Relapsing Remitting Multipl Skleroz(RRMS)	41
2.11.4.2. Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SPMS)	41
2.11.4.3. Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS)	41
2.11.4.4. Benign multipl skleroz (BMS)	41
2.11.4.5. Relapsing Progresif Multipl Skleroz(RPMS)	41
2.11.5. Klinik Bulgular	41
2.11.5.1. Somatosensoriyal Semptomlar	42
2.11.5.2. Motor Bulgular	42
2.11.5.3. Beyin Sapı Belirtileri	42

2.11.5.4. Görme Yolları ile İlgili Belirtiler	43
2.11.5.5. Serebellar Semptomlar	43
2.11.5.6. Yorgunluk	44
2.11.5.7. Üriner Sistem ve Barsak Fonksiyon Bozuklukları	44
2.11.5.8. Paroksizmal Belirtiler	44
2.11.5.9. Kognitif ve Psikiyatrik Bozukluklar	45
2.11.6. Tanı Kriterleri	45
2.11.6.1. Rutin kan tahlilleri	45
2.11.6.2. Beyin Omurilik Sıvısı	45
2.11.6.3. Manyetik Rezonans (MR)	46
2.11.6.4. Uyarılmış Potansiyeller	47
2.11.7. Multipl Sklerozda Manyetik Rezonans (MR)	49
2.11.8. Ayırıcı Tanı	51
2.11.9. Tedavi	52
2.11.9.1. Atak Tedavisi	52
2.11.9.2. Koruyucu Tedavi	52
2.11.9.3. Semptomatik tedavi ve Rehabilitasyon	55
3. GEREÇ VE YÖNTEM	57
3.1. Çalışma grubunun seçimi	57
3.2. EDSS (Expanded Disability Status Scale) (Genişletilmiş Özürlülük Durumu Derecesi)	58
3.3. Yorgunluk Ciddiyet Skalası	58
3.4. MoCA (Montreal Cognitive Assessment) kognitif testi	59
3.5. Koku Fonksiyonların Değerlendirilmesi	59
3.5.1. Brief Smell Identification Test(Kısa Koku Tanıma Testi)	59
3.6. Kranial MR'ların değerlendirilmesi	60
3.7. İstatistiksel Analiz	61
3.8. Etik Kurul Onayı	61
4. BULGULAR	62
4.1. Yaş ve Cinsiyet dağılımı	62

4.2. Eğitim durumu ve El tercihi dağılımı	64
4.3. MoCA sonuçları	65
4.4. Yorgunluk Ciddiyet Skalası sonuçları	66
4.5. Brinkmann Index sonuçları	67
4.6. Toplam koku skoru sonuçları	69
4.6.1. Herbir koku için sonuçlar	72
4.7. Santral ve Periferik Koku Bölgesi Ölçümlerinin sonuçları	74
4.8. MS	77
4.8.1. Hastalık süresi	77
4.8.2. Relaps-Remisyon	78
4.8.3. Kullandığı ilaçlar	79
4.8.4. Lezyon Yüğü	79
5. TARTIŞMA	83
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	93
KAYNAKLAR	95
EKLER	112
Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF)	112
Ek-2: MS grubunun bilgileri	115
Ek-3: Kontrol grubunun bilgileri	116
Ek-4: MS grubunun Brief Smell Identification Test sonuçları	117
Ek-5: Kontrol grubunun Brief Smell Identification Test sonuçları	118
Ek-6: MS grubunun lezyon yüğü ve Santral-Periferik Koku Merkezlerinde lezyon sayısı sonuçları	119
Ek-7: MS grubunun Santral Koku Merkezi ölçüm sonuçları	120
Ek-8: Kontrol grubunun Santral Koku Merkezi ölçüm sonuçları	121
Ek-9: MS grubunun Periferik Koku Merkezi ölçüm sonuçları	122
Ek-10: Kontrol grubunun Periferik Koku Merkezi ölçüm sonuçları	123
Ek-11: Yorgunluk Ciddiyet Skalası	124
Ek-12: MoCA (Montreal Cognitive Assesment) kognitif testi	125
Ek-13: EDSS (Expanded Disability Status Scale) (Genişletilmiş Özürlülük Durumu Derecesi)	126
Ek-14: Poser kriterlerine göre MS sınıflandırması	130
Ek-15: 2010 McDONALD MS ÖLÇÜTLERİ	131

SİMGELER ve KISALTMALAR

(Metin içindeki geçiş sırasına göre yazılmıştır)

MS:	Multipl Skleroz
EDSS:	Genişletilmiş Özürlülük Durumu Derecesi (Expanded Disability Status Scale)
FSS:	Yorgunluk Ciddiyet Skalası (Fatigue Severity Scale)
MoCA:	Montreal Cognitive Assessment
B-SIT:	Brief Smell Identification Test (Kısa koku tanıma testi)
MR:	Manyetik Rezonans
SSS:	Santral Sinir Sistemi
ÜLK:	Üst Lateral Kıkırdak
cAMP:	Siklik Adenozin Monofosfata
UPSIT:	University Of Pennsylvania Smell Identification Test
CC-SIT:	Cross-cultural smell identification test
OSİT:	Odor Stick Identification Test
EOG:	Elektro-olfaktogram
OERPs:	Uyarılmış Olfaktör Potansiyeller
KBB:	Kan Beyin Bariyeri
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
RRMS:	Relapsing Remitting Multipl Skleroz
SPMS:	Sekonder Progresif Multipl Skleroz
PPMS:	Primer Progresif Multipl Skleroz
MBP:	Myelin Basic protein
VEP:	Görsel uyarılmış potansiyeller
FLAIR:	Fluid -Attenuated Inversion Recovery
SE:	Spin Echo
Gd:	Gadolinyum
IFN:	Interferonlar
FS:	Fonksiyonel Sistem
Olfaktör T:	Olfaktör Threshold
Olfaktör I:	Olfaktör Identification
OB:	Olfaktor bulb

ŞEKİLLER ve RESİMLER

- Şekil 1. Eksternal nazal piramid (21)
- Şekil 2. Kıkırdak septum ve üst lateral kıkırdak (21)
- Şekil 3. Cottle'a göre burun alanları (21)
- Şekil 4. Nazal valv bölgesi (21)
- Şekil 5. Nazal kavitenin kanlanması (21)
- Şekil 6. Olfaktör bulbus (56)
- Şekil 7. Olfaktör bulbustaki hücre tabakaları (5)
- Şekil 8. MS ve kontrol grubu yaş ortalaması
- Şekil 9. MS ve kontrol grubu cinsiyet dağılımı
- Şekil 10. MS ve kontrol grubu eğitim düzeyi dağılımı
- Şekil 11. MS ve kontrol grubu el tercihi dağılımı
- Şekil 12. MS ve kontrol grubu MoCA değerleri
- Şekil 13. MS ve kontrol grubu yorgunluk ciddiyet skalası
- Şekil 14. MS ve kontrol grubu Brinkmann Index değerleri
- Şekil 15. Brinkmann Index-Yorgunluk Ciddiyet Skalası arasındaki ilişki
- Şekil 16. MS ve kontrol grubu toplam koku skoru
- Şekil 17. Cinsiyete göre toplam koku skoru
- Şekil 18. MS ve Kontrol grubundaki herbir koku için doğru bilinme yüzde değerleri
- Şekil 19. Toplam koku skoru ile relaps-remisyon arası ilişki
- Şekil 20. Toplam koku skoru ile kullanılan ilaçlar (rebif-betaferon) arası ilişki

Resim 1. The Brief Smell Identification Test (B-SIT)

Resim 2. "Sniffin' Sticks" test bataryası

Resim 3. Brief Smell Identification Test (Kısa Koku Tanıma Testi)

Resim 4. Koku testi uygulaması

TABLULAR

- Tablo 1. Multipl Sklerozun Ayırıcı Tanısı
- Tablo 2. Değişkenler arası ilişkinin derecesi
- Tablo 3. MS ve kontrol grubundaki bireylerin yaşları
- Tablo 4. MS ve kontrol grubundaki bireylerin cinsiyetleri
- Tablo 5. MS ve kontrol grubundaki eğitim durumu ve el tercihi dağılımları
- Tablo 6. MS ve kontrol grubundaki MoCA değerleri
- Tablo 7. MS ve kontrol grubundaki yorgunluk ciddiyet skalası
- Tablo 8. MS ve kontrol grubundaki yorgunluk ciddiyet skalası skorları
- Tablo 9. MS ve kontrol grubundaki Brinkmann Index değerleri
- Tablo 10. Brinkman Index, Yorgunluk ciddiyet skalası, MoCA ve toplam koku skoru karşılaştırılması
- Tablo 11. MS ve kontrol grubundaki toplam koku skoru
- Tablo 12. Cinsiyete göre toplam koku skoru
- Tablo 13. MS grubunda cinsiyete göre yorgunluk ciddiyet skalası, MoCA ve EDSS değerleri
- Tablo 14. Kontrol grubunda cinsiyete göre yorgunluk ciddiyet skalası ve MoCA değerleri
- Tablo 15. Toplam koku skoru ile yaş, Brinkman Index, yorgunluk ciddiyet skalası ve MoCA değerleri arasındaki ilişki
- Tablo 16. MS ve kontrol grubunda herbir koku için sonuçlar
- Tablo 17. MS ve kontrol grubundaki santral ve periferik koku bölgesi ölçümlerinin sonuçları
- Tablo 18. Toplam koku skoru ile MS ve kontrol grubunda belirtilen değişkenler arasındaki ilişki
- Tablo 19. Toplam koku skoru ile belirtilen değişkenler arasındaki ilişki
- Tablo 20. Toplam koku skoru ile hastalık süresi arası ilişki
- Tablo 21. Toplam koku skoru ile relaps-remisyon arası ilişki
- Tablo 22. Toplam koku skoru ile kullanılan ilaçlar (rebif-betaferon) arası ilişki
- Tablo 23. MS grubunda cinsiyete göre lezyon yükü
- Tablo 24. MS grubunda relaps-remisyona göre lezyon yükü
- Tablo 25. MS grubunda rebif-betaferona göre lezyon yükü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Temel yaşam fonksiyonlarından biri olan koku duyusu, besin maddelerinin tanınmasında, zararlı kimyasal maddelerin etkilerinden kaçınmada, istekli yemek yemede, sinir sistemi fonksiyonlarının düzenlenmesinde ve canlıların cinsel yaşamlarındaki rolü nedeniyle günlük yaşantımızda önemli bir yer tutmakta olup, koku algılama bozuklukları insanların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.

Koku bozuklukları iletimsel, sensörinöral ya da mikst tipte olabilmekte olup, iletimsel koku bozuklukları, nazal ve paranazal sinüs hastalıklarından kaynaklanabilirken, sensörinöral koku bozuklukları ise olfaktör epitel ve olfaktör bulbusu etkileyen travmatik ve toksik nedenler ile gelişebilir(1-5).

Koku fonksiyonunun değerlendirmek çok kolay değildir. Bu değerlendirme birçok parametre ile yapılmaktadır. Uygulanan testler psikofizik testler ve elektrofizyolojik testler olarak ikiye ayrılır. Psikofizik testler koku kaybının klinik değerlendirmesi için kullanılırken, elektrofizyolojik testler öncelikli olarak araştırma amaçlı kullanılmaktadır (6-8). Psikofizik testlerinden biri olan koku identifikasyon testleri kantitatif ölçüme dayanır. Hastalardan eşik üstü düzeydeki kokulandırıcıları tanımlamaları istenir. En çok kullanılan yöntemlerdendir.

Multipl Skleroz (MS), santral sinir sistemi (SSS)'nin demiyelinizan bir hastalığıdır. Etyolojisi çok iyi aydınlatılamasa da genetik ve çevresel faktörlerle kısmen ilişkili, otoimmün kökenli bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. MS'de SSS beyaz maddesindeki sinir lifleri miyelininde multipl alanlarda inflamasyon, demiyelinizasyon ve gliyal skar (skleroz) gelişmekte ve buna bağlı olarak ilgili sistemlerde nörolojik fonksiyon bozuklukları ortaya çıkmaktadır (9-11).

MS semptomları hastaların 2/3'ünde 20-40 yaş arasında başlar. Semptomların 15 yaşından önce ve 50 yaşından sonra görülmesi oldukça nadirdir (12). Kadınlarda görülme olasılığı erkeklerinkinin hemen hemen iki katıdır. Onaltı yaşından önce görülme insidansı % 1,2-6'dır (13). Çocuklarda başlangıç yaşı 10-13 yaştır, fakat daha erken yaşlarda da görülebilir (14). Çocukluk çağında görülen MS yine kızlarda daha siktir (%75,2).

Viral, bakteriyel enfeksiyonlar, beslenme alışkanlığı, kuyu suyu kullanımı, evcil hayvan besleme, travma, kaza veya ameliyat, aşular, gebelik, kimyasal ajanlar, metaller, organik çözücüler, iklim koşulları gibi bazı parametrelerin etyolojideki rolleri üzerinde oldukça geniş araştırmalar yapılmıştır (15).

Yaşlılıkta ve demans (Alzheimer) (16), Parkinson Hastalığı (17) gibi dejeneratif hastalıklarda olduğu gibi MS'de (18) de koku fonksiyonları hastalık sürecinde etkilenebilir.

Çalışmamızın amacı daha önce yeterince çalışılmamış bir konu olan, Multipl Skleroz'lu hastalarda koku fonksiyonlarının değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BURUN EMBRİYOLOJİSİ

Yüz gelişimi esas olarak 4. ve 8. haftalar arasında gerçekleşir (8). Dördüncü haftanın sonunda, nöral krest kökenli mezenşimden ibaret olan ve esas olarak 1.farengial arkus çifti tarafından oluşturulan fasiyal çıkıntılar ortaya çıkar. Frontonazal çıkıntı, stomodeumun üst sınırını oluşturur. Maksiller çıkıntılar stomodeumun lateralinde, mandibular çıkıntılar da bu yapının kaudalinde yer alır. Frontonazal çıkıntının her iki yanında yüzeyel ektodermal kalınlaşmalar (nazal plaklar) vardır (19).

Beşinci hafta sonunda nazal plakodlar invagine olarak nazal çukurları oluştururlar (19). Bu çukurlar, anterior burun delikleri ve nazal boşlukların taslaklarıdır (8). Çukurları çevreleyen doku kabarıklıkları nazal çıkıntıları oluşturur. Çukurların dış kenarındaki bu çıkıntılara lateral nazal çıkıntı, iç kenarındakilere medial nazal çıkıntı denir (19). Frontonazal çıkıntılar, alın ve burnun dorsum ve apeksini oluşturur. Lateral nazal çıkıntılar, burun kanatlarını oluşturur. Medial nazal çıkıntılar nazal septumu yapar (8).

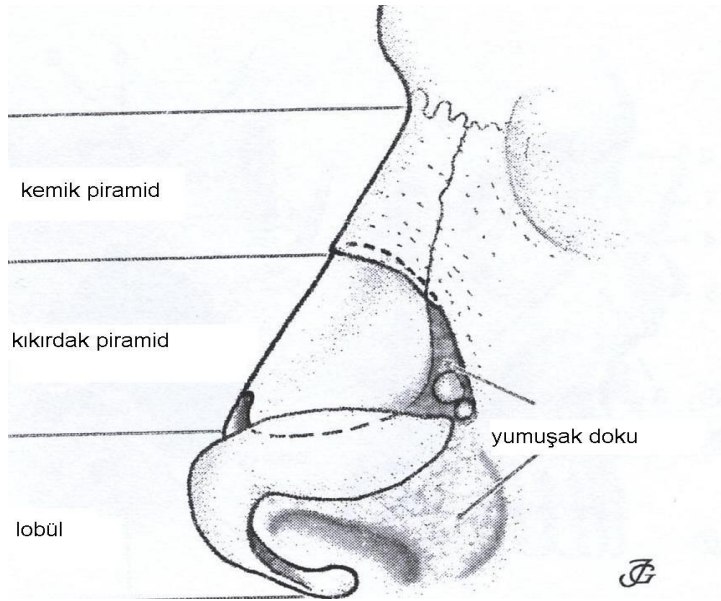
Nazal boşlukların lateral duvarlarının çıkıntılar yapmasıyla, süperior-orta ve alt konkalar oluşur. Aynı zamanda her bir nazal boşluğun tavanındaki ektodermal epitel olfaktör epiteli oluşturmak üzere özelleşir. Epitel hücrelerinin bir kısmı koku reseptör hücrelerine (nöronlar) farklılaşırlar. Bu hücrelerin aksonları N.olfaktoriusu yapar ve beynin bulbus olfaktoriusuna gider.

2.2. BURUN ANATOMİSİ

Burun, yüzün ortasında kemik ve kıkırdaktan oluşan, piramit şeklinde, fonksiyonel ve estetik özellikte solunum sisteminin başlangıç organıdır. Burnun iç ve dış yapısı iki ayrı bölümde incelenir (20).

2.2.1. Eksternal burun anatomisi

Eksternal burun dört temel parçadan oluşmaktadır: Kemik piramid, kıkırdak piramid, lobül ve yumuşak doku bölgeleri. Kemik piramid, kıkırdak piramid ve lobülün her biri, eksternal burnun üçte birlik bölümlerini oluşturmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Eksternal nazal piramid (21)

2.2.1.1. Kemik Piramid:

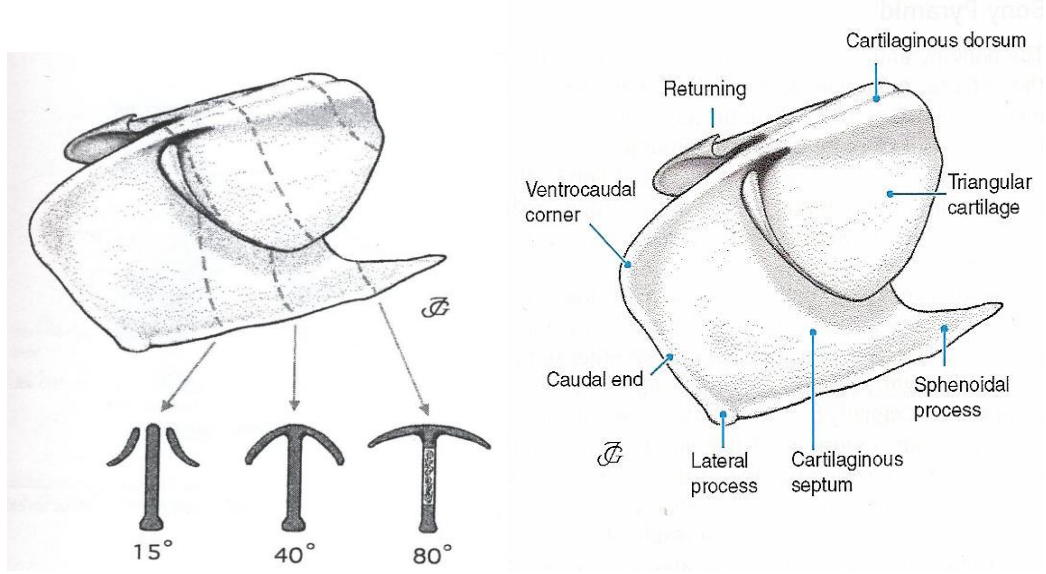
İki nazal kemik, frontal kemiğin nazal çıkıntısı (spina nazalis ossis frontalis) ve maksillanın iki frontal çıkıntısı tarafından oluşturulur. Nazal kemikler küçük ve dikdörtgen şeklindedir. Kranialde kalın ve dar, kaudalde ise ince ve geniştir. Orta hatta birbirleriyle birleşerek intranasal sütürü, yukarıda frontal kemiğin nazal çıkıntısı ile birleşerek frontonazal sütürü, lateralde ise maksillanın frontal çıkıntısı ile birleşerek nazomaksiller sütürü oluştururlar (21, 22). Nazal kemiklerin üstte frontal kemiğin nazal spini ile birleştiği yere “nasion”, altta üst lateral kartilaj ile birleştikleri yere ise “rhinion” denir (23).

2.2.1.2. Kıkırdak Piramid:

Üst lateral kıkırdaklar (ÜLK), alar kıkırdaklar, septal kıkırdak ve aksesuar kıkırdaklardan oluşmuştur. Üst lateral kıkırdağın lateral sınırı nazal kemiğin altında sonlanır ve bu noktalarda herhangi bir iskelet desteğine sahip değildir. Başlıca desteği septum ve nazal kemik üstlenmiştir. Burnun alt 1/3 bölümünde yer alan kıkırdaklar alar kıkırdaklar olarak adlandırılır. Burnun uç kısmının sivriliği ve uç kısmının tüm desteği bu kıkırdaklar tarafından sağlanmaktadır (24).

Kıkırdak piramid ile kemik piramidin birleştiği bölge rijiddir. Her iki üst lateral (triangüler) kıkırdağın üst kenarı, nazal kemiklerin alt kenarının 1-2 mm kadar posterioruna geçmiş haldedir. Nazal kemiklerin, septal kıkırdağın ve üst lateral kıkırdakların kesiştiği bölge keystone (K) alanı olarak adlandırılmıştır.

Lateralde ÜLK'lar kemik piramid ile artikülasyona sahip değildir, maksillanın frontal çıkıntısına fibröz aponervöz ile bağlanmışlardır. Bu aponervöz içinde sesamoid kıkırdaklar yer almaktadır (25). Bu bakımdan ÜLK'ların nazal kemikler ve septum ile olan bağlantısının korunması stabilizasyon açısından oldukça önemlidir. Septolateral kıkırdak T şeklinde bir konfigürasyona sahiptir (Şekil 2).



Şekil 2. Kıkırdak septum ve üst lateral kıkırdak (21)

Şekil 2'de görüldüğü üzere, üst lateral ve septum kıkırdakları arasındaki açı, alt sınırdan 15°'den, K bölgesinde 90°'ye kadar değişmektedir. Bu şekilde, solunum ve havayı nemlendirme ile ısıtmada önemli bir role sahip olan huni şeklinde bir pasaj oluşmaktadır.

Üst lateral kartilajlar, kaudalde alar kartilajların kranial kısımlarının altına doğru girer. Üst lateral kartilaj ile alar kartilaj arasındaki ilişki varyasyon gösterir; % 52 kenetlenmiş, % 20 üst üste, % 17 uç-uca ve % 11 alt lateral kartilaj daha derinde yerleşmiştir (26).

Septal kıkırdağın tabanı önde nazal spin, arkada premaksilla ve vomerden oluşan kemik kaide üzerine oturur. Kaudalde kolumellaya membranöz septum ile bağlanan serbest hareketli kenarı vardır. Arkada etmoid kemiğin lamina perpendikularisi ile birleşir. Üstte ise üst lateral kıkırdaklar ile birleşerek kıkırdak piramidi oluşturur (27).

Aksesuar kıkırdaklar; üst lateral kıkırdak ve alar kıkırdak arasında, alar kıkırdağın lateral krusu ile priform apertür arasında yerleşmişlerdir. Aksesuar kıkırdaklar lobülün destek yapısında rol oynarlar.

2.2.1.3. Lobül

Nazal tipi, alar kıkırdağı, burun kanatlarını, vestibüler bölgeyi ve kolumellayı içerir. Lobül nazal piramidin mobil kısmıdır. Alar kıkırdak lobülün şeklini oluşturur ve burun deliklerinin açıklığını sağlar (27).

Alar kartilajın medial ve lateral krusu; septal kartilaj ile birlikte lobülün desteğini sağlar. Lobül dış burun kartilajının hareketli olan alt üçte birlik kısmıdır. İki alar kartilaj; kas lifleri, cilt altı yağ ve bağ dokusundan meydana gelir. Alar kartilajlar tüm lobülün anatomik yapısını destekleyen at nalı şeklinde kıkırdaklardır ve cerrahi uygulamada medial krus, intermediate krus, dom bölgesi ve lateral krus olarak 4 kısma ayrılarak incelenir (21). Üst lateral kartilajın laterali ile alar (lobüler) kartilaj lateral krusu arasında bağ dokusu ve sayıları 1-4 arasında değişen minör alar kartilajlar bulunur.

Medial krus alar kartilajın medial kısmıdır ve kolumellayı oluşturur. Uzunluğu ve genişliği çok değişkendir. Medial kruslar arasındaki boşluk gevşek bağ dokusu ile doludur ve iki krus arasında çapraz lifler bulunur.

Intermediate krus medial krus ile dom arasındaki geçiş bölümü olarak kabul edilir. Bazı yazarlar ayrı bir yapı olarak kabul etmezler.

Dom bölgesi medial ve lateral kruslar arasındaki bükülmüş kısımdır. Eğimi 80 dereceden 10 dereceye kadar değişebilir. İki dom birlikte burun tipini oluştururlar ve birbirlerine interdomal ligamentler ile bağlıdır.

Lateral krus alar kartilajın burun kanadını destekleyen lateral uzantısıdır. Şekli konveks, konveks-konkav, konkav-konveks, konkav veya düz olabilir. En sık görünen konveks şekildedir. Uzunluğu 16-30 mm, yüksekliği ise 6-16 mm arasında değişir.

2.2.1.4. Yumuşak doku alanları

Dış burun piramidinde 4 yumuşak doku alanı tarif edilmiştir.

- Paraseptal alan; kartilaj septum ile ÜLK'nın serbest kaudal ucu arasında kalan alandır.
- Lateral alan veya menteşe alanı; ÜLK'nın lateral kenarı ile priform apertura arasında kalan yumuşak doku alanıdır.
- Kaudal lobüler çentik; lateral krusun kaudal kenarının medialinde bulunur.
- Alar alan; burun kanadının en dorsal ve kaudalde kalan kısmıdır.

Burun Üzerindeki Deri, Bağ, Kas ve Yağ Dokuları

Bunlar dıştan içe doğru şöyle sıralanır:

- Çeşitli kalınlıkta epidermis ve sebace bez ve kıl follikülleriyle dermis,
- Vasküler ve nöral ağ tabakasını içeren çeşitli kalınlıkta bağ dokusu tabakası,
- Değişen miktarda yüzeyel yağ dokusu,
- Muskulofasial tabaka, fibromusküler tabaka, derin yağ dokusu tabakası ve periostal veya perikondrial tabaka.

Yüzeyel yağ dokusu, fibromusküler tabaka, derin yağ dokusu tabakası, longitudinal fibröz tabaka ve interkrural ligamentten oluşan tabakaya süperfisyal musküler aponeurotik sistem (SMAS) denilmektedir (21).

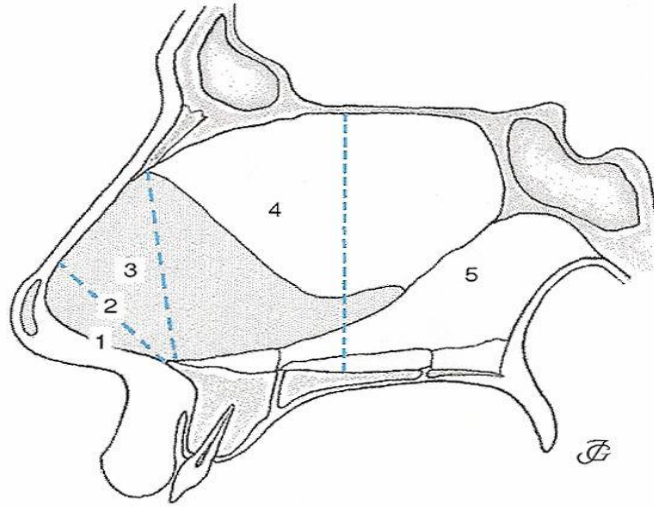
Burun kaslarının sayısı ve isimlendirilmesi üzerinde kesin bir birlik yoktur. Huizing ve ark. (21) 7 farklı kas tarif etmişlerdir.

- 1-M. procerus
- 2-M. levatör labi alaeque nasi
- 3-M. nazalis pars transversa
- 4-M. nazalis, pars alaris
- 5-M. dilatatör naris
- 6-M. depressör septi nasi
- 7-M. apicis nasi

2.2.2. Internal burun anatomisi

Burun boşluğu çeşitli bölümlere ayrılarak incelenmeye çalışılmıştır. Cottle (1961) burun boşluğunu 5 alana ayırmıştır (Şekil 3). Bunlar;

- 1.alan; alar rim kolumellanın lateral sınırı ve vestibül tabanından oluşan nostril,
- 2.alan; valv alanı,
- 3.alan; kemik ve kartilaj çatı altındaki alan,
- 4.alan; konkaların ön kısmını, infundibulum ve osteomeatal kompleksi içeren burun boşluğunun ön yarımı,
- 5.alan; konka kuyruklarını içeren burun boşluğunun arka yarımıdır.



Şekil 3. Cottle'a göre burun alanları (21)

Huizing (2003) ise burnu 3 alana ayırmıştır (21).

1. Anterior segment: Nostril, vestibül ve valv alanı,
2. Orta segment (Esas fonksiyonel alan): Konkalar, septum ve sinüs ostiumlarının bulunduğu mukoza ile döşeli nazal kavite,
3. Posterior segment: Konkaların kuyukları, sfenoidin ön duvarı ve koanayı içeren bölge.

Internal burun iki nazal kaviteden oluşmaktadır. Her bir nazal kavitede üç farklı pasaj yer almaktadır (alt, orta ve üst meatus). Ayrıca her bir nazal kavite anteriorda nostril ile dış ortama, posteriorde koana ile nazofarenkse açılmaktadır. Mukoza, vestibül dışında tüm internal burnu döşemektedir.

Nostril

Nares veya eksternal ostium olarak da bilinen nostril alar kenar, medial krusun çıkıntı oluşturan ucu ile birlikte kolumellanın lateral kenarı ve nostril sill tarafından sınırlandırılmıştır. Normal beyaz ırk erişkin burnunda nostril, hafif oblik eksenile ovaloid forma sahiptir. Yenidoğan ve genç çocuklarda ise hemen hemen yuvarlaktır. Okul çağı ve pubertede zamanla erişkin ovaloid forma dönüşmektedir. Birçok yönüyle farklılık gösteren zenci ve Asyalı burnunda, nostril daha yuvarlaktır. Bazı zenci burunlarında, eksternal ostium neredeyse horizontal bir eksene sahiptir.

Vestibül

Vestibül, lobülün cilt ile kaplı iç kısmıdır. Medialde, alt lateral kıkırdağın medial krusu ile birlikte kolumella, membranöz septum ve kıkırdak septumun kaudalini döşeyen cilt yer alırken, lateralde alt lateral kıkırdağın lateral krusu ve infundibulum (cul de sac) yer alır.

Valv bölgesi

1903'de Mink tarafından ilk kez tariflenmiştir (21) (Şekil 4).



Şekil 4. Nazal valv bölgesi (21)

Mink tarafından tanımlanan ve nazal valv açısı olarak bilinen bölge, septum ile üst lateral kartilajlar arasında kalan, 2 boyutlu, 10-15 derecelik açıdır (21).

Valv açısı, valv bölgesinin bir parçasıdır. Valv bölgesi ise üst lateral kartilajın kaudal ucu inferior konka kaudali, septal kartilaj, piriform apertür çevresindeki yumuşak dokular (burun tabanı, lateral fibroadipöz doku, maksillanın frontal proçesi) arasında kalan alandır. Eksternal nazal valv ise kolumella, nazal taban girişi ve nazal rim (lobüler kartilajın kaudal sınırı) tarafından oluşturulur. Burun kasları inspirasyon süresince bu alanı dilate eder. Nazal valv bölgesi denildiğinde, üst lateral kartilaj, septum, inferior konkanın ön ucu, burun tabanı, piriform apertür ve fibroadipöz yağ dokusu arasında kalan ve yüzey alanı 55-83 mm² kadar olan bir anatomik bölge anlaşılır. Bu bölge hava akımının primer kontrolünü ve rezistansını sağlayıp hava akımında parabolik eğri oluşmasına neden olur (28,29).

Septum

Septumu oluşturan ana yapılar; septal kartilaj, etmoid kemiğin perpendiküler laminası ve vomerdir. Bu yapılardan başka; membranöz septum ve kolumella, üst lateral kartilajın septumla birleşen kısmı, orta hatta birleşen nazal kemikler, frontal kemiğin nazal proçes ve spini, sfenoid kemik, palatin kemiğin nazal krest, maksillanın nazal krest, premaksilla ve nazal spin de septumun yapısına katılırlar (30,31). Nazal septum anterior (dorsal), posterior, kaudal ve sefalik parçalara ayrılır.

Her iki alt lateral kartilaj ve septum birbirlerine gevşek fibröz bağlarla bağlanmışlardır. Alar kartilajların medial kruraları ile septal kartilaj kaudal ucu arasındaki bağ dokusu membranöz septum olarak bilinmektedir. Membranöz septum, kolumella ve nazal lobüle hareket kolaylığı sağlar ve buruna gelen travma sonucunda etkilenirse kolumella retraksiyonuna neden olabilir (32). Kuadranguler kartilaj septumun en önemli parçası olup maksiler krest, palatin kemik ve vomer ile septal kıkırdığın yarı oynar olmasını sağlayan kondro-osseöz eklem yapar. Bu eklemdaki fibröz bağlar sayesinde septal kıkırdak askıda tutulur ve travma esnasındaki septum hareketi sınırlanır. Şiddetli travma sonucunda kıkırdak, eklem bölgesinden dışarı kayabilir. Kayma ve kanama sonucunda oluşan skar deformiteye yol açabilir (31).

Vomer ve etmoid kemiğin perpendiküler laminası kemik septumu oluşturur. Burun desteğine kemik septumun etkisi çok az olup kemik septum deformiteleri burun tıkanıklığına, lateral duvara bası yaparak ağrıya ve paranazal sinüs enfeksiyonlarına neden olabilir (32).

Anterior septumun tabanında, septum vomer bileşkesinde, perikondriumun derininde kemosensör hücrelerin yer aldığı vomeronazal organ (Jacobson Organı) bulunur. Bu organ tüm memelilerde bulunur ve erişkinlerin % 80 inde vardır.

Burun lateral duvarı; alt konka, orta konka, üst konka, Agger Nazi hücresi, supreme konka tarafından oluşturulur. Ancak son iki yapı her zaman görülmeyebilir.

Alt konka; konkaların en büyüğüdür. Diğer konkaların kemik yapıları etmoid kemikten kaynaklanırken alt konkanın kemiği ayrıdır. Parankim dokusu en fazla olan konka olduğundan solunan havanın ısıtılması ve nemlendirilmesinde önemli rol oynar. Altında bulunan meatus nazi inferiora nazolakrimal kanal açılır.

Orta konka; etmoid kemiğin bir parçasıdır. Normal bireylerin %25'inde orta konkanın pnömatizasyonu (konka bülloza) görülür. Konka bülloza normal bir

varyasyon olmasına rağmen çok büyük olursa burun ve sinüs patolojilerinde rol oynayabilir. Altında bulunan meatus nasi mediusa frontal, maksiller ve ön etmoid sinüsler açılır.

Üst konka; da etmoid kemiğin bir parçasıdır. İşlevsel ve patolojik bir önemi yoktur. Altında bulunan meatus nasi superiora arka etmoid hücreler ve sfenoid sinüs açılır (21).

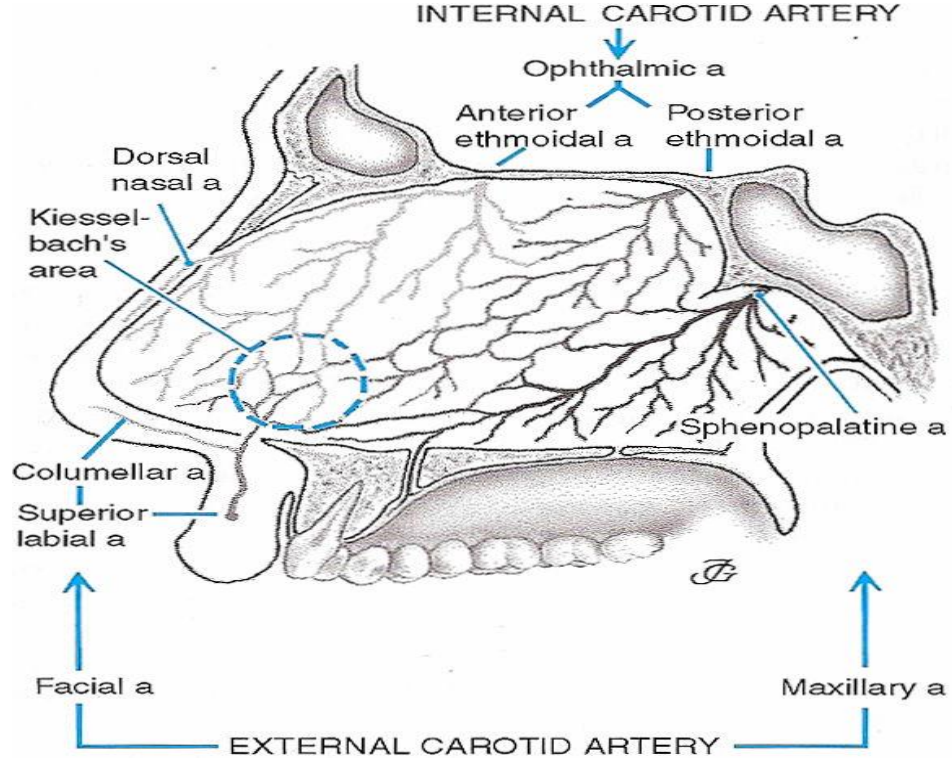
2.2.3. Burnun kanlanması

Ekstenal burun damarları, a.fasialis ve a.ofthalmikanın dallarından gelir. A.fasialis, a. labialis superior dalını verdikten sonra a.angularis adını alır. Bu dal ve a.ofthalmika'nın uç dalı olan a.dorsalis nasi, eksternal burnu besler. Venleri ise v.fasialis aracılığı ile v.jugularis internaya doğrudur. Lenfatik drenaj submandibuler lenf nodlarına doğrudur.

Internal burun damarları; nazal kavitenin kanlanması, a. karotis eksterna ve internanın dallarıyla olmaktadır ve a. karotis internanın dalı olan a. ofthalmikanın orbita içinde verdiği dallardan olan a. etmoidalis posterior üst konka ve septumun posterior-superior kısmını besler, a. ofthalmikanın diğer dalı olan a. etmoidalis anterior ise lateral duvar ve septumun ön-üst bölümünü besler (33).

A. karotis eksternanın fasial dalı, a. labialis superior dalını verir ve bu dalın septal dalı septumun ön-alt bölümünü besler. A. karotis eksternanın uç dalı olan a.sfenopalatina ise lateral duvarın posterior kısmını ve septumun posterior kısmını besleyen iki dala ayrılır. A. karotis eksternanın diğer uç dalı olan a. maksillaris interna, fossa pterigopalatina içerisinde a. palatina descendes dalını verir ve bu dal foramen palatina majus ve minustan geçerken a. palatina majus ve minus adını alır, a.palatina majus ise öne doğru ilerler ve foramen incisivumdan geçerek septumu besleyen bir dal verir (23).

Septumda anterior naresin yaklaşık 1 cm uzağında a. etmoidalis anterior, a.labialis superior, a. palatina majus ve a. sfenopalatinanın dalları geniş bir anastomoz ağı yapar ve buraya "Kisselbach" ya da "Little bölgesi" adı verilir (23,33) (Şekil 5).



Şekil 5. Nazal kavitenin kanlanması (21)

Nazal kavite üst kısım venleri etmoid venler ve oftalmik ven aracılığı ile kavernoöz sinüse, arka kısmının venleri sfenopalatin ven aracılığı ile pterigoid venöz pleksusa, ön kısmı da anterior fasial ven aracılığı ile eksternal ve internal juguler venlere dökülür. Bu venöz drenajın klinik önemi belirtilirken, burnun üst ve arka kısımlarındaki infeksiyonların orbital ve intrakranial yayılım gösterebileceği vurgulanmaktadır (23).

Nazal kavitenin ön kısmının lenfatik drenajı submandibuler nodlara, arka kısmının lenfatik drenajı ise derin servikal nodlara olur (22).

2.2.4. Burnun innervasyonu

Burnun dış kısmının sensörinöral inervasyonunu, n. trigeminusun oftalmik ve maksiller dalları ile sağlar. Oftalmik sinirin dalı olan infratroklear ve supratroklear sinir kemik dorsumun duysal inervasyonunu, anterior etmoidal sinirin eksternal nazal dalı ise burnun sırtı ve burnun ucunu inerve eder ve n. maksillarisin infraorbital dalı ise burnun lateral taraflarının alt kısmının inervasyonunu sağlar (22).

Nazal kavitenin sensörinöral inervasyonu; trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller dalları ile olur. Oftalmik sinirin orbita içine girdikten sonra verdiği

dallardan biri de n. nasociliaris olup, n. nasociliarisin dalı olan n. etmoidalis anterior, frontal ve ön etmoid hücreler ile septum ve lateral duvarın ön-üst kısımlarını inerve ederken n. etmoidalis posterior dalı ise septum ve lateral duvarın ön alt kısımlarını inerve eder (22).

Trigeminal sinirin maksiller dalı, foramen rotundumdan geçerek fossa pterigopalatinaya gelir ve bu fossadaki pterigopalatin ganglionunda maksiller sinirden ayrılan posteriorsuperior nazal sinir, lateral duvar ve septumun arka kısmını inerve eder, ayrıca n. maksillarisin dalları olan infraorbital sinir, n. sfenopalatinus ve greater palatin sinir nazal kavitenin inervasyonunu sağlar (22).

Nazal mukozanın hem sempatik hem parasempatik otonom inervasyonu, nazal mukoza glandlarına direk bir yol izlemez. Parasempatik lifler beyin sapında, nükleus salivatorius süperiordan başlar, n. intermedius ve n. fasialis içinde ilerleyen parasempatik lifler, genikulat ganglion hizasında n. petrozus süperfacialis majörü (greater petrozal sinir) oluşturur (23).

Sempatik lifler, birinci torakal sinir içinde üst servikal sempatik gangliona gelir, buradan ayrılan postganglionik sempatik lifler “derin petrozal sinir” adını alarak, greater petrozal sinir ile birleşir ve bu birleşim sonucu oluşan, parasempatik ve sempatik lifler içeren Vidian siniri, fossa pterigopalatina’daki ganglion pterigopalatina’ya gelir. Parasempatik ve sempatik lifler bu gangliondan sonra maksiller sinir dalları ile nazal kaviteye ulaşır (23).

2.3. BURUN HİSTOLOJİSİ

Nazal kaviteler, solunum sisteminin iletici ilk kısmıdır. Önden burun kanatları aracılığıyla dış ortamlarla, arkadan koana aracılığı ile nazofarenksle komşudur. Burnun fibroelastik dokudan oluşan ön bölümü kıkırdaklarla, arka bölüm ise kıkırdak ve kemiklerle desteklenmiştir. Her burun boşluğu vestibül, respiratuar bölüm ve olfaktör bölüm olmak üzere üç bölümden oluşur (34).

2.3.1. Vestibül

Bazı büyük yağ bezlerinin bulunması ile karakterize olan burnun dış yüzeyini örten deri, vestibüllerin anterior kısmına kadar sokulur. Bu bölgede deri, bazı yağ ve ter bezleri ile kalın kıllara (vibrissae) sahip kıl follikülerini içerir. Bu bölge deri ile döşelidir ancak epidermis keratinizasyon göstermez. Büyük partiküllerin nazal kaviteye girişini engelleyen kısa kalın kıllara sahiptir. Bu kıllar solunan hava içerisindeki kaba partiküllerin elimine edildiği ilk oluşumlardır.

Dermis, çok sayıda kollajen lif demeti ile hyalen kıkırdağın perikondriumuna tutunur ve burun kanatlarının destekleyici iskeletini oluşturur. Vestibülün derinlerinde, çok katlı yassı epitel önce non-keratinize, daha sonra incelerek psödostratifiye hale geçer. Bu bölümde sebase bezler bulunmaz.

2.3.2. Respiratuar bölüm

Nazal kavitenin geniş bir kısmını oluşturan solunum kısmı, solunum mukozası ile örtülüdür. Solunum mukozası bir bazal lamina üzerine oturmuş goblet hücrelerini içeren yalancı çok katlı silyalı prizmatik epitel ve altındaki lamina propriadan oluşmuştur. Respiratuar epitelde goblet hücreleri ve silyalı hücrelere ek olarak, diğer hücre tiplerine farklılaşabilen kök hücre olduklarına inanılan bazal hücreler bulunur (35). Ayrıca epitel içerisinde birkaç "fırçamsı hücre" ile küçük granül hücreleri (Kulchitsky hücreleri) de bulunur. Silli hücreler yüzeylerinde çok sayıda kinosilya bulunan prizmatik hücrelerdir. Bu hücrelerin boylarının birbirinden farklı olması, dolayısı ile nükleus seviyelerinin farklı görülmesi epitelin yalancı çok katlı olarak isimlendirilmesinin temel sebebidir. Yüzeyde yer alan kinosilyumların tek yönlü hareketi sayesinde havadaki partiküllü materyal sistemin daha alt bölümlerine geçmeden dışarı atılır. Sindirim sisteminde de bulunan goblet hücreleri mukus salgılayarak epitelyum yüzeyini yumuşatır ve korur. Yüzeylerinde kısa, künt mikrovilluslar bulunan fırçamsı hücreler bazal yüzleri ile çok sayıda afferent sinir lifi ile temas kuran duyu reseptörüdür. Küçük granüllü hücreler diffüz nöroendokrin sisteme ait hücrelerdir. Bazal membranın üzerinde yer alıp lümeneye ulaşmayan küçük, kübik şekilli hücreler olan bazal hücreler ise diğer hücre tiplerine dönüşebilen yedek hücrelerdir. Bir başka deyişle bu hücreler henüz farklılaşmamış kök hücrelerdir.

Bazal lamina, epiteli hemen altındaki fibröz bağ dokusundan (lamina propria) ayırır. Bu kısımda, yani lamina propria içerisinde hem müköz ve hem de seröz bezler bulunur. Lamina proprianın derin kısımları, nasal kavite duvarında bulunan kemik veya kıkırdağa ait periosteum veya perikondrium ile kaynaşır ya da devam eder. Dolayısı ile burun müköz membranı sıklıkla mukoperiosteum veya mukoperikondrium (Schneiderian membranı) olarak adlandırılır. Lamina propria kollajen ve elastik lifler ile birlikte fibroblast, makrofaj, lenfosit, plazma hücreleri ve granüler lökositleri içerir. Bu bölgenin bir karakteristiği de, özellikle nazofarenkse yakın ve posteriorda bulunan küçük lenfoid doku topluluğudur.

Frontal kesitte, nasal kavite armut şeklinde görülür ve median nazal septum ile bölünmüştür. Lateral duvarlardan kaviteye doğru mukoperiosteum ile örtülü, kavis şeklinde 3 kemik uzanır; bunlar süperior, median ve inferior konkada veya turbinate kemiklerdir. Bunlardan inferior konkada en büyüğü olup daha kalın bir muköz membran ile örtülüdür.

Solunum mukozasının lamina propriasında arteriovenöz anastomozların yaygın olduğu vasküler pleksus bulunmaktadır. Konkaların üzerinde (özellikle inferior konkada) kavernöz veya erektil doku olarak adlandırılan ince duvarlı, geniş damarların oluşturduğu yüzeysel venöz pleksus bulunur. Burun boşluğundaki kavernöz sinüslerin görevi, alınan havanın ısıtılmasını sağlamaktır. Bu olayın düzenlenmesi ve kontrolü otonom sinir sistemi tarafından yapılır.

Solunum yolları epitelinin yüzeyi bir mukus tabakası ile örtülüdür. Lamina propriada seröz ve muköz bezler yer alır. Bezlerin muköz sekresyon ürünü goblet hücrelerinden salgılanan materyal yüzeyde koruyucu kaygan bir yapı oluşturur. Seröz sekresyon mukozayı havanın kurutucu etkisinden korur. Epitele ait silyalı hücrelerin silyaları mukusu devamlı bir şekilde geriye, nazofarenkse doğru hareket ettirir ki bu salgı ya yutulur ya da dışarı atılır.

2.3.3. Olfaktör bölüm

Nazal kavitelerin tepesinde nazal septuma ve üst konkalara uzanan, koku reseptörlerini içeren özel bir bölüm yer alır. Bu bölüm olfaktör bölümdür. İnsanlarda bu bölüm birkaç santimetre karelik bir alana sınırlıyken köpek gibi iyi koku alan hayvanlarda daha geniş bir alanı oluşturur. Olfaktör mukozanın epitelinde goblet hücrelerini içermeyen özel bir tür yalancı çok katlı epitel vardır. Epitelin altında belirgin bir bazal membran bulunmaz. Epitelde olfaktör hücreler, destek hücreler, fırçamsı hücreler ve bazal hücreler olmak üzere dört farklı tip hücre bulunur (36).

2.4. BURUN FİZYOLOJİSİ

Burun solunum sisteminin ilk bölgesidir ve solunum sistemindeki direncin önemli bir kısmını sağlamaktadır. Burnun önemli fonksiyonları; alt solunum yolları için hava yolu olması, koku duyusunun alınması, lokal enfeksiyona karşı koruma, inspiyum havasının nemlendirilmesi, ısıtılması ve filtrasyonu, sesin şekillenmesi, mukosilyer klirens mekanizması ile burnun kendi kendini temizlemesi ve korumasıdır. İnspire edilen havanın nemlendirilmesi ve ısıtılması, burnun en önemli

fonksiyonlarındandır ve doğrudan konkalarla ilişkilidir. İnspire edilen hava, konkaların üzerinden geçtikçe nemlendirilmektedir (37).

2.4.1.Solunum

Burunun temel fonksiyonu solunumdur. Burun üst solunum yolları, total hava rezistansının % 70'inden fazlasından sorumludur (38). Burun, inspirasyon ve ekspirasyonda hava geçişi için dirençli bir geçit bölgesidir. İstirahatta hava akımı laminar olup ekspirasyonda ve egzersizde ise türbülant akım mevcuttur. Bunun dışında solunan havanın hızlandırılarak türbülant karakter kazanması ve defans da burnun diğer önemli görevleri arasındadır (39). Erişkinlerde dinlenme döneminde solunum frekansı dakikada 16 kadardır. Solunum ihtiyacına paralel olarak bu sayı egzersiz sırasında artmakta, uyku sırasında azalmaktadır. Tek bir kerede inhale edilen havanın hacmi 500 ml'dir. Bunun günlük toplam karşılığı 12000 lt kadardır. Nazal mukoza bu havayı ısıtmakta ve nemlendirmektedir. Hava akımının hızı, solunum gücüne ve burnun belirli yerlerindeki genişliğine bağlıdır. Normal bir inspirasyonda, hava akımının hızı nostrilde 2-3 m/sn iken, valv alanında 12-18 m/sn kadardır (40). Normal solunum siklusunda dört faz ayırt edilmektedir: İspirasyon, midsiklus dinlenme, ekspirasyon ve siklus arası dinlenme. Eksternal nazal ostiumda inspirasyon sırasında basınç 8-15 mm H₂O iken, ekspirasyonda 2-4 mm H₂O kadardır (41).

Nazal Direnç: Nazal solunum sırasında, solunum yolunun toplam direncinin %50-60'ı burun tarafından sağlanmaktadır. Burada özellikle valv etkili rol oynamaktadır. Ağız solunumu sırasında üst solunum yolunun sağladığı direnç, toplam solunum yolu direncinin %20'sine düşmektedir. Burun, dış ortamdaki hava basıncı ile alt solunum yolundaki basınç arasında bir fark oluşturmaktadır. Valv alanının ve konkaların nazal dirence sağladığı katkı bireysel anatomiden (etnik faktörler, yaş, cinsiyet), mukozanın fizyolojik durumundan (nazal siklüs) ve patolojik anormalliklerden etkilenmektedir. Bununla birlikte, birçok lokal ve uzak uyarıcı (egzersiz, çevresel koşullar, ilaçlar veya irritasyon) nazal kaviteğin hava akımına olan direncini modifiye etmektedir. Bu uyarıcılar kapasitans damarlarının içerdiği kan miktarında ve dolayısıyla kesit alanında değişiklik oluşturmaktadır. Nazal valv seviyesinde ortaya çıkan bu değişiklikler direncin de değişmesine neden olmaktadır. Bu bahsedilen uyarıcılar olmasa bile, sağlıklı bireylerde nazal

hava akımı nazal siklüs ve postural refleksler ile unilateral değişiklikler ortaya çıkmaktadır (42,43).

Inspiratuar ve Ekspiratuar Hava akımlarının Yönü ve Hızı: Her ne kadar önceki dönemlerde hem inspiratuar hem de ekspiratuar hava akımının alt meatustan geçtiği düşünöldüyse de daha sonraki kadavra çalışmalarında inspiratuar akımın daha yüksek bölgelerde kavisli bir yol izlediği, ekspiratuar akımın ise alt meatustan olduğu tespit edilmiştir. Nostrilin pozisyonunun inspiratuar hava akımının yönünü etkilediği bilinmektedir. Nazolabial açu küçöldükçe, inspiratuar hava akımının trasesi daha yukarıdan olmaktadır (43).

Inspiratuar Hava Akımı: Inspiratuar hava akımı temel olarak orta nazal meatusu takip etmektedir. Eksternal ostium, vestiböl ve valv alanına giren inspiratuar hava akımı bu bölgede nazal dorsuma hemen hemen paralel seyir göstererek hareket eder ve valv alanını geçtikten sonra horizontal bir seyir izler. Alt ve orta konkaların anterior kısımlarına çarpan hava akımı orta ve daha az oranda alt meatusa girer ve son olarak aşığıya doğu kavislenerek koana ve nazofarenkse geçer (44).

Nazal inspirasyonda, kaviteye giren farklı hava akımları birleşerek vestiböle girer ve nazal valvdeki darlık seviyesinde hızlanmaya başlar. Konverjans (hava akımlarının birleşmesi) düzenli akıma neden olur, hızlanma enerji gerektirir ve enerji üretimi sonucunda hava akımına direnç ortaya çıkar. Bu dirence, solunum kasları tarafından karşı koyulur. Düzenli akım valvi terk edip daha geniş olan lümene girdiğinde, akım hızı belirgin olarak azalır. Hızdaki bu azalma kinetik enerjinin açığına çıkmasına neden olur ve enerjinin çoğu hava akımının eylemsizliği için kullanılır. Hava akımındaki bu değişiklikler, akımda karışmaya ve dolayısıyla, akımı mukozadan soyutlaması muhtemel marjinal hava akımının oluşmasını engellemeye neden olmaktadır. Hava akımının mukozaya ile teması, havanın hazırlanması ve temizlenmesi için oldukça önemlidir (44). Unutulmamalıdır ki, inspiratuar havanın işlenmesi burunda tamamlanmamakta, daha distalde de devam etmektedir. Kadavra ve model deneylerinde, inspiratuar havanın nazal valvden geçerken belirgin olarak hızlandığı ve her ne kadar hava akımlarındaki konverjans düzenli bir akımın ortaya çıkmasını desteklese de, akım özelliğinin laminar olmadığı ortaya konmuştur (43). Dar valv alanını geçtikten sonra, hava akımı daha türbölün bir karakter kazanır. Bu türbölün akım ve kranial

seyir havanın hem respiratuar hem de olfaktör mukoza ile daha fazla temas sağlamasına zemin hazırlamaktadır. Bazı yazarlara göre ise, havayolunda baskın olan akım tipi ne laminar ne de türbülant, bunun yerine çeşitli değişiklikler gösteren transizyonel hava akımı tipi olarak adlandırılan bir rejim üzerinde de durulmaktadır (45). Anatomik faktörlere ilave olarak, inspirasyonun kuvveti de hava akımı hızını etkilemektedir. Inspiratuar güç arttıkça, dar valv alanından geçen havanın hızı da artmaktadır. Sonuç olarak, havanın türbülansı artmakta ve daha kranial bir seyir kazanmaktadır (45).

Ekspiratuar Hava Akımı: Ekspiratuar hava akımı temel olarak alt meatustan geçmektedir. Bu seyir, büyük ölçüde vertikal pozisyona sahip ve nispeten büyük bir çapa sahip olan koanaya bağlıdır. Ekspiratuar hava akımı laminar tiptedir. Posterior-anterior doğrultuda basınç farkı az olduğundan hava akımının hızı düşüktür. Ekspirasyonda glottis kısmen açıktır ve aynı valv gibi hız sınırlayıcı bir bölge olarak çalışır. Isıtılmış ve nemlendirilmiş ekspiratuar hava akımı, inspirasyonda mukozadan aldığı ısı ve sıvının büyük bir kısmını geri vermektedir (41).

2.4.2. Havanın ısıtılması ve nemlendirilmesi

Burun; hipotalamusun kontrolü altında, vücudun ısı regülasyon sisteminin bir parçasıdır. Nazal kavitenin lateral duvarındaki konkalar, fonksiyonel nazal mukozayı 150 cm²'ye çıkarmaktadır. Kural olarak, cerrahi sırasında nazal mukozaya üst düzeyde saygı gerekmektedir. Bu kural konka cerrahisinde de geçerlidir. Gereksiz mukoza insizyonlarından mümkün olduğunca kaçınılmalı, yaklaşımlar cilt insizyonları ile olmalıdır. Mukoza insizyonu mutlak gerekli olduğunda, septal hematoma drenajında olduğu gibi, vertikalden ziyade horizontal insizyon tercih edilmelidir, çünkü vertikal insizyonlar mukosilier transportu bozmaktadır (38).

Mukozanın görevlerinden biri de inspire edilen havayı vücut sıcaklığına kadar ısıtmak ve su ile saturasyon etmektir. Bu nedenle nazal organ geniş bir mukozal yüzeyi ve bununla birlikte yaygın bir submukozal vasküler ağı, çok sayıda salgı bezi ve zengin bir sinir ağı ile desteklenmiştir. Konka sistemi de bu göreve katkıda bulunmaktadır. Nazal valv alanı ise, hava akımını laminar karakterden türbülant karaktere değiştirerek ısı ve su alışverişi için kolaylık sağlamaktadır. Cerrahi sırasında bu prensipleri hatırlamak ve saygı göstermek önemli bir kuraldır (46).

İnspirasyonda havayı ısıtan nazal mukoza, ekspiratuar fazda kaybedilen ısının yaklaşık üçte birini geri almaktadır. Sıfır derecenin üzerindeki ortam sıcaklıklarında, nazal mukoza inhale edilen havayı 32-35°C'ye kadar ısıtmaktadır. Ortam sıcaklığı -12°C olduğunda, hava koana seviyesinde 25°C'ye ulaşmaktadır. Ekshale edilen havanın nostril seviyesindeki sıcaklığı 32°C civarındadır. İnspirasyonda, dış ortam havasının nem oranına bağlı olarak, %80-100 oranında nemlendirme yapılmaktadır. Ekspirasyon sırasında sıvının bir kısmı geri kazanılmaktadır (47).

2.4.3.Koku alma

Nazal mukozada koku ile ilgili alan üst konka hizasından çizilen çizginin üst kısmında kalır. Bir başka deyişle nazal kavitenin çatısına, lateral duvarda süperior türbinal alanda ve nazal septumun 1/3 üst kısmına karşılık gelir. Olfaktör epitel duyu epiteli karakterindedir ve kalın psödostrafiye kolumnar yapıdadır (23).

İnsan burnu 10000 farklı kokuyu algılayabilir ve 5000 kokuyu ayırt edebilir. Her bir burun pasajında; üst konkaların üzerinde, 60-70µm kalınlığında 200-400 mm² yüzeye sahip bir olfaktör epitelyum vardır. Koku duyusu yiyeceklerin, içeceklerin tadını ve damak zevkini belirler. Ayrıca zehirli ve bozulmuş gıdalardan kaçınmamızı sağlar (3).

2.4.4.Konuşma

Nazal kavite konuşma fonksiyonunda rezonatör rol oynar. Sesli harflerin çıkarılması veya bu seslerin değiştirilmesinde, burnun bir fonksiyonu yoktur. Nazal ünsüzler; "m" ve "n" nin söylenmesi sırasında; velofarengal bölge açıktır ve ses, ağızdan çok burun yoluyla çıkarılır (48,49). Bu görevin bozulduğu durumlarda hipernazal ve ya hiponazal konuşma şekli ortaya çıkar.

Hipernazal konuşma velofarengal yetersizlikte çok fazla havanın rezonans için nazal kaviteye gitmesi sonucu ortaya çıkar. Hiponazal konuşma havanın rezonans için nazal kaviteye gitmesini engelleyen patolojilerde ortaya çıkar (enfeksiyon, adenoid hipertrofisi, tümörler) (50).

2.4.5.Mukosiliyer klirens

Üst ve alt solunum yolları, dış ortama maruz kalan en büyük epitelyal yüzeyi oluşturmaktadır. Burun deliklerinden, alveollere kadar karmaşık bir savunma sistemi mevcuttur (51).

Nazal kavite ve paranasal sinüsler psödostratifiye silyalı kolumnar epitel ile örtülüdür. Bu epitel bazal, kolumnar ve goblet hücrelerinden oluşur. Kolumnar hücrelerin yüzeyinde mikrovilluslar ve silyalar vardır (52). Respiratuar mukozal yüzeylerin özelliği; yabancı partikülleri temizlemek, yüzeyi nemli ve temiz tutmaktır. Bu da siliyer aktivite ve hava yolu sıvısının düzenli üretilmesine bağlıdır. Mukus ve siliyer sistemin fonksiyonu mukosiliyer klirensin ölçümü ile değerlendirilebilir (53).

Solunum havasındaki 3 µm'den büyük partiküller, nazal vestibüldeki kıllar ve nazal valv tarafından tutularak burun içine girmesi önlenir. Çapı 0.5-3 µm büyüklüğünde olan partiküller mukus tabakasına yapışarak mukosiliyer klirens ile temizlenir. Çapı 0.5 µm'den daha küçük partiküller alt solunum yoluna geçebilir (46).

Nazal mukosiliyer klirens mekanizması solunum sisteminin birinci savunma hattıdır. Bu konak savunma mekanizması, burun ve üst hava yollarından alt hava yollarına kadar uzanmaktadır. Etkif siliyer aktivite ve koordineli silya atım hareketleri ile orofarenkse doğru tek yönlü mukus hareketi sağlanır. Böylece respiratuar mukoza inhale edilen partiküllere ve mikroorganizmalara karşı korunur (52).

Erişkinde hergün yaklaşık 600 – 1800 cc mukus salgılanır. Mukus %96 oranında su ve %3-4 oranında glikoproteinlerden oluşur. Mukosiliyer klirens; üretilen mukusun miktarı, içeriği, siliyer hareketin etkinliği, mukozal geri emilim ve sinüs ostiumunun durumuna bağlıdır. Siliyer aktivite için en uygun pH 6.5-8.5 arasındadır. 6.5 altındaki pH'da siliyer aktivite çok yavaşlar (52).

2.5. KOKU BÖLGESİ ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

2.5.1. Olfaktör Nöroepitel

Koku moleküllerinin transdüksiyonundan sorumlu reseptörler, olfaktör mukozada yer almakta olup, nazal mukozanın bu bölümü yaklaşık 1–2 cm²'dir ve üst konkanın medial duvarı ve nazal septum boyunca, kribiform plağın ventral yüzünde, nazal kavitenin çatısında yerleşmiştir. Olfaktör mukoza, altta yatan lamina propria ve olfaktör epiteli kaplayan bir yüzeysel hücresiz mukus tabakasından meydana gelmekte ve olfaktör epitel, pembe respiratuar epitelten, açık sarı rengi ve daha fazla olan kalınlığı ile ayırt edilmektedir. Olfaktör ve respiratuar epitel arasındaki geçiş kademelidir (1,5).

Olfaktör epitel psödostratifiye kolumnar epitel yapısında olup vasküler lamina propria üzerinde yer alır, submukozası yoktur. Olfaktör epitelde 4 farklı hücre tipi tanımlanmıştır; silyalı olfaktör reseptörler, mikrovillus hücreleri, destekleyici (sustentakular) hücreler ve bazal hücreler (54).

Olfaktör reseptör sinirlerinin küçük (5 pikometre) bipolar gövdeleri, epitelin bazal üçte ikisinde bulunur ve her birinin, ince apikal bir dendriti ile bazal yerleşimli miyelinsiz aksonu olup apikal dendrit, 10–30 hareketsiz silyanın çıktığı ve üzerinde mukus tabakasının uzandığı bir top benzeri olfaktör vezikülde sonlanmak üzere, epitelin yüzeyine doğru uzanmaktadır. Bu olfaktör silyalar koku verici moleküller için reseptörler içerirler (1,5).

Olfaktör reseptör sinirinin miyelinsiz aksonu yaklaşık 0,2 pikometre çapındadır, bu da onu sinir sisteminin en küçüklerinden birisi yapar. Bu aksonlar lamina propria üzerinden geçerler ve hepsi bir araya gelerek olfaktör siniri oluşturan, olfaktör bulbusta sonlanmak üzere kribiform plağı geçen, olfaktör filya denen demetleri oluştururlar (5,55).

Olfaktör reseptör hücreleri, embriyolojik olarak merkezi sinir sisteminden köken aldıkları için gerçek sinir hücresi olmalarının yanısıra, sürekli dönüşüm geçiren tek memeli sinirleri olmaları nedeniyle eşsizdirler. Her birinin 30–60 günlük bir ömrü vardır ve mitoz bölünme ile diferansiye olmamış bazal hücrelerden kaynaklanan reseptörler tarafından değiştirilirler (5).

Destek hücreleri kolumnar olup, epitelin yüzeyine doğru lamina propriadan genişlerler (5,55).

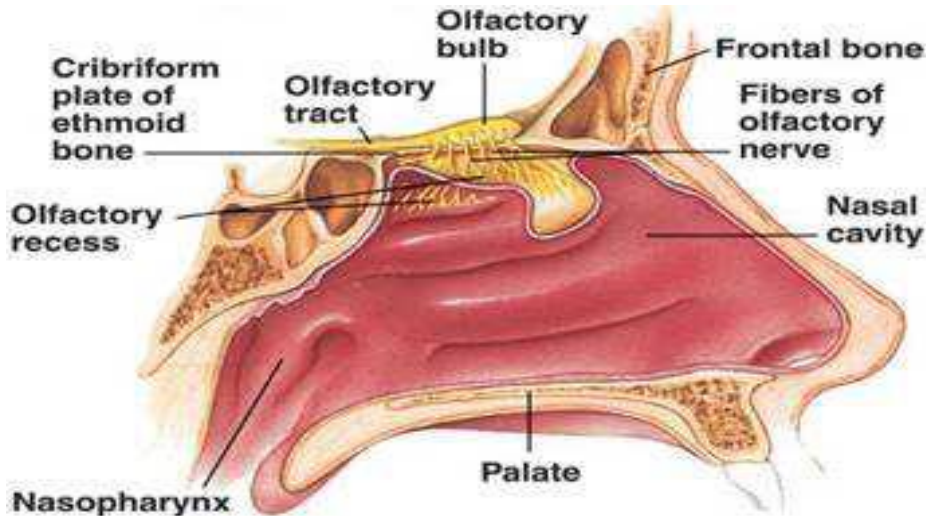
Sustantekular hücrelerin çekirdekleri, epitel yüzeyinin yanında bulunurlar. Olfaktör reseptör hücreler için mekanik destek sağlayan bu hücreler ek olarak, koku verici moleküllerin bağlanması veya inaktivasyonunda rolü olan üzerini örten mukusa salgı katar (5,55).

Dördüncü ve minör bir hücre tipi olan mikrovillar hücrenin, mukusa doğru uzanan apikal yapıları ve lamina propriaya doğru uzanan bazal yapıları vardır. Her ne kadar fonksiyonları bilinmese de, reseptör nöronların ikinci bir tipi olabilirler (5,55).

Lamina propria, olfaktör akson demetleri, kan damarları, fibröz doku ve çok sayıda Bowman bezlerini içermekte olup, Bowman bezlerinin seröz salgıları, sustentakular hücrelerin salgıları ile kombine olarak, olfaktör mukozayı kaplayan mukusu sağlar (5).

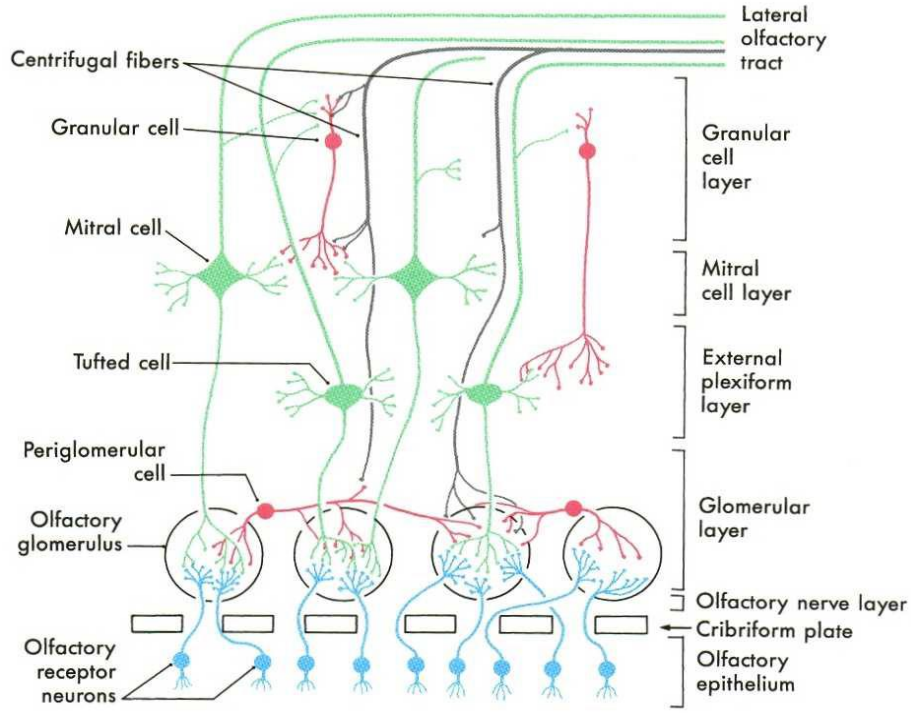
2.5.2. Olfaktör Bulbus

Olfaktör bulbus ve bulbustan geriye doğru uzanan olfaktör traktus birlikte birinci kraniyal siniri oluştururlar. Ancak, gerçekte traktus ve bulbus beyin dokusunun beyin tabanından öne doğru büyümesinden ibarettir. Olfaktör bulbus beyin boşluğunu, burun boşluğunun üst ucundan ayıran kribriform plak üzerinde yer almaktadır ve primer olfaktör nöronların sekonder nöronlarla sinaps yaptığı yerdir. Olfaktör reseptör nöronu bipolardır ve üzerinde silya taşıyan çomak şeklinde periferal yumağa "Knob"a sahiptir. Bu hücre nükleusun bulunduğu yerde genişler, daha sonra uzun ince myelinsiz bir aksona dönüşüp olfaktör bulbusa kadar santimetrelerce uzanır. Lamina propriada bu lifler demet oluştururlar ve Schwann tip hücrelerin plazma membranları tarafından bir kılıfla sarılıp olfaktör siniri meydana getirirler. Bu sinirler kribriform plakta 15-20 adet foraminadan geçerek olfaktör bulbusta sinaps yaparlar (54,57) (Şekil 6).



Şekil 6. Olfaktör bulbus (56)

Olfaktör bulbus, beş tane iyi tanımlanmış hücre ve lif tabakasından oluşmaktadır, bu da ona kat kat bir görünüm verir. Bunlar yüzeyden derine doğru olfaktör sinir tabakası, glomerüler tabaka, dış pleksiform tabaka, mitral hücre tabakası ve granüler hücre tabakalarıdır (57) (Şekil 7).



Şekil 7. Olfaktör bulbustaki hücre tabakaları (5)

Olfaktör epitelden gelen afferent projeksiyonlar, olfaktör bulbusun yüzeyindeki olfaktör sinir tabakasını oluşturmakta olup, bu aksonlar büyük oranda bulbusun glomerül tabakasında var olan olfaktör glomerül denen yapılarda sonlanırlar (1,3,5).

Glomerül, olfaktör bulbusun en göze çarpan yapısıdır ve bir olfaktör glomerülün merkezi, mitral ve tufted hücrelerin primer dendritlerinin (apikal dendritler) çalılık gibi sonlanmalarından ve sinaps yapan olfaktör reseptör sinirlerinin aksonlarından meydana gelmektedir. Bu iki hücre fonksiyonel olarak aynıdır ve birlikte olfaktör bulbusun efferent sinirlerini meydana getirmektedir, jukstaglomerül hücreler ise glomerüle komşu, periglomerül hücrelerin ana tip olduğu küçük internöronlardır (5,55).

Olfaktör glomerül seviyesinde belirgin bir nöral birleşim vardır; binlerce olfaktör reseptör hücresi, mitral, tufted ve periglomerül hücreler aksodendritik sinapslar yaparlar ve oluşan bu sinapslar eksitator olup transmitterleri bilinmemektedir. Glomerül içindeki başka bir major sinaptik bağlantı, mitral veya tufted hücreler ve periglomerül hücreler arasındaki dendrodendritik sinapslardır. Mitral ve tufted hücrelerin periglomerül hücrelere doğru yaptığı sinapslar,

eksitator (glutaminerjik) gibi görünürken, periglomerüler hücrelerden mitral ve tufted hücrelere doğru olanlar inhibitör (GABAerjik) gibi görünmektedir (1,5,35).

Dış pleksiform tabaka, tufted hücrelerin gövdeleri, tufted ve mitral hücrelerin primer ve sekonder dendritleri, granül hücrelerinin apikal dendritlerinden meydana gelmektedir ve bu tabaka içinde, granül hücrelerinin apikal dendritleri, tufted ve mitral hücrelerin sekonder dendritleri ile dendroentrik GABAerjik sinapslar meydana getirirler. Bu sinapslar feedback inhibisyonla tufted ve mitral hücre veri çıkışını düzenlerler. Mitral ve tufted hücrelerin, granül hücre dendritleri üzerinde eksitator sinapsları (glutaminerjik) vardır (5,55).

Mitral tabaka, mitral hücrelerin büyük gövdelerini içeren ince bir tabaka olup, tufted hücrelerin aksonları, granül hücre yapıları ve sentrifugal lifler bu tabakayı geçerler (5).

Granüler hücre tabakası, olfaktor bulbusun ana internöronları olan granüler hücrelerin gövdelerini içerir. Bu tabaka aynı zamanda, mitral ve tufted hücrelerin primer ve kollateral aksonlarını, ön olfaktor çekirdek ve olfaktor korteksten gelen sentrifugal afferentleri, diagonal band, locus cereleus ve raphe nükleusunun hücrelerini de içerir (5,35,55).

Granüler hücrelerin aksonları yoktur ve bunların tek çıkışları, mitral ve tufted hücrelerle dendroentritik GABAerjik sinapslar üzerinden olmaktadır. Ek olarak granül hücreleri, hem mitral hem tufted hücre akson kollaterallerinden ve sentrifugal afferent liflerden pek çok sinaptik girişe sahiptir. Granül hücreleri muhtemelen, mitral ve tufted hücrelerin aktivitesini kapatan bir inhibitör feedback döngü aracılığıyla olfaktor bulbus aktivitesini kontrol eder (5,35,55).

Olfaktor bulbus projeksiyonları

Mitral ve tufted hücrelerin aksonları, lateral olfaktor yolu oluşturmak üzere olfaktor bulbusun kaudal kısmından çıkmaktadır ve her ne kadar bu efferent liflerin en büyük nörotransmitteri glutamat olsa da, çok az tufted hücre tarafından dopamin de kullanılmaktadır. Bu lifler, olfaktor korteksi olarak tanımlanan, telensefalonun ventral yüzeyindeki alanda sonlanmak üzere kaudalden çıkar. Olfaktor korteksi oluşturan ana alanlar, ön olfaktor çekirdek, olfaktor tuberkül, piriform korteksi, ön kortikal amigdal çekirdek, periamigdal korteksi ve lateral entorhinal kortektir. Olfaktor korteksin, neokorteksin karakteristik özelliği olan altı tabakasına karşın üç tabakası vardır. Olfaktor sistemin eşsiz bir özelliği de olfaktor bulbusun direkt olarak kortekse gitmesidir (5).

Olfaktör korteks projeksiyonları

Olfaktör korteks hücreleri, olfaktör korteksin diğer bölümleri ile bağlantılar (intrinsik bağlantılar) ve olfaktör korteks dışındaki alanlarla bağlantılar (ekstrinsik bağlantılar) içerir. Çoğu intrinsik bağlantılar, ön olfaktör çekirdek, piriform korteks, lateral entorhinal korteksten yükselir ve bir grup olarak, bu ortak lifler olfaktör korteksin bütün alanlarına dağılır (5,55).

Ekstrinsik bağlantılar, olfaktör bulbusa geriye doğru yoğun projeksiyonlar içermekte olup bu sentrifugal lifler, olfaktör korteksin pek çok kısmından köken alır. Olfaktör bilgi aynı zamanda neokortekse iletilir. Bu bağlantı, olfaktör korteksten, orbitofrontal ve ventral agranüler insular kortekse veya talamusa uğrayarak direk projeksiyon ile meydana gelmektedir. Son yol ise talamusun dorsomedial çekirdeğine projekte olan olfaktör kortekste hücrelerden köken alır. Bu, kokunun neokortikal tanımlanması, kokuların ayrıştırılması için önemlidir (5,55).

Olfaktör korteks aynı zamanda, lateral hipotalamus ve hipokampusa da direk lifler göndermekte olup, lateral hipotalamusa doğru uzananlar piriform korteks ve ön olfaktör çekirdekten köken almaktadır ve yemek yeme davranışı için önemlidir. Hipokampusa projeksiyon entorhinal korteksten çıkar ve olfaktör veriyi öğrenme ve davranışla ilişkili merkezlere bağlar (5,55).

2.6. KOKU FİZYOLOJİSİ

Fizyolojik olarak burundan geçen hava akımının yaklaşık %50'si orta meadan, %35'i alt meadan ve %15'i de olfaktör bölgeden geçer. Olfaktör bölgeden geçen koku içeren hava olfaktör epitelde yerleşmiş koku hücrelerini uyarır (58).

Her koku hücresinde kimyasal koku uyarılarına yanıt veren hücre bölgesi silyumlardır. Koku yüzeyi ile temas eden kokulu madde önce silyumları örten mukus içine sızar. Daha sonra bu madde silyer zardan dışarı taşan bir reseptör proteinine bağlanır. Bu reseptör, membran boyunca içe ve dışa katlanarak membranı yedi kez delen uzun bir moleküldür. Koku maddesi reseptörün dışarı katlanmış bölümüne bağlanır. Katlanmış olan reseptörün iç yüzü ise uç alt birimin birleşmesi ile oluşmuş bir G-proteinine kenetlenmiştir. Reseptör uyarıldığında G-proteininden bir alfa alt birimi koparak uzaklaşır ve reseptör hücre gövdesi yakınında silyer zarın iç yüzüne yapışık halde bulunan adenil siklazı aktive eder. Aktive edilmiş siklaz ise daha sonra çok sayıda hücre içi adenosin trifosfat

molekölünü siklik adenozin monofosfata (cAMP) çevirir. Son olarak bu cAMP reseptör hücre sitoplazmasına çok sayıda sodyum iyonlarının akışına izin veren bir diğer komşu zar proteini olan 'kapalı' sodyum kanalını aktive eder. Sodyum iyonları hücre zarının iç yüzüne pozitif yük sağlar ve koku nöronunu uyarır. Oluşan aksiyon potansiyelleri ise bir koku siniri yoluyla merkezi sinir sistemine iletilir (57,59).

Koku hücrelerinin uyarılması için kullanılan temel kimyasal mekanizmaya ek olarak çok sayıda fizyolojik faktör, uyarılmanın derecesini etkilemektedir. İlk olarak, sadece burun deliklerine çekilebilen uçucu maddeler koklanabilirler. İkinci olarak, uyarıcı maddenin en azından bir miktar suda erir olması ve böylece koku hücrelerine ulaşabilmek için mukusu aşabilmesi gerekmektedir. Üçüncü olarak, silyum zarının lipitte çözünmeyen koku maddelerini zar reseptör proteinlerinden uzaklaştırılması nedeniyle, bu koku maddesinin en azından bir miktar yağda da çözünmesi gerekmektedir (59).

Koku fizyolojisinde diğer önemli bir konu da adaptasyondur. Koku reseptörleri uyarılmalarını izleyen ilk saniye içinde yaklaşık %50 oranında adapte olurlar. Daha sonraki adaptasyon ise çok az ve yavaştır. Çok sayıda sentrifugal sinir lifleri beynin koku bölgelerinden olfaktör traktus boyunca geri dönerek olfaktör bulbustaki özel inhibitör hücreler olan granüler hücreler üzerinde sonlanmaktadır. Merkezi sinir sisteminin, bir koku uyarısının başlamasından sonra olfaktor bulbus içindeki koku sinyallerinin iletilmesini baskılamak üzere giderek artan şiddetli bir feedback inhibisyon geliştirdiği sanılmaktadır (59).

İki kraniyal sinirin burun mukozasında serbest olarak sonlanmaları onlara ek olarak kemoreseptör özelliği sağlar. Olfaktör nöroepitel trigeminal sinirden myelinli lifler de almaktadır. Beşinci kraniyal sinirin myelinize olmayan lifleri ise olfaktör epitelin destek hücreleri arasında bulunur. Trigeminal sinir amonyak kokusu ve acı biber kokusunu alır, fakat sert ve kimyasal irritatif stimulusları ağırlı uyarı olarak algılayabilir. Trigeminal sinir dokunmaya, ısıya, ağrı uyarısına ve pekçok kötü kokuya cevap verir (54,57).

2.7. KOKU ALGILAMA BOZUKLUKLARI

Koku alma duyusundaki değişiklikleri tanımlamak için çeşitli terimler kullanılmaktadır:

1. **Normosmi:** Normal koku alma fonksiyonudur.
2. **Hiperosmi:** Koku duyarlılığının artmasıdır. Koku uyarılarına karşı aşırı hassasiyet ile karakterize olup; kadınlarda menstruasyon, menapoz ve hamilelik gibi fizyolojik durumlarda ortaya çıkabildiği gibi, beyindeki koku merkezinin irritasyonu, overektomi, Basedow ve Addison hastalıkları gibi hormonal bozukluklarda da görülebilir.
3. **Hiposmi:** Kokulara karşı duyarlılığın azalmasıdır. Genellikle nazal patolojilere bağlı olarak görülür.
4. **Anosmi:** Koku duyusunun tam kaybıdır.
5. **Heterosmi:** Tüm kokuların tek bir kötü koku olarak algılanmasıdır.
6. **Disosmi :** Koku algılama bozukluğudur. Bunlar:
 - **Parosmi:** Kokuların kötü koku olarak algılanmasıdır. Endokrin bozukluklar, sifiliz ve epilepside görülebilmekle birlikte, genellikle mezensefalon lezyonlarında görülür.
 - **Fantosmi:** Koku olmaksızın koku alınmasıdır. Dışarıdan hiçbir uyarı olmadığı halde kötü koku duyulmasıdır. Epilepside, koku merkezini tutan bazı beyin tümörlerinde ve kafa travmalarından sonra görülebilir (6).

2.8. KOKU BOZUKLUĞUNA NEDEN OLAN HASTALIKLAR

A. Organik nedenler

1. Intranazal Sebepler

a. Hava yolu tıkanıklığı

- o Nazal travma
- o Nazal polip
- o Allerjik ve vazomotor rinit
- o Kronik sinüzit
- o Intranazal tümörler

b. Mukozal destrüksiyon

- o Atrofik rinit
- o Yaşlılık
- o Viral enfeksiyonlar
- o Kimyasal maddeler ve toksik tozlar

2. Intrakranial Sebepler

a. Kafa travmaları

b. Intrakranial tümörler ve lezyonlar

c. Koku yollarının iskemisi

d. Enfeksiyon

3. Endokrin Sebepler

4. Konjenital Sebepler

B. Psikiyatrik

1. Histeri

2. Simülasyon

C. İdiopatik

A. Organik nedenler

1. İntranazal Kaynaklı Sebepler

a. Hava Yolu Tıkanıklığı

1. Nazal Travmalar

Travma sonucu nazal kavitedeki anatomik bozukluklar pratikte anosmi ve hiposmiye neden olmaz iken, vomeronazal organ mukozasındaki ödem, polip ve kemik deformiteleri koku bozukluğuna sebep olabilir ve bu patolojiler giderildikten sonra koku duyusu normale döner (3,60).

2. Nazal Polipler

Nazal kavitenin üst kısmındaki mukozal kalınlaşmalar, polipler, tümörler ve burun kemiği eğrilikleri koku alma yeteneğini azaltabilmekte veya tamamen bozabilmektedir, bu nedenle nazal kavite alt kısmı normal görünmesine rağmen anosmi saptanabilmektedir. Bunlar, hava yolu ile koku moleküllerinin olfaktör mukozaya ulaşmasını engeller ve tıkanıklık düzeltildiğinde koku alma yeteneği tekrar geri döner (3,61).

3. Allerjik ve Vazomotor Rinitler

Nazal mukozanın vazomotor kontrolündeki yetersizlik nedeni ile konkalar nemli ve aşırı genişlemiştir, çoğunlukla azalıp çoğalan bir seyir izleyen hiposmi ve nadiren anosmi vardır (23).

4. Kronik Sinüzit:

3 aydan daha uzun süre devam eden paranazal sinüs enfeksiyonlarıdır. Sinüsler üst solunum yollarının genişlemesi ile meydana geldikleri için, nazal kaviteyi etkileyen inflamatuvar bir olay sinüslere de yayılır ve koku duyusunda azalma meydana gelir (2,3).

5. İntranazal Tümörler:

Hem burun içi hem de kafa içi tümörler koku duyusunu etkilemekte olup en çok görülen burun içi tümörler, inverted papillomlar, adenomlar, skuamöz hücreli kanserler ve estesionöroblastomlardır ve bu tümörler, sıklıkla olfaktör yarığa hava akımını bloke ederek olfaktör yeteneği etkilerler (3).

b. Mukozal Destrüksiyon

1. Atrofik Rinit

Intranazal cerrahi girişimler sonrasında ya da çocukluk çağında uzun süren burun ve paranasal sinüslerin süpüratif enfeksiyonları sonrasında görülür, nazal mukozada kurutlanma ve kuruma vardır. Koku moleküllerinin transportunu sağlayan mukus plağın kuruması sonucu, partiküller olfaktör mukozaya ulaşamaz ve koku kaybına yol açar (60).

2. Yaşlılığa Bağlı Mukozal Değişim

Her ne kadar yaşı ilerleyen hastalar burada tartışılan bir sebeple olfaktör kayba sahip olsalar da, buna ek olarak, demans ile bağlantılı sebepler ve yaşlanma sürecinin kendisinden kaynaklanan olfaktör kayıplar da yaşayabilirler. Koku bozukluğunun eşlik ettiği demans ile ilişkili hastalıklar, Alzheimer ve Parkinson hastalığıdır (2,3).

3. Viral Enfeksiyonlar

Koku alma bozukluklarının en sık sebeplerinden biri üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır, influenza virüsü, rinovirüs, herpes simpleks ve diğer virüsler, mukozal inflamasyon ve burun içi sekresyon artışı ile tıkanıklık yaparak olfaktör epitele daha az koku partikülü girmesine neden olur. Bunlar 1–3 gün sonra hava yolunun açılması ile normale dönmekte olup çok az sayıda hastada üst solunum yolu enfeksiyon bulguları düzelmesine rağmen koku alma bozukluğu devam eder (3,23).

4. Kimyasal Maddeler ve Toksik Tozlar

Gaz ya da sıvı olabilen toksik maddeler solunum havası ile buruna girerek etkili olmaktadır, toksik maddelere maruz kalma süresi ve madde konsantrasyonu koku kaybında önemlidir ve bu tür kayıpların bir kısmı geçici, bir kısmı da kalıcı olmaktadır. Kayıp kısa bir sürede oluşabileceği gibi formaline maruz kalma sonucu olduğu gibi yıllar sonra da ortaya çıkabilir (3).

Olfaktör mukozada hasara yol açan topikal ilaçlara en iyi örnek çinko sülfattır. Bipolar olfaktör nöronların normal siklusunu inhibe eden antineoplastik ilaçlar, topikal kokain, organik solventler, formaldehid, sigara, genel anestezipler, aminoglikozid grubu antibiyotikler, sempatomimetikler ve sistemik steroid tedavisi koku fonksiyonunu bozar (23,60).

Baş boyun tümörü nedeniyle tedavi amacıyla iyonize radyasyon uygulamasına bağlı olarak da koku alma bozuklukları ortaya çıkmakta olup bunun oluşumu konusunda birçok hipotez ileri sürülmüş, ancak kesin neden ortaya konulamamıştır (62,63).

2. Intrakranial Kaynaklı Sebepler

a. Kafa Travmaları

Erişkinlerin kafa travmalarının %5-10'unda, çocukların kafa travmalarının ise %3,2'sinde koku alma bozukluğu ortaya çıkar. Kribriform laminadaki fraktürler, olfaktör liflerde kopmaya sebep olarak %30 vakada anosmiye neden olur (3,23).

b. Intrakranial Tümörler ve Lezyonlar

Olfaktör bulbus ve traktus yakınında yerleşen menenjiomalar, gliomalar, hipofiz tümörleri, 3. ventrikülün tabanındaki tümörler, frontal lob tabanındaki kitleler koku yollarını etkileyerek koku duyusunu azaltır (3).

3. Endokrin Sebepler

Addison hastalığı, hipotiroidizm, diabetes mellitus, Turner ve Kallmann sendromu gibi endokrin sistemin hastalıklarında da koku bozuklukları meydana gelebilir (3).

Kallmann sendromu, olfaktogenital displazi olarak tanımlanan, hipotalamusta gelişim bozukluğuna bağlı hipogonadotropik hipogonadizm ile anosminin birlikte bulunduğu, X kromozomuna bağlı otozomal geçiş gösteren konjenital bir hastalıktır ve anosminin sebebi, doğumsal olarak olfaktör bulbus ve traktusun yokluğudur (3).

4. Konjenital Sebepler

Kallmann ve Kartagener sendromlarında konjenital anosmi vardır (3). Kartagener sendromu, silyaların hareketini sağlayan tubulusların yapısındaki dynein kollarının yokluğu ile karakterize konjenital bir hastalık olup kronik sinüzit ile birlikte bronşiektazi ve situs inversus bulunur, hareketsiz silyalar nedeni ile respiratuar ve olfaktör mukozanın üzerini örten mukus tabakasının hareketinde bozukluk vardır (3).

B. Psikiatrik Nedenler

Depresyon, sizofreni ve halüsinasyonları olan hastalar, psikiatrik hastalıkların bir parçası olarak olfaktör şikayetlere sahip olabilirler. Depresyondaki insanların sahip oldukları olfaktör şikayetlerin kaynağı, merkezi sinir sisteminde yerleşmeye eğilimlidir ve hipotalamus ve limbik sistem arasındaki nöral bağlantıları etkileyerek depresyon belirtilerini ortaya çıkartan kimyasallarla aynı olduğu düşünülmektedir (3).

C. Idiopatik Nedenler

Pek çok testi içeren geniş bir çalışmadan sonra, bazı hastaların olfaktör disfonksiyonları için görülen bir sebep bulunamamakta olup bu kategorideki hastaların olfaktör biyopsileri, olfaktör epitel varlığını gösterir fakat tanı için yeterli olmayan değişiklikler mevcuttur ve bu insanlar genellikle başka bir hastalığı olmayan orta yaşlı veya genç erişkinlerdir (3).

2.9. KOKU DUYUSUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

2.9.1. Koku Testleri

Koku testleri kişide meydana gelen hastalığı doğrulamada, derecesini belirlemede, hasta olmadığı halde kendini hasta gösterenlerin ortaya çıkarılmasında ve hastalığın prognozu açısından yardımcı olur. Tek taraflı ya da çift taraflı koku testinin kullanılması kararı hastanın özgeçmişinden ve fiziksel muayenesinden yola çıkılarak önceden belirlenebilir. Eğer tek taraflı test gerçekleştirilecekse test edilmeyen nostrilin tıkanması önerilebilir (6-8).

Koku testlerinin genel olarak iki çeşidi vardır: Bunlar psikofizik testler ve elektrofizyolojik testlerdir. Psikofizik testler koku kaybının klinik değerlendirmesi için kullanılırken, elektrofizyolojik testler öncelikli olarak araştırma amaçlı kullanılmaktadır.

2.9.1.1. Psikofizik testler

Kokunun klinik olarak değerlendirilmesinde kullanılan psikofizik testler üç grupta toplanabilir (6-8).

Koku algılama testleri (Eşik testleri): Kişinin algılayabildiği en düşük konsantrasyondaki koku, eşik değeri olarak adlandırılır. Bu testler kişinin eşik değeri hakkında bilgi verir.

Koku diskriminasyon (Koku ayırımı) testleri: Kokuları ayırt etmek amacıyla kullanılır. Eşik üstü bir testtir ve koku stimulusları eşik üstü konsantrasyonlardadır. Hastaya verilen iki kokunun aynı mı farklı mı olduğunu bildirmesi istenir. Belli sayıda farklı veya aynı kokuları içeren koku çiftleriyle yapılan bu testin sonuçları koku ayırımı oranı olarak verilir (6,64,65).

Koku tanıma testleri: Eşik üstü bir testtir. Kişiden kokuyu koklaması ve bunları doğru olarak söylemesi istenir. Deneğe, kokunun eşik değerinin üstündeki konsantrasyonda stimulus verilir.

Identifikasyon (Koku tanımlama) testleri: En çok kullanılan yöntemlerdendir. Denek kendisine verilen kokunun ismini kendisine verilen bir koku listesinden seçerek bulmaya çalışır. Çoktan seçmeli testin çok farklı varyasyonları tanımlanmıştır.

Klinisyenler için basit testler de vardır. Bunlardan birinde alkol emdirilmiş pedi hastanın gözleri kapalı iken buruna yaklaştırılır. Hasta kokuyu algıladığında bildirir. Pedi ile burun arasındaki mesafe olfaktör hasarın derecesi ile ilişkilidir (66).

Kokuların nazal olfaktör reseptörlere gelişi burun deliklerinden (ortonazal uyarı) veya posterior koanadan (retronazal uyarı) olur. Hastanın diline konan kokular aracılığıyla her 2 koku yolu fonksiyonu test edilebilir (67).

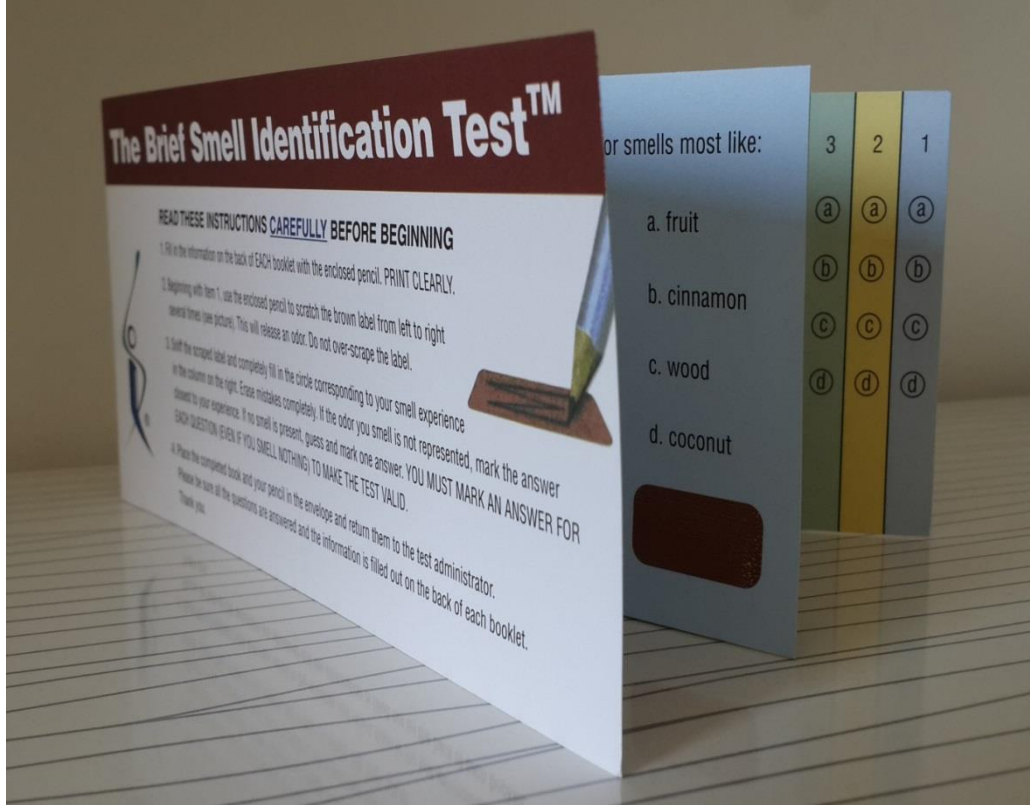
Koku eşik testleri: Bir bireyin fark edebileceği özel bir kokunun en seyreltilmiş konsantrasyonunu belirlemeye yönelik bir testtir. Bilinen bir koku maddesinin giderek artan konsantrasyonları hastaya koklatılarak hastanın koku alma eşiği tespit edilir. Genellikle eşik tespiti için en sık kullanılan iki kimyasal madde pridin ve butanol olup bunlara ek olarak fenil etil alkol de sıklıkla kullanılmaktadır (6,64,65).

Koku İdentifikasyon testleri: Koku identifikasyon testleri kantitatif testlerdir. Hastalardan eşik üstü düzeydeki kokulandırıcıları tanımlamaları istenir.

Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test (CCCRC): CCCRC içinde hem koku algılama ve hem de identifikasyon testlerini içerir. Algılama eşikleri deiyonize su ile dilüe edilmiş 9 ayrı butanol seri dilüsyonuyla ölçülür. Sonuç normal insanlarla karşılaştırılır (68).

University Of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT): Klinik uygulamalarda koku testi için en yaygın olarak kullanılan araç Doty ve ark. (69) geliştirdiği Pensilvanya Üniversitesinin koku identifikasyon testi yaygın bilinen adıyla “UPSIT” tir. Bu testin İngilizce, İspanyolca, Almanca, Fransızca'ya çevrilmiş versiyonları vardır. UPSIT yaygın bir biçimde kullanılmaktadır ve 4000 kişide yapılmış olan testlere dayanan standartları vardır. Mikrokapsüller halinde depolanmış 40 adet koku maddesinin bir kitapçıkta muhafaza edilmesi ile oluşturulmuş olan UPSIT tanıma testi yaygın olarak kullanılmakta olup; bu testte hasta kapsülü kırarak kokuyu kokladıktan sonra, listede her koku için bulunan dört muhtemel cevaptan birini seçmek zorundadır. Burada %25 şans etkisi mevcuttur. Ayrıca bu testte kullanılan bazı kokular Avrupa'da bilinmemektedir (70).

The Brief Smell Identification Test (B-SIT): Cross-cultural smell identification test (CC-SIT) olarakta bilinir. UPSIT'in bir varyantıdır. Oniki madde içerir. Bu uyarıcılar değişik ülkeleri temsil eden (Çin-Fransa-Almanya-İtalya-Japonya-Rusya ve İsveç) denekler tarafından en tutarlı bir şekilde tanımlanan kokulandırıcılardır. Hastanın bu testi tamamlaması yaklaşık olarak 5 dakika almaktadır (71). (Resim 1).



Resim 1. The Brief Smell Identification Test (B-SIT)

Odor Stick Identification Test (OSİT): Saito ve ark. (72) ise yeni bir koku prezantasyon seti geliştirmişlerdir. Kokulandırıcı maddelerin mikrokapsülleri sabit/dayanıklı bir krem içerisinde birleştirilmektedir. Bu set, testin hedef kitlesine tanıdık gelen birçok değişik kokuyu içermesi için tasarlanmıştır, sabittir ve kullanımı kolaydır (72,73).

Sniffin' sticks: Avrupa'da yaygın olarak kullanılan başka bir test ise "Sniffin' sticks" testidir. Kobal ve Hummel tarafından geliştirilen bu test, eşik aralığında bir testi (n-butanol için koku algılanma eşiğinin belirlenmesi) ve 2 eşik üstü testi (ayır etme ve tanımlama) içermektedir (74,75). Bu test uzun raf ömrü, tekrar kullanılabilme ve kısa sürede uygulanma gibi avantajlara sahiptir. Bu test sayesinde koku eşiği, koku ayırımı ve koku tanımlama testleri yapılmaktadır (76). Bu test üçlü zorlu seçim testine dayanmaktadır. Testte kullanılan kalemler 14 cm uzunluğunda ve 1.3 cm çapta olup, yaklaşık 4 ml koku solüsyonu içermektedirler (Resim 2).



Resim 2. "Sniffin' Sticks" test bataryası

Tüm bu psikofizik testler, tedavi öncesi-sonrası hastanın olfaktör yeteneğinin belirlenmesi/değerlendirilmesi ve hastalığın gelişiminin izlenmesi amacıyla kullanılmaktadır.

2.9.1.2. Elektrofizyolojik Testler

Elektro-olfaktogram (EOG) ya da uyarılmış olfaktör potansiyeller (OERPs) gibi elektrofizyolojik testler genellikle araştırma amaçlı kullanılır. Bunlar ileri derecede teknik, mekanik ve uzmanlık gerektiren cihazlardır.

Elektro-olfaktogram: EOG olfaktör epitelinin yüzeyine yerleştirilen elektrotla ölçülür. Endoskopik görüntülemeyle yapılan elektrot yerleşimi hasta için rahatsızlık verici olabilir ve hapşurma ile mukus deşarjına neden olabilir. Bu işlem sırasında testin sonucunu bozmaması için hiçbir lokal anestezi maddesi kullanılmaması da kişinin konforunu bozan bir durumdur. Bu test olfaktör mukoza hastalıklarını santral hastalıklarından ayırmaya yarar (77).

Uyarılmış olfaktör potansiyeller: Bu testte kokulu maddeyle uyarımlara bağlı beyin sapı cevapları ölçülür. Bu amaçla perkütanöz elektrotlar skalpe yerleştirilir. Kokulandırıcıların sunumundan sonra tüm elektroensefalografik aktivite kayıt edilir. Amplitüd (genişlik) ve OERPs'lerin latens süresine bakılır. OERPs'ler hastalık similasyonlarının ortaya çıkarılmasında yararlı olabilir (78,79).

Tanımlanan bu testlerin çoğu pahalı teknolojiler gerektirmekte ve çok zaman almaktadır. Yine de klinik kullanımda yerlerini almışlardır. Ancak henüz yeteri kadar yaygın kullanılmamaktadırlar (8).

Koku testleri halen geliştirilmektedir ve henüz altın standart olacak kadar yaygın kullanılan ve kabul gören bir test belirlenememiştir.

Koku alma bozukluğu olan bir hastada, yeterli ve doğru öykü alma, fizik muayene, radyolojik muayene ve testler doğru tanı için gereklidir (8).

2.9.2. Biyopsi

Koku epitelindeki hasarı belirlemek amacıyla ender olarak biyopsi yapılır. Prosedürde nazal septumun süperiorundan biyopsi alınır. Bu teknikte doğru olfaktör nöroepitelini elde etmek asıl problemdir. Çünkü olfaktör nöroepitel bölgesindeki solunum epitelinin yaşla ilgili metaplazisinden dolayı çoklu biyopsiler gerekmektedir.

2.9.3. Olfaktometri

Olfaktometri, temel olarak kokulu gazın kontrollü olarak belli konsantrasyonlarda insan burnuna sunulması ve bu kokunun insanın koku alma duyusu üzerinde yarattığı etkinin ölçülmesi yöntemidir. Bilinen belli bir kokuyu bilinen konsantrasyonlarda insan burnuna sunarak ve yarattığı etkiyi ölçerek burnun koku alma yeteneğini kalibre etmek ve insan burnunu bir detektör olarak kullanarak bilinmeyen koku konsantrasyonlarını tayin etmek olarak 2 ana

prensibe dayanmaktadır. Olfaktometri yöntemini kullanarak koku konsantrasyonunu ölçen cihazlara “Olfaktometre” denilmektedir (80).

2.9.4. Intravenöz (IV) Koku Testi

Furukawa ve ark. (81) tarafından geliştirilen bir koku testidir. Tiamin propyldisulfide [Alinamin® (Takeda Eczacılık, Japonya)] vitamin B1 türevidir. Sarımsak kokusu verir. Bu test sırasında 10 mg 2 ml Alinamin® sabit bir hızda sol kolda median ven içine 20 sn de verilir. Metabolize olan Alinamin® pulmoner alveollerden atılır. Buradan ekspirasyon havasına karışır ve nazofarenkse gelir. Test sırasında hastaya burundan normal nefes alıp vermesi talimatı verilir. Enjeksiyon ile kokunun algılanması arasında geçen zaman “latent süre” ; algılama ile kokunun kaybolması arasında geçen süre ise “devam etme zamanı” olarak belirlenir. Latent süre koku keskinliği, devam etme zamanı kokuya adaptasyonla ilişkilidir. Normal durumlarda, latent süresi 7–8 saniye ve ortadan kaybolma süresi 1–2 dakikadır. Bu test santral koku bozukluklarını ayırmada ve de prognoz tayininde kullanılabilir.

2.10. KOKU HASTALIKLARININ TEDAVİSİ

Koku bozukluklarının tedavisinde öncelikle neden bulunabilirse nedene yönelik tedavi uygulanmalıdır. Tedaviden en fazla yarar görme olasılığı olan hasta popülasyonu sinonazal hastalığı olan gruptur. Hastalığın medikal tedavisinde sistemik steroidler, intranazal steroidler, antialerjik tedavi ve akut rinosinüzitler için antibiyoterapi verilir. Mekanik nedenlere bağlı geliştiği düşünülen koku bozukluklarında gerekli cerrahi müdahaleler yapılabilir.

Olfaktör reseptör hasarına bağlı koku bozukluklarında teorik olarak etkin olacağı varsayılan A ve B vitamini tedavileri denenmiştir. A vitamininin epitel rejenerasyonu sağladığı ve reseptör fonksiyonu açısından gerekli olduğu için teorik temelde başarılı olması beklenir ancak klinik çalışmalarda vitaminlerin koku üzerine iyileştirici etkisi saptanmamıştır (82).

Yine yara iyileşmesi üzerine pozitif etkisi düşünülerek çinko tedavisi denenmiş ancak koku üzerine belirgin klinik yanıt alınamamıştır. Çinko eksikliği olan bireylerde tat ve koku bozukluğu gelişebilir ve çinko ancak bu bireylerde tedavide etkin olabilir (83).

Post-travmatik ve üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası gelişen koku bozukluğunda yapılacak olan gözlem ve beklemeştir. Vakalarda iyileşme

olacaksa genellikle 1 yıl içinde olmaktadır. Toksik olfaktopatilerde etken toksinin uzaklaştırılması tedavinin en önemli basamağıdır.

Son olarak bu hastaların hastalıklarını kabul etmeleri ve bununla yaşamaya teşvik edilmeleri tedavinin en önemli basamağını oluşturur.

2.11. MULTIPL SKLEROZ

Multipl skleroz merkezi sinir sisteminin; inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve astrogliozis ile karakterize, ön planda ak maddenin tutulduğu, korteks ve derin gri cevheri de etkileyebilen fokal inflamatuvar-demiyelinizan plaklarla karakterize kronik bir hastalıktır (84). MS'in etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte bir çok otoimmün mekanizmaların demiyelinizasyon ve aksonal hasarlanmaya yol açtığı son yıllardaki çalışmalarla gösterilmiştir(85).

2.11.1.Epidemiyoloji

Hastalığın başlangıç yaşı ve dağılımı genelde 20–30 yaş aralığında olmasına rağmen nadiren 10 yaş öncesinde ve 60 yaş sonrasında görülür (86). MS gençlerde nörolojik yeti yitiminin en sık nedenidir ve ABD'de yaklaşık 250.000–400.000 kişiyi etkiler. MS genellikle genç erişkinlerde görülür ve kadın erkek oranı 2–3/1 olarak saptanmıştır (87).

Genel olarak, MS hastalığının prevalansı kuzey ülkelerine gidildikçe artar. Hastalığın insidansı enlemin artma derecesi ile paralellik gösterir (88). Kuzey ve güney yarımkürelerde 65°'ye kadar enlem arttıkça, hastalığın görülme sıklığı da artmaktadır. 65° üzerinde ise bu oranların düştüğü gözlenmiştir (89).

Kuzey Avrupa'nın çoğu, Kuzey Amerika, Güney Kanada, Güney Avustralya ve Yeni Zelanda prevalansın yüksek olduğu alanlardır. Aynı coğrafyada yaşayan farklı ırk ve etnik gruplarda belirgin prevalans farklılıkları bildirilmiştir. MS hastalığı açısından beyaz ırk yüksek risk altındayken siyah ırk ve Asyalılar daha düşük risk oranlarına sahiptir (89).

2.11.2. Etyoloji

MS'in etyopatogenezi tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, etyopatogeneizde; genetik, çevresel, viral, otoimmün etkenlerin rolü olduğu düşünülmektedir (90).

2.11.2.1. Genetik

Multipl sklerozlu hastaların yakınlarında MS görülme riski artmaktadır. Hastaların %20'sinde ailede en az bir MS'li bulunmaktadır. Hastaların kardeşlerinde risk en yüksektir. Monozigot ikizlerde geçiş %20-30 gibi yüksek olmakta, dizigot ikizlerde ise %3.3-4.7'dir. MS'li hastaların 1. derece akrabalarında %3-5, ikinci derece akrabalarında %1.5-2.5 oranında MS görülmektedir. Multipl sklerozda HLADR-DQ14 haplotiplerinden DR15, DQ6, DW2'nin ilişkili olduğu belirtilmiştir. HLA-DW2 en sık Avrupa ve Kuzey Amerika'da görülmektedir. DW2 haplotipinde ise risk 4 kat artmaktadır (91).

2.11.2.2. Çevresel Etkenler

Hastalığın insidansı kuzey yarımkürede daha yüksektir. Erken yaşta farklı enlemlerdeki bölgelere göç, riskteki değişimlerle ilgilidir (90).

2.11.2.3. Viral Enfeksiyonlar

MS patogenezindeki rolü tartışmalıdır. Viral enfeksiyonlar insanlarda demiyelinizasyona neden olabilir. SSS dışındaki bir enfeksiyon, otoreaktif T hücrelerini moleküler benzerlik ya da süperantijen olarak aktive edebilir. SSS enfeksiyonları inflamasyon ve demiyelinizasyon yapabilir. MS'de viral enfeksiyonların relapsları artırdığı da bilinmektedir (90,92).

2.11.2.4. Otoimmün Nedenler

Otoimmün hipotezlere göre, miyelin antijenine spesifik T hücreler, SSS'yi infiltre ederek otoimmün efektör bir mekanizma başlatır. Bu mekanizmalar arasında sitotoksik T hücreleri, antikor bağımlı olaylarla miyelin opsonizasyonu ya da kompleman aktivasyonu, sitotoksik sitokinlerin salınması, Tümör Nekrotizan Faktör (TNF) ya da reaktif oksijen molekülleri gibi efektör moleküllerin salınımı bulunur(93).

2.11.3. Immunopatogenez

MS'in karakteristiği, oligodendrositlerde meydana gelen ve immünolojik olarak düzenlenen hasardır. Erken dönemde; plaklarda çok sayıda akson kesintisiz bir yol izler. Ancak miyelin kılıfın yokluğu, sıçrayıcı tarzdaki iletimi bozar ve sonuçta nörolojik defisit oluşturan akson iletim yavaşlaması olur. Ayrıca çok sayıda akson hasara uğrar ya da kaybolur, bu da nörolojik disfonksiyonu artırır.

Akut ve kronik lezyonlarda gözlenen olaylar; kan beyin bariyeri (KBB) hasarı ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu, oligodendrosit hasarı ve demiyelinizasyon, astrositoz, akson hasarı ve sınırlı remiyelinizasyondur (94).

SSS'de lokal immün cevap oluşturmak üzere aktive immünokompetan molekülün KBB'yi geçmesi gerekir (95). Bu transendotelyal migrasyon mekanizması çok basamaklı bir süreçtir. İlk basamakta, sellüler adezyon molekülleri; lökositlerde, vasküler endotelden salınır (15). Damar duvarı boyunca dolaşan lökositlerin yavaşlama ve tutunması sağlanır. Hastalığın bu fazında önemli bir rol makrofaj ve mikroglia tarafından oynanır. Bu hücreler mediyatörlerin salınımı ile immün aracılı demiyelinizasyonu sürdürmede rol oynar. Miyelin kılıfını içeren güçlü inflamatuvar reaksiyon ayrıca aksonal hasarlanmaya yol açar. Bu durum MS'de geri dönüşümsüz nörolojik tutulumun patolojik karşılığıdır (95,96).

MS patogenezinde B hücreleri de rol oynamaktadır. Beyin omurilik sıvısında (BOS) oligoklonal bant (OKB) gözlenen hastalarda plakların beyaz maddesinde de plazma hücreleri gözlenebilir. MS hastalarında Myelin Basic protein (MBP), Myelin associated protein (MAG), Myelin Oligodendrosit Glikoprotein (MOG), Proteolipid Protein (PLP) ve α - β kristalline karşı otoantijenler; hem kan hem de BOS'da gösterilmiştir. Miyelin kılıfındaki MOG'un demiyelinizasyonla sonlanan anormal B hücre cevabı için en çekici aday olduğu düşünülmektedir. MS lezyon patolojisinin heterojenliğine altta yatan bu değişik ve çeşitli faktörler neden olmaktadır (97,98).

Beyin makroskopik olarak normaldir. Bazen ventriküllerde genişleme ile birlikte kortikal atrofi görülür. Beyin kesitlerinde beyaz cevherde periventriküler alanda, beyin sapı, serebellum ve omurilikte çok sayıda değişik boyutlarda plağı temsil eden gri alanlar görülür. Spinal kordda ise MS plakları arka kordon ve kortikospinal yolları tutarlar. Nadiren bu lezyonlar çok büyük boyutlara erişerek kordun akut transvers lezyonuna neden olurlar. Multipl skleroz lezyonları normalde perivasküler alandadır. Damar çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonu görülür. Multipl skleroz lezyonları yaş, şekil ve boyut yönünden farklılıklar gösterir. MR'da kontrast tutan lezyonlar histolojik olarak belirgin hücre infiltrasyonu ve demiyelinize aksonlar yanında, taze miyelin artıklarını içeren aktif makrofajlardan oluşur (99).

Kronik MS lezyonlarının bir özelliği de ileri akson kaybıdır. Aksonal zedelenme, miyelin kaybına oranla geri planda ise de eskiden sanılan aksine hastalığın erken döneminde başlar ve fonksiyon yitiminden sorumludur (93).

2.11.4. MS'in klinik tipleri

2.11.4.1. Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS)

MS'in en sık görülen formudur. Relaps ve remisyonla seyreder. Spontan olarak meydana gelen ataklar sırasında hastada yeni nörolojik semptomlar meydana gelir. Atak, en az 24 saat süreli ve önceki atakla arasında en az 1 ay bulunan fokal nörolojik defisit olarak tanımlanır. Atak döneminden sonra kısmi ya da tam iyileşmenin olduğu remisyon dönemi başlar. (100).

2.11.4.2. Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SPMS)

RRMS tanısı alan hastaların on yıl içinde ortalama %50'si SPMS'e dönüşür. Bu formda zamanla ataklar azalır hatta olmaz. Remisyon dönemleri olmaz çünkü SSS'inde sürekli bir yıkım vardır.

2.11.4.3. Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS)

MS'li hastaların sadece %10'unda görülür. En sık motor tutulum görülür ve özellikle sürekli progresyon gösteren bir paraparezi ile başlar. Başlangıç yaşı daha geçtir ve erkeklerde daha sık görülür. Prognoz kötüdür (100).

2.11.4.4. Benign multipl skleroz (B-MS)

Benign MS genellikle subjektif sensöriyel bulgularla (dizestezi, parestezi) başlar. Hasta tüm yaşamı boyunca birkaç atak geçirir ve ortalama onuncu yılda nörolojik defisiti hiç yoktur veya minimaldir.

2.11.4.5. Relapsing Progresif Multipl Skleroz (RPMS)

MS'in en kompleks formudur. Oluşan nörolojik defisitlerdeki kayıp geri dönmez. MS'in klinik tipleri arasında mortalite oranı en yüksek olanıdır (100).

2.11.5. Klinik Bulgular

MS ataklar ile seyreder. Atak, akut veya subakut başlangıçlı, birkaç gün ile birkaç hafta içinde pik düzeyine ulaşan ve arkasından semptom ve bulgularda değişen derecelerde düzelmeye olduğu klinik disfonksiyon olarak tanımlanır. Atakta, ateş olmaksızın eski belirti ve bulgularda artış veya yeni belirti ve bulguların olması ve 24 saatten uzun sürmesi gerekmektedir. Başlangıçta ataklar ya tamamen iyileşir veya çok hafif bir şekilde belirtiler kalır. Tekrarlanan ataklardan sonra kalıcı nörolojik defisitler oluşabilir.

Multipl sklerozda dissemine lezyonlar SSS'de serebral korteksten spinal korda kadar herhangi bir yerde olabileceğinden semptom ve bulgular çok değişkendir; yani MS'in klasik bir formu yoktur. Klinik tablo akut olabileceği gibi prodromal belirtilerle de başlayabilir. Semptomlar sıklıkla %65-75 alevlenme ve remisyonlar şeklinde görülür ve semptomların süresi, birkaç dakika, birkaç saat, haftalar veya aylarca devam edip değişebilir. Multipl sklerozda bazen, halsizlik, başağrısı, depresyon, ekstremitelerde ağrılar gibi şüpheli semptomlar olabilir ve başlangıçta psikonevroz tablosunu andırabilir. Başlangıçta geçici karakterli hemipleji, diplopi, parestezi ve serebellar bozukluklar görülebilir (101,102).

2.11.5.1. Somatosensoriyal Semptomlar

MS'in başlangıç bulgularının çoğunluğunu oluşturur. Erken belirti olarak %21-55, MS'in seyri boyunca %52-70 oranında görülür. MS'de en sık görülen belirtidir (103). Uyuşukluk, iğnelenme, yanma hissi, ağrı, ısı ve dokunma duyusu bozuklukları, bazen Brown-Sequard tipi duyu bozukluğu oluşabilir. Vibrasyon ve pozisyon duyusunda bozulma arka kordon derin duyu yollarının tutulumuna bağlı olarak meydana gelir. Ağrı, ısı ve dokunma duyusu bozukluklarında lateral ve anterior spinotalamik traktus tutulmuştur. Servikal spinal kordun posterior kolumnayı tutan hastalıklarında görülen Lhermitte belirtisi (başın fleksiyonu ile gövdeye ve bacaklara doğru yayılan elektriklenme hissi) en çok MS'de görülür (91).

2.11.5.2. Motor Bulgular

İlk atakta hastalarda %32-41 oranında kortikospinal yol tutulur. Kronik dönemde bu oran %62'ye kadar çıkar. Paraparezi kollardaki güçsüzlükten daha sıktır (101). Piramidal yol tutulumuna bağlı olarak motor güç kaybı görülür. Spastisiteye daha çok bacaklarda rastlanır ve ağır spastik parapareziye yol açar. Spastisiteye bağlı sertlik, kramp, spazm ve ağrı olur. Spastik paraparezi nedeniyle bel ağrısı olabilir. Refleksler artar, patolojik refleks alınır. Omurilikten çıkan sinir köklerinin (radiks) demyelinizasyonuna bağlı olarak yaygın atrofiler görülebilir (101).

2.11.5.3. Beyin Sapı Belirtileri

Oküler motilite bozukluklarına sıklıkla rastlanmaktadır. Nistagmus sıktır ve horizontal düzlemde oluşmaktadır. Bazen görme bulanıklığı, görüntülerde sıçrama ve diplopi olabilir. 3. 4. ve 6. kranial sinir nükleuslarını birleştiren interaksiyel liflerin (medial longitudinal fasikulus-MLF) tutulumuna bağlı olarak

izlenen internükleer oftalmopleji görülmektedir. Diğer göz bulguları ise bakış paralizileri, bir buçuk sendromu, okülomotor sinir tutulumuna bağlı skew deviasyondur. Epizodik dizartri ve disfaji medullada vagus sinirinin tutulumunu gösterir. 9. ve 10. kranial sinir tutulumuna bağlı nazone konuşma olur. Psödobulber belirtiler görülür. Fasiyal paralizisi santral tiptedir. Genç bir erişkinde trigeminal nevralji sıklıkla erken bir belirtidir. Nadiren işitme bozuklukları görülür. Kortikospinal yolların beyin sapında tutulumuna bağlı olarak progresif spastik kuadriparezi oluşabilir. Bu durum serebellar bağlantıları da tutarak ekstremitelerde gövde ataksisine neden olabilir (101,104).

2.11.5.4. Görme Yolları ile İlgili Belirtiler

MS'in en sık belirtilerinden birisi de optik nörittir. %14-23 oranında görülür. Genelde tek taraflı görme kaybı ile birlikte fotofobi ve göz hareketleri ile artan ağrı görülür. Muayenede görme keskinliği azalır. Detaylı görme alanı muayenesinde santral skotom görülür. Görme kaybı nadiren total olur. Göz bulguları genelde iyileşir. Optik nörit olmasa bile pek çok hastada görme keskinliğinde azalma, renkli görmede bozulma, görme alanında bozukluklar olabilir. Afferent pupil defekti olur (Marcus Gunn). Marcus Gunn pupil, sıklıkla geçirilmiş optik nörit veya retrobulber nöritte izlenmektedir. Fundoskopide temporal solukluk ve optik atrofi görülebilir. Temporal solukluk makülopapüler demetin demiyelinizasyonuna bağlı gelişen geç bir bulgudur. Multipl sklerozda optik nörit, temporal solukluk, üveit, primer optik atrofi, retinal ven kılflanması, retinal sinir lif yıpranması, afferent-efferent pupilla defekti, Argyll- Robertson pupillası, optik disk ödemi, çeşitli görme alanı defektleri görülebilir. Internükleer oftalmopleji MS için patognomiktir ve nadiren diğer etyolojilere bağlıdır (15,102,104). Adölesan ve genç erişkinlerin %50'sinde birden başlayan optik nörit sonrası MS geliştiği gözlenmiştir. Optik nörit ile ek semptomların başlaması arasında geçen süre ne kadar uzunsa prognoz o kadar iyidir (105).

2.11.5.5. Serebellar Semptomlar

Serebellar semptomlar hastaların % 50'sinde ve en sık gövde ataksisi şeklinde görülür. Gövde ataksisi vermisin tutulmasıyla oluşur. Intansiyonel tremor, dismetri, disdiadokinezi ve serebellar dizartri gözlenen durumlar arasındadır (91,106).

2.11.5.6. Yorgunluk

Patolojik yorgunluk MS hastalarında en sık görülen yakınmalardan biridir. Yorgunluk bazı hastalar için en önemli semptomdur ve hastanın yaşam kalitesini etkilemektedir. Yorgunluk özellikle ataklar sırasında daha belirgindir ve tek başına atak belirtisi olabilir. Yorgunluk başlı başına hastalığın kendisine bağlı olabileceği gibi, depresyon, noktüri ve uyku düzensizliği gibi sekonder nedenlere bağlı olarak da gelişebilir. Aktivite ile ilişkilidir ve dinlenmekle azalır. Yorgunluk sıcakta, nemli havada ve öğleden sonra daha belirgindir (107).

2.11.5.7. Üriner Sistem ve Barsak Fonksiyon Bozuklukları

Hastalık seyri boyunca hastaların %78'inde miksiyon bozuklukları oluşur. Miksiyon bozuklukları sık idrar yapma, yetiştirememe ve damlama şeklindedir. Detrusor eksternal sfinkter dissinerjisi idrar retansiyonuna neden olur, üriner enfeksiyon riski artar, bazen erkeklerde hidronefroza kadar gidebilir. Bozulmuş mesane kontrolü sıklıkla spinal kord tutulumuna bağlıdır (101,104). İlerlemiş MS'de konstipasyon önemli bir problem olabilir. Konstipasyon %39-53 arasında bildirilmiştir. Bu durum otonomik disfonksiyona bağlı kolon hareketlerinde yavaşlamaya bağlanmıştır. MS'li kadın ve erkeklerde seksüel disfonksiyona da rastlanmaktadır. Erkeklerde azalmış penil his nedeniyle ereksiyon sağlama ya da sürdürmede güçlük görülebilir. Erkeklerde %40 oranında görülen parsiyel veya komplet erektil impotans nadiren geçici olup, daha sık olarak da kalıcıdır. Her iki cinste de libido azalması olabilir. Multipl sklerozlu kadınlarda ise vajinal lubrikasyon olmaması ve vajinal his azalması şeklinde seksüel fonksiyon kaybı bulguları gözlenir (104).

2.11.5.8. Paroksizmal Belirtiler

Hastalık süreci sırasında tekrarlayıcı ve stereotipik olarak ortaya çıkan kısa motor ve sensoriyal fenomenlerdir. Hastaların %15'inde epileptik nöbetler olur (108). Tonik nöbetler çok karakteristiktir (109). Spastisite, sertlik ve spazm ile karakterize karşıt kas gruplarının istemsiz kasılmalarıdır. Miyelin ve aksonlarda kayıp olduğu için spazmlar, duyu bozukluklar, dizartri ve ataksi olabilir. Sıklıkla akut emosyonel durumların tetiklediği kol, bacak ya da yüz yarısında ortaya çıkan paroksizmal semptomlar olup bilinç kaybı ya da EEG anormalliği gözlenmez. Bu hipertonic krizler çok ağrılıdır (95).

2.11.5.9. Kognitif ve Psikiyatrik Bozukluklar

En sık yakınma hafıza, dikkat, konsantrasyon, problem çözüme alanında olur ve subkortikal lezyonlarla ilişkilidir (101). Depresyon ve bipolar affektif bozukluk, MS ile yakından ilişkilidir. Hatta bazı vakalarda MS semptomlarına öncülük edebilir (98). Hastalık seyri boyunca %75 oranında affektif bozukluklar görülür. Nadiren psikotik tablolar, şizofreni benzeri tablolar ve delüzyonel sendromlar oluşabilir (101).

2.11.6. Tanı Kriterleri

MS tanısı esas olarak klinik bir tanıdır ve semptom ve bulgularla hastalığın klinik seyri dikkate alınarak koyulmalıdır. MR, BOS incelemesi ve uyarılmış potansiyeller tanıya ulaşmada katkıda bulunsa da hala kesin tanı koyduran bir laboratuvar yöntemi yoktur (110). Manyetik rezonans, BOS incelenmesi ve uyarılmış potansiyeller (beyin sapı uyarılmış potansiyel-BAEP, görsel uyarılmış potansiyel-VEP, somatosensoriyal uyarılmış potansiyel-SEP) yardımcı tanı yöntemleridir. Klinik bulgular, yardımcı tanı yöntemleri ve hasta takipleri ile tanı konulmaktadır.

2.11.6.1. Rutin kan tahlilleri

MS'in ayırıcı tanısındaki birçok hastalığı dışlamak için yararlıdır. CBC, sedimentasyon hızı, tiroid fonksiyon testleri, CRP, ANA, anti-dsDNA, ANCA, antikardiyolipin antikolar, vitamin B12, vitamin E, homosistein düzeylerine bakılabilir.

2.11.6.2. Beyin Omurilik Sıvısı

Spesifik BOS anormalliği yoktur. MS'li olguların %60-75'inde BOS proteini artmış olarak bulunur. Multipl sklerozun akut alevlenmeleriyle birlikte BOS'ta lenfositik ya da polimorfonükleer pleositoz görülebilir. Bu kısa süreli ve milimetreküpte 200 hücreyi geçmeyen bir durumdur. BOS proteinleri özellikle erken vakalarda ve akut alevlenmeler sırasında yükselir. Bu yükseliş nadiren desilitrede 100 miligramın üstüne çıkar. Beyin omurilik sıvısında gama globulin seviyesi artmıştır. Multipl sklerozlularda %60-75 vakada BOS gama globulini total proteinin %13'ünden fazla bulunmuştur. Beyin omurilik sıvısı immunglobulin G

(IgG) seviyesinin MS'li vakalarda %63.5-90 oranında arttığı bildirilmiştir. **IgG indeksi = (BOS IgG X Serum albümini)/(Serum IgG X BOS albumini)**

Immunglobulin G, intratekal immun globulin üretimini gösteren önemli bir indekstir. Intratekal IgG sentezinin nonspesifik B-hücresinin aktivasyonuna bağlı olduğu, bunun ise demiyelinizasyon sürecinin sonucu olabileceği ileri sürülmüştür. Bu indeksin 0.77'nin üzerinde olması, klinik olarak kesin MS tanısı olan hastaların %80-90'nında görülmektedir (102,111).

IgG indeksi ve oligoklonal bantların varlığı nonspesifiktir ve serebral enfarkt, beyin tümörleri, paraneoplastik sendromlar, diabetes mellitus, borelliozis, nörosfiliz, çeşitli bağ dokusu hastalıkları ve hipotroidide de BOS'da oligoklonal bantlar görülebilir (104).

BOS'ta diğer bir test; MBP'nin değerlendirilmesidir. Akut MS'li ya da MS alevlenmesi olan hastaların %80'inde MBP yüksekliği gözlenir. MBP'nin, MS'in aktivitesini gösterdiği hatta BOS'da olmamasının benign prognozu gösterdiği belirtilmiştir. MBP'nin idrarda seri olarak ölçülebilmesi demiyelinizasyonun belirleyicisi olarak faydalı olabilir (102,105,111).

2.11.6.3. Manyetik Rezonans (MR)

Serebrum, beyin sapı, optik sinir, serebellum ve omurilikteki plakları gösterebilmesi nedeniyle MR incelemesinin en yararlı laboratuvar yöntemi olduğu yaygın olarak kabul görmektedir. Özellikle ventriküle dik yerleşimli, oval veya lineer demiyelinizasyon alanları tanı koydurucudur. Sagittal kesitlerde, korpus kallozumdan ışınal olarak dışa yayılır gibi görünürler ve 'Dawson Parmakları' adını alırlar. MS'de plakların gelişiminin erken döneminde, muhtemelen inflamasyonun sonucu olarak kan beyin bariyeri yıkımı ortaya çıkar. Bunun MR'da karşılığı, gadolinyum verildikten sonra görülen kontrast tutulumudur. Kontrast tutulumu akut bir lezyonun ortaya çıkışından sonra 3-4 aya varan sürelerde devam edebilir. Kronik MS plakları T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens (beyaz) görülür ve FLAIR görüntülerde daha belirgin olabilir. Kavitasyon gelişmişse T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens görünür. Özellikle ilerlemiş MS'li olgularda lezyonlar ventrikül çevresinde birleşme eğilimindedir. Seri olarak tekrarlanan MR'lar, serebral lezyonların sayısının giderek arttığını göstererek hastalığın progresyonunu ortaya koyabilir. MR incelemeleri kullanılarak MS lezyonlarının diğer özellikleri plaklarda demiyelinizasyon, akson dejenerasyonu, atrofi - hakkında giderek daha fazla bilgi edinilmektedir (106) .

Kranial MR'da MS'i destekleyen lezyonların özellikleri (91)

1. Lezyonların sayısı 4 veya 4'den fazla olmalıdır.
2. Lezyonların boyutu 3 mm çapında veya daha büyük olmalıdır.
3. Lezyonlar beyaz maddede asimetrik olarak periventriküler alanda, korpus kallosumda, optik sinirlerde, genikulokalkarin traktlarda, serebellumda yerleşim gösterirler.
4. Lezyonlar ventriküle dik olarak yerleşen keskin kenarlı plaklardır.
5. Plakların bir veya daha fazlasında kontrast tutulumu olmalıdır.

Spinal MR'da MS'i destekleyen lezyonların özellikleri (91)

1. Lezyonların boyutu 2 vertebral gövde segmentinin boyuna eşit veya kısa olmalıdır.
2. Spinal lezyonlar en sık olarak servikal (midservikal) yerleşim gösterirler.
3. Lezyonlar multipl, asimetrik ve dağınık olmalıdır.
4. Lateral dorsal tutulum, anterior lokalizasyondan daha fazladır.
5. Akut lezyonlarda sıklıkla sadece ödem vardır.
6. Fokal ve diffuz atrofi olabilir.

2.11.6.4. Uyarılmış Potansiyeller

Görsel uyarılmış potansiyeller (VEP), duysal uyarılmış potansiyeller (SEP), beyin sapı işitsel potansiyeller (BAEP) ve transkraniyal manyetik stimülasyon ile motor uyarılmış potansiyeller MS tanısında kullanılmaktadır. Uyarılmış potansiyeller, SSS'de subklinik doku hasarını en erken gösteren oldukça duyarlı testlerdir (112). Görsel uyarılmış potansiyeller ve duysal uyarılmış potansiyeller, beyin sapı işitsel potansiyellere göre daha duyarlıdır (113).

Demyelinizasyonda karakteristik olarak vizüel, işitsel ve somatosensorial uyarılmış potansiyellerin latansları uzar. Demyelizan hastalıklarda VEP'de latansın uzaması amplitüd azalmasından daha değerlidir. Uyarılmış potansiyeller MS tanısında hastalığın izleminde prognoz ve progresyonun değerlendirilmesinde, tedavinin takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır (91,106).

Tanı için Algoritma

MS tanısı klinik ve tetkik bulguları yardımıyla konmakta olup 3 önemli özellik göz önünde bulundurulmaktadır (114).

- 1) Mekan içerisinde dağılım (Multifokal olma)
- 2) Zaman içerisinde dağılım (Yineleyen ataklar ya da progresif klinik seyir)

3) Ayırıcı tanıda bulguları MS'den daha iyi açıklayacak herhangi bir hastalığın olmaması

Kesin MS tanısı en az iki atak hikayesi varsa ve iki farklı lezyon bulguları varsa konur. Eğer iki ya da daha fazla atak hikayesi ve tek lezyon ile açıklanabilecek bulgu ya da bulgular varsa MR ile mekan içerisinde dağılım ölçütleri olmalıdır. Tek bir atak öyküsü ve iki farklı lezyon ile açıklanabilen muayene bulguları varsa MR ile zaman içerisindeki dağılım ölçütlerini karşılamalı veya yeni bir atak olması beklenmelidir. Tek bir lezyon bulgusu veya tek bir atak öyküsü varsa MR ile hem zaman hem de mekan içerisindeki ölçütler gerekli olup başka bir atak oluncaya kadar da beklenebilir. MR'ın eksik kaldığı durumlarda ilk olarak BOS analizi yapılır. Normal bulgular elde edildiğinde VEP yapılması gerekir. Progresif bir klinik seyir varsa MR'da hem zaman içerisindeki dağılım kriterlerinin (ya da 1 yıl boyunca devam eden progresyon) ve hem de mekan içerisindeki dağılım ölçütlerinin (anormal BOS veya VEP bulgusu ile birlikte) bulunması gerekir (114). Kesin MS tanısı koymak için bulguların yetersiz olduğu durumlarda olası MS tanısı konur. Bulgular ölçütleri karşılamıyorsa hastalık 'MS değil' dir. Ayırıcı tanıdaki diğer hastalıkları gözden geçirmek gerekir.

Poser ölçütlerine (Ek-14) göre Mc Donald ölçütlerinin avantajı daha erken tanı koymaya yardımcı olmasıdır. Ayrıca MR bulgularının abartılı yorumlamalarına meydan vermemesi ve nöroradyologları standardizasyona zorlaması da bu ölçütlerin kullanılabilirliğini arttırmaktadır (115).

2005 yılında Amsterdam'da yapılan uluslararası panelde özgün ölçütler geliştirilmiş ve 2000 ölçütlerine bağlı kalınarak McDonald ölçütlerinin 2005 revizyonu olarak sunulmuştur. Revizyonla önceki ölçütler daha sadeleştirilmiş, netleştirilmiş ve görüntüleme ölçütleri daha esnek bir şekilde kullanılmaya uygun hale getirilmiştir (116). Özellikle MR ile mekansal yayılım (bir spinal kord lezyonu, beyinde bir infratentoriyel lezyona, kontrast tutan bir spinal kord lezyonu kontrast tutan bir beyin lezyonuna karşılık gelmekte ve T2 lezyon sayısına spinal kord lezyonları da dahil edilebilmekte) ve zamansal yayılım (ilk klinik ataktan 3 ay sonra çekilen MR'da ilk atağa uymayan başka bir bölgede gadolinyum tutulumu veya ilk atağın başlangıcından en az 30 gün sonra çekilen MR'da yeni bir T2 lezyonun saptanması) açısından ölçütler sadeleştirilmiş ve özellikle PP-MS için tanı ölçütleri basitleştirilmiştir (116).

Mayıs 2010'da dublinde yapılan uluslararası panelde McDonald ölçütleri tekrar revize edilmiştir (Ek-15). Buna göre kraniyal MR'da mekansal yayılım; "MSS'nin dört alanından (periventriküler, jukstakortikal, infratentoriyel, *spinal kord) iki tanesinde bir ve/veya daha fazla T2 hiperintens lezyon bulunmalı (gadolinium tutulumu gerekmiyor) *Ancak hastanın beyin sapı ya da spinal kord sendromuna yol açan lezyonu varsa o sayıya dahil edilmiyor." şeklinde belirtilmiştir. Zamansal dağılım da ise; "Referans MR ile karşılaştırıldığında yeni bir T2 hiperintens lezyon ve/veya gadolinium tutan lezyon ya da lezyonların bulunması; eş zamanlı gadolinium tutan veya tutmayan lezyonların varlığının olması" olarak ifade edilmiştir. PP-MS için tanı ölçütleri; "Retrospektif ya da prospektif olarak tanımlanmış 1 yıl süreli hastalık progresyonu ve aşağıdakilerden 2 sinin olması yeterli:

- 1) Periventriküler, jukstakortikal ya da infratentoriyel bölgelerden birinde 1 veya daha fazla T2 hiperintens lezyon
- 2) Spinal kordda 2 veya daha fazla T2 hiperintens lezyon
- 3) BOS'da oligoklonal bant(+) ve/veya artmış IgG indeksi" şeklinde belirtilmiş (117).

2.11.7. Multipl Sklerozda Manyetik Rezonans (MR)

MR, MS için ilk kez 1981 yılında kullanılmıştır ve günümüzde hastalığın tanısında ve takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır. MR ile erken dönemde tanı konan hasta sayısı artmıştır. MS tanısı kesinleşmiş olan hastaların %90'ında MR'da anormal bulgular görülmektedir (118). MS için tipik MR bulguları varlığında spesifitesi %90-95 gibi oldukça yüksektir (119). MR bulgularının olmaması, MS tanısını kesin olarak ekarte ettirmez. MR, tedavinin izlenmesinde en güvenilir parametrelerden biridir. MR'da belirlenen hastalık aktivitesi, klinik aktivitenin 5-10 katıdır (118,120).

MR'da çoğu plak T1 ağırlıklı görüntülemelerde izo-hipointens, T2 ağırlıklı görüntülemelerde ise hiperintensdir (114). MS lezyonları, yuvarlak veya oval olma eğilimindedirler ve büyüklükleri genellikle bir kaç mm ile bir kaç cm arasında değişmektedir (114,120).

Hem akut, hem kronik MS lezyonları, diğer beyin patolojilerinde olduğu gibi T2 ağırlıklı SE görüntülerde parlak. T2 ağırlıklı SE sekansı lezyonların T2 zamanı normalden daha uzun olduğundan dolayı en duyarlı sekanstır. Ancak bu sekansta periventriküler veya subkortikal parlak lezyonla BOS'un yüksek sinyal

intensitesinden ayırmak zor olabilir. Eğer BOS sinyali baskılanırsa daha iyi bir lezyon-BOS kontrastı elde edilir. Bunun için proton dansite (PD) veya Fluid - Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) sekansları kullanılır. FLAIR sekansı BOS' dan gelen sinyalleri baskılayarak, beyaz cevher lezyonlarını daha iyi tespit etmektedir. Özellikle serebral hemisferlerin periferinde, bazal sisternalar lokalizasyonunda, beyin sapında, gri-beyaz cevher birleşim yerinde ve periventriküler alanlardaki, özellikle korpus kallozumun alt sınırında BOS pulsasyonuna maruz kalan, tanımlaması zor lezyonları tespit etmede faydalıdır. Bu alanlar BOS artefaktına ve gri-beyaz cevher arasındaki parsiyel volüm etkisine bağlı olarak, T2 SE sekansta tanınan problem oluşturan alanlardır (121). Short-Time Inversion Recovery (STIR) sekansı, hareket artefaktlarını azaltan ve yağ doku sinyalini baskılayan bir sekanstır. Bu sekansta optik sinir lezyonlarının daha başarılı gösterilebileceği belirtilmektedir (122). T2 ağırlıklı parasagittal kesitlerde, korpus kallozumdaki lezyonlar özellikle tanı koydurucudur. Yeni başlayan lezyonların Gd ile kontrastlanması karakteristiktir. Ortalama 4 hafta sonra bu kontrastlanma azalmaya başlar. Ardısıra yapılan MR incelemelerinde klinik bulgulara göre daha fazla sayıda yeni lezyonlar sayılabilir. MS tanısı almış hastaların %95'inde MR anormallikleri görülür. Ancak anormal MR bulguları klinik bulgular olmadığı sürece tek başına MS tanısı için yeterli değildir (123).

MS olgularının %85'den fazlasında periventriküler, lateral ventrikül uzun aksına dik, ovoid yapıda ve çapı 0,5-3 cm arasında değişen lezyonlar görülür. Periventriküler lezyon yükü ile kognitif fonksiyon bozuklukları arasında yakın ilişki vardır (118).

İkinci sıklıktaki yerleşim alanı korpus kallozumdur. Klinik olarak kesin MS tanısı alan olguların %50-90'ında bu yerleşim görülür. Plaklar sentrum semiovale, beyinsapı ve serebellumda da yerleşim gösterebilirler (118). İlerlemiş olgularda, T1 ağırlıklı görüntülemelerde hipointens olarak görünen, kara delik (black hole) denen lezyonlar görülebilir. Bunlar, belirgin nörolojik hasarı ve klinik progresyonu gösterir. Ayrıca kronik olgularda kortikal atrofi görülebilmektedir (120).

MS lezyonlarının akut dönemde kontrast tutmasının nedeni kan beyin bariyerinin bozulmasıdır. Bunu vazojenik ödem ve demiyelinizasyon izler. Kan beyin bariyerinin düzelmesi için yaklaşık olarak 8 hafta gerekmektedir. Daha sonra 4-8 hafta içinde ödem çözülür, astrositik proliferasyon gelişir. Lezyonların kontrast tutması 6-12 hafta içinde giderek azalarak kaybolur MR'da kontrast tutan

ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması bu lezyonların daha çok MS ile uyumlu olduğunun bir göstergesidir (124).

MR bulguları ile hastaların özürülülük durumu ve hastalığın klinik gidişi arasında zayıf bir ilişki vardır. Ancak T1 ağırlıklı görüntülerdeki kara deliklerin veya serebral ve spinal atrofinin ölçülebildiği, klinik ile daha korele yeni teknikler araştırılmaktadır (124).

2.11.8. Ayırıcı Tanı

MS'in heterojenitesi nedeniyle özellikle hastalığın ilk aktif yıllarında birçok hastalık MS'e benzeyebilir. Diğer birincil idiyomatik inflamatuvar demyelinizan MSS hastalıkları da MS ile karışabilir (92).

Tablo 1. Multipl Sklerozun Ayırıcı Tanısı

1-Inflamatuvar Hastalıklar Granülomatoz anjitis Sistemik lupus eritamatozus Sjögren hastalığı Behçet hastalığı Poliarteritis nodoza Paraneoplastik ensefalomiyelopatiler Akut dissemine ensefalomiyelit Postenfeksiyöz ensefalomiyelit	3-Granülomatoz Hastalıkları Sarkoidoz Wegener granülomatozu Lenfomatoid granülomatozis
2-Enfeksiyon Hastalıkları Lyme nöroborelyozis İnsan T hücreli lenfotropik virüsü tip 1 enfeksiyonu İnsan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu Progresif multifokal lökoensefalopati Nörosifiliz	4-Miyelin Hastalıkları Metakromatik lökodistrofi (juvenil ve erişkin) Adrenomiyelolökodistrofi
	5-Muhtelif Spinocerebellar bozukluklar Arnold-Chiari malformasyonu Vitamin B12 eksikliği

2.11.9. Tedavi

Günümüzde MS için tam koruyucu ya da şifa sağlayıcı bir tedavi yöntemi yoktur. Mevcut birçok tedavi, atak sıklığını azaltmayı, doğrudan atağa bağlanan sabit özürülülüğü önlemeyi, belirtilerin hafifletilmesini sağlar, progresyonun yol açtığı özürülülüğü, sürekli kötüleşmeyi önlemeyi hedefler, fiziki yetenekleri artırır ve bazı komplikasyonları önler. Ayrıca MS'in doğal seyrini değiştirmeyi hedefleyen birçok tedavi protokolü geliştirilmektedir (92).

Multipl sklerozda genel olarak tedavi üçe ayrılır:

- 1-Atak tedavisi
- 2-Koruyucu tedaviler
- 3-Semptomatik tedavi ve rehabilitasyon

2.11.9.1. Atak Tedavisi

Metilprednizolon 1gr/gün 2-3 saat içerisinde infüzyon tarzında 5-7 gün süre ile verilmektedir. Kortikosteroidlerin antijen presente eden hücrelerin sekresyonunun inhibisyonu, aktive T hücrelerinin, TNF alfa ve IL-6 sekresyonunun inhibisyonu, T hücrelerinden IL-12 sekresyonunun inhibisyonu gibi yararlı etkileri vardır. Relaps ve remisyonlarla seyreden MS hastalarının yaklaşık %85'i intravenöz steroid tedavisi ile iyileşme gösterirler. Tüm hastalar kortikosteroid tedavisi öncesi enfeksiyon yönünden araştırılmalıdır. Kortikosteroid tedavisine kötü yanıtın en sık sebebi eşlik eden tedavi edilmemiş enfeksiyonun varlığıdır (101,104,125).

2.11.9.2. Koruyucu Tedavi

MS klinik çalışmalarında, atakların sıklık ve şiddetinin azaltılması, süreğen ilerleyici döneme girişi önleme, özürülülüğün ilerlemesini durdurma amacıyla koruyucu tedaviler uygulanmaktadır. MR'da görülen hastalık aktivitesini değiştirme ikinci hedeftir.

Bu amaçla kullanılan ilaçlar:

Interferonlar (IFN)

Interferonların immunomodulatör, antiviral ve antiproliferatif özellikleri vardır. Etkilerini aşağıdaki yollarla gösterirler;

- Otokoreaktif T hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederler.

- MHC klas II moleküllerini inhibe ederler, böylece SSS içine daha az antijen girmesini sağlarlar.
- İmmünoşüpresif sitokinleri indükleyerek, inflamatuvar olayların gerilemesine yol açarlar. Sonuç olarak Th1 proinflamatuvar sitokinlerini baskılayıp, Th2 antiinflamatuvar sitokinlerini indüklerler.

MS tedavisinde kullanılan iki tip İnterferon vardır. IFN beta-1a ve IFN beta-1b. İnterferon beta etkisinin, dozla ilişkili olduğu anlaşılmasına rağmen etkin doz halen belirlenememiştir. Tedavi atak sıklığını ortalama %50 azaltmaktadır, kontrast tutan MR lezyonlarında belirgin azalmaya yol açar ve bu tedaviyi alan hastalarda yeni lezyonlar daha az gözlenir. Yan etkileri ateş, titreme, baş ağrısı ve miyalji'dir. Yan etkilerinin ısrarcı olması %50 doz azaltılmasını gerektirebilir. Tedavi sırasında hastaların %35'inde nötralize edici antikolar geliştiği rapor edilmiştir. Bu antikoların gözlenmesinin klinik yanıtta etkisi minimaldir ve tedaviyi kesmeyi gerektirmez. İnterferon, serotonin geri alım inhibitörlerine cevap veren depresyona neden olabilir. İntihar düşüncesinin ortaya çıkması tedaviyi kesmeyi gerektirir (101,104).

Glatiramer Asetat

Dört aminoasitten oluşan sentetik bir polipeptittir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, myelin basic proteinine spesifik T hücrelerini inhibe ettiği düşünülmektedir. RRMS'li hastalarda IFN'lerin herhangi bir nedenle başarısız olduğu durumlarda glatiramer asetat verilebilir. Yan etki enjeksiyon yerinde reaksiyon, eritem ve ağrıdır (101).

Azotiopürin

Pürin sentezini inhibe eden bir immünoşüpresiftir. Atak oranı ve hastalık progresyonuna etkilidir. Azotiopürin, olası sitotoksik ajanlar arasında progresif MS'de en yararlı olanıdır (126).

Siklofosfamid

Alkilleyici bir ajan olup lenfositler dahil hızla bölünen hücreler üzerinde sitotoksik etkisi vardır. Bazı merkezlerde klasik tedavi yöntemlerinin başarısız kaldığı durumlarda siklofosfamid kullanılmaktadır (92).

Methotrexate

Bir folat antagonistidir. Bir çalışmada haftalık düşük doz oral methotrexatın sekonder progresif multipl skleroz grubunda üst ekstremitte işlev bozukluğunu geciktirdiği bulunmuştur ancak bunun özürülük puanı üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır (92).

Siklosporin

Bir immünsüpresif ajandır. Progresif MS'de kullanımıyla ilgili çalışmalar vardır.

Mitoksantron

Topoizomeraz II enzimini inhibe eder, böylece DNA zincirinin ligasyonunu önleyip hücre döngüsü progresyonunu geciktirir. Ayrıca, antikor sekresyonu dahil B hücre fonksiyonunu inhibe eder, yardımcı ve sitotoksik T hücre etkinliğini azaltır ve interferon gamma, TNF, IL-2 gibi Th1 sitokinlerin salınmasını azaltır (127). Mitoksantron atak oranını plaseboya göre %68 oranında azaltmıştır ve progresyon olduğu doğrulanana kadar geçen süreyi anlamlı şekilde uzatmıştır (128). Siklofosfamide benzer şekilde, hızla kötüleşen, tedaviye dirençli MS'in stabilize edilmesi için etkin bir tedavi olduğu düşünülmektedir. Kardiyotoksisite en önemli yan etkisidir (129).

Hümanize monoklonal antikorlarla bağışıklığın düzenlenmesi

Monoklonal antikorlar immün baskılayıcı ajanlar değildir ancak hedeflenen hücrelerdeki özgül antijenlere seçici olarak bağlanarak umut vaat eden bir tedavi sunarlar. Sınırlı mürin bileşiği içeren hümanize antikorlar, saf insan dışı monoklonal antikorlara göre immünojeniteyi anlamlı şekilde azaltır (130). MS tedavisi için birçok hümanize monoklonal antikor araştırılmaktadır ancak MS'li hastalarda kullanılmak üzere yalnızca natalizumab onaylanmıştır.

Natalizumab

MS'li hastalar için hastalığı düzenleyici ilaçlar yelpazesine en son katılan ilaçtır. Natalizumab, alfa-4 integrine karşı bir seçici adezyon molekülü inhibitörü hümanize monoklonal antikordur ve aktive lökositlerin endotele bağlanmasını önler, böylece MS lezyonlarının oluşumundaki önemli bir aşamayı bloke eder (131). Faz III AFFIRM çalışmasında natalizumab ile monoterapi, plaseboya göre

yıllık atak oranını %68, özür lülüğün progresyonunu %42, beyindeki T2 ağırlıklı MR lezyonlarını %83 ve beyindeki gadolinyum kontrastlı MR lezyonlarını %92 azaltmıştır (132). Faz II SENTINEL çalışmasında, natalizumab ve intramusküler interferon beta-1a kombinasyonunun, tek başına intramusküler IFN beta-1a'ya göre daha iyi klinik sonuçlar verdiği bildirilmiştir (133). Interferon beta-1a ile kombinasyon olarak natalizumab alan MS'li hastaların, ikisinde progresif multifokal lökoensefalopati gelişmesi üzerine natalizumab geçici olarak kullanımdan kaldırılmıştır (134). Natalizumab diğer tedavilere yanıt vermeyen, sık relapsların görüldüğü ya da hızla kötüleşen MS'li hastalarda alternatif bir tedavi olarak yaygınlaşmaktadır.

Intra Venöz Immunglobulin (IVIG):

Atak oranı ve MR'daki aktif lezyon oranını anlamlı azalmaktadır. 0.4-2 gr/kg aylık infüzyon şeklinde verilmiştir. SPMS'de ayda 1gr/kg uygulanmasını öneren çalışmalar vardır (126).

2.11.9.3. Semptomatik tedavi ve Rehabilitasyon

Spastisite: Minimal zaafı olan hastalarda bile görülebilir. Hafif spastisitenin tedavisine egzersizlerle başlamak uygundur. Oral kullanılan major antispastik ilaçlar baklofen, benzodiazepinler, dantrolen ve tizanidindir (92).

Mesane ve barsak fonksiyon bozuklukları: Spastik (hiperrefleksik) mesane belirtileri oxybutynin, propantheline ya da imipramine ile kontrol altına alınabilir. Gevşek (flask) mesaneye bazen betanechol ile yardım edilebilir, ancak sıklıkla aralıklı kateterizasyon gerekebilir. Detrussor sfinkter dissinerjisinde antikolinerjikler ve bazen alfa-blokan ajanlar (terazosin, hytrin) ya da aralıklı kateter uygulaması gerekebilir. Konstipasyon için lifli diyet ve laktuloz önerilmektedir (92).

Yorgunluk: MS'de önemli bir belirti olup, ilaç tedavileri kısmen etkilidir. Günde 2 kez 100 mg Amantadin başlangıç tedavisi olabilir. Modafinil ve metilfenidat diğer seçeneklerdir (92).

Paroksizmal belirtiler: Tremor MS'in en kısıtlayıcı ve en zor tedavi edilen semptomlarından biridir. Primidon, karbamezapin, gabapentin, topiramet gibi antikonvülzanlar denenebilir ancak başarı oranları düşüktür. Propranolol diğer bir seçenektir (135).

Epileptik nöbetler: MS'si olmayan hastalardaki gibi tedavi edilir (92).

Isı duyarlılığı; Isının uyarıcı etkisinden kaçınılması mümkün olmayan durumlarda, soğutucu ceket giymek bir seçenek olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Kırıkkale Üniversitesi Rektörlüğü Etik Kurul Başkanlığı'nın 01.04.2013 tarih ve 08/01 sayılı izni ile, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışma, Ağustos 2013-Ocak 2014 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine başvuran Multipl Skleroz (MS) tanısı olan 20 hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubu oluşturularak yapılmıştır.

Bu çalışmada katılımcıların verileri, endoskopik bakı sonuçları ve tüm ölçümler hasta kayıt formuna kaydedilmiştir (Ek 2-3).

Araştırmamıza Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Projelendirme Birimi tarafından destek sağlanmıştır (Proje numarası: 2013/52).

3.1. Çalışma grubunun seçimi

Çalışmaya dahil edilme kriterleri hem hasta grubunda, hem de kontrol grubunda, 18-80 yaş arasında olunması, MS dışında başka bir koku fonksiyonlarını etkileyen hastalığı olmaması, ileri derecede septum deviasyonunun olmaması, endoskopik muayenede tespit edilen nazal polipozis olmaması, burun muayenesinde tespit edilen akut veya kronik enfeksiyonunun (akut veya kronik rinosinüzit) olmaması, başka bir organik ya da psikiyatrik hastalığı olmaması (alzheimer hastalığı, epilepsi, parkinson hastalığı) idi. MS grubu için en az 3 aydır devam eden MS hastalığı tanısı olması kriterler arasındaydı. Doğum kontrol yöntemi kullanan ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, gebe kadınlar ve emziren kadınlar çalışmaya alınmadı. Kontrol grubundaki bireyler nonspesifik yakınmalarla Nöroloji Bölümü'ne başvuran ancak muayene ve MR sonuçlarında herhangi bir patoloji saptanmayan hastalardan oluşturuldu. Tüm bireyler bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu (Ek-1) doldurduktan sonra çalışma başlatıldı.

MS tanılı hastaların ve sağlıklı kontrol grubu bireylerin eğitim durumu, el tercihleri, daha önce geçirdiği operasyon öyküsü, ilaç kullanıp kullanmadığı, sigara kullanıp kullanmadığı eğer kullanıyorsa ne kadar süredir kullandığı sorgulandı. Ayrıca MS hastalarının hangi dönemde oldukları ve hastalık süreleride sorgulandı. Tüm bireylerin fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Tüm bireylere Yorgunluk Ciddiyet Skalası, MoCA (Montreal Cognitive Assessment) kognitif testi uygulandı. MS hastaları için EDSS (Expanded Disability Status Scale) (Genişletilmiş Özürlülük Durumu Derecesi) skorları belirlendi. MS tanılı

hastaların ve sağlıklı kontrol grubu bireylerin KBB muayeneleri, koku bölgesiyle ilgili nazal endoskopik muayeneleri yapıldı ve tümüne Brief Smell Identification Test (Kısa koku tanıma testi) uygulandı. MS hastalarının rutin takibinde kullanılmak üzere MR çekimi yapılmakta olduğundan dolayı, son iki yılda çekilmiş Kranial MR'ları alınarak retrospektif olarak lezyonların yerleşim yerleri, dağılım ve ölçümleri yapıldı. MS ve kontrol grubu için kranial MR da koku bölgeleri (1.Temporal lobda insular girus, 2.Corpus Amigdala, 3.Olfaktor bulb, trakt, sulkus) ile ilgili ölçümler yapıldı.

3.2. EDSS (Expanded Disability Status Scale) (Genişletilmiş Özürülük Durumu Derecesi)

MS'de gözlenen klinik progresyon oranı hastalar arasında değişkenlik gösterir. Klinik dizabiliteyi değerlendirmek için kullanılan araçlar arasında en sık Kurtzke Dizabilite Status Skalası (DSS) ya da genişletilmiş formu (EDSS) kullanılmaktadır (136). Bu skalada MS'te görülen nörolojik bozukluklarla özürülük birlikte değerlendirilebilmektedir. EDSS ordinal (sıralı) bir skaladır. 0 normal muayenede elde edilen nörolojik değerlendirme sonucu iken, 10 MS'e bağlı ölüm olarak değerlendirilmektedir. EDSS skorlaması, sekiz adet fonksiyonel sistemin (FS) nörolojik muayenesine ve hastanın ambulasyon durumuna göre yapılmaktadır. FS'ler piramidal, serebellar, beyin sapı, duysal, mesane ve barsak, görsel, serebral ve diğerleri olarak sıralanmıştır(Ek-13). Çalışmamızdaki MS hastalarının nörolojik fonksiyonları EDSS skorlarına (Ek-13) bakılarak değerlendirildi.

3.3. Yorgunluk Ciddiyet Skalası (Fatigue Severity Scale) (FSS)

Yorgunluk MS hastalarında en yaygın görülen yakınmalardan biridir. Yorgunluk semptomları ile ilgili olarak hastalara ve kontrol grubuna yorgunluk ciddiyet skalası uygulandı. FSS, günlük aktiviteler üzerine yorgunluğun genel etkisini değerlendiren dokuz bölümlü bir skaladır. Her bölüm, 1 (hiç katılmıyorum) ve 7 (tamamiyle katılıyorum) arasında puanlanmaktadır. FSS skoru, dokuz bölümün ortalama değeridir (Ek-11).

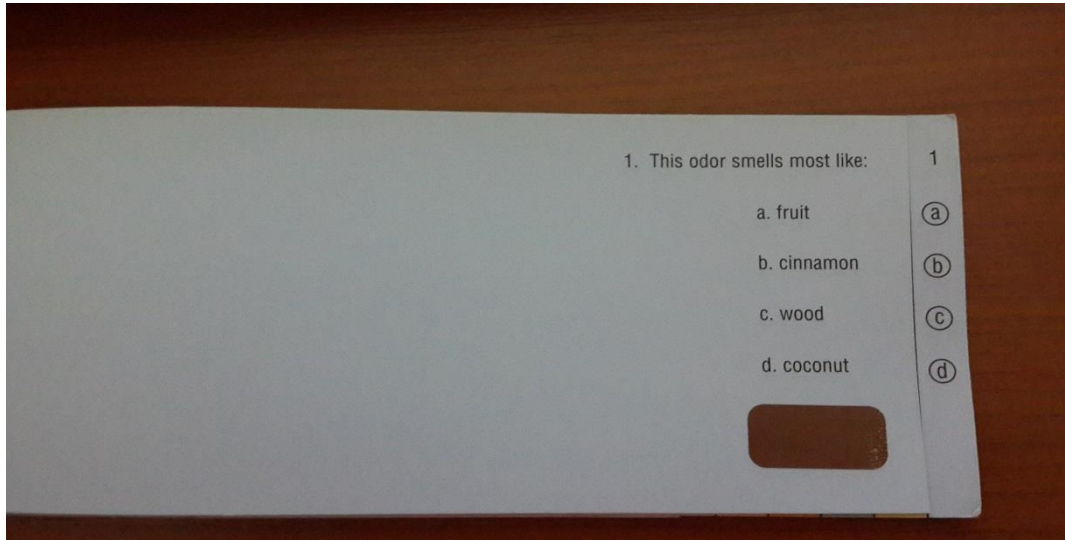
3.4. MoCA (Montreal Cognitive Assessment) kognitif testi

Hafif kognitif bozukluk için özel olarak geliştirilen ve değişik bilişsel işlevleri değerlendiren MoCA hızlı bir tarama testidir. MoCA değişik bilişsel işlevleri değerlendirmektedir. Bunlar; dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelimdir. MoCA'nın uygulaması yaklaşık 10 dakika sürer. Testten alınabilecek en yüksek toplam puan 30'dur. Buna göre 21 puan ve üstünde alınan puan normal olarak değerlendirilir. Çalışmamızda tüm bireylere MoCA kognitif testi (Ek-12) uygulandı. MoCA (Montreal Cognitive Assessment) kognitif testinin kullanımı için, www.mocatest.org adresinde yer alan, info@mocatest.org adresinde Tina Brosseau (Projects & Development Manager)'dan, 8 Ocak 2013 tarihinde izin alınmıştır.

3.5. Koku Fonksiyonların Değerlendirilmesi

3.5.1. Brief Smell Identification Test (Kısa Koku Tanıma Testi)

Cross-cultural smell identification test(CC-SIT) olarakta bilinir. Oniki madde içerir. Her maddede 4 şık vardır (Resim 3). Her maddedeki kahverengi etiket testin içinden çıkan özel kalemle çizilir. Bu işlem ile bir koku açığa çıkar. Karalanmış olan etiket hastaya koklatılır ve hasta doğru olduğunu düşündüğü seçeneği işaretler (Resim 4). Hastanın bu testi tamamlaması yaklaşık olarak 5 dakika almaktadır. Tüm katılımcılara test uygulanmıştır (Ek 4-5).



Resim 3. Brief Smell Identification Test (kısa koku tanıma testi)



Resim 4. Koku testi uygulaması

3.6. Kranial MR'ların değerlendirilmesi

MS hastalarının rutin takibinde kullanılmak üzere MR çekimi yapılmakta olduğundan dolayı, son iki yılda çekilmiş kranial MR'ları alınarak retrospektif olarak lezyonların yerleşim yerleri (perikalozal, periventriküler, kortikal), dağılım ve ölçümleri yapıldı. MS ve kontrol grubunun kranial MR da koku ile ilgili bölgelerinin (Santral koku bölgeleri: Temporal lobda insular girus, Corpus Amigdala; Periferik koku bölgeleri: Olfaktor bulbus, olfaktör sulkus) ölçümleri yapıldı (Ek 6-10).

3.7. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 20.0 paket programı ile değerlendirilmiştir. Verilerin frekans ve yüzdesel dağılımları verilmiştir. Normallik testi sonucunda, gruplar arasında farklılık incelenirken ikili gruplarda normal dağılmayan değişkenlerde Mann Whitney U Testi kullanılmıştır.

Gruplar arası farklılık incelenirken; anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup $p < 0,05$ olması durumunda gruplar arası anlamlı farklılığın olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise gruplar arası anlamlı farklılığın olmadığı belirtilmiştir.

Değişkenler arası bağımlılık incelenirken Ki-Kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup, $p < 0,05$ olması durumunda gruplar arasında anlamlı bir bağımlılığın olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise gruplar arasında anlamlı bağımlılığın olmadığı belirtilmiştir.

Değişkenler arası ilişki Korelasyon Analizi ile incelenmiş olup, anlamlılık seviyesi 0,05 olarak kullanılmıştır. $P < 0,05$ olması durumunda değişkenler arası anlamlı bir ilişkinin olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise değişkenler arası anlamlı bir ilişkinin olmadığı belirtilmiştir. İlişkinin derecesi belirlenirken aşağıdaki tablodan yararlanılmıştır.

Tablo 2. Değişkenler arası ilişkinin derecesi

İlişki Katsayısı (r)	İlişkinin Gücü
0,00-0,25	Çok Zayıf
0,26-0,49	Zayıf
0,50-0,69	Orta
0,70-0,89	Yüksek
0,90-1,00	Çok Yüksek

Kategorik değişkenlerin içsel dağılımları Oran Testi ile karşılaştırılmıştır. Anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı farklılığın olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise anlamlı farklılığın olmadığı belirtilmiştir.

3.8. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 01.04.2013 tarihinde 08/01 numarası ile yazılı onay alınmıştır.

4. BULGULAR

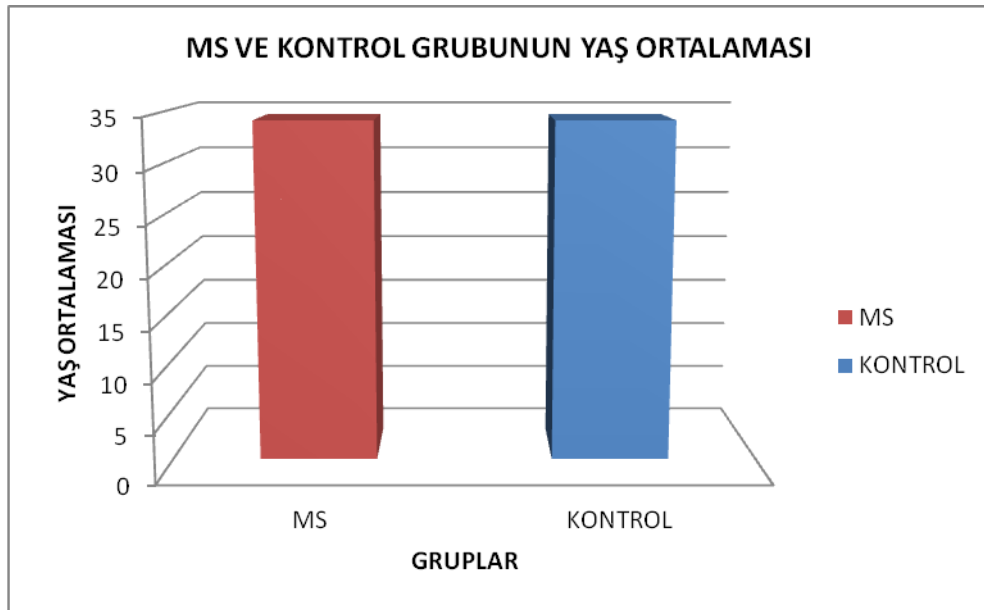
Çalışmamızda 18-80 yaş arasında 20 MS ve 20 kontrolden oluşan toplamda 40 kişiye Brief Smell Identification Test (kısa koku tanıma testi) uygulandı.

4.1. Yaş ve Cinsiyet dağılımı

MS ve kontrol grubunun yaş değerleri Ek 2-3 de verilmiştir. Çalışmamızda MS grubunun yaşları 22-47 yaş arasında (ortalama 34.2 ± 7.1), kontrol grubunun yaşları ise 21-47 yaş arasında (ortalama 34.2 ± 9.5) idi. Çalışma ve kontrol grubunun yaşları arasındaki fark Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 3, Şekil 8).

Tablo 3. MS ve kontrol grubundaki bireylerin yaşları

		Grup						Mann Whitney U Testi		
		n	Ortalama	Median	Min	Max	SS	Sıra Ort.	U	p
YAŞ	MS	20	34.20	35.50	22.00	47.00	7.12	20.375	197.5	0.946
	Kontrol	20	34.20	31.50	21.00	47.00	9.58	20.625		
	Toplam	40	34.20	33.50	21.00	47.00	8.33			

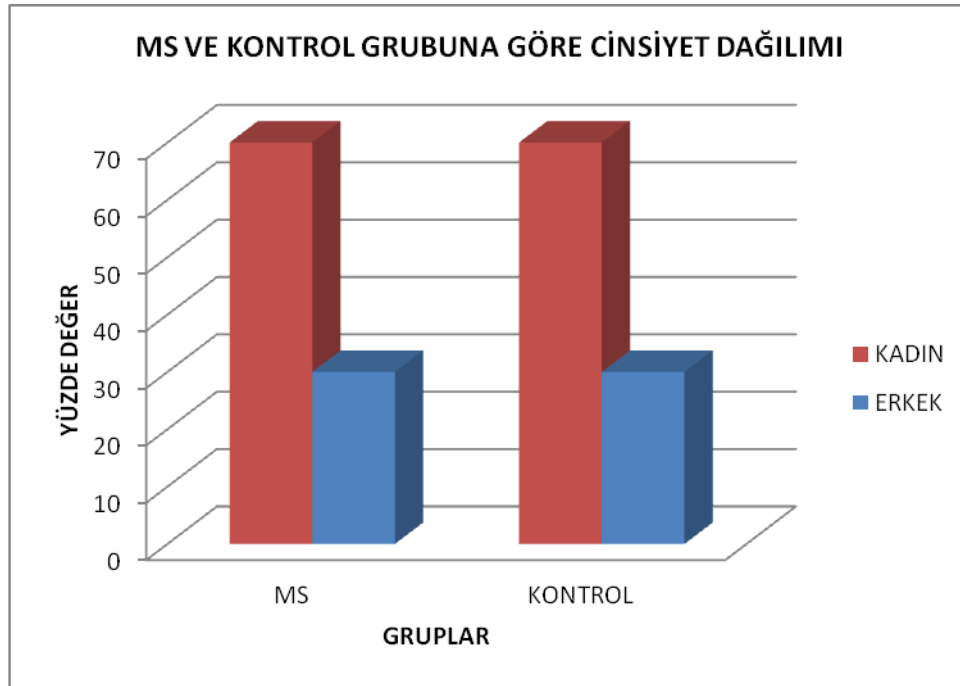


Şekil 8. MS ve kontrol grubu yaş ortalaması

MS ve kontrol grubunun cinsiyet değerleri Ek 2-3 de verilmiştir. Çalışma ve kontrol grubunda 14 (%70) kadın ve 6 (%30) erkek bulunmaktaydı. MS ve kontrol grubunun cinsiyetleri arasındaki fark Ki-kare testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4, Şekil 9).

Tablo 4. MS ve kontrol grubundaki bireylerin cinsiyetleri

		Grup						İstatistiksel Analiz	
		MS		Kontrol		Toplam		Ki-kare	p
		n	%	n	%	n	%		
Cinsiyet	Kadın	14	70.00	14	70.00	28	70.00	0.000	1.000
	Erkek	6	30.00	6	30.00	12	30.00		
	Toplam	20	100.00	20	100.00	40	100.00		



Şekil 9. MS ve kontrol grubu cinsiyet dağılımı

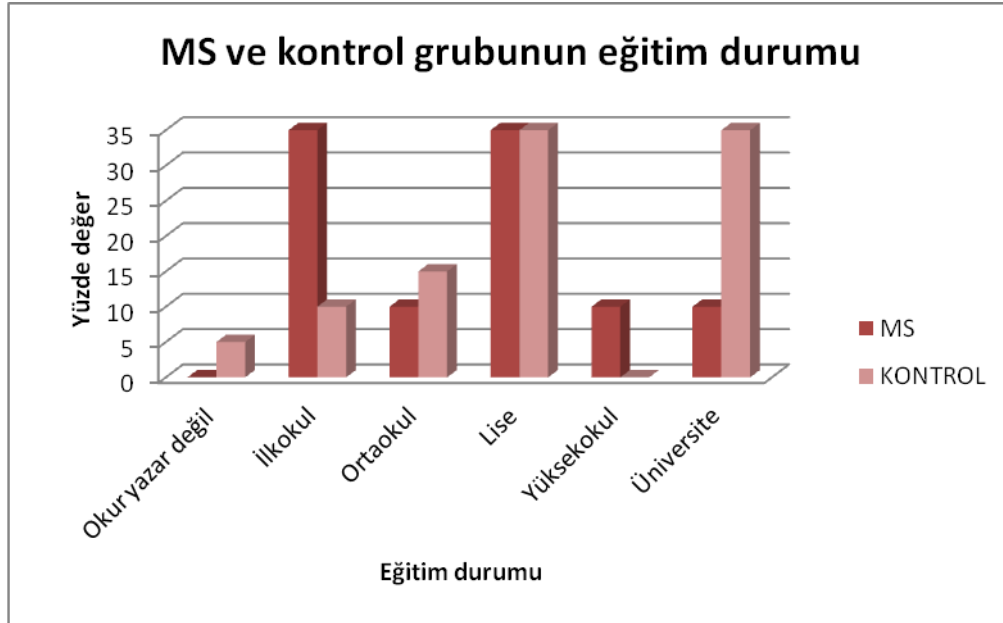
4.2. Eğitim durumu ve El tercihi dağılımı

MS ve kontrol grubunun Eğitim durumu ve el tercihi değerleri Ek 2-3 de verilmiştir. Çalışma ve kontrol grubunun el tercihi değerleri arasındaki fark Ki-kare testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$)(Tablo 5).

Tablo 5. MS ve kontrol grubunun eğitim durumu ve el tercihi dağılımları

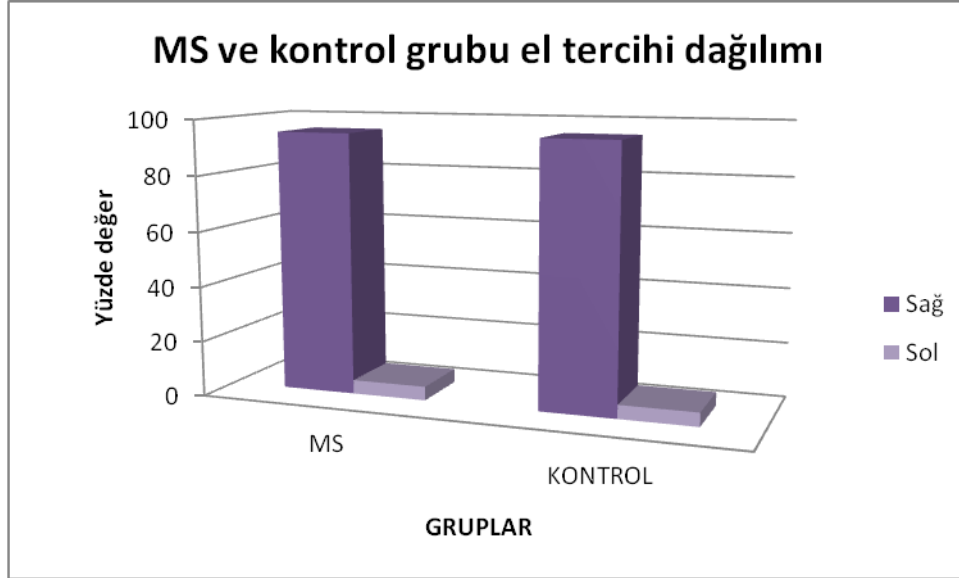
		Grup						İstatistiksel Analiz	
		MS		Kontrol		Toplam		Ki-kare	p
		n	%	n	%	n	%		
EĞİTİM DURUMU	Okur Yazar Değil	0	0.00	1	5.00	1	2.50	-	-
	İlkokul	7	35.00	2	10.00	9	22.50		
	Ortaokul	2	10.00	3	15.00	5	12.50		
	Lise	7	35.00	7	35.00	14	35.00		
	Yüksekokul	2	10.00	0	0.00	2	5.00		
	Üniversite	2	10.00	7	35.00	9	22.50		
	Toplam	20	100.00	20	100.00	40	100.00		
El Tercihi	Sağ	19	95.00	19	95.00	38	95.00	Fisher's Exact	1.000
	Sol	1	5.00	1	5.00	2	5.00		
	Toplam	20	100.00	20	100.00	40	100.00		

Eğitim düzeyleri yönünden MS ve kontrol grubunda en sık lise mezunları (%35.00) yer alırken; MS grubunda ilkokul mezunları (%35.00), kontrol grubunda ise üniversite mezunları (%35.00) daha çok yer almıştır (Şekil 10).



Şekil 10. MS ve kontrol grubu eğitim düzeyi dağılımı

MS ve kontrol grubunda yalnızca 1 (%5.00) birey sol elini kullanmaktadır (Şekil 11).



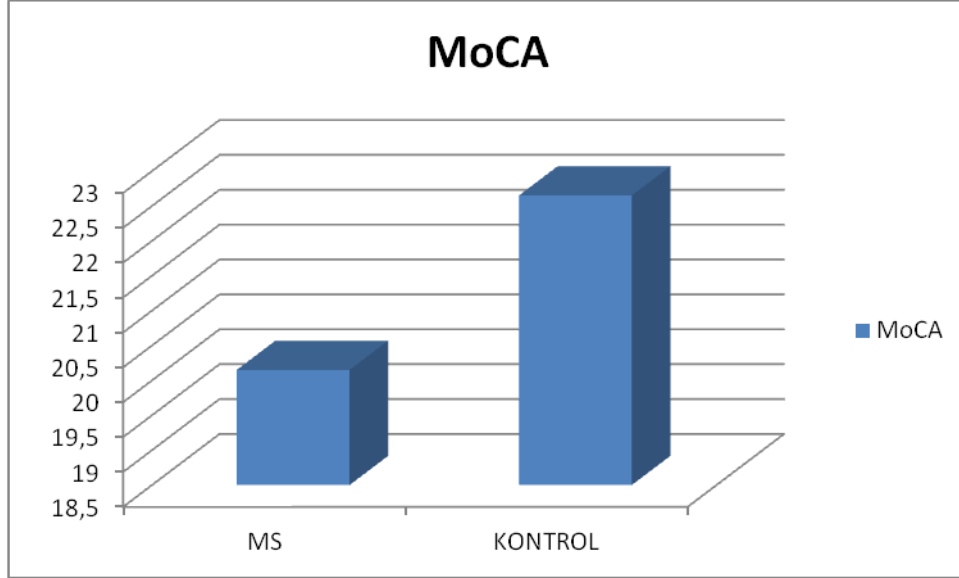
Şekil 11. MS ve kontrol grubu el tercihi dağılımı

4.3. MoCA sonuçları

MS ve kontrol grubunun MoCA değerleri Ek 2-3 de verilmiştir. Çalışma ve kontrol grubunun MoCA değerleri arasındaki fark Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık görülmektedir ($p < 0.05$) (Tablo 6, Şekil 12). MoCA değerleri MS grubu bireylerde kontrol grubu bireylere göre anlamlı derecede daha düşüktür.

Tablo 6. MS ve kontrol grubundaki MoCA değerleri

		Grup						Mann Whitney U Testi		
		n	Ortalama	Median	Min	Max	SS	Sıra Ort.	U	p
MoCA	MS	20	20.15	18.50	15.00	26.00	4.20	16.600	122	0.034
	Kontrol	20	22.65	24.50	9.00	29.00	4.91	24.400		
	Toplam	40	21.40	22.00	9.00	29.00	4.68			



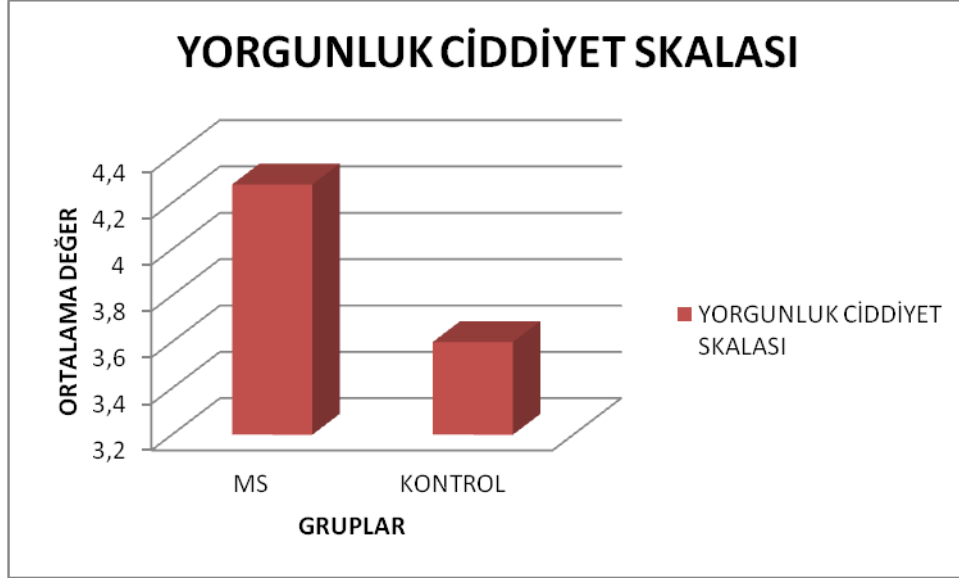
Şekil 12. MS ve kontrol grubu MoCA değerleri

4.4. Yorgunluk Ciddiyet Skalası sonuçları

MS ve kontrol grubunun Yorgunluk Ciddiyet Skalası değerleri Ek 2-3 de verilmiştir. Çalışma ve kontrol grubunun Yorgunluk Ciddiyet Skalası değerleri arasındaki fark Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 7, Şekil 13).

Tablo 7. MS ve kontrol grubundaki yorgunluk ciddiyet skalası

		Grup						Mann Whitney U Testi		
		n	Ortalama	Median	Min	Max	SS	Sıra Ort.	U	p
YORGUNLUK CİDDİYET SKALASI	MS	20	4.28	4.95	1.20	7.00	2.10	22.300	164	0.329
	Kontrol	20	3.60	2.90	1.00	7.00	2.18	18.700		
	Toplam	40	3.94	3.60	1.00	7.00	2.14			



Şekil 13. MS ve kontrol grubu yorgunluk ciddiye skalası

MS ve Kontrol grubu bireyler literatüre bakarak FSS skoruna göre yorgun olan (FSS skoru ≥ 5 , MS'te N=10, Kontrolde N=7) , olmayanlar (FSS skoru ≤ 4 , MS'te N=8, Kontrolde N=12) ve FSS skoru 4.1-4.9 arasında olanlar (MS'te N=2, Kontrolde N=1) ara olgular olarak kabul edildi (137). MS grubu hastaların % 50'si, sağlıklı kontrol grubunun da % 35'i yorgun idi (Tablo 8).

Tablo 8. MS ve kontrol grubundaki yorgunluk ciddiye skalası skorları

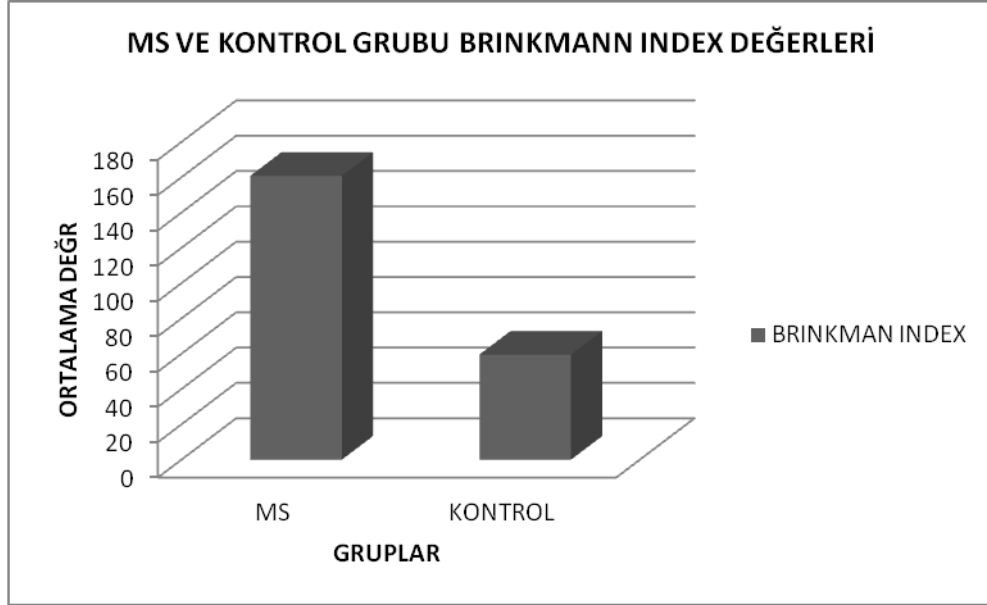
		Grup					
		≤ 4		4.1-4.9		≥ 5	
		n	%	n	%	n	%
YORGUNLUK CİDDİYET SKALASI	MS	8	40.00	2	10.00	10	50.00
	Kontrol	12	60.00	1	5.00	7	35.00

4.5. Brinkmann Index sonuçları

MS ve kontrol grubunun Brinkman Index değerleri Ek 2-3 de verilmiştir. Çalışma ve kontrol grubunun Brinkman Index değerleri arasındaki fark Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 9, Şekil 14).

Tablo 9. MS ve kontrol grubundaki Brinkmann Index

		Grup						Mann Whitney U Testi		
		n	Ortalama	Median	Min	Max	SS	Sıra Ort.	U	p
BRİNKMAN İNDEKSİ	MS	20	160.80	25.00	0.00	900.00	254.37	22.625	157.5	0.214
	Kontrol	20	59.55	0.00	0.00	380.00	117.73	18.375		
	Toplam	40	110.18	0.00	0.00	900.00	202.24			

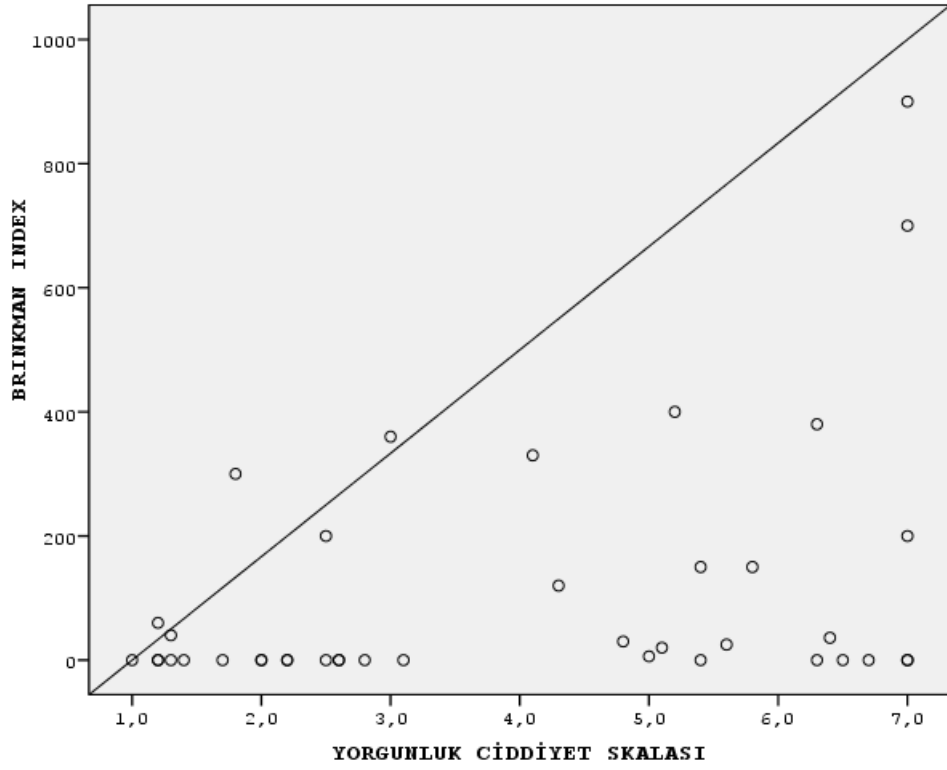


Şekil 14. MS ve kontrol grubu Brinkmann Index değerleri

Brinkman Index ile yorgunluk ciddiyet skalası arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif yönlü zayıf bir ilişki görülmektedir ($p < 0.05$) (Tablo 10, Şekil 15). Brinkman index puanı arttıkça yorgunluk ciddiyet skalası puanı da artmaktadır.

Tablo 10. Brinkman Index, yorgunluk ciddiyet skalası, MoCA, toplam koku skoru karşılaştırılması

		BRINKMAN INDEX	MoCA	TOPLAM KOKU SKORU
YORGUNLUK CİDDİYET SKALASI	r	0.330	-0.186	-0.093
	p	0.037	0.252	0.568
MoCA	r	0.036	-	0.128
	p	0.825		0.430
TOPLAM KOKU SKORU	r	-0.141	-	-
	p	0.385		



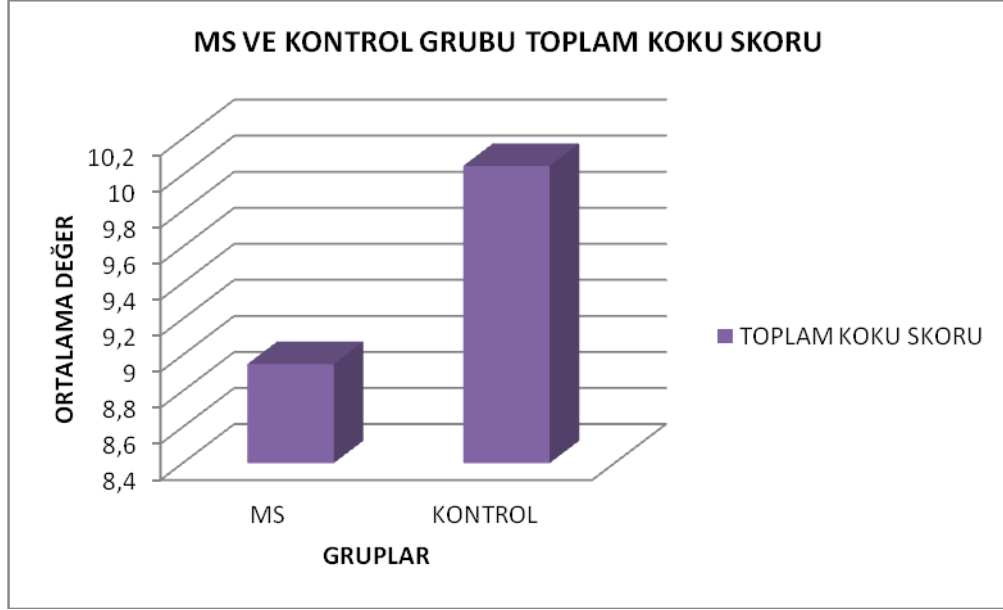
Şekil 15. Brinkmann Index-Yorgunluk Ciddiyet Skalası arasındaki ilişki

4.6. Toplam koku skoru sonuçları

MS ve kontrol grubunun toplam koku skoru değerleri Ek 4-5 te verilmiştir. Çalışma ve kontrol grubunun toplam koku skoru değerleri arasındaki fark Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmektedir ($p < 0.05$) (Tablo 11, Şekil 16). Toplam koku skoru değerleri MS grubu bireylerde kontrol grubu bireylere göre anlamlı derecede daha düşüktür.

Tablo 11. MS ve kontrol grubundaki toplam koku skoru

		Grup						Mann Whitney U Testi		
		n	Ortalama	Median	Min	Max	SS	Sıra Ort.	U	p
TOPLAM KOKU SKORU	MS	20	8.95	9.00	6.00	11.00	1.43	16.025	110.5	0.013
	Kontrol	20	10.05	10.00	7.00	12.00	1.05	24.975		
	Toplam	40	9.50	10.00	6.00	12.00	1.36			

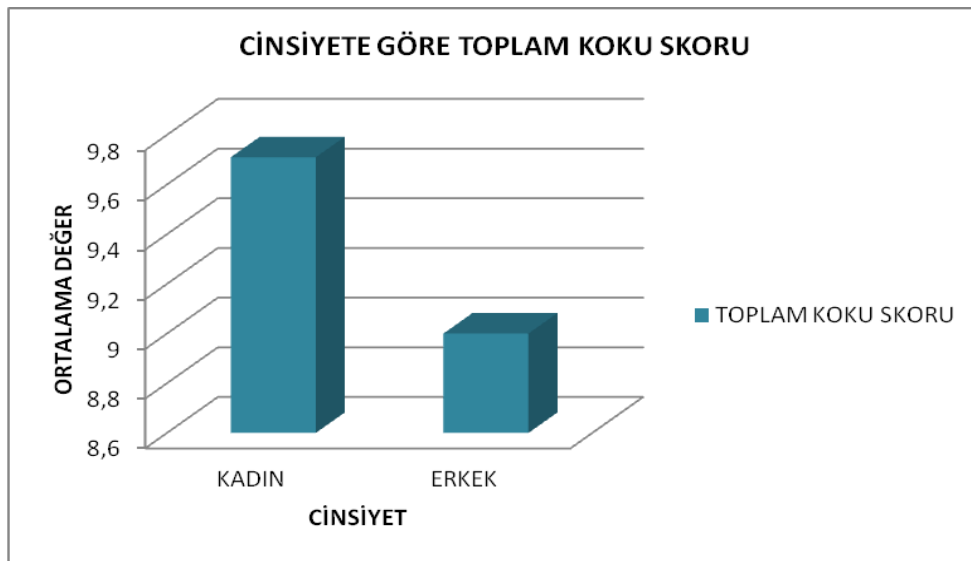


Şekil 16. MS ve kontrol grubu toplam koku skoru

Cinsiyet grupları arasında toplam koku skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir ($p>0.05$) (Tablo 12, Şekil 17).

Tablo 12. Cinsiyete göre toplam koku skoru

		Cinsiyet						Mann Whitney U Testi		
		n	Ortalama	Median	Min	Max	SS	Sıra Ort.	U	p
TOPLAM KOKU SKORU	Kadın	28	9.71	10.00	7.00	12.00	1.33	22.32	117	0.121
	Erkek	12	9.00	9.00	6.00	11.00	1.35	16.25		
	Toplam	40	9.50	10.00	6.00	12.00	1.36			



Şekil 17. Cinsiyete göre toplam koku skoru

Ayrıca MS grubunda;

Cinsiyet grupları arasında Yorgunluk Ciddiyet Skalası, MoCA ve EDSS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir($p>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. MS grubunda cinsiyete göre yorgunluk ciddiye skalası, MoCA ve EDSS değerleri

		MS						Mann Whitney U Testi		
		Cinsiyet								
		n	Ortalama	Median	Min	Max	SS	Sıra Ort.	U	p
YORGUNLUK CİDDİYET SKALASI	Kadın	14	4.29	4.95	1.20	7.00	2.04	10.36	40	0.869
	Erkek	6	4.27	3.90	1.80	7.00	2.44	10.83		
	Toplam	20	4.28	4.95	1.20	7.00	2.10			
MoCA	Kadın	14	19.14	17.00	15.00	26.00	4.09	9.25	24.5	0.144
	Erkek	6	22.50	24.50	16.00	25.00	3.73	13.42		
	Toplam	20	20.15	18.50	15.00	26.00	4.20			
EDSS	Kadın	14	1.21	0.50	0.00	3.50	1.40	10.54	41.5	0.965
	Erkek	6	1.17	1.00	0.00	2.50	1.29	10.42		
	Toplam	20	1.20	0.50	0.00	3.50	1.33			

Kontrol grubunda;

Cinsiyet grupları arasında Yorgunluk Ciddiyet Skalası ve MoCA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir($p>0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Kontrol grubunda cinsiyete göre yorgunluk ciddiye skalası ve MoCA değerleri

		Kontrol						Mann Whitney U Testi		
		Cinsiyet								
		n	Ortalama	Median	Min	Max	SS	Sıra Ort.	U	p
YORGUNLUK CİDDİYET SKALASI	Kadın	14	3.86	3.05	1.20	7.00	2.26	11.43	29	0.283
	Erkek	6	2.97	2.50	1.00	6.30	2.02	8.33		
	Toplam	20	3.60	2.90	1.00	7.00	2.18			
MoCA	Kadın	14	22.79	25.50	9.00	29.00	5.55	11.18	32.5	0.429
	Erkek	6	22.33	23.00	17.00	26.00	3.39	8.92		
	Toplam	20	22.65	24.50	9.00	29.00	4.91			

MS grubunda;

Toplam koku skoru ile yaş, brinkman index, yorgunluk ciddiye skalası, MoCA ve EDSS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemektedir ($p>0.05$) (Tablo 15).

Kontrol grubunda;

Toplam koku skoru ile yaş, brinkman index, yorgunluk ciddiye skalası ve MoCA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemektedir ($p>0.05$) (Tablo 15).

MS ve kontrol grubu bireylerin toplamında;

Toplam koku skoru ile yaş, brinkman index, yorgunluk ciddiye skalası ve MoCA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemektedir ($p>0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Toplam koku skoru ile yaş, brinkman index, yorgunluk ciddiye skalası ve MoCA değerleri arasındaki ilişki

Toplam Koku Skoru	MS		Kontrol		Toplam	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	-0.427	0.060	0.282	0.229	-0.028	0.862
Brinkman İndex	-0.205	0.387	-0.098	0.681	-0.141	0.385
Yorgunluk Ciddiyet Skalası	-0.187	0.430	0.034	0.886	-0.093	0.568
MoCA	0.073	0.761	-0.129	0.588	0.128	0.430
EDSS	0.060	0.803	-	-	-	-

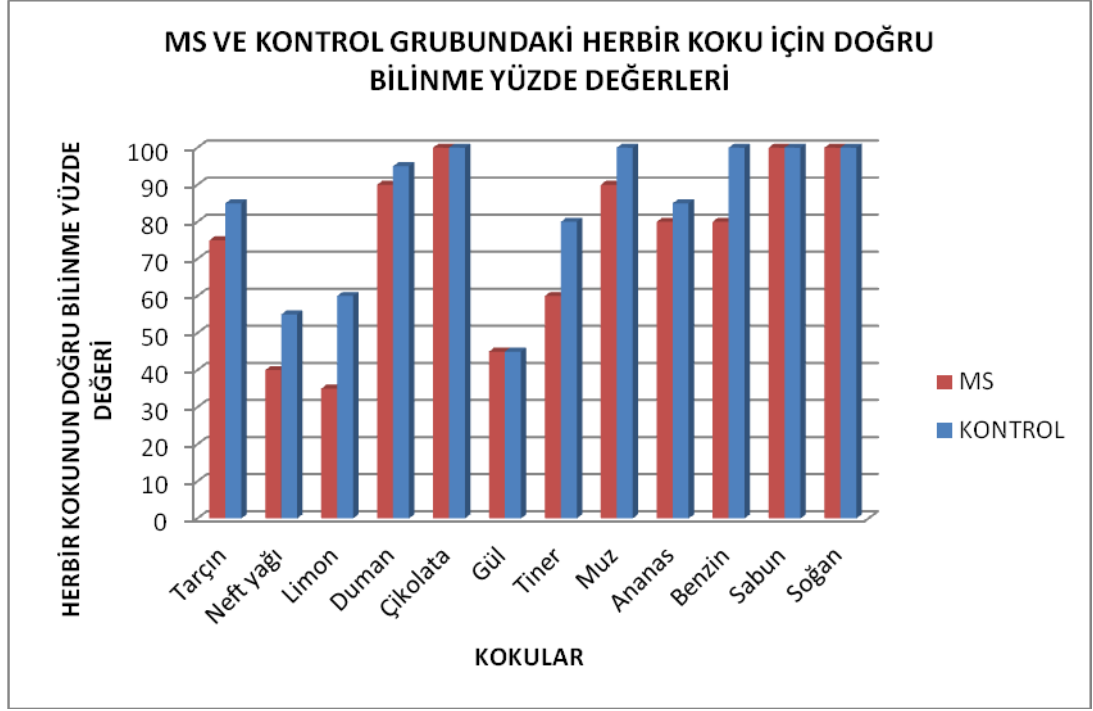
4.6.1. Herbir koku için sonuçlar

MS ve kontrol grubunun herbir koku için değerleri Ek 4-5 te verilmiştir. Çalışma ve kontrol grubunun tarçın, neft yağı, limon, duman, gl, tiner, muz, ananas ve benzin kokularını doğru tahmin etme grupları arasındaki fark Ki-kare testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir ($p>0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16. MS ve kontrol grubundaki herbir koku için sonuçlar

		Grup						İstatistiksel Analiz	
		MS		Kontrol		Toplam		Ki-kare	p
		n	%	n	%	n	%		
Tarçın	Yanlış	5	25.00	3	15.00	8	20.00	Fisher's Exact	0.695
	Doğru	15	75.00	17	85.00	32	80.00		
	Toplam	20	100.00	20	100.00	40	100.00		
Neft yağı	Yanlış	12	60.00	9	45.00	21	52.50	0.401	0.527
	Doğru	8	40.00	11	55.00	19	47.50		
	Toplam	20	100.00	20	100.00	40	100.00		
Limon	Yanlış	13	65.00	8	40.00	21	52.50	1.604	0.205
	Doğru	7	35.00	12	60.00	19	47.50		
	Toplam	20	100.00	20	100.00	40	100.00		
Duman	Yanlış	2	10.00	1	5.00	3	7.50	Fisher's Exact	1.000
	Doğru	18	90.00	19	95.00	37	92.50		
	Toplam	20	100.00	20	100.00	40	100.00		
Çikolata	Yanlış	0	0.00	0	0.00	0	0.00	-	-
	Doğru	20	100.00	20	100.00	40	100.00		
	Toplam	20	100.00	20	100.00	40	100.00		
Gül	Yanlış	11	55.00	11	55.00	22	55.00	0.000	1.000
	Doğru	9	45.00	9	45.00	18	45.00		
	Toplam	20	100.00	20	100.00	40	100.00		
Tiner	Yanlış	8	40.00	4	20.00	12	30.00	1.071	0.301
	Doğru	12	60.00	16	80.00	28	70.00		
	Toplam	20	100.00	20	100.00	40	100.00		
Muz	Yanlış	2	10.00	0	0.00	2	5.00	Fisher's Exact	0.487
	Doğru	18	90.00	20	100.00	38	95.00		
	Toplam	20	100.00	20	100.00	40	100.00		
Ananas	Yanlış	4	20.00	3	15.00	7	17.50	Fisher's Exact	1.000
	Doğru	16	80.00	17	85.00	33	82.50		
	Toplam	20	100.00	20	100.00	40	100.00		
Benzin	Yanlış	4	20.00	0	0.00	4	10.00	Fisher's Exact	0.106
	Doğru	16	80.00	20	100.00	36	90.00		
	Toplam	20	100.00	20	100.00	40	100.00		
Sabun	Yanlış	0	0.00	0	0.00	0	0.00	-	-
	Doğru	20	100.00	20	100.00	40	100.00		
	Toplam	20	100.00	20	100.00	40	100.00		
Soğan	Yanlış	0	0.00	0	0.00	0	0.00	-	-
	Doğru	20	100.00	20	100.00	40	100.00		
	Toplam	20	100.00	20	100.00	40	100.00		

MS grubu bireylerde enaz bilinen koku limon kokusu iken kontrol grubu bireylerde gül kokusu olmuştur. Kokuların tanınabilirliği yönünden bakıldığında ise MS ve kontrol grubunda çikolata, sabun ve soğan en çok bilinen koku olmuştur (Şekil 18)



Şekil 18. MS ve Kontrol grubundaki herbir koku için doğru bilinme yüzde değerleri

4.7. Santral ve Periferik Koku Bölgesi Ölçümlerinin sonuçları

MS ve kontrol grubunun Santral ve Periferik Koku Bölgesi Ölçümlerinin değerleri Ek 7-8-9-10 da verilmiştir. Çalışma ve kontrol grubunun Santral ve Periferik Koku Bölgesi Ölçümlerinin değerleri arasındaki fark Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir (Tablo 17).

Gruplar arasında Santral Koku Merkezi sağ Temporal Lobda Insular Girus çapı (mm), Santral Koku Merkezi sağ Temporal Lobda Insular Girus alanı (mm²), Santral Koku Merkezi sol Temporal Lobda Insular Girus çapı (mm), Santral Koku Merkezi sol Temporal Lobda Insular Girus alanı (mm²) ve Santral Koku Merkezi sol Corpus Amigdala çapı (mm) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir ($p>0.05$) (Tablo 17).

Gruplar arasında Santral Koku Merkezi sağ Corpus Amigdala çapı (mm), Santral Koku Merkezi Sağ Corpus Amigdala alanı (mm²) ve Santral Koku Merkezi sol Corpus Amigdala alanı (mm²) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmektedir ($p<0.05$). Bu değerler MS grubu bireylerde kontrol grubu bireylere göre anlamlı derecede daha yüksektir (Tablo 17).

Gruplar arasında Periferik Koku Merkezi sağ Olfaktor Bulbus çapı (mm), Periferik Koku Merkezi sağ Olfaktor Bulbus alanı (mm²), Periferik Koku Merkezi sol Olfaktor Bulbus çapı (mm), Periferik Koku Merkezi sol Olfaktor Bulbus alanı (mm²), Periferik Koku Merkezi sağ Olfaktor Sulkus çapı (mm), Periferik Koku

Merkezi sağ Olfaktor Sulkus alanı (mm²), Periferik Koku Merkezi sol Olfaktor Sulkus çapı (mm) ve Periferik Koku Merkezi sol Olfaktor Sulkus alanı (mm²) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir (p>0.05) (Tablo 17).

Tablo 17. MS ve kontrol grubundaki Santral ve Periferik Koku Bölgesi Ölçümlerinin sonuçları

		Grup						Mann Whitney U Testi		
		n	Ortalama	Median	Min	Max	SS	Sıra Ort.	U	p
SANTRAL KOKU MERKEZİ SAĞ TEMPORAL LOBDA İNSULAR GİRÜS ÇAPI (mm)	MS	20	11.01	11.04	9.18	13.35	1.09	23.975	130.5	0.060
	Kontrol	20	10.59	9.90	7.11	22.38	3.16	17.025		
	Toplam	40	10.80	10.43	7.11	22.38	2.34			
SANTRAL KOKU MERKEZİ SAĞ TEMPORAL LOBDA İNSULAR GİRÜS ALANI (mm ²)	MS	20	386.77	367.40	276.43	506.69	57.84	22.300	164	0.330
	Kontrol	20	369.91	351.33	217.97	568.80	93.81	18.700		
	Toplam	40	378.34	363.72	217.97	568.80	77.39			
SANTRAL KOKU MERKEZİ SOL TEMPORAL LOBDA İNSULAR GİRÜS ÇAPI (mm)	MS	20	10.31	9.90	8.44	14.08	1.55	17.275	135.5	0.081
	Kontrol	20	11.13	10.82	7.32	19.86	2.48	23.725		
	Toplam	40	10.72	10.29	7.32	19.86	2.09			
SANTRAL KOKU MERKEZİ SOL TEMPORAL LOBDA İNSULAR GİRÜS ALANI (mm ²)	MS	20	369.28	368.76	240.50	479.53	72.35	21.100	188	0.745
	Kontrol	20	368.54	347.72	210.54	645.96	98.81	19.900		
	Toplam	40	368.91	356.03	210.54	645.96	85.48			
SANTRAL KOKU MERKEZİ SAĞ CORPUS AMİGDALA ÇAPI (mm)	MS	20	21.64	22.14	10.65	29.28	4.21	24.375	122.5	0.036
	Kontrol	20	20.60	20.78	15.98	22.91	1.74	16.625		
	Toplam	40	21.12	21.33	10.65	29.28	3.23			
SANTRAL KOKU MERKEZİ SAĞ CORPUS AMİGDALA ALANI (mm ²)	MS	20	251.38	253.97	148.69	312.43	42.81	26.750	75	0.001
	Kontrol	20	206.03	200.52	139.33	291.58	34.58	14.250		
	Toplam	40	228.71	230.94	139.33	312.43	44.75			
SANTRAL KOKU MERKEZİ SOL CORPUS AMİGDALA ÇAPI (mm)	MS	20	22.46	23.00	11.72	28.06	4.27	23.750	135	0.079
	Kontrol	20	21.40	20.99	18.62	25.32	2.04	17.250		
	Toplam	40	21.93	21.45	11.72	28.06	3.35			
SANTRAL KOKU MERKEZİ SOL CORPUS AMİGDALA ALANI (mm ²)	MS	20	268.61	267.93	211.20	348.88	40.24	27.300	64	0.000
	Kontrol	20	221.57	215.77	161.41	341.98	37.58	13.700		
	Toplam	40	245.09	235.58	161.41	348.88	45.21			
PERİFERİK KOKU MERKEZİ SAĞ OLFAKTOR BULBUS ÇAPI (mm)	MS	20	3.07	3.26	1.58	4.49	0.86	21.075	188.5	0.756
	Kontrol	20	3.10	3.08	1.86	4.62	0.64	19.925		
	Toplam	40	3.08	3.10	1.58	4.62	0.75			
PERİFERİK KOKU MERKEZİ SAĞ OLFAKTOR BULBUS ALANI (mm ²)	MS	20	6.08	5.85	2.40	12.72	2.55	19.500	180	0.588
	Kontrol	20	6.34	6.31	1.68	12.05	2.39	21.500		
	Toplam	40	6.21	5.99	1.68	12.72	2.44			
PERİFERİK KOKU MERKEZİ SOL OLFAKTOR BULBUS ÇAPI (mm)	MS	20	3.05	3.17	0.76	4.45	0.83	19.775	185.5	0.695
	Kontrol	20	3.17	3.20	1.98	4.41	0.62	21.225		
	Toplam	40	3.11	3.20	0.76	4.45	0.73			
PERİFERİK KOKU MERKEZİ SOL OLFAKTOR BULBUS ALANI (mm ²)	MS	20	7.53	7.92	0.73	12.35	2.96	23.600	138	0.094
	Kontrol	20	6.57	6.72	3.07	10.73	1.80	17.400		
	Toplam	40	7.05	7.11	0.73	12.35	2.47			
PERİFERİK KOKU MERKEZİ SAĞ OLFAKTOR SULKUS ÇAPI (mm)	MS	20	2.29	2.28	1.28	3.50	0.64	22.200	166	0.358
	Kontrol	20	2.11	2.02	1.18	3.29	0.62	18.800		
	Toplam	40	2.20	2.17	1.18	3.50	0.62			
PERİFERİK KOKU MERKEZİ SAĞ OLFAKTOR SULKUS ALANI (mm ²)	MS	20	12.50	12.14	3.28	19.20	4.56	20.000	190	0.787
	Kontrol	20	12.85	12.50	2.57	20.93	4.43	21.000		
	Toplam	40	12.68	12.50	2.57	20.93	4.44			
PERİFERİK KOKU MERKEZİ SOL OLFAKTOR SULKUS ÇAPI (mm)	MS	20	2.14	2.19	1.30	2.84	0.46	20.725	195.5	0.903
	Kontrol	20	2.14	2.07	1.36	3.12	0.53	20.275		
	Toplam	40	2.14	2.18	1.30	3.12	0.49			
PERİFERİK KOKU MERKEZİ SOL OLFAKTOR SULKUS ALANI (mm ²)	MS	20	13.22	14.73	4.38	24.29	4.87	20.925	191.5	0.818
	Kontrol	20	13.25	13.62	7.13	21.69	3.92	20.075		
	Toplam	40	13.23	14.36	4.38	24.29	4.36			

MS grubunda;

Toplam koku skoru ile tablo 18 de verilen santral ve periferik koku bölgesi ölçüm değerleri arasında bir ilişki görülmemektedir ($p>0.05$) (Tablo 18) .

Kontrol grubunda;

Toplam koku skoru ile Santral Koku Merkezi sağ Temporal Lobda Insular Girus çapı (mm) değerleri arasında negatif yönlü orta düzey bir ilişki görülmektedir ($p<0.05$) (Tablo 18). Toplam koku skoru arttıkça Santral Koku Merkezi sağ Temporal Lobda Insular Girus çapı (mm) değerleri azalmaktadır. Toplam koku skoru ile Periferik Koku Merkezi sağ Olfaktor Bulbus çapı (mm) değerleri arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki görülmektedir($p<0.05$) (Tablo 18). Toplam koku skoru arttıkça Periferik Koku Merkezi sağ Olfaktor Bulbus çapı (mm) değerleri azalmaktadır.

MS ve kontrol grubu bireylerin toplamında;

Toplam koku skoru ile Santral Koku Merkezi sağ Temporal Lobda Insular Girus çapı (mm) değerleri arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki görülmektedir($p<0.05$) (Tablo 19). Toplam koku skoru arttıkça Santral Koku Merkezi sağ Temporal Lobda Insular Girus çapı (mm) değeri azalmaktadır. Toplam koku skoru ile Santral Koku Merkezi sağ Temporal Lobda Insular Girus alanı (mm^2)değerleri arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki görülmektedir($p<0.05$) (Tablo 19) . Toplam koku skoru arttıkça Santral Koku Merkezi sağ Temporal Lobda Insular Girus alanı (mm^2) değeri azalmaktadır.

Tablo 18. Toplam koku skoru ile MS ve kontrol grubunda belirtilen değişkenler arasındaki ilişki

Toplam koku skoru ile Belirtilen Değişkenler Arasındaki İlişki Dağılımı	MS		Kontrol	
	r	p	r	p
YAŞ	-0.430	0.059	0.231	0.328
SANTRAL KOKU MERKEZİ SAĞ TEMPORAL LOBDA İNSULAR GİRUS ÇAPI (mm)	-0.041	0.863	-0.529	0.016
SANTRAL KOKU MERKEZİ SAĞ TEMPORAL LOBDA İNSULAR GİRUS ALANI (mm^2)	-0.376	0.102	-0.258	0.272
SANTRAL KOKU MERKEZİ SOL TEMPORAL LOBDA İNSULAR GİRUS ÇAPI (mm)	0.197	0.405	-0.123	0.607
SANTRAL KOKU MERKEZİ SOL TEMPORAL LOBDA İNSULAR GİRUS ALANI (mm^2)	-0.022	0.928	-0.170	0.472
SANTRAL KOKU MERKEZİ SAĞ CORPUS AMİGDALA ÇAPI (mm)	0.012	0.961	-0.030	0.900
SANTRAL KOKU MERKEZİ SAĞ CORPUS AMİGDALA ALANI (mm^2)	-0.297	0.203	0.069	0.773
SANTRAL KOKU MERKEZİ SOL CORPUS AMİGDALA ÇAPI (mm)	-0.020	0.933	-0.162	0.496
SANTRAL KOKU MERKEZİ SOL CORPUS AMİGDALA ALANI (mm^2)	-0.012	0.959	-0.019	0.938
PERİFERİK KOKU MERKEZİ SAĞ OLFAKTOR BULBUS ÇAPI (mm)	0.223	0.346	-0.486	0.030
PERİFERİK KOKU MERKEZİ SAĞ OLFAKTOR BULBUS ALANI (mm^2)	0.315	0.176	-0.216	0.360
PERİFERİK KOKU MERKEZİ SOL OLFAKTOR BULBUS ÇAPI (mm)	0.396	0.084	0.022	0.927
PERİFERİK KOKU MERKEZİ SOL OLFAKTOR BULBUS ALANI (mm^2)	0.328	0.158	0.212	0.370
PERİFERİK KOKU MERKEZİ SAĞ OLFAKTOR SULKUS ÇAPI (mm)	0.201	0.396	-0.132	0.578
PERİFERİK KOKU MERKEZİ SAĞ OLFAKTOR SULKUS ALANI (mm^2)	0.325	0.162	-0.307	0.188
PERİFERİK KOKU MERKEZİ SOL OLFAKTOR SULKUS ÇAPI (mm)	-0.083	0.728	0.045	0.852
PERİFERİK KOKU MERKEZİ SOL OLFAKTOR SULKUS ALANI (mm^2)	-0.186	0.432	-0.260	0.269

Tablo 19. MS ve kontrol grubu bireylerin toplamında toplam koku skoru ile belirtilen değişkenler arasındaki ilişki

Toplam koku skoru ile Belirtilen Değişkenler Arasındaki İlişki Dağılımı	r	p
YAŞ	-0.028	0.862
SANTRAL KOKU MERKEZİ SAĞ TEMPORAL LOBDA İNSULAR GİRUS ÇAPI (mm)	-0.333	0.036
SANTRAL KOKU MERKEZİ SAĞ TEMPORAL LOBDA İNSULAR GİRUS ALANI (mm ²)	-0.364	0.021
SANTRAL KOKU MERKEZİ SOL TEMPORAL LOBDA İNSULAR GİRUS ÇAPI (mm)	0.181	0.263
SANTRAL KOKU MERKEZİ SOL TEMPORAL LOBDA İNSULAR GİRUS ALANI (mm ²)	-0.122	0.453
SANTRAL KOKU MERKEZİ SAĞ CORPUS AMİGDALA ÇAPI (mm)	-0.144	0.374
SANTRAL KOKU MERKEZİ SAĞ CORPUS AMİGDALA ALANI (mm ²)	-0.214	0.185
SANTRAL KOKU MERKEZİ SOL CORPUS AMİGDALA ÇAPI (mm)	-0.067	0.680
SANTRAL KOKU MERKEZİ SOL CORPUS AMİGDALA ALANI (mm ²)	-0.227	0.160
PERİFERİK KOKU MERKEZİ SAĞ OLFAKTOR BULBUS ÇAPI (mm)	-0.115	0.481
PERİFERİK KOKU MERKEZİ SAĞ OLFAKTOR BULBUS ALANI (mm ²)	0.129	0.426
PERİFERİK KOKU MERKEZİ SOL OLFAKTOR BULBUS ÇAPI (mm)	0.232	0.150
PERİFERİK KOKU MERKEZİ SOL OLFAKTOR BULBUS ALANI (mm ²)	0.128	0.432
PERİFERİK KOKU MERKEZİ SAĞ OLFAKTOR SULKUS ÇAPI (mm)	0.035	0.831
PERİFERİK KOKU MERKEZİ SAĞ OLFAKTOR SULKUS ALANI (mm ²)	0.069	0.674
PERİFERİK KOKU MERKEZİ SOL OLFAKTOR SULKUS ÇAPI (mm)	-0.013	0.938
PERİFERİK KOKU MERKEZİ SOL OLFAKTOR SULKUS ALANI (mm ²)	-0.186	0.251

4.8. MULTIPL SKLEROZ

4.8.1. Hastalık süresi

MS grubunun hastalık süresi değerleri Ek 2 de verilmiştir. MS grubunda; Toplam koku skoru ile hastalık süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemektedir ($p > 0.05$) (Tablo 20).

Tablo 20. Toplam koku skoru ile hastalık süresi arası ilişki

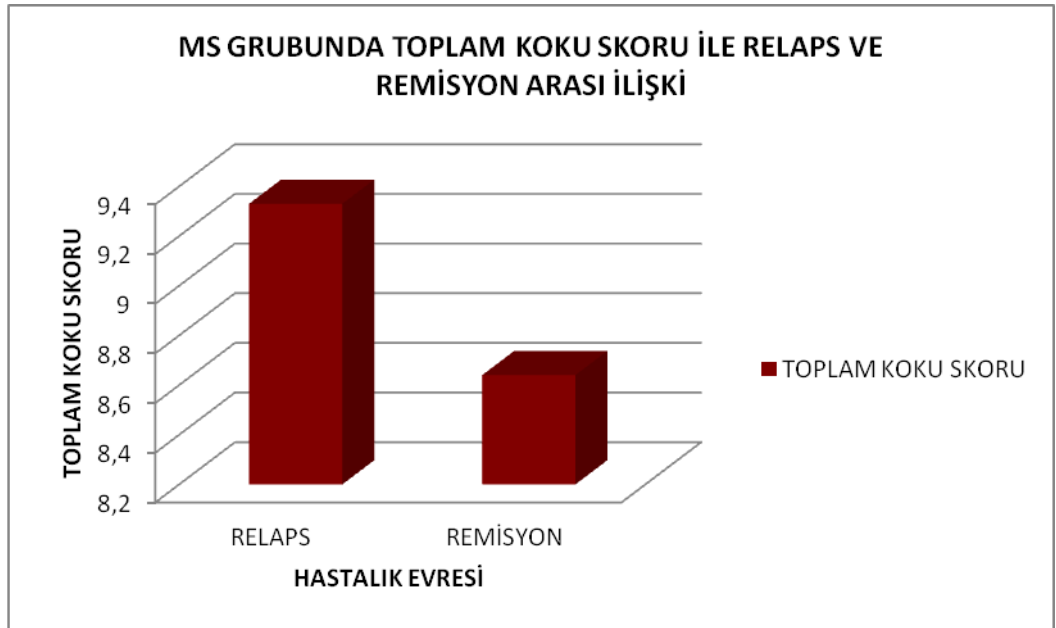
Toplam koku skoru	MS	
	r	p
Hastalık Süresi	-0.325	0.162

4.8.2. Relaps-Remisyon

MS grubunun Relaps ve Remisyon değerleri Ek 2 de verilmiştir. MS grubunda; Relaps ve Remisyon grupları arasında toplam koku skoru açısından fark Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 21, Şekil 19).

Tablo 21. Toplam koku skoru ile Relaps ve Remisyon arası ilişki

		MS						Mann Whitney U Testi		
		n	Ortalama	Median	Min	Max	SS	Sıra Ort.	U	p
TOPLAM KOKU SKORU	Relaps	9	9.33	9	8	11	1.22	12.00	36	0.290
	Remisyon	11	8.64	8	6	11	1.57	9.27		
	Toplam	20	8.95	9	6	11	1.43			



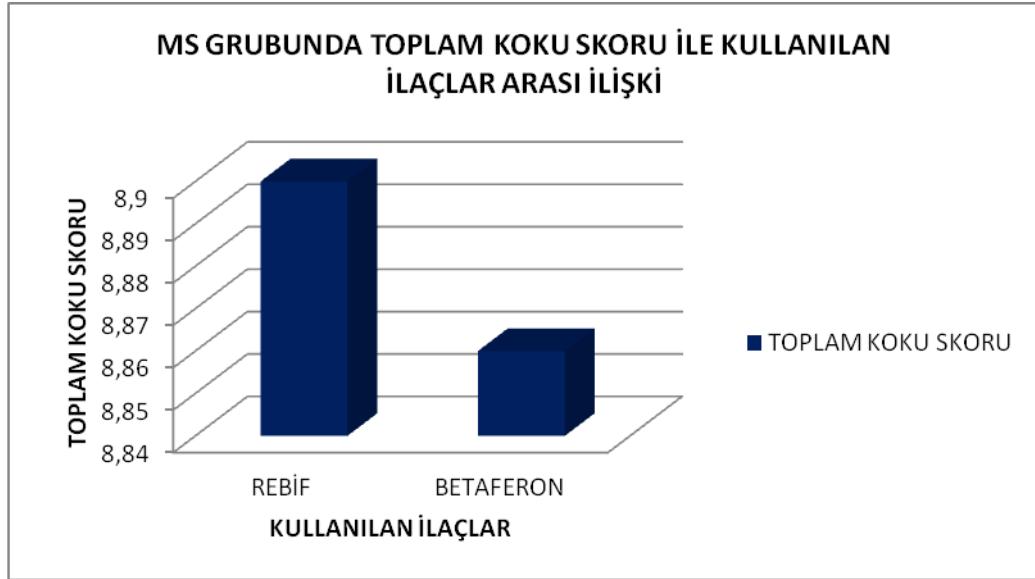
Şekil 19. Toplam koku skoru ile Relaps ve Remisyon arası ilişki

4.8.3. Kullandığı ilaçlar

MS grubunun Rebif ve Betaferon değerleri Ek 2 de verilmiştir. MS grubunda; Rebif ve Betaferon grupları arasında toplam koku skoru açısından fark Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 22, Şekil 20).

Tablo 22. Toplam koku skoru ile kullanılan ilaçlar (Rebif ve Betaferon) arası ilişki

		MS						Mann Whitney U Testi		
		n	Ortalama	Median	Min	Max	SS	Sıra Ort.	U	p
TOPLAM KOKU SKORU	Rebif	10	8.90	8.5	7	11	1.29	8.90	34	0.920
	Betaferon	7	8.86	9	6	11	1.77	9.14		
	Toplam	17	8.88	9	6	11	1.45			



Şekil 20. Toplam koku skoru ile kullanılan ilaçlar (Rebif ve Betaferon) arası ilişki

4.8.4. Lezyon Yüğü

MS grubunun MS lezyon yüğü değerleri ve Santral-Periferik koku merkezlerindeki MS lezyon sayıları Ek-6 da verilmiştir.

MS grubunda; Cinsiyet grupları ile 3 mm den büyük MS lezyon sayısı grupları arasındaki fark Ki-kare testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 23).

Tablo 23. MS grubunda cinsiyete göre lezyon yükü

		Cinsiyet						İstatistiksel Analiz	
		Kadın		Erkek		Toplam		Ki-kare	p
		n	%	n	%	n	%		
3 MM DEN KÜÇÜK MS LEZYON SAYISI	Yok	0	0.00	1	16.67	1	5.00	-	-
	1-2-3	5	35.71	3	50.00	8	40.00		
	4-5-6	2	14.29	2	33.33	4	20.00		
	6+	7	50.00	0	0.00	7	35.00		
	Toplam	14	100.00	6	100.00	20	100.00		
3 MM DEN BÜYÜK MS LEZYON SAYISI	4-5-6	0	0.00	1	16.67	1	5.00	Fisher's Exact	0.300
	6+	14	100.00	5	83.33	19	95.00		
	Toplam	14	100.00	6	100.00	20	100.00		
SAĞ PERİKALLOZAL YERLEŞİMLİ MS LEZYON SAYISI	Yok	6	42.86	2	33.33	8	40.00	-	-
	1-2-3	5	35.71	3	50.00	8	40.00		
	4-5-6	3	21.43	1	16.67	4	20.00		
	Toplam	14	100.00	6	100.00	20	100.00		
SAĞ PERİVENTRİKÜLER YERLEŞİMLİ MS LEZYON SAYISI	1-2-3	5	35.71	2	33.33	7	35.00	-	-
	4-5-6	4	28.57	1	16.67	5	25.00		
	6+	5	35.71	3	50.00	8	40.00		
	Toplam	14	100.00	6	100.00	20	100.00		
SAĞ KORTİKAL YERLEŞİMLİ MS LEZYON SAYISI	1-2-3	2	14.29	2	33.33	4	20.00	-	-
	4-5-6	1	7.14	1	16.67	2	10.00		
	6+	11	78.57	3	50.00	14	70.00		
	Toplam	14	100.00	6	100.00	20	100.00		
SOL PERİKALLOZAL YERLEŞİMLİ MS LEZYON SAYISI	Yok	3	21.43	0	0.00	3	15.00	-	-
	1-2-3	7	50.00	3	50.00	10	50.00		
	4-5-6	3	21.43	3	50.00	6	30.00		
	6+	1	7.14	0	0.00	1	5.00		
	Toplam	14	100.00	6	100.00	20	100.00		
SOL PERİVENTRİKÜLER YERLEŞİMLİ MS LEZYON SAYISI	Yok	1	7.14	1	16.67	2	10.00	-	-
	1-2-3	5	35.71	1	16.67	6	30.00		
	4-5-6	3	21.43	2	33.33	5	25.00		
	6+	5	35.71	2	33.33	7	35.00		
	Toplam	14	100.00	6	100.00	20	100.00		
SOL KORTİKAL YERLEŞİMLİ MS LEZYON SAYISI	Yok	0	0.00	1	16.67	1	5.00	-	-
	1-2-3	2	14.29	2	33.33	4	20.00		
	4-5-6	3	21.43	0	0.00	3	15.00		
	6+	9	64.29	3	50.00	12	60.00		
	Toplam	14	100.00	6	100.00	20	100.00		
SAĞ TOPLAM MS LEZYON SAYISI	1-2-3	1	7.14	1	16.67	2	10.00	-	-
	4-5-6	0	0.00	1	16.67	1	5.00		
	6+	13	92.86	4	66.67	17	85.00		
	Toplam	14	100.00	6	100.00	20	100.00		
SOL TOPLAM MS LEZYON SAYISI	1-2-3	0	0.00	1	16.67	1	5.00	-	-
	4-5-6	1	7.14	0	0.00	1	5.00		
	6+	13	92.86	5	83.33	18	90.00		
	Toplam	14	100.00	6	100.00	20	100.00		

MS grubunda; Relaps ve Remisyon grupları ile 3 mm den büyük MS lezyon sayısı grupları arasındaki fark Ki-kare testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$)(Tablo 24).

Tablo 24. MS grubunda Relaps ve Remisyona göre lezyon yükü

		MS İÇİN RELAPS-REMİSYON						İstatistiksel Analiz	
		Relaps		Remisyon		Toplam		Ki-kare	p
		n	%	n	%	n	%		
3 MM DEN KÜÇÜK MS LEZYON SAYISI	Yok	1	11.11	0	0.00	1	5.00	-	-
	1-2-3	4	44.44	4	36.36	8	40.00		
	4-5-6	1	11.11	3	27.27	4	20.00		
	6+	3	33.33	4	36.36	7	35.00		
	Toplam	9	100.00	11	100.00	20	100.00		
3 MM DEN BÜYÜK MS LEZYON SAYISI	4-5-6	1	11.11	0	0.00	1	5.00	Fisher's Exact	0.450
	6+	8	88.89	11	100.00	19	95.00		
	Toplam	9	100.00	11	100.00	20	100.00		
SAĞ PERİKALLOZAL YERLEŞİMLİ MS LEZYON SAYISI	Yok	3	33.33	5	45.45	8	40.00	-	-
	1-2-3	5	55.56	3	27.27	8	40.00		
	4-5-6	1	11.11	3	27.27	4	20.00		
	Toplam	9	100.00	11	100.00	20	100.00		
SAĞ PERİVENTRİKÜLER YERLEŞİMLİ MS LEZYON SAYISI	1-2-3	3	33.33	4	36.36	7	35.00	-	-
	4-5-6	2	22.22	3	27.27	5	25.00		
	6+	4	44.44	4	36.36	8	40.00		
	Toplam	9	100.00	11	100.00	20	100.00		
SAĞ KORTİKAL YERLEŞİMLİ MS LEZYON SAYISI	1-2-3	3	33.33	1	9.09	4	20.00	-	-
	4-5-6	0	0.00	2	18.18	2	10.00		
	6+	6	66.67	8	72.73	14	70.00		
	Toplam	9	100.00	11	100.00	20	100.00		
SOL PERİKALLOZAL YERLEŞİMLİ MS LEZYON SAYISI	Yok	1	11.11	2	18.18	3	15.00	-	-
	1-2-3	4	44.44	6	54.55	10	50.00		
	4-5-6	3	33.33	3	27.27	6	30.00		
	6+	1	11.11	0	0.00	1	5.00		
	Toplam	9	100.00	11	100.00	20	100.00		
SOL PERİVENTRİKÜLER YERLEŞİMLİ MS LEZYON SAYISI	Yok	1	11.11	1	9.09	2	10.00	-	-
	1-2-3	3	33.33	3	27.27	6	30.00		
	4-5-6	1	11.11	4	36.36	5	25.00		
	6+	4	44.44	3	27.27	7	35.00		
	Toplam	9	100.00	11	100.00	20	100.00		
SOL KORTİKAL YERLEŞİMLİ MS LEZYON SAYISI	Yok	1	11.11	0	0.00	1	5.00	-	-
	1-2-3	2	22.22	2	18.18	4	20.00		
	4-5-6	1	11.11	2	18.18	3	15.00		
	6+	5	55.56	7	63.64	12	60.00		
	Toplam	9	100.00	11	100.00	20	100.00		
SAĞ TOPLAM MS LEZYON SAYISI	1-2-3	2	22.22	0	0.00	2	10.00	-	-
	4-5-6	0	0.00	1	9.09	1	5.00		
	6+	7	77.78	10	90.91	17	85.00		
	Toplam	9	100.00	11	100.00	20	100.00		
SOL TOPLAM MS LEZYON SAYISI	1-2-3	1	11.11	0	0.00	1	5.00	-	-
	4-5-6	0	0.00	1	9.09	1	5.00		
	6+	8	88.89	10	90.91	18	90.00		
	Toplam	9	100.00	11	100.00	20	100.00		

MS grubunda; Rebif ve Betaferon grupları ile 3 mm den büyük MS lezyon sayısı grupları arasındaki fark Ki-kare testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$)(Tablo 25).

Tablo 25. MS grubunda Rebif ve Betaferona göre lezyon yükü

		KULLANDIĞI İLAÇLAR						İstatistiksel Analiz	
		REBİF		BETAFERON		Toplam		Ki-kare	p
		n	%	n	%	n	%		
3 MM DEN KÜÇÜK MS LEZYON SAYISI	Yok	1	10.00	0	0.00	1	5.88	-	-
	1-2-3	4	40.00	3	42.86	7	41.18		
	4-5-6	2	20.00	1	14.29	3	17.65		
	6+	3	30.00	3	42.86	6	35.29		
	Toplam	10	100.00	7	100.00	17	100.00		
3 MM DEN BÜYÜK MS LEZYON SAYISI	4-5-6	1	10.00	0	0.00	1	5.88	Fisher's Exact	1.000
	6+	9	90.00	7	100.00	16	94.12		
	Toplam	10	100.00	7	100.00	17	100.00		
SAĞ PERİKALLOZAL YERLEŞİMLİ MS LEZYON SAYISI	Yok	3	30.00	3	42.86	6	35.29	-	-
	1-2-3	5	50.00	3	42.86	8	47.06		
	4-5-6	2	20.00	1	14.29	3	17.65		
	Toplam	10	100.00	7	100.00	17	100.00		
SAĞ PERİVENTRİKÜLER YERLEŞİMLİ MS LEZYON SAYISI	1-2-3	2	20.00	3	42.86	5	29.41	-	-
	4-5-6	3	30.00	2	28.57	5	29.41		
	6+	5	50.00	2	28.57	7	41.18		
	Toplam	10	100.00	7	100.00	17	100.00		
SAĞ KORTİKAL YERLEŞİMLİ MS LEZYON SAYISI	1-2-3	2	20.00	2	28.57	4	23.53	-	-
	4-5-6	2	20.00	0	0.00	2	11.76		
	6+	6	60.00	5	71.43	11	64.71		
	Toplam	10	100.00	7	100.00	17	100.00		
SOL PERİKALLOZAL YERLEŞİMLİ MS LEZYON SAYISI	Yok	1	10.00	1	14.29	2	11.76	-	-
	1-2-3	6	60.00	3	42.86	9	52.94		
	4-5-6	3	30.00	2	28.57	5	29.41		
	6+	0	0.00	1	14.29	1	5.88		
	Toplam	10	100.00	7	100.00	17	100.00		
SOL PERİVENTRİKÜLER YERLEŞİMLİ MS LEZYON SAYISI	Yok	1	10.00	0	0.00	1	5.88	-	-
	1-2-3	2	20.00	2	28.57	4	23.53		
	4-5-6	3	30.00	2	28.57	5	29.41		
	6+	4	40.00	3	42.86	7	41.18		
	Toplam	10	100.00	7	100.00	17	100.00		
SOL KORTİKAL YERLEŞİMLİ MS LEZYON SAYISI	Yok	1	10.00	0	0.00	1	5.88	-	-
	1-2-3	1	10.00	2	28.57	3	17.65		
	4-5-6	1	10.00	1	14.29	2	11.76		
	6+	7	70.00	4	57.14	11	64.71		
	Toplam	10	100.00	7	100.00	17	100.00		
SAĞ TOPLAM MS LEZYON SAYISI	1-2-3	1	10.00	1	14.29	2	11.76	-	-
	4-5-6	0	0.00	1	14.29	1	5.88		
	6+	9	90.00	5	71.43	14	82.35		
	Toplam	10	100.00	7	100.00	17	100.00		
SOL TOPLAM MS LEZYON SAYISI	1-2-3	1	10.00	0	0.00	1	5.88	-	-
	4-5-6	0	0.00	0	0.00	0	0.00		
	6+	9	90.00	7	100.00	16	94.12		
	Toplam	10	100.00	7	100.00	17	100.00		

5. TARTIŞMA

Multipl skleroz merkezi sinir sisteminin etyolojisi tam olarak bilinmeyen demiyelizan hastalıdır. Genellikle relaps ve remisyonlar ile giden ve histolojik olarak demiyelinizasyon, inflamatuvar değişiklikler ile gliozisin belirgin olarak izlendiği, santral sinir sisteminde multifokal bozukluklara yol açan bir sendromdur (88).

Multipl skleroz genç yetişkinleri etkileyen kronik bir hastalıktır. En sık 20-40 yaşları arasında görülmekle birlikte MS'in aslında 10-59 yaş aralığını içeren geniş bir yaş diliminde görüldüğü bilinmektedir. Çalışmaya katılan MS olgularının 14'ü (%70) kadın ve 6'sı (%30) erkek idi. Olguların yaş ortalaması 34.2 ± 7.1 (22-47) idi. Bu durum MS'in genç erişkinlerde ve kadınlarda daha sık ortaya çıktığı literatür bilgisi ile uyumludur (138).

Çalışmamızda MS'de kadın erkek oranı 2.33:1 olarak tespit edilmiştir. MS'de kadın erkek oranı ile ilgili yapılan çalışmalarda Modrego ve Pina (139) 44 MS'li hastada kadın erkek oranını 1.93:1, Itoh ve ark. (140) 37 MS hastasında kadın erkek oranını 1.84:1, Houzen ve ark. (141) 27 MS hastasında kadın erkek oranının 2.85/1, McDonnell ve Hawkins (142) 2.1:1, Karni ve ark. (143) Poser tanı kriterlerine göre kesin ve olası MS tanısı alan 272 hastada kadın erkek oranını 1.64:1 olarak hesaplamışlardır. Totaro ve ark. (144) İtalya'da yaptıkları çalışma da MS'li hastalarda kadın erkek oranını 2:1, Benito-Leon ve ark. (145) ise 1.6:1 olduğunu saptamışlardır. Çalışmamız bu literatür bilgileriyle uyumludur.

MS hastalarında kognitif fonksiyonlarda bozulma, ilk kez Fransız nörolog Dr. Jean Martin Charcot'un 1877 yılındaki yazılarında bildirilmektedir (146). MS'deki kognitif bozulmanın patogenezi hala aydınlatılamamıştır. Kognitif düzeyi değerlendirmek üzere MoCA (Montreal Cognitive Assessment) testini kullandığımız bu çalışmada MS grubu bireylerin ortalama MoCA değeri 20.15 kontrol grubu bireylerin ise 22.65 olduğunu saptadık. Testten alınabilecek en yüksek puan 30'dur. Toplam puanın 21 ve üzerinde olması katılımcının normal sınırlar içinde olduğunu gösterir. Çalışma ve kontrol grubunun MoCA değerleri arasındaki fark Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık görülmektedir ($p < 0.05$). Çalışmamızda MoCA değerleri MS grubu bireylerde kontrol grubu bireylere göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Şimdiye kadar yapılmış çalışmalarda kognitif işlev bozukluğunun insidansı %32 ile % 70 arasında değişmektedir (147). Ağır kognitif etkilenme olguların %20-30'unda görülebilmektedir (148). Amato ve ark. (149) 10

yıl boyunca takip ettikleri MS hastalarında kognitif bozukluğun %56 oranında olduğunu, bozukluğun hastalığın formu, ileri yaş ve fiziksel özürllük derecesi gibi faktörlerden etkilendiğini göstermişlerdir. Schultheis ve ark. (150) 28 MS hastası üzerinde yapmış oldukları çalışmada fiziksel özürllüğü olmayan MS hastalarında da kognitif bozuklukların ortaya çıkabileceğini bildirmiştir.

Yorgunluk subjektif bir deneyimdir, niteliksel ve niceliksel olarak ölçülmesi zordur(151,152). Multipl skleroz hastalarında yorgunluğun varlığını ve şiddetini, farklı boyutlarıyla ya da tek boyutlu olarak ölçen birçok skala kullanılmaktadır. Farklı skalalar bu deneyimin farklı boyutunu ölçer(153). Fonksiyon görme, Özürllük ve Sağlığın Uluslararası Sınıflandırması (International Classification of Functioning, Disability and Health, ICF) tarafından, hastalığın farklı düzeylerdeki etkilerini tanımlamaya yönelik olarak ortak bir dil önerilmiştir(154). MS'li erişkinlerde multidisipliner rehabilitasyonun değerini araştıran bir Cochrane derlemesinde FSS ile ölçülen yorgunluk, bu ortak dile göre aktivite kısıtlılığını temsil eden bir sonuç ölçüm aracı olarak ele alınmıştır. FSS, en yaygın kullanılan, tek boyutlu, yorgunluğun günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki etkilerini sorgulayan bir skala olarak tanımlanır(155). Yorgunluk şiddetini değerlendirmek üzere FSS'yi kullandığımız bu çalışmada MS'li hastaların % 50'sinde, sağlıklı kontrol grubunun da % 35'inde yorgunluk olduğunu saptadık. MS'li hastalarda bu semptomun % 50-90 arasında değişen sıklıkta gözleendiği bildirilmiştir(156,157).

Yorgunluk düzeyi ile öğrenim süresi arasında bir ilişki saptanmamakla beraber, yorgunluğu olan MS hastalarının eğitim düzeyinin, olmayanlara göre daha düşük olduğunu gözledik. Tedeschi ve ark.'na (158) göre, MS'li hastalarda yüksek eğitim düzeyi yorgunluğa karşı koruyucu rol oynamaktadır. Sosyodemografik değişkenlerle yorgunluk arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, MS'li hastalarda eğitim düzeyi arttıkça yorgunluk şiddetinin azalması, eğitim düzeyi yüksek bireylerin daha rahat koşullarda yaşama ve aktivite düzeylerini düşük tutma olanağına sahip olmalarıyla açıklanmıştır. Bunun dışında eğitim düzeyi yükseldikçe başa çıkma yeteneği ve psikolojik uyumun artabileceği düşünülmüştür. Sonuç olarak davranışsal değişiklikler gibi hastalıkla ilişkisiz faktörler de yorgunluğa yol açabilmektedir(159).

MS'li hastalarda gözlenen yorgunluğun, kas güçsüzlüğü, enflamasyon ya da eklem sorunlarıyla ilişkili periferik yorgunluktan çok, kronik hastalıklarda gözlenen santral yorgunluk kapsamında ele alınması önerilmektedir (160). Bizim

çalışmamızda, FSS skoru ile EDSS skoru arasında ilişki bulamayışımız, FSS'nin bu niteliğine bağlı olabilir.

Parmenter ve ark.'nın (161) sonuçlarına göre yorgunluğun şiddetinin artması, bilişsel fonksiyonu etkilememektedir. Ancak Krupp ve ark.'na (162) göre MS'li hastalarda yorgunluk ile bilişsel fonksiyon etkileşim halindedir. Yorgunluğun bilişsel performansı azalttığı, bilişsel kayıpların da bitkinliğe yol açabildiği ileri sürülmektedir. Çalışmamızda Parmenter ve ark.'nın (161) sonuçlarıyla uyumlu olarak yorgunluk ile bilişsel fonksiyonlar arasında bir ilişki saptayamadık.

Çalışmamızda, Brinkmann Index ile yorgunluk ciddiyet skalası arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif yönlü zayıf bir ilişki bulunmuştur. Brinkmann Index puanı arttıkça yorgunluk ciddiyet skalası puanı da artmaktadır. Morse ve ark. (163) tarafından yapılan çalışmada da içilen sigara arttıkça yorgunluğunda arttığı belirtilmiştir.

Multipl sklerozda klinik bulguların değerlendirilmesi ve takibinde EDSS skalası kullanılmaktadır. Çalışmamızda ortalama EDSS skoru 1.20, kadınlarda ortalama EDSS skoru 1.21 ve erkeklerde ortalama EDSS skoru 1.17 olarak saptanmıştır. Hastalarımızın tamamının EDSS 0-3 aralığında olup; minimal veya hafif derecede nörolojik defisitlerinin olduğu tespit edilmiştir. Bufill ve ark. (164) ortalama EDSS skorunu 4, kadınlarda ortalama EDSS skorunu 3.5 ve erkeklerde 4.5 olarak saptamışlar. Benito-Leon ve ark. (145) ortalama EDSS skorunu 2.5 olarak saptamışlar. Pugliatti ve ark. (165) EDSS skalası kullanarak takip ettikleri hastaların %65'inde minimal veya orta derecede nörolojik defisit olduğunu (EDSS 0-3.5), %19.7'sinde ciddi nörolojik defisit olduğunu (EDSS 4.5-5.5), ve %15'inin tekerlekli sandalye ve yatağa bağlı derecede ağır nörolojik olduğunu (EDSS 6-9.5) göstermiştir.

Koku, koku alma duyusu ile algılanabilen, genelde çok küçük konsantrasyonda havada çözülmüş olarak bulunan kimyasal maddelerden her biridir.

Koku testleri kişide meydana gelen hastalığın doğrulanması, derecesinin belirlenmesi, hasta olmadığı halde kendini hasta gösterenlerin ortaya çıkarılması ve hastalığın prognozu açısından yardımcı olur (6-8). Koku testlerinin genel olarak iki çeşidi vardır: Bunlar psikofizik testler ve elektrofizyolojik testlerdir. Psikofizik testler koku kaybının klinik değerlendirmesi için kullanılırken, elektrofizyolojik testler öncelikli olarak araştırma amaçlı kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda, psikofizik testlerden koku identifikasyon testi kullanılmıştır.

Koku identifikasyonundaki bireysel performans toplumsal ve kültürel geçmişten belirgin derecede etkilenmektedir. Doty ve ark. (69) "University Of Pennsylvania Smell Identification Test" (UPSIT) adlı basit ve pratik bir test kiti geliştirmiştir. Fakat bu test Japonya'da uygulandığında, Japon toplumunca tanınmayan birçok koku içerdiğinden sorun yaratmıştır. Daha sonra Doty ve ark. (71) kültürler arası engelleri azaltmak amacıyla 12 kokudan oluşan "cross-cultural smell identification testini" (CC-SIT) geliştirmiştir. Biz de çalışmamızda gruplarımıza koku identifikasyon testi olan Brief Smell Identification Test (B-SIT) (Cross-cultural smell identification test(CC-SIT) olarakta bilinir) uyguladık.

UPSIT'te her birinde 10 tane mikrokapsül kokulandırıcı bulunan 4 tane "çizgi ve koklama" kitapçığı vardır. Kişiler kapsülü patlattıktan sonra kitapçıktaki sayfayı koklar (166). "Cross-cultural smell identification test" (CC-SIT) UPSIT'in bir varyantıdır. Muz, çikolata, tarçın, benzin, limon, soğan, tiner, ananas, gül, sabun, duman ve terebentinden (neft yağı) oluşan 12 madde içerir. Bu uyarıcılar değişik ülkeleri temsil eden (Çin-Fransa-Almanya-İtalya-Japonya-Rusya ve İsveç) denekler tarafından en tutarlı bir şekilde tanımlanan kokulandırıcılardır. Hastanın bu testi tamamlaması yaklaşık olarak 5 dakika almaktadır (71). Bizde çalışmamızda gruplara Cross-cultural smell identification test(CC-SIT) olarakta bilinen Brief Smell Identification Test (B-SIT) uyguladık. B-SIT oniki madde içermekte ve her maddede 4 şıktan oluşmaktaydı. Her maddedeki kahverengi etiket testin içinden çıkan özel kalemle çizildi. Bu işlem ile bir koku açığa çıktı. Karalanmış olan etiket hastaya koklatıldı ve hasta doğru olduğunu düşündüğü seçeneği işaretledi. Hastanın bu testi tamamlaması yaklaşık olarak 5 dakika sürdü.

Yaş ilerledikçe koku duyusundaki duyarlılığın azalması beklenen bir sonuçtur (167-171). Yaşla ilişkili koku bozuklukları nöral yollar ve kortikal değişiklikler, hafıza değişiklikleri gibi psikolojik sebepler ve olfaktör epitelde kan akımındaki değişiklikler, mukus viskozitesinin artması ve metabolizmanın azalması gibi periferik sebeplerle ilişkili olabilir (168). Çalışmamızda koku tanıma (identifikasyon) skorları ile yaş ve cinsiyet arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Birçok çalışmada yaşla birlikte koku hassasiyetinin azaldığı bildirilmiştir (167-171). Doty RL ve ark. (171) 1955 olguluk bir çalışmalarında 65-80 yaşındaki olguların yarısından fazlasında, 80 yaş üzeri olguların da 3/4'ünde fazlasında major olfaktör bozukluk saptamışlardır. Hummel T ve ark. (167) yaşla birlikte koku eşik değerinin, koku ayırt etme (diskriminasyon) ve koku tanıma

(identifikasyon) skorlarına kıyasla daha dramatik oranda düştüğünü bildirmişlerdir. Buna karşın Boesveldt S ve ark. (172) tarafından 45 yaş üzeri 150 Alman (87 erkek, 63 kadın) üzerinde yapılan bir çalışmada kadınlarda koku ayırt etme (diskriminasyon) skorlarında yaşla birlikte belirgin bir düşüş görülürken erkeklerde anlamlı derecede düşmediği gösterilmiştir. Koku tanıma (identifikasyon) skorları ile yaş ve cinsiyetle arasında ise herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Hummel ve ark. (167) 3000 olguluk bir çalışmalarında koku skorlarının kadın ve erkek popülasyonu karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığını göstermişlerdir. Yine çalışmamızdaki gibi 1985 de Pensilvanya'da yapılan bir çalışmada erkekler ve kadınların koku duyarlılıkları arasında bir fark olmadığı tespit edilmiştir (173). Çalışmamızda yaşla koku skoru arasında korelasyon olmamasının sebebinin gruptaki tüm bireylerin genç yaşta (21-47) olmalarından dolayı olduğu düşünülmüştür.

Sigaranın olfaktör fonksiyon bozukluk riskini anlamlı derecede artırdığı bildirilmesine karşın çalışmamızda sigara ile koku skorları arasında herhangi bir ilişki saptanmadı (174,175). Danielides V ve ark. (176) endoskopik sinüs cerrahisi sonrası koku bozukluğunun düzelmesini araştırdıkları 116 olguluk bir çalışmalarında sigaranın ESC sonrası erken dönemde major prediktif faktör olmadığı ancak 6 ay sonraki değerlendirmede koku eşik değeri üzerine etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarda olfaktör fonksiyonlarda erken dönemlerde bozulmalar görülmektedir (177,178). Mesholan ve ark. (179) yaptığı bir metaanalizde koku tanımlama, koku tanıma ve koku tespit etme bölgelerinin etkilendiği görülmüştür. Bu hasar, her iki hastalıkta da diğer klinik bulguların ortaya çıkmasından çok daha önce ortaya çıkmaktadır.

Koku tanımanın azalması Alzheimer Hastalığında kokusal işlev bozukluğunun ilk bulgularındandır ve birçok farklı koku tanıma testleri ile bu bozukluk gösterilmiştir (180,181). Koku tanıma testlerinin duyarlılık ve özgüllüğü hem olası Alzheimer Hastalığı hem de Alzheimer Hastalığı riski altındaki bireylerde, Alzheimer Hastalığı klinik tanısı için uygulanan nörofizyolojik test bataryalarının duyarlılık ve özgüllüğünden yüksek bulunmuştur. Bu nedenle koku tanıma testlerinin nörofizyolojik test bataryaları içine katılması tanısız kesinliği belirgin olarak artıracaktır. Örneğin APO-E4 alleli varlığından dolayı genetik olarak Alzheimer Hastalığı riski altında olan ancak demans bulguları göstermeyen bireylerde bile koku tanımada belirgin bozulmalar izlenmektedir

(182). Alzheimer hastalığında koku hissinin algılanmasının kaybının nedeni açısından şuan hiçbir bilgimiz olmasa da, anosmi ve Alzheimerin çok yakın bir ilişki içinde olduğunu söylemek mümkündür. Solomon (183), ve Nordinin (184) yaptığı çalışmalarda Alzheimer hastalarının anosmiden haberdar olmadıkları ve hasar arttığında dahi koku kaybından haberdar olmadıkları bildirilmiştir.

Parkinson hastalığı ile koku ilişkisi 1975 yılında ortaya konulmuştur. Bu çalışma Doty ve ark. (185) tarafından yapılmıştır. Parkinson hastalığının etyolojisi halen tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Tanner ve ark. (186) tarafından erkek tek yumurta ikizleri üzerinde yapılan çalışmada Parkinson hastalığının genetik faktörleri üzerinde durulmuştur. Bu genetik faktörler, erken yaşta bulguların ortaya çıkmasının koku fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri olduğunu da göstermektedir.

MS hastalarında olfaktör fonksiyonlar nörodejeneratif süreçten dolayı ya da beyinde meydana gelen inflamasyona bağlı olarak Parkinson ve Alzheimer hastalığında olduğu gibi erken dönemde bozulmuştur(187). 1994 başında MS'in başlangıç semptomlarından birisi olarak koku bozukluklarının var olduğu keşfedildi (188). Geçmişte yapılan bazı çalışmaların (165,189-192) aksine, yakın zamandaki çalışmalar MS hastalığındaki koku tanımlama yeteneğinin kaybolmasının sıklığının artmış olduğunu göstermiştir (193-195).

Koku duyusunu değerlendirmek üzere Brief Smell Identification Test (Kısa Koku Tanıma Testi) kullandığımız bu çalışmada MS grubu bireylerin toplam koku skoru değerinin 8.95, kontrol grubu bireylerin ise 10.05 olduğu saptanmıştır. Testten alınabilecek en yüksek puan 12'dir. Çalışma ve kontrol grubunun toplam koku skoru değerleri arasındaki fark Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmektedir ($p < 0.05$) Çalışmamızda toplam koku skoru değerleri, MS grubu bireylerde kontrol grubu bireylere göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Olfaktör disfonksiyon MS hastalarının progresyonu için erken bir gösterge olabilir. Koku tanımlama testi üzerine yapılan bir çalışmada, kontrol grubuna göre MS hastalarının skorları anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Aynı zamanda koku değişiklikleri ile anksiyete, depresyon ve nörolojik bozuklukların şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (196).

Çalışmamızda MS grubu bireylerde en yüksek oranda doğru olarak ayırt edilen koku çikolata, sabun, soğan (%100) iken en düşük oranda ayırt edilen koku limon (%35) kokusuydu. Kontrol grubu bireylerde de en yüksek oranda ayırt

edilen koku okolata, sabun, soğan (%100) iken en düşük oranda ayırt edilen koku gül (%45) kokusu olmuştur. Kokuların tanınabilirliği yönünden bakıldığında ise MS ve kontrol grubunda okolata, sabun, soğan en çok ayırt edilen kokular olmuştur. Chloe ve ark. (197) yaptığı çalışmada BSIT parametreleri arasında psikometrik performanslarda güvenilirlik anlamında turbentin en düşük orana sahip iken (%66) soğan için bu oran en yüksek (%98) olarak hesaplanmıştır. Buna ek olarak sadece dört madde, yüksek oranda hassasiyet gerektiren kokular arasında anlamlı olarak iyi ayırt edilmiştir. Bu dört madde (tiner, benzin, soğan ve sabun) BSIT testine katılanların çoğunluğu tarafından ayırt edilmiştir.

Çalışmamızda düşük koku skoru ile yaş ve eğitim düzeyi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Silva ve ark. (18) yaptığı bir çalışmada MS hastalarındaki koku tanımlama defekti, yüksek yaş, düşük eğitim ve düşük MMSE skorları ile de ilişkili bulunmuştur. Silva ve ark. (18) alışmasıyla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da düşük koku skoru düzeyi ile düşük MoCA kognitif skoru ilişkili bulunmuştur. Koku tanımlama testleri diğer olfaktör testlere göre kognitif fonksiyonları daha ayrıntılı ölçme esasına göre tasarlanmıştır (198). Bundan dolayı diğer kognitif fonksiyon bozuklukları varlığında testin düşük skor görülmesi olağan bir durumdur.

MR, MS'li hastaların tanı, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ile takibinde ve beyaz cevher lezyonlarını tanımlamada primer tekniktir. Hastalarda beyaz cevherde plak denen lezyonlar kolaylıkla görüntülenir ve lezyonların MS lezyonu olup olmadığı konusunda yüksek duyarlılığa sahiptir(199,200). Konvansiyonel T2 ağırlıklı görüntüleme MS hastalarındaki hastalık yükünü göstermede önemlidir. Aslında, bu MR yöntemleri kullanarak MR lezyon yükü ölçümü ile nörolojik bozukluklar ve kognitif bozukluklar arasındaki ilişkiyi göstermek mümkün olmuştur (201,202). Çalışmamızda Kranial MR ile MS lezyon yükü ölçümü yapılmıştır.

Geçmişte yapılan bazı patoloji çalışmalarında MS hastalarında olfaktör bölge hasarının az olduğuna dair bilgiler olsa da, günümüzde bu veriler terkedilmiş ve MS'li hastalarda tutulumun daha fazla olduğunu gösteren veriler bulunmuştur (203,194-196). Ayrıca, MS ilişkili koku bozukluğunun derecesinin, direkt olarak MR ile belirlenen olfaktör korteksteki (inferior-frontal ve temporal loblar) plak sayısı ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar vardır (193,194).

Fonksiyonel MR görüntülemelerine göre, koku stimölasyonu ile ilgili olan bölgeler frontal korteks ve medial ve posterior temporal korteksteki frontal

(orbitofrontal) ve singulat gyrus bölgeleri olarak belirlenmiştir (204). Bizim çalışmamızda Kranial MR da koku ile ilgili Temporal lobda insular girus, Corpus Amigdala, Olfaktör bulbus, Olfaktör traktus ve Olfaktör sulkus incelenmiştir.

MS ilişkili plaklarla olfaktör disfonksiyon arasındaki ilişkiyi kurmak için Doty ve arkadaşları (193,194) 26 MS hastasına UPSIT skoru ile koku tanımlama kapasitelerini değerlendirmiştir. Gadolinyumlu MR görüntülemeleri değerlendirildiğinde, UPSIT skorları ile frontal ve temporal lobtaki MS plaklarının yoğunluğu arasındaki doğru orantı mevcut olduğu bildirilmiştir. Yazarlar sonuç kısmında, MS hastalarındaki olfaktör fonksiyonlarının azalması ile plak alevlenmesi ve remisyonu arasında neredeyse mükemmel yakın bir ilişki kurulmaktadır demişlerdir. Bu bulgular başka bir çalışmada da benzer bir sonuçların bulunmasıyla desteklenmiştir (205). Aynı yazarlar bu ilişkinin var olduğunu ortaya çıkarmalarına rağmen, nedeni konusunda kesin bir bilgiye sahip olmadıklarını da bildirmişlerdir (194).

MS li hastalarda beyin MR daki lezyon yükü ile koku bozukluğunun ilişkisi başka çalışmalarda da incelenmiştir (194,206). Yakın zamandaki bir çalışmada Olfaktör Threshold'nin (koku eşiği) aktif MS'li hastalarda erken dönemde bozulduğunu göstermekle birlikte, daha uzun hastalık periyotlarında aktif olarak değerlendirilebildiği belirtilmiştir (28). Bu çalışmanın yazarları nöronal inflamasyonun Olfaktör Threshold'u (eşiği) azalttığı ve nöronal dejenerasyonun Olfaktör Identification'ı (koku tanımlama) azalttığını bildirdiler.

Çalışmamızda sadece iki hastada birer tane temporal lob insular girusta MS lezyonuna rastlanmıştır. Bu da istatistiksel analiz için yeterli değildir. Fakat iki hastanın da koku skorları düşük olarak bulunmuştur. Başka klinik ve MR çalışmalarda nöropatoloji tabanlı plak sayılarının direkt olarak olfaktör fonksiyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur (206). İnférieur frontal ve temporal lobtaki plak sayılarının artış ve azalması olfaktör fonksiyonların artıp azalmasıyla ilişkilidir (194,205). Bu da MS hastalarında görülen olfaktör korteksteki plak sayıları ile olfaktör fonksiyonlar arasındaki ters ilişkiyi açıklamaktadır (194,206).

Çalışmamızda MS grubunda; toplam koku skoru ile santral ve periferik koku merkezleri ölçümleri arasında bir ilişki görülmemektedir ($p>0.05$). Fakat çalışmamızdaki MS ve kontrol grubu toplam bireylerinde toplam koku skoru ile santral koku merkezi sağ temporal bobda Insular girus çapı (mm) değerleri arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki görülmektedir ($p<0.05$). Toplam koku skoru arttıkça santral koku merkezi sağ temporal lobda Insular girus çapı (mm) değeri

azalmaktadır. Toplam koku skoru ile santral koku merkezi sağ temporal lobda Insular girus alanı (mm²) değerleri arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki görülmektedir (p<0.05). Toplam koku skoru arttıkça santral koku merkezi sağ temporal lobda Insular girus alanı (mm²) değeri azalmaktadır. MS te potansiyel erken tanının olfaktör tutulumu ile ilişkili olabileceğine dair raporlar mevcuttur. Ancak MS'in başlangıç semptomlarından birisinin olfaktör tutulumunun olduğu düşünülse de, bu ilişkiyi açıklayacak herhangi bir kanıt bulunmamıştır (188). MR görüntülemesinde MS hastalarındaki Olfaktör bulb volümlerinin olfaktör fonksiyonla ilişkili olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur. Buna göre, OB volümü azalan hastalarda olfaktör fonksiyonun da istatistiksel olarak anlamlı biçimde azaldığı bulunmuştur (207). Bu bulgu, OB nin MS hastalarının koku disfonksiyonu hakkında değerli bilgiler sağlayabileceğini göstermiştir. Daha önceki araştırmalarda, Parkinson ve Şizofreni hastalarındaki olfaktör bölge hacminin azalmasının olfaktör hasara neden olduğu görülmüştür (208,209). Aynı hasta grubunda MS lezyon sayı ve volümü arttıkça olfaktör bulbus ve olfaktör korteks volümü azalmaktadır diye bulunmuştur (210,211). Ancak, koku disfonksiyonu ve olfaktor korteks volümü arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Özette Multipl Skleroz, sıklıkla genç erişkinleri etkileyen, santral sinir sisteminin yaygın demyelinizan lezyonları ile karakterize, kronik bir hastalıktır. MS hastalarında olfaktör fonksiyonlar nörodejeneratif süreçten dolayı ya da beyinde meydana gelen inflamasyona bağlı olarak Parkinson ve Alzheimer hastalığında olduğu gibi erken dönemde bozulmuştur(187). Hatta MS'in başlangıç semptomlarından birisi olarak koku bozukluklarının var olduğu bulunmuştur (188).

Koku duyusunu değerlendirmek üzere Brief Smell Identification Test (Kısa Koku Tanıma Testi) kullandığımız bu çalışmada koku duyusunun MS grubu bireylerde bozulduğu görülmüştür. Fakat toplam koku skoru ile hastalık süreleri, relaps veya remisyonda olması, Rebif veya Betaferon kullanması arasında ilişki bulunamamıştır. Bu nedenle MS tanısı alan her hastaya koku testi yapmak ve erken dönemde tanı koyarak geri dönüşsüz hale gelmeden tedaviyi planlamak lazımdır. Koku duyusu diğer duyu bozukluklarına göre daha az incelenmiştir. Bunun nedeni objektif değerlendirme yöntemlerinin çok yaygın kullanımının olmamasıdır. Bu yüzden koku bozuklukları ve tedavisi konusuna Tıp Fakültesi eğitim programlarında geniş yer verilmelidir.

Koku alma duyusu bozuklukları, genellikle diğer duyu bozuklukları gibi objektif testler ile değerlendirilmemekte; ve klinisyenler tarafından da ihmal edilmektedir. Bu nedenle konunun ilgilendirdiği bölümler olan KBB, Nöroloji ve Aile Hekimlerine bu konuda eğitim verilmelidir. Toplum bu konuda daha bilinçli hale getirilerek koku bozuklukları konusundaki farkındalık arttırılmalıdır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

20 MS hastası ve 20 kontrol grubunun anamnezi, demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, eğitim vs.), fizik ve nörolojik muayene, EDSS (Expanded Disability Status Scale) (Genişletilmiş Özürlülük Durumu Derecesi), Yorgunluk Ciddiyet Skalası, MoCA (Montreal Cognitive Assessment) kognitif testi, KBB muayenesi, koku bölgesiyle ilgili nazal endoskopik muayene, son iki yılda çekilmiş Kranial MR'ları alınarak retrospektif olarak lezyonların yerleşim yerleri, dağılım ve ölçümleri, Kranial MR da santral ve periferik koku bölgeleri ölçümleri ve Brief Smell Identification Test (Kısa koku tanıma testi) yapılarak elde edilen değerlerin incelendiği ve kıyaslandığı bu çalışmada aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

1. Brief Smell Identification Test ile yapılan koku değerlendirilmesinde MS grubu bireylerde koku duyusunun bozulmuş olduğu bulunmuş; bu nedenle koku testleri yapılmasının yararlı olacağı düşünülmüştür.
2. Koku bozukluğunun doğru tanısı için kolay ulaşılabilir ve güvenilir test olan BSIT'in yaygın olarak KBB uzmanlarınca kullanılması önerilmiştir.
3. Koku alma bozukluğu olan hastalarda hayat kalitesinin etkilendiği, iştah ve kilosunun değiştiği, günlük yaşantı ve psikolojisinin bozulduğu tespit edilmiştir. Koku bozukluğu olan kişilerin koku ile ilgili tehlikeli olay yaşama riskleri artmaktadır. En sık yemek pişirmekle ilgili daha az olarak da bozulmuş yemek, gaz kaçağını fark edememek ve yangın kokusunu alamamak gibi olaylar başına gelmektedir. Yaşanan olayın sıklığıyla koku kaybının derecesi arasında önemli bir paralellik bulunmuştur. Toplum bu konuda hekimlerce bilinçlendirilerek farkındalıkları artırılmalıdır.
4. Koku bozukluklarının erken tanısı çok önemlidir; ve bu konu bazen hasta ve hekimler tarafından ihmal edilmektedir. Hekimlere bu konuda daha kapsamlı eğitim verilerek bilgilendirilmelidir.
5. Yaş ilerledikçe koku duyusundaki duyarlılığın azalması beklenen bir sonuçtur. Çalışmamızda koku tanıma (identifikasyon) skorları ile yaş arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Bunun sebebi gruplardaki tüm bireylerin genç yaşta (21-47) olmalarından olduğu düşünülmektedir.

6. Çalışmamızda erkekler ve kadınların koku duyarlılıkları arasında bir fark olmadığı tespit edilmiştir.
7. FSS ile yapılan yorgunluk değerlendirmesinde, MS'li hastalarda yorgunluğun, %50 oranında en sık rastlanan semptomlardan biri olduğu görülmüştür.
8. MoCA ile yapılan kognitif değerlendirmede MS hastalarında kognitif bozuklukların ortaya çıkabileceği görülmüştür.
9. Sigaranın olfaktör fonksiyon bozukluk riskini anlamlı derecede artırdığı bildirilmesine karşın çalışmamızda sigara ile koku skorları arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. DEEMS D, DOTY R, HUMMEL T, KRATSKIN I. Olfactory function and disorders. Head and Neck Surgery-Otolaryngology, Second Edition, edited by Byron J.Bailey. Lippincott-Raven Publisher, Philadelphia 1998; 25: 317–331
2. INCESULU A. Koku ve tat. (Editör Koç C.) Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Güneş Kitabevi, Ankara, 2004; 463–477
3. LEOPOLD D. Physiology of Olfaction. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Crause CJ, Richardson MA, Schuller DE. Otolaryngology Head & Neck Surgery 3 th Edition. Mosby-Year Book, Inc.1998; 2(41): 770–799
4. LLEDO P, GHEUSI G, VINCENT J. Information processing in the mammalian olfactory system. Physiol Rev. 2005; 85: 281–317
5. SWEAZEY RD. Olfaction and taste. Fundamental Neuroscience. Churchill Livingstone Inc.1997; 321–327
6. WROBEL BB, LEOPOLD DA. Clinical assessment of patients with smell and taste disorders. Otolaryngol Clin North Am. 2004; 37(6):1127-42
7. LEOPOLD DONALD. Otolaryngology Head & Neck Surgery. Volume Two. Third Edition. Ed. Charles W.Cummings. Mosby year book, Inc.1993: 770-798.
8. ILERI F. Burun Paranasal Sinüs Hastalıklarında Öykü ve Muayene. Ed. Onur Çelik. Turgut Yayıncılık.2002: 339-356.
9. GILROY J. Basic Neurology (3rd ed). Mc GrawHill, New York, St. Louis, San Francisco 2000,pp 199-223.
10. FERRANTE P. The puzzling natural history of multiple sclerosis: a challenge for the research and care. J. Neurovirol 2000; 6 (Suppl 2): 1-3.
11. SADIQ SA, MILLER JR. Demyelinating Diseases. In: Rowland LP (edt), Merritt's Textbook of Neurology. Williams & Wilkins. Baltimore, Philadelphia, Hong Kong 1995, pp 805-829.
- 12- PATY DW, NOSEVORTHY JH, EBERS GC. Diagnosis of Multiple Sclerosis. In: Paty DW, Ebers GC (eds), Multiple Sclerosis. FA. Davis Company, Philadelphia 1998, pp 48-134.
13. ERAKSOY M. Multiple sclerosis in children: a review. In Siva A, Kesselring J, Thompson AJ (eds), Frontiers in Multiple Sclerosis. Martin Dunitz, London 1999, pp 67-73.
14. BAIDINA TV, SHUTOV AA. Multiple Sclerosis in children. Zh Neuropatol Psikhiatr Im SS Korsakova 1990; 8: 36-38.

15. EBERS GC, SADOVNICK AD. Epidemiology. In: PATY DW, EBERS GC (eds), Multiple Sclerosis. FA Davis Company, Philadelphia 1998, pp 5-28.
16. WILSON RS, ARNOLD SE, SCHNEIDER JA, BOYLE PA, BUCHMAN AS, BENNETT DA. Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease. Ann N Y Acad Sci. 2009 Jul;1170:730-5.
17. RODRIGUEZ-VIOLANTE M, LEES AJ, CERVANTES-ARRIAGA A, CORONA T, SILVEIRE-MORIYAMA L. Use of smell test identification in Parkinson's disease in Mexico: a matched case-control study. Mov Disord. 2011 Jan;26(1):173-6
18. SILVA AM, SANTOS E, MOREIRA I, BETTENCOURT A, COUTINHO E, GONCALVES A, PINTO C, MONTALBAN X, CAVACO S. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: association with secondary progression. Mult Scler. 2012;18(5):616-21.
19. SADLER T.W. Langmans Medikal Embriyoloji (Çev.Ed: Basaklar A.C.). 7.Baskı,s.315-322, Palme Yayıncılık, Ankara, 1996.
20. CELIK O. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Bas Boyun Cerrahisi, s.339-52,434-45, Günes Tıp Kitapevi, 2002.
21. HUIZING EH, DE GROOT JAM, Functional Reconstructive Nasal Surgery. Thieme Medical Publishers 2003 , Studdgart Germany page:1-108.
22. JANFAZA P, NADOL JB, GALLA RJ , FABIAN RL , MONTGOMERY WW, Baş ve Boyun Cerrahi Anatomisi 2002. Çeviri Editörleri: Cansız H, Yüksel S. Nobel Tıp Kitapevi , İstanbul.
23. BALLENGER JJ. (ÇEVİRİ: İNALLI S) Burun ve paranazal sinüslerin klinik anatomi ve fizyolojisi. Editör: Ballenger JJ. Snow JB. Otolaryngoloji Bas ve Boyun Cerrahisi. Nobel Tıp Kitapevleri, 2000: 3–18
24. ONEAL RM, BEIL JR RJ, SCHLESINGER J, Surgical anatomy of the nose, Otolaryngol Clin North Am. 1999; 32(1): 145-81.
25. CHEGAR BE, TATUM SA. Nasal fractures. In: CUMMINGS CW, FLIST PW, HARKER LA, HAUGHEY BH, RICHARDSON MA, ROBBINS KT, SCHULLER DE, THOMAS JR. (EDS) Cummings otolaryngology and head & neck surgery. 4th ed. Volume 2. Mosby, Philadelphia, Pennsylvania. 2005, pp. 962-980.
26. DION MC, JAFEK BW, TOBIN CE. The anatomy of the nose. External support. Arch 52 Otolaryngol. 1978;104(3):145-150
27. KOC C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Bas-Boyun Cerrahisi 1.Basım, s 455-472, Günes Kitapevi Ltd Sti, Ankara, 2004.

28. FANOUS N; Anterior turbinectomy Arch Otolaryngol Head Neck Surg 112; 850-852,1986.
29. CAKMAK O, COSKUN M, CELIK H , BUYUKLU F, OZLUOGLU L. Value of acoustic rhinometry for measuring nasal valve area Laryngoscope 2003;113:290-294.
30. ONERCI M. Paranasal sinüslerin anatomisi. Endoskopik Sinüs Cerrahisi. Kutsan Ofset Ankara.1999; 1-13.64
31. RIDENOUR BD. The nasal septum. In: CUMMINGS CW, FREDRICKSON JM, HARKER LA, KRAUSE CJ, RICHARDSON MA, SCHULLER DE, editors.Otolaryngology Head and Neck Surgery. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 1998: 921-42.
32. AKCALI C. Nazal septum hastalıkları. In. CELIK O, editör. Kulak Burun Boğaz hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. İstanbul: Turgut yayıncılık,2002: 434-44.
33. MONTGOMERY WW, LAZOR JB. Burun cerrahisi. Üst solunum sistemi cerrahisi. Williams&Wilkins; Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.S. İstanbul. 1996; 10: 441–528
34. ESREFOGLU M. Özel Histoloji. Malatya: Medipres Yayıncılık. 2009; 133-38
35. KAYALI H. Solunum sistemi. Özel Histoloji. İstanbul, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınevi, 1989; 151–155
36. OVALE K. W, NAHIRNEY P. C. Netter Temel Histoloji. Güneş Tıp Kitapevi 2009;333-36
37. BERGER G, FINKELSTEIN Y, OPHIR D, LANDSBERG R. Old and new aspects of middle turbinate histopathology. Otolaryngol Head Neck Surg. 2009;140(1):48-54.
38. JONES N. The nose and paranasal sinuses physiology and anatomy. Adv Drug Deliv Rev. 2001;51(1-3):5-19.)
39. HOWARD BK, ROHRICH RJ. Understanding the nasal airway: principles and practice.Plast Reconstr Surg. 2002;109(3):1128-46; quiz 1145-6.
40. COLE P. Biophysics of nasal airflow: A Review. Am J Rhinol. 2000;14(4):245-9.
41. HAIGHT JS. Posture and the nasal cycle. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1986;95(3 Pt 1):233-7.
42. HAN JK, BECKER SS, BOMELI SR, GROSS CW. Endoscopic localization of the anterior and posterior ethmoid arteries. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2008;117(12):931-5.

43. HAIGHT JSJ, COLE P. Topographical anatomy of the pressure points that alter nasal resistance. *J Otolaryngol* 15(Suppl 16):14-20, 1986.
44. BALLANGER JJ. Clinical anatomy and physiology of the nose and paranasal sinuses. In: BALLANGER JJ, SNOW JB. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 15th. ed. Willams and Wilkins,1996: 3-19.
45. JAEGER MJ, MATTHYS H. The pattern of flow in the upper human airways. *Respir Physiol* 6:113-127, 1969.
46. OZCAN M. Burun anatomisi ve fizyolojisi. In: KOC C, editör. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 455- 61.
47. PAPP J, LEIACKER R, KECK T, ROZSASI A, KAPPE T. Nasal-air conditioning in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134(9):931.
48. ARIKAN OK. Paranasal sinüslerin anatomisi ve fizyolojisi. In: KOC C, editör. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi*.Ankara:Güneş Kitabevi, 2004:427-19.
49. FLANAGAN P, ECCLES R. Spontaneous changes of unilateral nasal airflow in man. A reexamination of the 'nasal cycle'. *Acta Otolaryngol*. 1997;117(4):590-5.
50. GOODE RL, PRIBITKIN E. Diagnosis and treatment of turbinate dysfunction, 2nd Ed. Alexandria:American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, inc.,1995.1-73
51. NICOD LP. Pulmonary defence mechanisms. *Respiration* 1999;66:2-11.
52. SUN SS, HSIEH JF, TSAI SC, HO YJ, KAO CH. The role of rhinoscintigraphy in the evaluation of nasal mucociliary clearance function in patients with sinusitis. *Nucl Med Commun*. 2000;21(11):1029-32.
53. DENİZ M, USLU C, OGREDİK EA, AKDUMAN D, GURSAN SO. Nasal mucociliary clearance in total laryngectomized patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006;263:1099-104. Epub 2006.
54. LEOPOLD DA. Koku fizyolojisi. Cummings Otolaringoloji Baş Boyun Cerrahisi, Cummings CW (ed), (Çeviri: Koc C), Dorduncu Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri. 2007:865-97
55. SHEPHERD G. The olfactory system. *Neurobiology*(3rd ed) New York Oxford Universty press 1994; 252–266
56. STAUBESAND J. (Çeviri: Arıncı K.) Sobotta insan anatomisi atlası. Cilt 1, 3. baskı,Beta basımevi.1990; 62–65

57. HADLEY K, ORLANDI RR, FONG KJ. Basic anatomy physiology of olfaction and taste. *Otolaryngol Clin N Am.* 2004;37:1115-26
58. NATHAN RA, ECCLES R, HOWARTH PH, STEINSVAG SK, TOGIAS A. Objective monitoring of nasal patency and nasal physiology in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:442-59
59. GUYTON AC. Olfactory physiology. *Text Book of Medical Physiology.* Guyton AC, Hall CE (ed). 10's edn. W.B. Saunders company. 2001:616-9
60. KIMMELMAN C. Risk to Olfaction from nasal surgery. *Laryngoscope,* 1994; 104: 981–989
61. LANDIS B, GIGER R, RICCHETTI A, LEUCHTER I, HUGENTOBLER M, HUMMEL T, LACROIX JS. Retronasal olfactory function in nasal polyposis. *Laryngoscope* 2003; 113: 1993–1997
62. HO WK, KWONG DL, WEI WI, SHAM JS. Change in olfaction after radiotherapy for nasopharyngeal cancer-a prospective study. *Am J Otolaryngol.* 2002; 23(4): 209–214
63. HOLSCHER T, SEIBT A, APPOLD S, DORR W, HERRMANN T, HUTTENBRINK KB, HUMMEL T. Effects of radiotherapy on olfactory function. *Radiother Oncol.* 2005;77: 157–163
64. DAMM M, ECKEL HE, JUNGEHULSING M, HUMMEL T. Olfactory changes at threshold and suprathreshold levels following septoplasty with partial inferior turbinectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:91-7
65. PADE J, HUMMEL T. Olfactory function following nasal surgery. *Laryngoscope* 2008;118:1260-4
66. DAVIDSON TM, FREED C, HEALY MP, MURPHY C. Rapid clinical evaluation of anosmia in children: the Alcohol Sniff Test. *Ann N Y Acad Sci.* 1998 30;855:787-92.
67. HOSEMAN W, GOERTZEN W, WOHLLEBEN R. Olfaction after endoscopic endonasal ethmoidectomy. *Am J Rhinol* 2000, 7: 11-15.
68. KOBAYASHI M, REITER ER, DINARDO LJ, COSTANZO RM. A new clinical olfactory function test: cross-cultural influence. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133(4):331-6.
69. DOTY RL, SHAMAN P, KIMMELMAN CP, DANN MS. University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope.* 1984;94(2 Pt 1):176-8.
70. CAMERON EL. Measures of human olfactory perception during pregnancy. *Chem. Senses.* 2007;32:775-82

71. DOTY RL, MARCUS A, LEE WW, Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). *Laryngoscope*. 1996;106(3 Pt 1):353-6.
72. SAITO S, AYABE-KANAMURA S, TAKASHIMA Y, GOTOW N, NAITO N, NOZAWA T, MISE M, DEGUCHI Y, KOBAYAKAWA T, Development of a smell identification test using a novel stick-type odor presentation kit. *Chem Senses*. 2006;31(4):379-91.
73. KOBAYASHI M, NISHIDA K, NAKAMURA S, OISHI M, SHIOZAKI T, MAJIMA Y, MAEDA T, FURUTA S, TAKASHIMA Y, SAITO S, Suitability of the odor stick identification test for the Japanese in patients suffering from olfactory disturbance. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2004;(553):74-9.
74. KOBAL G, HUMMEL T, SEKINGER B, BARZ S, ROSCHER S, WOLF S, "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology*. 1996;34(4):222-6.
75. HUMMEL T, SEKINGER B, WOLF SR, PAULI E, KOBAL G, 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*. 1997;22(1):39-52.
76. EIBENSTEIN, A, FIORETTI AB, LENA C, ROSATI N, AMABILE G, FUSETTI M, Modern psychophysical tests to assess olfactory function. *Neurol Sci*. 2005;26:147-55
77. HUMMEL T, KNECHT M, KOBAL G, Electro-olfactogram in man. *Soc Neurosci abstr* 1996;22:653.
78. DOTY RL, DEEMS DA. Olfactory function and dysfunction. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*, BAILEY BJ, CALHOUN KH, HEALY GB, PILLSBURY HC, JOHNSON JT, JACLKLER RK, TARDY EM eds. Lippincot Williams&Wilkins, Philadelphia, 2001;247-260.
79. LEOPOLD DA, HUMMEL T, SCHWOB JE, HONG SC, KNECHT M, KOBAL G, Anterior distribution of human olfactory epithelium. *Laryngoscope*. 2000;110(3 Pt 1):417-21.
80. ZUSHO H. Olfactometry in Japan. *Rhinology* 1983;21:281–5.
81. FURUKAWA M, KAMIDE M, MIWA T, UMEDA R. Significance of intravenous olfaction test using thiamine propyldisulfide (Alinamin) in olfactometry. *Auris Nasus Larynx*. 1988;15(1):25-31.
82. PROBST R, GREVERS G, IRO H. Basic Physiology and Immunology of the Nose. In: *Basic Otolaryngology*. Stuttgart. New York. Thime; 2006;10-3.
83. DRAKE LEE A. *Scott Brown's Otolaryngology*, 6.th.ed. Oxford, Butterworth Heinemann; 1997.p.1/6/1-16.

84. LASSMANN H, BRUCK W, LUCCHINETTI CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)* 2007;17:210–8.
85. LASSMANN H. Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2008;274:45–7.
86. PEPIN M, VITU C, RUSSO P, MORMES JF, PETERHANS E. Maedi-visna virüs infection in sheep: a review. *Vet Res.* 1998; 29: 341
87. *Current Therapy*, çev. Ed. MUSTAFA BAKAR, 7. baskı Güneş Tıp kitabevi 2007; 185–208.
88. *Adams and Victor's Principles of Neurology* çev. ed. MURAT EMRE, 8. Baskı Güneş Tıp kitabevi 2006;771–796
89. *Meritt's Nöroloji* çev. ed. BARIS BASLO, CANDAN GÜRSES, 11. baskı Güneş tıp kitapevleri Ankara 2008; 941-962 XIX., Chapter 133: 773-792.
90. HEMMER B, CEPOK S, NESSLER S, SOMMER N. Pathogenesis of multiple sclerosis: an update on immunology. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 227-231.
91. MILLER AE, LUBLIN FD, COYLE PK (editors). *Epidemiology and genetics. Multiple Sclerosis in Clinical Practice.* 2 ed. London: Martin Dunitz 2003; 31-33.
92. ERAKSOY M, AKMAN DG. Merkez sinir sisteminin miyelin hastalıkları. A. Emre ÖGE (editör). *İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Nöroloji.* İstanbul: Nobel Kitabevi 2004: 505-535.
93. KIESEIER BC, HEMMER B, HARTUNG HP. Multiple sclerosis – novel insights and new therapeutic strategies. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 211-20.
94. HOHLFELD R. Cytocine Networks in MS. *The International MS Journal* 2000; 7:41-50.
95. LUCAS K, HOHLFELD R. Tolerance and Autoimmune Disease. New insights on immunological Tolerance Mechanisms. *The International MS Journal* 2000; 7:41-50.
96. PITTOC SJ, MCCLELLAND RL, ACHENBACH SJ, KONIG F, BITSCH A, BRUCK W, LASSMANN H, PARISI JE, SCHEITHAUER BW, RODRIGUEZ M, WEINSHENKER BG, LUCCHINETTI CF. Clinical course, pathological correlations, and outcome of biopsy proved inflammatory demyelinating disease. *J Neurol* 2005; 76: 1693-7.
97. F.GIULINI, YONG VW. İmmune-mediated Neurodegeneration and Neuroprotection in MS. *The International MS Journal* 2003; 10: 60-63.

98. LASSMANN H. Mechanisms of demyelination and tissue destruction in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 168-171.
99. COMPSTON A, COLES A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359: 1221-1231.
100. MILLER AE, LUBLIN FD, COYLE PK (editors). Pathology, pathogenesis, and pathophysiology. *Multiple Sclerosis in Clinical Practice*. 1. baskı, London: Martin Dunitz, 2003.
101. IDIMAN E. Demyelinizan hastalıklar: Oğul E. (Ed), *Klinik Nöroloji*, Nobel- Güneş Yayınevi, 2002: 159-185.
102. ROWLAND LP (ED), SADIQ SA, MILLER JE. *Merritt's Textbook of Neurology*, 9th ed. Baltimore. Md: Williams & Wilkins 1995, 804-826.
103. CLANET M. MS Forum. The symptoms of multiple sclerosis and their Management proceedings of the MS Forum - Modern Management Workshop 1994.
104. GILROY J. In *Basic Neurology*. 3rd ed. McGraw-Hill, New York, St. Louis. 2000: 199-223.
105. ADAMS RD, VICTOR M, ROPPER AH. In "Principles of Neurology", *Multiple Sclerosis and Allied Demyelinative Diseases*. Part 4, 36. 6th. New York: McGraw- Hill. 1997; 908 910.
106. ROPPER AH, BROWN RH. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. Emre M (Çeviren) Ankara, Güneş Kitabevi, 2006: 771-797.
107. NOSEWORTHY JH, LUCCHINETTI C, RODRIGUEZ M, WEINSHENKER BG. Multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2000;343:938-52.
108. THOMPSON AJ, KERMODE AG, MOSELEY IF, MACMANUS DG, MCDONALD WI. Seizures due to multiple sclerosis: seven patients with MRI correlations. *J Neurol* 1993; 56: 1317-1320.
109. CLANET MG, BRASSAT D. The management of multiple sclerosis patients. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 263-270.
110. IDIMAN F. Multipl sklerozda uyarılmış potansiyeller. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2004; 2: 161-256.
111. PIRTTILA T, NURMIKKO T CSF oligoclonal bands, MRI and the diagnosis of MS. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 468-471.
112. ROPPER AH, BROWN RH. *Multiple sclerosis and allied demyelinating diseases*. Adams and Victor's principles of neurology, 8th ed. New York: McGraw Hill Co 2005; 771-796.

113. FUHR P, KAPPOS L. Evoked potentials for evaluation of multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 2185-2189.
114. MCDONALD WI, COMPSTON A, EDAN G, GOODKIN D, HARTUNG HP, LUBLIN FD, MCFARLAND HF, PATY DW, POLMAN CH, REINGOLD SC, SANDBERG-WOLLHEIM M, SIBLEY W, THOMPSON A, VAN DEN NOORT S, WEINSHENKER BY, WOLINSKY JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
115. O' CONNOR P; Canadian Multiple Sclerosis Working Group. Key Issues in the Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: an overview. *Neurology* 2002;59 (6 suppl3):S1-33.
116. FREEDMAN MS. Multiple Sclerosis and Demyelinating Diseases. *Advances in Neurology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2006:111-185
117. POLMAN CH, REINGOLD SC, BANWELL B, CLANET M, COHEN JA, FILIPPI M, FUJIHARA K, HAVRDOVA E, HUTCHINSON M, KAPPOS L, LUBLIN FD, MONTALBAN X, O'CONNOR P, SANDBERG-WOLLHEIM M, THOMPSON AJ, WAUBANT E, WEINSHENKER B, WOLINSKY JS. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292-302. doi: 10.1002/ana.22366.
118. OLEK MJ, DAWSON DM. Multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. (In) *Neurology in Clinical Practice: Principles of Diagnosis and Management*. 3rd Edition WG Bradley eds (Boston, Butterworth-Heinemann, 2000), pp. 1431-1465.
119. YETKIN FZ, HAUGHTON VM, PAPKE RA, FISCHER ME, RAO SM. Multiple sclerosis: Specificity of MR for diagnosis. *Radiology* 1992; 172:529-536
120. JAVED A, REDER AT. Therapeutic role of beta-interferons in multiple sclerosis. *Pharmacol Ther*. 2006;110:35–56. Epub 2005 Oct 17.
121. ADAMS JG, MELHEM ER. Clinical usefulness of T2 weighted Fluid attenuated inversion recovery MR imaging of CNS. *AJR* 1999; 172: 529-536.
122. SIMON JH, SZUMOWSKI J, TOTTERMAN S, KIDO D, EKHOLM S, WICKS A, PLEWES D. Fat suppression MR of the orbit. *AJNR* 1998;9:961-8.
123. BROD SA, LINDSEY JW, WOLINSKY JS: Multiple Sclerosis: Clinical Presentation Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 1996; 54:1301-1311.

124. CLANET M, BERRY I. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 1998;11:299-303.
125. WHITAKER JN. Rationale for immunotherapy in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36; 103-107.
126. PETERSON A. Advance in Multiple Sclerosis Clinical Research and Therapy (Book reviews). *Acta Neurol Scan* 2000; 102: 411.
127. FIDLER JM, DEJOY SQ, GIBBONS JJ JR. Selective immunomodulation by the antineoplastic agent mitoxantrone. Suppression of B lymphocyte function. *J Immunol* 1986; 137: 727-732.
128. HARTUNG HP, GONSETTE R, KONIG N, KWIECINSKI H, GUSEO A, MORRISSEY SP, KRAPF H, ZWINGERS T; Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, doubleblind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018-25.
129. EDAN G, MORRISSEY S, LE PAGE E. Rationale for the use of mitoxantrone in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004; 223: 35-39.
130. PRESTA LG. Engineering of therapeutic antibodies to minimize immunogenicity and optimize function. *Adv Drug Deliv Rew* 2006; 58: 640-656.
131. VON ANDRIAN UH, ENGELHARDT B. Alpha 4 integrins as therapeutic targets in autoimmune disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 68-72.
132. POLMAN CH, O'CONNOR PW, HAVRDOVA E, HUTCHINSON M, KAPPOS L, MILLER DH, PHILLIPS JT, LUBLIN FD, GIOVANNONI G, WAJGT A, TOAL M, LYNN F, PANZARA MA, SANDROCK AW. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.
133. RUDICK RA, STUART WH, CALABRESI PA, CONFAVREUX C, GALETTA SL, RADUE EW, LUBLIN FD, WEINSTOCK-GUTTMAN B, WYNN DR, LYNN F, PANZARA MA, SANDROCK AW; Natalizumab plus interferon α -1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911-923.
134. LANGER-GOULD A, ATLAS SW, GREN AJ, BOLLEN AW, PELLETIER D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005; 353: 375-381.
135. BRADLY WG, DAROFF RB, FENICHEL GM, JANKOVIC J. *Neurology in Clinical Practice*. Tan E, Özdamar SE (Çeviren). 5. Baskı. Ankara: Veri Medikal Yayıncılık, 2008: 1583-1614.

136. KURTZKE, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*.1983; 33: 1444-1452.
137. ARMUTLU K, KORKMAZ NC, KESER I, SUMBULOGLU V, AKBIYIK DI, GUNAY Z, KARABUDAK R. The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. *Int J Rehabil Res* 2007; 30(1): 81–85.
138. AZZIMONDI G, STRACCIARI A, RINALDI R, D'ALESSANDRO R, PAZZAGLIA P. Multiple sclerosis with very late onset: report of six cases and review of the literature. *Eur Neuro* 1994; 34: 332-336.
139. MODREGO JP, PINA MA. Trends in prevalence and incidence of multiple sclerosis in Bajo Aragon, Spain. *J Neurol Sci* 2003; 216:89-93.
140. ITOH T, AIZAWA H, HASHIMOTO K, YOSHIDA K, KIMURA T, KATAYAMA T, KOYAMA S, YAHARA O, KIKUCHI K. Prevalence of multiple sclerosis in Asahikawa, a city in northern Japan. *J Neurol Sci* 2004; 217: 7 -115.
141. HOUZEN H, NIINO M, KIKUCHI S, FUKAZAWA T, NOGOSHI S, MATSUMOTO H, TASHIRO K. The prevalence and clinical characteristics of MS in northern Japan. *J Neurol Sci* 2003; 211: 49-53.
142. MCDONNELL GV, HAWKINS SA. Multiple sclerosis in northern Ireland: a historical and global perspective. *Ulster Med J* 2000; 69 (2): 97-105.
143. KARNI A, KAHANA E, ZILBER N, ABRAMSKY O, ALTER M, KARUSSIS D. The frequency of multiple sclerosis in jewish and arab population in greater jerusalem. *Neuroepidemiology* 2003; 22 (1): 82-6.
144. TOTARO R, MARINI C, CIALFI A, GIUNTA M, CAROLEI A. Prevalence of multiple sclerosis in the L'Aquila district, central Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68 (3):349-352.
145. BENITO-LEON J, MARTIN E, VELA L, VILLAR ME, FELGUEROSO B, MARRERO C, GUERRERO A, RUIZ-GALIANA J. Multiple sclerosis in Mostoles, central Spain. *Acta Neurol Scand* 1998; 98 (4):238-42.
146. CEVIK A. *Psikosomatik Bozukluklar Hekimler Yayın Birliği*,1996:138-143.
147. SANCHEZ MP, NIETO A, BARROSO J, MARTIN V, HERNANDEZ MA. Brain atrophy as a marker of cognitive impairment in mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2008; 15:1091-9.
148. RAO SM. *Neuropsychological aspects of multiple sclerosis*. Ed: Raine CS, Mc Farland HF, Tourelotte WW, Clinical and pathogenetic basis. Chapman and Hall, London, UK, 1997; 357-62.

149. AMATO MP, PONZIANI G, SIRACUSA G, SORBI S. Cognitive dysfunction in earlyonset multiple sclerosis: A reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 2001; 58: 1602-1606.
150. SCHULTHEIS M, GRAY E, DELUCA J. The influence of cognitive impairment on driving performance in multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 56: 1089-1094.
151. COMI G, LEOCANI L, ROSSI P, COLOMBO B. Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol* 2001; 248(3): 174-179.
152. PENNER IK, BECHTEL N, RASELLI C, STOCKLIN M, OPWIS K, KAPPOS L, CALABRESE P. Fatigue in multiple sclerosis: relation to depression, physical impairment, personality and action control. *Mult Scler* 2007; 13(9): 1161-7.
153. DITTNER AJ, WESSELY SC, BROWN RG. The assessment of fatigue. A practical guide for clinicians and researchers. *J Psychosom Res* 2004; 56(2): 157–170.
154. STINEMAN MG, LOLLAR DJ, USTUN B. The International Classification of Functioning, Disability, and Health: ICF Empowering Rehabilitation through an Operational Bio-Psycho-Social Model. In: *Physical Medicine and Rehabilitation, Principles and Practice*. Ed's, DeLisa JA. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005, ed 4, pp: 1091-108.
155. KRUPP LB, LAROCCA NG, MUIR-NASH J, STEINBERG AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46: 1121-1123.
156. BAKSHI R, SHAIKH ZA, MILETICH RS, CZARNECKI D, DMOCHOWSKI J, HENSCHER K, JANARDHAN V, DUBEY N, KINKEL PR. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler* 2006; 6(3): 181-185.
157. FISK JD, PONTEFRACCT A, RITVO PG, ARCHIBALD CJ, MURRAY TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994; 21(1): 9-14.
158. TEDESCHI G, DINACCI D, LAVORGNA L, PRINSTER A, SAVETTIERI G, QUATTRONE, LIVREA P, MESSINA CA. Correlation between fatigue and brain atrophy and lesion load in multiple sclerosis patients independent of disability. *J Neurol Sci* 2007; 263: 15–19.
159. LERDAL A, CELIUS EG, MOUM T. Fatigue and its association with sociodemographic variables among multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2003; 9: 509-14.
160. SWAIN MG, Fatigue in chronic disease. *Clin Sci* 2000; 99(1): 1-8.

161. PARMENTER BA, DENNEY DR, LYNCH SG. The cognitive performance of patients with multiple sclerosis during periods of high and low fatigue. *Mult Scler* 2003; 9(2): 111-8.
162. KRUPP LB, ELKINS LE. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology* 2000; 55(7): 934-9.
163. MORSE CI, WUST RC, JONES DA, DE HAAN A, DEGENS H (2007) Muscle fatigue resistance during stimulated contractions is reduced in young male smokers. *Acta Physiol (Oxf)* 191:123–129. doi:10.1111/j.1748-1716.2007.01721.
164. BUFILL E, BLES A R, GALAN I, DEAN G. Prevalence of multiple sclerosis in the region of Osona, Catalonia northern Spain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58 (5):577-581.
165. PUGLIATTI M, SOTGIU S, SOLINAS G, CASTIGLIA P, PIRASTRU MI, MURGIA B, MANNU L, SANNA G, ROSATI G. Multiple sclerosis epidemiology in Sardinia: evidence for a true increasing risk. *Acta Neurol Scand* 2001;103(1):20-26.
166. DOTY RL, SHAMAN, P. AND DANN, M. (1984b) Development of the University of Pennsylvania smell identification test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol. Behav.*, 32, 489–502.
167. HUMMEL T, KOBAL G, GUDZIOL H, MACKAY-SIM A. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007; 264: 237-43.
168. KATOTOMICHELAKIS M, BALATSOURAS D, TRIPSIANIS G, TSAROUCHEA A, HOMSIIOGLOU E, DANIELIDES V. Normative values of olfactory function testing using the 'sniffin' sticks'. *Laryngoscope.* 2007;117: 114-20.
169. CAIN WS, GENT JF. Olfactory sensitivity: reliability, generality, and association with aging. *J Exp Psychol Hum Percept Perform.* 1991;17:382-91.
170. YANG L, WEI Y, YU D, ZHANG J, LIU Y. Olfactory and gustatory function in healthy adult Chinese subjects. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;143:554-60.
171. DOTY RL, SHAMAN P, APPLEBAUM SL, GIBERSON R, SIKSORSKI L, ROSENBERG L. Smell identification ability: changes with age. *Science.* 1984 ;226:1441-3.
172. BOESVELDT S, VERBAAN D, KNOL DL, VAN HILTEN JJ, BERENDSE HW. Rhinology. Odour identification and discrimination in Dutch adults over 45 years. 2008 Jun; 46:131-6.

173. DOTY L.R., APPLEBAUM S., ZUSHO H. Sex differences in odor identification ability a cross-cultural analysis. *Neuropsychologia*, Vol.23, No.5, pp.667-672,1985
174. VENNEMANN MM, HUMMEL T, BERGER K. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J Neurol*. 2008 Aug; 255:1121-6.
175. KATOTOMICHELAKIS M, BALATSOURAS D, TRIPSIANIS G, DAVRIS S, MAROUDIAS N, DANIELIDES V, SIMOPOULOS C. The effect of smoking on the olfactory function. *Rhinology*. 2007 Dec; 45:273-80.
176. DANIELIDES V, KATOTOMICHELAKIS M, BALATSOURAS D, RIGA M, TRIPSIANIS G, SIMOPOULOU M, NIKOLETTOS N. Improvement of olfaction after endoscopic sinus surgery in smokers and nonsmokers. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2009;118:13-20.
177. MCNAMARA AM, MAGIDSON PD, LISTER C, WILSON DA, CLELAND TA. Distinct neural mechanisms mediate the olfactory memory formation at different timescales. *Learn Mem*. 2008;15(3):117–25.
178. ENNIS M, LINSTER C, ARONIADOU-ANDERJASKA V, CIOMBOR K, SHIPLEY MT. Glutamate and synaptic plasticities at the mammalian primary olfactory synapses. *Ann NY Acad Sci*. 1998;855:457–66.
179. SERBY M. Olfaction and Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1986;10:579–86.
180. KOSS E., WEIFFENBACH,J., HAXBY,J., FRIEDLAND,R. Olfactory detection and recognition in Alzheimer's disease. *Lancet* 1(8533):622, 1987.
181. SERBY M., CORWIN,J., NOVATT,A., CONRAD,P., ROTROSEN,J. Olfaction in dementia. *J.Neurol Neurosurg Psychiatry* 48:848-849, 1985.
182. MURPHY C., BACON,A.W., BONDI,M.W., SALMON,D.P. Apolipoprotein E status is associated with odor identification deficits in "normal" older persons. *Ann NY Acad Sci* 855:744-750, 1998.
183. SOLOMON GS. Anosmia in Alzheimer's disease. *Percept Mot Skills*. 1994;79(1):1249–50.
184. NORDIN S, MONSCH AU, MURPHY C. Unawareness of the smell loss in normal and Alzheimer's disease: a discrepancy between the self-reported and the diagnosed smell sensitivity. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*.1995;50(4):187–92.
185. DOTY RL, REYS PF, GREGOR T. The presence of both the odor identification and the detection deficits in Alzheimer's disease. *Brain Res Bull*. 1987;18:597–600.

186. TANNER CM, OTTMAN R, ELLENBERG JH, GOLDMAN SM, MAYEUX R, CHAN P. The Parkinson's disease concordance in elderly male monozygotic and dizygotic twins. *Neurology*. 1997;48 Suppl 2 Abs S42.002.
187. MOSCAVITCH SD, SZYPER-KRAVITZ M AND SHOENFELD Y. Autoimmune pathology accounts for common manifestations in a wide range of neuro-psychiatric disorders: the olfactory and immune system interrelationship. *Clin Immunol* 2009; 130: 235–243.
188. CONSTANTINESCU CS, RAPS EC, COHEN JA, WEST SE, DOTY RL. Olfactory disturbances as the initial or most prominent symptom of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* Aug 1994;57(8):1011–2.
189. WENDER M, SZMEJA Z. Examination of hearing, vestibular system function, taste and olfactory systems in patients with disseminated sclerosis. *Neurol Neurochir Pol* 1971;21:179–84.
190. ANSARI AK. Olfaction in multiple sclerosis. With a note on the discrepancy between optic and olfactory involvement. *Eur Neurol* 1976;14:138–45.
191. PINCHING AJ. Clinical testing of olfaction reassessed. *Brain* 1977;100:377–88.
192. KESSLAK JP, COTMAN CW, CHUI HC, VAN DEN NOORT S, FANG H, PFEFFER R, LYNCH G. Olfactory tests as possible probes for detecting and monitoring Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1988;9:399–403.
193. DOTY RL, LI C, MANNON LJ, YOUSEM DM. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis (letter). *N Engl J Med* 1997;336(26):1918–9.
194. DOTY RL, LI C, MANNON LJ, YOUSEM DM. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis. Relation to plaque load in inferior frontal and temporal lobes. *Ann NY Acad Sci* 1998;855:781–6.
195. HAWKES CH, SHEPHARD BC, KOBAL G. Assessment of olfaction in multiple sclerosis: evidence of dysfunction by olfactory evoked response and identification tests. *J Neurol Neurosurg Psych* 1997;63:145–51.
196. ZIVADINOV R, ZORZON M, MONTI BRAGADIN L, PAGLIARO G, CAZZATO G. Olfactory loss in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1999;168:127-30.
197. CHLOE MENON, HOLLY JAMES WESTERVELT, DANIELLE R. JAHN, JEFFREY A. DRESSEL AND SID E. O'BRYANT. Normative Performance on the Brief Smell Identification Test (BSIT) in a Multi-Ethnic Bilingual Cohort: A Project FRONTIER Study. *Clin Neuropsychol*. Aug 2013; 27(6): 946–961.

198. HEDNER M, LARSSON M, ARNOLD N, ZUCCO GM, HUMMEL T. Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *J Clin Exp Neuropsychol* 2010; 32: 1062–7.
199. The ependymal dot-dash sign: An MR imaging finding of early multiple sclerosis (editorial). *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 2033-2036.
200. Go Y. Review article. Multiple Sclerosis: The Role of MR Imaging. *AJNR* 2006; 27; 1165-1176.
201. ROVARIS M, FILIPPI M, FALAUTANO M, MINICUCCI L, ROCCA MA, MARTINELLI V, COMI G.(1998) Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 50:1601- 8.
202. VAN BUCHEM MA, GROSSMAN RI, ARMSTRONG C, POLANSKY M, MIKI Y, HEYNING FH, BONCOEUR-MARTEL MP, WEI L, UDUPA JK, GROSSMAN M, KOLSON DL, MCGOWAN JC. (1998) Correlation of volumetric magnetization transfer imaging with clinical data in MS. *Neurology* 50: 1609-1617.
203. FOLSTEIN M, FOLSTEIN S, MCHUGH P. (1975) Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12: 189-198.
204. LEVY LM HENKIN RI, HUTTER A, LIN CS, SCHELLINGER D. (1998) Mapping brain activation to odorants in patients with smell loss by functional MRI. *J Computer Assisted Tomography* 22: 96-103.
205. DOTY RL, LI C, MANNON LJ, YOUSEM DM (1999) Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: relation to longitudinal changes in plaque numbers in central olfactory structures. *Neurology* 53: 880-882.
206. ZORZON M, UKMAR M, BRAGADIN LM, ZANIER F, ANTONELLO RM, CAZZATO G, ZIVADINOV R. Olfactory dysfunction and extent of white matter abnormalities in multiple sclerosis: a clinical and MR study. *Mult Scler Dec* 2000;6(6):386–90.
207. GOEKTAS O, SCHMIDT F, BOHNER G, ERB K, LUDEMANN L, DAHLSLETT B, HARMS L, FLEINER F. Olfactory bulb volume and olfactory function in patients with multiple sclerosis. *Rhinology* 2011;49: 221-6.
208. WATTENDORF E, WELGE-LUSSEN A, FIEDLER K, BILECEN D, WOLFENBERGER M, FUHR P, HUMMEL T, WESTERMANN B. Olfactory impairment predicts brain atrophy in Parkinson's disease. *J Neurosci Dec* 9 2009;29(49):15410–3.
209. TURETSKY BI, MOBERG PJ, ROALF DR, ARNOLD SE, GUR RE. Decrements in volume of anterior ventromedial temporal lobe and

olfactory dysfunction in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry Dec 2003;60(12):1193–200.

210. SCHMIDT FA, FLEINER F, HARMS L, BOHNER G, ERB K, LUDEMANN L, DAHLSLETT B, GOKTAS O. Pathological changes of the chemosensory function in multiple sclerosis - an MRI study. Rofo; 2011;183(6):531-5

211. SCHMIDT FA, GOKTAS O, HARMS L, BOHNER G, ERB K, DAHLSLETT B, FLEINER F. Structural correlates of taste and smell loss in encephalitis disseminata. PLoS One 2011;6(5):e19702.

EKLER

Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ MULTİPL SKLEROZ'LU HASTALARDA KOKU DUYUSUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF)

Araştırma hakkında bilgi

Multipl Skleroz, santral sinir sisteminin demiyelinizan bir hastalığıdır. Genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu, otoimmün kökenli bir hastalık olarak kabul edilmektedir. MS'de SSS beyaz maddesindeki sinir lifleri miyelininde multipl alanlarda inflamasyon, demiyelinizasyon ve gliyal skar (skleroz) gelişmekte ve buna bağlı olarak ilgili sistemlerde nörolojik fonksiyon bozuklukları ortaya çıkmaktadır.

MS'de koku duyusu etkilenebilir. MS'li hastalarda koku alma fonksiyonlarını etkileyen santral sinir sisteminde yer alan lezyonlar dahil olmak üzere çeşitli faktörlerin araştırılması önem arzedebilir.

Araştırmanın amacı

Bu çalışmada Multipl Skleroz'lu hastalarda olfaktör fonksiyonları etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni 18-80 yaş aralığında olup, MS tanısı almış olmanızdır. Eğer çalışmaya katılmayı kabul ederseniz size demografik özellikleriniz (yaş, cinsiyet, eğitim vs.) sorulacak, anamnez, fizik ve nörolojik muayeneniz yapılacak, EDSS (expanded disability status scale) (Genişletilmiş Özürlülük Durumu Derecesi), Yorgunluk Ciddiyet Skalası, MoCA (Montreal Cognitive Assesment) kognitif testi uygulanacaktır. Daha sonra Kulak-Burun-Boğaz A.D.'nda KBB muayenesi ve koku bölgesiyle ilgili nazal endoskopik muayene yapılacak; ve Brief Smell Identification Test (Kısa koku tanıma testi) uygulanacaktır. Son iki yıldaki rutin takipleriniz esnasında çekilmiş olan Kranial MR'larınız incelenecektir. Araştırmada KBB Anabilim Dalı'nda muayene için bir adet bilgilendirilmiş gönüllü olur formu doldurulacaktır.

Uygulamanın katılımcıya getirebileceği muhtemel olumsuz durumlar

Çalışmada size yansiyacak herhangi bir olumsuzluk beklenmemektedir. Araştırmanın size kesinlikle maddi bir yükü olmayacaktır. Araştırmadan elde edilen kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikte yayın ve sunularda kullanılabilir. Bu amaçların dışında kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir. Bu çalışma sırasında size ait elde edilmiş tüm bilgi gizli kalacaktır. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Arş. Gör. Dr. Süheyla KANDEMİR tarafından Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB A.D.'da tıbbi bir araştırma yapılacağını belirterek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgileri bana aktardı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

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

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

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

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

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Arş. Gör. Dr. Süheyla KANDEMİR'i 0318-2252485 ve 0531-6202629'den arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

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

Katılımcı	Görüşme Tanığı	Katılımcı ile görüşen Hekim
Adı, soyadı:	Adı, soyadı:	Adı, soyadı:
Adres:	Adres:	Adres:
Tel:	Tel:	Tel:
İmza:	İmza:	İmza:

Çalışmayı yürüten sorumlu Araştırmacı

Adı, soyadı: Arş. Gör. Dr. Süheyla KANDEMİR

Adres: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB A.D. Tel: 0 531 6202629

İmza:

Ek-2: MS grubunun bilgileri

AD SOYAD	YAŞ	CİNSİYET	EĞİTİM DURUMU	EL TERCİHİ	KULLANDIĞI İLAÇLAR	BRINKMAN INDEX	YORGUNLUK CİDDİYET SKALASI	MoCA	EDSS	MS İÇİN RELAPS-REMİSYON	MS İÇİN HASTALIK SÜRESİ (AY)
TU	28	K	1	SAĞ	1	36	6,4	15	1	1	5
NG	33	K	4	SAĞ	2	0	6,7	26	3,5	1	144
GK	37	K	1	SAĞ	2	200	7	17	2	1	4
RD	37	K	2	SAĞ	2	150	5,8	17	2	1	36
SK	45	E	2	SAĞ	2	700	7	20	0	2	48
SE	24	E	3	SAĞ	1	0	2,6	24	0	2	36
CÖ	37	K	3	SAĞ	0	0	2,6	22	0	2	36
SV	42	E	1	SAĞ	2	900	7	16	2,5	1	108
EK	22	E	5	SAĞ	1	0	2	25	2	1	8
GK	47	K	1	SOL	1	150	5,4	17	0	2	96
ÇI	30	K	1	SAĞ	2	0	2,2	16	2,5	1	24
EU	24	K	4	SAĞ	1	0	1,3	24	3,5	2	72
HA	37	E	3	SAĞ	1	400	5,2	25	2,5	1	36
NC	31	K	3	SAĞ	1	20	5,1	23	0	2	9
GM	39	E	5	SAĞ	1	300	1,8	25	0	2	108
NZ	34	K	1	SAĞ	1	0	5,4	15	0	2	24
Sİ	25	K	3	SAĞ	1	30	4,8	16	0	2	17
BT	33	K	3	SAĞ	0	0	2	17	0	2	18
HC	40	K	3	SAĞ	2	330	4,1	26	2,5	1	42
AÖ	39	K	1	SAĞ	0	0	1,2	17	0	2	10

Ek-3: Kontrol grubunun bilgileri

AD SOYAD	YAŞ	CİNSİYET	EĞİTİM DURUMU	EL TERCİHİ	BRINKMAN INDEX	YORGUNLUK CİDDİYET SKALASI	MoCA
ME	47	E	3	SAĞ	0	1,2	17
ZÖ	37	K	5	SAĞ	40	1,3	28
MD	46	K	1	SAĞ	360	3	25
MA	28	K	3	SAĞ	60	1,2	26
CT	43	E	5	SAĞ	380	6,3	25
GT	26	K	3	SAĞ	0	2,5	26
EK	46	K	1	SAĞ	0	6,5	9
HD	33	K	5	SAĞ	0	7	26
MO	41	E	2	SAĞ	120	4,3	20
BSA	41	K	3	SAĞ	200	2,5	20
CG	47	E	3	SOL	0	1	22
ND	30	K	5	SAĞ	6	5	26
HÖ	25	E	5	SAĞ	0	2,8	26
TA	26	E	5	SAĞ	0	2,2	24
KC	23	K	2	SAĞ	0	7	22
NK	25	K	2	SAĞ	0	3,1	21
ME	47	K	0	SAĞ	0	6,3	18
HÇ	26	K	3	SAĞ	25	5,6	27
HT	21	K	3	SAĞ	0	1,4	16
HG	26	K	5	SAĞ	0	1,7	29

Ek-4: MS grubunun Brief Smell Identification Test sonuçları

AD SOYAD	KOKU TESTİ 1	KOKU TESTİ 2	KOKU TESTİ 3	KOKU TESTİ 4	KOKU TESTİ 5	KOKU TESTİ 6	KOKU TESTİ 7	KOKU TESTİ 8	KOKU TESTİ 9	KOKU TESTİ 10	KOKU TESTİ 11	KOKU TESTİ 12	TOPLAM KOKU SKORU
TU	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
NG	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	9
GK	1	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	8
RD	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11
SK	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	1	6
SE	1	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	9
CÖ	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
SV	0	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	1	8
EK	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
GK	1	1	0	1	1	0	0	1	0	1	1	1	8
Çİ	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9
EU	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	8
HA	1	0	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	8
NC	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	10
GM	1	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	8
NZ	1	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1	7
Sİ	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	11
BT	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	11
HC	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11
AÖ	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	8

Ek-5: Kontrol grubunun Brief Smell Identification Test sonuçları

AD SOYAD	KOKU TESTİ 1	KOKU TESTİ 2	KOKU TESTİ 3	KOKU TESTİ 4	KOKU TESTİ 5	KOKU TESTİ 6	KOKU TESTİ 7	KOKU TESTİ 8	KOKU TESTİ 9	KOKU TESTİ 10	KOKU TESTİ 11	KOKU TESTİ 12	TOPLAM KOKU SKORU
ME	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	10
ZÖ	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	9
MD	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	10
MA	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	10
CT	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	9
GT	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
EK	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	11
HD	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	10
MO	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	10
BSA	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
CG	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	11
ND	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11
HÖ	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	9
TA	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	10
KC	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	10
NK	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	11
ME	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	10
HÇ	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	10
HT	0	1	0	1	1	0	0	1	0	1	1	1	7
HG	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11

Ek-6: MS grubunun lezyon yükü ve Santral-Periferik Koku merkezlerinde lezyon sayısı sonuçları

AD SOYAD	3 MM DEN KÜÇÜK MS LEZYON SAYISI	3 MM DEN BÜYÜK MS LEZYON SAYISI	SAĞ PERİKALLOZAL YERLEŞİMLİ MS LEZYON SAYISI	SAĞ PERİVENTRİKÜLER YERLEŞİMLİ MS LEZYON SAYISI	SAĞ KORTİKAL YERLEŞİMLİ MS LEZYON SAYISI	SOL PERİKALLOZAL YERLEŞİMLİ MS LEZYON SAYISI	SOL PERİVENTRİK ÜLER YERLEŞİMLİ MS LEZYON SAYISI	SOL KORTİKAL YERLEŞİMLİ MS LEZYON SAYISI	SAĞ TOPLAM MS LEZYON SAYISI	SOL TOPLAM MS LEZYON SAYISI	SANTRAL KOKU MERKEZLERİNDE MS LEZYON SAYISI	PERİFERİK KOKU MERKEZLERİNDE MS LEZYON SAYISI
TU	1	3	1	3	1	1	3	3	3	3	0	0
NG	3	3	2	3	3	1	3	3	3	3	0	0
GK	3	3	0	3	3	2	3	3	3	3	0	0
RD	1	3	0	1	1	0	1	2	1	3	0	0
SK	1	3	0	1	1	1	2	1	2	3	0	0
SE	2	3	2	3	3	2	3	3	3	3	0	0
CÖ	1	3	0	1	3	0	1	2	3	2	0	0
SV	2	3	1	2	3	2	2	3	3	3	0	0
EK	0	2	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0
GK	3	3	2	2	3	1	1	3	3	3	0	0
ÇI	3	3	1	2	3	1	1	3	3	3	0	0
EU	3	3	0	2	3	0	2	3	3	3	0	0
HA	1	3	1	3	3	2	1	1	3	3	0	0
NC	1	3	0	2	2	1	2	2	3	3	0	0
GM	1	3	1	3	2	1	3	3	3	3	0	0
NZ	3	3	1	3	3	1	3	3	3	3	1	0
Sİ	2	3	1	1	3	2	2	3	3	3	0	0
BT	2	3	2	3	3	2	1	1	3	3	0	0
HC	1	3	1	1	3	3	3	1	3	3	0	0
AÖ	3	3	0	1	3	1	0	3	3	3	1	0

Ek-7: MS grubunun Santral Koku Merkezi ölçüm sonuçları

AD SOYAD	SANTRAL KOKU MERKEZİ SAĞ TEMPORAL LOBDA İNSULAR GİRUS ÇAPI (mm)	SANTRAL KOKU MERKEZİ SAĞ TEMPORAL LOBDA İNSULAR GİRUS ALANI (mm2)	SANTRAL KOKU MERKEZİ SOL TEMPORAL LOBDA İNSULAR GİRUS ÇAPI (mm)	SANTRAL KOKU MERKEZİ SOL TEMPORAL LOBDA İNSULAR GİRUS ALANI (mm2)	SANTRAL KOKU MERKEZİ SAĞ CORPUS AMİGDAL A ÇAPI (mm)	SANTRAL KOKU MERKEZİ SAĞ CORPUS AMİGDAL A ALANI (mm2)	SANTRAL KOKU MERKEZİ SOL CORPUS AMİGDAL A ÇAPI (mm)	SANTRAL KOKU MERKEZİ SOL CORPUS AMİGDAL A ALANI (mm2)
TU	11,45	365,29	10,55	304,94	21,07	222,7	24,05	233,19
NG	11,38	399,38	10,15	426,77	10,65	245,44	11,72	275,9
GK	9,44	349,93	10,5	386,05	19,49	148,69	21,9	270,51
RD	9,77	344,07	9,36	323,38	21,42	231,45	21,26	250,99
SK	13,35	499,64	14,08	479,53	22,12	286,99	19,68	228,41
SE	11,96	349,48	10,11	413,09	22,59	204,48	22,9	211,2
CÖ	11,79	388,11	12,6	431,07	11,64	247,55	13,48	341,34
SV	10,76	443,48	9,63	408,75	23,59	296,82	26,22	307,76
EK	10,08	466,87	13,56	453,63	22,15	255,21	25,11	306,65
GK	10,18	346,19	8,44	265	24,13	281,6	26,16	261,57
Çİ	11,53	349,95	9,62	373,09	23,17	255,04	24,02	232,93
EU	11,67	395,54	9,06	290,86	22,56	252,89	27,41	267,99
HA	10,89	422,13	9,98	357,88	29,28	305,11	28,06	348,88
NC	10,08	369,51	9,46	303,95	20,94	246,01	20,41	216,84
GM	12,08	506,69	9,82	464,59	25,74	312,43	25,63	274,07
NZ	9,18	362,15	8,52	240,5	20,57	286,93	20,21	231,63
Sİ	12,62	411,6	11,89	467,54	21,65	230,43	23,09	267,87
BT	10,35	276,43	10,12	329,87	25,43	291,29	26,15	326,17
HC	11,19	341,81	9,61	300,59	23,9	256,23	22,81	241,37
AÖ	10,4	347,14	9,08	364,43	20,8	170,3	19	277

Ek-8: Kontrol grubunun Santral Koku Merkezi ölçüm sonuçları

AD SOYAD	SANTRAL KOKU MERKEZİ SAĞ TEMPORAL LOBDA İNSULAR GİRUS ÇAPI (mm)	SANTRAL KOKU MERKEZİ SAĞ TEMPORAL LOBDA İNSULAR GİRUS ALANI (mm2)	SANTRAL KOKU MERKEZİ SOL TEMPORAL LOBDA İNSULAR GİRUS ÇAPI (mm)	SANTRAL KOKU MERKEZİ SOL TEMPORAL LOBDA İNSULAR GİRUS ALANI (mm2)	SANTRAL KOKU MERKEZİ SAĞ CORPUS AMİGDALA ÇAPI (mm)	SANTRAL KOKU MERKEZİ SAĞ CORPUS AMİGDALA ALANI (mm2)	SANTRAL KOKU MERKEZİ SOL CORPUS AMİGDALA ÇAPI (mm)	SANTRAL KOKU MERKEZİ SOL CORPUS AMİGDALA ALANI (mm2)
ME	10,46	531,98	12,73	494,68	21,89	218,29	24,04	240,77
ZÖ	22,38	242,27	19,86	210,54	21,23	200,35	22,23	225,27
MD	12,08	440,76	8,83	354,18	22,26	249,98	24,88	254,07
MA	9,22	346,25	11,44	347,75	18,54	189,95	19,85	190,34
CT	12,28	423,98	12,8	487,55	21,16	234,92	21,63	256,57
GT	8,9	282,81	9,49	305,91	19,83	139,33	21,16	161,41
EK	7,44	292,04	11,11	300,66	21,02	179,56	20,17	194,01
HD	8,39	331,61	10,22	283,9	18,47	195,47	18,62	205,11
MO	11,51	428,4	10,67	314,38	19,05	184,86	20,97	228,29
BSA	7,11	217,97	7,32	256,92	21,86	200,69	24,79	212,87
CG	9,76	568,8	13,02	411,46	22,37	291,58	25,32	341,98
ND	9,53	344,04	11,5	325,72	20,54	194,01	19,23	193,03
HÖ	9,65	380,74	11,3	420,22	15,98	150,65	21,24	218,67
TA	10,79	312,48	11,22	374,63	20,12	178,18	20,71	191,77
KC	10,03	356,41	9,63	324,38	22,36	234,09	20,32	245,64
NK	10,46	343,32	10,77	299,59	19,63	235,22	19,57	224,15
ME	13,09	501,74	10,87	440,16	20,42	219,82	21	209,66
HÇ	9,52	414,34	10,35	424,61	22,91	227,45	23,06	237,97
HT	10,28	371,42	8,93	347,69	22,59	203,72	20,35	188,14
HG	8,89	266,83	10,57	645,96	19,76	192,57	18,77	211,74

Ek-9: MS grubunun Periferik Koku Merkezi ölçüm sonuçları

AD SOYAD	PERİFERİK KOKU MERKEZİ SAĞ OLFAKTOR BULBUS ÇAPI (mm)	PERİFERİK KOKU MERKEZİ SAĞ OLFAKTOR BULBUS ALANI (mm ²)	PERİFERİK KOKU MERKEZİ SOL OLFAKTOR BULBUS ÇAPI (mm)	PERİFERİK KOKU MERKEZİ SOL OLFAKTOR BULBUS ALANI (mm ²)	PERİFERİK KOKU MERKEZİ SAĞ OLFAKTOR SULKUS ÇAPI (mm)	PERİFERİK KOKU MERKEZİ SAĞ OLFAKTOR SULKUS ALANI (mm ²)	PERİFERİK KOKU MERKEZİ SOL OLFAKTOR SULKUS ÇAPI (mm)	PERİFERİK KOKU MERKEZİ SOL OLFAKTOR SULKUS ALANI (mm ²)
TU	3,88	8,44	3,11	8,33	2,41	13,06	1,83	8,81
NG	2,29	3,69	1,9	2,73	1,8	9,12	2,43	13,55
GK	1,89	2,4	0,76	0,73	2,09	15,85	1,3	12,56
RD	2,25	4	2,25	4,93	2,67	14,61	2,15	15,76
SK	3,33	6,57	2,64	6,63	1,69	11,68	1,73	24,29
SE	3,96	10,2	3,22	7,59	1,38	15,08	1,41	17,39
CÖ	3,56	6,07	3,51	6,09	2,15	16,63	2,61	15
SV	3,52	5,8	2,57	7,45	3,5	3,28	2,55	4,48
EK	3,3	4,1	3,66	8,24	1,28	11,16	1,58	6,33
GK	3,21	4,32	3,38	9,12	3,3	4,23	2,77	4,38
ÇI	2,43	5,33	3,62	8,64	3,04	18,92	1,85	15,45
EU	4,49	6,52	4,06	10,32	2,43	16,73	2,2	17,14
HA	2,51	4,08	2,74	7,06	2,61	12,6	1,71	14,14
NC	4,48	7,94	4,45	12,35	2,26	9,38	2,18	15,15
GM	1,58	2,9	2,58	3,06	1,52	11,51	2,58	14,89
NZ	3,03	5,07	3,03	6,86	2,12	10,09	2,36	16,18
Sİ	3,63	12,72	3,86	8,89	2,58	18,99	1,76	9,98
BT	2,48	5,9	3,65	11,94	3,07	19,2	2,43	15,85
HC	3,76	8,5	3,33	9,64	2,29	9,36	2,56	8,45
AÖ	1,88	6,95	2,75	9,91	1,56	8,57	2,84	14,57

Ek-10: Kontrol grubunun Periferik Koku Merkezi ölçüm sonuçları

AD SOYAD	PERİFERİK KOKU MERKEZİ SAĞ OLFAKTOR BULBUS ÇAPI (mm)	PERİFERİK KOKU MERKEZİ SAĞ OLFAKTOR BULBUS ALANI (mm)	PERİFERİK KOKU MERKEZİ SOL OLFAKTOR BULBUS ÇAPI (mm)	PERİFERİK KOKU MERKEZİ SOL OLFAKTOR BULBUS ALANI (mm ²)	PERİFERİK KOKU MERKEZİ SAĞ OLFAKTOR SULKUS ÇAPI (mm)	PERİFERİK KOKU MERKEZİ SAĞ OLFAKTOR SULKUS ALANI (mm ²)	PERİFERİK KOKU MERKEZİ SOL OLFAKTOR SULKUS ÇAPI (mm)	PERİFERİK KOKU MERKEZİ SOL OLFAKTOR SULKUS ALANI (mm ²)
ME	3,26	6,64	3,27	6,02	1,9	16,93	1,97	15,8
ZÖ	4,62	12,05	4,41	6,75	1,63	11,74	1,71	11,03
MD	3,03	8,15	2,85	7,51	2,11	14,23	1,85	13,72
MA	2,73	4,75	2,7	6,08	1,93	13,25	1,83	14,57
CT	3,12	5,77	2,16	3,92	2,44	19,19	2,54	21,69
GT	2,77	6,28	3,41	5,94	2,41	12,42	1,76	15,65
EK	2,47	4,97	2,77	7,26	3,22	20,93	2,49	15,04
HD	3,87	5,87	3,5	7,32	2,18	19,99	2,78	19,97
MO	3,1	6,35	3,2	6,89	3,29	9,63	3	7,13
BSA	2,35	5,1	3,12	6,68	1,76	11,12	3,12	10,15
CG	3,04	6,92	3,56	6,27	2,79	12,26	2,59	16,19
ND	1,86	1,68	1,98	3,07	1,2	7,71	1,36	8,13
HÖ	2,46	3,14	2,27	3,73	2,29	14,46	1,69	14,93
TA	3,24	6,34	2,79	7,33	1,46	7,54	1,52	8,92
KC	3,26	6,64	3,82	10,73	1,18	12,57	2,73	15,89
NK	3,07	3,71	3,76	7,62	1,41	2,57	1,5	8,37
ME	3,01	5,84	3,06	5,08	2,89	14,76	2,26	13,51
HÇ	3,09	9,27	3,19	6,4	2,37	14,72	2,17	13,44
HT	4,39	6,7	3,7	7,16	1,92	11,58	2,23	11,71
HG	3,17	10,53	3,86	9,61	1,75	9,49	1,71	9,13

Ek-11:Yorgunluk Ciddiyet Skalası

YORGUNLUK CİDDİYET SKALASI

1. Yorgun olduğum için iş yapmayı canım istemiyor.

Tamamen yanlış

Tamamen doğru

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

2. Egzersizle, iş yaparken yoruluyorum.

Tamamen yanlış

Tamamen doğru

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

3. Hiçbir iş yapmadan kolaylıkla yoruluyorum.

Tamamen yanlış

Tamamen doğru

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

4. Yorgunluk genellikle iş yapmama engel olur.

Tamamen yanlış

Tamamen doğru

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

5. Benim için yorgunluk genellikle problem olur.

Tamamen yanlış

Tamamen doğru

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

6. Yorgunluktan dolayı genellikle iş yapmaya devam edemem.

Tamamen yanlış

Tamamen doğru

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

7. Yorgunluk genellikle bazı görevlerimi ve sorumluluklarımı yapmama engel olur.

Tamamen yanlış

Tamamen doğru

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

8. Yorgunluk genellikle iş yapmama engel olan en önemli şikayetimdir.

Tamamen yanlış

Tamamen doğru

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

9. Yorgunluk genellikle işim, ailem veya sosyal hayatıma engel olur.

Tamamen yanlış

Tamamen doğru

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

Ek-12: MoCA (MONTREAL COGNİTİVE ASSESTMENT) KOGNİTİF TESTİ

MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ Montreal Cognitive Assessment (MOCA)		İsim: Eğitim: Cinsiyet:	Protokol: Test Tarihi: Doğum Tarihi:					
GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEMLER		SAAT çizme (On biri on geçe) (3 puan)						
		<p>Çevresi [] Rakamlar [] Kollar []</p> <p>___/5</p>						
ADLANDIRMA								
		<p>[] [] [] ___/3</p>						
BELLEK	Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin. İki deneme yapın. 5 dakika sonra tekrar sorun.	BURUN	KADİFE	CAMI	PAPATYA	MOR	Puan yok	
		1. deneme						
		2. deneme						
DİKKAT	Sayı listesini okuyun (1 sayı / san.) Hasta sayıları baştan sona doğru saymalı. Hasta sayıları sondan başa doğru saymalı.	[] 2 1 8 5 4					[] 7 4 2	___/2
	Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya eli ile vurmasını söyleyin. İki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin.	[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB					___/1	
	100 den başlayarak yedişer çıkarma	[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	___/3	
	4 veya 5 doğru çıkarma: 3 puan, 2 veya 3 doğru çıkarma: 2 puan, 1 doğru :1 puan, 0 doğru 0 puan.							
LİSAN	Tekrar ettirin: Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur. Köpekler odadayken kedi hep kanapenin altında saklanırdı.	[]					___/2	
	Akıcılık / 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydın.	[] _____ N ≥ 11 kelime					___/1	
SOYUT DÜŞÜNME	Benzerlik. Örn. muz-portakal = meyve.	[] tren - bisiklet	[] saat - cetvel				___/2	
GEÇİKMELİ HATIRLAMA	Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama	BURUN	KADİFE	CAMI	PAPATYA	MOR	___/5	
	Kategori ipucu	[]	[]	[]	[]	[]	Sadece İPUCUSUZ hatırlanan kelimeler için puan verin	
SEÇMELİ	Çoklu seçmeli ipucu							
YÖNELİM	[] Gün [] Ay [] Yıl [] Gün adı [] Yer [] Şehir						___/6	
© Z.Nasreddine MD Version November 7, 2004 www.mocatest.org Normal 21 / 30		TOPLAM					___/30	
Türkçe versiyon 2009. K. Selekler & B. Cangöz								

Ek-13: EDSS (Expanded Disability Status Scale) (Genişletilmiş Özürlülük Durumu Derecesi)

EDSS FONKSİYONEL SİSTEMLER

Piramidal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular
2. Minimal özürlülük
3. Hafif ya da orta paraparezi veya hemiparezi; ağır monoparezi.
4. Belirgin paraparezi veya hemiparezi; orta kuadriparezi; ya da monopleji.
5. Parapleji, hemipleji, ya da belirgin kuadriparezi.
6. Kuadripleji.
- V. Bilinmeyen

Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal

1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular
2. Hafif ataksi
3. Orta trunkal ya da ekstremitate ataksisi
4. Ağır ataksi, tüm ekstremiteler
5. Ataksiye bağlı olarak koordine hareket edememe
- V. Bilinmeyen
- X. incelemede zayıflık testi etkiliyorsa (piramidalde 3. derece ve fazlası) o numaradan sonra eklenir.

Beyin Sapı Fonksiyonları

0. Normal

1. Yalnızca bulgular
2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler
3. Ağır nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı veya diğer kranial sinirlerde orta derecede özürlülük
4. Belirgin dizartri ya da belirgin baska özürlülük
5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı
- V. Bilinmeyen

Duysal Fonksiyonlar (1982 revizyonu)

0. Normal

1. Bir ya da iki ekstremitede yalnızca vibrasyon veya şekil çizmede azalma
2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duyusundan hafif azalma, ve/veya bir veya iki ekstremitede vibrasyonda orta derecede azalma; ya da 3-4 ekstremitede tek basına vibrasyon kusuru (örn, şekil çizme)
3. Bir yada iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duyusunda orta derecede azalma, ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da 3-4 ekstremitede hafif derecede dokunma, ağrı ve/veya orta derecede tüm proprioseptif testlerde bozukluk
4. Bir ya da iki ekstremitede tek basına ya da kombine olarak, belirgin derecede dokunma, ağrı duyusunda azalma ya da propriosepsiyon kaybı; ya da ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma, ağrı ve/veya ağır propriosepsiyon kaybı
5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı (temel olarak); ya da dokunma, ağrı duyularında orta derecede azalma ve/veya propriosepsiyonda vücudun kafa altında kalan bölümlerinin çoğunda kayıp
6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı
- V. Bilinmeyen

Barsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal

1. idrara başlamada hafif derecede duraklama (aciliyet), idrara sıkışma hissi ya da idrar retansiyonu

2. Orta derecede idrar duraklaması (aciliyet), idrara sıkışma, barsak veya mesanede retansiyon ya da nadir idrar kaçıırma
3. Sık idrar kaçıırma
4. Neredeyse devamlı olarak kalıcı kateterizasyon gereği
5. Mesane fonksiyonunun kaybı
6. Mesane ve barsak fonksiyonunun kaybı
- V. Bilinmeyen

Görsel (ya da Optik) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan iyi olduğu skotom
2. Kötü gözde maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 - 20/59 arasında
3. Kötü gözde geniş skotom, ya da görme alanında derecede azalma ancak maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arasında
4. Kötü gözde görme alanında belirgin azalma ve maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/100- 20/200 arasında; 3. derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az
5. Kötü gözde düzeltilmiş maksimum görme keskinliği 20/200'den az; 4.derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az
6. Besinci derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 ya da daha az
- V. Bilinmeyen
- X.Temporal pallor varsa, 0-6. derecelere X eklenir.

Serebral (ya da Mental) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Yalnızca mood bozukluğu (DSS skorunu etkilemez)
2. Mental fonksiyonlarda hafif azalma
3. Mental fonksiyonlarda orta derecede bozulma
4. Mental fonksiyonlarda ileri derecede bozulma (orta dereceli kronik beyin sendromu)
5. Demans ya da kronik beyin sendromu - ağır ya da inkompetan
- V. Bilinmeyen

Diğer Fonksiyonlar

0. Yok

1. MS' e atfedilebilecek diğer nörolojik bulgular (ayrıntılıdırınız)
- V. Bilinmeyen

EDSS (EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE) (GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUMU DERESESİ) SKORLARI

- 0: Normal Nörolojik inceleme (fonksiyonel sistemlerin (FS) tümünde 0 derece; serebral derece 1 ise kabul edilebilir)
- 0.5: Özürlülük yok, bir FS'de minimal bulgu (örn. 1. derece-serebral 1. derece hariç)
- 1.0: Özürlülük yok, birden fazla FS'de minimal bulgu (1. Dereceden fazla-serebral 1. derece hariç)
- 2.0: Bir FS'de minimal özürlülük (bir FS 2. Basamak; diğerleri 0 ya da 1)
- 2.5: İki FS'de minimal özürlülük (iki FS 2. Derece; diğerleri 0 ya da 1)
- 3.0: Bir FS'de orta derecede özürlülük (bir FS 3. Derece , diğerleri 0 ya da 1); ya da 3 veya 4 FS'de hafif özürlülük (3/4 FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1), tam ambulatuar hasta

- 3.5: Tam ambulatuar hasta, ancak bir FS'de orta derecede özürllülük (bir adet 3. Derece) ve bir ya da iki FS 2. Derece; veya beş FS 2. Derecede (diğerleri 0 ya da 1)
- 4.0: Yardımsız tam ambulatuar hasta, bir FS' de 4. derece ağır özürllülük (diğerleri 0 veya 1) olmasına karşın günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ve dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir.
- 4.5: Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulatuar hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlılıklar olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir, göreceli olarak bir FS' de 4. derece görece olarak ağır özürllülük (diğerleri 0 veya 1), ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.
- 5.0: Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özürllülüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi). (Genel olarak FS eşdeğeri tek başına bir FS'de derece 5, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)
- 5.5: Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürllülük 23 günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de tek başına 5. derece, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)
- 6.0: Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)
- 6.5: Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)
- 7.0: Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir; yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de 4. derece ya da daha fazla; nadiren piramidal 5. derece)
- 7.5: Birkaç adımdan fazlasını atamaz; tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir.
(Genel olarak FS eşdeğerleri 4. derece bozukluk içeren birden fazla FS)
- 8.0: Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalyede ambule olabilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)

- 8.5: Günün çoğunda yatağa bağımlıdır; kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir; bazı işlerini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)
- 9.0: Ümitsizce yatağa bağı hasta; iletişim kurabilir ve yiyebilir. (FS eşdeğerleri çoğu 4. derece ve üstünde olan kombinasyonlar)
- 9.5: Tümüyle ümitsiz, yatağa bağı hasta; etkin iletişim kuramaz ya da yutma yeme bozulmuştur. (FS eşdeğerleri neredeyse tümü 4. Derece üstünde olan kombinasyonlardır)
- 10.0: MS'e bağı ölüm

Ek-14: Poser kriterlerine göre MS sınıflandırması

Poser kriterlerine göre MS sınıflandırması

<p>Klinik olarak kesin MS</p> <p>A1. İki atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu</p> <p>A2. İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu ve bir başka lezyona ait paraklinik bulgu</p>
<p>Laboratuvar destekli kesin MS</p> <p>B1. İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu veya bir başka lezyona ait paraklinik bulgu ve BOS bulgusu</p> <p>B2. Bir atak, iki lezyona ait muayene bulgusu ve BOS bulgusu</p> <p>B3. Bir atak, bir lezyona ait muayene bulgusu ve bir başka lezyona ait paraklinik bulgu ve BOS bulgusu</p>
<p>Klinik olarak olası MS</p> <p>C1. İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu</p> <p>C2. Bir atak, iki lezyona ait muayene bulgusu</p> <p>C3. Bir atak, bir lezyona ait muayene bulgusu ve bir başka lezyona ait paraklinik bulgu</p>
<p>Laboratuvar destekli olası MS</p> <p>D1. İki atak ve BOS bulgusu</p> <p>Paraklinik bulgu: MR veya nörofizyolojik incelemelerle tespit edilen anormal bulgu</p> <p>BOS bulgusu: IgG indeks artışı veya oligoklonal bant varlığı</p>

Ek-15: 2010 McDONALD MS ÖLÇÜTLERİ

2010 McDONALD MS ÖLÇÜTLERİ

Mekanda yayılımın gösterilebilmesi için 2010 McDonald MR Ölçütleri

MSS'nin alttaki 4 alanından en az 2'sinde ≥ 1 T2 Lezyonun* bulunması
Periventriküler
Jukstakortikal
İnfratentoriyal
Spinal kord**
* Mekanda yayılım için lezyonların gadolinium tutması şart değil. ** Beyin sapı ya da spinal kord lezyonu varsa bunlar lezyon sayısına dahil edilmiyor. MR:manyetik rezonans; MSS:merkezi sinir sistemi

Zamanda yayılımın gösterilebilmesi için 2010 McDonald MR Ölçütleri

Zamanda yayılımı götorebilmek için:
1) Daha önce çekilmiş olan referans bir MR'ı takiben geçen süre önemli olmaksızın yeni bir T2 ve/veya gadolinium tutan lezyon ya da lezyonlar
2) Herhangi bir zamanda asemptomatik gadolinium tutan ve tutmayan lezyonların birlikte bulunması
MR: manyetik rezonans

PP-MS için 2010 McDonald MR Ölçütleri

PP-MS tanısı için:
1. Bir yıl boyunca süren hastalık progresyonu (Retrospektif ya da prospektif)
2. Altaki 3 ölçütten 2'sinin olması*:
a) Beyinde mekanda yayılım için MS için karakteristik olan alanların (periventriküler,jukstakortikal veya infratentoriyel) en az birinde ≥ 1 T2** lezyon veya lezyonların bulunması
b) Spinal kordda mekanda yayılımın gösterilebilmesi için ≥ 2 T2**lezyonların varlığı
c) Oligoklonal bant (+) ve/veya artmış IgG indeksinin bulunması
* Beyin sapı ya da spinal kord lezyonu varsa bunlar lezyon sayısına dahil edilmiyor. ** Lezyonların gadolinium tutması şart değil. PP-MS:Primer progresif MS; IgG:Immunglobulin G

MS tanısı için 2010 McDonald Ölçütleri

Klinik	Ek veriler
≥ 2 atak; ≥ 2 lezyonun objektif klinik kanıtı ya da 1 lezyonun objektif klinik kanıtına eşlik eden önceki atak kanıtı	Gerek yok
≥ 2 atak; 1 lezyonun objektif klinik kanıtı	Mekanda yayılım; MS için karakteristik olan alanların

	(periventriküler,jukstakortikal,infratentoriyel veya spinal kord)en az 2'sinde ≥ 1 T2 lezyon* ya da MSS'nin başka bir bölgesini etkileyen yeni bir atak olması
1 atak; 2 lezyonun objektif klinik kanıtı	Zamanda yayılım; Herhangi bir zamanda asemptomatik gadolinium tutan ve tutmayan lezyonların birlikte bulunması; ya da takipte zamandan bağımsız MR'da yeni T2 ve/veya gadolinium tutan lezyon(lar); ya da 2.klinik atağın beklenmesi
1 atak; 1 lezyonun objektif klinik kanıtı (klinik izole sendrom)	Mekanda ve zamanda yayılım; MS için karakteristik olan alanların (periventriküler,jukstakortikal,infratentoriyel veya spinal kord)en az 2'sinde ≥ 1 T2 lezyon*ya da 2.klinik atağın beklenmesi ve Herhangi bir zamanda asemptomatik gadolinium tutan ve tutmayan lezyonların birlikte bulunması; ya da takipte zamandan bağımsız MR'da yeni T2 ve/veya gadolinium tutan lezyon(lar); ya da 2.klinik atağın beklenmesi
PP-MS	Bir yıl boyunca süren hastalık progresyonu (Retrospektif ya da prospektif) ve alttaki 3 ölçütten 2'sinin olması*: a) Beyinde mekanda yayılım için MS için karakteristik olan alanların (periventriküler,jukstakortikal veya infratentoriyel) en az birinde ≥ 1 T2 lezyon veya lezyonların bulunması b) Spinal kordda mekanda yayılımın gösterilebilmesi için ≥ 2 T2 lezyonların varlığı c) Oligoklonal bant (+) ve/veya artmış IgG indeksinin bulunması
Klinik ölçütleri tamamen karşılıyorsa ve kliniğin daha iyi bir açıklaması yoksa tanı "MS"; eğer şüpheli ölçütler tamamen karşılamıyorsa tanı"olası MS"; kliniği açıklayan daha iyi bir hastalık varsa " MS değil." * Lezyonların gadolinium tutması şart değil. Beyin sapı ya da spinal kord lezyonu varsa bunlar lezyon sayısına dahil edilmiyor. MS: multipl skleroz; MSS: merkezi sinir sistemi; MR: manyetik rezonans ; PP-MS: Primer progresif MS; IgG:Immunglobulin G.	