



**T.C.**

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ENDOSKOPIK TRANSSFENOİDAL HİPOFİZ CERRAHİSİ  
SONRASI OLFAKTOR BULBUSTA HACİM  
DEĞİŞİKLİKLERİNİN MR İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. PARVANA ASGAROVA**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. OSMAN KIZILKILIÇ**

**İSTANBUL**

**2019**

## ÖNSÖZ

Asistanlık suresince eğitim ve öğrenimime katkılarından dolayı tüm saygıdeğer hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi bildiririm.

Uzmanlık eğitimim sırasında, bilgi birikimini ve deneyimlerini büyük sabır ve özveri ile bizlere aktaran, her konuda desteğini her zaman hissettiğim, değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr.Osman KIZILKILIÇ' a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, beraber birçok anıyı paylaştığım değerli asistan arkadaşlarıma, her zaman hoşgörülü ve güler yüzlü olan bölümümüzün teknisyenlerine hemşirelerine ve personeline teşekkür ve sevgilerimi sunarım

Tezimi hazırlamamda büyük emekleri geçen Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Necmettin TANRIÖVER'e ve Dr

Orhan Alizadeh ve Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalından Dr Çınara Aliyeva'ya teşekkürlerimi bildiririm.

Beni dünyaya getiren büyütüp yetiştiren tüm hayatım boyunca desteğini ve fedakarlığını hiç esirgemeyen her zaman yanımda olan anneme aramızdan zamansız ayrılan canım Babama ve sevgili kardeşime

Uzun yorucu bu yolda tüm zorlukları benimle birlikte göğüsleyen sevgisini hiç esirgemeyen gösterdiği sabır ve anlayış için hayat arkadaşım, sevgili eşime ve biricik oğluma şükranlarımı sunarım.

**DR. PARVANA ASGAROVA**

Endoskopik Transsfenoidal Hipofiz Cerrahisi Sonrası Olfaktor Bulbusta Hacim  
Değişikliklerinin MR ile değerlendirilmesi



# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR .....	viii
ÖZET .....	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Tarihçe.....	2
2.2. Anatomi.....	3
2.2.1. Nazal Kavite .....	3
2.2.2. Sfenoid Sinüs .....	4
2.2.3. Sella tursika.....	5
2.2.4. Diafragma Sella .....	6
2.2.5. Hipofiz Bezi.....	6
2.2.6. Hipofiz gland ve Karotis arter .....	6
2.2.7. Hipofizin Damarları ve Portal Sistemi.....	7
2.2.8. Epidemiyoloji.....	7
2.2.9. Embriyoloji .....	8
2.2.10. Fizyoloji .....	9
2.2.11. Patoloji .....	12
2.2.12. Sınıflama .....	12
2.2.13. Klinik Belirti ve Bulgular .....	14

2.2.14. Tanı ve Tedavi .....	16
2.2.15. Olfaktör Sistem Anatomisi .....	22
2.2.16. Koku Fizyolojisi .....	28
2.2.17. Koku Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi .....	30
2.2.18. MR İncelenmesinde Olfaktor Bulbus Hacmi Hesaplama.....	32
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>34</b>
3.1. Araştırmanın Yapıldığı Yer.....	34
3.2. Hasta Seçimi.....	34
3.3. MRG de Olfaktor Bulbus Ölçüm Yöntemi .....	35
3.4. İstatiksel analiz.....	36
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>37</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>45</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>52</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>53</b>

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1: DSÖ“ye göre hipofiz adenomlarının sınıflanması .....	13
Tablo 2: Vezina Sınıflaması .....	14
Tablo 3: Sellar bölge için cerrahi yaklaşımlar .....	17
Tablo 4. Hastaların cinsiyet ve yaş özelliklerinin dağılımı .....	37
Tablo 5. Hastaların ameliyatöncesi ve sonrası OBV ölçümlerinin karşılaştırılması ....	37
Tablo 6. Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası Sniffin Sticks testi sonuçlarının karşılaştırılması .....	38
Tablo 7. Erkek hastaların ameliyat öncesi ve sonrası OBV ve Sniffin Sticks testi sonuçlarının karşılaştırılması .....	39
Tablo 8. Kadın hastaların ameliyat öncesi ve sonrası OBV ölçümlerinin karşılaştırılması .....	40
Tablo 9. Kadın hastaların ameliyat öncesi ve sonrası Sniffin Sticks testi sonuçlarının karşılaştırılması .....	40
Tablo 10. 65 yaş altı hastaların ameliyat öncesi ve sonrası OBV ölçümlerinin karşılaştırılması .....	41
Tablo 11. 65 yaş altı hastaların ameliyat öncesi ve sonrası Sniffin Sticks testi sonuçlarının karşılaştırılması .....	42
Tablo 12. 65 yaş ve üzeri hastaların ameliyat öncesi ve sonrası OBV ve Sniffin Sticks testi sonuçlarının karşılaştırılması .....	43
Tablo 13. Preop olfaktorius volümünün preop koku testleri ile ilişkisi (korelasyonu) ..	44
Tablo 14. Postop olfaktorius volümünün postop koku testleri ile ilişkisi (korelasyonu)	44

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Sfenoid sinus tipleri .....	5
Şekil 2. Hipofiz gland anatomisi. (elcaminohealth.org sitesinden alınmıştır).....	11
Şekil 3. Hardy ve Vezina sınıflaması.....	14
Şekil 4. Transsfenoidal Endoskopik Cerrahi Yaklaşım .....	18
Şekil 5. Nazal septumun sagittal görüntüsü.....	22
Şekil 6. Olfaktor sistem anatomisi.....	25
Şekil 7. Olfaktor bulbus ve traktuslar .....	28
Şekil 8. Sniffin' Sticks Koku Kiti.....	31
Şekil 9. Olfaktor bulbusun MRG görüntüsü.....	35
Şekil 10. Postoperatif dönemde MRG ile olfaktor bulbus hacim ölçümü .....	36

## KISALTMALAR

<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropin
<b>ACA</b>	: Anterior Cerebral Arter
<b>GH</b>	: Growth Hormon
<b>GH-RH</b>	: <b>GROWTH</b> Hormon Serbestleştirici Hormonu
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CRH</b>	: Kortikotropin Serbestleştirici Hormon
<b>CC-SIT</b>	: Cross-Cultural Smell Identification Test
<b>CCCRCT</b>	: Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test
<b>Dİ</b>	: Diabetes İnsipidus
<b>FOV</b>	: Field of View
<b>FSH</b>	: Folikul-Stimulan Hormon
<b>GNRH</b>	: Gonadotropin Serbestleştirici Hormon
<b>ICA</b>	: İnternal Karotid Arter
<b>ICC</b>	: Grup İçi Korelasyon
<b>IGF-1</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
<b>LH</b>	: Luteinizan Hormon
<b>MCA</b>	: Middle Cerebral Arter
<b>MEN-1</b>	: Multipl Endokrin Neoplazi Tip-1
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>OBV</b>	: Olfaktor bulbus volümü
<b>PRL</b>	: Prolaktin
<b>SİADH</b>	: Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone
<b>SST</b>	: Sniffin' Sticks Test



<b>TE</b>	: Echo Time
<b>TDI</b>	: Genel Değerlendirme Puanı
<b>TR</b>	: Repetition Time
<b>TRH</b>	: Tirotropin Serbestleştirici Hormon
<b>TSH</b>	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
<b>T2A</b>	: T2 Ağırlıklı
<b>UPSIT</b>	: University of Pennsylvania Smell Identification Test
<b>VAS</b>	: Visual Analogue Scale



## ÖZET

**AMAÇ:** Endoskopik Transsfenoidal Hipofiz Cerrahisi geçiren hastalarda yapılan cerrahi işleme bağlı olfaktor bulbus hacmindeki değişikliklerin değerlendirilmek ve koku fonksiyonuna yansımalarını araştırmak.

**MATERYAL VE METOD:** Endoskopik transsfenoidal cerrahi planlanan 43 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 3. ayda MR incelemesi yapılarak 3D sekansı üzerinden 3D SLICER programı yardımıyla olfaktor bulbus konturları manuel olarak çizilerek semiotomatik metodla sağ ve sol olfaktor bulbus volumleri (OBV) ve total olfaktor bulbus volumü (OBV) hesaplandı. Ayrıca 15 hastaya preoperatif ve postoperatif 3.ayda Sniffin Sticks koku testi uygulandı.

**BULGULAR:** Hastaların cinsiyet ve yaş özelliklerinin dağılımı baktığımızda bu araştırmada hastaların %72,1'i (n=31) kadın ve yaş ortalaması 51±15 yıldır.

Total olarak hastaların preop ve postop OBV ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0,01). Ameliyat sonrası OBV sonuçları her iki yönde ve toplamda anlamlı düzeyde ameliyat öncesine göre azalma göstermiştir. Yine tüm hastaların preop ve postop koku eşiği, koku ayırımı ve koku tanımlama puanlarının karşılaştırılması zamanı sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark kaydedilmemiştir (p>0,05).

Cinsiyet ve yaş üzerine (65 yaş altı ve üstü) gruplara ayırarak analiz edildiğinde ameliyat öncesi ve sonrası 3. ayda olfaktor bulbus hacimlerinde anlamlı farklılık saptadık.(sırasıyla p <0.01,p<0.05 ve p<0.01 ve p<0.05)

Olfaktor bulbus hacmi ile koku testi sonuçları arasında ilişki olup olmadığı incelendi-preoperatif dönemde total OBV ve koku eşiği arasında pozitif yönde korelasyon saptanırken (p<0.02) koku ayırımı koku tanımlama ve total TDI değerleri arasında ilişki bulunamamıştır.(p>0.05)

Postoperatif dönem sonuçları değerlendirildiğinde ise total OBV ile koku testinin her 3 komponenti ve TDI skorları arasında korelasyon izlenmemiştir.(p>0.05)

**SONUÇLAR:** Çalışmamız pre ve postoperatif dönemde OBV-de anlamlı değişiklik olduğunu, bununla birlikte bu değişikliğin koku testi sonuçlarını etkilemediğini ortaya koymuştur.

## ABSTRACT

**PURPOSE:** The aim of this study was to evaluate the formation of changes in olfactory bulbus volume depending on the surgical procedure and its reflection on the smelling function of patients who had undergone endoscopic transsphenoidal pituitary surgery.

**MATERIAL AND METHOD:** 43 patients that endoscopic transsphenoidal pituitary surgery was planned for were included in the study. MR examination was conducted for these patients 3 months before and after the surgery. Upon this examination, through 3D-sequence and with the help of the 3D SLICER program, right and left olfactory bulbus volumes (OBV) and total olfactory bulbus volume (OBV) were calculated by manually drawing the olfactory bulbus contours with the semi-automatic method. Besides, Sniffin Sticks smell test was applied to 15 patients 3<sup>rd</sup> month of preoperative and postoperative periods.

**FINDINGS:** The gender and age distribution of the patients were as follows: 72.1% of them were female (n=31) and the average age of the patients was 51±15 years.

In total, a statistically significant difference was detected between the preoperative and postoperative olfactory bulbus volumes (OBV) of patients ( $p<0.01$ ). After the surgery, OBV results showed a significant decrease in both ways and in total. Moreover, the comparison of preoperative and postoperative smelling threshold values, smell distinction and smell identification scores of all patients did not show a statistically significant difference ( $p>0.05$ ).

When we analyzed based on gender and age groups (65-year-old and older), a significant difference was detected in olfactory bulbus volumes (OBV) on the 3<sup>rd</sup> month of preoperative and postoperative periods (respectively  $p<0.01$ ,  $p<0.05$  and  $p<0.01$  and  $p<0.05$ ).

While examining the relationship between the olfactory bulbus volume and smelling test, a positive correlation was detected between total OBV and the smelling threshold at the preoperative period ( $p<0.02$ ) and any relation was not detected between smell distinction, smell identification and total TDI values ( $p>0.05$ ).

When the results of the postoperative period were evaluated, any correlation between total OBV, every three components of the smelling test and TDI scores was not observed ( $p>0.05$ ).

**RESULTS:** Our study has revealed a significant change in OBV before and after the endoscopic transsphenoidal pituitary surgery and a positive correlation between OBV and SST results at the preoperative period; in addition to that, it has shown that this change in OBV does not affect the smelling test results.



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koku duyusu insanların güvenlik, beslenme, istek ve iyilik haline önemli katkıda bulunur.

Olfaktör hastalıklar toplumda varsayılandan çok daha sıktır. Koku bozuklukları olan hastaların bir kısmı bu durumun farkında değildir ya da durumdan çare arayacak kadar rahatsız olmamaktadır. Olfaktör bozukluğun, üst solunum yolu enfeksiyonu, kafa travması ve sinonazal hastalıklar gibi klasik sebepleri dışında, birçok nörolojik ve genel sistemik hastalığın olfaktör bozukluğa neden olduğu bilinmektedir. Üst solunum yolu enfeksiyonu, travma veya sinonazal hastalıklar sırasında koku duyusunu kaybeden hastaların aksine sistemik hastalıklardaki koku duyusundaki azalma genelde hastalar tarafından fark edilememektedir.

Koku duyusu ile ilgili çalışmalar güncelliğini korumaktadır. Literatürde son çalışmalarda farklı süreçlere bağlı ve bazı cerrahi ameliyatlar sonrasında koku duyusunda ki değişimler incelenmektedir.

Bu çalışmalar arasında transsfenoidal cerrahi sonrasında koku fonksiyonundaki değişikliklere dair az sayıda yayın olduğu görüldü. Cerrahlar bu cerrahi tekniğin kullanılacağı hastalarla yaptıkları görüşmelerde operasyon sonrasında koku duyusunda herhangi bir değişikliğin olup olmadığı konusunda birçok soruya maruz kalmaktadır. Bu nedenle bu çalışmanın endoskopik cerrahi ile uğraşan cerrahlara hem medikal hem de medikolegal konularda katkı sunacağı düşünülmektedir. Koku fonksiyonu ile olfaktor bulbus volümü arasında ilişki daha önceki bir çok çalışmada bildirilmiştir. Transsfenoidal endoskopik hipofiz adenomu cerrahisi uygulanan hastalarda koku fonksiyonlarını değerlendirme amacı ile olfaktor bulbus hacminin MR ile ölçümüne literatürde rastlanmamıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

Sella cerrahisinde ilk yaklaşımlar transkranial olmuş, ancak mortalite oranının yüksek olması sebebiyle 19. yüzyılda bu girişimlere yaklaşım kısıtlı olmuştur(1,2). Transkranial yaklaşımın yüksek mortalitesi cerrahları alternatif ekstrakranial yolları araştırmaya yöneltmiştir.

İlk transsfenoidal yaklaşım 1897 yılında kadavra üzerinde Giordano tarafından uygulanmıştır(3). Giordano anatomik çalışmalarında sellaya çeşitli yaklaşımlar tanımlamış, 1907 yılında Schloffer bu yaklaşımları modifiye etmiş ve 16 Mart 1907'de ilk sfenoidal hipofizektomiye ekstrakranial transsfenoidal yaklaşım kullanarak yapmıştır.

1908 yılında Viyana'da Eiselsberg ve Hocheneg superior nazal yolu uygulamışlardır. Menenjit ve istenilen düzeyde olmayan kozmetik komplikasyonlar transnazal yaklaşımın modifikasyonlarının artmasını teşvik etmiştir(4). Theodor Kocher 1909 yılında submukozal septum rezeksiyonuyla transnazal yaklaşımı geliştirmiştir(5). Aynı yıl Allen Kanavel inferior nazal yaklaşımı tanımlamıştır.

Harvey Cushing de hipofiz tümörlerinin cerrahisinde ilk olarak transkranial yaklaşımı kullanmış sekiz subtemporal operasyon ve beş subfrontal yaklaşım uygulamıştır. Cerrahi sonuçlar onu memnun etmemiş ve alternatif transsfenoidal yaklaşıma dönmüştür (6). Cushing, 1909 yılında Schloffer'in tekniğini akromegalili hastada kullanarak ilk transsfenoidal operasyonunu yapmıştır . Cushing çeşitli tekniklerin avantajlarından faydalanarak bugün de kullanılan tekniği geliştirmiştir. Cushing 1910 ve 1925 yılları arasında 231 hipofizer tümürlü hastayı transsfenoidal yolla opere etmiş ve mortalite oranı %5.6 olarak bildirilmiştir .

Paris'li Guiot, 1960 yıllarının başında Avrupa'da transsfenoidal cerrahi tekniği öğrenip yaygınlaştırdı. Guiot intraoperatif fluroskopiyi geliştirmiştir. Guiot transsfenoidal yaklaşımı; kraniyofarengioma, klival kordoma ve parasellar lezyonların tedavisinde kullanmıştır.

Hardy 1967 yılında transsfenoidal cerrahide mikroskobu kullanmaya başladı ve kendine özgü mikrocerrahi aletleri tasarladı (7). Hardy 1971'deki yayınında 300'den fazla hastada transsfenoidal mikrocerrahiyle birçok sellar ya da parasellar lezyonun total

ya da selektif çıkarılmasını anlatmıştır. Bu cerrahi teknik transkranyal yaklaşıma göre morbidite ve mortalite oranını oldukça düşürmüştü. Amerika ve Avrupa'da çeşitli cerrahlarca bugüne kadar bu yaklaşım uygulanmıştır. Edward Laws'ın 3850 vaka ve Charles Wilson'ın 3182 vakalık serileri prosedürün ne kadar yaygın olarak kullanıldığını göstermektedir.

Günümüzde klasik transsfenoidal operasyonda endoskopik mikronörocerrahi, intraoperatif MRG ve renkli Doppler ultrasonografi kullanımıyla mortalite ve morbidite oranları azaltılmaya çalışılmaktadır. Transsfenoidal endoskopik cerrahi tekniği günümüzde birçok eleştiri ve tartışma olmasına rağmen etkin avantajları sebebiyle üstünde durulan ve geliştirilen önemli bir fenomendir.

## **2.2. Anatomi**

### **2.2.1. Nazal Kavite**

Transsfenoidal cerrahide karşılaşılan ilk anatomik bölge nazal kavitedir. Nazal kavite inferiorde maxilla, lateralde superior, middle ve inferior nazal konkalar, superiorde etmoidin kribriform plağı, posteriorde koanalar, sfenoidin rostrumu ve korpusu tarafından oluşturulur. Nazal kavitenin transsfenoidal cerrahi açısından en önemli duvarı septumdur. Septumun kemik yapısı, önde nazal kemiklerin vertikal çıkıntıları, arkada sfenoid krest ve vomerle eklem yapan etmoid kemiğin perpendiküler bölümünden oluşur. Her bir posterior nazal açıklığın ölçümü ~ 25mm vertikal ve ~ 13 mm transversdir, sınırlarını üstte sfenoid kemiğin anterior açısı, altta palatin kemiğin sert damağı oluşturan horizontal tabakasının posterior kenarı, medialde nazal septumu oluşturan vomer ve lateralde medial pterygoid plate oluşturmaktadır. Çift sfenoetmoidal resesler, superior nazal konkanın üst arkasında ve sfenoid kemiğin anterior açısının üst önünde lokalizedir, bu bölge çift sfenoid ostea alanıdır ve nazal kavite ile sfenoid sinus arasındaki bağlantıdır.

Nazal kavite, nazal konkaya doğru kalınlaşan ve vaskülaritesi artan mukoz bir membranla kaplıdır. Mukoz membran septuma doğru kalınlaşmaktadır; fakat nazal kavite tabanındaki meatuslarda ve sinüslerde incedir. Nazal kavite arterleri; oftalmik arterin anterior, posterior ve etmoidal dallarıdır. Nazal kavite venleri, sfenopalatin ven, facial ven ve etmoid venlerle ilerleyerek oftalmik venlerde sonlanırlar. Nazal kavitenin sinirleri; oftalmik sinirin nazosiliar dalı, maxiller sinirin anterior alveoler dalı, nazopalatin, anterior palatin ve sfenopalatin ganglionun nazal dallarıdır. Septumun ön kısmını oftalmik sinirin

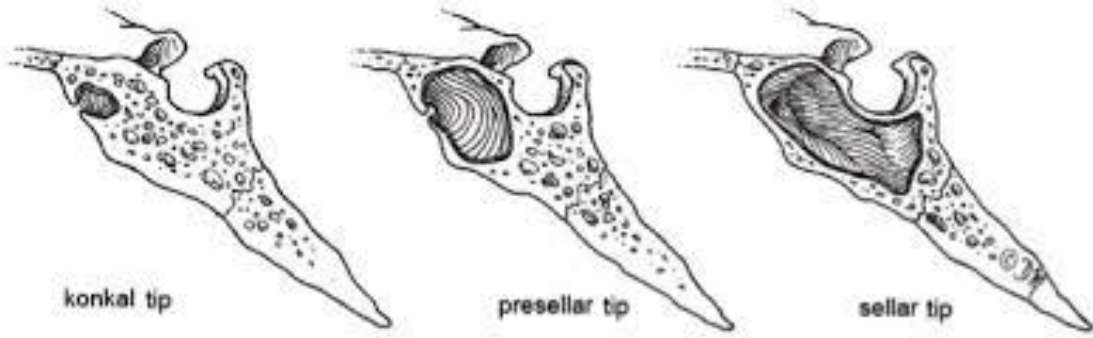
nazosiliar dalı, orta kısmını nazopalatin sinir ve arka üst kısmını etmoidal sinir dalları ile innerve olur.

### 2.2.2. Sfenoid Sinüs

Sfenoid sinüs kavernöz sinüsleri, karotid arterin kavernöz segmentlerini, optik, ekstraoküler ve trigeminal sinirleri ayırır. Ayrıca sfenoid sinüs nazal kaviteden hipofiz bezi ayırır. Hayatın erken safhasında presellar alanın arkasında ve sella tursikanın arka aşağısındaki alana yayılırken, tam boyutuna adölesanda ulaşır. Erişkinde sfenoid sinüsün üç tipi vardır; konkal, presellar ve sellar tip. (şekil1) Konkal tipte sfenoid sinüs kemiğin gövdesine ilerlemez, küçüktür ve sella tursikadan en az 10mm-lik süngerimsi kemik tabakasıyla ayrılır. Konkal tip genellikle çocuklarda görülür. Erişkinlerde görülme oranı % 3"dür. Presellar tipte sfenoid sinüs sellanın anterior yüzeyinin ötesine penetre olmaz. Sellar tip erişkinde görülür ve iyi pnömatize olmuştur. Sellar tip sinüs klivusun üst parçasına veya dorsum sellaya doğru uzanabilir. Erişkinde presellar tip % 24, sellar tip %76 oranında görülür. Sfenoid sinüsün ostiumundan sellanın en yakın parçasına kadar olan mesafe sfenoid sinüsün derinliğidir. Erişkinde kavitenin ortalama anterior-posterior çapı 17 mm-dir. Bu ölçüm transsfenoidal cerrahide enstruman seçiminde önemlidir. Akromegalide bu mesafe daha uzun olabilir. Transsfenoidal cerrahide diğer önemli bir ölçüm, anterior sellar duvar ve sellar tabanın kalınlığıdır. Rhoton ve Hardy yaptıkları çalışmada, sellar tip sinüste anterior sellar duvar kalınlığını 0,1-0,7mm (ortalama 0,4mm), presellar tipte ise 0,3-1,5 mm (ortalama 0,7mm) olduğunu tespit etmişlerdir (8). Sinüs içindeki kaviteler nadiren simetrikler, sıklıkla irregüler minör septalarla bölünürler. Transsfenoidal cerrahide septanın pozisyonu önemlidir. Septanın orta hat yerleşimli olması transsfenoidal cerrahi yaklaşımı kolaylaştırır. Preop incelemeler koronal ve sagittal reformat tomografi görüntüleri ve MRG ile yapılır. Birçok çalışma sonunda en sık rastlanan sfenoid sinüs tipinin; antero- posterior eksen boyunca oryante olmuş, bir septumla ayrılmış, büyük sinüslerle birlikte, bu büyük çift sinüsler içinde multiple daha küçük sinüslerin olduğu saptanmıştır . Sfenoid gövdenin anterior inferior görünümüleri geminin pruvası şeklindedir. Orta hat inferiorda rostrum, anteriorndan sfenoid krest ile işaretlenir. Rostrum vomer, etmoidin perpendiküler laminası ile krista sfenoidalilerle kontakt halindedir. Sfenoid sinüsün iki oval deliği paramedian pozisyonda anterior yüzedir, lateral açısı en arkadaki etmoid hücreler yüzeyel oluşuna dokunur. Ortalama çapı 3,3 x 2,3 mm"dir. Sinüs aperturası % 70"inde yuvarlak daire şeklinde, % 15"inde



toplu iğne başı büyüklüğünde, % 28'inde ise oval şekilde görülür. İnternal karotid arter sfenoid kemiğin lateral yüzeyinin direkt karşısında bulunur ve karotid arterin intrakavernöz parçası bu kemikte karotid sulkusta ilerler. Optik kanallar, sinüsün superolateral bölümünde çıkıntı oluştururlar. Planum sfenoidalenin lateral alt kısmında oblik bir hat izler. Optik kanal altında midlateral duvarda düzgün geniş çıkıntı superior orbital fissürü gösterir ve maksiller sinir sıklıkla inferolateral kısmında çıkıntı oluşturur. Trigeminal sinirin 2. ve 3. bölümleri inferolateral kısımda bulunur ve iyi pnömatisize olmuş sinüslerde sinüs içine taşabilirler(8).



**Şekil 1. Sfenoid sinüs tipleri**

### **2.2.3. Sella tursika**

Sella tursika, posterior sfenoid kemik üst yüzeyinde orta hatta bulunan, anterioru tuberkulum sella ve anterior klinoid prosesle, posterioru dorsum sella ve posterior klinoid prosesle sınırlanmış deforme U şeklinde çukurdur. Sella tursikanın orta kısmındaki çukurluk bölüm pitüiter fossa adını alır. Pitüiter fossanın anterior kısmındaki enine geniş kabartı tuberkulum selladır ve bunun iki köşesinde bulunan küçük çıkıntılara anterior klinoid proses olarak adlandırılır. Sella tabanının anterior yüzünde anterior klinoid prosesin altındaki iki küçük çıkıntı halinde middle klinoid prosesler bulunur. Pitüiter fossanın posteriorunu sınırlayan geniş çıkıntı dorsum selladır ve bunun iki kenarındaki çıkıntılar posterior klinoid proses adını alır. Sıklıkla düz veya hafifçe konveks olan sella tabanının ince olması hipofize transsfenoidal yaklaşımı kolaylaştırır. Sellanın genişliği sella tabanının horizontal genişliği olarak kabul edilir ve 10-16 mm arasındadır. Sellanın derinliği tuberkulum sella ile dorsum sellayı birleştiren hatla, sella tabanını bu hatta dik olarak birleştiren en uzun çizgidir ve bu uzunluk 5-13 mm arasında değişir.

#### **2.2.4. Diafragma Sella**

Diafragma sella, sella tursikanın tavanını yapar ve pitüiter bezi çevreler. Sadece pitüiter stalk'ın geçtiği merkezde açıklığı vardır. Diafragma infundibulum etrafında inceyken periferde biraz daha kalındır. Transsfenoidal cerrahi sırasında suprasellar yapıları yeterli koruyamayan, ince bir yapıya sahiptir. Diafragmanın merkezindeki açıklık, pitüiter stalktan daha büyük boyuttadır. Araknoid, diafragmanın açıklığından sella tursikaya, yaklaşık hastaların yarısında protrüde olur. Cerrahi sırasında açılırsa postoperatif BOS kaçağının potansiyel nedenidir.

#### **2.2.5. Hipofiz Bezi**

Hipofiz bezi kırmızımsı-gri veya portakal renkte 0,5 cm yüksekliğinde, 1 cm uzunluğunda ve 1,2-1,5 cm genişliğinde oval şekilli bir yapıdır. Sfenoid kemiğin dorsal yüzünün üzerinde sella tursika içindedir. Hipofiz bezi adenohipofiz (ön lob), intermediate (ara lob), nörohipofiz (arka lob) ve pituitary stalk olmak üzere 4 ana kısımdan oluşur. Anterior lob, hipofiz sapının alt kısmını çevreleyerek pars tüberalis oluşturmaktadır. Bezin posterior lobu ise oldukça yumuşak olup sellar duvara yapışıktır, anterior lob sıkıdır ve sellar duvardan kolaylıkla ayrılır. Vasküler sinuzoidleri çevreleyen sekretuar epitelyal hücrelerden oluşur. Anterior lob posterior lobtan ayrılırken, pars tuberalis posterior lob ile kalma eğilimindedir. Posterior lob üçüncü ventrikülün ventral çıkıntısının üzerindedir. Burası genelde myelinize olmayan aksonlardan ve hipotalamik nukleusları içeren hücrelerden meydana gelir. Bu hücreler vazopressin ve oksitosin salgılar. Anterior hipofiz sekretuar epitelyal hücrelerden meydana gelir.

#### **2.2.6. Hipofiz gland ve Karotis arter**

İnternal Karotis Arter (İKA) karotid kanaldan çıktıktan sonra superior, anterior ve mediale uzanarak sella tursikanın posterolateral bölümüne ulaşır ve kavernöz sinüs içerisine girer (şekil 4). İKA'nın medial sınırı ve hipofizin lateral yüzeyi arasındaki mesafe transsfenoidal cerrahi için önemlidir. Genellikle hipofiz bezi ile İKA temas etmez. Yapılan çalışmada arter bezin içine girmemişse bu mesafe 1-7mm (ortalama 2,3mm) olarak ölçülmüştür (9).

İKA'nın intrakavernöz kısmı kavernöz sinüs içindeki en medial yapıdır. İKA kavernöz sinüsten çıkarak anterior klinoid çıkıntılarının medial yüzeyi boyunca anterior

insisural boşluğa ulaşır. İCA'nın orta hatta yakınlığı transsfenoidal cerrahide oldukça önemlidir. Hipofiz lateralinde iki İCA arası uzaklık ortalama 12-14 mm'dir (10).

### **2.2.7. Hipofizin Damarları ve Portal Sistemi**

Süperior hipofizer arter ve inferior hipofizer arter hipofizin kanlanmasını sağlayan arterlerdir. Kanlanmanın önemli kısmını sağlayan arter inferior hipofizer arterdir. Çapı bölgeye akan diğer arteryal yapılardan daha geniştir (12).

İnternal karotisin kavernöz dalından meningohipofizial trunkus çıkar. İşte inferior hipofizer arterde bu trunkustan ayrılır. Hipofizin her iki yanında birer adet inferior hipofizer arter bulunmaktadır.(11) İnternal karotisin supraklinoid segmentinin 1. dalı da süperior hipofizer arterdir. Birden fazla sayıda bulunabilmektedir.

Hipofizin sap kısmını ve anterior lobunun kanlanmasını sağlamaktadır. Nörohipofiz ve infundibulum çevresinde arterial pleksuslar bulunmaktadır. Bunlardan infundibulum çevresindeki Süperior hipofizer arter, nörohipofiz çevresindeki de inferior hipofizer arter yapmaktadır. İnfundibulumun alt kısmı ve nörohipofizdeki sinüzoidlerde inferior hipofizer arterden çıkan dallar sonlanır infundibulum üst kenarındaki sinüzoidlerde süperior hipofizer arterden çıkan dallar sonlanmaktadır. Bu mevcut sinüzoidler hipofizde bir portal sistem oluşturmaktadırlar. İnfundibulumdaki sinüzoidler, vena portalis hipofizialis aracılığı ile adenohipofizdeki sinüzoidlere açılır ve bunların oluşturduğu sisteme hipofizin portal sistemi adı verilir. Adenohipofiz ve nörohipofizdeki sinüzoidler vena hipofizialis inferiorlar vasıtası ile beyin venöz sinüslerine drene olurlar.

### **2.2.8. Epidemiyoloji**

Hipofiz adenomları primer beyin tümörlerinin %10-15'ini oluşturur. Yapılan otopsi çalışmalarına (nonselektif) göre genel popülasyonun %20-25'inde hipofiz mikroadenomu olduğu saptanmıştır. Her yaş grubunda görülebilirler, fakat 3-5.dekadar arasında pik yaparlar. Daha genç yaşlarda fonksiyonel, yaş ilerledikçe ise non-fonksiyonel makroadenomlar olarak karşımıza çıkarlar. Yetişkinlere göre çocukluk çağında daha küçük boyutlarda olup sıklıkla hormon aktivitesi göstermektedirler. Hipofiz adenomları tüm pediatrik beyin tümörlerinin sadece %2'sini oluştururlar. Hipofizer

tümörlerde genetik yatkınlık, nadir görülen multipl endokrin neoplazi tip 1(MEN-1) ile sınırlı olduğu görülmüştür.

### **2.2.9. Embriyoloji**

Hipofiz embriyolojik olarak ağız ektodermi ve nöral ektoderm olmak üzere iki ayrı bölümden gelişir. Adenohipofiz membrana bucco-pharyngica'nın önünde ve stomadeumun tavanında beliren ektodermal bir divertikülden (Rathke kesesi), nörohipofiz ise diensefalonun tabanından oluşan processus infundibularisten gelişir. Stomadeumun tavanında ağız ektodermi yukarıya doğru Rathke kesesi denen bir çıkıntı oluşturur. Bunun hemen arka üst tarafında ise nöral ektoderm aşağıya doğru çıkıntı verir. Bu iki çıkıntı birbirini kucaklayacak şekilde gelişmeye devam eder. Rathke kesesinin kıvrılan kenarları birbirine dokunarak kaynaşır. Tam kapalı bir kese halindeki parça, bölgedeki mezoderm içinden yukarıya doğru göçüne devam eder. Bu mezodermin ileri gelişmesiyle sfenoid kemik ve onun sinüsü oluşacaktır. Böylece ağız ektoderminden ayrılan Rathke kesesi, kemiğin içinde kalır. Bu dönemde Rathke kesesinin dip kısmı genişleyerek Rathke cebi adını alırken onu başlangıçtaki çıkış yerine bağlayan kanal gittikçe daralıp sonunda tamamen körelir. Yalnız Rathke kesesinin başlangıç kısmından ufak tomurcuk geri kalır. Bundan faringeal hipofizin geliştiği kabul edilir. Rathke kesesinin arka üst bölümünden ona yaklaşan nöral ektoderm uzantısının eminentia mediana altında kalan kısmı kesenin verdiği bir uzantıya sarılır. Kesenin bu uzantısına pars tuberalis denir. Son şeklini almış olan kesenin şişkin olan alt kısmına pars distalis adı verilir. Rathke kesesinin ortasındaki lümen bir yarık halinde devamlı kalır. Erişkinde bu yarığın bulunduğu alana da pars intermedia denir. Bu durumda oral ektoderminden (stomodeum) gelişen adenohipofiz, pars tuberalis, pars intermedia ve pars distalisten oluşmuştur

Nörohipofizin gelişimi bir süre daha geç başlar. Rathke kesesi ortaya çıktıktan sonra diensefalon hizasında yerleşir. Bundan sonra mezenkim Rathke kesesi ile diensefalon arasına girmeye başlar. Tam bu esnada nörohipofiz taslağının diensefalon tabanında bir kalınlaşma şeklinde ortaya çıktığı görülür. Çok kısa bir süre sonra nörohipofiz taslağından aşağıya doğru bir çıkıntı belirir. Buna recessus infundibuli adı verilir. Çıkıntı gittikçe derinleşir ve uzun bir sürede processus infundibuli oluşur. Processus infundibuli Rathke kesesinin ön duvarını boylu boyunca izler. Bu iki kısmın temas ettikleri bölge, cinsel fonksiyonların düzenlenmesinde önemli rol oynar. Rathke

kesesi stomodeumdan ayrıldıktan sonra üst tarafı hafif bir çukurluk gösterir. Buraya processus infundibularis yerleşir ve genişleyerek posterior veya sinirsel lobu yapar .

### **2.2.10. Fizyoloji**

İnsan vücudunun metabolik ve endokrinolojik fonksiyonları iki büyük sistem tarafından düzenlenir; sinir sistemi ve hormonal ya da endokrin sistem. Santral sinir sistemi hipotalamus ve hipofiz aracılığıyla hormon yapımını ve salgılanan hormonlar dolayısı ile de vücudun hormonal dengesini düzenler. Hipofiz bezinin hemen hemen tüm sekresyonu, hipotalamusun hormonal ya da sinirsel sinyalleri ile kontrol edilir. Fizyolojik açıdan hipofiz bezi adenohipofiz ve nörohipofiz olarak iki farklı bölüme ayrılır. Hipofizden salgılanan hormonların bir kısmı periferik yapılara direkt olarak etki ederken, bir kısmı ise tropik hormonlar olup, endokrin organlarda hormon yapımını kontrol eder.

Hipofiz bezi, salgıladığı 8 tane peptit yapıdaki hormonla biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonların kontrolünü sağlar. Ön lobda 5 farklı hücre bulunur ve 6 farklı hormon salgılanır. Bu hormonlar bütün vücudun metabolik fonksiyonlarının kontrolünde önemli rol oynarlar:

1) Büyüme hormonu (GH-somatotrop hücre), ön hipofizde en fazla bulunan hücre tipi (%+/-50) somatotroplar tarafından sentezlenen, vücuttaki birçok metabolik fonksiyonları, özellikle protein yapımını etkileyerek büyümeyi sağlar.

2) Adrenokortikotropin (ACTH-kortikotrop hücreler), bazı adrenokortikal hormonların sekresyonunu kontrol ederek, glikoz, protein ve yağ metabolizmasını düzenler. En önemli hedef dokusu adrenal kortektir.

3) Tiroid stimülan hormon (TSH-tirotrop hücreler), tiroid bezinin büyümesini, metabolizmasını ve hormon (tiroksin, T4 ve triiyodotironin, T3) salgısını düzenler, tiroksin de tüm vücuttaki biokimyasal reaksiyonlardan çoğunun hızını ayarlar.

4) Prolaktin (PRL-laktotrop hücreler), meme gelişimini ve süt üretimini, ayrıca üreme işlevini ve bağışıklık sistemini kontrol eden bir proteindir

5) Folikül-stimülan hormon (FSH-gonadotrop hücreler), Lüteinizan hormon (LH-gonadotrop hücreler): Glikoprotein yapıdaki LH ve FSH, gelişim, büyüme, pubertal olgunlaşma, üreme işlevleri ve her iki cinsiyette gonadlarla seks steroid sentezinin düzenlenmesinden sorumludur.

Hipofiz arka lobundan salgılanan 2 hormon ise farklı fonksiyonları yürütürler

1) Antidiüretik hormon (vazopressin), suyun idrarla atılmasını kontrol ederek, bu yolla vücuttaki su konsantrasyonunun düzenlenmesine yardım eder.

2) Oksitosin, emme sırasında meme bezlerinden sütün çıkışına yardım eder ve gebeliğin sonunda da doğuma yardımcı olduğu sanılmaktadır.

Hipofiz arka lobundan hormon salgılayan hücrelerin hücre cismi hipofiz arka bezinde bulunmaz, bu hormonlar hipotalamusta bulunan büyük nöronlarda yapılmaktadır; hormonlar daha sonra, nöron liflerinin eksoplazması içinde hipotalamustan hipofiz arka lobuna taşınırlar.

Hipofiz bezi bölgesel olarak ele alınırsa bezin, belli bir topografik düzeni vardır. Burada her hücre tipi, intrasellar olarak belli bir lokalizasyonda bulunur. Mikroadenomların radyolojik olarak aşikar olmadıkları durumlarda, hipofiz bezinin topografik anatomisinin, mikroadenom şüphesi ile araştırma yapmak için disseke eden cerrah tarafından bilinmesi gereklidir.

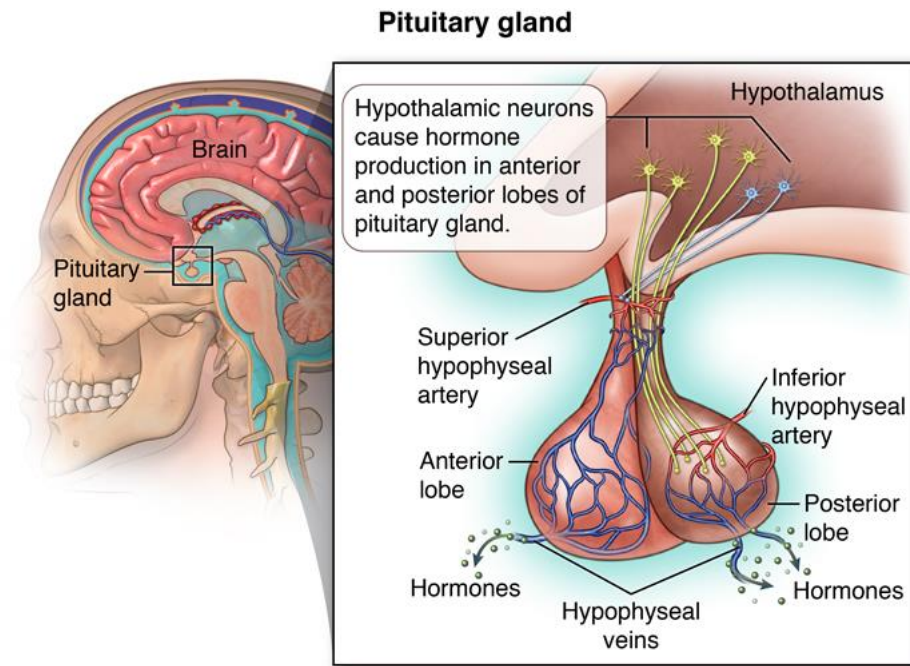
Horizontal olarak hipofiz bezi görüldüğü zaman, burada iki lateral kanat ve dörtgen şeklinde santral bir kenar görülür. GH yapan hücreler lateralde genellikle glandın ön tarafında çok miktarda bulunurlar. Somatotrop adenomalar genel olarak bu bölgeden çıkar. PRL yapan hücreler, glandın her tarafında bulunabilir, fakat en fazla lateral kanatların arka kısmında, hemen posterior loba komşu olan bölgede bulunurlar. PRL yapan mikroadenomlarda bu bölgeyi tercih ederler. Kortikotroplar, santral dörtgen bölgesinde, posterior lobun hemen önünde bulunur. ACTH yapan tümörlerin çoğu bu bölgede bulunur. Tirotrop hücreler, genel olarak santral dörtgenin ön kısmında çok küçük bir alanda yer alır ve bu bölge muhtemel olarak TSH adenomalarının kaynaklandığı bölgedir. Gonadotrop hücreler, anterior lob boyunca yaygın olarak dağılmışlardır. Bu şekilde gonadotrop hücrelerin stereotipik olarak kaynaklandığı bir bölge yoktur (Şekil 5).

Hipofiz bezinin nerdeyse tüm sekresyonu, hipotalamusun hormonal ya da sinirsel sinyalleri ile kontrol edilir. Hipofiz arka lobunun sekresyonu hipotalamustan başlayarak, hipofiz arka bezinde sonlanan sinir lifleri ile kontrol edilir. Buna karşın hipofiz ön lobunun sekresyonu hipotalamus serbestleyici ya da inhibe edici hormonları (faktörler) denen hormonlarla kontrol edilir. Bu hormonlar hipotalamusda salgılanarak median

eminesteki akson uçlarında depolanır ve hipotalamik-hipofizer portal damarlar adı verilen küçük kan damarlarıyla hipofiz ön lobuna iletilirler.

Hipotalamik hormonlar saliverilmesini stimüle veya inhibe ettikleri hipofiz hormonuna göre adlandırılırlar. Bunlardan Kortikotropin serbestletici hormon (CRH), Tirotropin serbestletici hormon (TRH) ve Gonadotropin serbestletici hormon (GnRH) yalnız stimülator olarak rol oynarlar. GH sekresyonu hipotalamus tarafından hem stimüle hem de inhibe edici etki altındadır. Büyüme hormonu serbestletici hormon (GHRH) stimulan etki, somatostatin ise inhibe edici etkiye sahiptir. Prolaktin salınımı primer olarak PIF (Dopamin) ile inhibe edilir.

Adenohipofizin sekretuar hücrelerinde hormonlar endoplazmik retikulum'da sentez edilir ve veziküllerde depolanır. Bu veziküller hücre membranına yaklaşır ve hipotalamustan salgılanan serbestleştirici hormonların stimülasyonu ile perisinüzoidal alana ekzostoz ile atılırlar. Hormon granülleri interstisyel sıvıda çözünür ve hipofiz venöz sistemi ile sistemik dolaşıma katılır. Hipofizin posterior lobunda ise hormonlar hipotalamik olarak sentezlenerek nörohipofizdeki sinüzoidler aracılığıyla sistemik dolaşıma verilirler. Bu çeşit hormonların sekresyonu ve regülasyonu hipotalamus ve hedef organda yapılan hormonlar arasındaki negatif feedback sonucunda sağlanır. Öteki hormonların tersine, büyüme hormonu hedef bezler yoluyla değil, vücudun hemen tüm dokularında doğrudan etkili olur (13-16).



Şekil 2. Hipofiz gland anatomisi. ([elcaminohealth.org](http://elcaminohealth.org) sitesinden alınmıştır)

### **2.2.11. Patoloji**

Adenohipofizer hücrelerden köken alan parasellar ve sellar bölgenin sık görülen iyi huylu tümörleridir. Adenohipofiz morfolojik, embriyolojik ve fonksiyonel olarak nörohipofiz'den farklıdır. Her iki bölüm de neoplastik değişim gösterebilir. Hipofiz tümörlerinin çoğu adenohipofizden köken alırlar -adenohipofiz pars distalis, pars intermedia ve pars tüberalisten meydana gelir. Plurihormonal adenomlar da dahil olmak üzere hipofiz adenomları genelinde monoklonal'dırlar.

Adenomların monoklonal niteliği, hücre transformasyonunda öncül olayın moleküler genetik değişiklikler olabileceği ve çeşitli hormonların ve büyüme faktörlerinin tümör oluşumunda yer alabileceğini düşündürmektedir. Hipofiz adenomları makroskopik olarak mora çalan sarı gri renktedirler. Yumuşak, sümük kıvamında, kremi bir yapısı vardır. Adenohipofiz fonksiyonel ve yapısal olarak beş farklı sekretuar hücre tipinden meydana gelmektedir. Bu hücreler GH salgılayan somatotrop, PRL salgılayan laktotrop, ACTH salgılayan kortikotrop, TSH salgılayan tirotrop, LH ve FSH salgılayan gonadotrop hücrelerden meydana gelmektedir.

Mikroskopik olarak incelendiğinde, adenohipofizin düzenli bir asiner yapı içerdiği ve her bir asinüsün farklı sekretuar hücre tiplerinden meydana geldiği saptanmıştır. Hipofiz adenomunda selüler monomorfizm ve asiner organizasyon yokluğu en önemli histolojik bulgudur.

### **2.2.12. Sınıflama**

Hipofiz adenomları; sitoplazmik boyanma özellikleri, boyut, endokrin aktivite, histolojik özellikler, hormon üretimi, ince yapısal özellikler, büyüme paterni ve benzeri özelliklerine göre sınıflandırılmaya çalışılmıştır Tinktoriyal sınıflamada: Hipofiz adenomları, neoplastik hücrelerin sitoplazmasının boyanma özelliklerine göre eozinofilik, bazofilik veya kromofob olarak adlandırılmışlardır. Bu sınıflama hasta izleminde yetersiz kalması nedeni ile günümüzde kullanılmamaktadır. Makroskopik olarak tümör boyutuna göre yapılan sınıflamada, adenomlar <3mm pikoadenom, <1 cm mikroadenomlar ve >1cm adenomlar makroadenomlar olarak kabul edilmektedir.



**Tablo 1: DSÖ“ye göre hipofiz adenomlarının sınıflanması**

Fonksiyonel Adenomlar	Non-fonksiyone Adenomlar
GH-PRL-TSH Ailesi(Pit-1 Ailesi)	
GH yüksekliği ile seyreden adenomlar	
Yoğun granüllü GH adenomu Seyrek Granüllü GH adenomu Mammomatotrop adenom	Sessiz GH adenomu
Hiperprolaktinemiye neden olan adenomlar	
Yoğun granüllü PRL adenomu Seyrek Granüllü PRL adenomu Asidofil kök hücre adenomu	Sessiz PRL adenomu Sessiz PRL adenomu
TSH yüksekliği ile seyreden adenomlar	
TSH adenomu	Sessiz TSH adenomu
ACTH Ailesi	
ACTH yüksekliği ile seyreden adenomlar	
Yoğun granüllü ACTH adenomu Seyrek Granüllü ACTH adenomu	Sessiz ACTH adenomu Sessiz ACTH adenomu
Gonadotrop Ailesi	
FSH/LH yüksekliği ile seyreden adenomlar	
Gonadotrop adenom	Sessiz gonadotrop adenom
Klasifiye Edilemeyen Adenomlar	
Diğer plurihormonal adenomlar	İmmünnegatif adenomlar

Fonksiyonel sınıflama, adenomların, hormon üretimi, histolojik ve ince yapısal özellikleri ile birlikte değerlendirilip sınıflanması temeline dayanmaktadır. Bu sınıflama, hormon üretimi, prognoz ve tedaviye yanıtızsızlık gibi konularda kliniğe sağlıklı bilgiler sunulmasını sağlayan bir sınıflamadır.

Pitüiter adenomların sella görünümüne göre sınıflaması Vezina sınıflamasıdır. Grade 1 ve 2’de sella duvarına invaze olmayan durumlar, grade 3 ve 4’te adenom invazyonunu gösteren kortikal destrüksiyon vardır (Tablo 2.2) (17).

**Tablo 2: Vezina Sınıflaması**

Grade I Sella şekil açısından normal limitler içerisindedir. Tabanı sağlamdır. Ancak tabanda incelme çift kontur ve kabarıklık gözlenebilir
Grade II Sella global olarak asimetrik genişlemiştir. Taban ve duvarda defekt
Grade III Sella genişlemiş veya normal büyüklüktedir. Fakat sella tabanı erode olmuştur
Grade IV Sellanın kemik duvarı yaygın olarak destrüksiyona uğrar, konturları belirgin olmadığı için Fantom sella adı verilir. Çoğu vakada tümör dokusu sfenoid sinüsü tamamen doldurur ve klivus, kavernöz sinüse yayılmıştır
Hipofiz adenomlarının adenomların hacimlerine, sella görünümüne, invazyon durumlarına ve büyüme karakterlerine bakılarak Hardy-Vezina radyolojik sınıflandırılması yapılmıştır.

Sella Turcica radiological classification	Extrasellar extensions				
	Suprasellar			Parasellar	
Grade 0 (normal)	A	B	C	D	E
Grade I					
Grade II					
Grade III					
Grade IV					

**Şekil 3. Hardy ve Vezina sınıflaması**

### 2.2.13. Klinik Belirti ve Bulgular

Hipofizer adenomlar fazla hormon salgılamasına bağlı ve/veya oluşturdukları kitle etkisine bağlı semptomlar yaparak hastalarda klinik oluştururlar. Genelde üç tip klinik prezentasyon ile ortaya çıkarlar. Adenomun aşırı PRL, GH, ACTH, TSH (çok nadir) salgılaması sonucu gelişen semptomlar; amenore-galaktore sendromu, akromegali, Cushing hastalığı ve sekonder hipertiroidizm klinik tablolarını içerir. Hipofiz adenomlarının % 70'i endokrin olarak aktiftirler, hipersekretuar endokrin durum varlığı en sık görülen klinik prezentasyondur. Diğer belirtiler ise pitüiter yetmezliğe bağlı

semptomlar olup, hipofiz bezine ve hipofiz stalkına bası yapan büyük tümörlere bağlı olarak gelişir. Hipofiz bezi, kronik kompresyona ve distorsiyona olağan üstü fonksiyonel direnç göstermesine rağmen uzun süreli basılarda olarak anterior hipofizer yetmezlik gelişir. Hipofizer aksın bası etkisine gösterdiği tolerans farklıdır. İlk etkilenenler ve etkiye en hassas olanlar gonadotrop hormonlardır. Ondan sonra sırasıyla tirotrop, somatotrop ve kortikotrop hücreler etkilenir (18). Pitüiter adenomlar sonucu gelişen hipopitüitarizm genellikle kronik bir süreçtir, fakat hipofizer apopleksi mevcut olduğunda akut ve hayatı tehdit edici olabilmektedir. Tümörün büyüklüğü veya basının derecesi ne olursa olsun hipofiz adenomları nadiren posterior hipofizer yetmezlik kliniği oluştururlar. Endokrinopati ile birlikte olsun ya da olmasın kitle etkisine bağlı semptomlar görülür. Baş ağrısı kitle etkisine bağlı en önemli ve ilk semptomdur. Bu durum, trigeminal sinirin ilk divizyonunun inerve ettiği diafragma sellanın gerilmesine bağlanmaktadır. Hipofiz adenomlu hastalarda kitle etkisi sonucu gelişen diğer bir semptom değişik tipte görme bozukluklarıdır. Adenomun yukarıya doğru büyümesi ve optik kiazmaya bası yapması ile sık olarak asimetrik bitemporal hemianopsi meydana gelir. Bu hastaların yaklaşık % 55-75' inde görülür. Superior temporal kadranlar ilk olarak etkilenir, bunu sırasıyla inferior temporal kadranlar ve daha sonra da inferior nazal kadranlar takip ederler. Tümörün büyüklüğüne ve büyüme yönüne, sürecin kronikliğine, kiazmanın anatomik durumuna (prefiks, normal veya postfiks) bağlı olarak skotomlar, çeşitli monoküler alan bozuklukları, görme keskinliğinin azalması, afferent pupiller defektler, papil ödemi, optik atrofi ve total körlük gözlenebilir (19). Suprasellar uzanım gösteren adenomlar hipotalamusa yayılabilirler, bunun sonucunda uyku, dikkat, yeme, davranış ve duygudurum bozuklukları gibi çeşitli istem dışı rahatsızlıklara neden olabilirler. Üçüncü ventrikül içine ilerleyen bazı adenomlar foraminal obstruksiyonla nonkommünikan hidrosefaliye yol açabilirler. Kavernöz sinüsün penetrasyonu ile laterale doğru büyüme hipofizer adenomlar için nadir değildir. Adenom laterale doğru büyürse okulomotor sinir basısı olur ve 3. sinir felci gelişebilir. Genellikle asemptomatik olmakla beraber pitozis, yüzde ağrı veya diplopi gibi kranial sinirlerle ilişkili semptomlar gösterirler. Lateral intrakranial büyüme ile birlikte mezial temporal lobun kompresyonu ve iritasyonu parsiyel kompleks nöbetlere yol açabilir (20). Hipofiz sapı veya hipotalamusu içeren kompresif ya da destrüktif sellar kitlelerde sıklıkla ılımlı hiperprolaktinemi (< 150 ng/mL) görülebilir. İlimli PRL yüksekliği ile birlikte sellar kitle varlığında hemen bir prolaktinoma tanısı konulmamalıdır. Prolaktinomalarda PRL düzeyi genelde 150

ng/mL'nin üzerindedir; bu değerin altında PRL yüksekliği küçük bir prolaktinomaya bağlı olabileceği gibi sellada yer kaplayan ve bası oluşturan bir lezyona bağlı da olabilir (21.) Pitüiter tümörler zaman zaman tesadüfi olarak bulunabilirler (insidentaloma). Tipik olarak hastaya başağrısı ya da diğer nonspesifik semptomlarla yapılan rutin beyin görüntülemelerinde büyüklük, Şekil veya sella içeriğinde anormalliğin gözlenmesiyle tanınabilir (22).

#### **2.2.14. Tamı ve Tedavi**

Pitüiter adenomdan Őüphelenilen hastalar için diagnostik yaklaşım iki basamaklı bir koordinasyonu gerektirir. Birinci basamak endokrin teşhisi saptamayı, ikinci basamak da anatomik teşhisle tanıyı sağlamlaştırmayı içerir. Genellikle hikaye ve fizik muayene hastanın endokrin durumu hakkında bazı bilgiler sağlar. Hormon fazlalığı veya noksanlığı belirtileri özenli endokrin testlerle onaylanmalıdır. Endokrin incelemenin başlangıcında PRL, GH, ACTH, LH, FSH, TSH,  $\alpha$ -subunit, tiroksin, kortizol, insülin-like growth factor type-1(IGF-1),testosteron ve östradiol bazal ölçümleri elde edilmelidir. Bu araştırmada görece eksiklik yada fazlalık durumlarının açıklığa kavuşturulması ile çeşitli pitüiter hedef gland ekseninin bütünlüğü hakkında ilk tahminler sağlanabilir. Bundan sonra spesifik endokrinopatinin tanımı ek provakatif, dinamik ve spesifik hormon tahlilleriyle yapılır.

Endokrin teşhis saptandıktan sonra anatomik teşhis yapılmalıdır. Eskiden kraniyum grafileri ve daha sonra BT'ye bağlı olarak yapılan anatomik teşhis, Őimdi yüksek çözünürlü gadoliniumlu MR ile yapılmaktadır. Bu teknik 3mm çapına kadar olan mikroadenomların % 70'ini tanımlayabilmektedir.

Klinik teşhis, endokrin testler ve görüntüleme çalışmalarına bağlı olarak yapılan hipofizer adenom teşhisinden sonra optimal terapi, tedavi amaçlarının değerlendirilmesi ile başlar. Genellikle hipofizer tümörlerin tedavisi Őu amaçlara yönelik olmalıdır:

1-Endokrinopatinin tersine çevrilmesi ve normal hipofizer fonksiyonun geri getirilmesi

2- Kitle etkisinin ortadan kaldırması ve normal nörolojik fonksiyonun geri getirilmesi

3- Tümör rekürens riskinin mümkün olduğu kadar azaltılması yada ortadan kaldırılması

4- Kesin bir histolojik teşhis elde edilmesi

Hipofizer tümörlerin tedavi seçimleri cerrahi rezeksiyon, reseptör aracılı farmakoterapi ve radyasyon terapisini (konvansiyonel ve sterotaktik) içerir. Her ne kadar bunların her biri çeşitli durumlarda belirli bir ölçüye kadar etkin iseler de bunların avantajları ve sınırları dikkatli bir şekilde göz önünde bulundurulmalı ve her bir hastaya göre kapsamlı bir yönetim planı uygulanmalıdır.

### 2.2.15.1.Cerrahi Yaklaşımlar

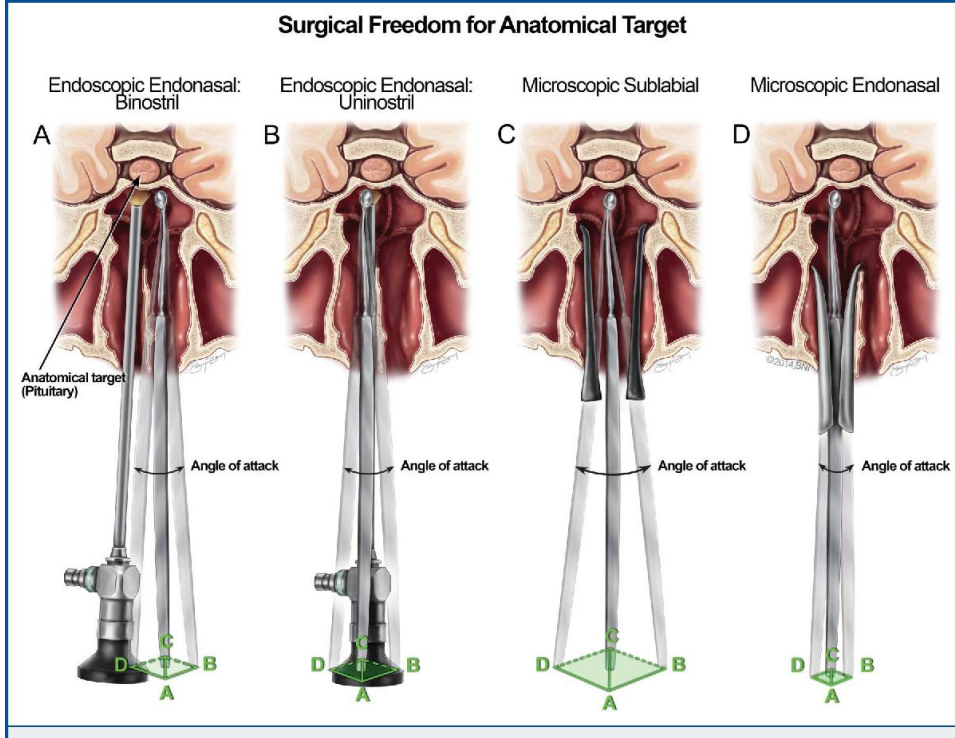
Sellar bölge için cerrahi yaklaşımlar genellikle üç temel grupta kategorize edilebilir (Tablo 2.5).

**Tablo 3: Sellar bölge için cerrahi yaklaşımlar**

Endonazal submukozal transseptal transsfenoidal yaklaşım
Endonazal submukozal septal yaklaşım
Endoskopik transsfenoidal yaklaşım
Pterional kraniotomi
Subfrontal kraniotomi
Subtemporal kraniotomi
Kranial-orbital-zigomatik osteotomi yaklaşımı
Derome'nin transbazal yaklaşımı
Lateral rinotomi yada paranazal yaklaşım
Nazomaxillar osteotomi ile sublabial transseptal yaklaşım
Transetmoidal yaklaşım Sublabial transantral yaklaşım

Tüm hipofizer adenomların yaklaşık transfenoidal cerrahi yaklaşımın seçimi bazı faktörlere bağlıdır. Bu faktörlerden en önemlileri sellanın büyüklüğü, mineralizasyon derecesi, sifenoid sinüsün büyüklüğü ve pnömatizasyonu, karotid arterlerin pozisyonu ve tortuozitesi, herhangi bir intrakranial tümörün varlığı ve yönü, lezyonun patolojisi hakkında herhangi bir tereddüt varlığı ve öncesinde tedavi yapılıp yapılmadığıdır. Transsfenoidal yaklaşım bazı durumlar dışında hepsinde tercih edilir. Anterior kranial fossa içine tümörün önemli anterior uzantısının bulunması veya tümörün orta yada posterior kranial fossa içine posterior veya lateral uzanımı olması ve suprasellar uzanım gösteren tümörler ki kum saati biçiminde olan tümörlerde küçük bir diafragmatik açıklık rezeksiyonu engelleyeceğinden transsfenoidal cerrahi tercih edilmez. Ayrıca tümörün suprasellar uzanımının yoğunluğunun fibröz olduğuna inanılıyorsa kollaps ve sella içine

çökmeyi engeller. Bazı durumlarda transsfenoidal yada transkranial tek bir yaklaşımla tümörün komplet rezeksiyonu yetersiz olabilir. Bu durum nadirdir ve tipik olarak halter şeklindeki tümörlerle ilişkilidir.



Şekil 4. Transsfenoidal Endoskopik Cerrahi Yaklaşım

**Evaluation of surgical freedom for microscopic and endoscopic transsphenoidal approaches to the sella.** Ali M. Elhadi, Douglas A. Hardesty, Hasan A. Zaidi, M Y S Kalani, Peter Nakaji, William Lindsey White, Mark C. Preul, A. W. Selwyn Little .Neurosurgery 2015

Endoskopik transsfenoidal cerrahi minimal invaziv olması ve düşük morbiditesi nedeniyle son zamanlarda hipofiz makroadenom rezeksiyonu için en yaygın kullanılan cerrahi yöntemdir(1-3)

Hipofizer tümörlerde çoğunlukla transsfenoidal yaklaşımlar en uygun seçenektir (23,24). Sellaya cerrahi girişte en fizyolojik ve minimal travmatik yoldur.

Bu cerrahi yaklaşımda görüntüleme aracı olarak düz ve açılı endoskoplar kullanılır. Endoskop kullanımı cerrahın sol tarafına masaya konulan endoskop tutucu ile daha efektif olabilir, cerrahın elleri boş kalır. Sellaya birkaç endoskopik yaklaşım kullanılır(25). Standart endonazal submukozal transeptal ve transetmoidal yaklaşımların endoskopik varyasyonlarını içerirler ve submukozal diseksiyondan kaçınılan direkt endonazal sfenoidotomi yaklaşımında kullanılırlar (26).

Endoskop genellikle sol nostrile konular ve orta konka duvarı boyunca ilerletilerek sfenoid anterior duvarına kadar uzatılır. Kunt diseksiyon aleti ile sfenoid ostium açılır. Sfenoid anterior duvarı açılı punç ile genişçe açılır. Posterior nasal septumun küçük bir segmenti ekspozura yardımcı olması için genellikle rezeke edilir. Arteriyel kanama inferolateral bölümlerdeki sfenoidotomi sırasında sfenopalatin arterin zedelenmesiyle oluşabilir. Monopolar veya bipolar emici ve koter bu durumda kullanılabilir. Endoskop daha sonra masadaki endoskop tutucuya bağlanarak sol sfenoidotomi defektine koyulur. Endoskop shaftı burnun içine yerleştirilmiş plastik tüp içinden içeri sokup çıkarılabilir, böylelikle çevredeki mukozaya zarar vermez. Sağda küçük kendinden durabilen nasal spekulum kullanılabilir. Alternatif olarak tüm manüplasyonlar tek bir nostrilden yapılabilir.(şekil 3)

Daha sonra sinüsler arasındaki septum kaldırılır ve sellar koridor görünür hale getirilir. Sfenoid sinüsün posterior duvarındaki mukozası bipolar ile kesilir. Daha sonra drille sella içine girilir ve giriş yeri ronjurla genişletilir. Sonra hipofizer fossa içindeki dura yakılır ve bistüri ile dikdörtgen şeklinde kesilir Patolojik örnekler alınır. Sonrasında adenom çıkarılır. Sellar kavite rezidü kalmaması için irrigé edilir, hemostaz sağlandıktan ve rekonstrüksiyon sonrasında operasyon sonlandırılır.

### **Komplikasyonlar**

Transkranyal yaklaşımla karşılaştırıldığında görülebilir skar dokusu olmaksızın, düşük mortalite ve morbiditesi, düşük komplikasyon oranı ile transsfenoidal cerrahi hastalarda büyük oranda tolere edilir. Çeşitli retrospektif kümülatif serilerde, operatif mortalite oranı % 0.5 ve major morbidite oranı % 2.2 olarak belirlenmiştir.(27) Operasyona ait ölümler genellikle intrakranial kanama, hipotalamik hasar yada BOS fistülü sonucunda gelişen menenjitin sonucudur. Transsfenoidal yaklaşımın komplikasyonları:

- 1- İnfeksiyon; menenjit, sellar abse, intrakranial abse, sinüzit, yara enfeksiyonu
- 2- BOS rinore; BOS kaçağı veya pnömosefali
- 3- Hipotalamik hasar; direkt yaralanma, yaralanmaya sekonder infarkt veya kanama semptomatik SIADH
- 4- Hipofizer; diabetes insipidus (genellikle geçici), hipopitüitarizm, sellar pnömatosel

5- Kranial sinir hasarı; optik sinir travması, optik sinir infarktı, optik sinirin hematom ile kompresyonu, optik sinirin empty sella içine herniasyonu, 3. kranial sinir felci, 6. kranial sinir felci

6- Vasküler; kanama (intraoperatif yada postoperatif), vasküler hasar veya oklüzyon SAK veya spazm, travmatik anevrizma, karotid kavernöz fistül, venöz hava embolisi

7- Maksillofasial; nazal septal perforasyon, kribriform plate fraktürü, maksiller fraktür, palatal ayrılma, burun deformitesi, mukosel, dental uyumsuzluk, orbita duvar fraktürü

8- Çeşitli; hidrosefali, hemiparezi, quadriparezi, anosmi, postoperatif nöbet, postoperatif psikoz, narkolepsi, hepatit

Hipotalamus hasarı direkt cerrahi yaralanma ile hemoraji veya iskeminin sonucu olabilir. Klinik özellikleri ölüm, koma, DI, hafıza kaybı ve vejetatif değişiklikleri içerir. Önceden kraniotomi yapılmış yada radyasyon tedavisi almış hastalarda sık görülürler.

Optik sinir yada kiazma hasarı, direkt cerrahi travma, hemoraji veya iskeminin sonucunda olabilir. Transsfenoidal retraktörlerin agresif açılması ve yanlış yerleştirilmesiyle kemik yapıların fraktürleri sonucunda optik sinir hasarı oluşabilir. Daha önce geçirilmiş kranial cerrahi ve radyasyon tedavisi sonucunda adezyonlu hastalarda görülmesi daha olasıdır(28). Cerrahi anatominin tayini, dikkatli ve nazik teknik, efektif floroskopi kullanımı bu komplikasyonlardan uzaklaştırır.

Her ne kadar nadir görülse de vasküler hasar bu prosedüre eşlik eden operatif mortalitenin ana kaynağıdır(29). Hemen hemen her transsfenoidal serisi en az bir genellikle fatal arteriyel hasar içerir. İnternal Karotis arterin intrakavernöz parçası hasar oluşmasına çok açıktır, bunu Willis dolaşımının diğer komponentleri takip eder. Tümörün tamamen arteriyel yapılara yapışık olmasıyla laserasyon, perforasyon ya da spazm veya intraluminal trombozis gelişmesiyle hasar meydana gelebilir. Bu hasarın sonucunda intrakranial kanama, trombotik inme, embolik inme, yabancı anevrizma yada karotikokavernöz fistül gelişir. Vasküler hasardan şüpheleniliyorsa kanama kontrolünde tampon kullanılmalı ve acil postoperatif anjiografi elde edilmelidir. Tümör kapsülünün agresif traksiyonundan kaçınılmalı, nazik teknikle ve orta hattan sapılmaması ile bu komplikasyonlardan kaçınılır.



Transsfenoidal cerrahi ile ilişkili birçok serinin komplikasyonları arasında BOS rinore ve menenjit vardır. Genellikle incelmış sellar diafragmanın yapışık tümör nedeniyle direkt veya traksiyonla kesilmesi sonucunda oluşur. Sellanın dikkatli kapatılması çok önemlidir. Postoperatif BOS kaçağı genellikle nazal tampon çıkarıldığında belli olur. Bu durumda hemen transsfenoidal yolla yeniden açarak kaçağı belirlemek ve yeniden kapatmak en iyi yaklaşımdır. BOS fistülü erken postoperatif dönemde görülmeyebilir.

Hipofizer tümörler bazı vakalarda tümör sadece sinüsün medial duvarını invaze ederken, oldukça invazif tümörler sinüsün küçük boşluklarına invazyon gösterebilirler. Karotid arter ve 6. kranial sinir manevralarda hasara en açık durumdadırlar, 3. ve 4. kranial sinir daha az hasar görürler. Hassas teknik, anatomik yapıların iyi görülmesi, Gelfoam ve tamponla tam hemostaz bu komplikasyonlardan uzaklaştırır.

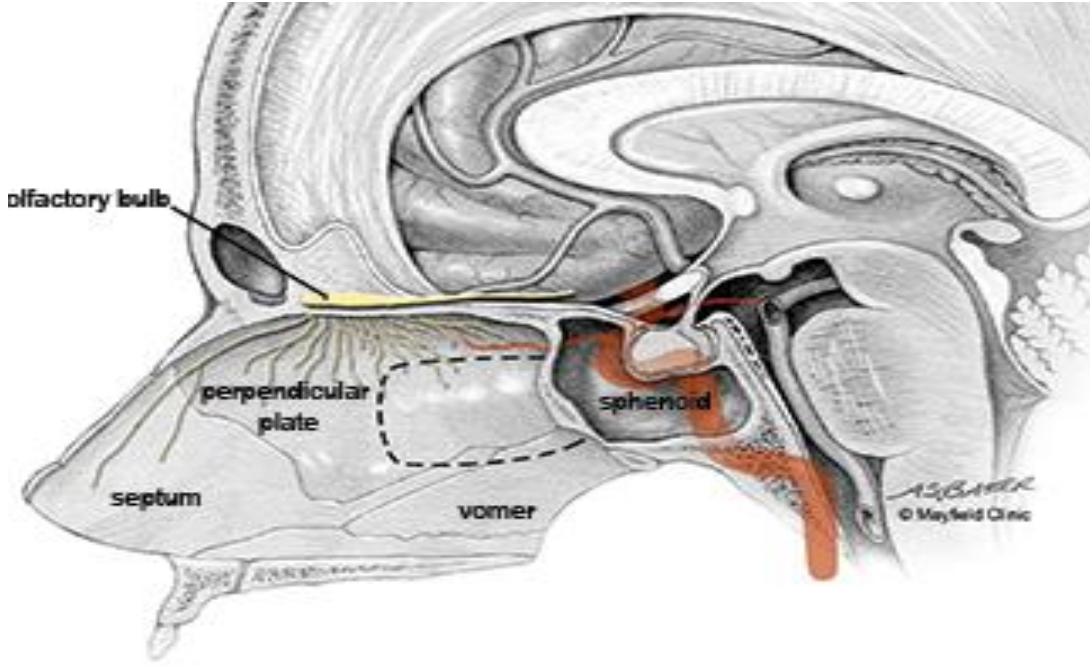
Birçok durumda mevcut hipofizer fonksiyon genellikle korunur. Mikroadenomlar için hipofizer fonksiyon kaybı bir çalışmada vakaların yaklaşık % 3'ünde tesbit edilmiştir. Makroadenomlarda % 95'den fazla vakada anterior hipofizer fonksiyon korunabilmiştir. Preoperatif endokrin defisit tesbit edilen hastaların sadece % 16'sında parsiyel yada komplet onarım başarılmıştır. Hastaların üçte birinde geçici diabetes insipidus görülürken, hastaların % 3'ünde kalıcı posterior hipofizer yetmezlik tesbit edilmiştir(30). Tekrar operasyon geçirmiş veya kraniotomi yapılan hastaların çoğunda ve sıklıkla postoperatif endokrin defisit eğilimi vardır.

Beyin sapı hasarı klivusun bozulması ya da büyük tümörün klivusu erode etmesiyle yanlış yönelim sonucunda oluşur.

Retraktörün tedbirsiz kullanımı sert damak veya kribriform plate'in ayrılmasına yada fraktürüne neden olur. Cribriform plate'in kırılması rinore kaynağını oluşturur. Postoperatif periyotta sfenoid sinüs mukozası enfekte olabilir, febril sinüzite neden olabilir ve sonunda mukosel gelişir. Nazal kısmın yetersiz hemostazı yara yüzeyinden kanamaya ve şişliğe neden olabilir. Nazal septum ve nazal mukozada yanlış teknik, kozmetik ve fonksiyonel olarak üzücü eksternal nazal deformiteyle sonuçlanabilir. Bazal piriform açıklığın aşırı büyütülmesi alveolar sınırlar ve damarların hasarına neden olarak dişeti ve dişlerde canlılık kaybı ve uyuşmayla sonuçlanır.

Hipofizer tümörlerde reoperasyon oldukça yüksek komplikasyon oranı taşır(31). Yeniden transsfenoidal cerrahi ile tedavi edilen 158 hastalık bir çalışmada operatif

mortalite oranı % 2.5 ve yeni komplikasyon oranı % 29 olarak tesbit edilmiştir(28). Birinci yaklaşımı transkraniyal prosedür olan hastaların önemli bir çoğunluğunda operatif komplikasyon oldukça sıktır. İlk transsfenoidal yaklaşım yapılmış hastalarda skar, yapışıklık ve anatomik yapıların bozulması komplikasyonlara yatkınlaştırır. Daha önce radyasyon tedavisi veya medikal tedavi alanlarda tümörde fibrotik değişikliklere neden olması beklenir.



**Şekil 5. Nazal septumun sagittal görüntüsü**

Kesintili çizgi endoskopik cerrahi zamanı septumun eksizye edilen bölümünü göstermektedir. Bununla da superior septum boyunca olfaktor fiberlerin korunması sağlanmaktadır.([uhealth.com](http://uhealth.com) sitesinden alınmıştır.)

## **2.2.15. Olfaktör Sistem Anatomisi**

### **2.2.15.1. Olfaktör Bölge**

Olfaktör epitel orta ve süperior konkalar ile septum arasında bulunan süperior yarıktaki yerleşmiş destekleyici hücreler, bipolar olfaktor reseptör nöronlar ve basal hücrelerden oluşan psödostrafiye kolumnar nöroepiteldir (Şekil ).

İnsan olfaktor fonksiyonları ve nazal hacimlerin çalışıldığı birçok çalışmada sağlıklı ve hiposmik hastalarda koku algılama ile iki bölgenin korele olduğu görülür: 1.olfaktör bölge veya kribriform plate'in altında üst meatus bölgesi, 2.nazal valv bölgesi.

### **2.2.15.2. Olfaktör Mukus**

Koku molekülleri olfaktör bölgeye ulaştıktan sonra, reseptör hücrelerini örten mukus ile temas eder. Mukus; respiratuvar mukozadaki goblet hücrelerinden ve lamina propriyanın derininde yer alan Bowman bezlerinden salgılanır (32). İnsan dışındaki memelilerin çoğunda olfaktör epiteldeki destek hücreleri koku moleküllerine cevap olarak mukus salgılar (33).

Koku moleküllerinin olfaktör reseptöre ulaşması için çözünmesi gerekir. Bu nedenle koku moleküllerinin olfaktör mukozaya taşındığı hava fazı ve olfaktör mukozada çözündüğü mukus faz vardır. Laffort ve ark, koku moleküllerinin mukozada çözünmedikleri takdirde reseptörlerle etkileşime girebilecek kadar kuvvetli yakalanamadıklarını belirtmişlerdir (32) Ayrıca mukusun kalınlığında ve içeriğinde meydana gelen değişimler koku moleküllerinin reseptör bölgesine ulaşana kadar geçen difüzyon süresini etkileyebilir (33). Olfaktör mukozadaki sekretuar glandlar aktivitelerini değiştiren adrenerjik, kolinerjik ve peptiderjik ajanlar mukusun yoğunluğunu ve içeriğini ayrıca olfaktör reseptör hücrelerin sensitivitesini değiştirerek kokuyu etkilerler (34).

Koku moleküllerinin etkisinin sonlandırılmasında ve olfaktör bölgeden uzaklaştırılmasında da mukusun rolünün olabileceği düşünülmektedir. Mozell, radyoaktif işaretli koku molekülleri ile yaptığı çalışmada, butanolün inspirasyondan 30 dakika sonra %79'unun mukus içinde kaldığını, octanın ise hızla temizlendiğini göstermiştir (35).

### **2.2.15.3. Olfaktör Epitel**

Olfaktör epitel burnun posterosüperiyorunda yer alan 1 mm genişliğindeki olfaktör yarık içerisinde, 100-400 mm<sup>2</sup> alanda bulunur (36). İnsan olfaktör nöroepiteli süperior konkada, nasal kubbenin dorsal yüzünde ve nasal septumun süperior parçasında yer almaktadır(36). Epitel yüzeyinde bulunan olfaktör sensöriyal nöronlar, dendritleri ve silyalar aracılığıyla dışarı ile temas halindedir. Bu nöronlar aksonlar beyin tabanında yer alan olfaktör bulbusta sinaps yapar. İnsan fetüsünün ve laboratuvar hayvanların olfaktör epitel bölgesi izole bir bölge iken, yetişkin insanların olfaktör bölgesinde olfaktör ve respiratuvar epitel dokular karışık halde bulunur (37-41). Yaşla birlikte olfaktör epiteldeki respiratuvar epitel kümeleri artar ve olfaktör nöronlardaki bu kayıp yaşla birlikte koku alma yeteneğindeki azalmayı kısmen de olsa açıklar (42).

İnsan olfaktör epiteli (60-70 mm) respiratuvar epitelden (20-30 mm) daha kalındır. Psödostratifiye kolumnar epitel, altında vasküler bir lamina propriya tabakası bulunur. Submukoz tabaka yoktur. Birçok memeli üzerinde yapılan çalışmalar ile olfaktör epitelde dört farklı hücre tipi tanımlanmıştır: silyalı olfaktör reseptör hücreler, mikrovillus hücreler, destekleyici (sustentakular) hücreler ve bazal hücreler (Şekil 2.2.) (36, 38, 39,42).

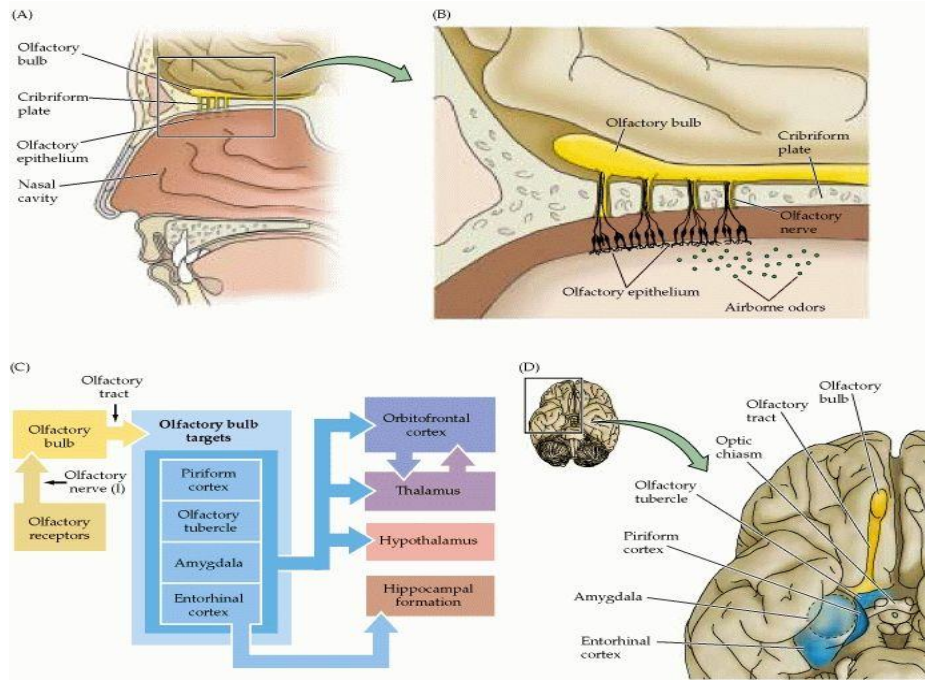
Olfaktör reseptör nöronu bipolardır ve 'Knob' denilen silya çomak şeklinde periferik uzantılara sahiptir. Bu silyalar mukusa uzanırlar ve duyuşal transduksiyonda rol alırlar. Silyalar koku moleküllerini bağlayan G protein reseptörleri içerirler (46). Aksonal lifler lamina propriyada demetler oluşturarak schwann tipi hücrelerin plazma membranlar tarafından sarılıp olfaktör siniri oluştururlar. Olfaktör sinir kribriform plate'de 15-20 adet foraminadan geçerek olfaktör bulbusa gider. Bu nonmiyelinize aksonlar olfaktör bulbusa kadar santimetrelerce uzanırlar. Jafek, insanlarda bilateral altı milyon akson olduğunu göstermiştir [17 Tavşanlarda ise bu sayı yaklaşık 50 milyon aksondur (47)]. Mirovilluslu hücreler, olfaktör nöronların yaklaşık onda biri kadardır (32,43). Epitelyal yüze yakın yerleşmişlerdir ve hücre gövdeleri şişme şeklindedir. Mikrovilluslu hücrelerin apikal membranlarında bulunan mikrovilluslar mukus içine kadar uzanırlar (43). Bu hücrelerin alt ucu ise ince aksona benzer sitoplazmik bir uzantı göstererek lamina propriyaya ulaşır. Rowley ve ark, olfaktör bulbusa enjekte ettikleri yaban turpu peroksidazının silyalı olfaktör reseptör hücreler tarafından tutulduğunu göstererek mikrovillus hücrelerin sensoriyel reseptörler arasında farklı bir morfolojik sınıfa ait olduklarını öngörmüşlerdir (41). Ancak bu hücrelerin kimyasal stimulusa cevap verdiklerine dair elektrofizyolojik bir kanıt yoktur.

Destekleyici hücreler apikal membranlarıyla reseptör hücrelerinin ve mikrovilluslu hücrelerin yüzeyleriyle sıkı bağlantıya sahiptir. Bu hücreler aksiyon potansiyeli üretmezler ve elektriksel olarak aralarında bağlantı yoktur (48,49). Bu nedenle koku uyarımı sonucu oluşan koku transdüksiyonuna ve jenerasyon potansiyeli oluşumuna direkt katkı sağlamazlar. Yüksek seviyede sitokrom P-450 ve olfaktör nöronlardan kokuları uzaklaştıran detoksifiye edici enzimler içerirler. Mukusun iyonik komponentini regüle ederler (50).

Bazal hücreler bu üç tip hücrenin derininde lamina propriya boyunca uzanırlar. İki gruba ayrılırlar: Horizontal bazal hücreler bazal laminanın üzerinde, küre şeklindeki

bazal hücreler ise horizontal bazal hücreler ile immatür nöronlar arasında bulunurlar. Küre şeklindeki bazal hücreler hem olfaktör reseptör hücrelerinin hem de ağır hasarlarda epitelin diğer komponentlerinin replasmanında rol oynarlar (51,52) Olfaktör sensoriyal nöronlar diğer sensoriyel sistemlerin aksine üç ile yedi hafta arasında sürekli yenilenirler (53). Yeni reseptör hücre oluşarak olfaktör bulbusa doğru aksonunu uzatır. Guntinas-Lichius ve ark yaptığı çalışmada; primatların fasiyal sinirlerinin primer anastomoz yapılp üzerine olfaktör ve bukkal mukoza koyularak yapılan karşılaştırmada; olfaktör mukozanın hareket ederek, motor nöronların dallanmalarını azalttığı ve reinnervasyonun doğru gelişmesini sağladığı görülmüştür (54).

Bowman glandları lamina propriyada mukus sekrete eden tübuloalveolar glandlardır (50). İnsan olfaktör epiteli için yapılan elektron mikroskop çalışmaları epitel yüzeyindeki silyalar üzerinde dynein kodları izlenmemiştir ve insan koku duyusu için hareketin gerekli olmadığı gösterilmiştir (43). Diğer bazı hayvanlarda silyalar, koku stimulusuna karşı uzunlukları ve motilitelerini değiştirebilirler. Silyalar hareketleri yaşa ve gelişime bağlı olarak değişmektedir. İmmatür nöronlarda, silyalar hızlı ve rastgele hareket eder ve hücre çok saydaki kimyasal stimulusa karşı elektrofizyolojik cevap oluşturur. Olfaktör bulbus ile santral bir uyarı kurduktan sonra daha matür hale gelerek kokulara karşı verdiği cevapta daha seçici davranır ve silyalar daha yavaş hareket eder. En matür nöronların ise silyaları immotildir.



**Şekil 6. Olfaktor sistem anatomisi**

#### **2.2.15.4. Vomeronazal Organ**

Vomeronazal organ nazal septumun anteroinferiorunda (Jacobson organ) yer alan küçük yarıktadır ve içinde 'feromon' lara duyarlı kemosensitif hücreleri barındırır. Hayvanların çoğunda bu hücreleri santral sinir sistemine aksesuar olfaktör bulbusa bağlayan bir sinir tanımlanmıştır (55) İnsanların da benzer vomeronazal sisteme sahip olabileceği ihtimali üzerine çalışmalar yapılmaktadır (56). İnsanlarda Jacobson organındaki mukozadan küçük biyopsiler yapılmış, koku alma merkezi benzeri histolojik yapı tespit edilmiş ancak santral bağlantısı gösterilememiştir. Elektrofizyolojik çalışmalarda kimyasal stimulusa karşı vomeronazal organda negatif aksiyon potansiyellerinin olduğu ve bu stimulusların olfaktör sistemde negatif potansiyel oluşturmadığı tespit edilmiştir (57). Vomeronazal bölgedeki bu uyarımlar sırasında kan basıncında, kalp atışında ve hormon seviyelerinde değişiklikler saptanmıştır (58). İnsanlarda aksesuar olfaktör bulbusun ve vomeronazal organın santral bağlantısının tanımlanmamış olmasından dolayı, bu sistemin nöroendokrin sistem olarak fonksiyon gördüğü ve spesifik kimyasal stimuluslara karşı salgı yaptığı öngörülmüştür.

Feromon uygulayarak yapan PET görüntülemelerinde, normal koku uyarılarına karşı verilen cevaptan farklı kortikal bölgelerde aktivite artışı saptanmıştır. Kadın ve erkekler arasında feromona cevap farklılık göstermiştir (59).

Vomeronazal reseptörler ve bu reseptörleri kodlayan genler memelilerde bulunmuştur. İnsanlarda var sayılan vomeronazal reseptörlerin psödogenleri biri dışında nonfonksiyoneldir (60). İnsan vomeronazal reseptörleri koku duyusu ile ilgili olmayabilir (61).

#### **2.2.15.5. Olfaktör Bulbus**

Olfaktör nöronların sekonder nöronlarla sinaps yaptığı yer olan olfaktör bulbus frontal korteks tabanında anterior fossada bulunur (Şekil 2.3.). Sinapsların ve postsinaptik uzantıların oluşturduğu nörofibril yumağına glomerül denilir. Yetişkin bir tavşanda her bir glomerüle yaklaşık 26,000 olfaktör aksonu girip, 100 sekonder nöron ile sinaps yapar (62). Bulbustaki glomerüller arasında, her iki bulbus arasında ve beyin ile afferent ve efferent birçok bağlantı tespit edilmiştir ve bu bağlantıların bilginin birleştirilmesinde önemli olduğu düşünülmektedir. Olfaktör mukozanın belli bir bölgesindeki birçok reseptörün input'ları birleşerek, bulbusun belli bir bölgesine iletilir. Yani iletim nöronal

projeksiyon gösterir (63,64). Spesifik bir koku ile tek bir glomerül veya glomerül kümesi aktive olabilir (65). Olfaktör bulbusa doğru olan nöral projeksiyon ipsilateral olsa da, kurbağalarda bilateral projeksiyonlar tespit edilmiştir (66)

Olfaktör bulbta kompleks sinyal kodlaması ve aktarımı yapıldıktan sonra bilgi işlenerek santral sinir sisteminin diğer kısımlarına gönderilir (67). Primer olfaktör bölgeler (piriform korteks, olfaktör nükleus ve tuberkül, amigdala ve entorhinal korteks) ve sekonder olfaktör bölgelerin (hipokampus, hipotalamus, talamus, orbitofrontal korteks ve serebellum) kokuda, mooddan, emosyondan, haz duyusundan, hafızadan ve diğer birçok işlemde sorumlu olduğu fonksiyonel MR çalışmalarında gösterilmiştir (68).

Daha spesifik olarak, olfaktör bulbtaki mitral ve tuft hücrelerinin aksonları, olfaktör traktı yapmak için her iki yanda birleşirler. Bu trakt, bazal önbeyindeki olfaktör sulkusta ilerler ve primer olfaktör kortekse sadece ipsilateral olarak bilgi gönderir. Trakt, posteriora giderken kollateral dallar verir ve anterior olfaktör nükleusla sinaps yaparak lateral, intermediate ve medial olfaktör striaya ayrılır (69). Lateral olfaktör traktların hedefi, piriform korteks, amigdala ve rostral entorhinal kortekstir.

Olfaktör bulbtan girdi alan majör yapı piriform kortekstir ve santral olfaktör bölgelerden en çok yer kaplayan merkezdir (70). Amigdala, özellikle farklı subnükleusları, birçok bulbus projeksiyonunun terminal sonlanımlarını alır (69). İnsanlarda ve hayvanlarda nörofizyolojik çalışmalar (71) özellikle amigdalanın koku stimülasyonuna karşı yüksek oranda hassas olduğunu göstermektedir. Son olarak orbitofrontal korteks, ana neokortikal bölge olarak tüm primer olfaktör bölgelerden input alır ve feedback projeksiyonlar bu alanlara geri gider. İlginç olarak, koku sinyalleri talamustan kortekse gitmez ki bu nedenle, duyu modelleri içinde eşsizdir (70).



**Şekil 7. Olfaktor bulbus ve traktuslar**

(Ayhan Comert, MD,\* Hasan Çağlar Uğur, MD, PhD,† Gökmen Kahiloğulları, MD, Ela Comert, MD, Alaittin Elhan, PhD,\* and Ibrahim Tekdemir, MD\* Microsurgical anatomy for intraoperative preservation of the olfactory bulb and tract. The Journal of craniofacial surgery 2011)

### **2.2.16. Koku Fizyolojisi**

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. 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 üç alt birimin birleşmesi ile oluşmuş bir G-proteinine bağlanmıştır. 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 adenozin trifosfat molekülünü 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 (72,73)

Koku hücrelerinin uyarılmasını çok sayıda fizyolojik faktör 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 (72). Koku fizyolojisinde diğer önemli bir konu da adaptasyondur. Koku reseptörleri uyarılmalarını izleyen ilk saniye içinde yaklaşık %50 oranında adapte olurlar. Daha sonraki adaptasyon ise yavaştır. İki kranial sinirin burun mukozasında serbest olarak sonlanmaları onlara kemoreseptör özelliği sağlar. Olfaktör nöroepitel trigeminal sinirden myelinli lifler de almaktadır. Trigeminal sinirin myelinize olmayan lifleri ise olfaktör epitelin destek hücreleri arasında bulunur.

Koku alma duyusundaki değişiklikleri tanımlamak için çeşitli terimler kullanılmaktadır:

1. Normosmi: normal koku alma fonksiyonudur.
2. Hiperosmi: Çeşitli nedenlerden dolayı koku duyarlılığının artmasıdır.
3. Hiposmi: kokulara karşı duyarlılığın azalmasıdır.
4. Anosmi: Koku duyusunun tam kaybıdır.
5. Heterosmi: tüm kokuların tek bir kötü koku olarak algılanmasıdır.
6. Disosmi

6.1.Parosmi: kokuların kötü koku olarak algılanmasıdır. Endokrin bozukluklar, sifiliz ve epilepside görülebilmekle birlikte, genellikle mezensefalon lezyonlarında görülür.

6.2.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

## 2.2.17. Koku Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Koku bozukluklarının derecesini ortaya koyabilmek için güvenilir, pratik ve tekrarlanabilir koku testlerine ihtiyaç vardır. Koku fonksiyonun değerlendirilmesi için psikofizik ve elektrofizyolojik koku testleri kullanılmaktadır. Koku alma yeteneğinin en çok test edilen yönleri eşik değeri ve koku ayırımı yeteneğidir. Koku eşiği ölçümü, 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. Eşik tespiti için en sık kullanılan iki kimyasal madde pridin ve butanoldür. Ayrıca fenil etil alkol de sıklıkla kullanılmaktadır (74-76).

Koku ayırımı(diskriminasyonu) testi eşik üstü bir testtir ve koku stimulusları eşik üstü konsantrasyonlardandır. Hastadan verilen iki kokunun farklı olup olmadığını söylemesi istenir. Farklı veya aynı kokuları içeren koku çiftleriyle yapılan bu testin sonuçları koku ayırımı oranı olarak verilir (2-4). Koku tanımlama testi (identifikasyon) de eşik üstü bir testtir. Olguların belirli sayıda kokuyu doğru isimlendirmesine yöneliktir ve birçok çeşidi vardır.

Günümüzde çeşitli psikofizik koku testleri kullanılmaktadır. Bunların bazıları daha önce tanımlanmış testlerdir, bazıları ise bölgesel olarak kullanılan testlerdir. Mikrokapsüller halinde depolanmış 40 adet koku maddesinin bir kitapçıkta muhafaza edilmesi ile oluşturulmuş olan UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) 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. Testteki %25 şans etkisi ve bazı kokuların tanınmaması bir dezavantaj oluşturmaktadır.

Bizim çalışmamızda ise Sniffin Sticks testi kullanılmıştır.

### 2.2.17.1. Sniffin' Sticks Testi

“Sniffin sticks” (Heinrich Burghart GmbH, Wedel, Germany) test kiti kullanılarak koku eşiği, koku ayırımı ve koku tanıma parametreleri değerlendirilmektedir (77,78) (Şekil2). “Sniffin sticks” kiti, şekil 2’de görülebileceği gibi keçeli kaleme benzeyen, üzeri renkli, kokulu kalemlerden oluşmaktadır. Kitteki kokulu kalemler 14 cm uzunluğundadır

ve iç çapı 1,3 cm'dir. Kalemlerin tamponları sıvı koku maddesi veya propilen glikolde çözünmüş kokular içermektedir.

Bu test deneyimli araştırmacı tarafından uygulanmıştır. Araştırmacı, kokusuz eldiven kullanmaya özen göstermiştir. Test, iyi havalandırılmış ve kokusuz ortamlarda uygulanmıştır. Hastaların, testten en az 15 dakika öncesinde su dışında hiçbir şey yememiş ve içmemiş olmasına özen gösterilmiştir. Testin 3 bölümü vardır; bunlar seyreltilmiş kokularda koku eşiğinin ölçülmesi, farklı kokuları ayırabilme ve kokuyu çoklu seçmede tanıyabilmedir. Test, bu sırayla yapılmıştır ve her bölüm arasında 3-5 dakika zaman aralığına yer verilmiştir. Kalemler, burun deliğinin yaklaşık 2 cm uzağına konulduğunda gözü kapalı olan hastaya kalemin geldiği sözel bir komut ile belirtilmiş ve koklaması istenmiştir. Koku prezentasyonu için araştırmacı kalemin kapağını 3 saniye için kaldırmış ve iki burun deliğinin 2 cm uzağına yaklaştırmışlardır. Kalemlerin 3 saniyeden daha uzun süre açık tutulması kokuya adaptasyona, çevrenin koku kontaminasyonuna ve kalemlerin kullanma süresinin kısalmasına neden olacağı için bu süreye özen gösterilmiştir. Koku sunulduktan sonra kapağı sıkıca kapatılarak kite geri yerleştirilmiştir.



**Şekil 8. Sniffin' Sticks Koku Kiti**

Bu art arda koklatılan 3'lü kalemlerin sırası her koklamada, hastanın sırasından kokuyu tahmin etmesini önlemek amacıyla değiştirilmiştir. Her 3'lü kalem arasında da 20 saniye beklenmiştir. Kırmızı başlıklı ve üzerinde 16 yazan kalem en düşük konsantrasyondadır (en yüksek dilüsyonda), kırmızı başlıklı 1 yazan kalem ise en yüksek konsantrasyondadır (en düşük dilüsyonda). Hastanın 3 kalem arasında farklı kokusu olanı bulması istenmiştir. En düşük konsantrasyondan başlanarak ve 2 üst konsantrasyona çıkılarak teste başlanmıştır (ör: 16-14-12 veya 15-13-11 gibi). Hastanın, iki kez üst üste farklı olan (butanol) kalemi doğru tahmin ettiği düzeyde eşik ölçülmeye başlanmıştır.

Başlangıç noktası işaretlenmiş ve bir sonraki adımda daha yüksek numaralı (daha düşük konsantrasyonlu) kalemlere bir numara ilerleyerek dönülmüş ve farklı kokusu olan kalemi anlayamadığı ilk düzey işaretlenmiştir. Üçüncü adımda da tekrar iki kez farklı kalemi anlayabildiği en düşük konsantrasyonlu kalem bulunana kadar düşük numaralı kalemlere birer birer çıkılmış ve koku testine devam edilmiştir. Bu işlem, 7 kez tekrarlanmış ve koku eşiği, son 4 işaretlenen düzeyin ortalaması olarak belirlenmiştir. Skoru 0-16 arasında olacak şekilde kaydedilmiştir.

**Koku ayırımında;** yeşil işaretli, 1'den 16'ya kadar olan üçlü kalemler kullanılmıştır. Hedef kalemin kapağı yeşildir. Aynı numaralı 3 kalem her seferinde değişik sıra ile gözleri kapalı olan hastaya sunulmuştur. İki kalemin kokusu aynı olup yeşil kapaklı kalemin kokusu farklıdır ve hastanın bu farklı kokuyu ayırt etmesi beklenmiştir. Doğru tahmin edilen kalem sayısının toplamı koku ayırımı skorunu belirlemektedir ve skor 0-16 arasında değişir.

**Koku tanımada** hastanın gözleri açıktır; 16 bilinen koku hastaya sunulmuş ve 4 adet çoklu seçme testinden kokuyu tanıması istenmiştir. Hastanın net karar veremese de bir cevabı işaretlemesi istenmiştir. Koku sunumları arasında 20-30 saniye süre ile beklenmiştir. Doğru tanıdığı kokulu kalem sayısının toplamı, koku tanıma skorunu oluşturmuştur ve skor 0-16 arasındadır.

Koku eşiği 1 olan (butanol ile solventi hiç ayırt edememiş) hastanın toplam koku testi skoru, koku ayırımı ve tanıma skorunun toplamına eşittir. Eğer hastanın ayırım ve tanıma (AT) skoru 15 ve 15'ten düşük ise fonksiyonel olarak anosmik kabul edilir.

Koku eşiği 1'in üzerindeyse (butanol ile solventi ayırt ettiyse) hastanın toplam koku skoru, koku eşiği, ayırımı ve tanımanın (EAT) toplamına eşittir. Bu durumda EAT skoru 30'dan büyük ise hasta normosmik kabul edilir, diğer türlü hiposmikdir.

Hastaların hepsine en az bir kez bu koku testi uygulanmıştır. Bazı hastalarımıza ise migren atağı sırasında (ağrı sırasında) ve ağrısız dönemde (atak öncesi ve sonrası en az 72 saat olması) olmak üzere test iki kez uygulanmıştır.

### **2.2.18. MR İncelenmesinde Olfaktor Bulbus Hacmi Hesaplama**

Daha önce yapılan birçok çalışmada manyetik rezonans incelemesi (MRI) OB volüm (OBV) ve olfaktor sulkus (OS) derinlik ölçümü için güvenilir bir yöntem olduğu gösterilmiştir (79,80,81.).

Olfaktor sistemin MRI'da tanımlanmasını ilk kez Suzuki ve arkadaşları tarafından yapılmışken (82) Yousem ve arkadaşları MRI'da görülen OB ve OT' nin yokluğunu veya hipoplazisini doğumdan beri olan azalmış veya hiç olmayan koku duyusu kliniği ile ilişkilendirmiştir (83)



## 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

### 3.1. Araştırmanın Yapıldığı Yer

Bu çalışma 2018-2019 yıllarında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji, Beyin ve Sinir Cerrahisi ve Kulak-Burun-Boğaz Anabilim Dallarının işbirliği ile multidisipliner olarak Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde yürütülmeye başlanmıştır. Çalışma için üniversitemizin Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan Onay belgesi alınmıştır

### 3.2. Hasta Seçimi

2018-2019 yıllarında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda hipofiz mikradenomu nedeniyle yatırılan ve endoskopik transsfenoidal operasyon planlanan 43 hasta seçilerek çalışmaya başlandı.

Hasta dosyalarından hastanın yaş ve cinsiyet bilgileri tarandı.

Hastaların rutin çekilen pre-op ve post-op 3.ay kontrol MR çekim protokollerine olfaktor bulbus hacmini hesaplamak için 3D T2 TSE sekansı eklendi.

Kulak-Burun Boğaz hekimi tarafından 43 hastanın 15'ine pre-operatif dönem ve post-operatif 3.ayında Sniffin' Sticks metoduyla(SST) koku testi yapıldı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1.Genişletilmiş transsfenoidal cerrahi planlanan hastalar

2.Akut bakteriyel ve viral sinuzit geçiren, daha önce nazal cerrahi öyküsü bulunan, alerjik rinit tanısı olan ve topikal steroid kullanan, major kafa travması geçiren hastalar

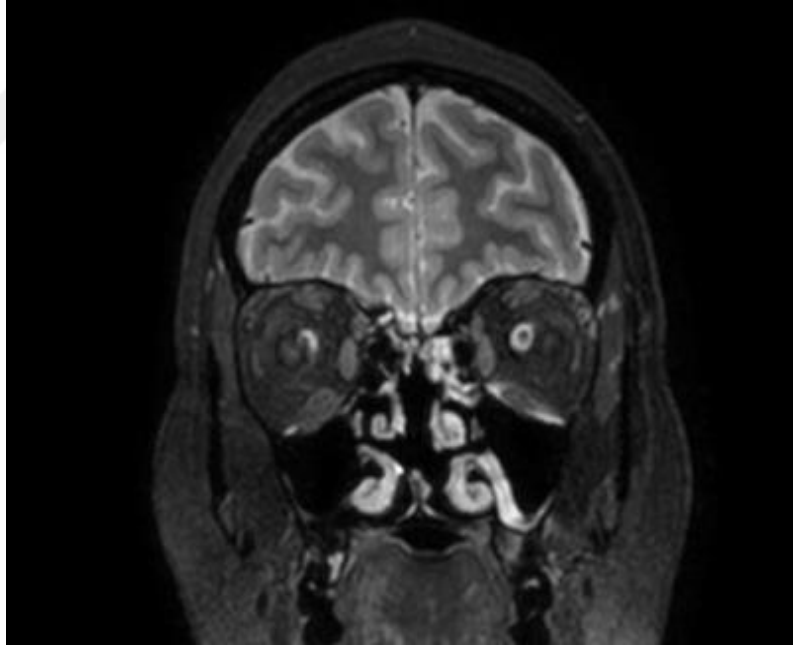
3.Olfaktor bulbus atrofisine neden olacak diğer durumları olan (diğer nörodejeneratif hastalıklar, şizofreni, major depresyon, konjenital anosmi)hastalar (kişisel tıbbi öykü ve fizik muayene ile dışlanmıştır

4.Aydınlatılmış onam belgesi vermeyi kabul etmeyen hastalar

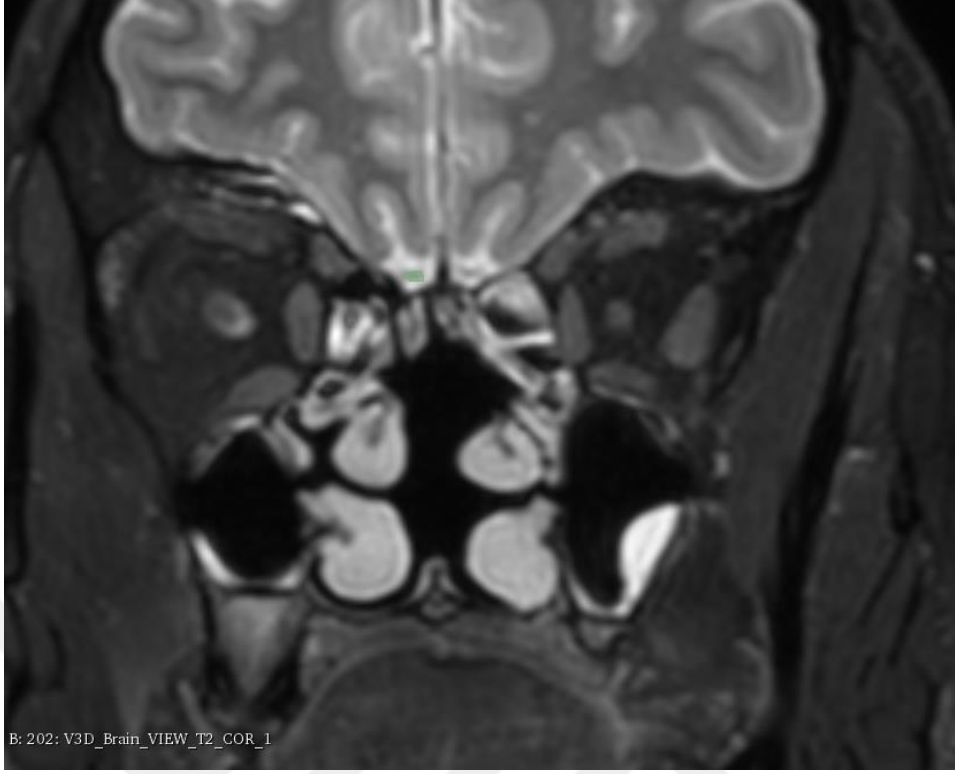
### 3.3. MRG de Olfaktor Bulbus Ölçüm Yöntemi

Tüm hastalara pre-operatif (operasyonun 1 gün öncesinde) ve post-operatif 3.ayında hastanemizdeki 3T MR kafa koili kullanılarak kranial MRİ yapıldı. Rutin protokole 3D T2 TSE sekansı eklendi.(Sekans parametreleri;TR:2500;TE -278;kesit kalınlığı 1 mm, interslice gap -0,5 mm) OB'nin proksimali, çap değişikliğinin başladığı sınır olarak kabul edildi. OB'nin dallarının belirlenmesinde anterior kribriform plate ve sinir çevresindeki beyin omurilik sıvısı marker olarak kullanıldı. Volüme ölçümleri  $cm^3$  olarak değerlendirildi.

Daha sonra bu görüntüler üzerinden 3D Slicer yarı-otomatik yazılım programının yardımıyla sağ ve sol olfaktor bulbus volümleri ayrı ayrı olarak radyolog tarafından çift kör olarak hesaplandı. İki ölçüm arasında %10'dan daha az farklılık varsa bu iki ölçümün aritmetik ortalaması alındı. Eğer fark %10'dan fazla ise ölçüm 3.kez tekrarlandı. Sağ ve sol OBV toplanarak total OBV değeri bulundu.



Şekil 9. Olfaktor bulbusun MRG görüntüsü



**Şekil 10. Postoperatif dönemde MRG ile olfaktor bulbus hacim ölçümü**

### **3.4. İstatiksel analiz**

Çalışmada verilerin analizinde SPSS 23 (IBM) paket programı kullanılmıştır.

Tanımlayıcı istatistiklerin oluşturulmasında sayı, yüzde, en küçük, en büyük değerler, ortalama, standart sapma gibi merkezi ve yaygınlık ölçütlerinden yararlanılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik (Shapiro-Wilk) olarak değerlendirilmiş ve normal dağılım kuramına uyan bağımlı değişkenler arasındaki farkın saptanmasında Paired t testi, uymayanlarda Wilcoxon testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkinin tespitinde ise Spearman Korelasyon testinden yararlanılmıştır.

Çalışmada istatistiksel olarak p değerinin 0,05-in altında olması anlamlı kabul edilmiştir.



## 4. BULGULAR

Hastaların cinsiyet ve yaş özelliklerinin dağılımı Tablo 4’de verilmiştir. Buna göre araştırmada hastaların %72,1’i (n=31) kadın ve yaş ortalaması 51±15 yıldır.

**Tablo 4. Hastaların cinsiyet ve yaş özelliklerinin dağılımı**

Bazı Sosyodemografik Özellikler	Sayı	Yüzde
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	12	27,9
Kadın	31	72,1
<b>Yaş (yıl)</b>	Ort±SS: 51±15, Ortanca: 52 En Küçük: 21, En Büyük: 77	

Tablo 5’de hastaların preop ve postop OBV değerlerinin karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre araştırmada preop ve postop OBV ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0,01). Ameliyat sonrası OBV sonuçları her iki yönde ve toplamda anlamlı düzeyde ameliyat öncesine göre azalma göstermiştir.

**Tablo 5. Hastaların ameliyatöncesi ve sonrası OBV ölçümlerinin karşılaştırılması**

	ÖLÇÜMLER					
	Preop (n=43)		Postop (n=43)		t*	p*
Değişkenler	Ort	SS	Ort	SS		
Sağ OBV	48,7	14,6	41,8	12,2	5,8	<0,01
Sol OBV	49,5	16,6	40,2	14,6	4,8	<0,01
Total OBV	98,3	28,2	82,9	25,0	5,2	<0,01

\*Paired t testi

Hastaların preop ve postop koku ölçüm puanlarının karşılaştırılması Tablo 6’te verilmiştir. Buna göre araştırmada preop ve postop koku ölçüm puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark kaydedilmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 6. Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası Sniffin Sticks testi sonuçlarının karşılaştırılması**

	ÖLÇÜMLER		Postop (n=43)	Z*	p*
	Preop (n=43)	Min, Max			
<b>Ölçümler</b>	<b>Med</b>	<b>Min, Max</b>	<b>Med</b>	<b>Min, Max</b>	
<b>Koku eşiği</b>	6,5	4, 13	6,4	4, 10	-1,3 0,20
<b>Koku ayırımı</b>	8,0	4, 14	8,0	7, 12	-0,8 0,43
<b>Koku tanımlama</b>	12,0	5, 14	11,0	5, 14	-0,9 0,38
<b>TDI</b>	26,0	17, 34	25,0	17, 32	-0,8 0,44

\*Wilcoxon Testi

Tablo 7’de erkek hastaların preop ve postop OBV ve koku testi ölçümlerinin karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre çalışmada erkek hastalarda ameliyat sonrası OBV ölçümleri her iki yönde ve toplamda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ameliyat öncesine göre azalma gösterirken ( $p<0,05$ ), preop ve postop koku ölçüm puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark kaydedilmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 7. Erkek hastaların ameliyat öncesi ve sonrası OBV ve Sniffin Sticks testi sonuçlarının karşılaştırılması**

	ÖLÇÜMLER					
	Preop		Postop		Z*	p*
Ölçümler 1 (n=12)	Med	Min, Max	Med	Min, Max		
Sağ OBV	58	33, 90	46	28, 88	-3,1	<0,01
Sol OBV	55	24, 100	32	19, 87	-2,9	<0,01
Total OBV	114	63, 190	84	48, 175	-2,4	0,02
Ölçümler 1 (n=5)						
Koku eşiği	4,3	4,2, 13	6,0	4, 10	-0,7	0,47
Koku ayırımı	8,0	6, 9	8,0	7, 9	-1,0	0,32
Koku tanımlama	10,0	6, 14	8,0	5, 12	-1,1	0,28
TDI	22,2	18,2, 31	20,3	17, 28	-1,5	0,14

\*Wilcoxon Testi

Kadın hastaların preop ve postop OBV ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 8’te verilmiştir. Buna göre araştırmada kadın hastalarda ameliyat sonrası OBV değerleri her iki yönde ve toplamda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ameliyat öncesine göre azalma göstermiştir ( $p<0,01$ ).

**Tablo 8. Kadın hastaların ameliyat öncesi ve sonrası OBV ölçümlerinin karşılaştırılması**

	ÖLÇÜMLER					
	Preop (n=31)		Postop (n=31)		t*	p*
Değişkenler	Ort	SS	Ort	SS		
Sağ OBV	45,1	9,8	40,6	9,9	5,4	<0,01
Sol OBV	47,4	13,1	40,2	13,2	3,6	<0,01
Total OBV	92,6	19,7	80,8	21,1	4,9	<0,01

\*Paired t testi

Tablo 9’da kadın hastaların preop ve postop koku testi ölçüm puanlarının karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre araştırmada kadınlarda preop ve postop koku ölçüm puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 9. Kadın hastaların ameliyat öncesi ve sonrası Sniffin Sticks testi sonuçlarının karşılaştırılması**

	ÖLÇÜMLER					
	Preop (n=10)		Postop (n=10)		Z*	p*
Ölçümler	Med	Min, Max	Med	Min, Max		
Koku eşiği	7,5	4,2, 13	6,3	4,3, 10	-0,2	0,85
Koku ayırımı	8	4, 14	8	7, 12	-0,5	0,66
Koku tanımlama	12	5, 14	11	6, 14	-1,0	0,32
TDI	26,5	17, 34	27,5	20, 32	-0,4	0,72

\*Wilcoxon Testi

65 yaş altı hastaların preop ve postop OBV ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 10'de verilmiştir. Buna göre araştırmada 65 yaş altı hastalarda ameliyat sonrası olfaktor bulbus hacmi her iki yönde ve toplamda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ameliyat öncesine göre azalma göstermiştir ( $p<0,01$ ).

**Tablo 10. 65 yaş altı hastaların ameliyat öncesi ve sonrası OBV ölçümlerinin karşılaştırılması**

	ÖLÇÜMLER				t*	p*
	Preop (n=34)		Postop (n=34)			
Değişkenler	Ort	SS	Ort	SS		
Sağ OBV	50,5	15,5	43,5	12,8	4,9	<0,01
Sol OBV	50,3	16,7	41,7	15,7	4,5	<0,01
Total OBV	100,9	29,7	86,4	26,3	4,4	<0,01

\*Paired t testi

Tablo 11'de 65 yaş altı hastaların preop ve postop koku eşiği, koku ayırma ve koku tanımlama ve genel koku performansı sonuçlarının karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre çalışmada 65 yaş altı hastalarda preop ve postop koku testi puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 11. 65 yaş altı hastaların ameliyat öncesi ve sonrası Sniffin Sticks testi sonuçlarının karşılaştırılması**

	ÖLÇÜMLER		Postop (n=10)	Min, Max	Z*	p
	Preop (n=11)	Min, Max				
Ölçümler	Med	Min, Max	Med	Min, Max		
Koku eşiği	7,5	4,2, 13	6,3	4,3, 10	-1,6	0,10
Koku ayırımı	8	4, 14	8	7, 12	-0,6	0,52
Koku tanımlama	12	5, 14	11	6, 14	-0,5	0,63
TDI	26,5	17, 33,5	27,5	20, 32	-1,0	0,33

\*Wilcoxon Testi

65 yaş ve üzeri hastaların preop ve postop OBV ve koku ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 12’da verilmiştir. Buna göre araştırmada 65 yaş ve üzeri hastalarda ameliyat sonrası OBV her iki yönde ve toplamda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ameliyat öncesine göre azalma gösterirken ( $p<0,05$ ), preop ve postop koku testi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark kaydedilmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 12. 65 yaş ve üzeri hastaların ameliyat öncesi ve sonrası OBV ve Sniffin Sticks testi sonuçlarının karşılaştırılması**

	ÖLÇÜMLER					
	Preop (n=43)		Postop (n=43)		Z*	p*
Ölçümler 1 (n=9)	Med	Min, Max	Med	Min, Max		
Sağ OBV	42	32, 57	34	29, 47	-2,5	0,01
Sol OBV	42	24, 87	37	19, 45	-2,7	<0,01
Total OBV	82	63, 130	71	48, 89	-2,7	<0,01
Ölçümler 1 (n=4)						
Koku eşiği	5,4	4, 9	6,5	4, 7	-0,2	0,85
Koku ayırımı	8	7, 8	8	7, 9	-0,5	0,66
Koku tanımlama	8	5, 12	7,5	5, 11	-1,0	0,32
TDI	22,1	17, 27	22,5	17, 25	-0,4	0,72

\*Wilcoxon Testi

Tablo 13 ve 14'de preop ve postop olfaktorius volümlerinin preop ve postop koku testleri ile ilişkisi (korelasyonu) verilmiştir. Buna göre sadece preop 1. koku testi ile preop total olfaktorius volümü arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ve orta düzeyde bir korelasyon tespit edilmiştir (rho= 0,58 ; p=0,02).

**Tablo 13. Preop olfaktorius volümünün preop koku testleri ile ilişkisi (korelasyonu)\***

<b>Değişkenler</b>	<b>Preop Total Volüm</b>	
	<b>rho*</b>	<b>p</b>
1	0,58	0,02
2	-0,21	0,46
3	0,33	0,22
Total	0,47	0,08

\* Spearman Korelasyon Testi

**Tablo 14. Postop olfaktorius volümünün postop koku testleri ile ilişkisi (korelasyonu)\***

<b>Değişkenler</b>	<b>Postop Total Volüm</b>	
	<b>rho*</b>	<b>p</b>
1	0,01	0,97
2	0,16	0,56
3	0,30	0,28
Total	0,23	0,40

\* Spearman Korelasyon Testi



## 5. TARTIŞMA

Koku duyusu en eski duyu sistemi olup pek çok canlıda yaşamı koruma, beslenme ve üreme içgüdülerinin çalışması, avı fark etme ve av olmaktan korunma gibi işlevler de doğrudan koku duyusuna bağımlıdır (14-16). Koku burundan alınır. Burundaki mukoza tabakasındaki koku reseptörleri kokuyu alır ve buradan kalkan sinir lifleri ile santral sinir sistemine (SSS) taşınır.

Olfaktor bulbuslar kafa tabanının anteriorunda yerleşimli çift oval yapı şeklindedir. OB olfaktor sistemin periferel alanını oluşturur. Periferel olfaktor sistem koku eşliğinden sorumlu iken daha santral yapılar koku ayırımından sorumludur.

Literatürde insanlarda olfaktor bulbus hacmiyle koku disfonksiyonu arasında ilişki bulunmuştur.(84)(85)

Daha önce yapılan araştırmalarda (OBV ile koku eşığı korele bulunmuş iken koku ayırımı, koku tanımı gibi kortikal fonksiyonlar ile OB arasında her hangi bir korelasyon kurulamamıştır (86)

Bizim çalışmamızda da preoperatif dönem OBV değerleriyle koku eşığı arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuşken koku ayırımı koku tanımlama ve total TDI değerleri arasında ilişki bulunamamıştır.

Bununla birlikte literatürde olfaktör bulbusun koku diskriminasyonunda önemli rol oynadığına dair veriler yer almaktadır (87,88). Ek olarak koku hafızası ve koku diskriminasyonu gibi yüksek koku fonksiyonlarındaki bozulma temporal ve orbitofrontal korteks hasar gördükten sonra görülür (88-91).

Olfaktor fonksiyonu değerlendiren bazı testler ile MRI' da OBV ölçümü birçok çalışmada karşılaştırılmıştır. Bu testlerden en önemlisi objektif olfaktometredir. Goektas ve arkadaşlarına göre öncesinde MRI ile frontobazal tümör gibi durumlar ekarte edildikten sonra yapılan objektif olfaktometre değerleri ile MRI' da ölçülen OBV değerleri arasında korelasyon saptanmıştır(92). Bu durum koku duyusu kaybı ile OBV'nin korele edilebileceğini göstermektedir. Yine Rombaux ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada ortonasal koku testlerine nazaran olfaktor bulbus hacminin retronasal koku testleriyle daha iyi korele olduğu bildirilmiştir.

Her ne kadar kullanılabilir bir yöntem olsa da bireyler arasındaki OBV varyasyonu geniştir. Erkeklerin OBV'si kadınlara göre daha geniş iken yaşla birlikte ortalama azalma her iki cinsten eşittir (113). Bizim çalışmamızda pre-operatif dönem erkek hastalarda ortalama OBV değeri sağ taraf için  $-58\text{mm}^3$ , sol taraf için  $55\text{mm}^3$ , kadın hastalar için preoperatif OBV değeri sağ olfaktor bulbus için  $45\text{mm}^3$  sol olfaktor bulbus için  $47\text{mm}^3$  bulunmuştur.

Ayrıca ileri yaşla birlikte OBV değeri değişebilmektedir (93). Normal sağlıklı bireylerde OBV değeri sağ ve sol OBV için maksimum değerler kullanıldığı ve tüm bireylerdeki minimum değerler incelendiğinde 45 yaş altında  $58\text{mm}^3$  iken 45 yaş üstünde  $46\text{mm}^3$  olarak bulunmuştur (93). Bizim çalışmamızdaki 65 yaş altında preoperatif dönemde  $50\text{mm}^3$  ve  $50\text{mm}^3$  iken 65 yaş üstündeki hastalarda preoperatif dönemde bu değerlere paralel olarak sağ OBV  $42\text{mm}^3$ , sol OBV değeri  $42\text{mm}^3$  olarak saptandı (Tablo).

OBV kaybı birçok durumda görülebilir. Postviral, post travmatik, nörodejeneratif hastalıklar (İPH, AH), şizofrenide sık görülür (94,95). Travma olfaktor filamentleri etkileyerek (96,97, 84), virusler de olfaktor epiteli hasarlayarak (84) koku kaybına neden olabilir. Bu durumlar OBV kaybı ile sonuçlanır. OBV ile hiposmi veya anosmi süresi arasında ters ilişki varken altta yatan etioloji arasında yani postviral, posttravmatik veya idiyopatik nedenler ile OBV arasında korelasyon bulunmamaktadır (85).

Veyseller ve ark'larının yaptığı çalışmada total larenjektomi yapılan 15 hasta preoperatif ve postoperatif dönemde olfaktor bulbus hacmi, koku (butanol) eşik testi ve koku ayırt etme testi (the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test (CCCRC)), yönünden karşılaştırılmış, olfaktor bulbus hacmi, koku eşik testi, koku ayırt etme testi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (98).

Wang ve ark'larının yaptığı çalışmada 29 parkinson hastası ve 29 sağlıklı kontrol grubu koku eşik testi yönünden ve olfaktor bulbus hacmi yönünden karşılaştırılmış ve gruplar arasında hem koku eşik testi hem de OB hacmi yönünden anlamlı farklılık saptanmıştır. Ayrıca hastalarda olfaktor disfonkiyon ile korele olarak olfaktor sulkus derinliği ve olfaktor bulbus hacminde azalma olduğu saptanmıştır (95).

Brodoehl ve ark'larının yaptığı çalışmada 16 idiopatik Parkinson hastası ile 16 sağlıklı kontrol grubu olfaktor bulbus hacim ölçümleri yönünden ve koku testleri

yönünden karşılaştırılmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (99).

Veyseller ve ark' larının yaptığı çalışmada 15 lepra hastası ve 15 sağlıklı kontrol grubu koku fonksiyon testleri ve olfaktör bulbus hacmi yönünden karşılaştırılmıştır. Hasta ve sağlıklı kontrol grup arasında OB volümü ve ortonazal koku testleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (97).

Koku bozuklarının geçirilmiş cerrahi sonrasında değerlendirilmesi son dönemin popüler konularındandır. Literatürde transfenoidal cerrahiler sonrasında olfaktor fonksiyonların değerlendirilmesine dair çalışmalar bulunmaktadır (100).

Chaaban ve ark. Tarafından endoskopik transsfenoidal hipofiz cerrahisi sonrasında koku duyusu subjektif diğer bir test olan The University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) ile değerlendirilmiş, ameliyat öncesi ve sonrasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (101).

Hong ve ark . yaptığı bir çalışmada endoskopik binostril yöntem ile mikroskopik transseptal cerrahiyi subjektif koku testlerinden olan cross-cultural smell identification test (CC-SIT) ve a butanol threshold test (BTT) kullanarak karşılaştırmıştır. Gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen, endoskopik yaklaşımın olfaktor fonksiyon açısından daha konforlu olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmada her iki grupta K.B.B ve nöroşiruruji hekimleri birlikte operasyona girmiştir ( 102 ).

Kahilogullari ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise Smell diskettes olfaction test kullanılmış, preop, erken postop (1. Ay) ve geç post op 6. ay da ölçümlerini yapmıştır ve endoskopik transsfenoidal hipofiz cerrahisinin mikroskopik yaklaşıma göre olfaktör sistem ve olfaktör fonksiyon açısından daha avantajlı olduğu belirtilmiştir (103). Kahilogullari ve ark. kullandıkları mikroskopik teknikte nazal kemik septumu kırılıp, septal mukoza yırtılmıştır, endoskopik grupta posteriror septektomi uygulmuş, kemik septumun posterior -süperior 1.5 cm'si mukozası ile rezeke edilmiş fakat posterior septal arter inferiorda korunmuştur (103 ).

Ancak bunun yanında Rotenberg BW ve ark. yaptığı çalışmada. nazoseptal flep uygulanan endoskopik transsfenoidal yaklaşımlar olfaktor disfonksiyon ile sonuçlandığını göstermiştir (104,107).

Zada ve ark. endonasal cerrahi sonrası koku duyusunda %9 hastada orta ağır değişiklik saptamıştır (105).

Dusick ve ark. yaptığı retrospektif bir çalışmada ise hastalara soru sorulmuş, endonasal cerrahi sonrası ciddi olfaktor kaybı %10.4 hastada saptamıştır ( 106 ).

Transseptal yaklaşım ile ilgili yapılan çalışmalarda olfaktor kaybın %10-30 civarında olduğu belirtilmiştir (105,106).

Kim BY ve ark. yaptığı bir 226 hastayı kapsayan çalışmada olfaktor fonksiyonlar için visual analogue scale (VAS), the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test (CCCRC), and the Cross-Cultural Smell Identification Test (CCSIT) kullandı. Nazoseptal flepin kullanımının VAS skoruna göre olfaktor fonksiyonu azalttığını gösterdi (108).

Cingöz ve ark.nın 30 hasta üzerinde yaptığı çalışmada koku fonksiyonu için “ Sniffin`Sticks” testi uygulamış ve sonuç olarak koku eğiği ve koku ayırımında anlamlı bir farklılık bulunmamasına rağmen koku tanımlamada preop ve postop değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Çıkan bu farklılık genel koku performanslarındaki TDI preop postop değerlerine anlamlı bir şekilde yansımamıştır.(109)

Lakin literatürde transsfenoidal cerrahi sonrası olfaktor fonksiyonların değerlendirmek amacıyla olfaktor bulbus hacminin MRG ile ölçüldüğü çalışmaya rastlamadık bu anlamda sunulan çalışma bu konuda yapılmış ilk çalışmadır.

Transsfenoidal hipofiz cerrahisi sonrası koku disfonksiyonunun en olası nedeni direkt olfaktor mukoza hasarı ve olfaktor mukozaya hava akımının karşısına alınmasıdır (101). Fonksiyonel olarak matur olfaktor reseptör nöronlar nazal kavitenin çatısında üst konkanın medial duvarı, orta konkanın üst kısmı ve nazal septum boyunca, kribriform plağın ventral yüzünde yerleşmektedir. Eskada ve arkadaşları olfaktor mukozanın en alt limitinin orta konka düzeyinde ve karşı gelen nazal septumda kafa tabanından yaklaşık 15 mm mesafede olduğunu tariflemişler. Olfaktor mukoza sfenoid ostiumun alt sınırına kadar devam etmektedir.

Ameliyat sonrası dönemde olfaktor mukozaya hava akımının obstruksiyonu cerrahi işlem süresinde oluşan nazal kavitedeki anatomik değişikliklere bağlıdır. Dutten ve arkadaşları endoskopik sinus cerrahisinde orta konkaya yönelik konkopeksi işleminin

olfaktor fonksiyonlara etkisini araştırmış ve bu prosedür sonrasında her hangi bozulmanın olmadığını ortaya koymuştur.(110)

Mukozada iyileşme süreci ameliyattan sonraki ilk haftalarda başlamaktadır. Periferik olfaktör sistemin rejenerasyon yeteneği iyidir. Olfaktör epitelin bazal hücreleri yaşam boyu bölünme özelliğine sahip progenitör hücelere döner. Bu progenitör hücelere matür nöronlara dönüşen nöronal prekürsör hücelere farklılaşırlar (112,111). Mukozal rejenerasyon süreci yaklaşık 6 haftaya tamamlanıyor ancak silier aktivitenin geri kazanılması 3 ayı buluyor.

Başka bir araştırmanın sonucuna göre olfaktör reseptör hücrelerin yenilenme hızı belirsiz olmasına karşın, klinik verilere dayanarak 2-6 ay olduğu tahmin edilebilir (113).

Olfaktör bulbus (OB) periferik olfaktör sistem ve kortikal yapılar arasında bağlantıyı sağlayan olfaktör yolun ilk ve en önemli istasyonu olduğu düşünölmektedir. OB oldukça plastik bir yapıdadır ve OB hacmi afferent nöral aktivite derecesini yansıtır.

Olfaktör stimölasyon kaybı olfaktör bulbus hacminde azalma ve atrofi ile ilişkilidir (114). Bulbar nöroplastisite için olfaktör nöronlar tarafından üretilen input gereklidir (115). Çevresel faktörlere ve stimölasyona bağlı olan nörogenesis koku algısını ve olfaktör bulbus hacmini artırır (115). Olfaktör sinir özelleşmiştir ve sadece sensöryel bilgi taşır. Transsenoidal cerrahi sonrasında mukoza ve olfaktor nöroepitel hasarına olfaktor bulbusa gelen afferent nöral aktivitenin azalmasına ve olfaktor bulbus hacminde değişikliğe neden olabilir.

Tüm bu verilerden yola çıkarak transsfenoidal endoskopik sinus cerrahisi planlanan hastalara ameliyat öncesi ve sonrası 3.ayda olfaktör bulbus hacmini ölçerek ve hastaların bir bölümüne Sniffin Sticks koku testi uygulayarak yani objektif ve sübjektif testleri birlikte değerlendirerek cerrahi sonrasında koku fonksiyonunu değerlendirmeyi amaçladık.

Olfaktor bulbus hacmini 3 T MR cihazında alınmış görüntüler üzerinden 3D Slicer yazılım programı yardımıyla olfaktor bulbus konturlarını manuel olarak her kesit üzerinde çizerek hesapladık.

Ayrıca alınan verilerin yaş ve cinsiyet üzere dağılımına bakmayı amaçladık. Bizim çalışmamıza dahil olan 43 hastanın preoperatif ve post-operatif olfaktor bulbus hacimlerinde anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0.01$ ).

Yine bu hastaları kadın ve erkek olarak ve ayrıca 65 yaş altı ve üstü olarak ayrıca gruplar halinde incelediğimizde ameliyat öncesi ve sonrası 3. ayda olfaktor bulbus hacimlerinde anlamlı farklılık saptadık (sırasıyla  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$  ve  $p < 0.01$  ve  $p < 0.05$ ).

Hastalarımızın önemli bir kısmı yukarıda tanımlenen dışlama kriterleri (akut bakteriyel ve viral sinüzit geçiren, daha önce nazal cerrahi öyküsü bulunan, alerjik rinit tanısı olan ve topikal steroid kullanan, major kafa travması geçiren hastalar ve olfaktor bulbus atrofisine neden olacak diğer durumları olan (diğer nörodejeneratif hastalıklar, şizofreni, major depresyon, konjenital anosmi hastaları) nedeniyle ekarte edildikten sonra koku fonksiyonlarını ölçme amacıyla 15 hastaya Sniffin Sticks testi uyguladık.

"Sniffin" Sticks" testi Avrupa'da yaygın olarak kullanılan bir testtir. Kobal ve Hummel tarafından geliştirilen bu test, eşik aralığında bir testi (n-butanol için olfaktor algılanma eşiğinin belirlenmesi) ve iki eşik üstü testi (ayrıt etme ve tanımlama) içermektedir. Bu test tekrar kullanılabilir ve uygulaması kolaydır. Ayrıca çeldirici seçeneklerin yanında hastaya "kokuyu aldım ama tanımadım" ve "kokuyu alamadım", seçenekleri de sunulur (116). Ayrıca Evren ve ark.nın (117) yaptığı koku derlemesinde yer alan Sniffing Sticks koku bataryasının, herhangi bir ek modifikasyona gerek olmadan Türk toplumu için uygun bir değerlendirme testi olduğu Tekeli ve ark. tarafından belirtilmiştir. (118) Öniz ve ark.nın Sniffing Sticks koku bataryasıyla ilgili yaptığı çalışmada ise standart Sniffin Sticks testi için ortalama değerler (Koku eşiği, koku ayrıt etme, koku tanımlama) bulunmuş, toplumda tanınabilirliği düşük olan maddelerde, aşına olunmayan kokuların yerine, tanınma değeri yüksek olan kokuların yerleştirilmesi ile uyarlanmış Sniffing Stickstesti (mSST-T) oluşturulmuştur (119). Kolay uygulanabilirliği ve türk toplumuna uygunluğu bu testin çalışmamızdaki kullanım sebebidir.

"Sniffin" Sticks" testi aracında kullanılan kokular, toplumumuzun bildiği ve tanıdığı kokulardır. Çalışmaya katılan 15 hastaya ameliyat öncesi yapılan "Sniffin" Sticks" testi endoskopik transsfenoidal hipofiz adenom cerrahisi sonrası 3.ayda tekrarlandı. Çalışmamızda ameliyat öncesi ve sonrası yaptığımız "Sniffin" Sticks koku testi ile elde edilen koku eşik, koku ayırımı ve koku tanımlama test sonuçlarının ve TDI skorunun istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucunda hem hastaların tümünde, hem de yaş ve cinsiyet olarak gruplar halinde değerlendirildiğimizde pre ve postoperatif dönemde anlamlı farklılık saptanmadı.

Olfaktor bulbus hacmi ile koku testi sonuçları arasında ilişki olup olmadığı araştırılırken preoperatif dönemde total OBV ve koku eşiği arasında pozitif yönde korelasyon saptanırken ( $p=0.02$ ) koku ayırımı koku tanımlama ve total TDI değerleri arasında ilişki bulunamamıştır.

Postoperatif dönem sonuçları değerlendirildiğinde ise total OBV ile koku testinin her 3 komponenti ve TDI skorları arasında korelasyon izlenmemiştir.

Elde olan toplam olgu sayısına kıyasla küçük bir yüzdenin çalışmaya dahil olmuş olması, Türk toplumunun test bataryasında bulunan bazı kokulara (frambuaz, ananas, hindistan cevizi, rom vb.) aşına olmaması nedeniyle koku tanımlamada güçlükler yaşanması, uygulanmış olan olgular ile iletişimde yaşanan problemler (özellikle olgulara telefon ile ulaşılması ve diyalog kurulabilmesi kısmında) araştırmada sınırlılıklar oluşturmuştur.

Koku testi sonuçlarında pre ve postoperatif dönemde OBV sonuçlarında anlamlı farklılık olmasına rağmen istatistiksel belirgin farklılık olmaması OBV hacmindeki azalmanın bu sürede koku fonksiyonlarına yansımadığını düşündürmelidir.

## 6. SONUÇLAR

Biz çalışmamızda olfaktör bulbus hacminin değiştiğini fakat sübjektif koku testleri ile hastaların cerrahi sonrasında koku duyusunda azalma hissetmediklerini bulduk. Literatürde transsfenoidal cerrahi geçiren hastalarında koku duyusunu inceleyen yeterince çalışma olmadığından, bu cerrahi yöntemin koku üzerine etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi açısından daha çok hasta sayısı ve ameliyat üzerinden 3 ay geçen hastaların dahil edilmesi nedeni ile çalışmamızın literatüre önemli katkısı olacağını düşünüyoruz.





## 7. KAYNAKLAR

1. de Divitiis E, Cappabianca P, Cavallo LM. Endoscopic transsphenoidal approach: adaptability of the procedure to different sellar lesions. *Neurosurgery* 2002; 51:699–705;
2. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: outcome analysis of 100 consecutive procedures. *Minim Invasive Neurosurg* 2002; 45:193–200
3. Cho DY, Liau WR. Comparison of endonasal endoscopic surgery and sublabial microsurgery for prolactinomas. *Surg Neurol* 2002; 58:371–375
4. Liu JK, Das K, Weis MH, Laws ER Jr, Couldwell WT: The history and evolution of transsphenoidal surgery. *J Neurosurg*. 2001 Dec;95 (65) : 1083-96.
5. Kocher T: Ein Fall von Hypophysis tumor mit operativer Heilung. *Dtsch Z Chir* 100:13-37, 1909
6. Cushing H. Partial hypophysectomy for acromegaly. With remarks surgical result in 338 cases (Dr. Harvey Cushing's series). *Br J Surg* 1939; 26:811-921.
7. Hardy J. (Surgery of the pituitary gland, using the trans-sphenoidal approach. Comparative study of 2 technical methods.) *Union Med Canada* 1967; 96:702-712.
8. Rhoton AL Jr, Hardy DG, Chambers SM: Microsurgical anatomy and dissection of the sphenoid bone, cavernous sinus and sellar region. *Surg Neurol* 12:63-104, 1979.
9. Harris FS, Rhoton AL Anatomy of the cavernous sinus: a microsurgical study *J Neurosurg* 1976; 45: 169-180
10. Rhoton AL Jr, Hardy DG, Chambers SM: Microsurgical anatomy and dissection of the sphenoid bone, cavernous sinus and sellar region. *Surg. Neurol*, 1979; 12: 63-104
11. Krisht FA, Barrow DL, Bornett WD et al.: The microsurgical Anatomy of the Superior Hypophyseal Artery. *Neurosurg*

12. Leclernco AT, Grisolli F: Arterial blood supply of the normal human pituitary gland. *J. Neurosurg*, 1983; 58:678-681
13. Eisenberg BM, Onesti S, Post KD. Functioning pituitary tumors in Robert H Wilkins, Sethi S Reganchhory (eds). *Principles of neurosurgery* pp 1991:34. 2-34.
14. Rauschnig W: Brain Tumors and Tumor Like masses classification and Differential Diagnosis in *Diagnostic Neuroradiology*, Anne 6. OSBORN painted in USA pp 1994:461-485
15. Taner D, AtaseverA, Durgun B. Fonksiyonel nöroanatomi. *ODTÜ Geliştirme Vakfı yayıncılık ve İletişim De*.1998. 105
16. Baxter, J.D., and MacLeod, K. M. Molecular basis for hormone action. In Bondy, P. K., and Rosenberg, L.E. (eds): *Metabolic Control and Disease*, 8th Ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co 1980:104.
17. Vezine JL: Prolactin secreting pituitary adenomas radiologic diagnosis in: *progress in prolactin physiology and pathology* C Robyn, M Horder G (eds) Elsevier Nort Holland Biomedical press Amsterdam New York pp 351-360, 1978.
18. Thorner MO, Vance ML, Horvath E, Kovacs K: The anterior pituitary. In Wilson JD, Foster DW, (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 221-310.
19. Özalp H. Hipofiz Adenomlarında Endoskopik Yolla Transnazal – Trans Sfenoidal Cerrahi Etkinliğin Klasik Yöntemlerle Karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, Ankara, 2010
20. Levy A. Pituitary disease: presentation, diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004; 75:47-52.
21. Mc Kinley M.J., Allen A.M., Mathai M.L., May C., MacAllen R.M., Oldfield B.J., and Weisinger R.S. Brain angiotensin and body fluid homeostasis. *Jpn. J.physiol.* 2001; 51:281-289

22. Uğras S. Hipofiz Adenomlarında Transsfenoidal Mikrocerrahi (Uzmanlık Tezi) Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nörosirürji Kliniği, İstanbul, 2005.
23. Laws ERJ: Transsfenoidal approach to pituitary tumors. In Schmidek HH, Sweet WH (eds): Operative Neurosurgical Techniques, vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 283-292.
24. Laws ERJ: Transsfenoidal surgery. In Apuzzo MLJ (ed): Brain Surgery: Complication Avoidance and Management, vol 1. New York, Churchill Livingstone, 1993, pp 357-362.
25. Spencer W, Das K, Nwagu C, et al: Approaches to the sellar and parasellar region: Anatomic comparison of the microscope versus endoscope. Laryngoscope 109:791-794, 1999.
26. Jho HD, Carrau RL: Endoscopic endonasal transsfenoidal surgery: Experience with 50 patients. J Neurosurg 87:44-51, 1997.
27. Zervas NT: Surgical result for pituitary adenomas: Result of international survey. In Black PM, Zervas NT, Ridgeway EC, Martin J (eds): Secretory Tumors of the Pituitary Gland. New York, Raven Press, 1984, pp 377-385.
28. Laws ER, Fode NC, Redmond MJ: Transsfenoidal surgery following unsuccessful prior therapy: an assessment of benefits and risks in 158 patients. J Neurosurg 63:823-829, 1985.
29. Laws ER: Vascular complications of transsfenoidal surgery. Pituitary 2:163-170, 1999.
30. Laws ER, Thapar K: Pituitary surgery. Endocrinol Metab Clin North Am 28:119-131, 1999.
31. Laws ER: Pituitary Tumors. In Little JR, Awad IA (eds): Reoperative Neurosurgery. Baltimore, Williams & Wilkins, 1992, pp 106-112.
32. Jafek BW, *Ultrastructure of human nasal mucosa*. Laryngoscope, 1983. **93**(12): p. 1576-1599.
33. Okano M, Takagi SF, *Secretion and electrogenesis of the supporting cell in the olfactory epithelium*. J Physiol, 1974. **242**(2): p. 353-370.

34. Laffort P, Patte F, Etcheto M, *Olfactory coding on the basis of physicochemical properties*. Ann N Y Acad Sci, 1974. **237**(0): p. 193-208.
35. Getchell TV, Margolis FL, Getchell ML, *Perireceptor and receptor events in vertebrate olfaction*. Prog Neurobiol, 1984. **23**(4): p. 317-345.
36. Bouvet JF, Delaleu JC, Holley A, *The activity of olfactory receptor cells is affected by acetylcholine and substance P*. Neurosci Res, 1988. **5**(3): p. 214-223.
37. Mozell MM, Sheehe PR, Swieck SW, Jr., Kurtz DB, Hornung DE, *A parametric study of the stimulation variables affecting the magnitude of the olfactory nerve response*. J Gen Physiol, 1984. **83**(2): p. 233-267.
38. Moran DT, Rowley JC, 3rd, Jafek BW, Lovell MA, *The fine structure of the olfactory mucosa in man*. J Neurocytol, 1982. **11**(5): p. 721-746.
39. Feron F, Perry C, McGrath JJ, Mackay-Sim A, *New techniques for biopsy and culture of human olfactory epithelial neurons*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1998. **124**(8): p. 861-866.
40. Leopold DA, Hummel T, Schwob JE, Hong SC, Knecht M, Kobal G, *Anterior distribution of human olfactory epithelium*. Laryngoscope, 2000. **110**(3 Pt 1): p. 417-421.
41. Morrison EE, Costanzo RM, *Morphology of the human olfactory epithelium*. J Comp Neurol, 1990. **297**(1): p. 1-13.
42. Naessen R, *The "receptor surface" of the olfactory organ (epithelium) of man and guinea pig. A descriptive and experimental study*. Acta Otolaryngol, 1971. **71**(4): p. 335-348.
43. Moran DT, Rowley JC, 3rd, Jafek BW, *Electron microscopy of human olfactory epithelium reveals a new cell type: the microvillar cell*. Brain Res, 1982. **253**(1-2): p. 39-46.
44. Paik SI, Lehman MN, Seiden AM, Duncan HJ, Smith DV, *Human olfactory biopsy. The influence of age and receptor distribution*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1992. **118**(7): p. 731-738.

45. Rowley JC, 3rd, Moran DT, Jafek BW, *Peroxidase backfills suggest the mammalian olfactory epithelium contains a second morphologically distinct class of bipolar sensory neuron: the microvillar cell*. Brain Res, 1989. **502**(2): p. 387-400.
46. Jones DT, Reed RR, Golf: an olfactory neuron specific-G protein involved in odorant signal transduction. Science, 1989. 244(4906): p. 790-795.
47. Allison AC, Warwick RT, Quantitative observations on the olfactory system of the rabbit. Brain, 1949. 72(Pt. 2): p. 186-197.
48. Getchell TV, Analysis of intracellular recordings from salamander olfactory epithelium. Brain Res, 1977. 123(2): p. 275-286.
49. Masukawa LM, Hedlund B, Shepherd GM, Electrophysiological properties of identified cells in the in vitro olfactory epithelium of the tiger salamander. J Neurosci, 1985. 5(1): p. 128-135.
50. Eibenstein A, Fioretti AB, Lena C, Rosati N, Amabile G, Fusetti M, Modern psychophysical tests to assess olfactory function. Neurol Sci, 2005. 26(3): p. 147-155.
51. Goldstein BJ, Fang H, Youngentob SL, Schwob JE, Transplantation of multipotent progenitors from the adult olfactory epithelium. Neuroreport, 1998. 9(7): p. 1611-1617.
52. Jang W, Youngentob SL, Schwob JE, Globose basal cells are required for reconstitution of olfactory epithelium after methyl bromide lesion. J Comp Neurol, 2003. 460(1): p. 123-140.
53. Graziadei PP, Levine RR, Monti Graziadei GA, Plasticity of connections of the olfactory sensory neuron: regeneration into the forebrain following bulbectomy in the neonatal mouse. Neuroscience, 1979. 4(6): p. 713-727.
54. Guntinas-Lichius O, Wewetzer K, Tomov TL, Azzolin N, Kazemi S, Streppel M, Neiss WF, Angelov DN, Transplantation of olfactory mucosa minimizes axonal branching and promotes the recovery of vibrissae motor performance after facial nerve repair in rats. J Neurosci, 2002. 22(16): p. 7121-7131.

55. Dulac C ,Axel R, A novel family of genes encoding putative pheromone receptors in mammals. *Cell*, 1995. 83(2): p. 195-206.
56. Meredith M, Human vomeronasal organ function: a critical review of best and worst cases. *Chem Senses*, 2001. 26(4): p. 433-445.
57. Monti-Bloch L, Jennings-White C, Dolberg DS,Berliner DL, The human vomeronasal system. *Psychoneuroendocrinology*, 1994. 19(5-7): p. 673-686.
58. Monti-Bloch L, Jennings-White C,Berliner DL, The human vomeronasal system. A review. *Ann N Y Acad Sci*, 1998. 855: p. 373-389.
59. Savic I, Berglund H, Gulyas B,Roland P, Smelling of odorous sex hormonelike compounds causes sex-differentiated hypothalamic activations in humans. *Neuron*, 2001. 31(4): p. 661-668.
60. Gesteland RC, Lettvin JY,Pitts WH, Chemical transmission in the nose of the frog. *J Physiol*, 1965. 181(3): p. 525-559.
61. Garcia-Velasco J ,Garcia-Casas S, Nose surgery and the vomeronasal organ. *Aesthetic Plast Surg*, 1995. 19(5): p. 451-454.
62. Allison AC, The structure of the olfactory bulb and its relationship to the olfactory pathways in the rabbit and the rat. *J Comp Neurol*, 1953. 98(2): p. 309-353.
63. Pedersen PE, Jastreboff PJ, Stewart WB,Shepherd GM, Mapping of an olfactory receptor population that projects to a specific region in the rat olfactory bulb. *J Comp Neurol*, 1986. 250(1): p. 93-108.
64. Ressler KJ, Sullivan SL,Buck LB, A zonal organization of odorant receptor gene expression in the olfactory epithelium. *Cell*, 1993. 73(3): p. 597-609.
65. Stewart WB, Kauer JS,Shepherd GM, Functional organization of rat olfactory bulb analysed by the 2-deoxyglucose method. *J Comp Neurol*, 1979. 185(4): p. 715-734.
66. Levetau J, Andriason I,MacLeod P, Interbulbar reciprocal inhibition in frog olfaction. *Behav Brain Res*, 1993. 54(1): p. 103-106.
67. Ma M. Encoding olfactory signals via multiple chemosensory systems. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. United States; 2007;42(6):463–80.

68. Katata K, Sakai N, Doi K, Kawamitsu H, Fujii M, Sugimura K, et al. Functional MRI of regional brain responses to “pleasant” and “unpleasant” odors. *Acta Otolaryngol Suppl. Norway*; 2009 Jun;(562):85–90.
69. Gottfried JA. Smell: central nervous processing. *Adv Otorhinolaryngol. Switzerland*; 2006;63:44–69.
70. Patel RM, Pinto JM. Olfaction: anatomy, physiology, and disease. *Clin Anat. United States*; 2014 Jan;27(1):54–60.
71. Hudry J, Ryvlin P, Royet JP, Mauguiere F. Odorants elicit evoked potentials in the human amygdala. *Cereb Cortex. United States*; 2001 Jul;11(7):619–27.
72. Collins WF: Hypophysectomy: historical and personal perspective. *Clin Neurosurg* 21:68-78, 1974
73. Giordano F: *Compendio di Chirurgia Operativa Italiana*, ed 2. Torino, Italy:UTET, 1911 (Reference unverified)
74. Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Evans AC, Meyer E. Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature* 1992; 360: 339-40.
75. Frank RA, Dulay MF, Gesteland RC. Assessment of the Sniff Magnitude Test as a clinical test of olfactory function. *Physiol Behav* 2003; 78: 195-204.
76. Mackay-Sim A, Grant L, Owen C, Chant D ve ark. Australian norms for a quantitative olfactory function test. *J Clin Neurosci* 2004; 11(8): 874-79.
77. 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. ENGLAND*; 1997 Feb;22(1):39–52.
78. Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. “Sniffin’ sticks”’:screening of olfactory performance. *Rhinology. NETHERLANDS*; 1996 Dec;34(4):222–6.
79. Mueller A, Abolmaali ND, Hakimi AR, Gloeckler T, Herting B, Reichmann H, Hummel T. Olfactory bulb volumes in patients with idiopathic Parkinson’s disease a pilot study. *J Neural Transm* 2005;112:1363–1370.

80. Kim JY, Lee WY, Chung EJ, et al. Analysis of olfactory function and the depth of olfactory sulcus in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1563–66.
81. Held P, Seitz J, Frund R, et al. MRI detection of olfactory bulb and tract. *J Neuroradiol* 2000;27:112–8. 55
82. Suzuki M, Takashima T, Kadoya M, Takahashi S, Miyayama S, Taira S. MR imaging of olfactory bulbs and tracts. *AJNR Am J Neuroradiol* 1989;10:955–7.
83. Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, McKeown DA, Doty RL. Posttraumatic olfactory dysfunction: MR and clinical evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:1171–9.
84. Mueller A, Rodewald A, Reden J, Gerber J, von Kummer R, Hummel T. Reduced olfactory bulb volume in posttraumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *Neuroreport* 2005;16:475–478.
85. Rombaux Ph, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T. Retronasal and orthonasal olfactory function in relation to olfactory bulb volume in patients with posttraumatic loss of smell. *Laryngoscope* 2006; 116: 901-905.
86. Antje Haehner, MD; Antje Rodewald, MD; Johannes C. Gerber, MD; Thomas Hummel, MD .ARCH Correlation of Olfactory Function With Changes in the Volume of the Human Olfactory Bulb *OTOLARYNGOL HEAD NECK SURG/VOL 134 (NO. 6), JUNE 2008*
87. Friedrich RW, Laurent G. Dynamic optimization of odor representations by slow temporal patterning of mitral cell activity. *Science* 2001;291:889–94.
88. Schaupp H, Krull R. Radiogenic disorder in sense of smell. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1975;54:340–3.
89. Jones-GotmanM,ZatorreRJ.Odor recognition memory inhumans:role of right temporal and orbitofrontal regions. *Brain Cogn* 1993;22:182–98.
90. Rubin BD, Katz LC. Spatial coding of enantiomers in the rat olfactory bulb. *Nat Neurosci* 2001;4:355–6.



91. Zhao K, Scherer PW, Hajiloo SA, et al. Effect of anatomy on human nasal air flow and odorant transport patterns: implications for olfaction. *Chem Senses* 2004;29:365–79.
92. Goektas O1, Fleiner F, Sedlmaier B, Bauknecht C. Correlation of olfactory dysfunction of different etiologies in MRI and comparison with subjective and objective olfactometry.Eur J Radiol. 2009 Sep;71(3):469-73
93. Calof AL, Hagiwara N, Holcomb JD, et al. Neurogenesis and cell death in olfactory epithelium. *J Neurobiol* 1996;30:67–81
94. Yousem DM, Geckle RJ, Doty RL. Evaluation of olfactory deficits in neurodegenerative disorders. In: Abstract of The Radiological Society of North America Scientific Program. Chicago, 1995.
95. WangJ,YouH,LiuJF,NiDF,ZhangZX,GuanJ.Associationofolfactorybulb volume and olfactory sulcus depth with olfactory function in patients with Parkinson disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:677-81.
96. Rombaux Ph, Potier H, Bertrand B, Duprez T, Hummel T. Olfactory bulb volume in patients with sinonasal disease. *Am J Rhinology* 2008; 22: 598-601.
97. Veyseller B, Aksoy F, Yildirim YS, Açıkalin RM, Gürbüz D, Ozturan O. Olfactory dysfunction and olfactory bulb volume reduction in patients with leprosy. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;64:261–265.
98. 98.Veyseller B, Ozucer B, Aksoy F, Yildirim YS, Gürbüz D, Balıkçı HH, Ozturan O. Reduced olfactory bulb volume and diminished olfactory function in total laryngectomy patients: a prospective longitudinal study.Am J Rhinol Allergy. 2012 May-Jun;26(3):191-3
99. Brodoehl S, Klingner C, Volk GF, Bitter T, Witte OW, Redecker C.Decreased olfactory bulb volume in idiopathic Parkinson's disease detected by 3.0-tesla magnetic resonance imaging. *Mov Disord.*
100. Majovsky, M., Astl, J., Kovar, D., Masopust, V., Benes, V., & Netuka, D. (2018). Olfactory function in patients after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas—a short review. *Neurosurgical Review*.doi:10.1007/s10143-018-1034-1

101. Chaaban MR, Chaudhry AL, Riley KO, Woodworth BA. Objective assessment of olfaction after transsphenoidal pituitary surgery. *Am J Rhinol Allergy*. 2015 Sep-Oct;29(5):365-8.
102. Hong SD, Nam DH, Seol HJ, Choi NY, Kim HY, Chung SK, Dhong HJ. Endoscopic binostril versus transnasal transseptal microscopic pituitary surgery: Sinonasal quality of life and olfactory function. *Am J Rhinol Allergy*. 2015 May-J 9
103. Kahilogullari G, Beton S, Al-Beyati ES, et al. Olfactory functions after transsphenoidal pituitary surgery: Endoscopic versus microscopic approach. *Laryngoscope* 123:2112–2119, 2013
104. Rotenberg BW, Saunders S, Duggal N. Olfactory outcomes after endoscopic transsphenoidal pituitary surgery. *Laryngoscope*. 2011 Aug;121(8):1611-3
105. Zada G., Kelly DF, Cohan P, Wang C, Swerdloff R. Endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas and other sellar lesions: an assessment of efficacy, safety, and patient impressions. *J Neurosurg*. 2003 Feb;98(2):350-8.
106. Dusick JR, Esposito F, Mattozo CA, Chaloner C, McArthur DL, Kelly DF. Endonasal transsphenoidal surgery: the patient's perspective-survey results from 259 patients. *Surg Neurol*. 2006 Apr;65(4):332-41, discussion 341-2.
107. Rotenberg B, Tam S, Ryu WH, and Duggal N. Microscopic versus endoscopic pituitary surgery: A systematic review. *Laryngoscope* 120:1292–1297, 2010.
108. Kim BY, Kang SG, Kim SW, et al. Olfactory changes after endoscopic endonasal transsphenoidal approach for skull base tumors. *Laryngoscope* 124:2470–2475, 2014.
109. Cingoz ID1, Kizmazoglu C2, Guvenc G1, Sayin M1, Imre A3, Yuceer N. J Craniofac Surg. 2018 Jun;29(4):1002-1005
110. Dutton JM, Hinton MJ (2011) Middle turbinate suture conchopexy during endoscopic sinus surgery does not impair olfaction. *Am J Rhinol Allergy* 25(2):125–127

111. Temmel AF, Quint C, Schickinger-Fischer B, et al. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:635–41.
112. Calof AL, Hagiwara N, Holcomb JD, et al. Neurogenesis and cell death in olfactory epithelium. *J Neurobiol* 1996;30:67–81.
113. Hummel T, Heilmann S, Huttenbrink KB. Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *Laryngoscope* 2002;112:2076–80.
114. Cummings DM, Knab BR, and Brunjes PC. Effects of unilateral olfactory deprivation in the developing opossum, *Monodelphis domestica*. *J Neurobiol* 1997;33:429–438.
115. Lledo PM, Gheusi G. Olfactory processing in a changing brain. *Neuroreport* 2003;14:1655-63.
116. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR et al. 'Sniffin' Sticks': Olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*. 1997;22:39-52
117. Evren C, Yiğit VB, Çınar F. Subjective assessment of olfactory function. [Article in Turkish] *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2015;25:59-64.
118. Tekeli H, Altundağ A, Salihoğlu M, Cayönü M, Kendirli MT. The applicability of the “Sniffin” Sticks” olfactory test in a Turkish population. *Med Sci Monit* 2013;19:1221-6.
119. Öniz A, Erdogan İ, İkiz AO, Evirgen N, Özgören M. The modified sniffin' sticks test in Turkish population based on odor familiarity survey. *Journal of Neurological Sciences* 2013;30: 270-80.