

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROŞİRURJİ KLİNİĞİ**

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Nurullah YÜCEER



**ENDOSKOPIK TRANSSFENOİDAL HİPOFİZ CERRAHİSİ YAPILAN
HASTALARIN PREOP VE POSTOP “SNİFFİN STİCKS “ TESTİ İLE KOKU
FONKSİYONUNUN SUBJEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İlker Deniz CİNGÖZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Nurullah YÜCEER

Op. Dr. Gönül Güvenç

İZMİR- TEMMUZ 2017

TEŞEKKÜR

Nöroşirurji eğitimim boyunca bilgi, görgü ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, asistanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, değerli hocam Prof. Dr. Nurullah Yüceer'e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Kranial cerrahi teorik ve pratik eğitimimde katkısını unutamayacağım tez danışmanım, değerli ablam Op. Dr. Gönül Güvenç'e, spinal cerrahi alanında tecrübelerini bizden esirgemeyen başta Op. Dr. İsmail Ertan Sevin olmak üzere Doç. Dr. Hasan Kamil Sucu ve Yrd. Doç. Dr. Murat Sayın'a, hayat yolunda karşıma çıkmalarının büyük bir şans, iyi bir kader olarak gördüğüm ve göreceğim değerli abilerim Op. Dr. Ceren Kızmazoğlu'na, Yrd. Doç. Dr. İsmail Kaya'ya ve Op. Dr. Murat Atar'a, asistanlığımın ilk yıllarında çalışma fırsatı bulabildiğim değerli abim Op. Dr. Ercan Akalın'a, asistanlık eğitimim boyunca ailemden daha çok zaman geçirdiğim asistan arkadaşlarım Dr. Gökhan Gürkan, Dr. Baran Taşkala, Dr. Aydoğan Tekin, Dr. Selin Bozdağ ve Dr. Burak Akdağ'a, eğitimim boyunca bana yardımcı olan klinik tüm hemşire ve personeline en içten dileklerle teşekkür ederim.

Cesareti ve dürüstlüğü öğrendiğim babam İsmet Cingöz'e, sevgi ve şefkati öğrendiğim annem Nuray Cingöz'e, merhameti öğrendiğim kardeşim Sultan Pınar Cingöz'e, aşkı öğrendiğim değerli eşim Gülten Cingöz'e en kalbî duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. İlker Deniz CİNGÖZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
KISALTMALAR	V
TABLO LİSTESİ	IV
RESİMLER	IV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1.Problemin Tanımı	1
1.2.Araştırmanın Amacı	2
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Tarihçe	2
2.2 Anatomi	3
2.2.1 Nazal kavite	4
2.2.2 Sfenoid Sinüs	4
2.2.3 Sella Tursica	6
2.2.4 Diyafragma Sella	6
2.2.5 Pitüiter Gland	6
2.2.6 Pitüiter Bez ve Karotid Arter	7
2.2.7 Kavernöz Sinüs	7
2.2.8 Optik Sinirler ve Optik Kiazma	7
2.2.9 Hipofiz Damarları ve Portal Sistemi	8
2.3 Epidemiyoloji	8
2.4 Sınıflama	8
2.5 Transsfenoidal Cerrahi Yaklaşımlar	10
2.6 Olfaktör Sistemin Anatomisi ve Histolojisi	10
2.7 Koku Fizyolojisi	12
2.8 Koku Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	13
3. HASTALAR VE METODLAR	15
3.1 Araştırmanın Yapıldığı Yer	15
3.2 Hasta Seçimi	16
3.3 Ölçüm Sonuçlarının Değerlendirilmesi	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	21
BÖLÜM VI. ÖZET	24

BÖLÜM VII. ABSTRACT

26

BÖLÜM VIII. KAYNAKLAR

28



KISALTMALAR

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

TDI: Threshold + discrimination + identification

EOG: Elektro – olfactogram

KUBP: Koku Uyarılmış Beyin Potansiyelleri

KBB: Kulak Burun Boğaz

MRI: Magnetik Rezonans Görüntüleme

CSF: Cerebral Spinal Flood

MEN: Multiple endokrin neoplazi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test

SD: Standart deviasyon

m-SST-T: Uyarlanmış Sniffing Sticks testi

CC-SIT: Cross-cultural smell identification test

BTT: Butanol threshold test

VAS: Visual analogue scale

CCCRC: The Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test

CCSIT : The Cross-Cultural Smell Identification Test

TABLO LİSTESİ

Tablo no:

Tablo I	Hipofiz Adenom Sınıflaması	9
Tablo II	Hipofiz Adenom Tiplerinin Dağılımı	19
Tablo III	Koku eşiği, koku ayırımı, koku tanımlama testleri ve TDI skorlarının ortalama değerleri	20

ŞEKİLLER

Şekil no:

Şekil I	Sniffin' Sticks test kiti	16
Şekil II	Sniffin' Sticks testi uygulaması	17

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koku duyusu vücudun az bilinen bir duyusudur (1, 2). Günümüzde koku fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve bu fonksiyonların hangi durumlardan etkilendiğine dair birçok çalışma yapılmıştır (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12) Koku kaybı iki şekilde görülür; sensorinöral tip ve iletim tip. İletim tipi koku kaybına ; septum deviasyonu, konka hipertrofisi, alerjik ve bakteriyel rinosinüzit, nazal polipozis gibi patolojiler yol açmaktadır. Fila olfactoria, olfaktör sinir ve sonraki koku yollarının patolojileri ise sensörinöral tip koku bozukluğuna neden olur(13). Koku ölçümünde iki tip test kullanılır; psikofizik (subjektif) testler ve elektrofizyolojik (objektif) testler. Psikofizik testlerde; koku algılama testi (eşik testi), koku diskriminasyon ve koku tanımlama testi (eşik üstü testler) kullanılır. Elektro-olfaktogram (EOG) ve koku ile uyarılmış beyin potansiyelleri (KUBP) ölçümü testleri ise elektrofizyolojik (objektif) test olarak kullanılmaktadır (13).

Günümüzde hem görüntüleme hem de cerrahi aletlerdeki gelişmeler nedeniyle endoskopik yöntem ile hipofiz tümör cerrahisinin popülaritesi artmıştır. Bu yöntem ; daha az invazif olması, daha iyi görüntü ve açı ile cerrahi yapma şansı vermesi, cerrahi bölge anatomisini daha iyi değerlendirme imkanı tanınması, komplikasyon oranının düşük olması, hastanede yatış süresinin kısa olması, ameliyat sonuçlarının yüzgüldürücü olması bu tekniğin tercih edilmesini sağlamaktadır (14, 15). Bu tekniğin Kulak Burun Boğaz (KBB) ve Beyin Cerrahisi uzmanları tarafından multidisipliner bir şekilde yapılması tedavinin etkin şekilde yapılmasını sağlamaktadır. Bu sebeple tekniğin oluşturabileceği sorunlara, sorunların sebeplerine ve sonuçlarına hakimiyet biz beyin cerrahlarının sorumluluk alanına girmektedir.

1.1. Problemin Tanımı

Koku duyusu ile ilgili çalışmalar güncelliğini korumaktadır. Son çalışmalarda hem nazal cerrahi sonrası hem de transsfenoidal cerrahi sonrasında koku duyusunda ki değişimler incelenmektedir. (16, 17). Bu çalışmalarda koku performanslarını çoklu parametrelerle inceleyen (koku eşiği, koku ayırt etme, koku

tanımlama) Sniffin' Sticks testinin kullanımının nadir olduğu, endoskopik transsfenoidal cerrahi uygulanan hastalarda kullanımının da olmadığı 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. Anatomik bölge itibariyle Kulak Burun Boğaz hekimleri tarafından koku duyusu ile ilgili araştırmalar sıkça yapılmaktadır. Ancak günümüzde popüler bir teknik olarak kullanılan transsfenoidal endoskopik hipofiz adenomları cerrahisi ile ilgili literatürde özellikle koku duyusu etkisiyle ilgili çok az yayın vardır. Sniffin Sticks testinin transsfenoidal endoskopik hipofiz adenomları cerrahisi uygulanan hastalardaki kullanımına literatürde saptanmamıştır.

1.2. Araştırmanın Amacı

Transsfenoidal endoskopik hipofiz adenomları cerrahisi ameliyatı geçiren hastalarda ameliyatın koku duyusu üzerindeki etkisinin subjektif koku testlerinden koku eşiği, koku ayırımı ve tanımlama testleri ile araştırılması çalışmamızın temel amacını oluşturmaktadır. Ayrıca akromegali olan hastalarla, diğer hipofiz adenomlu hastalar arasında da postoperatif bir değişikliğin olup olmadığına da bakılacak.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Sella cerrahisinde ilk yaklaşımlar transkraniyal olmuş, ancak mortalite oranının yüksek olması sebebiyle 19. yüzyılda bu girişimlere yaklaşım kısıtlı olmuştur(2, 3). Transkraniyal yaklaşımın yüksek mortaliteli olması cerrahları alternatif ekstrakraniyal yolları araştırmaya yöneltmiştir.

İlk transsfenoidal yaklaşım 1897 yılında kadavra üzerinde Giordano tarafından uygulanmıştır(4). Giordano anatomik çalışmalarında sellaya çeşitli yaklaşımlar tanımlamış, 1907 yılında Schloffer bu yaklaşımları modifiye etmiş ve 16

Mart 1907’de ilk sfenoidal hipofizektomiye ekstrakranial transsfenoidal yaklaşımla kullanarak yapmıştır (5).

Harvey Cushing pituitary tümörlerin cerrahisinde ilk olarak transkranial yaklaşımla kullanmış sekiz subtemporal operasyon ve beş subfrontal yaklaşım uygulamıştır. Cerrahi sonuçlar onu memnun etmemiş ve alternatif transsfenoidal yaklaşıma dönmüştür (9). Cushing, 1909 yılında Schloffer’in tekniğini akromegalili hastada kullanarak ilk transsfenoidal operasyonunu yapmıştır (10). Cushing çeşitli tekniklerin avantajlarından faydalanarak bugün de kullanılan tekniği geliştirmiştir. Cushing 1910 ve 1925 yılları arasında 231 pituitary tümürlü hastayı transsfenoidal yolla opere etmiş ve mortalite oranı %5.6 olarak bildirilmiştir (11).

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 (13).

Hardy 1967 yılında transsfenoidal cerrahide mikroskobu kullanmaya başladı ve kendine özgü mikrocerrahi aletleri tasarladı (14). 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 transkranial 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

Transsfenoidal hipofiz cerrahisinin başarısı cerrahi anatomiye hakim olmaya bağlıdır. Cerrahisi sırasında suprasellar veya parasellar bölgedeki birçok sinir ve damar hasarına bağlı komplikasyon gelişebilir(29). Transkranial ve transsfenoidal

cerrahi yaklaşımlarda anatomik farklılıklar büyük önem taşır. Literatürde bu konu ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır(30,31,32,33).

2.2.1 Nazal Kavite

Transsfenoidal cerrahide karşılaşılan ilk anatomik bölge nazal kavitedir. Nazal kavite inferiorda maxilla, lateralde superior, middle ve inferior nazal konkalar, superiorda etmoidin kribriform plağı, posteriorda koanalar, sfenoidin rostrumu ve korpusu tarafından oluşturulur. Nazal kavitenin transsfenoidal cerrahi açısından en önemli duvarı septumdur. Septumun kemik yapısı, önde nazalkemiklerin 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 kalınlaşır; 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 arterlerle ilerleyerek oftalmik venlerde sonlanırlar. Nazal kavitenin sınırları; 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, extraoküler ve trigeminal sınırları ayırır. Ayrıca sfenoid sinüs nazal kaviteden pitüiter 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. Konkal tipte sfenoid sinüs kemiğin gövdesine ilerlemez, küçüktür ve sella tursikadan en az 10

mm.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 (34). 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 frontal ve lateral tomografi 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 (33). Sfenoid gövdenin anterior inferior görünümü geminin pruvası şeklindedir. Orta hat inferiorda rostrum, anterior dan sfenoid krest ile işaretlenir. Rostrum vomer, etmoidin perpendiküler laminası ile krista sfenoidalisler 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 maxillar sinir sıklıkla inferolateral kısmında çıkıntı oluşturur. Trigeminal sinirin 2. ve 3. bölümleri inferolateral kısmında bulunur ve iyi pnömatize olmuş sinüslerde sinüs içine taşabilirler(34).

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 denir. 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 Pitüiter gland

Pitüiter gland 0,6 g ağırlığındadır. Anterior lob pitüiter stalk'ın alt parçasını çevreleyerek pars tüberalisi oluşturur. Posterior lob yumuşak ve sellar duvara yapışık. Anterior lob sıkıdır ve sellar duvardan kolaylıkla ayrılır. Alt yüzeyi genellikle sella tabanının şekline uygundur fakat lateral ve superior kenarları varyasyon gösterir. Çünkü bu duvarlar yumuşak dokudan çok kemik içerir. Superior yüzey karotid arterin lateral ve posterior basısının sonucu üçgen şeklini alabilir. Anterior lob posterior lobdan ayrılırken, pars tüberalis posterior lob ile kalma eğilimindedir.

2.2.6 Pitüiter bez ve karotid arter

İntrakranial internal karotid arterler; petroz piramidin apeksindeki karotid kanaldan çıktıktan sonra başlar. Burada arter gasser ganglionunun hemen medialinde ve gangliondan sadece dural bir kılıfla ayrılır, yukarı, öne ve mediale uzanarak posterior sella tursikanın lateral bölümüne ulaşır ve kavernöz sinüse girer. Transsfenoidal cerrahi için karotid arterin medial sınırını ayıran mesafe ve pitüiter bezin lateral yüzeyi önemlidir. Karotid arter kavernöz sinüs içindeki en medial yapıdır. İnternal karotid arter kavernöz sinüsten anterior klinoid processin medial yüzeyi boyunca çıkarak anterior insisural boşluğa ulaşır. Bu boşluğa girdikten sonra posterior, superior ve lateral yönde ilerleyerek anterior perforated substance altındaki bifurkasyonuna ulaşır. Önce optik sinir ve kiazmanın altında sonra lateralinde olur. Dallarını optik sinir, kiazma, 3. ventrikül tabanı ve tractına verir. Karotid arterin orta hatta yakınlığı pitüiter cerrahi açısından oldukça önemlidir. Hipofiz bölgesindeki iki karotis arter arası uzaklık ortalama 12-14mm'dir. İki karotid arter arasındaki en kısa mesafe % 82 supraklinoid alanda, % 14 kavernöz sinüste, % 4 oranında sfenoid sinüste bulunmuştur(29).

2.2.7 Kavernöz Sinüs

Kavernöz sinüsler sfenoid sinüs, sella ve pitüiter glandın her iki tarafında bulunur. Kavernöz sinüsün lateral duvarının üst kısmında okülomotor ve troklear sinir, alt kısmında trigeminal sinirin 1. ve 2. kısımları bulunmaktadır. Oftalmik sinir ile karotis arasında abduzens vardır. Kavernöz sinüsün medial duvarı sfenoid kemiği çeviren periosteum tarafından oluşturulur. Kavernöz sinüsün lateral duvarı iki tabakadan meydana gelir. Dış tabaka temporal dura tarafından oluşturulur. İç tabaka konnektif dokudan ve 3.,4. ve 5. kranial sinirlerin kılıfları tarafından oluşturulur. Sinüs önde fissura orbitalis superiorından giren oftalmik venlerle başlar. Arkada sinüs petrosus superior ve inferiorlara açılır.

2.2.8 Optik kiazma

Optik kiazma üçüncü ventrikülün tabanı ve anterior duvarın birleşme yerindedir. Anterior serebral arter , anterior komünikan arter, lamina terminalis ve üçüncü ventrikül kiazmanın üstünde lokalizedir. Optik kiazmanın posteriorunda tuber cinereum ve infundibulum, lateralinde internal karotid arterler, inferiorunda diafragma sella ve pitüiter gland bulunur. Üçüncü ventrikülün suprakiazmatik resesi

kiazma ve lamina terminalis arasında bulunur. Pitüiter stalk'a uzanan infundibular reses optik kiazmanın arkasındadır. Normal kiazma diafragma sella ve hipofiz glandı üzerinde, prefikse kiazma tüberkülüm sella üzerinde, postfikse kiazma dorsum sella üzerinde yerleşir. Normal kiazma % 70 oranında görülür, % 30'unda ise yaklaşık yarı yarıya postfikse ve prefikse kiazma görülür.

2.2.9 Hipofizin damarları ve portal sistemi

Hipofiz; superior hipofizer arter ve inferior hipofizer arter tarafından beslenir. Hipofizin en önemli arteriyal beslenmesi inferior hipofizer arterle sağlanır. İnfierior hipofizer arter karotis internanın kavernöz parçasından çıkan meningohipofizial trunkusun dalıdır. Her iki tarafta karotis internadan çıkan inferior hipofizer arter sağ ve sol tarafta birer adettir. Superior hipofizer arter ise internal karotid arterin supraklinoid parçasının birinci dalı olarak çıkar, hipofiz ön lobunu ve sapını besler (31) Superior hipofizer arterden çıkan dallar eminentia mediana ve infundibulumun üst kenarındaki sinüzoidlerde, inferior hipofizer arterden çıkan dallar genel olarak infundibulumun alt kısmı ve nörohipofizdeki sinüzoidlerde sonlanır. İnfundibulumdaki sinüzoidler vena portalis hipofizialis aracılığı ile adeno hipofizden sinüzoidlere açılır. Hipofizin portal sistemi; İnfundibulumdaki sinüzoidler, vena portalis ve adenohipofizdeki sinüzoidler tarafından oluşturulur.

2.3. Epidemiyoloji

Pitüiter tümörler primer beyin tümörlerinin % 10-15'ini oluşturur. Otopsi çalışmalarında genel popülasyonun % 20-25'inde pitüiter mikroadenomlar tesbit edilmiştir. Pitüiter adenomlar yaşamın üçüncü ve altıncı dekadları arasında yüksek insidanda görülür. Birçok çalışmada pitüiter adenomların kadınlarda, özellikle premenapozal dönemde daha yaygın olduğu gösterilmiştir. Pitüiter tümörlerde genetik yatkınlık, sadece multiple endokrin neoplazi tip 1 (MEN-1) ile görülmektedir. Bu durum tüm pitüiter tümörlerin sadece % 3'ünü oluşturmaktadır.

2.4. Sınıflama

Hipofiz Adenomları, adenohipofizer hücreden köken alan benign tümörleridir. Hipofiz adenomları intrakranial tümörlerin %10'unu oluşturmaktadır. Hipofiz adenomları, hücre sitoplazmasının boyanma özellikleri, boyut, endokrin

aktivite, histolojik özellikler, hormon üretimi, ince yapısal özellikler, büyüme paterni gibi pek çok özellikleri göz önüne alınarak sınıflanmaya çalışılmıştır (5, 19, 23). DSÖ hipofiz adenomlarını 2004 yılında adenomların hormon üretimi, immünohistokimyasal ve ince yapısal özelliklerine göre sınıflandırmıştır (6, 20).

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	Sessiz GH adenomu
Seyrek Granüllü GH adenomu	
Mammotrop adenom	
Hiperprolaktinemiye neden olan adenomlar	
Yoğun granüllü PRL adenomu	Sessiz PRL adenomu
Seyrek Granüllü PRL adenomu	Sessiz PRL adenomu
Asidofil kök hücre adenomu	
TSH yüksekliği ile seyreden adenomlar	
TSH adenomu	Sessiz TSH adenomu
ACTH Ailesi	
ACTH yüksekliği ile seyreden adenomlar	
Yoğun granüllü ACTH adenomu	Sessiz ACTH adenomu
Seyrek Granüllü 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

2.5. Transsfenoidal Endoskopik Cerrahi Yaklaşım

Pitüiter tümörlerde çoğunlukla transsfenoidal yaklaşımlar en uygun seçenektir (81,82). 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(83). Standart endonazal submukozal transseptal ve transetmoidal yaklaşımların endoskopik varyasyonlarını içerirler ve submukozal diseksiyondan kaçınılan direkt endonazal sfenoidotomi yaklaşımında kullanılırlar (84).

Endoskop genellikle sol nostrile konulur ve orta tirbunate duvarı boyunca ilerletilerek sfenoid anterior duvarına kadar uzatılır. Künt diseksiyon aleti ile sfenoid ostium açılır. Sfenoid anterior duvarı açılı punç ile genişçe açılır. Posterior nasal septumun küçük bir segmenti ekspozure'a yardımcı olması için genellikle rezeke edilir. Arteryal kanama inferolateral bölümlerdeki sfenoidotomi sırasında sfenopalatin arterin zedelenmesiyle oluşabilir. Monopolar veya bipolar emici 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.

2.6. Olfaktör sistemin anatomisi ve histolojisi

Koku moleküllerinin transdüksiyonundan sorumlu reseptörler, olfaktör mukozada yer almakta olup, nazal mukozanın bu bölümü yaklaşık 1–2 cm²'dir ve üst konkanın medial duvarı, orta konkanın üst kısmı ve nazal septum boyunca, kribriiform plağın ventral yüzünde, nazal kavitenin çatısında yerleşmiştir (Şekil 4). Olfaktör ve respiratuar epitel arasındaki geçiş septum ve konkalar üzerinden gerçekleşir (17)

Olfaktör epitel psödostratifiye kolumnar epitel yapısında olup vasküler lamina propria üzerinde yer alır, submukozası yoktur. Olfaktör epitelde 4 farklı hücre tipi vardır; silyalı olfaktör reseptörler, mikrovillus hücreleri destekleyici (sustentaküler) hücreler, bazal hücreler ve mikrovillar hücreler (17). Olfaktör

reseptör hücreleri merkezi sinir sisteminden köken almış bipolar sinir hücreleridir. Koku epitelinde sustentaküler hücreler arasına yayılmış olarak 100 milyon kadar reseptör hücre bulunmaktadır. Olfaktör epitelde koku hücreleri arasında mukus salgılayan çok sayıda Bowman bezleri yerleşmiştir. Koku hücrelerinin alt ucu ise aksone benzer sitoplazmik uzanım göstererek lamina propriaya ulaşır. Dördüncü ve minör bir hücre tipi olan mikrovillar hücrenin, mukusa doğru uzanan apikal yapıları ve lamina propriaya doğru uzanan bazal yapıları vardır. Her ne kadar fonksiyonları bilinmese de, reseptör nöronların ikinci bir tipi olabilirler (17–19).

Olfaktör bulbus ve bulbustan geriye doğru uzanan olfaktör traktüs birlikte birinci kraniyal siniri oluştururlar. Traktüs ve bulbus beyin dokusunun beyin tabanından öne doğru büyümesinden ibarettir. Olfaktör bulbus beyin boşluğunu, burun boşluğunun üst ucundan ayıran kribriform plak üzerinde yer almaktadır ve primer olfaktör nöronların sekonder nöronlarla sinaps yaptığı yerdir. Olfaktör reseptör nöronu bipolardır ve üzerinde silya taşıyan çomak şeklinde periferik yumağa "Knob" a sahiptir. Bu hücre nukleusun bulunduğu yerde genişler, daha sonra uzun ince myelinsiz bir aksone dönüşüp olfaktör bulbusa kadar uzanır. Lamina propriada bu lifler demet oluştururlar ve Schwann tip hücrelerin plazma membranları tarafından bir kılıfla sarılıp olfaktör siniri oluşturur. Bu sinirler kribriform plakta 15-20 adet foraminadan geçerek olfaktör bulbusta sinaps yaparlar (17,19,20). Olfaktör bulbus, beş tane hücre ve lif tabakasından oluşmaktadır. Bunlar yüzeiden derine doğru olfaktör sinir tabakası, glomerüler tabaka, dış pleksiform tabaka, mitral hücre tabakası ve granüler hücre tabakalarıdır (20). Olfaktör epitelde gelen afferent projeksiyonlar, olfaktör bulbusun yüzeyindeki olfaktör sinir tabakasını oluşturup, bu aksonlar büyük oranda bulbusun glomerüler tabakasında var olan olfaktör glomerül denen yapılarda sonlanırlar. Glomerüller koku duyusunu merkezi sinir sistemine iletmek üzere aksonlarını olfaktör traktüs içine gönderirler (17,19,20).

Koku traktüsü beyne mezensefalonda ve serebrum arasından girer, burada iki yola ayrılmakta olup bunlardan bir tanesi medial olarak medial koku alanına geçerken, diğeri lateral olarak lateral koku alanına geçmektedir. Medial koku alanı çok eski koku alanını temsil ederken lateral koku alanı hem eski koku sistemine, hem de daha yeni sistemin her ikisine de giriş sağlar (18,20). Medial koku alanı beynin hipotalamus önündeki midbazal bölümlerinde yerleşmiş çekirdeklerden oluşmaktadır. Buradaki en belirgin yapılar septal çekirdekler olup, orta hat üzerinde

yer alan bu çekirdekler hipotalamusa ve temel davranışlarla ilgili sistem olan beynin limbik sistemine gider (18). Lateral koku alanı temel olarak piriform korteks ile amigdalooid çekirdeklerin kortikal bölümünden oluşmuştur. Bu başlayan sinyal yolları daha az ilkel bölümler başta olmak üzere limbik sistemin hemen bütün bölümlerine giderler. Lateral koku alanının önemli bir niteliği bu alanlardan çıkan yolların doğrudan temporal lobun anteromedyal bölümünde yer alan ve paleokorteks adı verilen daha eski serebral korteks bölümüne ulaşmasıdır. Bu alan bütün beyin korteksine duysal sinyallerin talamusa uğramadan doğrudan kortekse geçtiği tek bölgedir (17–20)

2.7. 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 (21). 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 zarından dışarı taşan bir reseptör proteinine bağlanır. Bu reseptör, membran boyunca iç ve dış 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 zarının iç yüzüne yapışık halde bulunan adenil siklazı aktive eder. Aktive edilmiş siklaz ise daha sonra çok sayıda hücre içi adenosin trifosfat molekülünü siklik adenosin 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 (18,20)

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 (18). 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. Menstrüasyon, gebelik, hamilelik, menapoz, Basedow ve Addison hastalıkları gibi durumlarda görülebilir.
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 (11).

2.8. Koku Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Koku bozukluklarının derecesini ortaya koyabilmek için güvenilir, pratik ve tekrarlanabilir koku testlerine ihtiyaç vardır. Koku fonksiyonunun 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 (2–4). **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. Bu test de bir eşik üstü testtir. 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 (23). Yaygın olarak Avrupa’da ve ülkemizde kullanılan test "Sniffin’ Sticks" – Zorlu Seçim testidir. Bu test uzun raf ömrü, tekrar kullanılabilme ve kısa sürede uygulanma gibi avantajlara sahiptir. Bu test sayesinde koku eşiği, koku ayırımı ve koku tanımlama testleri yapılmaktadır (22). Bu test üçlü zorlu seçim testine dayanmaktadır. Testte kullanılan kalemler 14 cm uzunluğunda ve 1,3 cm çapta olup, yaklaşık 4 ml koku solüsyonu içermektedirler (Şekil-1).

Koku eşik testinde 16 adet 3’lü koku kalemi kullanılır. Üçlü kalemlerden 2 kalem solvent ve 1 kalem koku içermektedir. Hastadan 3 kalemden koku içeren kalemi bulması istenir. Teste başlamadan önce hastanın gözleri kapatılır ve yüksek konsantrasyonda koku içeren 1 numaralı kalem koklatılır. Daha sonra hastadan koku içeren 3’lü kalemi tanıyana kadar en düşük konsantrasyonda koku içeren 16 numaralı 3’lü kalemden başlayıp en yüksek koku konsantrasyonu içeren kalemlere doğru artırılarak 3’lü kalemler 3 saniyelik aralıklarla koklatılır. Hastanın koklayabildiği son dört sonuç ortalaması koku eşik değeri olarak alınır. Koku ayırımı testinde sadece kokular arası ayırım yapılır. Bu test eşik üstü bir testtir. Hastanın gözleri kapatılarak 16 koku içeren kalemlerden, iki kalemde aynı bir kalemde ise farklı koku olan 3

kalem 3 saniyelik aralıklarla hastaya koklatılır. Farklı koku içeren kalemi bulunduğunda doğru yanıt olarak kabul edilir ve bu yanıtların toplamı koku ayırımı skoru olarak alınır. Koku tanımlama testi de eşik üstü bir test olup 16 adet farklı ve bilinen koku içeren kalemler içermektedir. Bu kokular hastaya koklatılır, verilen listede yer alan olası dört cevaptan doğru olanı seçmesi istenir. Rastgele yanıtlandığında, bu testte hastanın %25 oranında doğru cevap verme şansı mevcuttur. Koku eşik, ayırım ve tanımlama testlerinde koku kalemleri burun deliklerinden yaklaşık 2 cm aralıkta tutulur. Süre olarak, 0.39–0.64 saniyelik koklama süresi birinci kranial sinir için fenil etil alkol ve propenik asit açısından optimal süre olup butanol için ise 1.63 saniyelik koklama süresi gerekir (1–4,22,24– 26).

"Sniffin' Sticks" test bataryasında uygulanan koku eşiği belirleme (T), koku ayırt etme (D) ve koku tanımlama (I) alt testlerinin puanları toplamı genel değerlendirme puanıdır (TDI puanı). $TDI \geq 31$ olması normosmia, $15 < TDI < 30$ aralığında olması hiposmia ve $TDI < 15$ olması ise anosmia olarak değerlendirilmektedir

Ayrıca günümüzde koku fonksiyonlarını test eden objektif elektrofizyolojik testler de geliştirilmiş ve uygulanmaktadır. Ancak uygulama alanı, maliyeti ve uygulanma kolaylığı açısından kullanımı kısıtlıdır.

3. HASTALAR VE METODLAR

3.1. Araştırmanın Yapıldığı Yer

Bu çalışma İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09.06.2016 tarihli ve "109" karar no' lu onayı alındıktan sonra yürütülmeye başlanmıştır. Çalışma Haziran 2016 ile Nisan 2017 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi kliniğinde gerçekleştirilmiştir.

3.2. Hasta Seçimi

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi kliniğine hipofiz adenomu tanısı ile yatırılan ve endoskopik transsfenoidal cerrahiye planlanan hastalar seçilerek çalışmaya başlandı. Ameliyattan 6 hafta önceye kadar oral ve topikal steroid kullanan, akut bakteriyel veya viral enfeksiyon ve sinüzit geçiren, daha önce nazal cerrahi öyküsü olan ve alerjik rinit tanısı olan, majör kafa travması öyküsü olan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Toplam 30 hastada 14'ü kadın(%46,7) ve 16'sı erkek (%53,3) idi. Yaşları 16-53 arası (ort. 37.50-+9,43) değişiyordu. Kadın hastaların yaş ortalamaları $35,07 \pm 6,65$ iken, erkeklerin yaş ortalamaları $39,62 \pm 11,11$ idi.

Ameliyat öncesi hastalar Kulak Burun Boğaz hekimi tarafından değerlendirildi. Nazal patolojisi, patoloji oluşturacak bir hastalığı ve geçirilmiş bir nazal operasyon öyküsü olmadığı anlaşılan hastalara preoperatif "Sniffin' Sticks" ile koku testi yapıldı.

"Sniffin' Sticks" testi veya "Zorlu Seçim" testi Avrupada en sık kullanılan koku testidir. Bu test koku emdirilmiş 16 adet kalem içeren 3 set ile yapıldı. "Sniffin' Sticks" testi ile koku eşiği, koku ayırımı ve koku tanımlama değerlerine bakıldı.

Şekil 1: Sniffin' Sticks test kiti



Koku eşik testlerinde kişinin algılayabildiği en düşük konsantrasyondaki koku, eşik değeri olarak alındı. Testte 3'lü koku kalemi kullanıldı. Bu kalemlerden 2 kalem solvent çözücü ve 1 kalem n-butanol içermektedir. Hastanın gözleri kapatıldıktan sonra ilk önce en yüksek konsantrasyon içeren koku kalemi koklatıldı ve bu kokuyu diğer koku kalemleri içinden bulması istendi. Hastadan koku içeren 3'lü kalemi tanıyana kadar en düşük konsantrasyon koku içeren 3'lü kalemden başlayıp en yüksek koku konsantrasyon içeren kalemlere doğru artırılarak 3'lü kalemler sunuldu. Her 3'lü kalem ikişer kez koklatıldı. Hastanın kokuyu algıladığı eşik koku eşik değeri olarak belirlendi. Daha sonra tekrar geriye, bir önceki kaleme göre daha az konsantrasyonda koku içeren kaleme geçildi. Hasta kokuyu algıladığında tekrar bir alt gruptaki daha da az konsantrasyon içeren 3'lü kaleme geçildi. Hastanın algıladığı son 4 eşik değeri belirlendi. Bu değerler toplanarak 4'e bölündü ve hastanın eşik değeri olarak alındı (46, 48, 49, 50).

Koku ayırımı testinde ise kokular arası ayırım yapılmaktadır. Hastanın gözleri kapatılarak 16 koku içeren 3'lü kalemden iki kalemde aynı, bir kalemde ise farklı koku içeren kalemler sunuldu. Doğru yanıtların toplamı koku ayırımı skoru olarak kabul edildi (46, 48, 49, 50).

Koku tanımlama testinde 16 adet koku kalemi koklatılıp, hastaya kalemlerin içerdiği kokuların yazılı olduğu liste sunuldu ve bu kokuyu 4 seçenek arasından seçmesi istendi. Doğru cevapların toplamı tanımlama değeri olarak alındı. Bu işlemler sırasında hastanın gözleri maske ile kapatıldı ve kokusuz eldiven kullanıldı. (Şekil-2) Hasta daha sonra Kulak Burun Boğaz ekibi ile birlikte operasyona alındı.

Şekil 2: Sniffin' Sticks testinin uygulanışı



Hastalara operasyonda başı 30 derece kaldırılarak supine pozisyon verildi. Baş yaklaşık 10 derece kadar cerraha çevrildi. Anatomik oryantasyon ve nazal konjesyon sonrasında endoskop ile binostril olarak nazal bölgeye girildi. Orta konka nazikçe lateralize edildi ve sfenoid ostium ortaya çıkarıldı. Eğer nazoseptal flep gerekli olursa flep kaldırılırdı ve nazofarinkse doğru itildi. Ancak vakalarımızın hiçbirinde septal flep ihtiyacı olmadı. Sfenoid ostium arkaya ve ortaya doğru genişletildi. Bu işlem sırasında sfenopalatin arterin posterior septal dalının hasarlanmamasına dikkat edildi. Sfenoidin anterior duvarı kaldırıldı ve parsiyel posterior septektomi yapıldı. Sfenoidin karşı lateral ön duvarı çıkarıldı. Sfenoid rostrumun kalın kemiği drillenerek kaldırıldı. Daha sonra sinüsler arasındaki septum kaldırıldı ve sellar koridor görünür hale geldi. Sfenoid sinüs'ün posterior duvarındaki mukozası bipolar ile kesildi. Daha sonra drille sella içine girildi ve girişin karısını ronjurla genişletildi. Sonra hipofizer fossa içindeki dura yakıldı ve bistrü ile dikdörtgen şeklinde kesildi. Patolojik örnekler alındı. Sonrasında adenom çıkarıldı. Sellar kavite rezidü kalmaması için irrige edildi, hemostaz yapıldı, rekonstrüksiyon sonrasında operasyon sonlandırıldı.

Ameliyat sonrası hastalar 8. Haftada kontrole çağırıldı ve "Sniffin' Sticks" testi de tekrar yapılarak ameliyat öncesi ve sonrası sonuçlar karşılaştırıldı.

"Sniffin' Sticks" test bataryasında uygulanan koku eşiği belirleme (T), koku ayırt etme (D) ve koku tanımlama (I) alt testlerinin puanları toplamı genel değerlendirme puanıdır (TDI puanı). $TDI \geq 31$ olması normosmia, $15 < TDI < 30$ aralığında olması hiposmia ve $TDI < 15$ olması ise anosmia olarak değerlendirilmektedir.

3.3. Ölçüm Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Çalışma verilerinin istatistiksel analizlerin yapılması amacıyla SPSS 15.0 (SPSS for Windows 15.0 SPSS Inc. 2007, Microsoft) programı kullanıldı. Hastaların nazal fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan NOSE, PF ve RM testlerinin; koku eşiği, koku ayırımı ve koku tanımlama testlerinin ameliyat öncesi ve sonrası karşılaştırılmalarında bağımlı gruplarda t testi kullanıldı. TDI sonuçlarının ameliyat öncesi ve sonrası karşılaştırılmasında bağımlı gruplarda t testi ve ki-kare (McNemar ki kare) testleri kullanıldı. Üst ve alt deviasyonu olan hastalarda, kontrol grubu hastaların ameliyat öncesi ve sonrası koku testleri sonucunun karşılaştırılmasında

nonparametrik olarak Wilcoxon işaretlenmiş sıralı testi kullanıldı. Bu testler ile elde edilen veriler ve verilerin ortanca değeri (SD) işlenerek istatistik programına aktarıldı.

4. BULGULAR

Hipofiz adenomu tanısı ile endoskopik transsfenoidal cerrahi tedavisi yapılan hastalara ameliyat öncesi ve ameliyattan 8 hafta sonra yapılan "Sniffin' Sticks" testi sonuçlarının ortalama değerleri bağımlı gruplarda t testi kullanarak karşılaştırıldı.

Hastaların ağırlıklı patoloji sonuçları; 11 prolaktinoma (% 36,7), 8 tanesi non fonksiyonel (%26,7), 7 tanesi gh (%23,3), 2 tanesi ACTH salgılayan adenom (% 6,65), 1 tanesi FSH salgılayan adenom (% 3,325), 1 tanesi de TSH salgılayan adenom (% 3,325) şeklindeydi (Tablo-2). Prolaktinomali olguların 6' sı kadın (54,5), 5 i erkek(45,5) idi. Nonfonksiyonel olguların 3 tanesi kadın (37,5), 5 tanesi erkek (%62,5), GH salgılayan adenomlu olguların 2 tanesi kadın (%28,6), 5 tanesi erkekti (%71,4).

Tablo 2: Hipofiz Adenom Tiplerinin Dağılımı

Hipofiz Adenom Tipleri	Sayı	Yüzde
Prolaktinoma	11	% 36,7
Non- Fonksiyonel Adenom	8	% 26,7
GH salgılayan Adenom	7	% 23,3
ACTH salgılayan Adenom	2	% 6,65
FSH salgılayan Adenom	1	% 3,325
TSH salgılayan Adenom	1	% 3,352

Koku eşiği belirleme testi sonuçlarında preop ve postop değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Preop eşik değeri ortalama 11,76 \pm 1,45, postop eşik değeri ortalamsı 11,40 \pm 1,99' du)

Koku ayırt etme testi sonuçları incelendiğinde değerlerin; preop ($13,30 \pm 1,26$), postop ($13,3 \pm 1,43$) olduğu görülmüş ve anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Koku tanımlama testi sonuçları incelendiğinde değerlerin; preop ($13,20 \pm 1,27$) ve postop ($12,66 \pm 1,37$) şeklinde bulunmuş ve anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır.

Genel koku performansı puanı üç alt testin (koku eşiği belirleme, koku ayırt etme, koku tanımlama) puanlarının toplanması ile elde edilmektedir. Bu sonuçlarda da anlamlı bir fark bulunmamış, sonuç olarak ameliyat öncesi normosmik olan hastaların geçirilen cerrahi sonrasında da normosmik olduğu ve genel koku duyularının etkilenmediği görülmüştür. (Tablo-3)

Tablo 3: Koku eşiği, koku ayırımı, koku tanımlama testleri ve TDI skorlarının ortalama değerler

	Ameliyat öncesi değer ort \pm SD	Ameliyat sonrası değer ort \pm SD	P
Koku eşiği	$11,76 \pm 1,45$	$11,40 \pm 1,99$	p=0,172
Koku ayırımı	$13,30 \pm 1,26$	$13,3 \pm 1,43$	p=0,624
Koku tanımlama	$13,20 \pm 1,27$	$12,66 \pm 1,37$	p=0,017
TDI	$38,2667 \pm 2,76597$	$37,2000 \pm 3,76371$	p=0,109

Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası Wilcoxon işaretlenmiş sıralı testi kullanılarak yapılan istatistiksel karşılaştırmada; koku eşiği (p=0,172) ve koku ayırımında (p=0,624) anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen koku tanımlama testinin preop postop değerlerinde istatistiksel bir fark (p=0,017) saptanmıştır. Çıkan bu farklılık genel koku performanslarındaki preop postop değerlere TDI (p=0,109) anlamlı bir şekilde yansımamıştır.

5. TARTIŞMA

Koku üzerinde en az bilgiye sahip olduğumuz duyularımızdan olmasına rağmen yaşam kalitemizi doğrudan etkileyen önemli bir duyumuzdur (53). Koku bozuklarının geçirilmiş cerrahi sonrasında değerlendirilmesi son dönemin popüler konularındandır. Nazal cerrahiler sonrasındaki değerlendirmeler her ne kadar daha fazla olsada transsfenoidal endoskopik hipofiz adenom cerrahisi sonrasında yapılmış çalışmalar da vardır (16, 54, 55). Ancak literatürde "Sniffin' Sticks" testi ile transsfenoidal endoskopik hipofiz adenom cerrahisi sonrasında yapılmış bir çalışma bulunamadı, bu anlamda bu çalışma bu konuda yapılmış ilk çalışmadır.

Hipofiz cerrahisi ilk olarak transkraniyal yolla yapılmaya başlanmış, yıllar içinde mikroskopik transfenoidal yöntem tercih edilmiştir. Son dekadda mikroskopik transfenoidal cerrahinin yerini endoskopik transfenoidal yol almıştır (56, 57)

"Sniffin' Sticks" testi Avrupa'da yaygın olarak kullanılan bir testdir. Kobal ve Hummel tarafından geliştirilen bu test, eşik aralığında bir testi (n-butanol için olfaktör algılanma eşiğinin belirlenmesi) ve iki eşik üstü testi (ayırt 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 (50). Ayrıca Evren ve ark.nın (58) 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. (59) Öniz ve ark.nın Sniffing Sticks koku bataryasıyla ilgili yaptığı çalışmada ise standart Sniffing Sticks testi için ortalama değerler (Koku eşiği, koku ayırt etme, koku tanımlama) bulunmuş, toplumda tanınabilirliği düşük olan maddelerde, aşına olunmayan kokuların yerine, tanınma değeri yüksek olan kokuların yerleştirilmesi ile uyarlanmış Sniffing Sticks testi (mSST-T) oluşturulmuştur (60). Kolay uygulanabilirliği ve türk toplumuna uygunluğu bu testin çalışmamızdaki kullanım sebebidir.

"Sniffin' Sticks" testi aracında kullanılan kokular, toplumumuzun bildiği ve tanıdığı kokulardır. Çalışmaya katılan 30 hastaya ameliyat öncesi yapılan "Sniffin' Sticks" testi endoskopik transsfenoidal hipofiz adenom cerrahisi sonrası 8. haftada 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, aralarında anlamlı farklılık saptanmadı.

Yapılan koku eşik değer, koku ayırt etme ve koku tanımlama testlerinden sadece tanımlama testinde ameliyat öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir fark saptanmasına rağmen, bu sonuç TDI skorunda anlamlı bir fark yaratmamış, ameliyat öncesinde tamamı normosmik olan hastaların ameliyat sonrasında da normosmik oldukları saptanmıştır.

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 (61). Bizde "Sniffin' Sticks" ile yaptığımız çalışmada anlamlı bir fark bulamadık.

Hong ve ark . yaptığı bir çalışmada endoskopik binostril yöntem ile mikroskopik transseptal cerrahiye 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 nöroşirurji hekimleri birlikte operasyona girmiştir (55). 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 olfaktor sistem ve olfaktor fonksiyon açısından daha avantajlı olduğu belirtilmiştir (16). Ancak bunun yanında Rotenberg BW ve ark. yaptığı çalışmada endoskopik transsfenoidal yaklaşımlar olfaktor disfonksiyon ile sonuçlandığını göstermiştir.(62). Zada ve ark. endonasal cerrahi sonrası koku duyusunda %9 hastada orta ağır değişiklik saptamıştır (63). Dusick ve ark. yaptığı retrospektif bir çalışmada ise hastalara soru sorulmuş, endonasal cerrahi sonrası ciddi olfaktor kaybı %10.4 hastada saptamıştır (64).

Transseptal yaklaşım ile ilgili yapılan çalışmalarda olfaktor kaybın %10-30 civarında olduğu belirtilmiştir (63, 64).

Kahilogullari ve ark. kullandıkları mikroskopik teknikte nazal kemik septumu kırılıp, septal mukoza yırtılmıştır, endoskopik grupta posteriror septektomi uygulamış, kemik septumun posterior -süperior 1.5 cm'i mukozası ile rezeke edilmiş fakat posterior septal arter inferiorda korunmuştur (16). Hong ve ark. uyguladığı mikroskopik teknikte ise septum ve septal mukoza korunmuş, buna rağmen her iki teknik arasında fark gözüküyor (55).

Rottenberg B ve ark. yaptığı bir çalışmada nazoseptal flep uygulanan tüm hastalarda hiposmi olduğunu bildirmiştir (65).

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 (66).

Bizim çalışmamızda opere edilen hastaların tümünde nazoseptal flep ihtiyacı olmadı. Hastaların tamamına posterior septektomi uygulandı, kemik septumun posterior mukozası rezeke edildi ve posterior septal arter korundu. Bu sebeple nazoseptal flebin olfaktor fonksiyona etkisi değerlendirilemedi.

Endoskopik yaklaşım cerrahi alanın iyi olarak görülebilmesi, anatominin daha iyi anlaşılabilmesi gibi avantajları nedeniyle kliniğimizde tercih edilmektedir. Cerrahinin KBB ve Beyin Cerrahi kliniklerince multidisipliner bir şekilde yapılması bu yöntemi daha güvenli kullanılabilir hale getirmiş ve nazal komplikasyon oranlarında azalma sağlamıştır (51, 52). Rinolojik komplikasyonlar makroskopik yaklaşımda daha fazladır. Bunun da sublabial girişime bağlı gelişen septal perforasyon ve sinuzit olduğu saptanmıştır (65, 67, 68).

Sonuç olarak endoskopik cerrahinin hastalarda koku kaybına neden olmadığı sonucuna vardık. Bu sonucun hem klinik açıdan hem de medikolegal konular açısından transsfenoidal endoskopik cerrahi ile uğraşan cerrahlara yardımcı olacağını düşünüyoruz. Çalışmamızda kullanılan Sniffin Sticks testi ucuz, kolay ulaşılabilir ve rahat uygulanabilir bir testti. Ayrıca bu çalışmanın endoskopik girişimde uygulanan farklı giriş yolları ile kıyaslamalı koku çalışmalarına (Sniffin Sticks testi ile) öncülük edeceğine inanıyoruz.

ENDOSKOPİK TRANSSFENOİDAL HİPOFİZ CERRAHİSİ YAPILAN HASTALARIN PREOP VE POSTOP “SNIFFİN STİCKS “ TESTİ İLE KOKU FONKSİYONUNUN SUBJEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç:

Endoskopik transsfenoidal hipofiz cerrahisi öncesi ve sonrasında "Sniffin' Sticks" subjektif koku testi ile koku fonksiyonunun değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem:

Bu çalışma Haziran 2016 ile Nisan 2017 tarihleri arasında yapıldı. Endoskopik transsfenoidal hipofiz cerrahisi yapılan 30 hasta ameliyat öncesinde ve ameliyat sonrası 8. haftada koku fonksiyonu açısından "Sniffin' Sticks" test bataryası kullanılarak subjektif testlerden koku eşiği, koku ayırımı ve koku tanımlama testleri ile değerlendirildi. Ameliyattan 6 hafta önceye kadar oral ve topikal steroid kullanan, akut bakteriyel veya viral enfeksiyon ve sinüzit geçiren, daha önce nazal cerrahi öyküsü olan ve alerjik rinit tanısı olan, majör kafa travması öyküsü olan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Ameliyat öncesi hastalar Kulak Burun Boğaz hekimi tarafından değerlendirildi. Nazal patolojisi, patoloji oluşturacak bir hastalığı ve geçirilmiş bir nazal operasyon öyküsü olmadığı anlaşılan hastalara preop "Sniffin' Sticks" ile koku testi yapıldı. Çalışma verilerinin istatistiksel analizlerin yapılması amacıyla SPSS 15.0 (SPSS for Windows 15.0 SPSS Inc. 2007, Microsoft) programı kullanıldı. Hastaların koku fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan Sniffin Sticks testinin; koku eşiği, koku ayırımı ve koku tanımlama testlerinin ameliyat öncesi ve sonrası karşılaştırılmalarında nonparametrik olarak Wilcoxon işaretlenmiş sıralı testi ve t-testi kullanıldı.

Bulgular:

Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası Wilcoxon işaretlenmiş sıralı testi kullanılarak yapılan istatistiksel karşılaştırmada; koku eşiği ($p=0,172$) ve koku ayırımında ($p=0,624$) anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen koku tanımlama testinin preop postop değerlerinde istatistiksel bir fark ($p=0,017$) saptanmıştır. Çıkan bu farklılık genel koku performanslarındaki TDI ($p=0,109$) preop postop değerlerine anlamlı bir şekilde yansımamıştır .

Genel koku performansı puanı üç alt testin (koku eşiği belirleme, koku ayırt etme, koku tanımlama) puanlarının toplanması ile elde edilmektedir. Bu sonuçlarda

da anlamlı bir fark bulunmamış, sonuç olarak ameliyat öncesi normosmik olan hastaların geçirilen cerrahi sonrasında da normosmik olduğu ve genel koku duyularının etkilenmediği görülmüştür.

Sonuç:

Endoskopik transsfenoidal hipofiz ameliyatı öncesi ve sonrası yapılan Sniffin Sticks subjektif koku testinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Yapılan testler sonrasında; koku eşiği, koku ayırt etme, TDI skorlarında cerrahi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Koku tanımlama testinde saptanan farklılık ise genel koku performansına yansımamıştır. Bulgularımız endoskopik transsfenoidal yolla ve nazal flep kullanılmadan yapılan cerrahinin hastalarda olfaktör sisteme olumsuz bir etkisinin olmadığı ve cerrahiye bağlı olarak koku fonksiyonunda negatif yönde etkilenme olmadığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Koku fonksiyonu, Endoskopik hipofiz cerrahisi, Sniffin Sticks test

EVALUATION OF ODOR FUNCTION OF PATIENTS WHO UNDERGO ENDOSCOPIC TRANSSPHENOIDAL PITUITARY SURGERY WITH “SNIFFIN STICKS” TEST AT PREOPERATIVE AND POSTOPERATIVE

Introduction:

Evaluation of odor function of patients who undergo endoscopic transsphenoidal pituitary surgery with “Sniffin’ sticks” test, both before and after surgery.

Materials and Methods:

This study was conducted between June 2016 and April 2017. Thirty patients undergoing endoscopic transsphenoidal pituitary surgery were evaluated preoperatively and postoperatively at week 8 using the "Sniffin 'Sticks" test battery for odor function, odor threshold, smell discrimination and odor identification tests. Patients who had oral and topical steroids, acute bacterial or viral infection and sinusitis until 6 weeks before the operation, with previous nasal surgical history, allergic rhinitis, history of major head trauma weren't included in the study. Pre-operative patients were evaluated by the otolaryngologist. An odor test was performed preoperatively with "Sniffin 'Sticks" to patients which apparently did not have a nasal pathology, a disease that would produce pathology, history of previous nasal surgery. SPSS 15.0 (SPSS for Windows 15.0 SPSS Inc. 2007, Microsoft) program was used for statistical analysis of the study data. The Sniffin Sticks test, which was used to assess the odor functions of the patients; Pre-and post-operative comparisons of odor threshold, odor and odor identification tests were performed using the Wilcoxon-labeled sequential test and t-test as nonparametric tests.

Results:

Statistical comparison using pre-operative and post-operative Wilcoxon signed sequential test; A statistically significant difference ($p = 0.017$) was found in the preop postop values of the odor recognition test, although there was no significant difference in odor threshold ($p = 0,172$) and odor discrimination ($p = 0,624$). This difference did not significantly reflect TDI ($p = 0.110$) preop postop values in overall smell performance.

The overall scent performance score is obtained by summing the scores of three subtests (odor threshold identification, odor discrimination, odor identification). There was no significant difference in these results. As a result, it was seen that the patients who had preoperative normosmotic were normosmic after surgery and the general sense of smell was not affected.

Conclusion:

There was no statistically significant difference in Sniffin Sticks test results performed before and after endoscopic transsphenoidal pituitary surgery. After the tests made; Odor threshold, odor discrimination, TDI scores were not statistically significant in comparison of pre- and postoperative values. The difference in the odor identification test is not reflected in the overall odor performance. Our findings show that the endoscopic transsphenoidal route surgery without nasal flap have no negative effect on the olfactory system in patients and that there is no negative influence on the olfactory function due to surgery.

Keywords: Odor function, Endoscopic pituitary surgery, Sniffin Sticks test

KAYNAKLAR

1. Gottfried JA, Deichmann R, Winston JS, Dolan RJ. Functional heterogeneity in human olfactory cortex: An Event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 2002; 22(24): 10819-28.
2. Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Evans AC, Meyer E. Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature* 1992; 360: 339-40.
3. 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.
4. 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.
5. Boesveldt S, Verbaan D, Knol DL, van Hilten JJ, Berendse HW. Odour identification and discrimination in Dutch adults over 45 years. *Rhinology* 2008; 46(2): 131-36.
6. Thuerauf N, Reulbach U, Lunkenheimer J, Lunkenheimer B ve ark. Emotional reactivity to odors: Olfactory sensitivity and the span of emotional evaluation separate the genders. *Neurosci Lett* 2009; 456: 74-79.
7. Larsson M, Nilsson LG, Olofsson JK, Nordin S. Demographic and cognitive predictors of cued odor identification: Evidence from a population-based study. *Chem Senses* 2004; 29: 547-54.
8. Koskinen S, Tuorila H. Performance on an odor detection and identification test as a predictor of ortho- and retronasal odor intensity ratings in the young and elderly. *Food Quality and Preference* 2005;16: 383-92.
9. Aschenbrenner K, Scholze N, Joraschky P, Hummel T. Gustatory and olfactory sensitivity in patients with anorexia and bulimia in the course of treatment. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 129-37.
10. Swiecicki L, Zatorski P, Bzinkowska D, Sienkiewicz-Jarosz H ve ark. Gustatory and olfactory function in patients with unipolar and bipolar depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 33: 827-34.
11. Christen-Zaech S, Kraftsik R, Pillevuit O, Kiraly M ve ark. Early olfactory involvement in Alzheimer's disease. *Can J Neurol Sci* 2003; 30(1): 20-25.
12. Cramer CK, Friedman JH, Amick MM. Olfaction and apathy in Parkinson's diseases. *Parkinsonism and Related Disorders* 2010; 16: 124-26.
13. Wrobbel BB, Leopold DA. Clinical assessment of patients with smell and taste disorders. *Otolaryngol Clin N Am* 2004;37:1127-42
14. Damm M, Eckel HE, Jungehülsing M et al. Olfactory changes at threshold and suprathreshold levels following septoplasty with partial inferior turbinectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:91-7
15. Cole P. Acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Rhinol Suppl.* 2000;16:29-34
16. Kahilogullari G, Beton S, Al-Beyati ES, et al. Olfactory functions after transsphenoidal pituitary surgery: Endoscopic versus microscopic approach. *Laryngoscope* 123:2112–2119, 2013.

17. Pade J, Hummel T. Olfactory function following nasal surgery. *Laryngoscope* 2008;118:1260–64
18. Collins WF: Hypophysectomy: historical and personal perspective. *Clin Neurosurg* 21:68-78, 1974
19. Couldwell WT, Simard MF, Wiess MH, et al: Pituitary and adrenal, in Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (eds): *Principles of Surgery*, ed 7. New York: McGraw-Hill, 1999, pp 1613-1659
20. Giordano F: *Compendio di Chirurgia Operativa Italiana*, ed 2. Torino, Italy: UTET, 1911 (Reference unverified)
21. Onesti TS, Post DK: Complication of Transsphenoidal microsurgery in post DK Friedman DDEE, Mc Cotmik P (eds): *Postoperative complications in intra cranial Neurosurgery*, Thieme medical publishing Newyork P 61:63,1892.
22. Cushing H: Partial hypophysectomy for acromegaly. With remarks surgical result in 338 cases (Dr. Harvey Cushing's series). *Br J Surg* 26: 811-921, 193
23. Cushing H: The Weir Mitchell Lecture. Surgical experiences with pituitary disorders. *JAMA* 63: 1515-1525, 1914
24. Dott NM, Bailey P: A consideration of the hypophyseal adenomata. *Br J Surg* 13: 314-366, 1925
25. Hardy J: Transsphenoidal pituitary Approach to the Gland in Robert H Wilkins, setti S Rengachary (eds). *Neurosurgery Vol I* 1375-1384, 1996 USA.
26. Hardy J: (Surgery of the pituitary gland, using the trans-sphenoidal approach. Comparative study of 2 technical methods.) *Union Med Canada* 96: 702-712, 1967 (Fr)
27. Fujji K, Chambers MS, Rhotan AL Jr. Neurovascular relation ships of the sphenoid sinüs. *J . Neurosurg* 50: 31-39, 1979
28. Kaplan AH, Browden J, Kriegen JA: Intracavernous connections of the cavernous sinuses. *J . Neurosurg Vol:45*, August 1976
29. Krisht FA, Barrow DL, Bornett WD et al.: The microsurgical Anatomy of the Superior Hypophyseal Artery. *Neurosurgery Vol 35*, No:5, November 1994
30. Leclernco AT, Grisolli F: Arterial blood syophy of the normal human pituitary gland. *J. Neurosurg* 58: 678-681, 1983
31. Renn HW, Rhoton AC: Microsurgical anatomy of the sellar region. *J. Neurosurg Vol:43*, September 1975
32. 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.
33. Jho HD, Carrau RL: Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: experience with 50 patients. *J Neurosurg* 87: 44-51, 1997
34. Tindall GT, Borrow LD: Tumors of the sellar and parasellar area in aduty in youmans Jr (ed): *Neurological surgery USA: WB Sanders S Company* pp 3347-3504, 1997

35. 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.
36. James K. Liu, M.D., Kaushik Das, M.D., Martin H. Weiss, M.D., Edward R. Laws, Jr., M.D., and William T. Couldwell, M.D., Ph.D.: The history and evolution of transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 95: 1083-1096, 2001
37. Laws ERJ: Transsphenoidal approach to pituitary tumors. In Schmidek HH, Sweet WH (eds): *Operative Neurosurgical Techniques*, vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 283-292.
38. Laws ERJ: Transsphenoidal surgery. In Apuzzo MLJ (ed): *Brain Surgery: Complication Avoidance and Management*, vol 1. New York, Churchill Livingstone, 1993, pp 357-362.
39. 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
40. Leopold DA. Koku fizyolojisi. Cummings Otolaringoloji Baş Boyun Cerrahisi, Cummings CW (ed), (Çeviri: Koç C), Dördüncü Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri. 2007:865-97
41. Doty RL. Olfactory function and dysfunction. *Head and Neck Surgery – Otolaryngology*. Bailey BJ, Johnson JT. 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2006:290-305
42. Hadley K, Orlandi RR, Fong KJ. Basic anatomy physiology of olfaction and taste. *Otolaryngol Clin N Am.* 2004;37:1115-26
43. Guyton AC. Olfactory physiology. *Text Book of Medical Physiology*. Guyton AC, Hall CE (ed). 10's edn. W.B. Saunders company. 2001:616-9
44. Nathan RA, Eccles R, Howarth PH et al. Objective monitoring of nasal patency and nasal physiology in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:442-59
45. Wrobel BB, Leopold DA. Clinical assessment of patients with smell and taste disorders. *Otolaryngol Clin N Am.* 2004;37:1127-42
46. Pade J, Hummel T. Olfactory function following nasal surgery. *Laryngoscope* 2008;118:1260-4
47. Cameron EL. Measures of human olfactory perception during pregnancy. *Chem. Senses.* 2007;32:775-82
48. Eibenstein, A, Fioretti AB, Lena C et al. Modern psychophysical tests to assess olfactory function. *Neurol Sci.* 2005;26:147-55
49. Briner HR, Simmen D, Jones N. Impaired sense of smell in patients with nasal surgery. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2003;28:417-9
50. 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
51. Gondim JA, Schops M, de Almeida JP, de Albuquerque LA, Gomes E, Ferraz T, Barroso FA. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: surgical results of 228 pituitary adenomas treated in a pituitary center. *Pituitary* 2010;13(1):68-77.

52. Cappabianca P, Cavallo LM, de Divitiis E. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* 2004 Oct;55(4):933-40.
53. Hummel T, and Nordin S. Olfactory disorders and their consequences for quality of life. *Acta Otolaryngol* 125:116–121, 2005.
54. Haruna S, Otori N, Moriyama H, Kamio M. Endoscopic transnasal transthyroidal approach for pituitary tumors: assessment of technique and postoperative findings of nasal and paranasal cavities. *Auris Nasus Larynx* 2006;34:57–63
55. 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-Jun;29(3):221-5
56. Dhepnorarat RC, Ang BT, Sethi DS. Endoscopic Surgery of Pituitary Tumors. *Otolaryngol Clin N Am* 2011 Aug;44(4):923-35.
57. D'Haens J, Van Rompaey K, Stadnik T, Haentjens P, Poppe K, Velkeniers B. Fully endoscopic transsphenoidal surgery for functioning pituitary adenomas: a retrospective comparison with traditional transsphenoidal microsurgery in the same institution. *Surg Neurol* 2009;72:336–340.
58. Evren C, Yiğit VB, Çınar F. Subjective assessment of olfactory function. [Article in Turkish] *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 2015;25:59-64.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Rotenberg BW, Saunders S, Duggal N. Olfactory outcomes after endoscopic transsphenoidal pituitary surgery. *Laryngoscope*. 2011 Aug;121(8):1611-3
63. 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.
64. 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.
65. Rotenberg B, Tam S, Ryu WH, and Duggal N. Microscopic versus endoscopic pituitary surgery: A systematic review. *Laryngoscope* 120:1292–1297, 2010.

66. Kim BY, Kang SG, Kim SW, et al. Olfactory changes after endoscopic endonasal transsphenoidal approach for skull base tumors. *Laryngoscope* 124:2470–2475, 2014.
67. Goudakos JK, Markou KD, and Georgalas C. Endoscopic versus microscopic trans-sphenoidal pituitary surgery: A systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol* 36:212–220, 2011.
68. Ammirati M, Wei L, and Ciric I. Short-term outcome of endoscopic versus microscopic pituitary adenoma surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84:843–849, 2013

