

T.C.  
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

KULAK, BURUN VE BOĞAZ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

# Pensilvanya Üniversitesi Koku Ayırtetme Testinin (UPSIT) Türkiye Toplumunda Uygulaması

Uzmanlık Tezi

Dr. Cemil YÜCEPUR

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Bayram VEYSELLER

İSTANBUL  
EYLÜL - 2011

T.C.  
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

KULAK, BURUN VE BOĞAZ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

# Pensilvanya Üniversitesi Koku Ayırtetme Testinin (UPSIT) Türkiye Toplumunda Uygulaması

Uzmanlık Tezi

Dr. Cemil YÜCEPUR

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Bayram VEYSELLER

İSTANBUL  
EYLÜL - 2011

## ÖNSÖZ

*Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Adnan YÜKSEL'e, Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Ömer GÖKTEKİN'e,*

*Uzmanlık eğitimimin bir bölümünde anabilim dalı başkanı olarak görev yapan meslek ahlakı ve bilgisiyle hepimize yol gösteren, önce insan olmanın gereğini öğreten, bilgi ve deneyimlerini daima ve sabırla bizimle paylaşan Hocam Sayın Prof. Dr. Orhan ÖZTURAN'a,*

*Uzmanlık eğitimimin bir bölümünde klinik şefi olarak görev yapan, sıcak ve samimi yaklaşımı ile eğitimime sağladığı katkıdan dolayı değerli Hocam Sayın Prof. Dr. Orhan GEDİKLİ'ye,*

*Tez çalışmamda bana öncü fikir sağlayan, her konuda emeğini ve desteğini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Bayram VEYSELLEER'e,*

*Ayrıca eğitimime sağladıkları katkılardan dolayı Sayın Doç. Dr. Fahrettin YILMAZ'a, Sayın Yard. Doç. Dr. Fadullah AKSOYA, Sayın Op. Dr. Sabri Bakı EREN'e, Sayın Doç. Dr. Ayşenur MERİÇ'e, bir dönem beraber çalıştığım Sayın uzmanlarım Op. Dr. A. Yasemin KORKUT'a ve Op. Dr. İsmail BAŞARAN'a saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.*

*Klinik içi çalışmalarımda yakın dostluk kurduğum çalışma arkadaşlarım Op. Dr. Ömer Aşkıner, Op. Dr. Nilgün SÜRMEN, Op. Dr. Volkan KAHYA, Op. Dr. Dinçer KADIOĞLU, Op. Dr. Ömer Faruk ÇALIM, Dr. G. Didem KOCAGÖZ, Dr. Yalçın YILDIRIM, Dr. Engin BAŞER, Dr. Remzi DOĞAN, Dr. İlker Koçak, Dr. Alper YENİGÜN, Dr. Nazan DEĞİRMENÇİ, ve Dr. Berke ÖZÜCER'e ve ana bilim dalı sekreterimiz Gökhan AKGÜL'e teşekkür ederim.*

*Hayatım boyunca yetişmem için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan değerli anne ve babama, kardeşlerim Fatih ve Sevgi'ye, sevgili kızım Ezgi'ye ve tanıştığım günden beri bana her konuda destek olan sevgili eşim Eda'ya çok teşekkür ederim.*

## ÖZET

# PENSİLVANYA ÜNİVERSİTESİ KOKU AYIRTETME TESTİNİN (UPSIT) TÜRKİYE TOPLUMUNDA UYGULAMASI

**Yücepur C, Pensilvanya koku ayırtetme testinin (UPSIT) Türkiye toplumunda uygulaması, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul 2011.**

### **Giriş:**

Olfaktör fonksiyonun değerlendirilmesi klinik uygulamada ülkemizde genellikle ihmal edilmektedir. Pensilvanya Koku Ayırtetme Testi (UPSIT), Kuzey Amerika toplumu normlarına dayanan, 500.000'den fazla kişide uygulanmış, günümüzde olfaktor fonksiyonun değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan subjektif koku testidir. UPSIT, hasta test skorlarının kendi yaş grubundaki normatif değerlerle karşılaştırılması ile yapılan bir testtir. UPSIT testinin ülkemiz kliniklerinde kullanımına en büyük kısıtlama, bu testin Türkiye popülasyonuna uygun olup olmadığının bilinmemesidir. Koku tanınması, kültürel uygunluk ve aşinalık gerektirmesi nedeniyle Amerika-tabanlı skora ve tanı kriterlerinin uygulanması olfaktor fonksiyonu değerlendirmede yetersiz kalmaktadır.

### **Amaç:**

Bu çalışmada, UPSIT testini sağlıklı Türkiye gönüllülerine uygulayarak elde edilen skorların Amerikan normatif değerleriyle karşılaştırılması ile Türkiye popülasyonuna uygun olup olmadığını değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

### **Materyal ve Metod :**

UPSIT testi yaşları 20 ile 49 arasında değişen (ortalama  $31.48 \pm 8.72$ ) 'ü 22'si erkek (%44), 28'i kadın (%56) olmak üzere toplam 50 sağlıklı gönüllüye uygulandı. UPSIT testi öncesinde detaylı kulak burun boğaz muayeneleri yapılarak olfaktor bozukluğa yol açabilecek patoloji saptanan gönüllüler çalışma dışı bırakıldı. Aynı gün içinde UPSIT koku identifikasyon testi ve Connecticut koku testi yapılarak koku testi skorları istatistiki olarak değerlendirildi.

**Bulgular:**

Test uygulanan 50 kişi, 40 soruda ortalama  $21.38 \pm 4.68$  doğru cevap verdi. Test uygulanan 28 kadın gönüllü, 40 soruyu ortalama  $21.55 \pm 4.4$  doğru cevapladı. Test uygulanan 22 erkek gönüllü, 40 soruyu ortalama  $21.14 \pm 5.1$  doğru cevapladı. Test sonuçlarına göre en çok ayırt edilebilen kokular sırasıyla, soğan (%98), çam ağacı (%92), nane şekeri (%90), doğalgaz (%88) ve muz (%80) kokularıydı. En az ayırt edilebilen kokular ise turđu (%12), kiraz (%18), çikolata (%18) kokularıydı.

**Sonuç:**

UPSIT testi, Türk popülasyonun olfaktör fonksiyonunu değerlendirmede yetersiz kalmaktadır. Çalışmamızda ortalama doğru cevaplama skoru olan 21/40 Amerikan normatif skorları ile karşılaştırıldığında ‘şiddetli mikrosmik’ olarak değerlendirilmektedir. Klinik pratikte UPSIT testinin içerdđi bir çok kokunun Türkiye popülasyonunda aşına olunmadđı görölmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Koku, Koku Testi, Olfaktör Fonksiyonlar

## ABSTRACT

### UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA SMELL IDENTİFİKASYON TEST: APPLICATION TO TURKISH POPULATION

**Yücepur C, University of Pennsylvania smell identification test: Application to Turkish population, Bezmialem Vakif University Medical Faculty, Department of Ear Nose and Throat Surgery, Otorhinolaryngology Proficiency Thesis, Istanbul, 2011.**

**Aim:** University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) is an odor identification test for evaluation of olfactory function. The aim of this study was to investigate whether UPSIT clinical olfactory function test is suitable to assess olfactory function in Turkish population.

**Materials and Methods:** Fifty healthy Turkish volunteers [(22 males (44 %), 28 females (56 %)] with ages ranging from 20 to 49 were included in the study. UPSIT and CCCRC tests were carried out for each individual separately.

**Results:** Mean CCCRC test score of 50 volunteers was  $6.33 \pm 0.588$  out of 7. Volunteers correctly identified  $21.38 \pm 4.68$  odors out of 40 in UPSIT test. The odors identified best were respectively onion (98 %), pine (92 %), mint (90 %), gasoline (88 %) and banana (80 %). The least identified odors were dill pickle (12 %), cherry (18 %) and chocolate (18 %). Root beer (32 %) and cheddar cheese (34 %) were among the odors least identified correctly. Although scores 35 to 40 are evaluated as normosmia, healthy Turkish volunteers were able to identify correctly 21/40 odors which was diagnosed as 'severe microsmia' based on normative American percentile values.

**Conclusions:** UPSIT test is inadequate, as is, for evaluation of olfactory function in Turkish population. Our results suggest that UPSIT test contains odors that are unfamiliar to Turkish population.

**Keywords:** Smell, Smell Test, Olfactory Functions

## İÇİNDEKİLER

• ÖNSÖZ.....	
• ÖZET.....	
• İNGİLİZCE ÖZET.....	III
• İÇİNDEKİLER.....	IV
• ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VI
• GRAFİKLER LİSTESİ.....	VII
• TABLOLAR LİSTESİ.....	VII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. OLFAKTÖR SİSTEM ANATOMİSİ.....	3
2.1.1. Olfaktör Epitel.....	3
2.1.2. Olfaktör Hücreler.....	8
2.1.3. Olfaktör Mukus.....	9
2.1.4. Olfaktör Bulbus.....	10
2.2. OLFAKTÖR SİSTEM FİZYOLOJİSİ.....	12
2.3. KLİNİK OLARAK KOKU ALMA BOZUKLUKLARI.....	17
2.3.1. Olfaktör bozuklukların sınıflandırılması.....	17
2.3.2. Olfaktör bozuklukların nedenleri.....	18
2.4. KLİNİK DEĞERLENDİRME.....	32
2.5. OLFAKTÖR FONKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	33
2.5.1. DİLÜSYON TESTLERİ.....	33
2.5.2. OLFAKTÖR SPEKTROGRAM.....	33
2.5.3. BÜTANOL EŞİK TESTİ.....	33
2.5.4. KOKU ALGILAMA TESTLERİ.....	34
2.5.5. KOKU DİSKRİMİNASYON TESTLERİ.....	35
2.5.6. KOKU TANIMA TESTLERİ.....	35
2.5.7. İDENTİFİKASYON TESTLERİ.....	36
2.5.8. ELEKTROFİZYOLOJİK TESTLER.....	36
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	37
4. BULGULAR ve İSTATİKSEL SONUÇLAR.....	46
5. TARTIŞMA.....	51

6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	55
7.KAYNAKLAR.....	56



## ŞEKİLLER LİSTESİ

	SAYFA NO
Şekil 1: A Olfaktör bulbus ve traktus, B ve C olfaktör system	4
Şekil 2: 23 Sağlıklı bireyden alınan 71 biyopsi örneğinde yer alan olfaktör dokuların yüzdelik dağılımları	5
Şekil 3: Biyopsi örneklerinin ait olduğu bölge ve histolojik içeriği.	6
Şekil 4: C 7. hafta, nazal kavitenin oral kavite ile birleşimi ve olfaktör epitelin gelişimi, D 12. hafta nazal kavite, konkalar ve lateral duvarın gelişimi	7
Şekil 5: Olfaktör membranın yapısı	8
Şekil 6: Olfaktör bulbusun yapısı ve birbirleri, olfaktör mukoza ve beyin ile olan nöral bağlantıları	11
Şekil 7: Bir reseptöre koku molekülünün bağlanması sonrası oluşan enzimatik aktivite	14
Şekil 8: Olfaktör sistemin nöral bağlantıları	15
Şekil 9: UPSIT soru kitapçıkları	40
Şekil10: UPSIT koku kitapçığı	40
Şekil 11: UPSIT koku şıkları	41
Şekil 12: Testin uygulanma biçimi	44

## GRAFİKLER LİSTESİ

	<b>SAYFA NO</b>
Grafik 1: Gönüllülerin yaş dağılımı	46
Grafik 2: Gönüllülerin cinsiyet dağılımı	46
Grafik 3: CCCRC test skor dağılımı	47
Grafik 4: UPSIT skor doğru sayıları	48

## TABLolar LİSTESİ

	<b>SAYFA NO</b>
Tablo 1: Olfaktör bozukluğun etiyolojik nedenleri	26-31
Tablo 2: CCCRC testte olfaktör fonksiyonların sınıflandırılması	39
Tablo 3: Erkekler için yaşlara göre koku persantil tablosu	42
Tablo 4: Kadınlar için yaşlara göre koku persantil tablosu	43
Tablo 5: UPSIT' deki soruların doğru cevaplanma sayıları	49
Tablo 6: UPSIT' deki soruların doğru cevaplanma yüzdeleri	50

## • GİRİŞ

Koku alma duyusu, bazı canlı türlerinin yaşamının temelini oluşturmaktadır. Bizler öneminin farkında olmasak da koku alma duyumuz, hayatımızın birçok evresinde çok önemli bir yer teşkil etmektedir. Bozuk yiyecekler, doğalgaz kaçağı gibi bazı tehlikeli durumlardan haberdar olmamızı sağlayan ya da taze bir ekmeğin ve güzel bir parfümün kokusunda bizi mutlu kılan bir etki bulunmaktadır.

17.yüzyılın ortalarına kadar olfaktör fonksiyonun, kokuların beyne direkt geçişi sonrasında olduğu düşünülüyordu. Schneider 1655'te, koku duyusunun beyne hava geçişiyle olmadığını ve nazal mukozanın superior kısmındaki doku alanının, olfaktör fonksiyondan sorumlu olabileceğini vurgulamıştır.

Antonio Scarpa, 1785'te insan burnunda yer alan olfaktör sinir pleksusunu ve sinir liflerini tanımlamıştır. İlk olarak olfaktör reseptör ve destek hücreler, Max Schultze tarafından 1856'da tanımlanmıştır.

Von Brunn'un, 1892'de olfaktör nöroepitelyal alanın süperior konka ve nazal septumla sınırlı olduğunu belirtmesi sonrasında, 1908'de Read, olfaktör mukozanın daha geniş bir alana yayıldığını ortaya koymuştur.

1984'te Nakashima, Kimmelman ve Snow erişkin insan dokusunda olfaktör nöroepitelyumda gerçekleşen dejenerasyonu ortaya koymuşlardır. Sadece yaşın mı bu dejenerasyondan sorumlu olduğu ise halen netlik kazanmamıştır. Olfaktör epiteldeki bu değişikliklerden; bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, kafa travması, bazı sistemik hastalıklar, çevresel ve kimyasal faktörler ve nörodejeneratif bozukluklar sorumlu tutulmaktadır. <sup>1</sup>

Kokunun algılanmasında başta olfaktör sinir olmak üzere, trigeminal, glossofaringeal ve vagus sinirleri etkilidir. Olfaktör sinir stimülasyonu için, koku molekülünün olfaktör bölgeye ulaşması gereklidir. Herhangi bir kokunun özelliğinin belirlenmesi birçok farklı algının birleştirilmesi sayesinde olur. Olfaktör sinir stimülasyonu, ki bu birçok kokunun tanımlanması için gereklidir, koku moleküllerinin nazal kavitenin süperiorunda yer alan olfaktör mukozaya ulaşmasına bağlıdır. Olfaktör moleküller her ne kadar difüzyonla olfaktör mukozaya ulaşabilse

de, koku algılanması özel hava yolu akımı gerektirir (ortonazal akım). Yemek sırasında, retronazal akımla koku molekülleri nazal kavitedeki olfaktör mukozaya ulaşır ve yemeğin tadına önemli katkıda bulunur.<sup>2,3</sup>

Olfaktör bulbus (OB) hacimleri ile ilgili posttravmatik ve postenfeksiyöz anosmide, konjenital anosmide, nörodejeneratif hastalıklarda ve koku duyusu normal olan bireylerde çalışmalar yapılmıştır.<sup>4,5,6,7,8,9</sup> Bu çalışmalarda OB hacminin koku fonksiyonuyla paralel olarak değiştiği, koku kaybı süresince OB hacminde azalma olabileceği ve koku bozukluğu olanlarda, normal bireylerle karşılaştırıldığında, OB'un daha küçük hacimli olduğu gösterilmiştir.<sup>5,6</sup>

Koku fonksiyon bozukluğuna yol açan en sık nedenler, nazal veya sinüs hastalıkları gibi üst solunum yolları enfeksiyonları ve kafa travmalarıdır.<sup>10,11</sup> Olfaktör fonksiyon bozuklukları, alkolizm, toksik kimyasallara maruziyet, endokrin hastalıklar (hipotiroidizm, diabet), renal yetmezlik, karaciğer yetmezliği, nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer, Parkinson, multiple skleroz), şizofreni, nazal ve intrakranial tümörler, postlarenjektomi total yapılan hastalar, lepra hastaları ve cerrahiyi takiben (nazal ve endoskopik sinüs cerrahisi) bildirilmiştir.<sup>12,13,14,15</sup> Koku kaybı olan hastaların büyük kısmında neden tespit edilememekte ve idiyopatik olfaktör disfonksiyon olarak adlandırılmaktadır. Günümüzde nörodejeneratif hastalıklarda koku disfonksiyonu geliştiğinden koku testleri nörolojik değerlendirmenin bir parçası haline gelmiştir.

İnsanlarda olfaksiyon hayat kalitesinde önemli bir role sahip olmasına rağmen olfaktör yetersizlik hekimler tarafından yeterince önemsenmemektedir. Bunun da ötesinde hastalar koku disfonksiyonlarının farkında değildirler.

Olfaktör fonksiyonun klinik pratikte değerlendirilmesi ülkemizde genellikle ihmal edilmektedir. Halbuki olfaktör kayıp, tanıyı destekleyen ve anlamlı bir morbiditeyi açıklamada kılavuzluk edici bir bulgudur. Doktorun olfaktör fonksiyonu değerlendirdiği nadir durumlarda da değerlendirmeler standardizasyondan ve kantitatif normlardan uzak, kalitatif metodlarla yapılmaktadır.

Koku duyusunun değerlendirilmesinde kullanılan testler subjektif olup belirli bir standardizasyonu yoktur. Test içinde yer alan koku materyalinin konsantrasyonu, akış hızı, havanın saflığı ve uygulama süresi çok iyi kontrol edilmelidir.

Bu nedenle son yıllarda koku değerlendirmesinde geliştirilmiş çok sayıda test mevcuttur. Testler uygulanırken hastaya detaylı bilgi verilmeli ve adaptasyon ihtimali dūřünölerek koku materyalleri belirli aralıklarla sunulmalıdır.

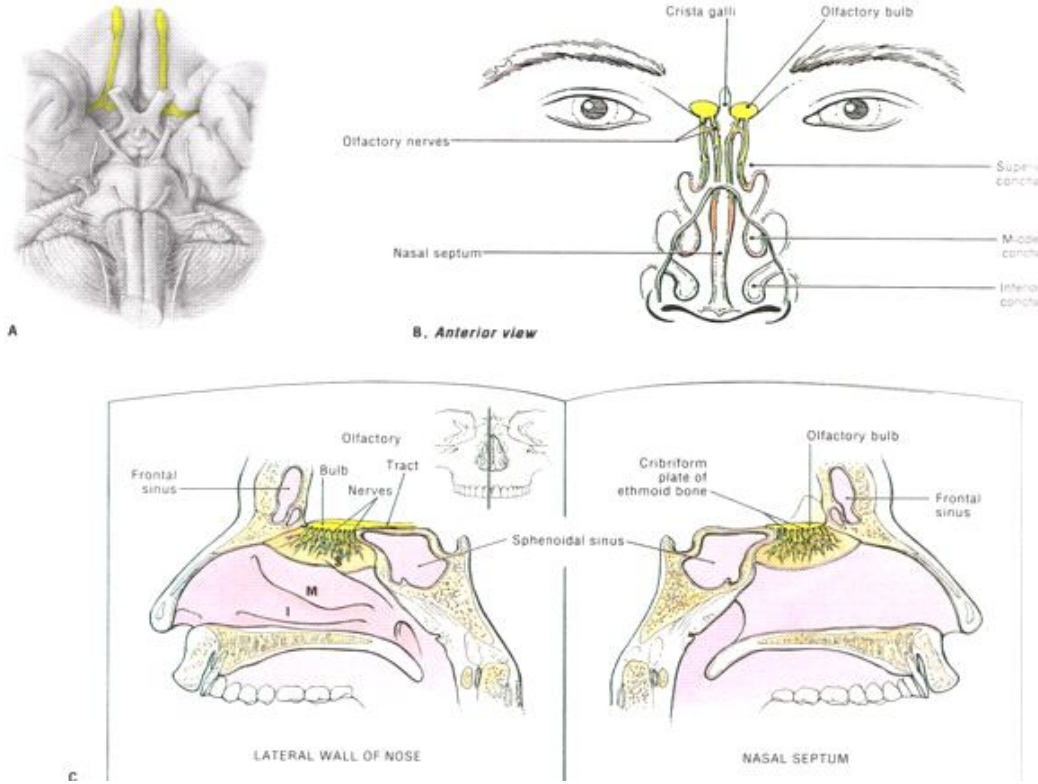
Koku tarama testlerinin geliştirilmesi hekime koku fonksiyon değerlendirilmesinde hızlı ve kolay bir tanı sağlamaktadır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. OLFAKTÖR SİSTEM ANATOMİSİ**

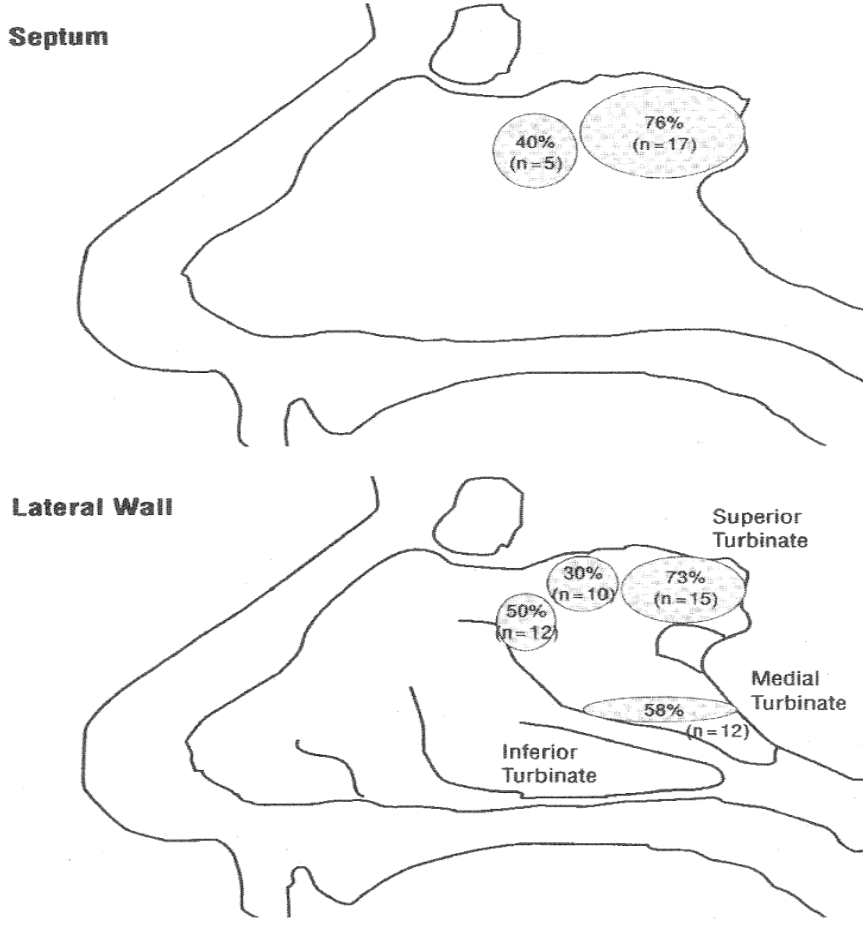
#### **2.1.1. Olfaktör Epitel:**

Nazal kavitede lateral duvarda yer alan konkalar ile nazal septumun yüzeyini örten epitel, bulunduğu bölgeye göre respiratuar ya da olfaktör epitel adını almaktadır. Olfaktör epiteli içinde bulunduran alan, nazal kavitenin 7 cm içersinde yer alır. Mukozanın diğer alanlarındaki pembemsi renkten farklı olarak sarı-kahverengi renge sahip olan olfaktör alan, superior konkanın üzerinde bulunmaktadır. Diğer bir anatomik tanımla olfaktör alan, nazal kavitenin çatısına ve septumun 1/3 üst kısmına karşılık gelen alandır.<sup>16,17</sup>



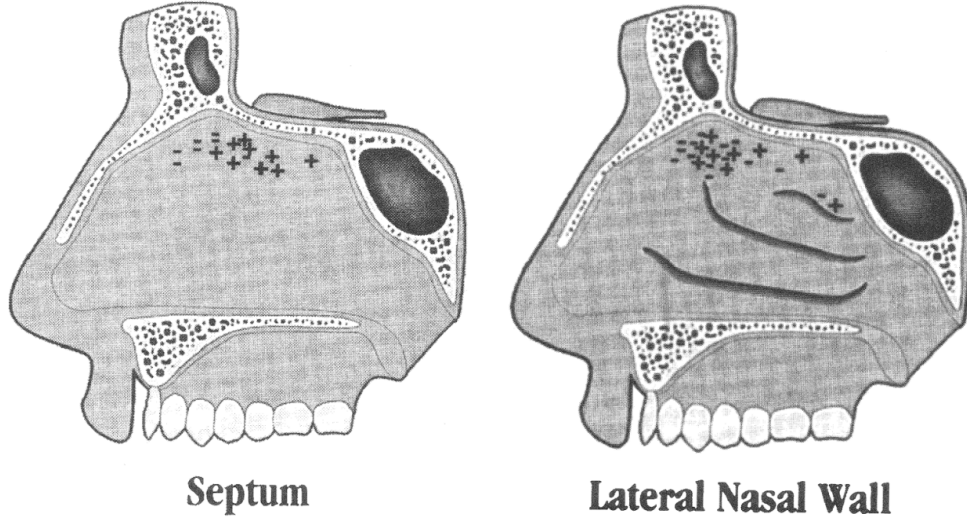
**Şekil 1:** A Olfaktör bulbus ve traktus, B ve C Olfaktör sistem. ( Keith L. Moore, Arthur F. Dalley. Clinically Oriented Anatomy, 4. Edition 1999; 853)

Günümüzde yapılan çalışmalar olfaktör alanın orta konkayı da içine alacak şekilde daha da geniş bir alana dağıldığını göstermektedir. Feron ve ark. 33 kişiden 6 farklı bölgeden aldıkları 97 biyopsi örneğini incelemişler ve spesimenlerin %30-76 sında olfaktör epitel bulunduğunu görmüşlerdir (Şekil 2).<sup>18</sup>



**Şekil 2:** 23 sağlıklı bireyden alınan 97 biyopsi örneğinde yer alan olfaktör dokuların yüzdelerle dağılımları. (Feron F. New techniques for biopsy and culture of human olfactory epithelial neurons. Arch. Otolaryngol Head Neck Surg. 1998; 24: 861-866.)

Leopold ve ark. elektroolfaktografik çalışmaları sonucunda orta konkaya yerleştirilen problardan uyarı olarak olfaktör alanın orta konka boyunca dağılımı olduğunu ortaya koymuşlardır (Şekil 3).<sup>19</sup>

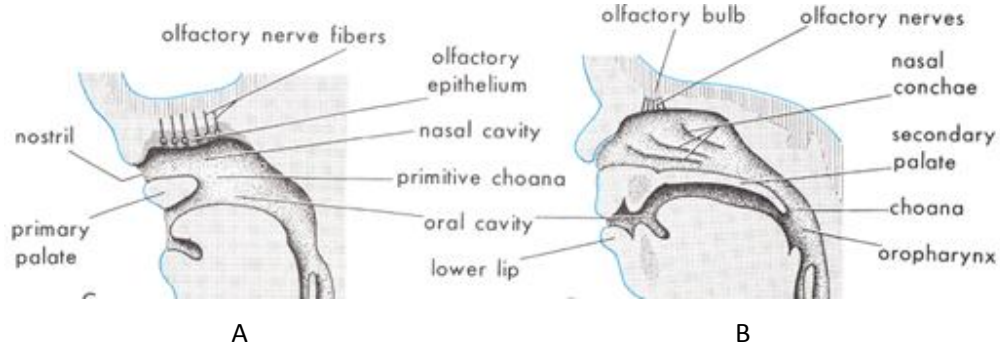


**Şekil 3:** Biyopsi örneklerinin ait olduğu bölge ve histolojik içeriği. + işareti, olfaktör epitel/olfaktör sinir içeren bölgeyi, - işareti ise olfaktör epitel/sinir içermeyen bölgeyi gösterir. (Leopold, D.A. Anterior distribution of human olfactory epithelium. Laryngoscope, 2000: 110 (3): 417-421)

Olfaktör epitel 200-400 mm<sup>2</sup> lik bir yüzey alanına sahiptir. Bu alan, toplam nazal mukozanın % 2,5-3'ünü oluşturmaktadır. Olfaktör bölgede yer alan respiratuvar epitel kümeleri yaşla birlikte artar. Yaşla birlikte primer olfaktör nöronlarda oluşan bu kayıp, koku alma yeteneğinde meydana gelen azalmayı kısmen de olsa açıklar. İnsan olfaktör epiteli 60-70 µm kalınlığındadır. Respiratuvar epitel kalınlığı ise 20-30 µm'dir.<sup>20</sup>

Olfaktör epitel, olfaktör plaktan gelişir. Nazal kavitenin çatısında yer alan ektodermal epitelyum farklılaşarak olfaktör epiteli oluşturur. Epitel hücrelerinin bir kısmı olfaktör reseptör nöronlara dönüşürler ve bu hücrelerin aksonları olfaktör siniri oluşturarak olfaktör bulbusa doğru büyürler (Şekil 4).<sup>21</sup>



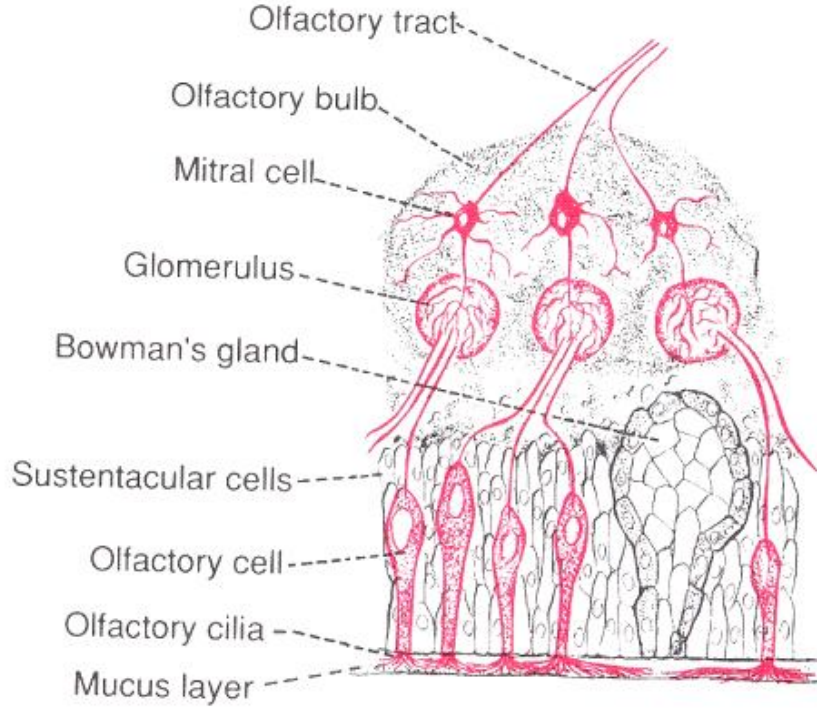


**Şekil 4:** A 7. hafta, nazal kavitenin oral kavite ile birleşimi ve olfaktör epitelin gelişimi, B 12. hafta nazal kavite, konkalar ve lateral duvarın gelişimi. (Keith L. Moore, N. Persaud. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology, 7. Edition 2003; 213-214.)

Olfaktör epitelyum, duyu epiteli karakterindedir ve kalın psödostratifiye kolumnar tiptedir. Psödostratifiye kolumnar epitel, vasküler lamina propria üzerinde yer alır. Submukoza tabakası yoktur. Olfaktör mukoza 3-7 haftada bir yenilenme özelliğine sahiptir.

Birçok memeli üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda olfaktör alanda 4 farklı hücre tipi tanımlanmıştır (Şekil 5).<sup>16</sup>

- Silyalı olfaktör reseptörler
- Mikrovilluslu hücreler
- Destekleyici (sustentacular) hücreler
- Bazal hücreler.



**Şekil 5:** Olfaktör membranının yapısı. (Arthur C. Guyton, John E. Hall. Textbook of Medical Physiology, 10. Edition; 678-681.)

### 2.1.2. Olfaktör Hücreler:

- **Silyalı olfaktör reseptörler:** Santral sinir sisteminden gelişen oval şekilli bipolar sinir hücreleridir. Mukozal uçlarında, üzerinde silya taşıyan çomak şeklinde “knob” bulunmaktadır. Her bir “knob”tan 6-12 adet silya çıkmaktadır. Her bir silya 200 µm uzunluğunda ve 0.3 µm kalınlığındadır. Hücre, nükleusun bulunduğu yerde genişler, daha sonra uzun ince nonmiyelinize aksona dönüşüp olfaktör bulbusu kadar uzanır. Lamina propriada bu lifler demet oluştururlar ve Schwann hücrelerinin plazma membranları tarafından sarılıp olfaktör siniri (1. kranial sinir) oluştururlar. Olfaktör sinir lamina kribrozada yer alan 15-20 adet foraminadan geçerek olfaktör bulbusu ulaşır.<sup>17,21,22,23</sup>

Allison ve Warwick tavşanlarda yaklaşık 50 milyon olfaktör akson olduğunu belirtmişlerdir.<sup>24</sup> Jafek bu sayıyı insanlarda bilateral toplam 6 milyon olarak hesaplamıştır.  
25

Silyaların hareketleri yaşa ve gelişime bağlıdır. İmmatür nöronda silya, hızlı hareket eder ve çok sayıda kimyasal stimulusa cevap verir. Olfaktör bulbusla bağlantı kurarak daha matür hale gelen nöronun siliyalı ise daha yavaş hareketlidir ve kokulara seçici cevap verir.<sup>22</sup>

- **Mikrovilluslu hücreler (mikrovillar hücreler):** Sayıca olfaktör reseptör hücrelerin 1/10'ü kadardır ve epitelyal yüzeye yakın olarak yerleşmişlerdir. Apikal yüzünde bulunan mikrovilluslar, epitel üzerinde yer alan mukusa kadar uzanırlar. Hücrenin alt ucu ise aksona benzer sitoplazmik bir uzanım göstererek lamina propria'ya kadar ulaşır. Fonksiyonları tam olarak bilinmese de kemoreseptör oldukları düşünülmektedir.<sup>16,17,22</sup>
- **Destek hücreler (sustentacular hücreler):** Olfaktör reseptör hücrelerin ve mikrovilluslu hücrelerin aralarında destek hücreler bulunmaktadır. Atipik yerleşimli çekirdekleri olan bu hücreler uzun, ince yapıdadır. Apikal membranları ile reseptör hücreler ve mikrovilluslu hücreler ile bağlantı kurarlar. Bu hücreler aksiyon potansiyeli üretmezler ve aralarında elektriksel bağlantı yoktur. Bu nedenle koku moleküllerinin stimülasyonu sonucu oluşan olfaktör transdüksiyona direkt olarak katkıları yoktur. Bu hücrelerin olfaktör akson ve dendritleri koruduğu düşünülmektedir.<sup>17,22</sup>
- **Bazal hücreler:** Tüm hücrelerin derininde lamina propria boyunca yerleşim gösteren bazal hücreler bulunur. Olfaktör reseptör hücrelerin replasmanından sorumlu oldukları düşünülmektedir. Replikasyon süresinin 3-7 hafta arasında değiştiği belirtilmektedir. Diğer sensoriyel sistemlerde (görme, işitme) böyle bir yenilenme mekanizması bulunmamaktadır.  
16,22,23

### 2.1.3. Olfaktör Mukus:

Koku molekülleri, nazal kavitenin olfaktör bölgesine geldikten sonra reseptör hücrelerin üzerini örten olfaktör mukusta çözünür. Mukus, lamina propria tabakasında yer alan Bowman

bezlerinden (insanda sadece seröz tip) ve respiratuvar mukozada yer alan goblet hücrelerinden salgılanır. Diğer türlerin çoğunda destek hücreleri mukus salgılayan, insan olfaktör epitelindeki destek hücrelerinin böyle bir fonksiyonu bulunmamaktadır.<sup>26,27</sup>

Olfaktör reseptör hücrelere ulaşmak için koku moleküllerinin mukusta çözünmesi gerekir. Mukusun kalınlığında ve içeriğinde meydana gelen değişiklikler, koku molekülünün reseptör bölgeye ulaşma süresini etkiler. Adrenerjik, kolinerjik ve peptiderjik ajanlar hem mukusun yapısını hem de reseptör hücrelerin sensitivitesini etkilemektedir.<sup>28,29</sup>

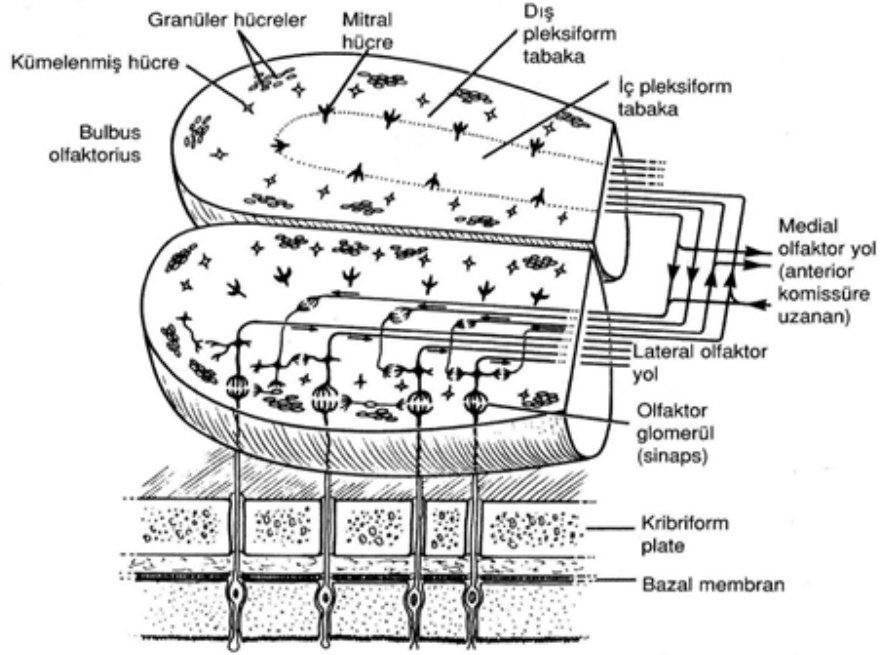
Mukus içeriğinde su, mukopolisakkaridler, antikorlar, enzimler, tuz ve koku bağlayıcı proteinler bulunur. Mukusun koku molekülünün olfaktör bölgeden uzaklaştırılarak etkisinin sonlandırılmasında da rolü olduğu düşünülmektedir.<sup>17</sup>

#### **2.1.4. Olfaktör Bulbus:**

Olfaktör bulbus çift olarak bulunur ve telensefalonun rostral ucu şeklinde frontal korteks tabanında yer alır. Primer olfaktör nöronların sekonder nöronlarla sinaps yaptığı yerdir. Bu sinapsların ve postsinaptik uzantılarının oluşturduğu yoğun nörofibril yumağına “glomerül” adı verilir. Her bir olfaktör akson, tek bir glomerülü innerve eder. Glomerüle giren akson dallara ayrılır. Glomerül, aksonal ve dendritik komponentlerden oluşan bir yapı olarak tanımlanabilir. Glomerül çevresinde periglomerüler hücreler bulunur. Spesifik kokular ile tek bir glomerül ya da glomerül kümesi aktive olabilir. Bulbusta; glomerüller arasında, her iki bulbus arasında ve beyin afferent ve efferentleri arasında bağlantılar bulunması, koku yolunda olfaktör bulbusun önemini göstermektedir.<sup>17,21,22,30</sup>

Olfaktör bulbus, 6 olfaktör tabakadan oluşmaktadır (Şekil 6).<sup>31</sup>

- |                         |                        |
|-------------------------|------------------------|
| 1. Olfaktör sinir       | 4. Mitral hücre        |
| 2. Glomerüller          | 5. İnternal pleksiform |
| 3. Eksternal pleksiform | 6. Granül hücre        |



**Şekil 6:** Olfaktör bulbusun yapısı ve birbirleri, olfaktör mukoza ve beyin ile olan nöral bağlantıları. (Allison AC: The structure of the olfactory bulb and its relation to the olfactory pathways in the rabbit and the rat , J Comp Neural 1953;98:39)

**1.Olfaktör sinir tabakası:** Olfaktör sensöriyel nöronların nonmiyelinize aksonları primer olfaktör projeksiyonu oluşturur. Olfaktör aksonlar, bulbusa girmeden dallara ayrılmazlar. Olfaktör sinir tabakasında, olfaktör aksonları spesifik glial hücreler çevreler. Bu hücreler astrositler ve Schwann hücreleriyle ortak özelliklere sahiptir ve nörotropik faktörler bulundurlar. Böylelikle travmatik hasar sonrasında aksonal rejenerasyonu başlatabilirler.<sup>22,23</sup>

**2.Glomerüler tabaka:** Olfaktör sensöriyel nöronların aksonları olfaktör sinir tabakasından olfaktör glomerüle geçerler. Her bir olfaktör akson, sadece bir glomerülü inerve etmektedir. Aksonlar glomerül içinde intrinsik ve principal hücrelerin dendritleriyle sinaps yaparlar. Glomerüller periglomerüler hücreler tarafından çevrelenmişlerdir. Periglomerüler hücre dendriti, olfaktör aksonların terminal bölümleriyle ve principal hücrelerin dendritleri ile ilişki kurarak, bir ya da iki glomerülde sonlanmaktadır. Periglomerüler hücre aksonu ise 3-5 glomerül boyunca uzanmaktadır.<sup>17,22</sup>

**3.Eksternal pleksiform tabaka:** Principal hücrelerin ve granül hücrelerinin dendritlerinin oluşturduğu yoğun nörofil yumağı, eksternal pleksiform tabakanın karakteristik özelliğidir. Bu tabakadaki nöronların çoğunluğunu middle ve internal tufted hücreler oluşturur. Middle tufted hücrenin apikal dendriti tek bir glomerülde sonlanırken, bu hücrelerin aksonlarının oluşturduğu kollateraller primer olfaktör kortekse uzanmaktadır.<sup>17,22,30</sup>

**4.Mitral hücre tabakası:** Mitral hücrelerin oluşturduğu ince bir tabakadır. Bu hücrelerin, EPL boyunca uzanan ve tek bir glomerülde sonlanan apikal dendriti vardır. Ayrıca her bir mitral hücrede EPL'de sonlanan 2-9 adet bazal dendriti de bulunmaktadır. Mitral hücrelerin miyelinli aksonları sekonder olfaktör merkezlere uzanan kollateraller vermektedir.<sup>17,22</sup>

**5.İnternal pleksiform tabaka:** İnternal pleksiform tabakayı oluşturan temel yapılar çok sayıda akson ile mitral ve tufted hücrelerin aksonal kollateralleri ve granül hücrelerin periferik dendritleridir. Bu tabaka intrabulbar assosiasyonda önemli rol oynamaktadır.<sup>17,22</sup>

**6.Granül hücre tabakası:** Olfaktör bulbusta en fazla sayıda bulunan hücre tipi, granül hücredir. Granül hücrelerinde akson bulunmaz, periferik ve derin dendritik uzantıları vardır. Her hücrede bir adet bulunan periferik dendrit EPL'de sonlanmaktadır. Sayıları 1-4 arasında değişen derin dendritler ise granül hücre tabakasında sonlanmaktadır.<sup>22</sup> Olfaktör sinyal analizinde input kontrolü glomerüler tabakada olfaktör aksonlar, principal hücreler ve periglomerüler hücreler arasındaki bağlantılar üzerinden sağlanırken; output kontrolü eksternal pleksiform tabakada granül hücreler ve principal hücreler arasındaki bağlantılara dayanmaktadır.<sup>17,22</sup>

## 2.2. OLFAKTÖR SİSTEM FİZYOLOJİSİ

Kokunun algılanmasında başta olfaktör sinir olmak üzere, trigeminal, glossofaringeal ve vagus sinirleri etkilidir. Olfaktör sinir stimülasyonu için, koku molekülünün olfaktör bölgeye ulaşması gereklidir. Olfaktör moleküller difüzyon ile olfaktör mukozaya ulaşmış olsalar bile, kokunun algılanmasında özel bir hava akımının (ortonazal akım) rolü vardır. Fizyolojik hava akımı sırasında total hava akımının %50'si orta meatustan, yaklaşık %35'i inferior meatustan ve %15'i de olfaktör bölgeden geçer.<sup>22,32</sup>

Nazal mukozanın durumu da, olfaktör fonksiyonun yeterliliğinde etkilidir. Schneider ve Wolfs en iyi koku almanın, epitelin orta derecede konjesyone, nemli ve kırmızı olduğu zamanda

mümkün olduğunu gözlemlemişlerdir.<sup>34</sup> Bununla birlikte nazal mukozanın doğal konjesyon-dekonjesyon siklusunun (nazal siklus) koku alma yeterliliğini etkilemediği bilinmektedir.<sup>35</sup>

Koku molekülünün olfaktör bölgeye ulaştıktan sonra, olfaktör mukusta çözünmesi gerekmektedir. Olfaktör mukusta çözünme, reseptöre tutunmadan önce gerçekleşen basamaktır. Olfaktör mukus tabakasının kaynağı ağırlıklı olarak Bowman bezleridir ve içerik olarak lipidden (yağdan) zengindir. Mukus içeriğindeki lipid koku moleküllerinin taşınmasına ve reseptöre bağlanabilmek için çözünmesine olanak sağlar.<sup>32</sup>

Koku molekülünün çözünme sonrasında olfaktör reseptör nöronlar üzerinde bulunan olfaktör silyalara bağlanmasıyla sensöriyel transdüksiyon başlamış olur. Odorant bağlayıcı proteinlerin, koku moleküllerinin olfaktör reseptöre bağlanmasını artırıcı rol oynadığı öne sürülmüştür. Ek olarak odorant bağlayıcı proteinler, transdüksiyon sonrası koku moleküllerini reseptör hücre çevresinden uzaklaştırabilirler.<sup>22,36,37</sup>

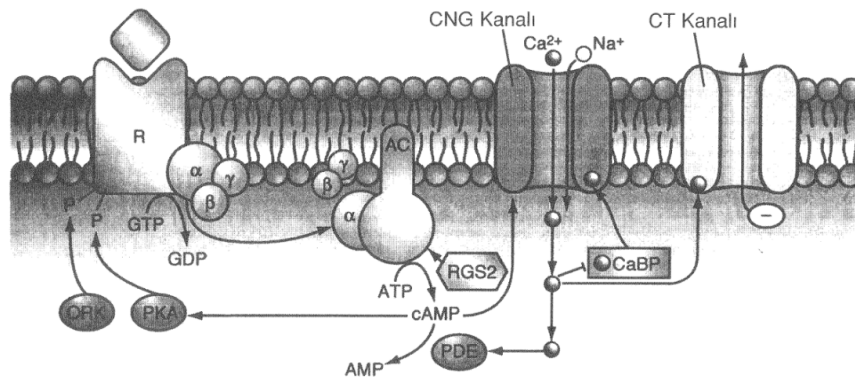
Koku moleküllerinin odiferöz nitelikleri, lipid-su eriyebilirlik oranları ile ilgilidir. Bu nedenle herhangi bir maddenin olfaktif etkisi bazı kurallara bağlıdır:<sup>37</sup>

- Uçucu olup olmaması
- İspirasyon havasındaki konsantrasyonu
- Olfaktör bölgeye ulaşan hava miktarı
- Lipid / su erime oranı
- Olfaktör bölgenin, olfaktif yolların ve olfaktif kortikal yolların bütünlüğü

Koku molekülünden sağlanan kimyasal bilginin, elektriksel aksiyon potansiyeline dönüştürülmesi, koku molekülleri ile olfaktör silyalar üzerinde yer alan reseptör proteinler arasındaki etkileşimin sonucudur. Olfaktör kabul işleminde, yaklaşık 1000 gen tarafından kodlanan yedi transmembran reseptör proteini görev almaktadır. İnsan genomunun ortalama 30000 genden oluştuğuna bakılırsa olfaktör reseptörler, bütün genomlar içerisinde en büyük yeri kaplamaktadır.<sup>38,39,40</sup>

Transdüksiyon aşamasında, birçok ikinci iletici sistem aracılığıyla hücre depolarizasyonu ve aksiyon potansiyeli oluşur. Cyclic adenosin monofosfat (cAMP) ve inositol tri fosfat (IP<sub>3</sub>) primer sinyal ileticileri olarak kabul edilmektedir.<sup>36</sup>

Olfaktör reseptörler, G-protein birleşik reseptörlerinin üyesidir. G-proteini olfaktör epitelyuma spesifiktir ve “Golf” olarak adlandırılır. G-proteini koku molekülünün reseptöre bağlanması ile uyarılır ve adenilat siklazı aktive eder. Adenilat siklazın aktivasyonu ile ATP'nin cAMP'ye dönüşümü gerçekleşir. cAMP daha sonra Na<sup>+</sup> ve Ca<sup>++</sup> iyon kanallarına bağlanır ve içeri iyon akışı gerçekleşir. İyon akışı oldukça hücre depolarize olur ve aksiyon potansiyeli elde edilir. Olfaktör reseptör hücrelerinin depolarizasyonu sonucu, olfaktör bulbusa doğru elektriksel bir akım başlar (Şekil 7).<sup>36</sup>



**Şekil 7:** Bir reseptöre koku molekülünün bağlanması sonrası oluşan enzimatik aktivite. (Briand L and others: Evidence of an odorant binding protein in the human olfactory mucus: location, structural characterization and odorant binding properties. *Biochemistry* 41, 2002; 7241-52.)

Olfaktör reseptör hücrelerinin aksonları boyunca ilerleyen aksiyon potansiyeli, aksonların olfaktör siniri oluşturmasıyla, olfaktör sinire aktarılır. Olfaktör sinir olfaktör bulbusa girerek glomerül içinde ilk sinapsını yapar ve elektriksel aktivitenin iletimi gerçekleşir. Bulbustan çıkan lifler olfaktör traktus içerisinde ilerler. Traktus olifaktoriusun dış kısmında seyreden lifler stria olifaktoria lateralis, iç kısmında seyreden lifler stria olifaktoria medialis adını alır. Bu lifler medial ve lateral olfaktif alan denilen bölgelere giderler.<sup>16,22</sup>

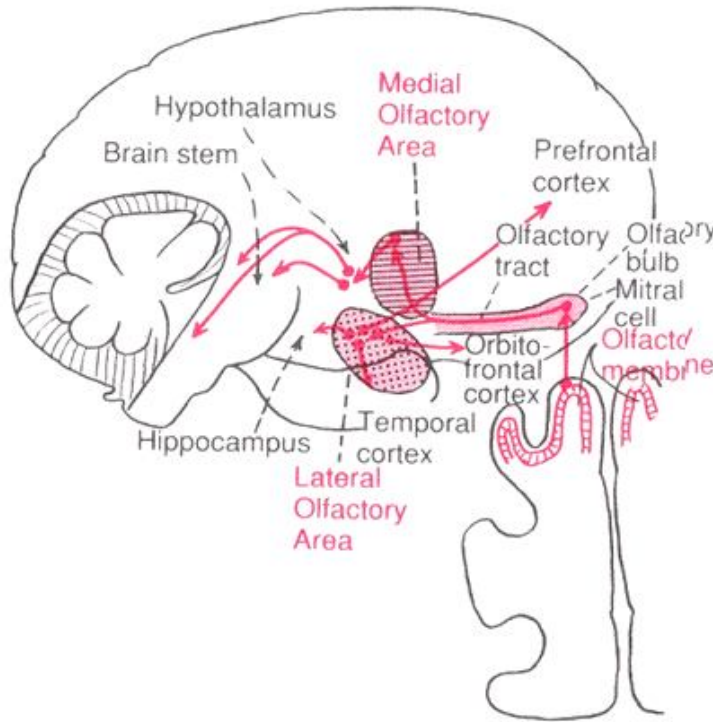
Medial olfaktif alan beyinde, hipotalamusun anterior ve superior kısmındaki bir grup nükleusta (3. nöron) sonlanır. Bu grupta septum pellucidum, gyrus subcallosus, olfaktif trigon, anterior perfore substansın medial kısmı, uncus, anterior perfore substansın lateral kısmı ve



amygdaloid nükleus bulunmaktadır. Medial ve lateral olfaktif alanlardan çıkan sekonder olfaktif traktuslar; hipotalamus, talamus, hipokampus ve beyin sapına giderler.<sup>16,22</sup>

Lateral olfaktif alandan çıkan sekonder lifler, aynı zamanda temporal lobun hipokampal gyrusu ve frontal lobun gyrus singulatusuna giderler. Bu her iki gyrusu içeren alan rinensefalon (kokunun kortikal merkezi) olarak adlandırılmıştır.<sup>16,22</sup>

Lateral olfaktif alan, serebral kortekste, sensöriyel sinyallerin talamusa uğramadan kortekse geçtiği tek bölgedir. Lateral olfaktör alandan geçen sinyaller limbik sistemin hemen hemen tüm bölümlerinden de geçmektedir; özellikle hipokampus ile olan ilişkisi sonucu, yiyeceklerle ilgili hoşlanma ya da hoşlanmama şeklinde deneyimin oluşmasında etkilidir (Şekil 8).<sup>16,17,22</sup>



**Şekil 8:** Olfaktör sistemin nöral bağlantıları.( Arthur C. Guyton, John E. Hall. Textbook of Medical Physiology, 10. Edition; 678-681.)

Yirminci yüzyılın ortalarında Adrian, olfaktör elektrofizyoloji ve kayıtları hakkında birçok mekanizma ortaya sürmüştür. Birinci mekanizmaya göre, reseptörlerin selektif sensitivitesi vardır. Her bir koku molekülü tek bir reseptör grubunu uyarır. Böylelikle içeri giren kokular, mukoza boyunca yer alan farklı reseptörleri uyarırlar. İkinci mekanizmaya göre, benzer

sensitiviteye sahip reseptörler, mukozanın belirli bir bölgesinde toplanmışlardır. Bu anatomik düzenleme teorik olarak her bir koku için olfaktör bulbusta değişik yerleşimler olduğunu ortaya koyar. Son mekanizmada Adrian, her biri çözünürlük, moleküler ağırlık gibi kendine özgü özellikleri bulunan koku moleküllerinin, olfaktör mukozal yüzeyde süre ve alan açısından farklı şekillerde dağıldıklarını ileri sürmüştür. Diğer bir deyişle koku moleküllerinin mukozayı geçtikleri yer ve zaman farklılık göstermektedir.<sup>41,42</sup>

Santral sinir sisteminin olfaktör kodlama ve çözümlenmeye yaptığı katkı açık değildir. Olfaktör kodlama, olfaktör bulbusta tamamlanıyor olabilir ya da kodlamanın tamamlanması için santral nöronal işlemlere uğraması gerekebilir. Olfaktör kodlamanın yeri tartışılrsa da, santral sinir sistemi olfaktör bilgiyi birçok amaç için kullanmaktadır. Buna en güzel örnek beslenmedir. Maymunlarda lateral hipotalamusta yer alan glukoz sensitif hücrelerin endojen ve eksojen birçok kemosensöriyel uyarıya cevap verirken, glukoz insensitif hücrelerin daha az duyarlı olduğu görülmüştür.<sup>43</sup>

Santral sinir sisteminin olfaktör bilgiyi nerede işleme tabi tuttuğu ve sakladığı hala netlik kazanmamıştır. Yapılan çalışmalar, insanların olfaktör kabiliyetlerinin bir tarafta daha fazla olduğunu ortaya koymuştur.<sup>44,45</sup> Zatorre ve Jones-Gotman<sup>46</sup> sol taraf santralde parietal ve posterior beyin eksizyonu yapılan hastaların olfaktör yeteneklerinde değişim görmemişler ve sağ tarafın daha önemli olduğunu vurgulamışlardır. Bu görüş sağ frontotemporal ve parietal lezyonu olanların kokuların yönünü saptamakta zorluk çektikleri bulgularıyla desteklenmiştir.<sup>47</sup> Ayrıca kokunun burnun hangi deliğinden girdiğine ya da kalitesine bağlı olmaksızın sağ hemisferin daha baskın olduğu belirtilmiştir. Alternatif olarak Leopold ve diğerleri<sup>48</sup> birçok kişinin olfaktör bilgiyi alırken sadece sol taraflarını kullandıklarını savunmuşlardır. Ancak sağ hemisferin baskınlığına dair daha fazla kanıt bulunmaktadır.

## 2.3. KLİNİK OLARAK KOKU ALMA BOZUKLUKLARI

### 2.3.1. Olfaktör bozuklukların sınıflandırılması:

- Anosmi: Koku algılama ve tanıma yeteneğinin total yokluğu, kalitatif olfaktör duyuların alınamaması.
- Parsiyel anosmi: Tüm kokular değil de bazı kokuların algılanamaması.
- Hiposmi veya mikrosmi: Kokulara karşı azalmış hassasiyet
- Hiperosmi: Anormal şekilde keskin koku fonksiyonu.
- Disosmi: Kakosmi ya da parosmi olarak da adlandırılabilir. Bozulmuş koku alma fonksiyonu, inhale edilen kokuların değişik algılanması
- Fantosmi: Koku uyarını yokluğunda, disosmik koku hissinin algılanması (olfaktör halüsinasyon).
- Olfaktör agnozi: Kokuyu tanımada, hatırlamada bozukluk hissi (örn. inme hastaları).
- Presbiyosmi: Yaşa bağlı koku almada azalma.<sup>22,49,50</sup>

Uygun koşullarda olfaktör bozuklukları 3 genel sınıfa ayırmada fayda vardır:

- Nazal pasajların obstrüksiyonuna bağlı iletim bozuklukları (kronik nazal inflamasyon, nazal polipozis...).
- Olfaktör nöroepitel hasarına bağlı sensörinöral bozukluk (virüsler, toksinler...)
- Santral sinir sistemi hasarına bağlı santral olfaktör bozukluk (tümörler, nörodejeneratif hastalıklar)<sup>17</sup>

### 2.3.2. Olfaktör bozuklukların nedenleri:

Olfaktör bozuklukların çok sayıda etiyolojik nedeni bulunmaktadır (Tablo 1). Kliniğe başvuran kronik anosmi veya hiposmi nedenlerinin üçte ikisini geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonları, kafa travması, nazal ve paranazal sinüs hastalıkları oluşturmaktadır.<sup>17,22,37</sup>

#### **Burun ve Hava Yolundaki Lezyonlar:**

**Yapı anomalileri:** Mekanik olarak hava ve koku partiküllerinin regio olfactoriaya ulaşımının engellenmesi koku duyusunun azalması veya kaybolmasına neden olabilir.

**Septum deviasyonları:** Burunda en sık görülen yapı anomalisidir. Ancak beklenilen aksine olfaktör mukozaya ulaşımın obstrüksiyonu çok sık değildir. İki taraflı olarak obstrüksiyonun nadir oluşu nedeniyle seyrek olarak anosmi yaratacağı ve hiposminin minimal olacağı düşünülmektedir. Douek uzun süreli deviasyonların mukoza anomalilerine yol açabileceği ve anosminin gelişeceğini öne sürmektedir. Olfaktör bölgeye ulaşımın engellendiği olgularda deviasyonun düzeltilmesi koku açısından iyileştirici sonuç vermektedir. Tedavide amaçlanan nazal hava yolunun rahatlatılmasıdır.<sup>51</sup>

**Ala nazi zayıflığı:** Nazal vestibüldeki muskülokartilajenöz yapının zayıflaması sonucu inspirasyon sırasında burun kanatlarının septuma doğru çekilmesiyle hava yolunun engellenmesi ortaya çıkar. Nazal hava akımının düşmesi sonucu olfaktör mukoza uyarılamaz. Zayıflığa bir de septum deviasyonu eklenince obstrüksiyon daha da artar.

**Nazal polipozis:** Vestibülü kapayan ve daraltan oluşumlar çoğu kez anosmiye neden olurlar. Operasyonlarla polipektomi sonucu anosminin gerileyebileceği ancak birçok olguda geri dönüşün görülmediği bildirilmiştir. Buna mukoza harabiyeti neden olmaktadır. Etmoidal bölgedeki poliplerin temizlenmesi sonrası anosmi ve hiposmi kalıcı olabilmektedir.

**Allerjik rinit:** Rinore, hapşırma, lakrimasyon artışı, burun, göz, nazofaringeal irritasyonun yanında anosmide görülür. Tablonun seyri gibi anosmi de dalgalı bir şekildedir. Nazal sekresyon koku partiküllerinin olfaktör mukozaya temasını önler. Allerjik rinitte nedene yönelik tedaviler yararlı olmaktadır.

**Vazomotor rinit:** Anosmi ve hiposmiye nazal mukozadaki değişiklikler suçlanmaktadır. Mukozadaki hipersekresyonun giderilmesine yönelik tedaviler koku partiküllerinin iletimini de sağlar.

**Atrofik rinitler:** Burada mukozadaki değişimler suçlanmaktadır. Mukozanın kronik irritasyonu sonucu geliştiği için anosmi kalıcı olabilmektedir. Nazal mukozadaki kabuklanmalar koku alımını etkilediği gibi bu kabukların kokuları da yanıtıcı olmaktadır. Burunda kabuklanma kötü koku, burun mukoza ve iskeletinin atrofisi, atrofik mukoza sekresyonunun kötü kokusu ozenanın en belirgin özelliğidir. Burada kakosmi tarzında anomali görülür. Nazal hijyenin sağlanması koku anomalitesini de düzeltebilir.

**Kronik inflamatuvar rinitler:** Bunlar yaptıkları obstrüksiyon ve mukozal değişimlerle koku alımını olumsuz etkilemektedirler.

**Rinitis medikamentoza:** Burun hastalıklarının tedavisinde kullanılan lokal burun damlalarının rinitis medikamentozaaya yol açtığı bilinmektedir. Özellikle vazokonstrüktörlü burun damlalarının uzun süre kullanımı ağır anosmilere neden olabilmektedir.

**Adenoid hipertrofisi:** Nazal hava yolunu obstrükte ederek ve buna bağlı olarak gelişen mukoza değişimiyle koku alımını engelleyebilir. Adenoidektomi sonrası nazal hava akımı artışı nedeniyle dizosmi gerilemektedir.

**Sjögren sendromu:** Mukozadaki kuruluk koku partiküllerinin iletimini ve reseptörlerinin uyarımını engelleyici rol oynar. Semptomatik tedavi hiposmiyi azaltır.

### **Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları:**

Erişkinlerde koku kaybının en sık nedeni olarak üst solunum yolu enfeksiyonları görülmektedir. Henkin 106 koku bozukluğunun 45'inde influenzal etiyoloji saptarken, başka çalışmada Goodsped bu oranı %19 olarak bulmuştur.<sup>52,53</sup> Mukoza inflamasyonu ve artan burun içi sekresyon hava yolunda tıkanıklık yaparak olfaktör alana koku partiküllerinin daha az miktarda ulaşmasına neden olur.

Nazal havayolu obstrüksiyonuna bağlı olfaktör kayıplar, çoğunlukla 1-3 günlük süreçte geri dönüşlüdür. Geri dönüşün olmadığı olgular hayatın dört, beş ve altıncı dekatlarında (40-60 yaşlarında), sağlıklı ve yüksek oranda kadınlarda görülme (%70-80) eğilimindedir. Üst solunum

yolu enfeksiyonunu takiben anosmi gelişen hastaların olfaktör epitel biyopsi incelemesinde; yaygın sikatrizasyon, reseptör hücre sayısında azalma ve reseptör hücreler yüzeyindeki silyaların yokluğu ya da azaldığı dikkat çekmiştir.<sup>54,55</sup>

Üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortalama 3 senelik koku kaybı olan 21 hastanın izlendiği bir çalışmada, 19 hastanın ikinci testte ölçülen koku alma fonksiyonunda belirgin bir artış gözlenmiştir. Ancak ilk testte bu hastaların hiç birinin anosmik olmadığı dikkat çekicidir. Çünkü kaybın ciddiyeti de oluşmuş hasara bağlı olarak iyileşme süresini etkilemektedir. Fakat üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası geçen süre ne kadar uzunsa, iyileşme düzeyi de o kadar fazla bulunmuştur.<sup>56</sup>

### **Nazal ve Paranasal Sinüs Hastalıkları:**

Nazal veya paranasal sinüs hastalıklarına eşlik eden koku kaybının kondüktif tip olduğu ve havayolu blokajının olfaktör hassasiyeti etkilediği düşünülse de, medikal tedavi (topikal/sistemik steroidler) ya da cerrahi tedavi (polip eksizyonu) sonrasında olfaktör fonksiyonun nadiren geri döndüğü belirlenmiştir.

Genel anlamda olfaktör disfonksiyon, rinosinüzitin ciddiyetiyle; diğer bir deyişle olfaktör mukozada oluşan histopatolojik değişikliklerin şiddeti ile ilişkilidir.

Travmatik gelişen kemik ya da kartilaj deviasyonu sonrası koku almada kayıp nadiren görülür. Bununla birlikte eksternal travma veya cerrahi sonrası mukozal hasarlanma ve nazal septum ile orta konka arasındaki sahanın skarlanması ve olfaktör bölgeye olan hava akımını engellemesi de mümkündür. Nazal anatomide yapılan cerrahi değişikliklerin, obstrüksiyonun düzelmesinde etkili olduğu ancak koku almada anlamlı düzelme sağlamadığı görülmüştür. Buradan olfaktör fonksiyon kaybının nöronal problemlere de bağlı olabileceği sonucu çıkarılabilir.<sup>17,22</sup>

Cowart ve ark 1993 yılında yaptıkları çalışmalarında 91 alerjik rinit hastası ve 80 nonatopik kontrol grubuyla yaptıkları fenil etil alkol kokusunda eşik ölçümlerinde, alerji hastalarında daha büyük oranda disfonksiyon belirlemişlerdir.<sup>57</sup>

## **Nazal Cerrahi:**

Gross-Isseroff ve ark. koanal atrezi olan çocuklarda cerrahi öncesi ve sonrasında ilerleyen yaşlarda olfaktör fonksiyonu değerlendirdiklerinde, bilateral atrezisi olan üç çocuğun kalıcı olfaktör fonksiyon kaybı olduğunu ancak unilateral atrezisi olanların normal olfaktör fonksiyona döndüğünü bildirmişlerdir. Buradan da olfaktör fonksiyonun normal gelişimi için “erken sensöriyel temas (maruziyet) mı gereklidir?” sorusu gündeme gelmiştir.<sup>58</sup>

Eğer hava yolu ciddi bir şekilde tıkalıysa, septoplasti ya da rinoplastinin olfaktör fonksiyonu çok hafif derecede düzeltilmesi olasıdır. Her zaman olmasa da, orta konka medializasyonu, polipektomi, unsinektomi, anterior/posterior etmoidektomi, sfenoidektomi ya da tümünün bir arada gerçekleştirildiği cerrahi girişimlerden sonra olfaktör fonksiyonun belirgin düzelme gösterdiği gözlenmiştir. Düzelmenin saptanmadığı vakalar, olfaktör disfonksiyonun tek nedeninin kondüktif faktörler olmadığını göstermektedir.

Ancak rinoplasti sonrası olfaktör kayıp da bildirilmiştir. Champion 100 rinoplastili hastanın %20'sinin ameliyattan 6-18 ay sonra koku duyusu kaybından şikayet ettiğini belirtmiştir. Yine Kimmelman 93 hastayı burun ve sinüs ameliyatları öncesi ve sonrasında incelemiş, %34'ünde operasyon sonrası olfaktör yetenekte azalma saptamıştır.<sup>59,60</sup>

Total larenjektomi yapılan hastalarda, inspirasyon havası nazal kaviteye uzak bir bölgeden geçtiği için olfaktör yetenekte azalma vardır. Ancak Mozell ve ark ile Schwartz ve ark, larenjektomi sonrası havanın yeniden burun yolu ile solutulması ile hastaların olfaktör yeteneklerinin düzelebildiğini göstermişlerdir. Buradan olfaktör reseptörlerin yıllar sonra dahi intakt kaldığı sonucu çıkmaktadır.<sup>61</sup>

## **Tümörler:**

İntranazal ve intrakraniyal tümörlerin bir bölümü olfaktör disfonksiyona yol açabilir. McCormack ve Harris lateral nazal duvardan orijin alan nörojenik tümör vakalarına anosminin eşlik ettiğini rapor etmişlerdir. Olfaktör bulbus ve trakta, meningiom basısı sonrasında da olfaktör fonksiyon kaybı görülebilir. Anterior kafa tabanı tümörlerine klasik cerrahi yaklaşım olan bifrontal kraniotomi sonrasında, hemen her zaman postoperatif anosmi bildirilmiştir.<sup>62</sup>

En sık görülen intranasal tümörlerden inverted papillom, adenom, skuamöz hücreli karsinom ve estezyonöroblastomlar olfaktör yarıktaki oluŖan hava akımını bloke ederek koku alma fonksiyonunu bozabilirler.<sup>63</sup>

Paranasal sinüslerin ve kafatasının iç kısmından gelişen osteomlar diğerk belirtilerinden önce tek taraflı koku kaybıyla ortaya çıkabilir. Frontal lob tümörü varlığında aynı tarafta optik atrofi, karşı tarafta papilödem, aynı tarafta anosmi bulunması Foster-Kennedy Sendromu olarak isimlendirilmiştir.<sup>22</sup>

### **Konjenital Anosmi:**

Yousem ve ark yaptıkları bir çalışmada total anosmik olan hastaların bir bölümünde kribriform bölge ve girus rektus bölgesinin MRI incelemesinde olfaktör bulbusun veya sapının agenezi ya da disgenезisi tespit edilmiştir. Bu vakaların bir bölümü olfaktör epitelin travmatik ya da viral hasarı sonucu oluşurken bir bölümü de kalıtsaldır.<sup>64</sup>

Bazı hastalarda belirli bir kimyasala veya bir grup kimyasala karşı izole duyu kaybı vardır ve spesifik anosmi olarak da bilinir.

### **Endokrin Bozukluklar:**

Koku almada fonksiyon kaybının eşlik ettiği endokrin hastalıklar mevcuttur. Bunların başında Kalmann sendromu (idyopatik hipogonadotropik hipogonadizm) yer almaktadır. Kalmann sendromu konjenital anosminin de en sık nedenidir. Kriptorşidizm, orta hat kraniyofasiyal anomaliler, diş agenezi, işitme kaybı ve renal anomaliler vakaların bir bölümünde görülebilir. Kalmann sendromu en sık erkeklerde görülür. Olfaktör bulbus MR incelemesinde genellikle olfaktör bulbusun bilateral agenezi ya da disgenезisi görülmektedir. Kalmann sendromlu hastaların olfaktör epitel düzeyinde patolojik değişiklikleri gösteren sınırlı sayıda çalışma vardır ancak anosminin gonadotropin ya da gonadal steroid tedavisi ile düzelmemesi, olfaktör yolların anatomisinde gerçekleşmiş olası değişiklikleri göstermektedir.

Jafek ve ark. Kalmann sendromlu bir hasta üzerinde yaptıkları çalışma sonucu olfaktör yarıktaki olfaktör epitel olmadığını görmüş, buna karşılık Schwob ve ark. yaptıkları çalışmada anormal epitel varlığını tespit etmişlerdir.<sup>65,66</sup>



Daha az sıklıkla olmakla birlikte adrenokortikal yetersizlikte (Addison Hastalığı), Turner sendromunda, Cushing sendromunda, hipotiroidide ve psödohipotiroidide olfaktör disfonksiyon görülmektedir.<sup>22</sup>

### **Psikiyatrik Bozukluklar:**

Psikiyatrik hastalıklarda olfaktör bozukluklar kendini koku illüzyonları, koku halüsinasyonları ve anormal koku belleği şeklinde gösterebilmektedir. Şizofreni, kronik halüsinasyonlarla seyreden kronik psikozlar, mevsimler afektif bozukluklar ve anoreksi nervosanın ciddi (ileri) evreleri gibi bazı psikiyatrik hastalıklarda koku fonksiyonu etkilenmektedir. Psikiyatrik hastalarda testlerin uygulanması güç hatta bazen imkansızdır.

Pryse-Phillips intrinsik olfaktör halüsinasyonları, ekstrinsik olfaktör halüsinasyonlardan ayırmışlardır. İntrinsik olfaktör halüsinasyonları olan kişiler, kokunun kendi bedenlerinden kaynaklandığını düşündükleri için sıkça yıkanma ve anormal şekilde parfüm kullanma eğilimindedir. Çoğu vakada bu duruma obsesif kompulsif bozukluk da eşlik eder ve tedavi edilmeleri gerekmektedir.<sup>67</sup>

Depresyon hastaları kötü kokuları ayırt edemeyeceğinden veya kendi kokusunu algılayamayacağından korkarak anosmiye girer. Şizofrenik olmayan, sessiz, çekingen, içe dönük, genellikle 30 yaşın altında erkeklerde görülen olfaktif referans sendromunda ise vücuttan kötü koku yayıldığı şeklinde koku hallüsinasyonları görülmektedir.<sup>17</sup>

### **Toksinler:**

Toksik materyale maruziyet sonrasında olfaktör fonksiyon kaybı bir anda oluşabileceği gibi, kümülatif şekilde olup uzun yıllar sonucu ortaya çıkabilir. Oluşan hasar ve kayıpların bazıları geri dönüşümlüken, bazıları da kalıcı seyir gösterir. Kronik sigara kullanımı da nazal mukoza patolojilerine ve buna bağlı hiposmi-anosmiye neden olabilmektedir.<sup>68</sup>

Toksik materyaller, olfaktör fonksiyonu direkt olarak (nazal pasaj irritasyonu; olfaktör epitele hava akışımı bloke ederek) ya da indirekt olarak (sensöriyel epitelin hassasiyetini bozarak) etkileyebilirler.<sup>17</sup>

Toksik ajanların çoğu gazlar ve aerosollerdir; buruna respiratuvar hava akımı ile girerler. Maruziyet zamanı ve konsantrasyon dikkate alınmalı, endüstriyel yerlerde çalışanlar bu faktörlere karşı dikkatli olmalıdır.<sup>69,70</sup>

### **Kafa Travması:**

Majör ve minör kafa travması geçirmiş erişkinlerin yaklaşık %5-10'unda olfaktör yetenek kaybı meydana gelmektedir.<sup>71</sup> Buna karşın çocukluk çağında geçirilen kafa travmasında olfaktör kayıp %3.2 geçici veya %1.2 kalıcı olarak rapor edilmiştir.<sup>72</sup> Kaybın derecesi, travmanın şiddetiyle orantılı olsa bile minör travma sonrasında da anosmi görülebilir. Olfaktör kaybın derecesi belirli bir oranda da travmanın yerine bağlıdır. Frontal travmalarda daha çok olfaktör kayıp görülürken, oksipital travmalarda anosmi görülme sıklığı beş kat daha fazladır.<sup>73,74</sup>

Kafa travması sonrası olfaktör kaybın oluşum mekanizmasındaki en popüler teori, travmanın kribriiform tabaka aracılığıyla olfaktör sinir liflerine zarar vermesidir. Bunun sonucunda olfaktör sinir travma sonrası hasarlanmıştır, aksonların olfaktör bulbusa ulaşması engellenmiştir ve rejenerasyon cevabı oluşmamaktadır. Rejenerasyonun oluşmaması silya üretimini engelleyerek koku algı ve iletimini engelleyecektir.<sup>75</sup>

Kafa travması sonrası olfaktör yetenek kaybı, genellikle genç erişkinlerde ve %60 oranında erkeklerde görülür. Kayıp, travmadan sonraki saatler içinde veya günler sonrasında başlayabilir. Ancak aylar sonra başlangıç da mümkündür. Yapılan çalışmalara göre olfaktör fonksiyonun düzelme ihtimali %10'dan düşüktür.<sup>30</sup> Fakat Duncan ve Seiden 20 hastadan üçte birinde, travma sonrası koku alma yeteneklerinde azdan orta dereceye kadar değişen oranlarda düzelme bildirmişlerdir.<sup>56</sup>

### **Yaş:**

Olfaktör tanımlama yeteneğinde 60-70 yaşlarında ani bir düşüş görülmektedir. Yaşla birlikte değişme eğilimi gösteren olfaktör eşik değerleri, erkeklerde kadınlara oranla daha hızlı ve ciddi değişim gösterir. Yaşlanmanın koku duyusu üzerine olan diğer etkileri; eşleştirme büyüklüğünde düşüş, koku memnuniyetinde değişim, nutrisyonel durumda düşüşle birliktelik ve günlük yiyeceklerin kokusunu ayırt etmede bozukluktur.

25 yaşından 95 yaşına kadar olfaktör bulbustaki mitral hücrelerin sayısında ve total olfaktör bulbus volümünde lineer bir azalma meydana gelmektedir. Oluşan bu anatomik değişiklikler, olfaktör yetenekte yaşlanmaya bağlı gelişen kaybın sürpriz olmadığını göstermektedir.<sup>17,50</sup>

### **Nörodejeneratif Hastalıklar:**

Koku alma yeteneği Alzheimer hastalığı, Down sendromu, Huntington hastalığı, idiyopatik Parkinson hastalığı, multipl skleroz gibi çok sayıda nörodejeneratif hastalıkta etkilenmektedir. Yine normal yaşlanma sürecinde olduğu gibi epilepside, multi enfarkt demansta, şizofrenide ve beyin cerrahi vakalarından sonra olfaktör anomali olasılığı artmaktadır.<sup>76</sup>

### **Fizyolojik Nedenler:**

Cinsiyet ile koku duyusu arasında bir bağlantı olduğu tahmin edilmektedir ancak bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Hayvanlarda kastrasyon sonrası sadece olfaktör bölgede değil tüm nazal mukozada hipertrofi saptanmıştır. Östrojenler respiratuar mukozada hiperemiye yol açarlar. Progesteronlar ise konkalardaki erektil doku üzerine etlidir. Klinik gözlemler kadınlarda menstrasyon dönemlerinde epistaksislerin arttığı ve koku alma eşiklerinin yükseldiğini göstermiştir. Gebelikte ise koku alma eşiği ilk iki ayda yükselir sonra normale döner. Hormonal değişiklikler nazal sekresyonu değiştirerek olfaksiyon üzerine etki ederler. Exaltolide adı verilen sentetik lakton yapısında bir madde kadın ve erkek tarafından farklı şekilde algılanmaktadır. Testosteron enjeksiyonu koku alma hissini arttırmaktadır. Bu nedenle tedavi için düşünülmüş ancak beklenen sonuçlar alınamamıştır.

### **İdiopatik Koku Bozuklukları:**

Orta yaşlarda ve sebebi bulunamayan olgular idiyopatik olarak kabul edilir. Sanıldığından daha büyük bir yüzdeyi kapsarlar. Henkin %19, Goodspeed% 25.9 oranında nedeni bilinmeyen hiposmi bildirmektedir.<sup>52,53</sup>

İlaçlar	Endokrin / Metabolik Nedenler
<p>Adrenal steroidler (kronik kullanım)</p> <p>Amino asitler (aşırı kullanım)</p> <p style="padding-left: 40px;">Sistein</p> <p style="padding-left: 40px;">Histidin</p> <p>Analjezikler</p> <p style="padding-left: 40px;">Antipiretik (antipyrine)</p> <p>Anestetikler, lokal</p> <p style="padding-left: 40px;">Kokain HCL</p> <p style="padding-left: 40px;">Procaine HCL</p> <p style="padding-left: 40px;">Tetracaine HCL</p> <p>Anti-kanser ajanlar</p> <p style="padding-left: 40px;">Methotrexate</p> <p>Anti-histaminikler</p> <p style="padding-left: 40px;">Chlorpheniramine malate</p>	<p>Addison hastalığı</p> <p>Konjenital adrenal hiperplazi</p> <p>Cushing sendromu</p> <p>Diyabetes mellitus</p> <p>Froelich sendromu</p> <p>Gigantizm</p> <p>Hipergonadotropik hipogonadizm</p> <p>Hipotiroidizm</p> <p>Kallman sendromu</p> <p>Gebelik</p> <p>Panhipopituitarizm</p> <p>Pseudohipoparatiroidizm</p> <p>Sjögren sendromu</p> <p>Turner sendromu</p>
	<p><b>Endüstriyel tozlar, metaller, uçucu maddeler</b></p>

Anti-mikrobiyal ajanlar	Aseton
Griseofulvin	Asitler (sülfirik)
Lincomycin	Kül
Makrolidler	Benzen
Neomycin	Benzol
Penisilinler	Butil asetat
Streptomycin	Kadmiyum
Tetrasiklinler	Karbon disülfid
Anti-romatizmal ilaçlar	Çimento
Civa/Altın tuzları	Pudra
D-Penisilamin	Klorin
Anti-tiroid ilaçlar	Krom
Methimazole	Kömür
Propylthiouracil	Pamuk
Thiouracil	Cresol
Anti-viral ilaçlar	Etil asetat
Kardiyovasküler/Hipertansif ilaçlar	Etil / Metil akrilat
Gastrik medikasyonlar	Flor
Simetidin	Formaldehit
Hiperlipoproteinemi medikasyonları	Grain
Artrovastatin Ca (Lipitor)	Hidrazin
Cholestyramine	Hidrojen selenid
Clofibrate	Hidrojen sülfid
İntranazal salin solüsyonları	Demir karboksil
Asetilkolin	Kurşun
Asetil, $\beta$ -Metilkolin	Civa
Mentol	Nikel
Çinko sülfat	Nitröz gazlar
	Boya solventleri
	Kağıt

<p>Lokal vazokonstrüktörler</p> <p>Opiatlar</p> <p style="padding-left: 40px;">Kodein</p> <p style="padding-left: 40px;">Hydromophine HCL</p> <p style="padding-left: 40px;">Morfin</p> <p>Psiko-farmakotik ajanlar</p> <p style="padding-left: 40px;">LSD,</p> <p style="padding-left: 40px;">Psilocybin</p> <p>Sempatomimetikler</p> <p style="padding-left: 40px;">Amfetamin sülfat</p> <p style="padding-left: 40px;">Fenbutrazate HCL</p> <p style="padding-left: 40px;">Phenmetrazine</p> <p style="padding-left: 40px;">theoclate</p>	<p>Pepper</p> <p>Peppermint oil</p> <p>Fosfor oksiklorit</p> <p>Potash</p> <p>Slikon dioksit</p> <p>Baharatlar</p> <p>Trikloroetilen</p>
<b>Enfeksiyonlar (viral/bakteriyel)</b>	<b>İntrakraniyal tümörler</b>
<p>AIDS</p> <p>Akut viral rinit</p> <p>Bakteriyel rinosinüzit</p> <p>Bronşiektazi</p> <p>Fungal</p> <p>İnfluenza</p> <p>Rickettsial</p> <p>Microfilarial</p>	<p>Frontal lob gliomları, diğer tümörleri</p> <p>Midline cranial tumors</p> <p style="padding-left: 40px;">Parasagittal meningiom</p> <p style="padding-left: 40px;">Corpus callosum tumorleri</p> <p>Olfaktör oluk / cribriform palate meningiomları</p> <p>Osteoma</p> <p>Paraoptik chiasma tumors</p> <p style="padding-left: 40px;">Anevrizmalar</p> <p style="padding-left: 40px;">Kraniofaringiom</p> <p style="padding-left: 40px;">Pituiter tümörler (adenom)</p> <p style="padding-left: 40px;">Suprasellar kolesteatom</p> <p style="padding-left: 40px;">Suprasellar meningiom</p> <p style="padding-left: 40px;">Temporal lob tümörleri</p>

<b>Burunda yerleşen lezyonlar / Hava yolu blokajı</b>	<b>İntranazal tümörler</b>
<p>Adenoid hipertrofi Alerjik rinit     Perennial     Mevsimsel Atrofik rinit Kronik inflamatuvar rinit Hipertrofik rinit Nazal polipozis Rhinitis medicamentosa Yapısal anormallikler     Septum deviasyonu     Ala nasi zayıflığı Vasomotor rinit</p>	<p>Nöro-olfaktör tümörler     Estezioepitelyoma     Estezionöroblastoma     Estezionörositoma     Estezionöroepitelyoma Diğer benign ve malign tümörler     Adenokarsinom     Lösemik infiltrasyon     Nazofaringeal tümörler     (genişlemiş)     Nörofibrom     Paranasal tümörler     (genişlemiş) Schwannoma</p>
<b>Medikal Girişimler</b>	<b>Ekstranasal ve ekstrakraniyal tümörler</b>
<p>Adrenalektomi Anestezi Anterior kraniyotomi Arteriyografi Kemoterapi Frontal lob rezeksiyonu Gastrektomi Hemodiyaliz Hipofizektomi İnfluenza aşılması Larenjektomi Ooforektomi</p>	<p>Meme Gastrointestinal sistem Laringeal Akciğer Over Testis</p>

Paranasal sinüs ekzantrasyonu Radyoterapi Rinoplasti Temporal lob rezeksiyonu Tiroidektomi	
Nörolojik hastalıklar	Piskiyatrik
Amyotrofik lateral skleroz (ALS) Alzheimer hastalığı Serebral apse (frontal, ethmoidal) Down sendromu Ailesel disotonomi Guam ALS/PD/dementia Kafa travması Huntington hastalığı Hidrocefali Korsakoff psikoza Migren Meningit Multibl skleroz Parkinson hastalığı Refsum sendromu Huzursuz bacak sendromu	Anoreksiya nevroza (ciddi evrelerinde) Dikkat eksiklik hastalığı Depresif hastalıklar Histeri Malingering Olfaktör referans sendromu Şizofreni Sizotipi Mevsimsel afektif hastalıklar



<p>Sifiliz</p> <p>Şiringomiyeli</p> <p>Temporal lob epilepsisi</p> <p>Hamartoma</p> <p>Mesial temporal skleroz</p> <p>Skar/geçirilmiş infarkt</p> <p>Vasküler yetmezlik / anoksi</p> <p>Küçük multibl</p> <p>Serebrovasküler olaylar</p> <p>Subklaviyan Steal Sendromu</p> <p>Transient iskemik atak</p>	
<p>Nutrisyonel / Metabolik hastalıklar</p>	<p>Pulmoner hastalıklar</p>
<p>Abetalipoproteinemi</p> <p>Kronik alkolizm</p> <p>Kronik renal yetmezlik</p> <p>Karaciğer sirozu</p> <p>Gut</p> <p>Protein-kalori malnutrisyonu</p> <p>Total parenteral nutrisyon ( ± yeterli replasman)</p> <p>Eser metal eksikliği</p> <p>Bakır</p> <p>Çinko</p> <p>Whipple hastalığı</p> <p>Vitamin yetmezliği (A, B6, B12 )</p>	<p>Kronik obstrüktif pulmoner hastalık</p>

**Tablo 1:** Olfaktör bozukluğun etiyolojik nedenleri. ( Cummings Otolaringoloji; Baş ve Boyun Cerrahisi,4. Basım Cilt 2 Kısım 3; 865-897.)

## 2.4. KLİNİK DEĞERLENDİRME

### **Anamnez:**

Olfaktör disfonksiyonu olan bir hasta için doktorun sunacağı en önemli şey kesin bir tanı ve hastanın hastalığı ile ilgilenmektir. Tıbbi hikayenin yanında, olfaktör kaybın derecesini anlamak ve kaybın ne zamandır var olduğunu öğrenmek gerekir. Kayıp sırasında meydana gelen olaylar, travma, ÜSYE ve toksinlere maruziyet durumu sorgulanmalıdır. Son olarak hastanın genel sağlık durumuna ve hipotiroidizm gibi sistemik hastalığı olup olmadığına dikkat edilmelidir. Hastada metabolik hastalıklar ya da psikolojik problemlere bağlı da koku bozuklukları olabileceği unutulmamalıdır.

### **Fizik Muayene:**

Standart kulak burun boğaz muayenesi sırasında özellikle kulak muayenesinde korda timpani sinirini etkileyen durumlar açısından dikkat edilmelidir. Nazal muayene fleksibl ya da rijit endoskop ile yapılabilir. Fizik muayenede obstrüktif nedenler araştırılır ve her iki taraf için koku testleri uygulanır. Nazal kavitenin rengi ve mukozanın nemliliğine bakılır. Dil, oral mukoza ve farenksin muayenesi muhtemel bir tümör ya da enfeksiyonun varlığını gösterebilir. Son olarak baş boyunun kranial sinirleri de içeren nörolojik muayenesi, bazı nörolojik problemleri ayırt ettirir.

### **Laboratuvar Testler:**

Rutin klinik laboratuvar testlerin kemosensöriyel problemlerde fazla bir yardımı yoktur. Alerjik bir durumdan şüphe ediliyorsa serum IGE düzeyine bakılabilir.

### **Görüntüleme Yöntemleri:**

BT, anatomik deformite ya da obstrüksiyondan şüphe ediliyorsa nazal ve sinüs kavitesinin en temel görüntüleme yöntemidir. BT, koronal planda çekilmelidir. Kesitler 3-4 mm kalınlığında olmalıdır. MR, tümör gibi yumuşak dokuların gösterilmesinde yararlıdır.

## **2.5. OLFAKTÖR FONKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Koku duyusunun değerlendirilmesine yönelik yapılan testler subjektif olup belirli bir standartizasyonu yoktur. Test içinde yer alan koku materyalinin konsantrasyonu, akış hızı, havanın saflığı, uygulama süresi çok iyi kontrol edilmelidir. Bu nedenle özellikle son yıllarda bu konuyla ilgili geliştirilmiş olan çeşitli testler mevcuttur. Testler uygulanırken hastaya detaylı bilgi verilmeli ve adaptasyon ihtimali düşünülerek koku materyalleri belirli aralıklarla sunulmalıdır.

### **2.5.1 DİLÜSYON TESTLERİ:**

Koku materyali, hava ya da sıvı içeren bir tüp içine konularak hastaya koklatılır. Hastanın kokuyu hissetmediği durumda, koku materyalinin oranı (miktarı) artırılır ve hastaya tekrar koklatılır. Bu durum hastanın kokuyu aldığı miktara (oran) kadar devam eder ve kokunun alındığı değer kaydedilir. Karşılaştırma amacı ile normal bireyler için de koku alma eşik değeri bu yolla belirlenebilir.<sup>37</sup>

### **2.5.2. OLFAKTÖR SPEKTROGRAM:**

Genel olarak bilinen koku materyalleri, sıvı içerisinde çözünmüş halde kaplara yerleştirilir. Enjektör ve burun içine yerleştirilen bir tüp aracılığı ile koku materyalini içeren hava burna verilir. Hastanın kap içerisinde ne miktarda koku materyali varken, hangi kokuyu alabildiği kaydedilir. Hem eşik belirleme, hem koku ayırt etme testidir.<sup>17,37</sup>

### **2.5.3. BÜTANOL EŞİK TESTİ:**

Eşik testi, algılanabilen en düşük konsantrasyonun belirlenebilmesi esasına dayanır. Bu amaçla bütanol sıkça kullanılmaktadır. En güçlü (yüksek) bütanol oranı %4'tür, diğerleri bu oranın dilüe halleridir. Bütanol yerine güle benzer kokusu olan feniletıl alkol de iyi bir seçim

olabilir. Çünkü daha az trigeminal reaktivitesi vardır. Bu maddelerin seçilmesindeki ortak neden suda iyi çözünmeleri ve kolayca tanınabilmeleridir. Hastaya en düşük konsantrasyondan başlayıp, en yükseğe doğru arttırarak kokular sunulur. Buradaki önemli nokta yüksek konsantrasyondan başlamamaktır. Çünkü yüksek konsantrasyondan başlamak sensitivite kaybına ve adaptasyona neden olabildiği gibi, en güçlü konsantrasyon ortak kimyasal duyuyu uyarak anosmik şahıslar tarafından dahi algılanabilir. Test sırasında hastaya biri koku içeren, diğeri boş olan iki şişe sunulur ve koku içeren şişeyi bulması istenilir. Kokulu şişeyi ayırt ettiği zaman, tekrar sorulur ve bilmesi halinde eşik değeri belirlenir.<sup>17,22,37</sup>

Kokunun klinik olarak ölçülmesinde kullanılan testler psikofizik (subjektif) ve elektrofizyolojik (objektif) testler olmak üzere ikiye ayrılır. Psikofizik testler 4 ana grupta toplanır:

- Kokunun algılanması
- Kokunun diskriminasyonu
- Koku tanınması
- Kokunun identifikasyonu

#### **2.5.4. KOKU ALGILAMA TESTLERİ:**

Kişinin algılayabildiği en düşük konsantrasyondaki koku, eşik değeri olarak adlandırılır. Ancak her denemede bu konsantrasyon değeri farklı belirlenebilir. Bu nedenle matematiksel ortalama eşik değeri hesaplanır. Koku eşik değerinin hesaplanmasında üç yöntem kullanılır:

1. Yöntemde hastaya kolay algılayacağı konsantrasyondan, zor algılayacağı konsantrasyona kadar bir seri koku sunulur. Sunum sırasında konsantrasyonlar rastgele seçilir. Doğru verilen yanıtların oranı kaydedilir. İkili seçmelide %75, üçlü seçmelide %66-67 doğru yanıt performansı eşik değeri olarak kabul edilir. Eşik değeri bu yöntemle belirlemek için çok sayıda deneme yapmak gerekir. Bu nedenle de klinikte kullanımı sık değildir.

2. Yöntemde azalan ve artan konsantrasyonlarda, seri halinde kokular sunulur. Konsantrasyonun arttığı serilerde, hastanın algılayamayacağı konsantrasyondan başlayıp, yavaş yavaş arttırılarak koku sunulur ve hastanın algıladığı miktar belirlenir. Azalan konsantrasyonda

ise bu işlemin tersi uygulanır. İki serinin de kokunun algılandığı konsantrasyonlarının kesişme noktası eşik değerin hesaplanmasında kullanılır.

3. yöntemde, diğer adıyla merdiven yönteminde, ikinci yöntemde olduğu gibi ancak eşik değere yakın değerlerde çalışılır ve süreden kazanç sağlanır.<sup>22,23,37</sup>

### **2.5.5. KOKU DİSKRİMİNASYON TESTLERİ:**

Sadece kokunun diskriminasyonuna yönelik gerçekleştirilen testler çok sık kullanılmamaktadır. Burada beklenen kokunun tanınması, identifiye edilmesi, belirlenmesi ya da hatırlanması değil, sadece kokular arasında ayırım yapılmasıdır. Bunun için de üç yöntem kullanılmaktadır.

İlk yöntemde hastadan, verilen iki kokunun aynı mı yoksa farklı mı olduğunu söylemesi istenilir. Belirli sayıda farklı ya da aynı kokuları içeren koku çiftleriyle yapılan bu testin sonuçları diskriminasyon oranı olarak kaydedilir. İkinci yöntemde, hastadan biri dışında aynı kokuları içeren bir koku setinden farklı olanı seçmesi istenilir. Bu test defalarca tekrarlanır ve doğruların yüzdesi diskriminasyon skoru olarak belirlenir. Üçüncü yöntem ise karışık olduğu için kullanılmamaktadır.

### **2.5.6. KOKU TANIMA TESTLERİ:**

Bu testlere eşik üstü koku tanıma testleri de denilir. İki kategoriye ayrılır. Birinci kategoride hastaya iki-üç koku içeren bir set verilir ve herhangi bir kokuyu duyup duymadığı sorulur. Bu noktada kokuların identifiye edilmesi istenmez ve kaba bir testtir. İkinci kategoride ise hastaya hedef bir koku sunulur ve sonrasında bu hedef kokuyu, kendisine sunulan koku seti içerisinde bulması istenir. Bu test defalarca tekrarlanır ve doğru yanıt sayısı test skoru olarak kabul edilir. Bu testin bir varyasyonunda ise, hastaya dört koku içeren sekiz şişe sunulur ve aynı kokuları içeren şişeleri eşleştirmesi istenir. Test iki-üç defa tekrar edilir, ortalama değer testin skoru olarak kabul edilir.<sup>22</sup>

### **2.5.7. İDENTİFİKASYON TESTLERİ:**

Bu test için üç temel yöntem vardır.

Birinci testte, hastadan kendisine sunulan kokuları tanıyıp, isimlerini yazması istenilir. Ancak koku alma fonksiyonu normal olan bir kişi dahi bu aşamada zorlanabilir.

İkinci test olan evet-hayır testinde ise hastaya bir koku koklatılır ve sonrasında bir koku ismi söylenerek kokladığı kokunun bu söylenen koku olup olmadığı sorulur. Doğru skoru bulabilmek için testin çok sayıda tekrarı gereklidir.

Üçüncü test ise çoktan seçmelidir. Hasta kendisine sunulan kokunun ismini, yine kendisine verilen koku listesinden seçerek bulur. Çoktan seçmeli testin çeşitli tipleri olsa da en sık Pennsylvania Üniversitesi Koku İdentifikasyon Testi (UPSIT) kullanılmaktadır (Şekil 9).<sup>17,22</sup>

### **2.5.8. ELEKTROFİZYOLOJİK TESTLER**

#### **Elektroolfaktografi:**

Elektroolfaktogramda (EOG) olfaktör bölge (epitel) üzerine bir elektrot yerleştirilir. Eğer reseptör hücre uyarılırsa negatif dalga oluşur (voltajda negatif kayma). Bu test olfaktör mukozal hastalıkları santral hastalıklardan ayırmak için kullanılır.

Açık şişe testlerinde, uyarı yoğunluğunun kontrolü için solüsyonlar düzenli olarak değiştirilmelidir. Halbuki olfaktometri yardımı ile uyarı kontrolü sağlanabilir, ancak bu da maliyeti arttırmaktadır.

Olfaktometrik ölçümde çoğunlukla, hastanın normal koklama hareketine başvurulurken, bazı çeşitlerinde koku direkt olarak hastanın burun içine püskürtülmektedir. Normal koklama burada en basit ve en pratik yöntemdir, optimal algılamayı sağlar.

Her ne kadar insanlarda olfaktör epitel kolay ulaşılır olmasa da, EOG olfaktör epitel bozukluklarına bağlı gelişen anosminin tanısında tek objektif metottur.<sup>22,37</sup>

### **Uyarılmış olfaktör potansiyeller:**

İlk olarak Finkenzeller<sup>79</sup>, koku uyarımı ile elektroensefalografide değişiklik olabileceğini düşünerek koku yolu ile uyarılmış serebral potansiyelleri tanımlamıştır. Daha sonra bu yöntem geliştirilerek 1993 yılında Auffermann<sup>80</sup> tarafından koku bozukluklarının objektif tanısında kullanılabileceği bildirilmiştir.

Bu testte, hastanın kafatasına perkutanöz yerleştirilen elektrotlar yardımı ile kokulu uyarılara karşı oluşan beyin sapı potansiyelleri ölçülür ve kaydedilir.

Kobal ve Hummel<sup>81</sup>, bu testi kullanarak, olfaktör uyarımın reseptöre ne zaman ulaştığını tespit etmişler ve saf koku uyarısı ile trigeminal uyarı arasındaki farkı göstermişlerdir. Trigeminal siniri kısmen veya tamamen uyaran maddelerin (karbon dioksitin yüksek konsantrasyonları, mentol, asetaldehit) potansiyelleri maksimum şiddete vertekste ulaşmış ve kemosomatosensöriyel uyarılmış potansiyeller adını almışlardır. Olfaktör siniri tamamen ya da tama yakın oranda uyaran maddeler (hidrojen sülfid, vanilin), parietal bölgede maksimum cevap oluşturmuş ve olfaktör uyarılmış potansiyeller olarak adlandırılmışlardır.

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

Bu prospektif çalışma, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Polikliniğinde gerçekleştirildi. Çalışma protokolü Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. Gönüllülere çalışma hakkında bilgi verilip yazılı onamları alındı. Çalışma Helsinki deklarasyonuna uygun olarak yürütüldü.(WMA 2010)

1 Şubat- 30 Mart 2011 tarihleri arasında yaşları 20-49 (ort 31,48±8.72) arasında değişen sağlıklı 50 birey çalışmaya alındı. Gönüllülerin 22'i erkek (%51,63), 28'i (%48,37) ise kadındı. Onsekiz (%36) sigara kullanıyordu. Hastaların tümüne detaylı kulak burun boğaz muayenesi yapıldı. Olfaktör disfonksiyona yol açabilecek; kafa travması, kronik rinosinüzit, alerjik rinit, nazal polipozis, psikiyatrik bozukluk (psikozlar), nörolojik hastalıklar (Parkinson, Alzheimer hastalığı, MS), doğumsal koku alma bozukluğu olan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Connecticut koku testi (CCCRC) testi daha evvel yaptığımız 2 araştırmamızda başarı ile uygulanmış ve normal popülasyonda Türkiye için uygun bir test olduğu gösterilmiştir.<sup>14,15</sup> Ancak CCCRC testi uygulaması zaman almakta ve UPSIT uygulaması kadar kolay olmadığından daha pratik olarak uygulanabilen ve dünyada yaygın olarak kullanılan UPSIT testinin toplumumuza uygun olup olmadığı değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Aynı hasta grubunda yapılan CCCRC testi ile korelasyon gösterip göstermediği araştırılmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların tümüne UPSIT ve CCCRC testi uygulanarak elde edilen sonuçlar ışığında UPSIT testi uygulamasının Türkiye popülasyonu için uygun olup olmadığı araştırıldı.

UPSIT Koku ayırtetme testi, 40 farklı koku koklatılması sonrası çoktan seçmeli skala üzerinde doğru olarak düşündüğu kokuyu işaretlemesi istendi ve elde edilen veriler değerlendirilerek koku ayırt etme skorları elde edildi.

UPSIT Koku ayırtetme (identifikasyon) testi 40 farklı koku esansından oluşmaktadır. Testler gürültüsüz ve iyi havalandırılmış odada gerçekleştirildi. Her yeni kokuda, koku adaptasyonu engellenmesi için 30 sn beklendi. Her 10 kokuda 5 dakika kadar ara verildi.

UPSIT testi sonuçlandıktan sonra, aynı gün içerisinde CCCRC testi uygulandı. Gönüllülerin soruları cevaplaması için herhangi bir zaman kısıtlaması yapılmadı. CCCRC test butanol eşik testi ve sık kullanılan kokuların ayırtedilmesi testlerini içerir. İdentifikasyon testinde 8 farklı koku opak sızdırmaz şişeler içerisinde yerleştirildi. Herbir koku her iki burun deliğine birer birer koklatılarak hastaya verilen listedeki hangi koku olduğu sorularak doğru verilen cevaplar her iki burun deliğinden elde edilen skorun ortalaması alınarak saptandı. CCCRC testte kullanılan koku materyali soruları ve cevapları ;

1. **VİKS**, naftalin, çimen, anason
2. tütün, süt, **TÜRK KAHVESİ**, çikolata
3. sabun, **NAFTALİN**, zeytinyağı, ıtır
4. bal, vanilya, **TARÇIN**, çikolata
5. **PUDRA**, lavanta, sabun, vanilya
6. zencefil, hindistan cevizi, **SABUN**, damla sakızı
7. **KAKAO**, hindistan cevizi, ceviz, yer fıstığı
8. lavanta, bal, **FISTIK EZMESİ**, kakao



Verilen her doğru cevap 1(bir) puan olarak değerlendirildi. Hem N-bütanol koku eşik testi hem de koku ayırtetme testi minimum ve maksimum skorları sırasıyla 0 ile 7'ydi. Viks trigeminal sinir ile iletildiğinden pozitif kontrol amaçlı kullanıldı. Viks kokusunu doğru olarak ayırtedemeyen gönüllüler çalışma dışı bırakıldı. N-bütanol testi skoru ile koku identifikasyon test skorunun ortalaması alınarak ortonazal olfaktör yeterlilik ortalama skoru hesaplandı ve Tablo 2'ye göre değerlendirilerek gönüllülerin olfaktör fonksiyonları sınıflandırıldı.

<b>Skor Aralığı - Değerlendirme</b>
(6,00 – 7,00) Normosmi
(5,00 – 5,75) Hafif hiposmi
(4,00 – 4,75) Orta hiposmi
(2,00 – 3,75) Ağır hiposmi
(0,00 – 1,75) Anosmi
<b>Total</b>

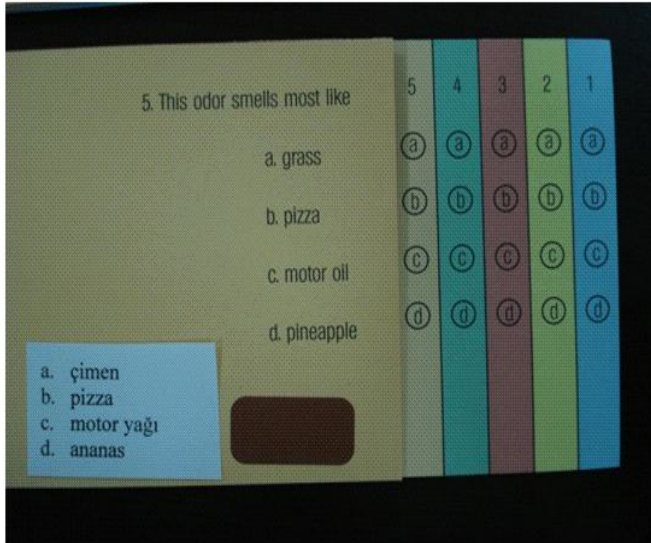
Tablo 2: Olfaktör Fonksiyonların Sınıflandırılması.

Koku eşikleri ise n- butanol dilüsyonu yapılarak değerlendirildi. En konsantre solüsyon %4 olarak distile su ile dilüe edildi. Diğer şişeler ise 3:1 oranında distile su ile seyreltilerek toplam 10 değişik konsantrasyonda hazırlandı. Ayrıca benzer bir şişe içine saf distile su konuldu. Her şişenin sorgulaması 2 adet şişede yer alan koku hangisindedir diye sorularak gerçekleştirildi. Bir şişede butanol diğerinde ise saf distile su mevcuttu ve hastaya burun deliklerine 2 cm yaklaştırılıp 3-4 sn koklaması ve hangi şişede koku aldığı şişelerin yeri değiştirilerek en az 3 defa doğru şişeyi bilmesi istenerek soruldu. Üç defa doğru şişeyi bildiğinde ilgili seviye eşik değer olarak kabul edildi.

UPSIT “Smell identification test” her biri zarf içerisinde yer alan 4 kitapçıktan oluşmaktadır. Her bir kitapçık 10 çeşit koku materyali içermektedir. Kokular, 10-50 µm boyunda üre formaldehit polimer mikrokapsüller içerisinde fikse edilmiş halde; kitapçıkta her bir sayfanın alt köşesinde dikdörtgen şekilli kahverengi kutucuk içerisinde yer almaktadır. Zarf içerisinden çıkan kalemin ucuyla bu bölgenin çizilmesi ile koku açığa çıkar. Her sayfada ilgili koku için dört seçenek sunulmuştur. Zorunlu seçmeli bir test olduğundan, hasta koku almasa da bir seçenek işaretlemesi mecbur kılınmıştır. Koku içeriği yönünden, popülasyonun günlük hayatta karşılaştığı kokulara yakınlık göstermektedir.<sup>77</sup>



Şekil 9: UPSIT soru kitapçıkları



Şekil 10: UPSIT kitapçığı.

SORU #	A	B	C	D
1	gazyağı	pizza	yerfıstığı	leylak
2	turşu	balonlu ciklet	keklik üzümü	karpuz
3	domates	meyankökü	çilek	mentol
4	viski	bal	misket limonu	kiraz
5	çimen	pizza	motor yağı	ananas
6	kokarca	nane şekeri	meyve suyu	kola
7	muz	sarımsak	kiraz	motoryağı
8	meyan kökü	karanfil	kırmızı biber	muz
9	karanfil	leylak	deri	elma
10	kokarca	hindistan cevizi	sedir ağacı	bal
11	çikolata	muz	soğan	meyvesuyu
12	sabun	meyvesuyu	mentol	balkabağı turtası
13	meyankökü	ananas	çedar peyniri	kiraz
14	tiner	kiraz	hindistan cevizi	çedar peyniri
15	kola	tarçın	çam ağacı	hindistan cevizi
16	gül	limon	şeftali	gazyağı
17	çilek	turşu	çikolata	sedir ağacı
18	sedir ağacı	gazyağı	limon	alkolsüz bira
19	limon	çikolata	alkolsüz bira	karabiber
20	mentol	elma	zencefilli kek	çedar peyniri
21	leylak	kırmızı biber	hindistan cevizi	viski
22	terebentin	sabun	kokarca	kırmızı biber
23	çikolata	şeftali	deri	pizza
24	alkolsüz bira	karpuz	muz	duman
25	ananas	turşu	alkolsüz bira	karabiber
26	duman	viski	ananas	soğan
27	misk kokusu	sarımsak	terebentin	misket limonu
28	çedar peyniri	portakal	balonlu ciklet	terebentin
29	misket limonu	keklik üzümü	balkabağı turtası	deri
30	kırmızı biber	mentol	portakal	karpuz
31	karpuz	yer fıstığı	gül	tiner
32	nane şekeri	zencefilli kek	ot	çilek
33	turşu	ot	duman	şeftali
34	çamağacı	duman	leylak	portakal
35	pizza	terebentin	karanfil	üzüm
36	motoryağı	balkabağı turtası	gül	limon
37	sabun	karabiber	meyankökü	yerfıstığı
38	portakal	misk kokusu	kola	doğalgaz
39	misket limonu	gül	nane şekeri	balonlu ciklet
40	yer fıstığı	limon	elma	alkolsüz bira

Şekil 11: UPSIT koku şıkları.

Test bireylerin eşik değer üzerindeki konsantrasyonda kokuları tanıyabilme ve gerektiğinde karşılaştırabilme yeteneğine dayanmaktadır. Test değerlendirilmesinde esas doğru cevaplanan koku (soru) sayısıdır. Test sonucu doğru cevaplanan soru sayısı üzerinden

hesaplanmaktadır. Her bir birey kendi yaş grubu ve cinsiyetindeki bireylerden elde edilen değerler ile karşılaştırılmaktadır (Tablo 3 ve 4).<sup>77</sup>

**MALE NORMS: PERCENTILE VALUES**  
Age of Examinee

	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	≥ 85
40	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99
39	98	94	77	90	89	85	87	91	90	95	93	97	97	99	99	99	99
38	94	81	59	68	73	70	64	75	70	89	82	92	93	95	98	99	99
37	93	71	44	50	54	53	50	53	58	73	70	78	83	90	95	99	99
36	90	59	35	31	37	37	36	43	49	60	56	66	71	83	87	99	95
35	83	52	26	22	23	25	27	26	31	41	42	56	64	77	74	97	95
34	80	44	17	16	15	18	19	21	22	33	33	47	54	74	65	93	89
33	76	32	11	14	10	11	12	17	15	30	27	34	44	66	53	85	86
32	69	28	08	11	07	10	09	13	11	21	23	26	44	62	44	78	84
31	63	19	06	07	05	08	06	11	10	19	23	22	41	58	35	71	81
30	59	15	05	06	05	07	05	08	10	18	23	21	36	52	35	65	81
29	49	12	05	05	05	06	06	07	14	19	15	31	48	34	63	75	75
28	45	10	05	05	05	06	06	08	14	18	15	31	42	32	63	74	74
27	36	05	05	05	05	06	06	08	14	18	13	27	36	31	66	68	68
26	34	05	05	05	05	06	06	08	14	18	12	13	24	34	29	80	63
25	29	05	05	05	05	06	06	08	14	18	12	13	20	30	27	47	60
24	25	05	05	05	05	06	06	08	14	18	11	13	20	25	27	46	64
23	23	05	05	05	05	06	06	08	14	18	11	13	17	23	24	43	47
22	21	05	05	05	05	06	06	08	14	18	11	13	15	23	25	40	44
21	17	05	05	05	05	06	06	08	14	18	07	11	10	18	23	40	44
20	17	05	05	05	05	06	06	08	14	18	05	11	08	16	21	34	44
19	15	05	05	05	05	06	06	08	14	18	05	11	07	14	18	31	42
18	10	05	05	05	05	06	06	08	14	18	05	11	07	13	15	28	40
17	08	05	05	05	05	06	06	08	14	18	05	09	07	13	11	25	40
16	05	05	05	05	05	06	06	08	14	18	05	05	05	10	11	24	37
15		05	05	05	05	06	06	08	14	18	05	05	05	08	10	19	32
14		05	05	05	05	06	06	08	14	18	05	05	05	08	06	18	32
13		05	05	05	05	06	06	08	14	18	05	05	05	08	05	16	28
12		05	05	05	05	06	06	08	14	18	05	05	05	06	05	10	25
11		05	05	05	05	06	06	08	14	18	05	05	05	05	05	06	21
10		05	05	05	05	06	06	08	14	18	05	05	05	05	05	05	12
9		05	05	05	05	06	06	08	14	18	05	05	05	05	05	05	07
8		05	05	05	05	06	06	08	14	18	05	05	05	05	05	05	05
7		05	05	05	05	06	06	08	14	18	05	05	05	05	05	05	05
6		05	05	05	05	06	06	08	14	18	05	05	05	05	05	05	05
5		05	05	05	05	06	06	08	14	18	05	05	05	05	05	05	05
4		05	05	05	05	06	06	08	14	18	05	05	05	05	05	05	05
3		05	05	05	05	06	06	08	14	18	05	05	05	05	05	05	05
2		05	05	05	05	06	06	08	14	18	05	05	05	05	05	05	05
1		05	05	05	05	06	06	08	14	18	05	05	05	05	05	05	05
0		05	05	05	05	06	06	08	14	18	05	05	05	05	05	05	05
N =	126	145	197	148	186	160	129	103	81	80	73	68	59	77	62	68	57

**Tablo 3:** Erkekler için yaşlara göre koku persantil tablosu. (Richard L Doty. The Smell Identification Test Administration Manual.1995)

## FEMALE NORMS: PERCENTILE VALUES

		Age of Examinee																	
		5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	≥ 85	
40	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	
39	98	96	82	79	88	80	82	84	87	89	89	95	97	98	99	99	99	99	
38	94	74	60	51	61	57	59	60	70	85	73	80	88	91	96	98	99	99	
37	92	57	40	32	40	37	42	39	49	69	51	66	76	86	87	94	98	98	
36	84	42	23	29	27	21	28	26	22	44	34	53	68	77	81	92	95	95	
35	71	31	14	07	16	16	18	17	16	33	28	38	59	70	73	89	92	92	
34	64	23	09	06	09	11	10	15	06	25	23	29	44	63	69	85	90	90	
33	58	16	07	05	05	07	05	11	06	17	18	21	39	55	57	80	86	86	
32	57	10	06					10	05	14	14	18	30	44	50	76	86	86	
31	42	07	05					07		09	13	15	26	39	49	69	82	82	
30	39	06						06		13	14	19	34	42	66	76	86	86	
29	35	05						05		13	13	18	29	38	62	72	86	86	
28	31									10	10	16	24	37	60	68	86	86	
27	30									10	09	16	21	34	54	65	86	86	
26	24									10	06	15	17	31	48	62	86	86	
25	23									09	05	14	17	29	46	58	86	86	
24	20									06		11	16	29	41	57	86	86	
23	17									05		10	16	25	38	49	86	86	
22	16											08	14	24	33	44	86	86	
21	15											08	14	21	31	40	86	86	
20	14											08	11	21	28	38	86	86	
19	11											07	10	19	23	28	86	86	
18	10												05	09	16	22	26	86	86
17	08													09	16	17	23	86	86
16	08													09	11	16	18	86	86
15	06													07	09	14	15	86	86
14	05													06	08	14	12	86	86
13														05	08	11	11	86	86
12															05	09	08	86	86
11																05	06	86	86
10																	05	86	86
9																		86	86
8																			86
7																			
6																			
5																			
4																			
3																			
2																			
1																			
0																			
N =		132	134	212	232	213	174	153	92	90	81	79	80	88	87	77	87	98	

**Tablo 4:** Kadınlar için yaşlara göre koku persantil tablosu. (Richard L Doty. The Smell Identification Test Administration Manual.1995)

Testin güvenilirliği %90'ı geçmektedir ve diğer zaman alan koku testlerine üstünlüğü bulunmaktadır. "Smell identification test" koku fonksiyonuyla ilgili bilimsel veya tıbbi bilgisi olan kişiler tarafından yapılmalıdır.<sup>77</sup>

### Uygulama Prosedürü:

Testin uygulanacağı bireyler, koku almasalar dahi bir seçeneği işaretlemek zorunda oldukları konusunda bilgilendirilmelidir. Test 40 cevap üzerinden değerlendirilmektedir ve tamamlanmamış testler değerlendirilmeye alınmamaktadır.

Testi uygulayan kişi, kokuların saklı olduğu sahanın doğru şekilde karalandığına (çizildiğine) emin olmalıdır. Genellikle “Z” harfi çizmeleri ve gerektiğinde üzerine birkaç çizgi daha geçmeleri önerilir. İlgili alanın karalanmasının ardından, vakit geçmeden hemen koklaması da bireyin kokuyu ayırt etmesini kolaylaştırmaktadır (Şekil 11).<sup>77</sup>



**Şekil 12:** Testin uygulanma biçimi. (Richard L Doty. The Smell Identification Test Administration Manual.1995)

Test kitapçıkları bireylere kronolojik sırayla sunulmalıdır. Görme bozukluğu olan, ya da çeşitli faktörler nedeni ile kokuyu ortaya çıkarmada zorlanan bireylere, testi uygulayan kişi sonuçları etkilemeksizin yardım etmelidir.

Test uygulanan bireyin yaşı ve cinsiyeti test sonuçlarının değerlendirilmesinde mutlaka dikkate alınmalıdır. Örneğin 20 puanlık skor, 30 yaşındaki erkek hasta için anormal bulunurken, 80 yaşındaki bir erkek hasta için normal kabul edilmektedir. UPSIT’e ait persantil eğrileri çeşitli yaşlarda 1819 erkek ve 2109 kadın bireye test uygulanması sonucu elde edilen değerlere dayandırılarak oluşturulmuştur.<sup>77</sup>

### **Skor Değerlendirilmesi ve Persantil Eğrilerinin Kullanımı:**

Tablo 3 ve Tablo 4 kullanılarak bireylerin skorları değerlendirilir. Cevap anahtarı kullanılarak bireyin toplam doğru sayısı hesaplanır (maksimum 40). Örneğin 47 yaşındaki bir bayan, testte yaptığı 35 doğru yanıt sonrasında 16. persantilde bulunacaktır. Diğer bir deyişle normal bayanların %16'sı bu değerde ya da altında bir skor elde etmiş olacaktır. Böyle bir skor normal grubun alt sınırındadır, ancak anormal de kabul edilmeyecektir.

Genel olarak koku fonksiyonu değerlendirilirken;

**0-5** Büyük olasılıkla numara yapıyor

**6-18** Total anosmi

**19-25** Ciddi anosmi

**26-29** Orta düzeyde mikrosmi (erkek)

**26-30** Orta düzeyde mikrosmi (bayan)

**30-33** Hafif mikrosmi (erkek)

**31-34** Hafif mikrosmi (bayan)

**34-40** Normosmi (erkek)

**35-40** Normosmi (bayan)

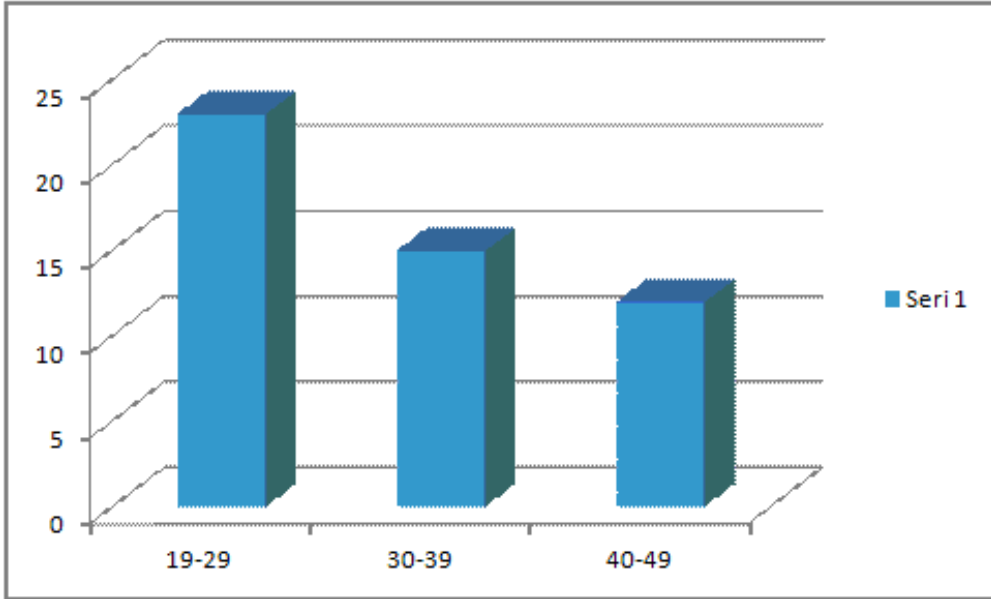
Erkeklerde 15 yaş altı, bayanlarda 10 yaş altı yaş grupları dışında bu sınıflama tüm yaş grupları için uygulanabilir.<sup>77</sup>

Ship ve ark. erkekler arasında özellikle yaşla limon, pizza, çimen, çikolata ve üzüm kokusunda azalma olduğunu, bayanlar arasında ise limon, pizza, meyve suyu ve zencefilli kek kokusunda azalma olduğunu belirtmişlerdir. Ancak bunların gerçek fizyolojik değişiklikler olup olmadığı açık değildir.<sup>78</sup>

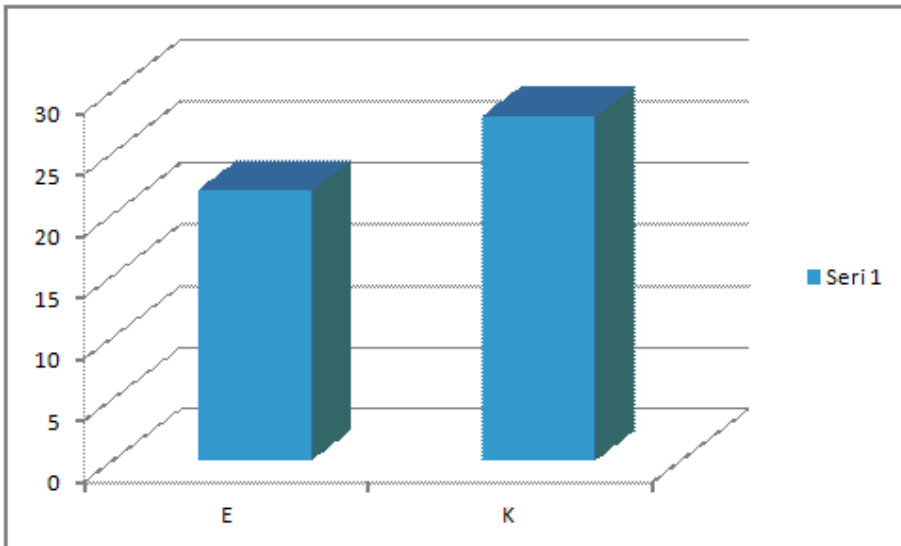
UPSIT testinin uygulanacağı bireyler, koku almasalar dahi bir seçeneği işaretlemek zorunda oldukları konusunda bilgilendirilmelidir. Test 40 cevap üzerinden değerlendirilmektedir ve tamamlanmamış testler değerlendirilmeye alınmamaktadır.

## BULGULAR VE İSTATİKSEL SONUÇLAR:

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalında olfaktor fonksiyon değerlendirilmesi yaşları 20-49 arasında değişen ( $31,48 \pm 8.72$ ) olan ve dışlanma kriterleri taşımayan 50 gönüllü üzerinde gerçekleştirildi. Erkek gönüllüler  $29.67 \pm 5.9$  bayan gönüllüler  $32.78 \pm 10.17$  yaşında idi. 50 gönüllünün 18'i (%36) sigara kullanıyordu.



Grafik 1 : Gönüllülerin yaş dağılımı

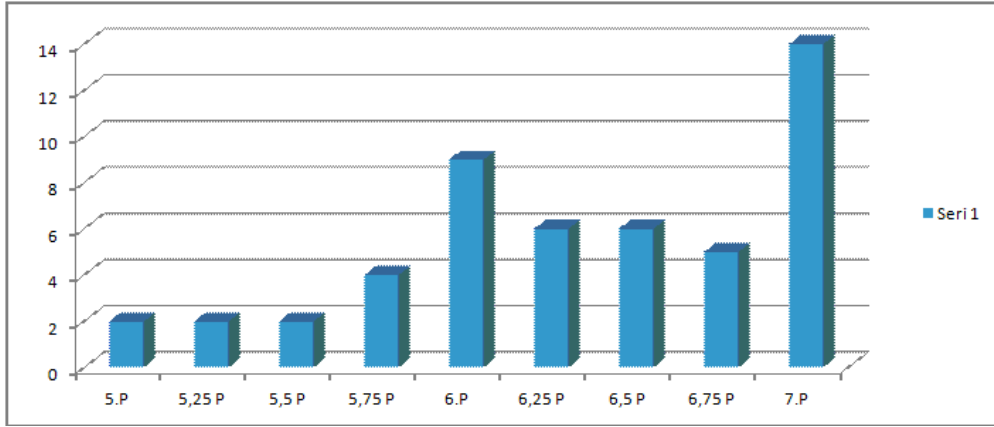


Grafik 2: Gönüllülerin cinsiyet dağılımı



### CCCRC test skorları

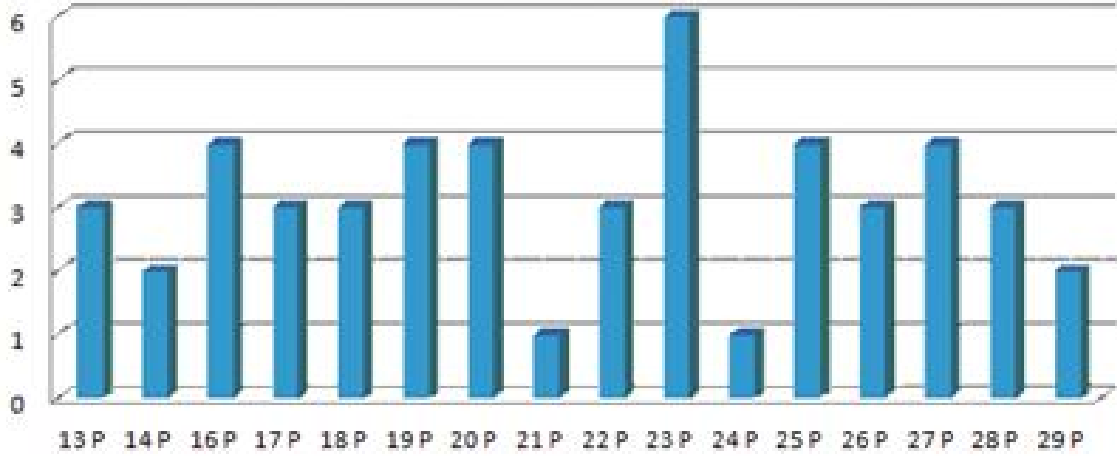
Gönüllülerin CCCRC skor ortalamaları - koku aydırdetme ve butanol koku eşik değeri ortalaması - 7 üzerinden  $6.33 \pm 0.588$  idi. Hastaların 10'u 5 ile 5.75 arasında skor aldı ve hafif hiposmik olarak değerlendirildi, hastaların geri kalan 40'ı 6 ile 7 arasında skorlar alarak normosmik olarak değerlendirildi.



Grafik 3 : CCCRC Test skor dağılımı

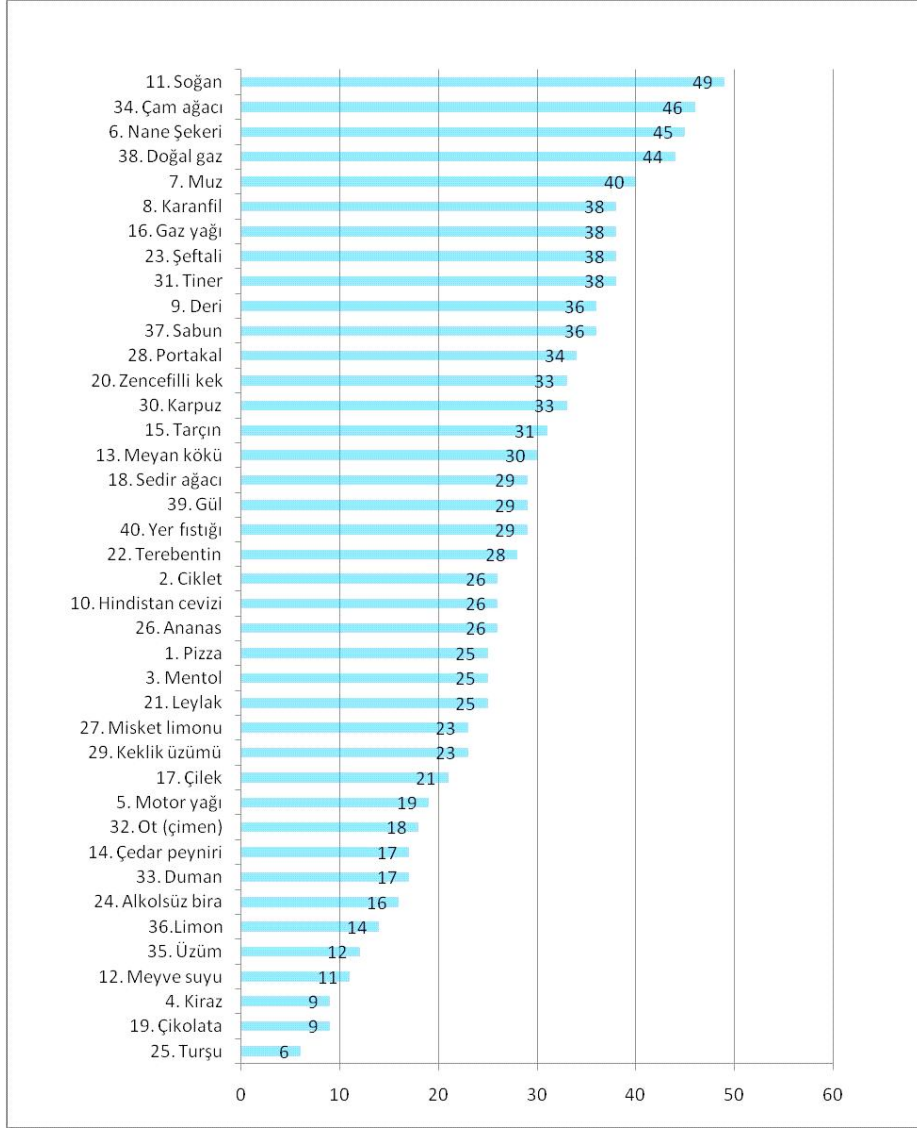
### UPSIT test skorları

Test uygulanan 50 kişi, 40 soruda ortalama  $21.38 \pm 4.68$  doğru cevap verdi. Test uygulanan 28 kadın gönüllü, 40 soruyu ortalama  $21.55 \pm 4.4$  doğru cevapladı. Test uygulanan 22 erkek gönüllü, 40 soruyu ortalama  $21.14 \pm 5.1$  doğru cevapladı. Erkek ve kadın gönüllülerin skorları arasında anlamlı fark görülmedi ( $p=0.19$ ). Sigara içen gönüllülerin ortalama skoru  $21.06 \pm 5.36$ , sigara içmeyen gönüllülerin ortalama skoru  $20.97 \pm 4.96$ 'ydı ve aralarında istatistiki olarak fark bulunmadı ( $p=0.677$ ), bu nedenle skorlar değerlendirmeye alındı.

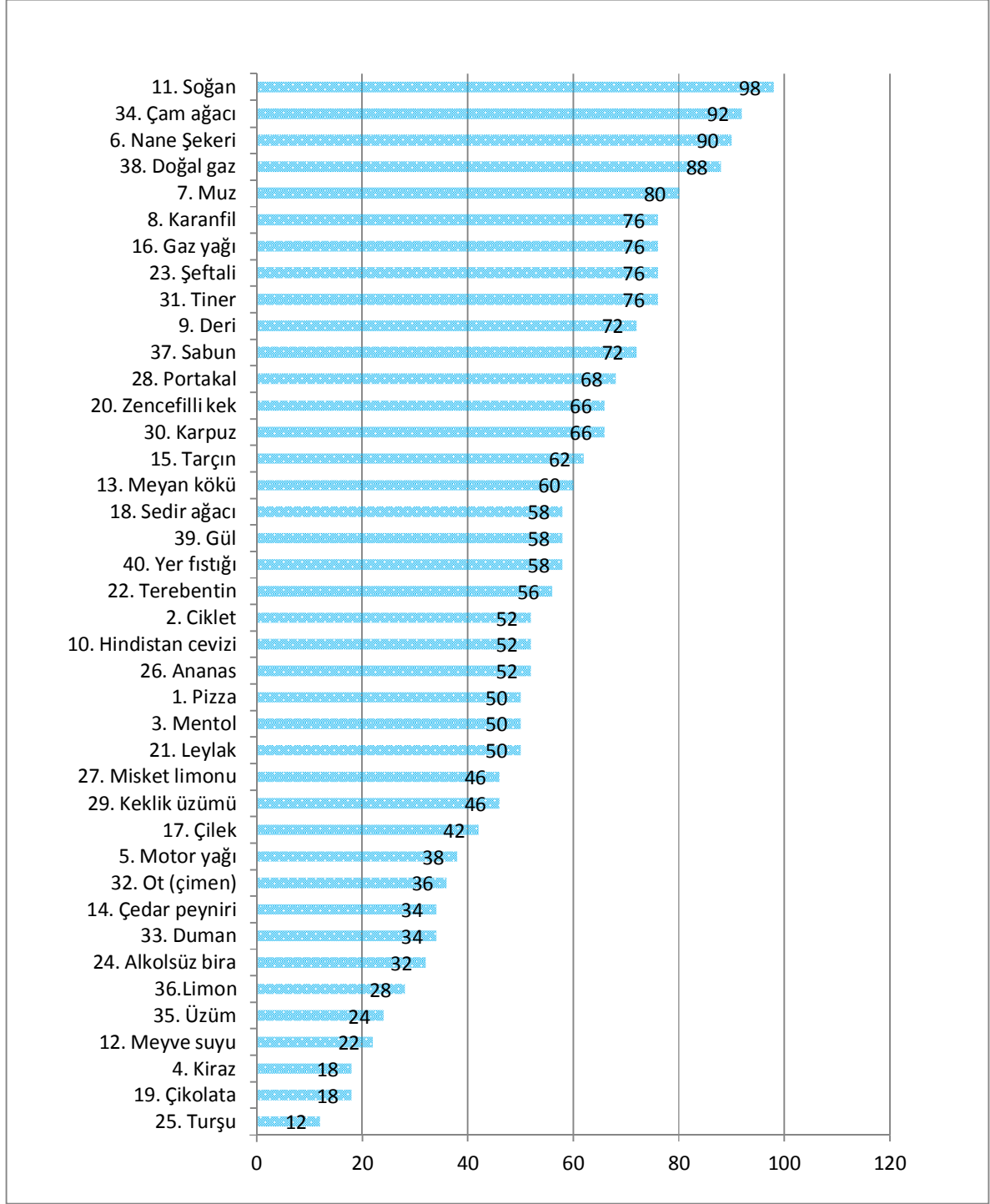


Grafik 4 : UPSIT skor doğru sayıları

Test edilen kokuların tek tek doğru cevaplanma sayıları ve yüzdeleri Tablo 5 ve Tablo 6’de sunulmuştur. Test sonuçlarına göre en çok ayırt edilebilen kokular sırasıyla, soğan (%98), çam ağacı (%92), nane şekeri (%90), doğalgaz (%88) ve muz (%80) kokularıydı. En az ayırt edilebilen kokular ise turşu (%12), kiraz (%18), çikolata (%18) kokularıydı. Bira (%32) ve çedar peyniri (%34) de en az ayırt edilebilen kokular arasındaydı.



Tablo 5 : UPSIT'deki kokuların tek tek doğru cevaplanma sayıları



Tablo 6 : UPSIT'deki kokuların doğru cevaplanma yüzdeleri

## • TARTIŞMA

İnsanlarda koku yaşam kalitesinde önemli bir rol oynamaktadır, fakat koku alma bozuklukları sıklıkla hekimler tarafından yetersiz olarak değerlendirilmekte ve gereken önem verilmemektedir.

Klinik olarak koku almada gerekli olan nazal açıklık veya olfaktör yarığa gitmek için havanın geçtiği yerin orta konkanın alt bölümünün mediali veya anterioru olduğu tahmin edilmektedir. Bu bölgede meydana gelecek değişiklikler olfaktör fonksiyonu etkilemektedir. Bu bölge ve üstünde ödemli mukoza, polip, tümör veya nazal kemik deformiteleri nedeni ile oluşan obstrüksiyon, burnun diğer bölümleri normal bile olsa olfaktör fonksiyonu etkiler.

Jafek ve ark, nonobstrüktif nazal inflamatuvar hastalıklara bağlı koku kaybını belirlemişlerdir. Bu durumda inflamasyon, olfaktör epiteli ve koku molekülü-reseptör ilişkisini etkiler, lokal ödem ve olfaktör nöron hasarına yol açar.<sup>82</sup>

Kern ve ark yaptıkları bir çalışmada, kronik rinosinüziti olan ve koku tanımlama testinde düşük değere sahip hastaların olfaktör mukoza biyopsi incelemelerinde inflamatuvar değişiklikler görmüş ve obstrüksiyon olmadan da inflamasyona bağlı gelişen primer nöron disfonksiyonunun olfaktör bozukluğa yol açabileceğini belirtmişlerdir.<sup>10</sup>

Jafek ve ark konjenital olfaktör kaybın patofizyolojisinde olfaktör epitel ve bulbusta meydana gelen dejenerasyon ve atrofinin rol oynadığını belirtmişlerdir. Bunu, konjenital kayıp olanların olfaktör reseptör epitelyum biyopsilerinde periferik reseptörler veya destek hücrelerinde total kayıp olmasına bağlamışlardır. Epiteldeki total kayıp da, olfaktör testlerde konjenital grubun en düşük skor elde etmesinin asıl nedenidir.<sup>82</sup>

Koku ve tat kimyasal duyu alma sistemimize aittir. Koku ve tat almanın karmaşık süreci etrafımızdaki maddelerden salınan moleküllerin burun, ağız ve boğazdaki özel sinirleri uyarmasıyla başlar. Bu hücreler mesajları özgül koku ve tatların tanımlanmış olduğu beyne iletirler. Birçok tat, temel olarak koku duyusu aracılığı ile tanınır. Örneğin çikolata yerken burnunuzu tutarsanız yediğinizin tatlı mı acı mı olduğunu ayırabilseniz bile çikolatanın tadını

almakta zorlanacaksınız. Bunun sebebi çikolatanın tanıdık tadının büyük ölçüde kokuyla algılanmasıdır. Kahvenin iyi bilinen tadı da böyledir. Bu, kendi yaptığı yemeği deneyen bir aşçıbaşı örneğinde olduğu gibi lezzetli bir tadı bütünüyle almak isteyen birinin her lokmadan sonra niçin burnundan nefesi dışarı verdiğini açıklamaktadır.

Koku tarama testleri sırasında sıklıkla karşılaşılan bir problem; birçok hastanın tat duyusunun kaybolmasıyla koku duyusunun da kaybolduğunu belirtmeleridir. Westerman<sup>83</sup> böyle durumlar için basit bir test geliştirmiştir. Bu testte koku dilin üzerine yerleştirilmekte ve denekten materyalin tadını tarif etmesi istenmektedir. Bu test aynı zamanda simülasyon yapanları tanımlamada kullanılabilir, çünkü çok az sayıda kişi tadın büyük oranda koku duyusuna bağlı olduğunu bilir. Bu yüzden, dilin üzerine yerleştirilen kahvenin tadını tariflemesi istendiğinde, simülasyon yapan kişi acı bir tat aldığını rapor ederek kahve tadını tanıyacak, fakat burnuna yaklaştırılan kahvenin kokusunu alamadığını söyleyecektir. Avustralya'da Laing ve ark.<sup>84</sup> tarafından bu tat-koku testleri geliştirilmiş ve insanların tat-koku karışımlarının bileşenlerini tanımlamada sınırlı kapasiteye sahip oldukları gösterilmiştir.

Kokuların nazal olfaktor reseptörlere, ön taraftan burun deliklerinden (ortonazal uyarı) ve arka taraftan posterior koanadan (retronazal uyarı) ulaştıkları bilinmektedir. Pierce ve Halpern<sup>85</sup>, deneklerin dilleri üzerine yerleştirdikleri koku ihtiva eden küçük film kapakları aracılığıyla, bu iki uyarı yolunu ayrı ayrı test etmişler ve birbirinden bağımsız olduklarını göstermişlerdir. Heilmann ve arkadaşları<sup>86</sup>, oral uyarı vererek retronazal koku fonksiyonunu değerlendiren bir klinik test kiti geliştirmiştir. Bu bilgiler ışığında, koku fonksiyonunu değerlendiren klinik testlerin ortonazal koku algılamayı mı, retronazal koku algılamayı mı yoksa her ikisini birlikte mi test ettiğinden emin olunması gerekmektedir.

Koku alma bozukluklarının değerlendirilmesi için kantitatif olfaktor fonksiyonu ölçen bir çok psikofiziksel test vardır. Bu amaçla çok sayıda koku testi geliştirilmiştir. İlk olarak Zwaardemaker<sup>87</sup> tüp olfaktometresini geliştirmiş ve sonrasında bir çok satüre havayı veren, şişeden koklanan, parfümeri stripleri, plastik sıkılabilen şişeler<sup>88</sup>, mikroenkapsüle kazanabilir stripler<sup>89</sup>, farklı kokular içeren kalemler<sup>90</sup> ve sofistike hava dilüsyonlu olfaktometreler geliştirilmiştir.

Olfaktör tarama testlerinin geliştirilmesi doktorların olfaktor fonksiyonları hızlı ve kolay bir şekilde değerlendirmesini sağlamıştır. Koku bozukluğu bulunduğu detaylı bir hikaye alınması ve normo veya hipoanosmia varlığını değerlendirmek için olfaktor tarama testi

kullanılması gerekmektedir. İletim veya sensorinöral tip koku alma kayıplarının ayrılması için diğer muayenelerde yapılmalıdır. Rhinomanometri, nazal sitoloji, endoskopi, burun ve paranasal sinüslerinin ve diğer olfaktör yolların değerlendirilmesi için MR ve BT uygulanmalıdır. Nörodejeneratif hastalıklardan şüphelenildiğinde (Alzheimer, Parkinson, MS) tam bir nörolojik muayene olfaksiyon kaybıyla bağlantılı olarak ortaya konması önerilmektedir.

Dünya da birçok merkezde olfaktör testler uygulanmaktadır. Bunlar bazen daha önce tanımlanmış testler, bazende bölgesel olarak dizayn edilmiş testlerdir. Japonya'da, beş ayrı kokunun sekiz farklı konsantrasyonunu barındıran çubuklardan oluşan T ve T olfaktometre standart testtir. Bu test sayesinde hem algılama hem de tanıma eşikleri belirlenebilmektedir ve bunlar, odyograma benzer şekilde, bir grafik üzerine çizilebilmektedir.<sup>91</sup> Almanya'da koku emdirilmiş penslerin kullanıldığı koku tanımlamasına dayalı zorlu-seçim testi geliştirilmiştir (Sniffen Sticks, Erlanger).<sup>92</sup>

UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test), CCSIT (Cross Cultural Smell Identification Test), İskandinav Ülkeleri koku testi ve SST (Sniffen Sticks Test) yaygın olarak satılan ve kullanılan koku testi materyalleridir.<sup>93,94,95,96</sup>

UPSIT, Kuzey Amerika'da yaygın olarak kullanılan mikroenkapsüle koklama testidir.<sup>93</sup> Bu test 40 mikrokapsüllü kristaller içeren 4 kitap ve her kitapta 10 farklı koku olan toplam 40 kokudan oluşur. Zorunlu çoktan seçmeli bir testtir, çünkü hasta hiç koku almasa dahi 4 şıktan birini seçmek zorundadır. UPSIT, Brezilya<sup>97</sup>, Çin<sup>98</sup>, Avustralya<sup>99</sup> ve İtalya<sup>100</sup> gibi birçok topluma uyarlaması yapılmış ve kullanılmaktadır. Koku aşinalığı koku testi için çok önemlidir, çünkü olfaksiyon ölçümü yapılabilmesi için uygulanacak kokulara o toplumun aşına olması gerekmektedir.<sup>100</sup>

SST, Avrupa popülasyonuna uygun olarak Almanlar tarafınca geliştirilmiş 1996'dan beri var olan ve Avrupa'da yaygın olarak kullanılan bir testtir.<sup>90</sup> Orta Avrupa popülasyonunun yüksek derecede aşına oldukları kokular seçilmiştir. SST, iki seviye testten oluşmaktadır: Birinci seviye test 12 stikten oluşan koku identifikasyonunun değerlendirildiği testtir. İkinci seviye ise genişletilmiş SST testi olup koku eşikleri diskriminasyonu ve identifikasyonunu içerir.<sup>90,101</sup>

Yaşlılarda olfaktör epitelyumun yüzeyi azalır ve respirator epitelyum olfaktör epitelyumla yer değiştirir ve olfaktör bulbustaki mitral hücre sayısı oldukça azalır.<sup>102</sup> Yaşla beraber etyolojisi bilinmeyen koku algılama kaybına presbiosmi olarak adlandırılmaktadır. Bizim sonuçlarımız da

yaş ile beraber koku ayırt etme skorlarında ve butanol eşik testi skorlarında azalma olduğunu saptanmıştır. Bu her iki testte de azalma arasında pozitif bir çapraz korelasyon görülmektedir.

Kantitatif olfaktör değerlendirme klinik pratiğimizde sıklıkla ihmal edilmektedir, halbuki olfaktör kayıp tanıyı destekleyebilir ve anlamlı bir morbiditeyi açıklamada kılavuzluk edebilir. Tüm bu testler oldukça maliyetli ve Türkiye toplumuna uyarlaması yapılmamış testlerdir.<sup>103</sup> Aradaki bu 15 puanlık anlamlı farkın nedeni UPSIT’te yer alan koku materyallerinin Türk toplumu tarafından aşına olunmaması ve kültür farklılığından kaynaklanmaktadır.

Nitekim, yine Türkiyede yapılan bir çalışmada Türk toplumunun koku aşinalığının yüksek olduğu kokuların % 94'lere yaklaşan doğrulukta ayırt edilirken bazı kokularda % 10'lara düşen rakamlar UPSIT testindeki koku seçiminin Türk toplumunun koku aşinalığına uygunluğu açısından düşündürücüdür. UPSIT testi incelendiğinde keklik üzümü, misket limonu, çedar peyniri, alkolsüz bira, viski gibi Türk toplumunun aşına olmadığı kokular genel skoru düşürmektedir.<sup>105</sup>

Benzer şekilde İtalya’da UPSIT çalışmasında İtalyan toplumunun ortalamasının Amerikalardan 6 puan daha az olduğunu, Avustralyalılarda ise 2 puan daha az olduğu bildirilmiştir.<sup>99,100</sup>

Yaptığımız çalışmada gönüllülerin UPSIT skor ortalaması  $21.38 \pm 4.68$  bulunurken Amerikan normatif değerleri aynı yaş gruplarındaki Amerikalılarda bu skor ortalamaları  $36 \pm 0.8$  dur. Tablo 1 detaylı olarak incelendiğinde Türk toplumuna aşına olan kokuların doğru cevaplanma oranları %98 lere kadar çıkmaktadır. Ancak Türk toplumuna aşına olmayan kokularda doğru cevaplanma oranları bazı kokular için %12'lere kadar düşmektedir, bu geniş dağılım Türk ve Amerikan toplum ortalamasındaki 15 puanlık farkın kültürel ve kokulara yabancılığa bağlı olduğunu söylemek yanlış olmaz. UPSIT testindeki keklik üzümü, misket limonu, bira, viski gibi kokular özellikle Türk toplumuna yabancı kokulardır.

CCCRC testi Türk toplumunun olfaktör fonksiyonunu değerlendirmek için uygun bir testtir. Çalışmamızda yapılan CCCRC testi sonucunda 50 hastanın 40’ı normosmik, 10’u hiposmik olarak değerlendirilmiştir.<sup>14</sup> UPSIT testi sonuçlarıyla karşılaştırıldığında CCCRC testi sonuçlarındaki bu önemli fark UPSIT kokularının Türk toplumunun olfaktör fonksiyonlarını değerlendirmekte yanlış / uygunsuz olmasındandır.



Bu şekilde UPSIT testinin klinik pratikte kullanımı birçok yanlış-pozitif tanılara yol açarak normosmik bireylerin dahi olfaktör kayıp yaşadığını ortaya koyarak gerçekten olfaktör disfonksiyonu olan bireylerin ayrımında hataya sebebiyet verecektir.

UPSIT testi, Türk popülasyonun olfaktör fonksiyonunu değerlendirmede yetersiz kalmaktadır. Ortalama doğru cevaplama skoru olan 21/40 Amerikan normatif değerleriyle değerlendirildiğinde 'şiddetli mikrosmik' olarak değerlendirilmektedir. Halbuki Amerikan popülasyonu normatif değerlerine göre hazırlanmış diagnostik kriterlere göre 35 ile 40 arası kokuyu ayırt edilebilen bireyler normosmik kabul edilmektedir. Türkiye'de UPSIT testinin klinik pratikte olfaktör fonksiyon değerlendirmesinde kullanımı yanlış pozitiflikle sonuçlanır. Bu durumda normosmik bireylerde yanlış olfaktör disfonksiyon teşhisleriyle sonuçlanabileceğinden UPSIT testinin bu kriterlerle uygulanmasının uygun olmadığı düşünülmektedir.

Kokular genelde daha önce geçirilen deneyimlere göre tanınır ve insanlar kültürel öğretileri doğrultusunda kendi özel kodlarını geliştirirler. Koku bileşimleri daha önce kurulmuş olduğundan birleşmeyi sağlayan olay unutulmuş olsa bile hafızadan silinmesi zordur.<sup>104</sup>

CCCRC testi Türk toplumunun olfaktör fonksiyonunu değerlendirmek için uygun bir testtir. Çalışmamızda yapılan CCCRC testi sonucunda 50 hastanın 40'ı normosmik, 10'u hiposmik olarak değerlendirilmiştir.<sup>14</sup> UPSIT testi sonuçlarıyla karşılaştırıldığında CCCRC testi sonuçlarındaki bu önemli fark UPSIT kokularının Türk toplumunun olfaktör fonksiyonlarını değerlendirmekte yanlış / uygunsuz olmasındandır.

Bu şekilde UPSIT testinin klinik pratikte kullanımı birçok yanlış-pozitif tanılara yol açarak normosmik bireylerin dahi olfaktör kayıp yaşadığını ortaya koyarak gerçekten olfaktör disfonksiyonu olan bireylerin ayrımında hataya sebebiyet verecektir.

## SONUÇ

UPSIT testi koku uygunsuzluğu ve aşinalığı açısından Türkiye toplumuna uygun değildir. Bizim sonuçlarımız UPSIT' in türkiye toplumu için yabancı kokuları içerdiğini göstermektedir. Hatalı olfaktör fonksiyon değerlendirmesini önlemek için ya UPSIT'in kokuları değiştirilmeli ya da türkiye toplumuna uygun normatif veriler elde edilmelidir.

• **KAYNAKLAR**

1. Zippel, H.P. Historical aspects of research on the vertebrate olfactory system. *Naturwissenschaften* 1993; 8D: 65-76
2. Chilfala WM, Polzella DJ. Smell and taste classification of the smell stimuli, *J Gen Psychol* 1995; 122:287
3. Sakai N and others: Enhancement of sweetness ratings of aspartame by a vanilla odor presented either by orthonasal or retronasal routes, *Percept Mot Skills* 2001;92(3 Pt 2):1002
4. Yousem DM, Geckle RJ, Bilker W, et al. MR evaluation of patients with congenital hyposmia or anosmia. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166(2) : 439-443.
5. Mueller A, Rodewald A, Reden J, et al. Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *Neuroreport* 2005;16(5):475-478.
6. Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, et al. Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope* 2006;116(3):436-439.
7. Abolmaali ND, Hietschold V, Vogl TJ, et al. MR evaluation in patients with isolated anosmia since birth or early childhood. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23(1):157-164.
8. Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, et al. Olfactory bulb and tract and the temporal lobe volumes: normative data across decades. *Ann N Y Acad Sci.*1998; 855:546-555.
9. Mueller A, Abolmaali ND, Hakimi AR; et al. Olfactory bulb volumes in patients with idiopathic Parkinson's disease- a pilot study. *J Neural Transm* 2005;112(10):1363-1370.
10. Kern RC. Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa *Laryngoscope*. 2000 Jul;110(7):1071-7.
11. Callahan CD, Hinkebein JH. Assessment of anosmia after traumatic brain injury: performance characteristics of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. *J Head Trauma Rehabil.* 2002 Jun;17(3):251-6
12. Hawkes C. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Mov Disord* 2003;18:364-72.
13. Klimek L, Moll B, Amedee RG, Mann WJ. Olfactory function after microscopic endonasal surgery in patients with nasal polyps, *Am J Rhinol.* 1997 Jul-Aug;11(4):251-5.
14. Veyseller B, Aksoy F, Yildirim YS, Bayraktar FG, Gurbuz D, Savas Y, Ozturan O. Reduced olfactory bulb volume in total laryngectomy patients: a magnetic resonance imaging study. *Rhinology.* 2011 Mar;49(1):112-6.

15. Veyseller B, Aksoy F, Yildirim Y.S, R. Acikalin R.M, Gurbuz D, Özturan O. Olfactory Dysfunction and Olfactory Bulb Volume Reduction in Patients with Leprosy. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* DOI 10.1007/s12070-011-0284-9
16. Arthur C. Guyton, John E. Hall. *Textbook of Medical Physiology*, 10. Edition; 678-681.
17. Richard L Doty. *Handbook of Olfaction and Gustation: Second Edition, Revised and Expanded*, March 2003; 630-638.
18. Feron F. New techniques for biopsy and culture of human olfactory epithelial neurons. *Arch. Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998; 24: 861-866.
19. Leopold, D.A. Anterior distribution of human olfactory epithelium. *Laryngoscope*, 2000: 110 (3): 417-421.
20. Paik SI and others: Human olfactory biopsy: the influence of age receptor distribution, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;118:731.
21. Keith L. Moore, N. Persaud. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 7. Edition 2003; 213-214.
22. Cummings Otolaringoloji; Baş ve Boyun Cerrahisi, 4. Basım Cilt 2 Kısım 3; 865-897.
23. John J. Ballenger, James B. Snow. *Otolaryngology Head & Neck Surgery*, 16. Edition 2002; 10-13.
24. Allison AC, Worwick PTT. Quantitative observations on the olfactory system of the rabbit brain, 1949: 72; 186.
25. Jafek BW: Ultrastructure of human nasal mucosa, *Laryngoscope* 93:1576, 1983.
26. Graziadei PP. Cell dynamics in the olfactory mucosa. *Tissue Cell*. 1973;5(1):113-31.
27. Jafek BW, Moran DT, Rowley JC 3rd, Lovell MA. The fine structure of the olfactory mucosa in man. *J Neurocytol*. 1982 Oct;11(5):721-46.
28. Getchell TV, Getchell ML: Regulatory factors in the vertebrate olfactory mucosa, *Chem Senses* 15:223, 1990.
29. Getchell ML, Zielinski B, DeSimone JA, Getchell TV. Odorant stimulation of secretory and neural processes in the salamander olfactory mucosa. *J Comp Physiol A*. 1987 Feb;160(2):155-68.
30. Getchell ML, Zielinski B, DeSimone JA, Getchell TV. Odorant stimulation of secretory and neural processes in the salamander olfactory mucosa. *J Comp Physiol A*. 1987 Feb;160(2):155-68.
31. Taylor M. *Physiology of the nose, paranasal sinuses and nasopharynx*. English GM ed JB Lippincott Company, Philadelphia, 1988. 2. cilt, 3. bölüm; 1113-1127.
32. Allison AC: The structure of the olfactory bulb and its relation to the olfactory pathways in the rabbit and the rat, *J Comp Neural* 1953;98:39
33. Scherer PW, Hahn II, Mozell MM. The biophysics of nasal airflow. *Otolaryngol Clin North Am*. 1989 Apr;22(2):265-78.
34. Schneider RA, Wolfs: Relation of olfactory activity to nasal membrane function, *J. Appl. Physiol* 15, 1960: 914.
35. Doty RL, Frye R: Influence of nasal obstruction on smell function, *Otolaryngol Clin North Am* 22, 1989: 397.

36. Briand L and others: Evidence of an odorant binding protein in the human olfactory mucus: location, structural characterization and odorant binding properties. *Biochemistry* 41, 2002; 7241-52.
37. Can Koç. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*, 2004; Bölüm 5 463-478.
38. Getchel TV: Functional properties of vertebrate olfactory neurons, *Physiol Rev.* 1986;66:772.
39. Lancet D: Vertebrate olfactory receptor, *Annu Rev Neurosci*, 1986;9:329.
40. Mombaerts P: How smell develops, 2001; *Nat Neurosci*4:1192
41. Adrian ED. The electrical activity of the mammalian olfactory bulb. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1950 Nov;2(4):377-88.
42. Adrian ED. Sensory messages and sensation; the response of the olfactory organ to different smells. *Acta Physiol Scand.* 1953 Jun 26;29(1):5-14.
43. Karádi Z, Oomura Y, Nishino H, Aou S. Olfactory coding in the monkey lateral hypothalamus: behavioral and neurochemical properties of odor-responding neurons. *Physiol Behav.* 1989 Jun;45(6):1249-57.
44. Hornung DE, Youngentob SL, Stern NM, Mozell MM, Leopold DA, Effect of airway resistance on perceived odor intensity *Am J Otolaryngol.* 1990 May-Jun;7(3):187-93.
45. Youngentob SL and others: Olfactory sensitivity: is there laterality, *Chem Senses* 7:11, 1982.
46. Zatorre RJ, Jones-Gotman M: Right nostril advantage for discrimination of odors, *Percept Psychophys* 47:526, 1990.
47. Baylin F, Moulton DG: Adaptation and cross-adaptation to odor stimulation of olfactory receptors in the Tiger salamander, *J Gen Physiol* 74:37, 1979.
48. Leopold DA and others: Relationship between CT scan findings and sense of smell, *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997
49. K. J. Lee, *Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 8. Edition 2002; 784-785.
50. Scott A. Clinical characteristics of taste and smell disorders. *Ear Nose Throat J.* 1989; 68: 297.
51. Douek E. Some abnormalities of smell, *J Laryngol Otol.* 1970 Dec;84(12):1185-91
52. Henkin RI, Larson AL, Powell RD. Hypogeusia, dysgeusia, hyposmia, and dysosmia following influenza-like infection. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1975 Sep-Oct;84(5 Pt 1):672-82.
53. Goodspeed RB and others: corticosteroids in olfactory dysfunction. In Meiselman HL, Rivlin RS, editors: *Clinical measurement of taste and smell*, New York, MacMillan Publishing, 1986 .
54. Davidson TM and others: Evaluation and treatment of smell dysfunction, *West J Med* 146:434, 1987
55. Hendriks APJ: Olfactory dysfunction, *Rhinology* 26:229, 1988
56. Duncan, HJ and Seiden AM. Long term follow up of olfactory loss secondary to head trauma and upper respiratory tract infection. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1995; 121 : 1183-1187.

57. Cowart B.J, Flynn-Rodden K, McGeady S.J, Lowry LD. Hyposmia in allergic rhinitis. *J. Allergy Clin Immunol.* 1993 ; 91: 747-751.
58. Gross-Isseroff R, Ophir D, Marshak G, Ganchrow JR, Beizer M, Lancet D. Olfactory function following late repair of choanal atresia, *Laryngoscope.* 1989:1165-6.
59. Champion R: Anosmia associated with corrective rhinoplasty, *Br J Plast Surg.* 1966 Apr;19(2):182-5.
60. Kimmelman CP: The risk to olfaction from nasal surgery, *Laryngoscope* 104:981, 1994
61. Schwartz DN, Mozell MM, Youngentob SL, Leopold DL, Sheehe PR. Improvement of olfaction in laryngectomized patients with the larynx bypass. *Laryngoscope.* 1987 Nov;97(11):1280-6
62. McCormack LJ, Harris HE. Neurogenic tumors of the nasal fossa. *J Am Med Assoc.* 1985 Jan 22;157(4):318-21.
63. Skolnik EM, Massari FS, Tenta LT. Olfactory neuroepithelioma. Review of the world literature and presentation of two cases. *Arch Otolaryngol.* 1966 Dec;84(6):644-53.
64. Yousem DM, Geckle RJ, Bilker W, McKeown DA, Doty RL. MR evaluation of patients with congenital hyposmia or anosmia, *AJR Am J Roentgenol.* 1996 Feb;166(2):439-43.
65. Jafek BW, Gordon AS, Moran DT, Eller PM. Congenital anosmia, *Ear Nose Throat J.* 1990 May;69(5):331-7.
66. Schwob JE, Szumowski KE, Leopold DA, Emko P. Histopathology of olfactory mucosa in Kallmann's syndrome, *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993 Feb;102(2):117-22
67. Pryse-Phillips W. An olfactory reference syndrome, *Acta Psychiatr Scand.* 1971;47(4):484-509.
68. Frye RE, Schwartz BS, Doty RL. Dose-related effects of cigarette smoking on olfactory function. *JAMA.* 1990 Mar 2;263(9):1233-6.
69. Corwin J, Loury M, Gilbert AN. Workplace, age, and sex as mediators of olfactory function: data from the National Geographic Smell Survey. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 1995 Jul;50(4):P179-86.
70. Fikentscher R, Seeber H. Occupations and the sense of smell. *Z Gesamte Hyg.* 1989 Feb;35(2):78-81.
71. Zusho H: Post-traumatic anosmia, *Arch Otolaryngol* 108:90, 1982
72. Jacobi G, Ritz A, Emrich R. Cranial nerve damage after paediatric head trauma: a long-term follow-up study of 741 cases. *Acta Paediatr Hung.* 1986;27(3):173-87.
73. Caruso V, Hagan J, Manning H. Quantitative olfactometry in the measurement of posttraumatic hyposmia. A simple method. *Arch Otolaryngol.* 1969 Oct;90(4):500-3.
74. Hasegawa S, Yamagishi M, Nakano Y. Microscopic studies of human olfactory epithelia following traumatic anosmia. *Arch Otorhinolaryngol.* 1986;243(2):112-6.
75. Hagin PJ: Post-traumatic anosmia, *Arch Otolaryngol* 85:107, 1967
76. Hähner A, Welge-Lüssen A. Olfactory dysfunction in neurodegenerative disorders. *HNO.* 2010 Jul;58(7):644-9.
77. Richard L Doty. *The Smell Identification Test Administration Manual.*1995

78. Ship JA, Pearson JD, Cruise LJ, Brant LJ, Metter EJ. Longitudinal changes in smell identification. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1996 Mar;51(2):M86-91.
79. Finkenzeller P. Average EEG potentials in olfactory stimulation. *Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere.* 1966;292(1):76-80.
80. Auffermann H, Gerull G, Mathe F, Mrowinski D. Olfactory evoked potentials and contingent negative variation simultaneously recorded for diagnosis of smell disorders. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993 Jan;102(1 Pt 1):6-10.
81. Hummel T, Kobal G. Chemosensory event-related potentials to trigeminal stimuli change in relation to the interval between repetitive stimulation of the nasal mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1999;256(1):16-21.
82. Jafek BW, Gordon AS, Moran DT, Eller PM. Congenital anosmia, *Ear Nose Throat J.* 1990 May;69(5):331-7.
83. Westerman ST: An objective approach to subjective testing for sensation of taste and smell, *Laryngoscope* 91:301, 1981.
84. Laing DG and others: the limited capacity of humans to identify components of taste mixtures and taste-odour mixtures, *Perception* 31:617,2002
85. Pierce J, Halpern BP: Orthonasal and retronasal odorant identification based upon vapor phase input from common substances, *Chem Senses* 1996;21:529.
86. Heilmann S and others: Clinical assesment of retronasal olfactory function, *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 2002;128:414.
87. Elsberg CA, Levy I. The sense of smell: I. A new and simple method of quantitative olfactometry. *Bull Neurol Inst NY* 1935;4:4-19.
88. Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB, Leonard G. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center. *Laryngoscope* 1988;98:83-8.
89. Doty RL, Shaman P, Dann MS. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav* 1984;32:489-502.
90. Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. "Sniffin' Sticks": Screening of olfactory performance. *Rhinology* 1996;34:222-6.
91. Tagagi SF: A standardized olfactometer in Japan, *Ann NY Acad Sci* 1987;530:113.
92. Wolfensberger M, Schnieper I, Welge-Lusen A: Sniffin' Sticks: a new olfactory test battery, *Acta Otolaryngol* 2000;10:303.
93. Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, Dann MS. University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope* 1984;94:176-8.
94. Kobayashi M, Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. A new clinical olfactory function test: cross-cultural influence. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Apr;133(4):331-6.
95. Nordin S, Brämerson A, Lidén E, Bende M. The Scandinavian Odor-Identification Test: development, reliability, validity and normative data. *Acta Otolaryngol.* 1998 Mar;118(2):226-34.

96. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. "Sniffin' Sticks": olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 1997;22:39-52.
97. Silveira-Moriyama L, Azevedo AM, Ranvaud R, Barbosa ER, Doty RL, Lees AJ. Applying a new version of the Brazilian-Portuguese UPSIT smell test in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010 Oct;68(5):700-5.
98. Jiang RS, Su MC, Liang KL, Shiao JY, Wu SH, Hsin CH. A pilot study of a traditional Chinese version of the University of Pennsylvania Smell Identification Test for application in Taiwan. *Am J Rhinol Allergy*. 2010 Jan-Feb;24(1):45-50.
99. Mackay-Sim A, Grant L, Owen C, Chant D, Silburn P. Australian norms for a quantitative olfactory function test. *J Clin Neurosci*. 2004 Nov;11(8):874-9.
100. Parola S, Liberini P. Assessing olfaction in the Italian population: methodology and clinical application. *Ital J Neurol Sci* 1999;20:287-96.
101. Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, et al. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination and olfactory thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257:205-11
102. Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. Smell identification ability: changes with age. *Science* 226: 1441-3
103. Bayraktar FGİ. Erken evre parkinson hastalığında koku fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve olfaktör bulbul hacim değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi 2010.
104. Herz RS, Cupchik GC: The emotional distinctiveness of odor-evoked memories, *Chem Senses* 1995;20:517.