

T.C.
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA
KOKU TESTİ SONUÇLARI VE MUKOSİLİYER AKTİVİTENİN
BÖBREK FONKSİYONLARI İLE KORELASYONU**

SİNAN AKSOY

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
NADİR YILDIRIM

KÜTAHYA - 2017

DUMLUPINAR ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TEZ SONUÇ BİLDİRME FORMU

Adı Soyadı	Sinan AKSOY
Anabilim/Bilim Dalı	KBB-BBC
Tez Başlığı	KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA KOKU TESTİ SONUÇLARI VE MUKOSİLİYER AKTİVİTENİN BÖBREK FONKSİYONLARI İLE KORELASYONU
Sınav Tarihi	06 / 01 / 2017

Yukarıda adı geçen uzmanlık öğrencisi tez savunma sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık bitirme sınavına girmeye hak kazanmıştır.

Prof. Dr. Nadir YILDIRIM

Doç. Dr. Murat ŞAHAN

Yrd. Doç. Dr. Ali GÜVEY

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇİNDEKİLER	i
TABLolar LİSTESİ	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ	iii
KISALTMALAR	vi
TEŞEKKÜR.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Olfaktör Bölge Anatomisi	4
2.1.1. Merkezi Olfaktör Yolaklar	5
2.2. Koku Fizyolojisi	7
2.2.1. Koku Algısı	9
2.2.2. Sinyal İletimi	10
2.2.3. Kodlama ve Yanlış Kodlama	11
2.3. Koku Bozukluklarının Sınıflandırılması	12
2.4. Koku Bozukluğu Nedenleri	13
2.5. Koku Bozukluklarının Değerlendirilmesi	13
2.6. Olfaktör Fonksiyonun Değerlendirilmesi.....	15
2.6.1. Koku Testlerinde Psikofiziksel Metodlar	15
2.6.2. Olfaktör Olay İlişkili Potansiyeller (<i>Olfactory Event-Related Potentials: ERP</i>).....	17
2.6.3. İnsan Elektroofaktografisi	17
2.7. Mukosilyer Klirens	17
2.8. Kronik Böbrek Yetmezliği	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
3.1. Etik Kurul Onayı.....	22
3.2. Hasta Seçimi	22
3.3. Koku Testi	24
3.3.1. Koku Eşiği Tayini	25

3.3.2. Kokuların Ayrıt Edilmesi:	27
3.3.3. Kokuların Tanımlanması:.....	28
3.3.4. Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	29
3.4. Nazal Mukosilyer Klišense Ölçümü.....	29
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	47
KAYNAKLAR.....	48



TABLolar LİSTESİ

Sayfa

Tablo1: Koku bozukluklarının etyolojik sınıflaması	12
Tablo 2: Koku bozuklukları tanımlaması.....	12
Tablo 3: Douek'in koku bozuklukları sınıflaması.....	12
Tablo 4: Koku bozukluklarına neden olan patolojiler	13
Tablo 5: Koku bozukluklarına yaklaşım algoritması.....	14
Tablo 6: Mukosilyer transportu etkileyen faktörler	18
Tablo 7: Böbrek fonksiyonlarının evrelemesi.....	22
Tablo 8: Çalışma gurublarını oluşturan gönüllülerin cinsiyet ve yaş ortalamaları	31

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1: Olfaktör epitel ve Olfaktör reseptör.....	4
Şekil 2: Siliya mikrotübül yapısı Nöronların olfaktör bulbosa projeksiyonları..	4
Şekil 3: Olfaktör reseptör nöronlar ile olfaktör	7
Şekil 4: Primer olfaktör korteks katmanları bulbus arasındaki anatomik ilişki	7
Şekil 5: Siliyum üzerindeki olfaktör reseptörler.....	9
Şekil 7: Mukosilyer hareket ve mukus katmanları	19
Şekil 8: <i>Sniffin' Sticks</i> ' koku kiti	24
Şekil 9: " <i>Sniffin' Sticks</i> " koku testinin yapılması	25
Şekil 10: " <i>Sniffin' Sticks</i> " koku testi	25
Şekil 11: " <i>Sniffin' Sticks</i> " koku testi eşik belirleme grafisi	27
Şekil 12: <i>Sniffin' Sticks</i> koku ayrıştırılma testi	28
Şekil 13: " <i>Sniffin' Sticks</i> " koku tanımlama testi	29
Şekil 14: Sakkarinin alt konka altına yerleştirilmesi.....	30
Şekil 15: Çalışma gurubunun yaş dağılım grafisi	31
Şekil 16: Eşik test skorlarının diyaliz ve kontrol gurupları arasındaki dağılımı	32
Şekil 17: Eşik test skorlarının pre-diyaliz ve kontrol gurubları arasındaki dağılımı	32
Şekil 18: Ayırt etme test skorlarının diyaliz ve kontrol gurupları arasındaki dağılımı	33
Şekil 19: Ayırt etme test skorlarının pre-diyaliz ve kontrol gurupları arasındaki dağılımı	33
Şekil 20: Tanımlama test skorlarının diyaliz ve kontrol gurupları arasındaki dağılımı	34
Şekil 21: Tanımlama test skorlarının baskı-diyaliz ve kontrol gurupları arasındaki dağılımı	34
Şekil 22: Koku testi toplam skorlarının diyaliz ve kontrol gurupları arasındaki dağılımı	35
Şekil 23: Koku testi toplam skorlarının pre-diyaliz ve kontrol gurupları arasındaki dağılımı	35
Şekil 24: Nazal mukosilyer klirens sürelerinin diyaliz ve kontrol gurupları arasındaki dağılımı	36
Şekil 25: Nazal mukosilyer klirens sürelerinin pre-diyaliz ve kontrol gurupları arasındaki dağılımı	36

Şekil 26: Diyaliz gurubu hastaların eşik test değerleri ile nazal mukosilyer klirens ölçümleri arasındaki korelasyon.....	37
Şekil 27: Diyaliz gurubu hastaların koku testi toplam skoru ile nazal mukosilyer klirens ölçümleri arasındaki korelasyon.....	37
Şekil 28: Pre-diyaliz gurubu hastaların koku testi toplam skoru ile nazal mukosilyer klirens ölçümleri arasındaki korelasyon.....	38
Şekil 29: Pre-diyaliz gurubu hastaların koku testi toplam skoru ile GFR ölçümleri arasındaki korelasyon	38



KISALTMALAR

KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
ORN	: Olfaktör reseptör nöron
OR	: Olfaktör reseptör
G protein	: Guanin nükleotid-bağlayıcı protein
OBP	: Olfaktör Binding protein
ATP	: Adenozin-tri-fosfat
AC III	: Adenil siklaz III
IP3	: İnozitol-1, 4, 5 trifosfat
UPSIT	: <i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</i>
CCCRC	: <i>Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test</i>
ERP	: Olfaktör olay ilişkili potansiyeller
EEG	: Elektroensefalogram
H ₂ S	: Hidrojen sülfür
EOG	: Elektroofaktogram
CREDIT	: Chronic Renal Disease InTurkey
GFR	: Glomeruler filtrasyon hızı
MAA	: Macroaggregated Albumin

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, hekimlik, hayat ve insanlık adına birçok tecrübe sahibi olan ve bunları bizimle paylaşmaktan çekinmeyen değerli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Nadir YILDIRIM'a şükranlarımı sunarım.

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim hocalarım Doç. Dr. Fatih OĞHAN, Doç. Dr. Cüneyt KUCUR, Yrd. Doç. Dr. İsa ÖZBAY ve Yrd. Doç. Dr. Ali GÜVEY'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız, benden yardımlarını esirgemeyen değerli uzmanlarım Op. Dr. Aylin ZORLU, Op. Dr. Semra KÜLEKÇİ, Op. Dr. Ömer GENÇ, Op. Dr. Fatma KOCACAN ve Op. Dr. Ahmet ULUAT'a teşekkür ederim.

Tez çalışmama yardımcı olan Dr. Hatice ARSLAN ve diyaliz hemşirelerine, Dr. Seyit ÇEVİK'e, Dr. Serdar ÜÇGÜN'e ve ismini sayamadığım, çalışmama gönüllü olarak katılan tüm hastane personeline teşekkür ederim.

Asistanlığa başladığım günden itibaren yakın dostluk ve dayanışma içinde bulunduğum Dr. Onur ERDOĞAN'a teşekkür ederim.

Birlikte çok şeyi paylaştığımız ve çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum kliniğimiz hemşire, sekreter ve personellerine teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan, desteklerini benden hiç bir zaman esirgemeyen canım anneme, babama, ağabeyime, değerli eşime ve biricik oğluma tüm kalbimle sonsuz minnet ve sevgilerimi sunarım.

Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Koku Test Sonuçları ve Mukosilyer Aktivitenin Böbrek Fonksiyonları ile Korelasyonu

ÖZET

Amaç: Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda koku fonksiyonlarının bozulduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda üremiye bağlı oluşan koku bozukluğunun hem periferik koku sistemi hem de santral koku yollarının etkilenmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda, kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda meydana gelen üreminin, ekzokrin glandüler yapılarda dejenerasyona bağlı vücut sekresyonlarında azalma olduğu gösterilmiştir. Bütün bu veriler ışığında KBY hastalarında oluşan koku fonksiyon bozukluğunun önemli bir kompozentim de nazal mukustaki değişiklikler olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda koku fonksiyonlarını ve nazal mukosilyer aktiviteyi ayrı ayrı inceleyerek bunlardaki bozulma ile KBY derecesi arasındaki korelasyonu değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniğinde 01.08.2016-20.12.2016 tarihlerinde takipli herhangi bir nazal patolojisi olmayan, sigara kullanmayan, koku bozukluğu yapması muhtemel sistemik rahatsızlığı olmayan 35 diyaliz, 35 pre-diyaliz (orta-ileri evre KBY) hastası ve bilinen rinolojik ve sistemik hastalığı olmayan 35 kişilik kontrol gurubundan oluşan gönüllülere; koku testi (*Sniffin' Sticks®*) ve nazal mukosilyer klirens süreleri ölçümü yapıldı.

Koku testi; üç modülden oluşmaktadır ve her bir modül için geçerli kabul edilen bir skor mevcuttur. Bu modüller; eşik, ayırt etme ve tanımlama testlerinden oluşmaktadır. Bu skorlar hastanın koku fonksiyonunu göstermektedir.

Nazal mukosilyer klirens süresinin ölçümü; sakkarinin nazal pasajda alt konka inferioruna yerleştirilmesiyle, damakta tadın alınması arasındaki süre hesaplanarak yapılmaktadır.

Bulgular: Diyaliz gurubu ve pre-diyaliz gurubu hastaların kontrol gurubu hastalara göre koku fonksiyon bozukluğu olduğu istatistiksel olarak doğrulanmıştır. Aynı zamanda, bu iki gurubun nazal mukosilyer klirens sürelerinin de uzamış olduğu gösterilmiştir. Ancak, diyaliz gurubu ile pre-diyaliz gurubu arasında yapılan koku testi toplam skorlarında istatistiki bir fark görülmemiştir. Koku testlerindeki değişikliklerle nazal mukosilyer klirens sürelerinde saptanan uzamaların aralarında da istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon mevcuttur.

Sonuçlar: Diyaliz ve pre-diyaliz guruplarında koku fonksiyonları azalmış ve nazal mukosilyer klirens süresi uzamıştır. Ancak, diyaliz gurubunun pre-diyaliz gurubuna göre koku ayırt etme ve tanıma değerlerinin düzelme eğiliminde olması bu parametrelerdeki bozulmaların KBY’de geri döndürülebilir olduğuna işaret etmektedir. Koku bozukluğu ile nazal mukosilyer klirens arasında korelasyon olması, diyaliz hastalarında ayırt etme ve tanıma skorlarının normal iken eşik skorlarının normale dönmemesi koku fonksiyon bozukluğunun önemli bir nedeninin nazal mukusun miktarı ve fizikokimyasal özelliklerindeki değişiklikler olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: koku testi, nazal mukosilyer klirens, böbrek yetmezliği, nazal mukus, olfaktör bölge.



Correlation Between the Olfactory Test Results and Mucociliary Activity in Chronic Renal Failure Patients

ABSTRACT

Objective: It has been shown that olfactory functions in chronic renal failure (CRF) patients deteriorate and these seem to be connected to effects of uraemia over both peripheral olfactory system and central olfactory pathways. It has also been demonstrated that all body secretion are reduced in CFR due to glandular degenerations, thus, it is assumed that olfactory disturbances in CFR at least partly caused by changes in nasal mucus secretion. In this study, we aimed to investigate olfactory functions and mucociliary activity in CFR patients and seek a correlation between the changes in these parameters and degree of CFR.

Method: Our study groups were consisted of 35 CRF and 35 predialysis patients, managed by Dumlupınar University Evliya Çelebi Research and Training Hospital Nephrology Department who were non-smoker and without any nasal pathology and systemic disease which potentially cause olfactory disturbances between 01 August 2016 and 20th December 2016; and 35 healthy non-smoking volunteer without any known olfactory problems served as the control group. All study and control group patients have been subjected to “Sniffin Sticks” olfactory test and nasal mucociliary clearance time assessment.

Olfactory tests: consisted of three modules and validated normal score for each module. These modules are olfactory threshold, discrimination and identification tests. Scores of these tests indicate olfactory functions of patients. Assessments of nasal mucociliary clearance were carried out through measurement of time between the placement of saccharine over anterior aspect of the inferior concha and sensation of its taste in the palate.

Results: It has been shown that in both study group patients olfactory functions were deteriorated in comparison with control group subjects. It has also been found that in study groups' mucociliary clearance time was prolonged, although there were no statistical differences between both groups in this respect. Also, there were statistically significant correlations

between prolongations of clearance times and changes in olfactory test scores.

Conclusions: In both dialysis and predialysis patients olfactory functions have been found diminished and mucociliary clearance times have been prolonged. However, the tendency of improvements in olfactory discrimination and identification in dialysis group with respect to predialysis group indicates reversibility of these parameters in CRF. Correlation between olfactory disturbances and nasal mucociliary clearance as well as irreversibility of olfactory threshold values in contrast to identification and discrimination values suggest that one of the important reasons of olfactory function losses in CRF is related to amount and physico-chemical features of nasal mucus.

Keywords: olfactory tests, nasal mucociliary clearance, renal failure, nasal mucus, olfactory region.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koku kimyasal uyarının alınıp nöral bir uyarana çevrildiği kemosensöriyal bir duyudur. Çevresel uyarılar hakkında önemli bazen de hayati bilgiler verir. Profesyonel olarak koku duyusunu kullananlar için (ör: gurmeler, itfaiyeciler, doğal gaz çalışanları) ayrıca önem taşır (1). Birçok hekim, hem anatomik hem de fizyolojik olarak karmaşık bir yapıya sahip koku sisteminin ayrıntılarına hakim olmadığından, koku bozuklukları uzun süre ihmal edilmiştir. Olfaktör sistemin özellikle fizyolojisinin ve üst beyin sistemindeki sürecin tam olarak bilinmemesinin de bunu katkısı vardır. Ancak, yaşam standartlarının yükselmesi, bireylerin sağlık hizmetinden beklentilerinin genel anlamda artması, hastalıkların yanı sıra hayat kalitesinin sorgulanır hale gelmiş olması zaten önemli bir yeri olması gereken koku bozukluklarını eskiye oranla daha ön plana çıkarmıştır.

Kokulu maddeler havada oluşturdukları partiküller sayesinde *regio olfactoria* tarafından fark edilirler (1). Bu partiküllerin ayırt edilmesi konusunda değişik teoriler üretilmiştir. Kokunun fark edilmesinin havadaki molekülün eriyebilirliğine, molekül şekline, moleküler ağırlığına, koku bağlayıcı proteine afinitesine, penetre olduğu bölgeye bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

Mukosiliyer klirens üst ve alt hava yollarının savunma mekanizmasında anahtar rol oynamaktadır. Nazal mukosiliyer klirens solunum sisteminin siliyalı epitelinin inhale edilen partiküllere karşı ilk savunma mekanizmasıdır. Sinonazal patolojilerin oluşumunda respiratuar mukoza, mukusun yapısı ve epitelyal siliyer aktivite önem taşır. Anormal siliyer fonksiyonun üst ve alt solunum yolları ve orta kulak ile ilgili ciddi problemlere sebep olduğu bilinmektedir. Çevresel, metabolik ve farmakolojik çeşitli faktörler mukosiliyer aktiviteyi etkilemektedir. Kuruma, sigara dumanı, hava sıcaklığı, hipoksi, hiperkarbi, dehidratasyon, pH değişiklikleri gibi metabolik durumlar, hipertonic ve hipotonik solüsyonlar, kistik fibrosis, primer siliyer diskinezi gibi hastalıklar, fenilefrin, epinefrin, lidokain, atropin, antihistaminikler gibi farmakolojik ajanlar, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar ile

alerjik rinit gibi lokal patolojiler mukosilyer aktiviteyi etkileyen faktörler arasında sayılabilir (2).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda koku fonksiyonlarının bozulduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda üremiye bağlı olarak vücut salgılarında değişiklikler olduğu ve nazal mukus akışkanlığının etkilendiği ve böylelikle, koku partiküllerinin olfaktör bölgeye ulaşımının engellendiğini ve sonuç olarak koku bozukluğu oluştuğunu; diğer yandan KBY'de biriken metabolitlerin koku algısının sensorial ve nöral bacağı üzerinde inhibitör etkileri olabileceğini öngörmekteyiz. Çalışmamızda, bu maksatla, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda koku fonksiyonlarını ve nazal mukosilyer aktiviteyi ve bunlardaki (varsa) anormallikler ile KBY ve derecesi arasındaki korelasyonu araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Koku duyusu en primitif duyulardan birisi olmasına karşın henüz tam olarak aydınlatılmamış bir duydur. Doğaya bakıldığında koku duyusu memelilerde avlanmada, eş seçmede, savunmada, yaşam alanının sınırlarını belirlemede bunların yanı sıra beslenme hazzında oldukça önemli yere sahiptir. Koku hem nefes almak gibi en yaşamsal işlevlerimizden biriyle eşleştirilmiştir hem de bizim iradi olarak kontrol edemediğimiz bir duydur.

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 sinirin uyarılması için koku moleküllerinin nazal kavitenin süperiorunda yer alan olfaktör mukozaya ulaşması gerekir. Koku veren moleküller her ne kadar difüzyonla olfaktör mukozaya ulaşabilse de, koku algılanması için havanın olfaktör bölgeye yönlendirilmesi gerekmektedir (3).

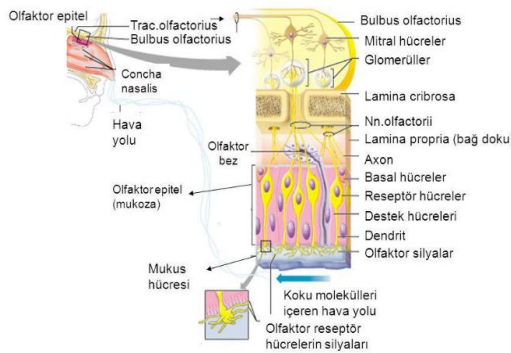
İnsanlarda olfaksiyon hayat kalitesinde önemli bir role sahip olmasına rağmen olfaktör yetersizlik hekimler ve fizyologlardan gerekli ilgiyi görmemiştir. Bunun da ötesinde, bazı hastalar koku disfonksiyonlarının farkında değillerdir. Virginia Eyalet Üniversitesi tarafından koku testi yapılan 445 hasta üzerinde yapılan bir çalışmanın sonuçları koku bozukluğu saptananların %37'si ve koku bozukluğu olmayanların ise %19'unun hayatları boyunca en az bir defa koku ile ilgili tehlikeli bir olay yaşadıklarını göstermektedir. Bu olaylar arasında yemek pişirme ile ilgili kazalar (%45); yemeğin bozulmuş olduğunu (%25), gaz kaçağını (%23) ve yangın kokusunu (%7) fark edememek sayılabilir (4).

Kimyasal duyu bozuklukları oldukça sık görülürler. Olfaktör fonksiyonun klinik pratikte değerlendirilmesi Türkiye'de genellikle ihmal edilmekte ve nedeni ve prevalansı hakkında kesin bilgiler bulunmamaktadır. ABD halkının en az %1'inde koku duyusunun tamamen yok olduğu tahmin edilmektedir (5). Almanya'da yapılan epidemiyolojik çalışmalar, popülasyonun en az %5'inde fonksiyonel olarak anosmik kabul edilmesi gereken ciddi koku işlev bozuklukları olduğunu göstermiştir (6). Bu durumun

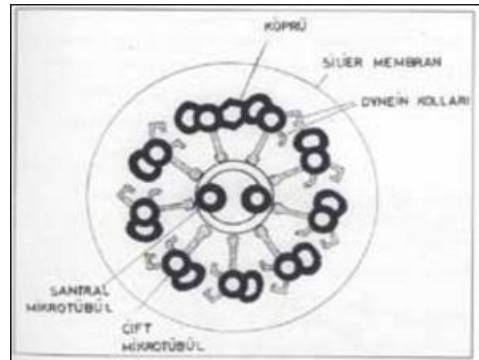
yaşlanma ile de doğrudan ilintisi mevcuttur. Nitekim, 53 ile 97 yaş aralığındaki bireylerde koku fonksiyonunda azalma %24 olarak tespit edilmiştir (7). Almanya’da otorinolarenjoloji kliniklerine her yıl 70,000 üzerinde insan koku kaybı nedeni ile müracaat etmektedir (8).

2.1. Olfaktör Bölge Anatomisi

Olfaktör epitel, insanda nazal kavitenin üst bölümünde ve her iki tarafta ortalama 1 cm² alanı kaplayacak şekilde yerleşiktir. Olfaktör bölge, *cribriform plate*’in alt, üst konkanın iç ve nazal septumun en üst yüzeylerini kaplayan bir alandır. Orta konkanın medial yüzünde küçük bir alanda da olfaktör epitelyum bulunur (1, 2). Fetusta, olfaktör epitel, bir hücreler bütünü iken, yetişkinde olfaktör nöroepitel ve non-olfaktör solunum epitelinin karışımı şeklindedir. Hayat boyunca olfaktör epitel oranı azalır ve yerini nonolfaktör respiratör epitele bırakır. Reseptör alanındaki bu azalış yaşla beraber koku duyusunun azalmasının nedenlerinden de biridir (Şekil 1).



Şekil 1: Olfaktör epitel ve Olfaktör reseptör



Şekil 2: Siliya mikrotübül yapısı Nöronların olfaktör bulbusa projeksiyonları

Olfaktör epitel iki tabakadan oluşur; olfaktör mukoza ve lamina propria. Olfaktör mukoza aşağıdaki hücre ve hücresel unsurları barındırır: olfaktör reseptör nöronları(ORN)’nın hücre gövdeleri, sustentaküler (destek) hücreler, bazal hücreler ve Bowman bezlerinin duktusları. Olfaktör mukoza, lamina propria’dan bazal membran aracılığı ile ayrılır. Lamina propria’da ise Bowman bezleri, olfaktör aksonlar ve kan damarları bulunur (Şekil 1).

Olfaktör reseptör nöron bipolardır; dendriti olfaktör epitel yüzeyine, tek olan aksonu ise olfaktör bulbusa uzanır. Nazal kavitede 10-20 milyon ORN vardır. Olfaktör reseptör nöron’un kalınlaşmış sonlanmasına olfaktör vezikül veya yumru adı verilir. Bu yapı, epitel yüzeyine uzanır ve “9+2” yapısındaki

mikrotübüller içeren siliya barındırır (Şekil 2). Her bir siliyum, dynein kolları olmayan immatür formları dışında hareketsizdir. Koku moleküllerinin bu siliyanın hücre zarlarındaki reseptörlere bağlandığına inanılır. Bu siliya nöroepitelin fonksiyonel alanını 22 cm² kadar artırır (1, 2, 3).

Olfaktör reseptörler, gelişimini tamamlamış (matür) ORN siliyası üzerinde bulunurlar. Yaklaşık 1000 adet gen dizisinin her birinin farklı OR tiplerini kodladığı düşünülmektedir. Her bir ORN sadece bir olfaktör reseptör (OR) eksprese edebilir. ORN'lerin aksonları bir araya gelip olfaktör bulbusta spesifik glomerülleri oluştururlar. Olfaktör reseptör nöron uyarılma paterninin de spesifik kokuların algılanmasını sağladığı tahmin edilmektedir (1,3).

Olfaktör reseptör nöron proksimalde ince ve myelinsiz bir aksonla sonlanır. Aksonlar bir araya gelerek fasikülleri oluşturur ve myelinli hale gelirler. Bunlar olfaktör filum şeklinde *cribriform plate*'deki 15-20 foramenden geçerler ve olfaktör bulbusta ilk sinapslarını yaparlar (1,2). Merkezi sinir sisteminin dış dünya ile yakın ilişkisi olfaktör sisteme özgüdür. Bu nöronlar ve yollar infeksiyöz ajanların etkisine, toksinlere ve travmaya açıktırlar. Aynı zamanda, merkezi sinir sistemine infeksiyonların geçişi için bir yol da oluştururlar. Olfaktör filum meningeal bir kılıf ile çevrilidir ve sinirde kopukluk olursa BOS rinore görülebilir (Şekil 3).

Koku algılanmasında olfaktör sinir yanında trigeminal sinir de rol oynar. Glossofaringeus ile Trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller dalları koku almaya yardım ederler ve buna "genel kimyasal duyu" adı verilir. Amonyak gibi iritanların tespitinde ve somatosensöriyal inervasyonda rol alırlar. Zararlı uyarıya cevap olarak, "*substance P*" ve kalsitonin gen ilişkili peptid salgılanır, bu da nazal mukozada ödem ve sekresyonla sonuçlanır. Trigeminal sinir dalları, hapşırma başlangıcında ve zararlı koku inhale edildiğinde nefesin tutulması gibi nazal reflekslerde rol alır. Trigeminal kemoreseptör sistemi ile primer olfaktör sistem arasındaki santral bağlantılar talamusta gerçekleşir ve omurgasız memelilerdeki deneyler trigeminal ve olfaktör sistem arasındaki etkileşimi ortaya koymuştur (1, 2, 3).

2.1.1. Merkezi Olfaktör Yolaklar

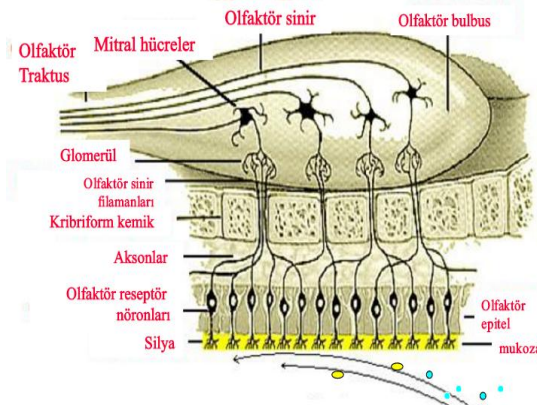
Olfaktör bulbus, frontal kortekse bitişik, anterior kranial fossada yerleşiktir. Birkaç katmandan oluşur: olfaktör sinir katmanı, glomerüler katman, dış pleksiform katman, mitral hücre katmanı, iç pleksiform katman ve granül hücre katmanı.

Olfaktör bulbus içerisinde iki tip esas hücre [*mitral hücreler ve tufted (püsküllü) hücreler*] ve üç tip intrinsik nöron veya internöron vardır (*periglomerüler, granül ve kısa akson hücreleri*). Olfaktör reseptör nöronların aksonları esas olarak intrinsik hücrelerin dendritleri ile sinaps yaparlar, böylece her glomerül, aksonal ve dendritik komponentler içeren kompleks bir yapıdan oluşur (1, 3).

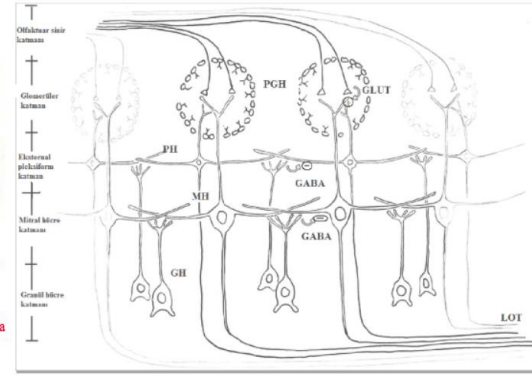
Olfaktör sinir katmanında, ORN'lerin myelinsiz aksonları demetler halinde bulunurlar. *Glomerüler katman*, olfaktör glomerülleri içerir. Burası ORN aksonlarının ikinci nöronlarla sinaps yaptıkları yerdir.

Eksternal pleksiform katman mitral, püsküllü ve granül hücrelerinin dendritlerinden oluşan yoğun bir nöral ağdan oluşur. *Mitral katman* mitral hücrelerin büyük gövdelerini içeren ince bir katmandır. *İnternal pleksiform tabaka*, mitral hücre katmanının hemen içinde yer alır, birkaç kısa akson hücresi, esas hücrelerin çeşitli aksonları ve granül hücrelerinin periferik dendritleri bu tabakada yer alır. Granül hücre katmanı, granül hücrelerinin hücre gövdelerini içerir ki bunlar olfaktör bulbusun ana internöronlarıdır.

Her iki bulbustaki mitral ve püsküllü hücrelerin aksonları birleşip iki tarafta da olfaktör traktusu oluşturur. Bu yapı, olfaktör sulkus içinde yer alır ve olfaktör bilgiyi ipsilateral yerleşimli frontal lobun orbital yüzeyinde ve temporal lobun dorsomedyalinde yerleşik birçok beyin parenkim alanına taşır. Direkt bulbar uyarı alan bu projeksiyonların hepsine toplu olarak primer olfaktör korteks denir (1, 2) (Şekil 4).



Şekil 3: Olfaktör reseptör nöronlar ile olfaktör



Şekil 4: Primer olfaktör korteks katmanları olfaktör bulbus arasındaki anatomik ilişki

2.2. Koku Fizyolojisi

Burun içini döşeyen solunum ve olfaktör epitel çok zengin bir kan akımına sahiptir ve sürekli olarak nazofarenkse doğru akan sulu bir mukus ile örtülüdürler (9, 10, 11). Burun içindeki yapılara kan götüren kapiller yataktaki akım değişiklikleri burun içinde hava boşluğunun boyutunu hızlı ve dramatik bir şekilde değiştirebilir (12, 13). Burun boşluklarındaki yapısal değişimler hem hava akım güzergahlarını hem de nazal kavitenin çeşitli bölümlerindeki hava akımının özelliklerini (laminar, mikst veya türbülant gibi) değiştirebilir (13). Akciğerlerin oluşturduğu basınç farkı, nazal kavitenin kesit alanı ve uzunluğu burun içerisindeki hava akımının miktarını belirler. Nazal septum ve konkalar, hem inspire edilen hem de ekspire edilen hava için kıvrımlı akım güzergahları oluştururlar (14).

Simmen ve ark. (15), inspire edilen havadaki su partiküllerinin davranışlarını incelediklerinde hava akım hızlarının en düşük düzeylerinde dahi türbülant akım tespit etmişlerdir. Yine nazal hava akımının "akselerasyon", sabit süreç ve "deselerasyon" olmak üzere trifazik özelliğini de belirlemişlerdir. Koklama esnasında oluşan normalden daha yüksek hava akımı türbülansı değiştirip koku duyarlılığını arttırabilir. Türbülant hava akımı inspire ve ekspire edilen havanın nemlendirilmesi ve ısıtılması gibi koku alma dışındaki bazı fonksiyonların da etkinliğini arttırabilir (13). Hava akımının büyük kısmı nazal kavitenin tabanı boyunca olur, ikinci büyük hava akımı güzergahı ise septuma yakın orta meatus boyuncadır. Olfaktör bölgeye

(nazal kavitenin üst kısmına) yönelen hava akım oranı %10 civarındadır (16, 17, 18).

Nefes alma veya koklama ile hava nazal kaviteye girdiğinde, koku molekülleri nazal valften geçerek yukarıya mukus kaplı olfaktör reseptörlere doğru yönelirler. Koku molekülü reseptöre bağlandığında membrana bağlı proteinlerin yapısında değişiklikler olur ve böylece ekstrasellüler kalsiyum hücre içine göç eder. Sonuç olarak, olfaktör bulbusa ulaşacak elektriksel sinyal oluşmuş olur.

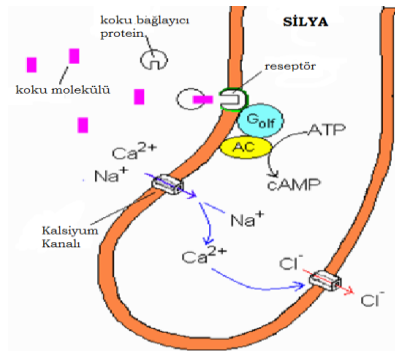
Olfaktör epitelyum, yukarıda tanımlanan olfaktör yarıktaki yerleşik, nöronal ve nöronal olmayan hücrelerden oluşan katmanlı bir yapıdır (19). Bu epitelin altında bazal hücrelerin (bölünme kapasitesine sahip kök hücreler) yer aldığı ince bir bazal lamina bulunur (20, 21). Henüz sürecin ayrıntıları tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte bu kök hücrelerin nöronal öncü hücrelere, bunların da immatür ve matür nöronlara farklılaştığı bilinmektedir. Olfaktör reseptör nöronlar bipolar hücre gövdesine sahiptirler ve dendritleri olfaktör yumru denilen bir şişkinlikle sonlanırlar. Bu yumrudan nazal kaviteyi örten mukusa doğru ince siliya uzanır. Her bir hareketsiz siliyum 5-20 µm uzunluğunda, 0.1 µm çapındadır ve koku moleküllerinin etkileşimi için gerekli geniş alanı oluşturur. Mukusa penetre olan koku molekülleri siliyer membrandaki reseptör proteinler ile etkileşime geçerler, sonuçta membran üzerinde G protein bağımlı iyon kanalları üzerinden uyarılma gerçekleşir (22, 23, 24).

Olfaktör epitelde nöronal kaynaklı olmayan hücreler de vardır, bunlardan sustentaküler (destek) hücreler ve mikrovillus hücreleri sırası ile hareketsiz siliyaya ve mikrovillusa sahiptirler. Bu hücrelerin fonksiyonları açıklık kazanmamış olmakla beraber iyon dengesinden ve detoksifikasyondan sorumlu oldukları düşünülmektedir. Solunum epiteli siliyalı küboid epitelden, goblet hücrelerinden ve bazal hücrelerden oluşur. Solunum epiteli olfaktör epitelden daha kalın bir bazal membran varlığı, düzenli siliyalar, sık goblet hücreleri ve daha az sinir demeti içermesi ile ayrılır. İnsanlarda olfaktör epitel, özellikle yaşlılarda, arada solunum epitel adacıkları içerebilir (27). Sinir demetleri, vasküler yapılar ve Bowman bezleri

submukozal alanda bulunurlar. Bowman bezlerinin duktusları, epitel yüzeyini örten ve koruyan özel bir mukus salgılamak için epitel apeksine doğru uzanırlar. Mukus tabakasının kalınlığı 5 ila 30µm arasında değişir. Mukus, su, elektrolitler ve çeşitli mukopolisakkaridler ile proteinlerden oluşur. Belirli bir grup hidrofobik koku moleküllerini bağlayarak koku transportuna yardımcı olan, mukus içerisinde yerleşik koku molekülü bağlayıcı bir protein ailesi tespit edilmiştir (28). Bu proteinler, koku moleküllerinin mukus yoğunluğunu düzenleyip en uygun ORN duyarlılık seviyesini sağlıyor olabilirler (29, 30, 31). Mukus sekresyonu, sempatik ve parasempatik sinirlerin kontrolü altındadır. İrritan moleküller tarafından trigeminal sinirin (5. kafa çifti) uyarılmasına bağlı olarak da katekolaminler mukusa salgılanırlar. Bu nedenle, submukozal doku componentlerinin değişmesi, doğrudan ve dolaylı olarak ORN fonksiyonlarını etkileyebilir. Reseptör hücre fonksiyonunun, temel olarak olfaktör bozuklukların nedenlerinin ve tedavilerinin ortaya koyulabilmesi açısından önemi büyüktür (31).

2.2.1. Koku Algısı

Koku molekülleri olgun ORN'lerin siliyer membranlarında yer alan olfaktör reseptör (OR) proteinleri ile etkileşime geçerler. Bu reseptör proteinler şu ana kadar tespit edilen en büyük gen ailesi tarafından kodlanmakta olup guanin nükleotid-bağlayıcı protein (G protein) bağlı reseptör ailesindedirler. Olfaktör reseptör proteinleri tipik olarak 300-400 amino asit uzunluğundadırlar ve diğer G proteini bağlı reseptörler gibi hücre membranını yedi kez delip geçerler. Amino asit sıralaması genel olarak G proteininin bağlandığı yerlerde sabitken, ligand bağlanma alanlarında sıralama çok değişkendir (32) (Şekil 5).



Şekil 5: Siliyum üzerindeki olfaktör reseptörler

Birçok canlı türüyle yapılan çalışmalar olfaktör proteinlerdeki mutasyon oranlarının ortalama mutasyon sayısının çok üstünde olduğunu göstermiştir. Buck, koku biyolojisi konusunda bilinenlerin çoğunu kökten değiştiren makalesini 1991 yılında yayımladı. Bu makaleye konu çalışmada fare koku reseptörlerinin kopyalandığı ve yapılan genetik analizde, koku ve koku reseptörleriyle ilişkili 1000 civarında genin insan genomunda var olduğu bildirildi. Sonraki çalışmalarında Buck ve Axel kokuyla ilişkili reseptör nöronlarının her birinin sadece 1 tip koku reseptör proteini salgıladığını ve aynı proteini üreten tüm sinirlerin her birinin, beynimizdeki olfaktör bulbus'daki tek ve özel bir glomerulusta toplandığını gösterdiler (33). Bu buluş Buck ve Axel'e Nobel tıp ödülünü kazandırdı. Ancak, protein kodlama bölgelerindeki çeşitli mutasyonlara bağlı olarak bu genlerin sadece 1/3'ünün işlev görmekte olduğu gösterilmiştir. Sıralamadaki polimorfizme bağlı olarak fonksiyonel reseptörlerin ekspresyonu kişiden kişiye farklılık arz eder. Bu değişiklikler, bazen geni bazen de ligand bağlanma sürecini etkileyebilir (34, 35). Tek bir amino asit farklılığı bile bir OR'nin bağlandığı ligandı değiştirebilir (35). Bu nedenle, her insan genomunun fonksiyone reseptör genleri farklılık gösterebilir. Yine bu nedenle her birey için koku kavramı oldukça değişkendir.

2.2.2. Sinyal İletimi

Lipofilik koku partikülleri yayan moleküller reseptörlere ulaşmak için burunda hidrofilik mukusu aşmak zorundadırlar. Bu nedenle, olfaktör mukusun koku maddelerini yoğunlaştıran ve bunları reseptörlere aktaran bir veya daha fazla sayıda koku maddesi bağlayıcı protein (OBP) içerdiği bilinmektedir. Günümüzde nazal mukusa özgü olan bir 18K OBP izole edilmiş ve bununla akraba diğer proteinlerin de var olabileceği düşünülmektedir. Bu protein, vücutta küçük lipofilik moleküller taşıdığı bilinen diğer moleküllerle önemli bir benzerlik göstermektedir (31).

Bir uçucu koku molekülü reseptöre bağlanıp reseptörün moleküler şeklini değiştirdiğinde hücre içi olaylar zinciri tetiklenir ve koku sinyalleri üretilmiş olur. Bu yapısal değişim, hücre membranındaki iyon kanallarını açacak olan sinyal moleküllerinin (ikincil ulaklar) üretimi için G proteininin bağlandığı yerden ayrılması ile sonuçlanır. Memelilerde, "Golf G" olarak

adlandırılan protein ATP'yi siklik AMP'ye çeviren adenil siklaz III (AC III) enzimini aktive eder. Siklik GMP üreten guanil siklaz bazı türlerde koku iletiminde rol oynar. Ancak, insanda koku sürecindeki yeri gösterilememiştir. Her iki yol da siklik nükleotid iyon kanallarına bağlanır ve bu kanalları açarlar. Bu kanallar pozitif iyonların (esas olarak Na⁺ ve Ca⁺²) hücre içine göçüne ve sonuç olarak depolarizasyona neden olurlar. Canlı hücrelerde Ca⁺² sinyalleri floresan görüntüleme yöntemleri kullanılarak kolayca tespit edilebilir ve kokuya cevabı ölçmek için kullanılırlar (36, 37, 38). Bu teknikle yapılan çalışmalarda, memelilerde koku uyarısına cevap olarak ORN'lerde hücre içi Ca⁺² artışı ve hücre depolarizasyonu gösterilmiştir. İyon kanalları koku tespitinde en önemli rolü oynuyor olmakla beraber ORN'lerin kokuya cevabı tamamen bu kanallar aracılığı ile de olmamaktadır (37, 38).

Koku uyarısında ek yolların da etkisi olabilir. Biyokimyasal çalışmalar, koku uyarısında ikincil ulak olarak inozitol-1, 4, 5 trifosfat (IP3)'ün da üretildiğini göstermiştir. IP3'ün membran iyon kanalları aracılı Ca⁺² cevabına yardımcı olmakta olduğu düşünülmektedir (39).

2.2.3. Kodlama ve Yanlış Kodlama

Her bir koku molekülü birden fazla OR'e ve her bir OR de birden fazla koku molekülüne bağlanabilir. Aynı OR'ü eksprese eden ORN'lar olfaktör bulbusta aynı glomerüle gelirler ve her bir mitral hücre sadece bir glomerüle uzanırlar. Mitral hücreler santral iletinin başladığı basamaktır. Glomerüller içerisindeki aktivite mitral hücreler ile beraber periglomerüler, granüler ve püsküllü hücreler tarafından düzenlenir. Süreç tek tip ORN aktivasyonu ile tek bir tip mitral hücrenin uyarılmasıyla sonuçlanır. Bu organizasyon, yüksek beyin bölgelerinde spesifik koku kalitesi olarak yorumlanır (40).

Epitel veya olfaktör bulbus hasarına bağlı bu dağılım paterninin değişmesi veya cerrahi ya da travma sonrası iyileşme döneminde ORN aksonlarının hedef şaşırması koku algısında değişikliklere neden olabilir. Algının kalitesi aktivasyon paterninin bütünlüğü ile ilintili olduğundan bu değişiklikler sadece duyarlılığı azaltmaz, aynı zamanda koku algılarında da kalitatif değişikliklere neden olabilir (ör. kahve hoş kokmayabilir yada

tanınmayabilir) . Deneysel ve klinik çalışmalar da bize bu yönde bilgiler vermektedir (41, 42).

2.3. Koku Bozukluklarının Sınıflandırılması

Koku bozukluklarının muhtelif sınıflandırmaları vardır. Bu sınıflandırmalar genellikle bozukluğun şiddetine ve formuna göre yapılagelmektedir. Ancak, altta yatan patolojiye göre (etyolojik) yapılan sınıflandırmalar da mevcuttur. Koku kayıplarını iletim, nöral ve sensöriyel olarak üç tipe ayıran sınıflama etyolojiyi belirlemeye yönelik bir sınıflamadır (Tablo 1). Ayrıca koku bozukluklarının şiddetini ve bozukluğun tanımını yapan sınıflamalarda mevcuttur (Tablo 2).Bu patolojilerin hepsi “parsiyel”, “total” veya “spesifik” olabilir. (43).

Tablo1: Koku bozukluklarının etyolojik sınıflaması

Transport (iletim) tipi	Koku moleküllerinin olfaktor epitele ulaşmasındaki bozukluklar (Nazal polip, tümör, alerji, sinüzit vb.)
Sensöriyel tip	Nöroepitelin direk hasar görmesine yol açan hastalıklar (ÜSYE, toksin maruziyeti vb.)
Nöral tip	Olfaktor bulbus ve santral olfaktor yol hasarına bağlı hastalıklar (Kafa travması, MSS hastalıkları, vb.)

Tablo 2: Koku bozuklukları tanımlaması

Koku alma hastalıkları	
Normosmi	Normal fonksiyon
Hiposmi	Koku alma yeteneğinde azalma
Anosmi	Koku alamama
Hiperosmi	Kokulara karşı aşırı duyarlılık
Kokuları algılama hastalıkları (disosmi)	
Parosmi	Kokuları farklı algılama
Fantosmi	Kokulu uyaran yokken koku alma
Kakosmi	Kokuyu kötü koku olarak algılama
Heterosmi	Kokuları birbirinden ayırt etme güçlüğü

Douek, bu iki tip sınıflandırmanın bir kombinasyonu olarak kabul edilebilecek bir başka sınıflandırma önermiştir (44) (Tablo3).

Tablo 3: Douek'in koku bozuklukları sınıflaması

Kantitatif değişiklikler	Kalitatif değişiklikler
- Kokulara Karşı Duyarlılığın Azalması	-Periferik Tip:
1-Hiposmi	1- Lokal nedenler
2-Anosmi	2- Anosmik alanlar
- Kokulara Karşı Duyarlılığın Artması	3- Esansiyel parosmi

Hiperosmi	-Santral Tip:
	1- İllüzyon
	2- Halüsinasyon

2.4. Koku Bozukluğu Nedenleri

Koku bozukluklarının altında yatan nedenler muhtelifdir. Prognozu öngörmek ve tedaviyi planlayabilmek için bu nedenin ortaya koyulması önemlidir, ancak, bu her zaman mümkün olmamaktadır. Koku bozukluğuna neden olabilecek patolojiler aşağıdaki başlıklar altında toplanabilir (45, 46) (Tablo 4).

Tablo 4: Koku bozukluklarına neden olan patolojiler

Burundaki Lezyonlar	Enfeksiyonlar	Metabolik Nedenler	Lokal sebepler	Sistemik Nedenler	İlaçlar
Yapısal anomaliler	Influenza	A, B6, B12 avitaminozu	1. Tümörler Paranasal tm İnranazal tm	1. Nörolojik Nedenler MS Parkinson	Steroid (kronik kull)
Septum deviasyonu	Bakteriyel rinosinüzit	Çinko yetmezliği, Bakır yetmezliği	2. Kimyasallar Sülfirik asit Benzen	2. Endokrin Nedenler DM Hiper/hipo tiroidi	Anti-histaminik
Ala nazi zayıflığı	Enfekte diş, dişeti	Protein-kalori malnütrisyonu	3. Travma/ cerrahi girişim Rinoplasti, FESS Kafa Travması	3. Konjenital Nedenler Kalman Send.	Tetrasiklin
Nazal polip	Tonsillit	Total parenteral beslenme			
Allerjik rinit	Bronşiektazi	Kistik fibrozis			
Vazomotor rinit	Akut viral hepatit	Abetalipoproteinemi			
Atrofik rinitSjögren hastalığı	Diğer enfeksiyonlar (Fungal vb.)	Kronik renal yetmezlik			
Ozena	Bakteriyel rinosinüzit				
Rinitis medikamentoza	İnfluenza				

2.5. Koku Bozukluklarının Değerlendirilmesi

Hastanın anamnezi ile ayrıntılı sistemik ve kulak burun boğaz muayenesi, daha hasta ile karşılaşır karşılaşmaz sorunun kaynağı hakkında bilgi ve fikir sahibi olmamızı sağlayacaktır.

Koku bozukluğu olan bir hasta ile karşılaşıldığında öncelikle bu bozukluğun tipi ve derecesi sorgulanmalıdır. Bu, tam kayıp, kokunun farklı algılanması, koku duyusunun artması, azalması ya da buruna kötü koku

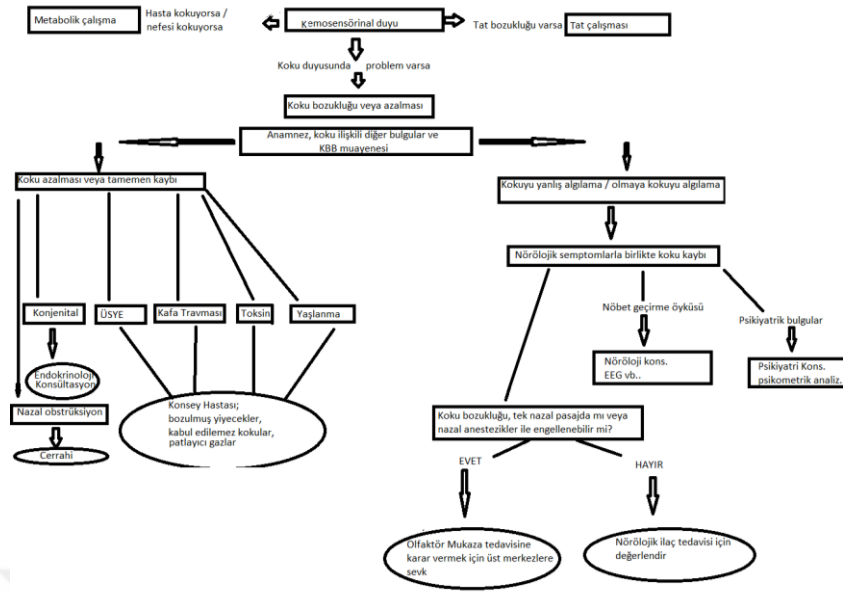
gelmesi şeklinde olabilir (47). Koku alma bozukluğu ile gelen hastada mutlaka eşlik eden nörolojik semptomlar sorgulanmalıdır. Alzheimer hastalığı, multipel skleroz, veya intrakraniyal neoplazmların erken bulgularının koku almada azalma ve koku halüsinasyonları olabileceği mutlaka akılda bulundurulmalıdır. Demans şüphesi olan hastalarda nörolojik muayenin ayrıntılandırılması gerekir. Geçirilmiş kafa travması ve üst solunum yolu enfeksiyonları da sorgulanmalı ve kaydedilmelidir (2).

Fizik muayenede burun mukozası, septum deviasyonu, yer kaplayan lezyonlar ve postnazal akıntılar sorgulanmalıdır. Mutlaka endoskopik muayene yapılmalı. Burun içinde kurutlanma atrofik rinit, kuruluk, kabuklanma ve kötü kokulu akıntılar özellikle not edilmelidir.

Pek çok sistemik hastalık koku bozukluğuna sebep olabileceği için, eğer koku bozukluğunu açıklayacak lokal veya nörolojik bir patoloji saptanamamışsa rutin kan tetkikleri yapılmalıdır. Hastada demir eksikliği, B vitamini, çinko düzeyleri araştırılmalıdır. Hasta anemi ve tiroid hastalıkları açısından değerlendirilmelidir. Gebeliğin, menstürasyonun, obezitenin koku fonksiyonlarında değişimlere neden olabileceği, diyabet nöropatisinin de koku bozukluğuna yol açabildiği akılda bulundurulmalıdır (48).

Bütün bu değerlendirmeleri yaparken, koku alma fonksiyonlarında cinsiyetler arasında bile farklar olduğunu unutmamak gerekir. Paranasal sinüs tomografisinin koku bozukluklarının değerlendirilmesindeki yeri intranasal yer kaplayıcı lezyonlar ile sınırlıyken, kraniyal MR merkezi sinir sistemi lezyonlarının tanısında önemlidir. Bütün bu muayene ve değerlendirmelerden sonra hastanın koku alma duyusunu değerlendirmeye yönelik testler uygulanabilir (Tablo 5).

Tablo 5: Koku bozukluklarına yaklaşım algoritması



2.6. Olfaktör Fonksiyonun Değerlendirilmesi

Hastalar çoğunlukla koku bozukluğunun farkında değildirler. Bu, özellikle yaşlılar veya Alzheimer hastaları için daha fazla geçerlidir. Ayrıca, koku bozuklukları Parkinson hastalığında, diyabette, larenjektomi sonrasında da tanımlanmıştır. Bu, günlük yaşantıda koku duyusunun sınırlı öneme sahip olduğunu göstermekle beraber, aynı zamanda hastaların koku yetenekleri hakkında güvenilir bilgi sahibi olmak için koku fonksiyonlarının ölçülmesi gerekliliğine de işaret eder.

Geçtiğimiz yüzyılda koku fonksiyonlarını değerlendirmek için standardize edilmiş psikofiziksel testler ve objektif değerlendirmeyi amaçlayan nicel testler geliştirilmiştir.

2.6.1. Koku Testlerinde Psikofiziksel Metodlar

Koku işlevinin psikofiziksel değerlendirilme sürecinde, hastalar/denekler bir kokuya maruz bırakılır ve cevapları monitörize edilir. Bu düşük teknolojili yöntemlerin olfaktör bozuklukları taramaya izin veren önemli avantajı, hızla yapılabilmesidir. Bu testler için oldukça fazla ve güvenilir literatür desteği olmasına karşın bu testler deneklerin işbirliğini gerektirir.

Tarama testleri normal ve patolojik durumların belirlenmesinde kullanılırken genişletilmiş testler anosmik, hiposmik ve normosmik bireylerin ayırımında kullanılabilirler. İdeal bir testin, büyük rakamlarda sağlam ve hasta bireylere uygulanmış ve geçerlilik çalışmalarını tamamlamış olması beklenir.

Bu süreçten başarı ile çıkan olfaktör test sayısı hâlihazırda oldukça az sayıdadır (49, 50). Olfaktör testler içinde en iyi geçerlilik (validasyon) değerlerine sahip testlerden bazıları *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT), *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test* (CCCRC), *Sniffin Sticks* testleridir (50).

Birçok test kokuların zorunlu sözel seçimle tanınması esasına dayanır (50). Bireye, koku eşik değerinin üstündeki konsantrasyonlarda sunulur ve bireyin, çeldirici başka şıkların da olduğu önceden belirlenmiş liste içinden sunulan kokunun hangisi olduğunu seçmesi istenir. Bu zorunlu seçmeli işlem deneklerin önyargılı davranmasını engeller. Kolay yapılabilirliği sayesinde de diğer koku testlerine üstünlük sağlar.

Çoğu test 10 ile 40 arasında koku çeşidinin tanınmasına dayanır. Sunulan koku sayısı arttıkça testin sonuçlarına güvenilirlik artar. Koku *idantifikasyonunda* (tanıma) esas problem deneğin sözel iletişim yeteneğine oldukça bağımlı olmasıdır. Bu nedenle, kadınların ortalama skorları erkeklere göre daha yüksektir. Ek olarak, tüm kokular dünyanın her yerinde eşit oranda bilinmediğinden, koku idantifikasyon testleri güçlü kültürel etki yansıtır. Bu nedenle koku idantifikasyonunda yanlış yorumlamaları engellemek için testlerde kullanılacak kokular deneklerin kültürel geçmişiyile uyumlu olacak şekilde uyarlanmalıdır (52).

Eşik değer testlerindeki mantık deneği aynı kokuya artan ve azalan konsantrasyonlarda tekrar tekrar maruz bırakmak ve her bir birey için bireyin kokuyu tanımada başarılı olduğu en düşük konsantrasyonu saptamaktır (53). Diskriminasyon testleri sıklıkla 3 seçenekli zorunlu seçim tekniğine dayanır. Deneğe sunulacak olan üç kokunun ikisi aynı birisi farklı koku içermektedir. Deneğin farklı kokuyu bulması istenir.

Kanıtı dayanmamakla beraber farklı olfaktör testlerin koku sürecinin farklı basamaklarını değerlendirdiği varsayılır (54). Genel olarak, idantifikasyon ve diskriminasyon (ayırt etme) testlerinin santral koku sürecini değerlendirdiğine, eşik değer tespitinin ise koku işlevinin periferik komponentini yansıttığına inanılır (55). Birkaç yazar tarafından merkezi koku

alanlarını etkileyen hastalıklarda identifikasyon ve diskriminasyon skorları düşerken eşik değer skorlarının normal sınırlarda kaldığı ifade edilmiştir (55, 56). Santral koku sistemi hakkındaki bu bilgi oldukça dikkat çekici olmakla birlikte birçok çalışma böyle bir bağlantının varlığını doğrulayamamıştır (57, 58).

2.6.2. Olfaktör Olay İlişkili Potansiyeller (*Olfactory Event-Related Potentials: ERP*)

Birçok klinikte olfaktör olay ilişkili potansiyeller (ERP), koku kaybı olan hastalarda rutin araştırma protokolünün bir parçası haline gelmiştir (59, 60). Olfaktör olay ilişkili potansiyeller, intranazal kimyasal uyarıdan sonra elektroensefalografik (EEG) ölçüm esasına dayanır.

2.6.3. İnsan Elektroolfaktografisi

Korteks kaynaklı ERP'den farklı olarak elektroolfaktogram (EOG), olfaktör sisteme periferden giriş yapan uyarıyı değerlendirmeyi sağlar (63). Kayıt için tüp şeklinde bir elektrot endoskop yardımı ile burun içine olfaktör mukozaya uyan bölgeye, bir referans elektrot ise burun sırtına yerleştirilir. Endoskop ile yerleştirilen elektroda rağmen, EOG her hastadan optimal olarak alınamayabilir (64, 65).

2.7. Mukosilyer Klirens

Burun mukozası larenks ve terminal bronş dalları, posterior orofarengeal duvar haricindeki tüm solunum yolu, paranasal sinüsler, östaki tüpü ve orta kulağın büyük bölümünde epitelyum hücrelerinde silya bulunur (1). Nazal siliyalar solunum yollarının diğer bölümlerine oranla kısa olup (5 µm), her bir hücre yüzeyindeki sayıları 50-300 arasındadır. Siliya kaplı hücre yüzeyinin oranı, burunun ön kısmında %10 iken arka kısımlarında %100 civarındadır. Siliya hareketi için gerekli olan enerji siliyum tabanında yerleşen mitokondrilerdeki adenzin trifosfatlardan (ATP) sağlanır (67).

Burun ve sinüslerdeki goblet hücreleri ve serömüköz bezlerin salgısı ile epitelyum üzerinde iki tabakalı müköz bir örtü oluşur. Müköz örtünün üst tabakası visköz, elastik ve koyu kıvamlı olup siliya üzerinde yerleşir ve jel tabaka olarak adlandırılır. Alttaki tabaka ise jel tabaka ile epitel hücrelerinin arasında, siliyanın içinde bulunduğu ve hareket edebildiği seröz, az kıvamlı

bir tabaka olup sol tabaka olarak bilinir. Nazal mukozadaki siliya sol tabakası içindedir ancak siliya uçları jel tabakası ile temas halindedir. Siliya hareketleriyle jel tabakası ve içerisindeki partiküller nazofarenkse doğru itilirler ve bu olaya mukosilyer klirens denilir. Aynı zamanda mukus alınan havayı nemlendirir, alttaki mukozanın gazlar ve ısı değişiklikleri gibi çevresel faktörlerden etkilenmemesini sağlar (67, 68, 69).

Mukus, 12-15 mikrometre kalınlığında, koyu, yapışkan bir örtü olup %96 oranında su ve %3-4 oranında da glikoproteinlerden oluşur. Bütün solunum yollarından 24 saatte salgılanan mukus miktarı ortalama 600-1800 cm³tür (68). Burun içindeki mukus örtüsü her 10-20 dakikada bir yenilenmektedir. Bu salgı, sağlıklı insanlarda hafif asidiktir. Mukus içinde; goblet hücreleri tarafından salgılanan ve protein içeriğinin %70'ini oluşturan immünoglobulinler yanında mast hücreleri, parçalı lökositler, eozinofiller bulunur (68, 69).

Burun ve sinüslerdeki salgı hücrelerinden mukus salgılanması parasempatik inervasyon aracılığı ile olur. Parasempatik aktivite arttığında sulu, sempatik aktivite artarsa ise daha kıvamlı salgı ortaya salgılanır (69).

Siliyer vuruş, siliyanın ileri ve geri hareketine denir. Siliyumun ileri geri hareketi dakikada 1000 veya daha fazla sayıda olmaktadır. Siliyer vurumun ilk hareketi itici bir hareket olup üstteki koyu kıvamlı jel tabakasını ileriye doğru taşır. Geri dönüş hareketi ise daha zayıf ve yavaştır (68). Siliya alttaki seröz yapıdaki sol tabakasının içinden kıvrılarak, üstteki tabakaya dokunmadan, tekrar ilk durumuna geri döner (Şekil 7). Siliyer hareket aktif, senkronize ve metakronize bir harekettir. Senkronizedir çünkü aynı düzlemdeki tüm siliyer aktivite aynı anda oluşur. Metakronizedir, çünkü siliyer hareketler birbirini takip eder nitelikte (69).

Mukosilyer transportu etkileyen faktörler: Nazal mukosilyer transportu etkileyen birçok çevresel, fizyolojik, farmakolojik, konjenital ve anatomik faktörler bulunmaktadır (Tablo 6).

Tablo 6: Mukosilyer transportu etkileyen faktörler

Çevresel	Nem↓, sigara dumanı, hava sıcaklığı
Fizyolojik	Hipoksi, hiperkarbi, dehidratasyon, ph değişikliği
Farmakolojik	Fenilefrin, epinefrin, lidokain, antihistaminikler

Konjenital	Kartagener send, primer siliyer diskinezi, young
Anatomik	Yabancı cisimler, nazal polipler,

Şekil 7: Mukosiliyer hareket ve mukus katmanları

Siliya fonksiyonlarının normal olması için uygun şartların oluşması gereklidir. Bunlar arasında nem, ısı, osmotik basınç ve pH sayılabilir. Havanın %85'lik nemlilik oranı mukozal yüzeylerin kurumasını engeller. Uzun süren dehidratasyona bağlı olarak sekresyon ve nem oranının çok azaldığı durumlarda siliyer aktivite olumsuz etkilenir. Etkin siliyer aktivite için solunan havanın nazofarenkstekki ısı 33°C olmalıdır. 18°C altında ve 40°C üzerinde siliyer aktivite yavaşlar, 7°C altında ve 45°C üzerinde ise durur (69).

Siliyer aktivite için en uygun pH 7-8 arasındadır, 6.5 altındaki pH'da siliyer aktivite çok yavaşlar, pH'ın 8.5'in üzerinde olduğu alkali ortamlarda ise siliyer aktivite durmaktadır (14, 19).

Siliyanın hareketini azaltan bir diğer faktör oksijen azlığıdır. Oksijenizasyonu artırmak ile siliyanın %30-50 oranında hızlandığı saptanmıştır. Hipoksi ve pH'ın düşmesi ile enfeksiyonlar için uygun bir ortam oluşmaktadır (14).

Virüs ve bakteri enfeksiyonlarında da eğer virüs ve bakteriler müköz örtüden derine sızabilirlerse epitelyum hücrelerinde hasara yol açarak siliyer aktiviteyi olumsuz etkilerler. Patofizyolojide üzerinde durulan diğer bir faktör siliya morfolojisindeki bozukluklardır. Kartagener sendromu primer olarak siliya, Young sendromu ise primer olarak mukus anormalliklerine bağlı konjenital hastalıklardır ve siliya anormallikleri bu hastalar üzerinde gösterilmiştir (72).

Diyalize giren hastalarda mukosiliyer klirens süresinin uzadığı tesbit edilmiştir (73). Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda mukus üreten bezlerde

atrofi ile birlikte, tükürük ve gözyaşı salgısında azalma gösterilmiştir (74). Bu hastalarda nazal mukosilyer aktivitenin bozulmasının nedenlerinin nazal mukus üreten glandlarda atrofi, vücuttaki oksidatif stres faktörlerinin artması ve nazal mukus viskozitesinde artış olduğu düşünülmektedir. Ayrıca KBY hastalarında oluşan vaskülit nedeniyle nazal mukozada oluşan hasarın da nazal mukosilyer klirensi arttırdığı düşünülmektedir.

Mukosilyer aktivitenin test edilmesi: Nazal mukosilyer klirensi değerlendirmede kullanılan yöntemler nazal mukoza üzerindeki değişiklikler çeşitli mukosilyer fonksiyon çalışmalarıyla araştırılmaktadır. Silyer fonksiyonu ölçmek için birçok teknik kullanılmıştır.

Silyer Hareketin tayini: 1930'dan beri silyer aktiviteyi ve silyer atım frekansını değerlendirmek için stroboskopi, fotoğrafik ve fotoelektrik yöntemler gibi vizuel teknikler kullanılmaya başlanmıştır. Silyer hareket ölçümü, nazal mukozadan rastgele seçilen alanların silyer vurum frekansının fotometrik olarak ölçülmesi olarak tanımlanabilir. Fotosensitif hücreler, vurum yapan silyadan yansıyan ışığı bir osiloskop ekranına yansıtarak elektrik akımına çevirirler (75).

Mukosilyer Klirens süresi ölçümü: Bu incelemeler invivo ve invitro olarak yapılabilir. In vivo tekniklerde sakkarin, boyalar (bitkisel kömür tozu, metilen mavisi gibi), radyoopak teflon diskleri, alüminyum diskler ve radyoaktif maddeler kullanılır. Boya testinde anterior nazal kaviteye yerleştirilen boya partiküllerinin nazofarenkste görülmesine kadar geçen süre kaydedilir. Radyoizotop yönteminde radyoaktif madde hızı gama kamera ile ölçülür ve mm/dk cinsinden kaydedilir. İlk olarak Proctor ve Wagner 1965'te 131-I-Macroaggregated Albumin (MAA) kullanarak mukosilyer klirens hızını ölçmüşlerdir (76).

Sakkarin testi, invivo mukosilyer klirens süresini tayin etmek için kullanılan yöntemlerden biridir. İlk olarak Andersen tarafından 1974'te tanımlanmıştır. Bu yöntemde ¼ sakarin tablet alt konka 2/3 ön kısmının 0.5 cm. arkasına konular, hasta oturtulur ve hapşırması, burnunu çekmemesi, bir şey yiyip içmemesi istenir. Sakarin tadının algılandığı zamana kadar geçen süre mukosilyer klirens süresi olarak hesaplanır. Mukosilyer klirens

süresinin 60 dakikayı geçtiği kişiler ileri tetkik edilmelidirler. Normal süresi 9-17 dakika, 25 dakikanın üstü ise patolojik kabul edilmektedir (76).

Nazal obstrüksiyon cerrahisinin hem septal deviasyonda hem de kronik sinüzit ve nazal polipoziste mukosilyer aktivite ve koku fonksiyonun olumlu etki yaptığı, ancak mukosilyer aktivitedeki iyileşmenin daha geç olduğu gösterilmiş (77, 78). Diğer yandan, mukus kalitesinin bozukluğu ile karakterli bir hastalık olan kistik fibroziste koku fonksiyonunun da ciddi şekilde bozulduğu görülmüş (79), ancak, yine mukus üretimini bozan bir hastalık olan Sjögren sendromunda ise burunda kuruma ve kabuklanmaya karşın klirens ve kokuda belirgin bir bozukluk saptanamamıştır (80).

2.8. Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik böbrek hastalığı sık görülen, önemli bir sağlık sorunudur. Yeni tamamlanan CREDIT (Chronic Renal Disease in Turkey) çalışmasına göre ülkemizde nüfusun %15,7'sinde kronik böbrek hastalığı mevcuttur; nüfusun %5.09'unda ise, kronik böbrek hastalığına bağlı olarak, son döneme ilerleme riski olan orta veya ileri derecede böbrek yetersizliği gelişmiştir (81).

Kronik böbrek hastalığı terimi ile değişik etyolojilere bağlı olarak böbrek parenkimasında geri dönüşümsüz iltihabi ve dejeneratif değişikliklerin ortaya çıktığı hastalık grubu anlaşılır. Kronik böbrek hastalıkları ilerleyici bir süreçtir. Bir süre sonra da hastada böbrek yetersizliğinin biyokimyasal ve klinik bulguları ortaya çıkar (kronik böbrek yetersizliği ya da kronik üremik sendrom). Hastalığın kritik bir düzeye ilerlemesiyle kanda hastanın hayatını tehdit edecek düzeyde toksik madde birikir. Son dönem böbrek yetersizliğinde, böbrek fonksiyonlarının ileri derecede kaybı sonucunda giderek artan azotemi ve hemen hemen her organ sistemi ile ilgili belirti ve bulgular ortaya çıkar. Terminal dönemde ortaya çıkan bu klinik sendrom, üremi olarak tanımlanır. Böbreğin ekskresyon, biyosentez ve regülasyon fonksiyonları azalmıştır (82, 83).

Kronik böbrek hastalığı tanısı koymak için:

- Glomeruler filtrasyon hızı en az üç ay süreyle 60 ml/dk altında olmalıdır ve/veya

- En az üç ay süreli böbrek hasarının varlığı kanıtlanmalıdır.

Böbrek fonksiyonlarının düzeyi beş evreye ayrılır (Tablo 7).

Tablo 7: Böbrek fonksiyonlarının evrelemesi

Evre	Tanım	GFR (ml/dk/1.73 m ²)
1	Böbrek hasarı (Normal veya artmış)	>90
2	Hafif GFR azalması	60-89
3	Orta GFR azalması	30-59
4	Ağır GFR azalması	15-29
5	Böbrek yetmezliği	<15 (diyaliz)

Doğrudan veya dolaylı etkilerle kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında işitme kaybı, tinnitus, vertigo gibi kokleovestibüler semptomlar görülebilir (84). Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) vokal kord atrofisi, kserostomi gibi mukozal lezyonlar da görülmektedir. Ayrıca, bu hastalarda tükürük bezlerinde atrofi ve fibrozis de izlenmiştir (85). Genel olarak, vücut salgılarında azalma izlenen KBY hastalarında nazal mukosilyer klirenste uzama ve koku fonksiyonunda azalma tespit edilmiştir (73).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

“Kronik Böbrek Yetmezlikli hastalarda koku testi ve nazal fizyoloji” konulu çalışma için Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Etik Kurulundan 21.07.2016 tarihinde 2016-9/22 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

3.2. Hasta Seçimi

DPU Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi Nefroloji Bölümünde 01.08.2016-01.02.2017 tarihlerinde takip edilmekte olan 35 diyaliz ve 35 pre-diyaliz hastası çalışma, 35 kişilik gönüllülerden oluşan grup ise kontrol gurubunu oluşturmuştur. Bu guruplar; diyalize giren diyalog kurabileceğimiz stabil hastalar, pre-diyaliz gurubu Evre 3-4-5. evre KBY tanılı stabil ve sağlıklı iletişim kurulabilecek hastalar gönüllülerden, diyalize giren hasta gurubu haftada 3 gün diyalize giren hastalardan oluşturuldu. Bu guruplardan her birine; koku testi (*sniffin*), nazal mukosilyer klirens ölçümleri yapıldı. Gönüllülerin tümüne, test öncesi yapılması planlanan çalışma ve test işlemleri anlatıldı. Testin yaklaşık yarım saat süreceği, koku testi ve nazal mukosilyer klirens ölçümleri yapılacağı anlatıldı. Koku testinin üç bataryadan

oluştugu ve bu kokuların günlük hayatta karşılaşılan kokular olacağı, testin herhangi bir zararının olmadığı anlatıldı. Mukosilyer klirens ölçüm testinin de vücuda zarar vermeyen, tatlandırıcı olarak kullanılan sakkarinin burunun ucuna yerleştirileceği ve hafif iritan etkisi dışında herhangi bir zararının olmadığı anlatıldı. Deneklerin testlerin yapılma aşamasında hiçbir mazeret belirtmeden çalışmadan ayrılabilceği kendilerine anlatıldı. Tüm deneklerin ayrıntılı anamnezlerinin alınması, tam KBB muayeneleri ile koku ve mukosilyer klirens testleri aynı araştırmacı tarafından gerçekleştirildi.

Hariç Bırakma Kriterleri:

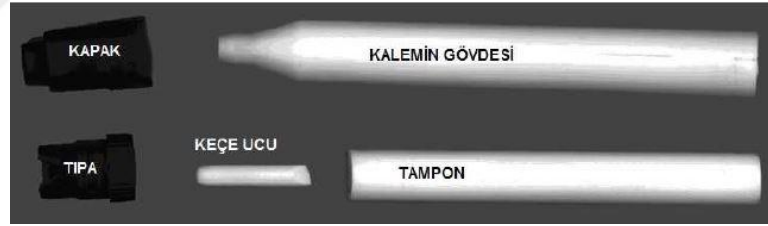
İletişim problemi olan, verdiğimiz komutlara yeterli cevap veremeyecek durumda olan (Alzheimer, Parkinson, geçirilmiş nörolojik problemler vb) ve genel durum bozukluğu olan hasta ve gönüllüler çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Aynı zamanda nazal obstrüksiyon yaparak koku partiküllerinin olfaktör bölgeye ulaşmasını zorlaştıran ya da sensoriyal ve nöral mekanizmalarla koku bozukluğu yapma olasılığı olan aşağıdaki patolojileri bulduran hastalar ve gönüllüler çalışma ve kontrol gruplarına dahil edilmemişlerdir:

1. Nazal obstrüksiyon nedeni olan patolojiler (nazal septum deviasyonu, nazal polip, kronik sinüzit vb.)
2. Geçirilmiş nazal cerrahi
3. Sigara kullanımı
4. Diabetes mellitus
5. Sino-nazal tutulum yapan sistemik hastalıklar
6. Hastaların önceden de koku alma problemi olması
7. Koku alma bozukluğu öyküsü

Çalışmamızda 3 grup bulunmakta olup her bir guruba koku testi ve nazal mukosilyer klirens ölçümü yapıldı. Koku testinde; eşik, ayırt etme ve tanımlama testleri için skorlar hesaplandı ve bu skorların toplamı koku testi toplam skoru olarak kaydedildi. Ayrıca hastaların yaşları kaydedilerek kontrol gurubu oluşturulurken hasta grupları ile eşleşen yaş gurubundan denekler seçildi. Diyalize giren hastaların diyalize girme süreleri, pre-diyaliz hasta gurubunda ise hastaların GFR değerleri ile KBY süreleri kaydedildi.

3.3. Koku Testi

Koku Testi (firma: Burghart Messtechnik, marka: *Sniffin' Sticks*®); sessiz, iyi havalanmış bir odada ve hasta oturur pozisyonda iken yapıldı. Pre-diyaliz gurubu hastalar ve kontrol gurubu gönüllülere test bilişsel yeteneklerin daha iyi olduğu sabah 9-12 saatleri arasında yapıldı. Diyaliz gurubu hastalara diyaliz sürelerinin (ortalama 4 saat) son yarım saatinde yapıldı. Testin anlamlı sonuç verebilmesi için testten 15 dakika öncesine kadar ve test sırasında hastaya su harici bir şey içmemesi ve herhangi bir şey yememesi söylendi. *Sniffin' Sticks*® Koku Testi Kitleri plastik tahtalara yazı yazmak için kullanılan kalemler benzeri kaplar içerirler. Bu kapların her birinin içinde koku veren maddeler emdirilmiş bir lif çubuk vardır (Şekil 8). Testi yapmak için kalemin kapağı açılır ve açık olan koku kalemleri her iki burun deliğinin 2 cm önüne getirilerek hastadan örneği koklaması istenir (Şekil 9). Testler hasta ve kontrol grubundaki her bir deneğe yukarıda tanımlandığı şekilde yapıldı. Her bir örnek burun ucunda 3-4 sn den daha uzun süre tutulmadı. Farklı koku sunuları arasındaki yaklaşık 30 saniye aralık bırakıldı.



Şekil 8: *Sniffin' Sticks*' koku kiti



Şekil 9: "Sniffin' Sticks" koku testinin yapılması

Test modüllere ayrılmıştır. Bu modüller sayesinde butanol kullanılarak yapılan koku alma eşik belirlenmesi, kokuların ayırt edilmesi ve tanımlanması sırayla test edildi. Modüller arası en az 3 dakika beklendi ve bütün test sonuçları not edildi (Şekil 10).



Şekil 10:" Sniffin' Sticks" koku testi

3.3.1. Koku Eşiği Tayini

Hastalar n-butanol'ün geometrik olarak azalan 16 farklı konsantrasyonunu içeren koku kalemi ile tanıştırdı. Bu amaçla, en yüksek (%4 lük) konsantrasyonlu kalem (kalem no1, kırmızı uçlu kalem) koklatıldı. Gerçek test için hastaların gözleri uyku maskesi ile kapatıldı. Üçlü kalem serisinden her biri yaklaşık 5 saniye aralıklarla hastaya koklatıldı. Bu üçlüden

sadece bir kalem (kırmızı kapaklı olan) odorant, diğeri iki tanesi (mavi ve yeşil kapaklı kalemler) seyreltici içermektedir. Hastanın görevi diğeri ikisinden farklı kokan kalemi bulmaktır. İlk üçlüdeki birinci kalem ile ikinci üçlüdeki birinci kalemin uygulanması arasında en az 30 saniye aralık bırakıldı. Her ayrı üçlü testte hedef kokunun sırası değiştirilerek uygulandı. Her bir kalem yalnızca bir defa koklatıldı, hastanın test üçlüsünün tekrarlanması istekleri kabul edilmedi.

Hastanın koku eşikini tayin ederken ancak aynı kokunun aynı konsantrasyonunu üst üste iki kez doğru tanımlaması esas alındı ve test standart protokole göre aşağıda tanımlandığı şekilde uygulandı. Emin olmasalar bile hastalardan mutlaka bir seçim yapmaları istendi (zorlanmış seçim). İki kez üst üste bilinen konsantrasyon eşik değeri olarak kabul edildi ve bu nokta "X", bilinmeyen veya tanımlanamayan her bir konsantrasyonu gösteren noktaya ise "-", işaretleri koyuldu. İlk doğru tespit sonrasında daha düşük konsantrasyonlar denendi ve deneğin her tanımlayamadığı koku için bir yüksek konsantrasyon, doğru tanımladığı konsantrasyon için bir düşük konsantrasyonda koku denendi (merdiven basamağı tekniği). Test aşağıda şekildeki gibi işaretlenir ve her farklı konsantrasyona geçiş birer "dönüm noktası" olarak kabul edildi. Bu şekilde yedi farklı dönüm noktası bulundu ve son dördünün ortalaması eşik değeri olarak alındı (Şekil 11).

X	Doğru tanımlama	-	Tanımlanamamış
---	-----------------	---	----------------

SEYRELTME ADIMI		TUR 1	TUR 2	TUR 3	TUR 4	TUR 5	TUR 6	TUR 7	
	1								
	2							7	
	3			3					
	4	1				5		X X	
	5			X X		X X		-	
	6	X X		-	-		X -		
	7		X X X	X -					
	8	-	X -		4		6		
	9			2					
	10	X -							
	11								
	12	-							
	13								
	14	-							
	15								
	16	-							

TRESHHOLD*
Son dört
dönüm noktası
ortalaması,
5,25 dir

* Eşik test

Şekil 11:" Sniffin' Sticks" koku testi eşik belirleme grafisi

3.3.2. Kokuların Ayrıt Edilmesi:

Bu modül 16 adet üçlü koku guruplarından oluşmaktadır ve her üçlü koku gurubunun kendi arasında kıyaslanması esasına dayanır. Sunulan her üç kokudan ikisi aynı biri farklıdır. Test uygulanan kişinin görevi farklı kokuyu bulmaktır. Her üçlü koku koklatılırken kokular arasında 30 saniye beklenir. Hastaya sunulan üçlü kokuların kendi içinde sıralaması değiştirilir. Hasta tarafından farklı koku (hedef) olarak adlandırılan kalem rengi protokol sayfasına karşılık gelen noktaya işaretlenir ve testin sonunda doğru belirlenen üçlü koku guruplarının adedi sayılarak not edilir (Şekil 12).

Tarih, saat _____ . _____

Yaş _____

İsim _____

Cinsiyet e k

Sol taraf testi

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Kırmızı																
Yeşil																
Mavi																

Sağ taraf testi

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Kırmızı																
Yeşil																
Mavi																

Her iki taraf
testing

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Kırmızı																
Yeşil																
Mavi																

Şekil 12: Sniffin' Sticks koku ayrıştırılma testi

3.3.3. Kokuların Tanımlanması

Burada da 4 maddeli koku grubu listesinden günlük kokuları tanımlama becerisi değerlendirilir. Bu işlem “çoktan seçmeli – zorunlu seçimli” yöntemi ile yapılır. Test uygulanan kişi 4 maddeden birini seçmek durumundadır. Toplam 16 koku sunulur. Her koku arasında 30 sn beklenir. Doğru cevapların toplamı tanımlama skorunu oluşturur (Şekil 13).

Tarih, saat _____ . _____

Yaş _____

İsim _____

Cinsiyet e k**Sol taraf testi**

1	Portakal	Boğurtlen	Çilek	Ananas
2	Tütün	Tutkal	Deri	Çim
3	Bal	Vanilya	Çikolata	Tarçın
4	Çin sarımsağı	Nane	Kökmar	Soğan
5	Hindistan cevizi	Muz	Ceviz	Kiraz
6	Şeftali	Elma	Limon	Greyfurt
7	Meyan Kökü	Kiraz	Bahçe nanesi	Kurabiye
8	Hardal	Kauçuk	Mentol	Neft yağı

9	Soğan	Lahana turşusu	Sarımsak	Havuç
10	Sigara	Kahve	Şarap	Duman
11	Kavun	Şeftali	Portakal	Elma
12	Karanfil	Biber	Tarçın	Hardal
13	Armut	Erik	Şeftali	Ananas
14	Papatya	Frambuaz	Gül	Kiraz
15	Anason	Rom	Bal	Kökmar
16	Ekmek	Balık	Peynir	Jambon

Sağ taraf testi

1	Portakal	Boğurtlen	Çilek	Ananas
2	Tütün	Tutkal	Deri	Çim
3	Bal	Vanilya	Çikolata	Tarçın
4	Çin sarımsağı	Nane	Kökmar	Soğan
5	Hindistan cevizi	Muz	Ceviz	Kiraz
6	Şeftali	Elma	Limon	Greyfurt
7	Meyan Kökü	Kiraz	Bahçe nanesi	Kurabiye
8	Hardal	Kauçuk	Mentol	Neft yağı

9	Soğan	Lahana turşusu	Sarımsak	Havuç
10	Sigara	Kahve	Şarap	Duman
11	Kavun	Şeftali	Portakal	Elma
12	Karanfil	Biber	Tarçın	Hardal
13	Armut	Erik	Şeftali	Ananas
14	Papatya	Frambuaz	Gül	Kiraz
15	Anason	Rom	Bal	Kökmar
16	Ekmek	Balık	Peynir	Jambon

İki taraf testi

1	Portakal	Boğurtlen	Çilek	Ananas
2	Tütün	Tutkal	Deri	Çim
3	Bal	Vanilya	Çikolata	Tarçın
4	Çin sarımsağı	Nane	Kökmar	Soğan
5	Hindistan cevizi	Muz	Ceviz	Kiraz
6	Şeftali	Elma	Limon	Greyfurt
7	Meyan Kökü	Kiraz	Bahçe nanesi	Kurabiye
8	Hardal	Kauçuk	Mentol	Neft yağı

9	Soğan	Lahana turşusu	Sarımsak	Havuç
10	Sigara	Kahve	Şarap	Duman
11	Kavun	Şeftali	Portakal	Elma
12	Karanfil	Biber	Tarçın	Hardal
13	Armut	Erik	Şeftali	Ananas
14	Papatya	Frambuaz	Gül	Kiraz
15	Anason	Rom	Bal	Kökmar
16	Ekmek	Balık	Peynir	Jambon

Şekil 13: "Sniffin' Sticks" koku tanımlama testi

3.3.4. Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Üç ayrı test modülünde de hastaların her test için 16 üzerinden aldıkları puanların toplamı koku testi toplam skorunu oluşturmaktadır. Koku testi toplam skoru ise; "0-16 Fonksiyonel anosmi", "16-30 Hiposmi", "31-48 Normosmi" olarak sınıflandırılır. Çalışmamızda koku testi toplam skorları belirlenerek bütün guruplarda skorlar üzerinden istatistiki işlemler yapılmıştır.

3.4. Nazal Mukosilyer Klışense Ölçümü

Mukosilyer klirens süresinin tayininde bu amaçla kullanılan testlerden sakkaroz testi kullanıldı. Test, oda sıcaklığında hasta başı yukarıda olacak şekilde oturur pozisyondayken uygulandı. Öncelikle hastadan burnundaki

sekresyonları temizlemesi istendi. 1x1x1mm boyutlarında sakarin tablet (1/4 tablet) (firma: Bilim ilaç, marka: Dulcaryl) pamuk taşıyıcı yardımıyla, nazal kavitelere birinde inferior konka medial yüzeyinin ön sınırının 0.5 cm posterioruna yerleştirildi (Şekil 14). Hastadan hapşırması, burnunu çekmemesi ve başını öne eğmemesi istendi. Hastadan 30 sn'de bir yutkunması ve tadı hissettiği anı söylemesi istendi. Hastanın tadı hissettiği an sakarin yerleştirilmesini izleyen hangi dakikanın 30 saniyesine yakınsa bu süre mukosilyer klirens süresi olarak kabul edildi ve kaydedildi.



Şekil 14: Sakkarinin alt konka altına yerleştirilmesi

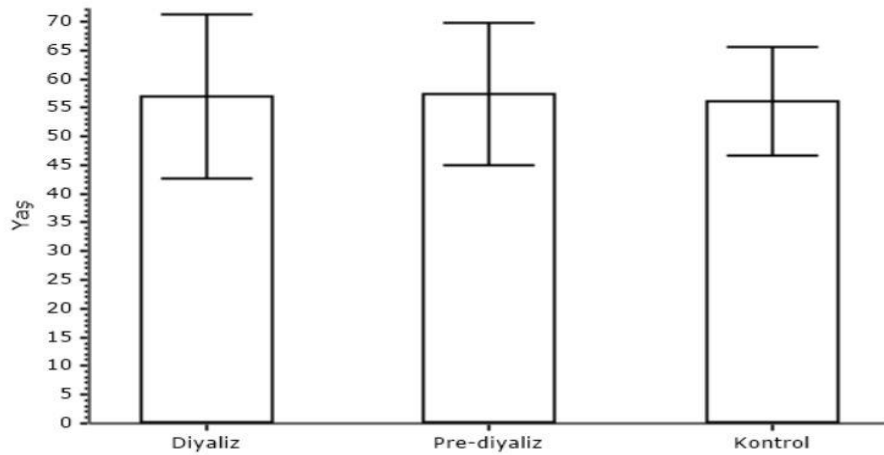
Sonuçta bütün gruplar arası koku değerleri ve nazal mukosilyer klirens değerleri MaxStat Lite version 3.60 programından yararlanılarak ve parametrik t test kullanılarak, istatistiksel olarak değerlendirilip birbiriyle karşılaştırıldı. Ayrıca koku test değerleri ile nazal mukosilyer klirens değerlerinin birbiriyle olan korelasyonu MaxStat Lite version 3.60 programı kullanılarak Pearson korelasyon testi ile karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Diyalize giren 35 hastanın 21'i erkek 14'ü kadın idi. Hastaların yaş ortalaması 56.97 ± 14.27 (min:20, max:79) olarak bulundu. Pre-diyaliz gurubundan 35 hastanın 18'i erkek 17'si kadın idi (Tablo 8). Hastaların yaş ortalaması 57.4 ± 12.29 (min:18, max:78) olarak bulundu. Kontrol gurubu 35 gönüllünün 15'i erkek 20'si kadın idi. Gönüllülerin yaş ortalaması 56.2 ± 9.3 (min:38, max:76) olarak bulundu. (Tablo 8).

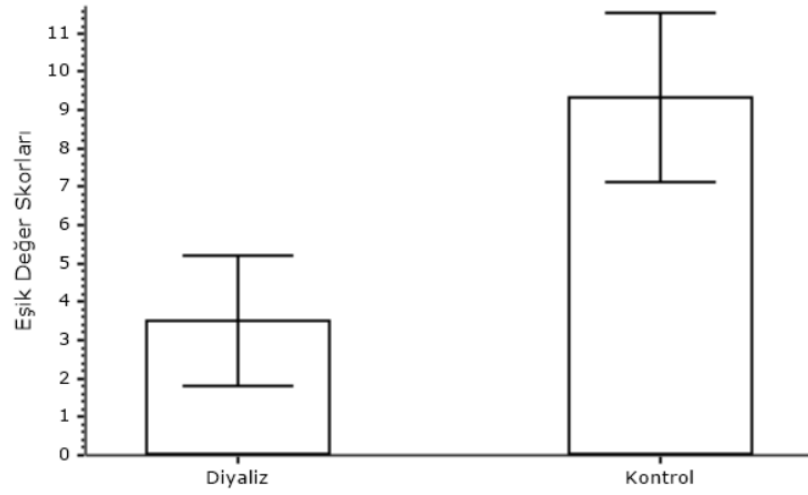
Tablo 8: Çalışma gurublarını oluşturan gönüllülerin cinsiyet ve yaş ortalamaları

	Kadın	Erkek	Toplam	Yaş ortalaması
Diyaliz	14	21	35	56.97 ± 14.27
Pre-diyaliz	17	18	35	57.4 ± 12.29
Kontrol	20	15	35	56.2 ± 9.3



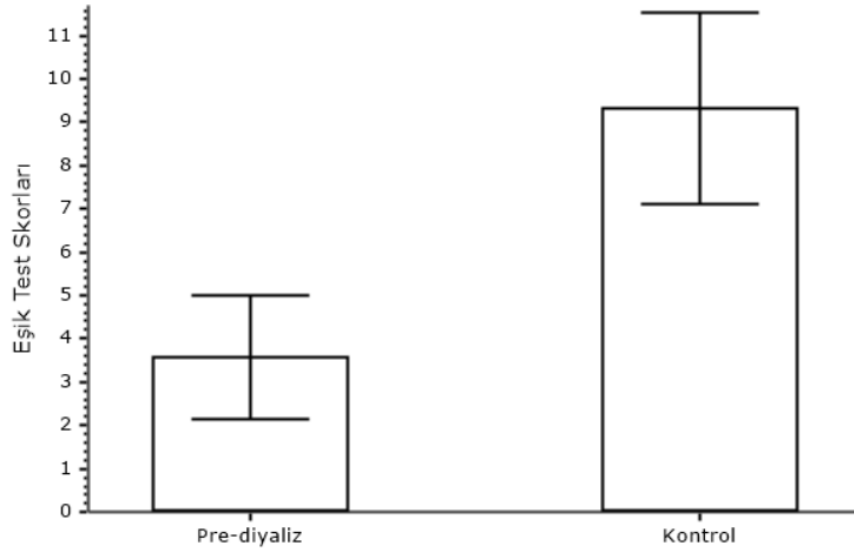
Şekil 15: Çalışma gurubunun yaş dağılım grafisi

Eşik belirleme testi skorları ortalaması; diyalize giren hasta gurubunda 3.507 ± 1.682 , kontrol gurubunda ise 9.336 ± 2.198 bulundu. Diyaliz gurubunun eşik skorlarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.0001$) (Şekil 16).



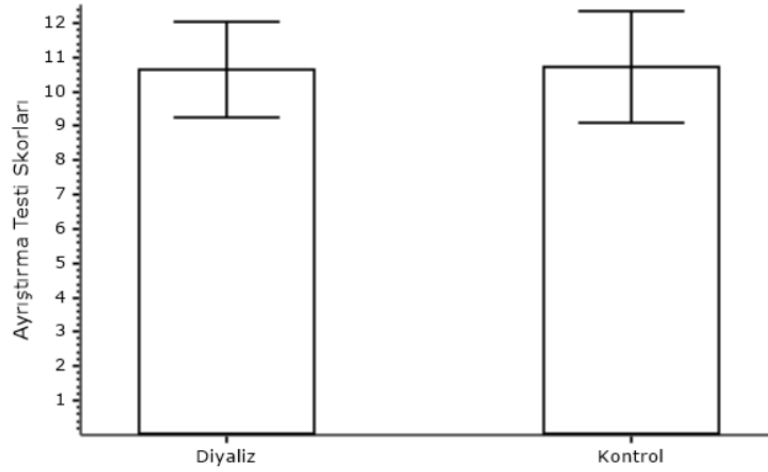
Şekil 16: Eşik test skorlarının diyaliz ve kontrol grupları arasındaki dağılımı

Pre-diyaliz grubu hastaların eşik skorları ortalaması ise 3.560 ± 1.441 bulundu. Bu skor kontrol gurubuna göre azalmıştı ve istatistiki olarak anlamlıydı ($p < 0.0001$). Ayrıca pre-diyaliz gurubuyla diyaliz gurubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p: 0.8932$) (Şekil 17).



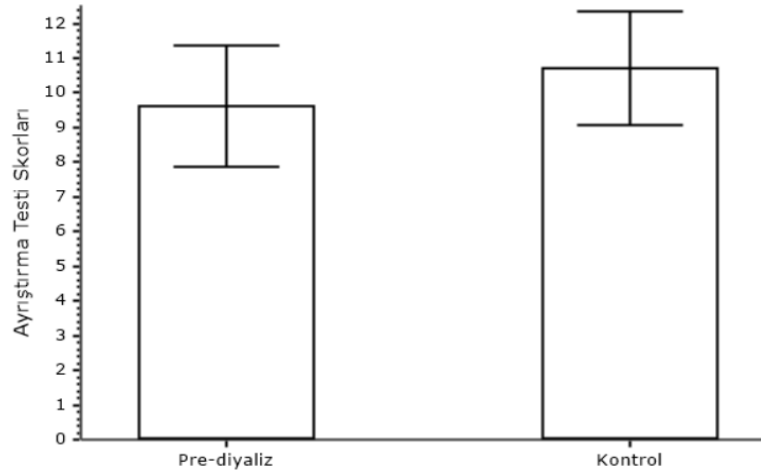
Şekil 17: Eşik test skorlarının pre-diyaliz ve kontrol gurubları arasındaki dağılımı

Ayırt etme testi skorları ortalaması diyalize giren hasta gurubunda 9.943 ± 2.071 , kontrol gurubunda ise 10.657 ± 1.392 bulundu. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p: 0.1021$) (Şekil 18).



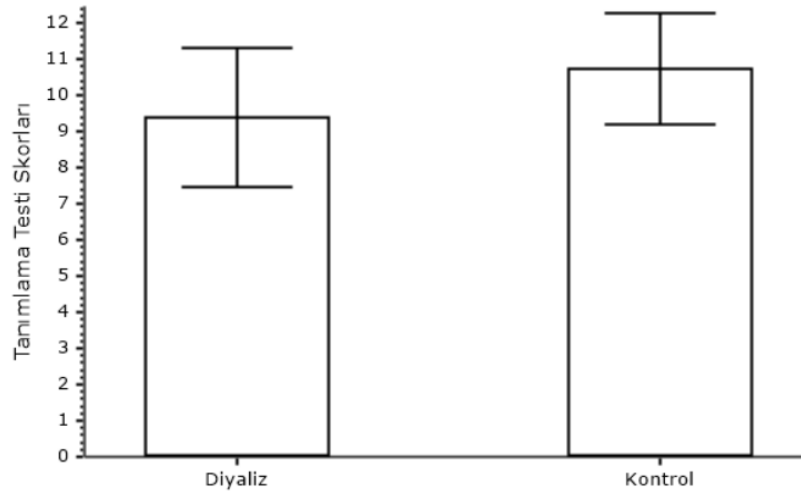
Şekil 18: Ayırt etme test skorlarının diyaliz ve kontrol grupları arasındaki dağılımı

Pre-diyaliz gurubu hastaların ayırt etme testi skor ortalaması 9.629 ± 1.750 idi. Kontrol gurubuna göre pre-diyaliz gurubunda ayırt etme skorlarında azalma mevcuttu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p: 0.0061$). Pre-diyaliz gurubu ayırt etme skorları diyaliz gurubu skorlarına göre azalmıştı, ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p: 0.5135$) (Şekil 19).



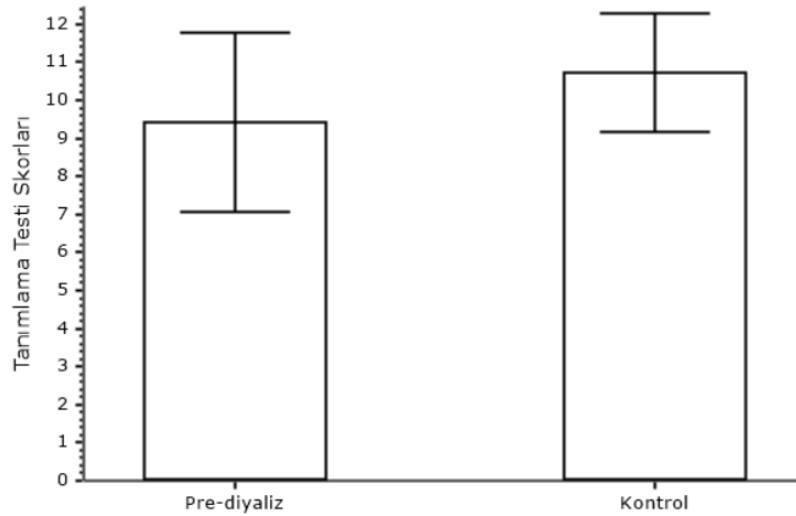
Şekil 19: Ayırt etme test skorlarının pre-diyaliz ve kontrol grupları arasındaki dağılımı

Tanımlama testi skorları ortalaması; diyalize giren hasta gurubunda 9.4 ± 1.913 , kontrol gurubunda ise 10.743 ± 1.540 olarak bulundu. Diyaliz gurubu tanımlama testi skorları kontrol gurubuna göre düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p: 0.0036$) (Şekil 20).



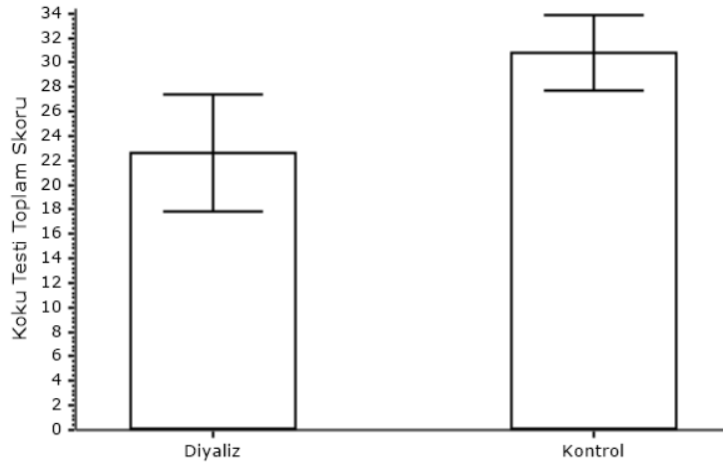
Şekil 20: Tanımlama test skorlarının diyaliz ve kontrol gurupları arasındaki dağılımı

Pre-diyaliz gurubu hastaların tanımlama testi skor ortalaması 9.429 ± 2.33 idi. Pre-diyaliz gurubu tanımlama skorları kontrol gurubuna göre azalmıştı ve aralarında anlamlı bir fark mevcuttu ($p: 0.0112$). Pre-diyaliz gurubu tanımlama testi skorları diyaliz gurubuyla benzerdi ve aralarında anlamlı bir fark yok idi ($p: 0,9566$) (Şekil21).



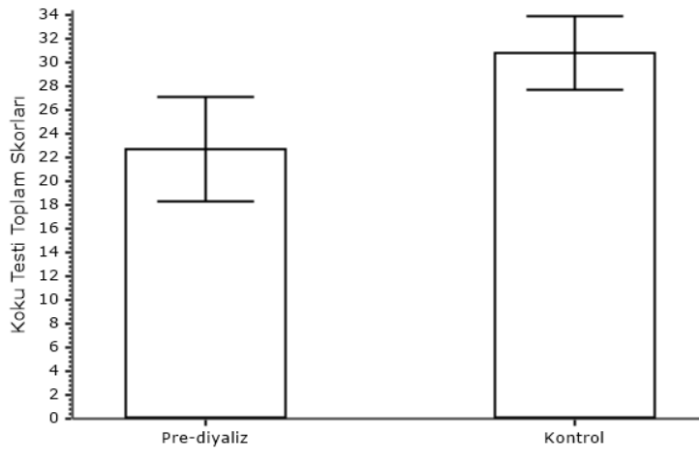
Şekil 21: Tanımlama test skorlarının baskı-diyaliz ve kontrol gurupları arasındaki dağılımı

Toplam koku testi skorları ortalaması diyalize giren hasta gurubunda 22.636 ± 4.803 , kontrol gurubunda ise 30.821 ± 3.049 bulundu. Diyaliz gurubu toplam test skorlarında kontrol gurubuna göre anlamlı bir azalma mevcuttu ($p < 0.0001$) (Şekil 22).



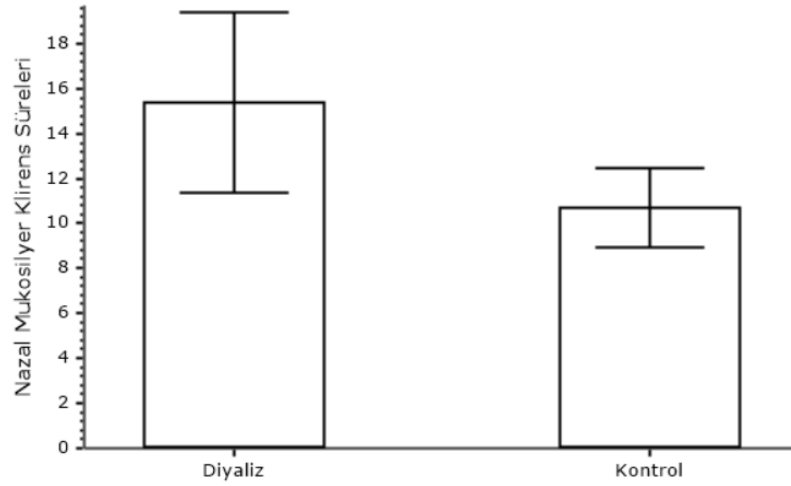
Şekil 22: Koku testi toplam skorlarının diyaliz ve kontrol gurupları arasındaki dağılımı

Pre-diyaliz gurubu hastaların toplam koku testi skor ortalaması 22.646 ± 4.472 idi. Pre-diyaliz gurubu hastalarının toplam koku testi skorlarında kontrol gurubuna göre anlamlı bir azalma mevcuttu ($p < 0.0001$). Pre-diyaliz gurubu toplam test skorları diyaliz gurubuyla benzerdi ve anlamlı bir fark yoktu ($p:0.9931$) (Şekil 23).



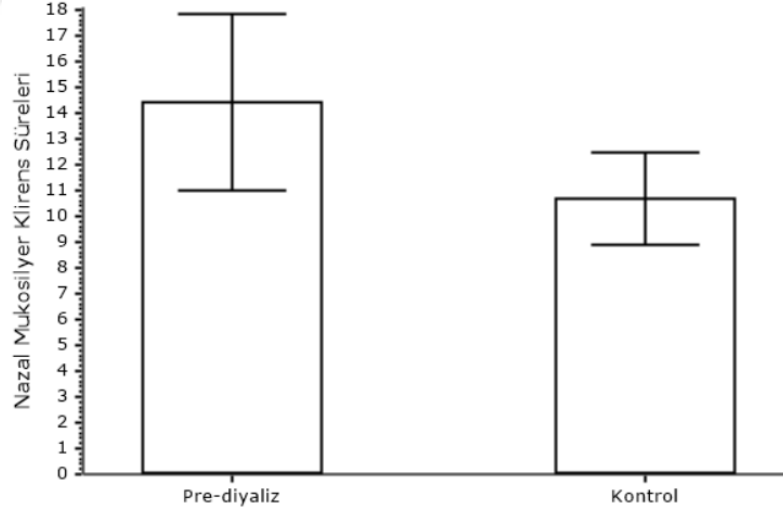
Şekil 23: Koku testi toplam skorlarının pre-diyaliz ve kontrol gurupları arasındaki dağılımı

Nazal mukosilyer klirens süresi ortalaması; diyalize giren hasta gurubunun 15.400 ± 3.987 , kontrol gurubunun 10.686 ± 1.762 idi. Diyaliz gurubu nazal mukosilyer klirens sürelerinde anlamlı bir artış mevcuttu. ($p < 0.0001$) (Şekil 24).



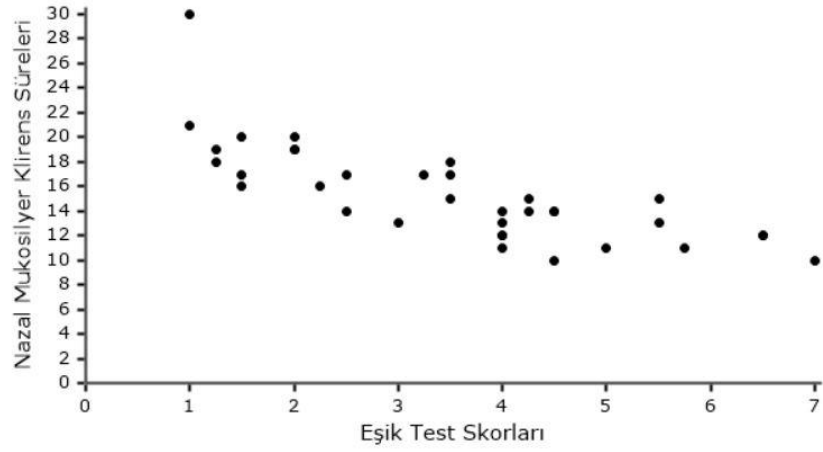
Şekil 24: Nazal mukosilyer klirens sürelerinin diyaliz ve kontrol grupları arasındaki dağılımı

Pre-diyaliz gurubu hastaların nazal mukosilyer klirens süresi ortalaması 17.371 ± 17.321 olarak bulundu. Pre-diyaliz gurubu nazal mukosilyer klirens sürelerinde kontrol gurubuna göre anlamlı bir uzama mevcuttu ($p:0.0326$). Pre-diyaliz gurubu nazal mukosilyer klirens sürelerinde diyaliz gurubuna göre anlamlı bir azalma mevcuttu ($p:0,5376$) (Şekil 25).



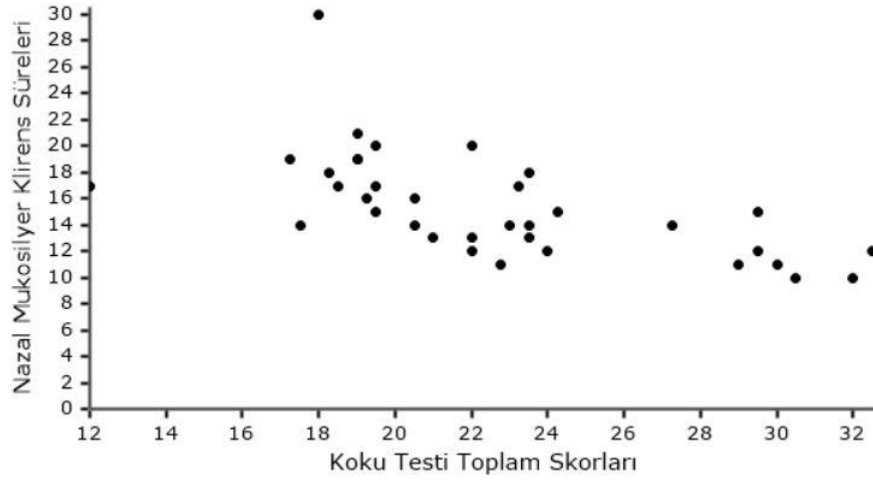
Şekil 25: Nazal mukosilyer klirens sürelerinin pre-diyaliz ve kontrol grupları arasındaki dağılımı

Diyalize giren hasta gurubunda eşik koku testi skorları ile nazal mukosilyer klirens arasında korelasyon olduğu izlendi ($p < 0.0001$) (Şekil 26).



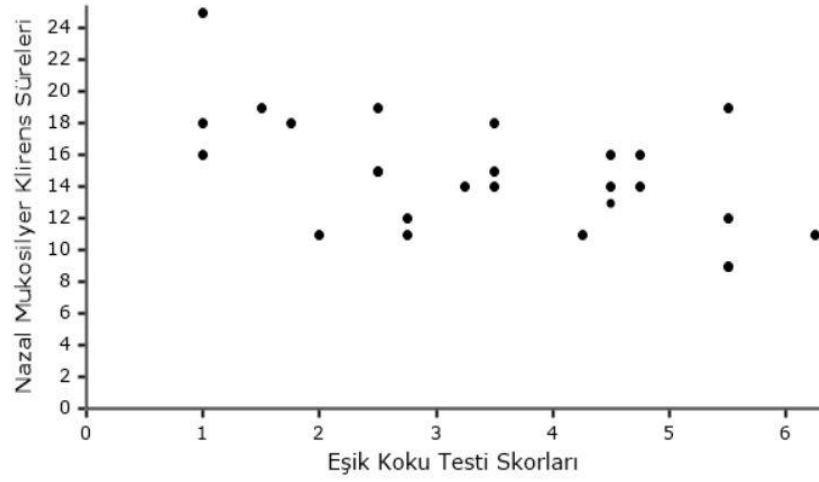
Şekil 26: Diyaliz gurubu hastaların eşik test değerleri ile nazal mukosilyer klirens ölçümleri arasındaki korelasyon

Diyalize giren hasta gurubunda koku testi toplam skoru ile nazal mukosilyer klirens arasında korelasyon olduğu izlendi ($p < 0.0001$) (Şekil 27).



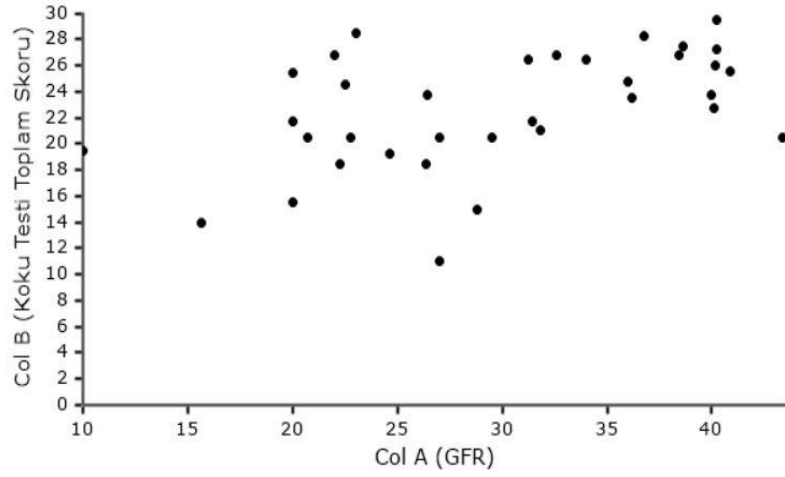
Şekil 27: Diyaliz gurubu hastaların koku testi toplam skoru ile nazal mukosilyer klirens ölçümleri arasındaki korelasyon

Pre-diyaliz hasta gurubunda toplam koku testi skoru ile nazal mukosilyer klirens arasında korelasyon olduğu izlendi ($p < 0.0004$) (Şekil 28).



Şekil 28: Pre-diyaliz gurubu hastaların koku testi toplam skoru ile nazal mukosilyer klirens ölçümleri arasındaki korelasyon

Pre-diyaliz hasta gurubunda GFR ile koku testi toplam skoru arasında korelasyon olduğu izlendi (p: 0.0032) (Şekil 29).



Şekil 29: Pre-diyaliz gurubu hastaların koku testi toplam skoru ile GFR ölçümleri arasındaki korelasyon

5. TARTIŞMA

Bütün duyular içinde en kolay vazgeçilebilir gibi görüneni koku duyusudur. Bu vazgeçilebilirlik ve önemsizleştirme algısının altında koklamanın somut bir olgular zinciri değil soyut bir durum olarak algılanması vardır. Ayrıca yüzyıllar boyunca kitlesel ölümlere yol açan salgın hastalıkların sebebi olarak hava ve koklamanın gösterilmiş olması da zamanla koku duyusunu önemsizleştirmiştir. Bütün bu sebepler sonucunda koku duyusunun önemi anlaşılammıştır ve fizyolojisinin tam olarak aydınlatamadığı bir duyudur.

Doğaya bakıldığında koku duyusu memelilerde avlanmada, eş seçiminde, tehlikeleri algılamada, kendi yaşam alanını belirlemede ve bunların yanı sıra beslenme hazzında da çok önemlidir. Her ne kadar günümüzde insanoğlu eş seçimini koku duyusuna göre planlamasa da, korunma ve beslenme hazzı faktörleri hala önemini korumaktadır. Yemek hazzı da kişinin sosyoekonomik ve kültürel düzeyiyle bağlantılıdır.

Koku bozuklukları klinisyenlerin çoğunlukla göz ardı ettiği, kişilerin yaşam kalitesini doğrudan etkileyen ve belki de en önemlisi tehlikeleri fark etmeyerek ölümcül sonuçlara yol açabilen bir durumdur. Obstruktif burun ve sinüs hastalıkları, üst solunum yolu infeksiyonları, kafa travması, yaş, konjenital hastalıklar ve toksinler koku bozukluklarının en sık etyolojik faktörleri arasında yer alır. Bir grup hastada ise herhangi bir sebep bulunamaz ve bu koku bozukluğu hastaları “idiyopatik” olarak sınıflandırılırlar (86).

Koku fonksiyonunu değerlendirmede sık kullanılan testlerden biri de “*Sniffin’ Sticks*” koku testidir. Bu test Avrupa’da en sık kullanılan ve eşik belirleme, ayırıştırma, tanımlama bataryaları olan subjektif bir testtir. Ülkemizde bu testin klinik çalışmalarda kullanılabilirliği farklı çalışmalarla teyit edilmiştir (90). Koku fonksiyonunun değişik yönlerini (eşik, ayırt etme gibi) değerlendirmede farklı parametrelerin kullanılıyor olması ve her bataryanın farklı skorlanması yanında subjektif bir test olmasına karşın geçerliliği kanıtlanmış ve standartizasyonu yapılmış bir testtir (50).

Kronik böbrek yetmezliği, glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik- endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanabilir. Üremi; kronik böbrek yetersizliğinin neden olduğu tüm klinik ve biyokimyasal anormallikleri içeren bir deyimdir ve birçok kaynakta kronik böbrek yetersizliği ile eş anlamda kullanılmaktadır (82). Kronik böbrek yetmezliğinde; sıvı-elektrolit dengesi kontrol edilemez, kandan metabolik atıklar uzaklaştırılmaz, eritrosit yapımı azalır, kan basıncı yeterince düzenlenemez, kalsiyum iyon reabsorpsiyonu azalır (hipokalsemi) ve asit-baz dengesi düzenlenemez (asidoz gelişebilir) (83). Kronik böbrek yetmezliğinin neden olduğu bu patofizyolojik süreç sırasında oluşan birçok organ ve sistem bozuklukları arasında koku fonksiyonu bozukluğunun da olduğu gösterilmiştir..

Tennessee at Chattanooga Üniversitesinden Joseph Wesley Jones tarafından yapılan tez çalışmasında diyaliz hastalarında ayırt etme ve eşik koku testleri yapılmış fakat kontrol gurubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış, ancak, testlerde diyaliz gurubunda eşik yükselmesi izlenmiştir (90). Çalışmamızda da benzer şekilde diyaliz gurubunda eşik skorlarında ciddi bir azalma olduğu, ancak, tanımlama ve diskriminasyon skorlarında anlamlı bir düşüş olmadığı izlenmiştir.

Ayrıca, KBY hastalarında yapılan koku çalışmaları bu hastalarda gelişen koku bozukluğundan hem periferik koku sisteminin hem de santral koku yolaklarının etkilenmesinin belli ölçülerde sorumlu olduğuna işaret etmektedir. Bu hastalarda depolanmış üremik toksinlerin yeterince temizlenememesinin olfaktör epiteli ve *olfaktör bulb*'i etkilediği gösterilmiştir (91, 92). Ancak, yapılan bir başka çalışmada da üremik toksinler ile koku fonksiyonu arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir (93). Hücre bölünmesini yavaşlatan veya durduran serbest oksijen radikallerinin de olfaktör yolakları etkilediği ve koku bozukluğu yaptığı gösterilmiştir (92). Çalışmamızda diyaliz gurubunun pre-diyaliz gurubundaki ayırt etme skorlarından daha yüksek olmasını diyalize bağlı üremik toksinlerin ve serbest radikallerin azalmasına bağlı olabileceğini düşündük.

Yapılan bir başka çalışmada KBY hastalarındaki koku bozukluğunun bu hastalardaki malnütrisyon ile ilişkisi incelenmiştir (93). Ancak, bu çalışmanın verilerinin güvenilirliği konusunda tartışmalar mevcuttur. Diğer yandan, bu çalışmada koku bozukluğunun komponentleri olan eşik, ayırt etme ve tanımlama ayrı ayrı değerlendirilmemiştir (93, 94).

Ayrıca farklı çalışmalarda koku bozukluğuna diyalizin etkileri üzerine birbirini teyit etmeyen veriler elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda diyalizin koku bozukluğunu düzelttiği, bazılarında düzelme görülmediği ifade edilmiştir (90). Ancak, böbrek transplantasyonlu hastalarda yapılan bir çalışmada koku fonksiyonlarındaki düzelme olduğu ortaya koyulmuştur (95). Bizim çalışmamızda da pre-diyaliz gurubu hastalarında yaptığımız koku testi sonuçlarında bütün skorların (eşik, tanımlama ve ayırt etme) düşmüş olmasına rağmen diyaliz gurubu hastalarda ayırt etme skorlarının kontrol gurubuyla benzer çıkması, tanımlama skorlarının düşük olduğu ancak pre-diyaliz gurubuna göre kontrol gurubuna daha yakın olması diyaliz sonucu koku fonksiyonunda düzelme olabileceğine ve KBY'de kanda yükselen toksinler ve kimyasalların periferik ve santral koku yolları üzerinde etkili olmakta olduğuna işaret etmektedir.

Landis ve ark.'nın 20 hemodiyaliz, 20 periton diyalizi ve 24 kontrol gurubu denek üzerinde yaptıkları çalışmalarında; kontrol gurubuna göre her iki çalışma gurubunda da eşik ve ayırt etme test skorlarında düşme izlenmiştir. Aynı çalışmada diyaliz sonrası koku skorlarının iyileştiği, bu iyileşmelerin ayırt etme test skorlarında daha belirgin, eşik skorların ise daha mütevazı olduğu gösterilmiştir (96). Bizim çalışmamızın pre-diyaliz ve diyaliz gurubu hastalarda eşik skorlarındaki değişikliklere ait sonuçları da bu verilerle paralellik göstermektedir.

Başka bazı çalışmalarda da eşik skorlarının genellikle koku fonksiyonunun periferik bölümünde etkilenmeyi yansıtan sonuçlar elde edilmiştir (55, 56). Ayırt etme ve tanımlama testlerinin ise merkezi koku yollarını yansıttığı ileri sürülmüştür (57). Ayrıca, tanımlama testlerinin iletişim ve bilişsel fonksiyonlar ile de bağlantılı olabileceği ifade edilmektedir (57). Bizim çalışmamızda da özellikle (detoksifikasyonun olmadığı) pre-

diyaliz gurubunda eşiklerin düşük olması, nazal mukosilyer klirens sürelerinin uzaması, ayrıca bu iki parametre arasında korelasyon saptanması hep birlikte değerlendirildiğinde eşik skorlarının kokunun periferik (iletim) bölümünü etkilediğini düşündürmektedir. Ayrıca pre-diyaliz gurubunda görülen ayırt etme ve tanımlama skorlarındaki düşüklüğün detoksifikasyona uğrayan diyaliz hastalarında izlenmemesi bu iki testin santral yolakları gösterdiği hipotezini destekler niteliktedir.

Bütün bu bilgiler ışığında sonuçlarımızı yorumlarsak pre-diyaliz hastalarındaki tüm parametreler bozulurken diyaliz hastalarında eşik değerler dışındaki diğer test sonuçlarının kontrol gurubuna daha yakın olması böbrek yetmezliğindeki koku bozukluğunun hem periferik koku sistemini hem de santral koku yolaklarındaki etkilenmeye bağlı olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca, bizim çalışmamızda nazal mukosilyer klirens sürelerinin uzaması ve eşik skorları ile arasında korelasyon olması bu görüşü destekler niteliktedir. Çalışmamız sonuçları, koku bozukluğunun bir ölçüde de nazal mukustaki viskozite artışı ve pH değişiklikleri ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, yaptığımız çalışmada pre-diyaliz gurubu hastalardaki GFR oranlarıyla nazal mukosilyer klirens ve eşik testi skorları arasında korelasyon olması, mukosilyer klirensteki bozulmanın böbrek yetmezliğine bağlı nazal mukustaki değişikliklerin sonucu olduğu ve bunun da yine koku fizyolojisinin periferik ayağının da nöral ayağı ile birlikte etkilenmiş olabileceği savını destekler niteliktedir.

Koku almak için suda ya da yağda eriyebilen bileşiklerin burun mukozasına teması gerekir. Yüksek oranda emilen kimyasallar düşük koku oluşturma etkinliğine sahiptir. Mukus, kokunun algılanması için önemli bir unsurdur. Mukus, büyük oranda olfaktör epitelyum lamina propria'sındaki Bowman bezleri ve ayrıca komşu respiratuar mukozadaki goblet hücreleri tarafından üretilir. Bu sekresyonda koku bağlama proteinlerine ek olarak mitozdan sorumlu büyüme faktörleri, immun ve proinflamatuvar maddeler bulunmaktadır. Moleküller mukusta çözünür, ve bu yüzden mukusun yapısı ve viskozitesi önemlidir. Adrenerjik, kolinerjik ve pepdiderjik etkiler mukusun yapısını etkilemektedir (89, 90). Kokunun algılanmasında koku veren

molekül mukozada tutulur, çözünür ve kimyasal olarak reaksiyona girebilir. Mukozada bulunan *soluble binding proteins* (eriyebilen molekülleri bağlayan proteinler) ve *odorant binding proteins* (koku veren molekülleri bağlayan proteinler) koku moleküllerinin reseptörlere ulaşımında görev alırlar. Böylece, bu moleküller olfaktör alana 1000-10000 kat yüksek konsantrasyonlarda ulaşırlar. Bu proteinler ayrıca ileti oluşuktan sonra koku maddelerinin ortadan kaldırılmasında rol alırlar (89). Mukusun reolojik ve kimyasal özellikleri ile koku ilişkisi Henken ve Velicu'nun hiposmik hastalarda cAMP ve cGMP seviyelerini düşük buldukları çalışma sonuçları ile de teyit edilmiştir (97).

Mukosilyer klirens nazal solunum epitelinin en önemli savunma mekanizmasıdır. Zararlı olabilecek maddeler bu mukus örtü içinde tutulur ve siliyaların hareketleri ile nazal kaviteden farinkse doğru uzaklaştırılırlar (67, 68). Mukosilyer aktivite çevresel sıcaklık, nem, parsiyel oksijen basıncı (PO₂), pH değişiklikleri, travma, sülfür dioksit gibi inhale edilen kimyasal ajanlar, formaldehit, ozon, klor ve sigara dumanından etkilenir. Aynı zamanda, mukosilyer klirensin viral enfeksiyonlar, kronik sinüzit, kronik ve alerjik rinit, adenoidlerin hipertrofisi, kistik fibrozis, kronik bronşit, bronşiyal astım, diyabetes mellitus ve septum deviasyonu gibi anatomik engellere bağlı olarak ya da ameliyatlara sekonder olarak olumsuz etkilendiği de bildirilmektedir (68, 69). Nazal mukustaki değişiklikler hem nazal mukosilyer klirensi hem koku bağlayıcı proteinlere koku moleküllerinin bağlanmasını etkilemektedir (69).

Diyaliz hastalarında daha önce yaptığımız bir başka çalışmada nazal mukosilyer klirens sürelerindeki uzamayı teyit etmiştik (98). Bu çalışmamızda da hem pre-diyaliz ve diyaliz hastalarında mukosilyer klirens sürelerini uzamış olarak bulduk. Diyaliz hastalarında mukosilyer klirens süresinin pre-diyaliz gurubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha kısa olduğu ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak diyaliz sonucu zararlı metabolitlerin azalmasının mukosilyer klirensi de olumlu etkilediği bir kez daha böylelikle teyit edilmiştir.

Bazı çalışmalarda KBY hastalarında ekzokrin sekresyonlarda azalma olduğu saptanmıştır (87, 88). Ayrıca tükürük bezlerinde fibrozis geliştiği de

gösterilmiştir (99). Bu da bize nazal mukusunda da benzer değişikliklerden etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Prediyaliz gurubu ile diyaliz gurubu hastalarda eşik skorları haricinde baktığımız bütün skorlarda iyileşme görülmesi ancak diyaliz grubunda eşik skorlarının geriye dönmemesi bize diyalizle nazal mukus içeriğindeki metabolit miktarlarının normalleşme eğiliminde olsalar bile mukus üreten glandların atrofiye olmaya başlamasına bağlı olarak mukusun fizikokimyasal özelliklerinin (kıvam, pH, miktar) tam olarak normalleşemediğini göstermektedir.

Koku testinin özellikle ayırt etme ve tanımlama bacaklarının merkezi yolları göstermesi ve bu sürecin de üremiye ve vücutta biriken metabolitlere bağlı olması bize diyalize giren hastaların diyalizden ne kadar fayda gördüğünü ve nöral hasarın geri dönüşlüğünü gösteren kolay ve non invaziv bir yöntem olarak kullanılabileceğini akla getirmektedir. Çalışmamızda diyaliz grubunda bu skorların iyileşmesi bu öngörüye destekler niteliktedir.

Böbrek yetmezliğinde koku bozukluğunun multifaktöryel olması, hem periferik koku sisteminin hem merkezi koku yollarının etkilenmiş olması koku testinin farklı komponentlerini etkilemektedir. Kronik böbrek yetmezliğinde koku bozukluklarının, üremiye bağlı üremik toksinlerde artış olması, serbest oksijen radikallerinin artması ile nöronal yapıların rejenerasyonun azalması, diğer yandan nazal mukusta ve mukosilyer aktivitede değişiklikler olması ile bağlantılı görünmektedir. Bütün bu değişikliklerin olması için GFR'nin 35-40'ın altına düşmesi gerekmektedir (83). Bu seviye, genellikle KBY hastalarında koku bozukluğu ortaya çıkıncaya kadar başka semptomların da görülmesinin kuvvetle muhtemel olduğu bir seviyedir.

Çalışmamızda KBY koku ilişkisini araştıran diğer çalışmalardan farklı olarak KBY'li hastalardaki koku bozukluklarına yol açması muhtemel bir başka faktörü, mukosilyer aktiviteyi nazal mukosilyer klirens ölçümü aracılığı ile değerlendirmeyi amaçladık. Bu kapsamda, hem mukosilyer aktivitenin bozulması hem de odorant partiküllerin taşıyıcısı olması nedeniyle kendisi başlı başına koku bozukluğundan sorumlu olabilecek nazal mukus kalitesinin incelenmesi özellikle olfaktör mukusun elde edilmesi ve incelenmesi zor ve

invaziv yöntemler olmaları nedeniyle bizim çalışma hastalarımızda yapılamamıştır. Ayrıca KBY'li hastalarda tükürük salgısında ve gözyaşında olduğu gibi nazal mukus sekresyonunun da azalmış olması bu hastalardan nazal mukus örneği alınmasını daha da zorlaştırmaktadır. Çalışmamızın bu en önemli eksiği yani nazal mukus kalitesini doğrudan değil de mukosilyer klirens süresi ölçümü aracılığı ile indirekt olarak değerlendirmiş olmamızdır. Özellikle olfaktör bölge nazal mukusunun ve histopatolojik çalışmalar ile rejenerere olabilme yeteneği olan olfaktör reseptör nöronlarını inceleyen daha ileri çalışmalarla KBY'de koku duyusundaki bozuklukların patofizyolojisi daha iyi anlaşılabilir. Nitekim, yapılan bir çalışmada protein sentez sinyal geni ve aynı isimli protein olan ve olfaktör nöronların rejenerasyonundan da sorumlu olması muhtemel "*sonic hedgehog*" seviyelerinin muhtelif nedenlere bağlı koku ve tat bozukluklarında azaldığı gösterilmiştir (100).

Fizyolojik olarak koku ve tat duyuları hem periferik aygıtları hem de birbiriyle ilişkilidir ve viseral duyular olarak sınıflandırılırlar koku ve tat fonksiyonunun birlikte çalışılması patofizyolojiyi açıklamakta daha sağlıklı bilgiler verebilir.

Ayrıca çalışmamızın, yapılacak olan daha kapsamlı çalışmalarla desteklenerek koku test bataryalarından alınan sonuçların koku fonksiyon kaybının periferik mi, santral mi ayırımını sağlayacağını düşünüyoruz.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızın sonuçları kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yapılan koku fonksiyon testlerinden eşik testinin daha çok koku bozukluğunun iletim, ayırt etme ve tanıma testlerinin ise sensorial ve nöral komponentleri hakkında fikir verdiği savını destekler niteliktedir.

2. Koku algısının daha çok nöral ve sensoriyal bacaklarındaki etkilenme hakkında fikir veren ayırt etme ve tanıma testlerinde KBY'de saptanan anormalliklerin diyaliz ile geri döndürülebilir olması, bu koku bozukluklarının KBY'de en azından kısmen kanda biriken toksik metabolitlerin etkisiyle oluştuğuna işaret etmektedir.

3. Diğer yandan, hem diyaliz hem de pre-diyaliz grubunda mukosilyer aktivitede değişikliklerin olması ve bunların geri dönüşsüz olması KBY'de metabolitlerin etkisiyle nazal mukus salgılayan bezlerde dejeneratif değişiklikler ve/veya salgı miktarında azalma olduğunu ve mukosilyer aktivite değişikliklerinin de buna bağlı olduğunu düşündürmektedir.

4. Diyaliz hastalarında hastanın diyalizden ne kadar fayda gördüğünün ve toksik etkilerin geri dönüşlülüğünün non invaziv testler olan koku testleri ile takip edilebileceği kanaati oluşmuştur

5. Bu çalışmanın sonuçlarının KBY'de nazal mukus (özellikle olfaktör mukus) örneklerinin ve olfaktör mukoza örneklerinin incelendiği biyokimyasal ve ultrastürüktürel çalışmalarla tamamlanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hadley K, Orlandi RR, Basic anatomy and physiology of olfaction and taste. *Otolaryngol Clin N Am* 2004; 37: 1115-1126
2. Ballenger JJ. The clinical anatomy and physiology of the nose and accessory sinuses. In: Ballenger JJ, Snow JB. *Otorhinolarynhology Head and Neck Surgery*. 15th. Ed. Williams and Willkins, 1996; 3-19
3. Sakai N, Kobayakawa T, Gotow N, Saito S, Imada S. Enhancement of sweetness ratings of aspartame by a vanilla odor presented either by orthonasal or retronasal routes. *Percept Mot Skills* 2001; 92: 1002-1008.
4. Santos DV, Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. Hazardous events associated with impaired olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Mar;130: 317-319
5. Gilbert AN, Wysocki CJ: The smell survey results. *Natl Geogr Mag* 1987;172:514-519
6. Landis BN, Konnerth CG, Hummel T: A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2004;114: 1764-1769.
7. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM: Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 2002;288: 2307-2312.
8. Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, Eckel HE, Kreft MP, Klusmann JP, et al: Epidemiologie und Therapie von Riechstörungen in Deutschland, Österreich und der Schweiz. *HNO* 2004;52: 112-120.
9. Shea BT: Eskimo craniofacial morphology, cold stress and the maxillary sinus. *Am J Anthropol* 1977; 47: 289-300.
10. Cole P: Modification in inspired air; in Procter DF, Anderson I (eds): *The Nose: Upper Airway Physiology and the Atmospheric Environment*. Amsterdam, Elsevier Biomedical Press, 1982, 351-375.
11. Barr GS, Tewary AK: Alteration of airflow and mucociliary transport in normal subjects. *J Laryngol Otol* 1993;107: 603-604.
12. . Hornung DE: Smell; in Hoagstrom CW (ed): *Magills Encyclopedia of Science: Animal Life*. Pasadena, Salem Press, 2002, 1514-1516.

13. DeWeese DD, Saunders WH: Textbook of Otolaryngology, ed 3. St Louis, Mosby, 1968.
14. Calhoun KH, House W, Hokanson JA, Quinn FB: Normal nasal airway resistance in noses of different sizes and shapes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;103:605-609.
15. Simmen D, Scherrer JL, Moe K, Heinz B: A dynamic and direct visualization model for the study of nasal airflow. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:1015-1021.
16. Hahn I, Scherer PW, Mozell MM: A mass transport model of olfaction. *J Theor Biol* 1994;167: 115-128.
17. Keyhani K, Scherer PW, Mozell MM: A numerical model of nasal odorant transport for the analysis of human olfaction. *J Theor Biol* 1997;186:279-301.
18. Kelly JT, Prasad AK, Wexler AS: Detailed flow patterns in the nasal cavity. *J Appl Physiol* 2000;89: 323-337.
19. Lane AP, Gomez G, Dankulich T, Wang H, Bolger WE, Ravoson NE: The superior turbinate as a source of functional human olfactory receptor neurons. *Laryngoscope* 2002;112: 1183-1189.
20. Caggiano M, Kauer JS, Hunter DD: Globose basal cells are neuronal progenitors in the olfactory epithelium: a lineage analysis using a replication-incompetent retrovirus. *Neuron* 1994;13: 339-352.
21. Calof AL, Hagiwara N, Holcomb JD, Mumm JS, Shou J: Neurogenesis and cell death in olfactory epithelium. *J Neurobiol* 1996; 30: 67-81.
22. Schild D, Restrepo D: Transduction mechanisms in vertebrate olfactory receptor cells. *Physiol Rev* 1998; 78: 429-466.
23. Shepherd GM: Discrimination of molecular signals by the olfactory receptor neuron. *Neuron* 1994;13: 771-790.
24. Gibson AD, Garbers DL: Guanylyl cyclases as a family of putative odorant receptors. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23: 417-439
25. Mori K, Nagao H, Yoshihara Y: The olfactory bulb: coding and processing of odor molecule information. *Science* 1999; 286: 711-715.

26. Ramon-Cueto A, Nieto-Sampedro M: Regeneration into the spinal cord of transected dorsal root axons is promoted by ensheathing glia transplants. *Exp Neurol* 1994; 127: 232-244.
27. Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. Smell identification ability: changes with age. *Science*. 1984; 226: 1441-1443
28. Paolo Pelosi, Immacolata Iovinella, Antonio Felicioli, Francesca R. Dani Soluble proteins of chemical communication: an overview across arthropods *Front Physiol*. 2014; 5: 320-324
29. Lobel D, Jacob M, Volkner M, Breer H: Odorants of different chemical classes interact with distinct odorant binding protein subtypes. *Chem Senses* 2002; 27: 39-44.
30. Briand L, Eloit C, Nespoulous C, et al: Evidence of an odorant-binding protein in the human olfactory mucus: location, structural characterization, and odorant-binding properties. *Biochemistry* 2002; 41: 7241-7252.
31. Pernollet JC, Briand L: Structural recognition between odorants, olfactory-binding proteins and olfactory receptors First events in odour coding; in Taylor AJ, Roberts DD (eds): *Flavor Perception*. Oxford, Blackwell, 2004, 86150.
32. Schild D, Restrepo D: Transduction mechanisms in vertebrate olfactory receptor cells. *Physiol Rev* 1998; 78: 429-466.
33. Richard Axel and Linda B Buck. Nobel Prize in Physiology or Medicine, 2004. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2005; 49 (1):122.
34. Shepherd GM: Discrimination of molecular signals by the olfactory receptor neuron. *Neuron* 1994; 13: 771-790.
35. Gibson AD, Garbers DL: Guanylyl cyclases as a family of putative odorant receptors. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23: 417-439.
36. Lin W, Arellano J, Slotnick B, Restrepo D: Odors detected by mice deficient in cyclic nucleotide-gated channel subunit A2 stimulate the main olfactory system. *J Neurosci* 2004; 24: 3703-3710.

37. Breer H, Klemm T, Boekhoff I: Nitric oxide mediated formation of cyclic GMP in the olfactory system. *Neuroreport* 1992; 3: 1030-1032.
38. Kurahashi T: The response induced by intracellular cyclic AMP in isolated olfactory receptor cells of the newt. *J Physiol* 1990; 430: 355-371.
39. Zufall F, Firestein S, Shepherd GM: Cyclic nucleotide-gated ion channels and sensory transduction in olfactory receptor neurons. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 1994; 23: 577-607.
40. Restrepo D, Okada Y, Teeter JH, Lowry LD, Cowart B: Human olfactory neurons respond to odor stimuli with an increase in cytoplasmic Ca²⁺. *Biophys J* 1993; 64: 1961-1966.
41. Restrepo D, Okada Y, Teeter JH: Odorant-regulated Ca²⁺ gradients in rat olfactory neurons. *J Gen Physiol* 1993;102: 907-924.
42. Chilfala WM, Polzella DJ. Smell and taste classification of the smell stimuli. *J Gen Psychol* 1995; 122: 287-294.
43. Doty RL, Kimmelman CP, Lesser RP. Smell and taste and their disorders. In: Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI, eds. *Diseases of the nervous system: clinical neurobiology*. Philadelphia: Saunders, 1993; 390-403.
44. Douek <http://famona.sezampro.rs/medifiles/otohns/scott/scott405.pdf>
45. Doty RL, Bartoshuk LM, Snow, JB Jr: Causes of Olfactory and Gustatory Disorders, In: TV Getchell, et al.,eds. *Smell and Taste in Health and Disease*. Newyork: Raven Press 1991; 54: 731-740.
46. Kern RC. Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa. *Laryngoscope* 2000; 110: 1071-1077.
47. Çakır N, Burun ve Paranasal Sinüsler, in: *Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi, Bölüm 2*, Nobel 1999, 210-213
48. Seiden AM, Duncan HJ The diagnosis of a conductive olfactory loss. *Laryngoscope*. 2001; 111: 9-14.
49. Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB, Leonard G: Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC). *Laryngoscope* 1988; 98: 83-88.

50. Hummel T, Sekinger B, Wolf S, 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.
51. Briner HR, Simmen D: Smell diskettes as screening test of olfaction. *Rhinology* 1999; 37: 145-148.
52. Ho WK, Kwong DL, Wei WI, Sham JS: Change in olfaction after radiotherapy for nasopharyngeal cancer A prospective study. *Am J Otolaryngol* 2002; 23: 209-214
53. Ehrenstein WH, Ehrenstein A: Psychophysical methods; in Windhorst U, Johansson H (eds): *Modern Techniques in Neuroscience Research*. Berlin, Springer, 1999, 1211-1241.
54. Doty RL, Smith R, McKeown DA, Raj J: Tests of human olfactory function: principle component analysis suggests that most measure a common source of variance. *Percept Psychophys* 1994; 56: 701-707
55. Koss E, Weiffenbach JM, Haxby JV, Friedland RP: Olfactory detection and recognition in Alzheimers disease. *Lancet* 1987;622-630.
56. Koss E, Weiffenbach JM, Haxby JV, Friedland RP: Olfactory detection and identification performance are dissociated in early Alzheimers disease. *Neurology* 1988; 38: 1228-1232
57. Meshulam RI, Moberg PJ, Mahr RN, Doty RL: Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimers and Parkinsons diseases. *Arch Neurol* 1998; 55: 84-90.
58. Daum RF, Sekinger B, Kobal G, Lang C: Riechprüfung mit Sniffin Sticks zur klinischen Diagnostik des Morbus Parkinson. *Nervenarzt* 2000; 71: 643-650.)
59. Hummel T, Kobal G: Olfactory event-related potentials; in Simon SA, Nicolelis MAL (eds): *Methods and Frontiers in Chemosensory Research*. Boca Raton, CRC Press, 2001, 429-464.
60. Evans WJ, Starr A: Stimulation parameters and temporal evolution of the olfactory evoked potential in rats. *Chem Senses* 1992;17: 61-78.

61. Kobal G, Hummel T: Olfactory and intranasal trigeminal event-related potentials in anosmic patients. *Laryngoscope* 1998;108:1033-1035.
62. Hummel T, Barz S, Pauli E, Kobal G: Chemosensory event-related potentials change as a function of age. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:208-217.
63. Hosoya Y, Yoshida H: Über die bioelektrischen Erscheinungen an der Riechschleimhaut. *J Med Sci III Biophysics* 1937;5:22.
64. Hummel T, Knecht M, Kobal G: Peripherally obtained electrophysiological responses to olfactory stimulation in man: electro-olfactograms exhibit a smaller degree of desensitization compared with subjective intensity estimates. *Brain Res* 1996;717:160-164.
65. Knecht M, Hummel T, Wolf S, Kobal G: Assessment of the peripheral input signal to the olfactory system in man: the electro-olfactogram. *Eur J Physiol* 1995;R47.
66. Feron F, Perry C, McGrath JJ, Mackay-Sim A: New techniques for biopsy and culture of human olfactory epithelial neurons. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:861-866)
67. Önerci M. Endoskopik sinüs cerrahisi, 1999, E-kitap:12-17
68. A.Drake-Lee. The physiology of the nose and paranasal sinuses. In: G.K. Alan (ed). *ScottBrown's Otolaryngology* (6th ed). Vol.1. Oxford. Butterworth-Hienemann, 1997, 1/6/1-1/6/21
69. Mc Caffrey T.V: Nasal function and evaluation. In: Bailey BJ. *Head and Neck SurgeryOtolaryngology*. 3th ed. Philadelphia. 2001:261-271
70. Özcan M. Burun anatomisi ve fizyolojisi. In:Koç C. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş - Boyun Cerrahisi*, Ankara; Güneş Kitabevi, 2004: 455-457
71. Karcıb, Günhan Ö: Sinüzitlerin patofizyolojisi. *Endoskopik sinüs cerrahisi*, İzmir-1999, 14-21 36.Meyerhoff WL, Shaefer SD: Physiology of the nose and paranasal sinuses. *Textbook of Otolaryngology* Eds: Paparella MM. Volume I, WB Saunders Company. 1991: 315-331.

72. Drake Lee AB: Physiology of the nose and paranasal sinuses. Textbook of Scoot - Brown Otolaryngology. 5th edition. Eds: David Wright Volume I, Butterwor (Publisher). 1987:162-187.
73. Drake Lee AB: Physiology of the nose and paranasal sinuses. Textbook of Scoot - Brown Otolaryngology. 5th edition. Eds: David Wright Volume I, Butterwor (Publisher). 1987:162-187.
74. Postorino, M. et al. Salivary and lacrimal secretion is reduced in patients with ESRD. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42: 722–728 (2003).
75. Stammberger H: Endoscopic endonasal surgery- Concepts in treatment of recurring rhinosinusitis. Part I. Anatomic and pathophysiologic considerations. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 94: 143-146.
76. Lale A.M., Mason J.D., Jones N.S.: Mucociliary transport and its Assessment: a review. *Clin Otolaryngol* 1998;23: 388-96
77. Berkiten G1, Kumral TL, Saltürk Z, Atar Y, Yildirim G, Uyar Y, Aydoğdu I, Arslanoğlu A. Effect of Deviated Nasal Septum Type on Nasal Mucociliary Clearance, Olfactory Function, Quality of Life, and Efficiency of Nasal Surgery. *J Craniofac Surg.* 2016; 27: 1151-1155.
78. Abdel-Hak B1, Gunkel A, Kanonier G, Schrott-Fischer A, Ulmer H, Thumfart W. Ciliary beat frequency, olfaction and endoscopic sinus surgery. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1998; 60: 202-205
79. Lindig J1, Steger C, Beiersdorf N, Michl R, Beck JF, Hummel T, Mainz JG Smell in cystic fibrosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013; 270: 915-921.
80. Rasmussen N, Brofeldt S, Manthorpe R. Smell and nasal findings in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986; 61:142-145.
81. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altiparmak MR, Ecdar T, Yilmaz ME, Çamsari T, Başçi A, Odabas AR, Serdengeçti K.A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 1862-1871.
82. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically

mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Eng J Med* 1982; 307: 652-659.

83. Sheridan AM, Rose BD. Secondary factors and progression of chronic kidney disease. In Curhan GC (ed.), *UpToDate*, Waltham, MA, 2012.
84. Pandey S, Gore G, Valame D, Mehta K Audiometric profile in patients with chronic renal failure. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;40:131–136
85. Postorino, M. et al. Salivary and lacrimal secretion is reduced in patients with ESRD. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42: 722–728 .
86. Leopold DA, Holbrook HA. Physiology of olfaction. Cummings CW, Flint PW, Haughey BE et al. editor. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. Mosby Philadelphia 2005: 865-897
87. Venkatapathy R, Govindarajan V, Oza N, et all. Salivary creatinine estimation as an alternative to serum creatinine in chronic kidney disease patients. *Int J Nephrol.* doi: 10.1155/2014/742724.
88. Aktaş S, Sağdı́k HM, Aktaş H, et all..Tear function in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Ren Fail.* 2015; 37: 245-248.
89. Paolo Pelosi, Immacolata Iovinella, Antonio Felicioli, Francesca R. Dani Soluble proteins of chemical communication: an overview across arthropods *Front Physiol.* 2014; 5: 320.
90. Tekeli H, Altundag A, Salihoğlu M, Cayönü M, Kendirli MT.The applicability of the "Sniffin' Sticks" olfactory test in a Turkish population. *Med Sci Monit.* 2013 30; 19: 1221-1226.
91. Mikiko Kadohisa Effects of odor on emotion, with implications *Front Syst Neurosci.* 2013; 7: 66.
92. Suzuki Y, Farbman AI. Tumor necrosis factor- α induced apoptosis in olfactory epithelium in vitro: possible roles of caspase 1 (ICE), caspase 2 (ICH-1), and caspase 3 (CPP32). *Exp Neurol* 2000; 165: 35 – 45.

93. Etienne LA, Maruniak JA, Walters E . Propylthiouracil alters the expression and activity of glutathione-dependent enzymes in the mouse olfactory mucosa. *Brain Res* 2003; 977: 149 – 156 .
- 94 Raff AC , Lieu S , Melamed ML et al. Relationship of impaired olfactory function in ESRD to malnutrition and retained uremic molecules *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 102 – 110
95. Cuneýt Kucur, Isa Ozbay, Erim Gulcan et al. Evaluation of nasal mucociliary activity in patients with chronic renal failure *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016 273:1167–1171
96. Henkin RI, Velicu I Epub 2012 Feb 22. Aetiological relationships of nasal mucus cyclic nucleotides in patients with taste and smell dysfunction. *J Clin Pathol.* 2012; 65: 447- 451.
97. Schiffman SS, Nash ML, Dackis C. Reduced olfactory discrimination in patients on chronic hemodialysis. *Physiol Behav* 1978; 21:239 – 242.
98. Griep MI, Van der Niepen P, Sennesael JJ e t al. Odour perception in chronic renal disease *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2093 – 2098.
99. Landis BN, Marangon N, Saudan P e t al. Olfactory function improves following hemodialysis. *Kidney Int* 2011; 80: 886 – 893 .
100. Henkin RI, Hosein S, Stateman WA, et al. Improved smell function with increased nasal mucus sonic hedgehog in hyposmic patients after treatment with oral theophylline. *Am J Otolaryngol.* 2016; 23: 30270-30278.