TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DİYALİZİN (PERİTON - HEMODİYALİZ) KOKU FONKSİYONLARINA OLAN ETKİSİ

Dr. Gülin Gökçen KESİCİ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. METİN AKINER

ANKARA

2012

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DİYALİZİN (PERİTON – HEMODİYALİZ) KOKU FONKSİYONLARINA OLAN ETKİSİ

Dr. Gülin Gökçen KESİCİ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. METİN AKINER

ANKARA

2012

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında gösterdiği sınırsız destek ve yardımlarından dolayı değerli hocam Prof. Dr. Metin Nuri AKINER' e;

Her birinden ayrı ayrı çok şey öğrendiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Muharrem Gerçeker, Prof. Dr. Tevfik Aktürk, Prof.Dr. T. Babür Küçük, Prof. Dr. Gürsel Dursun, Prof. Dr. Mustafa R. Saatçi, Prof. Dr. İrfan Yorulmaz, Prof. Dr. R. Yücel Anadolu, Doç. Dr. Cem Meço, Doç.Dr. M. Kürşat Gökcan, Op. Dr. Ozan B. Özgürsoy, Op. Dr. Süha Beton'a;

Bu çalışmanın yürütülmesi aşamasındaki özverili yaklaşımları ve destekleri nedeniyle Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Kenan Ateş, Prof. Dr. Oktay Karatan, Prof. Dr. Sim Kutlay ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Diyaliz Ünitesi çalışanlarına;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma;

Hayatımın her aşamasında yanımda olan anneme, babama ve kardeşime;

Ve hayatımın anlamı olan sevgili eşim ve oğluma;

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülin Gökçen KESİCİ

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay i
Önsöz ii
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ vi
ŞEKİLLER DİZİNİ vii
TABLOLAR DİZİNİ ix
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Nazal Anatomi 2
2.1.1.Olfaktör Sistem Anatomisi 2
2.1.1.1.Olfaktör Bölge 2
2.1.1.2.Olfaktör Mukus 3
2.1.1.3.Olfaktör Epitel 3
2.1.1.4. Vomeronazal Organ 6
2.1.1.5. Olfaktör Bulbus 7
2.1.1.6 Beyindeki Olfaktör Bağlantılar 8
2.2.Olfaktör Transdüksiyon ve Kodlama 9
2.3.Olfaktör Hafıza 12
2.4. Nazal Volüm, Nazal Hava Akım Modelleri ve Koklama Hareketi 13
2.5.Nazal İnervasyon 18
2.6. Kokunun Stimülasyonu ve Ölçülmesi 19
2.6.1.Koku Fonksiyonunun Kantitatif Ölçümü 19
2.6.1.1. Elektrofizyolojik Testler 21
2.6.1.2.Psikofiziksel Olfaktör Değerlendirme 21
2.6.1.2.1. Eşik Testleri 22
2.6.1.2.2. Eşik Üstü Testler 22
2.6.2. Olfaktör Testlerin Gelişimi ve Dünya'da Kullanılan Olfaktör Testler 23
2.7. Olfaktör Testleri Etkileyen Faktörler 27
2.7.1.Yaş 27
2.7.2. Cinsiyet 29
2.7.3. Kullanılan Test 29
2.7.4. Tokluk 29

2.7.5. Adaptasyon ve Alışkanlık 30
2.7.6. Koku Karışımları 30
2.8. Klinik Olfaktör Problemler 30
2.8.1. Obstrüktif Nazal ve Sinüs Hastalıkları 31
2.8.2. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu Sonrası Gelişen Koku Kaybı 32
2.8.3. Kafa Travması 32
2.8.4. Yaşlanma 33
2.8.5.Konjenital 34
2.8.6. Toksik Maruziyet 35
2.8.7. Tümörler 35
2.8.8. Epilepsi 36
2.8.9. Psikiyatrik Hastalıklar 36
2.8.10. Nörodejeneratif Hastalıklar 36
2.8.11. Sistemik Hastalıklar 37
2.8.12. Parosmi ve Fantosmi 37
2.8.13. Medikal Tedaviler 38
2.8.14. Cerrahi 38
2.8.15. İdiyopatik 38
2.8.16. Tanısal Değerlendirme 39
2.8.17.Tedavi 39
2.9.Kronik Böbrek Yetmezliği ile Kokunun İlişkisi 41
2.10.Diyalizin Koku ile İlişkisi 43
3.GEREÇ VE YÖNTEM 45
3.1.Katılımcılar 45
3.2. Koku Testi 46
3.3.İstatistiksel Analiz 47
4.BULGULAR 48
5.TARTIŞMA 59
6. SONUÇLAR 72
7. ÖZET 73
8.SUMMARY 74
9.KAYNAKLAR 75

10.EKLER 108
EK 1. Mini mental test 108
EK 2. Koku testi takip formu 109

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

mm: Milimetre

mm^2: Milimetre kare

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

IP_3: İnozitol fosfat

ATP: Adenozin trifosfat

NO: Nitrik oksit

cGMP: Siklik guanin monofosfat

EEG: Elektroensefalogram

BT: Bilgisayarlı tomografi

PET: Pozitron emisyon tomografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

ml: mililitre

sn: saniye

EOG: Elektro-olfaktogram

CNV: Contingent negative variation

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

UPSIT: The University of Pennsylvania Smell Inventory Test

KBB: Kulak Burun Boğaz

MS: Multipl skleroz

CCRC: Connecticut Chemosensory Clinical Research Center

SS: Sniffin' Sticks

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

SOIT: İskandinav odor-identification test

SMT: Sniff Magnitude Test

CC-SIT: Cross-Cultural Smell İdentification Test

PST: Pocket Smell Test

SSS: Sniffin’ Sticks Screening

OPTT: Olfactory Perception Threshold Test

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

HD: Hemodiyaliz

PD: Periton diyalizi

BMI: Vücut kitle indeksi

AKŞ: Açlık kan şekeri

BUN: Kan üre azotu

Na: Sodyum

K: Potasyum

Ca: Kalsiyum

P: Fosfor

ALT: Alanin aminotransferaz

ALP: Alkalen fosfataz

Hb: Hemoglobin

DM: Diabetus Mellitus

KAH: Koroner arter hastalığı

HT: Hipertansiyon

SVO: Serebrovasküler olay

ACE inh: Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü

DDTC: Diethydithiocarbamate

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil **Sayfa**

ŞEKİL 2.1. Olfaktör bölgenin anatomisi 2
ŞEKİL 2.2. Olfaktör epitelyum 4
ŞEKİL 2.3. Olfaktör hücreler, olfaktör sinir, olfaktör bulbus ve santral yollar 8
ŞEKİL 3.1. Smell Diskettes Olfaction Test disketleri 47
ŞEKİL 4.1. Çalışma ve kontrol gruplarında cinsiyet oranları 48
ŞEKİL 4.2. Çalışma ve kontrol grubundaki kişilerin sigara kullanma durumu 50
ŞEKİL 4.3. Çalışma ve kontrol grubundaki kişilerin alkol kullanma durumu 51
ŞEKİL 4.4. Çalışma ve kontrol grubundaki kişilerin burun pasajlarının açıklık durumu 51
ŞEKİL 4.5. Çalışma ve kontrol grubundaki kişilerin vücut kitle indeksine göre dağılımları 52
ŞEKİL4.6. Böbrek yetmezliği ve kontrol grubundaki kişilerin ortalama koku skorlarının karşılaştırılması 53
ŞEKİL 4.7. Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarının diyaliz öncesi ve sonrası koku skorlarının karşılaştırılması 54
ŞEKİL 4.8. Çalışma ve kontrol grubundaki kişilerin koku skorlarının cinsiyete göre karşılaştırılması 55
ŞEKİL 4.9. Çalışmada yapılan tüm koku testlerinde kokuların bilinme yüzdeleri 58

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
TABLO 2.1. Dünya'da kullanılan olfaktör testler ve test edilen fonksiyonları	27
TABLO 4.1. Hasta ve kontrol grubundaki kişilerin eşlik eden hastalık ve ilaç kullanımı açısından değerlendirilmesi	49
TABLO 5.1. Literatürde KBY hastalarında olfaktör fonksiyonların araştırıldığı çalışmaların özeti	70

1.GİRİŞ

Koku duyusu, hayata açıklanması güç bir katkı sağlar, insanların güvenlik, beslenme, istek ve iyilik haline önemli katkılarda bulunur.

Olfaktör hastalıklar toplumda varsayılandan çok daha sıktır. Koku bozuklukları olan hastaların bir kısmı bu durumun farkında değildir ya da durumdan çare arayacak kadar rahatsız olmamaktadır. Olfaktör bozukluğun, üst solunum yolu enfeksiyonu, kafa travması ve sinonazal hastalıklar gibi klasik sebepleri dışında, birçok nörolojik ve genel sistemik hastalığın olfaktör bozukluğa neden olduğu bilinmektedir [1]. Üst solunum yolu enfeksiyonu, travma veya sinonazal hastalıklar sırasında koku duyusunu kaybeden hastaların aksine sistemik hastalıklardaki koku duyusundaki azalma genelde hastalar tarafından fark edilemez [2-6]. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olfaktör fonksiyon bozukluğuna neden olan sistemik bir hastalıktır [5, 7, 8] ve KBY'deki olfaktör bozukluk malnütrisyona ve iştah kaybına neden olur [9-11]. İlginç olarak kronik böbrek hastalıklarındaki koku kayıpları olfaktör identifikasyon ve diskriminasyonda azalma ile karakterize iken, koku eşik değerleri değişmemektedir [5, 7, 12]. Böbrek hastalarındaki bu koku değişim paterninin santral mekanizmalar ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca böbrek naklinden sonra olfaktör bozukluk düzelir ve sağlıklı bireyler seviyesine döner [7]. Olfaktör iyileşmenin buradaki hızı bilinmemektedir, konu ile ilgili çok az çalışma vardır ve sonuçları çelişkilidir [7, 13, 14]. Ayrıca diyalizin olfaktör fonksiyonlar üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar azdır ve çelişkilidir. Bu tez çalışmasında son dönem böbrek yetmezliği hastalarında olfaktör bozukluğun ortaya koyulması ve hemodiyaliz ve periton diyalizi tedavileri ile hastaların biyokimyasal parametrelerindeki değişimlerin olfaktör fonksiyonlar üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

Olfaktör bozuklukların etyolojisinin ortaya konulması ve tedavisinin yönlendirilmesi için; olfaktör anatomi, fizyoloji ve fizyopatolojinin iyi anlaşılması gerekmektedir.

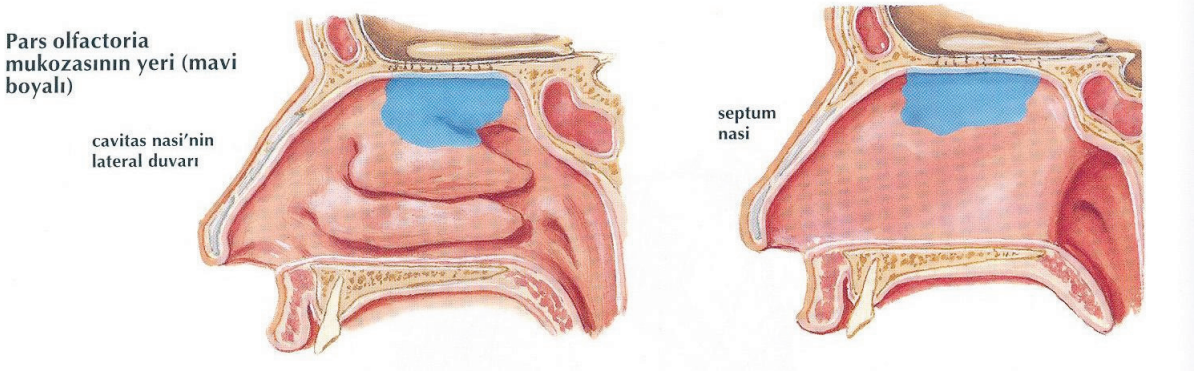
2.1.Nazal Anatomi

Nazal pasaj orta hattan nazal septum tarafından ikiye bölünür ve her lateral nazal duvarda dört adet konka (inferior, orta, süperior ve suprema) bulunur. Solunum yolunun en yüksek rezistans bölgesi olan nazal valv burun vestibülünde anteriorda bulunur ve üst lateral kartilajın alt sınırı, septum ve alt konkanın önü tarafından sınırlanır. Burunda hava akım paternleri bu anatomik bölgeden etkilenir. Nazal valv normal laminar hava akımını türbülan akıma dönüştürerek konkalar tarafından alt solunum yollarına iletilen havanın ısıtılması ve nemlendirilmesini [15] ayrıca hava akımının koku alımını kolaylaştırmak için süperiora olfaktör epitele doğru yönlendirilmesini [16] sağlar.

2.1.1.Olfaktör Sistem Anatomisi

2.1.1.1.Olfaktör Bölge

Olfaktör epitel orta ve süperior konkalar ile septum arasında bulunan süperior yarıkta yerleşmiş destekleyici hücreler, bipolar olfaktör reseptör nöronlar ve basal hücrelerden oluşan psöudostrafiye kolumnar nöroepiteldir (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. Olfaktör bölgenin anatomisi (Netter FH: Atlas of Human Anatomy, 2. Baskıdan Çeviri, Cumhur M, Sayfa 38)

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

2.1.1.2.Olfaktör Mukus

Koku molekülleri olfaktör bölgeye ulaştıktan sonra, reseptör hücrelerini örten mukus ile temas eder. Mukus; respiratuvar mukozadaki goblet hücrelerinden ve lamina propriyanın derininde yer alan Bowman bezlerinden salgılanır [17]. İnsan dışındaki memelilerin çoğunda olfaktör epiteldeki destek hücreleri koku moleküllerine cevap olarak mukus salgılar [18].

Koku moleküllerinin olfaktör reseptöre ulaşması için çözünmesi gerekir. Bu nedenle koku moleküllerinin olfaktör mukozaya taşındığı hava fazı ve olfaktör mukozada çözündüğü mukus fazı vardır. Laffort ve ark, koku moleküllerinin mukozada çözünmedikleri takdirde reseptörlerle etkileşime girebilecek kadar kuvvetli yakalanamadıklarını belirtmişlerdir [19]. Ayrıca mukusun kalınlığında ve içeriğinde meydana gelen değişimler koku moleküllerinin reseptör bölgesine ulaşana kadar geçen difüzyon süresini etkileyebilir [20]. Olfaktör mukozadaki sekretuvar glandların aktivitelerini değiştiren adrenerjik, kolinerjik ve peptiderjik ajanlar mukusun yoğunluğunu ve içeriğini ayrıca olfaktör reseptör hücrelerin sensitivitelerini değiştirerek kokuyu etkilerler [21].

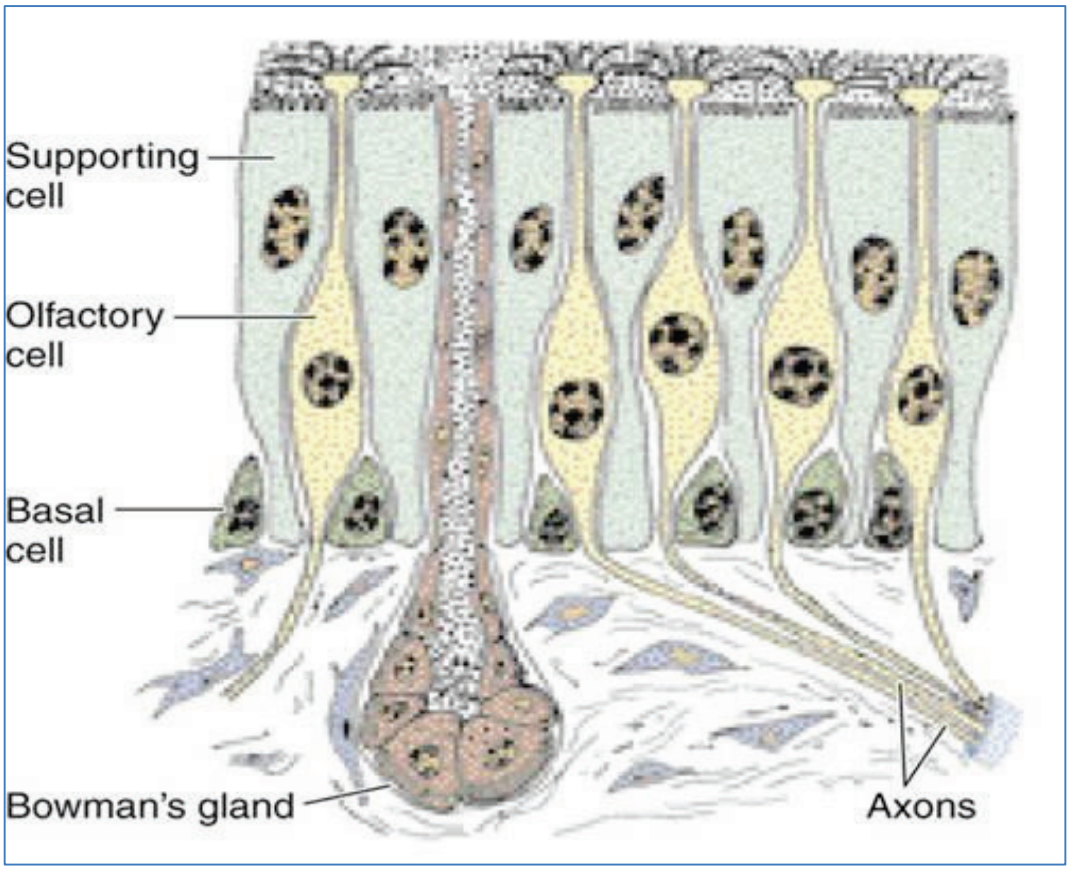
Koku moleküllerinin etkisinin sonlandırılmasında ve olfaktör bölgeden uzaklaştırılmasında da mukusun rolünün olabileceği düşünülmektedir. Mozell, radyoaktif işaretli koku molekülleri ile yaptığı çalışmada, butanol'ün inspirasyondan 30 dakika sonra %79'unun mukus içinde kaldığını, octan'ın ise hızla temizlendiğini göstermiştir [22].

2.1.1.3.Olfaktör Epitel

Olfaktör epitel burnun posterosüperiyorunda yer alan 1 mm genişliğindeki olfaktör yarık içerisinde, 100-400 mm^2 alanda bulunur [23]. İnsan olfaktör nöroepiteli süperior konkada, nasal kubbenin dorsal yüzünde ve nasal septumun süperior

parçasında yer almaktadır [23]. Epitel yüzeyinde bulunan olfaktör sensöriyal nöronlar, dendritleri ve silyaları aracılığıyla dışarı ile temas halindedir. Bu nöronların aksonları beyin tabanında yer alan olfaktör bulbusda sinaps yapar. İnsan fetüsünün ve laboratuvar hayvanlarının olfaktör epitel bölgesi izole bir bölge iken, yetişkin insanların olfaktör bölgesinde olfaktör ve respiratuvar epitel dokuları karışmış halde bulunur [24-28]. Yaşla birlikte olfaktör epiteldeki respiratuvar epitel kümeleri artar ve olfaktör nöronlardaki bu kayıp yaşla birlikte koku alma yeteneğindeki azalmayı kısmen de olsa açıklar [29].

İnsan olfaktör epiteli (60-70 mm) respiratuvar epitelden (20-30 mm) daha kalındır. Psödostratifiye kolumnar epitel, altında vasküler bir lamina propriya tabakası bulunur. Submukoz tabaka yoktur. Birçok memeli üzerinde yapılan çalışmalar ile olfaktör epitelde dört farklı hücre tipi tanımlanmıştır: silyalı olfaktör reseptör hücreler, mikrovillus hücreler, destekleyici (sustentakular) hücreler ve bazal hücreler (Şekil 2.2.) [23, 25, 26, 30].



Şekil 2.2. Olfaktör epitelyum (L. Carlos Junqueira, Basic Histology, sayfa 451)

Olfaktör reseptör nöronu bipolardır ve 'Knob' denilen silyalı çomak şeklinde periferal uzantılara sahiptir. Bu silyalar mukusa uzanırlar ve duyusal transduksiyonda rol alırlar. Silyalar koku moleküllerini bağlayan G protein resöpterleri içerirler [31]. Aksonal lifler lamina propriyada demetler oluşturarak schwann tipi hücrelerin plazma membranları tarafından kılıfla sarılıp olfaktör siniri oluştururlar. Olfaktör sinir kribriform plate'de 15-20 adet foraminadan geçerek olfaktör bulbusa gider. Bu nonmiyelinize aksonlar olfaktör bulbusa kadar santimetrelerce uzanırlar. Jafek, insanlarda bilateral altı milyon akson olduğunu göstermiştir [17]. Tavşanlarda ise bu sayı yaklaşık 50 milyon aksondur [32].

Mirovilluslu hücreler, olfaktör nöronların yaklaşık onda biri kadardır [17, 23]. Epitelyal yüze yakın yerleşmişlerdir ve hücre gövdeleri şişe şeklindedir. Mikrovilluslu hücrelerin apikal membranlarında bulunan mikrovilluslar mukus içine kadar uzanırlar [23]. Bu hücrelerin alt ucu ise ince aksona benzer sitoplazmik bir uzanım göstererek lamina propriyaya ulaşır. Rowley ve ark, olfaktör bulbusa enjekte ettikleri yaban turpu peroksidazın silyalı olfaktör reseptör hücreler tarafından tutulduğunu göstererek mikrovillus hücrelerin sensoriyel reseptörler arasında farklı bir morfolojik sınıfa ait olduklarını öngörmüşlerdir [30]. Ancak bu hücrelerin kimyasal stimulusa cevap verdiklerine dair elektrofizyolojik bir kanıt yoktur.

Destekleyici hücreler apikal membranlarıyla reseptör hücrelerinin ve mikrovilluslu hücrelerin yüzeyleriyle sıkı bağlantıya sahiptir. Bu hücreler aksiyon potansiyeli üretmezler ve elektriksel olarak aralarında bağlantı yoktur [33, 34]. Bu nedenle koku uyarımı sonucu oluşan koku transdüksiyonuna ve jenerasyon potansiyeli oluşumuna direkt katkı sağlamazlar. Yüksek seviyede stokrom P-450 ve olfaktör nöronlardan kokuları uzaklaştıran detoksifiye edici enzimler içerirler. Mukusun iyonik komponentini regüle ederler [35].

Bazal hücreler bu üç tip hücrenin derininde lamina propriya boyunca uzanırlar. İki gruba ayrılırlar: **Horizontal bazal hücreler** bazal laminanın üzerinde, **küre şeklindeki bazal hücreler** ise horizontal bazal hücreler ile immatür nöronlar arasında bulunurlar. Küre şeklindeki bazal hücreler hem olfaktör reseptör hücrelerinin hem de ağır hasarlarda epitelin diğer komponentlerinin replasmanında rol oynarlar [36, 37]. Olfaktör sensoriyal nöronlar diğer sensoriyel sistemlerin aksine

üç ile yedi hafta arasında sürekli yenilenirler [38]. Yeni reseptör hücre oluşarak olfaktör bulbusa doğru aksonunu uzatır. Guntinas-Lichius ve ark yaptığı çalışmada; ratların fasiyal sinirleri primer anastomoz yapılıp üzerine olfaktör ve bukkal mukoza koyularak yapılan karşılaştırmada; olfaktör mukozanın vibrissal olarak hareket ederek, motor nöronların dallanmalarını azalttığı ve reinervasyonun doğru gelişmesini sağladığı görülmüştür [39].

Bowman glandları lamina propriyada mukus sekrete eden tübuloalveolar glandlardır [35].

İnsan olfaktör epiteli için yapılan elektron mikroskop çalışmalarında epitel yüzeyindeki silyalar üzerinde dynein kodları izlenmemiştir ve insan koku duyusu için hareketin gerekli olmadığı gösterilmiştir [23]. Diğer bazı hayvanlarda silyalar, koku stimulusuna karşı uzunluklarını ve motilitelerini değiştirebilirler. Silyaların hareketleri yaşa ve gelişime bağlı olarak değişmektedir. İmmatür nöronlarda, silyalar hızlı ve rastgele hareket eder ve hücre çok sayıdaki kimyasal stimulusa karşı elektrofizyolojik cevap oluşturur. Olfaktör bulbus ile santral bir uyarı kurduktan sonra daha matür hale gelerek kokulara karşı verdiği cevapta daha seçici davranır ve silyaları daha yavaş hareket eder. En matür nöronların ise silyaları immotildir.

2.1.1.4. Vomeronazal Organ

Vomeronazal organ nazal septumun anteroinferiorunda (Jacobson organı) yer alan küçük yarıkta bulunur ve içinde 'feromon' lara duyarlı kemosensitif hücreleri barındırır. Hayvanların çoğunda bu hücreleri santral sinir sistemine aksesuar olfaktör bulbusa bağlayan bir sinir tanımlanmıştır [40]. İnsanların da benzer vomeronazal sisteme sahip olabileceği ihtimali üzerine çalışmalar yapılmaktadır [41]. İnsanlarda Jacobson organındaki mukozadan küçük biyopsiler yapılmış, koku alma merkezi benzeri histolojik yapı tespit edilmiş ancak santral bağlantısı gösterilememiştir. Elektrofizyolojik çalışmalarda kimyasal stimulusa karşı vomeronazal organda negatif aksiyon potansiyellerinin oluştuğu ve bu stimulusların olfaktör sistemde negatif potansiyel oluşturmadığı tespit edilmiştir [42]. Vomeronazal bölgedeki bu uyarımlar sırasında kan basıncında, kalp atışında ve hormon seviyelerinde değişiklikler

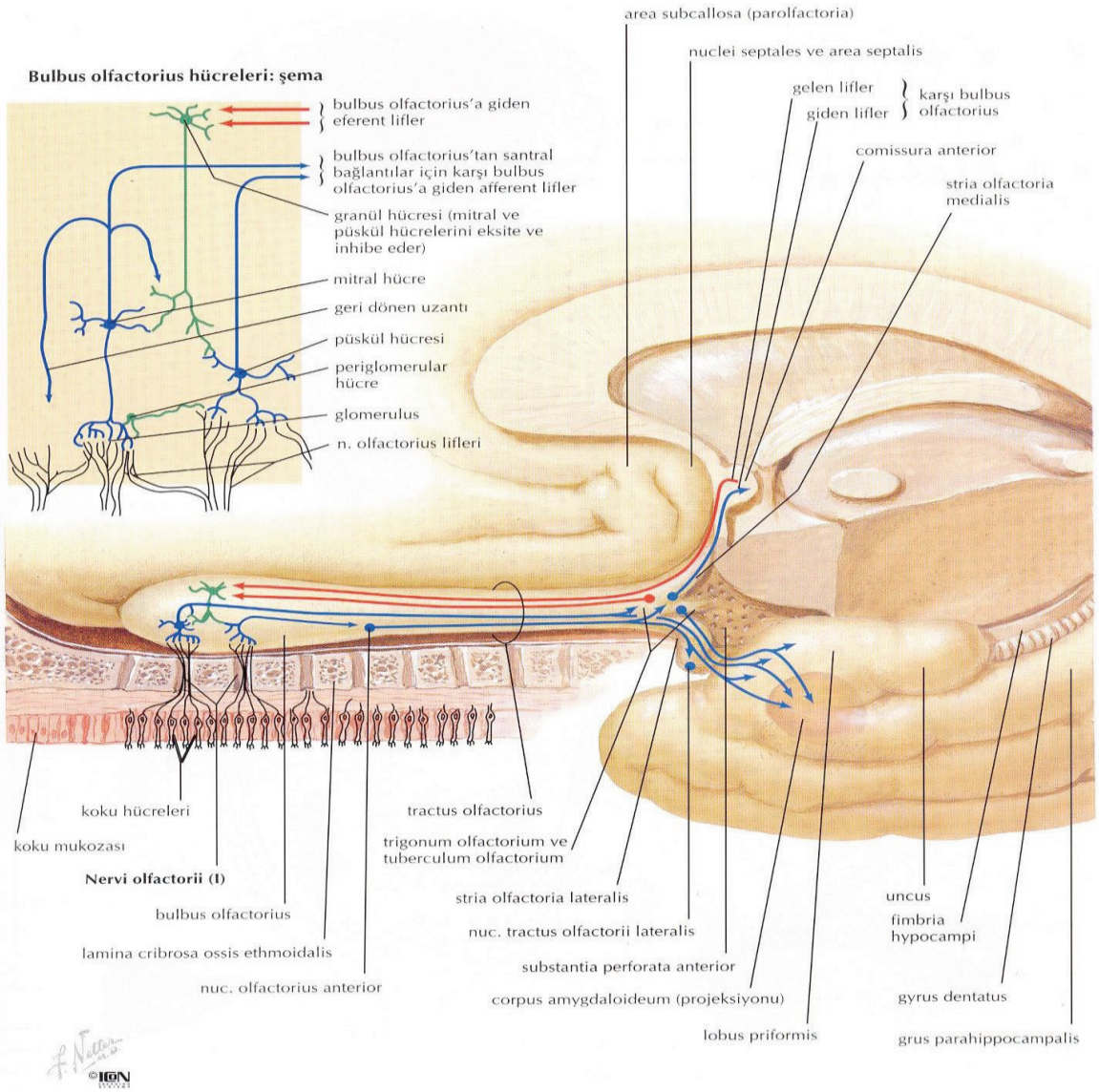
saptanmıştır [43]. İnsanlarda aksesuar olfaktör bulbusun ve vomeronazal organın santral bağlantısının tanımlanamamış olmasından dolayı, bu sistemin nöroendokrin sistem olarak fonksiyon gördüğü ve spesifik kimyasal stimuluslara karşı salgı yaptığı öngörülmüştür.

Feromon uygulayarak yapılan PET görüntülemelerinde, normal koku uyaranlarına karşı verilen cevaptan farklı kortikal bölgelerde aktivite artışı saptanmıştır. Kadın ve erkekler arasında feromonlara cevap farklılık göstermiştir [44].

Vomeronazal reseptörler ve bu reseptörleri kodlayan genler memelilerde bulunmuştur. İnsanlarda varsayılan vomeronazal reseptörlerin psödogenleri biri dışında nonfonksiyoneldir [45]. İnsan vomeronazal reseptörleri koku duyusu ile ilgili olmayabilir [46].

2.1.1.5. Olfaktör Bulbus

Olfaktör nöronların sekonder nöronlarla sinaps yaptığı yer olan olfaktör bulbus frontal korteks tabanında anterior fossada bulunur (Şekil 2.3.). Sinapsların ve postsinaptik uzantıların oluşturduğu nörofibril yumağına glomerül denilir. Yetişkin bir tavşanda her bir glomerüle yaklaşık 26,000 olfaktör aksonu girip, 100 sekonder nöron ile sinaps yapar [47]. Bulbusdaki glomerüller arasında, her iki bulbus arasında ve beyin ile afferent ve efferent birçok bağlantı tespit edilmiştir ve bu bağlantıların bilginin birleştirilmesinde önemli olduğu düşünülmektedir. Olfaktör mukozanın belli bir bölgesindeki birçok reseptörün input'ları birleşerek, bulbusun belli bir bölgesine iletilir. Yani iletim nöronal projeksiyon gösterir [48][49]. Spesifik bir koku ile tek bir glomerül veya glomerül kümesi aktive olabilir [50]. Olfaktör bulbusa doğru olan nöral projeksiyon ipsilateral olsa da, kurbağalarda bilateral projeksiyonlar tespit edilmiştir [51].



Şekil 2.3. Olfaktör hücreler, olfaktör sinir, olfaktör bulbus ve santral yollar (Netter FH: Atlas of Human Anatomy, 2. Baskıdan Çeviri, Cumhur M, Sayfa 113)

2.1.1.6 Beyindeki Olfaktör Bağlantılar

Olfaktör traktus yoluyla santral olfaktör bağlantılar anterior olfaktör nukleus, priform lob(prepriform korteks, periamigdoloid korteks ve entorhinal korteks) ve limbik sistem (amigdala ve hipokampus) dir. Primer olfaktör korteks olarak isimlendirilen prepriform korteks ve periamigdaloid korteks sekonder olfaktör korteks olarak isimlendirilen entorhinal kortekse lifleri ulaştırır [35].

Tüm bu santral bağlantıların hipotalamus da dahil birçok yapıyla bağlantıları vardır. Bu yapıların olfaktör işlemler üzerinde etkiteleri olduğu gibi açlık hissi, ısı

regülasyonu, uyku düzeni, görme, duyma ve tat alma fonksiyonları üzerine de etkileri vardır [52].

2.2.Olfaktör Transdüksiyon ve Kodlama

Koku molekülleri emilim konsantrasyonu, çözünürlük ve kimyasal reaktivite özelliklerine göre hidrofilik olfaktör mukoza içerisinde sunulur. Koku molekülü olfaktör mukoza içerisinde çözündükten sonra olfaktör reseptöre bağlanır. Çözünebilir 'odorant- bağlayıcı proteinler' in koku moleküllerinin reseptörlere bağlanmasını artırdığı öne sürülmüştür [53-57]. Bu proteinler aracılığıyla, hidrofobik koku moleküllerinin bağlanması ve çözülmesi sağlanarak konsantrasyonlarının reseptör etrafında 100 ile 100.000 kat artırıldığı saptanmıştır [58, 59]. Ayrıca bu proteinlerin transdüksiyondan sonra koku moleküllerini reseptör civarından uzaklaştırdığı da tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda memeli odorant-bağlayıcı proteinlerin koku moleküllerini bağlamak ve uzaklaştırmak için çok yavaş oldukları iddia edilmiştir [60, 61]. Bir hipotez ise; koku stimulanlarını inaktif ürünlere dönüştüren enzimlerin varlığıdır [62]. Sonuç olarak koku molekülü olfaktör reseptör hücrenin silyasına ulaşana kadar olfaktör mukusda birçok perireseptör olay gerçekleşmektedir.

Koku molekülünden sağlanan kimyasal bilginin elektriksel aksiyon potansiyeline dönüştürülmesi, koku molekülü ile reseptör proteinler arasındaki etkileşimler sonucu oluşur [63, 64]. Koku diskriminasyonunun ilk evresi primer nöron seviyesinde gerçekleşir [65-67]. 1000 gen tarafından kodlanan yedi transmembran reseptör proteini koku işlemini gerçekleştirir. İnsan genomunun ortalama 30.000 genden oluştuğu düşünüldüğünde, olfaktör reseptörleri kodlayan genler bütün genomlar içinde en büyük ailedir. Türlere ve kokulara bağlı olarak, cyclic adenosine monophosphate (cAMP) ve inositol phosphate (IP_3) koku transdüksiyonuna aracılık eden primer sinyal ileticileridir [68, 69]. Memelilerde, olfaktör reseptörler G protein reseptörlerinin (Golf) üyesidir ve bu G proteini sadece olfaktör epitelde bulunur [31]. Koku molekülü reseptöre bağlandığında, Golf tarafından adenilat siklaz aktive edilir ve adenozin trifosfatı (ATP) cAMP'ye dönüştürür. cAMP, Na^+, Ca^+ iyon kanallarına bağlanır ve bu iyonlar hücre içerisine girer, hücre depolarize olur ve aksiyon potansiyeli oluşur ve olfaktör bulbusa doğru elektriksel bir bilgi akımı başlar. Tip Ia

psödohipoparatroidizm hastalarında cAMP yolunda Golf proteininde defekt ve koku almada kayıp vardır [70, 71]. Olfaktör yolakda kullanılan diğer bir ikinci iletim sistemi ise yüksek dozlarda kokuya maruz kalınca aktive olan olfaktör bulbusda kullanılan nitrik oksit (NO)/siklik guanozin monofosfat (cGMP) sistemidir [72, 73].

Binlerce kokunun algılanması ve ayrıştırılması için gereken elektriksel bilginin nasıl kodlandığı yeni anlaşılmaya başlanmıştır. Adrian yaptığı elektrofizyolojik çalışmalarla, reseptörlerin koku selektif sensitiviteye sahip olduklarını ve benzer sensitiviteye sahip reseptörlerin mukozanın belli bir bölgesine toplandıklarını öne sürmüştür [74-78]. Birçok araştırmacı da Adrian'ın iddia ettiği gibi benzer selektiviteye sahip reseptörlerin mukozanın belli alanlarında toplandığını desteklemiştir [79-81]. Hayvanların olfaktör mukozasındaki tek tek reseptör hücrelerden elde edilen elektriksel kayıtlara göre her hücre farklı bir kimyasala programlanmıştır [45, 82]. Girardot ve Derby, dikenli istakozların 30 adet reseptör hücreleri ile yaptıkları elektriksel çalışmalarında kokunun nitelik kısmının nöronal cevap kalıplarına, yoğunluğunun ise cevap büyüklüklerine bağlı olduğunu iddia etmişleridir [83].

Mozell kurbağaların eksternal ve internal nareslerine yakın bölgeden gelen uyarıları alan olfaktör sinir dallarının elektriksel örneklemelerini inceleyerek her kokunun oluşturduğu aktivitenin gradiyentinin karakteristik olduğunu gösteren spatiotemporal çalışmalar yapmıştır [84-86]. Adrian'ın teorisine uygun olarak eksternal ve internal nareslerdeki cevaplar arasındaki zaman farkının aktivite gradiyenti ile korele olduğu bulunmuştur. Radyoaktif işaretli kokular kullanılarak yapılan deneylerde koku moleküllerinin mukoza boyunca farklı emilimleri olması sonucu spatiotemporal kalıpların oluştuğu iddia edilmiştir [87-91]. Wilson, spatiotemporal kalıpların olfaktör bulbusda da olduğunu ve erken öğrenme ile değiştirilebileceğini göstermiştir [92]. Hayatın erken yıllarında bu kalıpları kurmak için büyük bir öğrenme gayreti gösterilir. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda belli bir kokunun spesifik reseptörleri aktive ederek buradan çıkan aksonların her iki olfaktör bulbusda yer alan glomerüllerden sadece birkaçının mitral hücreleriyle sinaps yaptığı belirlenmiştir [93-95]. Belli bazı kokuların alınamadığı spesifik anozmi, bu kokulara özel spesifik

genlerin yokluğu ile birliktedir ve bu da kokular için reseptör spesivitesini gösteren klinik kanıttır [96-98].

Olfaktör kodlama ve çözümleme olfaktör bulbusda bitiyor olabilir ya da tamamlanması için santral nöronal işlemler yapılıyor olabilir ancak santral sinir sisteminin yeri açık değildir. Santral sinir siteminin olfaktör bilgiyi nerede sakladığı da açıklığa kavuşmamıştır. Olfaktör bilgi santral sinir sistemi tarafından beslenme gibi birçok amaç için kullanılır. Beyinin elektroensefalogram (EEG) incelemelerinde; hoşa gitmeyen koku (valerik asit) alma sonrası α-2 dalgasının gücünde artış saptanırken, hoşa giden koku (feniletil alkol) sonrası değişiklik saptanmamıştır [99].

Yön üstünlüğü üzerinde yapılan çalışmalarda Zatorre ve Jones-Gotman, beyinin sol taraf santral, parietal ve posterior kısımlarının eksizyonu yapılan hastaların koku yeteneklerinde hiçbir bozukluk olmadığını, Bellas ve ark ise sağ frontotemporal ve parietal lezyonu olanların kokuların yönünü saptamakta güçlük çektiklerini gözlemlemişlerdir [100, 101]. Bu çalışmalar ışığında insanların olfaktör kabiliyetlerinde sağ tarafın üstün olduğu belirtilmiştir. Brand ve Jacquot elektrodermal aktivasyon çalışmalarında olfaktör bilginin sağ hemisferde daha ağırlıklı olarak işlendiğini ve bunun kokunun kalitesine ve hangi burun deliğinden girdiğine bağlı olmadığını gözlemlemişlerdir [102]. Leopold ve ark, bilgisayarlı tomografi (BT) kullanarak kokunun nazal anatomi ile ilişkisini değerlendirmiş ve birçok kişinin olfaktör bilgiyi algılarken sadece sol taraflarını kullandıklarını tespit etmişlerdir [103]. Bu durumun bir elin daha fazla kullanılıyor olması ile ya da tercih edilen taraf öğrenme ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Pozitron emisyon tomografi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılarak tek taraflı ve iki taraflı kokulara karşı beyinde oluşan cevaplara bakılmıştır ancak bu çalışmalarda birçok kontrol ölçümleri yapılmalıdır. Çünkü kokuların çoğu saf değildir ve trigeminal uyarı olması karşı tarafı da aktive eder. Ayrıca koku uyaranı olmadan yapılan koklama hareketi beyinde bazı yüksek merkezleri aktive ederek kokuların hafızasının birbirini etkilemesine neden olabilir [104, 105].

2.3.Olfaktör Hafıza

Kokular genelde daha önce geçirilen deneyimlere göre tanınırlar ve insanların kültürel öğretileri doğrultusunda kodlanırlar. Koku bileşenleri daha önce kodlanmış olduğundan birleşmeyi sağlayan olay unutulmuş olsa bile hafızadan silinmesi zordur [106, 107]. Görsel hafızanın sadece birkaç ay sürdürülebilmesine rağmen, koku hafızasının en az bir yıl devam ettiği gösterilmiştir. Tek taraflı nazal obstrüksiyonu olanların daha güçsüz koku hafızaları olduğu tespit edilerek, bilateral nazal uyarımın koku hafızasını kolaylaştırdığı düşünülmektedir [108].

Yenidoğanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, otuz yenidoğanın yirmi ikisinin yüzükoyun olarak aralarına yerleştirilen temizlenmemiş yani kokulu göğüs pedlerini tanıdıkları tespit edilmiştir [109]. Altı ile 10 günlük yenidoğanlar kendi annelerinin göğüs pedlerini diğer annelerin göğüs pedlerinden ayırtetmişlerdir [110]. Çocuklar koku tercihlerini iki ile yedi yaşları arasında göstermeye başlarlar ve tercihleri aynı yerde yaşayan yetişkinlerle benzerdir [111, 112]. Yine de puberte öncesi çocukların spesifik kokulara olan koku sensivitesi puberte sonrası çocuklardan ve yetişkinlerden farklıdır [113]. Birçok araştırmacı bu durumun doğumdan yetişkin çağa kadar olan olfaktör epitelin ve olfaktör bulbusun bağlantılarndaki gelişmelere bağlı olduğunu düşünmüşlerdir [114].

Hayvanlar aleminde ‘feromon’ olarak adlandırılan kimyasallar türün diğer üyeleri ile iletişimi sağlarlar [115]. İnsanlarda feromon varlığı ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve insan idrarından, aksiller ve vajinal sekresyonlarından biyolojik kokular elde edilmiştir. İnsanların kokular aracılığıyla iletişim kurduğuna dair davranış çalışmaları vardır ancak yine de yeterli sonuçlara varmak için çift kör tekniklerle çalışmalar yapılmalıdır [116-118]. Russell ve ark, beş kadın deneğin üst dudağına alkol ve bir kadının koltuk altı sekresyon karışımını sürerek, altı kadına ise kontrol grubu olarak sadece alkol sürerek yaptıkları çalışmada; beş aylık bir süre sonunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatiksel anlamlı oranda deneklerin menstrüel sikluslarının deneklere aksiller sekresyonunu veren kadının menstrüel siklusuna benzediğini saptamışlardır [119]. Preti ve ark, erkeklerin aksiller salgılarını bir grup kadının üst dudağına uygulayarak kadınlarda luteinize hormon (LH) salınımında değişiklikler olduğunu saptamışlardır [120]. Ayrıca bu kadınlara uyguladıkları mood skalasına

göre gerilimleri tümüyle azalmış ve relaksasyonlarında artış saptanmıştır. Bu çalışmalar insanlar arasında kemosensoryal iletişim sistemi olabileceğini düşündürür ancak olfaktör ve vomeronazal sistemin çalışmalarını ayırt etmez.

Temporal lob yapılarının olfaktör hafizadaki rolü dirençli epilepside çeşitli beyin bölgeleri çıkarılan hastalarda çalışılmış ve sadece temporal lob ve orbitofrontal bölgeleri rezeke edilen hastaların olfaktör hafızalarının bozulduğu bulunmuştur [121, 122]. Raus ve ark, koku hafızasında sağ temporal lobun büyük önemi olduğunu iddia etmişlerdir [123]. Henkin ve ark ise, sol temporal lobu rezeke edilenlerin koku hafızalarının sağ lobu rezeke edilenlere göre daha kötü olduğunu göstermişlerdir [124]. Priform korteks sadece koku algılamasında değil, ayrıca koku hafızası işleminde de aktif rol alır [122]. Sağlıklı insanlardaki fonksiyonel beyin görüntülemeleri, optimum koku algılanması ve olfaktör hafıza için her iki temporal lobdan input gerektirdiğini göstermektedir.

2.4. Nazal Volüm, Nazal Hava Akım Modelleri ve Koklama Hareketi

İnsanlar ve ratlar gibi birçok karasal vertebralılar, olfaktör performanslarını artırmak için koklama davranışları ile hava akım hızını ve volümünü artırırlar. Koklama hareketi ile hava akımında meydana gelen potansiyel değişimler pek bilinmemektedir. Koklama koku algılamanın bütünleyici davranışıdır ve kokuların saptanmasında önemlidir. Çünkü koklama ile oluşan türbülan nazal akım, laminar akıma göre koku depolanmasını artırır [125]. Koklama hareketi, santral mekanizmaların da rol aldığı çok kompleks bir olaydır. Koku konsantrasyonu ile ilgili olarak serebellum feed back mekanizmaları ile koklama volümünü düzenler [126]. Bensafi ve ark yaptıkları bir çalışmada; deneklere kokular olmadan bazı objelerin kokularını düşünmeleri istenerek, koklama hacimleri ölçülmüştür. Gerçek koku algısına benzer olarak güzel kokular düşünüldüğünde koklama hacminin arttığı, kötü kokular düşünüldüğünde ise koklama hacminin azaldığı tespit edilerek, koklamanın santral mekanizmalar ile yürütüldüğü iddia edilmiştir [127]. Aynı çalışmada daha ilginç olarak hastaların tek burun deliklerinin kapatıldığında istenilen kokuyu hayal edemedikleri tespit edilmiştir. Bu nedenle koklamanın sadece koku almada değil kokuyu hayal etmede de rol aldığı belirtilmiştir [128].

En yüksek hava akımı alt meatusun nazal tabanı boyuncadır. İkinci yüksek hava akımı septuma yakın bölgede orta meatusdadır. En düşük hava akımı ise nazal kavitenin süperior bölgesindedir. Eksternal naresden geçen total hava akımının olfaktör bölgeye ulaşan yüzdesini; Hahn [129] %14, Kelly [130] %5 ve Zhao [16] ise %2-8 olarak ölçmüşlerdir. Koklama sırasında anlamlı derecede daha fazla koku içeren havanın olfaktör reseptör bölgeye ulaşarak, koku algılamaya destek olduğu tahmin edilmektedir [125].

İnsan koklama davranışı genellikle kısa süreli, yüksek akım hızlı (her nostrilden >300 ml/sn) ve türbülan akım karakterindedir. Koklama sırasında nazal valv bölgesindeki daralma, basıncı artırarak türbülansı kuvvetlendirip olfaktör bölgeye ulaşan hava akımını artırır. Böylece laminar akıma göre daha fazla koku molekülü olfaktör mukozada depolanır ve koku tespiti bu şekilde artar. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, ratlarda türbülan akım tespit edilmemiştir [131]. Ayrıca ratlarda inspiratuvar havanın olfaktör bölgede tuzaklanarak hapsolduğu ve ekshalasyon havası etmoid resesslere uğramadığı için olfaktör bölgeden uzun süre temizlenemediği bulunmuştur [132]. Niye insanlarda koklama hareketi sırasında türbülan akım oluyor ancak ratlarda olmuyor? Bu bir avantaj mıdır yoksa dezavantaj mıdır? Tam olarak açıklamamamıştır. Ancak evrensel olarak bakıldığında türbülansın oluşmasının ısı kitle yüzeyini artırmak için olmuş olabileceği düşünülmektedir [132].

Türbülan akımda nazal kavitede baştan başa yüksek frekanslı, fluktuan, hızlı komponent ve çeşitli hacimlerde girdap akımlar oluşur. Laminar akım ise, düz ve nonfluktuandır. BT tekniklerinin gelişimi ve sıvı dinamik modelleri ile yapılan çalışmalarda önemli bilgiler elde edilmiştir. Hahn ve ark, insan nazal kavitesinde türbülan akım ölçümleri ile ilgili yararlı çalışmalar yapmışlardır [129]. Türbülan ve laminar akımlar koronal planlı BT görüntülemelerinde anatomik modeller üzerinde çalışılmış ve çoğu burnun hava akımının dinlenme sırasında laminar (nazal akım hızı ~150 ml/sn) olduğu, koklama sırasında ise dinlenme değerinin iki katı hızda ve üzerinde tamamen türbülan akım olduğu bulunmuştur. Keyhani ve ark, insan sağ nazal kavitesinde ölçülebilir bir model ve aksiyel planlı BT kullanarak koku moleküllerinin su veya mukozadaki çözünmelerinin etkisi, kokunun hava fazı

difüzyonu ve total nazal hava akım hızının koku moleküllerinin olfaktör bölgede depolanmasındaki önemi ve fonksiyonunu araştırmış ve bu üç parametreyi koku moleküllerinin depolanmasının miktarında etkili bulmuşlardır [133, 134]. Zhao ve ark, sağlıklı insanlarda [16] ve endoskopik sinüs cerrahisi yapılan rinosinüzitli hastalarda [132] laminar akım paterninin ve koku molekülü 'uptake' inin nazal valv bölgesindeki değişimlere çok sensitif olduğunu tespit etmişlerdir.

Zhao ve ark, birçok türbülan akım modeli kullanarak hava akımının etkisi ve koku moleküllerinin depolanmasında koku fizikokimyasal parametrelerini ve laminar ve türbülan akım yoluyla koku moleküllerinin olfaktör epitele nasıl taşındıklarını kantitatif olarak incelemişlerdir [125]. Şaşırtıcı olarak laminar akım ile koklama sırasındaki çeşitli türbülan akım modelleri arasında hava akım modelleri açısından küçük farklar bulmuşlardır. Dinlenme sırasındaki solunumda laminar modellerde, koklama sırasında görülen hava akım hızından daha az akım hızı olsa da benzer hava akım paternleri elde edilmiştir. Ayrıca farklı mukozal çözünürlüğü ve farklı hava fazı difüzyonu olan üç farklı koku molekülü kullanılarak, her iki akım modelinde olfaktör mukozanın koku molekülü uptake'i çalışılmış, genel olarak benzer akım hızlarında benzer uptake'ler elde edilmiş, koklamaya bağlı akım hızı arttığında uptake de artmıştır. Koklama sırasında total nazal hava akımının artması ile mukozal çözünürlüğü fazla olan koku molekülleri (l-carvone ye göre d-limonene) ile hava difüzyonu daha fazla olan koku moleküllerinde (l-carvone ye göre methanolde) olfaktör mukozadaki uptake artmış bulunmuş. Ayrıca kokunun sabit volümü farklı akım hızlarında koklatılarak moleküllerin olfaktör mukozadaki depolanmasına bakılmış ve daha yüksek akım hızında daha kısa inhalasyon süresi olduğu için olfaktör mukozada daha az uptake bulunmuştur. Daha düşük akım hızları ve daha uzun akım süresinde sabit inspiratuar volüm ile olfaktör bölgedeki uptake artmıştır ve bu bulgu birçok çalışmacı tarafından da desteklenmiştir [125, 134, 135].

Sobel ve ark ise şunu göstermiştir; akım kısıtlı nostril (daralmış nostril), koklama zamanını uzatarak diğer nostril kadar algı performansı gösterebilir. Scherer ve arkadaşlarının yaptığı koklama ile ilgili model çalışmalarında olfaktör bölgeden geçen hava akımı yüzdesi ve miktarı fizyolojik akım oranlarıyla benzerdir [136]. Olfaktör bir stimulusla karşılaşıldığında yapılan koklama manevrası evrenseldir. Bu

manevranın amacı hava akımının yönünü değiştirerek olfaktör alana daha çok koku molekülünün gitmesini sağlamaktadır. Koklama sırasında akım hızı ve volümü kişiler arasında oldukça farklılık göstermesine rağmen bir kişi için sabittir [137]. Laing, değişik koklama şekillerinin kişilerin koku algılamasını geliştirmediğini ve doğal olarak seçilen koklama biçiminin kişilerin nazal anatomisi için optimal olduğunu göstermiştir [137].

Özellikle bazı nazal kavite bölgelerinde nazal hava akım paterni ve olfaktör hava akım hızı lokal anatomik boyutlara çok duyarlıdır [16]. Nazal valv hava akımının en önemli kontrol noktasıdır. Haight ve Cole nazal valvin total nazal rezistansın yarısından fazlasını oluşturduğunu bulmuşlardır [132]. Olfaktör bölgedeki hava akım paterninin nazal valv anatomisiyle yakından ilişkili olduğu Keyhani tarafından bildirilmiştir [134]. Bu bölgedeki çok küçük bir hava yolu hacmindeki azalma, örneğin %1,45' lik azalma nostrilden geçen global hava akımında ve olfaktör hava akımında %76,9' luk bir azalmaya neden olur. Bu bölgedeki blokajın kaldırılmasının ise nostrilden geçen hava akım hızında %23,1, olfaktör bölgede lokal hava akım hızında %33,4 artışa neden olduğu üç boyutlu BT ile yapılan sayısal simülasyon çalışmalarında gösterilmiştir [132]. Hava akım hızlarındaki bu artış veya azalmaların koku moleküllerinin reseptörlere transportunda ve koku algılamasında bir değişiklik yapıp yapmadığına dair şüpheler vardır.

Schneider ve Wolf, 656 rinoskopik ölçüm kullanarak 8 hastada nazal obstrüksiyon derecesini değerlendirmiş ve nazal obstrüksiyon arttıkça olfaktör yeteneğin azaldığını belirtmişlerdir [138]. Rous ve Kober ise 50 hasta üzerinde rinomanometri ve olfaktör eşik ölçümleri kullanarak yaptıkları çalışmada, obstrüksiyonun belli bir eşik değerine ulaşıldıktan sonra uninazal daralma ile olfaktör eşiği artırdığı bulunmuştur [139]. İlk defe Vainio-Mattila spesifik nazal bir bölge ile olfaktör yetenek arasındaki ilişkiyi tanımlamaya çalışmış, nazal tipe yakın bölgede nostril şekli geniş olduğunda veya nazal valvin hemen arkasındaki bölge geniş olduğunda olfaktör yeteneğin daha iyi olduğunu tespit etmiştir. Ayrıca nazal basınçlar ve septal deformitenin arasında bir korelasyon bulmadığı için, deformitenin olfaktör yeteneği burundan geçen hava akımını değiştirerek azalttığını belitrtmiştir [140]. Goldwyn ve Shore [141] ve Kittel ve Waller [142] aşırı septal deviyasyonu olan hastalarda

olfaktör yeteneklerin ameliyattan sonra arttığını belirtmişlerdir. Scherer ve ark, koku moleküllerinin olfaktör reseptöre ulaşmasındaki iletim mekanizmasını bir model üzerinde çalışmışlardır [129, 133]. Leopold nazal kavite anatomisini BT kullanarak olfaktör yetenek ile karşılaştırmış ve orta konkanın hemen üzerindeki nazal kavitedeki volüm değişimlerinin binazal olfaktör yetenekteki en büyük değişikliklerin sorumlusu olduğunu bulmuştur [143]. David ve ark, hiposmik hastalarda BT kullanarak nazal kaviteyi spesifik bölgelere ayırarak uninazal koku testi ile olfaktör yetenekleri ölçmüşler ve orta konkanın altındaki bölgelerde üstündeki bölgelere göre görece hacim artışı olduğunda olfaktör yeteneğin azaldığını tespit etmişlerdir. Bu durumun olfaktör bölgeye giden hava akımının şant mekanizmaları ile azalması ile ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir [103]. Schneider ve Wolf en iyi koku almanın nazal mukozanın bir miktar konjesyone, ıslak ve kırmızı olduğu zaman mümkün olduğunu gözlemlemiştir [138]. Fakat doğal ritmik konjesyon sırasında burunda oluşan değişiklik ve nazal siklusun koku alma üzerine hiçbir etkisi tespit edilememiştir [144, 145].

Bir çalışmada olfaktör bölgede koku molekülü uptake eğrileri olfaktör hava akımı eğrileriyle uyumlu bulunmuştur [16]. Yüksek mukozal çözünürlüğü ve/veya hava difüzyonu (yayılımı) olan koku molekülleri daha az mukozal çözünürlüğü ve/veya hava difüzyonu olan moleküllere göre lokal hava akım paternlerinden ve anatomik değişiklerden daha fazla etkilenirler [132].

Koku moleküllerinin mukus ile kaplı duvarlara yapışması, molekülleri hava akımından uzaklaştırarak yolculuk sürelerini artırabilir. Monerieff, koyunların nazal pasajlarının kokuların algılanması için kapatılması gerektiğini belirtmiştir. Çözünürlüğü yüksek olan koku molekülleri olfaktör alana gelmeden nazal duvarlar tarafından absorbe edilirler, bu nedenle trigeminal komponenti daha çok uyarmış olurlar. Bu absorbsiyon etkilerinden dolayı büyük burunlu hayvanların koku algıları insanlardan değişik olabilir mi?

Özet olarak nazal kavitenin spesifik bölgelerindeki küçük anatomik değişiklikler, olfaktör mukozanın hava akımında ve koku molekülü uptake' inde büyük değişikliklere neden olmaktadır.

2.5.Nazal İnervasyon

Burnun sinir sistemi kompleksdir ve olfaktör inervasyon dışında genel sempatik ve parasempatik inervasyonlar; nazal kan akımı, glandüler sekresyon ve hapşırma gibi refleksleri ve sinonazal [146], nazonazal [147] ve nazooküler [148] cevapları kontrol eder. Bu fonksiyonlar sensoriyel ve otonomik refleksler için lokal mukozal feed-back sistemlerine bağlı fizyolojik kontrollerdir.

Ayrıca kokunun olfaktör sinir dışındaki diğer komponenti trigeminal sistemdir. Trigeminal sinir (V.kraniyal sinir) sonlanmaları burunda zararlı uyaranlara karşı hava yolunun ilk defansıdır. Trigeminal sinirin dalları nazal mukozayı ve sinüs mukozalarını inerve ederek irritan cevaptan sorumludur. Afferent aksonlar, trigeminal nükleusdan talamusun ventral posterior medial nükleusuna ve fasiyal irritasyon ve ağrının işlendiği kortikal bölgelerde sonlanır. Trigeminal sinirin nosiseptif nöronları irritanlar ve hava kirliliği, amonyak, ethanol ve diğer alkoller, asetik asit, karbondioksit ve mentol ile uyarılırlar. Ayrıca burunda hemen hemen bütün kokular fark edilecek düzeyde olmasalar bile trigeminal siniri uyarır [149].

Trigeminal uyarıya cevap olarak; ağrı, irritasyon, hapşırma, sekresyon artışı, nazal obstrüksiyon ile sonuçlanan vazodilatasyon, gözlerde yaşarma, tükrük salınımında artış, terleme, azalmış respiratuar hız ve bronkokonstrüksiyon oluşur. Trigeminal uyarı için olan eşik konsantrasyonları olfaktör uyarı için olanlardan daha yüksektir [150].

Koku ile ilgili deneyimler olfaktor, trigeminal, glossofaringeal ve vagus sinirlerinde oluşan algılamalar sonucu gelişir. Bir kokunun özelliğinin belirlenmesi birçok farklı algının birleştirilmesi ile olur. Olfaktör sinirin uyarılması koku moleküllerinin nazal kavitenin süperiorunda yer alan olfaktör mukozaya ulaşmasına bağlıdır. Koku molekülleri koku algılanması için özel ortonazal akım ile ya da yemek sırasında retronazal akımla nazal kaviteye ulaşır.

2.6. Kokunun Stimülasyonu ve Ölçülmesi

Geçmişte kokunun test edilmesinde, bir ve ya iki koku (kahve, tütün) kullanılır ve kokuyu alıp almadığı belirtilirdi ve bu yol görmeyi test etmek için bir ışık tutarak ışığı görüp görmediğini sormak ile benzerdi.

Westerman, dilin üzerine yerleştirilen kahvenin tadını deneğe tarif etmesini isteyerek, koku alamadığını söyleyen ancak kahvenin tadını acı bir tat olarak tanımlayarak simülasyon yapan kişileri tanımlayabilmiştir [151]. Çünkü çok az sayıda kişi lezzetin büyük oranda koku duyusuna bağlı olduğunu bilir. Laing ve ark, tat-koku testlerini geliştirmiş ve insanların tat-koku karışım bileşenlerini tanımlamada sınırlı kapasiteye sahip olduklarını göstermişlerdir [152].

Klinik olfaktör testler, farklı tipte olfaktör bozukluğu olan hastalarda hiposmi/anosmi seviyelerini belirlemek için kullanılırlar. Koku disfonksiyonundaki progresyon ya da düzelmenin tespit edilmesi, koku fonksiyon seviyesinin belirlenmesini gerektirir. Bazı nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların erken tanısında koku bozukluklarının olması da kantitatif koku testlerine olan ihtiyacı göz önüne getirmektedir [153-155]. Ölçüm testleri kantitatif olmalıdır ve tekrarlanabilen testler olmalıdır.

2.6.1.Koku Fonksiyonunun Kantitatif Ölçümü

Olfaktör fonksiyonları değerlendiren testler üç gruba ayrılır; psikofiziksel, elektrofizyolojik ve psikofizyolojik. Klinikte en sık kullanılan testler olan psikofiziksel testlerde uyaran verilir ve kişinin algısı (algılama, identifikasyon, diskriminasyon) ile ilgili cevap vermesi gerekir. Elektrofizyolojik testlerde uyaranın olfaktör yolakta ya da beyinde yaptığı elektriksel değişiklikler ölçülür. Psikofizyolojik testler ise; stimulusa bağlı normalde otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilen nabız, kan basıncı ve solunum hızındaki değişikliklere dayanır.

Bütün klinisyenler için basit olan bir test; deneğin gözleri kapalı iken alkollü pedi koklayarak algıladığı sırada burun ile ped arasındaki mesafenin ölçüldüğü testtir. Mesafe olfaktör hasarın derecesi ile ilişkilidir. Bu test ile hiposmik ve anosmik hastaların ayrımı yapılabilir [156].

Japonlar intravenöz koku vererek kokunun kan dolaşımından olfaktör reseptör hücreleri uyarmasını içeren intravenöz koku testini geliştirmişlerdir [157]. Deneğe vitamin B1'in türevi olan alinamin enjekte edilerek, alinamin içinde yer alan merkaptan (sarmısak) kokusunun algılanmasına kadar geçen 'latent süre' ve algılama ile kokunun kaybolması arasında geçen 'devam etme zamanı' ölçülür. Latent sürenin olfaktör keskinliği, devam etme zamanının ise kokuya adaptasyonu gösterdiği belirtilmiştir. Santral olfaktör bozukluğu olanlarda devam etme zamanının azaldığı belirtilmiştir. Okabe, alinaminin metabolik yan ürünlerinin pulmoner alveollere ve sonrasında ekspirasyon ile nazofarenksden olfaktör reseptörlere ulaştığını göstermiştir [158].

Kokular nazal olfaktör reseptörlerine burun deliklerinden **ortonazal uyarı** ile ve posterior koanadan **retronazal uyarı** ile ulaşırlar. Pierce ve Halpern, deneklerin dilleri üzerine koku içeren küçük film kapakları yerleştirerek bu iki uyarı yolunu ayrı ayrı test edebilerek birbirlerinden bağımsız olduklarını göstermişlerdir [159]. Heilmann ve ark ise, oral uyarı vererek retronazal koku fonksiyonunun değerlendirildiği bir klinik test kiti geliştirmişlerdir [160].

Koku işlemlerinin anlaşılmasında, PET ve fMRG görüntülemeleri kullanılarak bölgesel beyin kan akımlarında koku uyarısı ile oluşan farklılıklar araştırılmış ve bu testler önemli katkılar sağlamıştır. Fakat bu testlerin klinik uygulamada yeri yoktur. PET ile radyoaktif madde kullanılır ve 60 saniyelik periyotlar ile bilgi toplar bu nedenle kısa sinyalleri kaçırabilir. fMRG, radyasyon içermez ve temporal rezolüsyonu PET'den üstündür. Bu görüntülemeler ile olfaktör işlemlerin nerede gerçekleştirildiği anlaşılmıştır. Kokuların pasif olarak algılanması bile trigeminal ve limbik sistemlerin birlikte aktivasyonu ile gerçekleşir. Bu durum, kokuların yarattığı duygu çağrışımlarını açıklar. Olfaktör sisteme daha kompleks görevler yüklendiğinde; spesifik görev bölgeleri ile birlikte, kokunun algılanmasında kullanılan amigloid, priform korteks, orbitofrontal korteks ve talamus birlikte çalışır [161].

2.6.1.1. Elektrofizyolojik Testler

Koku yeteneğini ölçen elektrofizyolojik testler geliştirilmiştir [162]. Direkt olarak olfaktör epitelin üzerine yerleştirilen elektrotlar ile **elektro-olfaktogram (EOG)** elde edilmektedir. Hayvanlarda ve insanlada yapılan çalışmalarda, kokuların reseptör hücreyi uyardığında voltajda negatif kayma olduğu saptanmıştır. Bu voltaj değişikliğinin tek-reseptör hücrelerine ait jeneratör potansiyellerinin toplamı olduğu düşünülmektedir [18, 163]. Furukawa ve ark, insanlarda olfaktör epitelden EOG potansiyellerini kaydetmeyi başarmışlar ve hiposmik hastaların olfaktör kayıpları ile orantılı potansiyellerinde kayıplar olduğunu göstermişlerdir [164]. EOG, olfaktör epitel bozukluklarına bağlı gelişen anosmilerin tanısında kullanılabilecek tek objektif metoddur [164].

Beyin- uyarılmış potansiyelleri ise ikinci objektif testtir. Bu testte koku maruziyeti sonrası perkutanöz beyin elektriksel aktiviteleri toplanmaktadır. Kobal ve Hummel, bu test ile kokunun ne zaman reseptörlere ulaştığını saptamışlar ve saf koku uyarısı ile trigeminal uyarı arasındaki farkı göstermişlerdir [165]. Trigeminal siniri kısmen veya tamamen uyaran maddelerin (karbon dioksitin yüksek konsantrasyonu, mentol, asetaldehit) potansiyellerinin maksimum amplitüdleri vertekste (**kemosomatosensöryal-uyarılmış potansiyeller**) bulunmuş, olfaktör siniri kısmen veya tamamen uyaran maddelerin (hidrojen sülfit, vanilin) potansiyellerinin maksimum amplitüdleri parietal bölgede (**olfaktör-uyarılmış potansiyeller**) bulunmuştur. Uyarılmış beyin aktivitesinin endojen komponenti, **contingent negative variation (CNV)** olarak adlandırılır [166]. Bu test koku tanınmasını araştıran subjektif testler ile koreledir [167]. Olfaktor-evoked potansiyeller ve CNV potansiyelleri alınamıyor ise anosmi vardır. Sadece CNV alınabiliyorsa, olfaktör hasar vardır. Hiposmide, koku tanıma eşiğinin üstünde sunulduğunda olfaktor-evoked potansiyeli alınamamakta ancak CNV'nin amplitüdü artmaktadır.

2.6.1.2.Psikofiziksel Olfaktör Değerlendirme

Olfaktör hastalıkları ve derecesini değerlendirmek için klinik hikaye önemlidir, ancak hikaye tanısal teknikler ile desteklenmelidir. Koku fonksiyonunu değerlendirmek için birçok olfaktör test yıllar içerisinde geliştirilmiştir. Testte

kullanılan kokulara alışkanlık önemlidir ve popülasyonlara göre farklılık gösterir. Birçok psikofiziksel prosedür olfaktör fonksiyonların eşik değeri, identifikasyonu, diskriminasyonu ve hafızanın kantitatif ölçümünü yapabilmektedir.

2.6.1.2.1. Eşik Testleri

Koku eşik değeri ölçümleri; fark edilebilir en düşük konsantrasyonu ve aynı kokunun farklı konsantrasyonlarının fark edilme aralığını ölçer. Modern olfaktör testlerde en düşük koku konsantrasyonunda ayırtedilmeyen ancak fark edilen detection eşik değeri ölçülür [168, 169].

Eşik değerinin ölçüldüğü testlerde koku konsantrasyonu iki teknik ile kontrol edilebilir: 1. Sıvı haldeki kokuyu çözücü ile dilüe etmek ve 2. Buhar halindeki kokuyu hava ile dilüe etmek. Ancak koku konsantrasyonu oksidasyon veya buharlaşma ile değişebilir ya da koku oksidasyona uğrayarak kontamine olabilir. Bu nedenle saf hava ile kokulandırılmış havayı karıştırarak burna ulaşan koku konsantrasyonunu kontrol eden olfaktometreler geliştirilmiştir. Fakat maliyetleri ve boyutları büyüktür. Kokuyu olfaktör reseptöre ulaştırmak için çoğu test normal koklama hareketini kullanırken, bazı testler kokuyu direkt burun içine püskürtmeyi kullanır. Ancak püskürtmenin etkisi ile hastanın kafası karışabilir [170]. Laing'e göre normal koklama en basit, en pratik ve optimal algılamayı sağlayan yoldur [171]. Ayrıca ilk koklama en önemli bilgiyi sağlar ve tekrarlayan koklamalar ilk bilgiyi kuvvetlendirir. Feniletil alkol (gül) ve propiyonik asit gibi olfaktör siniri uyaran kokuların optimal koklama süresi 0,39 ile 0,64 saniye ölçülmüş iken, butanol gibi daha çok trigeminal siniri uyaran kokuların koklama süresi 1,63 ölçülmüştür [172].

2.6.1.2.2. Eşik Üstü Testler

Koku eşik üstü konsantrasyonlarda verilerek kokunun hasta tarafından fark edilmesi (diskriminasyon), tanınması (idntifikasyon) ve hatırlanmasını içerir.

Koku identifikasyon testleri, bir kokunun eşik üstü değerinde tanınmasını ölçer. Çoktan seçmeli identifikasyon testleri ise kokunun identifikasyonunun değerlendirilmesinde en spesifik ve en sensitif prosedürdür. Bu testte koku, koku isimlerinin olduğu bir listeden seçilir [169, 173-176]. Ancak bu test normal kognitif

fonksiyonların varlığında yapılabilir. Koku identifikasyon görevi olfaktör fonksiyonların klinik değerlendirilmesinde önemli bir araçtır. Bununla beraber koku identifikasyonunun alışkanlıklara bağlı olmasından dolayı farklı ülkelerdeki kültürel farklılıklar koku identifikasyon testlerinin kullanımını zor hale getirir [177].

Koku diskriminasyon testi, değişik kokuları ayırtedebilme yeteneğini değerlendirir ve kişinin iki uyarının aynı mı farklı mı olduğunu söyleyebilmesini ölçer [169].

Koku hafızasını değerlendirmek için; bir kokuyu koklayarak sonrasında değişik kokular içinde o kokuyu seçmesi istenir.

İdeal bir olfaktör testin geliştirilmesinde, güvenilirlik ve uygunluk çalışmaları yapılmalıdır. İyi bir olfaktör testin yüksek güvenilirliği, iyi sensivite, spesifivitesi ve pozitif prediktif değeri olmalıdır.

2.6.2. Olfaktör Testlerin Gelişimi ve Dünya'da Kullanılan Olfaktör Testler

Olfaktör testlerin geliştirilmesi 19. yüzyılda başlamıştır. 1848 yılında Valentin koku moleküllerinin buharlaşmasına dayalı ve tek dilüsyon basamaklı statik olfaktometreyi tanımlamıştır [35]. Zwaardemaker 1988'de semistatik bir olfaktometre yapmıştır. Bu cihazda koku molekülü konsantrasyonu değiştirilebilmekte fakat nazal kaviteye ulaşan koku molekülü konsantrasyonu kontrol edilememekteydi [35]. Elsberg şişeleri ile sniff testi 1935 yılında geliştirildi. Bu testte değişik kalitede ve konsantrasyonda kokuların bulunduğu solüsyonlar buruna basınç altında belirli konsantrasyonda kokuya doyurulmuş hava ile verilmektedir. Bu metodun kullanımı kolay ve maliyeti düşüktür. Fakat bu metoda kontaminasyon ve solüsyonların koku yoğunluğunda azalma riski vardır. Hava dilüsyonlu olfaktometrede koku molekülü konsantrasyonu devamlı kontrol edilebilir ve temiz-kokuya doymuş hava akımlarının karışım oranları ayarlanabilir. Bugün bu cihaz psikofiziksel ve elektrokortikal cevaplar için en hassas ölçümleri yapan alettir. Fakat klinik rut.inde kullanılmamaktadır. Bu yıllarda bilgisayarlı olfaktometre de kullanılmıştır. Bilgisayarlı olfaktometre uyaranın hassas kontrolünü ve bilgi toplanmasını sağlar. Ancak sadece özelleşmiş merkezlerde kullanılmaktadır. Son yirmi yılda yeni olfaktör testler geliştirilmiştir (Tablo 2.1.). Modern testler basit ve kullanımları kolaydır. Bunlar genellikle eşik değeri ve identifikasyon ölçen testlerdir.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 'nde smell thereshold test [178] ve Japonya'da T&T olfaktometrisi [35] koku eşiğini ölçmek için yaygın olarak kullanılan testlerdir.

UPSIT (The University of Pennsylvania Smell Inventory Test) Kuzey Amerika'da 1984'den beri kullanılan kazı-kokla testidir ayrıca dünyada en fazla ve en yaygın kullanılan testtir [173]. Bu test çoktan seçmeli koku identifikasyon testidir. Her koku için dört seçenek vardır, kişinin hiç koku almasa bile bunlardan birini seçmesi gerekir. Testin uygulanması 10-15 dakika sürer. Bu test her biri 10 koku içeren dört kitapçık ve toplamda 40 kokudan oluşur. Koku molekülleri eşik değerinin üstündeki seviyelerde mikrokapsüller içerisine yerleştirilerek, kahverengi bir şerit üzerine bu kapsüller gömülmüştür. Test sırasında bu kahverengi şerit kazınır ve hastadan koklaması istenir. UPSIT birçok koku bozukluğunu tespit eder (anosmi, hiposmi, parasmi) ve hasta rolü yapan kişileri ayırteder. Bu testte hasta rolü yapan kişiler doğru cevap vermekten bilerek kaçınırlar ve beklenenden çok daha düşük skor alırlar. Testin güvenilirliği yüksektir. Bu test muayene sırasında kullanılabilen ayrıca deneklere posta ile ulaştırılarak tek başına yapılabilen ticari bir testtir (r=0,92) [179]. UPSIT testi 0'dan 40'a kadar skorlanır ve erkek-kadın ve değişik yaş grupları için ayrı percentiller vardır. UPSIT kendi kendine uygulanabilen bir test olsa da test öncesi kulak burun boğaz (KBB) değerlendirilmesi önerilir. 40 kokuluk UPSIT testi birçok KBB hastalığında olfaktör bozukluğu tespit etmek için kullanılmıştır. Bunlar içerisinde kafa travması [180], Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar [181], hafif bilişsel bozukluk [182, 183], Parkinsonizm [181] ve multipl skleroz (MS) [184] sayılabilir.

Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC) Testi, eşik ve identifikasyon testidir ancak yaygın olarak kullanılmaz [174]. 1989 yılında Cain ve Rabin koku identifikasyon görevi ile birlikte eşik testini de kombine ederek geliştirmişlerdir [185]. Bu testte butanol için eşik değerleri artırma yöntemi ile ölçülmüştür. İdentifikasyon ise 8 tane koku içeren şişe ve tüm kokular için aynı 16 seçenek ile ölçülür. Odorant Confusion Matrix Test uzun uygulama süresi (yaklaşık 45 dakika) ve tartışmalı cevapları nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

Avrupa için bir olfaktör test oluşturmak için Hummel ve Kobal Sniffin' Sticks (SS) testi geliştirmişlerdir. SS test 1995'den bu yana standardize edilmiş ve validasyonu

yapılmış bir olfaktör testtir. SS tekrar kullanılabilir ve taşınabilir bir testtir. (Raf ömrü 6-12 aydır) Bu testte olfaktör performansı ölçmek için keçeli kalemler kullanılır [175]. 1970' lerde keçeli kalemlerin kapaklarından dolayı uçucu özelliğinin korunduğu görülerek bu kalemler örnek alınarak geliştirilmiştir. Bu testte kokular keçeli kalemler halinde hastalara sunulur. SS test iki aşamadan oluşur. Birinci aşama SS tarama testi, ikinci aşama ise SS genişletilmiş testtir. Genişletilmiş test 112 kalemden oluşur ve eşik, diskriminasyon ve identifikasyonun değerlendirilmesini sağlar. Eşik değeri çoklu-merdiven prosedürü ile değerlendirilir. Diskriminasyon için 16 adet üçlü koku hastaya sunulur. Her üçlü içinde iki kalem aynı kokuyu diğeri ise farklı kokuyu içerir. Kişinin burada farklı olan kalemi bulması istenir. Son olarak koku identifikasyonu için her birinin dört olası cevabı olan 16 kalem hastaya sunulur. Diskriminasyon ve identifikasyon için kullanılan koku molekülleri eşik değerinin üstünde yoğunluktadır. Testten alınan total skor kişileri normosmik, hiposmik ve anosmik olarak sınıflar [169]. SS testi larenjektomili [186], alkol bağımlı [187], insan immün yetmezlik virüsü (HIV) pozitif [188], septoplasti öncesi ve sonrası nazal polipozis hastalarında [189] uygulanmıştır. Ayrıca SS test Parkinson [190], Alzheimer ve hafif bilişsel bozukluk [191] gibi nörodejeneratif hastalıklarda olfaktör bozukluğu değerlendirmek için kullanılmıştır.

Avrupa'da diğer kullanılan bir test ise İskandinav odor-identification test (SOIT)'idir. Bu testte 16 koku bulunmaktadır ve kokulardan üçü trigeminal uyarandır. Testin güvenilirliği, sensivitesi ve spesifitesi yüksektir. Bu testin avantajları ucuz olması, kolay ve hızlı uygulanmasıdır [192]. Biolfa olfaktör test ise 8 koku ile koku identifikasyon yeteneğini değişik konsantrasyonlardaki üç koku ile olfaktör eşik değerini ölçer [193].

Sniff Magnitude Test (SMT) ise olfaktör fonksiyonu, istenmeyen bir koku duyulduğunda koklamanın azalmasını ölçerek ölçer. Bensafi ve ark, kötü kokuların güzel ve nötral kokulara göre daha hızlı işlendiğini cevap zamanını kullanarak göstermiştir [194]. Ayrıca bu durumun sağ nostril uyarıldığında daha da hızlı olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgu sağ serebral hemisfer baskınlığını göstermektedir. Testin güvenilirliği yüksektir ve test için gereken süre 5 dakikadır. Testin çocuklarda ve bilişsel bozukluğu olanlarda uygulanabilmesi avantajdır [195].

Frank ve ark, bu testin hafıza, dikkat ve değişik kültürel alt yapılardan etkilenmediğini göstermişlerdir [196].

Japonya'da, beş ayrı kokunun sekiz ayrı konsantrasyonu ile yapılan olfaktometre testi standart testtir ve hem algılama hem de identifikasyon eşikleri belirlenebilir. Odyagrama benzer şekilde olfaktometre grafiğinde gösterilebilir.

Koku taraması için UPSIT testinin iki hızlı versiyonu geliştirilmiştir: Cross-Cultural Smell İdentification Test (CC-SIT) ve Pocket Smell Test (PST). CC-SIT değişik kültürlerde insanların kolay fark edebileceği 12 mikrokapsül içerisinde koku molekülünü içermektedir. Test 5 dakikadan daha kısa sürede uygulanabilir fakat güvenilirliği düşüktür [197]. Bu test normal ve anormal koku fonksiyonunu ayırteder fakat rol yapan kişileri ayırtedemez. PST ise 30 saniyelik üç kokunun çoklu seçimine dayanan identifikasyon testidir ve kişi üç kokunun bir veya daha fazlasında hata yaparsa UPSIT testi uygulanmalıdır. Diğer bir tarama testi ise San Diego Odor İdentification Test'dir [35]. Bu test ucuz ve uygulaması kolaydır. Bu testte 6 çok yaygın bilinen koku kavanoz içinde kişilere sunulur ve kişilerden 20 seçenek içerisinden bu 6 kokunun seçilmesi istenir. Bu işlemde okuma ve konuşma gerekmediği için, test değişik kültürlerde kullanılabilir.

Avrupa'da yaygın olarak kullanılan diğer tarama testleri ise Sniffin' Sticks Screening (SSS) test ve Smell Diskettes Test'dir. SSS testi olfaktör identifikasyonu değerlendirir ve uygulaması yaklaşık 4 dakika sürer. Testte 12 adet yaygın bilinen koku bulunan kalem bulunmaktadır. Yaşa ve cinsiyete göre değerlendirilir. Total skora göre kişiler normosmik, hiposmik ve anosmik olarak sınıflandırılır [176]. Smell Diskettes Test üç seçenekli ve 8 koku içeren identifikasyon testidir. Bu testte 8 adet değişik koku içeren tekrar kullanılabilir polyester disket bulunmaktadır. Kişilere kokuların şekillerinin bulunduğu bir anket verilir ve buradan doğru seçeneği seçmesi istenir. Test 5 dakikadan daha kısa sürede uygulanır [198].

Koku kaybının varlığını ve derecesini tespit edebilen standartize testler olmalıdır. Doty ve ark, koku belirleme, ayırt etme, algılama, eşik üstü yoğunluk, algı memnuniyeti, hafıza testlerini de içeren dokuz ayrı koku testini inceleyerek test ölçümlerinin çoğunun çelişkili olduğunu saptamışlardır [199]. Bir toplumda

kullanılacak koku testi seçilirken; toplumun kültürel altyapısı, yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca modern olfaktör testler olfaktör kayıbın derecesini belirleyebilirken, nörosensoriyal kayıbı iletim tipi kayıptan ayırtedemez. Bu nedenle bu testler yanında hastaların nazal endoskopisi de yapılmalıdır.

Tablo 2.1. Dünya'da kullanılan olfaktör testler ve test edilen fonksiyonları

Olfaktör test	Test edilen olfaktör fonksiyon
Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC) Test	İdentifikasyon, eşik
University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)	İdentifikasyon
Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT)	İdentifikasyon
Pocket Smell Test (PST)	İdentifikasyon
Smell Threshold Test	Eşik
12-item Odour Memory Test	Hafıza, diskriminasyon
Odorant confusion matrix	İdentifikasyon
T &T Olfactometer	Eşik
Olfactory Perception Threshold Test (OPTT)	Eşik
Biolfa olfactory test	İdentifikasyon
Sniff Magnitude Test	Hoşnutsuzluk
Sniffin' Sticks (ST)	İdentifikasyon, diskriminasyon, eşik
Scandinavian Odour Identification Test	İdentifikasyon
San Diego Odour Identification Test	İdentifikasyon
Smell Diskettes Test	**İdentifikasyon**

2.7. Olfaktör Testleri Etkileyen Faktörler

2.7.1.Yaş

Richman ve ark, 8 yaşından başlayarak çocukların olfaktör fonksiyonunu başarıyla ölçmüşlerdir [200]. Resimler kullanılarak 6 yaşından küçük çocuklarda bile güvenilir

sonuçlar elde edilebilmiştir. Yarık dudak ve damağı olan erkek çocuklarda normal çocuklara oranla daha kötü test sonuçları elde edilmiştir. Yarık dudak ve damağı olanların koku gelişimleri ve yeteneklerinde cinsiyet farkı olduğu öne sürülmüştür [201].

Eşik belirleme testlerinde, 5-15 yaş arası çocuklarda zorlu-seçim ve tek-merdiven metodları kullanıldığında tutarlı sonuçlar elde edilememiş [202] ancak üzgün ve sevinçli yüzler kullanıldığında daha tutarlı sonuçlar elde edilmiştir [111, 112].

Çocukları değerlendirmede en başarılı test Richman ve ark' nın geliştirdikleri 'numuneyi eşleştir' koku tanımlama testidir ve beş yaşındaki çocukları değerlendirmede başarılıdır [203].

Yaşlı kişilerin olfaktör testlerinde karşılaşılabilecek problemler, olfaktör yetenekte olan büyük kayıp veya hastanın demansıdır. Olfaktör yetenekte olan büyük kayıplar testi sıkıcı ve ümit kırıcı yapabilir ve kişinin teste gereken dikkati göstermemesine neden olabilir. Bu nedenle gerçek olfaktör kapasite ölçülemeyebilir. Demansı olan kişilerde çocuklarda kullanılan testler yararlı olabilir. Ciddi demansı olanlarda hiçbir interaktif test faydalı olmayacaktır.

İlginç olarak yaşlı hastalarda koku eşiklerindeki azalma koku diskriminasyonu ve identifikasyonu ile karşılaştırıldığında daha fazladır [204]. Bu durum, eşik üstü olfaktör fonksiyonların hala korunmuş olduğunu gösterir. Yani yaşlıların belli belirsiz kokular koklamak canlarını sıkabilir, bununla beraber eşik üstü kokulardan zevk alma yetenekleri hala vardır [204]. Bundan dolayı eşik ölçümleri periferik olfaktör fonksiyonu diğer olfaktör testlerden daha geniş ölçüde yansıtır [204-207]. Eşik üstü konsantrasyondaki kokuları algılama yeteneği olfaktör eşik değerinden bağımsızdır özellikle Rawson yaşa bağımlı olarak olfaktör reseptör nöronların döngüsünü rapor etmiştir [208].

Presbiosmi olarak isimlendirilen yaşa bağlı olarak olfaktör fonksiyon kaybı kaçınılmaz değildir. Kayıbın nedeni 'yaş' değildir, yaş ile birlikte olan değişkenlerdir [209]. Gerçekte normal olfaktör fonksiyonu olan yaşlılar rapor edilmiştir [204]. Bu durum yaş ile birlikte olan olfaktör kaybın idiyopatik özellikte olduğunu açıklar.

Olfaktör kaybın nedeni ilaçların etkisi ya da nörodejeneratif hastalıkların sonucu olabilir [204].

2.7.2. Cinsiyet

Kadınlar erkeklere oranla eşik ve tanımlama açısından daha iyi olfaktör yeteneğe sahiptir [210, 211]. Bu durum yapılan psikofiziksel, elektrofizyolojik ve görüntüleme çalışmalarında da bulunmuştur [212-217]. Olfaktör sensivitedeki artışın hormonal etkiye bağlı olarak değişken olduğu düşünülmüştür [204]. Kadınlarda menstrüel siklus olfaktör eşik değerlerini etkilemektedir, ovulasyon sırasında en iyi dereceye ulaşırken, menstrüasyonda en kötü seviyeye inmektedir [118, 218]. Kadınlarda bu olfaktör yetenekteki değişimler sadece hormonal değişimlerle açıklanamaz, çünkü Doty ve ark'nın yaptıkları bir çalışmada oral kontraseptif kullanan kadınlarda da hormon seviyeleri değişmemesine rağmen olfaktör siklusun bozulduğunu belirtmişlerdir [118]. Hayvanlarda koku ile seksüel fonksiyonlar arasında net bir ilişki vardır, örneğin; farelerde yabancı bir erkeğin kokusu ile hamilelik önlenebilmektedir [219].

2.7.3. Kullanılan Test

Kokuda; **eşik testleri** veya **eşiküstü testler** kullanılmasına göre sonuçlar değişebilir. Koku algılamada görevli iki farklı eşiğin olması retinadaki çomak ve koni reseptörleri gibi iki farklı reseptör tipinin olması ile ya da santralde tanımlama yapılmadan önce periferde gerçekleşen olayların toplamının belli bir seviyeye ulaşması gerektiği ile açıklanabilir.

2.7.4. Tokluk

Kişinin açlık durumu koku duyusunu, kokudan duyulan memnuniyeti etkileyebilir. Açlık yemek kokularından duyulan memnuniyeti artırır, aşırı tokluk memnuniyeti azaltır. Kimyasallar gibi yemek dışı kokular tercih konusunda yemek kokusu gibi dalgalanma göstermemektedir [220]. Koku testi yapılırken kişinin algılama görevine mi yoğunlaştığına yoksa kişisel yargılama mı yaptığına dikkat etmek gerekir [221].

2.7.5. Adaptasyon ve Alışkanlık

İnsanlarda kokulara adaptasyon vardır ve adaptasyon süresi yapılan ölçümlerde 1-5 dakika arasında bulunmuştur. Adaptasyon hem reseptör hücre düzeyinde hem de daha çok santral düzeydedir [222]. Bir burun deliğinden devamlı süreyle verilen kokunun her iki burun deliğinde de adaptasyona yol açması santral adaptasyonun varlığına kanıttır.

Kokulara karşı çapraz-adaptasyon yeteneği de vardır. Bir kokuya karşı adaptasyon kişinin başka bir kokuya karşı sensitivitesini azaltır. İki koku arasında daha yüksek derecede çapraz adaptasyon bulunması bu iki kokunun ortak duyu kanallarını kullanması ile açıklanabilir [223]. İki kokunun çapraz-adaptasyon etkileri asimetrik olabildiği için, kokuların reseptör adaptasyonuna neden olma biçimleri ve dereceleri basit bir mekanizma ile açıklanamaz. Örneğin, fentanolun propanol üzerinde güçlü çapraz-adaptasyon etkisi olmasına rağmen, propanolün fentanol üzerinde zayıf bir çapraz-adaptasyon etkisi vardır [224].

2.7.6. Koku Karışımları

İki veya daha çok koku karıştırıldığında olasılıklar; iki kokunun farklı kokular olduğu ayırtedilebilir, kendini oluşturan kokulara benzeyen fakat tam olarak ikisine de uymayan tamamen farklı bir koku oluşabilir, bir koku diğerini maskeleyebilir, son olarak tartışmalı bir olasılık olan nötralizasyon olarak hiçbir koku algılanmayabilir. Laing ve ark, koku karışımları ile yaptıkları çalışmada, karışımda bir kokunun daha yoğun olduğunda sadece bu bileşenin algılandığını, iki kokunun yoğunluğu eşit olduğunda her ikisinin de algılanabildiğini belirtmişlerdir [88, 225]. İşleme tabi tutulan kokuları hızlı ve yavaş olarak iki gruba ayırarak hızlı olanların yavaş olanları baskıladığını bulmuşlardır.

2.8. Klinik Olfaktör Problemler

Koku duyusu yaşantımıza önemli katkılarda bulunur. Anosmisi olanlar için hayat kalitesi azalmıştır. Yangın ve tehlikeli gazlardan korunmak güç olduğu için birçok kazalar geçirirler. Bu nedenle duman alarmı mutlaka gereklidir. Bozulmuş, ekşimiş

gıdaları ancak üzerlerinde bozulma işaretleri gördüklerinde anlarlar. Yiyecekleri rengine bakarak ve dokunarak seçmeye çalışırlar. Ayrıca koku algılaması bozulmuş ya da sabit bir kokuyu kötü karakterde algılama gibi birçok koku problemi vardır. Koku duyusu bozuk olan insanların bir kısmında malnütrisyon, obezite ve anoreksiya gibi diyet problemleri vardır [226].

Popülasyonda koku hastalıkları prevelansı bir çalışmada tüm toplumda %24,5, yaşlı nüfuzda %70 olarak belirtilmiştir [227]. Prevelans çalışmaları muhtemelen gerçek koku bozukluğu oranını yansıtmaz, çünkü klinisyenler bu bozukluğa çok fazla önem vermezler ve insanlar çoğu zaman koku kaybından habersizdirler.

Olfaktör kayıplar üç kategoride incelenebilir: 1.iletim tipi kayıplar (nazal pasajın obstrüksiyonu sonucu), 2.Sensörinöral kayıplar (olfaktör nöroepitelin hasarı sonucu), 3.santral disfonksiyon (santral sinir sistemi hastalıkları sonucu). Olfaktör bozukluklar ayıca algısal semptomlara göre koku idendifikasyonunun zorlaştığı dizosmi, bir koku uyaranının farklı bir koku olarak algılandığı parosmi ve koku uyaranı olmadığı halde koku algılandığı fantosmi şeklinde de kategorize edilebilir.

Literatürde tat ve koku bozukluğu ile ilgisi olan 200'den fazla durum belirtilmiştir [116, 228-231]. Koku kaybına neden olan en sık nedenler birçok yayında benzer olarak sırasıyla; obstrüktif nazal ve sinüs hastalıkları, üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası, kafa travması sonrası, yaşlanma, konjenital nedenler, toksin maruziyeti, diğer nedenler ve idiyopatik olarak sıralanabilir [232, 233].

2.8.1. Obstrüktif Nazal ve Sinüs Hastalıkları

Total nazal obstrüksiyonlarda anosmi gelişir ve obstrüksiyon ortadan kalktığında olfaktör yetenek geri döner. Bir çalışmada minimal nazal açıklıkta bile olfaktör yeteneğin sağlandığı gösterilmiştir [234]. Olfaktör yarığa gitmek için havanın geçtiği yerin orta konkanın mediali veya anterioru olduğu tahmin edilmektedir ve bu bölgenin havanın olfaktör yarığa geçişinde düzenleyici rol oynadığı düşünülmektedir. Bu bölgede mukozada ödem, polip, tümör veya nazal kemik deformiteleri nedeniyle oluşan obstrüksiyon sonucu olfaktör yeteneğin kaybına neden olabilir ya da azaltabilir [235]. Kronik rinit ve nazal polipe bağlı nazal obstrüksiyonu olan hastaların steroid tedavisi sonrası anosmileri düzelir [232, 236].

Nazal havayolu açık olan bazı anosmi hastalarında sistemik steroid kullanımı sonrası olfaktör yeteneklerinde artma sağlanabilmiştir ve bu durumun etyolojisi belirsizdir [237].

Travma sonrası nazal deformitenin olfaktör kayıba neden olabileceği düşünülerek yapılan cerrahi düzeltmeler olfaktör yetenekte anlamlı düzelmeler sağlamamıştır, bu nedenle olfaktör kayıbın nöral problemlere bağlı olabileceği düşünülmüştür [238, 239]. Travma ile olfaktör yarığa çok küçük miktarda bile havanın girmesine izin vermeyecek nazal deformitesi gelişen çok az sayıda kişide olfaktör problem tariflenmiştir. Geçirilmiş cerrahilere bağlı septum ile orta konka arasında skarlaşma oluşması hava akımını bozabilir.

Kern, kronik rinosinüzitli hastaların olfaktör mukoza epitellerini incelemiş ve koku identifikasyon testlerinde düşük değerleri olanların epitellerinde inflamatuvar değişiklikler saptamış, bu bulgularla olfaktör bozukluğa, obstrüksiyon olsun ya da olmasın inflamasyonun primer nöron disfonksiyonuna yol açarak neden olduğunu belirtmiştir [240].

2.8.2. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu Sonrası Gelişen Koku Kaybı

Üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) sırasında nazal obstrüksiyona bağlı olarak koku duyusu kaybı olabilir. Nazal hava yolu açıldığında koku duyusu geri döner [241]. Nadiren ÜSYE sonrasında koku kaybı kalıcı olur. Bu kişilerin %70-80'i sağlıklı kadındır ve genellikle hayatın dördüncü, beşinci ya da altıncı dekatındadırlar [232, 242, 243]. Kadınların yatkınlığının nedeni daha fazla ÜSYE geçirme eğilimleri ile ilgili olabilir. Bu hastaların olfaktör bölge biyopsilerinde reseptör hücre sayılarının azaldığı veya tamamen kaybolduğu tespit edilmiştir [244-246]. Hendriks [243, 247] bu hastaların üçte birinin, Duncan ve Seiden ise üçte ikisinin, olfaktör fonksiyonlarının kısmen de olsa geri dönebildiğini tespit etmişlerdir. Bunun olfaktör kleftin temizlenmesine mi bağlı olduğu yoksa nöral fonksiyonun düzelmesine mi bağlı olduğu açık değildir.

2.8.3. Kafa Travması

Majör ya da minör kafa travması geçirmiş yetişkin hastalar üzerinde yapılmış büyük serilerde kafa travması sonrası olfaktör kaybın %5 ile %10 arasında olduğu tespit edilmiştir [248, 249]. Çocukluk çağında geçirilen kafa travmalarında ise olfaktör kayıp %3,2 geçici, %1,2 kalıcı olarak rapor edilmiştir [250]. Olfaktör kaybın derecesi travmanın şiddeti ile orantılı olsa bile, bazen minör travmalar bile kalıcı anosmiye neden olabilir [251, 252]. Frontal travmalarda daha çok olfaktör kayıp görülmesine rağmen, oksipital travmalarda total anosmi görülme sıklığı beş kat artmıştır [243]. Olfaktör kaybın düzelme ihtimali %10'dan daha düşüktür ve düzelen olfaktör kabiliyetin kalitesi ise oldukça zayıftır.

Travmadan sonra alınan biyopsiler ile olfaktör hücrelerin büyük bölümünün hasarlandığı, aksonların prolifere olduğu, lamina propriyada karışıklığa uğradıkları ve çok az sayıda knob ve silya kaldığı tespit edilmiştir. Bu bulgular eşiğinde olfaktör sinirlerin büyük olasılıkla kribriform plate'de hasara uğradığı, rejenerasyon için aksonların olfaktör bulbusa ulaşamadığı ve bulbus ile ilişki kuramayan olfaktör hücrelerin knob ve silya üretemedikleri düşünülmüştür [246]. Varney, travmadan sonra kalıcı anosmisi olan 40 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, bu hastaların bilişsel problemleri de olduğunu, çoğunda frontal korteks hasarına bağlı fizikososyal hasar olduğunu tespit etmiştir [253]. Levin ve ark ise, frontotemporal bölgede travmaya bağlı hematom veya kontüzyonu olan hastalarda olfaktör identifikasyonun azaldığını tespit etmişlerdir [254].

2.8.4. Yaşlanma

Sağlıklı insanlarda, yaşlanmakla denge, işitme ve görme fonksiyonunda kayıp olduğu gibi koku fonksiyonlarında da kayıp olur. Olfaktör identifikasyon yeteneğinde altıncı ve yedinci dekatlarda hızlı bir düşüş görülür [255]. Olfaktör eşik değerleri yaşla birlikte artar, bu artma erkeklerde kadınlardan daha fazladır [255-257]. Bir çalışmada olfaktör kaybın derecesinin ve hızının koku spesifik olduğu ve kişiler arasında farklılıklar gösterdiği bulunmuştur [258].

Yaşlanma ile birlikte kokunun identifikasyon yeteneği azalır, eşik değeri artar, eşleştirme büyüklüğünde düşüş olur [255], koku memnuniyetinde değişme [258,

259], nutrisyonel durumda düşüş [260, 261] ve yiyeceklerin kokusunu ayırtetmede bozukluk [262] görülür.

Bhatnagar ve ark yaptıkları çalışmada, yaşla birlikte olfaktör bulbus volumünde azalma tespit etmişlerdir. 25 yaşında 50,02 mm olan olfaktör bulbus volümünde her yıl 0,19 mm azalma ölçülmüştür. Yine 25 yaşında toplam 50.935 mitral hücre varken, bu sayı her yıl 520 adet azalmıştır [263]. Başka bir çalışmada, bulbusda yaşlanma ile birlikte yaygın dejenerasyon gözlenmiştir [264].

Yaşlanma ile birlikte koku fonksiyonundaki kayıpta demans da etkili olur. Alzheimer ve Parkinson hastalarında olfaktör bulbusda veya santral olfaktör korteksde hasar vardır ve bu hasar olfaktör diskriminasyon ve identifikasyon yeteneğinde olan kayıptan sorumludur [265].

2.8.5.Konjenital

Total konjenital koku kaybı olanlar etraftakilerin koku alabildiklerini kendilerinin koku alamadıklarını genellikle 8 yaş civarında fark ederler. Bu kişiler genellikle sağlıklı insanlardır ve diğer kemosensöryal fonksiyonları normaldir, bu nedenle sert, irritan kokular ve tat normal olarak algılanabilir [266]. Bazen **spesifik anosmi** denilen belli bir kimyasala veya bir grup kimayasala karşı izole koku kaybı olabilir [267].

Jafek ve ark, konjenital koku kaybının patofizyolojisinin, intrauterin olfaktör epitel ve olfaktör bulbusdaki dejenerasyon ve atrofiye bağlı olduğunu düşünmüşlerdir [266]. Buna kanıt olarak da bu hastaların olfaktör kleft epitel biyopsilerinde olfaktör reseptör hücrelerinin ve destek hücrelerinin olmamasını göstermişlerdir. Olfaktör testlerde diğer etyolojik gruplara göre konjental grup en düşük olfaktör skora sahiptir. Çünkü diğer etyolojik gruplar (ÜSYE sonrası, kafa travması sonrası) az ve anormal de olsa bir olfaktör epitele sahiptir [232, 266].

Erken kellik ve vasküler baş ağrısı ile birlikte olan **familyal anosmi** dominant kalıtım gösterir ve değişken penetransı vardır [268]. Lygonis, otozomal dominant geçiş özelliği olan ve diğer anomalilerle birlikte olmayan **komplet anosmi** tipi

tariflemiştir [269]. Komplet anosminin aileler arasında devamlı geçişi yoktur, değişken penetrans gösterir.

Bir diğer konjenital anosmi tipi hipogonadotropik hipogonadizm ile birlikte görülen **Kallmann sendromu'** dur. Sorumlu gen X kromozomu üzerinde tanımlanmıştır. Bu hastalığı olan erkekler puberteye ulaşamadıkları zaman tanı alırlar, taşıyıcı kadınlarda olfaktör yetenekte azalma görülür ya da olfaktör fonksiyon test edilemeyecek düzeydedir [270, 271]. Olfaktör yeteneğin azalmış olması ya da hiç olmaması hastalığın farklı klinik görünümleridir. Bu hastaların bazılarında olfaktör bulbus ve sapında agenezi ve inkomplet hipotalamus saptanmıştır [272, 273]. Kallmann sendromlu kişilerin olfaktör yarık epitelleri üzerinde yapılan çalışmalarda; Jafek ve ark [266], olfaktör epitel olmadığını, Schwob ve ark [273] ise, olfaktör epitelin olduğunu ancak anormal olduğunu belirtmişlerdir. Bazen Kallmann sendromu ile birlikte kriptorşidizm, renal anormallikler, sağırlık, orta hat fasiyal defektler ve diyabet görülebilir. Erkek farelerin doğumdan hemen sonra olfaktör bulbusları çıkarıldığında çiftleşmedikleri ve seksüel gelişim göstermedikleri gösterilmiş, bu nedenle koku duyusu ile seksüel gelişimin arasında güçlü bir bağlantı olduğu düşünülmüştür [274-276].

2.8.6. Toksik Maruziyet

Kimyasal maddeye maruziyet sonrası günler ya da formol maruziyetindeki gibi yıllar sonra olfaktör kayıp ortaya çıkabilir. Sigara da koku kaybı oluşturabilir [277]. Bunlardan bir kısmı geri dönüşümlü, bir kısmı ise kalıcıdır [232, 278-280]. Çoğu gaz veya aerosoldür ve buruna respiratuvar hava akımı ile girerler [231].

2.8.7. Tümörler

Hem intranazal hem de intrakraniyal tümörler koku kaybına neden olabilirler. İntranazal tümörler olfaktör yarığa hava akımını engellerler. Tek taraflı olfaktör test tanıda yararlıdır. Meningiomlar, hipofiz tümörleri ve gliomlar gibi intrakraniyal tümörler ise olfaktör aparatta destrüksiyona neden olurlar. Temporal lob tümörlerinin yaklaşık %25'inde koku kaybı görülür.

2.8.8. Epilepsi

Koku bazen epilepsinin aurası olabilir. Olfaktör auralar çoğu zaman rahatsız edicidir ve birkaç dakikada ya da daha kısa sürede sonlanır [121].

2.8.9. Psikiyatrik Hastalıklar

Depresyon, şizofreni ve halüsinasyonlarda olfaktör yakınmalar olabilir. Şizofren hastalarda koku tanımada bozukluk saptanmıştır [281-283]. Depresyon semptomlarına yol açtığı düşünülen kimyasalların limbik sistem ve hipotalamus arasındaki nöral bağlantıları da etkilediği, bu nedenle koku ile ilgili şikayetlerin kaynağının santral sinir sistemi olduğu düşünülmektedir [284]. Hastaların kokuların kendi bedenlerinden kaynaklandıklarını düşündükleri intrensek koku halüsinasyonları ve kendi bedenleri dışından kaynaklandıklarını düşündükleri ekstrensek koku halüsinasyonları vardır [285]. İntrensek koku halüsinasyonlarında hastalar kokunun kaynağının kendi bedenleri olduğunu düşündükleri için sık sık yıkanırlar ve çok miktarda parfüm kullanırlar.

2.8.10. Nörodejeneratif Hastalıklar

Alzheimer hastalığı [286, 287], Parkinson hastalığı [190, 288, 289], Huntington koresi [290], MS [184], meningoensefalit [291], polinöropati [292] hastalarında olfaktör yetenekler progresif olarak azalır ve bu hastalıkların erken tanısında ve patolojinin progresyonunun tespitinde olfaktör fonksiyon değerlendirilmesi kullanılabilir.

Alzheimer ve Parkinson hastalarında olfaktör bulbusda veya santral olfaktör korteksde hasar vardır ve bu hasar olfaktör diskriminasyon ve identifikasyon yeteneğinde olan kayıptan sorumludur [265].

Alzheimer hastalığında santral olfaktör yollarda bulunan nörofibriler yumaklar ve nörotik plaklar hasardan sorumlu tutulmaktadır [293-297]. Pearson ve ark, olfaktör sistemin tutulması sırasında beyinin diğer bölgelerinde minimal değişimlerin olduğunu, bu nedenle olfaktör sistemin hasara yol açan çevresel ajanlar için giriş yeri olabileceğini düşünmüşlerdir [294, 298]. Parkinson hastalığında depresyon ve kognitif fonksiyonlarda düşüş gibi birçok non-motor defisit görülebilir ve kokuları

belirleme ve tanıma yeteneğindeki düşüş de bu defisitlerden biridir [299, 300]. Bu olfaktör kayıp kognitif ve motor semptomlardan bağımsızdır ve hastalığın erken safhalarında başlamaktadır [301]. Ölen parkinsonlu hastaların olfaktör bulbusları üzerinde yapılan bir çalışmaya göre, bulbusdaki nöronal kayıp ile hastalığın süresi bağlantılıdır [302]. Alzheimer hastalığında olfaktör yetenekteki kayıp erken ortaya çıkar ve hasta tarafından fark edilmez, testlerde olfaktör yetenekte kayıp saptanması bu hastalığın erken belirtisi olarak kabul edilebilir [4].

2.8.11. Sistemik Hastalıklar

Kemosensöriyal disfonksiyona neden olan diabet [303], kronik böbrek yetmezliği [5], geçirilmiş serobrovasküler hastalık [304], kardiyovasküler hastalık [305] gibi sistemik hastalıklarda koku fonksiyonunun azaldığı tespit edilmiştir. Sistemik hastalıklarda olfaktör disfonksiyonların şiddetli olmaması ve kronik bir süreç içinde gelişmesi nedeniyle hastalar genellikle kendi koku bozukluklarından habersizdirler.

2.8.12. Parosmi ve Fantosmi

Parosmi kokuların değişik algılanmasıdır. **Fantosmi** ise çevrede koku uyaranı olmadan koku algılanmasıdır ve genellikle devamlı, kokmuş yumurta veya feçes gibi rahatsız edici bir kokudur. Yüksek ses veya stres gibi özel bir tetikleyici faktörle ortaya çıkarlar ve birçok kişi fantosminin oluşmasını burunlarının içini kaşıyarak durdurabilirler. Parosmi ve fantosmi, çoğu zaman bir ÜSYE sonrası, kafa travması sonrası veya yaşlanma ile ya da temporal lob tümörleri veya epilepsiler gibi birçok santral sinir sistemi hastalığı ve psikiyatrik hastalık ile birlikte görülür [306] ve bu durumda santral sinir sistemi orjinli oldukları düşünülmektedir [231, 307]. Leopold ve ark, fantosmi şikayeti olan bazı kişilerin periferik sistemlerinde nöronların hasarlanmış olabileceğini ve tedavi edilebileceğini ön görmüşlerdir [308]. Parosmi ve fantosmi hastaları genellikle kadındır ve koku yeteneklerinde de düşüş vardır [231, 308, 309].

2.8.13. Medikal Tedaviler

İlaçlar daha çok tat bozukluğu yapsa da, koku bozukluğu yapan birçok ajan tanımlanmıştır ve medikal tedavi kesildiğinde bazı durumlarda kalıcı olabilmektedir [310].

2.8.14. Cerrahi

Hava yolunda ve olfaktör yarık etrafında olabilecek değişiklikler koku duyusunu etkileyebilir. Koku duyusunu etkileyen septal deformiteler tarif edilmiş ve cerrahiden sonra koku duyusunun arttığı rapor edilmiştir [142, 311]. Rinoplasti sonrası koku yeteneğinde azalmayı bildiren yayınlar da vardır. Champion 100 rinoplasti hastasının kayıtlarını inceleyerek yaptığı çalışmada %20'sinin koku duyusunun azalmasından şikayet ettiklerini saptamıştır ve bunların %95'i geçici kayıptır [312]. Goldwyn ve Shore, preoperatif ve postoperatif olfaktör test kullanarak burun ameliyatı sonrası 97 hastanın üçünde koku yetilerinin azaldığını saptamışlardır [141]. Bu kayıplar ameliyat sırasında oluşan nöral hasara, anatomik değişikliklere veya skar dokusuna bağlı olabilir [139].

Total larenjektomi sonrası inspirasyon havası burundan geçmediği için olfaktör yetenek azalmaktadır [313]. Bazı çalışmalarda havanın yeniden burun yoluyla solutulması ile hastaların olfaktör yeteneklerinin düzeldiği gösterilmiştir [314, 315]. Bu çalışmalar bize koku reseptörlerinin yıllar sonra bile intakt kaldığını ve fonksiyon görebildiğini göstermektedir.

Olfaktör bulbus ve etrafında yapılan ameliyatların çoğunda total ve kalıcı koku kaybı gelişmektedir ve kokuyu korumak için birçok yöntem tanımlanmıştır [316-318].

2.8.15. İdiyopatik

Bazı hastaların koku kayıplarının nedeni birçok araştırmalar sonrasında bile bulunamaz ve genellikle sağlıklı orta yaş erişkinlerdir. Olfaktör bölge biyopsilerinde olfaktör epitelleri gösterilmiştir ve herhangi bir patoloji bulunamamıştır [246, 319].

2.8.16. Tanısal Değerlendirme

Hastanın hikayesinde olfaktör kaybın derecesi, ne zamandır olduğu, kayıp sırasında meydana gelen olaylar, travma, ÜSYE varlığı sorgulanmalıdır. Sistemlerin tamamen gözden geçirilmesi etyolojide hipotiroidizm benzeri sistemik hastalıkların, metobolik hastalıkların tespit edilmesi veya kullanılacak tıbbi tedavide ilaç etkileşimlerinin bilinmesi açısından önemlidir [320]. Detaylı bir fizik muayene yapılmalı, özellikle burun, boğaz ve nörolojik sisteme dikkat edilmelidir. Nazal endoskopi ile olfaktör kleft değerlendirilmelidir. Olfaktör yeteneği ölçen testler yanında tat testi de yapılmalıdır [174, 321]. Klinik uygulamada eşik değeri ölçen testlerden daha çok, tanı testleri daha değerlidir. Testlerin bilateral ve uninazal yapılması, nazal ve kraniyal tümörlerin ve nöral kayıpların tespitinde önemlidir [322]. Rutin kan testlerinin anlamı yoktur, ancak şüphelenildiğinde tiroid fonksiyon testi gibi biyokimyasal testler yapılabilir [242]. Rinomanometri yardımcı olmakla birlikte, eğer üst nazal havayolu açıksa, en düşük hava akımı bile koku almak için yeterlidir.

Sinonazal bir hastalık öyküsünde veya muayenede anatomik deformite ve obstrüksiyon varlığında, paranazal sinüs BT istenebilir. BT ile anterior kraniyal fossada rastlanabilecek tümör ve deformiteler tespit edilebilir. Üst nazal kavitedeki yumuşak dokular ve olfaktör bulbusu değerlendirmek için MRG yararlıdır [323-325].

Olfaktör epitel için yapılan biyopsi çalışmaları özel bir uzmanlık ve ek çalışmalar gerektirmektedir [246, 266, 326].

2.8.17.Tedavi

Tedavinin en faydalı olduğu grup nazal hastalıklar sonucu oluşan olfaktör disfonksiyonlardır. Bu hastalarda olfaktör klefte olan kesilmiş hava akımı yeniden açılabilir. İntranazal hastalıklarda kullanılan medikal tedaviler; steroidler, antibiyotikler ve allerji tedavileridir [327]. Genellikle koku kayıpları etmoid sinüs hastalıkları ile birlikte görülür ve fonksiyonel etmoidektomi ile olfaktör yarığın açılması sağlanabilir [328-332]. Hastalığı kontrol altına almak ve rekürrensi önlemek için ameliyat sonrasında uzun süre medikal tedavi verilmelidir. Tümörler ise genellikle onkolojik ilkelere göre tedavi edilirler.

Sinonazal hastalık dışındaki diğer tanısal kategorilerde etkili bir tedavi yöntemi yoktur. Asıl problem konjental grupta olduğu gibi olfaktör reseptörlerin total yokluğu veya travmada olduğu gibi olfaktör reseptörlerin normal fonksiyon görememesidir. Vitamin A'nın epitelin tamiri için gerekli olduğu ve tedavide kullanılabileceği öngörülmüştür. Ayrıca beyaz ratlarda vitamin A'dan yoksun beslendiklerinde anosmi geliştiği ve histopatolojik çalışmalarda olfaktör epitelin yoğun vitamin A içerdiği saptanmıştır [333]. Bu çalışmada vitamin A kullanılarak olfaktör yetenek parsiyel tamir edilmiştir [333]. Ancak bu çalışma başka çalışmalar ile desteklenememiştir [243]. Vitamin B ile yapılan çalışmalarda ise başarı sağlanamamıştır [333].

Koku ve tat kaybında çinko eksikliği de suçlanmış ve tedavide kullanılabileceği belirtilmiştir [334]. Çinko eksikliği olan farelerin yiyecek kokusunu alamadıkları gösterilmiştir [335]. Çinko eksikliği sık görülmese de, bazı hastalarda çinko tedavisi ile gelişme sağlanabildiğini belirten çalışmalar vardır [231, 336, 337]. Ancak 106 tat ve koku bozukluğu olan hasta üzerinde yapılan çift kör randomize bir çalışmada çinkonun randomizeden daha fazla etkisinin olmadığı belirtilmiştir [334]. Olfaktör cevabın transdüksiyonunda görev alan cAMP'ye dayanarak koku kaybının tedavisinde aminofilin'in kullanılabileceği iddia edilmiştir fakat veriler bunun kullanılamayacağını göstermiştir [334].

Koku alma duyusu yiyeceklerin değerlendirilmesinde çok önemlidir, bu nedenle koku kaybı olan hastalara beslenme yetersizliği olmaması için diyetlerinin çeşitliliği konusunda yardım edilmelidir. Hastaların güvenliği için duman ve yangın dedektörleri kullanılmalıdır [338].

Fantosminin tedavisi için birçok yöntem kullanılmıştır. Başın geride ve aşağıda olduğu pozisyonda nostrilden nazal salin damlaları damlatılarak, bu damlaların üst hava yolunu tıkaması ile fantozmi tedavi edilmeye çalışılmıştır. İki çalışmada topikal kokain hidroklorür kullanılarak fantosmi tedavi edilmiştir [306, 339], ancak başka çalışmalarla desteklenememiştir [231]. Bu tedaviyi uzun süre kullanan bir hastada ise total koku kaybı gelişmiştir. Kraniyotomi ile olfaktör bulbektomi yapılarak fantom koku ortadan kaldırılmıştır ancak opere edilen tarafta koku kaybı gelişmiştir [340, 341]. Leopold ve ark ise olfaktör epiteli soyarak fantozmiyi başarı ile tedavi etmişlerdir ve bazı hastalarda koku kaybı geri dönüşümlü olmuştur [308, 309].

Koku algılanmasında halen açıklığa kavuşmamış birçok konu vardır. Kişiden kişiye reseptörlerde kokuların tabi oldukları işlemler farklılık göstermektedir, bu durumun üst nazal kavite anatomisindeki varyasyanlara adaptasyon için geliştiği düşünülmektedir. Olfaktör sistem binlerce kokuyu nasıl ayıtetmektedir? Koku reseptörleri kişilerin hayatları boyunca yenilendikleri halde neden travma sonrası bazı hastalarda yenilenmemektedirler? Alzheimer ve Parkinson hastalığındaki koku kaybının bu hastalıklar ile ilişkisi nedir? Olfaktör sistem ile ilgili bu sorulara benzer birçok soru vardır ve biçok çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.9.Kronik Böbrek Yetmezliği ile Kokunun İlişkisi

Olfaktör fonksiyonların kronik böbrek yetmezliğinden etkilendiği gösterilmiş olmasına rağmen çalışmalar tutarsızdır. Diyalizin koku fonksiyonları üzerine etkisi hakkında çok az bilgi vardır. Birçok çalışma hastalıkta ve kötü beslenme durumunda koku fonksiyonlarının azaldığını göstermişitr. Böbrek yetmezliğindeki kötü beslenme durumunun koku fonksiyonlarındaki azalmayı etkilediği iddia edilmiştir. Ayrıca beslenme ve sağlıkta kokunun çok önemli olduğu renal fonksiyon, beslenme durumu ve koku fonksiyonlarının birbirleriyle yakın ilişkide olduğu ve birbirlerini etkilediği düşünülmüştür. Genel olarak kötü koku fonksiyonları olan insanların kandaki nütrisyonel madde seviyeleri düşüktür [261].

Corwin [14] ve Conrad [13],böbrek yetmezliğinde sağlıklı kontrollere göre koku fonksiyonunun azaldığını göstermişlerdir. Mattes, böbrek hastalarında sağlıklı kontrollere göre yiyecek kokularının daha az çekici geldiğini belirtmiştir [7]. Schiffman ve ark [8] ve Vreman ve ark [12] ise; hemodiyaliz hastalarının iştahlarının kötü olduğunu ve yiyeceklerin tadından ve kokusundan şikayet ettiklerini bildirmişlerdir. Yiyeceklerde kokunun duyusal kalitesi çiğneme sırasında burna giren uçucu kokulardan oluşur. KBY olan hastaların biyokimyasal olarak gösterilebilen malnütrisyonları [12] ve azalmış anabolizmaları [8] vardır. Bu komorbid durum artmış morbitide ve mortalite ile ilişkilidir. Bu nedenle azalmış olfaktör kapasite, iştahın azalmasına ya da böbrek hastalarının malnütre durumuna bağlı olabilir. Ayrıca böbrek yetmezliğinde istenilen diyetteki kısıtlamanın uygulanması zordur ve koku azaldığında bu kısıtlama daha da hoşa gitmeyen bir hal alır. Griep ve ark bir çalışmalarında; koku fonksiyonlarının azalmasında renal fonksiyondaki azalmanın

yaş ve beslenme durumundan daha önemli olduğunu göstermişlerdir [7]. Ayrıca böbrek transplantasyonundan sonra renal hastaların koku fonksiyonlarının sağlıklı kontroller ile benzer olduğunu belirtmişlerdir [7].

Renal hastalardaki koku fonksiyonlarının azalması ile ilgili birçok iddia ortaya atılmıştır. Olfaktör epiteldeki basal hücrelerin mitotik aktiviteleri vardır ve normal durumlarda ve travmalardan sonra yeni reseptör nöronları yaratırlar. Bu özelliklerini hayat boyu sürdürürler. Bu durum koku kaybının reversible olabileceği izlenimini uyandırır [7]. Amino asitlerin ve diğer besinlerinin diyaliz sırasında kaybının, yetersiz rejenerayon cevabından ve olfaktör epiteldeki sürekli hücre yenilenmesindeki eksiklikten sorumlu olduğu ileri sürülmüştür [8]. Nütrisyonun yetersiz olması basal hücrelerin turover hızını ve reseptörlerin yenilenmesi ve proliferasyonunu sınırlar.

Koku duyusu ve klinikteki kabul edilebilir üre aralığı içindeki üre seviyesi arasındaki negatif korelasyon üremik toksinlerin olfaktör sistemdeki etkilerini ve diğer fonksiyonel kapasitelere göre olfaktör kapasite için üre eşiğinin toksisitedeki düşüklüğünü gösteririr [342]. Bu durum ayrıca hastalarda kreatinin klerensi <50 ml/dk' na düştüğünde diğer fonksiyonlardaki bozulma ile kıyaslandığında olfaktör kapasitede gelişen ani azalmayı açıklar.

Polinöropati kronik üremide oldukça sık görülen bir durumdur [7]. Kronik üremi hastalarının duyusal sinirleri üzerinde yapılan elektrofizyolojik çalışmalar, periferal sinirlerde demyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon nedeniyle diyalizden hemen sonra düzelmeyen gecikmiş bir iletim olduğunu göstermiştir [7]. Diyaliz hastalarında üremik polinörapati etyolojisi kompleksdir. Yavaş sinir iletim hızları vitamin B12 yetmezliğine bağlı olabilir. Ayrıca artmış parathormon seviyeleri bu duruma neden olabilir. Ancak Griep ve ark yaptıkları çalışmada, koku fonksiyonları ile vitamin B12 yetmezliği ve parathormon seviyeleri arasında anlamlı korelasyon bulamamışlardır [7].

2.10.Diyalizin Koku ile İlişkisi

Diyaliz son dönem böbrek yetmezliği tedavisinde, vücutta birikmiş toksik maddelerin ve aşırı sıvının bir membran aracılığı ile vücuttan uzaklaştırılması işlemidir. İki şekilde yapılabilir: hemodiyaliz ve periton diyalizi.

Hemodiyaliz; arteriyo-venöz fistül veya katater aracılığıyla hastanın kanının diyalizör adı verilen yarı geçirgen sentetik bir filtreden geçirilerek bir makine yardımı ile vücuttan toksik maddelerin ve fazla sıvının uzaklaştırılması işlemidir. Hemodiyaliz işlemi genellikle haftada 2-3 kez ve her birinde 4-5 saat uygulanır.

Sürekli ayaktan periton diyalizi; hastanın vücut yapısına göre belli miktarda özel periton diyaliz solüsyonunun karın boşluğuna verilerek, bu solüsyonun 4-6 saat kadar karın boşluğunda kaldıktan sonra yeni solüsyonla değiştirilmesi işlemidir. Bu zaman süresince kanda bulunan toksik maddeler ve vücutta bulunan fazla sıvı, diyaliz solüsyonuna geçer. Karın boşluğuna diyaliz sıvısının verilmesi ve boşaltılması, yer çekimi ile gerçekleştirilir. Diyaliz işlemi hasta tarafından günde 4-5 kez yapılır. Diyaliz işlemi sürekli devam ettiği için, gıda ve sıvı alımı daha serbesttir, kan basıncı kontrolünü daha iyi sağlar, toksik maddelerin vücuttan uzaklaştırılması süreklidir.

Günümüzde diyaliz hastalarında diyaliz tedavisinin etkinliğinin belirlenmesinde Kt/V değeri kullanılmaktadır. Üreden temizlenen plazma miktarının üre dağılım hacmine bölünmesi ile elde edilir. Yüksek Kt/V değerine sahip hastaların morbidite ve mortalitelerinde anlamlı azalma bildirilmiştir [343].

Kronik böbrek hastalıklarında olfaktör fonksiyonların etkilendiği birçok çalışmada gösterilmiştir ancak diyalizin olfaktör fonksiyon üzerine etkisi ile ilgili çok az çalışma vardır ve çalışmalar tutarsızdır (Tablo 5.1.) [5, 7, 8]. Condrad ve ark [13] ve Corwin [14], diyaliz öncesi ve sonrası yaptıkları diskriminasyon testinde diyaliz sonrası diskriminasyonun azaldığını bildirmişlerdir. Griep ve ark [7]' ın ısoamyl acetate ile yaptıkları eşik testinde ise, KBY hastalarında eşik değerlerinin yükseldiği, periton diyalizi hastalarının hemodiyaliz hastalarına göre eşik değerlerinin artmış olduğu ve böbrek transplantasyonundan sonra eşik değerlerinin normal insanlar ile benzer seviyelere indiği bulunmuş ancak tek seans diyaliz sonrası eşik değerlerinde değişiklik saptanmamıştır.

Yukarıda belirtilen çalışmalara karşın; Korytowska ve Szmeja [344] kahve ve limon kullanarak yaptıkları eşik ve identifikasyon çalışmasında, KBY'de eşik değerin normal olduğunu ancak identifikasyonun düştüğünü ve diyaliz sonrası eşik değerlerin daha kötü olduğunu bunun da kan üre azotundaki iyileşme ile korele olduğunu tespit etmişlerdir. Son olarak Landis ve ark [345]' nın yaptıkları eşik ve identifikasyon çalışmasında, KBY' de n-butanol eşiğinin normal, asetik asit eşiğinin artmış, identifikasyonun ise düşmüş olduğunu tespit etmişler ve hemodiyaliz sonrası asetik asit eşik değerinin ve identifikasyonun iyileştiğini ancak n-butanol eşiğinin değişmediğini saptamışlardır. Azalmış asetik asit eşik değeri, KBY' nin periferal koku sensivitesini orantısız olarak etkilemesi ile ya da bu kokunun trigeminal komponentinin de olması ve periferal sensöriyal nöropati ile trigeminal sinirin etkilenmesi ile açıklanmaya çalışılmıştır. İdentifikasyon testlerinde diyaliz sonrası iyileşme ise, diyalizin kognitif fonksiyonları iyileştirmesi ve identifikasyonun kognitif süreçlere bağlı olması ile açıklanmıştır. Aynı çalışmada periton diyalizi hastalarının identifikasyon değerleri hemodiyaliz hastalarına göre daha iyi bulunmuş, bu sonuç da periton diyalizinde toksik madde birikiminin az olmasına bağlanmıştır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Katılımcılar

Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde hemodiyaliz ve ayaktan sürekli periton diyalizi programına alınmış hastalar ile sağlıklı gönüllüler çalışmaya dahil edilerek üç grup oluşturuldu. Tüm deneysel çalışma deneklere açıklandı ve her birinden bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı. Çalışma Ankara Üniversitesi Etik Kurulu'nun izni ile yapıldı.

1.Grup: Hemodiyaliz (HD) grubu

2.Grup: Periton diyalizi (PD) grubu

3.Grup: Kontrol grubu

HD ve PD grubunda yer alan hastalar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Diyaliz Ünitesi'nde diyaliz programına alınan hastalar arasından seçildi. En az bir aydır düzenli diyaliz programına alınmış, son bir aydır hospitalizasyon öyküsü olmayan, haftada iki veya üç kez hemodiyalize giren hastalar ile evde günde dört kez periton diyalizine giren hastalara Mini Mental Test (Ek 1) uygulandı. Bu testten 24 ve üzeri puan alan hastalara ayrıntılı hikaye ve fizik muayene uygulanarak sinonazal hastalığı olmayanlar çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubu ise Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Polikliniği'ne koku bozukluğu dışında şikayetlerle başvuran sinonazal hastalığı olmayan ve Mini Mental Test'den 24 ve üzeri puan alan hastalardan seçildi.

Çalışmamızda HD grubunda 87, PD grubunda 20 ve kontrol grubunda 17 katılımcı yer aldı.

Tüm deneklerden koku fonksiyonlarına yönelik ayrıntılı hikaye alındı ve deneklerin endoskopik nazal muayeneleri yapılarak olfaktör kleftin muayenesi; olfaktör kleft bilateral açık, tek taraflı obstrükte ve bilateral obstrükte şeklinde not edildi. Tüm katılımcıların yaşları 18 yaşından büyük idi.

HD ve PD, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Diyaliz Ünitesi'nde uygulandı ve hastaların diyaliz öncesi ve sonrası kiloları, diyaliz sırasında kaybettikleri kiloları, body mass index (BMI) (kg/m2), değerleri not edildi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda hastaların diyaliz öncesi; açlık kan şekeri (AKŞ), kan üre azotu (BUN), kreatinin, sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), fosfor (P), ürik asit, total protein, albümin, alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), lökosit sayımı ve hemoglobin (Hb) ve diyaliz sonrası BUN, kreatinin, Na ve K değerleri ölçüldü. Hastaların Kt/V değerleri hesaplandı.

Kontrol grubundan koku testi öncesi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda AKŞ, BUN, kreatinin, Na, K, Ca, P, ürik asit, total protein, albümin, ALT, ALP, lökosit sayımı ve Hb değerleri çalışıldı.

3.2. Koku Testi

Bütün katılımcılara Smell Diskettes Olfaction Test (Novimed, Switzerland) [169, 204] kiti ile koku identifikasyon testi uygulandı (Şekil3.1.). Eşik üstü konsantrasyonda toplam 8 koku her iki nostrilden aynı anda uygulandı. Bu test kitinde 8 adet kokudan (1.kahve, 2.vanilya, 3.şeftali, 4.çimen, 5.ananas, 6.gül, 7.çikolata, 8.balık) oluşan tekrar kullanılabilir polyester disket bulunmaktaydı. Katılımcılara her bir koku için üç seçeneğin resimleriyle birlikte bulunduğu anket formu verilerek bu formdan doğru cevapları seçmeleri istendi. Doğru cevaplar için 1 puan, yanlış cevaplar için 0 puan verilerek katılımcıların aldıkları toplam koku identifikasyon skorları 0-8 puan arasında hesaplandı. Hastaların testten 15 dakika öncesinde herhangi bir yiyecek ya da içeceği almaları ve sigara içmeleri engellendi. Test kitlerinin hijyeni için hastaların burunlarına temas ettirmemelerine dikkat edildi. Tüm katılımcılara tek bir kişi tarafından koku testi uygulandı.

Hemodiyaliz ve periton diyalizi grubuna koku testi diyalizden yarım saat önce ve diyalizden yarım saat sonra biyokimya değerlerinin çalışıldığı aynı gün uygulandı. Kontrol grubuna ise koku testi biyokimya değerlerinin çalışıldığı aynı gün uygulandı.



Şekil 3.1. Smell Diskettes Olfaction Test disketleri, Novimed, Switzerland

3.3.İstatiksel Analiz

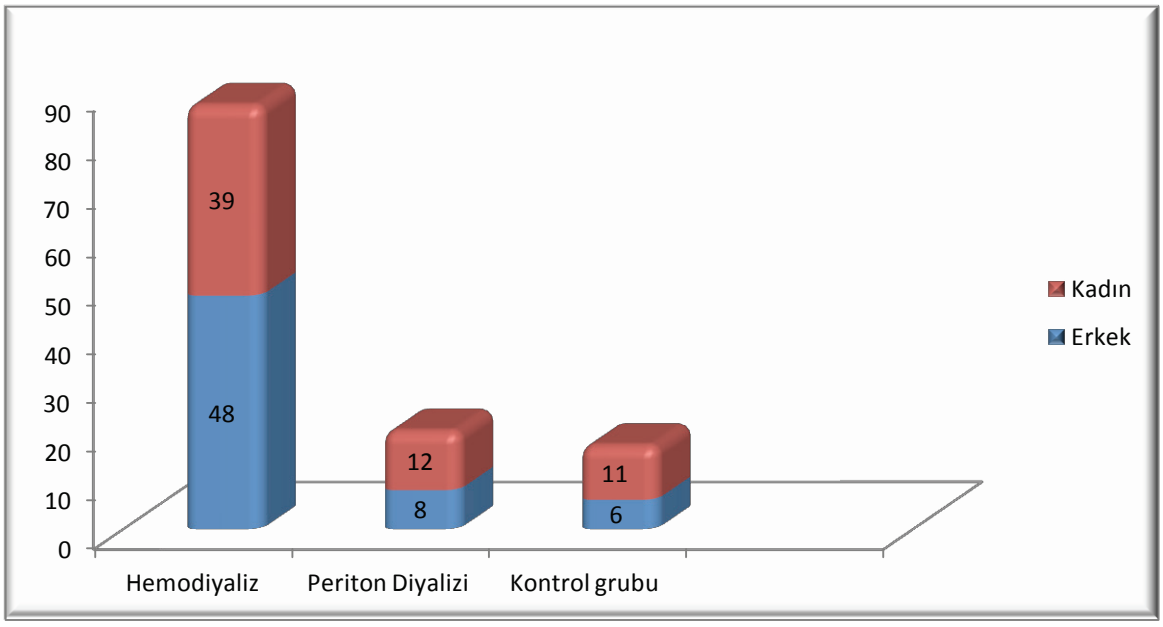
Çalışmanın sonucunda elde edilen veri seti SPSS 20.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programında analiz edilmiştir. Analiz kapsamında, frekans tabloları, betimleyici istatistikler, Pearson korelasyon analizi, bağımlı ve bağımsız örneklem t testi, tek yönlü varyans analizi ve LSD testinden faydalanılmıştır. İstatiksel testlerin tümünde istatiksel anlamlılık için $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefrolofi Bölümü'nde son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle takip edilmekte olan 87 hemodiyaliz, 20 periton diyalizi tedavisi alan hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Koku bozukluğu dışında şikayetlerle Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Bölümü'ne başvuran 17 hasta kontrol grubu olarak seçilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen son dönem böbrek yetmezliği hastalarının KBY nedenleri: hipertansif nefropati 41 hasta (%38,3), diyabetik nefropati 27 hasta (%25,2), piyelonefrit dokuz hasta (%8,1), amiloidozis yedi hasta (%6,5), glomerulonefrit yedi hasta (%6,5), nefrolitiazis altı hasta (%5,4), hidronefroz üç hasta (%2,7), sistemik lupus eritamatozis iki hasta (%1,8), polikistik böbrek hastalığı iki hasta (%1,8), bilinmeyen nedenler iki hasta (%1,8) ve Wegener hastalığı bir hasta (%0,9) idi.

Hemodiyaliz tedavisi alan hastaların 48'i (%55,2) erkek, 39'u (%44,8) kadın, periton diyalizi tedavisi alan hastaların 12'si (%60) erkek, sekizi (%40) kadın, kontrol grubunun 11'i (%64,7) erkek, altısı (%35,3) kadın olarak saptanmıştır. Gruplar arasında cinsiyet oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,704) (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Çalışma ve kontrol gruplarında cinsiyet oranları

Hastalar ve kontrol grubu olfaktör fonksiyonları etkileyebilecek eşlik eden kronik hastalıklar açısından değerlendirildiğinde; hemodiyaliz tedavisi alan hastaların 25'inde (%28,7) diabetus mellitus (DM), 14'ünde (%16) koroner arter hastalığı (KAH), 50'sinde (%57,4) hipertansiyon (HT), beşinde (%5,7) serebrovasküler olay (SVO); periton diyalizi tedavisi alan hastaların üçünde (%15) DM, ikisinde (%10) KAH, 13'ünde (%65) HT, ikisinde (%10) SVO; kontrol grubunun sekizinde (%47) DM, yedisinde (%41,1) KAH, 13'ünde (%76,4) HT, ikisinde (%11,7) SVO saptanmıştır (Tablo 4.1.).

Hastalar ve kontrol grubu olfaktör fonksiyonları etkileyebilecek ilaç kullanımı açısından değerlendirildiğinde; hemodiyaliz tedavisi alan hastaların 31'inin (%35,6) anjiyotensin konverting enzim inhibitörü (ACE inh), 19'unun (%21,8) Kalsiyum (Ca) kanal blokörü, 11'inin (%12,6) statin grubu; periton diyalizi tedavisi alan hastaların sekizinin (%40) ACE inh, beşinin (%25) Ca kanal blokörü, birinin (%5) statin grubu; kontrol grubunun altısının (%35,2) ACE inh, 11'inin (%64,7) Ca kanal blokörü, yedisinin (%41,1) statin grubu ilaç kullandığı saptanmıştır (Tablo 4.1.).

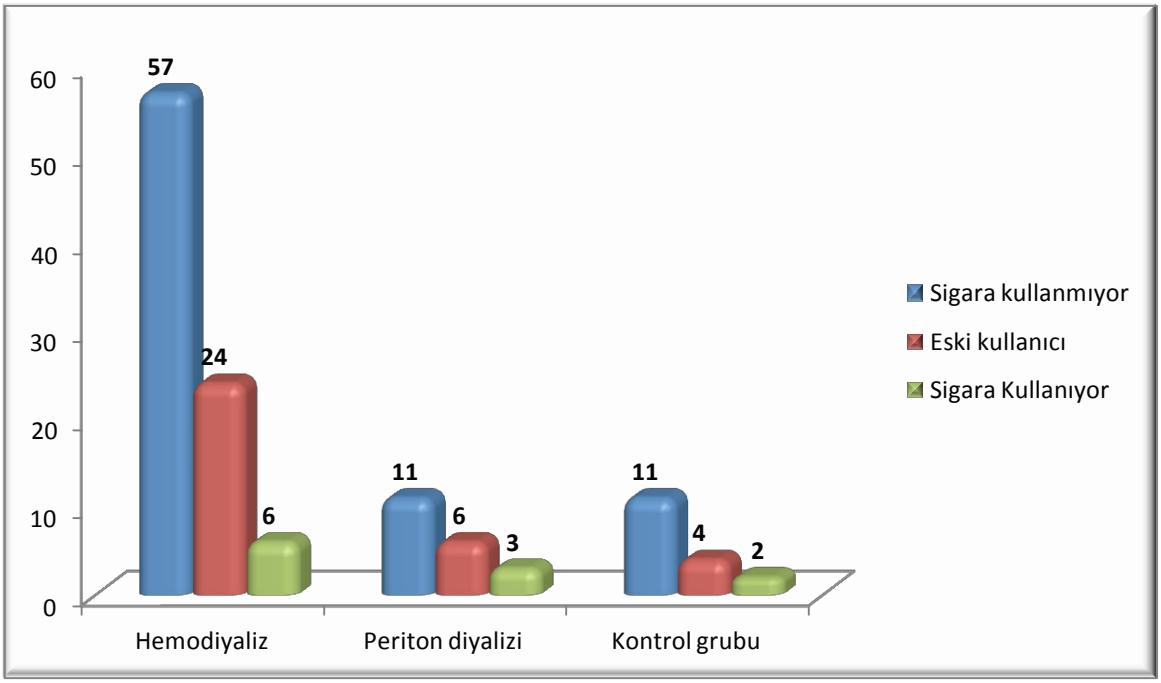
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubundaki kişilerin eşlik eden hastalık ve ilaç kullanımı açısından değerlendirilmesi

	HD **N (%)**	**PD** **N (%)**	**Kontrol** **N (%)**
DM	25 (28,7)	3 (15)	8 (47)
KAH	14 (16)	2 (10)	7 (41,1)
HT	50 (57,4)	13 (65)	13 (76,4)
SVO	5 (5,7)	2 (10)	2 (11,7)
ACE inh	31 (35,6)	8 (40)	6 (35,2)
Ca kanal bloker	19 (21,8)	5 (25)	11 (64,7)
Statin	11 (12,6)	1 (5)	7 (41,1)

Hemodiyaliz tedavisi alan hastalarının dördünün (%4,6) okuryazar olmadığı, 30'unun (%34,5) ilkokul mezunu, beşinin (%5,7) ortaokul mezunu, 22'sinin (%25,2)

lise mezunu, 16'sının (%18,4) üniversite mezunu olduğu; periton diyalizi tedavisi alan hastaların birinin (%5) okuryazar olmadığı, sekizinin (%40) ilkokul mezunu, ikisinin (%10) ortaokul mezunu, altısının (%30) lise mezunu, üçünün (%15) üniversite mezunu olduğu, kontrol grubundaki katılımcıların beşinin (%29,4) ilkokul mezunu, dördünün (%23,5) ortaokul mezunu, ikisinin (%11,8) lise mezunu, altısının (%35,3) üniversite mezunu olduğu saptanmıştır. Gruplar arasında öğrenim durumu açısından fark saptanmamıştır (p=0,184).

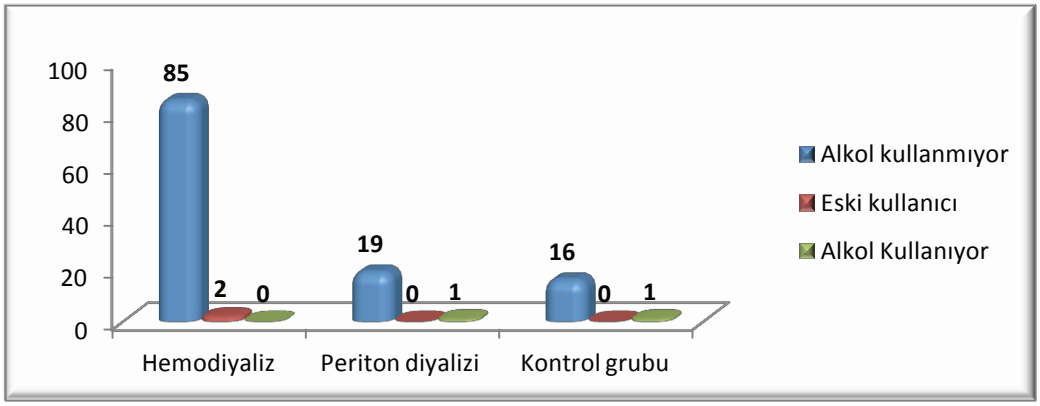
Hemodiyaliz tedavisi alan hastaların 57'sinin (%65,5) hiç sigara kullanmadığı, 24'ünün (%27,6) eski kullanıcı olduğu, altısının (%6,9) halen sigara kullandığı; periton diyalizi tedavisi alan hastaların 11'inin (%55) hiç sigara kullanmadığı, altısının (%30) eski kullanıcı olduğu, üçünün (%15) halen sigara kullandığı; kontrol grubundaki kişilerin 11'inin (%64,7) hiç sigara kullanmadığı, dördünün (%33,5) eski kullanıcı olduğu, ikisinin (%11,8) halen sigara kullandığı saptanmıştır. Sigara kullanımı açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır (p=0,769) (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Çalışma ve kontrol grubundaki kişilerin sigara kullanma durumu

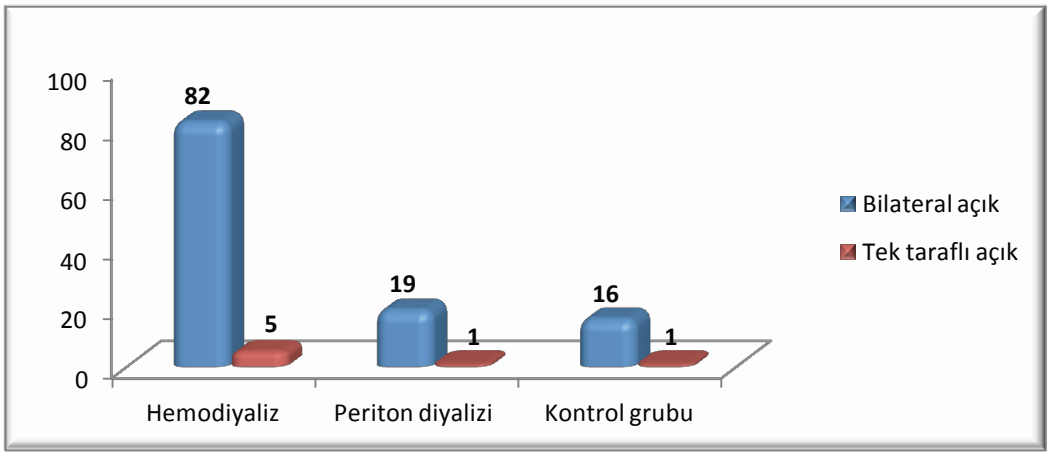
Hemodiyaliz tedavisi alan hastaların 85'inin (%97,7) hiç alkol kullanmadığı, ikisinin (%2,3) eski kullanıcı olduğu; periton diyalizi tedavisi alan hastaların 19'unun (%95)

hiç alkol kullanmadığı, birinin (%5) halen alkol kullandığı; kontrol grubundaki kişilerin 16'sının (%94,1) hiç alkol kullanmadığı, birinin (%5,9) halen alkol kullandığı saptanmıştır. Alkol kullanımı açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır (p=0,229) (Şekil 4.3.).



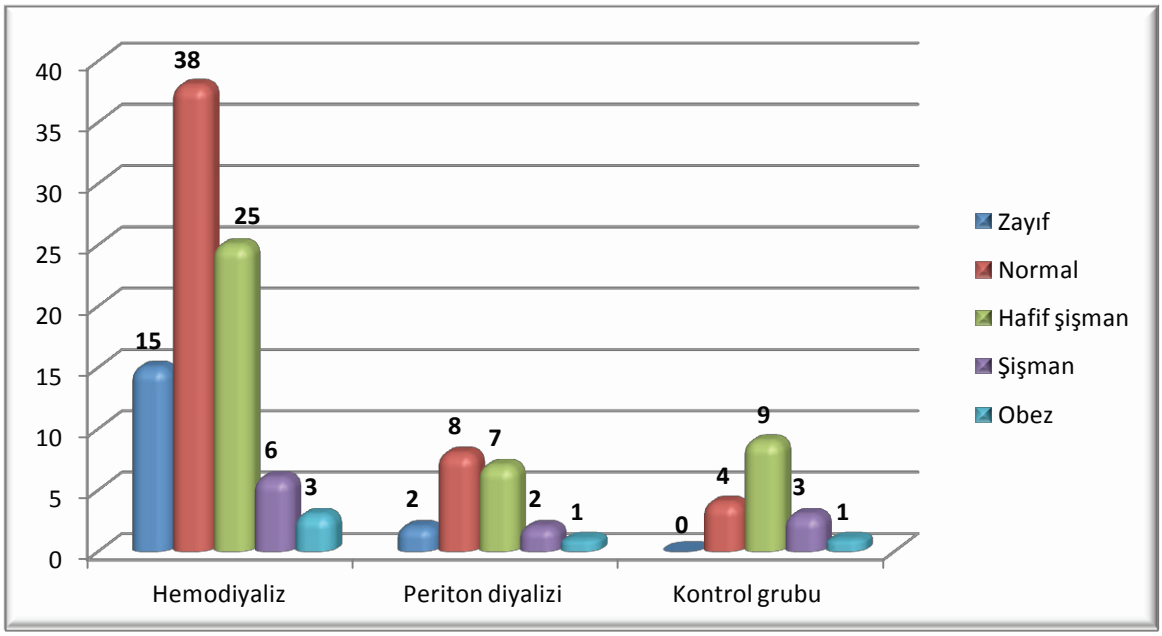
Şekil 4.3. Çalışma ve kontrol grubundaki kişilerin alkol kullanma durumu

Katılımcıların yapılan fizik muayenesinde hemodiyaliz tedavisi alan hastaların 82'sinin (%94,3) bilateral burun pasajlarının açık olduğu, beşinin (%5,7) burun pasajlarının tek taraflı açık olduğu; periton diyalizi tedavisi alan hastaların 19'unun (%95) bilateral burun pasajlarının açık olduğu, birinin (%5) burun pasajının tek taraflı açık olduğu; kontrol grubundaki katılımcıların 16'sının (%94,1) bilateral burun pasajlarının açık olduğu, birinin (%5,9) burun pasajının tek taraflı açık olduğu saptanmıştır. Burnun fizik muayene bulguları açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır (p=0,990) (Şekil 4.4.).



Şekil 4.4. Çalışma ve kontrol grubundaki kişilerin burun pasajlarının açıklık durumu

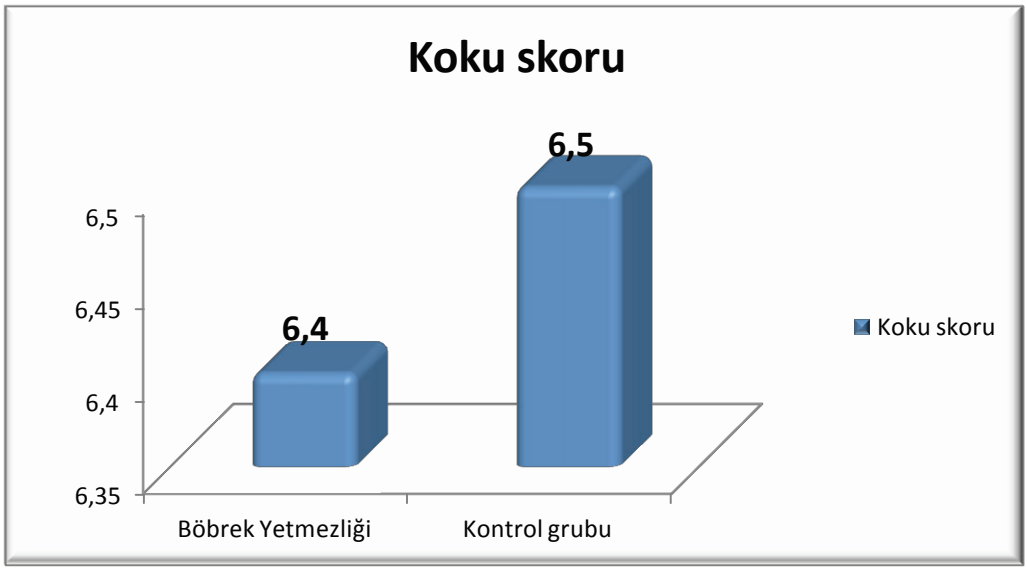
Hemodiyaliz tedavisi alan hastalarının vücut kitle indeksine göre 15'inin (%17,2) zayıf, 38' inin (%43,7) normal, 25'inin (%28,7) hafif şişman, 6'sının (%6,9) şişman, üçünün (%3,4) obez olduğu; periton diyalizi tedavisi alan hastalarının vücut kitle endeksine göre ikisinin (%10) zayıf, sekizinin (%40) normal, yedisinin (%35) hafif şişman, ikisinin (%10) şişman, birinin (%5) obez olduğu; kontrol grubundaki kişilerin vücut kitle endeksine göre, dördünün (%23,5) normal, dokuzunun (%52,9) hafif şişman, üçünün (%17,6) şişman, birinin (%5,9) obez olduğu saptanmıştır. Vücut kitle endeksine göre gruplar arasında fark saptanmamıştır (p=0,305) (Şekil 4.5.).



Şekil 4.5. Çalışma ve kontrol grubundaki kişilerin vücut kitle indeksine göre dağılımları

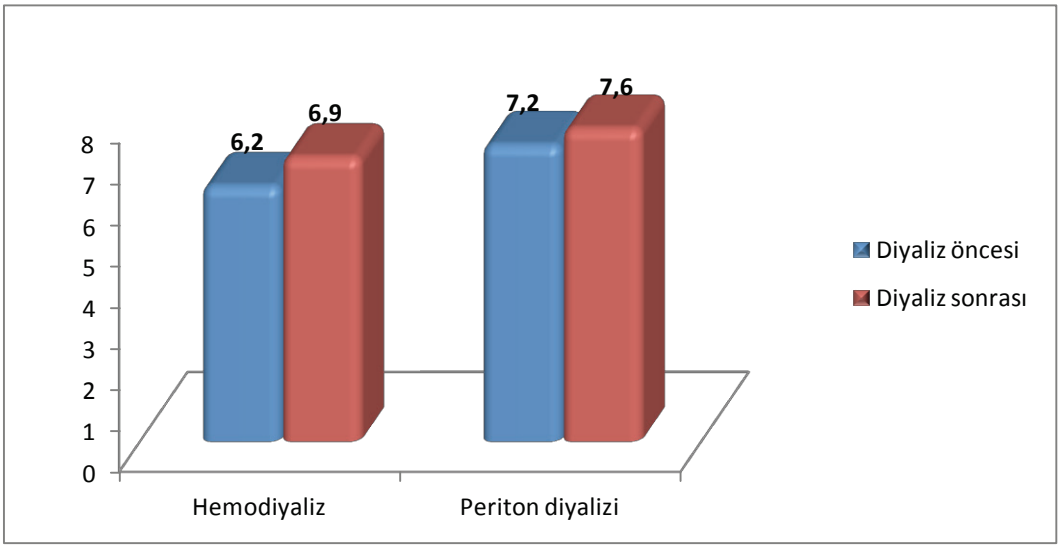
Koku skorları hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda ortalama 6,22 (±2,1), periton diyalizi tedavisi alan hastalarda 7,25 (±1,1), kontrol grubundaki kişilerde 6,5 (±1,87) olarak saptandı. Koku skoru kontrol grubundaki kişilerde 6,5 (±1,87), böbrek yetmezliği olan hastalarda 6,4 (±2,0) olarak saptanmıştır. Kontrol grubu ile böbrek yetmezliği olan hastaların koku skorlarının karşılaştırılması için yapılan bağımsız örnek t testi karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,835) (Şekil 4.6.).

Hemodiyaliz tedavisi alan hastaların diyaliz öncesi koku skoru ortalama 6,2 (±2,1), diyaliz sonrası koku skoru ortalama 6,9 (±1,7) olarak saptanmıştır. Yapılan bağımlı örnek t testi sonucunda hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda, diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası koku skorları arasında anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir (p=0,000). Ayrıca tek seans hemodiyaliz ile koku skorundaki iyileşme %11,2 olarak bulunmuştur (Şekil 4.7.).



Şekil 4.6. Böbrek yetmezliği ve kontrol grubundaki kişilerin ortalama koku skorlarının karşılaştırılması

Periton diyalizi tedavisi alan hastaların diyaliz öncesi koku skoru ortalama 7,2 (±1,1), diyaliz sonrası koku skoru ortalama 7,6 (±0,8) olarak saptanmıştır. Yapılan bağımlı örnek t testi sonucunda; periton diyalizi tedavisi alan hastalarda, diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası koku skorları arasında anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir (p=0,015). Ayrıca tek seans periton diyalizi ile koku skorundaki iyileşme % 5.5 olarak bulunmuştur (Şekil 4.7.).



Şekil 4.7. Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarının diyaliz öncesi ve sonrası koku skorlarının karşılaştırılması

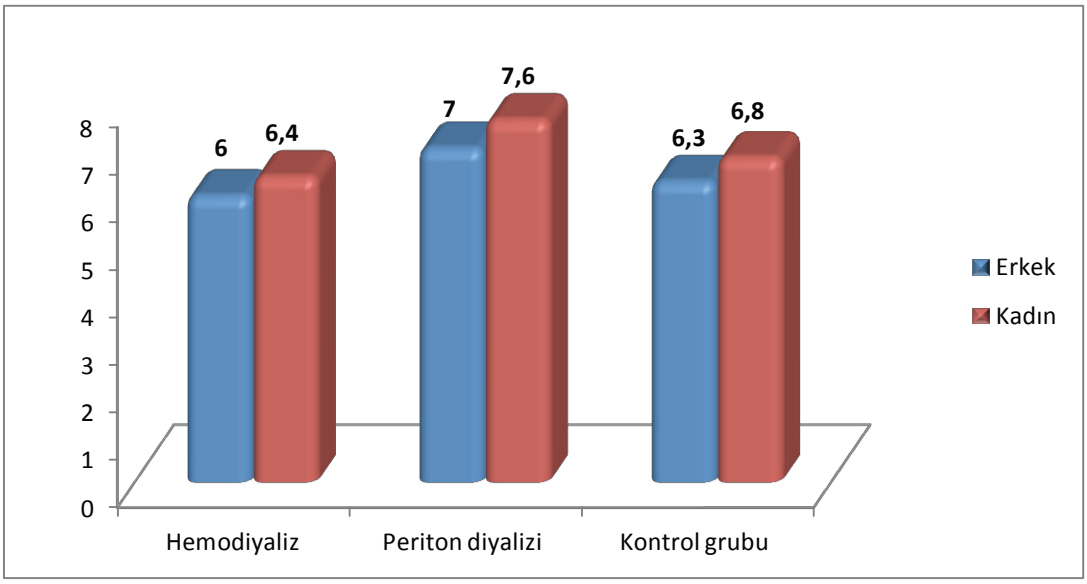
Katılımcılara çalışmada sorulan 'Sizce koku alma probleminiz var mı?' sorusuna hemodiyaliz grubundan dört hasta 'Evet' yanıtını vermiştir. Diğer gruplardan 'Evet' yanıtını veren olmamıştır.

Pearson korelasyon analizi yapılarak yaş ile toplam koku skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,001). Yaş arttıkça toplam koku skorunun azaldığı belirlenmiştir.

Çalışma ve kontrol grubundaki kişiler birlikte değerlendirildiğinde erkeklerin koku skorları ortalama 6,2 (±2,2), kadınların koku skorları ortalama 6,6 (±1,5) olarak saptandı. Yapılan bağımsız örnek t testi sonucunda; kadınların ortalama koku skoru erkeklere göre daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,182).

Hemodiyaliz grubunda kadın hastaların ortalama koku skoru 6,4 (±1,6), erkek hastaların ortalama koku skoru 6,0 (±2,4) olarak, periton diyalizi grubunda kadın hastaların ortalama koku skoru 7,6 (±0,7), erkek hastaların ortalama koku skoru 7,0 (±1,3) olarak, kontrol grubunda ise kadın hastaların ortalama koku skoru 6,8 (±0,9), erkek hastaların ortalama koku skoru 6,3 (±2,2) olarak saptanmıştır. Her üç grupta da

bağımsız örnek t testi kullanılarak yapılan analizde kadınların ortalama koku skorları erkeklere göre daha yüksek olsa da aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (HD grubunda p=0,310, PD grubunda p=0,250, kontrol grubunda p=0,637) (Şekil 4.8.).



Şekil 4.8. Çalışma ve kontrol grubundaki kişilerin koku skorlarının cinsiyete göre karşılaştırılması

Hemodiyaliz tedavisi alan hastaların öğrenim durumlarına göre ortalama koku skorları okuryazar olmayanlarda 4,5 (±1,7), ilkokul mezunlarında 6,2 (±2,2),ortaokul mezunlarında 6,8 (±1,7), lise mezunlarında 6,2 (±2,2), üniversite mezunlarında 6,3 (±1,6) olduğu saptanmıştır. Hemodiyaliz grubunda; farklı öğrenim düzeyine sahip hastalar arasında toplam koku skorları bakımından anlamlı bir fark yoktur (p=0,545).

Periton diyalizi tedavisi alan hastaların öğrenim durumlarına göre ortalama koku skorları okuryazar olmayanlarda 7,0, ilkokul mezunlarında 6,7 (±1,5), ortaokul mezunlarında 8, lise mezunlarında 7,6 (±0,8), üniversite mezunlarında 7,3 (±0,5) olduğu saptanmıştır. Periton diyalizi grubunda; farklı öğrenim düzeyine sahip hastalar arasında toplam koku skorları bakımından anlamlı bir fark yoktur (p=0,578).

Kontrol grubundaki kişilerin öğrenim durumlarına göre ortalama koku skorları ilkokul mezunlarında 5,8 (±2,2), ortaokul mezunlarında 5 (±1,8), lise mezunlarında 8, üniversite mezunlarında 7,6 (±0,5) olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda; farklı

öğrenim düzeyine sahip kişiler arasında toplam koku skorları bakımından anlamlı bir fark yoktur (p=0,057).

Pearson korelasyon analizi yapılarak hemodiyaliz grubu hastalarda diyalize girme süresi ile toplam koku skorları arasında anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir (p=0,491).

Pearson korelasyon analizi yapılarak periton diyalizi grubu hastalarda diyalize girme süresi ile toplam koku skorları arasında anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir (p=0,196).

Sigara kullanımına göre böbrek yetmezliği olan hastaların diyaliz öncesi ve sonrası ortalama koku skorları sırasıyla hiç sigara kullanmamış hastalarda 6,6 (±1,8) ve 7,1 (±1,3), sigarayı bırakmış hastalarda 5,7 (±2,2) ve 6,6 (±2,0), halen sigara kullanan hastalarda 7 (±1,6) ve 7,2 (±1,3) olarak saptanmıştır. Tek yönlü ANOVA testi kullanılarak böbrek yetmezliği olan hastalarda sigara kullanımına göre diyaliz öncesi ve sonrası koku skorları ve fark koku skorları bakımından anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir (p=0,313).

Alkol kullanımına göre böbrek yetmezliği olan hastaların diyaliz öncesi ve sonrası ortalama koku skorları sırasıyla hiç alkol kullanmamış hastalarda 6,4 (±2,0) ve 7,0 (±1,6), alkolü bırakmış hastalarda 6 (±1,4) ve 7, halen alkol kullanan hastalarda 7,5 (±0,7) ve 8,0 olarak saptanmıştır. Tek yönlü ANOVA testi kullanılarak böbrek yetmezliği olan hastalarda alkol kullanımına göre diyaliz öncesi ve sonrası koku skorları ve fark koku skorları bakımından anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir (p=0,839).

Fizik muayene bulgularına göre böbrek yetmezliği ve kontrol grubundaki hastaların diyaliz öncesi ve sonrası ortalama koku skorları sırasıyla; burun pasajının tek taraflı açık olduğu hastalarda 6,2 (±1,8) ve 7,5 (±0,8), burun pasajının bilateral açık olduğu hastalarda 6,4 (±1,9) ve 7,0 (±1,6) olarak saptanmıştır. Bağımsız örnek t testi sonucunda diyaliz öncesi, sonrası ve fark koku skorlarının fizik muayeneye göre farklılaşmadığı belirlenmiştir (diyaliz öncesi p=0,838, diyaliz sonrası p=0,479, fark p=0,773).

Hemodiyaliz hastalarında diyaliz tedavisine geldikleri sıradaki kiloları ile ideal kiloları arasındaki fark hesaplanmıştır. İdeal kilo farkı ile koku skorları Pearson

korelasyon analizi ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir (p=0,695).

Hastaların vücut kitle indeksine göre ortalama koku skorları değerlendirildiğinde ortalama koku skorunun zayıf hastalarda 6,7 (±2,1), normal hastalarda 6,0 (±2,2), hafif şişman hastalarda 6,8 (±1,2), şişman hastalarda 6,0 (±2,7), obez hastalarda 7,0 (±1,0) olarak saptanmıştır. Vücut kitle indeksine göre koku skorunun farklılaşmadığı belirlenmiştir (p=0,289).

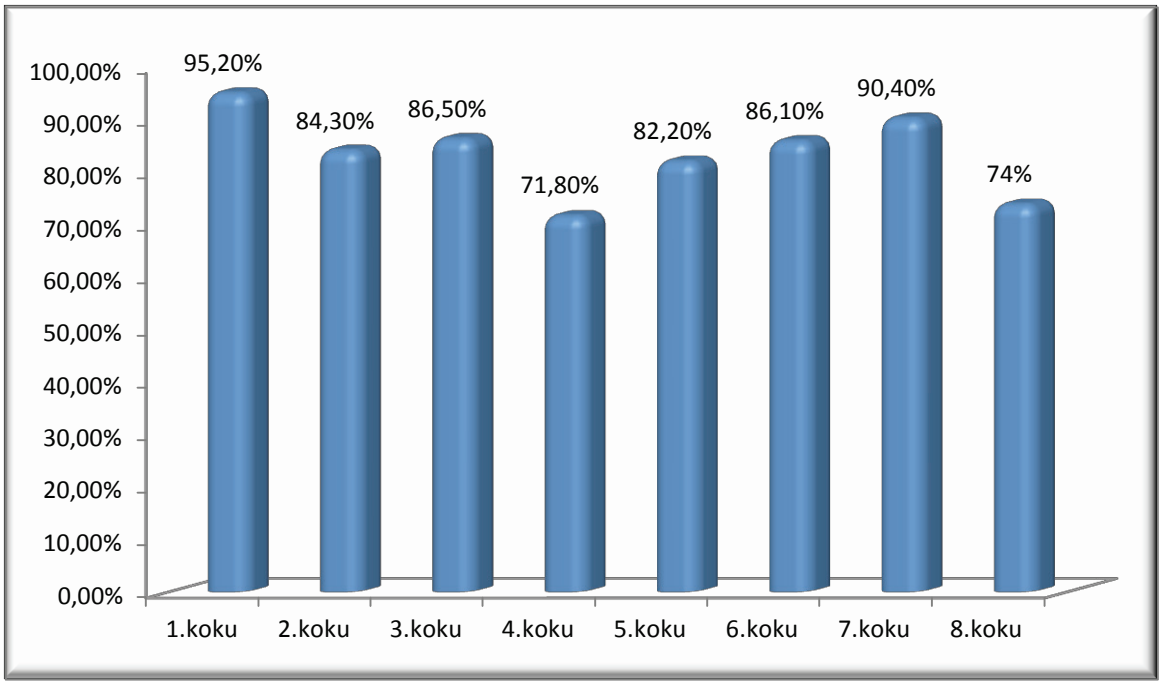
Diyaliz öncesi ve sonrası kilo farkı ile koku skorları arasındaki fark Pearson korelasyon analizi ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir (p=0,727).

Diyaliz öncesi AKŞ, BUN, Kreatinin, Na, K, Ca, P, Ürik asit, T.protein, Albümin, ALT, ALP, Lökosit, Hb değerleri ile diyaliz öncesi koku skorları Pearson korelasyon analizi le karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir ($p > 0,05$).

Diyaliz öncesi ve sonrası BUN, Kreatinin, Na, K farkı ile koku skorları farkı arasında Pearson korelasyon analizi ile karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir ($p > 0,05$).

Kt/V değerleri ile koku skorları arasındaki fark Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde aralarında pozitif yönlü bir korelasyon saptanmıştır. Yani Kt/V değeri arttığında koku skorları arasındaki fark artmaktadır (p=0,039).

Çalışmamızda toplam yapılan koku testleri kokuların bilinme yüzdeleri açısından değerlendirildiğinde; 1. koku %95, 2. koku %84, 3. koku %86,5, 4. koku %71,8, 5. koku %82,2, 6. koku %86,1, 7. koku %90,4 ve 8. koku %74 olarak bilinmiştir (Şekil 4.9.).



Şekil 4.9. Çalışmada yapılan tüm koku testlerinde kokuların bilinme yüzdeleri

5.TARTIŞMA

Olfaktör hastalıklar toplumda tahmin edilenden çok daha sık görülür [346]. Olfaktör bozukluğu olan çoğu insan problemin farkında değildir ya da bu duruma medikal çözüm arayacak kadar rahatsız değildir. Olfaktör kayıbın üst solunum yolu enfeksiyonu, kafa travması ve sinonazal olfaktör hastalık gibi klasik nedenleri yanında nörolojik ve genel sistemik patolojiler de olfaktör bozuklukluğa yol açabilir [1, 230]. Kronik sistemik hastalıklara bağlı oluşan olfaktör kayıplar hastalığın süreci içerisinde geliştiği için hastalar tarafından fark edilmesi zordur [4-6]. Kronik böbrek hastalığı ve diabet olfaktör fonksiyonları bozan iki temel sistemik patolojidir [5-8]. KBY'deki olfaktör bozukluğa hastalığın neden olduğu malnütrisyon ve iştah kaybı da katkıda bulunur [9-11]. İlginç olarak KBY'deki olfaktör kayıp identifikasyon ve diskriminasyon kaybı ile sınırlıdır, eşik değerleri genellikle etkilenmez [5, 7, 12]. Olfaktör kayıptaki bu patern santral nedenlere bağlanabilir, ayrıca olfaktör kayıp geçicidir: böbrek transplantasyonundan sonra hastalar sağlıklı kontrollere benzer olfaktör fonksiyon gösterir [7]. Kronik böbrek hastalıklarında olfaktör fonksiyonların etkilendiği birçok çalışmada gösterilmiştir ancak diyalizin olfaktör fonksiyon üzerine etkisi ile ilgili çok az çalışma vardır ve çalışmalar tutarsızdır [5, 7, 8]. Bunun için bu çalışma dizayn edilmiştir. Çalışmamızda hemodiyaliz ve periton diyalizi öncesi ve sonrasında olfaktör fonksiyonları ölçmek ve olfaktör fonksiyonları değiştiren diyaliz parametrelerini araştırmak hedeflenmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen böbrek yetmezliği hastalarının erkek/kadın oranı 1,1/1 olarak saptanmıştır. Ülkemizde yürütülen kronik böbrek yetmezliğinin prevelansı çalışmasında erkek/kadın oranı 1,2/1 olarak bulunmuştur [347]. Çalışmamızdaki örneklem grubunun cinsiyet oranı ülkemizdeki orana benzerdir.

Çalışmaya dahil edilen son dönem böbrek yetmezliği hastalarının KBY nedenleri: hipertansif nefropati 41 hasta (%38,3), diyabetik nefropati 27 hasta (%25,2), piyelonefrit 9 hasta (%8,1), amiloidozis 7 hasta (%6,5), glomerulonefrit 7 hasta(%6,5), nefrolitiazis 6 hasta (%5,4), hidronefroz 3 hasta (%2,7), sistemik lupus eritamatozis 2 hasta (%1,8), polikistik böbrek hastalığı 2 hasta (%1,8), bilinmeyen nedenler 2 hasta (%1,8) ve Wegener hastalığı 1 hasta (%0,9) idi. KBY etiyolojileri arasında en sık görülen iki nedenin hipertansiyon ve diyabet olması dikkat çekicidir.

Çalışmamızdaki hasta grubumuzla uyumlu olarak Türk Nefroloji Derneği'nin verilerine göre Türkiye'de KBY'nin en sık üç nedeni hipertansiyon, diyabet ve glomerüler hastalıklar olarak saptanmıştır [347].

Çalışmamızda kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda %63,5'inin sigara kullanmadığı, %28'inin sigarayı bıraktığı ve %8,5'inin de halen sigara kullandığı tespit edilmiştir. Dünya sağlık örgütü 2010 verilerine göre ülkemizde erkeklerde sigara içme oranı %50, kadınlarda %18 olarak saptanmıştır. Ayrıca Türkiye'de kronik böbrek hastalarında yapılan bir çalışmada %55,6'sının hiç sigara kullanmadığı, %9,3'ünün sigarayı bıraktığı ve %35.2'sinin halen sigara kullandığı bildirilmiştir [347]. Çalışma grubumuzda topluma ve önceki çalışmaya göre sigara içme oranının düşük olması hastalara yapılan etkin bilgilendirme ve son yıllarda ülkemizde hayata geçirilen sigara ile mücadele politikalarına bağlanmıştır.

Çalışmamızda yer alan KBY hastalarının vücut kitle indeksine göre dağılımları; 17 hasta (%15.8) zayıf, 46 hasta (%42.9) normal, 32 hasta (%29.9) hafif şişman, 8 hasta (%7.4) şişman ve 4 hasta (%3.7) obez olarak bulunmuştur. Kronik böbrek hastalığı tanısı konulmuş hastalarda malnütrisyon sıklığı hastanın değerlendirildiği kritere göre değişmekle birlikte hemodiyaliz hastalarında %18-75, periton diyalizi hastalarında %10-50 arasındadır [348]. Türkiye'de kronik böbrek hastalarında yapılan bir çalışmada obezite oranı %20,1 olarak bildirilmiştir [347]. Çalışmamızda saptanan %15,8 malnütrisyon sıklığı daha önce yapılan çalışmalarla benzerdir.

Çalışmamızda koku skorları hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda ortalama 6,22 (±2,1), periton diyalizi tedavisi alan hastalarda 7,25 (±1,1), kontrol grubundaki kişilerde 6,5 (±1,87) olarak saptandı. Koku skoru kontrol grubundaki kişilerde 6,5 (±1,87), böbrek yetmezliği olan hastalarda 6,4(±2,0) olarak saptanmıştır. Daha önce yapılmış olan çalışmalar ile uyumlu olarak kontrol grubundaki kişilerin koku skorları böbrek yetmezliği olan hastaların koku skorlarına göre daha yüksektir [13, 14]. Ayrıca Landis ve ark yaptıkları bir çalışmada çalışmamız ile uyumlu olarak KBY hastalarında koku duyusunun kontrol grubuna göre azaldığını göstermektedir [345]. Ancak bahsedilen çalışmalar ile uyumsuz olarak kontrol grubu ile böbrek yetmezliği hastalarının koku skorları açısından aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmaması ($p>0,83$) ve periton diyalizi grubundaki hastaların koku skorlarının daha

yüksek bulunması; kontrol grubumuzun KBB polikliniğine koku bozukluğu dışında şikayetlerle başvuran, yaş ortalaması çalışma grubuna uygun, koku alma duyusunu etkileyen ek kronik hastalıkları ve düzenli ilaç kullanımı olan hastalar olmasına bağlı olabilir. Bu sonuç bize olfaktör bozukluğun birçok faktörden etkilendiği ve toplumda varsayılandan daha sık görüldüğünü göstermektedir. Kontrol grubumuzda koku fonksiyonunu etkileyen diyabet gibi kronik hastalıklar ve ilaç kullanımı gibi birçok faktör vardı (Tablo 4.1.).

Ayrıca çalışmamızda kullanılan koku testi identifikasyonu ölçen eşik üstü bir testtir. Olfaktör identifikasyon ve diskriminasyon testleri kokuyu basit olarak var-yok şeklinde bulmayı içeren eşik testlere göre kokuları tanıma ve isimlendirmeyi içeren kompleks testlerdir. Eşik testlerin daha çok periferal olfaktör yollardan etkilendiği, identifikasyon ve diskriminasyon testlerinin ise kompleks ve yüksek kognitif olfaktör prosesleri içerdiği düşünülmektedir [349,350]. Örneğin kronik sinonazal hastalıklarda eşik değerleri düşmesine rağmen identifikasyon normaldir [349], temporal lob epilepsilerinde ise tam tersi bulunmuştur[350]. Hemodiyaliz hastalarındaki olfaktör disfonksiyonun santral merkezlerle ilgili olduğu Frasnelli ve ark [5], Korytowska ve Szmeja [344] ve Landis ve ark [345] tarafından iddia edilmiştir. Landis ve ark yaptıkları çalışmada, bizim çalışmamızdaki gibi periton diyalizi grubundaki ortalama koku skoru hemodiyaliz grubundan fazla bulunmuştur. Periton diyalizi hastalarının hemodiyaliz hastalarına göre daha iyi kognitif fonksiyonlara sahip olduğu bir çalışmada gösterilmiştir [351]. Yani periton diyalizi tedavisi alan hastaların koku fonksiyonlarının hemodiyaliz grubuna göre daha iyi olması daha iyi kognitif fonksiyonlara sahip olmaları ile açıklanabilir. Aynı çalışmada hemodiyalize giren hastaların kognitif fonksiyonlarının sadece diyaliz sonrası iyileştiği bulunmuştur. Bu yüzden periton diyalizi hastalarındaki kognitif ve koku fonksiyonlarının iyi olması hangileri olduğu net olarak gösterilememiş olsa da toksik maddelerin sürekli diyaliz nedeniyle daha az birikmiş olmasına bağlı olabilir.

Hemodiyaliz tedavisi alan hastaların diyaliz öncesi koku skoru ortalama 6,2 (±2,1), diyaliz sonrası koku skoru ortalama 6,9 (±1,7) olarak saptandı ve hemodiyaliz tedavisi alan hastaların diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası koku skorları arasında anlamlı fark belirlendi (t=5,8, p=0,00). Bir hemodiyaliz seansı olfaktör

identifikasyonu %11.2 geliştirmektedir. Biz çalışmamızda Landis ve ark'ın [345] çalışmalarında buldukları gibi hemodiyaliz tedavisinden sonra koku identifikasyonunun arttığını destekledik. Ayrıca Griep ve ark yaptıkları çalışmada [7] KBY hastalarında böbrek transplantasyonundan sonra da olfaktör fonksiyonların iyileştiğini bulmuşlardır. Ancak aynı çalışmada diyaliz öncesi ve sonrası koku fonksiyonu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada çalışmamızdan farklı olarak eşik değeri ölçen koku testleri kullanılmıştır. Hemodiyaliz tedavisinden sonra ve böbrek transplantasyonundan sonra literatürde visual-evoked potansiyeller, somatosensöriyel-evoked potansiyeller, ABR ve event-related potansiyeller gibi tüm duyusal modalitelerdeki iyileşmelere benzer şekilde koku fonksiyonu da iyileşmektedir [352-355]. Duyusal iyileşme, nöropsikolojik ve kognitif iyileşme transplantasyondan ve tek bir hemodiyaliz seansından sonra olabilmektedir [356-358]. Sonuç olarak, bu çalışma ve diğer çalışmalar ışığında diyaliz sonrası iyileşme sadece koku fonksiyonlarına spesifik değildir, diğer tüm genel duyular ve kognitif fonksiyonlar da iyileşmektedir. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, 24 saat uykusuz bırakıldıklarında olfaktör identifikasyon yeteneğinin %10-15 düştüğünü ve prefrontal korteks ve orbitofrontal korteksin kan akımının anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır [359, 360]. Pre- ve orbitofrontal korteksler yalnızca tat ve kokunun değil ayrıca iştah, motivasyon ve beslenme davranışları üzerinde önemli rol oynayan merkezlerdir [361-363]. Bu ayrıca KBY hastalarında niçin olfaktör, gustatuar ve iştah fonksiyonların değiştiğini açıklar. Bu bulgular diyaliz sonrası olfaktör fonksiyonlardaki iyileşmenin santral sinir sistemine bağlı olduğunu doğrular.

Periton diyalizi tedavisi alan hastaların diyaliz öncesi koku skoru ortalama 7,2 (±1,1), diyaliz sonrası koku skoru ortalama 7,6 (±0,8) olarak saptandı ve diyaliz öncesi ve sonrası koku skorları arasında anlamlı bir fark belirlendi ($p<0,05$). Landis ve ark'nın [345] yaptıkları çalışmanın aksine bu çalışmada bir seans periton diyalizi ile koku skorlarının arttığı tespit edilmiştir. KBY hastalarında olfaktör fonksiyonlar hemodiyaliz sırasında vücuttan uzaklaştırılan maddeler gibi birçok faktörden etkileniyor olabilir. İlginç olarak periton diyalizi grubundaki hastaların periton diyalizi tedavisi öncesi koku skoru ortalaması (7,2), hemodiyaz grubu hastaların diyaliz sonrası koku skor ortalamasından (6,9) bile yüksektir. Landis ve ark [345] yaptıkları çalışmada benzer olarak HD grubunun posthemodiyaliz sonuçları ile PD

grubunu benzer bulmuşlardır. Yani PD grubunun sonuçları HD grubunun posthemodiyaliz sonuçları ile benzer hatta daha yüksektir.

Çalışmamızda yalnızca dört hasta 'sizce koku alma probleminiz var mı?' sorusuna evet cevabını verdi ve bu hastalar hemodiyaliz grubunda idi. Bu hastalardan iki tanesi çocukluğundan beri koku alamadıklarını söyleyen anosmik hastalardı. Diğer iki hastadan biri; diyaliz öncesi koku alma skoru 4/8, diyaliz sonrası 6/8, diğeri; diyaliz öncesi koku skoru 6/8, diyaliz sonrası 8/8 olan hastalar idi. Bu bulgular Frasnelli ve ark [5]' nın yaptığı çalışmada buldukları KBY hastalarının kendi olfaktör disfonksiyonundan habersiz olduğu verisini desteklemektedir. Bu durum hastaların olfaktör disfonksiyonlarının şiddetli olmaması ve kronik bir süreç içinde gelişmesi ile açıklanabilir. Çalışmamızda toplam KBY hastalarının koku skoru ortalaması 6.4 bulunmuştur yani yalnızca normale göre %20 azalmıştır. Anosmik kişiler olfaktör kayıplarından haberdardırlar, ancak olfaktör fonksiyonlardaki küçük azalmalar genellikle fark edilmez [2, 364]. Olfaktör disfonksiyonu olan kişilerde olfaktör fonksiyonlardaki iyileşme miktarı > %15 olduğunda fark edilebilir [365]. Bizim hemodiyaliz hastalarımızın diyaliz sonrası iyileşme miktarı %11.2 idi ve iki hasta dışında hiçbir hasta diyalizden sonra iyileşme tariflemedi. Bu çalışmadaki bulguya benzer olarak Landis ve ark [345]'nın yaptıkları çalışmada bir diyaliz seansının olfaktör identifikasyon fonksiyonunda %14,5 iyileşme sağladığı görülmüştür.

Çalışmamızda yaş arttıkça toplam koku skorunun azaldığı bulunmuştur. Bu bulgu yaşlanma ile birlikte kokunun tanımlama yeteneğinin azaldığı, eşik değerinin arttığı, eşleştirme büyüklüğünde düşüş olduğu bilgileriyle aynı doğrultudadır [255].

Kadınlar erkeklere oranla eşik ve tanımlama açısından daha iyi olfaktör yeteneğe sahiptir [210, 211]. Bu durum yapılan psikofiziksel, elektrofizyolojik ve görüntüleme çalışmalarında da bulunmuştur [212-217]. Bizim çalışmamızda da istatiksel olarak anlamlı olmasa bile tüm katılımcılar arasında ve ayrı ayrı gruplar arasında (HD, PD ve kontrol grubu) kadınların ortalama koku skorları erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur.

Öğrenim durumunun koku skorlarını etkileyip etkilemediği araştırıldığında; her üç grupta da farklı öğrenim düzeyine sahip katılımcılar arasında koku skorları bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Koku duyusunun kognitif fonksiyonlardan etkilendiği bilinmesine rağmen farklı öğrenim durumlarındaki hastaların koku skorları arasında fark bulunmaması, öğrenim durumunun tam olarak kognitif fonksiyonları yansıtmıyor olmasına bağlı olduğu düşünülebilir.

Diyalize girme süresinin koku fonksiyonlarına etkisi araştırıldığında; HD ve PD grubunda diyalize girme süresinin koku skorunu etkilemediği bulunmuştur. Kognitif fonksiyonların koku fonksiyonlarını etkilediği ve diyalize girme süresinin kognitif fonksiyonlardaki azalma ile korele olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir [366]. Bu yüzden diyalize girme süresi uzadıkça koku fonksiyonlarında azalma olması beklenebilir fakat bizim çalışmamızda bu gösterilememiştir.

Sigara kullanımının koku skorları üzerine etkisi araştırıldığında; çalışmamızda KBY hastalarında sigara kullanımının koku skorlarını etkilemediği bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarda sigara kullanımının olfaktör epitelde reseptör hücrelerinin ölümüne neden olarak koku fonksiyonları üzerine negatif etkisi olduğu ve bu etkinin doz bağımlı olduğu gösterilmiştir [367]. Bizim çalışmamızda sigaranın negatif etkisinin görülmemiş olması hastaların koku fonksiyonlarını bozan altta yatan hastalıklarının olması ve ayrıca sigara içen sayısının az olması ve çalışmada kullanılan koku testinin sadece identifikasyon testi olması yani eşik testlerini içermemesine bağlı olabilir.

Alkol kullanımının koku skorları üzerine etkisi araştırıldığında; çalışmamızda alkol kullanımının koku skorlarını etkilemediği bulunmuştur. Aynı zamanda literatürde alkol kullanımının koku fonksiyonları üzerine etkisiyle ilgili bilgiye rastlanmamıştır.

Olfaktör yarıktaki tıkanıklığın koku skorlarını etkileyip etkilemediği araştırıldığında, çalışmamızda olfaktör bölgedeki darlığın koku skorlarını etkilemediği bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarda olfaktör yarıktaki tıkanıklığın koku fonksiyonlarını özellikle koku alma eşik değerini yükselterek etkilediği gösterilmiştir [234, 368-370]. Çalışmamızda kullanılan koku testi eşik değerini test etmediği ve iki burun ayrı ayrı değerlendirilmediği için olfaktör yarıktaki tıkanıklığın koku fonksiyonları üzerindeki

negatif etkisi saptanmamış olabilir. Ayrıca bir çalışmada minimal nazal açıklıkta bile olfaktör yeteneğin sağlandığı gösterilmiştir [234].

Malnütrisyon KBY hastalarında %18-75 arasında görülebilmektedir. Malnütrisyonun sebebi birçok nedene bağlı olabilmesine rağmen daha önceki çalışmalarda olfaktör bozukluğun malnütrisyonla ilişkisi araştırılmıştır. Yiyeceklerin lezzetini anlama ve yiyeceklerden haz alma hem olfaktör sistemin hem de gustatuar sistemin birlikte intakt olmasını gerektirir. Olfaktör reseptörlerin binlerce kokuyu ayırtedebildiği çeşitliliğe karşın, dildeki tad tomurcukları tatlı, tuzlu, ekşi ve acıyı içeren dört temel tadı algılayabilir. Yiyeceklerin lezzetlerinin ayıredilmesinin %75'inden olfaktör sistem sorumludur [371]. Bazı durumlarda hastalar tad alma bozukluğundan şikayet ettiklerinde sorun koku alma bozukluğu olabilir. KBY hastalarında tad duyusunun bozulduğu bilinmektedir [372]. Bu durumu açıklamak için yapılan objektif klinik çalışmalarda bu durumun tat alma duyusuna mı yoksa koku duyusundaki bozukluğa mı bağlı olduğu ortaya konulamamıştır. Ancak KBY hastalarındaki yiyecek alımının azlığı koku alma bozukluğunda gelişen lezzet kaybına da bağlı olabilir.

Bu nedenle çalışmamızda koku skorları ile malnütrisyonun ilişkisini araştırmak amacıyla hastalar vücut kitle endeksine göre zayıf (BMI<20), normal (BMI: 20-25), hafif şişman (BMI: 25-30), şişman (BMI: 30-35) ve obez (BMI>35) olarak gruplanmışlardır ve bu gruplar koku skorları açısından karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı fark belirlenmemiştir. Daha önce yapılan bir çalışmada, olfaktör fonksiyon ile malnütrisyonun indirekt bir göstergesi olan ve hastaların hikaye ve fizik muayene bulguları ile malnütrisyonun değerlendirildiği subjektif global assesment skor korele bulunmuştur [9]. Armstrong ve ark [373]'nın yaptıkları bir çalışmada BMI ile koku identifikasyon skorları korele bulunmuştur. Başka bir çalışmada düşük besin alımı ile azalmış koku alma fonksiyonunun özellikle yaşlılarda birlikte görüldüğü saptanmıştır [374]. Renal bozukluğu olan hastalarda yiyecek kokularının sağlıklı insanlara göre daha az hoşa gittiği bilinmektedir [7]. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise koku duyusunu tamamen kaybetmiş ya da koku duyusu ağır şekilde etkilenmiş hastaların kilo kaybetmediği hatta bazen kilo aldıkları gözlenmiştir [375]. Bizim çalışmamızda da hastaların beslenme durumu vücut kitle indeksi ile değerlendirilmiştir ve vücut kitle indeksi ile koku skorları arasında bir ilişki bulunmamıştır. Griep ve ark

yaptıkları çalışmada; bizim çalışmamız ile korele olarak vücut kitle indeksi ile olfaktör fonksiyon arasında ilişki saptamamıştır [7]. Daha önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi, KBY hastalarındaki malnütrisyon muhtemelen birçok faktörün sonucudur. Ayrıca KBY hastalarının beslenme durumları birçok farklı teknikle değerlendirilebildiği için, vücut kitle indeksinden farklı tekniklerle de koku skoru ile malnütrisyon arasındaki ilişki araştırılmalıdır.

Hastaların diyaliz seansına gelinceye kadar vücutlarında biriktirdikleri ve diyaliz seansında çekilen sıvı miktarının koku skorlarına etkisi araştırıldığında; aralarında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Bu bulgu, Landis ve ark yaptığı çalışma ile koreledir [345]. Diyaliz sonrası total volum kaybının olfaktör fonksiyonlar ile korele olmayışı, olfaktör fonksiyonlardaki değişimin olfaktör mukozadaki lokal ödem ile ilişkili olmadığını açıklar.

Diyaliz öncesi hastalardan bakılan AKŞ, BUN, kreatinin, Na, K, Ca, P, ürik asit, total protein, albümin, ALT, ALP, lökosit ve Hb değerleri ile diyaliz öncesi koku skorları arasında anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir. Ayrıca diyaliz sırasında BUN, kreatinin, Na ve K üzerinde olan değişmelerin de koku skorlarına etkisi tespit edilmemiştir. İncelenen kan markerları olfaktör fonksiyondaki değişimin bu değerler ile bağlantılı olmadığını göstermektedir. Griep ve ark [7], olfaktör fonksiyonlar ile kan üre seviyesi arasında korelasyon bulmalarına rağmen literatürdeki benzer çalışmalarda [9, 345] ve çalışmamızda bu korelasyon bulunmamıştır. Bununla birlikte, ürenin sadece kognitif fonksiyonlar üzerine [376] değil, ayrıca periferal sinir iletimi [377] üzerine de iyileştirici etkisi olduğu bilinmektedir. Diyaliz hastalarında üre, duyusal ve kognitif iyileşmeden sorumlu multiple faktörden biri olabilir.

KBY'deki bozulmuş olfaktör fonksiyonun diyaliz teknikleri ile temizlenemeyen intraselüler kompartman veya birçok protein bağlayıcı molekülün sekestrasyonundan oluşan küçük moleküllere bağlı olabileceği düşünülerek, bu moleküllerden monomethylamine, ethylamine, indican ve p-cresol sulfate ölçümü ile olfaktör fonksiyonların karşılaştırıldığı bir çalışmada aralarında bir korelasyon bulunamamıştır [9]. Ancak olfaktör fonksiyonlardaki azalmada henüz tanımlanamamış üremik toksinler rol oynuyor olabilir. Bu toksinler olfaktör fonksiyondaki bozukluğa; toluene ve xylene'in metoboliti olan hippuric asidin

olfaktör epitelden atılımı gibi olfaktör epitelden atılarak [378], serotonin ve leptin gibi ekstitatuar eşikleri değiştirerek [379, 380] ya da olfaktör mesajdaki nöromodülasyonu bozarak [9] neden oluyor olabilir. Vertebralılarda tek rejenere olabilen nöronlar olan olfaktör nöronlardaki hücre büyümesini, migrasyonunu bozan veya hücre ölümünü artıran toksinler olfaktör fonksiyonlardaki azalmadan sorumlu olabilirler [9]. Bir çalışmada ratlarda olfaktör epitelde in vitro tümör nekrozis faktör alfanın indüklediği apoptozis tespit edilmiştir [381]. Oksidasyon redüksiyon olayı olfaktör epitel ve olfaktör bulbusun normal fonksiyonu için temeldir ve diethydithiocarbamate (DDTC) ve propiltiurasil gibi ilaçların olfaktör mukoza ve olfaktör bulbusda antioksidan enzim aktivitesini bozarak dejenerasyona ve olfaktör kayıba neden olduğu, rejenerasyonun 4-6 hafta sürdüğü bilinmektedir [382, 383]. Literatürde olfaktör epitelde ve olfaktör bulbusda üreminin neden olduğu olayları tanımlayan hayvan ya da insan modelleri yoktur. Bizim çalışmamızda da diyaliz öncesi ölçülen biyokimyasal parametreler (AKŞ, BUN, kreatinin, Na, K, Ca, P, ürik asit, total protein, albümin, ALT, ALP, lökosit ve Hb) ile koku skorları karşılaştırılmış ve herhangi bir biyokimyasal parametre ile koku skoru arasında ilişki saptanamamıştır. Ayrıca hastaların koku skorları diyaliz sonrası düzelme eğiliminde olduğu için bu duruma etkisi olabilecek biyokimyasal parametreleri saptamak amacıyla koku skorları arasındaki diyaliz öncesi ve sonrası fark ile biyokimyasal parametrelerdeki diyalize bağlı değişimler (BUN, kreatinin, Na ve K) karşılaştırılmış fakat aralarında ilişki bulunamamıştır. Griep ve ark [7] yaptıkları çalışmada ise koku duyusu ve serum üre ve fosfor konsantrasyonu arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Ancak bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak eşik değeri ölçen koku testleri kullanılmıştır ve çalışmadaki hasta sayısı bizim çalışmamızdan azdır. KBY' de görülen olfaktör bozukluğa ve diyalizin koku üzerine olan olumlu etkisine katkıda bulunan parametrelerin saptanması için daha ayrıntılı biyokimyasal ve moleküler çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diyalizin etkinliğini belirten Kt/V değeri ile diyaliz öncesi ve sonrası koku skorları arasındaki fark arasında pozitif yönlü bir korelasyon bulunmuştur. Yani Kt/V değeri arttıkça, diyaliz seansındaki koku iyileşmesi de artmaktadır. Diyaliz öncesi ve sonrası BUN değerleri, vücut ağırlığı ve ultrafiltrasyon miktarına bakılarak özel bir formülle hesaplanan ve diyaliz ile vücuttan uzaklaştırılan üre miktarından daha etkin

bir şekilde diyaliz seansının etkinliğini gösteren Kt/V oranı arttıkça koku skorları artmaktadır. Diyaliz sırasında çekilen sıvı miktarı ve diğer biyokimyasal parametreler ayrı ayrı diyaliz öncesi ve sonrası koku skorları farkı ile karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki bulunmamasına rağmen birden fazla parametre kullanılarak hesaplanan Kt/V değerindeki artışın koku skorları arasındaki fark ile korele bulunması, diyalizin koku fonksiyonları üzerindeki etkisinin birden fazla faktöre bağlı olduğunu göstermektedir.

Birçok ilacın da yan etki olarak koku bozukluğuna neden olduğu bilinmektedir. Bu ilaç gruplarından KBY hastalarında da sık kullanılanlar: ACE inhibitörleri, Ca kanal blokerleri ve statinlerdir. Bu ilaçların kemosensör bozukluk yaptığı düşünülse de hangi mekanizma ile koku bozukluğu yaptığı konusunda kısıtlı bilgi mevcuttur [384]. Tat ve koku değerlendirmesi için kantitatif ölçümlerin kullanıldığı bir çalışmada kaptopril, lisinopril tedavisi alan ve hiç ACE inhibitörü kullanmayan hastalar koku ve tat açısından karşılaştırılmış ve aralarında fark bulunamamıştır [385]. Bu üç grup ilaç kullanımı ile koku skorlarının karşılaştırıldığı KBY hastalarını kapsayan bir çalışmada ilaç kullanımı ile koku skoru arasında bir ilişki bulunamamıştır [9]. Çalışmamıza katılan KBY hastalarının ve kontrol grubundaki kişilerin devamlı kullanmakta oldukları ilaçlar Tablo 4.1. ‘da özetlenmiştir. Koku bozukluğu yapabilecek bu üç grup ilacın çalışmamızdaki kontrol grubunda da yüksek oranda kullanıldığı dikkat çekmektedir.

Koku tanımlama testleri kullanılan kokulara bağlı olarak insanların kültürel yaşantısı ile yakından ilişkilidir [177]. Çalışmamızda yapılan toplam koku testleri içerisinde kokuların bilinme yüzdeleri sıklık sırasıyla; 1. koku (%95), 7. koku (%90,4), 3. koku (%86,5), 6. koku (%86,1), 2. koku (%84), 5. koku (%82,2), 8. koku (%74), 4.koku (%71,8) idi. En sık bilinen 1.koku olan kahve kokusu Türk toplumu tarafından yaygın olarak bilinmektedir. En az bilinen 4. koku yani çimen kokusunun az bilinme nedeni, caydırıcı şıklar arasında çimen kokusuna çok yakın bir koku olan limon şıkkının olması olabilir. En az bilinen ikinci koku olan 8. koku (balık kokusu); klasik balık kokusundan çok bozulmuş balık kokusuna benzemekte idi ve caydırıcı olarak şıklarda bu kokuya çok benzeyen sirke kokusu vardı. Çalışmamızda kullanılan Smell

Diskettes Olfaction Test'inin Türk toplumu için uygunluğunun sağlanması amacıyla validasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Literatürde KBY hastalarının olfaktör fonksiyonlarını ve diyalizin olfaktör fonksiyonları üzerine etkilerini araştıran çalışmaların bizim hasta verilerimizle karşılaştırılması Tablo 5.1.'de özetlenmiştir. Tablo 5.1.'de görüldüğü gibi çalışmaya dahil edilen KBY hasta sayısı açısından, çalışmamız en çok sayıda hasta içeren çalışmadır. Ayrıca diyalizin olfaktör fonsiyonlar üzerine etkisi çalışmamızdan önce sadece beş çalışmada araştırılmıştır ve çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Çalışmamız hasta sayısı ve çalışma dizaynı açısından literatüre katkıda bulunabilecek bir çalışmadır.

Tablo 5.1. Literatürde KBY hastalarında olfaktör fonksiyonların araştırıldığı çalışmaların özeti

Normale göre koku fonksiyonların karşılaştırılması						
Yazarlar	KBY hasta sayısı	Eşik	Diskriminasyon	İdentifikasyon	Diyaliz etkinliği test edildi mi?	Diyalizin koku üzerine etkisi
Schiffman ve ark[8]	11	-	+	-	Hayır	-
Vreman ve ark[12]	33	+(Pyridine) Normal	-	-	Hayır	-
Conrad[13]	16	-	+ Azalmış	-	Evet	Kötü yönde
Corwin [14]	14	-	+ Azalmış	-	Evet	Kötü yönde
Korytowska ve Szmeja[344]	30	+ (Kahve ve limon) Normal	-	+ (Kahve ve limon) Azalmış	Evet	İyi yönde
Griep ve ark[7]	57	+ (İzoamyl asetat) Artmış	-	-	Evet	Etkisi yok
Frasnelli ve ark[5]	64	+ (n-Butanol) Normal	+ (Sniffin Sticks) Azalmış	+ (Sniffin Sticks) Azalmış	Hayır	-
Raff ve ark[9]	31	-	-	+ (UPSIT) Azalmış	Hayır	-
Landis ve ark[345]	28	+ (n-Butanol) Normal (Asetik asit) Artmış	-	+ (Sniffin Sticks) Azalmış	Evet	Asetik asit eşiği ve identifkasyonda iyi yönde, n-Butanol eşiğinde etksi yok
Bizim çalışmamız	107	-	-	+ (Smell diskettes) Azalmış	Evet	İyi yönde

Sonuç olarak; periton diyalizi hastalarındaki olfaktör bozukluk hemodiyaliz hastalarına göre daha azdır. Hemodiyalizin bir seansının olfaktör bozuklukta düzelmeye yol açtığı ve böbrek transplantasyonu yapılan hastaların normal olfaktör fonksiyonlara yeniden sahip olduğu bulunmuştur. KBY'deki olfaktör bozukluğun kesin nedeni bilinmemektedir. Daha önceki literatür bilgilerine dayanarak olfaktör bozukluğun genel kognitif ve sensöriyal değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda; kronik böbrek yetmezliği hastalarının koku fonksiyonlarının değerlendirilmesi, diyalizin koku fonksiyonları üzerine etkisinin araştırılması ve koku bozukluğu ile olası ilişkisi olan biyokimyasal parametrelerin ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında olfaktör fonksiyonlar azalmaktadır.

3. Hemodiyalizin olfaktör fonksiyonlar üzerinde iyileştirici etkisi bulunmaktadır.

4. Periton diyalizinin olfaktör fonksiyonlar üzerinde iyileştirici etkisi bulunmaktadır.

5. Olfaktör bozukluğu olan hastaların çoğu bu durumun farkında değildir.

6. Diyalizin etkinliği arttıkça (Kt/v) koku fonksiyonları üzerine iyileştirici etkisi artmaktadır.

7. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında görülen koku bozukluğu ile biyokimyasal parametreler arasında ilişki saptanmamıştır.

8. Diyalizin koku fonksiyonu üzerine iyileştirici etkisi ile diyaliz sırasında değişen biyokimyasal parametreler arasında ilişki saptanmamıştır.

9. Çalışmamızda kullanılan koku testinin Türk toplumu için validasyon çalışması yapılmalıdır.

10. Çalışmamız diyalizin koku fonksiyonları üzerine etkisini araştıran çalışmalar arasında çalışmaya dahil edilen hasta sayısı açısından en geniş çaplı çalışmadır.

7. ÖZET

Diyalizin (Periton – Hemodiyaliz) Koku Fonksiyonlarına Olan Etkisi

Koku duyusu hayatımıza önemli bir katkıda bulunsa da bozukluklarının özellikle sistemik hastalıklarda fark edilmesi zordur. Kronik böbrek yetmezliği de koku fonksiyonunu etkileyen ve toplumda sık görülen hastalıklardan biridir. Bu çalışmada, kronik böbrek yetmezliği hastalarının koku fonksiyonlarının değerlendirilmesi, diyalizin koku fonksiyonları üzerine etkisinin araştırılması ve koku bozukluğu ile olası ilişkisi olan biyokimyasal parametrelerin ortaya konulması amaçlanmıştır. Çalışmaya son dönem böbrek yetmezliği hastası olan ve hemodiyaliz tedavisi alan 87 kişi, periton diyalizi tedavisi alan 20 kişi ve kontrol grubu olarak da 17 kişi dahil edildi. Böbrek yetmezliği olan hastalara diyaliz öncesi ve sonrası, kontrol grubundaki kişilere ise bir kez 'Smell Diskettes Olfaction Test' uygulandı. Böbrek yetmezliği olan hastaların diyaliz öncesi koku skorları kontrol grubuna göre düşük saptandı. Bir seans diyaliz tedavisinin hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda koku skorlarında %11,2'lik, periton diyalizi tedavisi alan hastalarda %5,5'lik iyileşmeye yol açtığı saptandı. Koku bozukluğu ile diyaliz öncesi biyokimyasal parametrelerin arasında ilişkisi saptanmamasına rağmen hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda diyaliz etkinliğini gösteren Kt/V değeri arttıkça koku fonksiyonlardaki düzelmenin arttığı saptandı. Sonuç olarak bu çalışma ile böbrek yetmezliği hastalarında görülen koku bozukluğunun diyaliz tedavisi ile geri dönüşümlü olduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Diyaliz, identifikasyon, koku bozuklukları, koku testi, kronik böbrek yetmezliği,

8.SUMMARY

The Effect of Dialysis (Peritoneal – Hemodialysis) on Olfactory Function

Despite the sense of smell is very important for human life, it is difficult to notice its dysfunction especially in chronic systemic diseases. Chronic renal failure is one of the systemic diseases frequent in the community which is affecting olfactory function. In this study, we purposed to eveluate the olfactory functions of chronic renal failure patients, effect of dialysis on olfactory function and the potential relationship between olfactory dysfunction and biochemical parameters. 87 patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis, 20 patients with chronic renal failure undergoing peritoneal dialysis and 17 people for control group were included to the study. Smell Diskettes Olfaction Test was performed to the chronic renal failure patients just before and after dialysis session, for once to the control group. It was obtained that olfaction scores of chronic renal failure patients before hemodialysis was lower than control group. One session dialysis treatment was caused 11,2% and 5,5% improvement in olfaction scores of hemodialysis and peritoneal dialysis patients respectively. However there was no relationship between olfactory dysfunction and biochemical parameters before dialysis, improvement in olfaction scores was increasing while the Kt/v value (which was reflecting the effectiveness of hemodialysis) was increasing. As a conclusion, in this study we revealed that olfactory dysfunction in chronic renal failure patients is reversible by dialysis treatment.

Key words: Dialysis, identification, olfactory dysfunction, olfaction test, chronic renal failure

9.KAYNAKLAR

1. Landis BN, Hummel T,Lacroix JS, *Basic and clinical aspects of olfaction.* Adv Tech Stand Neurosurg, 2005. **30**: p. 69-105.
2. Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R,Lacroix JS, *Ratings of overall olfactory function.* Chem Senses, 2003. **28**(8): p. 691-694.
3. Landis BN, Konnerth CG,Hummel T, *A study on the frequency of olfactory dysfunction.* Laryngoscope, 2004. **114**(10): p. 1764-1769.
4. Nordin S, Monsch AU,Murphy C, *Unawareness of smell loss in normal aging and Alzheimer's disease: discrepancy between self-reported and diagnosed smell sensitivity.* J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci, 1995. **50**(4): p. P187-192.
5. Frasnelli JA, Temmel AF, Quint C, Oberbauer R,Hummel T, *Olfactory function in chronic renal failure.* Am J Rhinol, 2002. **16**(5): p. 275-279.
6. Jorgensen MB ,Buch NH, *Studies on the sense of smell and taste in diabetics.* Acta Otolaryngol, 1961. **53**: p. 539-545.
7. Griep MI, Van der Niepen P, Sennesael JJ, Mets TF, Massart DL,Verbeelen DL, *Odour perception in chronic renal disease.* Nephrol Dial Transplant, 1997. **12**(10): p. 2093-2098.
8. Schiffman SS, Nash ML,Dackis C, *Reduced olfactory discrimination in patients on chronic hemodialysis.* Physiol Behav, 1978. **21**(2): p. 239-242.
9. Raff AC, Lieu S, Melamed ML, Quan Z, Ponda M, Meyer TW,Hostetter TH, *Relationship of impaired olfactory function in ESRD to malnutrition and retained uremic molecules.* Am J Kidney Dis, 2008. **52**(1): p. 102-110.
10. Reaich D, *Odour perception in chronic renal disease.* Lancet, 1997. **350**(9086): p. 1191.
11. Dobell E, Chan M, Williams P,Allman M, *Food preferences and food habits of patients with chronic renal failure undergoing dialysis.* J Am Diet Assoc, 1993. **93**(10): p. 1129-1135.
12. Vreman HJ, Venter C, Leegwater J, Oliver C,Weiner MW, *Taste, smell and zinc metabolism in patients with chronic renal failure.* Nephron, 1980. **26**(4): p. 163-170.

13. Conrad P, Corwin J, Katz L, Serby M, LeFavour G,Rotrosen J, *Olfaction and hemodialysis: baseline and acute treatment decrements.* Nephron, 1987. **47**(2): p. 115-118.
14. Corwin J, *Olfactory identification in hemodialysis: acute and chronic effects on discrimination and response bias.* Neuropsychologia, 1989. **27**(4): p. 513-522.
15. Ingelstedt S, *Studies on the conditioning of air in the respiratory tract.* Acta Otolaryngol Suppl, 1956. **131**: p. 1-80.
16. Zhao K, Scherer PW, Hajiloo SA,Dalton P, *Effect of anatomy on human nasal air flow and odorant transport patterns: implications for olfaction.* Chem Senses, 2004. **29**(5): p. 365-379.
17. Jafek BW, *Ultrastructure of human nasal mucosa.* Laryngoscope, 1983. **93**(12): p. 1576-1599.
18. Okano M ,Takagi SF, *Secretion and electrogenesis of the supporting cell in the olfactory epithelium.* J Physiol, 1974. **242**(2): p. 353-370.
19. Laffort P, Patte F,Etcheto M, *Olfactory coding on the basis of physicochemical properties.* Ann N Y Acad Sci, 1974. **237**(0): p. 193-208.
20. Getchell TV, Margolis FL,Getchell ML, *Perireceptor and receptor events in vertebrate olfaction.* Prog Neurobiol, 1984. **23**(4): p. 317-345.
21. Bouvet JF, Delaleu JC,Holley A, *The activity of olfactory receptor cells is affected by acetylcholine and substance P.* Neurosci Res, 1988. **5**(3): p. 214-223.
22. Mozell MM, Sheehe PR, Swieck SW, Jr., Kurtz DB,Hornung DE, *A parametric study of the stimulation variables affecting the magnitude of the olfactory nerve response.* J Gen Physiol, 1984. **83**(2): p. 233-267.
23. Moran DT, Rowley JC, 3rd, Jafek BW,Lovell MA, *The fine structure of the olfactory mucosa in man.* J Neurocytol, 1982. **11**(5): p. 721-746.
24. Feron F, Perry C, McGrath JJ,Mackay-Sim A, *New techniques for biopsy and culture of human olfactory epithelial neurons.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1998. **124**(8): p. 861-866.

25. Leopold DA, Hummel T, Schwob JE, Hong SC, Knecht M,Kobal G, *Anterior distribution of human olfactory epithelium.* Laryngoscope, 2000. **110**(3 Pt 1): p. 417-421.
26. Morrison EE ,Costanzo RM, *Morphology of the human olfactory epithelium.* J Comp Neurol, 1990. **297**(1): p. 1-13.
27. Naessen R, *The "receptor surface" of the olfactory organ (epithelium) of man and guinea pig. A descriptive and experimental study.* Acta Otolaryngol, 1971. **71**(4): p. 335-348.
28. Moran DT, Rowley JC, 3rd,Jafek BW, *Electron microscopy of human olfactory epithelium reveals a new cell type: the microvillar cell.* Brain Res, 1982. **253**(1-2): p. 39-46.
29. Paik SI, Lehman MN, Seiden AM, Duncan HJ,Smith DV, *Human olfactory biopsy. The influence of age and receptor distribution.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1992. **118**(7): p. 731-738.
30. Rowley JC, 3rd, Moran DT,Jafek BW, *Peroxidase backfills suggest the mammalian olfactory epithelium contains a second morphologically distinct class of bipolar sensory neuron: the microvillar cell.* Brain Res, 1989. **502**(2): p. 387-400.
31. Jones DT ,Reed RR, *Golf: an olfactory neuron specific-G protein involved in odorant signal transduction.* Science, 1989. **244**(4906): p. 790-795.
32. Allison AC ,Warwick RT, *Quantitative observations on the olfactory system of the rabbit.* Brain, 1949. **72**(Pt. 2): p. 186-197.
33. Getchell TV, *Analysis of intracellular recordings from salamander olfactory epithelium.* Brain Res, 1977. **123**(2): p. 275-286.
34. Masukawa LM, Hedlund B,Shepherd GM, *Electrophysiological properties of identified cells in the in vitro olfactory epithelium of the tiger salamander.* J Neurosci, 1985. **5**(1): p. 128-135.
35. Eibenstein A, Fioretti AB, Lena C, Rosati N, Amabile G,Fusetti M, *Modern psychophysical tests to assess olfactory function.* Neurol Sci, 2005. **26**(3): p. 147-155.

36. Goldstein BJ, Fang H, Youngentob SL,Schwob JE, *Transplantation of multipotent progenitors from the adult olfactory epithelium.* Neuroreport, 1998. **9**(7): p. 1611-1617.
37. Jang W, Youngentob SL,Schwob JE, *Globose basal cells are required for reconstitution of olfactory epithelium after methyl bromide lesion.* J Comp Neurol, 2003. **460**(1): p. 123-140.
38. Graziadei PP, Levine RR,Monti Graziadei GA, *Plasticity of connections of the olfactory sensory neuron: regeneration into the forebrain following bulbectomy in the neonatal mouse.* Neuroscience, 1979. **4**(6): p. 713-727.
39. Guntinas-Lichius O, Wewetzer K, Tomov TL, Azzolin N, Kazemi S, Streppel M, Neiss WF,Angelov DN, *Transplantation of olfactory mucosa minimizes axonal branching and promotes the recovery of vibrissae motor performance after facial nerve repair in rats.* J Neurosci, 2002. **22**(16): p. 7121-7131.
40. Dulac C ,Axel R, *A novel family of genes encoding putative pheromone receptors in mammals.* Cell, 1995. **83**(2): p. 195-206.
41. Meredith M, *Human vomeronasal organ function: a critical review of best and worst cases.* Chem Senses, 2001. **26**(4): p. 433-445.
42. Monti-Bloch L, Jennings-White C, Dolberg DS,Berliner DL, *The human vomeronasal system.* Psychoneuroendocrinology, 1994. **19**(5-7): p. 673-686.
43. Monti-Bloch L, Jennings-White C,Berliner DL, *The human vomeronasal system. A review.* Ann N Y Acad Sci, 1998. **855**: p. 373-389.
44. Savic I, Berglund H, Gulyas B,Roland P, *Smelling of odorous sex hormone-like compounds causes sex-differentiated hypothalamic activations in humans.* Neuron, 2001. **31**(4): p. 661-668.
45. Gesteland RC, Lettvin JY,Pitts WH, *Chemical transmission in the nose of the frog.* J Physiol, 1965. **181**(3): p. 525-559.
46. Garcia-Velasco J ,Garcia-Casas S, *Nose surgery and the vomeronasal organ.* Aesthetic Plast Surg, 1995. **19**(5): p. 451-454.
47. Allison AC, *The structure of the olfactory bulb and its relationship to the olfactory pathways in the rabbit and the rat.* J Comp Neurol, 1953. **98**(2): p. 309-353.

48. Pedersen PE, Jastreboff PJ, Stewart WB,Shepherd GM, *Mapping of an olfactory receptor population that projects to a specific region in the rat olfactory bulb.* J Comp Neurol, 1986. **250**(1): p. 93-108.
49. Ressler KJ, Sullivan SL,Buck LB, *A zonal organization of odorant receptor gene expression in the olfactory epithelium.* Cell, 1993. **73**(3): p. 597-609.
50. Stewart WB, Kauer JS,Shepherd GM, *Functional organization of rat olfactory bulb analysed by the 2-deoxyglucose method.* J Comp Neurol, 1979. **185**(4): p. 715-734.
51. Leveteau J, Andriason I,Mac Leod P, *Interbulbar reciprocal inhibition in frog olfaction.* Behav Brain Res, 1993. **54**(1): p. 103-106.
52. Cooper HM, Parvopassu F, Herbin M,Magnin M, *Neuroanatomical pathways linking vision and olfaction in mammals.* Psychoneuroendocrinology, 1994. **19**(5-7): p. 623-639.
53. Bignetti E, Cavaggioni A, Pelosi P, Persaud KC, Sorbi RT,Tirindelli R, *Purification and characterisation of an odorant-binding protein from cow nasal tissue.* Eur J Biochem, 1985. **149**(2): p. 227-231.
54. Briand L, Eloit C, Nespoulous C, Bezirard V, Huet JC, Henry C, Blon F, Trotier D,Pernollet JC, *Evidence of an odorant-binding protein in the human olfactory mucus: location, structural characterization, and odorant-binding properties.* Biochemistry, 2002. **41**(23): p. 7241-7252.
55. Lacazette E, Gachon AM,Pitiot G, *A novel human odorant-binding protein gene family resulting from genomic duplicons at 9q34: differential expression in the oral and genital spheres.* Hum Mol Genet, 2000. **9**(2): p. 289-301.
56. Pelosi P, *Odorant-binding proteins.* Crit Rev Biochem Mol Biol, 1994. **29**(3): p. 199-228.
57. Pevsner J, Sklar PB,Snyder SH, *Odorant-binding protein: localization to nasal glands and secretions.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1986. **83**(13): p. 4942-4946.
58. Briand L, Nespoulous C, Perez V, Remy JJ, Huet JC,Pernollet JC, *Ligand-binding properties and structural characterization of a novel rat odorant-binding protein variant.* Eur J Biochem, 2000. **267**(10): p. 3079-3089.

59. Senf W, Menco BP, Punter PH,Duyvesteyn P, *Determination of odour affinities based on the dose-response relationships of the frog's electro-olfactogram.* Experientia, 1980. **36**(2): p. 213-215.
60. Lazar J, Greenwood DR, Rasmussen LE,Prestwich GD, *Molecular and functional characterization of an odorant binding protein of the Asian elephant, Elephas maximus: implications for the role of lipocalins in mammalian olfaction.* Biochemistry, 2002. **41**(39): p. 11786-11794.
61. Tegoni M, Pelosi P, Vincent F, Spinelli S, Campanacci V, Grolli S, Ramoni R,Cambillau C, *Mammalian odorant binding proteins.* Biochim Biophys Acta, 2000. **1482**(1-2): p. 229-240.
62. Carr WE, Gleeson RA,Trapido-Rosenthal HG, *The role of perireceptor events in chemosensory processes.* Trends Neurosci, 1990. **13**(6): p. 212-215.
63. Getchell TV, *Functional properties of vertebrate olfactory receptor neurons.* Physiol Rev, 1986. **66**(3): p. 772-818.
64. Lancet D, *Vertebrate olfactory reception.* Annu Rev Neurosci, 1986. **9**: p. 329-355.
65. Zhainazarov AB ,Ache BW, *Odor-induced currents in Xenopus olfactory receptor cells measured with perforated-patch recording.* J Neurophysiol, 1995. **74**(1): p. 479-483.
66. Griff IC ,Reed RR, *The genetics of olfaction.* Curr Opin Neurobiol, 1995. **5**(4): p. 456-460.
67. Sullivan SL, Ressler KJ,Buck LB, *Spatial patterning and information coding in the olfactory system.* Curr Opin Genet Dev, 1995. **5**(4): p. 516-523.
68. Ache BW ,Zhainazarov A, *Dual second-messenger pathways in olfactory transduction.* Curr Opin Neurobiol, 1995. **5**(4): p. 461-466.
69. Trotier D, *Intensity coding in olfactory receptor cells.* Semin Cell Biol, 1994. **5**(1): p. 47-54.
70. Ikeda K, Sakurada T, Sasaki Y, Takasaka T,Furukawa Y, *Clinical investigation of olfactory and auditory function in type I pseudohypoparathyroidism: participation of adenylate cyclase system.* J Laryngol Otol, 1988. **102**(12): p. 1111-1114.

71. Weinstock RS, Wright HN, Spiegel AM, Levine MA,Moses AM, *Olfactory dysfunction in humans with deficient guanine nucleotide-binding protein.* Nature, 1986. **322**(6080): p. 635-636.
72. Breer H ,Shepherd GM, *Implications of the NO/cGMP system for olfaction.* Trends Neurosci, 1993. **16**(1): p. 5-9.
73. Dellacorte C, Kalinoski DL, Huque T, Wysocki L,Restrepo D, *NADPH diaphorase staining suggests localization of nitric oxide synthase within mature vertebrate olfactory neurons.* Neuroscience, 1995. **66**(1): p. 215-225.
74. Adrian ED, *Sensory discrimination with some recent evidence from the olfactory organ.* Br Med Bull, 1950. **6**(4): p. 330-333.
75. Adrian ED, *The electrical activity of the mammalian olfactory bulb.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1950. **2**(4): p. 377-388.
76. Adrian ED, *[The discrimination of odours by the nose].* Schweiz Med Wochenschr, 1952. **82**(39): p. 973-974.
77. Adrian ED, *Sensory messages and sensation; the response of the olfactory organ to different smells.* Acta Physiol Scand, 1953. **29**(1): p. 5-14.
78. Adrian ED, *The basis of sensation; some recent studies of olfaction.* Br Med J, 1954. **1**(4857): p. 287-290.
79. Kauer JS ,Moulton DG, *Responses of olfactory bulb neurones to odour stimulation of small nasal areas in the salamander.* J Physiol, 1974. **243**(3): p. 717-737.
80. Mackay-Sim A, Shaman P,Moulton DG, *Topographic coding of olfactory quality: odorant-specific patterns of epithelial responsivity in the salamander.* J Neurophysiol, 1982. **48**(2): p. 584-596.
81. Moulton DG, *Spatial patterning of response to odors in the peripheral olfactory system.* Physiol Rev, 1976. **56**(3): p. 578-593.
82. Mathews DF, *Response patterns of single units in the olfactory bulb of the rat to odor.* Brain Res, 1972. **47**(2): p. 389-400.
83. Girardot MN ,Derby CD, *Independent components of the neural population response for discrimination of quality and intensity of chemical stimuli.* Brain Behav Evol, 1990. **35**(3): p. 129-145.

84. Mozell MM, *Olfactory Discrimination: Electrophysiological Spatiotemporal Basis.* Science, 1964. **143**(3612): p. 1336-1337.
85. Mozell MM, *The spatiotemporal analysis of odorants at the level of the olfactory receptor sheet.* J Gen Physiol, 1966. **50**(1): p. 25-41.
86. Mozell MM, *Evidence for a chromatographic model of olfaction.* J Gen Physiol, 1970. **56**(1): p. 46-63.
87. Hornung DE ,Mozell MM, *Factors influencing the differential sorption of odorant molecules across the olfactory mucosa.* J Gen Physiol, 1977. **69**(3): p. 343 -361.
88. Laing DG, *Coding of chemosensory stimulus mixtures.* Ann N Y Acad Sci, 1987. **510**: p. 61-66.
89. Mozell MM, *Evidence for Sorption as a Mechanism of the Olfactory Analysis of Vapours.* Nature, 1964. **203**: p. 1181-1182.
90. Mozell MM ,Jagodowicz M, *Chromatographic separation of odorants by the nose: retention times measured across in vivo olfactory mucosa.* Science, 1973. **181**(4106): p. 1247-1249.
91. Mozell MM ,Jagodowicz M, *Mechanisms underlying the analysis of odorant quality at the level of the olfactory mucosa. I. Spatiotemporal sorption patterns.* Ann N Y Acad Sci, 1974. **237**(0): p. 76-90.
92. Wilson DA ,Leon M, *Spatial patterns of olfactory bulb single-unit responses to learned olfactory cues in young rats.* J Neurophysiol, 1988. **59**(6): p. 1770-1782.
93. Firestein S, *How the olfactory system makes sense of scents.* Nature, 2001. **413**(6852): p. 211-218.
94. Xu F, Greer CA,Shepherd GM, *Odor maps in the olfactory bulb.* J Comp Neurol, 2000. **422**(4): p. 489-495.
95. Mombaerts P, *How smell develops.* Nat Neurosci, 2001. **4 Suppl**: p. 1192-1198.
96. Axel R, *The molecular logic of smell.* Sci Am, 1995. **273**(4): p. 154-159.
97. Griff IC ,Reed RR, *The genetic basis for specific anosmia to isovaleric acid in the mouse.* Cell, 1995. **83**(3): p. 407-414.

98. Reed RR, *The molecular basis of sensitivity and specificity in olfaction.* Semin Cell Biol, 1994. **5**(1): p. 33-38.
99. Brauchli P, Ruegg PB, Etzweiler F,Zeier H, *Electrocortical and autonomic alteration by administration of a pleasant and an unpleasant odor.* Chem Senses, 1995. **20**(5): p. 505-515.
100. Zatorre RJ ,Jones-Gotman M, *Right-nostril advantage for discrimination of odors.* Percept Psychophys, 1990. **47**(6): p. 526-531.
101. Bellas DN, Novelly RA,Eskenazi B, *Olfactory lateralization and identification in right hemisphere lesion and control patients.* Neuropsychologia, 1989. **27**(9): p. 1187-1191.
102. Brand G ,Jacquot L, *Quality of odor and olfactory lateralization processes in humans.* Neurosci Lett, 2001. **316**(2): p. 91-94.
103. Hornung DE ,Leopold DA, *Relationship between uninasal anatomy and uninasal olfactory ability.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1999. **125**(1): p. 53-58.
104. Brand G, Millot JL,Henquell D, *Complexity of olfactory lateralization processes revealed by functional imaging: a review.* Neurosci Biobehav Rev, 2001. **25**(2): p. 159-166.
105. Broman DA, Olsson MJ,Nordin S, *Lateralization of olfactory cognitive functions: effects of rhinal side of stimulation.* Chem Senses, 2001. **26**(9): p. 1187-1192.
106. Herz RS ,Cupchik GC, *The emotional distinctiveness of odor-evoked memories.* Chem Senses, 1995. **20**(5): p. 517-528.
107. Wippich W, Mecklenbrauker S,Trouet J, *[Implicit and explicit memories of odors].* Arch Psychol (Frankf), 1989. **141**(3): p. 195-211.
108. Bromley SM ,Doty RL, *Odor recognition memory is better under bilateral than unilateral test conditions.* Cortex, 1995. **31**(1): p. 25-40.
109. Varendi H, Porter RH,Winberg J, *Does the newborn baby find the nipple by smell?* Lancet, 1994. **344**(8928): p. 989-990.
110. Macfarlane A, *Olfaction in the development of social preferences in the human neonate.* Ciba Found Symp, 1975(33): p. 103-117.

111. Schmidt HJ ,Beauchamp GK, *Adult-like odor preferences and aversions in three-year-old children.* Child Dev, 1988. **59**(4): p. 1136-1143.
112. Strickland M, Jessee PO,Filsinger EE, *A procedure for obtaining young children's reports of olfactory stimuli.* Percept Psychophys, 1988. **44**(4): p. 379-382.
113. Koelega HS, *Prepubescent children may have specific deficits in olfactory sensitivity.* Percept Mot Skills, 1994. **78**(1): p. 191-199.
114. Meisami E, *A proposed relationship between increases in the number of olfactory receptor neurons, convergence ratio and sensitivity in the developing rat.* Brain Res Dev Brain Res, 1989. **46**(1): p. 9-19.
115. Karlson P ,Luscher M, *Pheromones': a new term for a class of biologically active substances.* Nature, 1959. **183**(4653): p. 55-56.
116. Doty RL, *A review of olfactory dysfunctions in man.* Am J Otolaryngol, 1979. **1**(1): p. 57-79.
117. Doty RL, Ford M, Preti G,Huggins GR, *Changes in the intensity and pleasantness of human vaginal odors during the menstrual cycle.* Science, 1975. **190**(4221): p. 1316-1318.
118. Doty RL, Snyder PJ, Huggins GR,Lowry LD, *Endocrine, cardiovascular, and psychological correlated of olfactory sensitivity changes during the human menstrual cycle.* J Comp Physiol Psychol, 1981. **95**(1): p. 45-60.
119. Russell MJ, Switz GM,Thompson K, *Olfactory influences on the human menstrual cycle.* Pharmacol Biochem Behav, 1980. **13**(5): p. 737-738.
120. Preti G, Wysocki CJ, Barnhart KT, Sondheimer SJ,Leyden JJ, *Male axillary extracts contain pheromones that affect pulsatile secretion of luteinizing hormone and mood in women recipients.* Biol Reprod, 2003. **68**(6): p. 2107-2113.
121. West SE ,Doty RL, *Influence of epilepsy and temporal lobe resection on olfactory function.* Epilepsia, 1995. **36**(6): p. 531-542.
122. Dade LA, Zatorre RJ,Jones-Gotman M, *Olfactory learning: convergent findings from lesion and brain imaging studies in humans.* Brain, 2002. **125**(Pt 1): p. 86-101.

123. Rausch R, Serafetinides EA,Crandall PH, *Olfactory memory in patients with anterior temporal lobectomy.* Cortex, 1977. **13**(4): p. 445-452.

124. Henkin RI, Comiter H, Fedio P,O'Doherty D, *Defects in taste and smell recognition following temporal lobectomy.* Trans Am Neurol Assoc, 1977. **102**: p. 146-150.

125. Zhao K, Dalton P, Yang GC,Scherer PW, *Numerical modeling of turbulent and laminar airflow and odorant transport during sniffing in the human and rat nose.* Chem Senses, 2006. **31**(2): p. 107-118.

126. Sobel N, Prabhakaran V, Desmond JE, Glover GH, Goode RL, Sullivan EV,Gabrieli JD, *Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex.* Nature, 1998. **392**(6673): p. 282-286.

127. Bensafi M, Porter J, Pouliot S, Mainland J, Johnson B, Zelano C, Young N, Bremner E, Aframian D, Khan R,Sobel N, *Olfactomotor activity during imagery mimics that during perception.* Nat Neurosci, 2003. **6**(11): p. 1142-1144.

128. Bensafi M, Pouliot S,Sobel N, *Odorant-specific patterns of sniffing during imagery distinguish 'bad' and 'good' olfactory imagers.* Chem Senses, 2005. **30**(6): p. 521-529.

129. Hahn I, Scherer PW,Mozell MM, *Velocity profiles measured for airflow through a large-scale model of the human nasal cavity.* J Appl Physiol, 1993. **75**(5): p. 2273-2287.

130. Kelly JT, Prasad AK,Wexler AS, *Detailed flow patterns in the nasal cavity.* J Appl Physiol, 2000. **89**(1): p. 323-337.

131. Youngentob SL, Mozell MM, Sheehe PR,Hornung DE, *A quantitative analysis of sniffing strategies in rats performing odor detection tasks.* Physiol Behav, 1987. **41**(1): p. 59-69.

132. Zhao K, Pribitkin EA, Cowart BJ, Rosen D, Scherer PW,Dalton P, *Numerical modeling of nasal obstruction and endoscopic surgical intervention: outcome to airflow and olfaction.* Am J Rhinol, 2006. **20**(3): p. 308-316.

133. Keyhani K, Scherer PW,Mozell MM, *Numerical simulation of airflow in the human nasal cavity.* J Biomech Eng, 1995. **117**(4): p. 429-441.

134. Keyhani K, Scherer PW,Mozell MM, *A numerical model of nasal odorant transport for the analysis of human olfaction.* J Theor Biol, 1997. **186**(3): p. 279-301.
135. Sobel N, Khan RM, Hartley CA, Sullivan EV,Gabrieli JD, *Sniffing longer rather than stronger to maintain olfactory detection threshold.* Chem Senses, 2000. **25**(1): p. 1-8.
136. Scherer PW, Hahn, II,Mozell MM, *The biophysics of nasal airflow.* Otolaryngol Clin North Am, 1989. **22**(2): p. 265-278.
137. Laing DG, *Characterisation of human behaviour during odour perception.* Perception, 1982. **11**(2): p. 221-230.
138. Schneider RA ,Wolf S, *Relation of olfactory acuity to nasal membrane function.* J Appl Physiol, 1960. **15**: p. 914-920.
139. Rous J ,Kober B, *[Influence of one-side nasal respiratory occlusion on the olfactory threshold values].* Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd, 1970. **196**(2): p. 374-377.
140. Vainio-Mattila J, *Correlations of nasal symptoms and signs in random sampling study.* Acta Otolaryngol Suppl, 1974. **318**: p. 1-48.
141. Goldwyn RM ,Shore S, *The effects of submucous resection and rhinoplasty on the sense of smell.* Plast Reconstr Surg, 1968. **41**(5): p. 427-432.
142. Kittel G ,Waller G, *[Smell-improving effect of Cottle's septum operation].* Z Laryngol Rhinol Otol, 1973. **52**(4): p. 280-284.
143. Leopold DA ,Lagoe RJ, *Hospital mortality for otolaryngologic disorders in New York State.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1988. **114**(4): p. 416-420.
144. Doty RL ,Frye R, *Influence of nasal obstruction on smell function.* Otolaryngol Clin North Am, 1989. **22**(2): p. 397-411.
145. Eccles R, Jawad MS,Morris S, *Olfactory and trigeminal thresholds and nasal resistance to airflow.* Acta Otolaryngol, 1989. **108**(3-4): p. 268-273.
146. Baroody FM, Gungor A, deTineo M, Haney L, Blair C,Naclerio RM, *Comparison of the response to histamine challenge of the nose and the maxillary sinus: effect of loratadine.* J Appl Physiol, 1999. **87**(3): p. 1038-1047.

147. Wagenmann M, Baroody FM, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM,Naclerio RM, *The effect of terfenadine on unilateral nasal challenge with allergen.* J Allergy Clin Immunol, 1994. **93**(3): p. 594-605.

148. Baroody FM, Shenaq D, DeTineo M, Wang J,Naclerio RM, *Fluticasone furoate nasal spray reduces the nasal-ocular reflex: a mechanism for the efficacy of topical steroids in controlling allergic eye symptoms.* J Allergy Clin Immunol, 2009. **123**(6): p. 1342-1348.

149. Murphy C, Cain WS,Bartoshuk LM, *Mutual action of taste and olfaction.* Sens Processes, 1977. **1**(3): p. 204-211.

150. Baraniuk JN, *Neural regulation of mucosal function.* Pulm Pharmacol Ther, 2008. **21**(3): p. 442-448.

151. Westerman ST, *"How I do it"--head and neck: a targeted problem and its solution. An objective approach to subjective testing for sensation of taste and smell.* Laryngoscope, 1981. **91**(2): p. 301-303.

152. Laing DG, Link C, Jinks AL,Hutchinson I, *The limited capacity of humans to identify the components of taste mixtures and taste-odour mixtures.* Perception, 2002. **31**(5): p. 617-635.

153. Albers MW, Tabert MH,Devanand DP, *Olfactory dysfunction as a predictor of neurodegenerative disease.* Curr Neurol Neurosci Rep, 2006. **6**(5): p. 379-386.

154. Barrios FA, Gonzalez L, Favila R, Alonso ME, Salgado PM, Diaz R,Fernandez-Ruiz J, *Olfaction and neurodegeneration in HD.* Neuroreport, 2007. **18**(1): p. 73-76.

155. Doty RL, *The olfactory vector hypothesis of neurodegenerative disease: is it viable?* Ann Neurol, 2008. **63**(1): p. 7-15.

156. Davidson TM ,Murphy C, *Rapid clinical evaluation of anosmia. The alcohol sniff test.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1997. **123**(6): p. 591-594.

157. Furukawa M, Kamide M, Miwa T,Umeda R, *Significance of intravenous olfaction test using thiamine propyldisulfide (Alinamin) in olfactometry.* Auris Nasus Larynx, 1988. **15**(1): p. 25-31.

158. Okabe E, *[A study on the mechanism of phleboid olfactory function].* Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho, 1989. **92**(1): p. 111-120.

159. Pierce J ,Halpern BP, *Orthonasal and retronasal odorant identification based upon vapor phase input from common substances.* Chem Senses, 1996. **21**(5): p. 529-543.
160. Heilmann S, Strehle G, Rosenheim K, Damm M,Hummel T, *Clinical assessment of retronasal olfactory function.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002. **128**(4): p. 414-418.
161. Savic I, *Brain imaging studies of the functional organization of human olfaction.* Neuroscientist, 2002. **8**(3): p. 204-211.
162. Kato T, Shiraishi K, Harada H, Yoshimine K, Morizono T,Soda T, *A device for controlling odorant stimulation and olfactory evoked responses in humans.* Auris Nasus Larynx, 1995. **22**(2): p. 103-112.
163. Shibuya T, *Dissociation of Olfactory Neural Response and Mucosal Potential.* Science, 1964. **143**(3612): p. 1338-1339.
164. Furukawa M, Kamide M, Ohkado T,Umeda R, *Electro-olfactogram (EOG) in olfactometry.* Auris Nasus Larynx, 1989. **16**(1): p. 33-38.
165. Kobal G ,Hummel C, *Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1988. **71**(4): p. 241-250.
166. Walter WG, Cooper R, Aldridge VJ, McCallum WC,Winter AL, *Contingent Negative Variation: An Electric Sign of Sensorimotor Association and Expectancy in the Human Brain.* Nature, 1964. **203**: p. 380-384.
167. Matern G, Matthias C,Mrowinski D, *[Olfactory evoked potentials and contingent negative variation in expert assessment of disordered sense of smell]*. Laryngorhinootologie, 1995. **74**(2): p. 118-121.
168. Amoore JE ,Ollman BG, *Practical test kits for quantitatively evaluating the sense of smell.* Rhinology, 1983. **21**(1): p. 49-54.
169. Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E,Hummel T, *Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds.* Eur Arch Otorhinolaryngol, 2000. **257**(4): p. 205-211.

170. Benignus VA ,Prah JD, *Flow thresholds of nonodorous air through the human naris as a function of temperature and humidity.* Percept Psychophys, 1980. **27**(6): p. 569-573.
171. Laing DG, *Natural sniffing gives optimum odour perception for humans.* Perception, 1983. **12**(2): p. 99-117.
172. Laing DG, *Optimum perception of odor intensity by humans.* Physiol Behav, 1985. **34**(4): p. 569-574.
173. Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP,Dann MS, *University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic.* Laryngoscope, 1984. **94**(2 Pt 1): p. 176-178.
174. Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB,Leonard G, *Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center.* Laryngoscope, 1988. **98**(1): p. 83-88.
175. Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S,Wolf S, *"Sniffin' sticks": screening of olfactory performance.* Rhinology, 1996. **34**(4): p. 222-226.
176. Hummel T, Konnerth CG, Rosenheim K,Kobal G, *Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss.* Ann Otol Rhinol Laryngol, 2001. **110**(10): p. 976-981.
177. Neumann C, Tsioulos K, Merkonidis C, Salam M, Clark A,Philpott C, *Validation study of the "Sniffin' Sticks" olfactory test in a British population: a preliminary communication.* Clin Otolaryngol, 2012. **37**(1): p. 23-27.
178. Doty RL, McKeown DA, Lee WW,Shaman P, *A study of the test-retest reliability of ten olfactory tests.* Chem Senses, 1995. **20**(6): p. 645-656.
179. Doty RL, Frye RE,Agrawal U, *Internal consistency reliability of the fractionated and whole University of Pennsylvania Smell Identification Test.* Percept Psychophys, 1989. **45**(5): p. 381-384.
180. Callahan CD ,Hinkebein J, *Neuropsychological significance of anosmia following traumatic brain injury.* J Head Trauma Rehabil, 1999. **14**(6): p. 581-587.
181. Hawkes C, *Olfaction in neurodegenerative disorder.* Mov Disord, 2003. **18**(4): p. 364-372.

182. Devanand DP, Michaels-Marston KS, Liu X, Pelton GH, Padilla M, Marder K, Bell K, Stern Y,Mayeux R, *Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up.* Am J Psychiatry, 2000. **157**(9): p. 1399-1405.

183. Wang QS, Tian L, Huang YL, Qin S, He LQ,Zhou JN, *Olfactory identification and apolipoprotein E epsilon 4 allele in mild cognitive impairment.* Brain Res, 2002. **951**(1): p. 77-81.

184. Doty RL, Li C, Mannon LJ,Yousem DM, *Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: relation to longitudinal changes in plaque numbers in central olfactory structures.* Neurology, 1999. **53**(4): p. 880-882.

185. Cain WS, *Testing olfaction in a clinical setting.* Ear Nose Throat J, 1989. **68**(4): p. 316, 322-318.

186. Welge-Luessen A, Kobal G,Wolfensberger M, *Assessing olfactory function in laryngectomees using the Sniffin'Sticks test battery and chemosensory evoked potentials.* Laryngoscope, 2000. **110**(2 Pt 1): p. 303-307.

187. Rupp CI, Kurz M, Kemmler G, Mair D, Hausmann A, Hinterhuber H,Fleischhacker WW, *Reduced olfactory sensitivity, discrimination, and identification in patients with alcohol dependence.* Alcohol Clin Exp Res, 2003. **27**(3): p. 432-439.

188. Mueller C, Temmel AF, Quint C, Rieger A,Hummel T, *Olfactory function in HIV-positive subjects.* Acta Otolaryngol, 2002. **122**(1): p. 67-71.

189. Damm M, Eckel HE, Jungehulsing M,Hummel T, *Olfactory changes at threshold and suprathreshold levels following septoplasty with partial inferior turbinectomy.* Ann Otol Rhinol Laryngol, 2003. **112**(1): p. 91-97.

190. Daum RF, Sekinger B, Kobal G,Lang CJ, *[Olfactory testing with "sniffin' sticks" for clinical diagnosis of Parkinson disease].* Nervenarzt, 2000. **71**(8): p. 643-650.

191. Peters JM, Hummel T, Kratzsch T, Lotsch J, Skarke C,Frolich L, *Olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an investigation using psychophysical and electrophysiological techniques.* Am J Psychiatry, 2003. **160**(11): p. 1995-2002.

192. Nordin S, Bramerson A, Liden E,Bende M, *The Scandinavian Odor-Identification Test: development, reliability, validity and normative data.* Acta Otolaryngol, 1998. **118**(2): p. 226-234.
193. Lecanu JB, Faulcon P, Werner A,Bonfils P, *[Normative data of the Biolfa(R) olfactory test].* Ann Otolaryngol Chir Cervicofac, 2002. **119**(3): p. 164-169.
194. Bensafi M, Rouby C, Farget V, Bertrand B, Vigouroux M,Holley A, *Perceptual, affective, and cognitive judgments of odors: pleasantness and handedness effects.* Brain Cogn, 2003. **51**(3): p. 270-275.
195. Frank RA, Dulay MF,Gesteland RC, *Assessment of the Sniff Magnitude Test as a clinical test of olfactory function.* Physiol Behav, 2003. **78**(2): p. 195-204.
196. Frank RA, Dulay MF, Niergarth KA,Gesteland RC, *A comparison of the sniff magnitude test and the University of Pennsylvania Smell Identification Test in children and nonnative English speakers.* Physiol Behav, 2004. **81**(3): p. 475-480.
197. Doty RL, Marcus A,Lee WW, *Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT).* Laryngoscope, 1996. **106**(3 Pt 1): p. 353-356.
198. Briner HR ,Simmen D, *Smell diskettes as screening test of olfaction.* Rhinology, 1999. **37**(4): p. 145-148.
199. Doty RL, Smith R, McKeown DA,Raj J, *Tests of human olfactory function: principal components analysis suggests that most measure a common source of variance.* Percept Psychophys, 1994. **56**(6): p. 701-707.
200. Richman RA, Wallace K,Sheehe PR, *Assessment of an abbreviated odorant identification task for children: a rapid screening device for schools and clinics.* Acta Paediatr, 1995. **84**(4): p. 434-437.
201. Richman RA, Sheehe PR, McCanty T, Vespasiano M, Post EM, Guzi S,Wright H, *Olfactory deficits in boys with cleft palate.* Pediatrics, 1988. **82**(6): p. 840-844.
202. Ghorbanian SN, Paradise JL,Doty RL, *Odor perception in children in relation to nasal obstruction.* Pediatrics, 1983. **72**(4): p. 510-516.

203. Richman RA, Sheehe PR, Wallace K, Hyde JM,Coplan J, *Olfactory performance during childhood. II. Developing a discrimination task for children.* J Pediatr, 1995. **127**(3): p. 421-426.

204. Hummel T, Kobal G, Gudziol H,Mackay-Sim A, *Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects.* Eur Arch Otorhinolaryngol, 2007. **264**(3): p. 237-243.

205. Hornung DE, Kurtz DB, Bradshaw CB, Seipel DM, Kent PF, Blair DC,Emko P, *The olfactory loss that accompanies an HIV infection.* Physiol Behav, 1998. **64**(4): p. 549-556.

206. Jones-Gotman M ,Zatorre RJ, *Olfactory identification deficits in patients with focal cerebral excision.* Neuropsychologia, 1988. **26**(3): p. 387-400.

207. Moberg PJ, Agrin R, Gur RE, Gur RC, Turetsky BI,Doty RL, *Olfactory dysfunction in schizophrenia: a qualitative and quantitative review.* Neuropsychopharmacology, 1999. **21**(3): p. 325-340.

208. Rawson NE, Gomez G, Cowart B, Brand JG, Lowry LD, Pribitkin EA,Restrepo D, *Selectivity and response characteristics of human olfactory neurons.* J Neurophysiol, 1997. **77**(3): p. 1606-1613.

209. Mackay-Sim A, Johnston AN, Owen C,Burne TH, *Olfactory ability in the healthy population: reassessing presbyosmia.* Chem Senses, 2006. **31**(8): p. 763-771.

210. Velle W, *Sex differences in sensory functions.* Perspect Biol Med, 1987. **30**(4): p. 490-522.

211. Koelega HS, *Sex differences in olfactory sensitivity and the problem of the generality of smell acuity.* Percept Mot Skills, 1994. **78**(1): p. 203-213.

212. Brand G ,Millot JL, *Sex differences in human olfaction: between evidence and enigma.* Q J Exp Psychol B, 2001. **54**(3): p. 259-270.

213. Corwin J, Loury M,Gilbert AN, *Workplace, age, and sex as mediators of olfactory function: data from the National Geographic Smell Survey.* J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci, 1995. **50**(4): p. P179-186.

214. Dalton P, Doolittle N,Breslin PA, *Gender-specific induction of enhanced sensitivity to odors.* Nat Neurosci, 2002. **5**(3): p. 199-200.

215. Doty RL ,Kerr KL, *Episodic odor memory: influences of handedness, sex, and side of nose.* Neuropsychologia, 2005. **43**(12): p. 1749-1753.
216. Koelega HS ,Koster EP, *Some experiments on sex differences in odor perception.* Ann N Y Acad Sci, 1974. **237**(0): p. 234-246.
217. Lundstrom JN, Frasnelli J, Larsson M,Hummel T, *Sex differentiated responses to intranasal trigeminal stimuli.* Int J Psychophysiol, 2005. **57**(3): p. 181-186.
218. Schneider RA, *Newer insights into the role and modifications of olfaction in man through clinical studies.* Ann N Y Acad Sci, 1974. **237**(0): p. 217-223.
219. Bruce HM, *A block to pregnancy in the mouse caused by proximity of strange males.* J Reprod Fertil, 1960. **1**: p. 96-103.
220. Koelega HS, *Diurnal variations in olfactory sensitivity and the relationship to food intake.* Percept Mot Skills, 1994. **78**(1): p. 215-226.
221. Cabanac M, *Physiological role of pleasure.* Science, 1971. **173**(4002): p. 1103-1107.
222. Baylin F ,Moulton DG, *Adaptation and cross-adaptation to odor stimulation of olfactory receptors in the tiger salamander.* J Gen Physiol, 1979. **74**(1): p. 37-55.
223. Moncrieff RW, *The sorptive properties of the olfactory membrane.* J Physiol, 1955. **130**(3): p. 543-558.
224. O'Connell RJ, Stevens DA,Zogby LM, *Individual differences in the perceived intensity and quality of specific odors following self- and cross-adaptation.* Chem Senses, 1994. **19**(3): p. 197-208.
225. Laing DG, Eddy A, Francis GW,Stephens L, *Evidence for the temporal processing of odor mixtures in humans.* Brain Res, 1994. **651**(1-2): p. 317-328.
226. Mattes RD, Cowart BJ, Schiavo MA, Arnold C, Garrison B, Kare MR,Lowry LD, *Dietary evaluation of patients with smell and/or taste disorders.* Am J Clin Nutr, 1990. **51**(2): p. 233-240.
227. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R,Nondahl DM, *Prevalence of olfactory impairment in older adults.* JAMA, 2002. **288**(18): p. 2307-2312.

228. Feldman JI, Wright HN,Leopold DA, *The initial evaluation of dysosmia.* Am J Otolaryngol, 1986. **7**(6): p. 431-444.
229. Schiffman SS, *Taste and smell in disease (second of two parts).* N Engl J Med, 1983. **308**(22): p. 1337-1343.
230. Schiffman SS, *Taste and smell in disease (first of two parts).* N Engl J Med, 1983. **308**(21): p. 1275-1279.
231. Scott AE, *Clinical characteristics of taste and smell disorders.* Ear Nose Throat J, 1989. **68**(4): p. 297-298, 301, 304-210 passim.
232. Davidson TM, Jalowayski A, Murphy C,Jacobs RD, *Evaluation and treatment of smell dysfunction.* West J Med, 1987. **146**(4): p. 434-438.
233. Mott AE ,Leopold DA, *Disorders in taste and smell.* Med Clin North Am, 1991. **75**(6): p. 1321-1353.
234. Leopold DA, *The relationship between nasal anatomy and human olfaction.* Laryngoscope, 1988. **98**(11): p. 1232-1238.
235. Apter AJ, Mott AE, Frank ME,Clive JM, *Allergic rhinitis and olfactory loss.* Ann Allergy Asthma Immunol, 1995. **75**(4): p. 311-316.
236. Hotchkiss WT, *Influence of prednisone on nasal polyposis with anosmia; preliminary report.* AMA Arch Otolaryngol, 1956. **64**(6): p. 478-479.
237. Jafek BW, Moran DT, Eller PM, Rowley JC, 3rd,Jafek TB, *Steroid-dependent anosmia.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1987. **113**(5): p. 547-549.
238. Martinkenas LV, *[Qualitative characteristics of olfactory disorders after stable nose injuries].* Vestn Otorinolaringol, 1976(6): p. 43-46.
239. Skopina EL, Tatarinova TE,Galkin IV, *[Significance of disorders of the respiratory and olfactory functions in forensic expert testimony in nasal injuries].* Vestn Otorinolaringol, 1979(5): p. 40-43.
240. Kern RC, *Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa.* Laryngoscope, 2000. **110**(7): p. 1071-1077.
241. Akerlund A, Bende M,Murphy C, *Olfactory threshold and nasal mucosal changes in experimentally induced common cold.* Acta Otolaryngol, 1995. **115**(1): p. 88-92.

242. Goodspeed RB, Gent JF,Catalanotto FA, *Chemosensory dysfunction. Clinical evaluation results from a taste and smell clinic.* Postgrad Med, 1987. **81**(1): p. 251-257, 260.
243. Hendriks AP, *Olfactory dysfunction.* Rhinology, 1988. **26**(4): p. 229-251.
244. Seiden AM, *Postviral olfactory loss.* Otolaryngol Clin North Am, 2004. **37**(6): p. 1159-1166.
245. Yamagishi M, Fujiwara M,Nakamura H, *Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection.* Rhinology, 1994. **32**(3): p. 113-118.
246. Yamagishi M, Hasegawa S,Nakano Y, *Examination and classification of human olfactory mucosa in patients with clinical olfactory disturbances.* Arch Otorhinolaryngol, 1988. **245**(5): p. 316-320.
247. Duncan HJ ,Seiden AM, *Long-term follow-up of olfactory loss secondary to head trauma and upper respiratory tract infection.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1995. **121**(10): p. 1183-1187.
248. Sumner D, *Post-Traumatic Anosmia.* Brain, 1964. **87**: p. 107-120.
249. Zusho H, *Posttraumatic anosmia.* Arch Otolaryngol, 1982. **108**(2): p. 90-92.
250. Jacobi G, Ritz A,Emrich R, *Cranial nerve damage after paediatric head trauma: a long-term follow-up study of 741 cases.* Acta Paediatr Hung, 1986. **27**(3): p. 173-187.
251. Caruso V, Hagan J,Manning H, *Quantitative olfactometry in the measurement of posttraumatic hyposmia. A simple method.* Arch Otolaryngol, 1969. **90**(4): p. 500-503.
252. Hasegawa S, Yamagishi M,Nakano Y, *Microscopic studies of human olfactory epithelia following traumatic anosmia.* Arch Otorhinolaryngol, 1986. **243**(2): p. 112-116.
253. Varney NR, *Prognostic significance of anosmia in patients with closed-head trauma.* J Clin Exp Neuropsychol, 1988. **10**(2): p. 250-254.
254. Levin HS, High WM,Eisenberg HM, *Impairment of olfactory recognition after closed head injury.* Brain, 1985. **108 (Pt 3)**: p. 579-591.

255. Stevens JC ,Cain WS, *Old-age deficits in the sense of smell as gauged by thresholds, magnitude matching, and odor identification.* Psychol Aging, 1987. **2**(1): p. 36-42.

256. Deems DA ,Doty RL, *Age-related changes in the phenyl ethyl alcohol odor detection threshold.* Trans Pa Acad Ophthalmol Otolaryngol, 1987. **39**(1): p. 646-650.

257. Doty RL, Shaman P,Dann M, *Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function.* Physiol Behav, 1984. **32**(3): p. 489-502.

258. Wysocki CJ ,Gilbert AN, *National Geographic Smell Survey. Effects of age are heterogenous.* Ann N Y Acad Sci, 1989. **561**: p. 12-28.

259. de Graaf C, Polet P,van Staveren WA, *Sensory perception and pleasantness of food flavors in elderly subjects.* J Gerontol, 1994. **49**(3): p. P93-99.

260. Duffy VB, Backstrand JR,Ferris AM, *Olfactory dysfunction and related nutritional risk in free-living, elderly women.* J Am Diet Assoc, 1995. **95**(8): p. 879-884; quiz 885-876.

261. Griep MI, Mets TF, Vercruysse A, Cromphout I, Ponjaert I, Toft J,Massart DL, *Food odor thresholds in relation to age, nutritional, and health status.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 1995. **50**(6): p. B407-414.

262. Cain WS, Reid F,Stevens JC, *Missing ingredients: aging and the discrimination of flavor.* J Nutr Elder, 1990. **9**(3): p. 3-15.

263. Bhatnagar KP, Kennedy RC, Baron G,Greenberg RA, *Number of mitral cells and the bulb volume in the aging human olfactory bulb: a quantitative morphological study.* Anat Rec, 1987. **218**(1): p. 73-87.

264. Liss L ,Gomez F, *The nature of senile changes of the human olfactory bulb and tract.* AMA Arch Otolaryngol, 1958. **67**(2): p. 167-171.

265. Doty RL, Reyes PF,Gregor T, *Presence of both odor identification and detection deficits in Alzheimer's disease.* Brain Res Bull, 1987. **18**(5): p. 597-600.

266. Jafek BW, Gordon AS, Moran DT,Eller PM, *Congenital anosmia.* Ear Nose Throat J, 1990. **69**(5): p. 331-337.

267. Patterson PM ,Lauder BA, *The incidence and probable inheritance of smell blindness to normal butyl mercaptan.* J Hered, 1948. **39**(10): p. 295-297.
268. Singh N, Grewal MS,Austin JH, *Familial anosmia.* Arch Neurol, 1970. **22**(1): p. 40-44.
269. Lygonis CS, *Familiar absence of olfaction.* Hereditas, 1969. **61**(3): p. 413-416.
270. Hudson R, Laska M, Berger T, Heye B, Schopohl J,Danek A, *Olfactory function in patients with hypogonadotropic hypogonadism: an all-or-none phenomenon?* Chem Senses, 1994. **19**(1): p. 57-69.
271. Kirk JM, Grant DB, Savage MO, Besser GM,Bouloux PM, *Identification of olfactory dysfunction in carriers of X-linked Kallmann's syndrome.* Clin Endocrinol (Oxf), 1994. **41**(5): p. 577-580.
272. Dewes W, Krahe T, Klingmuller D,Harder T, *[MR tomography of Kallmann's syndrome]*. Rofo, 1987. **147**(4): p. 400-402.
273. Schwob JE, Szumowski KE, Leopold DA,Emko P, *Histopathology of olfactory mucosa in Kallmann's syndrome.* Ann Otol Rhinol Laryngol, 1993. **102**(2): p. 117-122.
274. Rowe FA ,Edwards DA, *Olfactory bulb removal: influences on the mating behavior of male mice.* Physiol Behav, 1972. **8**(1): p. 37-41.
275. Rowe FA ,Smith WE, *Simultaneous and successive olfactory bulb removal: influences on the mating behavior of male mice.* Physiol Behav, 1973. **10**(3): p. 443-449.
276. Whitten WK, *The effect of removal of the olfactory bulbs on the gonads of mice.* J Endocrinol, 1956. **14**(2): p. 160-163.
277. Frye RE, Schwartz BS,Doty RL, *Dose-related effects of cigarette smoking on olfactory function.* JAMA, 1990. **263**(9): p. 1233-1236.
278. Ahlstrom R, Berglund B, Berglund U, Lindvall T,Wennberg A, *Impaired odor perception in tank cleaners.* Scand J Work Environ Health, 1986. **12**(6): p. 574-581.
279. Sandmark B, Broms I, Lofgren L,Ohlson CG, *Olfactory function in painters exposed to organic solvents.* Scand J Work Environ Health, 1989. **15**(1): p. 60-63.

280. Schwartz BS, Doty RL, Monroe C, Frye R,Barker S, *Olfactory function in chemical workers exposed to acrylate and methacrylate vapors.* Am J Public Health, 1989. **79**(5): p. 613-618.

281. Houlihan DJ, Flaum M, Arnold SE, Keshavan M,Alliger R, *Further evidence for olfactory identification deficits in schizophrenia.* Schizophr Res, 1994. **12**(2): p. 179-182.

282. Kopala LC, Good K,Honer WG, *Olfactory identification ability in pre- and postmenopausal women with schizophrenia.* Biol Psychiatry, 1995. **38**(1): p. 57-63.

283. Kopala LC, Good KP,Honer WG, *Olfactory hallucinations and olfactory identification ability in patients with schizophrenia and other psychiatric disorders.* Schizophr Res, 1994. **12**(3): p. 205-211.

284. Jesberger JA ,Richardson JS, *Brain output dysregulation induced by olfactory bulbectomy: an approximation in the rat of major depressive disorder in humans?* Int J Neurosci, 1988. **38**(3-4): p. 241-265.

285. Pryse-Phillips W, *An olfactory reference syndrome.* Acta Psychiatr Scand, 1971. **47**(4): p. 484-509.

286. Murphy C, Gilmore MM, Seery CS, Salmon DP,Lasker BR, *Olfactory thresholds are associated with degree of dementia in Alzheimer's disease.* Neurobiol Aging, 1990. **11**(4): p. 465-469.

287. Serby M, Larson P,Kalkstein D, *The nature and course of olfactory deficits in Alzheimer's disease.* Am J Psychiatry, 1991. **148**(3): p. 357-360.

288. Doty RL, Stern MB, Pfeiffer C, Gollomp SM,Hurtig HI, *Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992. **55**(2): p. 138-142.

289. Barz S, Hummel T, Pauli E, Majer M, Lang CJ,Kobal G, *Chemosensory event-related potentials in response to trigeminal and olfactory stimulation in idiopathic Parkinson's disease.* Neurology, 1997. **49**(5): p. 1424-1431.

290. Hamilton JM, Murphy C,Paulsen JS, *Odor detection, learning, and memory in Huntington's disease.* J Int Neuropsychol Soc, 1999. **5**(7): p. 609-615.

291. Landis BN, Vodicka J,Hummel T, *Olfactory dysfunction following herpetic meningoencephalitis.* J Neurol, 2010. **257**(3): p. 439-443.

292. Heckmann JG, Hocherl C, Dutsch M, Lang C, Schwab S,Hummel T, *Smell and taste disorders in polyneuropathy: a prospective study of chemosensory disorders.* Acta Neurol Scand, 2009. **120**(4): p. 258-263.

293. Harrison PJ ,Pearson RC, *Olfaction and psychiatry.* Br J Psychiatry, 1989. **155**: p. 822-828.

294. Pearson RC, Esiri MM, Hiorns RW, Wilcock GK,Powell TP, *Anatomical correlates of the distribution of the pathological changes in the neocortex in Alzheimer disease.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1985. **82**(13): p. 4531-4534.

295. Esiri MM, Pearson RC,Powell TP, *The cortex of the primary auditory area in Alzheimer's disease.* Brain Res, 1986. **366**(1-2): p. 385-387.

296. Kishikawa M, Iseki M, Nishimura M, Sekine I,Fujii H, *A histopathological study on senile changes in the human olfactory bulb.* Acta Pathol Jpn, 1990. **40**(4): p. 255-260.

297. ter Laak HJ, Renkawek K,van Workum FP, *The olfactory bulb in Alzheimer disease: a morphologic study of neuron loss, tangles, and senile plaques in relation to olfaction.* Alzheimer Dis Assoc Disord, 1994. **8**(1): p. 38-48.

298. Ferreyra-Moyano H ,Barragan E, *The olfactory system and Alzheimer's disease.* Int J Neurosci, 1989. **49**(3-4): p. 157-197.

299. Stern MB, Doty RL, Dotti M, Corcoran P, Crawford D, McKeown DA, Adler C, Gollomp S,Hurtig H, *Olfactory function in Parkinson's disease subtypes.* Neurology, 1994. **44**(2): p. 266-268.

300. Wenning GK, Shephard B, Hawkes C, Petruckevitch A, Lees A,Quinn N, *Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes.* Acta Neurol Scand, 1995. **91**(4): p. 247-250.

301. Doty RL, Riklan M, Deems DA, Reynolds C,Stellar S, *The olfactory and cognitive deficits of Parkinson's disease: evidence for independence.* Ann Neurol, 1989. **25**(2): p. 166-171.

302. Pearce RK, Hawkes CH,Daniel SE, *The anterior olfactory nucleus in Parkinson's disease.* Mov Disord, 1995. **10**(3): p. 283-287.

303. Naka A, Riedl M, Luger A, Hummel T,Mueller CA, *Clinical significance of smell and taste disorders in patients with diabetes mellitus.* Eur Arch Otorhinolaryngol, 2010. **267**(4): p. 547-550.

304. Green TL, McGregor LD,King KM, *Smell and taste dysfunction following minor stroke: a case report.* Can J Neurosci Nurs, 2008. **30**(2): p. 10-13.
305. Lennie TA, Moser DK, Heo S, Chung ML,Zambroski CH, *Factors influencing food intake in patients with heart failure: a comparison with healthy elders.* J Cardiovasc Nurs, 2006. **21**(2): p. 123-129.
306. Fikentscher R ,Rasinski C, *[Parosmias--definition and clinical picture].* Laryngol Rhinol Otol (Stuttg), 1986. **65**(12): p. 663-665.
307. Zilstorff K ,Herbild O, *Parosmia.* Acta Otolaryngol Suppl, 1979. **360**: p. 40-41.
308. Leopold DA, Schwob JE, Youngentob SL, Hornung DE, Wright HN,Mozell MM, *Successful treatment of phantosmia with preservation of olfaction.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1991. **117**(12): p. 1402-1406.
309. Leopold DA, Loehrl TA,Schwob JE, *Long-term follow-up of surgically treated phantosmia.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002. **128**(6): p. 642-647.
310. Henkin RI, *Drug-induced taste and smell disorders. Incidence, mechanisms and management related primarily to treatment of sensory receptor dysfunction.* Drug Saf, 1994. **11**(5): p. 318-377.
311. Shevrygin BV ,Maniuk MK, *[Anomalies in the development of the nasal cavity in children and their treatment].* Zh Ushn Nos Gorl Bolezn, 1974(6): p. 30-34.
312. Champion R, *Anosmia associated with corrective rhinoplasty.* Br J Plast Surg, 1966. **19**(2): p. 182-185.
313. Reed GF, *The long-term follow-up care of laryngectomized patients.* JAMA, 1961. **175**: p. 980-985.
314. Mozell MM, Hornung DE, Leopold DA,Youngentob SL, *Initial mechanisms basic to olfactory perception.* Am J Otolaryngol, 1983. **4**(4): p. 238-245.
315. Schwartz DN, Mozell MM, Youngentob SL, Leopold DL,Sheehe PR, *Improvement of olfaction in laryngectomized patients with the larynx bypass.* Laryngoscope, 1987. **97**(11): p. 1280-1286.

316. Sailer HF ,Landolt AM, *A new method for the correction of hypertelorism with preservation of the olfactory nerve filaments.* J Craniomaxillofac Surg, 1987. **15**(3): p. 122-124.

317. Spetzler RF, Herman JM, Beals S, Joganic E,Milligan J, *Preservation of olfaction in anterior craniofacial approaches.* J Neurosurg, 1993. **79**(1): p. 48-52.

318. Tigliev GS, Ilias MI,Dubikaitis Iu V, *[Approach to tumors of the chiasm-sellar region with preservation of the olfactory tracts].* Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko, 1986(6): p. 13-16.

319. Yamagishi M, Nakamura H, Suzuki S, Hasegawa S,Nakano Y, *Immunohistochemical examination of olfactory mucosa in patients with olfactory disturbance.* Ann Otol Rhinol Laryngol, 1990. **99**(3 Pt 1): p. 205-210.

320. Leopold DA, Preti G, Mozell MM, Youngentob SL,Wright HN, *Fish-odor syndrome presenting as dysosmia.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1990. **116**(3): p. 354-355.

321. Smith DV, *Assessment of patients with taste and smell disorders.* Acta Otolaryngol Suppl, 1988. **458**: p. 129-133.

322. Furukawa M, Kamide M, Miwa T,Umeda R, *Importance of unilateral examination in olfactometry.* Auris Nasus Larynx, 1988. **15**(2): p. 113-116.

323. Klingmuller D, Dewes W, Krahe T, Brecht G,Schweikert HU, *Magnetic resonance imaging of the brain in patients with anosmia and hypothalamic hypogonadism (Kallmann's syndrome).* J Clin Endocrinol Metab, 1987. **65**(3): p. 581-584.

324. Li C, Yousem DM, Doty RL,Kennedy DW, *Neuroimaging in patients with olfactory dysfunction.* AJR Am J Roentgenol, 1994. **162**(2): p. 411-418.

325. Suzuki M, Takashima T, Kadoya M, Takahashi S, Miyayama S,Taira S, *MR imaging of olfactory bulbs and tracts.* AJNR Am J Neuroradiol, 1989. **10**(5): p. 955-957.

326. Lanza DC, Deems DA, Doty RL, Moran D, Crawford D, Rowley JC, 3rd, Sajjadian A,Kennedy DW, *The effect of human olfactory biopsy on olfaction: a preliminary report.* Laryngoscope, 1994. **104**(7): p. 837-840.

327. Hilberg O, *Effect of terfenadine and budesonide on nasal symptoms, olfaction, and nasal airway patency following allergen challenge.* Allergy, 1995. **50**(8): p. 683-688.
328. Eichel BS, *Improvement of olfaction following pansinus surgery.* Ear Nose Throat J, 1994. **73**(4): p. 248-250, 253.
329. Jafek BW ,Hill DP, *Surgical management of chemosensory disorders.* Ear Nose Throat J, 1989. **68**(5): p. 398, 400, 402-394.
330. Min YG, Yun YS, Song BH, Cho YS,Lee KS, *Recovery of nasal physiology after functional endoscopic sinus surgery: olfaction and mucociliary transport.* ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 1995. **57**(5): p. 264-268.
331. Ohtori N, Fukami M, Yanagi K, Asai K,Moriyama H, *[Improvement of olfactory disturbance by endoscopic endonasal surgery for chronic sinusitis]*. Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho, 1995. **98**(4): p. 642-649.
332. Yamagishi M, Hasegawa S, Suzuki S, Nakamura H,Nakano Y, *Effect of surgical treatment of olfactory disturbance caused by localized ethmoiditis.* Clin Otolaryngol Allied Sci, 1989. **14**(5): p. 405-409.
333. Duncan RB ,Briggs M, *Treatment of uncomplicated anosmia by vitamin A.* Arch Otolaryngol, 1962. **75**: p. 116-124.
334. Henkin RI, Schecter PJ, Friedewald WT, Demets DL,Raff M, *A double blind study of the effects of zinc sulfate on taste and smell dysfunction.* Am J Med Sci, 1976. **272**(3): p. 285-299.
335. Mackay-Sim A ,Dreosti IE, *Olfactory function in zinc-deficient adult mice.* Exp Brain Res, 1989. **76**(1): p. 207-212.
336. Cassirer AM, *The missing zinc.* J Am Med Womens Assoc, 1981. **36**(8): p. 269-270.
337. Krueger KC ,Krueger WB, *Hypogeusia and hyposmia associated with low serum zinc levels, a case report.* J Am Med Womens Assoc, 1980. **35**(4): p. 109-111.
338. Cain WS ,Turk A, *Smell of danger: an analysis of LP-gas odorization.* Am Ind Hyg Assoc J, 1985. **46**(3): p. 115-126.
339. Zilstorff K, *Parosmia.* J Laryngol Otol, 1966. **80**(11): p. 1102-1104.

340. Kaufman MD, Lassiter KR,Shenoy BV, *Paroxysmal unilateral dysosmia: a cured patient.* Ann Neurol, 1988. **24**(3): p. 450-451.

341. Markert JM, Hartshorn DO,Farhat SM, *Paroxysmal bilateral dysosmia treated by resection of the olfactory bulbs.* Surg Neurol, 1993. **40**(2): p. 160-163.

342. Owen WF, Jr., Lew NL, Liu Y, Lowrie EG,Lazarus JM, *The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis.* N Engl J Med, 1993. **329**(14): p. 1001-1006.

343. Gotch FA ,Sargent JA, *A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS).* Kidney Int, 1985. **28**(3): p. 526-534.

344. Korytowska A ,Szmeja Z, *[Smell and taste in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis]*. Otolaryngol Pol, 1993. **47**(2): p. 144-152.

345. Landis BN, Marangon N, Saudan P, Hugentobler M, Giger R, Martin PY,Lacroix JS, *Olfactory function improves following hemodialysis.* Kidney Int, 2011. **80**(8): p. 886-893.

346. Landis BN ,Hummel T, *New evidence for high occurrence of olfactory dysfunctions within the population.* Am J Med, 2006. **119**(1): p. 91-92.

347. Suleymanlar G, Utas C, Arinsoy T, Ates K, Altun B, Altiparmak MR, Ecder T, Yilmaz ME, Camsari T, Basci A, Odabas AR,Serdengecti K, *A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey--the CREDIT study.* Nephrol Dial Transplant, 2011. **26**(6): p. 1862-1871.

348. Caimi G, Carollo C,Lo Presti R, *Pathophysiological and clinical aspects of malnutrition in chronic renal failure.* Nutr Res Rev, 2005. **18**(1): p. 89-97.

349. Klimek L, Hummel T, Moll B, Kobal G,Mann WJ, *Lateralized and bilateral olfactory function in patients with chronic sinusitis compared with healthy control subjects.* Laryngoscope, 1998. **108**(1 Pt 1): p. 111-114.

350. Eskenazi B, Cain WS, Novelly RA,Mattson R, *Odor perception in temporal lobe epilepsy patients with and without temporal lobectomy.* Neuropsychologia, 1986. **24**(4): p. 553-562.

351. Buoncristiani U, Alberti A, Gubbiotti G, Mazzotta G, Gallai V, Quintaliani G,Gaburri M, *Better preservation of cognitive faculty in continuous ambulatory peritoneal dialysis.* Perit Dial Int, 1993. **13 Suppl 2**: p. S202-205.

352. Derici U, Nazliel B, Irkec C, Sindel S, Arinsoy T,Bali M, *Effect of haemodialysis on visual-evoked potential parameters.* Nephrology (Carlton), 2003. **8**(1): p. 11-15.

353. Niedzielska G, Katska E, Sikora P,Szajner-Milart I, *ABR differences before and after dialyses.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1999. **48**(1): p. 27-29.

354. Evers S, Tepel M, Obladen M, Suhr B, Husstedt IW, Grotemeyer KH,Zidek W, *Influence of end-stage renal failure and hemodialysis on event-related potentials.* J Clin Neurophysiol, 1998. **15**(1): p. 58-63.

355. Lewis EG, Dustman RE,Beck EC, *Visual and somatosensory evoked potentials characteristics of patients undergoing hemodialysis and kidney transplantation.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1978. **44**(2): p. 223-231.

356. Mendley SR ,Zelko FA, *Improvement in specific aspects of neurocognitive performance in children after renal transplantation.* Kidney Int, 1999. **56**(1): p. 318-323.

357. Kramer L, Madl C, Stockenhuber F, Yeganehfar W, Eisenhuber E, Derfler K, Lenz K, Schneider B,Grimm G, *Beneficial effect of renal transplantation on cognitive brain function.* Kidney Int, 1996. **49**(3): p. 833-838.

358. Griva K, Thompson D, Jayasena D, Davenport A, Harrison M,Newman SP, *Cognitive functioning pre- to post-kidney transplantation--a prospective study.* Nephrol Dial Transplant, 2006. **21**(11): p. 3275-3282.

359. Thomas M, Sing H, Belenky G, Holcomb H, Mayberg H, Dannals R, Wagner H, Thorne D, Popp K, Rowland L, Welsh A, Balwinski S,Redmond D, *Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. I. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity.* J Sleep Res, 2000. **9**(4): p. 335-352.

360. Killgore WD ,McBride SA, *Odor identification accuracy declines following 24 h of sleep deprivation.* J Sleep Res, 2006. **15**(2): p. 111-116.

361. Killgore WD, Young AD, Femia LA, Bogorodzki P, Rogowska J,Yurgelun-Todd DA, *Cortical and limbic activation during viewing of high- versus low-calorie foods.* Neuroimage, 2003. **19**(4): p. 1381-1394.

362. Malik S, McGlone F, Bedrossian D,Dagher A, *Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior.* Cell Metab, 2008. **7**(5): p. 400-409.

363. Rolls ET ,Grabenhorst F, *The orbitofrontal cortex and beyond: from affect to decision-making.* Prog Neurobiol, 2008. **86**(3): p. 216-244.

364. Welge-Luessen A, Hummel T, Stojan T,Wolfensberger M, *What is the correlation between ratings and measures of olfactory function in patients with olfactory loss?* Am J Rhinol, 2005. **19**(6): p. 567-571.

365. Gudziol V, Lotsch J, Hahner A, Zahnert T,Hummel T, *Clinical significance of results from olfactory testing.* Laryngoscope, 2006. **116**(10): p. 1858-1863.

366. Brouhard BH, Donaldson LA, Lawry KW, McGowan KR, Drotar D, Davis I, Rose S, Cohn RA,Tejani A, *Cognitive functioning in children on dialysis and post-transplantation.* Pediatr Transplant, 2000. **4**(4): p. 261-267.

367. Katotomichelakis M, Balatsouras D, Tripsianis G, Davris S, Maroudias N, Danielides V,Simopoulos C, *The effect of smoking on the olfactory function.* Rhinology, 2007. **45**(4): p. 273-280.

368. Pfaar O, Huttenbrink KB,Hummel T, *Assessment of olfactory function after septoplasty: a longitudinal study.* Rhinology, 2004. **42**(4): p. 195-199.

369. Hornung DE, Smith DJ, Kurtz DB, White T,Leopold DA, *Effect of nasal dilators on nasal structures, sniffing strategies, and olfactory ability.* Rhinology, 2001. **39**(2): p. 84-87.

370. Damm M, Vent J, Schmidt M, Theissen P, Eckel HE, Lotsch J,Hummel T, *Intranasal volume and olfactory function.* Chem Senses, 2002. **27**(9): p. 831-839.

371. Ackerman BH ,Kasbekar N, *Disturbances of taste and smell induced by drugs.* Pharmacotherapy, 1997. **17**(3): p. 482-496.

372. Fernstrom A, Hylander B,Rossner S, *Taste acuity in patients with chronic renal failure.* Clin Nephrol, 1996. **45**(3): p. 169-174.

373. Armstrong JE, Laing DG, Wilkes FJ,Kainer G, *Smell and taste function in children with chronic kidney disease.* Pediatr Nephrol, 2010. **25**(8): p. 1497-1504.

374. Griep MI, Mets TF, Collys K, Vogelaere P, Laska M,Massart DL, *Odour perception in relation to age, general health, anthropometry and dental state.* Arch Gerontol Geriatr, 1997. **25**(3): p. 263-275.

375. Aschenbrenner K, Hummel C, Teszmer K, Krone F, Ishimaru T, Seo HS,Hummel T, *The influence of olfactory loss on dietary behaviors.* Laryngoscope, 2008. **118**(1): p. 135-144.

376. Madan P, Kalra OP, Agarwal S,Tandon OP, *Cognitive impairment in chronic kidney disease.* Nephrol Dial Transplant, 2007. **22**(2): p. 440-444.

377. Di Paolo B, Di Marco T, Cappelli P, Spisni C, Del Rosso G, Palmieri PF, Evangelista M,Albertazzi A, *Electrophysiological aspects of nervous conduction in uremia.* Clin Nephrol, 1988. **29**(5): p. 253-260.

378. Ghantous H, Dencker L, Gabrielsson J, Danielsson BR,Bergman K, *Accumulation and turnover of metabolites of toluene and xylene in nasal mucosa and olfactory bulb in the mouse.* Pharmacol Toxicol, 1990. **66**(2): p. 87-92.

379. Hardy A, Palouzier-Paulignan B, Duchamp A, Royet JP,Duchamp-Viret P, *5-Hydroxytryptamine action in the rat olfactory bulb: in vitro electrophysiological patch-clamp recordings of juxtaglomerular and mitral cells.* Neuroscience, 2005. **131**(3): p. 717-731.

380. Getchell TV, Kwong K, Saunders CP, Stromberg AJ,Getchell ML, *Leptin regulates olfactory-mediated behavior in ob/ob mice.* Physiol Behav, 2006. **87**(5): p. 848-856.

381. Suzuki Y ,Farbman AI, *Tumor necrosis factor-alpha-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**(1): p. 35-45.

382. Struble RG, Husain K,Somani SM, *Response of the olfactory bulb antioxidant system following diethyldithiocarbamate (DDTC) administration in rats.* J Appl Toxicol, 1999. **19**(4): p. 221-228.

383. 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**(2): p. 149-156.

384. Doty RL ,Bromley SM, *Effects of drugs on olfaction and taste.* Otolaryngol Clin North Am, 2004. **37**(6): p. 1229-1254.

385. Neil-Dwyer G ,Marus A, *ACE inhibitors in hypertension: assessment of taste and smell function in clinical trials.* J Hum Hypertens, 1989. **3 Suppl 1**: p. 169-176.

10.EKLER

EK 1: Mini mental test

Ad Soyad: **Tarih:** **Yaş:**
Eğitim (yıl): **Meslek:** **Aktif El:**
T. Puan:

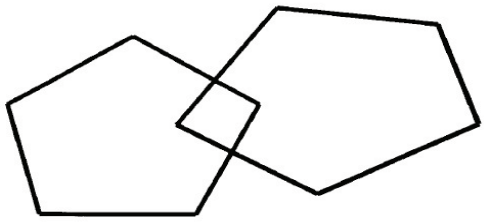
YÖNELİM (Toplam puan 10)
Hangi yıl içindeyiz..... ( )
Hangi mevsimdeyiz ..... ( )
Hangi aydayız ..... ( )
Bu gün ayın kaçı ..... ( )
Hangi gündeyiz ..... ( )

Hangi ülkede yaşıyoruz ..... ( )
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız ..... ( )
Şu an bulunduğunuz semt neresidir ..... ( )
Şu an bulunduğunuz bina neresidir ..... ( )
Şu an bu binada kaçıncı kattasınız ..... ( )

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)
Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ..... ( )
DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ..... ( )

HATIRLAMA (Toplam puan 3)
Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.
(Masa, Bayrak, Elbise)..... ( )

LİSAN (Toplam puan 9)
a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut)
..... ( )
b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar
edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan..... ( )
c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi
yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere
bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan..... ( )
d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)
"GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada)..... ( )
e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)..... ( )
f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan) ..... ( )



EK 2: Koku testi takip formu

KOKU TESTİ TAKİP FORMU

Ad Soyad:

Yaş, Cins:

Meslek:

Kilo: Boy: BMI:

Burun tıkanıklığı:

Koku alma bozukluğu:

Tat alma bozukluğu:

Burun akıntısı:

Kafa travması öyküsü:

Kimyasal inhalenlere maruziyet:

Ek medikal hastalık:

Kullanılan ilaçlar:

Sigara öyküsü:

Alkol öyküsü:

Operasyon öyküsü:

KBY nedeni: Kaç yıldır diyalize girdiği:

Diyaliz öncesi koku testi:

Diyaliz sonrası koku testi:

Diyaliz öncesi kan değerleri, kilo: Diyaliz sonrası kan değerleri, kilo:

Kt/V üre değeri, GFR, kreatinin klirensi: