



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**DİYARBAKIR POPULASYONUNDA SNIFFIN' STICKS
KOKU TESTİ İLE BÖLGESEL KOKU TESTİNİN
SONUÇLARIYLA KOKU FONKSİYON
DEĞERLENDİRMESİ**

DR. SONGÜL KARABABA DEMİR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR – 2016



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**DİYARBAKIR POPULASYONUNDA “SNIFFIN’ STICKS”
KOKU TESTİ İLE BÖLGESEL KOKU TESTİNİN
SONUÇLARIYLA KOKU FONKSİYON
DEĞERLENDİRMESİ**

**DR. SONGÜL KARABABA DEMİR
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. İSMAİL TOPÇU**

DİYARBAKIR – 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım; Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İsmail TOPÇU başta olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Faruk MERİÇ, Doç. Dr. Muzeyyen YILDIRIM BAYLAN, Doç. Dr. Ediz YORGANCLAR, Doç. Dr. Ramazan GÜN, Doç. Dr. Vefa KINIŞ, Doç. Dr. Mehmet AKDAĞ, Doç. Dr. Aylin GÜL, Yrd. Doç. Dr. Musa ÖZBAY, Yrd. Doç. Dr. Engin ŞENGÜL, Yrd. Doç. Dr. Beyhan YILMAZ ve Yrd. Doç. Dr. Fazıl Emre ÖZTÜRK'e şükranlarımı sunarım.

Tezimin gerçekleşmesi sırasında bana her aşamada yardımcı olan, desteğini, sabrını ve hoşgörüsünü esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. İsmail TOPÇU'ya, tezimin istatistiki çalışmalarında destek olan Sayın Prof. Dr. Ömer Satıcı'ya ve en yoğun anlarında bile her türlü desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Aylin GÜL'e en içten dileklerimle tekrar teşekkür ederim.

Asistanlık süresi boyunca iyi ve kötü günleri paylaştığım tüm doktor arkadaşlarıma, ayrıca bölümümüzün hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen başta annem olmak üzere tüm aileme ve değerli eşime sonsuz teşekkür eder sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Songül KARABABA DEMİR
MAYIS –2016

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada; Diyarbakır popülasyonunda Sniffin' Sticks koku testi ve oluşturduğumuz bölgesel koku testinin sonuçlarıyla koku skorlarımızı oluşturmayı amaçladık. Aynı zamanda bu skorları diğer toplumların değerleri ile karşılaştırarak bölgesel koku normallerimizi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2014 ve Haziran 2014 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 18 yaş üzeri 91 erkek ve 110 kadın olmak üzere 201 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen gönüllüler, anamnez ve fizik muayenede nazal patolojisi olmayan gönüllülerden seçildi.

Sniffin' Sticks testi kullanılarak gönüllülerin eşik değer (odor threshold-OT), koku ayırt etme (odor diskriminasyon-OD), koku tanıma (odor identifikasyon-OI) skorları tespit edildi. Tüm bu skorların toplamı ile hastanın genel koku düzeyini anlatan TDI (threshold, discrimination, identification) skorları hesaplandı. Daha sonra Modifiye Koku testi kullanılarak gönüllülerin modifiye test eşik değer (modifiye odor threshold-mOT), modifiye test koku ayırt etme (modifiye odor diskriminasyon-mOD), modifiye test koku tanıma (modifiye odor identifikasyon-mOI) skorları tesbit edildi. Modifiye test için de hastanın genel koku düzeyini yansıtan ve bu üç skorun toplamını ifade eden mTDI (modifiye test threshold, discrimination, identification) skoru hesaplandı. Bu işlemler her iki nazal kavite birlikte kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Koku skorları iki nazal kavite birlikte kullanılarak tanımlandı. Olgular cinsiyet, yaş, eğitim seviyesi ve sigara içimine göre her test için kendi içinde kıyaslandı ve her iki testin sonuçları karşılaştırıldı. Tüm olgularda, Sniffin' Sticks testi için ortalama eşik değer $10,73 \pm 2,35$, ortalama ayırt etme (diskriminasyon) skoru $11,11 \pm 1,94$, ortalama tanıma (identifikasyon) skoru $11,32 \pm 2,15$ ve ortalama TDI skoru (eşik değer, diskriminasyon ve identifikasyon skorlarının toplamı) $33,11 \pm 5,9$ olarak bulundu. TDI skorlarında 10.persantil değeri 26 olarak bulundu. Bu değer altındaki olgular (n:13) hiposmik olarak değerlendirildi.

Tüm olgularda, modifiye koku testi için ortalama eşik değeri $10,88 \pm 2,31$, ortalama ayırt etme (diskriminasyon) skoru $12,00 \pm 2,065$, ortalama tanıma (identifikasyon) skoru $11,95 \pm 2,07$ ve mTDI skoru (modifiye test için eşik değeri, diskriminasyon ve identifikasyon skorlarının toplamı) ortalama $34,68 \pm 6,474$ olarak bulundu. mTDI skorlarında 10.persantil değeri 26 olarak bulundu. Bu değerin altındaki olgular (n:10) hiposmik olarak değerlendirildi.

Her iki test skorları birbiri ile kıyaslandığında; ortalama eşik değeri skorunda her iki test arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, ortalama ayırt etme skoru, ortalama tanıma skoru ve bu üç skurun toplamından oluşan ortalama TDI skorunda fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.01$).

Tartışma: Sniffin' Sticks ve modifiye koku testi kıyaslanarak yapılan bu çalışmada bölgemiz populasyonunun normal koku skorlarını belirlemeyi ve her iki test arasında skorlar açısından fark durumunu araştırmayı amaçladık. Daha önceden yapılan çalışmalarda Türk populasyonunun ortalama koku skorlarının diğer ülkelerle kıyaslandığında daha düşük olduğu görülmüştür. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre bölgesel modifikasyonlar ile testin kullanılabilirliği artırılıp daha yüksek koku skorları elde edilebilir. Uluslararası koku testlerinin Türk halkının aşina olduğu kokular eklenerek modifikasyonlarının yapılması, testin maliyetini de düşürerek daha yaygın kullanımına olanak sağlayabilir. Muhakkak ki bu konuda daha geniş seriler içeren çok merkezli çalışmalara ve bölgelere göre modifikasyonların standardize edilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: koku, Sniffin' Sticks, modifiye test

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is evaluation of “Sniffin’ Sticks” test and our regional olfactory test by application in a Diyarbakır population and to determine normal olfactory scores by using this two tests.

Materials and Methods: Our 91 male 110 female healthy, over aged 18 volunteers were studied during the period from January 2014-June 2014. We examined subjects in the outpatient clinic of Otorhynolaryngology Department of Diyarbakır Dicle University Medical Faculty. After taking medical story, anterior rhinoscopy, nasal endoscopy with 30° of scope and routine ear nose and throat examination were performed.

We found olfactory scores of volunteers by using ‘Sniffin’ Sticks’ test and our regional modified olfactory test batteries. This scores included odor threshold-modified odor threshold (OT-mOT), odor discrimination-modified odor discrimination (OD-mOD), odor identification-modified odor identification scores and composite of the three scores TDI-mTDI scores. The threshold-discrimination-identification (TDI-mTDI) score as the combined score of the other three scores tell us the grade of olfaction.

Findings: Two hundred and one healthy volunteers whose age range between 20-72 were included to the study. Overall mean odor threshold (OT), odor discrimination (OD), odor identification (OI) and TDI scores for test were $10,73 \pm 2,35$, $11,11 \pm 1,94$, $11,32 \pm 2,147$ and $33,11 \pm 5,9$ respectively. The TDI score at the 10th percentile was 26. The scores below this value (n:13) considered as hyposmic.

Overall mean modified odor threshold (mOT), modified odor discrimination (mOD), modified odor identification (mOI) and mTDI scores for regional modified olfactory test were $10,88 \pm 2,3$, $12, \pm 2,1$, $11,95 \pm 2,1$ and $34,68 \pm 6,5$ respectively. The mTDI score at the 10th percentile was 26. The scores below this value (n:10) considered as hyposmic.

When we compare two tests; odor threshold and modified odor threshold scores variety were statistically not significant, but in comparison of all other scores including TDI-mTDI scores the variety were statistically significant ($p < 0.01$).

Discussion: In this study, we determined to evaluate ‘ Sniffin’ Sticks’ test and our regional olfactory test by application in a Diyarbakır population and to find normal olfactory scores by using this two tests. Previous studies showed us normal olfactory scores for Turkish population were lower than other countries. According to our study; regional modifications could increase olfactory scores by rising usability of the test.

Reproducing international olfactory tests with modifications familiar to Turkish nation, can provide low-cost and more common usage. Obviously we need to standardise modifications according to national regions and multicentered more crowded studies.

KeyWords: Odor, Sniffin’ Sticks, modified test

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Nasal Anatomi ve Fizyoloji	4
2.1.1. Yardımcı Kemoduysal Yolaklar	6
2.1.2. Merkezi Olfaktör Yolaklar	6
2.2. Koku Fizyolojisi	8
2.2.1. İleti ve Kodlama	9
2.2.2. Koku Tesbiti	11
2.2.3. Sinyal İletimi	13
2.2.4. Kodlama ve Yanlış Kodlama	16
2.2.5. Merkezi Sinir Sistemindeki Süreç	17
2.2.6. Algı ve Ayırtetme	17
2.2.7. Davranışsal Değişiklikler	17
2.2.8. Bütünleşme ve Plastisite	18
2.3. Merkezi Sinir Sisteminde Koku Anatomis	19
2.3.1. Piriform Korteks	21
2.3.2. Amigdala	23
2.3.3. Orbitofrontal Korteks	24
2.3.4. İpsilateral Olfaktör Projeksiyonlar	24
2.4. Olfaktör Fonksiyonun Değerlendirilmesi	26
2.4.1. Koku Testlerinde Psikofiziksel Metodlar	27
2.4.2. Koku Kaybıyla İlişkili Yaşam Kalitesindeki Değişimlerin Ölçülmesi	29
2.4.3. Olfaktör Olay İlişkili Potansiyeller	29

2.4.4. İnsan Elektroolfaktografisi	30
2.4.5. Şartlandırılmış Negatif Değişim	30
2.4.6. Kokuya Cevap Olarak EEG Değişiklikleri	31
2.4.7. Beyinde Koku Alanının Yerleşimi	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Çalışma Grubu	32
3.2. Test Prosedürü	32
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	56
7. KAYNAKLAR	57
8. EKLER	75

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: İnsan olfaktör epiteli	5
Şekil 2: Olfaktör reseptör nöronların (ORN) olfaktör bulbusa projeksiyonlarını gösteren şematik çizim	7
Şekil 3: Olfaktör bulbustaki nörotransmitterlerin şematik görünümü	8
Şekil 4: a İnsanda olfaktör epitel. b İnsanda solunum epiteli	11
Şekil 5: Hücre zarını yedi kez delip geçen insan olfaktör reseptörünün şematik çizimi	12
Şekil 6: Olfaktör reseptör nöron (ORN) siliasında G-protein aracılı sinyal iletilsinin şematik gösterimi	14
Şekil 7: Olfaktör traktusu ve temel projeksiyonları ile beraber etraftaki non-olfaktör yapıları gösteren insan ön beyninin bazali ve medyal temporal lobu	20
Şekil 8: 8a. Eşik testi için %4 lük n-bütanolden geometrik seriler halinde dilüe edilerek hazırlanan çözeltiler Şekil 8b. İdentifikasyon testi için kullanılan 16 farklı koku	34
Şekil 9: SST için koku skorlarının yaş ile ilişkisi	41
Şekil 10: SST için TDI skorlarının yaş ile ilişkisi	41
Şekil 11: mSST için koku skorlarının yaş ile ilişkisi	43
Şekil 12: mSST için TDI skorlarının yaş ile ilişkisi	43
Şekil 13: SST için Koku skorlarının eğitim seviyesi ile olan ilişkisi	44
Şekil 14: mSST için Koku skorlarının eğitim seviyesi ile olan ilişkisi	46
Şekil 15: SST için İdentifikasyon testinde deneklerin kokulara göre doğru yanıt oranları	49
Şekil 16: mSST için İdentifikasyon testinde deneklerin kokulara göre doğru yanıt oranları	50

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: mSST için koku tanımlama listesi	35
Tablo 2: TDI ve mTDI yuzdeleri	38
Tablo 3. SST (sniffin' sticks testi) için koku skorlarının yaş ile ilişkisi	40
Tablo 4. mSST (modifiye koku testi) için koku skorlarının yaş ile ilişkisi	42
Tablo 5. SST (sniffin' sticks test) için koku skorlarının eğitim durumu ile ilişkisi	45
Tablo 6. mSST (modifiye koku testi) için koku skorlarının eğitim durumu ile ilişkisi	47
Tablo 7. SST (sniffin' sticks test) için koku skorlarının eğitim durumu ile ilişkisi	48
Tablo 8. mSST (modifiye koku testi) için koku skorlarının eğitim durumu ile ilişkisi	48

SİMGELER VE KISALTMALAR

AD	: Odor diskrimination
AMP	: Adenozin monofosfat
AON	: Anterior olfaktör nükleus
APM	: Anterior perforan madde
ATP	: Adenozin trifosfat
Ca⁺²	: Kalsiyum
CCCRC	: Conneticut kimyasal duyuşal klinik araştırma merkezi testi
Cl	: Klor
CO₂	: Karbokdioksit
EEG	: Eektroeşefalografi
EOG	: Elektroolfaktogram
ERP	: Olfaktör olay ilişkili potansiyel
fMRG	: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
GMP	: Guanozin monofosfat
GTP	: Guanozin trifosf
H₂S	: Hidrojen sülfür
IP3	: İnoзитol trifosfat
LOT	: Lateral olfaktör nükleus
mOD	: Modifiye odor diskriminasyon
mOI	: Modifiye odor identifikasyon
mOT	: Modifiye odor threshold
mSST	:Modifiye sniffin stick test
mTDI	: Modifiye threshold diskriminasyon identifikasyon
OFK	: Orbitofrontal korteks
OI	: Odor identification
OR	: Olfaktör reseptör
ORN	: Olfaktör reseptör nöron
OT	: Odor threshold
PET	: Pozitron emisyon tomografi
PK	: Protein kinaz

SST : Sniffin' Sticks testi
TDI : Thresold diskrimination identification
UPSİT : Pennsylvania Üniversitesi Koku Tanımlama Testi



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koku, maddelerin havaya yaydıkları uçucu ve kimyasal moleküller olup havaya dağılmış olan bu moleküllerin kemosensöriyal bir yolla duyumsanması ise koku almadır. Çevresel uyarılar hakkında önemli, hatta bazen de hayati olabilecek bilgiler verir. Dünya üzerindeki canlıların büyük bölümünde koku temel bir yaşamsal fonksiyondur. Buna karşılık koku alma duyusunda azalma sosyal bir varlık olan insan üzerinde oldukça önemli etkilere neden olur. Olfaktör hafıza, gıda arayan, koruma, üreme ve çocuk-anne yakınlaşması gibi işlevlere aracılık eden önemli bir serebral işlevdir. Bazı profesyonel meslek grupları için (ör. itfaiyeciler, doğal gaz çalışanları, gurmeler vb.) ayrıca önem taşır [1]. Bozulmuş yiyecekler, doğalgaz kaçağı gibi tehlike oluşturacak durumlardan haberdar olmamızı sağlayan koku duyusu, öte yandan yağmurdan sonraki toprağın, açmış bir çiçeğin, ya da fırından yeni çıkmış bir ekmeğin kokusunda bizi mutlu kılacak etkiye sahiptir.

Koku bozukluklarının tarihçesine bakıldığında hem anatomik hem de fizyolojik olarak karmaşık bir yapıya sahip koku sisteminin detaylarına hakim olunamadığından, koku bozuklukları uzun dönem ihmal edilmiştir. 17. yüzyılın ortalarına kadar koku alma fonksiyonunun, kokuların beyne direkt geçişi sonrasında olduğu sanılmaktaydı. Üst beyin sistemindeki sürecin tam olarak netlik kazanmış olmaması da koku bozukluklarının anlaşılmasındaki güçlüğü önemli sebebidir. Ancak yaşam standartlarının yükselmesi, bireylerin sağlık hizmetinden beklentilerinin genel anlamda artması, hastalıkların yanı sıra hayat kalitesinin sorgulanır hale gelmiş olması zaten önemli bir yeri olması gereken koku bozukluklarını eskiye oranla daha ön plana çıkarmıştır.

Koku fonksiyon bozukluğu yaşayan kişiler tipik olarak birlikte tat bozuklukları da olduğundan şikâyetçidirler. Ancak gerçek tat bozuklukları oldukça nadirdir. Yemeklerde alınan tat hissinin yaklaşık %80'ini olfaktör uyarıya bağlı olduğundan hastalar koku bozukluklarını tat bozukluğu olarak yanlış yorumlarlar [2]. Bu nedenle gerçek koku bozukluklarının farkına varılması, etiyolojik olarak araştırılması ayrıca bir önem taşır.

Kokunun insan dışı canlılarda birçok sosyal aktiviteyi (ör. yemek bulma, tehlikelerden korunma, üreme) direkt olarak etkilediğini gösteren çalışma sayısı bir

hayli fazladır. İnsanda da sosyal iletişimde ve özellikle belli meslek gruplarında önemi hayati olabilir. Örnek vermek gerekirse koku bozukluğu olan bir itfaiye eri, bir yangına müdahale ederken var olan doğalgaz sızıntısını fark etmez ise hem kendi hayatını hem de etraftaki canlıların hayatını ciddi riske atıyor olabilir. Bu nedenledir ki bazı meslek gruplarında işe alım yapılırken bireyin koku sisteminin değerlendirilmesi gereklidir.

Artık birçok otorinolarinoloji kliniğinde, endoskopik sinüs cerrahisi adayı hastalar preoperatif dönemde değerlendirilirken şikâyetleri olmasa bile koku taramasına tabi tutulmaktadırlar. Bunun bir nedeni hastaların kayda değer bir kısmının koku problemi olduğunun farkında olmamasıdır. Ayrıca bu değerlendirmeler sayesinde hastaların günlük yaşantılarını etkilemeyecek boyutta var olan yani klinik olarak ortaya çıkmamış koku bozukluklarının tespiti de mümkün olur. Böylelikle operasyon sonrası yapılan koku çalışmaları ile karşılaştırılmalar yapıp uygulanan cerrahinin koku üzerine işlevsel etkisi olup olmadığı hakkında objektif veriler elde edilebilir. Akademik yönden koku testlerinin nazal cerrahilerde böyle bir önemi varken madalyonun diğer tarafında hukuki süreçler yer alır. Medikolegal açıdan da nazal cerrahiler (özellikle fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi) öncesinde hastanın kliniğe başvuru anındaki koku seviyesinin belirlenmiş olması büyük bir önem taşıyabilir [3].

Birçok nörodejeneratif hastalıkta (ör. Parkinson hastalığı) klinik bulgular tam belirginleşmeden önce ilk tespit edilebilen bulgu koku bozuklukları olabilir [4,5]. Koku bozukluklarının demansın da içinde bulunduğu bu grupla olan yakın ilişkisi, koku sistemini sadece kulak burun boğaz hekimleri için değil nöroloji bilimiyle uğraşan tüm bilim insanları için merak konusu haline getirmiştir. Bu nedenle koku sisteminin üst beyin projeksiyonlarını inceleyen oldukça fazla klinik ve deneysel çalışmalar mevcuttur.

Bireylerin koku sistemini değerlendirmeye başlamadan, öncelikle her toplumun normal koku değerleri ortaya koyulmalıdır. Yani her toplumun fizyolojik koku normları belirlenmelidir. Böylelikle toplumdaki koku bozuklukları yorumlanırken önceden oluşturulmuş bu normatif değerler referans noktası olarak kullanılabilir. Aksi halde toplumun normosmik, hiposmik ve anosmik değerleri oluşturulamaz. Bu değerlerin her toplum için belirlenmesi gerekir. Çünkü koku algısı ve koku kavramı toplumlar arasında oldukça değişkenlik gösterir. Kuzey Avrupa ülkelerinde aşına olunan kokular Akdeniz ülkelerinde tanınamayabilir ya da Kuzey Amerika'da başarı ile kullanılan bir test ülkemizde aynı yüz güldürücü sonuçları veremeyebilir. Bu durumda koku düzeylerini

ölçmekte kullanılan psikofiziksel testlerin her toplumda uygulanması ve her toplumun bu testleri kendi koku kültürlerine göre uyarlaması gerekebilir.

Toplumlar arası koku algısı kavramı değişkenlik göstermekte olduğundan söz konusu her test için toplumsal normlar değerlendirilerek test seçimi yapmak daha kabul edilebilir bir yaklaşımdır. Çünkü söz konusu testler ilk geliştirildikleri toplumda oluşturulan değerleri, farklı ülke toplumlarında vermeyebilir ve hatta bazıları kendi toplumu dışında yüz güldürücü sonuçlar göstermeyebilir. Bu durumda kullanılan subjektif koku testleri her toplumun kendi kültürüne göre modifiye edilmelidir.

Günümüzde koku duyusunu incelemek amacıyla birçok test geliştirilmiştir. Klinik uygulamada en çok kullanılan testler; Pennsylvania Üniversitesi Koku Tanımlama Testi (UPSİT), Conneticut kimyasal duyuşal klinik araştırma merkezi testi (CCCRC) ve Sniffin' Sticks testidir (6, 7, 8).

Biz de bu çalışmamızda Avrupa ve Avustralya da yoğun kullanım alanına sahip ve şu anda dünya çapında yoğun kullanım alanı olan (Australia, Greece, Taiwan, Italy, Holland, Sri Lanka, Brazil) (7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16) Sniffin' Sticks koku testi ile kendi popülasyonumuzun koku değerlerini belirledik. Ülkemizin güneydoğusunda yer alan ve ülke geneli ile kültürel ve coğrafi olarak farklılıklar içeren bölgemizin koku değerlerini belirlemek üzere, bölgenin yapısına daha uygun olduğunu düşündüğümüz koku materyallerini seçerek oluşturduğumuz modifiye koku testimiz ile ikinci bir değerlendirme daha yaptık. Böylece Sniffin' Sticks testinin bölgemize uygunluğunu, koku skorlarımızın farklı ülkelerin skorları ve kendi ülkemizde daha önce farklı coğrafik bölgede yapılmış çalışmaların skorları kıyaslayarak tartıştık. Oluşturduğumuz modifiye koku testi ile Sniffin' Sticks testinin skorlarını karşılaştırarak, yaptığımız modifikasyonlarla sosyokültürel yapımıza daha uygun olabilecek kokuları bulmayı hedefledik. Oluşturduğumuz testin koku skorları ile Sniffin' Sticks koku testinin skorlarını karşılaştırarak, bölgemizde yaygın kullanım yeri edinememiş Sniffin' Sticks koku testi yerine, düşük maliyetli, kendi oluşturduğumuz modifiye testin kullanılabilceğini göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

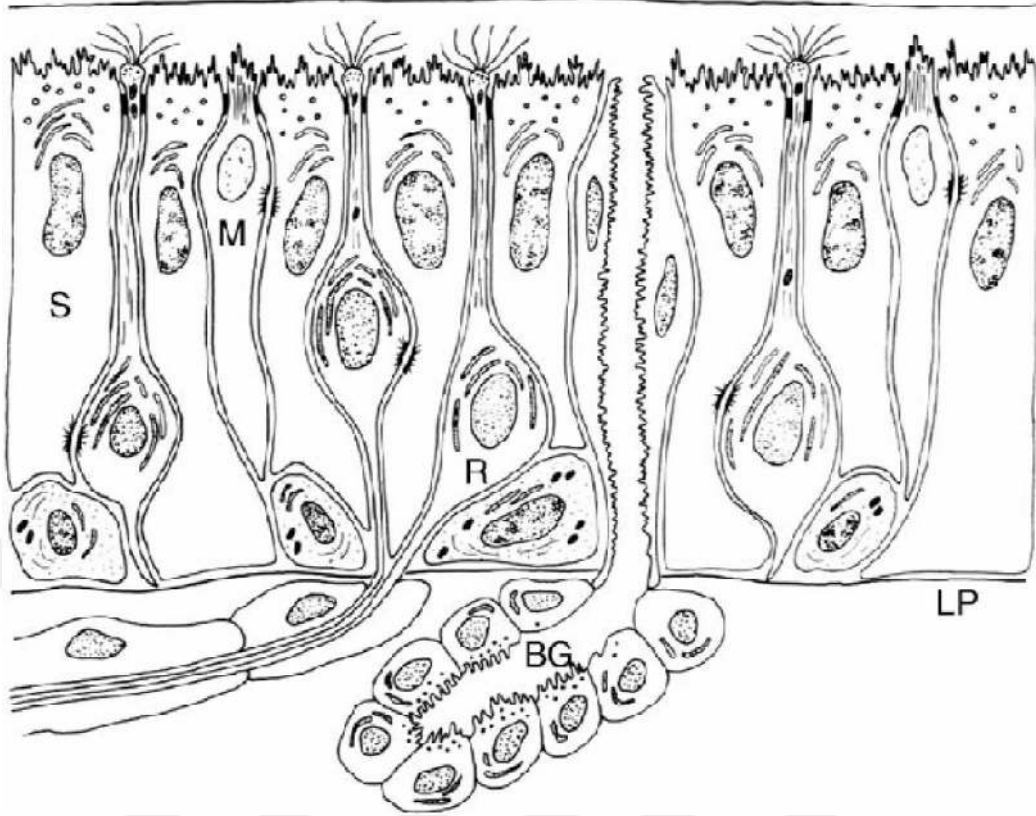
2.1. Nazal Anatomi ve Fizyoloji

Koku duyusu, bireyin içine çektiği hava ve yediği yiyecek hakkında önemli bilgiler temin ederek bireyin içinde bulunduğu ortamdaki tehlikelerin farkında olmasını sağlar. Kokunun algılanması, havadaki koku moleküllerinin inhale edilip reseptörlere bağlanması ile gerçekleşir.

Olfaktör epitel insanda nazal kavitede üst bölümde ve her iki tarafta ortalama 1 cm² yüzey alanı kaplayacak şekilde yerleşiktir. Olfaktör epitel, kribriform plate'in alt yüzeyinde, üst konkanın medial yüzeyinde ve nazal septumun üst kısmında yer alır. Fetusta, olfaktör epitel bir hücreler bütünü iken, yetişkinde olfaktör nöroepitelin ve non-olfaktör solunum epitelinin karışımı şeklindedir. Hayat boyunca olfaktör epitel oranı azalır ve yerini nonolfaktör epitele bırakır. Reseptör alanındaki bu azalış yaşla beraber koku duyusunun azalmasının bir nedenidir.

Olfaktör epitel iki tabakadan oluşur; olfaktör mukoza ve lamina propria. Olfaktör mukoza birçok çeşit hücre barındırır; 1-Olfaktör reseptör nöronlarının (ORN) hücre gövdeleri, 2-Sustentaküler (destek) hücreler, 3-Bazal hücreler, 4- Bowman bezinin duktusları. Olfaktör mukoza, lamina propriadan bazal membran aracılığı ile ayrılır. Lamina propriada ise Bowman bezleri, olfaktör aksonlar ve kan damarları bulunur (Şekil 1).

1-ORN; gerçek bir bipolar nörondur; dendriti olfaktör epitel yüzeyine uzanır, tek aksonu da olfaktör bulbusa uzanır. Nazal kavitede 10-20 milyon ORN vardır. ORN'in kalınlaşmış topuz benzeri sonlanmasına olfaktör vezikül veya yumru adı verilir. Bu yapı epitel yüzeyine uzanır ve standart olarak '9+2' yapısındaki mikrotübüller içeren silialar içerir. Bu silialar, dynein kolları olmayan immatür formları dışında hareketsizdir. Koku moleküllerinin bu siliaların hücre zarlarındaki reseptörlere bağlandığında inanılır. Bu silialar nöroepitelin fonksiyonel alanını 22 cm²'ye kadar artırır [1].



Şekil 1. İnsan olfaktör epiteli. Olfaktör reseptör nöron (R). Sustentaküler hücreler (S). Mikrovillar hücreler (M). Lamina propria (LP). Bowman bezi (BG).

Olfaktör reseptörler, gelişimini tamamlamış (matür) ORN siliaları üzerinde bulunur. Yaklaşık 1000 adet gen dizisinin farklı OR tiplerini kodladığı düşünülmektedir. Her bir ORN sadece bir olfaktör reseptör (OR) eksprese edebilir. Belirlenmiş OR tanımlayan ORN'lerin aksonları bir araya gelip olfaktör bulbusta spesifik glomerülleri oluştururlar. ORN uyarılma paterninin spesifik kokuların algılanmasını sağladığı tahmin edilmektedir.

ORN proksimalde ince myelinsiz aksonla sonlanır. Aksonlar bir araya gelerek fasikülleri oluşturur ve myelinli hale gelirler. Bunlar olfaktör filum şeklinde kribriform plate'deki 15-20 foramenden geçerler ve olfaktör bulbusta ilk sinapslarını yaparlar. Merkezi sinir sisteminin dış dünya ile yakın ilişkisi olfaktör sisteme özgüdür. Bu nöronlar ve yollar infeksiyöz ajanlara, toksinlere ve travmaya açıktır. Aynı zamanda merkezi sinir sistemine infeksiyonların geçişi için bir yol da oluştururlar. Genelde olfaktör filum meningeal bir kılıf ile çevrilidir, bu nedenle orta ve üst konkanın kafa

tabanına yakın amputasyonu, iğne ucu genişliğinde beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağına neden olabilir [1].

2.1.1. Yardımcı Kemoduyusal Yolaklar

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

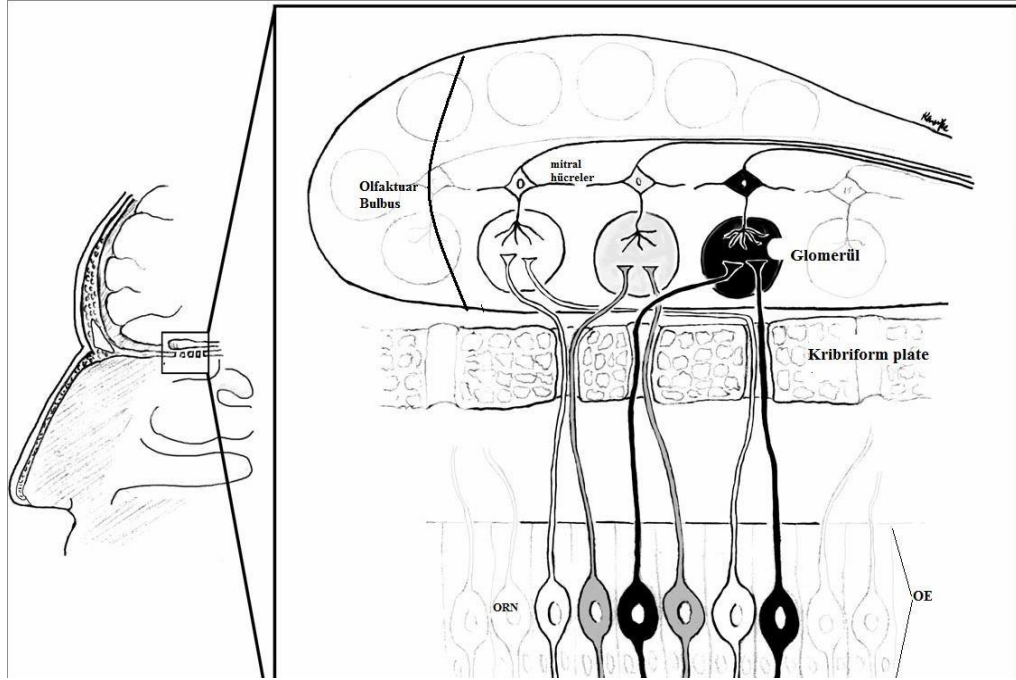
Terminal sinir (0. kranial sinir) memelilerde bulunur ve gonadotropin duyarlı gevşek lifler içeren bir pleksustan ibarettir. Diğer memelilerde üreme davranışı ile ilintilidirler, fakat insandaki rolü net değildir. İnsan dışı memelilerde, terminal sinir nazal septal girinti epitelinde vomeronazal sinir ile aynı orijini paylaşır. Vomeronazal organ septumun anteroinferiorunda yerleşiktir ve sıklıkla nazal septal girinti ile ilişkilidir. Diğer memelilerde feromon tespit edicidir ve hayvanlarda belirgin merkezi bağlantıları mevcuttur. İnsanlarda ortaya koyulabilen merkezi bağlantıları olmadığından işlevsiz olarak kabul edilirler [1].

2.1.2. Merkezi Olfaktör Yolaklar

Olfaktör bulbus, frontal kortekse bitişik vaziyette anterior kranial fossada yerleşiktir. Birkaç katmandan oluşur; 1-Olfaktör sinir katmanı, 2-Glomerüler katman, 3-Dış pleksiform katman, 4-Mitral hücre katmanı, 5-İç pleksiform katmanı ve 6-Granül hücre katmanı.

Olfaktör sinir katmanında, olfaktör bulbusu örten ORN’lerin myelinsiz aksonları demetler halinde bulunur. Glomerüler katman, böbrekteki sferik yapıya benzerliğinden ismini alan olfaktör glomerülleri içerir. Burası gelen ORN aksonlarının ikinci nöronlarla sinaps yaptıkları yerdir (Şekil 2).

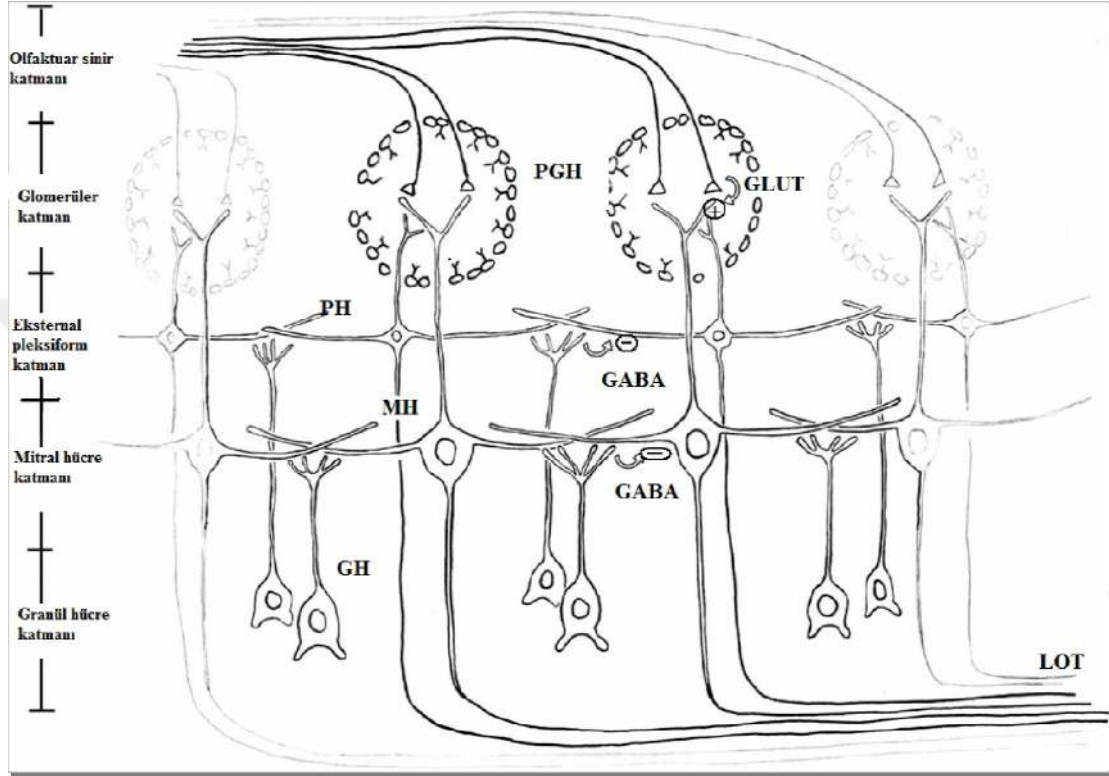
Olfaktör bulbus içerisinde iki tip esas hücre (mitral hücreler ve tufted [püsküllü] hücreler) ve üç tip intrinsik nöron veya internöron vardır (periglomerüler hücreler, granül hücreleri ve kısa akson hücreleri). ORN'lerin aksonları esas olarak intrinsik hücrelerin dendritleri ile sinaps yapar, böylece her glomerül aksonal ve dendritik komponentler içeren kompleks bir yapıdan oluşur. Her ORN aksonu sadece bir glomerülü inerve eder. Bu seviyede 8000 glomerül 6 milyon ORN'den uyarı alır [1].



Şekil 2. Olfaktör reseptör nöronların (ORN) olfaktör bulbusa projeksiyonlarını gösteren şematik çizim. Olfaktör epitelde [OE], spesifik koku reseptörlerini tanımlayan ORN aksonları, kribriform plate'deki açıklıklardan geçerek belirlenmiş spesifik glomerülleri inerve ederler. Koku uyarısı beyine mitral hücreler aracılığı ile taşınır.

Eksternal pleksiform katman mitral, püsküllü ve granül hücrelerinin dendritlerinden oluşan yoğun bir nöropildir (Bakınız Şekil 3). Bu katmanda, esas hücrelerin bazal dendritleri granül hücrelerinin periferik dendritleri ile sinaps yaparlar. Mitral katman mitral hücrelerin büyük gövdelerini içeren ince bir katmandır. İnternal pleksiform tabaka, mitral hücre katmanının hemen içinde yer alır, birkaç kısa akson hücresi, esas hücrelerin çeşitli aksonları ve granül hücrelerinin periferik dendritleri bu tabakada yer alır. Granül hücre katmanı, granül hücrelerinin hücre gövdelerini içerir ki

bunlar olfaktör bulbusun ana internöronlarıdır. Granül hücreleri, olfaktör bulbusta sayı olarak en fazla olan nöronlardır, aksonları yoktur ve her hücre eksternal pleksiform katmanda sonlanan kalın bir periferik dendrit içerir. Aynı zamanda, mitral ve tufted hücre aksonlarının koletaralleriyle birçok uyarı da alırlar [1].



Şekil 3. Olfaktör bulbustaki nörotransmitterlerin şematik görünümü. GABA= γ -aminobutirik asit; GH= Granül hücresi; GLUT: Glutamin; LOT: Lateral olfaktör traktus; MH: Mitral hücre; PGH: Periglomerüler hücre PH: Püsküllü hücre.

2.2. Koku Fizyolojisi

Burun içini döşeyen solunum ve olfaktör epitel çok zengin bir kan akımına sahiptir ve sürekli olarak nazofarenkse doğru akan sulu bir mukus ile örtülüdürler [17, 18, 19]. Burun içindeki yapılara kan götüren kapiller yataktaki akım değişiklikleri burun içinde hava boşluğunun boyutunu hızlı ve dramatik bir şekilde değiştirebilir [20, 21]. Burun boşluklarındaki yapısal değişimler hem hava akım güzergahlarını hem de nazal kavitenin çeşitli bölümlerindeki hava akımının özelliklerini (ör. laminar, mikst veya türbülant) değiştirebilir [21]. Akciğerlerin oluşturduğu basınç farkı, nazal kavitenin kesit alanı ve uzunluğu burun içerisindeki hava akımının miktarını belirler. Nazal septum ve

konkalar, hem inspire edilen hem de ekspire edilen hava için kıvrımlı akım güzergâhları oluştururlar [22].

Simmen ve ark. [23] inspire edilen havadaki su partiküllerinin davranışlarını incelediklerinde hava akım hızlarının en düşük düzeylerinde dahi türbülant akım tespit etmişlerdir. Yine nazal hava akımının akselerasyon, sabit süreç ve deselerasyon olmak üzere trifazik özelliğini de belirlemişlerdir. Koklama esnasında oluşan normalden daha yüksek hava akımı türbülansı değiştirip koku duyarlılığını arttırabilir. Türbülant hava akımı inspire ve ekspire edilen havanın nemlendirilmesi ve ısıtılması gibi koku alma dışındaki bazı fonksiyonların da etkinliğini arttırabilir [21, 24]. Ek olarak türbülant akım normalde inspire edilen hava içinde bulunan duman, toz, bakteri, virüs gibi yabancı materyallerin mukus tarafından yakalanma özelliğini de arttırabilir. Hava akımının büyük kısmı nazal kavitenin tabanındandır, ikinci büyük hava akımı güzergâhı ise septuma yakın orta meatus boyuncadır. Olfaktör bölgeye yönelen hava akım oranı (nazal kavitenin üst kısmı) %10 civarındadır [25, 26, 27, 28].

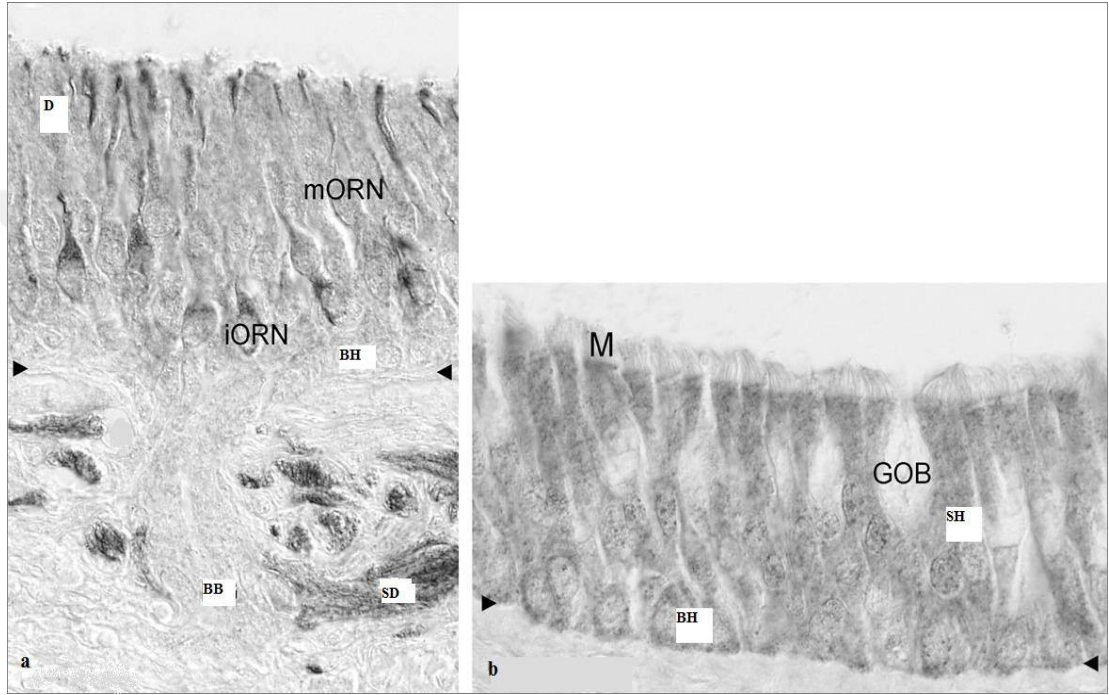
Nefes alma veya koklama ile hava nazal kaviteye girdiğinde, koku molekülleri nazal valften geçerek yukarıya mukus kaplı olfaktör reseptörlere doğru yönelirler. Buraya ulaştıklarında olfaktör reseptör hücrelerin ucunda yer alan silialardaki reseptörlere bağlanırlar. Koku molekülü reseptöre bağlandığında membrana bağlı proteinlerin yapısında değişiklikler olur ve böylece ekstrasellüler kalsiyum hücre içine göç eder. Bu, olfaktör reseptör hücrenin tepesinde membran potansiyellerinin değişmesi sonucu olfaktör nöronlar boyunca ilerleyip olfaktör bulbusa ulaşacak elektrik sinyalinin oluşmasını sağlar.

2.2.1. İleti ve Kodlama

Olfaktör epitel, olfaktör yarıktaki ve bir miktarda superior konkaya ve orta konkanın üst kısmına uzanacak şekilde yerleşik nöronal ve nöronal olmayan hücrelerden oluşan katmanlı bir tabakadır [29]. İnce bir bazal lamina, hayat boyu bölünme kapasitesine sahip olan kök hücrelerin çıkış kaynağı bazal hücreler için temel oluşturur. Detayı henüz ortaya koyulamamış olsa da bu kök hücreler nöronal öncü hücrelere farklılaşır, bunlar da immatür ve matür nöronlara farklılaşır (30,31). Olfaktör reseptör nöronlar (ORN) bipolar hücre gövdesine sahiptirler ve dendritleri olfaktör yumru denilen bir şişkinlikte sonlanır. Bu yumrudan nazal kaviteyi örten mukusa doğru

ince silialar uzanır. Bu hareketsiz silialar 5-20 μm uzunluğunda, 0.1 μm çapındadırlar ve koku moleküllerinin etkileşimi için gerekli geniş alanı oluştururlar. Mukusa penetre olan koku molekülleri silier membrandaki reseptör proteinler ile etkileşime geçerler, sonuç olarak ikincil ulak kaskad üzerinden uyarılma gerçekleşir. Bazalde, nöronların myelinsiz aksonları, demetler halinde kribriiform plate'den içeri doğru uzanarak olfaktör bulbusda yer alan mitral ve püsküllü hücrelerin dendritleri ile sinaps yaparlar. Glomerüller, mitral hücreler ile sinaps yapan periglomerüler hücreler tarafından çevrelenmişlerdir. Püsküllü hücreler bulbus içerisinde periglomerüler ve granüler hücreler ile irtibat kurarak koku kodlamasına inhibitör internöron olarak katılırlar [32]. ORN aksonları, akson gelişimi için destek olan myelinsiz glial hücreler tarafından çevrelenmişlerdir. Bu glial hücreler izole edilip, kültürde çoğaltılmış ve spinal kordunda dahil olduğu bazı bölgelerde aksonal rejenerasyon amacıyla kullanılmıştır [33]. Epitelde nöronal kaynaklı olmayan hücreler de vardır, bunlardan sustanküler [destek] hücreler ve mikrovillus hücreleri sırası ile hareketsiz silialara ve mikrovillusa sahiptirler [34]. Bu hücrelerin fonksiyonu açıklık kazanmamış olmakla beraber iyon dengesinden ve detoksifikasyondan sorumlu oldukları düşünülmektedir. Solunum epiteli [RE] silialı küboid epitelden, goblet hücrelerinden ve bazal hücrelerden oluşur (Şekil 4b). Solunum epiteli olfaktör epitelden daha kalın bir bazal membran varlığı, düzenli silialar, sık goblet hücreleri ve daha az sinir demeti içermesi ile ayrılır [35]. Çoğu canlı türünde solunum epiteli ve olfaktör epitel keskin sınırlarla ayrılmış olsa da insanoğlunda olfaktör epitel, özellikle yaşlılarda, arada solunum epitel adacıkları içerebilir [36, 37, 38]. Sinir demetleri, vasküler yapılar ve Bowman bezleri submukozal alanda bulunurlar. Bowman bezlerinin duktusları, epitel yüzeyini örten ve koruyan özel bir mukus salgılamak için epitel apeksine doğru uzanırlar. Mukus tabakasının kalınlığı 5 ila 30 μm arasında değişir. Mukus, su, elektrolitler ve çeşitli mukopolisakkaridler ile proteinlerden oluşur. Belirli bir grup hidrofobik koku moleküllerini bağlayıp, koku transportuna yardımcı olan, mukus içerisinde yerleşik koku molekülü bağlayıcı bir protein ailesi tespit edilmiştir [39, 40, 41]. Bu proteinler, koku moleküllerinin mukus yoğunluğunu düzenleyip en uygun ORN duyarlılık seviyesini sağlıyor olabilirler. Mukus sekresyonu, superior servikal gangliyondan gelen adrenerjik sempatik liflerin etkisi altındadır [42]. Dopamin ve norepinefrini de içeren katekolaminler lamina propriadaki sinir uçlarından salınır. İrritan moleküller tarafından trigeminal sinir (5. kranial sinir) uyarılmasına

bağlı da katekolaminler mukusa salgılanır [43]. Bu katekolaminlerin D₂ dopamin reseptörleri aracılığı ile koku duyarlılığını düzenlediği tespit edilmiştir [44]. Bu nedenle, submukozal doku componentlerinin değişmesi, direkt ve dolaylı olarak ORN fonksiyonlarını etkileyebilir. Reseptör hücre fonksiyonunun, temel olarak olfaktör bozuklukların nedenlerinin ve tedavilerinin ortaya koyulabilmesi açısından önemi büyüktür.

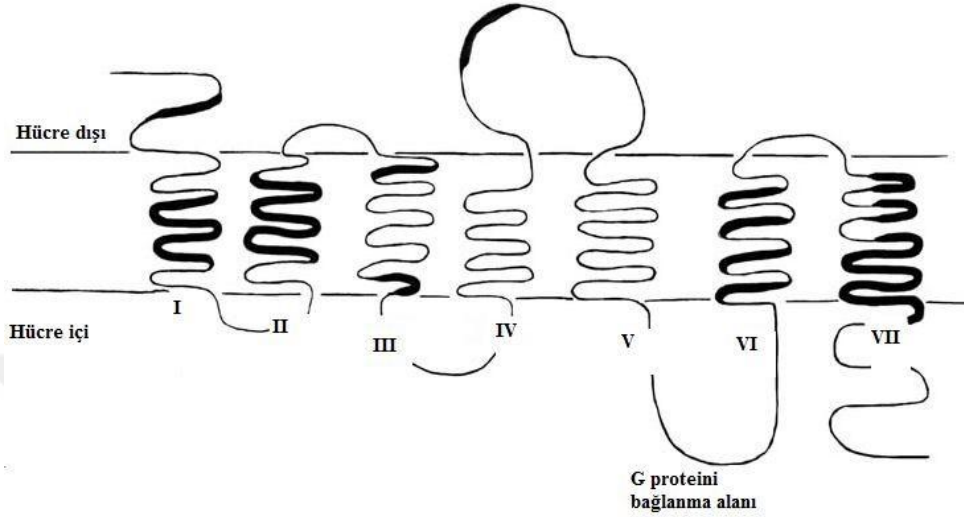


Şekil 4. a İnsanda olfaktör epitel. **b** İnsanda solunum epiteli. Ok başları: Bazal membran. BH: Bazal hücre. BB: Bowman bezi; D: Destek hücresi; GOB: Goblet hücresi. iORN: İmmatür ORN; M: Mikrovillar hücre; mORN: Matür ORN; SD: Olfaktör sinir demeti; SH; Solunum hücresi.

2.2.2. Koku Tespiti

Koku molekülleri olgun ORN'lerin silier membranlarında yer alan olfaktör reseptör [OR] proteinleri ile etkileşime geçerler. Bu reseptör proteinler şu ana kadar tespit edilen en büyük gen ailesidir. OR'ler GTP bağlı düzenleyici proteinler ile etkileştiklerinden G proteinine bağlı reseptör ailesindendirler. OR proteinleri tipik olarak 300-400 aminoasit uzunluğundadırlar ve diğer G proteini bağlı reseptörler gibi membranı 7 kez delip geçerler. Aminoasit sıralaması belirli yerlerde aynı aileye ait

diğer proteinler ile oldukça fazla benzerlik göstermekle beraber, diğer bölgelerde sıralama bir hayli değişkendir (Şekil 5). Genel olarak G proteininin bağlandığı yerlerde sıralama sabitken, ligand bağlanma alanlarında sıralama çok değişkendir.



Şekil 5. Hücre zarını yedi kez delip geçen insan olfaktör reseptörünün şematik çizimi. Koyu alanlar sabit amino asit sıralamasına sahip yerleri temsil ediyor.

Spesifik olfaktör reseptörler için koku moleküllerine cevap profilleri çalışılmıştır. Bu çalışmalar göstermiştir ki, her bir OR yapısal özellikleri belirli birkaç koku molekülüne bağlanır [45, 46, 47, 48, 49, 50]. Amino asit sıralamasındaki ufak değişiklikler bağlanma afinitesini belirgin ölçüde değiştirir [51, 52, 53]. OR'lerin çoğunun hangi ligandlara bağlandığı hala belirsizdir.

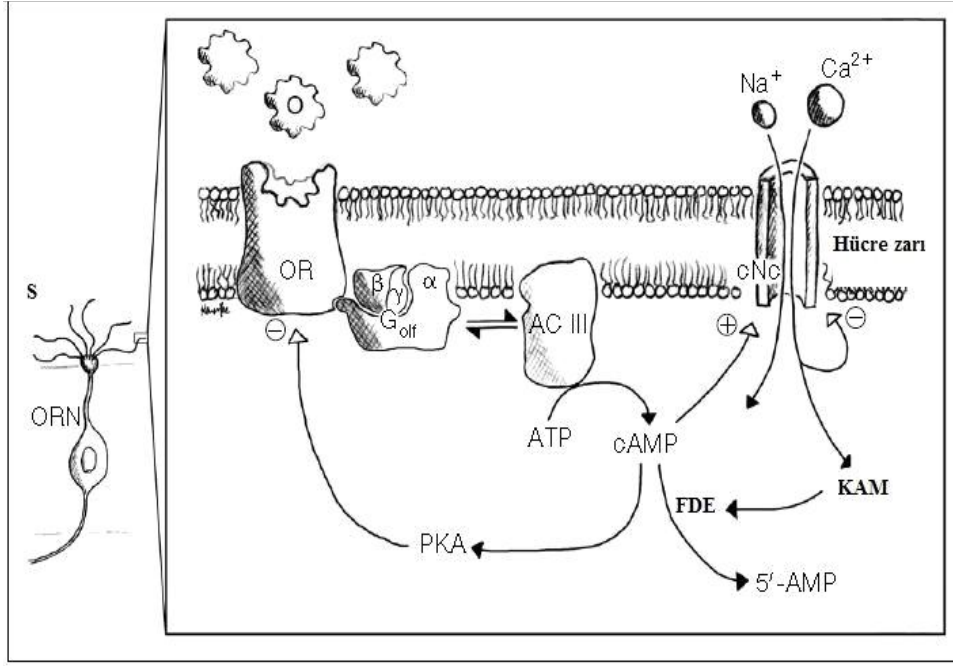
Birçok canlı türüyle yapılan çalışmalar olfaktör proteinlerdeki mutasyon oranlarının ortalama mutasyon sayısının çok üstünde olduğunu göstermiştir [54]. İnsan genomunda 1000'in üzerinde benzer gen tespit edilmiştir, ancak protein kodlama bölgelerindeki birçok çeşit mutasyona bağlı olarak bu genlerin sadece 1/3'ü işlev görür (55,56). Sıralamadaki polimorfizme bağlı olarak fonksiyonel reseptörlerin ekspresyonu kişiden kişiye farklılık arz eder. Bu değişiklikler, bazen geni bazen de ligand bağlanma sürecini etkileyebilir [57, 58]. Tek bir aminoasit farklılığı bile bir OR'nin bağlandığı ligandı değiştirebilir [59]. Bu nedenle her insan genomunun fonksiyone reseptör genleri farklılık gösterebilir. Yine bu nedenle her birey için koku kavramı oldukça değişkendir.

Günümüzdeki bilgimiz her bir ORN'nin tek bir fonksiyonel OR tanımladığını düşündürmektedir. Ancak olgun bir ORN'nin hangi OR ekspresyonunu seçeceğine nasıl karar verdiği henüz bilinmemektedir.

2.2.3. Sinyal İletimi

Bir uçucu koku molekülü reseptöre bağlanıp reseptörün moleküler şeklini değiştirdiğinde hücre içi olaylar zinciri tetiklenir ve koku sinyalleri üretilmiş olur [60, 61]. Bu yapısal değişim, hücre membranındaki iyon kanallarını açacak olan sinyal moleküllerinin (ikincil ulaklar) üretimi için G proteininin bağlandığı yerden ayrılması ile sonuçlanır (Şekil 6). Memelilerde, G_{olf} G proteini ATP'yi siklik AMP'ye çeviren adenil siklaz III [AC III] enzimini aktive eder [60]. Siklik GMP üreten guanil siklaz bazı türlerde koku iletiminde rol oynar [62, 63, 64]. Ancak insanda koku sürecindeki yeri gösterilememiştir. Her iki yol da siklik nükleotid iyon kanallarına bağlanır ve bu kanalları açarlar [65, 66] (Şekil 6). Bu kanallar pozitif iyonların (esas olarak Na^+ ve Ca^{+2}) hücre içine göçüne ve sonuç olarak depolarizasyona neden olurlar. Canlı hücrelerde Ca^{+2} sinyalleri floresan görüntüleme yöntemleri kullanılarak kolayca tespit edilebilir [67] ve kokuya cevabı ölçmek için kullanılır.

Bu teknikle yapılan çalışmalarda, memelilerde koku uyarısına cevap olarak ORN'lerde hücre içi Ca^{+2} artışı ve hücre depolarizasyonu gösterilmiştir [67, 68, 69]. Bu cevap farmakolojik olarak iyon kanallarının inhibisyonu ile mümkün olur. Fonksiyonel iyon kanalları bulunmayan hayvanlar kokuların hepsini olmasa bile çoğunu fark edemezler [63]. Bu nedenle iyon kanalları koku tespitinde ana yeri kaplamakla beraber ORN'lerin kokuya cevabı tamamen bu kanallar aracılığı ile olmamaktadır.



Şekil 6. Olfaktör reseptör nöron (ORN) siliyasında G-protein aracılı sinyal iletinin şematik gösterimi. Koku molekülünün (O₉, G-proteini bağlı olfaktör reseptöre (OR) bağlanması sonucu G_{olf} ve adenilat siklaz III (ACIII) aktive olur. ATP siklik AMP'ye çevrilir. Böylece siklik nükleotid kanallarından hücre içine Na⁺ ve Ca²⁺ girişi olur. Protein kinaz A (PKA) ve kalsiyum katyonları inhibisyonundan sorumludur. AMP: Adenozin monofosfat; ATP= Adenozin 5'trifosfat; FDE: Fosfodiesteraz; KAM: Kalmodulin; S: Silia.

Koku uyarısında ek yolların da etkisi olabilir. Biyokimyasal çalışmalar koku uyarısında ikincil ulak olarak inozitol-1, 4, 5 trifosfatın (IP₃) da üretildiğini göstermiştir [70, 71]. IP₃ membran iyon kanalları aracılı Ca²⁺ cevabına yardımcı olabilir [72, 73, 74, 75, 76].

Bu yol, sıçanlarda iyon kanallarının duyarlılığı üzerine etkilidir [77] ve dolaylı kanıtlar, koku uyarısı sonucu insan ORN'sinde oluşan Ca²⁺ cevabında yeri olabileceğini düşündürmektedir [78]. Siklik AMP ve IP₃ aracılı yollar netlik kazanmamış olmak ile birlikte, koku uyarısı sonrası ORN aktivitesinde birçok yolağın varlığını destekleyen kanıtlar vardır [63, 73, 77, 78, 79, 80, 81]. Birçok türde, Ca²⁺ iletimi voltaj duyarlı kalsiyum kanalları sayesinde amplifiye ediliyor olabilir. Dopamin, voltaj duyarlı kalsiyum kanalları aktivitesini ve ORN hücresinin cevap verebilme

özelliğini baskılar [82, 83, 84]. Bu bilgi de voltaj duyarlı kalsiyum kanallarının ORN duyarlılığını etkilediğini düşündürmektedir.

Bu mekanizmaların herhangi birisi ile hücre içine Ca^{+2} göçü, aksiyon potansiyelini tetiklemeye yetebilir. Ancak bazı durumlarda ek unsurlar Ca^{+2} iletilsinin gücünü arttırabilir. Çoğu türde, iyon kanalları aracılı kalsiyum girişi bir klor (Cl^-) kanalı açar [85, 86, 87]. Birçok hücredekinin aksine, ORN içindeki Cl^- miktarı etraf dokudan fazladır. Bu nedenle klor kanalının açılması negatif yüklü klor iyonunun hücre dışı göçüne neden olur ki bu depolarizan etkiyi arttırır [88, 89, 90]. Ancak bu kanalın insan ORN'indeki etkinliği henüz ispatlanamamıştır.

Koku uyarısı sonrası artan ikincil ulak konsantrasyonu diğer hücrel olaylara neden olurlar (Bakınız Şekil 6). Kalsiyum ve siklik AMP birçok protein kinazı (PK) aktive eder. Bunlar arasında koku uyarısını sonlandıran protein kinaz A, Ca^{+2} /kalmodulin kinaz II'de mevcuttur [78, 91, 92, 93, 94, 95, 96]. Protein kinazlar, iyon kanallarını ve iletim sürecinin diğer basamaklarını fosforilleyerek koku uyarısını sonlandırırlar ve böylece kısa süreli adaptasyon gerçekleşmiş olur. Kedibalığında, olfaktör reseptör üzerinde protein kinaz C duyarlı fosforilasyon alanı tespit edilmiştir [97]. Bu kinaz proteini (protein kinaz C) sıçan ve insan ORN'lerine başarı ile uygulanmış, ancak insan ve sıçanlardaki hedefleri tespit edilememiştir [78]. Kalsiyum hücre içinden, Na^+/Ca^{+2} değişimi ve henüz netleşmeyen başka mekanizmalar ile uzaklaştırılmaktadır [98]. Bu kalsiyum yolları çeşitli ilaçlar ve hastalık durumlarında direkt veya dolaylı olarak etkilenebilir. Fazla veya kronik kalsiyum yükselişi ORN'lerin yaşam sürelerini kısaltabilir ya da olgun nöronların işlevini bozabilir.

Hücre içine katyon göçü sonucu oluşan membran depolarizasyonu, akson boyunca ilerleyecek olan aksiyon potansiyelini oluşturur. Bu potansiyel de olfaktör glomerüllerdeki sinapslarda glutamat salınımına neden olur (Şekil 3). Çeşitli türlerde yapılan çalışmalar göstermiştir ki; koku molekülleri, aksiyon potansiyellerini tetikleyebildiği gibi nöronal aktiviteyi baskılayabilir [99, 100, 101]. Bazı çalışmalarda, koku moleküllerinin hücre içi kalsiyum miktarını azalttıkları tespit edilmiştir [102], ancak bu veriler kısıtlıdır. Kara kurbağalarında yapılan çalışmalarda, bu inhibitör reseptör potansiyelleri Ca^{+2} aracılı K^+ kanalları olabilir [79, 103]. Ancak insanda bunu gösteren çalışma henüz yoktur. Böyle bir ikili mekanizma varlığı sinyal cevap oranını arttırabilir. Spesifik bir koku molekülü için düşük afinitesi olan OR eksprese eden

ORN'nin supresyonu, aynı koku molekülü için afinitesi en yüksek olan OR eksprese eden ORN'nin etkisini arttırabilir.

2.2.4. Kodlama ve Yanlış Kodlama

Her bir koku molekülü birden fazla OR'ye bağlanabilir ve her bir OR birden fazla koku molekülüne bağlanabilir. Aynı OR'yi eksprese eden ORN'ler olfaktör bulbusta aynı glomerüle gelirler ve her bir mitral hücre sadece bir glomerüle uzanır. Böylece mitral hücreler santral iletinin başladığı basamaktır. Glomerüller içerisindeki aktivite mitral hücreler ile beraber periglomerüler, granüler ve püsküllü hücreler tarafından düzenlenir. Sonuç ise tek tip ORN aktivasyonunu takiben tek bir tip mitral hücrenin uyarılmasıdır. Bu durum yüksek beyin bölgelerinde spesifik koku kalitesi olarak yorumlanır.

Epitel veya olfaktör bulbus hasarına bağlı bu dağılım paterninin değişmesi veya cerrahi ya da travma sonrası iyileşme döneminde ORN aksonlarının hedef şaşırması koku algısında değişikliklere neden olabilir. Algının kalitesi aktivasyon paterninin bütünlüğü ile ilintili olduğundan bu değişiklikler sadece duyarlılığı azaltmaz, aynı zamanda koku algılarında da kalitatif değişikliklere neden olabilir (ör. kahve hoş kokmayabilir ya da tanınmayabilir). Deneysel ve klinik çalışmalar da bize bu yönde bilgiler verir. Hamsterlar ile yapılan davranışsal çalışmalarda tam kat olfaktör sinir kesisi sonrası reinnervasyonu takiben koku algısının değiştiği gösterilmiştir [104]. Bu çalışmada, belirli kokuları ayırt etmek için eğitim almış hayvanlar, olfaktör sinirlerin olfaktör bulbusu re-innervate ettiği, cerrahi sonrası 40. günde değerlendirilmiştir. Hayvanlar basit koku tanıma görevlerini başarırken daha önceden öğretilen kokuları ayırt edememişlerdir. Bununla birlikte cerrahi veya travmayı takiben hasarlanan olfaktör sinirler sonucu gelişen hiposmi, anosmi düzelebilir. Ancak yeni aksonların olfaktör bulbusta uzanımları hedef şaşırabileceğinden travma sonrası glomerüler aktivite tam anlamıyla geri kazanılamayabilir. Zamanla, öğrenme veya aksonların doğru hedefleri bulması koku algısında travma öncesi duruma dönmeye neden olabilir. İnsanlarda, kafa travması sonrası gelişen anosminin geri dönmesinin nedeni rejenerasyon sürecinde hedef şaşıran bu aksonlar olabilir [105, 106, 107, 108].

2.2.5. Merkezi Sinir Sistemindeki Süreç

Tarihsel olarak kokunun klinik yansıması diğer duyular ile karşılaştırıldığında çok az gündeme gelmiştir. Birçok otorinolarengolog, olfaktör sistemin görebildikleri nazal kavite içindeki olfaktör epiteli ile ilgilenmiş olup ‘kribriiform plate’ in ötesi ile pek ilgilenmemiştir. Zamanın en önemli referans kitaplarından olan Grinker Nöroloji (1943), insanoğlundaki koku duyusunu ‘oldukça ilkel olan ve insan varlığı açısından önemsiz’ bir duyu olarak tanımlamıştır [109]. 1969 yılında ise Brodal ‘klinik açıdan bakıldığında olfaktör sistemin önemi oldukça azdır, uygar bir insanın normal yaşantısında da koku duyusu göreceli olarak az bir yer kaplar’ tarifini yapmaktadır [110].

2.2.6. Algı ve Ayırt Etme

İnsandaki koku algısı şaşırtıcı derecede iyidir ve bazı durumlarda burunları yere çok daha yakın olan birçok türden de daha iyidir. Belirli monomoleküler bileşikler için insanoğlu koku eşik değerleri sıçanlar ve primatlardan (insan olmayan diğer memeli omurga üst takımı) daha düşük (daha duyarlı) bulunmuştur [111]. Birçok üst düzey psikofiziksel çalışma göstermiştir ki insanoğlu moleküler olarak sadece tek bir düzeyde farklı olan iki kokuyu ayırt edebilir [112,113, 114]. Örnek olarak insanoğlu, fiziksel ve kimyasal açıdan hiçbir farklılıkları olmayan, yoğunlukları aynı biri 4 ve diğeri 5 karbon zinciri uzunluğundaki iki alifatik aldehidin kokularını ayırt etmede problem yaşamaz [111]. İnsanoğlu binlerce farklı kokuyu ayırt edebilir, ancak sözselsel başarı bu kadar üst düzeyde değildir; kokunun ismi sorulduğunda performans düşer. Ama bu düşüş insanoğlunun koku algısının ne kadar hassas ve özgül olduğunu gerçeğini değiştirmez.

2.2.7. Davranışsal Değişiklikler

Hayvanlar dünyasında davranış, çevreden gelen uyarının biyolojik özellikleriyle şekillenir. Kokular, tehditler (yırtıcı hayvanlar), yiyecekler ve cinsel haz ile direkt bağlantılıdır ve bu nedenle kokuların davranış ve güdüler üzerinde güçlü bir etkisi vardır. Dişi ipekböceği tarafından salgılanan bombikol isimli uçucu bir feromon, erkek ipekböceklerine yol göstermede önemli rol oynar [115]. Filogenetik olarak bir azalma olsa da, kokuların insanoğlunun davranışlarını da düzenlediğini düşündürecek kanıtlar mevcuttur. Yenidoğanlar kendi annelerinin kokusunu doğum sonrası altıncı günde ayırt

edebilirler [116] ve altıncı hafta civarı emmeye başlayacakları esnada bu koku farkındalığı sayesinde sadece annelerini emerler [117]. Günlük ilişkilerde parfüm kullanımının kişilerin parfümü kullanan hakkındaki izlenimlerini etkiledikleri ispatlanmıştır [118]. Hangi yemeği tercih edeceğimizi belirlerken algıladığımız kokular yemeğin görüntüsünün önüne geçebilir [119]. Bir kadının aksiler bölgesindeki terinin koku içeriğinin, diğer bayanların menstrüel siklusları ile uyum gösterdiği ispatlanmıştır [120], bu da nöroendokrin durumların olfaktör bulgulara duyarlı olduğunu gösterir. Kişinin kokusunun ve koku tercihlerinin ana doku uyum kompleksi [major histocompatibility complex=MHC] genotipleri tarafından belirlendiği ispatlanmıştır [121].

2.2.8. Bütünleşme (integrasyon) ve Plastisite

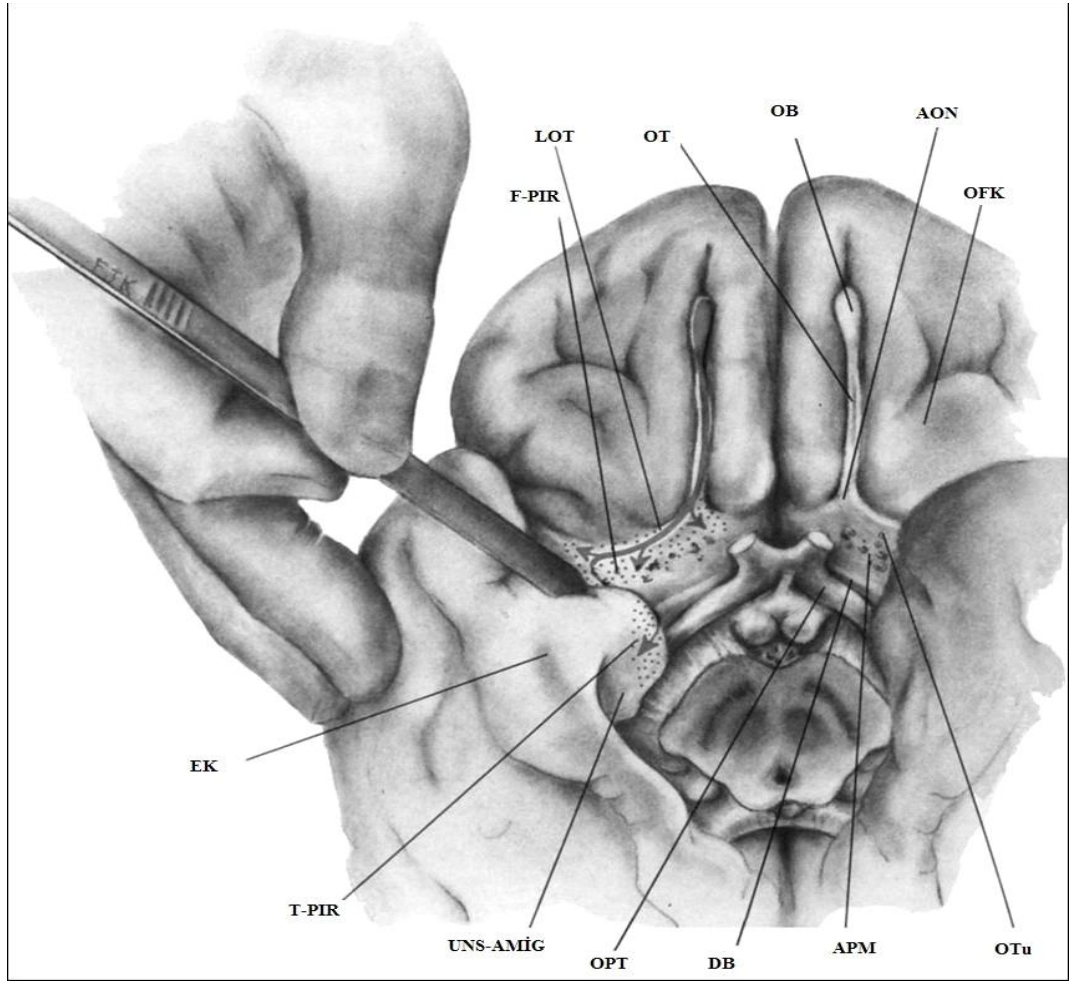
Günlük yaşantımızda tek bir koku olarak algıladığımız durumlar aslında birçok kokunun karışımı olarak karşımıza çıkmaktadır. Mesela çikolata kokusu yüzlerce organik uçucu bileşkenin karışımından oluşmakla beraber [122], olfaktör sistem bu kompleks karışımı tek bir koku olarak algılar. Koku algısındaki bu bütünleştirici durumdan dolayı bir koku harmanını oluşturan kokuları teker teker ayırt etmede insan yeterince iyi değildir, hatta profesyonel eğitim alanlar (ör. şarap tadanlar, parfüm koklayıcılar) dahi belirgin koku ayraştırıcı özelliğe sahip değildirler [123]. Genelde koku algısı oldukça değişkendir ve kokunun içeriği ile beraber geçmiş tecrübelerle bağlıdır. Örnek olarak, tek olarak kokuların tanınması zordur fakat şartlandıran bilgiler varlığında (mesela sözel olarak) tanınma artırılabilir. Bir çalışmada, gözleri bağlanmış enoloji (şarap bilimi) öğrencileri test için seçilen bir şarabın rengini sadece koklayarak belirleyememişlerdir [124]. Koku sürecindeki eşik değer belirlenmesinden, adaptasyon hızlarına kadar her safhada görsel, algısal ve kognitif faktörlerin önemi oldukça fazladır [125].

Önermenin gücü de eşit derecede önemlidir. Bir sınıf öğrenci, sınıfın ön tarafından arka tarafına doğru yere dökülen bir şişe sıvının içeriğinin distile su olduğuna ikna edilmişlerdir. Hâlbuki şişe oldukça güçlü ve kendine has bir kokusu olan bir sıvı içeriyordu [126]. Bir radyo istasyonu belirli bir ses tonunda yayın yaptıklarında ‘hoş bir memleket kokusu’nun algılanacağını söylediklerinde dinleyen birçok kişi bu ‘memleket

kokusu'nu algıladıklarını bildirmişlerdir [127]. İnsanoğlunun koku tanınmasında ve ayırt etmesinde öğrenmenin ve tecrübenin de kritik bir önemi mevcuttur [128].

2.3. Merkezi Sinir Sisteminde Koku Anatomisi

Koku ile uyarılmış cevaplar, nazal mukozadaki ilk seviye nöronlar tarafından, olfaktör duysal aksonların glomerüller içinde ikinci seviye dendritler (mitral ve püsküllü hücreler) ile sinaps yaptığı, olfaktör bulbusa iletilirler. Her iki bulbustaki mitral ve püsküllü hücrelerin aksonları birleşip iki tarafta da olfaktör traktusu oluşturur. Bu yapı ön beyin bazal kısmında girus rektusun hemen lateralinde olfaktör sulkus içinde yer alır ve olfaktör bilgiyi ipsilateral yerleşimli frontal lobun orbital yüzeyinde ve temporal lobun dorsomedyalinde yerleşik birçok beyin parenkim alanına taşır (**Şekil 7**). Direkt bulbar uyarı alan bu projeksiyonların hepsine toplu olarak 'primer olfaktör korteks' denir. Olfaktör bulbustaki kemotopik yerleşimin sistemik olarak santral beyin alanlarında devam ettiği şu an için söylenemez. Sıçanlarda belirli bir olfaktör bulbus bölgesinden kalkan projeksiyonların tüm olfaktör kortekse dağıldığı ve belirli bir olfaktör korteks ele alındığında olfaktör bulbusun her bölgesinden kaynaklı iletilerin bu belirlenmiş alana geldiği belirlenmiştir [129]. Diğer bir taraftan kemirgenlerde yapılan çalışmalarda belirlenmiş bir olfaktör reseptör altgrubu kaynaklı uyarılar olfaktör korteks içinde farklı nöronal gruplarda kendine yer bulmaktadır, bu da bazı topografik özelliklerin olduğunu düşündürmektedir [130].



Şekil 7. Olfaktör traktusu ve temel projeksiyonları ile beraber etraftaki non-olfaktör yapıları gösteren insan ön beyninin bazali ve medyal temporal lobu. AON= Anterior olfaktör nükleus; APM= Anterior perforan madde; DB= Diagonal band; EK= Entorinal korteks; FPIR= Frontal piriform korteks; LOT= Lateral olfaktör traktus; OB= Olfaktör bulbus; OFK= Orbitofrontal korteks; OPT= Optik traktus; OT= Olfaktör traktus; OTu= Olfaktör tüberkül; TPIR= Temporal piriform korteks; UNS-AMİG= Unkus ve altında amigdala.

Olfaktör traktus arkaya doğru ilerledikçe, anterior olfaktör nükleus (AON) ile sinaps yapmak için kollateral dallara ayrılır. AON, olfaktör traktusun kaudal uzantısı ve kaudomedial orbital korteks boyunca dağınık olarak yerleşik hücre kümelerinin toplamından oluşur. İnsanoğlunda histolojik farklılıklar olsa da, bu alan Parkinson hastalığında ve multipl sistem atrofide etkilenen bölgedir [131, 132]. İnsanda gösterilememiş olmakla beraber hayvanlarda, anterior komissür sayesinde her iki (sağ

ve sol) AON birbirleri ile etkileşim içindedir. Bu etkileşim iki hemisfer arasında koku bilgisinin paylaşımındaki esas yolu oluşturur. Beyine giriş noktasına (olfaktör trigon) yakın bir yerde olfaktör traktus lateral, orta ve medial strialar olmak üzere üçe ayrılır. Hayvanlardaki varlıkları ispatlanmış olmasına karşın orta ve medial dallar insanda güdük şeklindedir ve histolojik olarak çok az bir oranda ispatlanabilir durumdadırlar [133]. Bu nedenle lateral olfaktör traktus (LOT) insan beynine koku bilgisi taşıyan tek yolaktır.

LOT, anterior perforan maddenin (APM) rostral kenarının lateralinden geçerek, temporal yüzün medyal kısmına (unkus) ulaşmak için keskin bir dirsek yapar. Buradaki alıcılar birbirleri ile intrakortikal sistem ile bağlantılı olan 1-Piriform korteks, 2-Amigdala ve 3-Rostral entorinal kortekstir. Diğer bir alıcı bölge ise hayvanda belirgin bir kabartı yapan ama insanda görülmesi zor olan olfaktör tüberküldür. APM içinde, medial orbital korteksin en arka kısmında pallial striatumun bir türevi olarak düşünülür [134]. Ön beyinde taenia tecta, indusium griseum, anterior hippokampal devamlılık ve horizontal diagonal bandın nukleusu gibi olfaktör uyarının geldiğinin hayvan modellerinde gösterildiği anatomik yerleşkeler de mevcuttur, ancak insanda benzer bağlantıların varlığı henüz netlik kazanmamıştır [135].

Bu olfaktör yapılardan kalkan lifler orbital prefrontal kortekste, agranüler insulada, diğer amigdala çekirdeklerinde, talamusta, hipotalamusta, bazal gangliyonlarda ve hipokampusta birleşirler. Bu karmaşık ağın hepsi davranış, yemek yeme, duygu durum, otonomik durum ve hafıza gibi etmenlerin kokuya bağlı düzenlenmesi açısından temeli oluşturur. Olfaktör tüberkül dışındaki tüm primer olfaktör korteks, koku bilgisini işleme sürecini düzenlemek adına olfaktör bulbusa yoğun geribildirim projeksiyonları gönderir.

2.3.1. Piriform Korteks

‘Primer olfaktör korteks’ teriminin bu bölge için bazen kullanıyor olmasının nedeni, piriform korteksin olfaktör bulbustan gelen bilginin ana alıcısı olmasıdır. Piriform kelime anlamı olarak ‘armut şeklinde’ demektir ki bazı hayvanlardaki görüntüsü armutu andırır. Piriform korteks merkezi koku bölgeleri içerisindeki en büyük alandır, frontal ve temporal lob arasındaki anatomik bağlantıları kurduğu iki alt yapıdan oluşur. Frontal piriform (veya prepiriform) korteks, önde frontotemporal

bileşmeden başlayıp orbitofrontal korteksin (OFK) en kaudal seviyesine kadar uzanır. Bu alan olfaktör tüberkül ve subkallosal girusun lateralinde, insular korteksin medyalinde yer alır. Temporal piriform korteks ise, unkusun dorsomedyal yüzeyi boyunca yer alır, amigdalanın üstünü örter ve posteriorda amigdalanın anterior kortikal nükleusu ile birleşir. Bu iki piriform alt grup histolojik olarak aynıdır ve üç tabaka allokorteks (paleokorteks) içerir. Son çalışmalar göstermiştir ki frontal ve temporal piriform korteksler işlevsel olarak farklıdır [136].

Piriform korteksin koku almadaki rolünü görüntüleme yöntemleri ile belirlemekte yaşanan zorluklara rağmen, daha önceki çalışmalarda bir koku koklandığında insanda oluşan piriform aktivite tespit edilmiştir [137, 138, 139]. Bu da bu bölgenin temel koku alma sürecinde yer aldığı fikri ile uyumludur.

Piriform korteks sadece kokuya değil, koku yokluğunda yapılan koklama hareketine bile cevap verir. Bir çalışmada, kokusuz hava koklandığında, burun deliklerine hava pompalanıp suni koklama hareketi yaptırıldığında dahi piriform korteks aktivasyonu saptanmıştır [140]. Burun delikleri tıkandığında veya nazal pasaja topikal anestezi uygulandığında bu aktivite azalmıştır. Bu sonuçlar koklama hareketinin neden olduğu piriform aktivitenin, sadece motor hareket olarak koklamaya yanıt olarak gelişmediğini, daha ziyade nazal mukozadan geçen hava akımının fiziksel olarak hissedilmesi sonucu oluştuğunu düşündürür. Bu bilgi hayvan modellerinde ispatlanan 'koklama, koku algısını etkili kılmak adına piriform korteksi uyarır' düşüncesini de destekler niteliktedir [140, 141].

Son dönemlere kadar piriform korteks koku sürecinde basit bir uğrak yeri mi yoksa daha kompleks bir görevi var mı tam ortaya koyulamamıştı. Ancak son dönemde yapılan bir çalışma bu konuda bize oldukça iyi fikirler verdi [142]; insan denekler üç farklı koku kokladılar (hoş, nötr, hoş olmayan). Posterior (temporal) piriform korteks bilateral olarak kokunun içeriğinden bağımsız olarak aktive oldu. Bu bulgu, posterior (temporal) piriform korteksin temel koku algısından sorumlu olduğunu düşündürdü. Anterior (frontal) piriform korteks ise hoş ve hoş olmayan kokularda aktive olurken, nötr kokuda aktive olmadı. Bunun akla yatkın bir açıklaması anterior piriform korteksin hedonik (haz duygusu) içerikli kokuları algılaması olabilir.

Piriform korteksin olfaktör öğrenme ve hafızada yeri olduğunu düşündüren çalışmalar da mevcuttur. İki pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmasında, koku

uyaranı olmadan alınan kesitler ile karşılaştırıldığında kısa ve uzun dönem koku tanıma hafızasının artmış piriform korteks aktivitesi ile ilintili olduğu saptanmıştır [143, 144]. Son dönemde bir çalışma görsel-koku bağlantılı öğrenmeyi (Pavlov koşullaması) fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ile incelemiştir [145]. Çalışmada nötr (kokusuz) görsel uyarı ve hoş bir yemek kokusu çalışılmış olup, şartlandırılmış görsel uyarı koku olmadığı halde piriform kortekste nöronal aktiviteye neden olmuştur. Aynı deneyde, denekler, kokusu ile uyumlu yemekler yiyip tokluk seviyesine ulaştıktan sonra alınan kesitlerde piriform korteks cevaplarının azaldığı gösterilmiştir. Bu da piriform korteksin plastisitesine işaret eder. Başka bir çalışmada [146], deneklere kokular ve hemen akabinde bazı resimler gösterilmiş, deneklerden hafızalarında, koku ile gösterilen resim arasında bir bağ oluşturmaları istenmiştir. Çalışmanın diğer bir aşamasında koku olmaksızın deneklere önceden gösterilen resimler (eski) ve daha önceden gösterilmemiş ilk defa gösterilen resimler (yeni) sunulmuş, hangisinin yeni hangisinin eski olduğunu bilmeleri istenmiştir. Tüm bu çalışmalar fMRG eşliğinde yapılmıştır. Doğru hatırlanan (eski) resimlerin doğru olarak bilinen yeni resimlerle kıyaslanması hafıza ilintili piriform korteks aktivasyonunu ortaya koymaktadır. Çalışmanın hatırlama fazında koku uyarısının bulunmaması piriform korteks aktivasyonunun sadece olfaktör uyarıya bağlı olmadığını göstergesidir.

2.3.2. Amigdala

Olfaktör bulbus projeksiyonları periamigdaloid bölge, anterior ve posterior kortikal çekirdekler, LOT çekirdeği ve medial çekirdeği içeren amigdala alt-nukleus grubunda sonlanırlar. Bu yapılar amigdalanın dorsomedyal sınırında yer alırlar ve rostralde olfaktör amigdalanın temporal piriform korteksten keskin ayrımı söz konusu değildir. İnsanlar ve hayvanlardaki nörofizyolojik çalışmalar amigdalanın koku uyarısına oldukça duyarlı olduğunu göstermiştir [147, 148]. Bulbusa geri bildirimler göndermesinin yanı sıra amigdala, bazal gangliyonlara, talamusa, hipotalamusa, prefrontal kortekse ve kendi alt grupları olan lateral, bazolateral ve santral amigdaloid çekirdeklere koku girdisi sağlamaktadır.

Amigdala duygusal sürecin bir parçasıdır [149] ve koku algılamada kokunun yoğunluğu ile buranın uyarılması arasında doğru bir orantı olduğu düşünülmektedir. Yüksek oranda tiksindirici kokuların daha düşük oranda tiksinti hissi uyandıran

kokulara göre daha fazla bilateral amigdala aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir [150]. Ancak daha tiksindirici olan koku aynı zamanda daha yoğun olduğundan, amigdala yanıtının, kokunun içeriğine mi yoksa yoğunluğuna mı bağlı olduğu net değildir. Bu konuda birçok çalışma olmakla beraber henüz netlik kazanmış bir kanı yoktur.

2.3.3. Orbitofrontal Korteks (OFK)

OFK olfaktör korteksin ana neokortikal projeksiyonunu oluşturur. Bu yapı beş katmanlı agranüler ve disgranüler neokorteksten oluşur ve dördüncü katman ya hiç gelişmemiş ya da çok az gelişmiş durumdadır. Frontal lobun kaudobazal segmentinde yer alır. Medyalinde girus rektus, lateralinde agranüler insula bulunur. Olfaktör tüberkül dışında piriform korteks, amigdala ve entorinal korteksi de içeren tüm primer olfaktör alanlardan direkt afferent girdileri mevcuttur. OFK tüm bu alanlara geribildirimler sağlar. Elimizdeki bilgilerin çoğu insan dışı primatlardan elde edilmiş olsa da, anatomik ve hüresel mimari açısından insanlarla büyük benzerliklerin olduğuna dair yaygın bir kanı mevcuttur. Anestezi altında makak maymunlarında olfaktör bulbusun elektriksel uyarımı sonucu, kısa ve orta düzeyde gecikmeli aksiyon potansiyellerinin bu bölgede kaydedilmesi, beynin bu kısmının koku verisinin değerlendirilme sürecinin başlangıç fazında yer aldığını düşündürmektedir.

2.3.4. İpsilateral Olfaktör Projeksiyonlar

Anterior komissür sayesinde oluşan ufak interhemisferik etkileşimlere rağmen koku süreci burundan primer olfaktör kortekse kadar hep ipsilateral olarak kalır. Bu bilgi, görsel ve işitsel sistem süreçlerinin aksinedir. Görsel yollarda optik kiazm seviyesinde, işitsel yolakta superior oliver çekirdek seviyesinde karşı taraf ile etkileşim yaşanır. Nazal hava akımının koku adsorpsiyonu ve olfaktör diskriminasyon üzerindeki etkisi bu tek taraflı düzenlemeyi açıklayabilir. İlk olarak, konkaların gün içinde sırası ile siklus halinde birkaç saatte bir şişip küçülmesi, her bir burun deliğinden hava akımının yüksek ya da düşük olacağını belirler [151]. İkincil olarak, genelde yüksek akım hızları hidrofilik, düşük akım hızları hidrofobik bileşkelerin adsorpsiyonunu kolaylaştırır [152]. Üçüncül olarakta, deneğin eşit oranda hidrofobik ve hidrofilik bileşkelerden oluşan iki koku karışımını kokladığında kokuyu tanıma durumunun, hangi burun deliği test

ediliyorsa o taraftan geçen hava akımına direkt olarak bağı olduğu ispatlanmıştır [153]. Diğer bir deyişle, karışım içindeki hidrofobik koku daha düşük hava akım hızlı burun deliği tarafından, hidrofilik koku ise daha yüksek hava akım hızına sahip burun deliği tarafından algılanacaktır. Bu nedenle, koku bilgisinin aynı taraflı üst beyin bölgesine taşınması, her bir burun deliğine farklı kokular yaklaştırıldığında anlamamıza olanak tanır. Bu manada, olfaktör korteks ayırt etme yetisini kullanarak iki kokuyu kıyaslayabilir. Bu yaklaşım, koku hafızasının nasıl düzenlendiğini anlamamıza yardımcı olabilir.

Koku sinyallerinin primer olfaktör korteksi ve neokortikal (prefrontal) alanı da içine alan merkezi beyin bölgelerine iletimi esnasında talamusun rolü yoktur. Bu bilgi diğer duyu modalitelerinin aksinedir, çünkü diğer duylarda gelen uyarı spesifik kortekse götürülmeden önce talamusa uğrar. Bu anatomik varyasyonun bir açıklaması embriyolojik kökenli olabilir; embriyolojik hayatta olfaktör sistem talamik modülün gelişiminden çok daha önce ortaya çıkar.

Temporal lobun insanda koku algısının oluşmasına yardım ettiği ispatlanalı yüz seneyi geçti. Bazı epilepsi türlerinde olfaktör auların varlığı tanımlanmıştır[154]. Yarım yüzyıl sonra, uyanık insanlarda fokal olarak olfaktör bulbusun, unkusun ve amigdalanın elektriksel uyarılması, hastalar tarafından sıklıkla rahatsız edici veya yanık olarak adlandırılan bir kokunun tariflenmesine neden olmuştur [155]. Son olarak lokal haraplama çalışmaları insan koku algısında mediotemporal ve orbitofrontal lobların önemini ortaya koymuştur. Dirençli epilepsilerde uygulanan anterior temporal lobektomi sonrası hastalarda koku tespit, tanıma, isimlendirme, eşleştirme problemleri yaşanmıştır [156]. Prefrontal lobun tümör, hematoma veya dirençli epilepsi nedeni ile parsiyel eksizyonu da koku tanımada, ayırt etmede ve koku hafızasında sorunlara neden olmuştur [157]. Ancak bu durumlarda hasarlanan temporal lob miktarının çok geniş olması, olfaktör fonksiyonun kesin anatomik yerleşiminin tanımlanması zorlaştırır.

Pozitron emisyon tomografi (PET), fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) gibi modern görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi merkezi olfaktör sistem hakkındaki bilgilerimizi arttırdı. Hem PET, hem fMRG yüksek çözünürlükleri sayesinde tüm beyin hakkında eş zamanlı bilgi edinmemizi sağlamakla beraber fMRG'nin önemli avantajları mevcuttur; güvenli ve noninvazivdir (radioaktif maddenin

intravenöz enjeksiyonuna gerek olmadan), tekrarlanabilir ve farklı kokuların yayılım yollarını araştırmak için idealdir.

Bu modern tetkikler, olfaktör sürecin beyinde izlediği yolları tespit için kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmaların çoğunda, kokunun neden olduğu uyarı sonrası nöronal aktivitenin olfaktör korteksin primer ve sekonder alanlarında olduğu tespit edilmiştir [158]. Çalışmalarda ayrıca piriform korteks tutulumunun tutarsız olduğu da belirlenmiştir. Bunun iki nedeni olabilir; birincisi fMRG hava-doku arayüzlerinde sinyal kayıplarına neden olur bu da olfaksiyon spesifik ventral temporal ve bazal frontal lobların görüntülenme kalitesini bozar, ikincisi de sıçanlardaki fMRG çalışmaları kokuya uzun süreli maruziyette piriform kortekste olfaktör adaptasyon geliştiğini ispatlamıştır[159, 160]. İnsanlardaki birçok fMRG çalışmasında kokuya 30-60 saniyeden daha fazla maruziyet mevcut olduğundan adaptasyon kaçınılmaz olarak ortaya çıkmıştır [161]. Bu iki neden piriform korteksin görüntülenmesini engellemiş olabilir. Son fMRG çalışmalarında hem kokuya maruziyet sınırlandırılarak, hem de özel protokoller ile görüntüleme kalitesi değiştirilerek olfaktör korteksten alınan sinyallerin arttığı tespit edilmiştir [162].

2.4. Olfaktör Fonksiyonun Değerlendirilmesi

Kimyasal duyu bozuklukları toplumda sık görülür. Amerika halkının en az %1'inde koku duyusunun tamamen yok olduğu tahmin edilmektedir [163]. Son epidemiyolojik çalışmalar popülasyonun en az %5'inde fonksiyonel olarak anosmik kabul edilmesi gereken ciddi koku işlev bozukluğu olduğunu göstermiştir [164]. Bu durumun yaşlanma ile direkt ilintisi mevcuttur. Nitekim 53 ila 97 yaş aralığındaki bireylerde koku fonksiyonunda azalma %24 olarak tespit edilmiştir [165]. Almanya'da otorinolarenjoloji kliniklerinde her yıl 70,000 üzerinde insan koku problemleri nedeni ile tetkik ve tedavi edilmektedir [166].

Hastalar genelde koku kayıplarının farkında değildirler [167]. Bu özellikle yaşlı hastalarda veya Alzheimer hastalarında daha belirgindir [168]. Benzer bulgular Parkinson hastalığında [169], diyabette [170], larenjektomi sonrası dönemde [171] tarif edilmiştir. Bu günlük yaşantıda koku duyusunun sınırlı öneme sahip olduğunu göstermekle beraber, aynı zamanda hastaların koku yetenekleri hakkında güvenilir bilgi sahibi olmak için koku fonksiyonların ölçülmesi gerekliliğine de işaret eder.

Geçtiğimiz yüzyılda koku fonksiyonlarını değerlendirmek adına standardize edilmiş psikofiziksel testler ve objektif değerlendirmeyi amaçlayan niceleyici testler geliştirilmiştir.

2.4.1. Koku Testlerinde Psikofiziksel Metodlar

Koku işlevinin psikofiziksel değerlendirilme sürecinde, denekler bir kokuya maruz bırakılır ve cevapları monitörize edilir. Bu ‘düşük teknoloji’ metodların olfaktör bozuklukları taramaya izin veren önemli avantajı, hızla yapılabilmeleridir [172].

Tarama testleri normal ve patolojik durumların belirlenmesinde kullanılırken genişletilmiş testler anosmik, hiposmik ve normosmik bireylerin ayırımında kullanılabilir. İdeal bir testin, büyük rakamlarda sağlam ve hasta bireylere uygulanmış ve validasyon çalışmalarını tamamlamış olması beklenir. Bu süreç, geçerliliği denetlenmiş diğer testler ile karşılaştırılmış olmayı ve aynı zamanda tekrarlandığında güvenilebilen benzer sonuçlar vermeyi de kapsar. Bu süreçten başarı ile çıkan olfaktör test sayısı şu an için çok azdır [6, 173, 174].

Olfaktör testler içinde en iyi validasyon değerlerine sahip testler şunlardır; University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) [6], Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test (CCCRC) [173] ve ‘Sniffin’ Sticks [8,173].

Birçok test kokuların zorunlu sözel seçimle tanınması esasına dayanır [6, 173, 174, 175]. Bireye, bireyin eşik değerinin üstündeki konsantrasyonlarda koku sunulur ve bireyin, çeldirici başka şıkların da olduğu önceden belirlenmiş liste içinden sunulan kokunun hangisi olduğunu seçmesi istenir (örn. bireye gül kokusu sunulur sonrasında bireye ‘muz’, ‘ananas’, ‘gül’, ‘leylak’ yazılı bir liste verilir ve hangisini kokladığını seçmesi istenir). Bu zorunlu seçmeli işlem deneklerin önyargılı davranmasının önüne geçer. Düz bir mantığının olması hem hasta hem hekim uyumunu artırır. Kolay yapılabilirliği sayesinde de diğer koku testlerine üstünlük sağlar. Koku identifikasyon (tanıma) testleri zorunlu seçim mantığına dayandığından temaruz (simülasyon) yapanları da tanımaya yardım eder, çünkü seçeneklerden rastgele seçim yapacaklarından birkaç doğru cevapları olacaktır. Doğru cevap vermek istemeyen nonanosmik denekler, doğru cevap vermekten sakınacakları için rastgele doğru cevaplama oranından çok daha düşük skora sahip olacaklardır ki bu da simülasyonu

düşündürür. Ancak, konu hakkında bilgi sahibi veya hiposmik simülatörler bu tuzakların üstesinden gelebileceğinden medikolegal araştırmalarda bu metot yetersizdir.

Çoğu test 10 ila 40 arasında koku çeşidinin tanınmasına dayanır. Sunulan koku sayısı arttıkça testin sonuçlarına güvenilirlik artar. Koku identifikasyonunda esas problem deneğin sözel iletişim yeteneğine oldukça bağımlı olmasıdır. Bu nedenle bayanların ortalama skorları erkeklere göre daha yüksektir [176]. Ek olarak, tüm kokular dünyanın her yerinde eşit oranda bilinmediğinden, koku identifikasyon testleri güçlü kültürel etkileşim gösterir. Örnek olarak Kuzey Amerika'da kullanılan testler Avrupa ve Asya'da pek bilinmeyen kök birası, keklik üzümü (wintergreen) gibi kokuları içerir. Bu nedenle koku identifikasyonunda yanlış yorumlamaları engellemek adına, testlerde kullanılacak kokular deneklerin kültürel geçmişiyle uyumlu olacak şekilde uyarlanmalıdır [177].

Testlerde kullanılmak üzere tasarlanmış diğer basamaklar eşik değer testleri ve koku ayırt etme (diskriminasyon) testleridir. Koku hafızasına yönelik ve retronazal koku fonksiyonunu da ortaya koyan testlerin kullanımı oldukça azdır çünkü; klinik uygulamaları sınırlıdır [178].

Eşik değer testlerindeki mantık; deneği aynı kokuya artan ve azalan konsantrasyonlarda tekrar tekrar maruz bırakmak ve her bir birey için bireyin başarılı olduğu en düşük konsantrasyonu saptamaktır [179]. Diskriminasyon testleri sıklıkla 3 seçenekli zorunlu seçim tekniğine dayanır. Deneğe sunulacak olan üç kokunun ikisi aynı birisi farklı koku içermektedir. Deneğin farklı kokuyu bulması istenir.

Kanıtı dayanmamakla beraber farklı olfaktör testlerin koku sürecinin farklı basamaklarını değerlendirdiği varsayılır [180]. Genel olarak, identifikasyon (tanıma) ve diskriminasyon (ayırt etme) testlerinin santral koku sürecini değerlendirdiğine, eşik değer tespitinin ise koku işlevinin periferik komponentini yansıttığına inanılır. Birkaç yazar tarafından merkezi koku alanlarını etkileyen hastalıklarda identifikasyon ve diskriminasyon skorları düşerken eşik değer skorlarının normal sınırlarda kaldığını ifade edilmiştir [181, 182]. Santral koku sistemi hakkındaki bu bilgi oldukça dikkat çekici olmakla birlikte birçok çalışma böyle bir bağlantının varlığını doğrulayamamıştır [183, 184].

Psikofiziksel testler hakkındaki oldukça fazla ve güvenilir literatür desteğine karşın bu testler deneklerin işbirliğini gerektirir. Bu özellikle uygun cevap verecek

konumda olmayan deneklerde (ör. demans, bilinç bulanıklığı veya testi anlamayan hasta) medikolegal araştırmalar yapılırken sorun haline gelebilir.

2.4.2. Koku Kaybıyla İlişkili Yaşam Kalitesinde Değişimlerin Ölçülmesi

Koku işlevinin kaybı, hastaların yaşam kalitesini etkiler [167, 185]. Bu etkileşim özellikle parosmi ve fantosmi gibi kalitatif olfaktör bozuklukları olan hastalarda daha ciddi seviyelere ulaşır [186, 187]. Bu gibi durumlar, kantitatif olfaktör kayıpları araştıran rutin testler ile değerlendirilemez.

Hastanın genel yaşam kalitesini ve ruh durumunu sorgulayan birçok anket vardır [188, 189, 190]. Bu anketler genel hasta sağlığı hakkında bilgi verirken nazal disfonksiyonu gösteren anketler son zamanlarda ortaya çıkmıştır [191]. Tinnitusun derecesini değerlendirmede kullanılan anketten esinlenerek hazırlanmışlardır. Bu anketlere dayanarak, koku kaybı yaşayan hastaların yemek, güvenlik, kişisel temizlik ve seksüel konularda ciddi derecelerde problemler yaşadığını söyleyebiliriz. Varga ve ark. hastaların duysal işlev kaybı olan hastaların bu kayıplarını ne kadar önemsediklerini ortaya koymak için bir anket düzenlemiştir [192]. Deneklerin yarısına yakın kısmı, bu kayıplarını tedavi edilebilmesi için bir senede evde geçirdikleri zamanın %20'sinden fazlasını bu tedaviye ayırmaya razı olduklarını göstermiştir.

2.4.3. Olfaktör Olay İlişkili Potansiyeller (Olfactory Event-Related Potentials)

Birçok klinikte olfaktör olay ilişkili potansiyeller (ERP), koku kaybı olan hastalarda rutin araştırma protokolünün bir parçası haline gelmiştir [193]. Bu tekniğin kullanım sayısındaki artış, tekniğin yapılış ve kayıt işlemleri hakkında kılavuzların yayınlanmasına neden olmuştur [194].

ERP, intranazal kimyasal uyarıdan sonra elektroensefalografik (EEG) ölçüm esasına dayanır. Kortikal kaynak temporal ve insular kortekstir. ERP'de kayıtlar sağlı kafa derisinden alınır. Sinyal gürültü oranını arttırmak adına ortalama değer gerekir ki bu da tekrarlayan uyarılar demektir. Tekrar edilen uyarılardan dolayı işlem uzun sürer.

ERP'de kullanılacak kimyasal uyarılar, uyarı konsantrasyonun ve uyarı zamanının kesin kontrolüne izin vermelidir. Ayrıca uyarının en üst seviyeye çıkış zamanının da 20 ms içinde olmasını sağlamalıdır. İki ana nokta vardır. (1) Kimyasal uyarı

aynı anda nazal mukozadaki mekano ve termoreseptörleri uyarmamalıdır. Aksi takdirde ERP kokuya özel cevabı yansıtmaz [195]. (2) Uyarının trigeminal siniri uyarma derecesinin farkında olunmalıdır. Uyarı için tipik olarak kullanılan maddeler vanillin, H₂S ve feniletil alkoldür [195]. Trigeminal uyarı için ise gaz formunda CO₂ tercih edilir [196].

ERP'nin simülasyonları tespit edebileceği gösterilmiştir [197]. Tipik olarak, tek taraflı iki olfaktör uyarı verilir (ör. feniletil alkol ve H₂S). İki uyarı arası zaman genelde 30 ve 40 saniyedir. Uyarının süresi 200 ms'dir. Anosmik hastalarda sadece trigeminal uyarı tespit edilir. ERP aynı zamanda normosmik ve hiposmik hastaların da ayırımında kullanılabilir [198].

2.4.4. İnsan Elektroolfaktografisi

Korteks kaynaklı ERP'den farklı olarak elektroolfaktogram (EOG), olfaktör sisteme periferden giriş yapan uyarıyı değerlendirmemizi sağlar [199]. Kayıt için tüp şeklinde bir elektrot endoskop yardımı ile burun içine olfaktör mukozaya denk düşen bölgeye, bir referans elektrot ise burun sırtına yerleştirilir. Yüksek dirençli bir amplifikatörden geçirilen sinyaller kaydedilir [200].

Endoskop altında yerleştirilen elektroda rağmen, EOG her hastadan düzgün olarak alınamaz [201]. Bunun nedeni, olfaktör reseptör nöronların topografik yerleşimi veya deneklerin yaşı ilerledikçe olfaktör epiteldeki metaplazi varlığı olabilir [202].

EOG temel araştırmalarda faydalı olmakla beraber, klinik katkısı şu an için sınırlıdır. Kayıt problemleri, deneklerin ancak %60-80'inde alınabilen kayıtların güvenilir olmaması, lokal anestezi uygulanmaması gerektiğinden deneklere verdiği sıkıntı kullanımını kısıtlayan faktörlerdir. Son dönemde burun cildini örten deri üzerinden alınan EOG kayıtları bildirilse [203] de uyarının deriden kayıt altına alınması pek olası gözükmemektedir.

2.4.5. Şartlandırılmış Negatif Değişim (Contingent Negative Variation)

Şartlandırılmış negatif değişim, bir uyarıyı beklerken EEG'de meydana gelen negatif değişimi ifade eder. Kayıt önce bir ikaz uyarısı (S1) ile başlar, sonrasında ikinci uyarı verilir (S2). Hastanın ikinci uyarıya (S2) yanıt vermesi (ör. bir düğmeye basarak) istenir. S1 ve S2 arasındaki sürede EEG'de negativite başlar ve S2'nin ortaya çıkışı ile

sonlanır. Bu EEG ilişkili cevap paterni ilkin görsel ve akustik uyarı için tanımlanmıştır. Bu negatif değişim her hastada belirgin olmadığından klinik kullanımı sınırlıdır.

2.4.6. Kokuya Cevap Olarak EEG Değişiklikleri

1950’lerde koku uyaranından sonra EEG değişiklikleri tanımlanmıştır [204]. Başka bir araştırmada, araştırmacılar 50 hastada üç farklı koku kullanmışlardır [205]. Koku uyaranı sonrası tespit edilen EEG değişiklikleri, simülasyon yapan hastaları belirlemekte kullanılabilir olmuştur. Ancak kokuyu algıladığını söyleyen deneklerin belirli bir kısmında EEG değişiklikleri oluşmadığını da saptamışlardır. Bu nedenle sadece pozitif yanıtlar dikkate alınmalıdır. Bu bilgiye paralel olarak, 24 kişide yapılan bir çalışmada zayıf koku uyarısı sonrası EEG değişiklikleri tespit edilememiştir [206].

2.4.7. Beyinde Alanının Yerleşimi

Görüntüleme sistemlerindeki son yenilikler, insan olfaktör sisteminin topoğrafik yerleşimi hakkında detaylı bilgiler edinmemizi sağlamıştır. Kullanılan üç temel teknik vardır; pozitron emisyon tomografisi [PET], fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme [fMRG] ve magnetoensefalografiye dayanan manyetik kaynaklı görüntüleme. Biomanyetik alanlar direkt olarak nöronal aktiviteyi gösterirken, PET ve fMRG kan akım hızı ve metabolizma değişimlerinden yola çıkarak nöronal aktivite hakkında fikir sahibi olmamızı sağlar. Bu üç teknik temel araştırmalarda oldukça yoğun biçimde kullanılmış olmakla birlikte rutin klinik uygulamaya girebilmesi için hala standardizasyon ihtiyacı mevcuttur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Ocak 2014 ve Haziran 2014 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 18 yaş üzeri 91 erkek ve 110 kadın olmak üzere 201 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Gönüllülerin tümüne, test öncesi yapılması planlanan çalışma ve test işlemi anlatıldı, bu test için hazırlanmış onam formu kullanıldı (Bakınız Ekler). Çalışmaya dahil edilen gönüllüler; 18 yaş üstü olan, nasal patolojisi olmayan (septum deviasyonu, konka hipertrofisi, nazal polip, rinosinüzit vs.), baş boyun travması ya da nazal cerrahi öyküsü olmayan, herhangi bir koku alma problemi belirtmeyen, kimyasal ve toksik ajan maruziyeti olmayan ve son 2 hafta içinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmeyen gönüllülerden seçildi. Tüm olgular tez yazarı tarafından değerlendirildi. Hastalardan öncelikle anamnez alındı. Tüm hastalara anterior rinoskopi, 30 derece rijid endoskopi ile nazal endoskopi ve genel kulak burun boğaz muayenesi yapıldı. Muayenede patoloji saptanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Sniffin' Sticks testi kullanılarak gönüllülerin eşik değer (odor threshold-OT), koku ayırt etme (odor diskriminasyon-OD), koku tanıma (odor identifikasyon-OI) skorları tespit edildi. Tüm bu skorların toplamı ile hastanın genel koku düzeyini anlatan threshold, diskriminasyon, identifikasyon (TDI) skorları hesaplandı. Daha sonra modifiye koku testi kullanılarak gönüllülerin modifiye test eşik değer (modifiye odor threshold-mOT), modifiye test koku ayırt etme (modifiye odor diskriminasyon-mOD), modifiye test koku tanıma (modifiye odor identifikasyon-mOI) skorları tesbit edildi. Modifiye test için de hastanın genel koku düzeyini yansıtan ve bu üç skorun toplamını ifade eden modifiye test threshold, diskriminasyon, identifikasyon (mTDI) skorları hesaplandı. Bu işlemler her iki nazal kavite birlikte kullanılarak yapıldı.

3.2. Test Prosedürü [8]

Koku testi aynı kişi tarafından iyi havalandırılmış bir odada yapıldı. İlk olarak Sniffin' Sticks testi uygulandı. Bu test; 1.Eşik testi, 2.Koku diskriminasyon testi, 3.Koku identifikasyon testi olmak üzere üç aşamada uygulandı. On dört cm uzunluğunda 1.3 cm iç çapa sahip doldurulabilen kalemler kullanıldı. Sıvı boyanın

yerine kalemlerin ucu, sıvı koku maddesi ya da 4 ml propilen glikol içinde çözülmüş koku maddesi içermekteydi. Test esnasında kalemin kapağı 3 saniye için çıkarıldı ve kalemin ucu hastanın her iki nostrilinin 2 cm kadar yakınına getirildi.

1. Eşik değer ölçümlerinde; üç alternatifli zorlanmış seçime dayanan tek merdiven basamağı sistemi ile n-butanol kullanıldı. % 4 n-butanol'dan başlayarak geometrik olarak azalan 16 farklı derişim kullanıldı. Üçlü kalemler ikisinde koku olmaksızın ve birisinde odaran molekül olmak üzere randomize olarak hastaya koklatıldı. Hastanın kokuyu içeren kalemi tespit etmesi istendi. Kalemler 3'lü olarak aralarında 20 sn olacak şekilde koklatıldı. Koku, iki farklı denemede doğru bilindiğinde merdiven basamağı tersine çevrildi. Yedi kez yapılan merdiven basamağı işleminin son dört basamağının aritmetik ortalaması eşik değer olarak belirlendi.

2. Koku diskriminasyon testinde; yine 3 alternatifli zorlanmış seçime dayanan sistem kullanıldı. İkisinde aynı, birisinde farklı bir koku olan 3'lü kalemler randomize olarak koklatılarak hastanın doğru kokuyu tanınması istendi. 3'lü kalemler arasında 20-30 sn ve her kalem arasında yaklaşık 3 sn kadar süre konuldu. On altı tane 3'lü kalemler koklatıldığından 0'dan 16'ya kadar skor belirlendi. Hastanın koku içeren kalemleri tanınmasını engellemek amacı ile eşik değer ve diskriminasyon skorları tayininde hastanın gözleri kapalıydı.

3. Koku identifikasyonu ise; 16 bilinen koku ile çoktan seçmeli sistem ile her koku için 4 yazılı seçenektan birisi seçilecek şekilde yapıldı. Kokular arasında 20-30 sn süre bırakıldı. Eşik değer (OT), diskriminasyon (OD) ve identifikasyon (OI) skorları toplamı hastanın koku skoru (TDI) olarak kaydedildi [6]. Böylece diskriminasyon, eşik değer ve identifikasyon skorları ayrı ayrı ve toplam olarak tespit edilmiş oldu.

Daha sonra modifiye koku testine geçildi. Koku eşik testi için n-bütanol kullanıldı. 16 tane 10 cm boyunda 3 cm çapındaki şişeye %4 lük n-bütanolden geometrik seriler halinde dilüe edilerek hazırlanan çözeltiler 100 ml olarak konuldu (1:2 oranında distile su ile dilüsyon yapıldı) (şekil 8a). 3 farklı şişe randomize sıralı deneğe sunuldu, koku içeren şişeyi tesbit etmesi istendi. Daha sonra azalan derişimlerde 3'lü seçenekler sunuldu ve deneğin kokuyu almadığını söylediği eşişe kadar zorlu seçim yapması istendi ve merdiven basamağı şeklinde değerlendirmeye devam edildi. 2 ardışık çalışmada aynı eşikte kokuyu tesbit ettiğinde merdiven sistemi iptal edildi. Test

20 sn aralarla yapıldı. Deneklerin puanları 0-16 arasında değişecek şekilde işaretlendi [207].



Şekil 8a. Eşik testi için %4 lük n-bütanolden geometrik seriler halinde dilüe edilerek hazırlanan çözeltiler



Şekil 8b. İdentifikasyon testi için kullanılan 16 farklı koku

Modifiye identifikasyon testi için, aktardan aromatik bitkisel yağ olarak (Talya bitkisel ürünler), bölgemize uygun olduğu düşünülen 16 farklı koku temin edildi. Bu kokular 5 cm boyunda, 2 cm çapındaki şişe içinde 20 ml bitkisel yağ şeklindeydi. Kokunun tanınması için şişe yaklaşık 3 sn boyunca her iki burun deliğinin ön tarafına 2 cm den yerleştirilerek tutuldu. Deneğe koklatılan kokuyu tesbit etmesi için 4 olası tanımlayıcı listesi verildi ve tanımladığı kokuyu listeden işaretlemesi istendi (şekil 8b). Koku sunumları arası yaklaşık 20-30 sn oldu. Deneklerin puanları 0-16 arasında değişecek şekilde işaretlendi [207] (Tablo 1).

Tablo 1. mSST(modifiye koku testi) için koku tanımlama listesi

1	Tarçın	Kekik	Limon	Kahve
2	Karanfil	Portakal	Elma	Muz
3	Lavanta	Muz	Gül	Karanfil
4	Limon	Tarçın	Muz	Çilek
5	Karanfil	Muz	Kekik	Hindistancevizi
6	Limon	Sarımsak	Karabiber	Sirke
7	Portakal	Karanfil	Kekik	Gül
8	Kekik	Elma	Kimyon	Tarçın
9	Sirke	Kahve	Muz	Karabiber
10	Sarımsak	Karanfil	Kekik	Karabiber
11	Lavanta	Kahve	Gül	Karanfil
12	Muz	Karabiber	Nane	Portakal
13	Portakal	Muz	Tarçın	Kekik
14	Karanfil	Limon	Nane	Kekik
15	Sarımsak	Balık	Sirke	Karabiber
16	Mentol	Kahve	Gül	Karanfil

Modifiye diskriminasyon testi için; randomize sıralı 3 şişe 2 tanesinde aynı koku, 1 tanesinde farklı koku içermekteydi. Deneğe bu 3 şişe koklatılarak farklı kokuyu bulması istendi. Üçlü sunumlar arasında yaklaşık 20-30 sn ara verildi. Sunum içindeki her koku sunumunda ise yaklaşık 3 sn ara verildi. Toplam 16 üçlü test yapıldı. Deneklerin puanları 0-16 arasında değişecek şekilde işaretlendi [207]. Hastanın koku içeren şişeleri tanımasını engellemek amacı ile eşik değer, identifikasyon ve diskriminasyon skorları tayininde hastanın gözleri kapalıydı.

Modifiye testin içeriği, Sniffin' Stick ile uyumlu olup, modifiye test eşik değer (mOT), modifiye test diskriminasyon (mOD) ve modifiye test identifikasyon (mOI) skorları ve üç skorun toplamı hastanın modifiye test koku skoru (mTDI) olarak kaydedildi. Böylece modifiye test için de diskriminasyon, eşik değer ve identifikasyon skorları ayrı ve toplam olarak tespit edilmiş oldu.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz Tüm veriler Windows için SPSS 23.0 versiyon yazılım programı kullanılarak analiz edildi.

İstatistiksel analizlerde kullanılan sürekli değişkenlerin normallik kontrolleri yapıldı. Kategorik değişkenler gruplama değişkenlerine göre iki grup olduğunda, karşılaştırmalarda Student's t testi, grup sayıları üç ve daha fazla olduğunda da Fisher'in Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanıldı. Grup ortalamaları arasında fark bulunduğu da Post Hock comparition tetstleri kullanıldı. Bu testler sırayla: 1-Tukey HSD^{a,b}, gruplar arası homojenlik olmadığı durumlarda da 2-Tamhane testi'dir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.



4.BULGULAR

Yaşları 20 ile 72 arasında değişen çalışma kriterlerine uygun 91 erkek ve 110 kadın olmak üzere toplam 201 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı.

Koku skorları iki nazal kavite birlikte değerlendirilerek tanımlandı. Tüm olgularda:

- a. Cinsiyet, yaş, eğitim seviyesi ve sigara içimi göz önüne alınmaksızın Sniffin' Stick testi ve modifiye koku testi için; ortalama eşik değer, ortalama ayırt etme skoru, ortalama tanıma skoru, TDI skoru (eşik değer, diskriminasyon ve identifikasyon skorlarının toplamı) bulundu.
- b. Daha sonra cinsiyet, yaş, eğitim seviyesi ve sigara içimine göre her test kendi içinde kıyaslandı ve her iki testin sonuçları karşılaştırıldı.
- a. - Tüm olgularda, Sniffin' Sticks testi için:
 - a. Ortalama eşik değer $10,73 \pm 2,35$
 - b. Ortalama ayırt etme (diskriminasyon) skoru $11,11 \pm 1,94$
 - c. Ortalama tanıma (identifikasyon) skoru $11,32 \pm 2,15$
 - d. TDI skoru (eşik değer, diskriminasyon ve identifikasyon skorlarının toplamı) ortalama $33,11 \pm 5,9$ olarak bulundu. TDI skorlarında 10. persantil değeri 26 olarak bulundu. Bu değer altındaki olgular (n:13) hiposmik olarak değerlendirildi.
- Modifiye koku testi için:
 - a. Ortalama eşik değer $10,88 \pm 2,31$
 - b. Ortalama ayırt etme (diskriminasyon) skoru $12 \pm 2,06$
 - c. Ortalama tanıma (identifikasyon) skoru $11,95 \pm 2,07$
 - d. mTDI skoru (modifiye test için eşik değer, diskriminasyon ve identifikasyon skorlarının toplamı) ortalama $34,68 \pm 6,47$ olarak bulundu. mTDI skorlarında 10.persantil değeri 26 olarak bulundu. Bu değer altındaki olgular (n:10) hiposmik olarak değerlendirildi.

Testler arası skorlar birbiri ile kıyaslandığında; ortalama eşik değer skorunda her iki test arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, ortalama ayırt etme skoru, ortalama tanıma skoru ve bu üç skorun toplamından oluşan ortalama TDI skorunda fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.01$).

Tablo 2. TDI yüzdeleri

		TDI SKOR(THRESOLD- DISKRIMINASYON- IDENTİFİKASYON)	M-TDI SKOR(MODİFİYE TEST THRESOLD- DISKRIMINASYON- IDENTİFİKASYON)
<i>N</i>		201	201
<i>Mean</i>		33,11	34,68
<i>Std. Deviation</i>		5,898	6,474
<i>Percentiles</i>	10	26,00	26,00
	20	26,40	30,00
	25	28,00	30,00
	30	28,60	30,00
	40	32,00	34,00
	50	34,00	35,00
	60	35,00	36,00
	70	36,00	38,00
	75	37,50	40,00
	80	38,00	41,00
	90	40,00	43,00

- b.** Olgular cinsiyet, yaş, eğitim seviyesi ve sigara içimine göre her test için kendi içinde kıyaslandı ve her iki testin sonuçları karşılaştırıldı.

Yaş grubuna göre;

grup 1: 18-35 yaş arası (n=87)

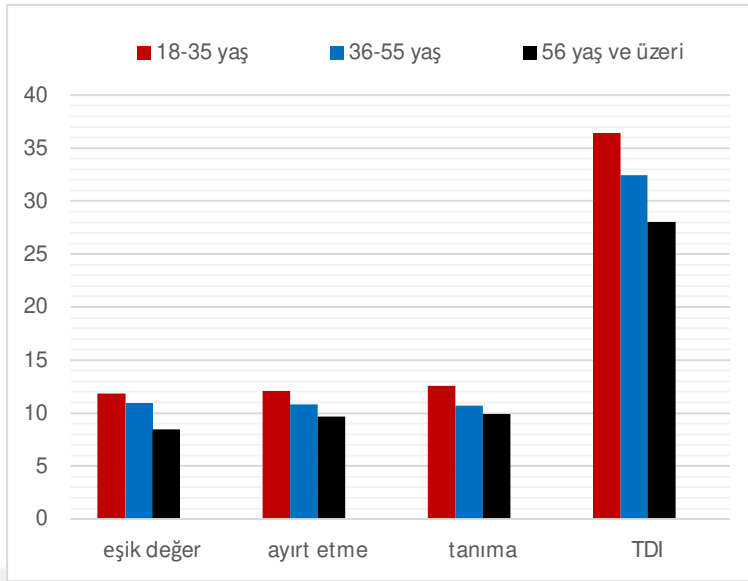
grup 2: 36-55 yaş arası (n=66) ve

grup 3: 56 yaş ve üstü (n=48) olmak üzere üç gruba ayrıldı.

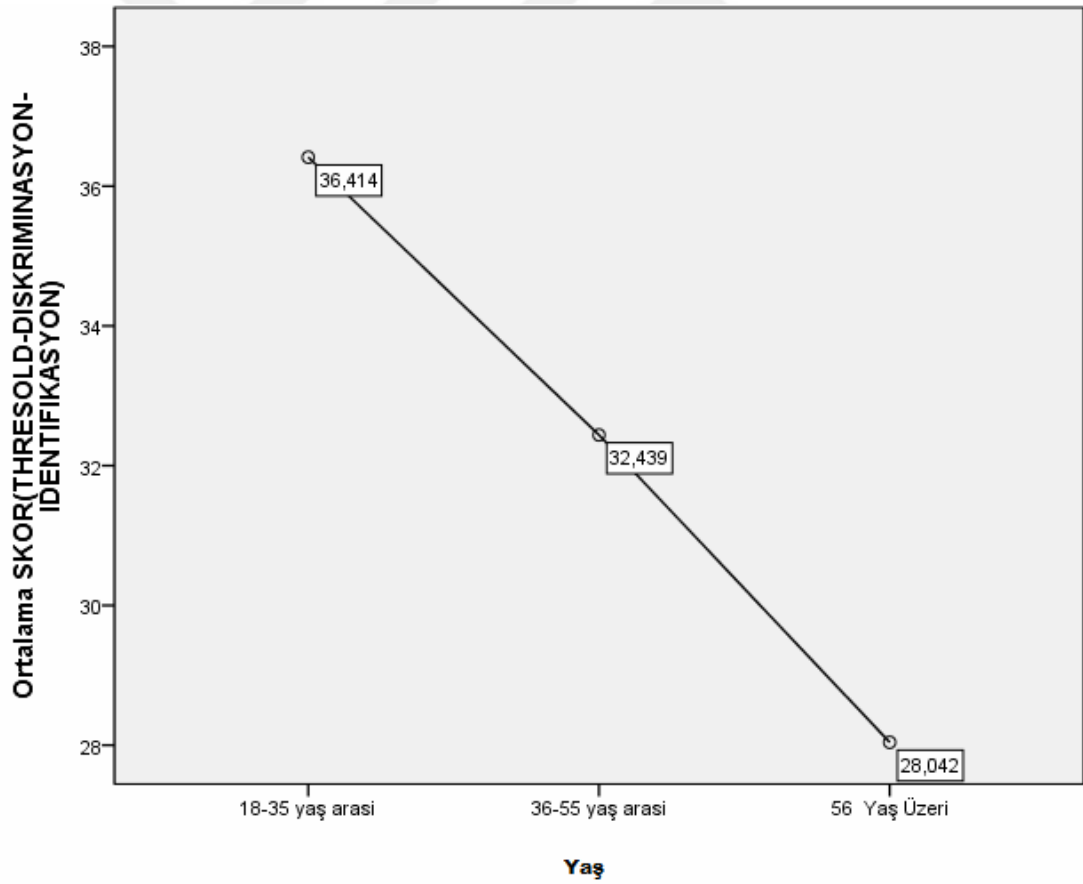
Ortalama eşik değer, grup 1’de $11,83 \pm 1,7$, grup 2’de $10,92 \pm 1,79$, grup 3’de ise $8,48 \pm 2,5$ olarak bulundu. Ortalama diskriminasyon değeri grup 1’de $12,11 \pm 1,68$, grup 2’de $10,83 \pm 1,55$, grup 3’de ise $9,69 \pm 1,85$ idi. Ortalama identifikasyon değerlerine bakıldığında grup 1’de $12,59 \pm 1,53$, grup 2’de $10,68 \pm 2,12$ ve grup 3’de $9,92 \pm 1,89$ olarak saptandı. TDI skorları grup 1’de $36,41 \pm 4,48$, grup 2’de $32,44 \pm 4,77$ grup 3’de ise $28,04 \pm 5,73$ olarak bulundu (Tablo 3). Yaş arttıkça her üç ortalama skor ve TDI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş saptandı ($p < 0.01$).

Tablo 3. SST (sniffin' sticks testi) için koku skorlarının yaş ile ilişkisi

TS SKOR(THRESOLD SKOR =eşik skoru)	18-35 yaşlar	N 87	MEAN 11,83	Std. Deviation 1,700
	36-55 yaşlar	66	10,92	1,792
	56 Yaş ve üzeri	48	8,48	2,501
	Total	201	10,73	2,347
DS (DISKRIMINASYON SKOR=ayırt etme skoru)	18-35 yaşlar	87	12,11	1,680
	36-55 yaşlar	66	10,83	1,555
	56 Yaş ve üzeri	48	9,69	1,847
	Total	201	11,11	1,937
IS(IDENTİFİKASYON SKOR=tanıma skoru)	18-35 Yaşlar	87	12,59	1,529
	36-55 yaşlar	66	10,68	2,121
	56 Yaş ve üzeri	48	9,92	1,889
	Total	201	11,32	2,147
TDI SKOR(THRESOLD-DISKRIMINASYON-IDENTİFİKASYON=eşik-ayırt etme-tanıma skoru)	18-35 yaşlar	87	36,41	4,476
	36-55 yaşlar	66	32,44	4,766
	56 Yaş ve üzeri	48	28,04	5,735
	Total	201	33,11	5,898



Şekil 9. SST (sniffin' sticks testi) için koku skorlarının yaş ile ilişkisi.

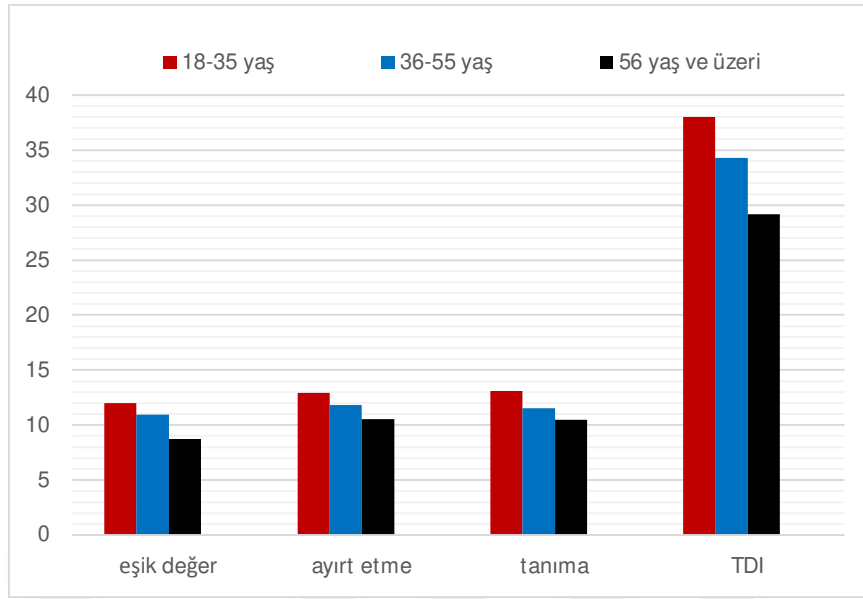


Şekil 10. SST (sniffin' sticks testi) için TDI skorlarının yaş ile ilişkisi

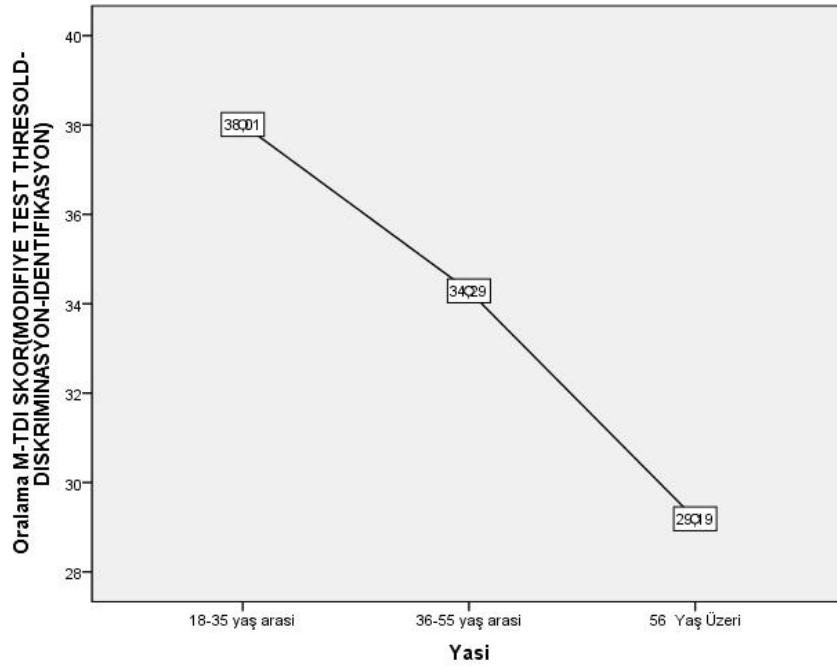
Modifiye koku testi için ise ortalama eşik değer, grup 1’de $12,00 \pm 1,68$ grup 2’de $10,95 \pm 1,74$ grup 3’de ise $8,73 \pm 2,57$ olarak bulundu. Ortalama diskriminasyon değeri grup 1’de $12,93 \pm 1,7$, grup 2’de $11,82 \pm 1,86$, grup 3’de ise $10,54 \pm 2,06$ idi. Ortalama identifikasyon değerlerine bakıldığında grup 1’de $13,08 \pm 1,66$, grup 2’de $11,52 \pm 1,76$ ve grup 3’de $10,48 \pm 2,03$ olarak saptandı. Modifiye test TDI skorları grup 1’de $38,01 \pm 4,63$, grup 2’de $34,29 \pm 4,93$ grup 3’de ise $29,19 \pm 7,35$ olarak bulundu (Tablo 4). Yaş arttıkça her üç ortalama skor ve TDI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş saptandı ($p < 0.01$).

Tablo 4. mSST (modifiye koku testi) için koku skorlarının yaş ile ilişkisi

		N	MEAN	Std. Deviation
M-TS (MODIFIYE TEST THRESHOLD SKOR=eşik skoru)	18-35 yaşlar	87	12,00	1,684
	36-55 yaşlar	66	10,95	1,740
	56 + Yaşlar	48	8,73	2,516
	Total	201	10,88	2,313
M-DS(MODIFIYE TEST DISKRIMINASYON SKOR=ayırt etme skoru)	18-35 yaşlar	87	12,93	1,697
	36-55 yaşlar	66	11,82	1,864
	56+Yaşlar	48	10,54	2,062
	Total	201	12,00	2,065
M-IS(MODIFIYE TEST IDENTİFİKASYON SKOR=tanıma skoru)	18-35 yaşlar	87	13,08	1,665
	36-55 yaşlar	66	11,52	1,756
	56 + Yaşlar	48	10,48	2,032
	Total	201	11,95	2,074
M-TDI SKOR (MODIFIYE TEST THRESHOLD-DISKRIMINASYON-IDENTİFİKASYON SKOR=eşik-ayırt etme-tanıma skoru)	18-35 yaşlar	87	38,01	4,627
	36-55 yaşlar	66	34,29	4,926
	56+ Yaşlar	48	29,19	7,350
	Total	201	34,68	6,474



Şekil 11. mSST (modifiye koku testi) için koku skorlarının yaş ile ilişkisi



Şekil 12. mSST (modifiye koku testi) için TDI skorlarının yaş ile ilişkisi

Olgular eğitim durumuna göre:

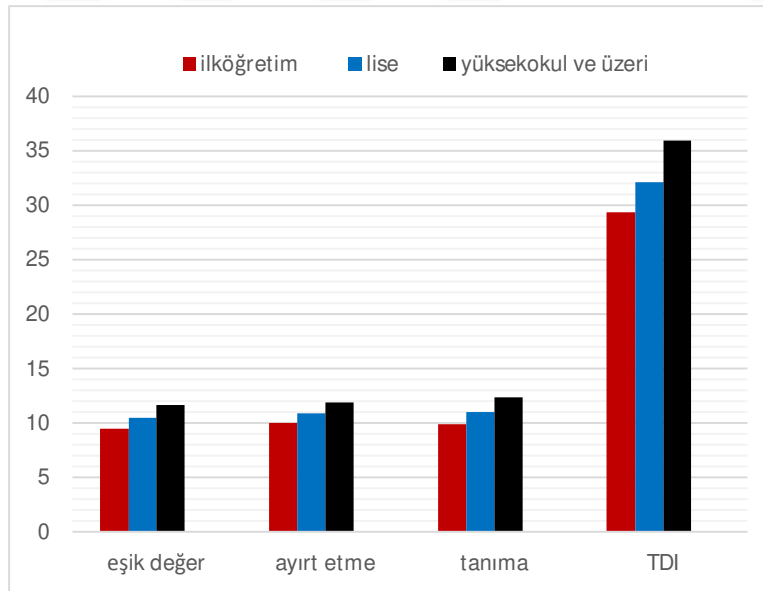
grup 1: ilköğretim (n=54)

grup 2: lise (n=56) ve

grup 3: yüksekokul ve üzeri (n=91) olmak üzere üç gruba ayrıldı.

SST için Ortalama eşik değeri grup 1’de $9,48 \pm 2,5$, grup 2’de $10,46 \pm 2,4$ grup 3’de ise $11,64 \pm 1,8$ olarak bulundu. Her üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0.01$). Ortalama diskriminasyon değerlerine bakıldığında grup 1’de $10 \pm 1,7$ grup 2’de $10,88 \pm 1,7$, grup 3’de ise $11,92 \pm 1,8$ olarak saptandı. Her üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0.01$). Ortalama identifikasyon değerleri ise grup 1’de $9,89 \pm 2,3$, grup 2’de $11,04 \pm 1,7$, grup 3’te ise $12,35 \pm 1,7$ idi. Her üç grup arasındaki fark kendi aralarında kıyaslandığında farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$). TDI skorlarına bakıldığında grup 1’de $29,37 \pm 5,8$, grup 2’de $32,14 \pm 5,3$ ve grup 3’de $35,92 \pm 4,8$ olduğu görüldü (tablo 5).

Gruplar kendi aralarında kıyaslandığında her üç grup arasındaki farkın anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.01$) (Şekil 13).



Şekil 13. SST (sniffin' sticks testi) için Koku skorlarının eğitim seviyesi ile olan ilişkisi

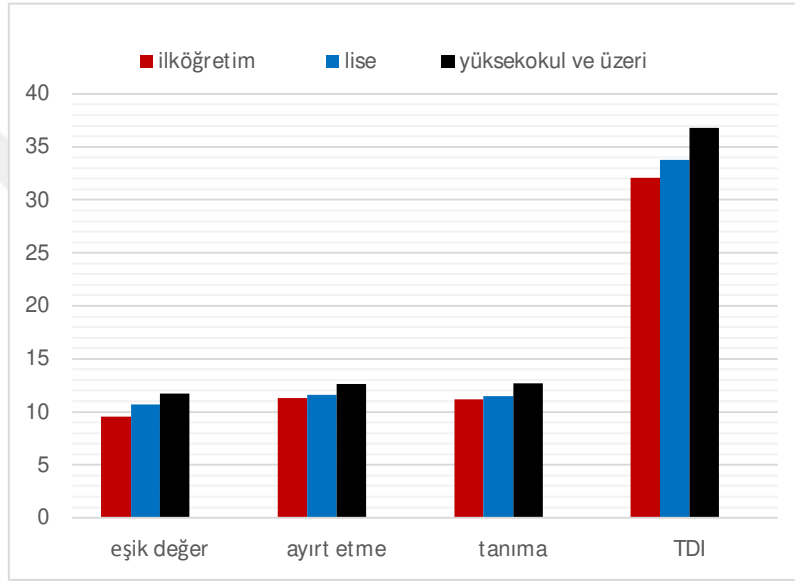
Tablo 5. SST (sniffin' sticks test) için koku skorlarının eğitim durumu ile ilişkisi

KOKU SKORLARI	Eğitim durumu	N	Mean	Std. Deviation
TS SKOR (THRESOLD SKOR=eşik skoru)	İlköğretim	54	9,48	2,471
	Lise	56	10,46	2,374
	Yüksek Okul ve üzeri	91	11,64	1,841
	Total	201	10,73	2,347
DS (DISKRIMINASYON SKOR=ayırt etme skoru)	İlköğretim	54	10,00	1,737
	Lise	56	10,88	1,717
	Yüksek Okul ve üzeri	91	11,92	1,821
	Total	201	11,11	1,937
IS (IDENTİFİKASYON SKOR=tanıma skoru)	İlköğretim	54	9,89	2,304
	Lise	56	11,04	1,747
	Yüksek Okul ve üzeri	91	12,35	1,702
	Total	201	11,32	2,147
TDI SKOR (THRESOLD-DISKRIMINASYON-IDENTİFİKASYON=eşik-ayırt etme-tanıma skoru)	İlköğretim	54	29,37	5,770
	Lise	56	32,14	5,334
	Yüksek Okul ve üzeri	91	35,92	4,831
	Total	201	33,11	5,898

Daha sonra mSST için değerlendirme yapıldı. Ortalama eşik değer grup 1'de $9,57 \pm 2,5$, grup 2'de $10,71 \pm 2,4$ grup 3'de ise $11,75 \pm 1,8$ olarak bulundu. Her üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0,01$). Ortalama diskriminasyon değerlerine bakıldığında grup 1'de $11,31 \pm 2,18$, grup 2'de $11,59 \pm 1,9$, grup 3'de ise $12,65 \pm 1,9$ olarak saptandı. İlk iki grubun arasındaki fark anlamlı değilken, 3. grup istatistiksel olarak her iki gruptan farklıydı ($p < 0,01$). Ortalama identifikasyon değerleri

ise grup 1’de $11,2 \pm 2,2$, grup 2’de $11,5 \pm 1,8$, grup 3 ‘de ise $12,67 \pm 1,9$ idi. İlk iki grubun arasındaki fark anlamlı değilken, 3. grup istatistiksel olarak her iki gruptan farklıydı ($p < 0.01$). TDI skorlarına bakıldığında grup1 ‘de $32,09 \pm 6,4$, grup 2’de $33,79 \pm 5,8$ ve grup 3’de $36,77 \pm 6,3$ olduğu görüldü (Tablo 6).

Gruplar kendi aralarında kıyaslandığında yine ilk iki grubun arasındaki fark anlamlı değilken, 3. grup istatistiksel olarak her iki gruptan farklıydı ($p < 0.01$) (Şekil 14).



Şekil 14. mSST (modifiye koku testi) için Koku skorlarının eğitim seviyesi ile olan ilişkisi

Tablo 6. mSST (modifiye koku testi) için koku skorlarının eğitim durumu ile ilişkisi

KOKU SKORLARI	Eğitim durumu	N	Mean	Std. Deviation
M-TS (MODIFIYE TEST THRESOLD SKOR=modifiye test eşik skoru)	İlköğretim	54	9,57	2,469
	Lise	56	10,71	2,357
	Yüksek Okul ve üzeri	91	11,75	1,761
	Total	201	10,88	2,313
M-DS(MODIFIYE TEST DISKRIMINASYON SKOR=modifiye test ayırt etme skoru)	İlköğretim	54	11,31	2,179
	Lise	56	11,59	1,895
	Yüksek Okul ve üzeri	91	12,65	1,917
	Total	201	12,00	2,065
M-IS(MODIFIYE TEST IDENTİFİKASYON SKOR=modifiye test tanıma skoru)	İlköğretim	54	11,20	2,201
	Lise	56	11,48	1,829
	Yüksek Okul ve üzeri	91	12,67	1,915
	Total	201	11,95	2,074
M-TDI SKOR(MODIFIYE TEST THRESOLD-DISKRIMINASYON-IDENTİFİKASYON SKOR=modifiye test eşik-ayırt etme-tanıma skoru)	İlköğretim	54	32,09	6,444
	Lise	56	33,79	5,789
	Yüksek Okul ve üzeri	91	36,77	6,266
	Total	201	34,68	6,474
	Total	201	11,95	2,074

Olgular kadın (n:110) ve erkek (n:91) alt gruplarına göre karşılaştırıldı. Ortalama eşik değer kadınlarda $11,26 \pm 2,2$ bulunurken erkeklerde $10,09 \pm 2,3$ olarak bulundu. Ortalama diskriminasyon değeri kadınlarda $11,62 \pm 1,9$ bulunurken erkeklerde $10,51 \pm 1,8$ olarak bulundu. Ortalama identifikasyon değeri kadınlarda $11,9 \pm 2$ bulunurken erkeklerde $10,63 \pm 2,1$ olarak bulundu. Ortalama TDI değeri ise kadınlarda $34,70 \pm 5,7$ bulunurken erkeklerde $31,19 \pm 5,6$ olarak bulundu (Tablo 7).

Tablo 7. SST (sniffin' sticks test) için koku skorlarının eğitim durumu ile ilişkisi

Cinsiyet	TS	DS	IS	TDI
Kadın	$11,26 \pm 2,2$	$11,62 \pm 1,9$	$11,9 \pm 2$	$34,70 \pm 5,7$
Erkek	$10,09 \pm 2,3$	$10,51 \pm 1,8$	$10,63 \pm 2,1$	$31,19 \pm 5,6$
Anlamlılık düzeyi	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01

Kadın ve erkek arasındaki istatistiki karşılaştırmada bütün skorlar için fark anlamlı bulundu ($p<0.01$)

Modifiye koku testi için yapılan değerlendirmede ise ortalama eşik değer kadınlarda $11,38 \pm 2,3$ bulunurken erkeklerde $10,26 \pm 2,2$ olarak bulundu. Ortalama diskriminasyon değeri kadınlarda $12,66 \pm 1,8$ bulunurken erkeklerde $11,19 \pm 2$ olarak bulundu. Ortalama identifikasyon değeri kadınlarda $12,58 \pm 1,9$ bulunurken erkeklerde $11,18 \pm 2$ olarak bulundu. Ortalama TDI değeri ise kadınlarda $36,63 \pm 5,6$ bulunurken erkeklerde $32,33 \pm 6,7$ olarak bulundu (Tablo 8).

Tablo 8. mSST (modifiye koku testi) için koku skorlarının eğitim durumu ile ilişkisi

cinsiyet	mTS	mDS	mIS	mTDI
Kadın	$11,38 \pm 2,3$	$12,66 \pm 1,8$	$12,58 \pm 1,9$	$36,63 \pm 5,6$
Erkek	$10,26 \pm 2,2$	$11,19 \pm 2$	$11,18 \pm 2$	$32,33 \pm 6,7$
Anlamlılık düzeyi	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01

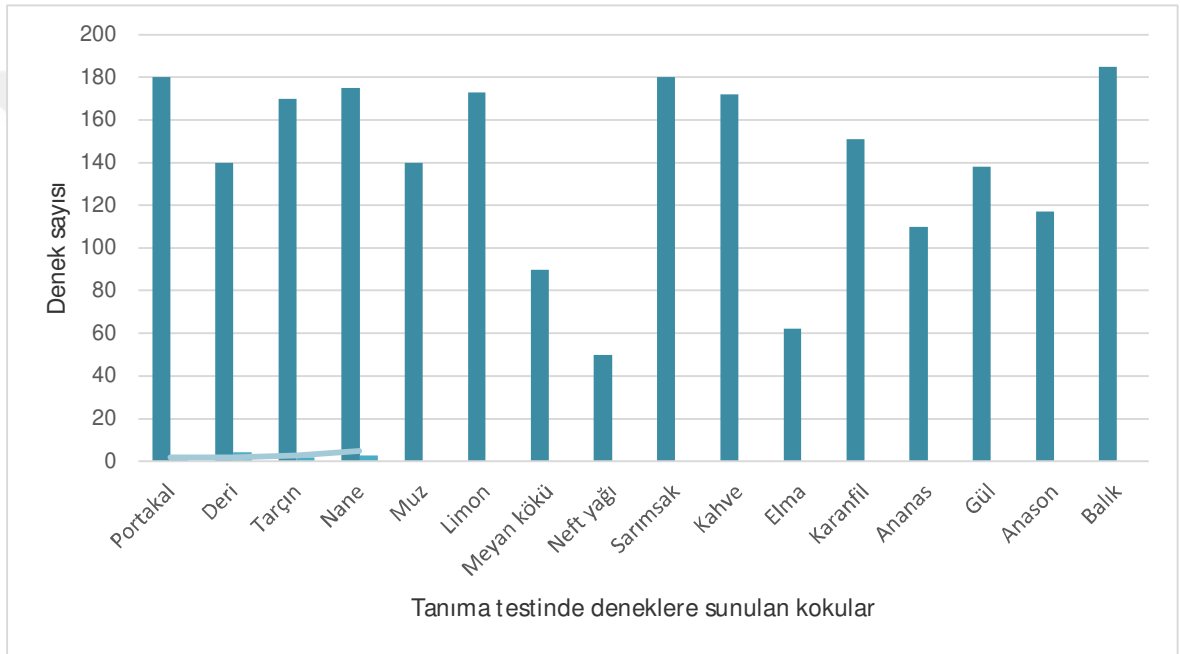
Modifiye koku testi için de kadın ve erkek cinsiyet arasındaki istatistiki karşılaştırmada bütün skorlar için fark anlamlı bulundu ($p<0.01$)

Olguların 120'si aktif sigara içicisi olup, 81'i sigara içmiyordu. Sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmede Sniffin' Stick testi için eşik skor,

diskriminasyon skoru, identifikasyon skoru ve TDI skoru açısından sigara içen ve içmeyen grup arasında herhangi bir fark bulunmadı.

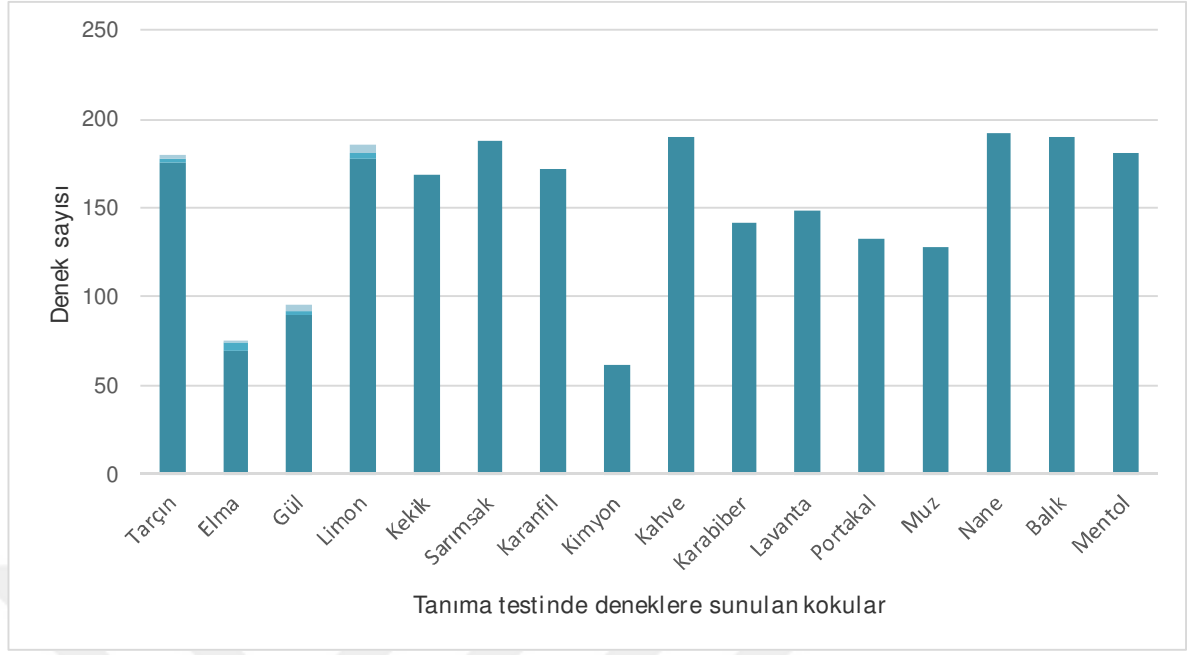
Modifiye koku testi için sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmede ise, eşik skor için fark anlamlıyken ($p<0.01$), diskriminasyon skoru, identifikasyon skoru ve TDI skoru açısından sigara içen ve içmeyen grup arasında herhangi bir fark bulunmadı.

Kokuların tanınma oranlarına bakıldığında Sniffin ' Stick testi için gönüllülerin sırasıyla petrol yağı, elma, meyan kökü, ananas ve anason kokusunu diğer kokulardan daha az tanıdığı saptandı (şekil 15).



Şekil 15. SST (sniffin' sticks test) için İdentifikasyon testinde deneklerin kokulara göre doğru yanıt oranları

Modifiye koku testi için daha az tanınan kokular ise sırasıyla elma, gül, kimyon, muz ve portakal kokusuydu (Şekil 16).



Şekil 16. mSST (modifiye sniffin' sticks test) için İdentifikasyon testinde deneklerin kokulara göre doğru yanıt oranları

5. TARTIŞMA

Koku bozuklukları klinisyenlerin çoğunlukla göz ardı ettiği, kişilerin yaşam kalitesini doğrudan etkileyen ve belki de en önemlisi tehlikeleri fark etmeyerek ölümcül sonuçlara yol açabilen bir durumdur. Obstruktif nazal hastalıklar, paranazal sinüs hastalıkları, üst solunum yolu enfeksiyonları, kafa travması, yaş, konjenital hastalıklar ve toksinler koku alma sorunlarının etyolojik faktörleri arasında yer alır. Bir grup hasta da ise idiopattiktir [198]. İklim ve çevresel faktörlerin de koku fonksiyonlarını etkilediği öne sürölmektedir [199].

Testlerde kullanılan kokular kültürel ve coğrafi özelliklere göre farklılıklar gösterdiğinden, bölgesel normallerin oluşturulması ve hiposmik-anosmik olguların bu değerlere göre belirlenmesi önem taşımaktadır. Koku fonksiyonlarını belirlemek için günümüzde birçok test mevcuttur. Ancak çoğunlukla Kuzey Amerika'da University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) [165] ve Connecticut Chemosensory Clinically Research Center (CCCRC) Test [166], Avrupa ve Avustralya'da ise Sniffin' Sticks [167] tercih edilmektedir.

Birçok koku testi identifikasyon üzerinde yoğunlaşmış iken Sniffin' Sticks'in genişletilmiş formunda hem eşik değer, hem diskriminasyon, hem de identifikasyon skorlarının hesaplanabilmesi bu testi diğerlerinden üstün kılmaktadır [6]. Bu özelliklerin bir arada araştırılabilmesi koku fonksiyonlarının ayrıntılı değerlendirilmesine olanak sağlar.

Biz çalışmamızda; hem yukarıdaki olumlu özelliklerinden, hem de ölkemizin Avrupa bölgesinde olmasından dolayı Sniffin' Sticks testini tercih ettik. Bu çalışmada Sniffin' Sticks testi ve modifiye koku testimiz kullanılarak bölgemiz popülasyonunun normal koku değerlerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bölgesel ve kültürel farklılıkların subjektif koku testlerindeki farklılıklara temel oluşturması fikriyle, çalışmamızda Sniffin' Sticks testinin modifiye şeklini de kullanarak yöremize özgü test paneli oluşturmaya çalıştık.

Daha önce ölkemizde Sniffin' Sticks testiyle Orhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Sniffin' Sticks testi içindeki bazı kokuların bölgemizde daha aşına olunan diğer kokular ile değiştirilmesi gerektiği yorumu yapılmıştır [208]. Bu da kokunun kültürel faktörlerden etkilenebileceğini akla getirmektedir [207,208]. Bu kanaatle

çalışmamızda bölgemizin sosyokültürel yapısına uygun koku modifikasyonları yaparak hazırladığımız test bataryasını da kullandık.

Oluşturduğumuz modifiye koku testi ile Sniffin' Sticks arasında yaptığımız kıyaslamalarda ortalama eşik değer skorunda her iki test arasında fark bulunmazken, diğer tüm skorlarda iki test arasında anlamlı fark olması, bize yapılan modifikasyonların topluma uyumluluk açısından karşılık bulduğunu düşündürmüştür.

Yaş ilerledikçe koku duyusundaki duyarlılığın azalması beklenen bir sonuçtur [6, 7, 209, 210, 211]. Yaşla ilişkili koku bozuklukları nöral yollar ve kortikal değişiklikler, hafıza değişiklikleri gibi psikolojik sebepler ve olfaktör epitelde kan akımındaki değişiklikler, mukus viskozitesinin artması ve metabolizmanın azalması gibi periferik sebeplerle ilişkili olabilir [7].

Çalışmamızda her iki test için OT, OD, OI, TDI ve mOT, mOD, mOI, mTDI skorlarının hepsinde yaşla birlikte istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş saptanmıştır.

Birçok çalışmada yaşla birlikte koku hasassiyetinin azaldığı bildirilmiştir [6, 7, 209, 210, 211]. Doty RL ve ark. 1955 olguluk bir çalışmalarında 65- 80 yaşındaki olguların yarısından fazlasında, 80 yaş üzeri olguların da $\frac{3}{4}$ 'ünde fazlasında major olfaktor bozukluk saptamışlardır [211]. Hummel T ve ark. yaşla birlikte OT'nin OI ve OD'ye kıyasla daha dramatik oranda düştüğünü bildirmişlerdir [6]. Buna karşın Boesveldt S ve ark. tarafından 45 yaş üzeri 150 Alman (87 erkek, 63 kadın) üzerinde yapılan bir çalışmada kadınlarda OD skorlarında yaşla birlikte belirgin bir düşüş görülürken erkeklerde anlamlı derecede düşmediğini gördüler [212]. Yine aynı çalışmada, OI skorları ile yaş ve cinsiyetle arasında ise bir herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Daha önce Gul A. ve ark. modifiye koku testi bataryası ile yaptığı çalışmada, bizim çalışmamızla benzer şekilde TDI dahil tüm skorlarda yaşın artması ile korele olarak düşüş gözlenmiş, sadece OD skorunda grup 1 ve 2 arasında anlamlı fark görülmemiştir [207].

Özetle; bizim çalışmamızda da literatüre paralel olarak yaşın artması ile koku skorlarında düşüş görüldü. Çalışmamızın aksine, koku duyusu ile yaş arasında koreasyon olmadığını gösteren literatüre rastlanmadı.

Koku testleri subjektif testler olduğundan, testlerin sonuçları, test uygulanan bireyin testi doğru algılaması ve cevaplaması ile doğrudan ilgilidir. Çalışmamızda da

sağlıklı gönüllülerin eğitim düzeyi ile koku arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, eğitim seviyesi artıkça koku skorlarında anlamlı fark görüldü.

Daha önce Orhan ve arkadaşlarının Sniffin' Sticks testi ile yaptığı çalışmada, eğitim seviyeleri düşük gönüllülerin koklama duyusu sonuçlarının orta ve yüksek seviyeli eğitime sahip gönüllülerin sonuçlarından daha düşük olarak izlendiği belirtilmiştir (208). Yine Gul A. ve arkadaşlarının. modifiye koku testi bataryası ile yaptığı çalışmada, aynı şekilde eğitim seviyeleri düşük gönüllülerin koklama duyusu sonuçlarının orta ve yüksek seviyeli eğitime sahip gönüllülerin sonuçlarından daha düşük olarak izlendiği belirtilmiştir (207). Her iki çalışmada da gruplar yaşa göre değerlendirildiğinde, eğitim statüleri daha düşük deneklerin daha yüksek ortalama yaşa sahip oldukları gözlemlendiğinden, skorlardaki düşüşlerin eğitim düzeyi ile ilgili olup olmadığı açısından net bir şey söylenemeyeceği kanısına varılmıştır (207,208).

Çalışmamızda da gruplar sayı ve yaş açısından homojen olmadığından eğitim düzeyi ile koku ilişkisinin değerlendirilmesi için yaş grupları homojen, olgu sayısının daha fazla olduğu karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır. Literatüre bakıldığında; çalışmamızın aksine düşük eğitim düzeyi olanlarda daha yüksek koku skorları elde edildiğine dair literatür bulunamamıştır.

Kadınlarda bazı durumlarda (örn. gebelik sırasında) koku sensitivitesi artmasına karşın, cinsiyet hormonlarının koku üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir [213, 214, 215].

Çalışmamızda kadınlar her iki test için tüm skorlarda daha yüksek skorlara sahipti ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Literatüre bakıldığında; Katotomichelakis ve ark. OT ve TDI skorlarının kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir [7]. Bunu da hormonların özellikle de östrojenin olfaktor epitelyum üzerindeki olumlu etkilerine bağlamışlardır. Dhong HJ ve ark. sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan koku bozukluğunda östrojenin protektif etkili olduğunu göstermişlerdir [216]. Yine kadınların identifikasyon puanlarının erkeklere göre yüksek olması onların sözel becerilerinin daha iyi olması ile açıklanmıştır [218].

Hummel ve ark. [6] 3000 olgulu bir çalışmalarında TDI skorlarının kadın ve erkek popülasyon karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığını göstermişlerdir.

Orhan ve arkadaşlarının çalışmasında bayan denekler daha iyi skorlara sahip olmalarına rağmen, bu istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır (208). Gul A. ve ark. modifiye koku testi bataryası ile yaptığı çalışmada ise, OT ve OD skorları üzerine cinsiyet faktörünün etkisi anlamlı izlenmezken, OI ve TDI skorları için kadınlarda daha yüksek skorlar saptamıştır [207].

Çalışmamızda tüm skorların kadınlarda daha yüksek görülmesi, kadınların sözel becerilerinin daha iyi olmasına, yöremizin kadınlarının çoğunluğunun mutfak işleri ile de uğraşmasından ötürü test bataryasındaki kokulara daha aşina olmasına bağlanmıştır. Bununla birlikte cinsiyet ve koku ilişkisini daha geniş ırdeleyecek geniş serili, yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu kesindir.

Sigaranın olfaktör fonksiyon bozukluk riskini anlamlı derecede artırdığı bildirilmektedir [218, 219]

Çalışmamızda; Sniffin' Stick testi için eşik skor, diskriminasyon skoru, identifikasyon skoru ve TDI skoru açısından sigara içen ve içmeyen grup arasında herhangi bir fark bulunamadı. Modifiye koku testi için ise sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmede, eşik skor için fark anlamlıyken, diskriminasyon skoru, identifikasyon skoru ve TDI skoru açısından sigara içen ve içmeyen grup arasında herhangi bir fark anlamlı değildi.

Danielides V ve ark. endoskopik sinüs cerrahisi sonrası koku bozukluğunun düzelmesini araştırdıkları 116 olguluk bir çalışmalarında de sigaranın ESC sonrası erken dönemde major prediktif faktör olmadığı ancak 6 ay sonraki değerlendirmede OT üzerine etkili olduğunu bildirmişlerdir [219]. Gul A. ve ark. modifiye koku testi bataryası ile yaptığı çalışmada sigara içen ve içmeyen grup arasında OD skorunda anlamlı fark izlemezken, OT, OI, TDI skorlarında anlamlı fark bulmuştur [207].

Sniffin' Sticks genişletilmiş test bataryasındaki kokuların identifikasyonu kültürel ve yöresel özelliklerden dolayı farklılık gösterebilmektedir. Sadece tarama testi kullanılarak yapılan İtalya kaynaklı çalışmada olguların sunulan kokular içerisinde en çok karanfilde zorlandıkları gösterilmiştir [8]. Yine Tayvan'da ve Yunanistan'da identifikasyonda kullanılan bazı kokular kültürel ve yöresel özelliklerden dolayı değiştirildiğinde daha iyi sonuçlara ulaşılmıştır [220, 10]. Çalışmamızda identifikasyon testinde "neft yağı, elma, meyan kökü, ananas ve anason" kokularında daha düşük skorlar mevcuttur. Bunlardan 'elma'daki düşüşün ana nedeni çeldirici şıklar arasında

‘şeftali’nin yer alması olarak düşünöldü [208]. Yanlış cevap verenlerin çoğunluğu ‘‘elma ve şeftali’’ arasında kalmıştı. ‘Şeftali’ dışında başka bir çeldirici kullanılır ise skorların yükseleceğı varsayılmıştır [207,208]. ‘‘Neft yağı, meyan kökü, ananas ve anason’’ kokularındaki düşük bilinme oranları ise daha önce de Türkiyede yapılan çalışmalarla benzer olarak [207,208] bu kokuların bölgemizde çok fazla tanınmamasına bağlanmıştır. Doğru cevap verenlerin ise büyük oranda diğer şıkları eleyerek doğru cevaba ulaşmış olabileceğı düşünölmüştür.

Sniffin’ Sticks testinde az bilinen terebentin, meyan kökü ve anason kokuları Modifiye koku testinden çıkarıldı. Modifiye koku testinde daha az tanınan kokular ise, sırasıyla ‘‘elma, gül, kimyon, muz ve portakal’’ kokusuydu. Modifikasyonda ‘elma’ kokusunun çeldiricisi olan ‘şeftali’ yerine ‘muz’ kokusu eklendi; fakat bu modifikasyon ‘elma’ kokusunun daha çok tanınmasını sağlayamadı. Kıyaslamalar esnasında ‘‘elma-muz’’ ya da ‘‘elma-şeftali’’ ikilemesinin bu meyvelerin kokularının benzetilmesi sebebiyle tanınmayı güçleştirebileceğı düşünöldü. Bundan dolayı yöremizde kullanılacak olan modifiye koku testinden ‘elma’ kokusunun çıkarılmasının daha uygun olacağı kanısındaız. Yine az bilinen kokulardan ‘‘gül’’ Kamath ve arkadaşlarının çalışmasında nötr koku olarak değerdendirilmiştir [221]. Neumann ve ark. yaptığı çalışmada da koku tanımlamasında düşük skor elde edilen kokularda yanıltıcı tanımlayıcıların değıştirilmesi önerilmektedir [222]. Genel olarak daha az tanınan kokuların toplumumuzca iyi bilinen kokular olduğı ve çeldirici kokular üzerinde değışiklikler yapılarak tanınma oranlarının yükseltilebileceğı kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR

Sniffin' Sticks ve modifiye koku testi kıyaslanarak yapılan bu çalışmada bölgemiz popülasyonunun normal koku skorlarını belirlemeyi ve her iki test arasında skorlar açısından fark durumunu araştırmayı amaçladık.

Daha önceden yapılan çalışmalarda Türk popülasyonunun normal koku skorları diğer ülkelerle kıyaslandığında daha düşük olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre bölgesel modifikasyonlar ile testin kullanılabilirliği arttırılıp daha yüksek koku skorları elde edilebilir.

Koku skorlarında yaşla birlikte azalma görülmektedir. Cinsiyet ve sigara kullanımı bazı skorlarda çalışmamıza göre koku fonksiyonu ile ilişkilidir. Eğitim düzeyi düşük grupta koku skorlarının düşük olması dikkat çekicidir.

Uluslararası koku testlerine Türk halkının aşına olduğu kokular eklenerek ve tanımadığı kokular çıkarılarak modifikasyonlarının yapılması, koku skorlarının yükselmesine ve testin maliyetini de düşürerek daha yaygın kullanımına olanak sağlayabilir. Muhakkak ki bu konuda daha geniş seriler içeren çok merkezli çalışmalara ve bölgelere göre modifikasyonların standardize edilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Hadley K, Orlandi RR, Basic anatomy and physiology of olfaction and taste. *Otolaryngol Clin N Am* 2004; 37: 1115–1126
2. Wrobel BB, Leopold DA. Clinical assessments of patients with smell and taste disorders. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004 Dec; 37:1127-42
3. Gudziol H, Förster G. Medicolegal screening of olfactory function. *Laryngorhinootologie.* 2002; 81:586-90
4. Kranick SM, Duda JE. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Neurosignals* 2008; 16: 35-40.
5. Haehner A, Hummel T, Reichmann H. Olfactory dysfunction as a diagnostic marker for Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 1773-9.
6. Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, Dann MS: University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope* 1984;94:176–178.
7. Mackay-Sim A, Grant L, Owen C, Chant D, Silburn P. Australian norms for a quantitative olfactory function test. *J Clin Neurosci.* 2004;11:874-879
8. 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: 237-43.
9. Katotomichelakis M, Balatsouras D, Tripsianis G, Tsaroucha A, Homsoglou E, Danielides V. Normative values of olfactory function testing using the 'sniffin' sticks'. *Laryngoscope.* 2007;117: 11420.
10. Konstantinidis I, Printza A, Genetzaki S, Mamali K, Kekes G, Constantinidis J. Cultural adaptation of an olfactory identification test: the Greek version of Sniffin' Sticks. *Rhinology.* 2008 Dec;46:292-6.
11. Yuan B.C., Lee P.L., Lee Y.L. et al. Investigation of the Sniffin Sticks olfactory test in Taiwan and comparison with different continents. *J. Chin. Med. Assoc.* 2010; 73,483-486

12. Shu C.H.& Yuan B.C. Assessment of odor identification function in Asia using a modified “Sniffin’ Stick “ odor identification test.Eur. Arch. Otolaryngol. 2008; 265,787-790
13. Eibenstein A, Fioretti AB, Lena C, Rosati N, Ottaviano I, Fusetti M. Olfactory screening test: experience in 102 Italian subjects. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2005; 25: 18-22.
14. Boesveldt S, Verbaan D, Knol DL, van Hilten JJ, Berendse HW.Rhinology. Odour identification and discrimination in Dutch adults over 45 years.2008 Jun; 46:131-6.
15. Silveira-Moriyama L.,Sirisena D.,Gamage P. Et al. Adapting theSniffin’ Sticks to diagnose Parkinson’s disease in Sri Lanka. Mov. Disord. 2009; 24,1229-1233
16. Silveira-Moriyama L.,Carvalho M.J.,Katzenschlager R.et al. The use of smell identification tests in the diagnosis of Parkinson’s disease in Brazil. Mov. Disord. 2008; 23,2328-2334
17. Shea BT: Eskimo craniofacial morphology, cold stress and the maxillary sinus. Am J Anthropol 1977; 47: 289–300.
18. Cole P: Modification in inspired air; in Procter DF, Anderson I (eds): The Nose: Upper Airway Physiology and the Atmospheric Environment. Amsterdam, Elsevier Biomedical Press, 1982, pp 351– 375.
19. Barr GS, Tewary AK: Alteration of airflow and mucociliary transport in normal subjects. J Laryngol Otol 1993;107: 603–604.
20. Hornung DE: Smell; in Hoagstrom CW (ed): Magill’s Encyclopedia of Science: Animal Life. Pasadena, Salem Press, 2002, pp 1514–1516.
21. DeWeese DD, Saunders WH: Textbook of Otolaryngology, ed 3. St Louis, Mosby, 1968.
22. Calhoun KH, House W, Hokanson JA, Quinn FB: Normal nasal airway resistance in noses of different sizes and shapes. Otolaryngol Head Neck Surg 1990;103:605–609.
23. Simmen D, Scherrer JL, Moe K, Heinz B: A dynamic and direct visualization model for the study of nasal airflow. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999;125:1015–1021.

24. Wolpoff MH: Climatic influence on skeletal nasal aperture. *Am J Physiol Anthropol* 1968;29: 405–424.
25. Stuiver M: Biophysics of the sense of smell; thesis, Groningen, 1958.
26. Hahn I, Scherer PW, Mozell MM: A mass transport model of olfaction. *J Theor Biol* 1994;167: 115– 128.
27. Keyhani K, Scherer PW, Mozell MM: A numerical model of nasal odorant transport for the analysis of human olfaction. *J Theor Biol* 1997;186:279–301.
28. Kelly JT, Prasad AK, Wexler AS: Detailed flow patterns in the nasal cavity. *J Appl Physiol* 2000;89:323–337.
29. Lane AP, Gomez G, Dankulich T, Wang H, Bolger WE, Ravoson NE: The superior turbinate as a source of functional human olfactory receptor neurons. *Laryngoscope* 2002;112: 1183–1189.
30. Caggiano M, Kauer JS, Hunter DD: Globose basal cells are neuronal progenitors in the olfactory epithelium: a lineage analysis using a replication-incompetent retrovirus. *Neuron* 1994;13: 339–352.
31. Calof AL, Hagiwara N, Holcomb JD, Mumm JS, Shou J: Neurogenesis and cell death in olfactory epithelium. *J Neurobiol* 1996;30:67–81.
32. Mori K, Nagao H, Yoshihara Y: The olfactory bulb: coding and processing of odor molecule information. *Science* 1999;286:711–715.
33. Ramon-Cueto A, Nieto-Sampedro M: Regeneration into the spinal cord of transected dorsal root axons is promoted by ensheathing glia transplants. *Exp Neurol* 1994;127:232–244.
34. Menco BP, Morrison EE: Morphology of the mammalian olfactory epithelium: form, fine structure, function, and pathology; in Doty RL (ed): *Handbook of Olfactory and Gustation*. Basel, Dekker, 2003, pp 17–49.
35. Kern RC: Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa. *Laryngoscope* 2000;110:1071–1077.
36. Doty RL, Snow JB Jr: Age-related alterations in olfactory structure and function; in Margolis RL, Getchell TV (eds): *Molecular Neurobiology of the Olfactory System*. New York, Plenum Press, 1988, pp 355–374.

37. 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;118:731–738.
38. Loo AT, Youngentob SL, Kent PF, Schwob JE: The aging olfactory epithelium: neurogenesis, response to damage and odorant-induced activity. *Int J Dev Neurosci* 1996; 14:881–900.
39. Lobel D, Jacob M, Volkner M, Breer H: Odorants of different chemical classes interact with distinct odorant binding protein subtypes. *Chem Senses* 2002; 27:39–44.
40. 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; 41:7241–7252.
41. Pernollet JC, Briand L: Structural recognition between odorants, olfactory-binding proteins and olfactory receptors – First events in odour coding; in Taylor AJ, Roberts DD (eds): *Flavor Perception*. Oxford, Blackwell, 2004, pp 86–150.
42. Chen Y, Getchell TV, Sparks DL, Getchell ML: Patterns of adrenergic and peptidergic innervation in human olfactory mucosa: age-related trends. *J Comp Neurol* 1993; 334:104–116.
43. Getchell ML, Getchell TV: Fine structural aspects of secretion and extrinsic innervation in the olfactory mucosa. *Microsc Res Tech* 1992; 23:111–127.
44. Vargas G, Lucero MT: Dopamine modulates inwardly rectifying hyperpolarization-activated current (I_h) in cultured rat olfactory receptor neurons. *J Neurophysiol* 1999; 81:149–158.
45. Araneda RC, Kini AD, Firestein S: The molecular receptive range of an odorant receptor. *Nat Neurosci* 2000; 3:1248–1255.
46. Krautwurst D, Yau KW, Reed RR: Identification of ligands for olfactory receptors by functional expression of a receptor library. *Cell* 1998; 95:917–926.
47. Wetzel CH, Oles M, Wellerdieck C, Kuczkowiak M, Gisselmann G, Hatt H: Specificity and sensitivity of a human olfactory receptor functionally expressed in human embryonic kidney 293 cells and *Xenopus laevis* oocytes. *J Neurosci* 1999; 19:7426–7433.

48. Touhara K: Functional cloning and reconstitution of vertebrate odorant receptors. *Life Sci* 2001; 68:2199–2206.
49. Kajiya K, Inaki K, Tanaka M, Haga T, Kataoka H, Touhara K: Molecular bases of odor discrimination: reconstitution of olfactory receptors that recognize overlapping sets of odorants. *J Neurosci* 2001; 21:6018–6025.
50. Touhara K: Functional cloning and reconstitution of vertebrate odorant receptors. *Life Sci* 2001; 68:2199–2206.
51. Singer MS, Shepherd GM: Molecular modeling of ligand-receptor interactions in the OR5 olfactory receptor. *Neuroreport* 1994; 5:1297–1300.
52. Singer MS, Oliveira L, Vriend G, Shepherd GM: Potential ligand-binding residues in rat olfactory receptors identified by correlated mutation analysis. *Receptors Channels* 1995; 3:89–95.
53. Singer MS: Analysis of the molecular basis for octanal interactions in the expressed rat 17 olfactory receptor. *Chem Senses* 2000; 25:155–165.
54. Dryer L: Evolution of odorant receptors. *Bioessays* 2000; 22:803–810.
55. Sharon D, Glusman G, Pilpel Y, Khen M, Gruetzner F, Haaf T, Lancet D: Primate evolution of an olfactory receptor cluster: diversification by gene conversion and recent emergence of pseudogenes. *Genomics* 1999; 61:24–36.
56. Fuchs T, Glusman G, Horn-Saban S, Lancet D, Pilpel Y: The human olfactory subgenome: from sequence to structure and evolution. *Hum Genet* 2001;108:1–13.
57. Sharon D, Gilad Y, Glusman G, Khen M, Lancet D, Kalush F: Identification and characterization of coding single-nucleotide polymorphisms within a human olfactory receptor gene cluster. *Gene* 2000; 260:87–94.
58. Gilad Y, Segre D, Skorecki K, Nachman MW, Lancet D, Sharon D: Dichotomy of singlenucleotide polymorphism haplotypes in olfactory receptor genes and pseudogenes. *Nat Genet* 2000; 26:221–224.
59. Gaillard I, Rouquier S, Chavanieu A, Mollard P, Giorgi D: Amino-acid changes acquired during evolution by olfactory receptor 912–93 modify the specificity of odorant recognition. *Hum Mol Genet* 2004; 13:771–780.
60. Schild D, Restrepo D: Transduction mechanisms in vertebrate olfactory receptor cells. *Physiol Rev* 1998; 78:429–466.

61. Shepherd GM: Discrimination of molecular signals by the olfactory receptor neuron. *Neuron* 1994; 13:771–790.
62. Gibson AD, Garbers DL: Guanylyl cyclases as a family of putative odorant receptors. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23:417–439.
63. Lin W, Arellano J, Slotnick B, Restrepo D: Odors detected by mice deficient in cyclic nucleotide-gated channel subunit A2 stimulate the main olfactory system. *J Neurosci* 2004; 24:3703–3710.
64. Breer H, Klemm T, Boekhoff I: Nitric oxide mediated formation of cyclic GMP in the olfactory system. *Neuroreport* 1992; 3:1030–1032.
65. Kurahashi T: The response induced by intracellular cyclic AMP in isolated olfactory receptor cells of the newt. *J Physiol* 1990; 430:355–371.
66. Zufall F, Firestein S, Shepherd GM: Cyclic nucleotide-gated ion channels and sensory transduction in olfactory receptor neurons. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 1994; 23:577–607.
67. Restrepo D, Okada Y, Teeter JH, Lowry LD, Cowart B: Human olfactory neurons respond to odor stimuli with an increase in cytoplasmic Ca^{2+} . *Biophys J* 1993; 64:1961–1966.
68. Restrepo D, Okada Y, Teeter JH: Odorant-regulated Ca^{2+} gradients in rat olfactory neurons. *J Gen Physiol* 1993; 102:907–924.
69. Tareilus E, Noe J, Breer H: Calcium signals in olfactory neurons. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1269:129–138.
70. Boekhoff I, Tarelius E, Strotmann J, Breer H: Rapid activation of alternative second messenger pathways in olfactory cilia from rats by different odorants. *EMBO J* 1990; 9: 2453–2458.
71. Breer H, Boekhoff I: Odorants of the same odor class activate different second messenger pathways. *Chem Senses* 1991; 16:19–29.
72. Restrepo D, Teeter J, Honda E, Boyle A, Kalinoski DL, Marecek J, Prestwich GD: Evidence for an $InsP$ -gated channel protein in isolated rat olfactory cilia. *Am J Physiol* 1992; 263:C667–C673.
73. Miyamoto T, Restrepo D, Cragoe J, Teeter J: IP_3 - and cAMP-induced responses in isolated olfactory receptor neurons from the channel catfish. *J Membr Biol* 1992; 127:173–183.

74. Honda E, Teeter JH, Restrepo D: InsP3-gated ion channels in rat olfactory cilia membrane. *Brain Res* 1995; 703:79–85.
75. Kaur R, Zhu XO, Moorhouse AJ, Barry PH: IP3-gated channels and their occurrence relative to CNG channels in the soma and dendritic knob of rat olfactory receptor neurons. *J Membr Biol* 2001; 181:91– 105.
76. Okada Y, Fujiyama R, Miyamoto T, Sato T: Comparison of a Ca²⁺-gated conductance and a secondmessenger-gated conductance in rat olfactory neurons. *J Exp Biol* 2000; 203:567–573.
77. Spehr M, Wetzel CH, Hatt H, Ache BW: 3-Phosphoinositides modulate cyclic nucleotide signalling in olfactory receptor neurons: *Neuron* 2002; 33:731–739.
78. Gomez G, Rawson NE, Cowart B, Lowry LD, Pribitkin EA, Restrepo D: Modulation of odorinduced increases in [Ca²⁺]_i by inhibitors of protein kinases A and C in rat and human olfactory receptor neurons. *Neuroscience* 2000; 98:181–189.
79. Morales B, Bacigalupo J: Chemical reception in vertebrate olfaction: evidence for multiple transduction pathways. *Biol Res* 1996; 29:333–341.
80. Schild D, Lischka FW, Restrepo D: InsP3 causes an increase in apical [Ca²⁺]_i by activating two distinct current components in vertebrate olfactory receptor cells. *J Neurophysiol* 1995; 73:862–866.
81. Lischka FW, Teeter JH, Restrepo D: Odorants suppress a voltage-activated K⁺ conductance in rat olfactory neurons. *J Neurophysiol* 1999; 82:226–236.
82. Wetzel CH, Spehr M, Hatt H: Phosphorylation of voltage-gated ion channels in rat olfactory receptor neurons. *Eur J Neurosci* 2001; 14:1056–1064.
83. Hegg CC, Lucero MT: Dopamine reduces odor- and elevated-K⁺-induced calcium responses in mouse olfactory receptor neurons in situ. *J Neurophysiol* 2004; 91:1492–1499.
84. Okada Y, Miyamoto T, Toda K: Dopamine modulates a voltage-gated calcium channel in rat olfactory receptor neurons. *Brain Res* 2003; 968:248–255.
85. Reisert J, Bauer PJ, Yau KW, Frings S: The Ca-activated Cl channel and its control in rat olfactory receptor neurons. *J Gen Physiol* 2003; 122:349–363.
86. Restrepo D: The ins and outs of intracellular chloride in olfactory receptor neurons. *Neuron* 2005; 45:481–482.

87. Kleene SJ, Gesteland RC: Calcium-activated chloride conductance in frog olfactory cilia. *J Neurosci* 1991; 11:3624–3629.
88. Kurahashi T, Yau KW: Co-existence of cationic and chloride components in odorant-induced current of vertebrate olfactory receptor cells. *Nature* 1993; 363:71–74.
89. Kurahashi T, Yau KW: Olfactory transduction. Tale of an unusual chloride current. *Curr Biol* 1994; 4:256–258.
90. Menini A: Calcium signalling and regulation in olfactory neurons. *Curr Opin Neurobiol* 1999; 9: 419– 426.
91. Boekhoff I, Kroner C, Breer H: Calcium controls second-messenger signalling in olfactory cilia. *Cell Signal* 1996; 8:167–171.
92. Conneally PA, Sisk RB, Schulman H, Garrison JC: Evidence for the activation of the multifunctional Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase in response to hormones that increase intracellular Ca^{2+} . *J Biol Chem* 1987; 262:10154–10163.
93. Boekhoff I, Breer H: Termination of second messenger signaling in olfaction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:471–474.
94. Schleicher S, Boekhoff I, Arriza J, Lefkowitz RJ, Breer H: A beta-adrenergic receptor kinaselike enzyme is involved in olfactory signal termination. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:1420–1424.
95. Peppel K, Boekhoff I, McDonald P, Breer H, Caron MG, Lefkowitz RJ: G protein-coupled receptor kinase 3 (GRK3) gene disruption leads to loss of odorant receptor desensitization. *J Biol Chem* 1997; 272:25425–25428.
96. Wei J, Zhao AZ, Chan GC, Baker LP, Impey S, Beavo JA, Storm DR: Phosphorylation and inhibition of olfactory adenylyl cyclase by CaM kinase II in neurons: a mechanism for attenuation of olfactory signals. *Neuron* 1998; 21:495–504.
97. Leinders-Zufall T, Ma M, Zufall F: Impaired odor adaptation in olfactory receptor neurons after inhibition of Ca^{2+} /calmodulin kinase II. *J Neurosci* 1999; 19:RC19.
98. Medler KF, Bruch RC: Protein kinase C β and delta selectively phosphorylate odorant and metabotropic glutamate receptors. *Chem Senses* 1999; 24:295–299.
99. Noe J, Tareilus E, Boekhoff I, Breer H: Sodium/calcium exchanger in rat olfactory neurons. *Neurochem Int* 1997; 30:523–531.

100. Rospars JP, Lansky P, Duchamp-Viret P, Duchamp A: Spiking frequency versus odorant concentration in olfactory receptor neurons. *Biosystems* 2000; 58:133–141.
101. Duchamp-Viret P, Duchamp A, Chaput MA: Peripheral odor coding in the rat and frog: quality and intensity specification. *J Neurosci* 2000; 20:2383–2390.
102. Kang J, Caprio J: In vivo responses of single olfactory receptor neurons in the channel catfish, *Ictalurus punctatus*. *J Neurophysiol* 1995; 73:172–177.
103. Delay R, Restrepo D: Odorant responses of dual polarity are mediated by cAMP in mouse olfactory sensory neurons. *J Neurophysiol* 2004; 92:1312–1319.
104. Morales B, Labarca P, Bacigalupo J: A ciliary K^+ conductance sensitive to tetrodotoxin underlies inhibitory responses in toad olfactory receptor neurons. *FEBS Lett* 1995; 359:41–44.
105. Yee KK, Costanzo RM: Changes in odor quality discrimination following recovery from olfactory nerve transection. *Chem Senses* 1998; 23:513–519.
106. Christensen MD, Holbrook EH, Costanzo RM, Schwob JE: Rhinotomy is disrupted during the reinnervation of the olfactory bulb that follows transection of the olfactory nerve. *Chem Senses* 2001; 26:359–369.
107. Costanzo RM: Rewiring the olfactory bulb: changes in odor maps following recovery from nerve transection. *Chem Senses* 2000; 25:199–205.
108. Kern RC, Quinn B, Rosseau G, Farbman AI: Post-traumatic olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2000; 110:2106–2109.
109. Grinker RR: Grinker's Neurology. Springfield, Thomas, 1943.
110. Brodal A: Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine. London, Oxford University Press, 1969.
111. Laska M, Seibt A: Olfactory sensitivity for aliphatic esters in squirrel monkeys and pigtail macaques. *Behav Brain Res* 2002; 134:165–174.
112. Laska M, Teubner P: Olfactory discrimination ability for homologous series of aliphatic alcohols and aldehydes. *Chem Senses* 1999; 24:263–270.
113. Laska M, Ayabe-Kanamura S, Hubener F, Saito S: Olfactory discrimination ability for aliphatic odorants as a function of oxygen moiety. *Chem Senses* 2000; 25:189–197.

114. Laska M, Hubener F: Olfactory discrimination ability for homologous series of aliphatic ketones and acetic esters. *Behav Brain Res* 2001; 119:193–201.
115. Carde RT, Mafra-Neto A: Mechanisms of flight of male moths to pheromone; in Carde RT, Minks AK (eds): *Insect Pheromone Research: New Directions*. New York, Chapman and Hall, 1997, pp 275–290.
116. MacFarlane A: Olfaction in the development of social preferences in the human neonate. *Ciba Found Symp* 1975; 103–117.
117. Russell MJ: Human olfactory communication. *Nature* 1976; 260:520–522.
118. Baron RA: Perfume as a tactic of impression management in social and organizational settings; in Van Toller S, Dodd GG (eds): *Perfumery: The Psychology and Biology of Fragrance*. London Chapman and Hall, 1988, pp 91–104.
119. Beauchamp GK, Maller O: The development of flavor preferences in humans: a review; in Kare MR, Maller O (eds): *The Chemical Senses and Nutrition*. New York, Academic Press, 1977, pp 291–311.
120. Stern K, McClintock MK: Regulation of ovulation by human pheromones. *Nature* 1998; 392: 177–179.
121. Jacob S, McClintock MK, Zelano B, Ober C: Paternally inherited HLA alleles are associated with women's choice of male odor. *Nat Genet* 2002; 30:175–179.
122. Counet C, Callemien D, Ouwerx C, Collin S: Use of gas chromatography-olfactometry to identify key odorant compounds in dark chocolate. Comparison of samples before and after conching. *J Agric Food Chem* 2002; 50:2385–2391.
123. Livermore A, Laing DG: Influence of training and experience on the perception of multicomponent odor mixtures. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 1996; 22:267–277.
124. Morrot G, Brochet F, Dubourdieu D: The color of odors. *Brain Lang* 2001; 79:309–320.
125. Zellner DA, Kautz MA: Color affects perceived odor intensity. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 1990; 16:391–397.
126. Slosson EE: A lecture experiment in hallucinations. *Psychol Rev* 1899; 6:407–408.

127. O'Mahony M: Smell illusions and suggestion: reports of smell contingent on tones played on television and radio. *Chem Senses Flav* 1978; 3:183–189.
128. Wilson DA, Stevenson RJ: The fundamental role of memory in olfactory perception. *Trends Neurosci* 2003; 26:243–247.
129. Martin JH: *Neuroanatomy: Text and Atlas*. New York, McGraw-Hill, 2003, pp 207–226.
130. Zou Z, Horowitz LF, Montmayeur JP, Snapper S, Buck LB: Genetic tracing reveals a stereotyped sensory map in the olfactory cortex. *Nature* 2001; 414:173–179.
131. Pearce RK, Hawkes CH, Daniel SE: The anterior olfactory nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1995; 10:283–287.
132. Kovacs T, Papp MI, Cairns NJ, Khan MN, Lantos PL: Olfactory bulb in multiple system atrophy *Mov Disord* 2003; 18:938–942
133. Montemurro DG, Bruni JE: *The Human Brain in Dissection*. New York, Oxford University Press, 1988.
134. Millhouse OE, Heimer L: Cell configurations in the olfactory tubercle of the rat. *J Comp Neurol* 1984; 228:571–597.
135. Litaudon P, Mouly AM, Sullivan R, Gervais R, Cattarelli M: Learning-induced changes in rat piriform cortex activity mapped using multisite recording with voltage sensitive dye. *Eur J Neurosci* 1997; 9:1593–1602.
136. Chabaud P, Ravel N, Wilson DA, Mouly AM, Vigouroux M, Farget V, Gervais R: Exposure to behaviourally relevant odour reveals differential characteristics in rat central olfactory pathways as studied through oscillatory activities. *Chem Senses* 2000; 25:561–573.
137. Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Evans AC, Meyer E: Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature* 1992; 360:339–340.
138. Levy LM, Henkin RI, Hutter A, Lin CS, Martins D, Schellinger D: Functional MRI of human olfaction. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21:849–856.
139. 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; 392:282–286.

140. Ueki S, Domino EF: Some evidence for a mechanical receptor in olfactory function. *J Neurophysiol* 1961; 24:12–25.
141. Adrian ED: Olfactory reactions in the brain of the hedgehog. *J Physiol* 1942; 100:459–473.
142. Gottfried JA, Deichmann R, Winston JS, Dolan RJ: Functional heterogeneity in human olfactory cortex: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 2002; 22:10819– 10828
143. Dade LA, Zatorre RJ, Jones-Gotman M: Olfactory learning: convergent findings from lesion and brain imaging studies in humans. *Brain* 2002; 125:86–101.
144. Savic I, Gulyas B, Larsson M, Roland P: Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron* 2000; 26:735–745.
145. Gottfried JA, O’Doherty J, Dolan RJ: Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science* 2003; 301:1104–1107.
146. Gottfried JA, Smith APR, Rugg MD, Dolan RJ: Remembrance of odors past: human olfactory cortex in crossmodal recognition memory. *Neuron* 2004; 42:687–695.
147. Tanabe T, Iino M, Takagi SF: Discrimination of odors in olfactory bulb, pyriform-amygdaloid areas, and orbitofrontal cortex of the monkey. *J Neurophysiol* 1975; 38:1284–1296.
148. Hudry J, Ryvlin P, Royet JP, Mauguier F: Odorants elicit evoked potentials in the human amygdala. *Cereb Cortex* 2001; 11:619–627.
149. Dolan RJ: Emotion, cognition, and behavior. *Science* 2002; 298:1191–1194.
150. Zald DH, Pardo JV: Emotion, olfaction, and the human amygdala: amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:4119–4124.
151. Hasegawa M, Kern EB: The human nasal cycle. *Mayo Clin Proc* 1977; 52:28–34.
152. Mozell MM, Kent PF, Murphy SJ: The effect of flow rate upon the magnitude of the olfactory response differs for different odors. *Chem Senses* 1991; 16:631–649.
153. Sobel N, Khan RM, Saltman A, Sullivan EV, Gabrieli JD: The world smells different to each nostril. *Nature* 1999; 402:35.
154. Hughlings-Jackson J, Stewart P: Epileptic attacks with a warning of a crude sensation of smell and with the intellectual aura (dreamy state) in a patient who

- had symptoms pointing to gross organic disease of the right temporo-sphenoidal lobe. *Brain* 1899; 22:534–549.
155. Penfield W, Jasper H: *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Boston, Little Brown & Co, 1954.
 156. Rausch R, Serafetinides EA: Specific alterations of olfactory function in humans with temporal lobe lesions. *Nature* 1975; 255:557–558.
 157. Buchanan TW, Tranel D, Adolphs R: A specific role for the human amygdala in olfactory memory. *Learn Mem* 2003; 10:319–325.
 158. Savic I: Imaging of brain activation by odorants in humans. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12: 455–461.
 159. Ojemann JG, Akbudak E, Snyder AZ, McKinstry RC, Raichle ME, Conturo TE: Anatomic localization and quantitative analysis of gradient refocused echo-planar fMRI susceptibility artifacts. *Neuroimage* 1997; 6:156–167.
 160. Wilson DA: Habituation of odor responses in the rat anterior piriform cortex. *J Neurophysiol* 1998; 79:1425–1440.
 161. Gottfried JA, O'Doherty J, Dolan RJ: Appetitive and aversive olfactory learning in humans studied using event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2002; 22: 10829–10837.
 162. Deichmann R, Gottfried JA, Hutton C, Turner R: Optimized EPI for fMRI studies of the orbitofrontal cortex. *Neuroimage* 2003; 19:430–441.
 163. Gilbert AN, Wysocki CJ: The smell survey results. *Natl Geogr Mag* 1987; 172:514.
 164. Landis BN, Konnerth CG, Hummel T: A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2004; 114:1764–1769.
 165. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM: Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 2002; 288:2307–2312.
 166. Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, Eckel HE, Kreft MP, Klusmann JP, et al: Epidemiologie und Therapie von Riechstörungen in Deutschland, Österreich und der Schweiz. *HNO* 2004; 52:112–120.
 167. Temmel AF, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T: Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128:635–641.

168. 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* 1995; 50: P187–P192
169. Muller A, Mungersdorf M, Reichmann H, Strehle G, Hummel T: Olfactory function in Parkinsonian syndromes. *J Clin Neurosci* 2002; 9:521–524.
170. Jorgensen MB, Buch NH: Studies on the sense of smell and taste in diabetics. *Arch Otolaryngol* 1961; 53:539–545.
171. Van Dam FS, Hilgers FJ, Emsbroek G, Touw FI, van As CJ, de Jong N: Deterioration of olfaction and gustation as a consequence of total laryngectomy. *Laryngoscope* 1999; 109:1150–1155.
172. 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; 110:976–981.
173. Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB, Leonard G: Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC). *Laryngoscope* 1988; 98:83–88.
174. Hummel T, Sekinger B, Wolf S, Pauli E, Kobal G: 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 1997; 22:39–52.
175. Briner HR, Simmen D: Smell diskettes as screening test of olfaction. *Rhinology* 1999; 37: 145–148.
176. Larsson M, Nilsson LG, Olofsson JK, Nordin S: Demographic and cognitive predictors of cued odor identification: evidence from a population-based study. *Chem Senses* 2004; 29:547–554.
177. Ho WK, Kwong DL, Wei WI, Sham JS: Change in olfaction after radiotherapy for nasopharyngeal cancer – A prospective study. *Am J Otolaryngol* 2002; 23:209–214.
178. Landis BN, Frasnelli J, Reden J, Lacroix JS, Hummel T: Differences between orthonasal and retronasal olfactory functions in patients with loss of the sense of smell. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131:977–981.

179. Ehrenstein WH, Ehrenstein A: Psychophysical methods; in Windhorst U, Johansson H (eds): *Modern Techniques in Neuroscience Research*. Berlin, Springer, 1999, pp 1211–1241.
180. Doty RL, Smith R, McKeown DA, Raj J: Tests of human olfactory function: principle component analysis suggests that most measure a common source of variance. *Percept Psychophys* 1994; 56:701– 707.
181. Koss E, Weiffenbach JM, Haxby JV, Friedland RP: Olfactory detection and recognition in Alzheimer's disease. *Lancet* 1987; i:622.
182. Koss E, Weiffenbach JM, Haxby JV, Friedland RP: Olfactory detection and identification performance are dissociated in early Alzheimer's disease. *Neurology* 1988; 38:1228–1232.
183. Meshulam RI, Moberg PJ, Mahr RN, Doty RL: Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol* 1998; 55:84–90.
184. Daum RF, Sekinger B, Kobal G, Lang C: Riechprüfung mit 'Sniffin' Sticks' zur klinischen Diagnostik des Morbus Parkinson. *Nervenarzt* 2000; 71:643–650.
185. Miwa T, Furukawa M, Tsukatani T, Costanzo RM, DiNardo LJ, Reiter ER: Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 497–503.
186. Leopold D: Distorted olfactory perception; in Doty RL (ed): *Handbook of Olfaction and Gustation*. New York, Dekker, 1995, 441–454.
187. Frasnelli J, Landis BN, Heilmann S, Hauswald B, Huttenbrink KB, Lacroix JS, et al: Clinical presentation of qualitative olfactory dysfunction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; 11:11–13
188. Bullinger M: Assessing health-related quality of life in medicine. An overview over concepts, methods and applications in international research. *Restor Neurol Neurosci* 2002; 20:93–101.
189. Beck AT, Ward CM, Mendelson M, Mock JE, Erbaugh JK: An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4:561–571.
190. Von Zerssen D: *Die Befindlichkeitsskala*. Göttingen, Beltz Test, 1975
191. Anderson ER, Murphy MP, Weymuller EAJ: Clinimetric evaluation of the sinonasal outcome test-16. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 121:702–707.

192. Varga EK, Breslin PA, Cowart BJ: The impact of chemosensory dysfunction on quality of life. *Chem Senses* 2000; 25:654.
193. Hummel T, Kobal G: Olfactory event-related potentials; in Simon SA, Nicolelis MAL (eds): *Methods and Frontiers in Chemosensory Research*. Boca Raton, CRC Press, 2001, pp 429–464.
194. Evans WJ, Starr A: Stimulation parameters and temporal evolution of the olfactory evoked potential in rats. *Chem Senses* 1992; 17:61–78.
195. Kobal G: *Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchssinns*. Stuttgart, Nicolelis MAL (eds): Thieme, 1981.
196. Handwerker H, Kobal G: Psychophysiology of experimentally induced pain. *Physiol Rev* 1993; 73:639– 671.
197. Kobal G, Hummel T: Olfactory and intranasal trigeminal event-related potentials in anosmic patients. *Laryngoscope* 1998; 108:1033–1035.
198. Hummel T, Barz S, Pauli E, Kobal G: Chemosensory event-related potentials change as a function of age. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108:208–217.
199. Hosoya Y, Yoshida H: Über die bioelektrischen Erscheinungen an der Riechschleimhaut. *J Med Sci III Biophysics* 1937; 5:22.
200. Hummel T, Knecht M, Kobal G: Peripherally obtained electrophysiological responses to olfactory stimulation in man: electro-olfactograms exhibit a smaller degree of desensitization compared with subjective intensity estimates. *Brain Res* 1996; 717:160–164.
201. Knecht M, Hummel T, Wolf S, Kobal G: Assessment of the peripheral input signal to the olfactory system in man: the electro-olfactogram. *Eur J Physiol* 1995;R47.
202. Feron F, Perry C, McGrath JJ, Mackay-Sim A: New techniques for biopsy and culture of human olfactory epithelial neurons. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124:861–866
203. Getchell TV: Analysis of intracellular recordings from salamander olfactory epithelium. *Brain Res* 1977; 123:275–286.

204. Walter WG, Cooper R, Aldrige VJ, McCallum WC, Winter AL: Contingent negative variation: an electric sign of sensori-motor association and expectancy in the human brain. *Nature* 1964; 203: 380– 384.
205. Leopod DA, Holbrook HA. Physiology of olfaction. Cummings CW, Flint PW, Haughey BE et al. editor. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. Mosby Philadelphia 2005: 865-97
206. Philpott C, Goodenough P, Passant C, Robertson A, Murty G. The effect of temperature, humidity and peak inspiratory nasal flow on olfactory thresholds. *Clin Otolaryngol* 2004; 29: 24–31.
207. Gül A, Akdağ M, Özkurt FE, Yilmaz B, Şengül E, Bakir S, Topçu I. Cultural adaptation of an olfactory test: the odour in bottle test. *Rhinology*. 2014 Jun; 52(2):172-7.
208. Kadir Serkan Orhan, Burak Karabulut, Nesil Keleş and Kemal Değer. Evaluation of factors concerning the olfaction using the Sniffin ‘ Sticks test. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2012; 146(2):240-280
209. Cain WS, Gent JF. Olfactory sensitivity: reliability, generality, and association with aging. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*. 1991; 17:382-91.
210. Yang L, Wei Y, Yu D, Zhang J, Liu Y. Olfactory and gustatory function in healthy adult Chinese subjects. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 143:554-60.
211. Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. Smell identification ability: changes with age. *Science*. 1984; 226:1441-3.
212. Doty RL, Cameron EL. Sex differences and reproductive hormone influences on human odor perception. *Physiol Behav*. 2009 May 25; 97:213-28.
213. Cameron EL. Measures of human olfactory perception during pregnancy. *Chem Senses*. 2007 Oct; 32:775-82.
214. Olofsson JK, Broman DA, Wulff M, Martinkauppi M, Nordin S. Olfactory and chemosomatosensory function in pregnant women assessed with event-related potentials. *Physiol Behav*. 2005 Sep 15; 86: 252-7.
215. Dhong HJ, Chung SK, Doty RL. Estrogen protects against 3-methylindole-induced olfactory loss *Brain Res*. 1999 Apr 10; 824:312-5.
216. Larsson M, Lövdén M, Nilsson L-G (2003) Sex differences in recollective experience for olfactory and verbal information. *Acta Psychol* 112:89–103

217. Vennemann MM, Hummel T, Berger K. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J Neurol.* 2008 Aug; 255:1121-6.
218. Katotomichelakis M, Balatsouras D, Tripsianis G, Davris S, Maroudias N, Danielides V, Simopoulos C. The effect of smoking on the olfactory function. *Rhinology.* 2007 Dec; 45:273-80.
219. Danielides V, Katotomichelakis M, Balatsouras D, Riga M, Tripsianis G, Simopoulou M, Nikolettos N. Improvement of olfaction after endoscopic sinus surgery in smokers and nonsmokers. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2009; 118:13-20.
220. Shu CH, Yuan BC, Lin SH, Lin CZ. Cross-cultural application of the "Sniffin' Sticks" odor identification test. *Am J Rhinol.* 2007 ;21:570-3.
221. Kamath V, Turetsky BI, Moberg PJ. Identification of pleasant, neutral, and unpleasant odors in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2011; 187:30-5.
222. 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; 37:23-27

8. EKLER

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ (HASTA/SAĞLIKLI) ONAM FORMU

Bu çalışmayı yürüten, Dr. Songül Karababa Demir çalışmanın amacı, süresi, ne yapılacağı hakkında sözlü ve yazılı bilgi verdi. Çalışmanın iki test için birer defa olmak üzere üç aşamalı olarak yapılacağı; ilk aşamada verilecek koku şişelerinde kokunun olup olmadığını tariflemem istendiği, ikinci aşamada tarafıma bilindik kokular koklatılacağı ve bu kokuları tanımam isteneceği, üçüncü aşamada ise koklatılan üç kokudan farklı olan bir tanesini(iki kokunun aynı bir kokunun farklı olduğu söylendi) tanımam istendiği söylendi. Bu çalışma ile ilgili her türlü soru sorma fırsatı buldum. Cevapları ve bana verilen bilgiyi anladım. İstedğim anda çalışmadan ayrılabilirim ve ayrılmam halinde bana ait verilerin çalışma amaçlı kullanılmayacağı anlatıldı. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi arşivinde saklanan şahsıma ait verilerin, kimlik bilgilerim açığa çıkmadan aşağıda adı geçen çalışmada kullanılmasını kabul ediyorum.

Aşağıda imzası ve ismi bulunan şahsım. **‘‘Diyarbakır popülasyonunda ‘‘Sniffin’ Sticks ‘‘ koku testi ile bölgesel koku testinin sonuçlarıyla koku fonksiyon değerlendirilmesi’’** başlıklı çalışmaya katılmayı kabul ediyorum. Bu koşullarla söz kokusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ HASTA

DOKTOR

TANIK

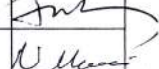
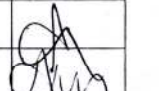
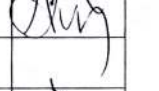
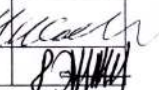
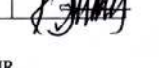
AD SOYAD:

ADRES-TLF:

TARİH-İMZA:

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR
NONINTERVENTIONAL STUDIES**

409

KARAR					
Prof. Dr. İsmail TOPÇU, Araşt. Görev. Dr. Songül KARABABA araştırmacılar tarafından planlanan "Diyarbakır popülasyonunda "Sniffin Stick" testi ile bölgesel koku testinin sonuçlarıyla koku fonksiyonunun değerlendirilmesi" başlıklı araştırmaya <i>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u</i> tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir. Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.					
DECISION					
The project titled as "Evaluation of "Sniffin Stick" and our regional olfactory test by application in a Diyarbakır population" planned by İsmail TOPÇU, Songül KARABABA has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.					
Oturum No (Meeting number) :		Tarih (Date): 30.10.2013		Saat (Hour): 13:00-15:00	
KURUL BAŞKANI (CHIEF)		Prof.Dr.Aydın ECE			
KURUL ÜYELERİ / MEMBERS					
	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Aydın ECE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Çocuk Sağlığı ve Hst.	
2	Prof. Dr.	Nuriye METE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyokimya	
3	Prof. Dr.	Süleyman GÖREN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Adli Tıp	
4	Prof.Dr.	Osman GÖKALP	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
5	Doç.Dr.	A. Çetin Tanrıku	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Göğüs Hast.	
6	Doç . Dr.	Abdullah BÖYÜK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
7	Yrd. Doç. Dr.	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyoistatistik	
8	Doç. Dr.	Uğur FIRAT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Patoloji	
9	Doç. Dr.	Abdurrahim EMHAN	Dicle Üniversitesi Mühendislik Fakültesi	İktisadi Bilimler	
10	Yrd. Doç. Dr.	Mehmet Uğur ÇEVİK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Nöroloji	
11	Avukat	Recep ÖTER	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Avukat	

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Zemin Kat 21280 Kampüs/DIYARBAKIR
Telefon:+90.412 . 248 80 01-16/4631 Faks:+90.412. 248 84 40 kuruletikdiyar@gmail.com