

**ORAL KONTRASEPTİF KULLANIMININ KOKU
FONKSİYONU ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİ BELİRLEMEK**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. Selçuk SEVİNÇ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Orhan Kemal KAHVECİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI
AFYONKARAHİSAR 2013

**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİMDALİ

**ORAL KONTRASEPTİF KULLANIMININ KOKU
FONKSİYONU ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİ BELİRLEMEK**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Selçuk SEVİNÇ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Orhan Kemal KAHVECİ

AFYONKARAHİSAR 2013

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

Tez Başlığı : Oral kontraseptif kullanımının koku fonksiyonu

üzerindeki etkisini belirlemek

Tezi Hazırlayan : Dr. Selçuk SEVİNÇ

Tez Savunma Tarihi : 07.06.2013

Tez Kabul Tarihi : 07.06.2013

Tez Danışmanı : Doç.Dr. Orhan Kemal KAHVECİ

İş bu çalışma jürimiz tarafından KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan
Doç. Dr. Abdullah Ayçiçek

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD.

ÜYE
Doç.Dr. Erdoğan OKUR

ÜYE
Doç. Dr. Orhan Kemal KAHVECİ

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD.

O N A Y
D E K A N
Prof. Dr. Ahmet SONGUR

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında bana her zaman rehberlik ederek önümü açan ve cesaretlendiren, otorinolaringolojinin heyecan verici dünyasını keşfetmemde ve cerrahlığa adım atmamda büyük emekleri olan sayın hocalarım Prof. Dr. Ali ALTUNTAŞ, Prof. Dr. Murat Cem MİMAN, Doç. Dr. Abdullah AYÇİÇEK, Doç. Dr. Erdoğan OKUR, Doç. Dr. Dağıstan Tolga ARIÖZ, Yrd. Doç. Dr. Şahin ULU, Yrd. Doç. Dr. Abdülkadir BUCAK' a teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimi ve tez hazırlama sürecinde her konuda yakın ilgisini benden esirgemeyen ve üzerimde büyük emeği olan tez danışmanım sayın Doç. Dr. Orhan Kemal KAHVECİ'ye müteşekkirim. Uzmanlık eğitimim boyunca paylaşımlarıyla katkıda bulunan tüm asistan arkadaşlarıma, servis ve ameliyathane personeline ayrıca teşekkür ederim.

Benden desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşim Seda SEVİNÇ'e ve enerji kaynağım canım kızım Bilge'ye çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar ÇİZELGESİ	III
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ	IV
KISALTMALAR	V
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. BURUN EMBRİYOLOJİSİ	2
2.2. BURUN ANATOMİSİ	3
2.3. BURUN HİSTOLOJİSİ	8
2.4. BURUN FİZYOLOJİSİ	10
2.5. KOKU FONKSİYONUNUN ÖLÇÜLMESİ	18
2.6. MENSTRÜEL SİKLUS FİZYOLOJİSİ	19
2.7. ORAL KONTRASEPTİFLER	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. NAZAL SOLUNUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ	23
3.2. NAZAL BOŞLUĞUN DEĞERLENDİRİLMESİ	24
3.3. KOKU FONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ	24
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	25
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ	40
7. ÖZET	41
8. SUMMARY	42
9. KAYNAKLAR	44

TABLÖLAR ÇİZELGESİ

Tablo - I: NOSE skalası sonuçları karşılaştırması

Tablo - II: VAS sonuçları karşılaştırması

Tablo - III: OKS kullanımı öncesi akustik rinometri sonuçları

Tablo - IV: OKS kullanım sonrası akustik rinometri sonuçları

Tablo - V: OKS grubunun ilaç kullanım öncesi ve sonrası akustik rinometri sonuçları

Tablo - VI: Koku testi aritmetik ortalama karşılaştırılması

Tablo - VII: Koku testi geometrik ortalama karşılaştırılması

Tablo - VIII: Koku bozukluklarının şiddet ve formuna göre sınıflandırılması

Tablo – IX: Koku bozukluklarının altta yatan lezyona göre sınıflandırılması

Tablo – X: Koku eşit testi sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil - 1: NOSE skalası soru formu

Şekil - 2: Koku testi formu.

Şekil - 3: Akustik rinogram.

Şekil -4: Koku testleri

Şekil -5: Koku testi uygulaması

KISALTMALAR

IgA: Immunglobulin A

KBP: Koku Bağlayan Protein

sAMP: Siklik Adenozin Monofosfat

IP-3: İnoзитol Trifosfat

DAG: Diasil Gliserol

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon

LH: Lutein Yapıcı Hormon

OKS: Oral Kontraseptif

SHBP: Seks Hormonları Bağlayıcı Protein

NOSE: Nazal Obstrüksiyon Semptom Değerlendirme

MCA: Minimal Kesit Alanı

VOL: Volume

VAS: Görsel Analog Skala

KBB: Kulak Burun Boğaz

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

SD: Standart Deviyasyon

AO: Aritmetik Ortalama

GO: Geometrik Ortalama

EDO: Eşik Değerleri Ortalaması

ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

CNS: Merkezi Sinir Sistemi

PEA: Fenil Etil Alkol

UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test

AML: Ascending Method of Limits

SS: Single Staircase procedure

1. GİRİŞ

Koku çok eski çağlardan kalma bir duyudur ve havada, suda veya karada yaşayan canlıların hemen hemen tamamında bulunur. İnsanlarda bu duyu sistemi yiyecek ve içeceklerin tadını almada, güvenli bir şekilde beslenmede ve hayat kalitesinde önemli bir yer tutar. Koku fonksiyonunun değerlendirmek çok kolay değildir. Bu değerlendirme birçok parametre ile yapılmaktadır. Güncel testlerde değerlendirilen parametreler koku eşiği tespiti, koku diskriminasyonu ve koku identifikasyonudur.

Yapılan bazı çalışmalarda kadınlar erkeklere göre daha iyi eşik ve tanımlama açısından daha iyi olfaktör yeteneğe sahiptir (1). Kadınların bu olfaktör yeteneği hormonal değişikliklerden etkilenmektedir (2). Oral kontraseptifler ise yıllardır yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlar kadınlarda hormonal siklusu etkileyerek kontrasepsiyon sağlamaktadır. Fakat bu ilaçların koku fonksiyonu üzerinde bilinen bir etkisi yoktur.

Çalışmamızın amacı oral kontraseptif kullanmaya başlayan kadınlarda ilaç kullanım öncesi ve ilaç kullanımının 1. ayında koku eşik testi uygulayarak koku fonksiyonunda değişiklik olup olmadığını saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Burun kıkırdak ve kemikten yapılmış kas ve deri ile örtülü bir organ olup, yüzün ortasında ve öne doğru bir çıkıntı halinde uzamıştır. Burun üç yüzlü bir piramide benzetilebilir. Piramidin geniş ve simetrik olan iki yüzü burnun yan yüzlerini yaparlar ve önde birleşerek burun sırtını dorsum nazii meydana getirirler. Burun sırtının yukarıda alınla birleşen kısmına radix nasi denir. Burun ucu ise apex nasi ile sonlanır. Yan yüzlerin daha çıkıntılı olan alt kısımlarına burun kanatları alae nasi adı verilir.

2.1.BURUN EMBRİYOLOJİSİ

Burun intrauterin 4-7. haftalarda teşekkül eder.

Burun taslağı:

- 1- Üstte tek processus frontalis ve her iki tarafındaki koku plakları.
- 2- Yanlarda ise iki processus maxillaris.

Sağ ve solda processus frontalisin yan bölümlerinde erkenden koku plakları (area nazalis) belirir. Koku plakları epiteli kalınlaştıktan sonra hızla aşağı doğru inerler. Dördüncü haftada her iki tarafta kökenini processus frontalisden alan processus nazalis lateralis ve processus nazalis medialis ile burun kabartısı oluşur. Daha hızlı gelişen processus nazalis medialisler orta çizgide birleşir ve tek bir burun kabartısı yapar. Sonra bu tek burun çıkıntısı sağda ve solda processus maxillarislerle birleşir. Processus nazalis lateralisler de sulcus nasoorbitalisi üstten örter ve burun dış delikleri ortaya çıkar. Beşinci haftada primitif burun boşluğu, primitif septum, primitif os palatinum oluşmuştur (3,4).

2.2.BURUN ANATOMİSİ

Burun apeksi öne doğru uzanan ve tabanı yüz iskeletine tutunan piramide benzer bir yapıdır. Nazal piramit dört kısıma ayrılmıştır: kemik piramid, kıkırdak çatı, lobül ve nazal septum

Kemik Piramid:

Kemik çatıyı maksillanın prosesus frontalis parçası ve bir çift nazal kemik meydana getirir. Nazal kemikler üstte frontal kemikle nazofrontal sütürü oluşturur.

Kıkırdak Kısım:

Üst lateral kıkırdaklar ve kıkırdak septumun buna komşu kısımlarından oluşur. Üst lateral kıkırdaklar nazal kemiklerin altına doğru uzanır. Lateralde maksillanın frontal proses kısmı, orta hatta nazal septumun kıkırdak kısmı ve kaudalde ise alt lateral kıkırdaklarla birleşir.

Lobül :

Burun ucu, alt lateral kıkırdaklar, burun kanatları, vestibül bölgesi ve kolumella lobülü oluşturur.

Septum:

Kıkırdak ve kemikten oluşur ve solunum tipi muköz membranla kaplıdır. Etmoid kemiğin lamina perpendikularis parçası, vomer ve maksilla ve palatin kemiğin kretleri kemik septumu meydana getirir. Kıkırdak kısmı esas olarak kuadrangüler kartilaj oluşturur. Üst ve alt lateral kartilajlar da ön kısmın yapısına katılır.

Burun Kasları:

M. procerus

M. nasalis

M. levator labii superioris alaeque nasi

M. depressor septi

M. dilator naris anterior ve posterior

Burun Boşlukları:

Apertura piriformisten başlar, arkada koanalarda sonlanır. Tavanı, tabanı, septal ve lateral duvarı vardır

Tavan:

Önde nazal kemikler, frontal kemiğin nazal spin kısmı ve frontal sinus tabanı tarafından oluşur. Orta kısımda tavanı etmoid kemiğin lamina kribrosa parçası yapar. Lamina kribrosa çok incedir ve olfaktör lifler tarafından delinir. Posteriorde tavan sfenoid sinüsün ön duvarı ve sfenoid kemiğin cismi ile birlikte koanalara aşağıya doğru yönelir.

Taban:

Önde maksillanın prosessus palatinus kısmı ile arkada palatin kemiğin prosessus horizontalis parçası tarafından oluşturulur.

Septal Duvar:

Daha önce ayrıntıları anlatılan nazal septumdan oluşur.

Lateral duvar:

Burun lateral duvarı anatomik olarak kompleks yapıdadır. Nazal kavitenin yan duvarı önde nazal kemik, maksillanın frontal proçesi ve lakrimal kemiği içerir. Lakrimal kemik posteriorunda yan duvarı etmoid labirent, maksilla ve alt konka oluşturur.

Üst konka konkaların en küçüğüdür. Posterosuperiorunda sfenoid sinüsün drene olduğu sfenoetmoid reses yer alır. Üst konkanın altında yer alan üst meaya arka etmoid hücreler açılır.

Orta konkanın arka ucu palatin kemiğin lamina perpendikularis parçasının üst kısmında yer alan sfenopalatin foramene işaret eder. Buradan nazal mukozaya giden nörovasküler yapılar geçer. Orta meaya frontal ve maksiller sinüslerle ön etmoid hücreler drene olur.

Alt konka en büyük konkadır. Otonomik kontrol altında olan belirgin submukozal kavernöz pleksusu vardır. Nazal dirence büyük katkıda bulunur. Altındaki meatusa nazolakrimal kanal açılır (5).

Nazal Kavitenin Kanlanması:

Burun hem eksternal hem de internal karotid arter sisteminden kanlanır. Eksternal karotid arterin terminal dallarından olan internal maksiller arterin desendan palatin arter lateral nazal duvara kan sağlar. Bu dal, pterigopalatin kanaldan geçerek major palatin foramenden çıkar. Alveolar prosesin medialinde öne doğru uzanır. İnsiziv foramenden geçerek anterior ve inferior nazal septuma ulaşır ve septal kanlanmaya katkıda bulunur. İnternal maksiller arterin majör bir dalı olan sfenopalatin arter ise orta konkanın hemen arkasındaki sfenopalatin foramenden

nazal kaviteye giriş yapar. Alt ve orta konkalara, lateral nazal duvara kan sağlar ve etmoidal arterler ile anastomoz yapar. Sfenopalatin arterin posterior septal dalı, sfenoid kemiğin altından geçerek septumun postero-inferior kısımlarına kan sağlar. Posterior lateral nazal dal ise alt ve orta meatuslara, maksiller ve etmoid sinüslere kan götürür. Eksternal karotid arterin bir dalı olan fasiyal arter üst dudak seviyesinde superior labial arter dalını verir. Anterior nazal spinin hemen lateralinden buruna giren bu arter, anterior nazal septuma ve nazal tabana giden alar dal olmak üzere ikiye ayrılır.

İnternal karotid arter, oftalmik arterin anterior ve posterior etmoidal arter dalları ile superior septum ve superior lateral nazal duvarın kanlanmasını sağlar. Posterior etmoidal arter optik kanalın ortalama 6 mm anteriorundaki posterior etmoidal foramenden geçerek etmoidal sinüse girer, ön kafa çukurna ulaşır ve kribriform laminadan geçerek buruna lateral ve septal dallar olarak uzanır. Üst konkanın ve ona bakan septal bölgenin kanlanmasını sağlar. Anterior etmoid arter daha büyüktür. Bu arter frontoetmoid suture hattında ve optik kanalın ortalama 18 mm anteriorunda olan anterior etmoidal foramenden ön kafa çukuru yoluyla kribriform laminadan geçerek aşağıya doğru dallanır. Lateral ve septal dallara ayrılır. Anterior etmoidal arter medial ve lateral duvarların 1/3'lük ön kısmına kan sağlar. Septal dalı Kisselbach pleksusuna katılır.

Sfenopalatin arter, anterior etmoidal arter, major palatin arter ve superior labial arterler septumun ön kısmındaki little bölgesindeki Kisselbach pleksusunu oluşturur (6).

Venöz Drenaj:

Burun dış kısmı; v. dorsalis nasi ile v. oftalmika superior ve inferiora, buradan kavernoöz sinüse v. angülaris ile v.fasiyalis anteriora dökülür. Burun iç kısmı; Üst bölge v. etmoidalis anterior ve posterior ile v. oftalmikaya, buradan da sinus sagitalis

süperiora dökülür. Alt bölge v. sfenopalatina ile v. maksillaris internaya, buradan da v. jugularis internaya dökülür.

Anterior bölge venleri fasiyal vene, buradan da eksternal ve internal juguler vene drene olur. Posterior bölge ise sfeneopalatin ven ile pterigoid venöz pleksusa dökülür. Pterigoid venöz pleksus ve etmoid venler dural venöz sinüs ile ilişkilidir (7).

Lenfatik drenaj:

Eksternal burun bölgesi, septumun ön kısmı ve lateral nazal duvarın ön kısmı submandibuler ve submental lenf nodlarına drene olur. Septumun arka kısmı retrofarengeal ve anterior derin servikal lenf nodlarına, lateral nazal duvarın arka kısmı ise lateral farengeal, retrofarengeal ve üst derin servikal lenf nodlarına drene olur (8).

Burun innervasyonu:

Burun cildinin duyusal innervasyonu n. trigeminusun n. oftalmikus ve n. maksillaris dalları ile olur. Burun kaslarının motor innervasyonu n. fasiyalis tarafından sağlanır. Nazal septumun büyük bir bölümünün duyusal innervasyonu n. maksillaris tarafından sağlanır. Nazopalatin sinir kemik septumu innerve eder, septumun anterosuperioru nazosiliyer sinirin anterior etmoidal dalı ile innerve olur. Anteroinferiordaki küçük bir kısım ise anteriorsüperior alveolar sinirle innerve olur.

Regio olfaktoria kribriiform plate'in inferiorunda bulunur ve üst septum ve komşu lateral duvara doğru uzanır. Burası koku alma ile ilgili bir bölgedir ve innervasyonu n.olfaktorius ile sağlanmaktadır. Lateral nazal duvarın duyusal innervasyonu anterosuperiorda anterior etmoidal sinirle ve posteriorda pterigopalatin gangliondan çıkan dallar ve anterior palatin sinirle olmaktadır (8).

Otonomik innervasyon :

a.Sempatik lifler:

Nazal kavitenin sempatik innervasyonu medulla spinalisin gri cevherinden birinci ve ikinci torasik vertebra düzeyinde çıkarak sempatik zincirle birleşir. Superior servikal ganglionda sinaps yapan lifler karotisin dalları ile beraber ilerleyerek petrozus profundus ve vidian sinirlerine; buradan da sfenopalatin gangliona gelirler, gangliondan sinaps yapmadan geçerler ve nazal kaviteye ulaşırlar.

b.Parasempatik lifler:

Nazal mukozanın parasempatik lifleri, beyin sapında superior salivary nükleusta başlarlar. Beyin sapından meatus akustikus internusa kadar n. intermedius olarak devam eder ve burada n. fasiyalisin motor lifleri ile birleşirler. Ganglion genikuliye kadar bu şekilde devam ettikten sonra sekretomotor lifler gangliona uğramadan n. petrosus major olarak ayrılırlar. Bu sinir pterigoid kanala girdikten sonra n. petrosus profundustan gelen sempatik liflerle birleşerek n. canalis pterygoidei veya Vidian siniri adını alır. Sfenopalatin ganglionda sinaps yaptıktan sonra postganglionik lifler sfenopalatin forameninden geçip lateral nazal duvara ve septuma dağılırlar.

2.3.BURUN HİSTOLOJİSİ

Nazal vestibül, ter bezleri, sebace bezler ve kıl içeren deri ile kaplıdır. Olfaktör mukoza dışında, nazal kavitenin geriye kalan kısmı silyalı, yalancı çok katlı kolumnar epitelle kaplıdır. Solunum mukozası olarak adlandırılan bu mukoza yüzeyden derine doğru epitel, lamina propria, submukoza ve periosttan oluşur. Solunum mukozasında silyalı hücrelere ek olarak mukozal salgı bezleri ve goblet hücreleri bulunur. Goblet hücreleri nazal mukusun glikoproteinlerini oluşturan ekzokrin sekresyonundan sorumludur.

Mukozal salgı bezleri ise mukus örtüsünün seröz kısmını salgılar. Mukozanın damar ve sinirleri submukozada bulunur. Bu tabaka burunun farklı bölgelerinde farklı kalınlıktadır. En kalın olduğu yer alt konkadır. Burada kapasitans damarlar olan venöz sinüsoidler bulunur.

Burun içi bölümleri epiteli:

Burun boşluğunun iç yüzü her tarafta vestibulum nazi hariç mukoza ile örtülüdür. Bu boşluk 3 bölgeye ayrılmıştır: Vestibulum nazi ve naresler, regio respiratuaria ve regio olfaktoria (9).

1-Vestibülüm nazi ve nares:

Nares veya burun delikleri alt lateral kartilajın(alar kartilajın) medial ve lateral krusları ile sınırlanmıştır. Burun dış yüzünü örten deri burun deliklerinden içeriye doğru sokulur ve burun lümenine kadar uzanır. Burun boşluğunun lümen nazi ile burun deliği kenarları arasında kalan kısmına vestibulum nazi denir. Bu bölgenin mukozası naresdeki stratifiye non keratinize epitel olup vestibule gelince tipik silyalı kolumnar epitele dönüşür (4).

2-Regio respiratuaria:

Orta konkanın ortasından geçen çizginin alt kısmında kalan kısımdır (10). Vestibulden itibaren epitel transisyonel epitel ve pseudostratifiye kolumnar epitelden sonra tipik solunum epiteli olan silyalı kolumnar goblet hücreli epitele dönüşür. Ayrıca burada seröz ve muköz glandlar da mevcuttur. Epitelin altında lamina propria olup, burada çok zengin venöz ağ vardır, bu kapillerlerin bazı yerlerinde kuvvetli düz kas lifleri mevcuttur. Bu kısımlar kavernöz ve erektile organlara benzetilebilir, bu kavernöz yapılara konka adı verilir (11).

3-Regio olfaktorica:

Orta konkanın ortasından geçen çizginin üst kısmında kalan kısımdır. Üst konka ve bu bölgeye karşılık gelen septumu kaplayan olfaktuar epitel 200–400 mm²'lik bir yüzeydir. N. olfaktorius tarafından innerve edilen bu mukoza, siliyasız psodostratifiye (yalancı çok katlı silindrik epitelden yapılmış) olup, bu bölgede destek hücreleri, koku hücreleri, bowman glandları ve koku lifleri mevcuttur (12).

2.4.BURUN FİZYOLOJİSİ

Burunun önemli fonksiyonları vardır:

Hava pasajı:

Normal bir nazal anatomi olması halinde, dinlenme anında ve normal aktivitede, tıkanıklık olmayan bir hava akımı gerçekleşir. Burundan geçen hava akımının en önemli kısmı orta meatustan hemen alt konkanın üzerinden olur. Hava akımı daha az olarak alt meatus, en az da burun pasajının superiorundan olur. Burun hava akımının iki fiziksel şekli vardır, laminar ve türbülant akım. Laminar hava akımı nazal pasajın kesit alanı ve burun pasajının giriş çıkışı arasındaki akciğerler tarafından sağlanan basınç farklılıkları ile belirlenir. Laminar hava akımına karşı olan direnci belirlemede bir fizik kaidesi olan Poiseuille kanunu kullanılır. Bu fizik kanununa göre hava akımı bir borunun en dar yerindeki yarıçapının dördüncü kuvveti ile ters orantılı, hava yolunun uzunluğu ve akım hızı ile doğru orantılı olarak değişim gösterir. Bu nedenle direncin en önemli belirleyicisi burun pasajının darlığıdır. Türbülant hava akımı ise türbülans oluşturarak geniş hava mukoza temas yüzeyi sağlar. Normal bir nazal pasajda genişlik çoğu yerde 1-3 mm olmasına rağmen, konkaların yüzey genişliğine yaptığı katkı ve hava türbülansı sayesinde temas yüzeyi 100 – 200 cm² olur. Burun pasajının değişikliklerinde en büyük rolü konkalar ve konkaların histolojik yapısında yer alan venöz sinüsler rol oynar. Bu nedenle baş postürü ile de nazal pasaj etkilenebilir (13,14,15).

Hava ısı ve neminin ayarlanması:

Normal pulmoner fonksiyonun idamesi için akciğerlere ulaşan havanın % 100 nem ile sature olması gereklidir. Nazal mukoza nostriller seviyesinde 0 olan nem oranını, nazal valv ile koana arasındaki mesafede ve kısa hava akımı süresinde % 100'e çıkarır. Burun bunu sağlamak için günde 1-2 litre mukus salgılar. Bu miktar uyarılarla daha da artabilir. Burun solunum havasını nemlendirirken aynı zamanda ısını da ayarlar Bu görevleri yerine getirmede yine burun mukozasının yüzeyini genişleten konkaların önemli katkısı söz konusudur. Solunum havası burundan sonra trakea ve akciğerde de ısıtılır. Ekspirasyon havasının ısısı burun mukozasından daha yüksektir, bu sayede ekspiryum havasındaki nem burun pasajında yoğunlaşarak hem sıvı kaybı önlenmiş olur hem de yeni inspiryum havasının nemlendirilmesine katkı sağlanır (14,15).

Koruma ve temizleme:

Nazal mukozadaki goblet hücreleri ve submukozadaki seromüsinöz glandlar tarafından salgılanan mukus, nazal mukoza üzerinde iki tabaka oluşturur. Bu mukus tabakasının üstteki yoğun olan kısmı daha çok goblet hücrelerden, altta yer alan kısmı ise submukozal glandlar tarafından salgılanır. Total mukus salgısı kişisel ve eksternal faktörlerle değişiklik göstermekle beraber ortalama 1-2 litre/gündür. Burundaki tüm mukus tabakası dakikada bir yenilenir. Bu silyumların hareketi ile nazofarenkse doğru olur. Silyum hareketi sadece konka ön uçlarında anteriora doğru olur. Solunum havasındaki partiküllerin çoğu nazal valvi geçmeden mukus tabaka tarafından tutularak silyumlarca anteriora doğru atılır. Diğerleri ise mukus örtü tarafından tutularak normal mukus döngüsü ile nazofarenkse ulaşır ve yutulur. Burunun bu fonksiyonları hem silya fonksiyon bozukluklarında hem de mukus kalite ve kantitesini etkileyen bozukluklarda etkilenir. Mekanik temizleme dışında burun mukozasının enfeksiyonlara karşı korunmada immunolojik görevi de vardır. Lizozim ve immunglobulinler (özellikle Ig A) ve mukozadaki enflamatuvar hücreler bu görevi üstlenir (7).

Nazal Rezistans ve nazal valv fizyolojisi

Sağlıklı erişkin insanlarda 0.15-0.30 Pa/cm³/ sn'lik nazal direnç vardır. Gün içinde her bir nazal kavitenin direnci değişse de total nazal rezistans sabit kalır. Nazal rezistansın regülasyonuna katılan temel yapılar nazal valvin yapısına katılan dilatör kaslar ve konkalardaki venöz sinüzoidlerdir. Üst lateral kartilaj ve septum arasındaki açı, 10-15° kadardır. Bu üçgen şeklindeki bölge, klinik olarak hava akışını sınırlayıcı segment olarak görev yapmaktadır. Bu segmentin rijiditesi, üst lateral kartilajlar, bu kartilajların bağlantıları ve kaslar tarafından sağlanmaktadır. Normal bir burunda nazal kavitenin en dar yeri olup hava akımına direnç gösteren en önemli yapıdır (16).

Eksternal nazal valv ise; alt lateral kartilajların alt uçları, bu bölgedeki yumuşak doku, membranöz septum ve nostril kenarlarının oluşturduğu bölgedir (17). Lateral kartilajın kaudali, septum ve alt konka anterior kısmını kapsayan alan ise nazal valv bölgesi olarak adlandırılır. Nazal valv, hava pasajının en hareketli ve en dar segmenti olarak solunum oranı ve derinliğini kontrol eder. Hava akımına şekil, hız ve yön verir.

Üst solunum yolları toplam direncinin %50' sinden tek başına sorumludur ve direnci ayarlar (16). Hava akımı arttığında ise nazal ve nazofarengeal negatif basınç artarak nazal valv daralır. Transmural basınç kritik değere ulaştığında nazal valv kollabe olur ve hava akımı durur. Pousille Kanununa göre nazal valv açısındaki çok küçük değişiklikler hava akımında yarıçapının dördüncü kuvveti değerinde değişikliğe yol açar. Hava akımı dar bir segmentten geçerken hızlanır ve negatif basınç oluşturur. Türbülant akım ise daha düşük basınçlarda nazal valvin kollabe olmasına neden olur. Burun kaslarının hiçbirisi doğrudan üst lateral kıkırdaklara yapışmadıklarından nazal valv fonksiyonlarını direkt etkilemezler. Bu kaslardan en önemlisi M. dilatator naris' tir. Güçlü insprasyonda nazal valv bölgesini dolaylı etkileyerek nazal kollapsı önler (18).

Nazal siklus

Nazal siklus nazal mukozanın solunum havasını nemlendirmesi ve ısıtması için kendiliğinden ve belli bir ritimle tekrarlanan vazomotor değişikliklerdir. Kayser'in 1895 yılında her iki nazal kavitede spontan siklik konjesyon ve dekonjesyonu ilk olarak tanımladığından beri nazal siklus bilinmektedir (19). Literatürden bilindiği gibi insanların %20-30'unda nazal siklus yoktur (20). Başka bir çalışmada bu oranı %44 olarak bildirmiştir (21). Siklus sırasında burnun bir tarafında konjesyon gelişirken karşı tarafta dekonjesyon gelişmektedir. Bu sayede total nazal direnç değişmeden sırayla burunun her iki tarafının konjesyonu sağlanmaktadır. Yan yatış pozisyonunda altta kalan burun boşluğunda konjesyon gelişmekte ve normal siklus paterni bozulmaktadır (7). Vücut üzerindeki basınç reseptörlerinin uyarılması ile altta kalan burun boşluğunda sempatik aktivitenin azalmasına bağlı konjesyon gelişmekte ve nazal rezistans artmaktadır. Nazal siklus otomon sinir sistemi tarafından kontrol edilir. Birçok faktör nazal siklusu baskılar veya değiştirir, alerji, enfeksiyon, egzersiz, hormonlar, hamilelik, cinsel aktivite, korku ve emosiyonel durum bunlar arasında sayılabilir. Hamilelikte burun tıkanıklığı artmış östrojen ve progesteron burun mukozasını etkileyerek ödem ve sekresyon artışına yol açması sonucu ortaya çıkar. Ellegart ve ark. menstrasyon esnasında subjektif yakınmaya neden olan ve fizik bakıyla objektif olarak da desteklenebilen, nazal hava akım testleriyle de desteklenen nazal konjesyon olduğunu rapor etmişlerdir.

Koku alma

Temel olarak koku duyusunun oluşabilmesi için koku uyarınının inspirasyon havasıyla birlikte regio olfactoria'ya ulaşması şarttır. Regio olfactorio'daki reseptör hücrelerle ilişkiye geçebilmesi için de suda ve yağda çözünabilir olmalıdır.

Reseptörle ilişkiye girdikten ve uyarı oluşturulduktan sonra ise olfaktif ve kortikal yolların bütünlüğü koku duyumu oluşması için şarttır. Buraya kadar anlatılan nörofizyolojik olaylarda görüş birliği olmakla birlikte kokunun reseptör seviyesinde algılanması konusunda çeşitli teoriler ortaya atılmıştır. Kokunun maddenin elektrik potansiyeliyle, elektrostatik değişime yol açarak, sterokimyasal (molekül şekli ile

kokusu arasında ilişkiye bağlı) olarak, vibrasyon özelliğiyle ve iyon alışverişine bağlı olarak geliştiğine dair teoriler öne sürülmüşse de son yıllarda geçerlilik kazanmış görüş koku molekülleriyle olfaktuar silyalar üzerinde yer alan reseptör proteinler arasında olan etkileşimler sonucu olduğu sorusudur (22). Bu reseptör proteinleri G proteinlerdir ve bu reseptörleri kodlayan genler belirlenmiştir (23). Her bir olfaktuar nöron sadece bir tip reseptör bulundurmaktadır. Çeşitli reseptör tipleri olfaktuar bölgede rastgele bir biçimde dağılmıştır. Yaklaşık 1000 çeşit G protein tipi olduğu düşünülmektedir. Odorantlar olfaktuar bölgeye geldiklerinde birkaç tip reseptöre bağlanmakta ve aktive olmalarını sağlamaktadır. Sadece yedi rengin değişik tonlarda bir arada kullanılmasıyla ortaya çıkabilecek binlerce renk gibi, 1000 çeşit G proteinin reseptörünün değişik kombinasyonlarla uyarılması sonsuz sayıda koku algı tipi ortaya çıkarabilecektir (24).

Herhangi bir maddenin kokusunun alınmasında pek çok faktör sorumludur;

1. Maddenin solunan havadaki konsantrasyonu
2. Olfaktör mukozaya ulaşan koku hacmi
3. Olfaktör mukozanın durumu
4. Olfaktör iletim metabolizmasının ve santral olfaktör merkezlerin sağlam olması

İlk kez Galen koku algısının burun ile değil beyin ile olduğunu iddia etmiştir. Daha sonraları koku ile ilgili pek çok teori ortaya atılmıştır. Bunların içinde enzim aktivasyonu, infrared radyasyon, reseptör proteinleri, penetrasyon ve delinme teorisi, stereokimyasal teori vardır. Buruna ulaşan koku molekülleri absorpsiyonları, çözünürlükleri ve kimyasal reaksiyonlarına göre Bowman bezleri tarafından işleme uğratılırlar. Mukus içinde su, mukopolisakkarid, antikorlar, enzimler, tuzlar ve koku bağlayan proteinler bulunur. Özelliklerine göre çözünen koku molekülleri olfaktör mukus içerisinde bulunan ve “koku bağlayan protein”(KBP) olarak adlandırılan maddeler tarafından bağlanırlar. Bu proteinler hem koku moleküllerinin konsantrasyonunu havaya göre 10000 kat artırır, hem de koku moleküllerinin reseptör hücrelere ulaşmasını ve reaksiyona girmesini sağlar. Bu proteinler düşük

molekül ağırlıklı, çözünür proteinlerdir. Koku moleküllerinin KBP'ye bağlanması ile “iletim” mekanizması başlamış olur. KBP'ler, hücre içindeki adenil siklazı uyarak ikincil haberci olarak siklik adenozin monofosfat miktarının (sAMP) artmasına neden olur. Bu ise hücre içinde sodyum, potasyum, kalsiyum gibi katyonlara spesifik kanalların açılmasına neden olur. Böylece hücre depolize olur. Bu sırada kalsiyum kanallarından kalsiyumun hücre içine girmesi kalsiyum bağımlı klor kanallarını aktive eder. Böylece klor hücre dışına çıkar, bu durumda depolarizan etkiye sahiptir. Bu olayların sonucunda olfaktör reseptör hücrelerde aksiyon potansiyeli başlar. Bunun yanında başka bir grup G-proteini membran bağımlı fosfolipaz enzim C aktivasyonunda rol alır. Bu enzim plazma membranında lipid fosfatidilinositol 4,5-bifosfatı hidrolize ederek inozitol trifosfat (IP-3) ve diasil gliserol (DAG) oluşur. Yani bu iki molekül de ikincil haberci olarak görev yapar. Bunların her ikisi de iyon kanalları ve hücre içi kalsiyum depoları üzerine etkilidir. Koku iletiminde bu iki yolun tek tek mi birlikte mi etki gösterdiği kesin değildir. Ancak her iki sistemin aynı hücrede var olduğu buna rağmen iletimde sadece sAMP sisteminin etkin olduğu düşünülmektedir, çünkü bu sistemin devre dışı bırakıldığı fareler koku alamazlar. Bununla birlikte farklı yolların kullanılmasının farklı kokuları ayırt edilmesine yardımcı olan bir mekanizma da olabilir. Periferik olfaktör reseptör hücreleri depolarize olduklarında bu elektrik uyarımı olfaktör bulbusa doğru gönderirler. KBP'ler iletimde görev almaları yanında reseptör koruyucu olarak da görev yaparlar ve aşırı miktardaki kokunun reseptörlere ulaşmasını engellerler. Olfaktör bulbusta uyarılar daha üst merkezlere gönderilmeden önce bu bölgenin diğer beyin bölgelerinden aldığı sentrifugal uyarılar yoluyla nöronal aktivite modifiye olur ve koku hafıza, fizyolojik ve psikolojik durum ile iletişime geçme şansı bulur. Koku ile ilgili bilinen ve en çok sözü edilen olfaktör sinir yanında (1.kafa çifti) başka nöral sistemler de vardır (6):

- nervus terminalis veya terminal sinir sistemi (0. kafa çifti)
- vomeronazal organ (Jacobson organı)
- trigeminal somatosensoriyal sistem
- anterior ventral septumda yerleşen olfaktör reseptör benzeri epitel olan Masera'nın septal organı (25)

İnsanda vomeronazal organ ve Masera'nın septal organı rudimenter ve fonksiyonsuzdur. Fetusta vomeronazal organ gösterilmiş ancak santral bağlantısı bulunamamıştır (26). Yine aynı konuda yapılan başka bir çalışmada ise erişkinlerde %39 oranında bulunurken, postmortem değerlendirmelerde santral bağlantı bulunamamıştır (27). Bu yapının septum tavanında, kartilaj ve kemik septumun kesiştiği yerde olduğu ve feromonları tanıdığı düşünülmektedir.

Sıfırıncı kafa çifti diğer kafa çiftleri isimlendirildikten sonra bulunmuştur, ancak tüm vertebralılarda ve insanda bulunur. Dalları bütün burun mukozasına dağılır ve kribriform tabakadan geçer. Yüksek oranda gonadotropin serbestleştirici hormon içerir. İnsanda görevi tam anlaşılamamakla birlikte bazı türlerde üreme için önemli göreve sahiptir.

Trigeminal sinir dalları da tüm burun mukozasına dağılır ve yanma, iritasyon gibi uyarılara refleks olarak cevap verir. Mukus üretimin arttırarak, solunumu geçici olarak keserek solunum ve koku yollarını zararlı etkenlere karşı korur. Burun içine dağılan serbest trigeminal ve glossofarengeal sinir uçları ortak kimyasal duyuyu oluşturur. Bu sinir uçlarından alınan uyarılar spinal trigemian nükleusa, talamusa ve somatosensoriyal kortekse gider.

Koku iletiminde uyarı süresince koku duyarlılığına karşı azalma olur. Ancak uyarı değiştiğinde bu duyarlılık normale döner. Bu adaptasyon santral kaynaklıdır ve koku testleri yapılırken göz önünde tutulmalıdır (6).

Olfaktör sisteme gelen çok farklı kokuların nasıl tanındığı ve ayırt edildiği halen çok açık değildir. Bu konuda her bir reseptörde kokuya özel seçicilik olabileceği ya da mukozanın farklı bölgelerinin farklı uyarılara duyarlı olabileceği yönünde görüşler ortaya atılmıştır. Alınan kokular burun içinde hem zamansal hem de lokalizasyon olarak farklı dağılmaktadır. Bu durum farklı koku moleküllerinin farklı

şekilde absorbe olmasından kaynaklanmaktadır. Böylece çok farklı kokular ayırt edilir. Bu mekanizmalar içinde santral sinir sisteminin katkısı da yeterince açık değildir. Olfaktör tanıma bulbusta tanımlanıyor olabilir ya da bu tanıma santral sinir sisteminin bazı merkezlerin yardımı ile yapılıyor olabilir (28). Sol parietal, santral ve posterior bölgede beyin eksize edilmesi sonucu koku duyusu etkilenmemektedir. Buna karşın sağ parietal ve temporal bölge lezyonlarında gelen kokuları lokalize etmekte zorluk olmaktadır. Her iki hemisferde süperior temporal sulkus olfaktör işlemede görev alır (29). Ayrıca olfaktör bulbus beyinden gelen uyarıları da alır ve böylece gelen kokunun diğer beyin bölgelerinden gelen hafıza, psikolojik düzey gibi bilgiler ile korelasyon sağlanmış olur.

Koku ile ilgili son yıllarda dikkat çeken bir konu feromonlardır. Bunlar tüm hayvanlarda bulunan, glandlar tarafından üretilen steroid yapıda, seksüel çekicilikte önemi olan kimyasal maddelerdir. Hayvanlar aleminde türün devamının sağlanmasında, hayvanların kendilerine ait alanları belirlemede çok önemli olan bu maddelerin insanlardaki önemi tam anlaşılamamıştır. Ancak ovulasyon sırasında erkek feromonlarına duyarlılık çok artmaktadır. Buna göre feromonların etkileri tahmin edilenden daha fazladır ve bu durum özellikle parfüm sektöründe araştırılmaktadır (6).

Koku algısını değiştiren fizyolojik faktörler:

Yaş: Koku hastanın yaşından etkilenir. Yaş arttıkça koku algısında azalma meydana gelmektedir. Çocuklar ve yaşlılarda yapılan test sonuçları daha subjektiftir.

Tokluk: Yemek yemek kokularla çok yakın ilişki içinde olduğu için kişinin açlık durumunun koku duyusunu etkileyebileceği beklenebilir.

Cinsiyet ve hormonal faktörler: İnsanlar üzerinde birçok kimyasalla yapılan testlerin sonuçlarına göre kadınlar erkeklere oranla eşik ve tanımlama açısından daha iyi olfaktör yeteneğe sahiptir. Kadınlarda menstrüel siklus olfaktör eşik değerlerini

etkilemektedir, ovulasyon sırasında en iyi dereceye ulaşırken menstrüasyonda en kötü seviyeye inmektedir.

Adaptasyon: Ahıra girerken alınan dikkat çekecek derecede ağır koku belli bir süre sonra kaybolacaktır. Bu insanlardaki adaptasyonun cevabıdır ve yapılan ölçümlerde çalışılan kimyasallar için bu süre 1-5 dakika arası bulunmuştur (2).

2.5.Koku fonksiyonunun ölçülmesi

Koku fonksiyonunun insan hayatında bozuk yiyecekleri tanıma, zehirli gazlara karşı farkındalık ve psikososyal olaylarda (limbik sistemle olan bağlantılarından dolayı) etken olma gibi önemli fonksiyonları olmasına rağmen, klinisyenler tarafından günlük poliklinik muayenelerinde, preoperatif ve postoperatif burun cerrahilerinde oldukça az sayılabilecek bir oranda sorgulanmakta ve bununla birlikte hastalarda poliklinik başvurularında nadiren primer şikayet olarak koku alamamaktan bahsetmektedirler. Oysa ki üst solunum yollarıyla ilgili şikayetleri olmayan 1240 hasta üzerindeki yapılan bir çalışmada anosmi oranını %4,7 ve hiposmi oranını %16 olarak bulmuşlardır (23). Aslında oldukça yüksek oranda olan koku disfonksiyonlarının hayat kalitesinde düşüşle ve depresyonla ilişkili olduğu görülmüştür (30). Kokunun değerlendirilmesinde çeşitli parametreler incelenebilir. Güncel testlerde değerlendirilen parametreler koku eşiği tespiti, koku diskriminasyonu ve koku identifikasyonudur. Bunlar haricinde koku hafızası, eşiküstü yoğunluğu algı memnuniyeti gibi başka parametreler de bulunmaktadır (22).

Koku eşiği tespiti n-butonol, primidin veya feniletılalkol kullanılarak yapılır. En düşük dilüsyonla başlanan testte basamak şeklinde konsantrasyonlar arttırılarak hastanın kokuyu algılamaya başladığı eşik tespit edilir. Bu test sırasında rastlantısal cevap verme şansını düşürmek amacıyla odorant ile birlikte kokusuz kontrol koklatılır. Hasta her bir odorantı 20 saniye kadar koklayıp cevap vermeli ve 30 saniyelik aradan sonra bir sonraki dilüsyona geçmelidir. Hasta kokuyu aldığında değerini doğru preparatı göstererek söylemelidir. En düşük dilüsyondan çıkarak

yapılan basamak şeklinde dilüsyonel test, eşik saptandıktan sonra tekrar fakat bu sefer azalan dilüsyonlar şeklinde yapılmalıdır. Bu şekilde yapılan inen ve artan dilüsyonel testlerden sonra eşik değeri ortalama alınarak tespit edilir (31,32).

Koku diskriminasyonu (ayırt etme) tespiti herhangi bir kokunun diğer kokulardan ayırt edilebilmesine dayanmaktadır. Hastaya biri farklı diğer ikisi aynı olmak üzere üç odorant koklatılır. Hastadan hangisinin diğerlerinden farklı olduğunu söylemesi istenir. Üç odorant koklatılırken arada 3'er saniye boşluklar bırakılmalı, yeni bir üçlü odorant grubuna geçilirken 30 saniye boşluk bırakılmalıdır. Bu test değişik kokularla birçok sefer tekrar edilerek olarak diskriminasyon oranı saptanır (32).

Koku identifikasyon (tanıma) tespiti kişinin tanıyabileceği bir kokuyu eşik üzeri değerde vererek yapılır. Yine odorantları koklamalar arasında da 30 saniye boşluk bırakılmalıdır. Hasta kokladığı odorantın ismini çok şıklı seçeneklerden birini işaretleyerek bulmaya çalışır (31,32). Çok şıklı testin yanı sıra hastanın sosyokültürel durumuna göre kullanılabilecek resimden seçme, sözlü olarak cevaplama, evet-hayır şeklinde cevaplama gibi alternatif uygulamalar da mevcuttur (33).

2.6.Menstrüel Siklus Fizyolojisi

Endometrial siklus proliferasyon, sekresyon, dejenerasyon (menstrüasyonla sonlanır) ve rejenerasyon aşamalarını gösterir. Endometriumun siklik değişiklikleri ovarian östrojen ve progesteron etkisi altında gerçekleşmektedir. Bununla birlikte çok sayıda büyüme faktörü, peptidler, enzimler ve steroidler endometrial dokular arasında aracı olarak etki etmektedir. Endometriumda hormonların etkileri reseptörleri aracılığıyla olmaktadır. Östrojen ve progesteron reseptörleri endometriumun fonksiyonel ve bazal tabakasında hem epitelyal hem stromal hücrelerin nükleusunda bulunmaktadır. Östrojen reseptörü geç proliferatif fazda en

fazla iken ovulasyon sonrası tedrici olarak azalır. Glandüler epitelin progesteron reseptör kapsamı sekresyon fazında azalırken stroma ve myometriumda progesteron reseptör kapsamı aynı kalır (34). Menstrüasyonun başlamasından 5-6 gün önce östradiol, progesteron ve inhibinin plazma seviyelerinde azalma görülür. Bu esnada FSH seviyelerinde yükselme olur, bu daha sonra içlerinden birisi dominans kazanacak olan follikül gelişmesini sağlar. Follikül gelişmesi giderek artan östrojen salgısına neden olur. Artan östrojen, FSH salgısını baskılar, ancak östrojen salgısı belli bir düzeye gelince LH salgısını uyarır, 24-36 saat sonra ovulasyon meydana gelir. Ovulasyondan sonra korpus luteumdan progesteron ve östrojen salgılanır. Östrojen sekresyonunda önce azalma olur, fakat sonra inhibin B ile birlikte progesteron ve östrojen yükselir yükselen seviyeler FSH ve LH düzeylerini inhibe eder, luteoliz olur ve yeni bir siklus başlar. Sekretuar fazın uzunluğu sabit, 14 gündür, menstrüel siklusun uzunluğunda görülen değişiklikler proliferasyon fazının değişikliğindendir (35).

2.7.Oral kontraseptifler

Hormonal kontrasepsiyonda kullanılan östrojen ve progesteron sinerjistik etki göstererek hipotalamo-hipofizer sistem üzerinden gonadatropin sekresyonunu inhibe ederler. Progestasyonel ajan LH'ı baskılar, ayrıca endometrium, servikal mukus ve tubal fonksiyon üzerine etki ile ovumun implantasyonunu güçleştirir. Östrojenik ajan ise FSH salınımını baskılar ve progesteronun reseptör sayısını arttırarak, progesteronun etkisini destekler. Bunların sonucunda; ovarian folliküller olgunlaşmaz, çok az östradiol üretilir ve siklus ortası LH çıkışı olmaz. Ovulasyon gerçekleşmez, korpus luteum oluşmaz ve progesteron üretilemez. Oral kontraseptif kullanımıyla kan östrojen ve progesteron seviyelerini azalır (36). Sıklıkla kullanılan ajanlar kombine preperatlar ve yalnız projestin içeren preperatlardır.

Kombine Oral Kontraseptifler:

Değişik oranlarda östrojen ve progesteron içerirler. Östradiol en güçlü doğal östrojen ve aynı zamanda overlerden salgılanan esas östrojendir. Kontrasepsiyonda seks steroid sentezinde ana engel oral yoldan verildiklerinde inaktive olmalarıydı. 1938'de önemli bir adım olarak östradiolun 17. karbonuna bir etinil grubunun eklenmesi ile oral olarak da aktif kalabildiği gösterildi. Etinil östradiol çok güçlü bir oral östrojendir ve bütün oral kontraseptiflerde bulunan iki östrojenden biridir. Diğer östrojen ise, etinil östrodiolun 3-metil esteri yani mestranoldur. Ancak daha sonra yapılan hayvan deneylerinde mestranolun etinil östradiolden daha zayıf etkinliği olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle günümüzdeki oral kontraseptifler etinil östradiol içermektedir. Oral kontraseptiflerin 20mcg ve 30mcg (düşük doz) veya 50 mcg (normal doz) etinil östradiol içeren formülleri mevcuttur.

Projestinler doğal progesteronun etkisini taklit eden fakat yapısal olarak ondan farklı olan sentetik bileşiklerdir. Yapısal olarak testosterona benzer olan fakat 19. pozisyonunda bir karbonu eksik olan estran veya 19-nortestosteronlar ve yapısal olarak progesterona benzeyen pregnan veya 17-asetoksi bileşikleri olmak üzere iki ana sınıfı vardır. Estran bileşikleri esas olarak oral kontraseptiflerde bulunan projestinken, pregnan bileşiklerinden biri olan medroksiprogesteron asetat enjektabl preparatlarda bulunur. 19-nortestosteronlar: Norethindron, norethindrel, norethindron asetat, etinodiol diasetat, linestrenol, norgestrel, norgestimat, desogestrel ve gestoden'dir. Levonorgestrel ise norgestrelin aktif izomeridir. Yeni projestinler olarak anılan projestinler; norgestimat, desogestrel ve gestodendir. Bunlar daha az metabolik ve androjenik yan etkileri ile daha çok tercih edilen projestinler olmuşlardır. Drospirenon ise androjenik yan etkisi bulunmayan yeni bir projestindir.

İçerdikleri östrojen ve projestin komponentlerinin dozajları periyodik olarak değişen ürünler multifazik preparatlar olarak adlandırılır. Bifazik veya trifazik olabilirler. Siklus süresince sabit bir hormon düzeyi sağlayanlar ise monofazik olarak adlandırılır (36).

Yalnız projestin içeren preparatlar:

Dolaşıma geçen projestinler daha düşük miktarda olduğundan gonadotropinler sürekli olarak baskılanmaz ve esas etki endometrium ve servikal mukus değişikliğine bağlıdır. Endometrium implantasyona uygunluğunu kaybeder, servikal mukus geçirgenliğini azalır.

Bütün hormonal kontrasepsiyon yöntemleri içinde monofazik kombine oral kontraseptifler; kısa etki süresi, kolay uygulanabilirliği, östrojen ve progesteron içerikleri ile doğal siklusu en iyi taklit eden preparatlar olarak infertil grupta ovarian supresyon için en iyi seçeneklerdir. Monofazik kombine oral kontraseptifler; hipotalamo-hipofizer sistem üzerinden LH seviyesinde düşürür. Karaciğerden SHBP sentezini arttırarak, serum serbest androjen düzeyini azaltır (36).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Afyon Kocatepe Üniversitesi etik kurulundan onay alındı. Etik kurul ve ilgili bölümler tarafından belirtilen öneriler doğrultusunda çalışma düzenlendi. Çalışmaya Eylül 2012- Şubat 2013 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran ve oral kontraseptif başlanan 15 hasta ve oral kontraseptif kullanmayan 15 sağlıklı kadın dahil edildi.

Daha önce oral kontraseptif kullanmış hastalar, üst solunum yolu enfeksiyonu olan hastalar, koku alma sorunu olan hastalar, koku almayı engelleyen septal deviyasyon veya nazal poliposis hastaları çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların daha önce geçirdiği operasyon öyküsü, ilaç kullanıp kullanmadığı, allerjik bulgularının varlığı, sigara kullanıp kullanmadığı eğer kullanıyorsa ne kadar süredir kullandığı, hangi sebepten dolayı oral kontraseptif kullanmaya başladığı, son adet tarihi, daha önceki gebelik ve doğum sayısı sorgulandı. Muayene ve testler menstrüel siklusun 2-5. günlerini arasında yapıldı.

3.1.Nazal solunumun değerlendirilmesi:

Hastaların nazal solunumunu değerlendirmeye yönelik olan Nazal Obstrüksiyon Semptom Değerlendirme Skalası'nı (NOSE) doldurmaları istendi (37). Bu skalada hastalara semptomlarına yönelik 5 soru soruldu. Bunlar burunda şişkinlik veya dolgunluk, burun tıkanıklığı, burundan nefes almada güçlük, uyumada güçlük ve egzersiz veya yorulma anında burundan yeterli nefes alamamak sorularından oluşmaktaydı (Şekil 1). Buradan elde edilen değerler 0-20 arasında değişmekteydi.

3.2.Nazal boşluğun değerlendirilmesi

Nazal solunumun objektif analizi için hastalara akustik rinometri (RhinoScan, SRE 2000, RhinoMetrics®, Denmark) uygulandı. Akustik rinometriyi uygulamadan önce hastaların burunu temizlenip ölçüm için hazır hale getirildi. Sessiz bir odada normal bir sıcaklıkta ve nemde olan ortamda ölçümler yapıldı. Ölçüm sonucu rinogramdaki ilk 2 cm'lik minimal kesit alanı (MCA1), 2-5cm'lik alan (MCA2), ilk 2 cm'lik hacim (Vol₁), 2-5cm'lik hacim (Vol₂) kaydedildi. Bu işlem her iki nazal kavite için uygulandı. Oluşan minimal kesit alanları (MCA) sırası ile MCA 1: nazal istmus seviyesi, MCA 2: septal tüberkül ile alt konka başı arası, MCA 3: orta konkanın orta arka kısmına karşılık gelmektedir (Şekil 2).

3.3.Koku fonksiyonunun değerlendirilmesi

Subjektif analiz için görsel analog skala kullanıldı. Hastalardan görsel analog skala ile kendi koku algılarının değerlendirilmeleri istendi. Skala 0 (kötü), 10 (iyi) arasında hastaların kendi koku algısının belirledikleri değerlerden oluşturuldu.

Hastaların koku algısını tespit etmek için koku eşik testi (The Smell Treshold Test, Sonsonics, USA) uygulandı (Resim 1). Test iyi havalandırılmış, herhangi bir koku olmayan 20-22 derecelik ortamda yapıldı. Testten önce hastalar yapılacak test hakkında bilgilendirildi. KBB muayenesi sonrasında hastaya içinde “phenill ethyl alcohol” içeren şişeler içindeki odoranlar koklatıldı. Her seferinde hastaya odoran içeren şişeyle birlikte odoran içermeyen şişe koklatıldı ve hangisinden koku aldığı sorgulandı (Resim 2). Testin kullanım kılavuzunda belirtildiği üzere başlangıç eşiğini tespit etmek için -6.0 konsantrasyondaki şişeden başlandı ve 5 kez üst üste doğru yanıt vermesi beklendi, doğru yanıt verilmediyse daha yüksek konsantrasyona, -5.0 konsantrasyona geçildi. Yine 5 kez üst üste doğru yanıt alınamadıysa -1.0 konsantrasyon arttırıldı. Yanıt alındıysa -0.5 azaltılarak iki kez doğru yanıt arandı. Aynı konsantrasyonda iki doğru yanıt alındığında konsantrasyon -0.5 azaltıldı. Yanıt alınamadığı yerde -0.5 arttırıldı. Bu şekilde 7 inen çıkan basamak elde edildi. Bu 7 dönüşün son 5 tanesinin aritmetik ve geometrik ortalamaları alındı ve bu veriler analizde kullanıldı (Şekil 2).

Burun Tıkanıklığı Şikayet Değerlendirme Formu

Hasta adı :

Tarih:

Adres , Tel :

Burun tıkanıklığı şikayetlerinizin hayatınız üzerindeki etkisini daha iyi anlamamız için lütfen aşağıdaki formu doldurunuz. Teşekkür ederiz.

Son bir ay içinde aşağıdaki şikayetler sizin için hangi düzeydeydi? (İlgili sayıyı yuvarlak içine alınız)

	Sorun değil	Çok hafif	orta dereceli	Kötü	Çok kötü
1. Burunda şişkinlik veya dolgunluk	0	1	2	3	4
2. Burun tıkanıklığı	0	1	2	3	4
3. Burundan nefes almada güçlük	0	1	2	3	4
4. Uyumada güçlük	0	1	2	3	4
5. Ekzersiz veya yorulma anında burundan veterli nefes alamamak	0	1	2	3	4

Şekil 1:NOSE skalası soru formu

Oral kontraseptif (Yasmin 21 film tablet, 3 mg drospirenon/ 0.03 mg etinilestradiol, Schering İlaç, İstanbul, Türkiye) kullanılmaya başladıktan 1 ay sonra yine menstrüel siklusun 2-5. günlerinde hastalara KBB muayenesi, NOSE skalası, görsel analog skala, akustik rinometri ve koku eşik testleri tekrar uygulandı.

Kontrol grubuna da benzer şekilde menstrüel siklusun 2-5. günleri arasında KBB muayenesi, NOSE skalası, görsel analog skala, akustik rinometri ve koku eşik testi yapıldı. Bir ay sonra bu testler tekrarlandı.

3.4.İstatistiksel analiz:

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 20 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyumları One Sample Kolmogrov Simirnov testi ile belirlendi. Normal dağılıma uymayan verilerin analizi için Mann-

[illegible]

merve, aktan2 - Examination - RhinoScan

Patient journal	Examination journal
Patient name: merve, aktan2	Title: Examination
Social security no.:	Created date: 14.01.2013 17:20:37
Personal journal no.:	Type: RhinoScan
Born:	Examiner:
Sex:	Software ver.: 4.2.0.0, v 3.00.Xjv3.0.b
Diagnosis:	Probe:

Date and time **Side** **Title**

Date and time	Side	Title	Distance ranges:			Dist MCA1 VOL1			Dist MCA2 VOL2			Nose Piece
			Units:	[cm]	[cm²]	[cm]	[cm²]	[cm]	[cm²]			
14.01.2013 17:20:15	L	Mean(11)		0.77	0.52	2.15	2.70	0.57	5.02	MEDIUM		
14.01.2013 17:19:36	R	Mean(10)		0.77	0.53	2.27	2.70	0.96	8.44	MEDIUM		

26



Şekil 4: Koku testleri



Şekil 5: Koku testi uygulaması

4.BULGULAR

Çalışma grubunun yaş ortalaması 17-32 arasındaydı (ortalama 21.46 ± 4.62). Kontrol grubu hastaların yaşları 18-29 arasındaydı (ortalama 23.6 ± 3.39). Çalışmaya alınan hiçbir hastanın ilaç kullanım öyküsü yoktu. Çalışma grubundaki 7 hastada (%47), kontrol grubundaki 5 hastada (%33) alerjik bulgular mevcuttu. Sigara kullanan 4 çalışma grubu hastası varken kontrol grubundan hiçbir hasta sigara kullanmamaktaydı. Çalışma grubu hastalarının tamamının kan östrojen ve progesteron değerleri normal sınırlar içindeydi. Tüm hastalara kadın hastalıkları ve doğum polikliniği tarafından kombine oral kontraseptif başlandı. Son 1 yıl içinde oral kontraseptif kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların burun muayenelerinde çalışma grubu hastalarının 5'inde (%33) hafif derecede septum deviyasyonu mevcuttu, kontrol grubunda 6 hastada (%40) hafif septum deviyasyonu izlendi.

Çalışma grubu hastalarının ilaç kullanımı öncesi nose skalası ortalaması 3,14'di. Kontrol grubu NOSE skalası ortalaması 2,13 olarak ölçüldü. İlaç kullanımı sonrasında OKS grubunda ve kontrol grubunun 2. ölçümünde NOSE skalasında hiçbir hastada değişiklik saptanmadı (Tablo I).

Tablo I: NOSE skalası sonuçları karşılaştırması

	OKS grubu	Kontrol grubu	p
NOSE ortalaması (ortalama skor $\pm$ SD)	3,14 $\pm$ 3,38	2,13 $\pm$ 3,32	>0,05

Çalışma grubu görsel analog skala (VAS) ölçümü ortalaması 7,33 saptandı, kontrol grubu ortalaması ise 8,0 olarak ölçüldü. İlaç kullanımı sonrasında ve kontrol grubunun 2. ölçümünde de hiçbir hastada değişiklik saptanmadı (Tablo II).

Tablo II: VAS sonuçları karşılaştırması

	OKS grubu	Kontrol grubu	p
VAS ortalaması (ortalama skor $\pm$ SD)	7,33 $\pm$ 2,32	8,0 $\pm$ 1,65	>0,05

OKS grubu ve kontrol grubu akustik rinometri ölçümlerinin OKS kullanım öncesi ve sonrası sonuçlarının karşılaştırılmasında (Tablo III,IV,V) istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

Tablo III: OKS kullanımı öncesi akustik rinometri sonuçları

	OKS grubu	Kontrol grubu	p
Sağ volume 1 (cm ³)	1,91	2,00	>0,05
Sağ volume 2 (cm ³)	5,66	6,18	>0,05
Sol volume 1 (cm ³)	2,15	1,92	>0,05
Sol volume 2 (cm ³)	5,26	4,13	>0,05
Total nazal volume (cm ³)	14,98	14,23	>0,05

Total nazal volume: Sağ volume 1+sağ volume 2+sol volume 1+sol volume 2

Tablo IV:OKS kullanımı sonrası akustik rinometri sonuçları

	OKS grubu	Kontrol grubu	p
Sağ volume 1 (cm ³)	1,90	1,92	>0,05
Sağ volume 2 (cm ³)	5,32	5,18	>0,05
Sol volume 1 (cm ³)	1,94	1,95	>0,05
Sol volume 2 (cm ³)	4,71	5,61	>0,05
Total nazal volume (cm ³)	13,87	14,66	>0,05

Total nazal volume: Sağ volume 1+sağ volume 2+sol volume 1+sol volume 2

Tablo V:OKS grubunun ilaç kullanım öncesi ve sonrası akustik rinometri sonuçları

	OKS öncesi	1. ay	p
Total nazal volume (cm ³)	14,98	13,87	>0,05

Total nazal volume: Sağ volume 1+sağ volume 2+sol volume 1+sol volume 2

Hastaların OKS kullanım öncesi ve sonrasındaki koku testi sonuçlarının aritmetik ortalamaları (AO) ve geometrik ortalamaları (GO) karşılaştırıldı (Tablo VI,VII). OKS kullanan grubun ilk ölçümleri ve 1. ay ölçümleri karşılaştırıldığında 3 hastada değişiklik olmadığı, 3 hastada koku testi eşik değerleri ortalamasında artış, 9 hastada azalma saptandı fakat eşik ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). Kontrol grubunun 1 ay arayla yapılmış koku testi sonuçlarında ise 6 hastada koku testi eşik değerleri ortalamasında artış, 3 hastada ise azalma saptandı. Altı hastada ise değişiklik izlenmedi. AO ve GO'ın karşılaştırılmasında yine anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

Tablo VI:Koku testi aritmetik ortalama karşılaştırılması

	Başlangıç EDO	1. ay EDO	p
Çalışma grubu	-5,89± 2,18	-5,33± 1,48	>0,05
Kontrol grubu	-5,75± 1,08	-5,87± 1,45	>0,05
p	>0,05	>0,05	

EDO: Eşik değerleri ortalaması

Tablo VII:Koku testi geometrik ortalama karşılaştırılması

	Başlangıç EDO	1. ay EDO	p
Çalışma grubu	-5,81± 2,21	-5,29± 1,49	>0,05
Kontrol grubu	-5,70± 1,11	-5,80± 1,42	>0,05
p	>0,05	>0,05	

EDO: Eşik değerleri ortalaması

5.TARTIŞMA

Biz bu çalışmamızda yaygın olarak kullanılan oral kontraseptiflerin hormonal içerikleri nedeniyle koku fonksiyonu üzerine yapabilecekleri olası etkisini araştırdık.

Koku, koku alma duyusu ile algılanabilen, genelde çok küçük konsatrasyonda havada çözülmüş olarak bulunan kimyasal maddelerden her biridir. Fakat koku gibi önemli bir duyumuzu değerlendirmek, ölçümünün subjektif oluşu ve bu konudaki testlerden hiçbirinin yeterince dünya genelinde yaygınlaşmamış olması nedeniyle zordur. Kokunun değerlendirilmesinde çeşitli parametreler incelenebilir. Güncel testlerde değerlendirilen parametreler koku eşiği tespiti, koku diskriminasyonu ve koku identifikasyonudur. Bunlar haricinde koku hafızası, eşik üstü yoğunluğu, algı memnuniyeti gibi başka parametreler de bulunmaktadır (22).

Son yıllarda koku fonksiyonunun değerlendirilmesi için kolay uygulanabilen testler yaygınlaşmıştır. Bunların içinde en yaygın olanı UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test)'dir. Kırk adet kokunun her biri kağıt üzerinde kapsüllü olarak bulunmaktadır. Yirmişer kapsülün burnun bir tarafını ölçmek için kullanıldığı monorhinal yöntemler vardır (38). Bu test yaklaşık 400000 hastaya yapılmıştır ve etkinliği konusunda en çok fikir sahibi olunan testtir (39).

Genel olarak bu testler koku identifikasyonu (tanıma) ve diskriminasyon (ayırt etme) testleridir. Fakat bazı durumlarda kokuyu tanımanın yanında koku hassasiyetini tespit etmekte önem arz etmektedir. Bu ihtiyaca koku eşik testleri karşılık vermektedir. Bu testler koku hassasiyetini tespit etmekte identifikasyon testlerine göre daha üstündür. Kültürel problemlerden etkilenmez ve kolay anlanılabilen bir ölçüm olanağı sağlar. Bu testlerin dezavantajı hastanın koku eşik

testi sonuçlarını etkileyen faktörlerin olmasıdır. Örnek olarak testin uygulama süresi ve odorantın uygun saklanıp saklanmadığı gibi birçok faktör test sonuçlarını etkileyebilir (40). Çalışmamızda OKS kullanımının koku hassasiyeti üzerinde minimal bir şekilde bile olabilecek etkisini tespit etmek istediğimiz için koku eşik testini çalışmamızda kullandık.

Buruna ne kadar koku molekülünün girdiğini bilirsek ve ne kadar dilüsyondaki koku uyarısı oluştuğunu tespit edersek olfaktör reseptörlere ne kadar koku molekülünün ulaştığını saptayabiliriz. Elbette bu reseptörlere ulaşan molekül miktarı alınan nefesin derinliği, burun girişinin genişliği, konkaların şekli ve büyüklüğü, mukus tabakasının kalınlığı gibi faktörlerden de etkilenmektedir (41). Bu nedenle nazal kavitenin genişliği ve açıklığı koku alımı için önemli bir faktördür. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında nazal açıklık açısından fark olmamasına dikkat edilmiştir. Nazal açıklık objektif bir yöntem olan akustik rinometri ile ölçülmüş ve karşılaştırılmıştır.

Eşik testlerinin metodolojisi ilk olarak 1860 yılında Fechner'in "Elemente der Psychophysik" eserinde tanımlanmıştır. Her ne kadar bu eser eşik tespit metodlarının ve eşik ölçümlerini sistematik bir şekilde ilk anlatan eser olsa da Fechner'den önce de bu konuda çalışmalar vardı (42). Valentin 1848 yılında odoran bir gazı 100 kez hava ile dilüe etmiştir, daha sonra bu karışımı 100 kez daha dilüe ederek odoran konstantrasyonunu geometrik olarak azaltmıştır. Bu prosedür modern hava dilüsyon olfaktometrelerinin gelişimini sağlamıştır (43).

Son yirmi yılda iki çeşit koku belirleme eşik prosedürü en çok kullanılmaktadır: çıkan limitler metodu "ascending method of limits" (AML) prosedürü ve tek merdiven prosedürü "single staircase procedure" (SS). AML prosedüründe kokular sırayla düşük konsantrasyondan yüksek konsantrasyona sunulur ve kokuyu bulma ile bulamama arasındaki geçiş noktaları belirlenir. SS metodunda, uyarının konsantrasyonu, denek uyarıyı bulmada başarısız oluncaya kadar arttırılır ve uyarıyı

doğru buluncaya kadar azaltılır. Aşağı-yukarı geçişlerin ortalaması eşik değeri hesaplamak için kullanılır. Hem AML hem de SS prosedürlerinde, başlangıç uyarı sunum yönü, bir önceki uyarana karşı oluşabilecek potansiyel adaptasyon etkisini azaltmak için zayıftan güçlüye doğru yapılır (41).

Genel olarak eşik ölçümlerinin aynı hasta üzerinde tekrarlanan ölçümlerde hatırı sayılır derecede değişkenlik gösterdiğine inanılır. Örneğin, 60 deneklik bir çalışmada denekler arası değişkenlik 5 log üniteye kadar rapor edilmiştir (44). Yükselen eşik prosedürü uygulanmış başka bir çalışmada denekler arası değişkenlik 16 log ünite sınırlarında bulunmuş. Daha sonraları yapılan bir çalışmada 3 denekten 30 gün boyunca 60 eşik değeri (20 butanol, 20 piridin, 20 b-fenil-etilmetiletilcarbinol) elde etmişlerdir. Test sırasında aynı deneğin farklı zamanda yapılan testlerdeki değişkenliği en az herhangi bir test gününde denekler arası değişkenlik kadar bulunmuştur. Bu da yazarlara; eşik değerlerde gözlenen büyük bireysel farklılıkların deneklerin stabil eşik değerleri arasındaki büyük farklılıkları yansıtmadığını, fakat test ölçümlerinde büyük günden güne dalgalanmaları yansıttığını göstermiştir. Yazarlar üç kimyasal için eşik değerleri belirlemede, nispeten ham ve göreceli olarak güvenilir olan tek AML prosedürü kullanmışlar ki bu durumun muhtemelen denekler içi geniş farklılığın açıklaması olabileceğini düşünmüşlerdir (45).

Bir eşik ölçümünün stabilitesi veya güvenilirliği tahmin edileceği gibi sunulmuş denemelerin sayısına bağlıdır. SS prosedürü gibi çok denemiş prosedürler basit AML prosedüründen daha az değişken ve daha güvenilir ölçümler vermektedir ve ölçümlerin bireysel olarak günden güne değiştiği görüşünün aksini ispat etmektedir (45). Biz de çalışmamızda daha az değişkenli ve daha güvenilir olan tek merdiven prosedürünü “single staircase procedure” (SS) kullandık.

Çalışmamızda kullandığımız koku testi güvenilirliğini saptamak amacıyla Smell Threshold test değişik yaş gruplarında 57 kişiye uygulanmış ve The Pearson test-retest güvenilirlik katsayısı 0,88 olarak bulunmuştur (45). Testin güvenilirliği test

uygulama sırasında yapılan iniş ve çıkışlarla arttırılmıştır. Sadece tek ölçümle yapıldığı zaman güvenilirlik katsayısı 0,45 olarak ölçülmüştür. Seksen sekiz 20-29 yaş arası hasta üzerinde yapılan koku çalışmasında koku eşik testi ortalaması -5,94 olarak saptanmıştır (41). Bizim çalışmamızda ise benzer yaş grubunda bu değeri kontrol grubunda -5,75 olarak saptadık. Çalışma grubunda ise OKS kullanım öncesi bu değeri -5,89 olarak ölçtük. Bu değerler benzer yaş grubundaki ortalamalara oldukça yakındır.

Koku fonksiyonu yaş, cinsiyet, obstrüktif nazal ve sinüs hastalıkları, geçirilmiş kafa travması, toksik madde maruziyeti, intranazal ve intrakraniyal tümörler, viral enfeksiyonlar, hormonal faktörler, epilepsi, psikiyatrik rahatsızlıklar, geçirilmiş burun ve sinüs cerrahisi, ilaç kullanımı gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir (46).

Koku fonksiyonu ile ilgili hastalıklar üzerinde herkes tarafından kabul görmüş bir sınıflandırma yoktur. Sıklıkla hastalık şiddetine ve formuna göre yapılan sınıflandırma kullanılmaktadır (Tablo VIII). Ancak altta yatan lezyona bağlı olarak da sınıflandırma yapılabilmektedir (Tablo IX).

Tablo VIII: Koku bozukluklarının şiddet ve formuna göre sınıflandırması

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

Tablo IX: Koku bozukluklarının altta yatan lezyona göre sınıflandırılması

1. Transport (iletim) tipi	Koku moleküllerinin olfaktör epitele ulaşmasındaki bozukluklar (Nazal polip, tümör, alerji, sinüzit vb.)
2. Sensoriyel tip	Nöroepitelin direkt hasar görmesine yol açan hastalıklar (ÜSYE, toksin maruziyeti vb)
3. Nöral tip	Olfaktör bulbus ve santral olfaktör yol hasarına bağlı hastalıklar (Kafa travması, CNS hastalıkları, Alzheimer, Parkinson,vb.)

Kokuları belirleme yeteneğindeki azalma; anosmi (tamamen koku alamama) ve hiposmi (koku almada azalma) olarak iki gruba ayrılırken, kokulara karşı duyarlılık artışı hiperosmi olarak adlandırılmaktadır. Bu patolojilerin hepsi parsiyel, total veya spesifik olabilir. Hastalıklar ayrıca kokuların ayırt edilmesinde ortaya çıkabilir (disosmi). Parosmi, koku veren bir maddenin varlığında normalde alınandan farklı bir kokunun algılanmasını ifade eder. Fantosmi, koku veren bir madde olmamasına rağmen koku algılanmasıdır. Kakosmi iyi kokuları da kötü olarak algılama şeklinde tarif edilirken, heterosmi kokuların diferansiye edilmesinde problem yaşanmaktadır (47,48).

Koku fonksiyonunu etkileyen konjenital hastalıklardan biri de Kallman's sendromudur. Konjenital anosminin en iyi bilinen tipi olan bu sendromda hipogonadotropik hipogonadizm mevcuttur. Hastalarda GnRH miktarındaki yetersizlik FSH ve LH salınımını etkilemekte, bu yetersizlik ise kan östrojen ve progesteron seviyelerinin düşük olmasına sebep olmaktadır. Bu hastalarda görülen anosminin sebebi bu hormonal yetersizlik olabilir. Bu hastalığa sebep olan gen X kromozomu üzerinde tanımlanmıştır. Bu hastalığı olan erkeklerde olfaktör yeteneklerinde çok az düşme görülür. İlginç bir şekilde taşıyıcı kadınlarda olfaktör yetenekte azalma görülür. Bu hastaların bazılarında olfaktör bulbus ve sapında agenezi olduğu ve hipotalamusun inkomplet geliştiği gösterilmiştir (2).

Gebelikte hormonal değişiklikler ile burun tıkanıklığı ve koku alamama şikayetleri artar ve bu duruma gebelik riniti denir. Gebelik riniti sık karşılaşılan bir durumdur ve hamile kadınların yaklaşık %2-9'unda görülür. Başka bir tanımlamada “üst solunum yolu enfeksiyonu veya gebelik öncesi bilinen bir alerjik rinit hikayesi olmaksızın gebeliğin son birkaç haftasında ortaya çıkan ve doğum sonrasında iki hafta içerisinde tamamen düzelen nazal konjesyon durumu” olarak ifade edilmektedir. Bu tanımlama ile insidans %22'lere kadar yükselmektedir (49). Gebelik riniti tablosu östrojen, progesteron ve plazmada yükselmiş plasental büyüme hormonunun burun mukozasını etkilemesi sonucu ortaya çıkar, etiyoloji multifaktöriyaldir. Gebelikteki rinit şiddeti kan östrojen düzeyi ile paralellik gösterir. Gebelik esnasında meydana gelen damarsal değişiklikler ve fizyolojik olarak artan kan miktarı burun damarlarında genişlemeye ve progesterona bağlı olarak da damar düz kaslarında gevşeme görülür (50-53). Bunların dışında, östrojen amorf maddede hyalüronik asitin artışına yol açarak doku hidrasyonunda ve ödeminde artışa yol açar. İkinci trimesterde müköz bezlerde artış, amorf maddede azalma ve nazal mukozada atrofik bazal membrana eşlik eden büyük boşluklarla birlikte östrojenin etkisiyle skuamöz metaplazi, kollojen fibrillerde artış, intaepitelyal ödem ve kapillerde konjesyon görülür (54). Gebelik rinitinin gebeliğin son haftalarında olması hormonal değişimin süresine ve miktarına bağlı olduğunu düşündürebilir. Yani nazal semptomların oluşması için hormonlara yüksek dozda ve uzun süre maruziyet gerekli olabilir. Bu nedenle çalışmamızda kullandığımız miktardan daha yüksek dozda ve daha uzun süreli oral kontraseptif kullanımı halinde koku fonksiyonu üzerindeki etkisi farklı olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda az miktarda bir OKS kullanımı ile dahi total nazal hacimde bir miktar azalma saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Belki gebelikteki gibi bu hormonal değişim daha uzun sürseydi total nazal hacimdeki azalma daha da artacak ve koku fonksiyonu daha da azalabilecekti. Bunun için OKS verilen hastaların daha uzun dönem takiplerin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Hamileliklerinin erken döneminde olan kadınlara benzer şekilde kontraseptif hap kullananlarda da çevresel kokulara hassasiyet en yüksek seviyesinde bulunmuştur. Hamile kadınlarda çevresel kokulara karşı artmış bir olfaktör hassasiyet mevcuttur (55). Bu duyarlılık zararlı bileşikler için uyarıcı bir nöbetçi gibidir (56). Birlikte

düşünülürse, bilgilerimiz hamile kadınlardaki olfaktor sistemin birincil amacının besinsel veya teratojenik tehdit kaynaklarını tespit etmek olduğu söyleneceği sonucuna ulaşılabilir.

Kadınların üreme durumu, kokuların duygu durumu üzerinde negatif/pozitif etkilerinin olmasına ve maskülen/feminen kontrasta sahip olmalarına göre değişik şekillerde etkilenebilmektedir. Bundan dolayı hormonal durumun direk ölçümünü içerecek olan çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüş, böylelikle koku eşiklerinde durum bağımsız etkilerin motivasyonel durum ve olfaktor sistemin periferik mekanizmalarını düzenleyen sistemdeki santral değişikliklerle mi ya da olfaktor epitele mi, olfaktor çıkıntısındaki hormon reseptörleri sayesinde mi oldukları anlaşılacağı düşünülmüştür (57,58).

Yirmibeş yılı aşkın bir süredir son derece etkin ve güvenli bir kontrasepsiyon aracı olarak on milyonlarca kadın tarafından kullanılmakta olan oral kontraseptiflerin kısa ve uzun dönemdeki risk ve güvenlikleri önemli bir halk sağlığı konusudur (59). Oral kontraseptiflerin bulantı, meme duyarlılığı, kilo alımı, ara kanamaları, amenore, baş ağrısı ve yorgunluk hissi gibi bilinen yan etkileri vardır. Fakat oral kontraseptiflerin bazı çalışmalarda koku fonksiyonu üzerinde de olumsuz etkileri gösterilmiştir (60).

İnsanlar üzerinde birçok koku ile yapılan testlerin sonuçlarına göre kadınlar erkeklere oranla eşik ve tanımlama açısından daha iyi olfaktor yeteneğe sahiptir. Ek olarak, menstrüel siklus olfaktor eşik değerlerini etkilemektedir, ovulasyon sırasında en iyi dereceye çıkmaktayken menstrüasyonda en kötü seviyeye inmektedir. Bu durumu olfaktor siklus olarak tanımlanmıştır. Bunun nedeni sadece basit hormonal varyasyonlarla açıklanamaz, çünkü yakın zamanda yapılan bir çalışmada oral kontraseptif kullanan kadınlarda menstrüel siklus boyunca da hormon seviyesi değişmemesine rağmen bir olfaktor siklus olduğunu göstermişlerdir (2). Başka bir çalışmada ise menstrüel siklus sırasında koku alma duyarlılığında herhangi bir

değişiklik bulunmamıştır (61). Çalışmamızda olfaktör siklustan etkilenmemek için testler ve değerlendirmeleri menstrüel siklusun hep aynı gününe denk gelecek şekilde yapılmıştır.

Farklı tipte ovaryan steroid içeren oral kontraseptif kullanan kadınlarda rinomonometrik ve olfaktometrik değişimleri araştırılan bir çalışmada ise rinomonometri sonuçlarında anlamlı farklılık saptanmamış fakat olfaktometrik ölçümlerde anlamlı farklılık izlenmiştir. Bundan dolayı kokulara karşı olfaktör eşiklerin, hava akımı ve trans nazal basınçtan daha çok ovaryan steroidlerin çeşitliliğine bağlı olduğu düşünülmüştür. Koku alma duyarlılığının en fazla ovulasyonda olduğunu gözlemlenmiştir. Yazarlar rinomanometrik ve olfaktometrik testleri uygulama sırasında, sonografi ve kanda progesteron seviyelerini ölçerek her kadının ovulasyonda olduğunu göstererek bu durumu teyit etmişlerdir (62).

Yine aynı çalışmada oral kontraseptiflerin koku duyarlılığını değiştirebildiği gösterilmiştir. Bu çalışmadaki sonuçlara göre (i) koku parametrelerinde ilaç alımı öncesi ile karşılaştırıldığında ki menstrüel siklusun üç fazı arasındaki değişik değerler gözlenmiştir, anlamlı dalgalanma olmamıştır; (ii) istatistiksel olarak farklı olsa da ilaç kullanımı sırasında hem rinomanometrik hem de olfaktometrik değerler menstrüel siklusun luteal fazındakilere benzer şekilde seyir göstermiştir. İkinci bir husus olarak hormonal aktivitesi esas olarak progestatif olan monofazik ilaçların belirli özellikleri menstrüel siklusun luteal fazındaki doğal olaylarla benzer saptanmıştır (62). Başka bir çalışmada ise yazarlar 52 spontan ovulasyonu olan sağlıklı kadın ile 30 oral kontraseptif kullanan kadının koku fonksiyonunu karşılaştırmışlardır. Çalışmada gül kokusu (phenyl-ethyl alcohol, PEA) ve androstadienone içeren odoran kullanılmıştır. Kontraseptif hap kullananlarda fenil etil alkole (PEA) hassasiyet androstadeinona göre daha fazla olarak çıkmıştır. Ters olarak, spontan ovulasyonu olan kadınlarda PEA'ya göre androstadeinon hassasiyeti daha fazla olarak tespit edilmiştir (63). Bizim çalışmamızda da koku duyarlılığında bir miktar değişim saptadık ama bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hormonların koku fonksiyonu üzerinde etkisi yadsınamaz bir gerçektir. OKS'ler hormonal içerikleri ile kan LH, FSH, progesteron ve östrojen seviyelerinde değişikliğe sebep olan bu nedenle gebeliği önleyici etkileri belirgin ilaçlardır. Bu hormonal sistem üzerine etkileri nedeniyle koku fonksiyonu üzerinde etkili olabileceği düşünülebilir Çalışmamızda oral kontraseptif kullanımının total nazal volumde ve koku eşikleri üzerinde bir miktar olumsuz etkisi olduğunu gördük fakat bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulmadık.

6.SONUÇ

1. Oral kontraseptif kullanımı ile akustik rinometri ölçümlerini değerlendirdiğimizde OKS kullanımının total nazal volumde azalmaya sebep olduğunu gördük fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($>0,05$).
2. Oral kontraseptif kullanımının NOSE skalası sonuçları üzerinde değişiklik oluşturmadığı sonucuna ulaştık.
3. Oral kontraseptif kullanımının VAS sonuçları üzerinde değişiklik oluşturmadığı sonucuna ulaştık.
4. Oral kontraseptif kullanımının koku eşikleri üzerinde bir miktar olumsuz etkisi olduğu gördük fakat bu etkiyi istatistiksel olarak anlamlı olarak bulmadık ($p>0,05$).

7.ÖZET

Koku, koku alma duyusu ile algılanabilen, genelde çok küçük konsatrasyonda havada çözülmüş olarak bulunan kimyasal maddelerden her biridir. Fakat koku gibi önemli bir duyumuzu değerlendirmek, ölçümünün subjektif oluşu ve bu konudaki testlerden hiçbirinin yeterince dünya genelinde yaygınlaşmamış olması nedeniyle zordur. Cinsiyetler arasındaki eşik farkları, menstrüel siklusun koku üzerindeki etkisi ve gebelikte olan koku fonksiyonu değişiklikleri hormonal faktörlerin koku üzerinde etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızın amacı oral kontraseptif kullanımının koku fonksiyonu üzerindeki etkisini belirlemektir. . Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Ahmet Necdet Sezer Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında Eylül 2012- Şubat 2013 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya Afyon Kocatepe Üniversitesi Kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran ve oral kontraseptif kullanan 15 hasta ve oral kontraseptif kullanmayan 15 sağlıklı kadın dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm hastalara genel KBB muayenesinin ardından akustik rinometri, NOSE skalası, görsel analog skala ve koku eşik testi uygulandı. Testler mestrüel siklusun 2-5. günleri arasında yapıldı. Aynı prosedür OKS kullanımını takiben 1. ayda tekrarlandı.

Çalışmamızın sonucunda NOSE skalası ve görsel analog skala sonuçlarında değişim saptamadık. Akustik rinometri ölçümlerinde total nazal volumde azalma saptadık fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Yaptığımız koku eşik testleri ortalamalarında azalma tespit ettik fakat bu azalma da istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$). Biz çalışmanın daha geniş hasta gruplarında ve daha uzun dönem sonuçlarını da içerecek şekilde yapılmasının çalışmanın değerini arttıracaklarını düşünüyoruz.

8. SUMMARY

DEFINING EFFECT OF ORAL CONTRACEPTIVE USE ON SMELLING FUNCTION

Smells are the formed by chemical substances that are generally found in very small concentrations in the air and which can be perceived through the sense of smell. However, despite its importance, accurately assessing our sense of smell is a difficult task. This is due both to its subjective nature and to the fact that there is no generally accepted and applied test across the world regarding the sense of smell. It is believed that the threshold differences that exist between genders, the effect of the menstrual cycle on the sense of smell and the olfactory changes that occur during pregnancy are all due to the effects of hormonal factors.

The aim of our study was to determine the effect of oral contraceptive use on the sense of smell. This study was conducted at the Afyon Kocatepe University, Ahmet Necdet Sezer Research and Application Hospital, Department of Otorhinolaryngology between September 2012 and February 2013. A total of 15 patients using oral contraceptives who were admitted to the Afyon Kocatepe University Gynecology and Obstetrics Polyclinic, and 15 healthy women who did not use any oral contraceptives were included into our study. All patients included into the study underwent a general otorhinolaryngology examination, followed by the application of acoustic rhinometry, the NOSE scale, the visual analog scale and the smell threshold test. The tests were performed between the 2nd and 5th days of the menstrual cycle. The same procedure was repeated in the 1st month following the use of oral contraceptive.

Based on our study results, we identified no differences with regards to the results of the NOSE scale and visual analog scale. A decrease in total nasal volume was identified in acoustic rhinometry measurements; however, this decrease was not

statistically significant ($p > 0.05$). We also identified decreases in the average results for the smell threshold tests, but these decreases were not statistically significant as well ($p > 0.05$). We believe that performing this study with larger patient groups and by including long-term results will increase its significance and value.

KAYNAKLAR

1. Velle W. Sex differences in sensory functions. *Perspect Biol Med*,1987; 30: 490-491
2. Cummings CW, Flint PW, Harker LA, Haughey BH, Richardson MA, Robbins KT, Schuller DE, Thomas JR. Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi 4. Baskı cilt 2, 2007: 879-886
3. Ballenger JJ. (1985). Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head and Neck. 13. Baskı. Lea and Febiger Philadelphia, 1985: 1-25
4. Cummings CW, Fredrickson JM, Harkerlee A, Koruse Charles J, Schuller DE. Otolaryngology Head and Neck Surgery Second Edition, Mosby Year Book, Ink Volume 1, 1993: 627-687
5. Pallanch JF, McCaffrey TM, Kern EB. Evaluation of Nasal Breathing Function with Objective Airway Testing. Otolaryngology Head & Neck Surgery, Third Edition. Cummings CW.(ed), Mosby Year Book Inc, Missouri,1988: 799-832
6. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 2.baskı, Ankara, 2013: 393-401
7. Çavuşoğlu İ. Alt konka hipertrofilerinde bipolar radyofrekans uygulamasının akustik rinometri ile değerlendirilmesi.2006: 17-19
8. Vural Ş Septoplasti hastalarının yaşam kalitesi ölçeği, rinomanometri ve bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesi. 2006: 7-8
9. Drake-Lee AB. Physiology of the Nose and Paranasal sinuses.1987: 162-163.
10. Finnelt JP, Summerell S, Holgate ST. Relationship between skinprick tests, the multiple allergosorbent tests and symptoms of allerjil disease. *Clin Exp Allergy*, 1989: 19; 51-53
11. Becker W, Naumann HH. Manuel of Otolaryngology. New York,1989: 170-203
12. Guyton AC. Medical Physiology, 7. Baskı, W.B.Saunders Company, Philadelphia, 1986: 356-379
13. Abramson M, Harker LA. Physiology of the nose. *Otolaryngol Clin North Am* 1973; 6: 623-635
14. King HC, Mabry RL. A practical guide to the management of nasal and sinus disorders. Thieme Medical Publishers, Inc, New York,1993: 156-180

15. Goode RL, Pribitkin E. Diagnosis and treatment of turbinate dysfunction. 2nd Ed. Alexandria, American Academy of Otolaryngology- Head and Neck Surgery Foundation, inc, 1995: 1-73
16. Kasperbauer JL, Kern EB. Nasal valve physiology. Implications in nasal surgery. *Otolaryngol Clin North Am*, 1987; 20; 699-719
17. Rollin K.D. An atlas of surgical techniques. Rhinoplasty, 1st ed., China: Springer, 2002: 27-28
18. Courtiss EH, Goldwyn RM. The effects of nasal surgery on airflow. *Plast Reconstr Surg*, 1983; 72; 9-21
19. Kayser R. Die exacte Messung der Luftdurchgangigkeit der Nase. *Arch Laryngol*; 1895: 3; 101-120
20. Hasegawa M, Kern EB. Variations in nasal resistance in human: a rhinomanometric study of the nasal cycle in 50 human subjects. *Rhinology*, 1978; 16; 19-29
21. Gilbert AN, Rosenwasser AM. Biological rhythmicity of nasal airway patency: a reexamination of the 'nasal cycle'. *Acta Otolaryngol*, 1987; 104; 180-186
22. Leopold DA, Holbrook EH. Koku Fizyolojisi. In: Cummings, CW ve ark. *Cummings Otolaringoloji Bas ve Boyun Cerrahisi*, 4. Baskı, Ankara, Günes Kitabevi, 2007: 865-897
23. Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope*, 2004; 114(10): 1764-1769
24. Kahveci OK, Miman MC. Tat ve Koku Testleri. *Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics*, 2010; 3(4); 94-101
25. Doty RL, Deems DA. Olfactory function and dysfunction head and neck surgery otolaryngology, Bailey BJ, Calhoun KH, Healy GB, Pillsbury, HC, Johnson JT, Jackler RK, Tardy EM 1988; 38; 1237-1244
26. Nakashima T, Kimmelman CP, Snow JB. Vomer nazal organ and nerves of Jakobson in the human fetus. *Acta otolaryngol*, 1985; 99: 266-271
27. Johnson A, Josephson R, Hawke M. Clinical and histological evidence for the presence of the vomeronasal organ (Jacobson's organ) in adult humans. *Journal of Otolaryngology*, 1985; 14; 71-72
28. Jones N, Rog D. Olfaction a review. *The journal of otolaryngology and otoloji*, 1998; 112; 11-24
29. Nordin S, Bramerson A, Murphy C, Mendy C, Bende M. A Scandinavian adaptation of the multi-clinic smell and questionnaire evaluation of questions about olfaction. *Acta Otolaryngol*, 2003; 123: 536-542

30. Nordin S, Brämerson A. Complaints of olfactory disorders: epidemiology, assessment and clinical implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2008; 8(1): 10-15
31. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*, 1997; 22(1); 39-52
32. Katotomichelakis M, Balatsouras D, Tripsianis G, Tsaroucha A, Homsiloglou E, Danielides V. Normative values of olfactory function testing using the 'sniffin' sticks'. *Laryngoscope*, 2007; 117(1); 114-120
33. Scadding GK, Lund VJ. *Rinolojik İncelemeler*. 1st ed. İstanbul, Sigma Publishing, 2004:107-113
34. Lessey BA, Killam AP, Metzger DA. (1998). Immunohistochemical analysis of human uterine estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 67: 334-339
35. Soğuktaş S. Premenopozal dönem anormal uterin kanamalı hastalarda transvajinal ultrasonografi, sonohisterografi, diagnostik histeroskopi ve histopatolojik bulguların karşılaştırılması. 2008: 6-9
36. Sperof L, Glass RH, Kase N. *Clinical Endocrinology and Infertility. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 6th edition, Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 487-522 and 1013-1132
37. Kahveci OK, Miman MC, Yucel A, Yucedag F, Okur E, Altuntas A. The efficiency of Nose Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) scale on patients with nasal septal deviation. *Auris Nasus Larynx* 2012; 39; 275–279
38. Jafek BW, Murrow B, Linschoten M. Evaluation and treatment of anosmia. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000; 8(1); 63-67
39. Doty RL, Smith R, McKeown DA, Raj J. Tests of human olfactory function: principal components analysis suggests that most measure a common source of variance. *Percept Psychophys* 1994; 56; 701-707
40. Doty RL, Gregor TP, Settle RG. Influence of interval and sniff-bottle volume on phenyl ethyl alcohol odor detection thresholds. *Chem Senses* 1986; 11; 259-264
41. Doty RL.. *The Smell Threshold Administration Manual*, 2009:4-14
42. Boring EG. 1942, *Sensation and perception in the history of experimental psychology*. New York, Appleton-Century-Crofts, Inc.
43. Doty RL, Kobal G. Current trends in the measurement of olfactory function. In: Doty RL *Handbook of Olfaction and Gustation*, New York, Marcel Dekker, 1995: 191-225

44. Brown KS, MacLean CM, Robinette RR. The distribution of the sensitivity to chemical odors in man. *Human Biology*, 1968; 40; 456-472
45. Doty RL, McKeown DA, Lee WW, Sharman P. A study of the test-retest reliability of ten olfactory tests. *Chem Senses* 1995; 20; 645-656
46. Çırpar Ö, Muluk NM, Arıkan OK. Koku bozuklukları. *Bidder Tıp Bilimleri Dergisi*• Cilt 4. 2012; 1; 37-44
47. Doty RL, Kimmelman CP, Lesser RP. Smell and taste and their disorders. In: Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI, eds. *Diseases of the nervous system: clinical neurobiology*. 2d ed. Philadelphia: Saunders, 1993; 390-403
48. Cullen MM, Leopold DA. Disorders of smell and taste. *Med Clin North Am*, 1999; 83; 57-74
49. Ellegard E, Hellgren M, Toren K, Karlson G. The incidence of pregnancy rhinitis. *Gynecol Obstet Invest*, 2000; 49(2); 98-101
50. Wolstenholme CR, Philpott CM, Oloto EJ, Murty GE. Does the use of the combined oral contraceptive pill cause changes in the nasal physiology in young women? *A J Rhinol*, 2000; 20(2): 238-40
51. Sobol SE, Frenkiel S, Nachtigal D, Wiener D, Teblum C. Clinical manifestations of sinonasal pathology during pregnancy. *J Otolaryngol* 2001; 30(1): 24-28
52. Fokkens WJ. Thoughts on the pathophysiology of nonallergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2002; 3; 203-209
53. Ellegard E, Karlson G, Ellegard LH. Rhinitis in the menstrual cycle, pregnancy, and some endocrine disorders. *Clin Allergy Immunol*, 2007; 19; 305-321
54. Toppozada H, Toppozada M, El-Ghazzawi I, Elwany S. The human respiratory nasal mucosa in females using contraceptive pills. An ultramicroscopic and histochemical study. *J Laryngol Otol*, 1984; 98(1): 43-51
55. Broman DA, Olofsson JK, Murphy C, Nordin S. 2003. Changes in olfactory sensitivity and perception in pregnancy. Society for Neuroscience, New Orleans, LA.
56. Kolble N, Hummel T, Von Mering R, Huch A, Huch R. Gustatory and olfactory function in the first trimester of pregnancy. *European Journal of Obstetrics Gynaecology and Reproductive Biology*, 2001; 99 (2): 179-183
57. Gu G, Varoqueaux F, Simerly RB. Hormonal regulation of glutamate receptor gene expression in the anteroventral periventricular nucleus of the hypothalamus. *Journal of Neuroscience*, 1999; 8; 3213-3222
58. Kay LM, Laurent G. Odor and context dependent modulation of mitral cell activity in behaving rats. *Nature Neuroscience*, 1999; 2(11); 1003-1009

59. Grimes DA. The safety of oral contraceptives: Epidemiologic insights from the first 30 years. *Am J Obstet Gynecol*, 1992; 166; 1950-1954
60. Gürbay A, Giray B, Hıncal F. Kombine Oral Kontraseptifler: Riskleri ve Yararları. *T Klin Tıp Bilimleri*, 1997; 17; 1-14
61. Amoore JE, Ollman BG. Practical test kits for quantitatively evaluating the sense of smell. *Rhinology*, 1983; 21: 49-54
62. Caruso S, Grillo C, Angello C, Maiolino L, Intelisano G, Serra A. A prospective study evidencing rhinometric and olfactometric outcomes in women taking oral contraceptives. *Human Reproduction*, 2001; Vol 16, 11: 2288-2294
63. Lundstrom JN, McClintock MK, Olsson MJ. Effects of reproductive state on olfactory sensitivity suggest odor specificity. *Biological Psychology*, 2006; 71: 244-247