

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

RETRONAZAL KOKU EŞİK DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ

DR. HÜSEYİN ÖZAY

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2018

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

RETRONAZAL KOKU EŞİK DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

HÜSEYİN ÖZAY

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MUSTAFA CENK ECEVİT

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	III
RESİM LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
GRAFİK LİSTESİ	VI
KISALTMALAR.....	VII
TEŞEKKÜR.....	VIII
1.ÖZET	IX
2.SUMMARY	XI
3.GİRİŞ VE AMAÇ	1
4.GENEL BİLGİLER.....	4
4.1.Koku Sistemi Anatomisi ve Histolojisi.....	4
4.2.Koku Sistemi Fizyolojisi.....	11
4.3.Koku Bozuklukları.....	14
4.4.Koku Hastalıklarında Etiyoloji.....	15
4.5.Retronazal ve Ortonazal Koku Arasındaki Farklılıklar	18
4.6.Koku Duyusunun Değerlendirilmesi	20
4.6.1. Ortonazal Koku Duyusunun Değerlendirilmesinde Kullanılan Psikofizik (Subjektif) Koku Testleri	20
4.6.1.1.Sniffin' Sticks Koku Testi	22
4.6.2. Ortonazal Koku Duyusunun Değerlendirilmesinde Kullanılan Elektrofizyolojik (Objektif) Koku Testleri.....	22
4.6.3. Retronazal Koku Duyusunun Değerlendirilmesi.....	23
4.6.3.1Retronazal Koku Testi	23
4.6.3.2.Şeker Koku Testi (Candy Smell Test).....	24
4.6.3.3.Koku Sunucu Kap (KSK) Kullanılan Testler.....	25
5.GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
5.1.Araştırmanın Tipi.....	26
5.2.Araştırmanın Yeri ve Zamanı	26
5.3.Araştırmanın Evreni ve Örneklemi / Çalışma Grupları.....	26
5.4.Araştırmanın Materyali	27
5.5.Araştırmanın Değişkenleri	27

5.6. Veri Toplama Araçları.....	27
5.6.1. Katılımcılara Uygulanan Anket ve Ölçekler	27
5.6.2. Ortonazal Koku Duyusunun Değerlendirilmesi.....	28
5.6.2.1. Sniffin' Sticks Alt Testlerinin Uygulanışı.....	29
5.6.3. Retronazal Koku Duyusunun Değerlendirilmesi.....	30
5.7. Araştırmanın Planı ve Takvimi	34
5.8. Verilerin Değerlendirilmesi	35
5.9. Etik Kurul Onayı	35
6. BULGULAR	36
7. TARTIŞMA	45
8. SONUÇ	51
9. KAYNAKLAR.....	52
10. EKLER	57

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Koku hastalıkları etiyolojileri

Tablo 2. Koku tanımlama testinde katılımcılara verilen koku listesi

Tablo 3. Örneğin eşik değeri yedi olan bir hastanın retronazal koku eşik testi değerlendirme tablosu

Tablo 4. Çalışma akış şeması

Tablo 5. Normozmik ve hipozmik grubun cinsiyet ve yaşa göre karşılaştırılması

Tablo 6. Normozmik ve hipozmik grubun sigara ve alkol kullanımının karşılaştırılması

Tablo 7. Normozmik grup olgularının Sniffin' Sticks testi ve retronazal koku eşik değerleri

Tablo 8. Hipozmik grup olgularının Sniffin' Sticks testi ve retronazal koku eşik değerleri

Tablo 9. Normozmik ve hipozmik gruplar arası Sniffin' Sticks testi puanları ve retronazal eşik değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 10. Retronazal koku eşik testinin betimsel istatistikleri

Tablo 11. ROC analizi AUC (are under curve - eğri altındaki alan) değerlendirmesine göre retronazal koku eşik testinin geçerlilik sonuçları

Tablo 12. Eğrinin farklı tanı değer noktalarına göre duyarlılık ve özgüllükleri

Tablo 13. Normozmik grupta eşik, ayırt etme, tanımlama ve TDI skorları ile retronazal koku eşik değerleri arasındaki korelasyon katsayıları

Tablo 14. Hipozmik grupta eşik, ayırt etme, tanımlama ve TDI skorları ile retronazal koku eşik değerleri arasındaki korelasyon katsayıları

Tablo 15. Retronazal eşik testi değerleri bağımlı değişken olarak alındığı zaman elde edilen lineer regresyon modeli tablosu

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Sniffin' Sticks test bataryası

Resim 2. Retronazal koku eşik testi bataryası



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.Olfaktör nöroepitel

Şekil 2. Bipolar nöron ve olfaktör bulbus

Şekil 3. Olfaktör bulbusun histolojik yapısı

Şekil 4. Primer olfaktör korteks

Şekil 5.Ortonazal ve retronazla koku yolları

Şekil 6.Koku duyusu fizyolojisi

Şekil 7. 2-feniletıl alkolün moleküler yapısı



GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Retronazal koku eşik testinin ROC analizi eğrisi

Grafik 2. Normozmik ve hipozmik grup için retronazal koku testi eşik değerleri ile Sniffin' Sticks koku testi TDI skorları arasında korelasyon analizi



KISALTMALAR

TDI: Sniffin' Sticks testi eşik, ayırt etme ve tanımlama puanlarının toplamı

OB: Olfaktör bulbus

KBP: Koku bağlayıcı protein

cAMP: Siklik adenosin monofosfat

DAG: Diaçil gliserol

IP3: İnositol trifosfat

PEA: 2-feniletil alkol

ARIA: Allergic Rhinitis And Its Impact On Asthma, Allerjik Rinit Ve Astma Üzerine Etkisi

EPOS 2012: Rinosinüzit ve Nazal Polipler Üzerine Avrupa Durum Raporu 2012

SNOT 22: Sinonazal Sonuç Testi 22

EEG: Elektroensefalografi

OT: Odor threshold, Koku eşik değeri

OI: Odor identification, Koku tanımlama

OD: Odor discrimination, Koku ayırt etme

UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test, Pensilvanya Üniversitesi Koku Tanımlama Testi

CCCRCT: Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test, Connecticut Kemoduyusal Klinik Araştırma Merkezi Testi

KSK: Koku sunucu kap

SS: Single staircase, tekli merdiven

AML: Ascending method of limits, limitlerin yükselme metodu

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, mesleki ve insani değerleri ile örnek aldığım, zor zamanlarda yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, tez çalışmamın yürütülmesinde büyük emekleri olan Sayın Dr. Mustafa Cenk Ecevit'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimi yolunda önerilerinden faydalandığım, yardımlarını ve fikirlerini hiçbir zaman unutmayacağım ve bugünlere gelmemizde büyük emekleri olan değerli hocalarım Dr. Semih Sütay'a, Dr. Enis Alpin Güneri'ye, Dr. Ahmet Ömer İkiz'e, Dr. Taner Kemal Erdağ'a, Dr. Ersoy Doğan'a, Dr. Yüksel Olgun'a ve Dr. Aslı Çakır Çetin'e çok teşekkür ederim.

Tez çalışmasını beraberce yürüttüğümüz çalışma ekibimizden Dr. Pembe Keskinoglu'na ve Uzm. Ody. Hande Evin'e çok teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, bilgileri ve becerilerini benimle paylaşmaktan çekinmeyen ve anabilim dalımızdan uzmanlıklarını alıp ayrılan uzmanlarımıza; eğitimimiz süresince sevgi ve dostluklarını hissettiren, beraberce gülmeyi ve eğlenmeyi başarabildiğim tüm sevgili asistan arkadaşlarıma, servis ve ameliyathane personellerimize, ana bilim dalı sekreterimiz Safiye Torun'a çok teşekkür ederim.

Hayatım boyunca hiçbir fedakârlıktan kaçınmadan beni yetiştiren ve bugünlere getiren, her zaman desteklerini omuzlarımda hissettiğim aileme en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Tanıştığımız günden bu yana bana sonsuz sevgi ve destek gösteren, kendisinden çok şey öğrendiğim, hep yanımda olan ve beni güçlendiren, biricik kızım Lavin Özay'ın annesi ve sevgili eşim Uzm. Ody. Merve Burcu Özay'a çok teşekkür ederim.

HÜSEYİN ÖZAY
ŞUBAT, 2018

1. ÖZET

RETRONAZAL KOKU EŞİK DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Hüseyin Özay

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı
İnciraltı, İZMİR

Amaç ve Hipotez

Bu çalışmamızda normozmik ve hipozmik bireyler için retronazal koku eşik değerlerinin normatif verilerin oluşturulması ve retronazal koku eşik testinin normozmik/hipozmik ayırt ediciliğinin belirlenerek geçerliliğinin test edilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Nisan 2017 ve Ekim 2017 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Rinoloji Laboratuvarı'nda ortonazal koku fonksiyonu Sniffin' Sticks koku testi ile değerlendirilen 20 normozmik ve 20 hipozmik olgu çalışmaya dahil edildi. Sniffin' Sticks testi öncesinde olguların detaylı kulak burun boğaz muayeneleri yapılarak koku duyusunu olumsuz etkileyen patoloji saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı. Sniffin' Sticks koku eşik değerleri, koku ayırt etme, koku tanımlama ve TDI puanları kaydedildi.

Retronazal koku eşik değeri testi için daha önce kliniğimiz Rinoloji Laboratuvarı'nda %99'luk feniletil alkol (PEA)'dan 2:1 dilüsyon değerlerinde hazırlanmış olan konsantre solüsyonlar ve sudan oluşan 13 setlik test bataryası kullanıldı. Her sırada her bir konsantrasyon su kontrolü ile değerlendirilmiş ve eğer doğru cevap verilmezse bir üst sıraya geçilerek aynı işleme devam edildi. Ard arda dört doğru cevabın verildiği değer hastanın retronazal koku eşik değeri olarak belirlendi.

Bulgular

Analiz sonuçlarına göre, yaşın retronazal koku eşik değerini etkilediği ($p<0,001$), cinsiyet, sigara ve alkolün ise retronazal koku eşik değerini etkilemediği bulundu ($p>0,05$). Normozmik olgular ile hipozmik olguların Sniffin' Sticks testi eşik,

ayırt etme, tanımlama ve TDI puanları, retronazal eşik değerleri karşılaştırıldığı zaman normozmik grup puanları, hipozmik grup puanlarından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde büyük bulundu ($p<0,001$).

Normozmik grupta Sniffin' Sticks TDI puanları ile retronazal koku eşik değerleri arasında iyi derecede korelasyon saptanırken ($p<0,001$, $r:0,67$); hipozmik grupta Sniffin' Sticks TDI puanı ile retronazal koku eşik değerleri arasında çok iyi derecede korelasyon saptandı ($p<0,001$, $r:0,81$). Aynı zamanda ROC analizi sonucunda retronazal koku eşik testinin normozmik ve hipozmik ayırt ediciliğinin duyarlılığının %95 ve özgüllüğünün ise %100 olduğu bulundu. Tanı değer noktası ise 8,5 olarak belirlendi.

Sonuç

Bir psikofizik koku testi olan ve oral uyaran kullanılarak uygulanan retronazal koku testinin, normozmik ve hipozmik durumları birbirinden ayırt etmek için kullanılmasının mümkün olduğu bu çalışmada gösterildi. Retronazal koku eşikleri koku duyusunun değerlendirilmesinde kullanılabilecek ek bir yöntemdir. Gelecekteki çalışmalarda, farklı durum ve hastalıklardaki retronazal koku eşik değerlerinin incelenmesinde yarar bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Koku bozuklukları, ortonazal koku, retronazal koku ve koku testleri

2. SUMMARY

DETERMINATION OF RETRONASAL ODOR THRESHOLD VALUES

Dr. Hüseyin Özay

Dokuz Eylül University, Medical Faculty, Otorhinolaryngology Department
İnciraltı, İZMİR

Objective and Hypothesis

The present study aimed to generate the normative data of the retronasal odor threshold values for normosmic and hyposmic subjects and to test the validity by determining the normosmic/hyposmic discrimination of the retronasal odor threshold test.

Materials and Methods

Twenty normosmic and 20 hyposmic cases, who were evaluated by Sniffin' Sticks odor test in Dokuz Eylül University, Otorhinolaryngology Department Rhinology Laboratory between April 2017 and October 2017, were included in the study. Before the Sniffin' Sticks test, the detailed otorhinolaryngologic examinations of the cases were performed and the cases with pathological findings affecting the sense of odor negatively were excluded from the study. The Sniffin' Sticks odor thresholds, odor discrimination, odor identification and TDI scores were recorded.

For the retronasal odor threshold test, 13 sets of test batteries consisting of concentrated solutions which were formerly prepared from 99% phenylethyl alcohol (PEA) with 2: 1 dilution (PEA) in the Rhinology Laboratory of our clinic and water were used. In each row, each concentration underwent with the water control and when a correct response was not given, the same procedure was continued by going up to a higher row. The value in which four consecutive correct responses were given was identified as the patient's retronasal odor threshold value.

Results

According to the analysis results, age was found to affect the retronasal odor threshold value ($p < 0.001$) whereas gender, cigarette and alcohol were found to not to affect the retronasal threshold value ($p > 0.05$). When the Sniffin' Sticks test threshold, discrimination, identification and TDI scores, retronasal threshold values of the normosmic and hyposmic cases were compared, the scores of the normosmic group was statistically significantly higher than that of the hyposmic group ($p < 0.001$).

A strong correlation was detected between the Sniffin' Sticks TDI scores and retronasal odor threshold values in the normosmic group ($p < 0.001$, $r: 0,67$) while a very strong correlation was detected the Sniffin' Sticks TDI scores and retronasal odor threshold values in the hyposmic group ($p < 0.001$, $r: 0,81$). At the same time, as a result of ROC analysis, the normosmic and hyposmic discrimination of retronasal odor threshold test was found to have 95% sensitivity and 100 % specificity. The cut off value was determined as 8.5.

Conclusion

It was shown in this study that a retronasal odor test which is a psychophysical odor test, can be performed using oral stimuli and it is possible to discriminate between normosmic and hyposmic subjects. Retronasal odor thresholds are an additional method for assessing the olfactory function. In future studies, it is useful to study the threshold values of retronasal odor in different conditions and diseases.

Key words: Olfaction disorders, orthonasal olfaction, retronasal olfaction, olfaction tests

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Koku duyusu insan fizyolojisinin vazgeçilmez bir parçasıdır ve zengin bir evrim tarihi vardır(1). Koku alma fonksiyonu insanlarda diğer memelilere kıyasla daha az gelişmiş olmasına rağmen sağlık ve davranışta kritik bir rol oynamaktadır (1). Çevredeki tehlikelerin bulunması, haz duyularının oluşması, yeterli beslenmenin sağlanması, cinselliği etkilemek ve ruh halinin korunması olfaktör sistemin rollerinden bazıları iken her geçen gün olfaktör sistemin yeni fonksiyonları açıklığa kavuşturulmaktadır. Kanıtların giderek artması, akrabalık tanıma ve çiftleştirme, feromon saptama, anne-bebek bağı, besin tercihleri ve hatta uzun ömürlü olma gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde koku almanın rolünü ortaya çıkarmıştır (2).

Koku sistemi, filogenetik olarak eski olmasına rağmen, belki de insanlar üzerinde çalışılmasıyla ilgili zorluklardan dolayı diğer özel duylara göre daha az dikkat çekmiştir. Koku duyusu, diğer duysal yöntemler ile karşılaştırıldığında sıklıkla gözden kaçırılmıştır. Bunun nedeni, kokulu uyaranlara ve yanıtları ölçmeye yönelik zorluklardan ya da insanlarda koku alma duyusunun gerilediğini gösteren evrimsel modellerin benimsenmesinden kaynaklanıyor olabilir. İnsanlar dik yürümeye başlanması ile beraber kendilerini kokulu zengin akıştan uzaklaştırmışlardır. Böylece koku alma duyusuna yönelik biyolojik gereksinim azalmış ve insan olfaktör sistem yapılarının ve olfaktör reseptör genlerinin sayısının göreceli olarak azalması ortaya çıkmıştır. Bu hipoteze göre belki de bu azalma görsel ve işitsel duyların rollerindeki yükselişe paralel olabilir (2, 3).

Klinik olarak insan yaşamında ve davranışlarında koku duyusunun önemi kolayca görülmektedir. Besinlerle ve cinsel hoşnutsuzlukla ilişkili oldukları için kokuların güçlü etkilere sahip olduğu hayvan krallığına karşıt olarak, kokuların insan davranışını değiştirip düzenleyebileceğine dair kanıtlar vardır (4). Koku alma duyumuz aynı zamanda birden fazla odorantın birlikte sentezlediği bir bütünleştiricidir. Ayrıca görsel algılama ve bilişsel faktörler tarafından kuvvetle değiştirilip düzenlenebilir.

Son yapılan çalışmalarda insan burnunun bir trilyona yakın kokuyu ayırt edebildiği gösterilmiştir. Bu veriler aslında günlük pratikte göz ardı edebildiğimiz koku almanın ne kadar hayati ve kompleks bir mekanizma olabildiğini göstermektedir (5).

Koku alma eksikliği toplumda nadir görülen bir durum değildir. Genel popülasyonun %5'i anozmik iken yaklaşık %15'inde hipozmi mevcuttur (6, 7). Koku duyusunun azalması veya kaybı; çeşitli kılavuzlarda ve anketlerde enflamatuvar sinonazal problemlerin tanısında ve evrelendirilmesinde bir tanı kriteri olarak kullanılmaktadır. Alerjik rinit hastalarını tedavi etmek için geliştirilen kanıta dayalı kılavuz ARIA (Allergic Rhinitis And Its Impact On Asthma, Alerjik Rinit Ve Astma Üzerine Etkisi) kılavuzunda, EPOS 2012 (Rinosinüzit ve Nazal Polipler Üzerine Avrupa Durum Raporu 2012)'de akut rinosinüzit tanı kriterleri içerisinde, genel sağlık semptomları ve rinolojik semptomları birleştirerek sinonazal problemlerin değerlendirildiği Sinonazal Sonuç Testi 22 (SNOT-22) anketinde bir tanı kriteri olarak yer almaktadır (8-10). Aynı zamanda son yıllarda yapılan çalışmalar koku bozukluğundaki ölçülebilir değer düşüklüklerinin Parkinson Hastalığı habercisi olabileceği yönündedir. Parkinson hastalığı yanında Alzheimer hastalığı, Multipl Skleroz gibi daha ciddi patolojilerinde belirtisi olabilir (11).

Koku uyaranları olfaktör epitele iki yoldan ulaşmaktadır: **ortonazal**; inspiratuvar havanın nostrillerden geçerek burun içinde türbülans kazanması ve olfaktör bölgeye ulaşması sonucunda gerçekleşen ortonazal koku alma ve **retronazal**; ağız boşluğunda aktive olan etkenlerin nazofarenkste posterior burun deliklerinden retrograd yol ile olfaktör bölgeye ulaşması sonucunda gerçekleşen retronazal koku alma şeklindedir. Retronazal koku duyusu ve tat duyusu, birbirleriyle yakın ilişkilidir. (12).

Araştırmanın amacı

Koku duyusundaki önemli miktarda olan azalma ortonazal ve retronazal kokunun her ikisini de etkilemektedir. Retronazal koku, ortonazal kokuya göre daha az dikkat çeken bir alan olmuştur. Tarafımızca yapılan literatür taraması sonucunda retronazal kokuların test edilmesinde eşik üstü uyaranların tercih edildiği izlendi. Bu araştırmamızda retronazal koku eşik değerlerinin belirlenmesi, normatif verilerin oluşturulması ve koku duyusunun değerlendirilmesinde retronazal koku testlerinin rutin klinik uygulamasının bir parçası olmasının sağlanması amaçlandı. Ayrıca literatürde eşik değer belirlenmesi ile ilgili daha önce yapılmış olan bir çalışmaya rastlanmadığı için araştırmamızın bu noktada da önem taşıdığı söylenebilir.

Bu çalışma, aşağıdaki üç amaca yönelik olarak iki aşamalı ve iki dizaynda planlandı. İlk iki amacın tanımlayıcı bölümde araştırılacağı, üçüncü amaçtaki metodolojik dizaynda ise hipotezin test edileceği bir çalışmadır.

Amaç;

- Normozmik bireyler için retronazal koku eşik değerlerinin belirlenmesi, normatif verilerin oluşturulması
- Hipozmik bireyler için retronazal koku eşik değerlerinin belirlenmesi, normatif verilerin oluşturulması
- Retronazal koku eşik testinin normozmik/hipozmik ayırt ediciliğinin belirlenerek geçerliliğinin test edilmesi

Metadolojik amaç için araştırmanın hipotezi;

H0:Retronazal koku eşik testinin normozmik ve hipozmik ayırt ediciliği yoktur.

H1:Retronazal koku eşik testinin normozmik ve hipozmik ayırt ediciliği vardır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1 Koku Sistemi Anatomisi ve Histolojisi

Olfaktör nöroepitel embriyolojik olarak olfaktör plakod ve nöral krestten gelişmiştir. Olfaktör alan üst konkanın üstünde yaklaşık 1 cm²'lik alana sahip, sarımtırak renkte psödostrafiye kolumnar epitel tabakasından oluşmaktadır. Ek olarak orta konkanın ön yapışma bölgesinin alt ve üst kısmında ve nazal septumun üst kısmında da olfaktör reseptör nöronları bulunur (13-15). Olfaktör alanda, olfaktör nöroepitel yanında solunum yolu epiteli de mevcuttur. İlerleyen yaş ile birlikte, 65 yaş üzerindeki popülasyonun yarısından çoğunda, bu alanda olfaktör nöroepitel miktarı azalırken solunum yolu epiteli miktarı artar (16). Reseptör alanındaki bu azalış yaş ile beraber koku keskinliği azalmasının nedenlerinden biridir (17). Olfaktör alanda bulunan bu iki epitel birbirinden farklı yapıya sahiptir. Olfaktör nöroepitel komşu solunum yolu epitelinden daha kalındır, vasküler bir lamina propria içine yerleşiktir ve submukozası yoktur. Olfaktör nöroepitelin bir ucunda dendrit ve bunun ucunda silyalar uzanırken diğer uca ise uzun, ince ve myelinsiz aksonlar vardır.

Olfaktör nöroepitelde dört tip hücre mevcuttur (18) (Şekil 1).

1. Silyalı olfaktör reseptörler
2. Mikrovillar hücreler
3. Destek (sustentakuler) hücreleri
4. Bazal hücreler

Silyalı olfaktör reseptörler: Gerçek bipolar nöronlardır. Epitel yüzeyine uzanan dendritler periferel uca 10-23 arası silya ile sonlanır ve silyaların toplam yüzeyi 22 cm²'dir. Bu silyalarda dynein kolları bulunmaz ve '9+2' yapısındaki mikrotübüllerden oluşmaktadır. Olfaksiyon için dynein kolları ve motiliteye gerek yoktur. Olfaktör reseptör nöronları, olfaktör bulbusa doğru ince, myelinsiz aksonlar şeklinde kribriform plate'de bulunan 15-20 foramenden geçerek ulaşır ve burada sinaps yapmaktadır. Toplamda her iki tarafta 6 milyon akson bulunmaktadır. Olfaktör nöronların yaşam süreleri 3-7 hafta arasında değişmekle birlikte yenilenme özelliğine sahiptirler (2, 18).

Mikrovillar hücreler: Apikal bölgelerinde mikrovilluslar bulunduran, epitelyal yüzeyin yanında bulunan hücrelerdir. Mikrovillar hücreler silyalı olfaktör nöronların

1/10'u kadar sayıdadır. Bu hücrelerin taban kısmından çıkan aksona benzer ince lifler lamina propriaya doğru uzanırlar. Apikal bölgede bulunan silyalar daha yeni hücrelerde daha gelişigüzel hareket ederler. Böylece daha fazla kimyasal uyarana cevap verirler. Hücre gelişimi artıp santral bağlantılar arttığında, hareket yavaşlar ve cevap daha seçicilik kazanır (18).

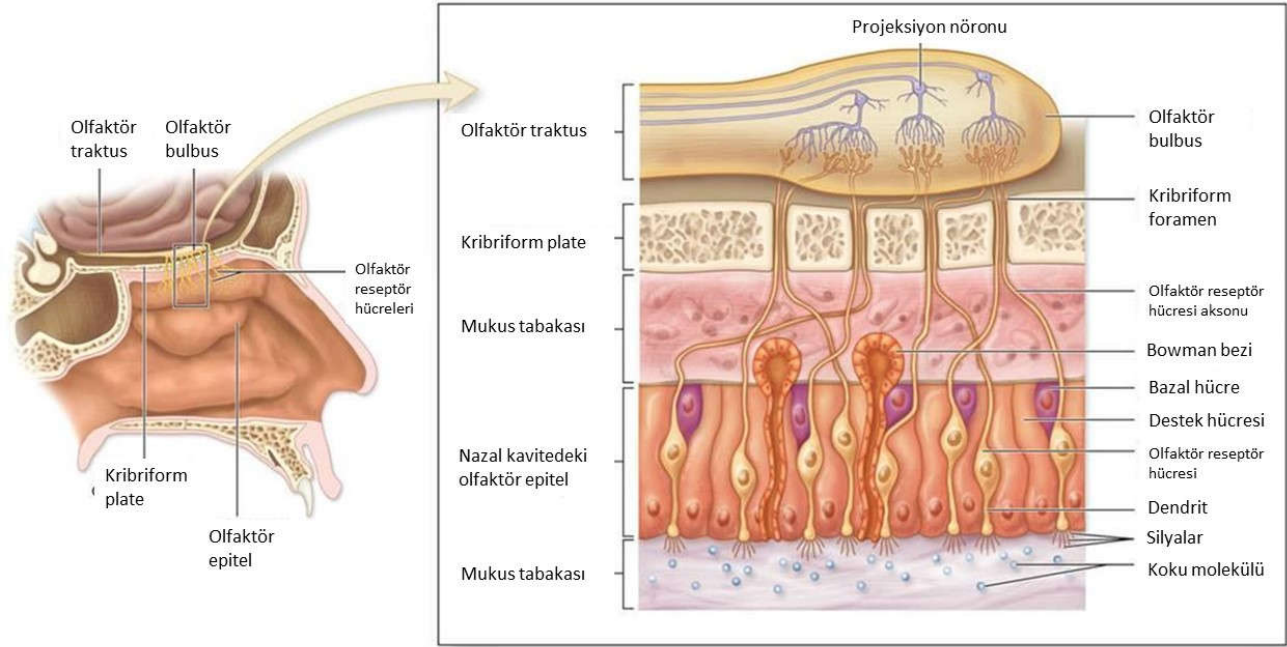
Destek hücreleri (Sustentakuler hücreler) : Olfaktör nöronlar ile mikrovillar hücreleri arasında apikal sık bağlar oluşturur. Aksiyon potansiyeli oluşmasında görevli olan bu hücrelerin koku iletiminde bir rolü yoktur. Aynı zamanda kokuların etkisizleştirilmesi, olfaktör nöronların yabancı maddeler karşı korunmasında ve mukus üretiminin düzenlenmesinde görevlidirler (18, 19).

Bazal hücreler: Bazal membran ile temas halinde olan poligonal hücrelerdir ve 2 farklı grupta incelenirler.

Horizontal bazal hücreler: Bazal laminanın hemen üzerinde yer alırlar.

Globöz bazal hücreler: Horizontal hücreler ile immatür nöronlar arasında yer alır. Nöronal ve nöron dışı yapıların yeniden oluşturulmasını sağlar.

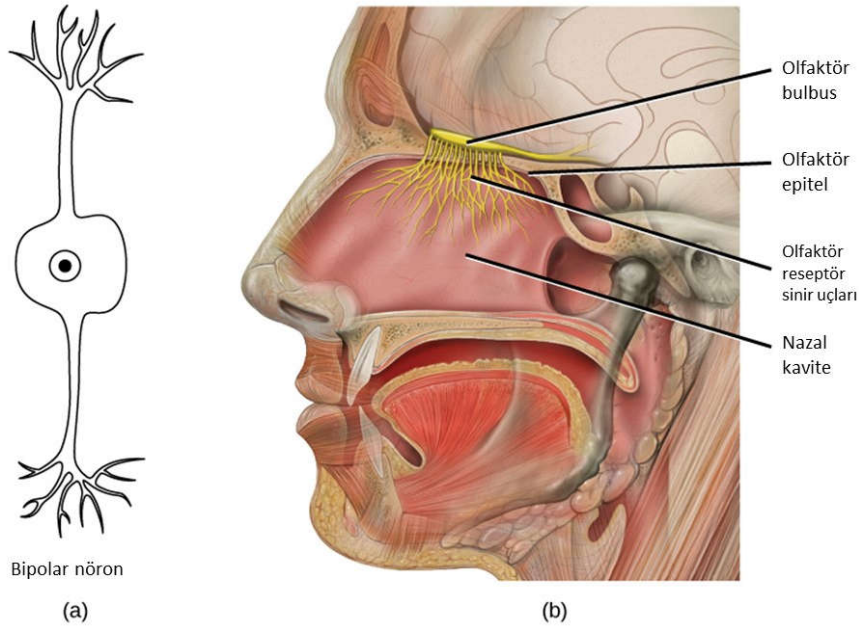
Lamina propria, olfaktör nöroepitelin bazal membranının altında yer alır. Lamina proprianın en belirgin yapısı, mukus üreten Bowman bezleridir. Tubuloalveolar yapıda olan bu bezler olfaktör nöroepitele yakın olarak yerleşiktirler ve iyon-su regülasyonunda rol oynar. Bowman bezleri, koku alınmasında önemli olan mukusun üretimini sağlarlar. Bowman bezleri insanlarda sadece seröz salgı üretmektedir (18).



Şekil 1. Olfaktör Nöroepitel¹

Olfaktör bulbus: Olfaktör nöronların sinaps yaptığı olfaktör bulbus, anterior kranial fossada frontal kortekse bitişik vaziyette yerleşiktir (Şekil 2). Olfaktör bulbus (OB) içerisinde iki tip esas hücre (mitral hücreler ve tufted [kümelenmiş] hücreler) ve üç tip intrinsik nöron (periglomerüler hücreler, granül hücreleri ve kısa akson hücreleri) vardır. Bu sinapsların ve postsinaptik uzantıların oluşturduğu yoğun nörofibril yumağına glomerül adı verilmektedir (20).

¹ <https://saurabhmaru.wordpress.com/images/smell-final/> internet sitesinden 24.10.2017 tarihinde alınarak uyarlanmıştır.



Şekil 1. Bipolar nöron ve olfaktör bulbus²

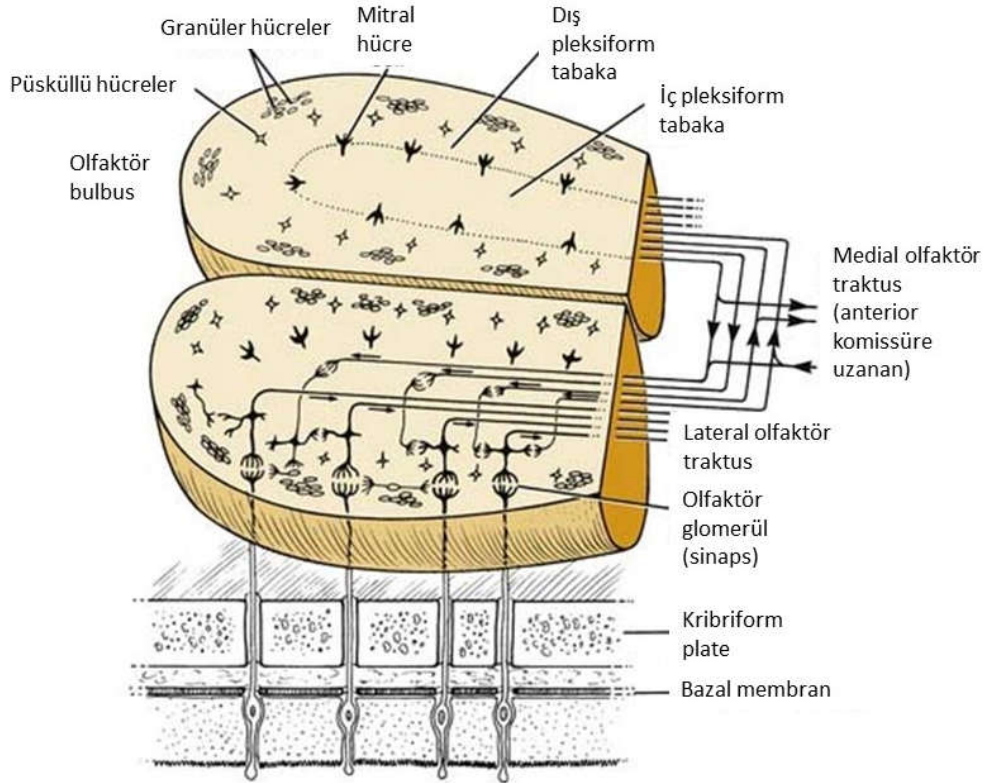
Olfaktör bulbus birçok katmandan oluşur (Şekil 3). Dıştan içe doğru tabakalar:

1. Glomerüler tabaka
2. Dış pleksiform tabaka
3. Mitral hücre tabakası
4. İç pleksiform tabaka
5. Granüler hücre tabakası

Glomerüler tabaka en dışta yer alan tabakadır ve olfaktör reseptör nöronlarının ikinci nöronlarla sinaps yaptıkları yerdir. Bu bölge mitral hücrelerin dentritleri, olfaktör sinir lifleri ve periglomerüler hücrelerden oluşur. Olfaktör bulbusun ana hücreleri mitral hücrelerdir ve erişkin insanlarda yaklaşık 50.000 adet bulunur. İç ve dış pleksiform tabaka arasında yer alan mitral hücreler olfaktör bulbusdaki en büyük nöronlardır. Her bir bipolar olfaktör nöron mitral hücre ve kümelenmiş hücrelerin dentritleri ile olfaktör bulbusda bulunan yuvarlak glomerüllerde sinaps yapar (18, 21).

² <https://courses.lumenlearning.com/boundless-ap/chapter/taste-and-olfaction> internet sitesinden 24.10.2017 tarihinde alınarak uyarlanmıştır.

Mitral hücrelerin ve kümelenmiş hücrelerin apikal dendritleri glomerüllerin içine doğru uzanır. Her bir mitral hücre en az 1.000 olfaktör sinir lifi ile temas eder. Hem mitral hücreler hem de kümelenmiş hücreler tek bir glomerüle tek dendrit gönderirken, dış pleksiform tabakaya birçok dendrit gönderirler. Glomerül ve mitral hücrelerin aksonları birleşir ve lateral olfaktör traktı oluşturur. Kümelenmiş hücreler, inhibituar internöron olan granüler hücrelerden input alır. Aksonları yoktur, dendritleri mitral ve kümelenmiş hücrelere inhibituar stimulus gönderir. Böylece özelleşmiş mitral hücre dendritleri uyarılarak seçici bir algılama yaratır. Genç kişiler bu glomerüllerin binlercesine sahipken, yaş ilerledikçe bunlar azalır ve 80 yaş üstünde neredeyse tamamen yok olur (21).



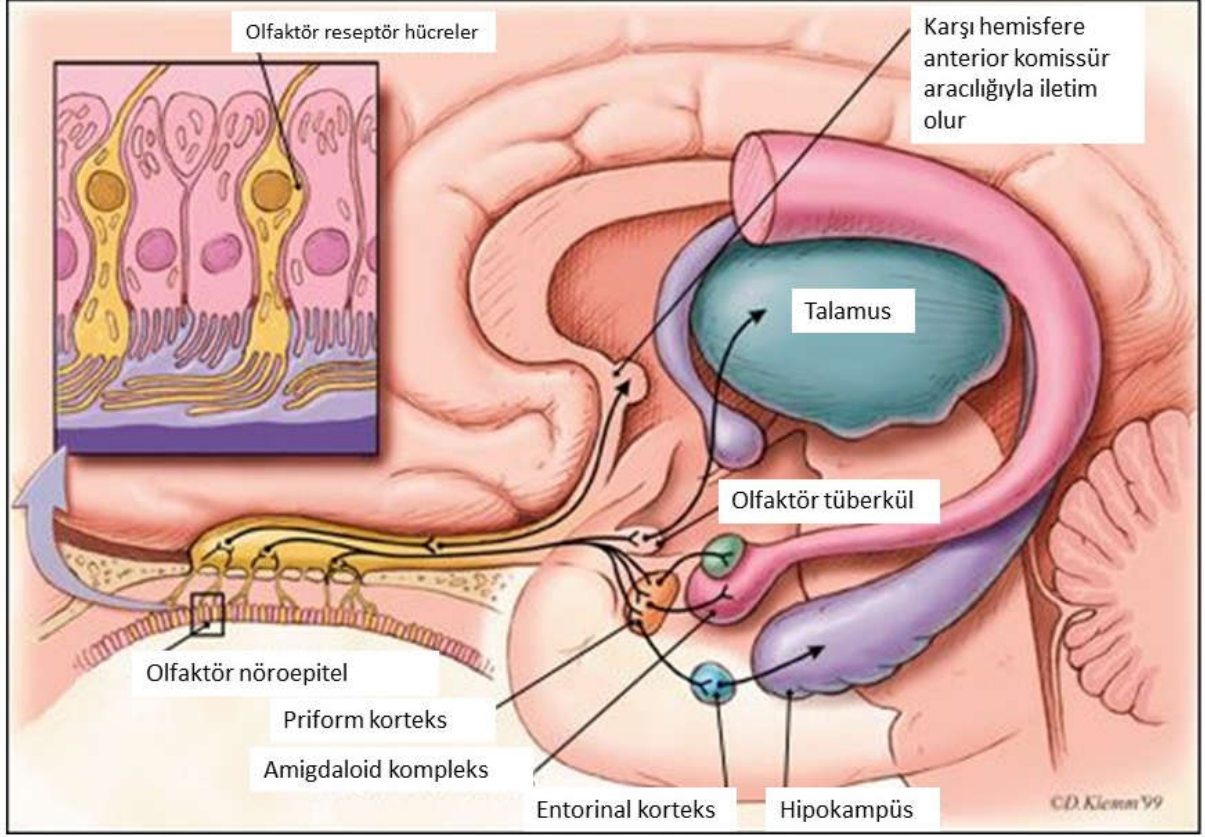
Şekil 2. Olfaktör bulbusun histolojik yapısı (15 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)

Koku ile ilişkili nöral sinirler; olfaktör sinir (1. kraniyal sinir), trigeminal sinir (5. kraniyal sinir) ve terminal sinir (0. Kraniyal sinir)'dir.

Koku duyusunun büyük kısmı olfaktör sinir tarafından sağlanır. Olfaktör sinir, koku algılama ve kokuları birbirinden ayırmada sorumludur. Aksesuar olfaktör sinir, 1. kraniyal sinir yapıları içinde yer almakla beraber, koklanamayan veya koklandığı bilinçli olarak algılanamayan kokuların santral sinir sistemine iletilmesi kısmında rol sahibidir (feromonlar gibi). Bu sistemin hipotalamus ile ilişkili olduğu ve seksüel tercihlerde rol aldığı düşünülmektedir (22, 23). Trigeminal sinirin serbest sinir uçları nazal mukozaya dağılır ve somatosensöriyel duylardan sorumludur. Soğuk, yanma, gözyaşı salgısı oluşumu, solunum inhibisyonu ve diğer nazal rahatsız edicilere karşı refleks tepkiler verilmesinden sorumludur. Zararlı uyarılara cevap olarak substance P ve kalsitonin gen ilişkili peptid salgılanır, nazla mukozada ödem ve sekresyonla sonuçlanır. Terminal sinir lifleri çok ince olup myelinsizdir ve olfaktör gangliondan köken alır, olfaktör sinirle birlikte kribriform tabakadan geçer ve nazal mukozada sonlanır. Otonomik, nöromodülatör ve sensöriyel nöronlardan oluştuğu ve aynı zamanda feromonlarla ve seksüel davranışlarla ilişkisi olduğu düşünülmektedir (24).

Dentritler ve aksonlar lamina propriada bir araya gelirler ve Schwann hücrelerinin plazma membranı ile sarılırlar, böylece olfaktör sinir oluşur (19). Olfaktör sinir burun çatısındaki kribriform tabakadan geçer ve sinaps yapmak üzere olfaktör bulbusa uzanır. Her iki bulbustaki mitral ve kümelenmiş hücrelerin aksonları iki tarafta da olfaktör traktusu oluşturur. Bu yapı olfaktör yol vasıtası ile primer olfaktör korteks denen ve farklı komşu merkezleri de içeren bölgelerde sonlanır. Prepriform ve periamigdaloid alanlar temporal lobda primer olfaktör korteksi oluşturur. Priform korteks, olfaktör tüberkül, anterior olfaktör nükleus, amigdaloid korteks, kortikal amigdaloid nükleus ve entorinal alanlar primer olfaktör kortekse dâhildir (Şekil 4). Priform korteks merkezi koku bölgeleri içerisindeki en büyük alandır. Bu bölgelerin uzantıları talamusa gider. Talamik bağlantıların koku algısının bilinçli mekanizmasını oluşturduğu düşünülürken, entorinal ve amigdaloid alanın algısı limbik sisteme dahildir ve daha çok kokunun duygusal komponenti ile ilgilidir (25-27). Talamustan çıkan lifler orbitofrontal neokortekse de uzanırlar. Daha üst uzantılar orbitofrontal korteks, mediodorsal talamus ve hipotalamusta toplanır. Bu durum koku duyusunun diğer pek çok farklı duyu ile olan ilişkisini açıklamaktadır. Tüm bu geniş ağa rağmen insan koku duyusunun posterior orbitofrontal korteks ve anteromedial temporal lobda

bulunduğu kabul edilir. Bu bölgelerin hasarında kokuların tanınmasında, ayırt edilmesinde ve depolanmasında bozukluk olur (26-28).

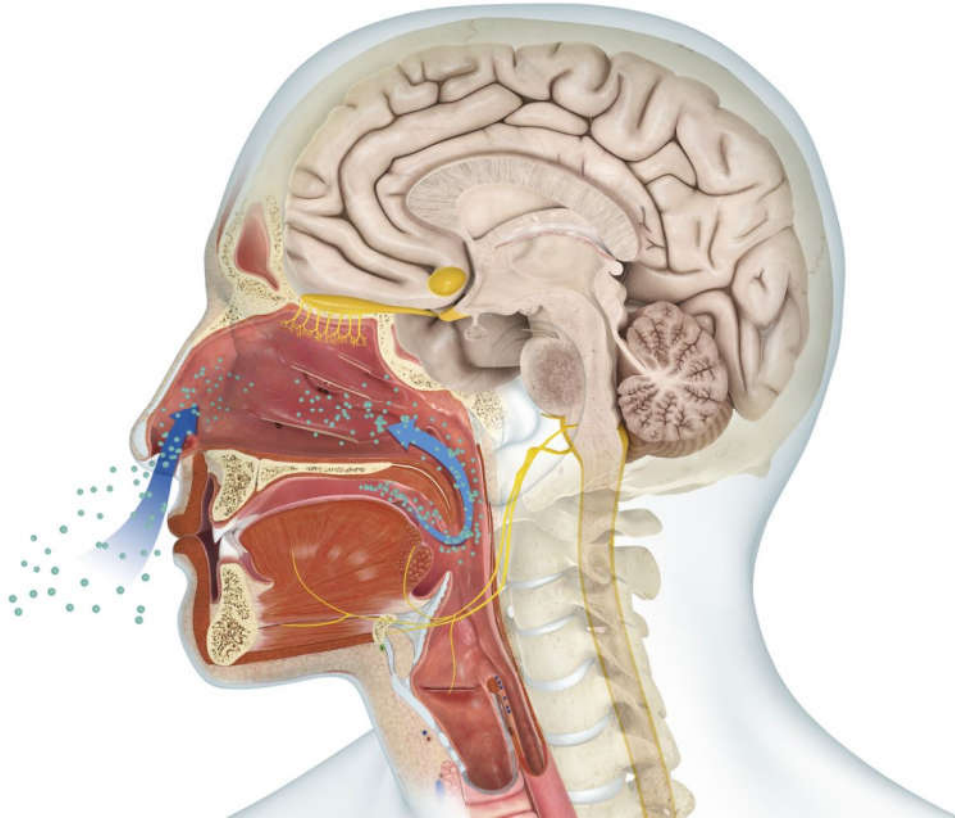


Şekil 4. Primer olfaktör korteks³

³ <http://www.aafp.org/afp/2000/0115/p427.html> internet sitesinden 24.10.207 tarihinde alınarak uyarlanmıştır.

4.2 Koku Sistemi Fizyolojisi

Koku duyusu ve koku algısının oluşumu için bilinen ilk kural nefes alma ile hava nazal kaviteye girdiğinde koku uyarısının oluşması için koku moleküllerinin olfaktör alana ulaşması gerekliliğidir. Bu iki yol ile mümkündür. Birincisi, burun deliklerinden giren havanın türbülans etkisi ile olfaktör yarıktaki olfaktör alana ulaşması şeklindedir (ortonazal akım). İkinci yol ise, oral kaviteden giren havanın, orofarenksten nazofarenkse geçmesi ve retrograd olarak olfaktör alana ulaşması şeklindedir (retronazal akım) (Şekil 5).



Şekil 5. Ortonazal ve retronazal koku yolları⁴

Olfaktör alana koku molekülleri hava içinde difüzyon ile ulaşır. Bu bölgeye bu moleküllerin ulaşması için öncelikle nazal hava akımının normal olması gereklidir. Nazal hava akımının %50'si orta meatustan, %35'i inferior meatustan, %15'i olfaktör

⁴ <http://www.luotuofushi.net/what-is-the-respiratory-system-of-a-starfish-496146> internet sitesinden 24.10.2017'de alınarak uyarlanmıştır.

alandan geçer (29). Koku almak için suda ya da yağda eriyebilen bileşiklerin olfaktör bölgeye ulaştıktan sonra, reseptör hücrelerinin üzerini örten mukusla temasa geçmeleri gerekmektedir. Her koku hücresinde kimyasal koku uyarılarına yanıt veren hücre bölgesi silyumlardır (18).

Herhangi bir maddenin kokusunun alınmasında, solunan havadaki madde konsantrasyonu, olfaktör mukozaya ulaşan koku hacmi, olfaktör mukozanın durumu, maddenin suda ve yağdaki çözünürlüğü, olfaktör iletim mekanizmasının ve santral olfaktör merkezlerin sağlam olması gibi pek çok faktör sorumludur (21).

Koku ile ilgili pek çok teori ortaya atılmıştır.

1. Dalga teorisi: Kokulu maddelerin ses ve ışık gibi bir takım dalgalar yayması prensibine dayanmaktadır.
2. Korpüsküler teori: Kokulu madde partiküllerinin havada taşınması sonrası olfaktör yüzey membranında kimyasal etkileşime girerek değişiklikler yaratması prensibine dayanmaktadır. Bu teorinin kimyasal, fiziksel, elektrokimyasal, vibrasyon, penetrasyon vb. çeşitli alt grupları vardır(18).

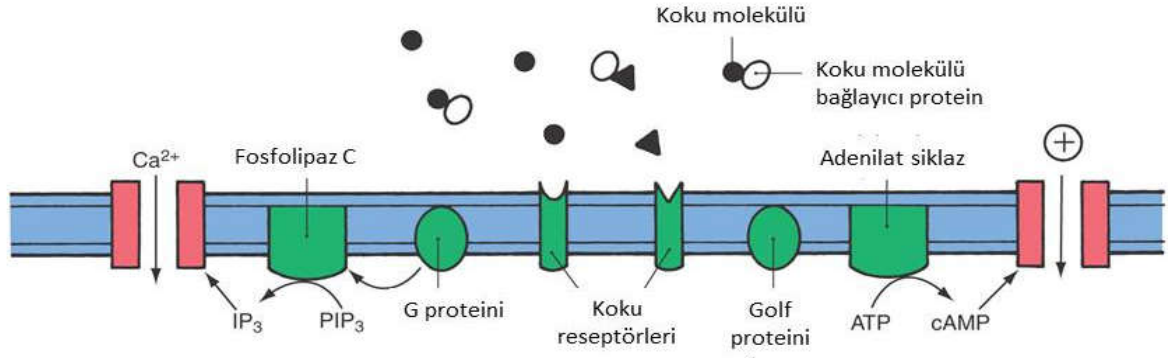
Genellikle kabul edilen görüşe göre memelilerde, koku moleküllerinden sağlanan kimyasal bilginin elektriksel aksiyon potansiyeline dönüştürülmesi, koku molekülleri ile olfaktör silyalar üzerinde yer alan reseptör proteinler arasında olan etkileşimler sonucudur. Koku ayırt edilmesi ilk olarak primer nöron seviyesinde başlar. Olfaktör reseptörde bulunan transmembran reseptör proteinindeki varyasyonlar farklı kokuların ayırt edilmesini sağlamaktadır. Koku genleri, 30.000 genomluk insan genomunun yaklaşık 1000 genlik kısmını kapsayarak en büyük gen ailelerinden birini oluşturmaktadır (18, 30).

Buruna ulaşan koku molekülleri absorpsiyonları, çözünürlükleri ve kimyasal reaksiyonlarına göre Bowman bezleri tarafından salgılanan mukus tarafından işleme uğratılırlar. Mukus kalınlığı 5 ile 30 mikrometre arasında değişir. Mukus içinde su, elektrolitler, çeşitli mukopolisakkaridler, antikorlar, enzimler ve koku molekülü bağlayan proteinler mevcuttur. Özelliklerine göre hidrofobik koku moleküllerini bağlayıp, koku transportuna yardımcı olan, mukus içerisinde bulunan ve “Koku Bağlayıcı Protein” (KBP) olarak adlandırılan bir protein ailesi tespit edilmiştir. Bu proteinler hem koku moleküllerinin konsantrasyonunu havaya göre 10.000 kat

arttırırlar ve koku moleküllerinin reseptör hücrelere ulaşım reaksiyona girmesini sağlarlar (31). Bu proteinler düşük moleköl ağırlıklı, çözünür proteinlerdir. Bu proteinler reseptör membran boyunca içe ve dışa katlanarak membranı yedi kez delip geçerler. Koku duyusunda görevli olfaktör reseptör olan *Golf* protein de bu gruba dahildir ve bu G proteini sadece olfaktör epitelde bulunmaktadır (32).

Koku molekülleri reseptöre bağlanıp reseptörün moleküler şeklini değiştirdiğinde hücre içi olaylar zinciri tetiklenir ve iletim mekanizması başlamış olur. Reseptör uyarıldığında G-proteininden bir alfa alt birimi koparak uzaklaşır ve hücre içindeki adenilat siklazı enzimini aktive ederek ikincil haberci olarak cAMP artmasına neden olurlar. Böylece siklik nükleotid iyon kanallarını açılır. Bu ise sodyum, potasyum, kalsiyum gibi pozitif iyonların hücre içine göçüne ve sonuç olarak depolarizasyona neden olur. Bu sırada kalsiyum kanallarından kalsiyumun hücre içine girmesi, kalsiyum bağımlı klor kanallarını aktive eder. Klor hücre dışına çıkar, bu durumda da depolarizan etkiye sahiptir. Bu olayların sonucunda olfaktör reseptör hücrelerde aksiyon potansiyeli başlar. Koku uyarında ek yolların da etkisi vardır. Başka bir grup G-proteini membran bağımlı fosfolipaz C aktivasyonda rol alır. Bu enzim plazma membranında lipid fosfatidilinositol 4,5-bifosfatı hidrolize eder ve inositol trifosfat (IP3) ve diaçil gliserol (DAG) oluşur. Yani bu iki moleköl de ikincil haberci olarak görev yapar. Bunların her ikisi de iyon kanalları ve hücre içi kalsiyum depoları üzerinde etkilidir. Koku iletiminde cAMP ve IP3 aracılı yolların birlikte mi yoksa ayrı ayrı mı etki gösterdiği kesin değildir. Ancak her iki sisteminde aynı hücrede var olduğu, buna rağmen iletimde sadece cAMP sisteminin etkin olduğu düşünülmektedir, çünkü bu sistem devre dışı bırakıldığı zaman fareler koku alamaz (Şekil 6) (2).

Periferik olfaktör reseptör hücreleri depolarize olduklarında bu elektrik uyarımı, olfaktör duysal aksonların glomerüller içinde ikinci seviye mitral ve kümelenmiş hücreler ile sinaps yaptığı olfaktör bulbusa doğru gönderilirler. Nazal kavitede, geniş çaplı ve genetik olarak belirlenmiş bir organizasyon görülür. Bu organizasyon, bilgi akışı olfaktör bulbusun glomeröl ve mitral hücrelerine ulaştığında daha spesifik hale gelir. Yapılan bazı araştırmalar farklı glomerüllerin farklı kokulara yanıt verdiğini düşündürmektedir. KBP'ler iletimde görev almaları yanı sıra reseptör koruyucu görev de yaparlar ve aşırı miktardaki kokunun reseptörlere ulaşmasını engellerler (18).



Şekil 6. Koku duyusu fizyolojisi⁵

Koku reseptörleri uyarılmalarını izleyen ilk saniye içerisinde yaklaşık %50 oranında adapte olurlar. Reseptörlerin adaptasyonu denilen durum; hoş olmayan bir kokuya uzun bir süre maruz kalınırsa bir süre sonra fark edilmez olması şeklinde tanımlanır. Bu olay koklanmakta olan özgün kokuya özel olup diğer kokulara ait eşikler değişmez. Bir kokunun şiddetindeki farklılaşmanın saptanabilmesi için koku veren maddenin yoğunluğunda %30 düzeyinde bir değişiklik olmalıdır (6).

4.3 Koku Bozuklukları

Koku bozuklukları ölçülebilen ve tanımlanabilen özellikleri bakımından iki ayrı grupta incelenebilir.

Nicel koku bozuklukları; belli bir koku testi ile rakamsal olarak tanımlanabilen yani ölçülebilen değerlere sahip bozukluklardır. Hiç koku alınmaması **anozmi**, koku algılamasının azalmış olması **hipozmi**, koku algılamasının normal olması ise **normozmi** olarak adlandırılmaktadır (33).

Nitel koku bozuklukları daha çok kokunun algılanmasındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır.

⁵ <https://clinicalgate.com/olfaction-and-taste> internet sitesinden 24.10.2017’de alınarak uyarlanmıştır.

Parozmi, inhale edilen kokunun yanlış algılanmasıdır.

Fantozmi, koku uyarı yok iken saniyeden daha uzun bir süre için kokunun algılanması durumudur.

Kakozmi, kötü koku uyarını olmaksızın kötü koku algılanması durumudur (34).

Koku bozuklukları klasik olarak ise lezyon lokalizasyonuna göre temelde ikiye ayrılır (21, 35).

1-İletim tipi koku bozuklukları: Koku verici maddelerin, olfaktör nöron reseptörlerine ulaşmasını fiziksel olarak engelleyen durumlar (sinonazal hastalıklar ve nazal tümörler gibi) ile üst hava yolunun aktif olmadığı durumlar (trakeotomi veya trakeostomi varlığı gibi) iletim tipi koku bozukluklarını oluşturmaktadır.

2-Sensörinöral tip koku bozuklukları: Koku iletiminin sinirsel yolunu ve koku uyarısının santral işleme aşamasındaki bozuklukları içerir (üst solunum yolu enfeksiyonları, nörodejeneratif hastalıklar, epilepsi, kafa travmaları gibi).

4.4 Koku Hastalıklarında Etiyoloji

Koku hastalıklarında etiyolojisi geniş bir yelpazeye sahiptir. Etiyolojik faktörler Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Koku hastalıkları etiyolojileri

Konjenital Nedenler	
Kallman Sendromu	Orbital hipertelorizim
Pigmenter anomalite (Genetik orjinli spesifik anosmi)	Hipozmi-hipoaguzi sendromu
Burun Hastalıkları	
Septum deviasyonu	Kronik inflamatuvar hastalıklar (Sifiliz, tüberküloz, sarkoidoz vb.)
Allerjik rinit	Atrofik rinit
Vazomotor rinit	Rinitis medikamentoza
Nazal polipozis	Sjörger sendromu
İnfluenza, rinosinüzitler	Konka ve septum arası yapışıklıklar
Metabolik Nedenler	
A, B6, B12 avitaminozu	Kistik fibrozis
Çinko yetmezliği	Abetalipoproteinemi
Bakır yetmezliği	Kronik renal yetmezlik
Protein-kalori malnütrisiyonu	Gut
Total parenteral beslenme	Whipple hastalığı
Tümörler	

Intranazal tümörler	Hipofizer tümörler
Nöro-olfaktif tümörler	Nazofaringeal tümörler
Kribriform plate menenjiom	Suprasellar menenjiom
Estezyonöroblastoma	Paranasal tümörler
Paraoptik kiazma tümörleri	Lösemik infiltrasyonlar
Osteomlar	Diğer benign ve malign tümörler
Nörolojik ve Psikiyatrik Nedenler	
Familyal disotonomi	Menenjit
Refsum hastalığı	Migren
Temporal lob epilepsisi	Serebrovasküler yetmezlik
Alzheimer hastalığı	Depresif hastalıklar
Parkinson hastalığı	Şizofrenik hastalıklar
Myastenia gravis	Alkolizm
Multpl skleroz	Hidrosefali (3. Ventrikül çökmesine bağlı koku bozukluğu)
Transien iskemik atak	Olfaktör referans sendromu
Endokrinolojik Nedenler	
Diabetes mellitus	Cushing sendromu
Hipertiroidizm	Primer amenore
Hipotiroidizm	Gonadal diskinezi (Turner sendromu)
Addison	Jigantizm
Konjenital adrenal hiperplazi	Adipozogenital distrofi (Froelich sendromu)
Pseudohipoparatiroidizm	
T travma	
Nazal fraktür	Sinir ve yol hasarı
Frontal fraktür	Oksipital hasar
Frontal lob hemorajisi	
İlaçlar	
Antienflamatuar ajanlar • Kolşisin • Deksametazon • Hidrokortizon • Penisilamin	Antihistaminikler ve dekonjestanlar • Klorfeniramin • Loratadin • Psödeefedrin
Antibiyotikler • Ampisilin • Azitromisin • Siprofloksasin • Klaritromisin • Tetrasiklin • Metronidazol	Antidepresanlar • Amitriptilin • Klomipramin • Desipramin • Doksepin • Nortriptilin
Antikonvülzanlar • Karbamazepin • Fenitoin	Antiparkinson ajanlar • Levodopa
Antitiroidler • Metimazol	Lipid düşürücü ajanlar • Fluvastatin

	• Lovastatin
<i>Antihipertansif ve kardiyak ilaçlar</i> • Asetazolamid • Kaptopril • Diltiazem • Nifedipin • Propranolol • Nitrogliserin	<i>Antineoplastik ajanlar</i> • Sisplatin • Doksorubisin • Metotreksat • Vinkristin
<i>Antimanik ilaç</i> • Lityum	<i>Antipsikotikler</i> • Klozapin • Trifluoperazin
Opiatlar, kodein, morfin	Kokain HCL
Kimyasal Gazlar	
Sülfirik asit	Benzen
Karbon disülfid	Trikloretilen
Hidrojen selenid	Benzol
Etil asetat	Hidrojen sülfid
Fosfor klorid	Bütil asetat
Formaldehit	Nitröz gazlar
Endüstri Tozları	
Kokain	Kağıt
Çimento	Silikon dioksit
Kadmiyum	Kül
Baharat	Krom
Un	Nikel
Pamuk	Tebeşir
Kurşun	Potasyum
Tıbbi Girişim	
Rinoplasti	İnfluenza aşılması
Paranasal sinüs operasyonları	Hemodializ
Larenjektomi	Tiroidektomi
Anterior kraniotomi	Hipofizektomi
Frontal lobotomi	Adrenalektomi
Temporal lobotomi	Orşiektomi
Anestezi sonrası	Ooferektomi
Radyoterapi	Gastrektomi
Kronik Sigara Kullanımı	
Presbiosmi	
Fizyolojik Nedenler	
Sirkadien değişim	Gebelik
Menstruasyon	

4.5 Retronazal ve Ortonazal Koku Arasındaki Farklılıklar

Koku uyarısının oluşması için ortam havasının olfaktör alana ulaşması gereklidir ve bu iki yol ile mümkündür. Birincisi, nostrillerden giren havanın türbülans etkisi ile olfaktör alana ulaşması şeklindedir (**ortonazal koku**). İkinci yol ise, oral kaviteden giren havanın, orofarenksten nazofarenkse geçmesi ve retrograd olarak olfaktör alana ulaşması şeklindedir (**retronazal koku**) (36). Rozin retronazal kokuyu ve ortonazal koku arasındaki farklılığı şu şekilde tanımlamıştır: ortonazal koku dış dünya ile ilişkili iken retronazal koku iç dünya ile ilişkilidir (12).

Koku duyusunun algılanması, nazal havanın olfaktör alana ulaşması ve sonrasında transdüksiyon ile hipokampal formasyon ve kortikal algılama süreci ile tamamlanmaktadır. Bu ileti sisteminin başlangıcında yer alan ortonazal ve retronazal hava akımı ile gelen koku partiküllerinin taşınması koku bağlayıcı proteinler ile gerçekleşmektedir. Koku algılanabilmesi için olfaktör bölgeye ulaşan partiküllerin, reseptör hücrelerinin üzerini örten mukusla temasa geçmeleri gerekmektedir (2). Koku moleküllerinin olfaktör reseptörler üzerinde meydana getirdiği uyarımda ortonazal ve retronazal yollar arasında farklılıklar yoktur.

Koku duyusunda ortonazal akım daha önemli olmakla birlikte, olfaktör epitelin retronazal stimülasyonunun da önemli olduğu ve muhtemelen yemek yeme sırasında tat almada rol oynadığı anlaşılmıştır (37). Yiyeceklerin çiğnenmesi ile birlikte olfaktör nöroepitele ikinci yol ile uyarılar ulaşmaktadır. Soğuk algınlığı veya grip gibi nazal obstrüksiyona sebep olacak durumlarda koku uyarıcı hücrelere ulaşamaz. Bunun sonucunda koku duyusu oluşamaz ve tat duyusundaki azalma ile birlikte yemeklerden alınan lezzet azalır.

Retronazal algı ve ortonazal algı birbirinden açıkça farklıdır. Peynir, kahve gibi gıda kokuları burun önünden ya da ağız içinden sunulduğunda farklı duyulara neden olabilir. Hava akışı düzenindeki farklılıklar yani olfaktör nöroepiteldeki hava akımı yönü, koku bilgisinin işlenmesinde farklılıklara yol açabilir. Bu hipotez, nazal hava akımının kokuları algılamadaki önemini vurgulayan çalışmalar ile desteklenmektedir (12, 38). Psikofiziksel, elektrofizyolojik ve görüntüleme çalışmalarının sonuçları da ortonazal ve retronazal uyarıların algılanması ve işlenmesi açısından farklılıklar olduğunu göstermektedir (39) Aynı zamanda morfolojik çalışmalarda olfaktör reseptör

nöronlarının septumun dorsoposterior ve üst konka bölümünde daha yoğun olduğu bulunmuştur (40).

Gıdaların oral işlenmesi ve yutkunma sırasında duyular arasında doğrusal olmayan bir etkileşim meydana gelir. Örneğin, benzaldehitin retronazal olarak uygulanan kokusu (badem kokusu) sakkarozun tatlı tadı ile güçlenir. Fakat uyarı, su gibi bağlamsal olarak uyuşmayan farklı bir tada sahipse durum böyle değildir. Bunun aksine, tadın kokular tarafından nispeten daha zayıf bir seviyede olduğu görülmektedir (41).

Olfaktör reseptörler; kendilerine temas eden ve fosfolipitten zengin membranlarında çözünebilen maddelere karşı yanıt verebilirler. Bu yanıt verebilme potansiyeli koku eşiği olarak tanımlanmaktadır. Ortonazal ve retronazal koku alma eşiği ve kokunun lokalize olabilme yeteneği bakımından farklıdır. Olfaktör alana ulaşımın daha kısa bir yoldan gerçekleşmesi nedeniyle ortonazal uyaran eşik değerleri retronazal uyarılar ile karşılaştırıldığında daha düşüktür.

Ortonazal ve retronazal uyaranlar farklı paternde beyin aktivasyonunu uyarmaktadır. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemeler ile ortonazal ve retronazal aktivasyonun serebral seviyede farklı bölgelerde olduğu gösterilmiştir. Retronazal uyaran aktivasyonu santral sulkus tabanında ağız boşluğunu temsil eden bölgeler ile aynı lokalizasyonda bulunmuştur (39).

Retronazal koku algılanmasının biyolojik rolü ile ilgili yeni çalışmalar algılanan doyumun retronazal aroma salınımı derecesine göre düzenlendiğini göstermektedir. İnsanlarda oral işleme ısırik boyutu, işleme süresi ve yemek süresine bağlı olarak farklılık gösterir. Küçük ısırik boyları ve daha uzun süreli ağızda işleme süresi, daha yüksek aroma salınımına sebep olmaktadır. Bir başka klinik özellik, retronazal stimülasyonun yutkunma indükleyici etkisidir. Yutkunma üzerinde modüle edici etkiye sahip diğer faktörler uyaran boyutu ve yapısı, tükürük ve kas gücü olarak sayılabilir. Şu anda retronasal uyarılma, yutkunma refleksini tetiklemek için yalnızca bir olasılıktır. Ancak yine de, örneğin yutkunma bozuklukları olan inmeli hastalarda aspirasyonu önlemeyi amaçlayan ve yutkunmayı koordine etmek için kullanılacak bir klinik seçenek haline gelebilir (12).

4.6 Koku Duyusunun Değerlendirilmesi

Koku alma eksikliği toplumda nadir görülen bir durum değildir. Landis ve arkadaşları tarafından yapılan üst solunum yolları ile ilgili şikayetleri olmayan 1240 hastada anozmi oranı %4,7 ve hipozmi oranı %16 olarak bulunmuştur (42). Bu hali ile belirli hastalıkların tanısında veya izleminde kullanılan koku ölçekleri bulunmaktadır. Alerjik rinit hastalarını tedavi etmek için geliştirilen kanıta dayalı kılavuz ARIA (Allergic Rhinitis And Its Impact On Asthma, Alerjik Rinit Ve Astma Üzerine Etkisi) kılavuzunda, EPOS 2012 (Rinosinüzit ve Nazal Polipler Üzerine Avrupa Durum Raporu 2012)'de akut rinosinüzit tanı kriterleri içerisinde, genel sağlık semptomları ve rinolojik semptomları birleştirerek sinonazal problemlerin değerlendirildiği Sinonazal Sonuç Testi 22 (SNOT-22) anketinde bir tanı kriteri olarak yer almaktadır (8-10). Aynı zamanda son yıllarda yapılan çalışmalar koku bozukluğundaki ölçülebilir değer düşüklüklerinin Parkinson Hastalığı habercisi olabileceği yönündedir. Parkinson hastalığı yanında Alzheimer hastalığı, Multipl Skleroz gibi daha ciddi patolojilerinde belirtisi olabilir (11).

Koku alma bozukluklarının varlığını ve derecesini değerlendirmek için klinik öykü önemlidir ancak yeterli değildir ve tanı tetkikleri ile desteklenmesi gereklidir. Koku değerlendirilmesinde kültürler arası farklılıklara ilişkin olarak, koku fonksiyonunu incelemek için yıllar boyunca çeşitli koku testleri önerilmiştir. Farklı popülasyonlarda koku öğelerine aşinalık çok önemlidir ve testin gelişme alanını sınırlandırabilir (43). Koku fonksiyonlarını değerlendirilmek için standardize edilmiş psikofizik testler ve elektrofizyolojik testler geliştirilmiştir. Elektrofizyolojik testlerde burun içine gönderilen kokuya karşı beyinde oluşan yanıtlar EEG yardımı ile kayıtlanabilmekte ve böylece olfaktör uyarılma potansiyelleri elde edilebilmektedir. Bu potansiyeller ile kişinin koku duyusunun ölçümünde objektif bir değerlendirme yapılabilmesine olanak tanımaktadır. Psikofizik testler koku kaybının klinik değerlendirmesi için kullanılırken, elektrofizyolojik testler öncelikli olarak araştırma amaçlı kullanılmaktadır (44).

4.6.1 Ortonazal Koku Duyusunun Değerlendirilmesinde Kullanılan Psikofizik (Subjektif) Koku Testleri

Psikofizik testin değerlendirilmesi sırasında odyograma benzer şekilde koku alma uyarısı sağlanır ve testin sonucu hastanın tepkisine bağlıdır. Bu nedenle, talimatları anlayabilen ve uygulayan, aynı zamanda seçimleri

klinisyene/araştırmacıya iletebilen bir kooperasyon gerektir (34). Psikofizik testlerde koku tanımlama (OI), koku ayırt etme (OD) ve koku eşiği (OT) belirlenmektedir. Kişinin algılayabildiği en düşük konsantrasyondaki koku, koku eşik değeri olarak adlandırılır (45).

Koku eşik testinde bir kokunun azalan ve artan konsantrasyonları test yapılan kişiye sunulur ve o koku için fark edilebildiği en düşük konsantrasyon not edilir. Ancak bu konsantrasyon sabit bir rakam değildir ve her denemede farklı sonuçlar elde edilebilir. Bu nedenle ortalama eşik değeri matematiksel olarak hesaplanır. Eşik belirleme testinde bütanol veya feniletil alkol gibi bir kokulandırıcı bulunan koklama şişesi ve içerisinde sadece su bulunan bir diğer şişe hastaya sunulur. Hastadan kokulandırıcı içeren şişeyi tanımlaması istenir. Bütanol ile yapılan koku eşik testlerinin trigeminal sinir uyarımı da yapabileceğinden dolayı, son zamanlarda koku eşik testlerinin feniletil alkol ile yapılması önerilmekte ve olfaktör sinir fonksiyonlarının daha izole olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir (34).

Ortonozal olarak kokuların tanımlanması ve ayırt edilmesi eşik üstü düzeyde kantitatif olarak belirlenmektedir. En yaygın olarak kullanılan koku ayırt etme testinde hastaya üç koku sunulur. Bu kokulardan ikisi aynı koku biri farklı kokudur ve hastadan farklı olanı bulması istenir. Koku tanımlama testi ise bireyin eşik değer üzerinde bir kokuyu tanımlama yeteneğini değerlendirir. Çoktan seçmeli tanımlama testi, tanımlamayı değerlendirmek için en hassas ve spesifik prosedürdür. Bu testte katılımcı gelen uyarıyı koku isim listesinden seçerek tanımlar.

Bir toplumda hasta değerlendirmesinde bir koku testinin kullanılabilmesi için o testin bazı özellikleri olması gereklidir. İdeal bir koku testi, o testin kullanıldığı toplum için sağlıklı ve koku bozukluğu olan bireylerde geniş bir örnekleme çalışılmış olmalıdır. Çalışma yapılan toplum için normal değerlerinin saptanmış olması ve test-retest güvenilirliğinin yüksek olması gereklidir. Birden çok kültüre uyumlu olabilecek testler dizayn edilmektedir. Günümüzde bu testler arasından en çok klinikte kullanımı olan UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test), Sniffin' Sticks ve CCCRCT (Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test)'dir (45-47). Bu tez kapsamında yapılmış olan araştırmaya uygun olarak psikofizik testlerden Sniffin' Sticks hakkında bilgi verilmektedir.

4.6.1.1 Sniffin' Sticks Koku Testi

Alman Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği tat-koku çalışma grubu tarafından 1996 yılında geliştirilen bir test bataryasıdır. Koku eşik, koku ayırt etme ve koku tanıma testlerinin içermektedir. Bu çubuklar kokuları sızdırmayan, kolay kurumayan ve çevredeki diğer kokuları elimine edecek şekilde hazırlanmıştır. Kobal ve Hummel tarafından geliştirilen bu çubuklara Dr. Donald A. Leopold tarafından Sniffin' Sticks adı verilmiştir (Burghart Medical Technology, Wedel, Almanya). Bu testin geçerlilik-güvenirliliği, 1000'in üzerinde kişiyle yapılan çalışmalar sonucunda sağlanmıştır. Koku çubukları testi, başta Almanya olmak üzere diğer tüm Avrupa ülkelerinde geniş kullanıma sahip hale gelmiştir (13, 33, 45, 48).

Test bataryasında uygulanan koku eşiği belirleme (T), koku ayırt etme (D) ve koku tanımlama (I) alt testlerinin puanları toplamı genel değerlendirme puanıdır (TDI). $30 \leq \text{TDI}$ olması normosmi, $15 < \text{TDI} < 30$ aralığında olması hiposmi ve $\text{TDI} \leq 15$ olması ise işlevsel (fonksiyonel) anosmi olarak değerlendirilmektedir (45).

Psikofizik ve subjektif olan koku çubukları test bataryası, uygulamasının kolay olması, fazla zaman almaması (ortalama 25-45 dakika uygulama süresi) ve taşınabilir olması yönleriyle kullanışlıdır. Ancak koku çubukları düzenli olarak kontrol edilmelidir. Ayrıca altı-sekiz aylık kullanımdan sonra test bataryası yenilenmelidir (45).

4.6.2 Ortonazal Koku Duyusunun Değerlendirilmesinde Kullanılan Elektrofizyolojik (Objektif) Koku Testleri

Koku duyusunun değerlendirilmesinde kabul gören ve son yıllarda sıklıkla kullanılmaya başlanan bir başka yöntem de olfaktometre testidir (44). İlk kez 1966 yılında Finkenzeller koku uyarımı ile serebral uyarılmış potansiyelleri tanımlamıştır. Kobal ve Hummel tarafından trigeminal ve olfaktör uyarıların EEG kayıtlarında ayrı uyarılara neden oldukları bulunmuştur. Burun içine gönderilen belli konsantrasyonlardaki kokuya karşı beyinde oluşan yanıtlar EEG yardımı ile kayıtlanabilmekte ve böylece olfaktör uyarılma potansiyelleri elde edilebilmektedir. Kokulu uyaranlara karşı ortaya çıkan potansiyeller ile kişinin koku duyusu ölçümünde objektif bir değerlendirme yapılabilmektedir (49).

4.6.3 Retronazal Koku Duyusunun Değerlendirilmesi

Ortonazal koku için tanımlanmış olan, çeşitli ülkelerde ve popülasyonlarda validite edilmiş birçok test (University of Pennsylvania Smell Identification Test, UPSIT; Sniffin' Sticks; the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center, CCCRC; olfaktometre) kullanılmaktadır (45-47). Koku testlerinden güvenilir sonuçlar elde etmek için koku test materyallerinin bölgenin coğrafik yapısına ve uygulanacak kesimin kültürel değerlerine göre uyarlanması gerekmektedir. Önemli miktarda olan koku duyusundaki azalma ortonazal ve retronazal kokunun her ikisini de etkilemektedir. Buna rağmen retronazal koku, ortonazal kokuya göre daha az dikkat çeken bir alan olmuştur. Buna ek olarak sadece eşik üstü uyaranların algılanmasının olup olmadığının test edilmesi düzeyinde kalmıştır (50).

Tarafımızca yapılan literatür ayrıntılı bir şekilde gözden geçirilmiş ve retronazal kokuyu değerlendirmek için psikofiziksel olarak üç farklı yöntemin kullanıldığı tespit edilmiştir.

1. Retronazal koku testi (*Heilmann ve ark. 2002*)
2. Şeker koku testi (*Renner ve ark. 2009*)
3. KSK kullanılan testler

4.6.3.1 Retronazal Koku Testi:

2002 yılında Heilmann ve ark. tarafından geliştirilen bir retronazal koku belirleme testidir. Retronazal olfaksiyonu değerlendirmek için basit bir test kiti geliştirilmesi amaçlanmış ve oral yol ile uyaran kullanarak retronazal koku alma işlevi değerlendirilmiştir.

Tat tozları altı cm uzunluğunda bir ibriği olan sıkılabilir plastik şişeler içinde ağız açık iken dilin ortasına yaklaşık 0,05 gr olarak uygulanmaktadır. Sonrasında etkenin tanımlanması için çoktan seçmeli bir prosedür uygulanmakta ve dört etkenden bir tanesi seçilmektedir. Tat tozları arasında bir dakikalık geçiş süresi vardır ve bu sürenin sonunda ağız çeşme suyu ile çalkalanmaktadır. Retronazal stimülasyon için 30 adet etken sağlıklı ve hasta popülasyon üzerinde toplam 230 kişi üzerinde değerlendirilmiştir. Zencefil, greyfurt, ekmek, süt, çilek, vanilya, portakal, soğan, kakao, kereviz, mantar, kırmızı biber, kahve, jambon füme, karanfil, sarımsak, misket üzümü, köri, tarçın, ahududu gibi normozmik kişiler tarafından %70'in

üzerinde tanınan etkenler testte kullanılmaktadır. Kimyon, anason, yaban mersini, badem, vişne, domuz pastırması, hardal ve hindistan cevizi gibi normozmik kişiler tarafından %70'in altında tanınan etkenler teste dahil edilmemiştir. Aynı zamanda limon ve biber anosmik ve hipozmik kişilerde %80'in üzerinde tanındığı için test dışında bırakılmıştır. Oral kaviteye uygulanan etken sadece olfaktör uyarıyı değil tat alma uyarısını ve trigeminal uyarıyı da aktive etmektedir. Limon gibi %80 'in üzerinde anosmik kişilerde bile tanımlanan etkenler çalışma dışında bırakılarak tat alma ve trigeminal uyarı göz ardı edilmiştir. Retronazal koku testi ile tüm çalışmalarda validasyon için Sniffin' sticks TDI skoru kullanılmıştır ve test sonuçları karşılaştırılmıştır. Kokuların ortonazal ve retronazal olarak tanımlanması istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir ve retronazal test ile normozmik, hipozmik ve anosmik kişileri ayırt etmek mümkün olduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmanın sonucunda retronazal koku alma işlevinin değerlendirilmesinin oral uyaran kullanılarak mümkün olduğunu gösterilmiştir (51).

4.6.3.2 Şeker Koku Testi (Candy Smell Test):

2009 yılında Renner ve ark. tarafından geliştirilen bir retronazal koku belirleme testidir. Çocuklarda ve yetişkinlerde klinik pratikte, retronazal fonksiyonu değerlendirecek bir koku testi yapılması amaçlanarak bu metod geliştirilmiştir.

Retronazal kokuyu değerlendirmek için her biri tek aroma ve 500mg sorbitol içeren dokuz mm çapındaki 23 adet şekerden oluşmaktadır. 23 adet etken (Limon, böğürtlen, tutku meyvesi, kola, tarçın, muz, portakal, ananas, kahve, şeftali, sweet woodruff*(kumarin benzeri aroma), armut, zencefilli çörek, frenk üzümü, anason, kivi, fındık, mandalina, elma, vanilya, çilek, kiraz, nane) Sniffin' Sticks tanımlama testinde kullanılan ve tatlı olan etkenlerden seçilmiştir. Hastanın burnu tıkalı iken test uygulanmakta ve şeker dilin ortasına yerleştirilip emdirilirken dört etkenden bir tanesi seçilmektedir.

Retronazal koku testinden farklı olarak çiğneme ve yutkunma sırasında test yapılmaktadır. Her etkenin bir puan olarak değerlendirildiği testte, 13 anosmi için sınır değeri olarak belirlenmiştir ve sensitivitesi %94, spesifitesi ise %83 olarak hesaplanmıştır. Validasyon için Sniffin' Sticks TDI skoru kullanılmıştır (52).

4.6.3.3 Koku Sunucu Kap (KSK) Kullanılan Testler:

Pierce ve Halpern'in 1996 yılında ortonazal ve retronazal uyarının olfaktör mukozaya mekanik ve tat alma duyusunu uyarmadan gittiğine dikkat çekmesinin ardından oral kavitedeki sıvı veya katı maddelerin nostrillerden olfaktör mukozaya ulaşmasının engellediği çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Kokuların oral olarak uygulanması tat, termal ve mekanik uyaranlar ortaya çıkarabilmekte ve koku aracılı duyular ile etkileşime girebilmektedir. Bu durumu önlemek için bazı araştırmacılar ağız boşluğuna koku sunucu kapları yerleştirmiştir. Koku sunucu kap olarak kokusuz düşük yoğunluklu polietilenden üretilen dış silindir 5,4mm yüksekliğinde, 3,7cm çapında ve 1,3mm duvar kalınlığında; koku etkeninin yerleştirildiği iç silindir ise 6,1mm yüksekliğinde, 2,9 mm çapında ve 0,6mm duvar kalınlığında hazırlanmıştır.

Oral kavite içerisinde KSK'lar var iken nazal ekshalasyon sağlanarak retronazal yoldan koku değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Daha spesifik olarak koku etkenlerinin hava fazının ortonazal eşikleri retronazal eşiklerine oranla daha düşüktür ve nefes verme sırasında milisaniyeler içerisinde retronazal kokunun algılanması başlamaktadır (53).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1 Araştırmanın Tipi

Bu araştırma, tıpta uzmanlık tezi kapsamında ilaç dışı bir gıda maddesi kullanılarak yapılmış tek merkezli, tanımlayıcı ve metodolojik bir çalışmadır.

5.2 Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma, Dokuz Eylül Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Rinoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Veri toplama süreci Nisan - Ekim 2017 tarihlerini kapsamaktadır.

5.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi / Çalışma Grupları

Araştırmanın evrenini Dokuz Eylül Üniversitesi Kulak Burun Boğaz polikliniğine başvuran ortonazal koku fonksiyonu Sniffin' Sticks ile değerlendirilen normozmik ve hipozmik hastalar oluşturdu.

Retronazal testin geçerliliğini belirlemek için ROC analizinde AUC=0.50'e karşı AUC=0.75 için %80 güç ve %95 güven aralığında her iki grupta n=20 olması gerektiği bulunduğu için her iki grup için 20 olgunun çalışmaya dahil edilmesi planlandı.

Araştırmanın örneklemi, hipozmik grubu olarak; 18-65 yaş aralığında KBB polikliniğimize başvuran, daha önceden tanımlanmış alerjik riniti olan ve Sniffin' Sticks testi ile skorları $15 < TDI < 30$ olduğu belirlenen bireyler oluşturmaktadır. Normozmik grubu ise 18-65 yaş aralığında KBB polikliniğimize başvuran, sinonazal patolojisi olmayan ve Sniffin' Sticks testi ile skorları $30 \leq TDI$ olduğu belirlenen bireyler oluşturdu. Tüm olgular aynı araştırmacı (HÖ) tarafından değerlendirildi. Tüm olgulardan öncelikle anamnez alındı, sonrasında anterior rinoskopi, fleksibl endoskop ile nazal endoskopi ve genel kulak burun boğaz muayenesi yapıldı, bu muayenede patoloji saptanan hastalar çalışmaya alınmadı. Araştırmaya dahil olan normozmik ve hipozmik grubu olgularının, koku duyusunu olumsuz etkilediği bilinen nazal polipozis, nazofarenkste lenfoid hipertrofi ve ek sinonazal patolojileri yoktu.

5.4 Araştırmanın Materyali

Araştırmada ortonazal koku fonksiyonu Sniffin' Sticks testi ile, retronazal koku fonksiyonu ise daha önce kliniğimiz Rinoloji Laboratuvar'ında belirlenmiş olan dilüsyon değerlerine göre hazırlanan cam şişelerdeki feniletil alkol konsantre solüsyonları ile değerlendirilmiştir. Katılımcılara Sniffin' Sticks testi ile retronazal koku eşik testi aynı gün yapılmıştır. Ayrıca uygulamalar sırasında kokusuz eldivenler ve göz maskesi kullanılmıştır. Her iki yöntem için de Dokuz Eylül Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Rinoloji Laboratuvarı'ndaki hali hazırda var olan ekipman kullanılmıştır. (Detaylı bilgi veri toplama araçları kısmında aktarılmıştır).

5.5 Araştırmanın Değişkenleri

Tanımlayıcı ve metodolojik çalışma olduğu için bağımlı bağımsız değişken ilişkisi incelenmeyecektir. Tanımlayıcı olarak araştırmaya katılanların demografik özellikleri, sağlık durum değişkenleri, koku testleri sonuçları sunulacaktır.

5.6 Veri Toplama Araçları

5.6.1 Katılımcılara Uygulanan Anket ve Ölçekler

Kayıtlara başlamadan önce olgular ile kişisel bilgilerini öğrenmek ve kayıtları etkileyebilecek durumları izlemek amacıyla bazı formlar doldurulmuştur. Bunlar; Aydınlatılmış Gönüllü Bilgilendirme ve Onam Formu ve Olgu Rapor Formu 'dur.

- *Aydınlatılmış Gönüllü Bilgilendirme ve Onam Formu:* Bu formda olgulara çalışmanın amacı, çalışmaya katılma koşulları, çalışma kapsamında uygulanacak yöntemler ve çalışmaya katılmaları halinde hangi riskler ile karşılaşabileceği hakkında ayrıntılı bilgi verilmektedir. Bu formlar; olguların çalışma ile ilgili bu bilgileri öğrendikten sonra çalışmaya katılmayı kabul etmeleri durumunda doldurulan ve çalışmaya gönüllü olarak katıldıklarına dair imzalarının alındığı bölümlerden oluşmaktadır.
- *Olgu Rapor Formu:* Olguların bazı kişisel bilgilerinin, sigara/alkol gibi alışkanlıklarının, komorbid hastalıklarının, uygulanan Sniffin Sticks testi eşik, ayırt etme, tanımlama skorlarının ve retronazal koku eşik testi skorlarının kayıt edildiği bir bilgi formudur.

5.6.2 Ortonazal Koku Duyusunun Değerlendirilmesi

Ortonazal koku duyusunun değerlendirilmesi ve olguları hipozmik ve normozmik olarak değerlendirilmesi için Sniffin Sticks Test Bataryası (Sniffin' Sticks, Burghart, Almanya) kullanılmıştır. Test bataryasını oluşturan çubuklar 14 cm uzunluğunda, 1,3 cm çapa sahip ve propilen glikolinde çözünmüş 4 ml hacminde sıvı kokuyla doludur (Resim 1). Test esnasında koku çubukları, kişilerin burun deliklerinden 2 cm uzaklıkta, 3 saniye süresince tutulmuş ve koku çubukları arasında 5 saniye aralık verilmiştir. Alt testler arasında geçiş için ise 30 saniye aralık verilmiştir.

Koku Çubukları Test Bataryası eşik belirleme (threshold), koku ayırt etme (discrimination) ve koku tanımlama (identification) olmak üzere üç farklı alt testten oluşmaktadır.



Resim 1. Sniffin' Sticks Test Bataryası

5.6.2.1 Sniffin Sticks Alt Testlerin Uygulanışı:

Eşik belirleme (threshold) alt testi: Koku çubukları test bataryasının ilk aşamasını oluşturmaktadır. Her sırada üçerli şekilde bulunan toplam 16 sıradaki 48 adet koku çubuğundan oluşmaktadır. Her sırada bir adet mavi, bir adet yeşil ve bir adet kırmızı kapaklı koku çubuğu bulunmaktadır. Mavi ve yeşil renkli kapağı olan koku çubuklarının içinde koku olmaksızın sadece çözücü madde bulunurken, kırmızı renkli kapaklı koku çubuğunun içinde n-bütanol bulunmaktadır. Çubuklardaki n-bütanol'ün konsantrasyonu en yüksek % 4 değerindedir. 1. sıradan 16. sıraya doğru gidildikçe hedef çubuklardaki n-bütanol yoğunluğu 1/2 oranında ardışık olarak seri dilüsyonla seyrelmektedir.

Uygulama sırasında, kırmızı kapaklı koku çubuğunun hedef olduğunu öğrenmelerini engellemek için göz bandı kullanılmıştır. İlk olarak, katılımcılara en yoğun n-bütanol içeren çubuk (birinci sıradaki kırmızı kapaklı hedef çubuk) koklatılmış ve katılımcıya tanıtılan bu kokuyu diğer yoğunluklardaki üçerli setlerden bulması istenmiştir. Bu işlem, en az yoğunlukta n-bütanol içeren 16 numaralı setten başlanarak, bir numaralı sete doğru uygulanmıştır. Çubuklar kişilere üç saniye süreyle ve rastgele sırayla koklatılmıştır. Katılımcıya 16. setten, birinci sete doğru uygulanan çubuklarda, katılımcının n-bütanol kokusunu doğru bildiği set numarası değerlendirme formunda olumlu olarak işaretlenmiştir. Eğer katılımcı ilk denemede doğru tanımlama yapamazsa ikinci kez aynı konsantrasyon da test tekrarı yapılmamıştır ve emin olmasalar bile hastalar bir seçim yapmak zorunda kalmışlardır. Ancak katılımcının hedef uyarıyı rastgele bilme ihtimaline karşı, o set tekrar uygulanarak iki kez üst üste doğru bildiği set numarası tekrar değerlendirme formuna olumlu olarak işaretlenmiştir. Bu aşamadan sonra n-bütanol içeriğinin az bulunduğu setlere sırayla geçilmiştir. Bu süreç toplam yedi sütun işaretleme elde edilene kadar sürdürülmüştür. Buna merdiven yöntemi adı verilmektedir. Katılımcının eşik (threshold) puanı, işaretli olan son dört set numarasının aritmetik ortalamaları alınarak belirlenmiştir.

Koku ayırt etme alt testi (Odor discrimination test): Koku çubukları test bataryasının ikinci bölümünü oluşturmaktadır. Bu bölümde 16 adet üçlü koku sırası vardır. Bu bölümde bulunan kokular yoğun ve çeşitli kokulardan oluşmaktadır. Uygulama sırasında yine katılımcılara göz bandı kullanılmıştır. Üçlü koku dizilerinde kokulardan ikisi aynı, biri farklıdır. Koku çubukları kişilere randomize olarak

koklatılarak farklı olan kokuyu bulmaları istenmiştir. Katılımcıların verdikleri cevaplar formdaki listede işaretlenerek, doğru cevap sayısı puan olarak belirlenmiştir.

Koku tanımlama alt testi (Odor identification test): Koku çubukları bataryasının son aşaması olan koku tanımlama bölümünde, 16 bilinen koku ile çoktan seçmeli şekilde her koku için dört yazılı seçenekten birisi seçilerek yapılmıştır. Bu testte öncelikle, katılımcılardan seçeneklere bakması istenmiştir. Bundan sonra ilgili sıradaki çubuk koklatılarak, katılımcıdan kokunun dört seçenekten hangisi olduğunu belirtmesi istenmiştir. Katılımcıların emin olmasalar bile her zaman seçim yapmak zorundadırlar. Sonuçta verilen toplam doğru cevap sayısı koku tanımlama testinin puanı olarak belirlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Koku tanımlama testinde katılımcılara verilen koku listesi(54)

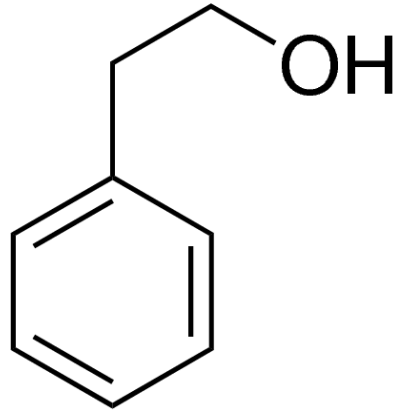
(•) işaretli olanlar doğru yanıtları göstermektedir.

1	Portakal (•)	Çilek	Böğürtlen	Ananas
2	Duman	Deri (•)	Uhu	Çim
3	Bal	Çikolata	Vanilya	Tarçın (•)
4	Sarımsak	Köknar	Nane (•)	Soğan
5	Hindistan cevizi	Ceviz	Muz (•)	Kiraz
6	Şeftali	Limon (•)	Elma	Greyfurt
7	Meyan kökü (•)	Nane	Kiraz	Kurabiye
8	Hardal	Mentol	Kauçuk	Terebentin (•)
9	Soğan	Sarımsak (•)	Lahana turşusu	Havuç
10	Sigara	Şarap	Kahve (•)	Duman
11	Kavun	Portakal	Şeftali	Elma (•)
12	Karanfil (•)	Tarçın	Biber	Hardal
13	Armut	Şeftali	Erik	Ananas (•)
14	Papatya	Gül (•)	Frambuaz	Kiraz
15	Anason (•)	Bal	Rom	Köknar
16	Ekmek	Peynir	Balık (•)	Jambon

5.6.3 Retronazal Koku Duyusunun Değerlendirilmesi

Retronazal koku fonksiyonu için çalışmamızda bir volatil fenil bileşiği ve tatsız olması, suda iyi çözünmesi, daha az trigeminal reaktivite oluşturması ve kolayca

tanınabilmesi nedeniyle feniletil alkol (PEA) tercih edilmiştir. Feniletil alkol ya da diğer adıyla 2-feniletanol organik bir bileşiktir ve ilaç etken madde özelliği bulunmamaktadır. Gülün bir dizi işleminden geçirilmesi ile elde edilen PEA günümüzde kimyasal ve kozmetik sanayide bir etken madde olarak kullanılmasının yanı sıra yiyecek maddeleri ve tatlılarda da aroma olarak kullanılmaktadır. PEA aynı zamanda olfaktometri yöntemlerinde bir koku etkeni olarak kullanılmaktadır.



Şekil 7. 2-feniletil alkolün moleküler yapısı⁶

%99'luk olarak temin edilmiş olan PEA'dan (Sigma-Aldrich, USA) daha önce kliniğimiz Rinoloji Laboratuar'ında belirlenmiş olan 2:1 dilüsyon değerlerine göre **1/400, 1/800, 1/1600, 1/3200, 1/6400, 1/12800, 1/25600, 1/51200, 1/102400, 1/204800, 1/409600, 1/819200, 1/1638400** oranlarında su ile dilüe edilerek cam şişelere konsantre solüsyonlar hazırlandı. İki şişede belirli konsantrasyonda bulunan PEA ve iki şişede su olmak üzere dört şişeden oluşan 13 sıralık set oluşturuldu (Resim 2). 1/400 dilüsyonu bir numaralı şişe, 1/1638400 dilüsyonu 13 numaralı şişe olarak belirlendi. Retronazal testin başlangıcında solüsyonlar ortonazal tanıtmaya amacıyla katılımcılara burundan koklatıldı. Daha sonra katılımcılar nefes aldıktan sonra burunları kapatıldı ve düşük konsantrasyondan yüksek konsantrasyona doğru her sırada konsantre PEA ve su karışık bir sıra ile katılımcıların ağızları açık iken dil üzerine, orta bölüme test solüsyonunda bir cc damlatıldı. Ağızlarını kapattıktan sonra

⁶ <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/phenylethylalcohol122166012811?lang=en®ion=TR> internet sitesinden 26.10.2017 tarihinde alınmıştır.

yutkunmadan nefes vermeleri istendi ve katılımcılara koku alıp almadıkları soruldu. “Evet koku aldım.” veya “Hayır koku almadım.” cevapları ile her sırada her bir konsantrasyon su kontrolü ile değerlendirildi. Eğer doğru cevap verilmezse bir üst sıraya geçilerek aynı işleme devam edildi. Her sırada uyarıcı uygulamadan önce ve her denemeden sonra katılımcılar ağızları su ile çalkaladılar. Böylece katılımcılar arasında salivasyona bağlı bireysel farklılıklar en aza indirgenmiş oldu. Tek bir dilüsyonda koku solüsyonuna ve kontrol sıvılarına dört doğru cevabın verildiği değer hastanın retronazal koku eşik değeri olarak belirlendi. Retronazal eşik değeri örneğin yedi olarak belirlenen bir hastanın değerlendirilmesi Tablo 3’te gösterilmektedir.



Resim 2. Retronazal koku eşik testi bataryası

Tablo 3. Örneğin eşik değeri yedi olan bir hastanın retronazal koku eşik testi değerlendirme tablosu

	PEA	PEA	Su	Su
1 (1/400)				
2 (1/800)				
3 (1/1.600)				
4 (1/3.200)				
5 (1/6.400)				
6 (1/12.800)				
7 (1/25.600)	+	+	+	+
8 (1/51.200)	-	+	+	+
9 (1/102.400)	+	-	+	-
10 (1/204.800)	-	-	+	+
11 (1/409.600)	-	-	+	+
12 (1/819.200)	-	-	+	+
13 (1/1.638.400)	-	-	+	+

Kullanılması planlanan derişimde alınması beklenen toplam doz yaklaşık 0,5mg/gün olmaktadır. Laboratuar hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda letal dozun 2.000mg/kg/gün olduğu gösterilmiştir (55). Bu doz bir insan için gıda maddelerinde kullanılan dozdan çok daha düşük olduğu için ihmal edilebilecek düzeydedir.

5.7 Araştırma Planı ve Takvimi

Tablo 4. Çalışma akış şeması

Yıllar	2016								2017										
Aylar	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım
Yapılanlar																			
Retronazal koku ile ilgili literatür taraması	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Retronazal koku ile ilgili derleme yazılması	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•									
Sniffin Sticks Test Bataryası Kullanımının öğrenilmesi										•									
Feniletıl alkol dilüsyon değerlerinin belirlenmesi										•	•								
Uygulamalar için formların hazırlanması												•							
Etik Kurul onayının alınması										•	•	•	•	•					
Normozmik hastalara ortonazal ve retronazal koku testi yapılması														•	•	•	•	•	
Hipozmik hastalara ortonazal ve retronazal koku testi yapılması														•	•	•	•	•	
Verilerin girilmesi																		•	•
İstatistiksel analizlerin yapılması																		•	•
Tez yazımı																	•	•	•

5.8 Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 24 paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı olarak sürekli veriler, parametrik koşulda ortalama ve sapma ile parametrik değilse ortanca (en küçük-en büyük değer) ile sunulmuştur. Kategorik veriler ise sayım ve yüzdeliklerle ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildikten sonra; normal dağılıma sahip olan veriler için parametrik testler (T-test), normal dağılıma sahip olmayan veriler için parametrik olmayan testler (Mann-Whitney U testi) kullanılmıştır.

Geçerlilik için ROC analizi ile eğri altında kalan alan değerlendirilerek, duyarlılık ve özgüllük hesaplanmıştır.

Her iki grupta retronazal koku eşik değerleri ile Sniffin' Sticks testi alt grupları Spearman korelasyon analizi ile incelenmiş ve ilişki dereceleri belirtilmiştir. Çok değişkenli lineer regresyon modeli oluşturularak retronazal koku eşik değerleri ile sigara, yaş, cinsiyet ve alkol ilişkisi sunulmuştur. Tüm analizlerde $p \geq 0.05$ istatistiksel olarak anlamsız, $p < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

5.9 Etik Kurul Onayı

Yapılan tez çalışması için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'na girişimsel ilaç dışı çalışma olarak başvuruldu. 11.05.2017 tarih ve 2017/08-02 karar numaralı yazısı ile etik açıdan uygun bulunmuştur.

6. BULGULAR

Araştırmamızda normozmik grup 9 kadın, 11 erkek olmak üzere toplam 20 olgudan oluşmaktadır. Yaş ortalaması 26,25 ($\pm 3,75$)'dir. Hipozmik grup ise 13 kadın, 7 erkek olmak üzere 20 olgudan oluşmaktadır. Yaş ortalaması 35,15 ($\pm 11,22$)'dir. Her iki grup içerisinde cinsiyet verileri Pearson ki-kare testi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 5. Normozmik ve hipozmik grubun cinsiyet ve yaşa göre karşılaştırılması ($p < 0,05$ ise anlamlı)

		Normozmik Grup (N:20)	Hipozmik Grup (N:20)	p değeri
Cinsiyet	Kadın	9 (%55)	13 (%65)	0,204*
	Erkek	11 (%45)	7 (%35)	
Yaş (ort. $\pm$ std. dev)		26,25 $\pm$ 3,75	35,15 $\pm$ 11,22	0,003**

*Bağımsız iki grup frekanslarının karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi

**Normal dağılım gösteren sürekli verinin bağımsız iki grup dağılımının karşılaştırılmasında t-test

Normozmik ve hipozmik grup olguları sigara ve alkol kullanma durumuna göre karşılaştırıldığında, Pearson ki-kare testi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 6. Normozmik ve hipozmik grubun sigara ve alkol kullanımının karşılaştırılması ($p < 0,05$ ise anlamlı)

		Normozmik Grup (N:20)	Hipozmik Grup (N:20)	p değeri
Sigara Kullanımı	Var	5 (%25)	6 (%30)	0,723*
	Yok	15 (%75)	14 (%70)	
Alkol Kullanımı	Var	3 (%15)	8 (%40)	0,077*
	Yok	17 (%85)	12 (%60)	

*Bağımsız iki grup oranlarının karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi

Normozmik grup olgularının Sniffin' Sticks testi ve retronazal koku eşik değerleri tablo 7'de sunuldu. Hipozmik grup olgularının Sniffin' Sticks testi ve retronazal koku eşik değerleri tablo 8'de sunuldu. Her iki grubun verilerinin normal dağılıma sahip olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Verilerin normal dağılıma sahip oldukları durumlarda parametrik testler, normal dağılıma sahip olmadığı durumda istatistiksel analizlerde parametrik olmayan testler kullanıldı.

Tablo 7. Normozmik grup olgularının Sniffin' Sticks testi ve retronazal koku eşik değerleri

Normozmik Grup Koku Testi Sonuçları	Sniffin Sticks				Retronazal koku eşik testi
	Eşik	Ayırt etme	Tanımlama	TDI	
Olgu 1	6,75	13	13	32,75	10 (1/204.800)
Olgu 2	6,75	13	14	33,75	9 (1/102.400)
Olgu 3	8,5	11	14	33,5	10 (1/204.800)
Olgu 4	10,5	12	12	34,5	11 (1/409.600)
Olgu 5	5,5	13	12	30,5	9 (1/102.400)
Olgu 6	8,5	14	10	32,5	11 (1/409.600)
Olgu 7	5,5	14	11	30,5	11 (1/409.600)
Olgu 8	8,5	15	12	35,5	12 (1/819.200)
Olgu 9	5,5	13	12	30,5	9 (1/102.400)
Olgu 10	6,5	14	14	34,5	12 (1/819.200)
Olgu 11	4,5	15	13	32,5	10 (1/204.800)
Olgu 12	9,5	15	13	37,5	10 (1/204.800)
Olgu 13	7,75	14	15	36,75	12 (1/819.200)
Olgu 14	8,5	12	13	33,5	11 (1/409.600)
Olgu 15	4,5	14	13	31,5	10 (1/204.800)
Olgu 16	10,5	14	11	35,5	12 (1/819.200)
Olgu 17	8,75	11	14	33,75	11 (1/409.600)
Olgu 18	5,5	12	13	30,5	9 (1/102.400)
Olgu 19	8,5	15	13	36,5	12 (1/819.200)
Olgu 20	8,25	14	13	35,25	12 (1/819.200)

Tablo 8. Hipozmik grup olgularının Sniffin' Sticks testi ve retronazal koku eşik değerleri

Hipozmik Grup Koku Testi Sonuçları	Sniffin Sticks				Retronazal koku eşik testi
	Eşik	Ayırt etme	Tanımlama	TDI	
Olgu 1	4,5	13	10	27,5	8 (1/51.200)
Olgu 2	4,25	10	5	19,25	3 (1/1.600)
Olgu 3	4,5	10	9	23,5	6 (1/12.800)
Olgu 4	5,5	11	9	25,5	7 (1/25.600)
Olgu 5	6,25	10	11	27,25	6 (1/12.800)
Olgu 6	2,5	10	4	16,5	2 (1/800)
Olgu 7	2,5	10	10	22,5	4 (1/3.200)
Olgu 8	3,5	10	7	20,5	4 (1/3.200)
Olgu 9	3,5	11	12	26,5	7 (1/25.600)
Olgu 10	6,5	12	11	29,5	5 (1/6.400)
Olgu 11	5,75	11	12	28,75	9 (1/102.400)
Olgu 12	6,5	10	9	25,5	7 (1/25.600)
Olgu 13	4,75	10	6	20,75	5 (1/6.400)
Olgu 14	4,5	9	8	21,5	5 (1/6.400)
Olgu 15	6,5	11	9	26,5	5 (1/6.400)
Olgu 16	3,5	8	8	19,5	4 (1/3.200)
Olgu 17	5,25	11	10	26,25	8 (1/51.200)
Olgu 18	5,5	10	10	25,5	5 (1/6.400)
Olgu 19	4,5	10	5	19,5	3 (1/1.600)
Olgu 20	3,5	7	7	17,5	3 (1/1.600)

Her iki grup içerisinde; Sniffin' Sticks testi eşik belirleme ve TDI puanları, retronazal eşik değerleri istatistiksel olarak normal dağılıma sahip iken Sniffin' Sticks

testi ayırt etme ve tanımlama puanları istatistiksel olarak normal dağılıma sahip değildi.

Normozmik olgular ile hipozmik olguların Sniffin' Sticks testi eşik, ayırt etme, tanımlama ve TDI puanları, retronazal eşik değerleri karşılaştırıldı. Normozmik grup puanları, hipozmik grup puanlarından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde büyük bulundu ($p<0,001$).

Tablo 9. Normozmik ve hipozmik gruplar arası Sniffin' Sticks testi puanları ve retronazal eşik değerlerinin karşılaştırılması ($p<0,05$ ise anlamlı)

		Normozmik Grup		Hipozmik Grup		p değeri
		Median	Min-Max	Median	Min-Max	
Sniffin Sticks Testi	Eşik Puanı	8	4,5-10,5	4,5	2,5-6,5	0,001**
	Ayırt etme Puanı	14	11-15	10	7-13	0,001***
	Tanımlama Puanı	13	10-15	9	4-12	0,001***
	Toplam Puan	33,63	30,5-37,5	24,5	16,5 - 29,5	0,001**
Retronazal Eşik Değeri		11	9-12	5	2-9	0,001**

****Normal dağılım gösteren sürekli verinin bağımsız iki grup dağılımının karşılaştırılmasında t-test**

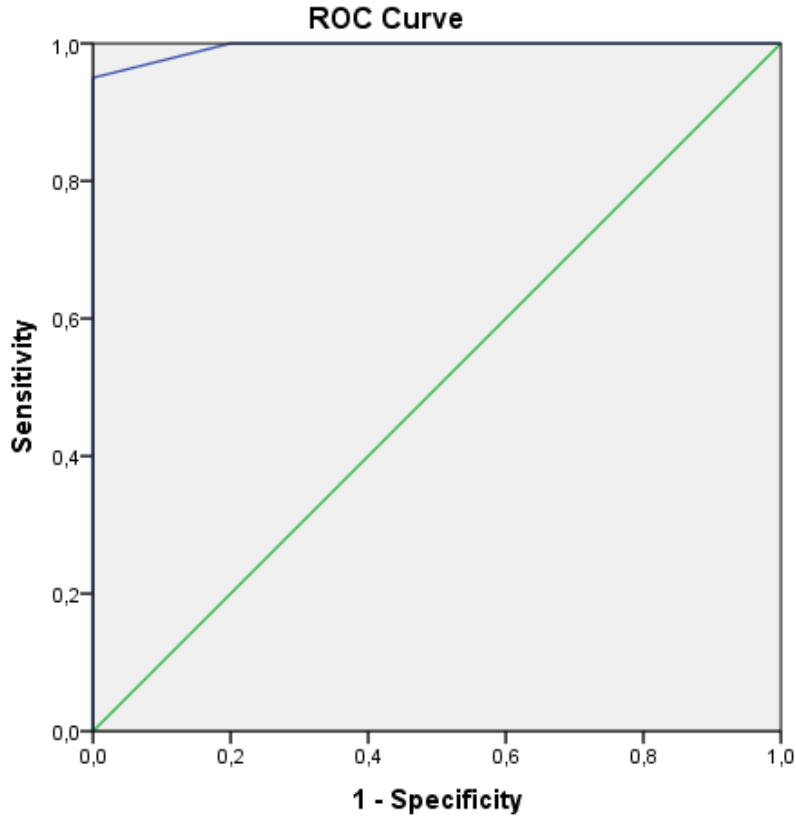
*****Normal dağılım göstermeyen sürekli verinin bağımsız iki grup dağılımının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi**

Retronazal koku eşik değerlerinin betimsel istatistiklerinde normozmik grup ortalaması 10,7 ($\pm 1,1$), hipozmik grup ortalaması 5,3 ($\pm 1,9$)'dir. Aynı zamanda normozmik (5. persentildeki değer 9) ve hipozmik (95. persentildeki değer 8,95) grup değerleri arasında çakışma izlenmedi.

Tablo 10. Retronazal koku eşik testinin betimsel istatistikleri

	Normozmik	Hipozmik
Ortalama $\pm$ SD	10,7 $\pm$ 1,1	5,3 $\pm$ 1,9
Minimum değer	9,0	2,0
Maksimum değer	12,0	9,0
Persentil		
5	9,0	2,05
10	9,0	3,0
20	9,2	3,2
30	10,0	4,0
40	10,0	5,0
50	11,0	5,0
60	11,0	5,6
70	11,7	6,7
80	12,0	7,0
90	12,0	8,0
95	12,0	8,95

Retronazal koku eşik testinin metodolojik olarak geçerli bir tanı değeri olup olmadığını analiz etmek için ROC eğrisi oluşturuldu. Duyarlılığın ve özgüllüğün toplandığı zaman en yüksek olduğu optimal değer, tanı değer noktası olarak hesaplandığı için tanı değer noktası '8,5' olarak belirlendi. Bu değerle retronazal koku eşik testinin normozmik ve hipozmik ayırt ediciliğinin duyarlılığının %95 ve özgüllüğünün ise %100 olduğu bulundu.



Grafik 1. Retronazal koku eşik testinin ROC analizi eğrisi

Tablo 11. ROC analizi AUC (are under curve - eğri altındaki alan) değerlendirmesine göre retronazal koku eşik testinin geçerlilik sonuçları

Alan*	P değeri	Güven aralığı %95 olarak alındığında	
		Alt sınır	Üst sınır
0,995	0,001	0,981	1,000

*ROC analizi sonucuna göre eğri altında kalan alan (AUC), istatistiksel olarak anlamlıdır, alan 0,5 alanından farklıdır ve incelenen ölçüm geçerlidir.

Tablo 12. Eğrinin farklı tanı değer noktalarına göre duyarlılık ve özgüllükleri

Tanı değer noktası	Duyarlılık	1 - özgüllük
1,0000	0,000	0,000
2,5000	0,500	0,000
3,5000	0,200	0,000
4,5000	0,350	0,000
5,5000	0,600	0,000
6,5000	0,700	0,000
7,5000	0,850	0,000
8,5000	0,950	0,000
9,5000	1,000	0,200
10,5000	1,000	0,450
11,5000	1,000	0,700
12,5000	1,000	1,000

Normozmik grupta Sniffin' Sticks genel puanı ile retronazal koku eşik değerleri arasında iyi derecede korelasyon saptandı ($p<0,001$, $r:0,67$).

Tablo 13. Normozmik grupta eşik, ayırt etme, tanımlama ve TDI skorları ile retronazal koku eşik değerleri arasındaki korelasyon katsayıları (Spearman's rho değerleri)

Normozmik grupta korelasyon analizi	Eşik	Ayırt etme	Tanımlama	TDI	Retronazal koku eşik değeri
Eşik	1				
Ayırt etme	-0,807	1			
Tanımlama	-0,070	-0,217	1		
TDI	0,694**	0,398	0,312	1	
Retronazal koku eşik değeri	0,478*	0,413	-0,009	0,674**	1

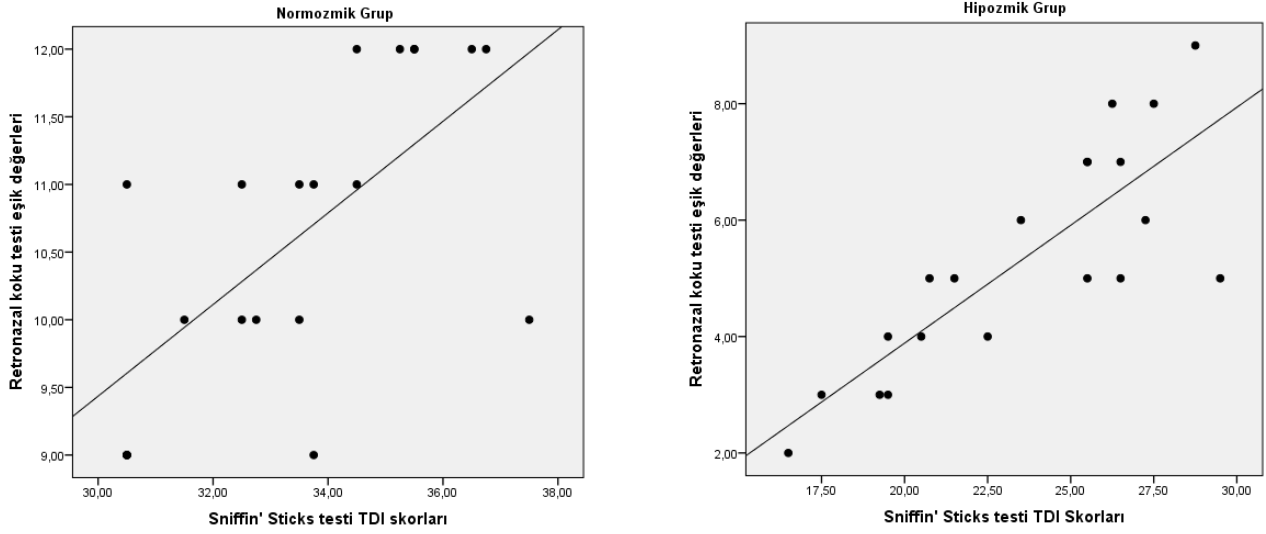
* $p<0,05$; *** $p<0,01$

Hipozmik grupta Sniffin' Sticks genel puanı ile retronazal koku eşik değerleri arasında çok iyi derecede korelasyon saptandı ($p<0,001$, $r:0,81$). Ek olarak Sniffin' Sticks eşik, ayırt etme, tanımlama alt testleri ile retronazal koku eşik değerleri arasında iyi derecede korelasyon olduğu belirlendi ($p<0,001$, $r:0,56$; $p<0,001$, $r:0,63$; $p<0,001$, $r:0,75$, sırasıyla)

Tablo 14. Hipozmik grupta eşik, ayırt etme, tanımlama ve TDI skorları ile retronazal koku eşik değerleri arasındaki korelasyon katsayıları (Spearman's rho değerleri)

Hipozmik grupta korelasyon analizi	Eşik	Ayırt etme	Tanımlama	TDI	Retronazal koku eşik değeri
Eşik	1				
Ayırt etme	0,452*	1			
Tanımlama	0,428	0,586**	1		
TDI	0,687**	0,778**	0,896**	1	
Retronazal koku eşik değeri	0,561*	0,632**	0,746**	0,817**	1

* $p<0,05$; *** $p<0,01$



Grafik 2. Normozmik ve hipozmik grup için retronazal koku testi eşik değerleri ile Sniffin' Sticks koku testi TDI skorları arasında korelasyon analizi

Yukarıdaki korelasyon grafiğinde normozmik grubun belirlenen lineer doğruya daha uzak eğilim gösterirken, hipozmik grubun belirlenen lineer doğruya daha yakın dağılım gösterdiği belirlendi.

Çok değişkenli lineer regresyon modelinde sonuç değişkeni retronazal koku eşik değeri; bağımsız değişkenler cinsiyet, yaş, sigara ve alkol olarak alındığı zaman, yaşın retronazal koku eşik değerini etkilediği ($p < 0,001$), cinsiyet, sigara ve alkolün ise retronazal koku eşik değerini etkilemediği bulundu ($p > 0,05$).

Tablo 15. Retronazal eşik testi değerleri bağımlı değişken olarak alındığı zaman elde edilen lineer regresyon modeli tablosu ($p < 0,05$ ise anlamlı)

Model		Regresyon katsayısı (Beta)	P değeri
1	(sabit)		0,000
	Sigara	0,221	0,123
	Yaş	-0,667	0,000
	Cinsiyet	-0,037	0,804
	Alkol	-0,214	0,163

7. TARTIŞMA

Normozmik ve hipozmik bireyler için retronazal koku eşik değerleri normatif verileri oluşturulduktan sonra bu çalışmamızdaki test ile ayırt edicilikte geçerli olan tanı değer noktası 8,5 olarak belirlendi. Yapılan ROC analizinde normozmik ve hipozmik ayırt ediciliği için test duyarlılığı %95, özgüllüğü ise %100 olarak hesaplandı. Tanımlanan yöntem ve retronazal koku eşik değerleri koku hastalıklarının tanısında kullanılabilir. Günlük pratikte niteliksel değerlendirme için kullanılan retronazal koku tanımlama testlerine ek olarak eşik değer belirlenmesi ile niceliksel değerlendirme de yapılmış olur.

Literatür gözden geçirildiğinde retronazal koku tanımlama testlerinde nitel analizler kullanılarak niceliksel belirleme yapılmaya çalışıldığı görüldü. Croy ve ark. tarafından yedi ülkede yapılan çok merkezli bir çalışmada; 20 tat tozu seçilip retronazal koku tanımlama testi (Heilmann tarafından tanımlanan) anozmik, hipozmik ve kontrol grubu olmak üzere üç grupta değerlendirilmiştir. Yapılan ROC analizinde fonksiyonel anozmik olmak için tanı değer noktası en az 12 farklı kokunun tanımlanması olarak belirlenmiş ve duyarlılığı %96,7 olarak hesaplanmıştır (37). Renner ve ark. geliştirdikleri 23 etkenli şeker koku testinde ise katılımcılar anozmik, hipozmik ve normozmik gruplara ayrılmıştır. Yapılan ROC analizinde anozmi için tanı değer noktası en az 13 farklı kokunun tanımlanması olarak belirlenmiştir ve duyarlılığı %94, özgüllüğü ise %83 olarak hesaplanmıştır (52). Koku kayıplarının sınıflandırılmasında kantitatif bir ölçüm imkanı sağlayan retronazal koku eşik testinin, kalitatif bir değerlendirme sağlayan retronazal koku tanımlama testleri ile karşılaştırıldığında duyarlılık ve özgüllük değerlerinin daha yüksek olduğu gözükmemektedir.

Retronazal koku eşik belirleme testi normozmik ve hipozmik bireylerin ayırt edilmesinde kullanılabilecek bir testtir. Çalışmamızda Sniffin' Sticks testi ile 20 hipozmik ve 20 normozmik olgu belirlendi. Sonrasında Sniffin' Sticks testi eşik, ayırt etme, tanımlama ve TDI skorları, retronazal eşik değerleri ile karşılaştırıldığı zaman; normozmik grup skorları, hipozmik grup skorlarından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde büyük bulundu. Normozmik grupta Sniffin' Sticks TDI skoru ile retronazal koku eşik değerleri arasında iyi derecede korelasyon saptanırken hipozmik grupta Sniffin' Sticks genel skoru ile retronazal koku eşik değerleri arasında çok iyi derecede korelasyon saptandı (Grafik 2). Ek olarak hipozmik grupta Sniffin' Sticks tanımlama

alt testi ile retronazal koku eşik değerleri arasında ilişki Sniffin' Sticks eşik ve ayırt etme alt testleri arasındaki ilişkiden istatistiksel olarak daha anlamlı olarak izlendi.

Heilmann ve arkadaşları retronazal koku tanımlanmasını değerlendirmek için 20 adet tat tozunu sağlıklı ve hasta popülasyon üzerinde toplam 230 kişi üzerinde uygulamışlardır. Çalışmalarındaki retronazal koku testinin korelasyon analizinde normozmik ve hipozmik grupta retronazal koku testi ile Sniffin' Sticks koku tanımlama alt testi arasındaki ilişki, retronazal koku testi ile Sniffin' Sticks eşik ve ayırt etme alt testleri arasındaki ilişkiden istatistiksel olarak daha anlamlı olarak izlenmiştir (51). 2014 yılında Salihoğlu ve ark.'larının Türk popülasyonunda yaptıkları retronazal koku testi (Heilmann ve arkadaşları tarafından tanımlanan) araştırmasında kültürel farklılıkları ortadan kaldırmak için 50 tat tozu içeren bir anket uygulanmış, bunların içerisinde seçilen hedef etkenler 330 erkek gönüllüye uygulanmıştır. Korelasyon analizinde Sniffin' Sticks TDI skorları ile retronazal tanımlama koku skorları arasında güçlü bir ilişki olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir (56). Bizim çalışmamızda da Sniffin' Sticks TDI skorları ile retronazal koku eşik değerleri arasında güçlü bir ilişki olduğu istatistiksel olarak gösterildi.

Çalışmanın ilk kısmını oluşturan retronazal koku eşik değerlerinin normozmik ve hipozmik kişilerdeki normatif verilerinin tanımlanması aşamasında, betimsel istatistiklerde persentil değerleri incelendiği zaman normozmik ve hipozmik grup değerleri arasında üst üste gelme izlenmedi. Heilmann ve ark. ile Salihoğlu ve ark. yapmış oldukları çalışmada test ayırt ediciliğinde ise bizim çalışmamızdan farklı olarak anosmik ile normosmikler arasında üst üste gelme yok iken, hipozmikler ile normozmikler arasında ve hipozmikler ile anosmikler arasında üst üste gelme saptanmıştır (51, 56). Diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda gruplar arası üst üste gelmenin olmaması, retronazal koku eşik testi ile normozmik ve hipozmik grupların ayırt etmenin daha güçlü olduğunu göstermektedir.

Yaş ile retronazal koku eşik değerleri arasında yapılan lineer regresyon analizinde negatif doğrusal ilişki saptandı. Heilmann ve ark. yaptıkları çalışmada da ortonazal koku testlerinde olduğu gibi, retronazal koku testinde skorun yaş artışı ile azaldığı belirtilmiştir (51). Croy ve ark. çalışmasında ise farklı olarak orta yaş grubunda (36-55 yaş arası) retronazal koku test skorunda yaşa bağımlılık izlenmezken, ortonazal koku test skoru yaşa bağlı azalma gösterilmiştir (37).

Retronazal olarak uygulanan kokular olfaktör nöroepitel arka bölümlerine ulaşır ve insanlardan alınan biyopsi spesmenlerinde burun ön kısımlarına göre arka kısımlarında olfaktör nöroepitel bulma ihtimali daha yüksek olduğu için, yaşlanma açısından retronazal kokunun ortonazal kokuya göre daha sağlam olduğu varsayılabilir (37).

Çalışmamızda cinsiyetin retronazal koku eşik değerleri üzerinde etkisi olmadığı lineer regresyon analizi ile gösterildi. Günümüzde literatürde koku üzerine cinsiyetin etkisinin tam olarak açıklanamadığı çalışmalarda olmasına rağmen genel olarak cinsiyet açısından, kadınlarda bilinen gelişmiş ortonazal fonksiyonla uyumlu olarak kadınlarda daha gelişmiş bir retronazal tanımlama yeteneği bulunmuştur (33, 34).

Sigaranın etkisi incelendiği zaman çalışmamızda lineer regresyon analizinde sigaranın retronazal koku eşik değerlerinin etkilemediği bulunmuştur. Salihoğlu ve ark. çalışmasında ise farklı olarak sigara içen grupta Sniffin' Sticks TDI skorları ve retronazal koku skorları ile sigara arasında ters ilişki bulundu (56). Çalışmamızın tanımlayıcı ve metodolojik amaçları ile ilgili istatistiksel olarak beklenen anlamlı ilişki saptandığı için, hesaplanan örneklem büyüklüğü güç analizini değerlendirmek için yeterlidir. Bundan dolayı normozmik ve hipozmik gruplar içerisindeki sigara kullanımı tesadüfi bir bulgu olarak değerlendirildi.

Psikofizik koku testleri koku kaybı olan hastalarda koku alma fonksiyonunu değerlendirmek için yararlı bir yöntemdir. Koku performanslarını bazal bir değerlendirme ile elde etmekte bize yardımcı olur (44). Koku duyusunda önemli miktarda olan azalma ortonazal ve retronazal kokunun her ikisini de etkilemektedir. Günümüzde retronazal koku testlerinin daha geri planda olması ve henüz koku duyusunu değerlendirilmede rutin klinik uygulamasının bir parçası olamaması standardize edilmiş testlerdeki eksikliklerden kaynaklanmaktadır (50).

Çalışmamızda retronazal koku eşik değerlerinin validasyonu için Sniffin' Sticks testi tercih edildi. Ortonazal koku için tanımlanmış olan, çeşitli ülkelerde ve popülasyonlarda valide edilmiş birçok test kullanılmaktadır. En çok klinikte kullanımı olan Pensilvanya Üniversitesi Koku Tanımlama Testi (UPSIT), Connecticut Kemoduyusal Klinik Araştırma Merkezi Testi (CCCRCT) ve Sniffin' Sticks testleridir (45-47). UPSIT'in yalnızca koku tanımlama, CCCRCT'nin ise koku eşik değeri ve

koku tanımlama yapması başlıca dezavantajlarıdır. Koku duyusunun değerlendirmesi açısından uygulanan testlerin dezavantajları göz önünde tutularak Sniffin' Sticks testi geliştirilmiştir (45). Sniffin' Sticks testinde koku alma eşiğinin, koku ayırt etmenin ve koku tanımlamanın hesaplanabilmesi bu testi diğer koku testlerinden bir adım öne çıkarmıştır.

Retronazal koku fonksiyonunu değerlendirmek için tat tozları haricinde sıvı formda bulunan bütanol, oktanoik asit, vanilin, PEA, kumarin veya sitral kullanılabilir. Sitral ve vanilinin tat duyusunu uyarması ve suda çözünmemesi, oktanoik asit ve kumarinin tat duyusunu uyarmamasına rağmen suda az çözünmesi, bütanolun ise oral kullanımının uygun olmaması sebebiyle çalışmamızda PEA kullanılması tercih edilmiştir (41, 57). PEA; suda iyi çözünmesinin yanı sıra daha az trigeminal aktivite oluşturur ve aynı zamanda tatsız bir volatil fenil bileşiğidir (58).

Retronazal kokuyu değerlendirmek için kullanılan şeker koku testi, retronazal koku testi ve koku sunucu kaplar ile yapılan testler tat etkenlerini tanımlamaya yönelik olarak planlanmış ve eş zamanlı olarak tat uyarısı verilmesi de sağlanmıştır. Bu testlerin retronazal koku tanımlama yöntemleri olduğu ve sadece eşik üstü değerlerin belirlendiği izlenmiştir. Tanımlama için kullanılan test kitlerinde etken maddelerin yoğunlukları ve dozları belirtilmemektedir. Ayrıca bu testlerin ortak sınırlılığı olfaktör eşik değerlerin belirlenememesidir.

Tarafımızca yapılan literatür taramasında, retronazal kokuyu değerlendirmek için psikofiziksel olarak üç farklı yöntemin kullanıldığı tespit edildi. Bunlardan birincisi olan Heilmann ve ark. tarafından tanımlanan retronazal koku tanımlama testinde; 20 adet tat tozu 6 cm uzunluğunda bir ibriği olan sıkılabilir plastik şişeler içinde ağız açık iken dilin ortasına yaklaşık 0,05 gr olarak uygulanmaktadır. Sonrasında etkenin tanımlanması için çoktan seçmeli bir prosedür uygulanmakta ve dört etkenden bir tanesi seçilmektedir. Her cevap bir puan olarak değerlendirilmektedir. Tat tozları arasında bir dakikalık geçiş süresi vardır ve bu sürenin sonunda ağız çeşme suyu ile çalkalanmaktadır (51). İkincisi Renner ve ark. tarafından tanımlanan şeker koku testidir. Bu testte her biri tek aroma ve 500mg sorbitol içeren 9 mm çapındaki 23 adet şekerden oluşmaktadır. 23 adet etken Sniffin' Sticks tanımlama testinde kullanılan ve tatlı olan etkenlerden seçilmiştir. Hastanın burnu tıkalı iken test uygulanmakta ve şeker dilin ortasına yerleştirilip emdirilirken dört etkenden bir tanesi seçilmektedir. Her

cevap bir puan olarak değerlendirilmektedir. Bu testte retronazal koku tanımlama testinden farklı olarak çiğneme ve yutkunma sırasında test yapılmaktadır (52). Üçüncüsü ise koku sunucu kap (KSK) kullanılan çalışmalardır. Kokuların oral olarak uygulanması tat, termal ve mekanik uyarılar ortaya çıkarabilmekte ve koku aracılı duyular ile etkileşime girebilmektedir. Bu durumu önlemek için bazı araştırmacılar ağız boşluğuna KSK yerleştirmiştir. Oral kavite içerisinde koku sunucu kaplar var iken nefes vereme sağlanarak retronazal yoldan koku değerlendirilmesi amaçlanmıştır (53). Chen ve ark.'ları oktanolik asit, PEA, kumarin ve vanilin gibi trigeminal uyarıya sebep olmayan etkenler kullanılarak retronazal koku hava fazı değerlendirilmiştir (57). Koku sunucu kaplar kullanılarak yapılan bu test yönteminde eşik üstü olduğu düşünülen uyarımlar verilerek genellikle retronazal kokunun hava fazı, tat testleri ile birlikte değerlendirilmiştir.

Bizim çalışmamızda retronazal koku eşik testleri, Rinoloji Laboratuvarımızda belirlenen konsantrasyonlardan, her sırada dört şişe (iki adet PEA, iki adet su) olarak hazırlanan ve 13 sıralık setten oluşan test kiti ile yapıldı. Düşük konsantrasyondan yüksek konsantrasyona doğru her sırada konsantre PEA ve su karışık bir sıra ile katılımcıların ağızları açık iken dil üzerine, orta bölüme test solüsyonundan bir cc damlatıldı. Tek bir dilüsyonda koku solüsyonuna ve kontrol sıvılarına dört doğru cevabın verildiği değer hastanın retronazal koku eşik değeri olarak belirlendi.

Trigeminal sinir uyarılmasına etkisinin daha az olması ve tat duyusunu etkilemeden olfaktör sinir fonksiyonlarının daha izole olarak değerlendirilebilmesi için tanımladığımız yöntemde PEA kullanılması tercih edildi. Retronazal tanımlama testlerinde kullanılan etkenler olfaktör sistemin yanında tat duyusu ve trigeminal sistemi de uyarmaktadır. Heilmann ve ark. retronazal koku tanımlama testinde bu duysal bilgilere dayanarak anozmik hastaların %80'inden fazlasında tanınan etkenler (örn., limon) çıkarıldıktan sonra, belirlenen etkenler ile olfaktör aracılı bilginin değerlendirilmesi planlamıştır ve bu hipotezleri 20 etkenli retronazal koku test kiti ile anozmi, hipozmi ve normozmi gruplarının ayrılmasıyla desteklenmiştir (51). Sadece olfaktör sistemi uyarmayan uyarıcılar, ortonazal koku tanımlama testlerinde de kullanılmaktadır (örn., UPSIT). Temel olarak, koku tanımlanması asıl olarak olfaktör sistem ile mümkün iken trigeminal duyarlılık yoluyla küçük bir derecede mümkündür.

Retronazal koku eşik değerlerini belirlerken her sırada karışık sıra ile sunulan etken koku ile beraber su yanıtlarından dört pozitif (+) cevabın eşik değer olarak kabul edilmesi test sonucumuzu keskinleştirdi. Çalışmamızda CCCRCT eşik belirleme testinde olduğu gibi her sırada tek bir dilüsyonda koku solüsyonu ve su uygulandı. Koku eşiği, uyarıların %50'sinin tespit edildiği ve %50'sinin saptanamadığı bir odorant konsantrasyonudur. Koku eşiği belirlenirken koku uyaranının spesifik olarak tanımlanması gerekmez, uyaran koku etkeninin varlığının saptanması yeterlidir. Koku verici ile boş uyaranlar karşılaştırıldığında bir miktar kısa süreli çalışma belleğine ihtiyaç duyulur. Bununla birlikte, bu test aralıklı ve anlamsal belleği kullanmadığı için bilişsel yük daha düşüktür (34). Bazı durumlarda kokuyu tanımanın yanında koku eşik testleri ile koku hassasiyetini tespit etmek önem arz etmektedir. Kültürel problemlerden etkilenmemesinin yanında kolay anlaşılabilen bir ölçüm imkânı sağlar. Ortonazal ve retronazal koku alma eşiği birbirinden farklıdır. Olfaktör alana ulaşımın daha kısa bir yoldan gerçekleşmesi nedeniyle ortonazal uyaran eşik değerleri retronazal uyarılar ile karşılaştırıldığında daha düşüktür (12).

Eşik test metodolojisi ilk olarak 1860 yılında Fechner'in "Elemente der Psychophysik" adlı kitabında tanımlanmıştır. Günümüzde en çok klinik kullanımı olan iki tür eşik değer belirleme prosedürü mevcuttur; limitlerin yükselme metodu (AML, ascending method of limits) ve tekli merdiven (SS, single staircase). AML metodunda, odorantlar düşük konsantrasyondan yüksek konsantrasyona doğru sıralı olarak sunulmakta ve algılama ile algılamama arasındaki geçiş noktaları tahmin edilmektedir. Her denemede zorunlu olarak bir yanıt seçilmelidir. SS metodunda ise odorantın konsantrasyonu, bireyin uyarıyı algılayamadığı denemeler sonrasında artacak şekilde ve uyarının doğru algılanmasının gerçekleştiği denemeler sonrasında azalacak şekilde uygulanır. Her iki prosedürde de bir önceki uyarana karşı oluşabilecek adaptasyon etkisini azaltmak için uyarıcılar düşüktür yüksek konsantrasyona doğru sunulmaktadır (59, 60).

PEA'nın retronazal koku eşik testinde kullanılan dozları güvenlidir. Kullanılması planlanan derişimlerde alınması beklenen toplam doz yaklaşık 0,5mg/gün olmaktadır. Laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda letal dozun 2.000mg/kg/gün olduğu gösterilmiştir (55). Bu doz bir insan için gıda maddelerinde kullanılan dozdan çok daha düşük olduğu için ihmal edilebilecek düzeydedir.

8. **SONUÇ**

Retronazal koku eşikleri koku değerlendirmesinde eşik testi olarak kullanılabilir. Duyarlılığı %95, özgüllüğü %100, duyarlılığın ve özgüllüğün en yüksek değerde kesiştiği tanı değer noktası ise 8,5'tur. Retronazal koku eşik testi normozmik/hipozmik ayırt ediciliği için belirleyici özelliktedir ve 8,5'un altı hipozmik iken 8,5'un üzeri ise normozmiktir.

Retronazal koku eşik değeri testinin ayırt ediciliğinin hipozmik grupta daha güçlü olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda hipozmik grupta retronazal koku eşik değerlerinin Sniffin' Sticks tanımlama alt testi ile arasındaki ilişki Sniffin' Sticks eşik ve ayırt etme alt testleri ile arasındaki ilişkiden istatistiksel olarak daha anlamlı olarak izlenmiştir.

9. KAYNAKLAR

1. Frasnelli J, Hummel T. Olfactory dysfunction and daily life. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005;262(3):231-5.
2. Patel RM, Pinto JM. Olfaction: anatomy, physiology, and disease. *Clin Anat*. 2014;27(1):54-60.
3. Gilad Y, Man O, Paabo S, Lancet D. Human specific loss of olfactory receptor genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(6):3324-7.
4. Gottfried JA. Smell: central nervous processing. *Adv Otorhinolaryngol*. 2006;63:44-69.
5. Bushdid C, Magnasco MO, Vosshall LB, Keller A. Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli. *Science*. 2014;343(6177):1370-2.
6. Croy I, Nordin S, Hummel T. Olfactory disorders and quality of life--an updated review. *Chem Senses*. 2014;39(3):185-94.
7. Bramerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, et al. Prevalence of olfactory dysfunction: the skovde population-based study. *Laryngoscope*. 2004;114(4):733-7.
8. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):466-76.
9. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl*. 2012;23:3 p preceding table of contents, 1-298.
10. Kennedy JL, Hubbard MA, Huyett P, Patrie JT, et al. Sino-nasal outcome test (SNOT-22): a predictor of postsurgical improvement in patients with chronic sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(4):246-51.e2.
11. 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(1):84-90.
12. Bojanowski V, Hummel T. Retronasal perception of odors. *Physiol Behav*. 2012;107(4):484-7.
13. Doty RL. Olfaction. *Annu Rev Psychol*. 2001;52:423-52.
14. Hummel T. Assessment of intranasal trigeminal function. *Int J Psychophysiol*. 2000;36(2):147-55.
15. Leopold DA, Hummel T, Schwob JE, Hong SC, et al. Anterior distribution of human olfactory epithelium. *Laryngoscope*. 2000;110(3 Pt 1):417-21.

16. Doty RL, Kamath V. The influences of age on olfaction: a review. *Front Psychol.* 2014;5:20.
17. Paik SI, Lehman MN, Seiden AM, Duncan HJ, et al. Human olfactory biopsy. The influence of age and receptor distribution. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992;118(7):731-8.
18. Donald A. Leopold EHH. Physiology of Olfaction. In: Paul W. Flint BHH, Valerie Lund, John K. Niparko, K. Thomas Robbins, J. Regan Thomas, Marci M. Lesperance, editor. *Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery.* 6th ed. Canada: Elsevier; 2015.
19. Telser GA YJ, Young JK, Baldwin KM. *Elsevier's Integrated Histology.* 1th ed. Portland, Mosby Elsevier, 2007; 339-55.
20. Mori K, Nagao H, Yoshihara Y. The olfactory bulb: coding and processing of odor molecule information. *Science.* 1999;286(5440):711-5.
21. İncesulu A. Koku ve tat. İçinde: Koç C, editör. *Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi.* 2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2013. p. 397-410.
22. Mackay SA, Royet JP. Structure and function of the olfactory system. In: Brewer W, Castle D, Pantelis C, editors. *Olfaction and the brain.* 2nd ed. New York: Cambridge University Press, 2006. p. 3-27.
23. Brewer W, Pantelis C, De Luca C, Wood S. Olfactory processing and brain maturation. In: Brewer W, Castle D, Pantelis C, editors. *Olfaction and the brain.* 2nd ed. New York: Cambridge University Press, 2006. p. 103-19.
24. Vilensky JA. The neglected cranial nerve: nervus terminalis (cranial nerve N). *Clin Anat.* 2014;27(1):46-53.
25. Soudry Y, Lemogne C, Malinvaud D, Consoli SM, et al. Olfactory system and emotion: common substrates. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2011;128(1):18-23.
26. Lascano AM, Hummel T, Lacroix JS, Landis BN, et al. Spatio-temporal dynamics of olfactory processing in the human brain: an event-related source imaging study. *Neuroscience.* 2010;167(3):700-8.
27. Kadohisa M. Effects of odor on emotion, with implications. *Front Syst Neurosci.* 2013;7:66.
28. Kay LM, Sherman SM. An argument for an olfactory thalamus. *Trends Neurosci.* 2007;30(2):47-53.

29. Zhao K, Scherer PW, Hajiloo SA, Dalton P. Effect of anatomy on human nasal air flow and odorant transport patterns: implications for olfaction. *Chem Senses*. 2004;29(5):365-79.
30. Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*. 1991;65(1):175-87.
31. Briand L, Eloit C, Nespoulous C, Bezirard V, et al. Evidence of an odorant-binding protein in the human olfactory mucus: location, structural characterization, and odorant-binding properties. *Biochemistry*. 2002;41(23):7241-52.
32. Hadley K, Orlandi RR, Fong KJ. Basic anatomy and physiology of olfaction and taste. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004;37(6):1115-26.
33. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007;264(3):237-43.
34. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, Altundag A, et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology*. 2017.
35. Doty RL KC, Lesser RP. Smell and taste and their disorders. In: Asbury AK MG, McDonald WI,, editor. *Diseases of the nervous system: clinical neurobiology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1993. p. 390-403.
36. Small DM, Gerber JC, Mak YE, Hummel T. Differential neural responses evoked by orthonasal versus retronasal odorant perception in humans. *Neuron*. 2005;47(4):593-605.
37. Croy I, Hoffmann H, Philpott C, Rombaux P, et al. Retronasal testing of olfactory function: an investigation and comparison in seven countries. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(5):1087-95.
38. Leopold DA. The relationship between nasal anatomy and human olfaction. *Laryngoscope*. 1988;98(11):1232-8.
39. Rombaux P, Weitz H, Mouraux A, Nicolas G, et al. Olfactory function assessed with orthonasal and retronasal testing, olfactory bulb volume, and chemosensory event-related potentials. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132(12):1346-51.
40. Feron F, Perry C, McGrath JJ, Mackay-Sim A. New techniques for biopsy and culture of human olfactory epithelial neurons. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124(8):861-6.

41. Green BG, Nachtigal D, Hammond S, Lim J. Enhancement of retronasal odors by taste. *Chem Senses*. 2012;37(1):77-86.
42. Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope*. 2004;114(10):1764-9.
43. Eibenstein A, Fioretti AB, Lena C, Rosati N, et al. Modern psychophysical tests to assess olfactory function. *Neurol Sci*. 2005;26(3):147-55.
44. Evren C, Yigit VB, Cinar F. [Subjective assessment of olfactory function]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*. 2015;25(1):59-64.
45. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, et al. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*. 1997;22(1):39-52.
46. Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, Dann MS. University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope*. 1984;94(2 Pt 1):176-8.
47. Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB, Leonard G. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center. *Laryngoscope*. 1988;98(1):83-8.
48. Eibenstein A, Fioretti AB, Lena C, Rosati N, et al. Olfactory screening test: experience in 102 Italian subjects. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2005;25(1):18-22.
49. Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Guerit JM, et al. Assessment of olfactory and trigeminal function using chemosensory event-related potentials. *Neurophysiol Clin*. 2006;36(2):53-62.
50. Tsukatani T, Reiter ER, Miwa T, Costanzo RM. Comparison of diagnostic findings using different olfactory test methods. *Laryngoscope*. 2005;115(6):1114-7.
51. Heilmann S, Strehle G, Rosenheim K, Damm M, et al. Clinical assessment of retronasal olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(4):414-8.
52. Renner B, Mueller CA, Dreier J, Faulhaber S, et al. The candy smell test: a new test for retronasal olfactory performance. *Laryngoscope*. 2009;119(3):487-95.
53. Pierce J, Halpern BP. Orthonasal and retronasal odorant identification based upon vapor phase input from common substances. *Chem Senses*. 1996;21(5):529-43.
54. Oniz A, Erdogan I, O. Ikiz A, Evirgen N, et al. The Modified Sniffin' Sticks Test in Turkish Population Based on Odor Familiarity Survey 2013. 270-80 p.

55. Politano VT, Diener RM, Christian MS, Hoberman AM, et al. Oral and dermal developmental toxicity studies of phenylethyl alcohol in rats. *Int J Toxicol*. 2013;32(1):32-8.
56. Salihoglu M, Altundag A, Cayonu M, Tekeli H. An investigation of retronasal testing of olfactory function in a Turkish population. *Med Sci Monit*. 2014;20:569-76.
57. Chen V, Halpern BP. Retronasal but not oral-cavity-only identification of "purely olfactory" odorants. *Chem Senses*. 2008;33(2):107-18.
58. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6054>.
59. Doty RL, Kobal G. Current trends in the measurement of olfactory function. In: Doty RL, editor. *Handbook of Olfaction and Gustation*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1995. p. 191-225.
60. Doty RL, Sensonics I. *The Smell Threshold Test Administration Manual*. Second Edition. Sensonics, Incorporated, 2000; 57-80.

10.EKLER

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk. 224

11.05.2017

Prof.Dr.Cenk ECEVİT,

Kurulumuz tarafından 11.05.2017 tarih ve 384-SBKAEK protokol numaralı 2017/08-02 karar ile onayı alınan **“Retronazal Koku Eşik Değerlerinin Belirlenmesi”** konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Ayşegül YILDIZ
Başkan



Ek: Etik Kurul Kararı

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Retronazal Koku Eşik Değerlerinin Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	384-SBKAEK

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi Dekanlık Binası Kat:2 Inciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
	TELEFON	0 232 4122254 - 0 232 4122258
	FAKS	0232 4122243
	E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Cenk ECEVİT
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	KBB
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB A.D
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-
	DESTEKLEYİCİ	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	-
	(TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐
		FAZ 2 ☐
		FAZ 3 ☐
		FAZ 4 ☐
		Gözlemsel ilaç çalışması ☐
		Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐
		İlaç dışı klinik araştırma ☒
		Diğer ise belirtiniz
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
				Türkçe	İngilizce	Diğer
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	03.04.2017	1	☒	☐	☐
	Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu,	03.04.2017	1	☒	☐	☐
	OLGU RAPOR FORMU	03.04.2017	1	☒	☐	☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			☒	☐	☐
	Belge Adı			Açıklama		
	SIGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	03.04.2017 tarihli ıslak imzalı			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Ayşegül Yıldız
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Retronazal Koku Eşik Değerlerinin Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	384-SBKA EK

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/08-02	Tarih:11.05.2017
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Ayşegül Yıldız

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Ayşegül YILDIZ	Psikiyatri	DEU Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Hülya ELLİDOKUZ	Halk Sağlığı	DEU Onkoloji Enstitüsü Preventif Onkoloji A.D.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Nuray DUMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Yeni Doğan)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Bahar KUVAKI BALKAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Taner DAĞCI	Fizyoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Pembe KESKİNOĞLU	Biyoistatistik	DEU Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim A.D	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Erdem YAKA	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji A.D	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Cenk ECEVİT	KBB	DEU Tıp Fakültesi KBB A.D	E ☒ K ☐	E ☒ H ☐	E ☐ H ☒	*toplantıda bulunmadı
Doç.Dr.Uğur Önsel TÜRK	Kardiyoloji	Ege Üniversitesi İlaç ve Farmakokinetik Arş-Uyg.Merk	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Yasemin ERAÇ	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Öğr.Gör.Dr.Cemal Hüseyin GÜVERCİN	Tıp Tarihi ve Etik	DEU Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik A.D	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Av.Fulya TANTAŞ	Hukuk	Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Av.İrem TUNCER TIRAŞ	Hukuk	Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Hayat ALBAYRAK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Emekli	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Ayşegül Yıldız
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.