TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

ENDOSKOPİK ENDONAZAL YOLLA SELLAR VE SUPRASELLAR BÖLGE CERRAHİSİ YAPILAN HASTALARIN AMELİYAT ÖNCESİ VE SONRASI KOKU FONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Özgür ÖZATEŞ

ANKARA – 2016

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Mehmet Özgür ÖZATEŞ	**Tarih:** 19/10/2016
Anabilim/Bilim Dalı	: BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ABD.	
Tez Danışmanı	: Doç.Dr.Gökmen KAHİLOĞULLARI	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı:" ENDOSKOPİK ENDONAZAL YOLLA SELLAR VE SUPRASELLAR BÖLGE CERRAHİSİ YAPILAN HASTALARIN AMELİYAT ÖNCESİ VE AMELİYAT SONRASI KOKU FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ"

Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

- **Kaçıncı tez sınavı olduğu:** ☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

oy birliği ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Yapılan Tez Sınavı sonucu, tezin sonuçlarının ve değerlendirilmesinin tekrar yapılması ve 6 ay içerisinde tekrar tez sınavına adayın alınmasına karar verilmiştir.

Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı

PROF.DR.YUSUF ŞÜKRÜ ÇAĞLAR

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

DOÇ.DR.AYHAN TEKİNER

NÖROLOJİ Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

DOÇ.DR.GÖKMEN KAHİLOĞULLARI

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ Anabilim/Bilim Dalı

ÖNSÖZ

‘’Endoskopik Endonazal yolla Sellar ve Suprasellar bölge cerrahisi yapılan hastaların ameliyat öncesi ve sonrası koku fonksiyonunun değerlendirilmesi’’isimli uzmanlık tezimi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı kliniğinde KBB kliniğinin desteği ve yardımıyla gerçekleştirilmiş bulunmaktayım. Beni her aşamada destekleyen tez hocam sayın Doç. Dr. Gökmen Kahiloğulları’na, cerrahi ve etik olarak geldiğim günden beri bilgisinden ve becerisinden mahrum bırakmayan değerli abilerim Prof. Dr. Hasan Çağlar UĞUR ve Doç. Dr. Melih BOZKURT’a, diğer hocalarıma, değerli uzman abilerim Uzm. Dr. İhsan DOĞAN, Uzm. Dr. Onur ÖZGÜRAL ve Uzm. Dr. Ümit EROĞLU’na sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Biyoistatistik hocam sayın Doç. Dr. S. Kenan KÖSE’ye, beni klinik içinde ve dışında abi olarak gören değerli asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim. Aynı zamanda KBB kliniğinde görev alan değerli abilerim Prof. Dr. Cem MEÇO, Uzm. Dr. Süha BETON’a ve asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi borç bilirim. Beni beş yıllık uzmanlık eğitimim dönemimde gece-gündüz, hastalıkta ve sağlıkta, her anlamda her an yanımda olan çok değerli eşim ve canımdan çok kıymetli oğlum HAZAR YAĞIZ’a sonsuz teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Mehmet özgür ÖZATEŞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ iii
İÇİNDEKİLER iv
SİMGELER VE KISALTMALAR vi
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ viii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. KOKU ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ 2
2.1.1. Olfaktör Alan 2
2.1.2. Olfaktör Epitel 2
2.1.2.1. Olfaktör hücreler 3
2.1.2.2. Destek hücreler 3
2.1.2.3. Mikrovillüslü hücreler 3
2.1.2.4. Bazal hücreler 3
2.1.3. Bezler 4
2.1.4. Koku Yolları 4
2.1.5. Olfaktif Stimulizasyon 7
2.2. KOKU ALMA BOZUKLUKLARINDA TANI YÖNTEMLERİ 8
2.3. KOKU DUYUSUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ 9
2.3.1. Dilüsyon testleri 9
2.3.2. Olfaktör Spektrogram 10
2.3.3. Butanol Eşik Testi 10
2.3.4. Psikofizik Testler 10
2.3.5. Koku Algılama Testleri 11
2.3.6. Koku tanıma testleri 12
2.3.7. İdentifikasyon testleri 12
2.3.8. Elektrofizyolojik Testler 13
2.4. KOKU BOZUKLUKLARI 14
2.5. KOKU ALMA BOZUKLUKLARININ ETYOLOJİSİ 16
2.5.1. Burun ve Hava Yolundaki Lezyonlar 16
2.5.2. Enfeksiyonlar 19

2.5.3. Metabolik Nedenler 20
2.5.4. Tümörler 21
2.5.4.1. İntranazal Tümörler 22
2.5.4.2. İntrakranial Tümörler 23
2.5.5. Nörolojik Nedenler 23
2.5.6. Endokrin Nedenler 25
2.5.7. Konjenital Nedenler 26
2.5.8. Travma 26
2.5.9. İlaçlar 28
2.5.10. Kimyasal Gazlar 30
2.5.11. Endüstri Tozları 30
2.5.12. Kronik Sigara Kullanımı 31
2.5.13. Tıbbi Girişim 31
2.5.14. Psikiyatrik Nedenler 32
2.5.15. Presbiosmi 34
3.1. CERRAHİ TEKNİK 36
3.2. TEDAVİ 39
3.3. KOKU TESTİ 40
3.3.1. Kliniğimizde Bulanan Koku Testi Materyalleri 42
4. BULGULAR 44
4.1. İSTATİKSEL ANALİZ 44
5. TARTIŞMA 53
6. SONUÇ 61
7. ÖZET 63
8. KAYNAKLAR 64

SİMGELER VE KISALTMALAR

ETTY	**:**	Endoskopik Transnazal Transsfenoidal Yaklaşım
KBB	**:**	Kulak Burun Boğaz
MRG	**:**	Manyetik Rezonans Görüntüleme
BT	**:**	Bilgisayarlı Tomografi
Nerv.	**:**	Nervus
Bulb.	**:**	Bulbus
Reg.	**:**	Regio
Tract.	**:**	Tractus
ÜSYE	**:**	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları
UPSIT	**:**	Pennsylvania Üniversitesi Koku Belirleme Testi (University of Pennsylvania Smell Identification Test)
A	**:**	A vitamini
B6	**:**	B6 vitamini
B12	**:**	B12 vitamini
PTU	**:**	Piropil Tio Urasil
RT	**:**	Radyoterapi
BOS	**:**	Beyin Omurilik Sıvısı
HCL	**:**	Hidroklorür
MSS	**:**	Merkezi Sinir Sistemi
SPSS	**:**	Statistical Package for the Social Sciences
LED	**:**	Lomber Eksternal Drenaj
Preop.	**:**	Preoperatif
Postop.	**:**	Postoperatif

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Araştırmaya Katılanların Demografik Bilgileri ve Hastalık Özellikleri (n=100). 45

Tablo 2. Koku Testi skorunun zamana bağlı değişimi 45

Tablo 3. Koku Fonksiyonunun preop., 1. ay ve 1. yıl değerlerinin patolojik sonuç (hipofiz adenomu, meninjiom ve diğerleri), cinsiyet, intraoperatif BOS gelişi, fasialata ile sella tabanı onarımı, Hadad flebi çevrilip-çevrilmemesi gibi özelliklere göre karşılaştırma sonuçları 46

Tablo 4. Koku Fonksiyonunun preop. döneme göre 1. yıl fark değerlerinin özelliklere karşılaştırma sonuçları 48

Tablo 5. Hasta ve Hastalık Özelliklerine göre Koku Testi skorunun zamana bağlı değişimlerine ilişkin karşılaştırma sonuçları. 49

Tablo 6. Koku Testi skorunun zamana bağlı değişimi. 54

Tablo 7. Koku Fonksiyonunun patolojik sonuç ve zaman göre değişimi 55

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Olfaktör alanın sagittal kesit görüntüsü 2

Şekil 2. Olfaktör epitel ve diğer koku hücrelerinin görünümü 4

Şekil 3. Koku yolları ve sinir hücrelerinin görünümü 6

Şekil 4. Koku yolları ve kokunun sinirler aracılığı ile MSS'ne iletilme yolları 6

Şekil 5. Endoskopik Sellar ve Suprasellar Tümör cerrahisinde kullanılan bazı cerrahi aletler 37

Şekil 6. Sellar ve Suprasellar 38

Şekil 7. Sellar ve Suprasellar yerleşimli tümörün intraoperatif endoskopik görünümü 38

Grafik 1. Patolojik Sonuca Göre Koku Fonksiyonunun zamana bağlı değişimleri 50

Grafik 2. Cinsiyete Göre Koku Fonksiyonunun zamana bağlı değişimleri 50

Grafik 3. BOS Gelişine Göre Koku Fonksiyonunun zamana bağlı değişimleri 51

Grafik 4. Fasialata ile Sella tabanı tamir durumuna Göre Koku Fonksiyonunun zamana bağlı değişimleri 51

Grafik 5. Hadad Flebine Göre Koku Fonksiyonunun zamana bağlı değişimi. 52

1. GİRİŞ

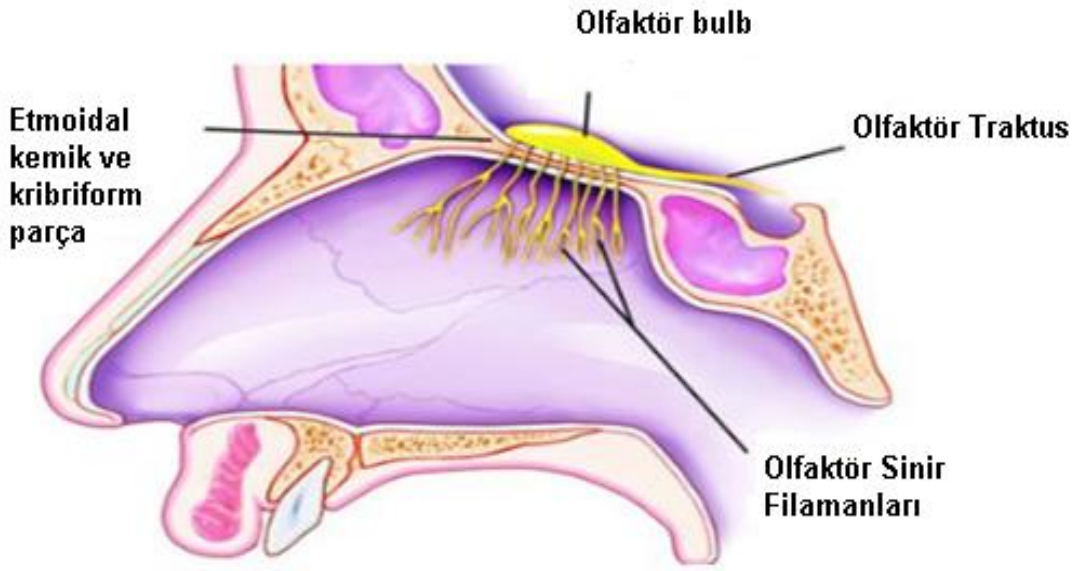
Scholler'in 1900'lu yılların başında lateral rinotomi yaklaşımı ile başlayan hipofiz tümör cerrahisine zamanla mikroskop ile yapılan endonazal, sublabiyal, transpalatal ve transseptal yaklaşımlar eklenmiştir (48). 1990'lı yılların başında ise endoskopik yaklaşım popüler hale gelmiş ve endoskopik transnazal transsfenoidal yaklaşım (ETTY) tanımlanmıştır. Bugün hem görüntüleme hem de cerrahi aletlerdeki gelişmeler sayesinde endoskopik yöntem ile Sellar ve Suprasellar yerleşimli tümör cerrahisinin popülaritesi artmıştır. Diğer cerrahi yöntemlere göre daha az invazif olması, daha iyi görüntü ve açı ile cerrahi yapma şansı vermesi, sella tursikadaki yapıları ve komşuluklarını daha iyi değerlendirme imkanı tanıması, komplikasyon oranlarının daha az olması, ameliyat ve hastanede yatış süresinin kısa olması, ameliyat sonrası sonuçlarının başarılı olması bu yöntemin tercih edilmesini sağlamaktadır. Bu tekniğin Kulak Burun Boğaz (KBB) ve Beyin Cerrahisi uzmanları tarafından ortaklaşa yapılması etkili ve doğru tedavinin etkin şekilde yapılmasını sağlamaktadır. Halen günümüzde mikroskop yardımlı transnazal transsfenoidal hipofiz yaklaşımı ile malign ve benign tümör cerrahisi çok sık yapılmaktadır. Bununla beraber her cerrahi sonrası oluşabilecek cerrahi komplikasyonlar göz önünde bulundurularak Endoskopik Endonazal yolla sellar ve suprasellar bölge cerrahisi yapılan hastaların ameliyat öncesi ve sonrası koku fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla Koku Testi değerlendirmelerini yaparak, istatiksel olarak ameliyat öncesi ve sonrası koku fonksiyonlarında değişiklik olup olmadığını, değişiklik olduysa ne kadar oranda olduğunu tespit etmeye çalıştık. Biz hastanemizde KBB ve Beyin Cerrahisi Kliniği ortak olarak ETTY'ı kullanmaktayız. Bu çalışmamızda sadece 2008 ve 2015 yılları arasındaki ETTY'la opere edilen 100 hastanın ameliyat öncesi ve sonrası Koku Testi karşılaştırmasını inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOKU ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

2.1.1. Olfaktör Alan

Nazal mukoza regio olfactoria ve regio respiratoria olmak üzere iki kısma ayrılır. Koku ile ilgili alan üst konka hizasından çizilen çizginin üst kısmında kalır. Bir başka deyişle regio olfactoria nazal kavitenin çatısına, lateral duvarda süperior türbinal alanda ve nazal septumun 1/3 üst kısmına karşılık gelir. Mukozanın diğer bölümlerindeki pembemsi renkten farklı olarak sarı-kahverengindedir.



Şekil 1. Olfaktör alanın sagittal kesit görüntüsü

*: İEAH KBB kliniği kafa tabanı anatomisi doç. Dr. Özgür Yiğit'ten alıntıdır.

2.1.2. Olfaktör Epitel

Olfaktör epitel duyu epiteli karakterindedir ve kalın psödostrafiye kolumnar yapıdadır. Dört tip hücreden oluşur.

2.1.2.1. Olfaktör hücreler

Reseptör hücreler de denilen bu hücreler insanda yaklaşık 50 milyon adet bulunmaktadır. Olfaktif hücreler destek hücreleri arasına yerleşmiş oval bipolar hücrelerdir. Sensöriyel reseptörü ve periferik uzantılı nöronu vardır. Hücre yüzeyinde olfaktif yüzeyi arttırmakla görevli silyalar mevcuttur. Bu siller lipid içeriğine sahiptir. Böylece yağda eriyebilen ve koku hücrelerinin uzantısında yüksek derecede konsantre olan kokulu maddeler daha çok algılanır. Bu hücrelerin aksonları 15-50 lif halinde Nerv. Olfactorius'u oluşturarak lamina cribrosadan geçtikten sonra bulbus olfactoriusa ulaşırlar (49,50).

2.1.2.2. Destek hücreler

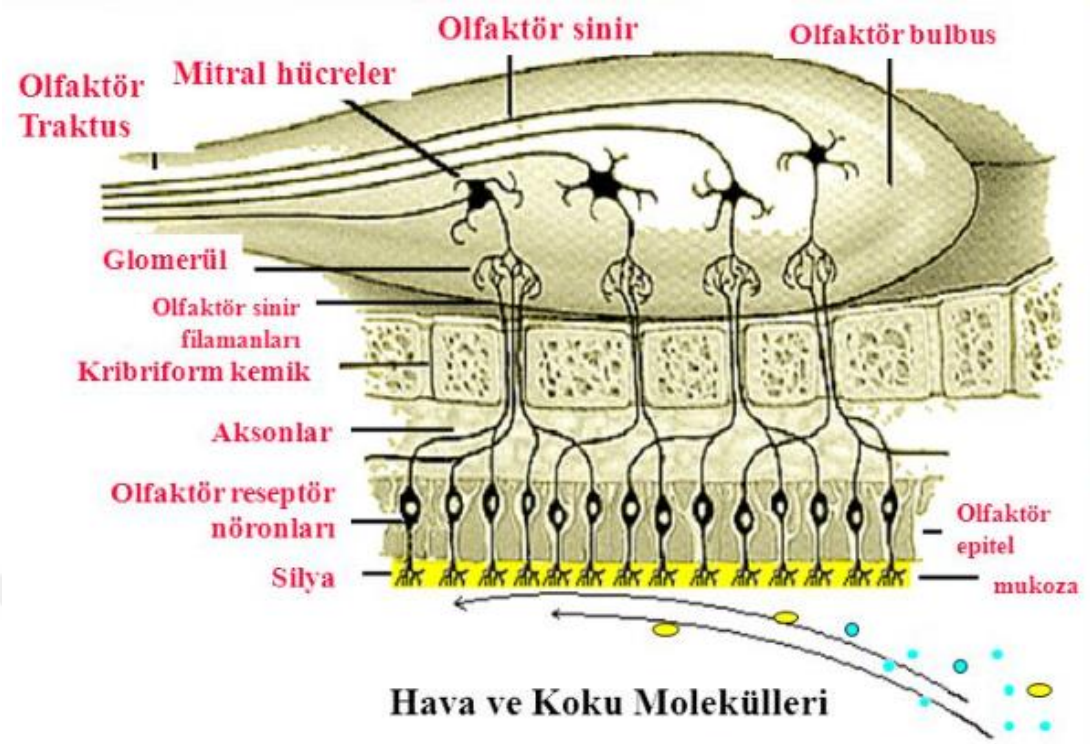
Uzun kolumnar hücrelerdir. Olfaktör hücreleri birbirinden ayırır. Sitoplazmalarında sarı renkli granüller vardır. Aksiyon potansiyeli taşımadıklarından koku iletiminde rol oynamazlar (49,50).

2.1.2.3. Mikrovillüslü hücreler

Olfaktör hücrelerin 1/10'u kadar sayıdadırlar. Fonksiyonları tam olarak bilinmemekle birlikte kemoreseptör oldukları düşünülmektedir (49,50).

2.1.2.4. Bazal hücreler

Stem hücre olarak görev yaparlar. Zarar gören reseptör hücrelerin yenilenmesini sağlarlar. Bu yenilenme siklusu yaklaşık 30-40 gün sürer (49,50).



Şekil 2. Olfaktör epitel ve diğer koku hücrelerinin görünümü

***:** John C. Leffingwell, Ph. D. Leffingwell & Associates'ten alıntıdır.

2.1.3. Bezler

Olfaktif mukozadaki tübüloalveoler bezlere Bowman glandları adı verilir. Seröz yapıdaki salgıları ve müköz epitelden transüdasyon ile geçen sıvı mukoza yüzeyine yayılır ve koku partikülleri için eritici rolü oynar. Bu sıvı ayrıca koku partiküllerinin bu bölgeden uzaklaştırılması görevini de görür (49,50).

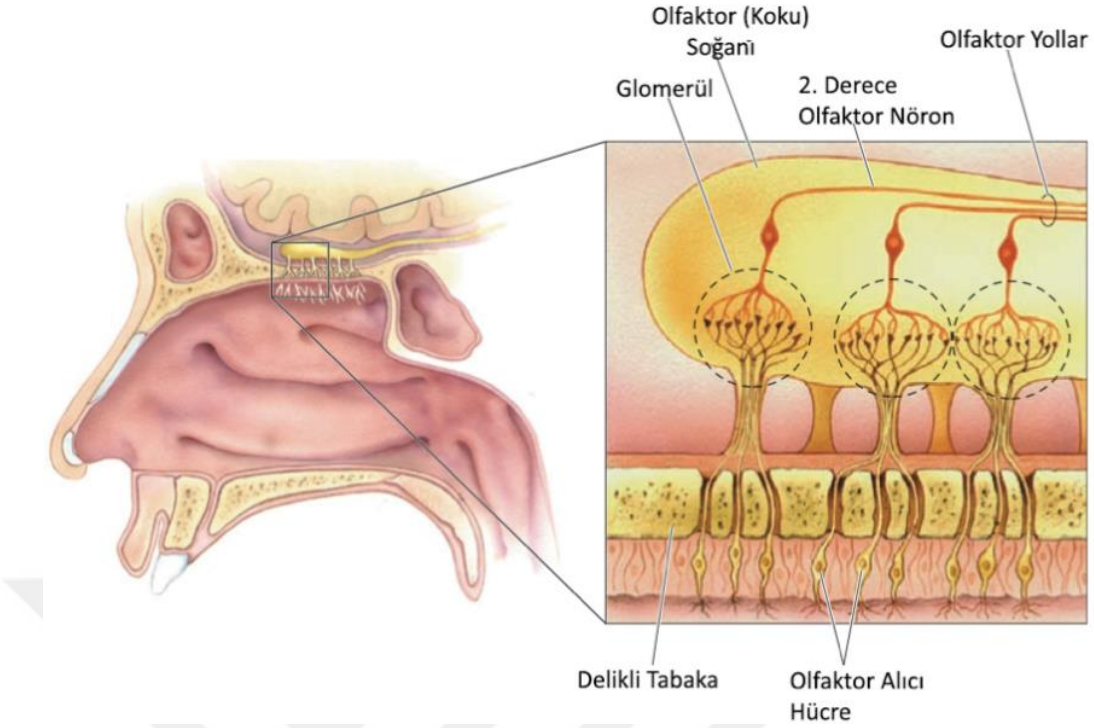
2.1.4. Koku Yolları

Koku yollarının 1. nöronu regio olfactoriadaki olfaktör hücrelerdir. Bu hücrelerin sinir iplikçikleri toplanarak miyelinsiz ince sinir iplikçikleri halinde fila olfactoriayı oluşturur. Bunlar lamina cribrosa'dan geçerek bulb.

olfactoriaya girerler. Bu lifler bulbus olfactoriadaki 2. nöron olan mitral hücrelerin dendiritleri ile birleşerek 0.1mm. Büyüklüğündeki glomeruli olfactoriayı oluştururlar. Bulbustan çıkan lifler tractus olfactoriusta devam ederler. Tractus olfactoriusun dış kısmında seyreden liflerine stria olfactoria lateralis, iç kısmında seyreden liflerine stria olfactoria medialis adı verilir. Bu lifler medial olfaktif alan ve lateral olfaktif alan denilen bölgelere giderler.

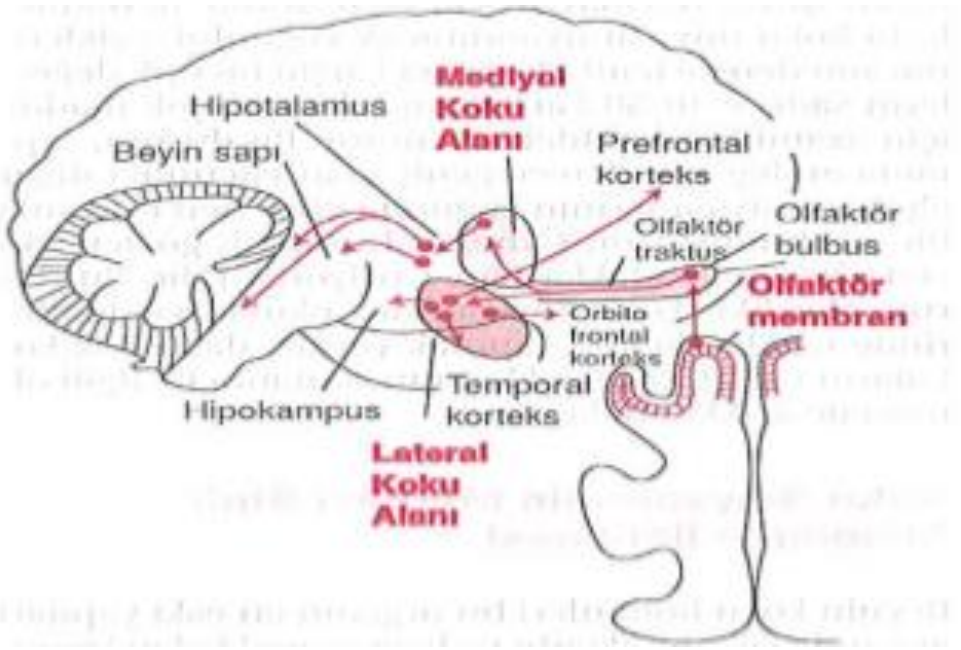
Medial olfaktif alan beyinde, hipotalamusun anterior ve süperior kısmındaki bir grup nücleusta (3.nöron) sonlanır. Bu gurupta septum pellucidum, gyrus subcallosus, olfaktif trigon, anterior perforated substansın medial kısmı, uncus, anterior perforated substansın lateral kısmı ve amygdaloid nucleustan oluşur. Medial ve lateral olfaktif alanlardan çıkan sekonder olfaktif tract. lar hipotalamus, talamus, hipokampus ve beyin sapına giderler. Bu sekonder alanlar vücudun koku uyarılarına karşı otonomik yanıtlarını idare ederler. Bunlar arasında otonomik beslenme aktivitesi, korku, heyecan ve seksüel dürtüler gibi emosyonel yanıtlar bulunur (41,51).

Lateral olfaktif alandan çıkan sekonder lifler aynı zamanda temporal lobun hipokampal gyrusu ve frontal lobun gyrus singulatusuna giderler. Bu her iki gyrusu içeren alan; rinensefalon klasik olarak kokunun kortikal merkezi olarak bilinmesine karşı son çalışmalar bu alanın çok daha dar bir alan olduğunu göstermiştir. Bu ve buna bağlı alanlarda koku hissinin daha kompleks yanıtları düzenlenir. Ancak bu bölgelerin çıkarılması kokuya karşı primitif yanıtı etkilemez. Bunların çıkarılması ile daha komplike şartlı refleksler ortaya çıkar (41,51).



Şekil 3. Koku yolları ve sinir hücrelerinin görünümü

***:** Duyu Sistemlerine Giriş SinirBilim 6.BÖLÜM'den alıntıdır.



Şekil 4. Koku yolları ve kokunun sinirler aracılığı ile MSS'ne iletilme yolları

*: 2000 David Klemm'den alıntıdır.

2.1.5. Olfaktif Stimulizasyon

Koku duyusu mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak bilinen ilk kural koku uyarısının oluşması için ortam havasının regio olfactoriaya ulaşması gerekliliğidir. Normal solunum sırasında ana hava akımı bu alana doğru uzanmaz. Partiküllerin difüzyonu ile koku algılanır.

Kuvvetli burun çekme ve bu sırada vestibülde oluşan değişiklikler nedeniyle hava akımı hızlanır ve hava regio olfactoriaya yönlendirilir. Burun çekme istemli veya havadaki koku uyaranına otomatik bir yanıt olabilir.

Olfaktif reseptörler sadece mukozayı kaplayan ince sıvı şeridinde bu maddenin erimesi ile uyarılır. Ancak burun bu kokulu madde ile sıvandığında ortaya çıkan koku hissi o maddenin normalde hissedilen kokusundan farklı olmaktadır. Bazı kokulu maddeler sadece yağda erimektedirler. Maddelerin bu odiferoz nitelikleri bunların lipid-su eriyebilirlik oranı ile ilgilidir. Bu nedenle herhangi bir maddenin olfaktif etkisi bazı kurallara bağlıdır:

· Uçucu olup olmaması

· İnspirasyon havasındaki konsantrasyonu

· Regio olfactoria'ya ulaşan havanın miktarı

· Lipid/su erime oranı

· Regio olfactoria'nın durumu

· Olfaktif yolların bütünlüğü

· Olfaktif kortikal yolların bütünlüğü

Bütün bu kurallar sağlandıktan sonra koku olfaktif mukoza hücrelerinde birtakım değişikliklere neden olur. Havadaki kokunun algılanması ile ilgili bugüne kadar pek çok görüş öne sürülmüştür. Ancak herkesin üzerinde birleştiği tek teori yoktur. Bu teorileri iki ana başlık halinde toplayabiliriz:

Dalga Teorisi: Kokulu maddelerin ses ve ışık gibi bir takım dalgalar yayması ilkesine dayanır.

Korpüsküler Teori: Kokulu madde partiküllerini havada taşınması sonrası Olfaktör yüzey membranında bir takım kimyasal değişimlere yol açması temeline dayanır.

Kimyasal Teori: Olfaktif mukozaya ulaşan koku partikülleri mukus tabakasında eriyip lipid/su erime oranına bağlı olarak bir kısmı lipid tabakaya geçer ve burada oluşturduğu kimyasal bir reaksiyon ile Olfaktör sinir uyarılır.

Fiziksel Teori: Moleküllerdeki elektrik potansiyelin reseptör moleküllerini ve böylece Olfaktör sinirin uyarılmasına dayanır.

Elektrokimyasal Teori: Koku partiküllerinin mukozada erimesi olayı molekül bağlarında değişime, elektrostatik değişime yol açarak reseptörlerin uyarılmasına yol açar.

Stereokimyasal teori: Moleküllerin şekli ile kokusu arasındaki ilişkiye dayanır.

Vibrasyon Teorisi: Koku moleküllerinin ve reseptör hücrelerinin vibrasyon özelliği ve karşılaştıklarında yarattıkları rezonans temeline dayanır.

Penetrasyon Teorisi: Koku moleküllerinin hücre zarına teması sonrası hücre zarındaki iyon alış- verişi esnasına dayanır.

Koku Bağlayıcı Protein Teorisi: Son yıllarda Olfaktör mukozada koku moleküllerini taşıyan G proteini adı verilen bir protein bulunmuştur (52).

Bütün bu teoriler reseptör hücreleri uyarılmasını açıklamaya yöneliktir. Uyarımdan sonra uyarının taşınması diğer uyarıların iletilmesi gibidir.

2.2. KOKU ALMA BOZUKLUKLARINDA TANI YÖNTEMLERİ

Koku bozukluğu şikayeti ile başvuran bir hastanın değerlendirilmesinde en önemli yöntem öykü ve fizik muayenedir. Öyküde

koku alma bozukluklarının ortaya çıkış zamanı, şiddeti, hangi kokulara karşı oluştuğu, travma, cerrahi, ÜSYE, ilaç kullanımı gibi etyolojik nedenler araştırılmalıdır. Fizik muayenede obstrüktif nedenler araştırılır ve her iki taraf için koku testleri uygulanır. CT ve MRI; nazal kavite; paranazal sinüs ve koku yollarının incelenmesi için kullanılabilir. Olfaktör mukoza biopsisi nadiren uygulanır.

2.3. KOKU DUYUSUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Koku ve tat alma bozukluklarının muayenesinin en zor yanı bu duyuların değerlendirilmesine yönelik testlerin subjektif oluşu ve belli bir standardizasyonun olmayışıdır. Test için verilen koku uyaranlarının konsantrasyonu, akış hızı, havanın saflığı, uygulama süresi çok iyi kontrol edilmelidir. Aslında bu sorunlar çok basit değildir ve son yıllarda birçok merkezde yoğun araştırmaların konusu olmaktadır. Günümüzde konuyla ilgili birçok test geliştirilmiştir ve bunlar normal topluma göre standartlaştırılmıştır. İyi bir test pratik ve kolay uygulanabilir olmalıdır.

Sık kullanılan birkaç yöntem aşağıda verilmiştir:

2.3.1. Dilüsyon testleri

Kokulu madde hava veya sıvı içeren bir tüp içine konarak hastaya koklatılır Hasta kokuyu duymuyorsa kokulu madde oranı arttırılır. Hastanın hangi miktardan itibaren kokuyu aldığı not edilir. Karşılaştırma amacıyla normal kişilerin koku alma eşikleri belirlenebilir. Her iki taraf ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

2.3.2. Olfaktör Spektrogram

Genel olarak bilinen kokular sıvı içinde çözünmüş halde kaplara yerleştirilir. Enjektör ve burun ucuna yerleştirilen tüp aracılığı ile bu kokulu maddeyi içeren hava burun içine verilir. Hastanın kap içinde ne miktarda kokulu madde varken, hangi kokuyu alabildiği not edilir. Hem eşik belirleme hem kokuyu ayırt etme testidir.

2.3.3. Butanol Eşik Testi

Bir şişeye su, bir şişeye de su içinde butanol konur. Hastadan hangisinin kokulu olduğunu ayırdetmesi istenir. Ayırt edemedikçe butanol miktarı arttırlır. Kokulu şişeyi ayırt ettiği zaman, arttırım yapılmadan tekrar sorulur. Yine bilirse eşik değer olarak belirlenir. Eşik değerler normal kişilerle karşılaştırılır.

Nörologlar koku duyusunu değerlendirmek için kokunun identifikasyonunu kullanmışlardır. Tipik olarak çok az sayıda koku kullanılır ve hastanın bu kokuları tanıması istenir. Ancak bu testler objektif değildir ve normal bir insanda bile hatalı sonuçlar verebilir.

Kokunun klinik olarak ölçülmesinde kullanılan testler psikofizik (subjektif) ve elektrofizyolojik (objektif) testler olarak iki ana başlıkta toplanabilir:

2.3.4. Psikofizik Testler

Kokunun klinik olarak değerlendirilmesinde kullanılan psikofizik testler dört grupta toplanabilir.

· Kokunun algılanması

· Kokunun diskriminasyonu

· Kokunun tanınması

· Kokunun identifikasyonu

2.3.5. Koku Algılama Testleri

Kişinin algılayabildiği en düşük konsantrasyondaki koku, eşik değeri olarak adlandırılır. Ancak bu konsantrasyon sabit bir rakam değildir ve her denemede farklı sonuçlar elde edilebilir. Bu nedenle ortalama eşik değeri matematiksel olarak hesaplanır. Koku eşik değerinin saptanmasında üç yöntem kullanılır.

Birinci yöntemde hastaya kolaylıkla algılayabileceği konsantrasyondan algılayamayacağı konsantrasyona kadar bir koku uyaran serisi verilmesidir. Bunların konsantrasyonları rastgele seçilir ve uygun sonuçlar alınabilmesi için yüzlerce deneme yapılması gerekir. Doğru yanıtların oranı belirlenir. İkili seçmelide %75, üçlü seçmelide %66-67 doğru yanıt performansı, eşik değeri olarak kabul edilir. Bu sık kullanılan bir yöntem değildir ve anlamlı eşik değeri saptamak için çok deneme yapmak gereklidir.

İkinci yöntemde azalan ve artan konsantrasyon serileri ile koku uyaranları verilir. Konsantrasyonların arttığı serilerde hastanın algılayamayacağı konsantrasyonlardan başlanarak konsantrasyon miktarı azar azar artırılarak hastanın algılayabileceği miktara kadar çıkılır. Azalan konsantrasyon serilerinde ise bunun tam tersi yapılır. İki seride kokunun algılandığı konsantrasyonların kesişme noktası eşik değerinin bulunmasında kullanılır.

Üçüncü yöntem merdiven yöntemi olarak bilinir. İkinci yöntemin yaygın kullanılan bir versiyonudur. Eşik değerine yakın konsantrasyonlarda çalışır. Bu da testin süresini kısaltır.

Koku diskriminasyon Testleri: Kokunun diskriminasyon özelliğini araştırmak çok kullanılan bir işlem değildir. Burada hastadan istenen, ona verilen kokuyu tanıması, identifiye etmesi, belirlemesi ya da hatırlaması değil, sadece kokular arasında ayırım yapmasıdır. Bunun için üç yöntem kullanılır.

En basit olanında, hastaya verilen iki kokunun aynı mı yoksa farklı mı olduğunun söylenmesi istenir. Belli sayıda, farklı veya aynı kokuları içeren koku çiftleriyle yapılan bu testin sonuçları diskriminasyon oranı olarak verilir.

Daha yaygın olarak kullanılan ikinci testte ise, hastadan biri dışında aynı kokuları içeren bir koku seti içinden farklı olanı seçmesi istenir. Bu test defalarca tekrarlanır ve doğru saptamaların yüzdesi diskriminasyon skoru olarak belirlenir.

Üçüncü test daha karışıktır ve az kullanılır.

2.3.6. Koku tanıma testleri

Eşik üstü koku tanıma testleri iki kategoriye ayrılabilir.

Birinci kategoride, hastaya iki üç koku içeren küçük bir set verilir ve herhangi bir kokuyu duyup duymadığı sorulur. Kokuların identifiye edilmesinin istenmediği bu test subjektiftir ve kaba bir testtir.

İkinci kategoride ise hedef bir koku verilir ve hastadan bu kokuyu kendisine verilen bir set içinden bulması istenir. Bu test defalarca tekrarlanır ve doğru yanıtların skoru, test skoru olarak kabul edilir. Bu testin bir varyasyonunda, hastaya dört koku içeren sekiz minik şişe verilir ve aynı kokuları içeren kokuları eşleştirmesi istenir. Sonuçlar 0-4 arası değerlerdir. Bu iki ya da üç kez tekrarlanır ve ortalama değer, testin skorudur.

2.3.7. İdentifikasyon testleri

Bu test için üç temel yöntem vardır.

Birincide, hastadan kendisine verilen setin içindeki kokuları tanıyıp isimleri yazması istenir. Ancak kokuları tanıyan normal bir denek bile bu konuda zorlanmaktadır.

Evet/ hayır testinde ise hastaya bir koku koklatılır ve bir koku ismi söylenir. Kokladığı kokunun bu olup olmadığı sorulur. Doğru bir skor elde edebilmek için bu testin defalarca tekrar edilmesi gerekir.

Üçüncü test ise çoktan seçmeli bir testtir. Denek kendisine verilen kokunun ismini kendisine verilen bir koku listesinden seçerek bulmaya çalışır. Çoktan seçmeli testin çok farklı varyasyonları tanımlanmıştır. Bunlar içinde Pennsylvania Üniversitesi Koku Belirleme Testi (University of Pennsylvania Smell Identification Test = UPSIT) en yaygın kullanılanıdır. Bu test kırk adet mikrokapsül kokuyu deneğin belirleyebilme yeteneği üzerine odaklanmıştır. Her mikrokapsül için dört koku ismi verilmiştir. Doğru olan isim bunlar arasından seçilir. Doğru yanıtlar bu testin skorudur.

2.3.8. Elektrofizyolojik Testler

Elektro-olfaktografi: İlk kez 1956 yılında Ottoson kurbağaların kokuyla uyarılmış olfaktor bölgelerinden yavaş, negatif ve monofazik potansiyeller elde etmiştir. Buna ek olarak farklı uyaranlara karşı farklı yanıtların ortaya çıktığı gösterilmiştir (53).

Elektro-olfaktogramda regio olfactoria üzerine bir elektrot yerleştirilir. Eğer reseptör uyarılırsa negatif bir dalga oluşur. Bu test olfaktor mukoza hastalıklarını santral hastalıklarından ayırmaya yarar.

Zamanla bu teknik geliştirilmiştir. Özellikle uyarı ve onu etkileyen faktörler ile kayıt teknikleri düzeltilmiştir. Bugün birçok merkez klinik değerlendirme için bu testi kullanmaktadır. Ancak klinik ve araştırma alanındaki yeri halen tam oturmamıştır.

Uyarılmış olfaktör potansiyeller: Koku uyarımı ile elektroensefalografide değişiklik ortaya çıkabileceği düşünülmüş ve ilk kez 1966 yılında Finkenzeller koku uyarımı ile serebral uyarılmış potansiyelleri tanımlamıştır (54). Teknolojinin ilerlemesiyle bu konuya ilgi artmıştır.

Özellikle son gelişmelerle uyarılmış potansiyellerin topografik dağılımı da gösterilmeye başlamıştır. 1993 yılında Auffermann koku bozukluğunun objektif tanısında kullanılabileceğini bildirmiştir (32).

Bu testte perkutanöz olarak yerleştirilen elektrotlar yardımı ile kokulu maddelere karşı beyin sapı potansiyelleri ölçülür. Yapılan çalışmalar kokulu uyaranlara karşı 150 ve 350 ms'de ortaya çıkan iki potansiyel elde edilmiştir.

Koku testleri hastanın yaşından etkilenir. Çocuklar ve yaşlılarda test sonuçları daha subjektiftir. Kokulu maddelere karşı adaptasyon da bu testler sırasında sorun yaratabilir. Genellikle 1-5 dakika arasında kokuya karşı önemli bir adaptasyon gelişir. Kadınlarda ovulasyon döneminde daha iyi koku alınırken, menstrüasyon sırasında koku duyusu azalır.

Tanımlanan bu testlerin çoğu pahalı teknolojiler gerektirmekte ve çok zaman almaktadır. Buna rağmen klinik kullanımda yerlerini almıştır. Koku alma bozukluğu olan bir hastada yeterli ve doğru öykü alma, fizik muayene. Radyolojik inceleme ve testler doğru tanı için gereklidir.

2.4. KOKU BOZUKLUKLARI

Koku almak koku parçasını yakalayıp tanımak anlamına gelir. Görme, işitme ve dokunma duyuları ile benzerlikleri vardır. Kulak Burun Boğaz yönünden koku alınımı, Nörolojik yönden iletimini engelleyen patolojileri bulunmayan ve koku testlerine yanıtı olan kişiler normosmikolarak nitelendirilir.

Anosmi: Kokulara karşı duyarlılığın kaybolması, koku alamamadır. Parsiyel anosmide bazı kokulara karşı, spesifik anosmide bir kokuya karşı duyarlılık kaybolmuştur.

Hiposmi: Kokulara karşı duyarlılığın azalması, koku zayıflığıdır. Parsiyel ya da total olabilir.

Hiperosmi: Kokulara karşı duyarlılığın artışıdır. Anosmi ve hiposmi gibi parsiyel, total veya spesifik olabilir.

Dizosmi: Koku alma güçlüğü, kokuyu yanlış algılamadır.

Kakosmi: Kokuyu sürekli kötü koku şeklinde algılamadır.

Parosmi: Kokunun tersini algılamak, kokuda kalitatif değişikliktir.

Fantosmi: Koku halüsinasyonudur.

Heterosmi: Çeşitli kokuları birbirinden ayırt etme güçlüğüdür.

Agnozi: Kokuyu almasına karşı yanlış klasifiye etmedir.

Koku alma bozuklukları ile ilgili çeşitli sınıflamalar yapılmış ancak herkesin uzlaştığı bir klasifikasyon bulunamamıştır.

Douek'in semptomlara göre sınıflaması:

Kantitatif değişiklikler

- Kokulara karşı duyarlılığın azalması
- Hiposmi-anosmi
- Kondüktif:
    1-Yapısal anomaliler
    2- Fizikoşimik anomaliler
- Perspektif:
    1- End-organ lezyonları
    2- Olfaktif sinir lezyonları
    3- Santral lezyonlar
- Kokulara karşı duyarlılığın artması
- Hiperosmi

Kalitatif değişiklikler

- Parosmi

Periferik tip:

1- Lokal nedenler

2- Anosmik alanlar

3- SND yanıtı (tek koku)

4- Esansiyel parosmi

Santral tip:

1- İllüzyon

2- Hallüsinasyon

2.5. KOKU ALMA BOZUKLUKLARININ ETYOLOJİSİ

2.5.1. Burun ve Hava Yolundaki Lezyonlar

- Yapısal anomaliler
- Septum deviasyonu
- Ala nazi zayıflığı
- Nazal polip
- Allerjik rinit
- Vazomotor rinit
- Atrofik rinit-ozena
- Hipertrofik rinit
- Rinitis medikamentoza
- Kronik inflamatuar hastalıklar

Sifiliz

Yapı Anomalileri: Mekanik olarak hava ve koku partiküllerinin reg. olfactoriaya ulaşımının engellenmesi koku duyusunun azalması veya kaybolmasına neden olabilir.

Septum Deviasyonları: Burunda en sık görülen yapı anomalisidir. Ancak beklenilenin aksine olfaktör mukozaya ulaşımın obstrüksiyonu çok sık değildir. İki taraflı olarak obstrüksiyonu nadir oluşu nedeniyle seyrek olarak anosmi yaratacağı ve hiposminin minimal olacağı düşünülmektedir. Douek uzun süreli deviasyonların mukoza anomalilerine yol açabileceği ve anosminin gelişeceğini öne sürmektedir (27). Olfaktör bölgeye ulaşımın engellendiği olgularda deviasyonun düzeltilmesi koku açısından iyileştirici sonuç vermektedir. Tedavide amaçlanan nazal hava yolunun rahatlatılmasıdır.

Ala Nazi Zayıflığı: Nazal vestibüldeki muskülokartilajinoz yapının zayıflaması sonucu inspirasyon sırasında burun kanatlarının septuma doğru çekilmesiyle hava yolunun engellenmesi ortaya çıkar. Nazal hava akımının düşmesi sonucu olfaktör mukoza uyarılamaz. Zayıflığa bir de septum deviasyonu eklenince obstrüksiyon daha da artar. Alar desteğin arttırılmasına yönelik operasyonlar önerilmiştir.

Nazal Polipozis: Vestibülü kapayan ve daraltan oluşumlar çoğu kez anosmiye neden olurlar. Operasyonlarla polipektomi sonucu anosminin gerileyebileceği ancak birçok olguda geri dönüşün görülmediği bildirilmiştir. Buna mukoza harabiyeti neden olmaktadır. Etmoidal bölgedeki poliplerin temizlenmesi sonrası anosmi ve hiposmi kalıcı olabilmektedir.

Allerjik Rinit: Rinore, hapşırma, lakrimasyon artışı, burun, göz, nazofaringeal irritasyonun yanında anosmide görülür. Tablonun seyri gibi anosmi de dalgalı bir şekildedir. Nazal sekresyon koku partiküllerinin olfaktör mukozaya temasını önler. Allerjik rinitte nedene yönelik tedaviler yararlı olmaktadır.

Vazomotor Rinit: Anosmi ve hiposmide nazal mukozadaki değişiklikler suçlanmaktadır. Mukozadaki hipersekresyonun giderilmesine yönelik tedaviler koku partiküllerinin iletimini de sağlar.

Atrofik Rinitler: Burada mukozadaki değişimler suçlanmaktadır. Mukozanın kronik irritasyonu sonucu geliştiği için anosmi kalıcı olabilmektedir. Nazal mukozadaki kabuklanmalar koku alımını etkilediği gibi bu kabukların kokuları da yanıltıcı olmaktadır. Burunda kabuklanma kötü koku, burun mukoza ve iskeletinin atrofisi, atrofik mukoza sekresyonunun kötü kokusu ozenanın en belirgin özelliğidir. Burada kakosmi tarzında anomali görülür. Nazal hijyenin sağlanması koku anomalitesini de düzeltebilir.

Kronik İnflamatuar Rinitler: Bunlar yaptıkları obstrüksiyon ve mukozal değişimlerle koku alınımını olumsuz etkilemektedirler.

Rinitis Medikamentoza: Burun hastalıklarının tedavisinde kullanılan lokal burun damlalarının rinitis medikamentozaya yol açtığı bilinmektedir. Özellikle vazokonstrüktörlü burun damlalarının uzun süre kullanımı ağır anosmilere neden olabilmektedir.

Adonoid Hipertrofisi: Nazal hava yolunu obstrükte ederek ve buna bağlı olarak gelişen mukoza değişimiyle koku alımını engelleyebilir. Adenoidektomi sonrası nazal hava akımı artışı nedeniyle dizosmi gerilemektedir.

Sjögren Sendromu: Mukozadaki kuruluk koku partiküllerinin iletimini ve reseptörlerinin uyarımını engelleyici rol oynar. Semptomatik tedavi hiposmiyi azaltır.

Tüberküloz

Sarkoidoz

Skleroma

Lepra

Wegener granülomatozu

Midline granülom

- Adenoid hipertrofisi
- Sjögren sendromu

2.5.2. Enfeksiyonlar

- İnfluenza
- Bakteriyel rinosinüzit
- Enfekte diş, dişeti
- Tonsillit
- Bronşiektazi
- Akut viral hepatit
- Diğer enfeksiyonlar

  Fungal

  Riketsiyal

  Mikrofilaryal

İnfluenza: Koku alma bozukluklarının en sık görülen sebebi üst solunum yolları enfeksiyonlarıdır. Mukoza inflamasyonu ve artan burun içi sekresyon hava yolunda tıkanıklık yaparak olfaktör epitele daha az koku partikülü gitmesine yol açar. Akut inflamasyon geçtikten sonra koku alma bozukluğu genellikle düzelir. Ancak bazı durumlarda koku alma bozukluğu kalıcı olur. Bazen de hastalığın prodromal döneminde bir hiperosmi görülmektedir. Virütik üst solunum yolu enfeksiyonlarında hiposmi nöbetler şeklinde ortaya çıkıp düzelebilir. Üst solunum yolları enfeksiyonu sonrası kalıcı hiposmi ve anosmi gelişme yüzdesi araştırıcılara göre farklılık gösterse de genellikle ilk sırada yer almaktadır.

Henkin 106 koku bozukluğunun 45 inde influenzal etiyoloji saptarken (55) başka çalışmada Goodsped %19 olarak bulmuştur (36).

Bakteriyel Rinosinüzit: Burun mukozası değişikliği sinüzitin postnazal veya nazal sekresyonu gibi nedenlerle koku bozukluğu gelişmektedir. Nordin ve arkadaşlarının farklı yaş gurupları arasında yaptıkları koku alma bozuklukları ile ilgili çalışmada yalnız kronik sinüzitli olguların %40.4 ünde, kronik sinüzit ve allerjik rinitli olguların %21.8 inde, yalnız allerjik rinitli hastanın %19 unda koku alma bozukluğu (parosmi ve fantosmi) saptanmıştır. Aynı çalışmada postviral üst solunum yolu enfeksiyonu olan olguların %51.1 inde koku alma bozukluğu olduğu görülmüştür (56). Seiden, 423 hastadan oluşan çalışmasında koku alma bozukluğu olan hastaların %18 inde üst solunum yolu enfeksiyonu, %14 ünde sinüs hastalığı olduğunu saptamıştır (41).

Tonsillit: Enfekte organın yaydığı kötü koku nedeniyle normal algılama olmaz. Dikkatli muayene edilmezse hastada kakosmi düşünülebilir.

2.5.3. Metabolik Nedenler

- A, B6, B12 avitaminozu
- Çinko yetmezliği
- Bakır yetmezliği
- Protein-kalori malnütrisyonu
- Total parenteral beslenme
- Kistik fibrozis
- A-beta lipoproteinemi
- Kronik renal yetmezlik
- Gut
- Whipple hastalığı

Çinko yetmezliği: Önceleri yara iyileşmesindeki rolü ile dikkat çeken çinko elementi son yıllarda hemen her alanda çalışmalara konu olmaktadır. Çinko metabolizmasını incelenmesi amacı ile parotis salgısındaki majör proteinler izole edilmiş ve incelenmiştir. Bunlardan Gustin-like olfactory

protein adı verilen proteinin çinko içerdiği saptanmıştı (42). Koku ve tat alma bozukluğu olan hastalarda erken dönemde parotis salgısında çinko konsantrasyonunun düştüğü gösterilmiştir.

Çinkonun DNA polimeraz ve ribonükleazın kofaktörü olduğu ve çinkonun etkisinin protein sentezi üzerine olduğu gösterilmiştir (57).

Hızla bölünen hücrelerde yüksek çinko konsantrasyonlarına rastlanmıştır. Henkin 106 koku ve tat bozukluğu bulunan hastada anlamlı serum çinko düzeyi düşüklüğü saptamıştır (58). Bu hastalara amprik olarak çinko iyonu vermiş ve semptomlarda düzelme olduğunu gözlemiştir. Serum çinko düzeyi düşük olmayan hastalar çinko tedavisinden yarar görmemişlerdir.

Aynı şekilde yaşlılarda görülen serum çinko düzeyi düşüklüklerinin olfaktör reseptör hücreleri azlığı ve koku bozuklukları çinko metabolizmasının koku ve tat bozukluklarında rolü olduğunu düşündürmektedir.

2.5.4. Tümörler

İntranazal tümörler

- Nöro-olfaktif tümörler
- Esthesioneuroepithelioma
- Esthesioneuroblastoma
- Esthesioneurocytoma
- Esthesioepithelioma

Nazofaringeal tümörler

Paranazal tümörler

Lösemik infiltrasyonlar

Diğer benign ve malign tümörler

- Adenokarsinoma

- Schwannoma
- Nörofibroma

İntrakranial tümörler

Osteomlar

Kribriform plate menengioma

Frontal lob tümörleri, glioma

Paraoptik kiazma tümörleri

- Hipofizer tümörler
- Kraniofarinjioma
- Suprasellar meninjioma

Temporal lob tümörleri

Orta hat kranial tümörler

Karsinomlar

- Akciğer
- Gastrointestinal sistem
- Over, meme

2.5.4.1. İntranazal Tümörler

Nöro-Olfaktör Tümörler: Nöro-olfaktif dokudan köken alan ve çok nadir rastlanan tümörler nazal poliplerden çok zor ayırt edilirler. Tanı histopatolojiyle konulur. Daha yukarıda yerleşir ve renkleri daha canlıdır. Bunların maligniteleri düşük ancak lokal invazyon eğilimleri ve nüksleri fazladır. Geniş eksizyon sonrası radyoterapi (RT) önerilir.

Diğer Benign ve Malign Nazal Tümörler: Bu tümörler hava yolunu kapatarak (adenokarsinom) veya iletiyi engelleyerek (schwannoma, nörofibroma) koku alma bozukluğu yaparlar.

2.5.4.2. İntrakranial Tümörler

Osteomlar: Paranazal sinüslerin ve kafatasının iç kısmından gelişirler, semptom vermeden büyük boyuta ulaşırlar ve orbitayı ve kraniumu erozyona uğratabilirler. Diğer belirtilerden önce vizüel ve tek taraflı koku kaybıyla ortaya çıkabilirler.

Meninjiomlar: İntrakranial tümörlerden en sık anosmi yapanıdır. Orta yaşlarda sıklıkla görünürler. Beyin dokusunda irreversibl değişiklik yapmadıkça problem yaratmazlar. Anterior kranial fossada olfaktif alana yerleşen tümörler tek taraflı total anosmi ve hiposmi yaparlar.

Frontal lob tümörleri: Presentral lob tümörleri sadece baş ağrısı yakınması verirken papil ödem ve kusma geç belirtidir. Mental semptomlar ön plandadır. Aynı tarafta optik atrofi, karşı tarafta papil ödem, aynı tarafta anosmi Foster-Kennedy sendromu olarak bilinir.

Temporal lob tümörleri: Tat ve koku alma bozuklukları, tat ve koku auraları, işitme hallüsinasyonları görünebilir. Tümörlerin %20 sinde fantosmi görülür. Tek taraflı lobektomilerde, temporal korteksin destrüktif lezyonlarında fazla derecede koku alma bozukluğu olmaz.

Orta hat kranial tümörler: Parasagittal meninjiom ve korpus kallosum tümörleri bu guruptadır ve ciddi koku bozukluğu yapabilirler.

2.5.5. Nörolojik Nedenler

Familyal disotonomi

Refsum hastalığı

Multipl skleroz

Parkinson

Temporal lob epilepsisi

Myastenia gravis

Retinitis pigmentoza

Vasküler yetmezlikler

- Transien iskemik atak
- Subklavian steal sendromu
- Serebrovasküler yetmezlik

Serebral abse (frontal ve etmoidi tutan)

Menenjit

Siringomiyeli

Paget hastalığı

Korsakoff sendromu (kronik alkol alımı)

Hidrosefali (3. ventrikül çökmesine bağlı koku bozukluğu)

Migren

Refsum Sendromu: Resesif bir genle taşınan kronik polinevrit, serebellar ataksi, ağır işitme kaybı, pupil anomalileri, ihtiyozis, retinitis pigmentoza ve koku duyusunda azalmanın görüldüğü konjenital bir hastalıktır.

Multipl Skleroz: Birçok nörolojik belirtinin yanında bu hastalarda kalıcı ve krizler şeklinde gelen hiposmi-anosmi gösterilmiştir.

Parkinson Hastalığı: Ansari yaptığı çalışmalarda olfaktör reseptör ve hastalığın gidişatı arasında yakın ilişki bulmuş ve parkinsonun ağırlığı ile anosminin şiddetinin arttığını göstermiştir. Bu arada hastalığın tedavisinde kullanılan L-Dopa nın koku alma bozukluğu yaptığı bilinmektedir.

Epilepsi: Özellikle temporal lob epilepsilerinde koku hallüsinasyonları görülür. Bu epilepsinin en belirgin özelliği psikomotor ataktır. Bu sırada tat, koku, işitme, görme ve hareket hallüsinasyonları görülür. Bazılarında ataklar olfaktif aura ile başlar. Duyulduğu belirtilen kokular organik (çürük ve feçes kokusu gibi) kimyasal (benzin, eter, kloroform gibi) veya tanımlanamaz

şekildedir. Kokular nöbet öncesi gelebildiği gibi birkaç saat veya gün sonra da parosmi şeklinde görülebilmektedir.

Vasküler Yetmezlik: Vasküler yetersizlik ve buna bağlı hipoksi ve anoksi gelişmesine bağlı koku bozuklukları bildirilmiştir.

Menenjit: Olfaktif hücreler nazal mukoza ile bulbus olfaktorius arasında köprü görevi yaparlar. Bu nöronal yol elektron mikroskopik olarak ferritin moleküllerinin iki saat içinde nazal mukozadan bulbusa geçmesiyle gösterilmiştir. Bu yol nörotropik virüslerin ve toksik maddelerin beyne geçiş yolu olarak kabul edilir.

2.5.6. Endokrin Nedenler

Diabetes mellitus (polinöropati)

Hipertroidizm (olfaktif eşik düşer)

Hipotiroidizm (olfaktif eşik yükselir, tiroksinin nazal sekresyon üzerine etkisine bağlı olarak bu değişim görünür)

Adrenal korteks yetmezliği (Addison)

Konjenital adrenal hiperplazi

Cushing sendromu

Primer amenore

- Gonodal diskinezi-Turner
- Hipogonodotropik hipogonodizm-Kallman sendromu

Hipergonodotropik hipogonodizm

Pseudohipoparatiroidizm

Jigantizm

Adipozogenital distrofi (Froelich sendromu)

Adrenal korteks yetmezliği (Addison): Tedavi edilmemiş Addisonlularda hiperosmiye eğilim görülmüştür.

Primer amenore: Gonadal diskinezi-Turner sendromunda hiposmi gözlenmiştir.

Hipogonodotropik hipogonodizm-Kallman sendromu en iyi incelenmiş konjenital hipogonodizm ve hiposmi olgularıdır. Hipogonodizm idiopatiktir, hiposmi kalıcıdır. Hiposminin hormon kullanımına bağlı olarak değişebildiği öne sürülmüştür.

Olfakto-genital displazi: Hipogonadotropik gonodizm ve olfaktif lob agenezisinin beraber bulunduğu otozomal dominant geçen bir hastalıktır. Erkekte önikoidizm, aspermi, anosmi, iskelet anomalileri; kadında primer amenore, infantil vulva, atrofik uterus ve anosmi vardır. Patolojinin hipotalamus hipoplazisi olduğu bilinmektedir.

2.5.7. Konjenital Nedenler

Hiposmi, hipoaguzi sendromu

Pigmenter anomalite-Genetik orijinli spesifik anosmi

Orbital hipertelorizm

Nazorinensefalik anomali

Nazorinensefalik anomali: Posterior koanal atrezi ve arinensefali sendromudur. Otopside saptanır.

2.5.8. Travma

Nazal fraktür

Sinir ve yol hasarı

Frontal lob hemorajisi

Frontal fraktür

Oksipital hasar

Travmalar hiposmilerde büyük oranda suçlanırlar. Henkin %15.4 ile 3. sıraya (59), Goodsped %8.6 ile 4. sıraya travmaları yerleştirmiştir (60). Nordin ve arkadaşlarının 363 farklı yaşlardaki hastada yaptıkları koku alma bozuklukları ile ilgili çalışmada 29 kafa travmalı hastanın 16'sında (%55.2) koku bozukluğu saptanmıştır (39). Seiden ise 1998'deki koku alma bozukluklarının etiyolojisi ile ilgili çalışmasında koku kaybı olan hastaların %18 inde kafa travmasının neden olduğunu bulmuştur (41).

Travmanın şiddetiyle anosmi riski paralel bulunmuştur. Posttravmatik amnezi süresi arttıkça hiposmi insidansında artış bulunmuştur.

Travmanın lokalizasyonu da önemlidir frontal travmalar çok sık görülür ancak oksipital travmalarda anosmiye daha fazla oranda rastlanır.

Travmatik anosmilerin 1/3 ü iyileşmektedir. Ancak posttravmatik amnezi 24 saati geçmişse olguların %90'ında kalıcı anosmi gelişmektedir. %75 olguda iyileşme ilk üç ayda görülür. İlk on haftada çok hızlı görünen iyileşme sonra yavaşlar ve hiçbir zaman önceki halini alamaz.

Nöral dokunun hasar görmediği olgularda erken ve tama yakın iyileşme olur. Nöral dokuda destrüksiyon varlığında ise geç ve yetersiz iyileşme görülmektedir. Bazı travmalar sonrası parosmi de görülebilir. Posttravmatik anosmilerde olfaktör sinir kesilmesi, bazal frontal lobda kanama, olfaktör bulbus ve traktusun hasarı anosmi ve hiposmilerin nedeni olarak düşünülür.

Kribriform plate fraktürlerinde olfaktif sinirler buradaki kanallardan geçerken yırtılabilir. BOS (Beyin Omurilik Sıvısı) kaçağı bile görülebilir. Travma oksipital bölgeye rastlarsa "contrecoup" bir etkiyle ön tarafta olfaktör sinir hasarlanması görülebilir. Fronto-etmoid bölge fraktürleri sonucu ise traktus olfaktorius zarar görebilir veya traktus ve bulbus ödem, kan ve pıhtı nedeniyle bası altında kalabilir.

Kortikal koku merkezlerinde direkt travmaların etkisi ile koku alma bozuklukları gelişebilir. Bu nedenle temporal travmalarda koku diskriminasyon testleri yararlı olur.

Travma geçiren hastaların şuuru yerine geldikten hemen sonra testlere başlanmalı ve sık sık tekrarlanmalıdır. Komplet anosmide üç ay sonra bile iyileşme olması prognozun iyi olduğunu gösterir. Ancak hastada parosmi gelişmişse ve parosmi SND yanıtı (end organ lezyonlarında görülen her türlü kokuya karşı aynı yanıtın verilmesi) ile beraberse düzelme beklenmemelidir.

2.5.9. İlaçlar

Steroidler (kronik kullanım)

Antihistaminikler (kronik kullanım)

İntranazal tuz solusyonu

Antimikrobikler

- Tetrasiklin
- Streptomisin
- Linkomisin
- Neomisin
- Tirotrisin
- Griseofulvin

Anestezikler

- Prokain HCL
- Kokain HCL
- Tetrakain HCL

Antitümörler

Antiromatizmaller

- Gümüş ve altın tuzları
- D-penisilamin

Antitiroidler

- Metamizol
- PTU (Piropil Tio Urasil)

Antihiperlipoproteinemikler

- Klofibrat
- Kolestiramin

Opiatlar, kodein, morfin

Psikofarmasötikler

Sempatomimetikler

Aminoasit fazlalığı

- Histidin, Sistein

Diğer ilaçlar

- Antiprin
- Lokal vazokonstrüktörler
- Simetidin
- L-Dopa

Steroidler: Mukozanın onarımında topikal kullanımın yararı vardır ancak kronik kullanımda hiposmiye yol açtığı gösterilmiştir.

Lokal anestezikler: Tetracain HCL'ün kronik topikal kullanımının olfaktör reseptör harabiyetine yol açtığı gösterilmiştir.

Antitümör ilaçlar: Methotreksatın hiposmiye yol açtığı gösterilmiştir.

2.5.10. Kimyasal Gazlar

Sülfirik asit

Hidrojen selenid

Fosfor klorid

Benzen

Benzol

Bütil asetat

Karbon di sülfit

Etil asetat

Formaldehit

Trikloretilen

Hidrojen sülfid

Nitröz gazlar

Çeşitli sanayi kollarında kullanılan maddelerin yan ve yıkım ürünlerinin kronik olarak solunmaya maruz kalınmasıyla koku alım bozuklukları görülmektedir.

2.5.11. Endüstri Tozları

Kokain

Silikon dioksid

Baharat

Un

Pamuk

Kağıt

Çimento

Kadminyum

Kül

Kurşun

Krom

Nikel

Tebeşir

Potasyum

Demir karboksit

2.5.12. Kronik Sigara Kullanımı

Kronik sigara kullanımı diğer olumsuz etkilerinin yanında nazal mukoza patolojilerine, hiposmi ve anosmiye yol açmaktadır.

2.5.13. Tıbbi Girişim

Rinoplasti

Paranazal sinüs operasyonları

Larenjektomi

Anterior kraniotomi

Frontal lobatomi

Temporal lobatomi

Anestezi sonrası

Radyoterapi

Anjiografi

İnfluenza aşılaması

Hemodializ

Tiroidektomi

Hipofizektomi

Adrenalektomi

Orşiektomi

Ooferektomi

Gastrektomi

Rinoplasti: Olfaktör alanın tahrip edildiği ve burunun fizyolojik fonksiyonları göz ardı edilerek yapılan rinoplastilerde kalıcı tipte anosmi geliştiği bilinmektedir. Diğer burun operasyonlarında ilk günlerde ödeme bağlı hiposmi görülse de ödem gerilediğinde koku normale dönmektedir.

Paranazal sinüs operasyonları: Özellikle etmoidektomilerden sonra koku alımının kalıcı tipte bozulduğu bildirilmiştir.

Larenjektomi: Çeşitli fiziksel problemleri olan larenjektomili hastalarda bir süre sonra hiposmi gelişmektedir. Hoye ve arkadaşları larenjektomi sırasında olfaktör feedback mekanizmasını bozulduğunu düşünmüşlerdir. Henkin ise operasyon sırasında farenks ve larenksten olfaktör sisteme yansıyan diffüz anatomik sistemin zarar görmesi sonucu koku keskinliğinin azaldığını öne sürmüşlerdir. Mozell ve arkadaşları ise burundan normal bir hava akımı olmadığı için koku moleküllerinin olfaktör mukozaya transportunda azalma olduğunu açıklamışlardır. Son yayınlarda larenjektomililerde koku azalması anatomik, fizyolojik ve kimyasal olarak olfaktör epitelin kullanılmamasına bağlanmıştır.

2.5.14. Psikiyatrik Nedenler

Şizofrenik hastalıklar

Olfaktör referans sendromu

Depresif hastalıklar

Histeri

Alzheimer

Psikiyatrik hastalarda genellikle parosmi veya fantosmi görülmektedir. Psikozlarda, depressif hastalıklarda, konfizyonel durumlarda koku yakınmaları olabilir. Parosmi daha çok santral tiptedir.

- Koku illüzyonları
- Koku hallüsinasyonları (fonksiyonel gerçek, psödohallüsinasyonlar)
- Anormal koku belleği: bir kokunun daha önceki bir kokuyu hatırlatmasıdır. Burada emosyonel uyarı çok yoğundur, sonuçta unutulan materyaller hatırlanır. Bu duruma “Marcel Praust sendromu” denir.

Psikiyatrik hastalarda testlerin uygulanması güç ve bazen olanaksızdır.

Şizofreni: Koku alımı değişiklikler gösterir.

Depresyon: Hasta kötü kokuları ayırt edemeyeceğinden veya kendi kokusunu algılayamayacağından korkarak anosmiye girer.

Histeri: Testleri uygulama güçlüğü vardır. Hasta trigeminal uyarıları bile algılamadığını söyler kahve-amonyak uygulaması yapılır. Histerik hasta ikisini de algılamaz ancak anosmikler amonyaktan etkilenir. Hastalar genelde total anosmiden yakınırlar. Öykü yaralı olmaz kemosensöriyel uyarılmış potansiyeller uygulanabilir.

Olfaktif referans sendromu: Şizofrenik olmayan, sessiz, çekingen, içe dönük, genellikle 30 yaşın altında erkeklerde görülen ve vücuttan kötü koku yayılması yakınması olan bu olay koku hallüsinasyonudur.

Alzheimer hastalığı: Majör demans, olfaktör disfonksiyon ile karakterize bir hastalıktır. Koku bozuklukları hastalığın erken ve önemli bir komponentidir.

2.5.15. Presbiosmi

Fizyolojik Nedenler

Sirkadien değişim

Mensturasyon

Gebelik

İdiyopatik

Diğer duyu sistemlerindeki gibi koku alma duyusu da yaşa bağlı olarak geriler. Değişik yaşlardaki kadavraların bulbus olfaktoriusu incelenmiş ve bulbustaki fibrillerin her yıl %1 oranında azaldığı görülmüştür. Fibrillerdeki bu azalma olfaktör mukozadaki sensitif hücrelerin azalmasına sekonder olabilir. Aynı şekilde santral sinir sistemindeki algılama fonksiyonu düşmektedir.

Fizyolojik nedenler: Cinsiyet ile koku duyusu arasında bir bağlantı olduğu tahmin edilmektedir ancak bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Hayvanlarda kastrasyon sonrası sadece olfaktör bölgede değil tüm nazal mukozada hipertrofi saptanmıştır. Östrojenler respiratuar mukozada hiperemiye yol açarlar. Progesteronlar ise konkalardaki erektil doku üzerine etilidir. Klinik gözlemler kadınlarda mensturasyon dönemlerinde epistaksislerin arttığı ve koku alma eşiklerinin yükseldiğini göstermiştir. Gebelikte ise koku alma eşiği ilk iki ayda yükselir sonra normale döner. Hormonal değişiklikler nazal sekresyonu değiştirerek olfaksiyon üzerine etki ederler. Exaltolide adı verilen sentetik lakton yapısında bir madde kadın ve erkek tarafından farklı şekilde algılanmaktadır (61). Testosteron enjeksiyonu koku alma hissini arttırmaktadır. Bu nedenle tedavi için düşünülmüş ancak beklenen sonuçlar alınamamıştır.

İdiopatik koku bozuklukları: Orta yaşlarda ve sebebi bulunamayan olgular idiopatik olarak kabul edilir. Sanıldığından daha büyük bir yüzdeyi kapsarlar. Henkin %19 (59), Goodsped %25.9 (60) oranında nedeni bilinmeyen hiposmi bildirmektedir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Ankara Üniversitesi İbni-Sina Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi ABD. Başkanlığının onayı ve Girişimsel Olmayan Etik kurulunun onayı alınarak başlandı. Ankara Üniversitesi İbni-Sina Hastanesi Beyin Cerrahisi Servisinde 2008-2015 yılları arasında sellar bölge kitlesi tanısı ile operasyon kararı verilen ve KBB Servisi ile ortaklaşa ETTY ile ameliyat edilen 100 hasta cinsiyet, ırk ayırt edilmeden ameliyat öncesi ve sonrasında koku testi yapılarak koku alma duyusundaki farkları istatiksel olarak inceledik. Sellar ve Suprasellar bölgedeki malign ve benign kitleleri olan hastalar çalışmaya dahil edildi (Takipleri ve dosyalarındaki bilgilerine tam ulaşılamayan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi). 100 hastanın kriterleri karşıladığı tespit edildi. Tüm hastalar beyin cerrahı ve KBB uzmanlarınca değerlendirildi. Hastaların ortalama takip süresi ortalama 14 aydır (6-24 ay). Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru semptomları, hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları, paranazal bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları, patolojileri, hastanede yatış süreleri, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonları, kullanılan materyaller, takip süreleri ve koku testi değerlendirmeleri yapıldı. Bizde cerrahi bir klinik olarak kliniğimizde sıkça rastalıdığımız Sellar ve Suprasellar yerleşimli kitlesi olan hastalara Endoskopik Endonazal yolla tümör cerrahisi yaptığımızdan, cerrahi yapılan bu hastalara iatrojenik olarak koku bozukluğuna neden olup-olmadığımızı, neden olduysak ne oranda ve hangi parametrenin ne kadar değiştirdiğini, preop. ve postop. koku testleri yaparak istatistiksel veriler elde ettik ve bunları bilimsel çerçevelerden geçirerek yorumladık. Koku testi yapılan 100 hastaya aynı olacak şekilde 8 farklı koku preparatı koklatılarak, 0-8 arasında puanlar olacak şekilde ve tanıyamadığı her koku preparatı için 1 eksik puan alacak şekilde puanlar verildi. Bu koku testi preop. dönemde, postop. 1. ay ve 1. yılda tekrarlandı. Elde edilen verilerek zamana göre dökümante edildi.

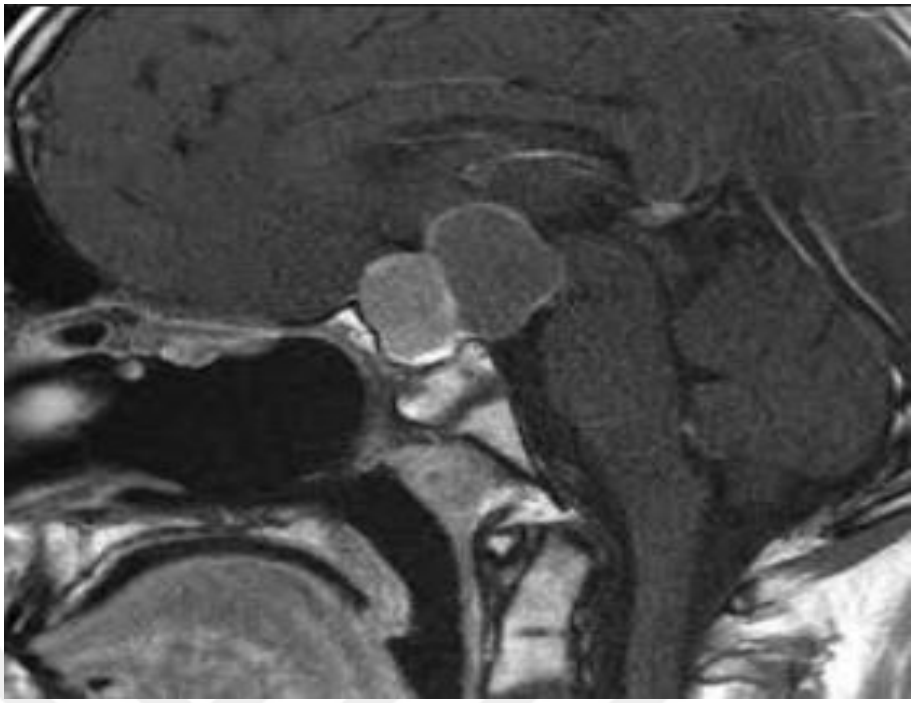
3.1. CERRAHİ TEKNİK

Cerrahi Teknik; Merkezimizde aynı cerrahi ekip ETTY yöntemi ile Sellar ve Suprasellar bölge cerrahisi uygulandı. Genel anestezi altında, hastalar baş 20 derece yukarıda olacak şekilde supin pozisyonunda hazırlandı. Operasyona KBB uzmanı başladı, hastanın nazal anatomisine göre belirlemekle beraber sıklıkla sağ burun deliği cerrahi için kullandı. Daha iyi bir görüş ve cerrahi aletlerin rahat kullanılması için bazı ameliyatlarda her iki burun kavitesi kullanıldı. Nazal kavitede dekonjesyon ve kanamayı azaltmak için, 20 mg/ml lidokain HCl ve 0.0125 mg/ml epinefrin içeren solüsyon 0 derece teleskop yardımı ile nazal septum, orta konka, sfenoid sinüs ağzı ve alt konkaya enjekte edildi. Daha sonra yaklaşık 7 dakika süre ile adrenalin emdirilmiş pamuklar ile nazal kavite tamponlandı. Ardından endoskop yardımı ile nazal kaviteden ilerlenerek orta konka nazikçe laterale itilerek sfenoid sinüs ağzı tespit edilmeye çalışıldı. Sfenoid sinüs ostiumunun tespit edilemediği olgularda üst konka alt 1/3'ü rezeke edildi. Özellikle arkada septum deviasyonunun maniplasyonu güçleştirdiği durumlarda endoskopik septoplasti yapıldı. Sfenoid ostiumu belirlendikten sonra mediyal ve inferiordan başlayarak Kerrison ronjur ile ostium ağzı genişletildi. Posterior septal kemik ve varsa intersinüs septum ortaya konup forseps yardımıyla nazikçe çıkarıldı. Böylece her iki kaviteden rahatlıkla ulaşılabilecek geniş bir sfenoid sinüs görüşü sağlandı. Bu geniş görüş alanı bize her iki karotis arter ve optik sinir hatlarının da rahatça tespitinde yardımcı oldu. Sella tursika ön duvarındaki kemik, forseps veya Kerrison ile kaldırıldı ve elevatör yardımıyla kalan kemik parçaları nazikçe eleve edilip tüm sella sınırları ortaya kondu. Duramater artı şeklinde yapılan insizyonlar ile açıldı. Kitle forseps, aspiratör ve yuvarlak küretler yardımı ile çıkarıldı. Kanama odakları monopolar koter aspiratör ile yakılarak durduruldu. Tümörden çıkarılan doku örnekleri patolojiye donuk kesit için gönderildi. Sıfır ve gerekirse 30 ve 70 derece teleskoplarla rezidü tümör varlığı araştırıldı. İntraoperatif navigasyon sistemi tümörün vertikal veya ventrikül ve kavernöz büyümeleri durumunda cerrahi sınırı belirlemek için kullanılmak üzere hazırlandı. Belirgin beyin omirilik sıvısı (BOS) kaçağı olmadığı durumlarda abdominal karın bölgeden alınan yağ

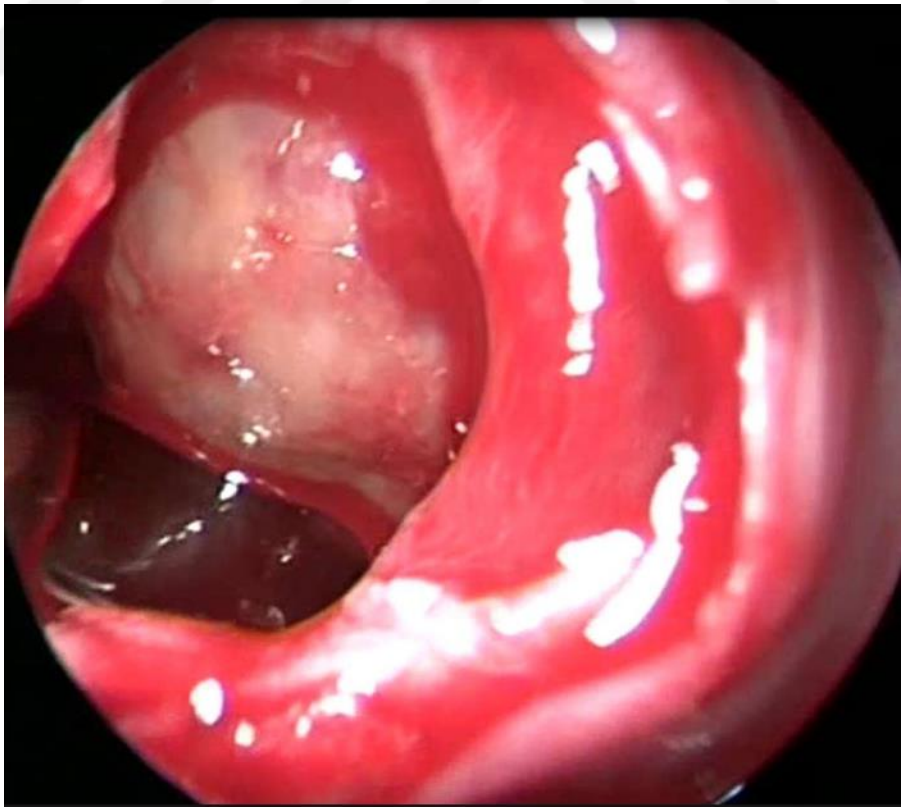
dokusu ile sella doldurulduu ve üstüne fibrin yapıştırıcı sıkıldı. Bu yapıları desteklemek amaçlı olarak spongostanlar yerleştirildi. Nazal kaviteye tamponlama uygulanmadı. BOS kaçağının fazla olduğu veya büyük defektlerin oluştuğu durumlarda yağ, kıkırdak, fasya gibi allogreft materyaller ile çok katmanlı tamir yapıldı ve fibrin yapıştırıcı ve spongostanlarla destek uygulandı. Hastalara ameliyat sonrası hastaneden taburcu edilinceye kadar oniki saatte bir sefuroksim aksetil ampul intravenöz yol ile antibiyoterapi başlandı. Hastalara taburcu olduktan sonra beş gün boyunca günde iki defa sefuroksim aksetil 500 mg kullanıldı.



Şekil 5. Endoskopik Sellar ve Suprasellar Tümör cerrahisinde kullanılan bazı cerrahi aletler



Şekil 6. Sellar ve Suprasellar



Şekil 7. Sellar ve Suprasellar yerleşimli tümörün intraoperatif endoskopik görünümü

3.2. TEDAVİ

Koku bozukluklarının tedavisi sebebe yönelik olarak yapılır. Koku iletimi yolunda engel veya hipotiroidizm gibi birkaç spesifik hastalık dışında olfaktör bozuklukların tedavisi ümit kırıcıdır. Obstrüktif nedenlerle oluşan koku bozuklukları, bu obstrüksiyonun düzeltilmesiyle ortadan kalkar. ÜSYE sonucu 1 -3 günde düzelmeyip devam eden koku bozukluklarının bir kısmı 3-6 ay içinde düzelir: Ancak spontan düzelmeyenler için spesifik bir tedavi yöntemi yoktur. Kafa travmalarına bağlı vakaların yaklaşık % 20'si 3 ay-1 yıl içinde düzelebilir, ancak düzelmeyi sağlayacak bir tedavi yöntemi geliştirilememiştir. Toksin ve ilaçlara bağlı koku bozukluklarının tedavisi bu ajanların kesilmesidir. Yaşlanma ve konjenital anomalilerle ilgili koku bozuklukları da tedavi edilemez.

Koku alma bozukluklarının tedavisinde ilk adım altta yatan nedene yönelik tedavidir. Sebep ortadan kaldırılmaya çalışılmalıdır.

· Cerrahi düzeltme yapılmalıdır.

· Enfeksiyonlar giderilmelidir.

· Beslenme ve metabolizma dengelenmelidir.

· Tümöre yönelik tedavi planlanmalıdır.

· Endokrin eksiklikler giderilmelidir.

· Travma sekelleri kaldırılmalıdır.

· Uygunsuz ilaçlar kesilmelidir.

· Koku ve hava kirliliğinden kaçınılmalı, sigara ve dumanından uzak durulmalıdır.

Gerekli olgularda:

· Çinko iyonu

· A vitamini

· B kompleks vitaminleri

· Steroid

· Aminofilin

· Striknin (MSS stimülanı)

· Nazal kriyoterapi

· Olfaktif uyarı tedavisi yapılmalıdır.

Koku özelleşmiş bir organ ve bu duyuyu beyine ileten sinir yollarının normal çalışması ile sağlanan ve hayatın zevklerinden yararlanmamızı sağlayan özel bir duyudur. Çoğu zaman ihmal edilen bu duyunun algınamıyor veya yeterli derecede yerine getirilemiyor olması genellikle hayatı tehdit eden bir olay olmamakla birlikte yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürmektedir. Koku alma bozukluğu yakınması olan hastaların tanısı kadar tedavisi de oldukça zordur ve hastalar bu rahatsızlıklarının tedavisi konusunda pek fazla umut taşımamaktadır. Ancak son yıllarda bu konuya karşı artan ilgi bu bilinmezliklere ışık tutacaktır.

3.3. KOKU TESTİ

Koku alma duyusu, bazı canlı türlerinin yaşamının temelini oluşturmaktadır. Bizler öneminin farkında olmasak da koku alma duyumuz, hayatımızın birçok evresinde çok önemli bir yer teşkil etmektedir. Kokunun algılanmasında başta olfaktör sinir olmak üzere, trigeminal, glossofaringeal ve vagus sinirleri etkilidir. Olfaktör sinir stimülasyonu için, koku molekülünün olfaktör bölgeye ulaşması gereklidir. Herhangi bir kokunun özelliğinin belirlenmesi birçok farklı algının birleştirilmesi sayesinde olur. Olfaktör sinir uyarılması için koku moleküllerinin nazal kavitenin süperiorunda yer alan olfaktör mukozaya ulaşması gerekir. Olfaktör molküller her ne kadar difüzyonla olfatör mukozaya ulaşabilse de, koku algılanması özel hava yolu akımı gerektirir (ortonazal akım). Yemek sırasında, retronazal akımla koku molekülleri nazal kavitedeki olfaktör mukozaya ulaşır ve yemeğin tadına önemli katkıda bulunur. Koku fonksiyon bozukluğuna yol açan en sık nedenler, nazal veya sinüs hastalıkları gibi üst solunum yolları infeksiyonları,

kafa travmaları ve iatrojenik (cerrahi sonrası) nedenlerdir. Olfaktör fonksiyon bozuklukları, alkolizm, toksik kimyasallara maruziyet, endokrin hastalıklar (hipotiroidizm, diabet), renal yetmezlik, karaciğer yetmezliği, nörodejeneretif hastalıklar (Alzhemier, Parkinson, multiple skleroz), şizofreni, nazal ve intrakranial tümörler ve cerrahiyi takiben (nazal ve endoskopik sinüz cerrahisi) bildirilmiştir. Koku kaybı olan hastaların büyük kısmında neden tespit edilememekte ve idiopatik olfaktör disfonksiyon olarak adlandırılmaktadır. Günümüzde nörodejeneratif hastalıklarda koku disfonksiyonu geliştiğinden koku testleri nörolojik değerlendirmenin bir parçası haline gelmiştir. İnsanlarda olfaksiyon hayat kalitesinde önemli bir role sahip olmasına rağmen olfaktör yetersizlik doktorlar tarafından yeterince önemsenmemektedir. Bunun da ötesinde hastalar koku disfonksiyonlarının farkında değillerdir. Olfaktör fonksiyonun klinik pratikte değerlendirilmesi Türkiye'de genellikle ihmal edilmektedir. Oysa olfaktör kayıp, tanıyı destekleyen ve morbiditeyi açıklamada kılavuzluk edici bir bulgudur. Doktorların olfaktör fonksiyonu değerlendirdiği nadir durumlarda da değerlendirilmeler standardizasyondan ve kantitatif normlardan uzak, kalitatif metodlarla yapılmaktadır. Koku duyusunun değerlendirilmesinde kullanılan testler subjektif olup belirli bir standardizasyonu yoktur. Test içinde yer alan koku materyalinin konsantrasyonu, akış hızı, havanın saflığı ve uygulama süresi çok iyi kontrol edilmelidir. Testler uygulanırken hastaya detaylı bilgi verilmeli ve adaptasyon ihtimali düşünülerek koku materyalleri belirli aralıklarla sunulmalıdır. Koku tarama testlerinin geliştirilmesi hekime koku fonksiyon değerlendirilmesinde hızlı ve kolay bir tanı sağlamaktadır. Kliniğimizde Sellar ve Suprasellar yerleşimli kitlesi olan her hastaya ameliyat öncesi yapılacak olan koku testi hakkında bilgi verdikten sonra elimizde bulunan koku testi materyalleri ile 8 ayrı koku preparatı hazırladık. Bu 8 farklı koku materyalini her hastaya koklattık. Bu koklatılan materyallerden sonra hastalara tanıdıkları kokuları söylemelerini istedik ve kayıt ettik. Bu testte hastalara 0 ile 8 arasında puanlar verildi. Hastalara tanıyamadığı her koku preparatı için 8 üzerinden 1 puan eksik puan verildi. Bizde kliniğimizde elimizde mevcut olan koku test materyalleri ile yaş, cinsiyet, patolojik sonuç

ayırdetmeden Endoskopik Endonazal yolla Sellar ve Suprasellar bölge cerrahisi yapılan hastaların ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. ay ve 1. yıllarında koku testlerini yaparak bu dönemler arasında koku fonksiyonlarında değişiklik olup olmadığını değerlendirdik.

3.3.1. Kliniğimizde Bulanan Koku Testi Materyalleri

1-Türk kahvesi

2-Gül

3-Sarımsak

4-Limon

5-Tütsü/Duman

6-Soğan

7-Nane

8-Sabun

9-Anason

10-Tütün

11-Çam

12-Çikolata

13-Çilek

14-Hindistan cevizi

15-Muz

16-Şeftali

17-Elma

18-Mandalina

19-Kayısı

20-Karanfil

21-Ananas

22-Portakal

23-Çimen

4. BULGULAR

Kliniğimizde yapılan bu çalışmada Sellar ve Suprasellar kitlesi olan 37 si Erkek, 63 ü Kadın olmak üzere toplam 100 hasta ele alındı. Bu hastaların yaş aralığı 7 yaş ile 81 yaş arasında değişiklik gösterdi.

4.1. İSTATİKSEL ANALİZ

Elde edilen verilerin istatiksel analizi SPSS For Windows 11.5 paket programında yapılmıştır.

Değerlendirmelerde; koku testi puanlarının zamana bağlı değişimleri Paired T testi, iki kategorili durumlar için koku test puanları karşılaştırmaları Student's T testi, ikiden çok kategorili durumlar için Tek Yönlü Varyans Analizi, 1. yılda ameliyat öncesi koku testi puan farklarının karşılaştırılması iki kategorili durumlar için Mann-Whitney U Testi, ikiden çok kategorili durumlar için Kruskal-Wallis Varyans Analizi ile değerlendirildi. Yaş ve takip süresi ile skor farkı arasındaki ilişkiler Spearman Rank Kolerasyon Analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık sınırı 0,05 olarak alındı.

Araştırmaya Sellar ve Suprasellar kitlesi bulunan 100 hasta alınmıştır. Hastalara ait hasta - hastalık özellikleri ve preop., postop 1. ay ve postop 1. yıl koku testine ilişkin tanımlayıcı değerler Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 47,59±16,14, %37'si erkek, %63'ü kadın idi. Ortalama takip süresi 14,15±12,95 ay olup, %82'si hipofiz adenomlu, %7'si Meninjiom ve %11'i diğerleri (kraniofarinjiom, enflamasyon v.b.) hasta idi. İntraoperatif dönemde BOS gelişi % 40'ında, fasialata ile sella tabanı onarımı yapılan hasta oranı % 41, intraoperatif Hadad flebi çevrilen hasta oranı % 29, postoperatif dönemde rinore görülmesi % 4, postoperatif LED takılma oranı % 7 olarak tespit edildi. Preop. dönemde koku testi ortalaması 7,30±0,72 iken 1. yılda 6,74±0,98 olarak bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. Araştırmaya Katılanların Demografik Bilgileri ve Hastalık Özellikleri (n=100).

Yaş Ort.±SD	47,59±16,14
Cinsiyet E/K	37/63
Takip Süresi Ort.±SD (medyan)	14,15±12,95 (10,17)
Patolojik Sonuç	
Hipofiz Adenomu	82 (%82)
Meninjiom	7 (%7,0)
Diğer	11 (%11,0)
BOS gelişi	40 (%40,0)
Fasialata ile sella tabanı onarımı	41 (%41,0)
Rinore	4 (%4,0)
Hadad flebi	29 (%29,0)
LED takılması	7 (%7,0)
Koku Testi Ort.±SD	
Preop	7,30±0,72
1.ay	6,50±0,98
1.yıl	6,74±0,98

Tablo 2. Koku Testi skorunun zamana bağlı değişimi

Koku testi	**Ort.±SD**	**Preop.- 1.ay Farkı**		**Preop.-1.yıl Farkı**		**1.ay-1.yıl Farkı**	
		Ort.±SD	**p**	**Ort.±SD**	**p**	**Ort.±SD**	**p**
Preop	7,30±0,72	0,80±0,79	<0,001	0,56±0,76	<0,001	-0,24±0,47	<0,001
1. ay	6,50±0,98						
1. yıl	6,74±0,98						

Sellar ve Suprasellar kitlesi bulunan 100 hastada koku testinin preop.-postop. dönemde, zamana bağlı değişimi incelendiğinde; preop döneme göre birey başına ortalama 0,80±0,79 puanlık ($p<0,001$), 1. yılda ise 0,56±0,76 puanlık azalma olduğu ($p<0,001$), 1. yılda 1. aya göre 0,24±0,47 puanlık artış olduğu ($p<0,001$) saptanmıştır. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 2) ($p<0,001$)

Tablo 3. Koku Fonksiyonunun preop., 1. ay ve 1. yıl değerlerinin patolojik sonuç (hipofiz adenomu, meninjiom ve diğerleri), cinsiyet, intraoperatif BOS gelişi, fasialata ile sella tabanı onarımı, Hadad flebi çevrilip-çevrilmemesi gibi özelliklere göre karşılaştırma sonuçları

Özellik	Preop.		1. ay		1. yıl	
	Ort.±SD	p	Ort.±SD	p	Ort.±SD	p
Patolojik sonuç Hipofiz Adenomu Meninjiom Diğer	7,27±0,72 7,86±0,38 7,18±0,712	>0,05	6,45±1,02 6,57±0,54 6,50±0,98	>0,05	6,66±0,98 7,43±0,30 6,91±0,94	>0,05
Cinsiyet Erkek Kadın	7,41±0,73 7,24±0,71	>0,05	6,54±1,10 6,48±0,91	>0,05	6,73±1,12 6,75±0,90	>0,05
BOS Yok Var	7,27±0,76 7,35±0,66	>0,05	6,42±1,06 6,63±0,84	>0,05	6,65±1,06 6,88±0,85	>0,05
Fasialata ile onarım Yok Var	7,27±0,76 7,34±0,66	>0,05	6,42±1,09 6,61±0,80	>0,05	6,66±1,08 6,85±0,82	>0,05
Hadad Flebi Çevrilmeyen Çevrilen	7,35±0,72 7,17±0,71	>0,05	6,49±1,04 6,52±0,83	>0,05	6,76±1,04 6,69±0,85	>0,05

Farklı özelliklere göre, koku testinin preop., 1. ay ve 1. yıl değerlerinin karşılaştırma sonuçları **Tablo3**.'de verilmiştir. Tablo 3.'e göre; preop. dönemde koku fonksiyonunun patolojik sonuçlara göre değerlendirilmesinde; Hipofiz Adenomu olanlara göre birey başına ortalama 7,27±0,72 puanlık değişim (p>0,05), Meninjiomlu olanlara göre birey başına ortalama 7,86±0,38 puanlık değişim (p>0,05), diğer patoloji sonuçları olanlara göre birey başına ortalama 7,18±0,712 puanlık değişim (p>0,05) olarak tespit edildi. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Postop. 1. aydaki yapılan koku testinin patoloji sonuçlarına göre değerlendirilmesinde; Hipofiz Adenomlu olanlara göre birey başına ortalama 6,45±1,02 puanlık değişim (p>0,05), Meninjiom olanlara göre birey başına ortalama 6,57±0,54 puanlık değişim (p>0,05), diğer patoloji sonuçları olarak birey başına ortalama 6,50±0,98 puanlık değişim (p>0,05) olarak tespit edildi. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Postop. 1. yıldaki koku testi puanları patolojik sonuç olarak; Hipofiz Adenomu olanlara göre birey başına

ortalama 6,66±0,98 puanlık değişim (p>0,05), Meninjiomlu olanlara göre birey başına ortalama 7,43±0,30 puanlık değişim (p>0,05), diğer patoloji sonuçları olarak birey başına ortalama 6,91±0,94 puanlık değişim (p>0,05) olarak tespit edildi. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

Cinsiyete göre koku testi değerlendirilmesinde; preop. dönemde erkeklerde birey başına ortalama 7,41±0,73 puanlık değişim (p>0,05), kadınlarda birey başına ortalama 7,24±0,71 puanlık değişim tespit edildi (p>0,05). Postop. 1. aydaki koku testi değerlendiririlmesinde; erkeklerde birey başına ortalama 6,54±1,10 puanlık değişim (p>0,05), kadınlarda birey başına ortalama 6,48±0,91 puanlık değişim tespit edildi (p>0,05). Postop. 1. yıldaki koku testi değerlendiririlmesinde; erkeklerde birey başına ortalama 6,73±1,12 puanlık değişim (p>0,05), kadınlarda birey başına ortalama 6,75±0,90 puanlık değişim tespit edildi (p>0,05). Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

İntraoperatif dönemde BOS gelişi olanlar ve olmayanlar değerlendirmeye alındığında; preop. döneme göre, postop. 1. ayda BOS gelişi olanlarda birey başına ortalama 6,63±0,84 puanlık değişim (p>0,05), BOS gelişi olmayanlarda birey başına 6,42±1,06 puanlık değişim (p>0,05) saptandı. Postop. 1. yıldaki yapılan koku testi değerlendirmelerinde; BOS gelişi olan hastalarda birey başına ortalama 6,88±0,85 puanlık değişim (p>0,05), BOS gelişi olmayan hastalarda birey başına ortalama 6,65±1,06 puanlık değişim (p>0,05) saptandı. Bulunan değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

İntraoperatif dönemde fasialata ile sella tabanı onarımı yapılan hastalarda preop. döneme göre, postop. 1. ayda fasialata ile sella tabanı onarımı yapılan hastalarda birey başına ortalama 6,61±0,80 puanlık değişim (p>0,05), fasialata ile sella tabanı onarımı yapılmayan hastalarda birey başına ortalama 6,42±1,09 puanlık değişim (p>0,05) saptandı. Postop. 1. yılda yapılan koku testlerinde; fasialata ile sella tabanı onarımı yapılan hastalarda birey başına ortalama 6,85±0,82 puanlık değişim (p>0,05), fasialata ile sella tabanı onarımı yapılmayan hastalarda birey başına

ortalama 6,66±1,08 puanlık değişim (p>0,05) saptandı. Fasialata ile sella tabanı onarımı yapılan ve yapılmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

Hadad flebi çevrilmeyen ve çevrilen hastalar değerlendirildiğinde; preop. döneme göre, postop. 1. ayda Hadad flebi çevrilen hastalarda birey başına ortalama 6,52±0,83 puanlık değişim (p>0,05), Hadad flebi çevrilmeyen hastalarda birey başına ortalama 6,49±1,04 puanlık değişim (p>0,05) saptandı. Postop. 1. yıl koku test sonuçlarında Hadad flebi çevrilen hastalarda birey başına ortalama 6,69±0,85 puanlık değişim (p>0,05), Hadad flebi çevrilmeyen hastalarda birey başına ortalama 6,76±1,04 puanlık değişim (p>0,05) saptandı. Hadad flebi çevrilen veya çevrilmeyen hastalar arasında preop. döneme göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 4. Koku Fonksiyonunun preop. döneme göre 1. yıl fark değerlerinin özelliklere karşılaştırma sonuçları

Özellik	**Preop-1. yıl Farkı**	**p**
	Ort.±SD (medyan)	
Patolojik sonuç		
Hipofiz Adenomu	0,61±0,78 (0,50)	
Meninjiom	0,43±0,79 (0,00)	>0,05
Diğer	0,27±0,47 (0,00)	
Cinsiyet		
Erkek	0,68±0,88 (0,00)	>0,05
Kadın	0,49±0,67 (0,00)	
BOS		
Yok	0,62±0,78 (0,00)	>0,05
Var	0,47±0,72 (0,00)	
Fasialata ile onarım		
Yok	0,61±0,79 (0,00)	>0,05
Var	0,49±0,71 (0,00)	
Hadad Flebi		
Çevrilmeyen	0,59±0,79 (0,0)	>0,05
Çevrilen	0,48±0,69 (0,0)	

Farklı özelliklere göre, koku testinin 1. yılda preoperatif döneme göre farklarına ilişkin tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları Tablo 4.'de verilmiştir. Farklı patolojik sonuçlar, cinsiyet, BOS gelişi olan ve olmayanlar, fasialata ile sella tabanı onarımı yapılan ve yapılmayan, Hadad flebi çevrilen ve çevrilmeyen hasta guruplarında koku testi puanlarında preop. döneme

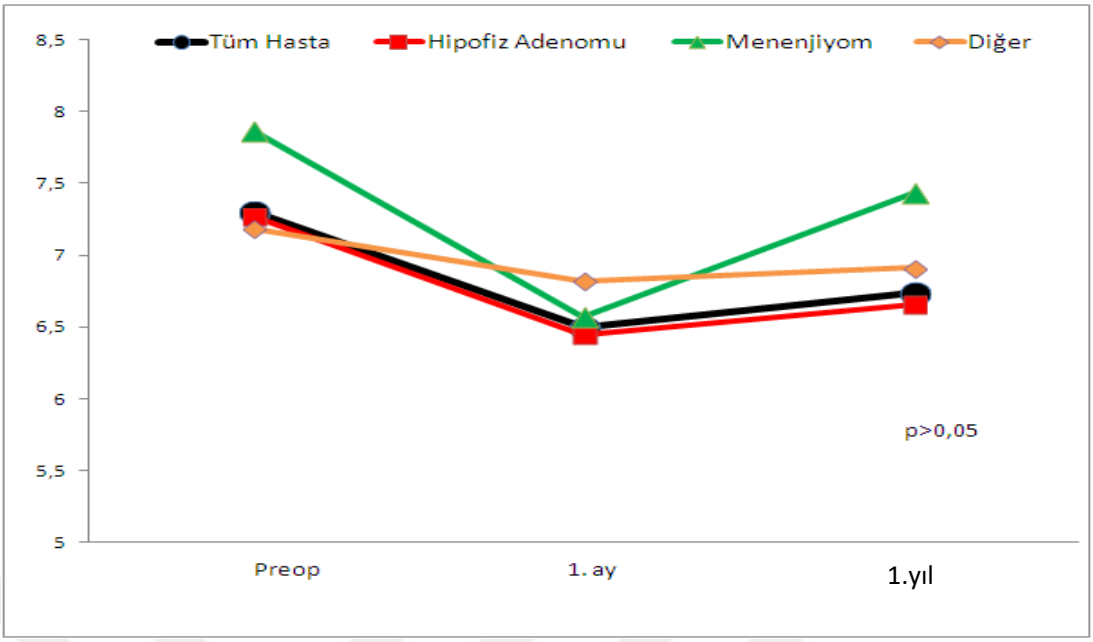
göre 1. yıldaki değişim istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 5) (p>0,05). Preop. döneme göre 1. yıldaki değişimlerin yaş ve takip süresi ile ilişkileri araştırıldığında gerek yaşın gerekse takip süresinin koku testindeki değişimler üzerine anlamlı etkisi bulunmamıştır (sırasıyla r=0,013 p>0,05; r=0,023 p>0,05).

Tablo 5. Hasta ve Hastalık Özelliklerine göre Koku Testi skorunun zamana bağlı değişimlerine ilişkin karşılaştırma sonuçları.

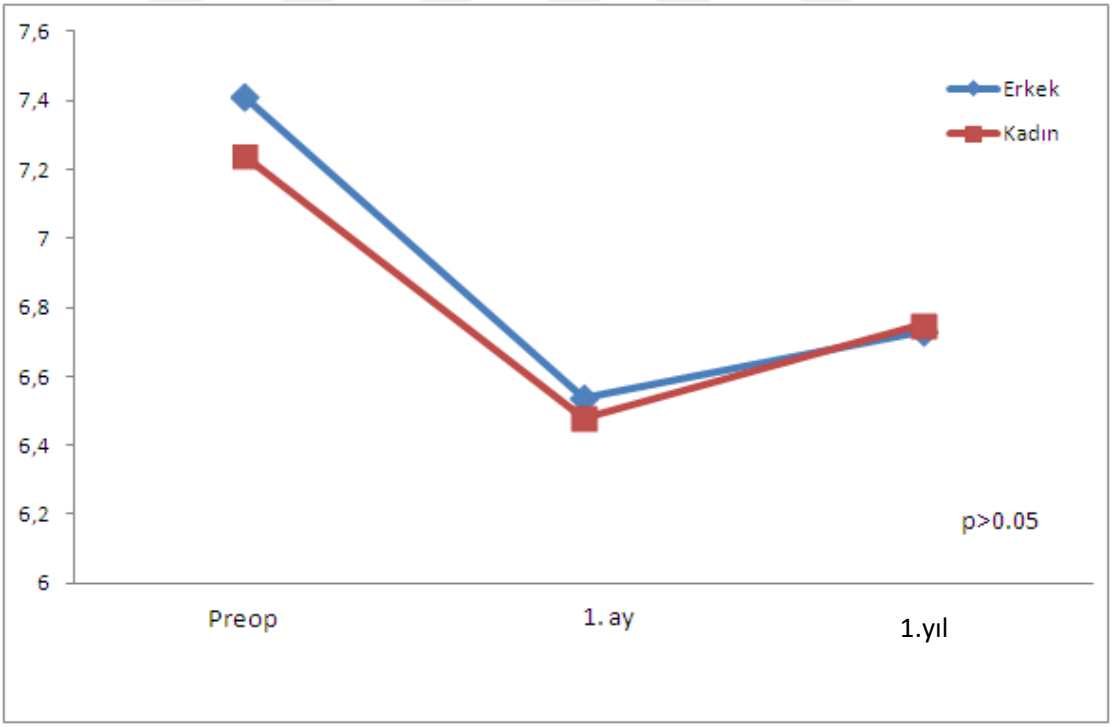
Özellik	**Preop.- 1.ay Farkı**	**Preop.-1. yıl Farkı**	**1.ay-1. yıl Farkı**
Patolojik sonuç			
Hipofiz Adenomu	<0,001	<0,001	<0,001
Meninjiom	<0,001	>0,05	<0,001
Diğer	<0,05	>0,05	>0,05
Cinsiyet			
Erkek	<0,001	<0,001	<0,05
Kadın	<0,001	<0,001	<0,001
BOS			
Yok	<0,001	<0,001	<0,001
Var	<0,001	<0,001	<0,01
Fasialata ile onarım			
Yok	<0,001	<0,001	<0,001
Var	<0,001	<0,001	<0,01
Hadad Flebi			
Çevrilmeyen	<0,001	<0,001	<0,001
Çevrilen	<0,001	<0,001	<0,05

Koku testinin zamana bağlı değişimleri özelliklere göre incelendiğinde; preop. döneme göre 1. aydaki azalmalar istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001). Benzer şekilde 1. aydan 1. yıla geçişlerdeki artış istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001). Ancak preop. döneme göre 1. yıldaki değişim meninjiom ve diğer kitleye sahip hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (tablo 6) (p>0,05).

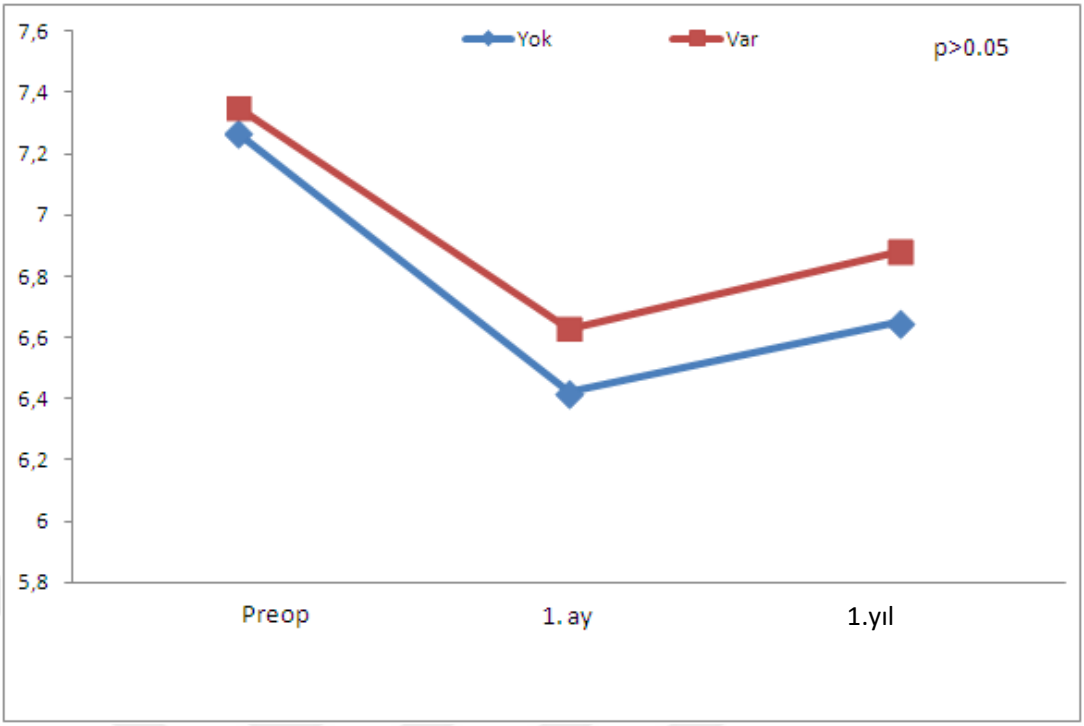
Özelliklere bağlı Koku Fonksiyonunun zamana bağlı değişimleri **Grafik 1-5**'de verilmiştir.



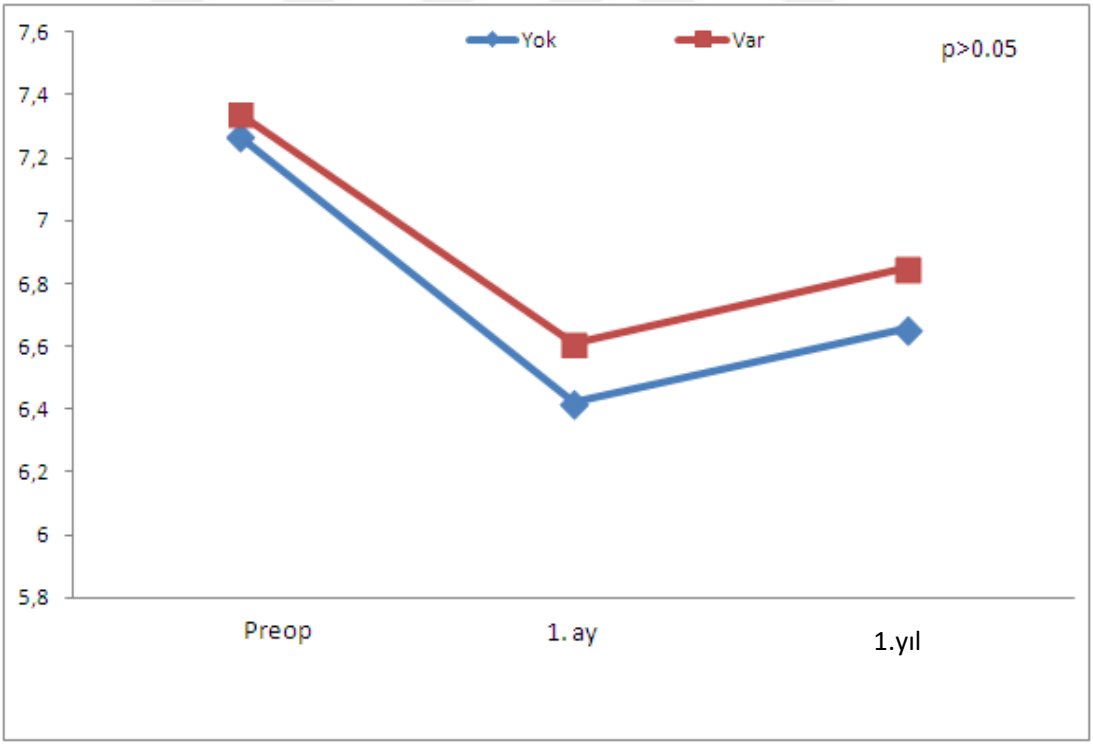
Grafik 1. Patolojik Sonuca Göre Koku Fonksiyonunun zamana bağlı değişimleri



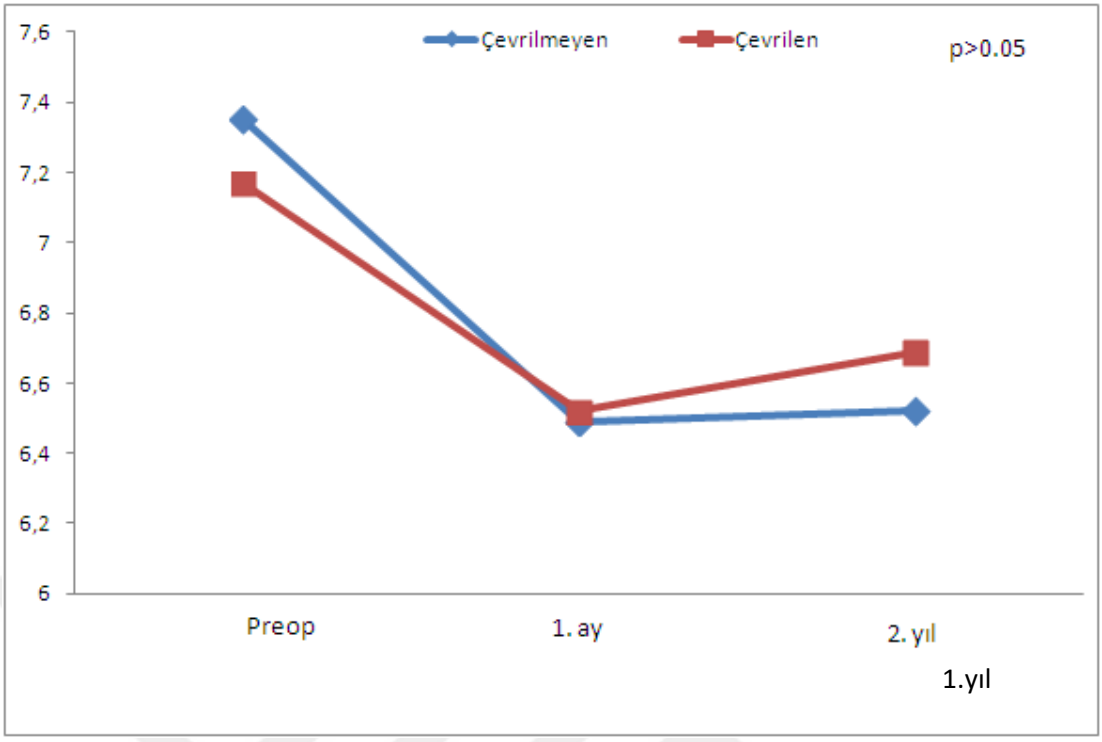
Grafik 2. Cinsiyete Göre Koku Fonksiyonunun zamana bağlı değişimleri



Grafik 3. BOS Gelişine Göre Koku Fonksiyonunun zamana bağlı değişimleri



Grafik 4. Fasialata ile Sella tabanı tamir durumuna Göre Koku Fonksiyonunun zamana bağlı değişimleri



Grafik 5. Hadad Flebine Göre Koku Fonksiyonunun zamana bağlı değişimi.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada biz; koku alma duyusunu bozan nedenlerden (travma, enfeksiyon, tümörler, cerrahi v.s.) biri olan Endoskopik Endonazal yolla Sellar ve Suprasellar yerleşimli tümörü olan hastalara cerrahi sonrası koku testi değerlendirmeleri yaparak ameliyat öncesine göre değişiklik olup olmadığını, eğer değişiklik varsa hangi oranda değişiklik olduğunu ve bu değişikliğin zaman, patolojik sonuç, yaş, cinsiyet, BOS gelişi, Fasialata ile sella tabanı onarımı, Hadad flebi gibi durumlardan ne derece etkilendiğini istatistiksel verilere dayanarak araştırdık.

Koku testi ile ile ilgili olarak yapılan bir çok çalışma ve araştırma mevcuttur. Yapılan bu çalışmalar daha çok koku testinin fizyolojisi, olfaktor sinir anatomisi, koku yolları, koku bozukluğuna neden olabilen anatomik bozukluklar, intrakranial ve ekstrakranial tümörler, enfeksiyonlar, nörolojik nedenler, endokrinolojik nedenler, psikiyatrik nedenler, kimyasal gazlar, ilaçlar, konjenital nedenler, metobolik nedenler ve cerrahi girişim sonrası görülen nedenler olarak ele alınmıştır.

Bizde cerrahi bir klinik olarak kliniğimizde sıkça rastladığımız Sellar ve Suprasellar yerleşimli kitlesi olan hastalara Endoskopik Endonazal yolla tümör cerrahisi yaptığımızdan, cerrahi yapılan bu hastalara iatrojenik olarak koku bozukluğuna neden olup-olmadığımızı, neden olduysak ne oranda ve hangi parametrenin ne kadar değiştirdiğini, preop. ve postop. koku testleri yaparak istatistiksel veriler elde ettik ve bunları bilimsel çerçevelerden geçirerek yorumladık.

Çalışmaya alınan 100 hastada; yaş, cinsiyet, BOS gelişi olup-olmaması, fasialata ile sella tabanı onarımı, Hadad flebi çevrilip-çevrilmediği, farklı patolojik sonuçlar olması ayrımı yapılmadı. Bu hastaların Yaşı Ort.±SD 47,59±16,14, Cinsiyet E/K oranı 37/63, Takip Süresi Ort.±SD (medyan) 14,15±12,95 (10,17) ay, Patolojik Sonuç; Hipofiz Adenomu 82 (%82), Meninjiom 7 (%7,0), Diğerleri 11 (%11,0), BOS gelişi 40 (%40,0), Fasialata

ile sella tabanı onarımı 41 (%41,0), Hadad flebi çevrilenlerin oranı 29 (%29) olarak görüldü.

Koku testi yapılan 100 hastaya aynı olacak şekilde 8 farklı koku preparatı koklatılarak, 0-8 arasında puanlar olacak şekilde ve tanıyamadığı her koku preparatı için 1 eksik puan alacak şekilde puanlar verildi. Bu koku testi preop. dönemde, postop. 1. ay ve 1. yılda tekrarlandı. Elde edilen verilerek zamana göre dökümante edildi.

Koku testi yapılan 100 hastanın zamana göre koku testi değişikliği incelendi.

Tablo 6. Koku Testi skorunun zamana bağlı değişimi.

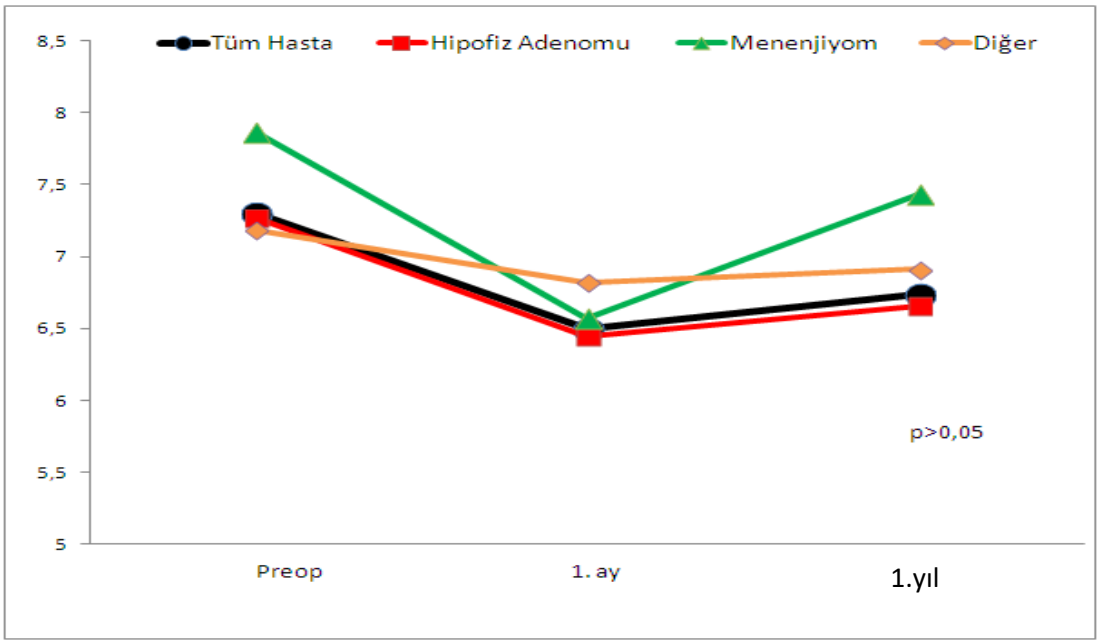
Koku testi	**Ort.±SD**	**Preop.- 1.ay Farkı**		**Preop.-1.yıl Farkı**		**1.ay-1.yıl Farkı**	
		Ort.±SD	**p**	**Ort.±SD**	**p**	**Ort.±SD**	**p**
Preop	7,30±0,72	0,80±0,79	<0,001	0,56±0,76	<0,001	-0,24±0,47	<0,001
1. ay	6,50±0,98						
1. yıl	6,74±0,98						

Sellar ve Suprasellar kitlesi bulunan 100 hastada koku testinin preop.-postop. dönemde, zamana bağlı değişimi incelendiğinde; preop döneme göre birey başına ortalama 0,80±0,79 puanlık (p<0,001), 1. yılda ise 0,56±0,76 puanlık azalma olduğu (p<0,001), 1. yılda 1. aya göre 0,24±0,47 puanlık artış olduğu (p<0,001) saptanmıştır. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 2) (p<0,001). Yapılan incelemede postop. 1. ayda yapılan koku testinde preop. döneme göre 0,80±0,79 puanlık (p<0,001) azalma, postop. 1. yılda 0,56±0,76 puanlık azalma (p<0,001), postop. 1. yılda postop. 1. aya göre 0,24±0,47 puanlık artış olduğu (p<0,001) saptandı. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Preop. dönemde elde edilen puanlar postop. 1. ayda düşük saptansada postop. 1. yılda artış olması koku test sonuçlarında 1. yıl yapılan koku test sonuçlarının preop. döneme göre benzer olduğunu göstermiştir.

Patolojik sonucun koku testi üzerine zamana göre değişiklik gösterip-göstermediği elde edilen veriler ışığında değerlendirildi. Elde edilen verilere göre patoloji sonucu Hipofiz Adenomu, Meninjiom veya diğerleri olsun preop. dönemde elde edilen veriler ile postop. 1. ay sonrasında yapılan koku testi değerleri arasında düşüş saptansada bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). Postop. 1. ay ve 1. yıllar arasındaki artış olmasıda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). Preop. ve postop. 1. yıl arasında benzer değerler saptandı (Tablo 7) (Grafik 1).

Tablo 7. Koku Fonksiyonunun patolojik sonuç ve zaman göre değişimi

Özellik	**Preop**		**1. ay**		**1. yıl**	
	Ort.±SD	**p**	**Ort.±SD**	**p**	**Ort.±SD**	**p**
Patolojik sonuç						
Hipofiz Adenomu	7,27±0,72		6,45±1,02		6,66±0,98	
Meninjiom	7,86±0,38		6,57±0,54		7,43±0,30	
Diğer	7,18±0,712	>0,05	6,50±0,98	>0,05	6,91±0,94	>0,05

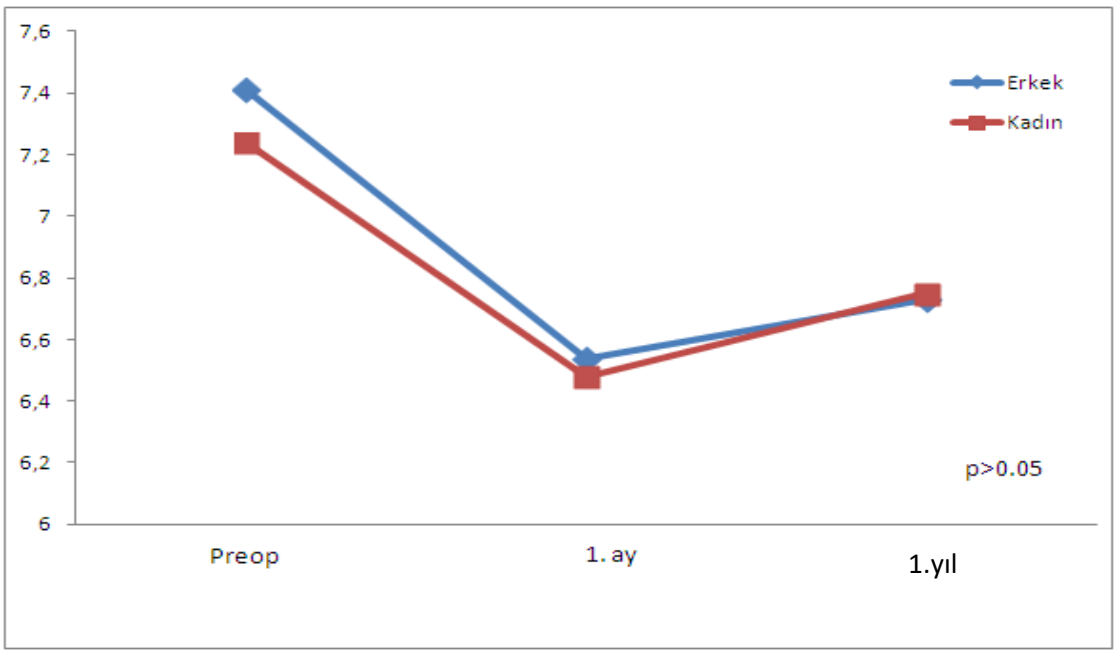


Grafik 1. Patolojik Sonuca Göre Koku Fonksiyonunun zamana bağlı değişimleri.

Koku fonksiyonunun cinsiyet ve zamana göre değişimi incelendiğinde; preop. dönemde erkeklerde birey başına ortalama 7,41±0,73 puanlık değişim (p>0,05), kadınlarda birey başına ortalama 7,24±0,71 puanlık değişim tespit edildi (p>0,05). Postop. 1. aydaki koku testi değerlendiririlmesinde; erkeklerde birey başına ortalama 6,54±1,10 puanlık değişim (p>0,05), kadınlarda birey başına ortalama 6,48±0,91 puanlık değişim tespit edildi (p>0,05). Postop. 1. yıldaki koku testi değerlendiririlmesinde; erkeklerde birey başına ortalama 6,73±1,12 puanlık değişim (p>0,05), kadınlarda birey başına ortalama 6,75±0,90 puanlık değişim tespit edildi (p>0,05). Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Sonuç olarak cinsiyetin koku testi üzerine istatistiksel olarak etkisinin olmadığını tespit ettik (Tablo 8) (Grafik 2).

Tablo 8. Koku Fonksiyonunun cinsiyet ve zamana göre değişimi

Özellik	**Preop**		**1. ay**		**1. yıl**	
	Ort.±SD	**p**	**Ort.±SD**	**p**	**Ort.±SD**	**p**
Cinsiyet						
Erkek	7,41±0,73	>0,05	6,54±1,10	>0,05	6,73±1,12	>0,05
Kadın	7,24±0,71		6,48±0,91		6,75±0,90	

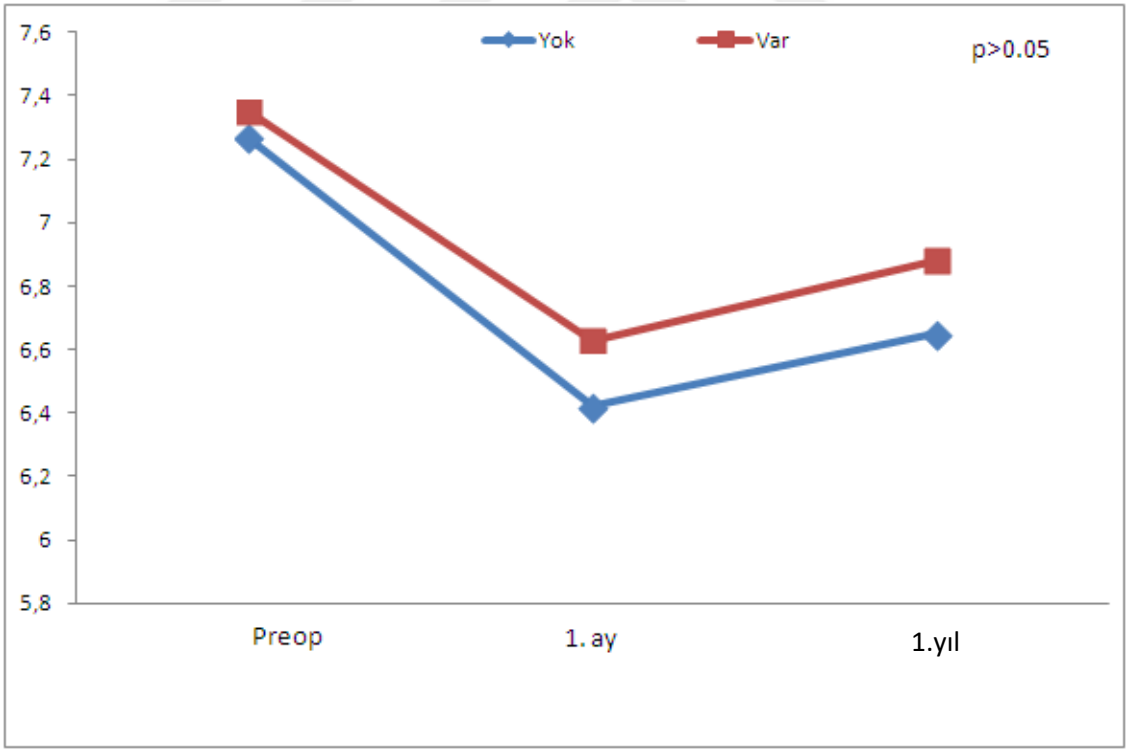


Grafik 2. Cinsiyete Göre Koku Fonksiyonunun zamana bağlı değişimleri.

BOS gelişinin koku testi üzerine etkisi zamana göre değişime neden olup olmadığı değerlendirildi. İntraoperatif dönemde BOS gelişi olanlar ve olmayanlar değerlendirmeye alındığında; preop., postop. 1. ay ve postop. 1. yıldaki yapılan koku testi değerlendirmelerinde; bulunan değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).BOS gelişinin koku testi üzerine etkisinin olmadığını tespit ettik (tablo 9) (Grafik 3).

Tablo 9. Koku Fonksiyonunun BOS gelişi olup-olmamasına göre zamana bağlı değişimi

Özellik	**Preop**		**1. ay**		**1. yıl**	
	Ort.±SD	**p**	**Ort.±SD**	**p**	**Ort.±SD**	**p**
BOS						
Yok	7,27±0,76	>0,05	6,42±1,06	>0,05	6,65±1,06	>0,05
Var	7,35±0,66		6,63±0,84		6,88±0,85	

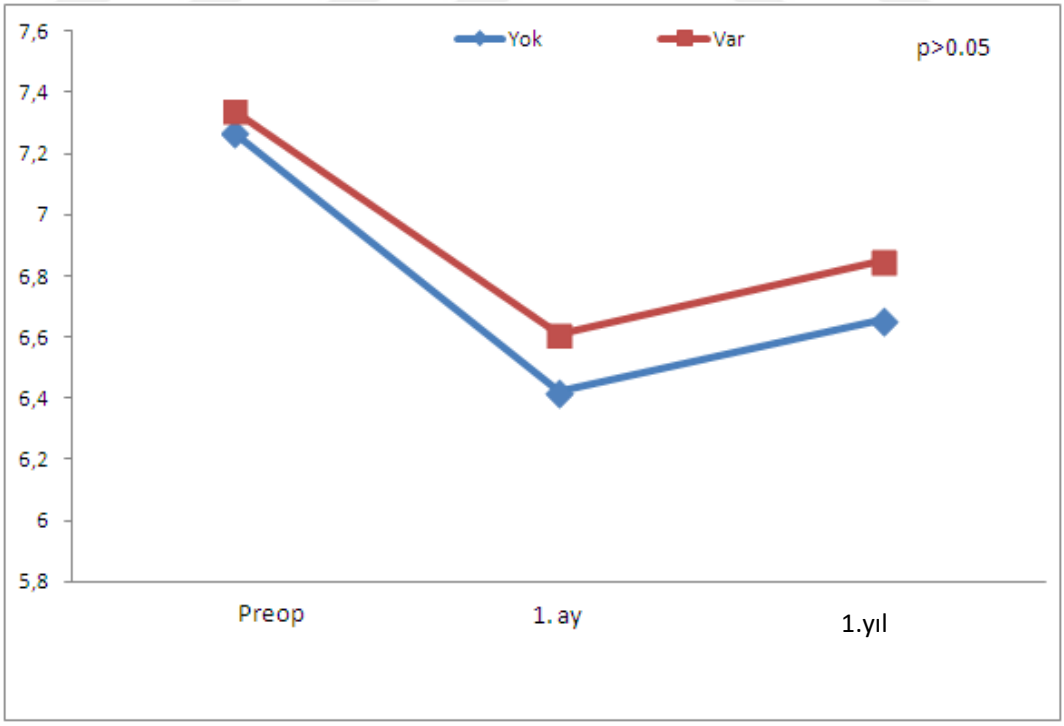


Grafik 3. BOS Gelişine Göre Koku Fonksiyonunun zamana bağlı değişimleri.

Fasialata ile sella tabanı onarımı yapılan hastalar değerlendirildiğinde; İntraoperatif dönemde fasialata ile sella tabanı onarımı yapılan hastalardada preop., postop. 1. ay ve postop. 1. yılda yapılan koku testlerinde; koku testi puanları üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulunamadı (p>0,05). Bu yapılan çalışma neticesinde fasialata ile sella tabanı onarımı yapılan hastaların zamana göre koku testi değerlerinde herhangi bir etkisinin olmadığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığından koku testi üzerine etkisi yoktur (Tablo 10) (Grafik 4).

Tablo 10. Koku Fonksiyonunun Fasialata ile sella tabanı onarımı yapılan hastalarda zamana bağlı değişimi

Özellik	**Preop**		**1. ay**		**1. yıl**	
	Ort.±SD	**p**	**Ort.±SD**	**p**	**Ort.±SD**	**p**
Fasialata ile onarım						
Yok	7,27±0,76	>0,05	6,42±1,09	>0,05	6,66±1,08	>0,05
Var	7,34±0,66		6,61±0,80		6,85±0,82	

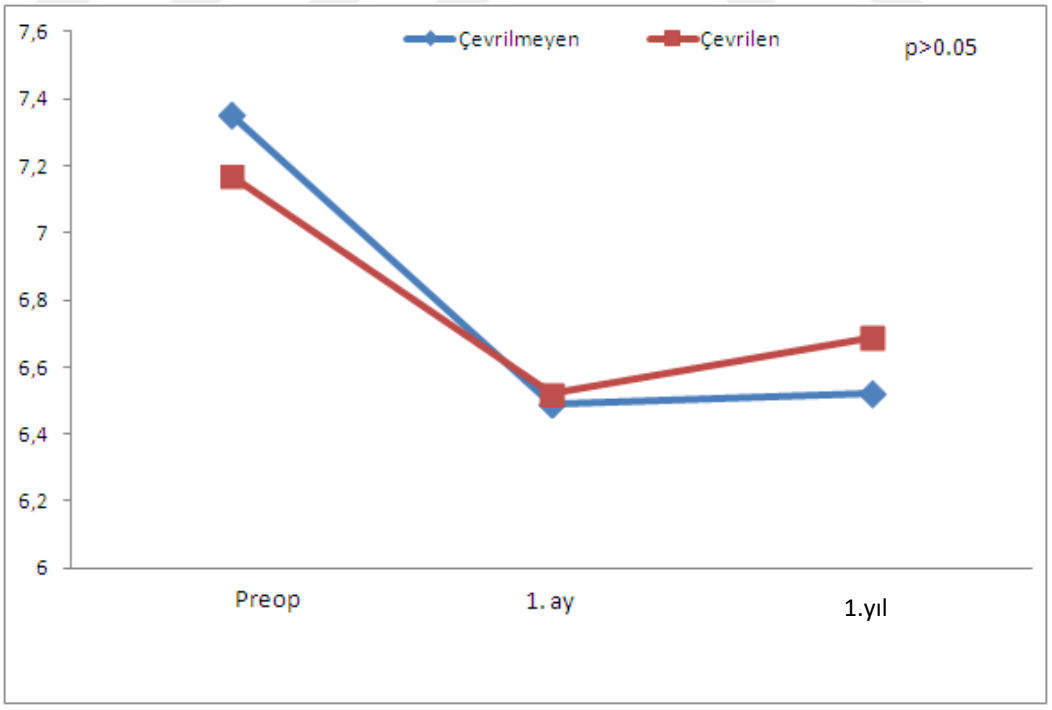


Grafik 4. Fasialata ile Sella tabanı tamir durumuna Göre Koku Fonksiyonunun zamana bağlı değişimleri.

İntraoperatif Hadad flebi çevrilmeyen ve çevrilen hastalar değerlendirildiğinde; İntraoperatif dönemde Hadad flebi çevrilmeyen hastalarda preop., postop. 1. ay ve postop. 1. yılda yapılan koku testlerinde; koku testi puanları üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı (p>0,05). Bu yapılan çalışma neticesinde Hadad flebi çevrilmeyen ve çevrilen hastaların zamana göre koku testi değerlerinde herhangi bir farklılık olmadığı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığından koku testi üzerine etkisi yoktur (Tablo 11) (Grafik 5).

Tablo 11. Koku Fonksiyonunun Hadad Flebi çevrilmeyen ve çevrilen hastalarda zamana göre değişimi

Özellik	Preop		1. ay		1. yıl	
	Ort.±SD	p	Ort.±SD	p	Ort.±SD	p
Hadad Flebi						
Çevrilmeyen	7,35±0,72	>0,05	6,49±1,04	>0,05	6,76±1,04	>0,05
Çevrilen	7,17±0,71		6,52±0,83		6,69±0,85	



Grafik 5. Hadad Flebine Göre Koku Fonksiyonunun zamana bağlı değişimleri

Benzer şekilde Rinoresi veya riski olan hastalara takılan LED (Lomber Eksternal Drenaj) inde koku testi üzerine etkisi görülmedi.

Yapılan çalışmalar neticesinde koku testini etkileyebilecek olan parametreler değerlendirildi. Koku fonksiyonları; patolojik sonuç, yaş, cinsiyet, BOS gelişi, fasialata ile sella tabanı onarımı, Hadad flebi çevrilmesi, rinore, LED takılması gibi nedenlere bağlı olarak değişiklik göstermemiştir. Fakat koku fonksiyonunun zamana bağlı olarak postop. 1. ayda preop. döneme göre azaldığı, postop. 1. yıl koku testi ile postop. 1. ay arasındaki sürede istatistiksel olarak arttığı, postop. 1. yıl koku testi ile preop. dönemdeki koku testi arasında puansal ve istatistiksel olarak değişiklik göstermediğini tespit ettik.

6. SONUÇ

Bilindiği üzere Endoskopik Endonazal yolla Sellar ve Suprasellar Tümör Cerrahisi günümüzde cerrahi yaklaşım ve endoskopun vermiş olduğu avantajlar nedeniyle artık bütün dünyada tercih edilen bir yöntem olmuştur. Hem kulanma kolaylığı hemde hastaların estetik kaygıları olması endoskopun cerrahi alanda kullanmasını dahada sıklaştırmıştır. Bizde kliniğimizde özellikle Sellar ve Suprasellar yerleşimli kitlelere, kitlenin büyüklüğü, tahmini patolojisi ve hastanın ek patolojileri gözönüne alınarak endoskopik cerrahi yaklaşımları sıkça kullanmaktayız.

Klinik olarak bu çalışmayı yaparken bu tarzda bir çalışmanın yeteri kadar yapılmamış olması ve yapılan çalışmalarında hasta sayısı olarak az seviyelerde kalması nedeniyle yaptık. Bu cerrahi yöntemin girilen bölgenin vasküler ve nöronal açıdan önemli bir yer olması nedeniyle avantajları ve dezavantajları gözönünde bulundurularak ameliyat sonrası oluşabilecek komplikasyonlardan biri olan koku alamama veya koku almada azalma gibi nedenleri araştırmak amacıyla hastalara ameliyat öncesi ve sonrası kendi kliniğimizde bulunan koku materyalleri sayesinde koku testi yaptık. Koku testi yaparken koku alan organın anatomisi, koku duyusunun alınması, nörotransmitterler aracılığı ile ilgili merkezlere iletilmesi ve bu iletide rol alan koku (olfaktor) sinirinin rolu önemli yer tutmaktadır. Koku alamamak veya koku almada azalma insanların yaşam kalitesini düşüren, tat ve zevk duyusunuda azaltan bir nedendir. Bizde klinikçe ameliyat sonrası iatrojenik bir koku alma problemine neden olup olmadığımızı değerlendirdik. Bu değerlendirmeyi yaparken ameliyat sonrası hastanın koku test değerlerini değiştirebilecek faktörler olan hastanın yaşı, cinsiyeti, ameliyat sonrası kaçıncı ayda olduğu, çevrilen Hadad flebi, patoloji sonucu, BOS gelişi olup olmadığı, sella tabanı onarımı yapılıp yapılmadığı gibi durumlar değerlendirildi. Endoskopik Endonazal yolla Sellar ve Suprasellar cerrahi yapılan hastalara ameliyat öncesi kliniğimizde bulunan koku testi materyalleri koklatıldı. Alınan sonuçlar 8 puan üzerinden değerlendirilerek hastalara

puanlama yapıldı. Opere edilen hastalar ameliyat sonrası 1. ay ve 1. yıllarında tekrar koku testi amacıyla çağrıldı ve testleri yenilendi.

Sonuç olarak elde edilen test sonuçları ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası değerleri istatiksel olarak sentez edildi. Sellar ve Suprasellar kitlesi bulunan 100 hastada koku testinin preop.-postop. dönemde, zamana bağlı değişimi incelendiğinde; preop döneme göre birey başına ortalama 0,80±0,79 puanlık ($p<0,001$), 1. yılda ise 0,56±0,76 puanlık azalma olduğu ($p<0,001$), 1. yılda 1. aya göre 0,24±0,47 puanlık artış olduğu ($p<0,001$) saptanmıştır. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 2) ($p<0,001$). Yapılan incelemede postop. 1. ayda yapılan koku testinde preop. döneme göre 0,80±0,79 puanlık ($p<0,001$) azalma, postop. 1. yılda 0,56±0,76 puanlık azalma ($p<0,001$), postop. 1. yılda postop. 1. aya göre 0,24±0,47 puanlık artış olduğu ($p<0,001$) saptandı. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Preop. dönemde elde edilen puanlar postop. 1. ayda düşük saptansada postop. 1. yılda artış olması koku test sonuçlarında 1. yıl yapılan koku test sonuçlarının preop. döneme göre benzer olduğunu göstermiştir. Kliniğimizde yapılan testler neticesinde hastalarda preop. ve postop. dönemde yaşın, cinsiyetin, çevrilen Hadad flebinin, patoloji sonucunun, BOS gelişi ve sella tabanının fasialata ile onarımı istatiksel olarak koku fonksiyonu üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterildi.

7. ÖZET

Sellar ve Suprasellar yerleşimli tümörlerde Endoskopik Endonazal yaklaşım gittikçe populer hale gelen bir cerrahi yöntem olmuştur. Tümöre yaklaşım Sellar ve Suprasellar bölgedeki mevcut vasküler ve nöronal yapılan nedeniyle çok önemlidir. Bu bölgelere yaklaşımlarda ilgili bölgenin anatomisi ve karşımıza çıkabilecek intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar konusunda çok dikkatli olunmalıdır.

Bizde postoperatif dönemde karşımıza çıkabilecek komplikasyonlardan biri olan koku almada azalma veya koku alamama üzerine bir çalışma yaptık. Yaş, cinsiyet, patoloji sonucu, BOS gelişi, Hadad flebi çevrilmesi, fasialata ile sella tabanı onarımı yapılmış olmasını gözetmeden, opere edilmeden önce koku testi yapılmış ve operasyon sonrası değerlendirilmesi yapılmış 100 hasta seçerek koku testi materyalleri ile testlerini yaptık. Bu hastaların 63'ü kadın, 37'si erkekti. Bütün bu parametreler ışığında bu hastalara preop., postop. 1. ay ve postop. 1. yıl koku testleri yapıldı.

Kliniğimizce yapılan bu çalışma diğer yapılan çalışmalara göre hasta sayısı ve baz alınan parametreler nedeniyle daha kapsamlı yapıldı. Elde edilen veriler neticesinde opere edilen Endoskopik Endonazal yolla Sellar ve Suprasellar yerleşimli tümörlerde yapılan koku testi sonuçlarında istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.Mevcut veriler neticesinde koku fonksiyonlarında zamana bağlı değişim görülsede, preop. ve postop. 1. yıl arasında herhangi bir fark saptanmamıştır. Elde edinilen bilgiler ve veriler neticesinde Sellar ve Suprasellar tümör cerrahisi yapılan hastalarda intraop. ve postop. dönemde oluşabilecek komplikasyonların azaltılması, iatrojenik nedenlere bağlı oluşan fonksiyon bozuklukların azaltılması ve buna bağlı hastaların yaşam konforlarının artırılması hedeflenebilir.

8. KAYNAKLAR

1. Kahilogullari G, Beton S, Al-Beyati ES, Kantarcioglu O, Bozkurt M, Kantarcioglu E, Comert A, Unlu MA, Meco C: Olfactory functions after transsphenoidal pituitary surgery: endoscopic versus microscopic approach.Laryngoscope. 2013 Sep;123(9):2112-9. doi: 10.1002/ lary.24037. Epub 2013 Jul 8.

2. Harvey RJ, Winder M, Davidson A, Steel T, Nalavenkata S, Mrad N, Bokhari A, Barham H, Knisely A: The Olfactory Strip and Its Preservation in Endoscopic Pituitary Surgery Maintains Smell and Sinonasal Function.J Neurol Surg B Skull Base. 2015 Dec;76(6):464-70. doi: 10.1055/s-0035-1554905. Epub 2015 Jun 15.

3. D'Haens J, Van Rompaey K, Stadnik T, Haentjens P, Poppe K, Velkeniers B: Fully endoscopic transsphenoidal surgery for functioning pituitary adenomas: a retrospective comparison with traditional transsphenoidal microsurgery in the same institution.Surg Neurol. 2009 Oct;72(4):336-40. doi: 10.1016/j.surneu.2009.04.012. Epub 2009 Jul 14.

4. Hong SD, Nam DH, Kong DS, Kim HY, Chung SK, Dhong HJ: Endoscopic Modified Transseptal Transsphenoidal Approach for Maximal Preservation of Sinonasal Quality of Life and Olfaction.World Neurosurg. 2016 Mar;87:162-9. doi: 10.1016/j.wneu.2015.12.050. Epub 2015 Dec 28.

5. Whitcroft KL, Cuevas M, Haehner A, Hummel T: Patterns of olfactory impairment reflect underlying disease etiology. Laryngoscope. 2016 Aug 24. doi: 10.1002/lary.26229.

6. Gudziol V, Lötsch J, Hähner A, Zahnert T, Hummel T:Clinical significance of results from olfactory testing.Laryngoscope. 2006 Oct;116(10):1858-63.

7. Beltrame S, Toscano M, Goldschmidt E, Garategui L, Campero A, Yampolsky C, Carrizo A, Ajler P: [Endoscopic treatment of 140 pituitary tumors, results and complications]. [Article in Spanish].Neurocirugia

(Astur). 2016 Jul 29. pii: S1130-1473(16)30039-2. doi: 10.1016/j.neucir.2016.06.005.

8. Sharma BS, Sawarkar DP, Suri A: Endoscopic pituitary surgery: Techniques, tips and tricks, nuances, and complication avoidance.Neurol India. 2016 Jul-Aug;64(4):724-36. doi: 10.4103/0028-3886.185352.

9. Frasnelli J, Laguë-Beauvais M, LeBlanc J, Alturki AY, Champoux MC, Couturier C, Anderson K, Lamoureux J, Marcoux J, Tinawi S, Dagher J,Maleki M, Feyz M, de Guise E: Olfactory function in acute traumatic brain injury. Clin Neurol Neurosurg. 2016 Jan;140:68-72. doi: 10.1016/j.clineuro.2015.11.013. Epub 2015 Nov 24.

10. Keller A, Vosshall LB: Olfactory perception of chemically diverse molecules.BMC Neurosci. 2016 Aug 8;17(1):55. doi: 10.1186/s12868-016-0287-2.

11. Auffarth B: Understanding smell--the olfactory stimulus problem.Neurosci Biobehav Rev. 2013 Sep; 37(8): 1667-79. doi: 10.1016/ j. neubiorev. 2013.06.009. Epub 2013 Jun 25.

12. Dhandapani S, Singh H, Negm HM, Cohen S, Anand VK, Schwartz TH: Cavernous Sinus Invasion in Pituitary Adenomas: Systematic Review and Pooled Data Meta-analysis of Radiological Criteria and Comparison of Endoscopic and Microscopic Surgery.World Neurosurg. 2016 Aug 30. pii: S1878-8750(16)30771-9. doi: 10.1016/j.wneu.2016.08.088.

13. Kohli P, Naik AN, Farhood Z, Ong AA, Nguyen SA, Soler ZM, Schlosser RJ: Olfactory Outcomes after Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis: A Meta-analysis.Otolaryngol Head Neck Surg. 2016 Aug 30. pii: 0194599816664879.

14. Lötsch J, Ultsch A, Hummel T: A Unifying Data-Driven Model of Human Olfactory Pathology Representing Known Etiologies of Dysfunction.Chem Senses. 2016 Aug 26. pii: bjw089.

15. Fishpool SJ, Amato-Watkins A, Hayhurst C: Free middle turbinate mucosal graft reconstruction after primary **endoscopic endonasal** pituitary **surgery**. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016 Sep 1.

16. El-Banhawy OA, Halaka AN, Ayad H, El-Altuwaijri M, El-Sharnoby MM: Long-term endonasal endoscopic review of successful duraplasty after endonasal endoscopic skull basesurgery. Am J Rhinol. 2008 Mar-Apr;22(2):175-81. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3157.

17. Fülöp B, Bella Z, Palágyi P, Barzó P: [ENDOSCOPIC REMOVAL OF TUBERCULUM SELLAE MENINGEOMA THROUGH ENDONASAL TRANSSPHENOIDAL APPROACH].[Article in Hungarian]. Ideggyogy Sz. 2016 Mar 30;69(3-4):133-8.

18. Ditzel Filho LF, Prevedello DM, Jamshidi AO, Dolci RL, Kerr EE, Campbell R, Otto BA, Carrau RL, Kassam A: Endoscopic Endonasal Approach for Removal of Tuberculum Sellae Meningiomas.Neurosurg Clin N Am. 2015 Jul;26(3):349-61. doi: 10.1016/j.nec.2015.03.005. Epub 2015 May 26.

19. Youssef AS, Sampath R, Freeman JL, Mattingly JK, Ramakrishnan VR: Unilateral endonasal transcribriform approach with septal transposition for olfactory groove meningioma: can olfaction be preserved?.Acta Neurochir (Wien). 2016 Aug 26.

20. Rotenberg BW, Saunders S, Duggal N:Olfactory outcomes after endoscopic transsphenoidal pituitary surgery.Laryngoscope. 2011 Aug;121(8):1611-3. doi: 10.1002/lary.21890. Epub 2011 Jun 6.

21. Hadad G, Rivera-Serrano CM, Bassagaisteguy LH, Carrau RL, Fernandez-Miranda J, Prevedello DM, Kassam AB:Anterior pedicle lateral nasal wall flap: a novel technique for the reconstruction of anterior skull base defects.Laryngoscope. 2011 Aug;121(8):1606-10. doi: 10.1002/lary.21889.

22. Rivera-Serrano CM, Bassagaisteguy LH, Hadad G, Carrau RL, Kelly D, Prevedello DM, Fernandez-Miranda J, Kassam AB:Posterior pedicle lateral nasal wall flap: new reconstructive technique for large defects of the skull base.Am J Rhinol Allergy. 2011 Nov-Dec;25(6):e212-6. doi: 10.2500/ajra.2011.25.3693.

23. Kassam AB, Thomas A, Carrau RL, Snyderman CH, Vescan A, Prevedello D, Mintz A, Gardner P:Endoscopic reconstruction of the

cranial base using a pedicled nasoseptal flap.Neurosurgery. 2008 Jul;63(1 Suppl 1):ONS44-52; discussion ONS52-3. doi: 10.1227/01.NEU.0000297074.13423.F5.

24. Goncalves S, Goldstein BJ:Pathophysiology of Olfactory Disorders and Potential Treatment Strategies.Curr Otorhinolaryngol Rep. 2016 Jun;4(2):115-121.

25. Son M, Kim D, Ko HJ, Hong S, Park TH: A portable and multiplexed bioelectronic sensor using human olfactory and taste receptors.Biosens Bioelectron. 2016 Sep 17;87:901-907. doi: 10.1016/j.bios.2016.09.040.

26. Douek E, Bannister LH, Dodson HC.Recent advances in the pathology of olfaction.Proc R Soc Med. 1975 Aug;68(8):467-70.

27. Douek EE.Smell: recent theories and their clinical application.J Laryngol Otol. 1967 Apr;81(4):431-9.

28. Vent J, Hummel T.[Olfactory dysfunction].MMW Fortschr Med. 2016 Jun 23;158(12):50-2. doi: 10.1007/s15006-016-8446-z. Review. German.

29. Hang W, Liu G, Han T, Zhang J, Zhang Q.[Olfactory bulb volume and depth of olfactory sulcus in olfactory dysfunction patients after upper respiratory tract infection].Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2015 Jun;50(6):488-92. Chinese.

30. Hakan ÖZALP, Gökmen KAHİLOĞULLARI, Kutsal Devrim SEÇİNTİ, Bora TETİK, Melih BOZKURT, Cem MEÇO, Ağahan ÜNLÜ. Hipofiz Cerrahisi'nde Endoskopik ve Mikroskopik Transsfenoidal Yaklaşımların Karşılaştırılması. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

31. Tos M, Poulsen J.Mucous glands in the developing human nose.Arch Otolaryngol. 1975 Jun;101(6):367-72.

32. Auffermann H, Gerull G, Mathe F, Mrowinski D.Olfactory evoked potentials and contingent negative variation simultaneously recorded for diagnosis of smell disorders.Ann Otol Rhinol Laryngol. 1993 Jan;102(1 Pt 1):6-10.

33. Henkin RI, Abdelmeguid M, Knöppel AB.On the mechanism of smell loss in patients with Type II congenital hyposmia.Am J Otolaryngol. 2016 Sep-Oct;37(5):436-41. doi: 10.1016/j.amjoto.2016.04.001. Epub 2016 Apr 20.

34. Henkin RI, Abdelmeguid M, Knöppel AB.Initiation of smell function in patients with congenital hyposmia.Am J Otolaryngol. 2016 May-Jun;37(3):175-81. doi: 10.1016/j.amjoto.2016.01.001. Epub 2016 Jan 21.

35. Henkin RI, Levy LM, Fordyce A.Taste and smell function in chronic disease: a review of clinical and biochemical evaluations of taste and smell dysfunction in over 5000 patients at The Taste and Smell Clinic in Washington, DC.Am J Otolaryngol. 2013 Sep-Oct;34(5):477-89. doi: 10.1016/j.amjoto.2013.04.006. Epub 2013 Jun 2.

36. Goodspeed RB, Gent JF, Catalanotto FA.Chemosensory dysfunction. Clinical evaluation results from a taste and smell clinic.Postgrad Med. 1987 Jan;81(1):251-7, 260.

37. Gent JF, Goodspeed RB, Zagraniski RT, Catalanotto FA.Taste and smell problems: validation of questions for the clinical history.Yale J Biol Med. 1987 Jan-Feb;60(1):27-35.

38. Wehling E, Naess H, Wollschlaeger D, Hofstad H, Bramerson A, Bende M, Nordin S. Olfactory dysfunction in chronic stroke patients.BMC Neurol. 2015 Oct 12;15:199. doi: 10.1186/s12883-015-0463-5. Erratum in: BMC Neurol. 2015;15:237. Hofstad, Hakon [corrected to Hofstad, Håkon].

39. Croy I, Nordin S, Hummel T.Olfactory disorders and quality of life--an updated review.Chem Senses. 2014 Mar;39(3):185-94. doi: 10.1093/chemse/bjt072. Epub 2014 Jan 15. Review.

40. Hoekman PK, Houlton JJ, Seiden AM.The utility of magnetic resonance imaging in the diagnostic evaluation of idiopathic olfactory loss.Laryngoscope. 2014 Feb;124(2):365-8. doi: 10.1002/lary.24248. Epub 2013 Oct 15.

41. Seiden AM, Duncan HJ.The diagnosis of a conductive olfactory loss.Laryngoscope. 2001 Jan;111(1):9-14.

42. Henkin RI, Martin BM, Agarwal RP.Decreased parotid saliva gustin/carbonic anhydrase VI secretion: an enzyme disorder manifested by gustatory and olfactory dysfunction. Am J Med Sci. 1999 Dec; 318(6):380-91.

43. Petramfar P, Hosseinzadeh F, Mohammadi SS.Pseudo-Foster Kennedy Syndrome as a Rare Presentation of Vitamin B12 Deficiency.Iran Red Crescent Med J. 2016 May 14;18(6):e24610. doi: 10.5812/ircmj.24610. eCollection 2016 Jun.

44. Ansari SA, Nachanakian A, Biary NM.Current surgical treatment of Parkinson's disease.Saudi Med J. 2002 Nov;23(11):1319-23.

45. Hoye RC, Ketcham AS, Henkin RI.Hyposmia after paranasal sinus exenteration of laryngectomy.Am J Surg. 1970 Oct;120(4):485-91. No abstract available.

46. Hornung DE, Youngentob SL, Mozell MM.Olfactory mucosa/air partitioning of odorants.Brain Res. 1987 Jun 9;413(1):147-54.

47. Bogousslavsky J.Marcel Proust's fictional diseases and doctors.Front Neurol Neurosci. 2013;31:245-54. doi: 10.1159/000343240. Epub 2013 Mar 5.

48. Neal JG, Patel SJ, Kulbersh JS, Osguthorpe JD, Schlosser RJ.Comparison of techniques for transsphenoidal pituitary surgery. Am J Rhinol. 2007 Mar-Apr;21(2):203-6.

49. Ballenger JJ, Snow JB; Burun ve Paranazal Sinüslerin Klinik Anatomi ve Fizyolojisi, in: Ch. 1, Nobel 2000, 10-13

50. Çakır N, Burun ve Paranazal Sinüsler, in: Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi, Bölüm 2, Nobel 1999, 210-213

51. Leopold D, Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE: Physiology of Olfaction in: Otolaryngology Head & Neck Surgery, Vol. 2, Ch. 41,Mosby-Year Book 1998, 770-98

52. Weinstock RS, Wright HN, Spiegel AM, Levine MA, Moses AM.Olfactory dysfunction in humans with deficient guanine nucleotide-binding protein. Nature. 1986 Aug 14-20;322(6080):635-6.

53. Cygnar KD, Stephan AB, Zhao H.Analyzing responses of mouse olfactory sensory neurons using the air-phase electroolfactogram recording. J Vis Exp. 2010 Mar 2;(37). pii: 1850. doi: 10.3791/1850.

54. Finkenzeller P.[Average EEG potentials in olfactory stimulation].Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere. 1966;292(1):76-80. German.

55. Henkin RI, Larson AL, Powell RD.Hypogeusia, dysgeusia, hyposmia, and dysosmia following influenza-like infection.

56. Nordin S, Murphy C, Davidson TM, Quiñonez C, Jalowayski AA, Ellison DW.Prevalence and assessment of qualitative olfactory dysfunction in different age groups. Laryngoscope. 1996 Jun;106(6):739-44.

57. Bossak K, Goch W, Piątek K, Frączyk T, Poznański J, Bonna A, Keil C, Hartwig A, Bal W.Unusual Zn(II) Affinities of Zinc Fingers of Poly(ADP-ribose)Polymerase 1 (PARP-1) Nuclear Protein. Chem Res Toxicol. 2015 Feb 16;28(2):191-201.

58. Henkin RI, Schecter PJ, Friedewald WT, Demets DL, Raff M.A double blind study of the effects of zinc sulfate on taste and smell dysfunction. Am J Med Sci. 1976 Nov-Dec;272(3):285-99.

59. Schechter PJ, Henkin RI.Abnormalities of taste and smell after head trauma. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1974 Jul;37(7):802-10.

60. Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB, Leonard G.Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center. Laryngoscope. 1988 Jan;98(1):83-8.

61. Vierling JS, Rock J.Variations in olfactory sensitivity to exaltolide during the menstrual cycle. J Appl Physiol. 1967 Feb;22(2):311-5.