



**İSTANBUL MEDENİYET
ÜNİVERSİTESİ**

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**COVID-19 SONRASI HASTALARDA KOKU KAYBININ
PSİKOFİZİK TESTLERLE VE RADYOLOJİK
GÖRÜNTÜLEMELER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

(DOKTORA TEZİ)

MUSTAFA BARAN

TEMMUZ-2022



**İSTANBUL MEDENİYET
ÜNİVERSİTESİ**

**LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**COVID-19 SONRASI HASTALARDA KOKU KAYBININ
PSİKOFİZİK TESTLERLE VE RADYOLOJİK
GÖRÜNTÜLEMELER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

(DOKTORA TEZİ)

MUSTAFA BARAN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. M. Tayyar KALCIOĞLU

TEMMUZ-2022

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü'nde Doktora öğrencisi olan Mustafa BARAN'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “COVID-19 sonrası hastalarda koku kaybının psikofizik testlerle ve radyolojik görüntülemeler ile değerlendirilmesi” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. M. Tayyar KALCIĞLU

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Üyeler:

Prof. Dr. Sadrettin PENÇE

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Prof. Dr. Güler ÖZTÜRK

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Prof. Dr. Hatice YORULMAZ

Haliç Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi. Mustafa SARIKAYA

Maltepe Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: 26. 07. 2022

ETİK İLKELERE UYGUNLUK BEYANI

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü bünyesinde hazırladığım bu Yüksek Lisans tezinin bizzat tarafımdan ve kendi sözcüklerimle yazılmış orijinal bir çalışma olduğunu ve bu tezde;

- 1- Çeşitli yazarların çalışmalarından faydalandığımda bu çalışmaların ilgili bölümlerini doğru ve net biçimde göstererek yazarlara açık biçimde atıfta bulunduğumu;
- 2- Yazdığım metinlerin tamamı ya da sadece bir kısmı, daha önce herhangi bir yerde yayımlanmışsa bunu da açıkça ifade ederek gösterdiğimi;
- 3- Alıntılanan başkalarına ait tüm veri (tablo, grafik, şekil vb. de dahil olmak üzere) atıflarla belirttiğimi;
- 4- Başka yazarların kendi kelimeleriyle alıntıladığım metinlerini kaynak göstererek atıfta bulunduğum gibi, yine başka yazarlara ait olup fakat kendi sözcüklerimle ifade ettiğim hususları da istisnasız olarak kaynak göstererek belirttiğimi,

beyan ve bu etik ilkeleri ihlal etmiş olmam halinde bütün sonuçlarına katlanacağımı kabul ederim.

Mustafa BARAN

[İmza]

TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmamın gerçekleştirilmesinde, planlanmasında, araştırılmasında ve yürütülmesinde ilgi ve desteğini esirgemeyen ve çalışkanlığını örnek aldığım tez danışmanım sayın Prof. Dr. M. Tayyar KALCIĞLU'na, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle destek veren Ana Bilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Sadrettin PENÇE'ye, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, beni sürekli teşvik ederek bilgilendiren ve pozitif enerjisiyle olumlu katkılarını sunan sayın Prof. Dr. Güler ÖZTÜRK'e ve çalışma arkadaşım araştırma görevlisi sayın Burcu ÇAYKARA'ya teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında beni motive eden ve yaşadığımız zorluklara sabırla katlanan kardeşim Elif BARAN'a, 1,5 yıl boyunca değerli bilgilerini benimle paylaşan, çalışmam boyunca yardımlarını bir an olsun esirgemeyen ve çalışmamın bilimsel temeller ışığında şekillenmesine katkı sunan sayın Dr. Öğr. Üyesi Ahmet MUTLU'ya ayrıca teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ONAY	ii
ETİK İLKELERE UYGUNLUK BEYANI.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ ve GRAFİK LİSTESİ	x
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xv
KISALTMALAR	xvii
1.GİRİŞ	1
1.1.Canlı Dünyasında Koku Duyusu.....	1
1.2. Kokunun Tarihsel Perspektifi	3
1.3.Koku ve Tıptaki Gelişimler	6
1.4. Modern Yüzyılda Kokunun Bilimdeki Yeri	8
2. GENEL BİLGİLER.....	12
2.1.Olfaktör Sistemin Yapısı	12
2.2.Olfaktör Kemoelektrik Transdüksiyon Kaskadı	14
2.3.Olfaktör Sistemde Odorantların Tanınması	17
2.3.1.Odorant Reseptör Proteinlerin Moleküler Yapısı	18
2.4.Odorant Genlerin Ekspresyonu	20
2.5.Bir Nöron- Bir Reseptör Kuralı.....	22
2.6.Olfaktör Duyu Nöronları- Olfaktör Bulbus Reseptör Bağlantısı	23
2.7.Olfaktör Epitel- Bulbus Haritasının Organizasyonu.....	25

2.8.Kortikal Düzeyde Koku İşlemi.....	31
2.8.1. Olfaktör Korteks- Olfaktör Bulbus İlişkisi	34
2.9.Olfaktör Disfonksiyon Türleri	39
2.9.1. Olfaktör Disfonksiyon Muayenesi	40
2.9.2.Koku Değerlendirilmesinde Psikofiziksel Yöntemler.....	40
2.9.3.EOG ve Odorant-Olaya İlişkin Potansiyeller.....	41
2.9.4.Olfaktör Bölge- fMRI ve PET.....	42
2.9.5.Olfaktör Disfonksiyona Sebep Olan Hastalıklar	43
2.9.6.Olfaktör Disfonksiyonlarda İyileşme ve Tedavi.....	45
2.10. COVID-19 ve Olfaktör Disfonksiyonlar	48
2.11. COVID-19 Sonrası Olfaktör Disfonksiyonların Olası Mekanizmaları.....	51
3. MATERYAL- METOD	54
3.1.Hasta Seçimi ve Dışlama Kriterleri-1. Aşama	55
3.2.Koku Değerlendirme Testleri- 2.Aşama	56
3.2.1.Koku algılama testi (Eşik testi)	57
3.2.2.Koku diskriminasyon (ayrım) testi.....	58
3.2.3.İdentifikasyon (Tanımlama) testi	59
3.3.MRG Çekimi ve Protokolü- 3. Aşama	61
3.3.1.MRG Değerlendirmeleri	62
3.4.Olfaktör Terapi-4.Aşama	63
3.5.İstatistiksel Analiz.....	63
4.BULGULAR	66

4.1. Tüm grupların olfaktör bulbus parametrelerinin tanımlayıcı özelliklere ait bulgular.....	66
4.2. Koku Testlerinin İkili Karşılaştırması.....	70
4.3. Grupların MRG Karşılaştırılması	73
4.4. Manyetik rezonans görüntülemeler	82
5. TARTIŞMA.....	89
6. Tez Etik Kurul Onayı	98
Kaynakça	100





ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Memeli olfaktör sistemi.....	13
Şekil 2. Olfaktör duyu nöronlarında koku alma sinyalizasyonu kaskadı (G.A. Wayman, S. Impey ve ark., 1998).....	17
Şekil 3. Olfaktör reseptör (OR) proteininin yapısı ve topolojisi	19
Şekil 4. OR'lerin uzamsal ekspresyon paternleri	22
Şekil 5. Olfaktör bulbusun sinirsel devresi	25
Şekil 6. Olfaktör epitel ve Olfaktör bulbus arasındaki aksonal bağlantı modelini gösteren şematik diyagram.....	26

Şekil 7. Olfaktör sistemde alıcıya özgü bağlanma	28
Şekil 8. Olfaktör bulbusun mitral hücrelerinden türetilen temel bulbufugal koku alma yollarının basitleştirilmiş şematik çizimi.....	34
Şekil 9. Olfaktör uyarım sırasında tipik beyin aktivasyonu	38
Şekil 10. Olfaktör bulbus dahil olmak üzere başın koronal kesitleri	44
Şekil 11. Nazal Solunum Epitelinde, Olfaktör Epitelde ve Olfaktör Bulbusta ACE2-Pozitif Hücreler	50
Şekil 12. Olfaktör Bozuklukların Olası Mekanizmaları	52
Şekil 13: Genişletilmiş 2-feniletanol test kiti.....	57
Şema 1. Çalışmanın akış şeması	64
Şekil 14. Olfaktör bulbus sinyaline ait koronal T2 CUBE MR görüntüleri	83
Şekil 15. Olfaktör bulbus kalınlığına ait aksiyel ve sagittal T2 CUBE MR görüntüleri	84
Şekil 16. Terapi sonrası olfaktör bulbus kalınlığına ait aksiyel ve sagittal T2 CUBE MR görüntüleri	85
Şekil 17. Olfaktör bulbus uzunluğunu gösteren sagittal T2 CUBE MR görüntüleri	85
Şekil 18. Terapi sonrası olfaktör bulbus uzunluğunu gösteren sagittal T2 CUBE MR görüntüleri	86
Şekil 19. Olfaktör sulkus derinliğini gösteren koronal T2 CUBE MR görüntüleri	86
Şekil 20. Olfaktör bulbus hacminin ölçümüne ait koronal T2 CUBE MR görüntüleri	87
Şekil 21. Olfaktör sinir hacminin ölçümüne ait koronal T2 CUBE MR görüntüleri	88

TABLO LİSTESİ ve GRAFİK LİSTESİ

Tablo 1. Eşik testi için ‘merdiven yöntemi	58
Tablo 2. Diskriminasyon Testi	59
Tablo 3. Koku İdentifikasyon (Tanımlama) Testi	60
Grafik 1. Yaşa bağlı normatif TDI değerleri	60
Tablo 4. Olfaktör sinire yönelik manyetik rezonans görüntüleme protokolü.....	62
Tablo 6. Anosmi grubunda terapi öncesi ve sonrası ölçülen parametrelerdeki değişikliklerin analizi	67
Grafik 2. Hasta grubunun terapi öncesi ve sonrası tanımlayıcı veri grafiği	67
Tablo 7. COVID sonrası anosmi olmayan normosmi grubunun tanımlayıcı verisi.....	68
Tablo 8. COVID olmayan normosmi grubunun tanımlayıcı verisi	69
Grafik 3. Hasta ve kontrol gruplarının tanımlayıcı veri grafiği	70
Tablo 9. Koku eşik testlerinin gruplar için ikili karşılaştırılması. Kruskal- Wallis testi.....	70

Tablo 10. Koku ayırım testlerinin gruplar için ikili karşılaştırılması. Kruskal-Wallis testi.....	71
Tablo 11. Koku tanımlama testlerinin gruplar için ikili karşılaştırılması. Kruskal-Wallis testi.....	71
Tablo 12. TDI skorlarının gruplar için ikili karşılaştırılması. Kruskal-Wallis testi.....	72
Grafik 4. Post- Hoc LSD testi ile gruplar arası TDI skorlarının gruplar arası karşılaştırılması grafiği.....	72
Tablo 13. Student t- Testi ile COVID sonrası anosmili hastaların olfaktör terapi öncesi ve sonrası değerleri.	73
Tablo 14. Nonparametrik test Kruskal-Wallis ile Anosmili grubun olfaktör bulbus sinyal varlığının kontrol grupları ile karşılaştırılması	73
Tablo 15. Nonparametrik test Kruskal-Wallis ile grupların sinyal varlığının ikili karşılaştırılması. $p<0.05$	74
Grafik 5. Nonparametrik Kruskal-Wallis testi ile grupların sinyal varlığının ikili karşılaştırılması	74
Tablo 16. McNemar Testi ile Hasta grubunun terapi öncesi ve sonrası sinyal varlığı karşılaştırılması.....	75
Tablo 17. Oneway Anova testi ile gruplar arası olfaktör bulbus bölgelerinin karşılaştırılması	75
Tablo 18. Post Hoc- LSD testi ile tüm grupların olfaktör bulbus Mr verinin ikili karşılaştırılması	76
Grafik 6. Post- Hoc LSD testi ile grupların sağ olfaktör kalınlık değerlerinin karşılaştırılması grafiği. $p<0.05$	77
Grafik 7. Post- Hoc LSD testi ile grupların sol olfaktör kalınlık değerlerinin karşılaştırılması grafiği.....	78

Grafik 8. Post- Hoc LSD testi ile grupların sağ olfaktör hacim değerlerinin karşılaştırılması grafiği.....	79
Grafik 9. Post- Hoc LSD testi ile grupların sol olfaktör hacim değerlerinin karşılaştırılması grafiği.....	79
Grafik 10. Post- Hoc LSD testi ile grupların sağ olfaktör uzunluk değerlerinin karşılaştırılması grafiği	80
Grafik 11. Post- Hoc LSD testi ile grupların sol olfaktör uzunluk değerlerinin karşılaştırılması grafiği	80
Tablo 19. Speraman's rho korelasyon analizi.....	81
Grafik 12. Speraman's rho testi ile tüm grupların sağ olfaktör hacmi ile skorlarının korelasyon analizi.....	81
Grafik 13. Speraman's rho testi ile tüm grupların sol olfaktör hacmi ile skorlarının korelasyon analizi.....	82

ÖZET

GİRİŞ: SARS-CoV-2 (COVID-19) enfeksiyonu sıklıkla olfaktör fonksiyon bozukluğuna neden olur ve koku alma fonksiyon bozukluğu olan bazı hastalarda anosmi görülebilir. COVID-19 olfaktör disfonksiyonunda olfaktör bulbus görüntülenmesi ile ilgili vaka raporları ndan oluşan sınırlı literatür bulunmaktadır. Bu prospektif çalışmada, koronavirüs hastalığı anosmisinde olfaktör bulbus (OB) morfolojisinin kontrol grubu ve COVID-19'a bağlı postviral normosmiye göre farklılıklarını araştırmayı amaçladık. Ayrıca COVID-19 kaynaklı anosminin tedavisi için olfaktör terapinin (OT) etkisini ileriye dönük olarak araştırdık.

MATERYAL- METOD: Çalışmamız, COVID-19'a bağlı anosmisi olan 29 olgu, COVID-19 sonrası normal koku alma fonksiyonu olan 24 denek ve 25 normosmik denekten oluşan (ort. yaş 31 yıl, dağılım 18-55 yıl) kontrol grubu olmak üzere 78 olgudan oluşmaktadır. Denekler üç gruba ayrıldı: 1) Olfaktör terapi grubu, sırayla dört farklı koku (lavanta, limon, okaliptüs ve karanfil) ile OT alan anosmi hastaları grubu. 2) Kontrol grubu (COVID-19 sonrası), herhangi bir olfaktör terapi almayan normosmi denekleri grubu. 3) Herhangi bir olfaktör terapi almayan ikinci kontrol grubu. Tüm deneklerin olfaktör sinirlerine özelleşmiş MRG'leri alındı. MRG'de olfaktör bulbus hacminin, kalınlığının, uzunluğunun, sulkus derinliğinin kantitatif ölçümleri ve olfaktör bulbus morfolojisi ile sinyal yoğunluğunun kalitatif değerlendirmesi yapıldı. Anosmi olan ve olmayan tüm olgularda; psikofiziksel test (Sniffin' Sticks testi) ve olfaktör semptomlar ile ilgili anket alındı. Eşik (e) - ayırım (a) - tanımlama (t) ve koku alma fonksiyonunu yansıtan toplam (TDI) puanları hesaplandı. 12 haftalık olfaktör terapiden sonra tedavi grubunun MRG veri ve TDI skorları hem grup içinde hem de kontrol gruplarıyla karşılaştırıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak analiz edildi ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Çalışma, gruplar arasında bazı önemli bulguları ortaya çıkardı. OB hacimleri, COVID-19'a bağlı anosmik hastalarda (grup 1: $54.01 \text{ mm}^3 \pm 2.92$), sağlıklı kontrollere (grup 2: $56.7 \text{ mm}^3 \pm 3.2$ ve grup 3: $59.45 \text{ mm}^3 \pm 3.09$) göre anlamlı derecede azaldı. Anosmik hastalarda OB kalınlıkları sağlıklı kontrollere göre daha ince ölçüldü. Anosmik hastalarda OB uzunluğu sağlıklı kontrollere göre azalmış olarak

değerlendirildi. Hasta grubunda, kontrol gruplarına kıyasla yaygın olarak artmış sinyal yoğunluğu şeklinde olfaktör bulbus sinyal yoğunluğunda anormallik vardı. Gruplar arasında MRG'de olfaktör sulkus derinliğinde anlamlı bir fark yoktu. Olfaktör terapiden sonra anosmik hastalarda OB hacimleri ve TDI skorları önemli ölçüde arttı.

TARTIŞMA: Bu çalışma, COVID-19 anosmisinde olfaktör kalınlık, olfaktör bulbus sinyal yoğunluğu ve olfaktör bulbus anormalliklerinin görüldüğünü göstermiştir. Olfaktör bulbus hasarı, kalıcı COVID-19 ile ilgili anosmide merkezi bir rol oynayabilir. Olfaktör bulbus dejenerasyonunun altında yatan neden atrofik ve inflamatuvar değişiklikler olabilir. Bu çalışma, olfaktör terapinin COVID-19 enfeksiyonu sonrası anosminin tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Olfaktör disfonksiyon, Anosmi, Olfaktör terapi, Olfaktör bulbus

ABSTRACT

AIM: SARS-CoV-2 (COVID-19) infection frequently causes olfactory dysfunction and anosmia may be seen in some patients with olfactory dysfunction. There is limited literature conforming of case reports on olfactory bulb imaging in COVID-19 olfactory dysfunction. In this prospective study we aimed to investigate the differences in olfactory bulb (OB) morphology in coronavirus disease anosmia compared to control group and postviral normosmia group related to COVID-19. We also prospectively probed the effectiveness of olfactory training (OT) for the treatment of COVID-19-induced anosmia.

METHOD: Our study comprises 78 cases, including 29 cases with anosmia due to COVID-19, a control group of 24 subjects with ordinary olfactory function after COVID-19, and a control group of 25 normosmic subjects (mean age 31 years, range 18-55 years). The subjects were separated into three groups: 1) Olfactory training group consisted of anosmia patients who presented OT with four different odors successively (lavender, lemon, eucalyptus and clove). 2) A control group (post-COVID-19) consisted of normosmia subjects who did not perform any olfactory training. 3) And second control group who didn't perform any olfactory training. MRI dedicated to olfactory nerves were acquired from all subjects. On MRI, quantitative measurements of olfactory bulb volumes, olfactory thickness, olfactory length, olfactory sulcus depth and qualitative assessment of olfactory bulb morphology, and signal intensity were performed. In all cases with and without anosmia; psychophysical test (Sniffin' Sticks test) and a survey on olfactory symptoms were obtained. Threshold (t) - discrimination (d) - identification (i), and total (TDI) scores reflecting olfactory function were calculated. After 12 weeks of olfactory training, MRI data and TDI scores of the treatment group were compared within the group as well as with the control groups. The results were analyzed statistically, and $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS: The study showed some major findings among groups. OB volumes were significantly decreased in anosmic patients due to COVID-19 (group 1: $54.01 \text{ mm}^3 \pm 2.92$) when compared to healthy controls (group 2: $56.7 \text{ mm}^3 \pm 3.2$ and group 3: $59.45 \text{ mm}^3 \pm 3.09$). OB thicknesses were measured as thinner in anosmic patients than in

healthy controls. OB length in anosmic patients was evaluated as reduced compared to healthy controls. Patients group had abnormality in olfactory bulb signal intensity in the forms of diffusely increased signal intensity when compared to control groups. And there was no significant difference in olfactory sulcus depths on MRI among groups. After olfactory training, OB volumes and TDI scores significantly increased in anosmic patients.

CONCLUSION: This study indicate olfactory thickness, olfactory bulb signal intensity, and olfactory bulb abnormalities are seen in COVID-19 anosmia. Olfactory bulb damage may play a central role in persistent COVID-19 related anosmia. The underlying cause of olfactory bulb degeneration may be atrophic and inflammatory changes. This study has shown that olfactory training is effective in the treatment of anosmia following COVID-19 infection.

Key words: Olfactory dysfunction, Anosmia, Olfactory training, Olfactory bulb

KISALTMALAR

OT:	Olfaktör Terapi
OB:	Olfaktör Bulbus
OD:	Olfaktör Disfonksiyon
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
cAMP:	Siklik adenozin monofosfat
ODN:	Olfaktör Duyu Nöronları
VNO:	Vomer nazal Organ
OE:	Olfaktör Epitel
OBP:	Odorant Bağlayıcı Protein
IGF1:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
OR:	Olfaktör Reseptör
PirC:	Piriform Korteks
OK:	Olfaktör Korteks
OFK:	Orbitofrontal Korteks
MDT:	Medodorsal Talamik Çekirdek
ÜSYE:	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
EOG:	Elektroolfaktografi
ORN:	Olfaktör Reseptör Nöron
EEG:	Elektroenselelografi
ERP:	Event-related potentials
OS:	Olfaktör Sulkus

1.GİRİŞ

1.1.Canlı Dünyasında Koku Duyusu

Sağanak bir yağmur sonrası ıslak çimenlerden yükselen aromalar, taze pişmiş kek kokusu veya havada süzülen bir parfüm güçlü duyguları ve anıları çağrıştırabilir. Yine büyüleyici bir gül kokusu ve taze çekilmiş bir kahvenin çekici aroması bizi kendine çeker. Bütün bu durumlarda, kokunun kaynağından havaya yayılan uçucu moleküller burnumuza çarptığında kimyasal mesajları deşifre etmek ve yorumlamak için burnumuzdaki koku alma nöronlarının zarında yerleşik spesifik proteinler bir şehir kapısındaki nöbetçiler gibi gelen her uçucu molekülün kimliğini kontrol eder ve içeriye rapor verir. Böylece elektrik sinyallerine çevrilen kimyasal bilgi beyne gider ve ruh halinin yanı sıra davranış seçimlerimizi de etkiler. Bütün bunlar genellikle çevremizdeki kokulara fazla dikkat etmeden bizden habersiz yapılır (Buck, L.B., 2000). Bu durum hayvanlar için de söz konusudur. Dolayısıyla yaşamımıza görsel duyu hakim olsa da kokular çoğu zaman çok daha derin duygusal tepkileri tetikler. Gerçekte koku alma duyuları, biz de dahil olmak üzere sayısız hayvan türünün davranış ve ekolojisini yönetir (Wilson E.O., 1963., Shepherd G.M., 1988).

İnsan fizyolojisinde koku duyusu; görme, işitme ve hatta dokunma duyusu ile karşılaştırıldığında yaşamın temel fonksiyonlarını yerine getirmede daha küçük bir rol oynar. Bu da bilinçli algılarımızın çoğunun görme, işitme ve dokunma sistemi yoluyla iletilmesinden kaynaklanmaktadır. Dolayısıyla, kokular insanlar için görünen dünyadan veya söylenen sözlerden daha az önemli görünür. Bu nedenle, genel olarak olfaktör sistem fizyolojide algı, biliş veya duygu durumlarını araştırmak için kullanılır. Ayrıca bazı kokuların, unutulduğu düşünülen anılara irademizin dışında erişim sağlayabildiği ve aynı şekilde yoğun anıların da belirli koku alma deneyimlerini ortaya çıkarabildiği iyi bilinmektedir. Dahası koku alma işleminin insanların sosyal davranışlarında bile önemli bir etkisi olduğu bilinmektedir. Kadınlarda adet döngüsü

sırasında koku alma duyarlılığındaki değişimle birlikte güçlü çekim veya tiksinti duygularının eşlik ettiği değişiklikler, sosyal etkileşim sırasında bilinçsiz bir şekilde- ancak çok etkili bir şekilde- diğer insanlara ve cinsel partnerlere çekimden genetik benzerliğin doğurganlık üzerindeki etkisine kadar değişen durumlar insan kokularından etkilenir ve bu olaylar koku alma sistemi tarafından aktarılır (Raman B., Ito I., ve ark., 2008., Hughes LF., McAsey ME., ve ark., 2002).

İnsanlarda koku alma duyusu, belirli olaylara ve nesnelere duygusal nitelikler eklemede rol oynar dolayısıyla çevreden farklı nesneleri bulma ve onları ayırt etme sürecinde hayati önem taşımaz. İnsanlar görme duyularını daha çok kullanırlar, yine farklı nesneleri ayırt etmek için görme yeterlidir ancak koku görsel duyumlara kalite, tutarlılık ve duygu getirir (Buck L., ve ark., 2000).

Koku aracılığıyla dış dünyadaki şaşırtıcı sayıda ve çeşitlilikteki kimyasalları algılayabiliriz. Bu kimyasal duyular bize yiyeceklerin varlığı ve potansiyel zevkleri veya tehlikeleri hakkında bilgi verir. Koku aynı zamanda yiyeceklerin sindirimi ve kullanımı için gerekli fizyolojik değişiklikleri de başlatır. Birçok hayvanda koku alma sistemi doğuştan gelen davranışsal veya fizyolojik tepkileri ortaya çıkaran feromonları tespit ederek önemli bir sosyal işleve de hizmet eder. Koku duyusu olmasaydı birçok ilginç deneyimi, duyguyu ve zevki yaşamazdık; hayatımız bütün bir boyuttan yoksun olurdu. Fakat bu durum fizyolojik açıdan tamamen normal bir yaşam olurdu. Ancak çoğu hayvan için durum böyle değildir. Memelilerden böceklerle, balıklara ve yılanlara kadar koku alma işlevi, aynı türün eşini bulmak ve tanımak, bir avı tespit etmek ve bir avcıdan kaçmak veya iyi yiyecekleri seçmek ve zehirli bitkilerden kaçınmak için gereklidir. Çoğu hayvan türü tarafından bilgi alışverişinde bulunmak için kullanılan moleküllerin kimyasal dili, birbirimizle iletişim kurmak için kullandığımız herhangi bir dil kadar karmaşık olabilir. Bu dilin temel birimlerini kokular ve feromonlar temsil eder. Bunun yanında insanlar ve diğer memeliler de çok çeşitli kokuları ayırt etme yeteneğine sahiptir. İnsanların koku alma yeteneği diğer bazı memelilerinkine kıyasla biraz sınırlı olsa bile yine de binlerce farklı kokulu molekülü (odorantlar) algılayabilir (Xu F., Schafer M., Kida I., ve ark., 2005., Mucignat-Caretta C., Redaelli M., ve ark., 2012).

1.2. Kokunun Tarihsel Perspektifi

Antik Mısır, Antik Yunan, Pers ve Roma imparatorluğu gibi uygarlıkların tarihi, kokunun ve baharatların çeşitli toplumların dokusunu oluşturmada nasıl önemli bir yer tuttuğuna dair örnekler sunar. Milattan binlerce yıl önce Ortadoğu'da kokulu yağlar, cilt bakımı, sıcak ve kuru çevre şartlarına karşı koruma sağlamak için yaygın olarak kullanılıyordu. "Enuma eliş" olarak bilinen çivi yazılı metinlerdeki yazıtlar tarafından belgelendiği gibi şaraba baharat ve çeşitli kokular ekleniyordu (Heidel A., 1949). MÖ 3000 yıllarında Mısır şehirlerinde tek mesleği ölen kişiyi mumyalamak olan, tütsü ve kokulu maddelerle gömme geleneklerini törensel bir ritüelle yerine getirerek dini ayinlerin gerçekleştirilmesine yardım eden kişilerin varlığı kokuların bu toplumda kilit öneme sahip olduğunu gösterir (Budge E.A., 1960).

Yine antik Yunanlılar ve Romalılar parfümleri yoğun bir şekilde kullandılar: Kıyafetlerini kokulu sandıklarda tutarlardı ve havaya koku katmak için küçük keselerden oluşan koku torbaları kullanırlardı. Çoğu zaman vücudun her yerine farklı bir koku uygulanırdı: Kollar için nane, yüz ve göğüsler için hurma yağı, saç ve kaşlar için mercanköşkü özü, dizler ve boyun için de sarmaşık esansı tercih edilirdi. Yunan ve Romalı aristokratlar bayramlarında kendilerini çiçekler ve kokulu mumlarla süsler ve şaraplarına menekşe, gül ve diğer çiçeklerin güzel kokularını katarlardı. Ayrıca bu toplumlarda parfüm dükkanlarının sayısı fazlaydı ve her kesimden insanın buluşma yeri olarak hizmet veriyordu (Morfit C., 1847).

Kokular uygarlıkların mitlerinde de kendisine önemli bir yer edinmiştir. Yunan mitolojisinde, parfümlerin icadı ölümsüzlere atfedilmiştir. İnsanlar onları Venüs'ün perilerinden biri olan Aeone'nin boşboğazlığından öğrendiler; Truvalı Helen güzelliğini, formülü Venüs tarafından ortaya çıkarılan gizli bir parfümden almıştır. MÖ sekizinci yüzyılda yaşayan Antik Yunan ozanı Homeros, Olimpos tanrıları ölümlüleri ziyaret ederek onurlandırdıklarında onların ilahi doğalarının kanıtı olan bir koku bıraktığını bildirir. Lemnos kadınları, Afrodite'nin gazabına maruz kalmanın bir sonucu olarak kocalarını Trakyalı köle kızların kollarına sığınmaya iten kötü bir koku geliştirmişlerdi (Piesse G.W.H., 1879., Burket W., 1970).

İlk sofistlerden Sokrates, "Her ikisi de parfümlüyken özgür bir yurttaş da bir köle de aynı kokar" diyerek kokunun kişide bir fark yaratmadığını, " nezaket kokusu" nun ve

yalnızca onurlu bir emek sonucu elde edilen kokunun değerli bir koku olabileceğini söylemiştir. Bununla birlikte Antik Yunanistan'da parfüm kullanımı o kadar yaygındı ki MÖ altıncı yüzyılda Atina'da kullanımlarını kısıtlamak için yasalar çıkarıldı. Bu yasağa rağmen kullanımları azalmadan büyüdü ve Yunanlılar, Doğu'dan gelen ve parfüm endüstrisinin çekirdeğini oluşturan kokulu bitki stoğuna büyük ölçüde katkıda bulundular (Morfit C., 1847). Yine MÖ altıncı yüzyılın Pers dini lideri Zerdüş'tün takipçileri için her gün beş kez odun ve kokunun eklendiği kutsal ateşlerinin bulunduğu sunakların önünde dua etmek dini öneme sahipti. Bu güne kadar sandal ağacının Hindistan'daki Zerdüş'tlerin kutsal ateşlerini körüklemesi dikkat çekicidir (Piesse G.W.H., 1879).

Fırat ve Dicle arasındaki Mezopotamya olarak bilinen topraklarda bulunan eski tarihi kayıtlar ve arkeolojik yazıtlar, buranın dünyevi cennetin bulunduğu yer ve insanlığın beşiği kadar eski olduğu düşündürür. Yaratılış 2: 7, insan hayatının yaratılmasını bir koklama yoluyla gerçekleştiğini söyler:

Rab Tanrı Adem'i topraktan yarattı ve burnuna yaşam soluğunu üfledi. Böylece Adem yaşayan varlık oldu (Zondervan, Grand Rapids 1989).

Mezopotamya'da bulunan, insanlık tarihindeki en eski epik olan ve 12 kil tablet üzerine yazılan Gılgamış destanı MÖ 2750 ile 1500 yılları arasında bir yere tarihlenir. Mezopotamya Çivi Yazısı Tabletleri, kokuların kullanımını açıklayan en eski yazılı belgelerden bazılarını içerir. Örneğin, Güneş Tanrısının Baal'ı Asur başkenti Ninova'da onurlandırmak için MÖ yaklaşık 3000'de tütsü yakılırdı. Yine MÖ 1700'lerde Hammurabi döneminde 2000 farklı kokuya sahip tütsü her yıl Babylon'daki Bel Tapınağında yakılırdı. Pers İmparatorluğu'nda da kokuların kullanımı biliniyordu. Örneğin kral Xerxes'e sunulacak olan bakireler önceden on iki aylık güzellik bakımından, altı aylık mürrüsafi yağı ve altı aylık parfüm ve kozmetik kullanımından geçmek zorundaydı. Ester bile krala sunulmadan önce aynı prosedürden geçmek zorunda kaldı ve sonunda kralın tercih ettiği karısı ve kraliçesi oldu (Herodotus, Esther II).

Kokular sadece dini törenler için değil aynı zamanda özel amaçlar için de kullanıldı. Rahipler, kraliyet üyeleri ve diğer yüksek mevkiden insanlar için parfüm kullanımı günlük bir ritüeldi. Günümüz insanların madalya ile onurlandırılmasına benzer bir

şekilde krallar da özel nedenlerle başlarına kokulu çelenkler takarlardı. Babil Kral'ı 2. Nebukednezar eşi Amyris için antik dünyanın yedi harikasından biri olarak kabul edilen Semiramis'in asma bahçelerini inşa ettirdi. Buraya çoğunlukla selviler, mimozalar, güller ve zambaklar ekildi çünkü bu kokular kraliçe tarafından tercih ediliyordu (Wagenführ H., 1956).

Yaklaşık 5000 yıl önce Mezopotamya'da olduğu gibi kokular ve türevleri Mısır'ın kültürel yaşamında da önemli bir rol oynadı. Kraliçesiyle evlenmek için Firavun olarak görünen Tanrı'nın efsanesinde, onu fethetmek için en önemli simge olarak kokuyu kullandığı söylenir. Bu durum papirüslerde belgelenmiştir:

Kraliçe, Tanrı'nın kokulu nefesiyle uyandı ve onun varlığında gülümsedi. Tanrı doğrudan ona yöneldi ve aşık oldu. Ona kalbini verdi ve ona ilahi doğasını göstermek için önüne durdu, Tanrı'nın güzelliğini fark ettiğinde memnun oldu ve vücudu sevgi ile doldu. Bütün saray Tanrı'nın kokusu ile dolduruldu (Stanford Univ. Press, 1985).

Romalılar Yakın Doğu topraklarını fethettikten sonra kokuların kullanımı da dahil olmak üzere Yunan yaşam tarzını ve zevklerini öğrenmeye başladılar. Günümüzde sosyalitler olarak kabul edilen bir sınıfa ait olan Roma kadınları, kozmetik ve saç bakımı yapması ve parfümeri işleri yapmaları için özel kölelere sahipti. Hijyenik bakım iyi gelişmişti: Roma vatandaşları hamamlarda yıkandıktan sonra kokulu yağlarla bakım yaparlardı. İmparator Nero ve eşi Poppea Sabina, özellikle kabüllerinde ve ziyafetlerinde aşırı miktarda kokulu malzeme kullanırdı. Fakat aynı zamanda Licinius Creasus ve Julius Caesar gibi devlet görevlileri kokuların aşırı kullanımını eleştirdiler ve sonunda bu ürünlerin satışını yasakladılar (Ohloff G., 1992).

Batı Roma İmparatorluğu'nun MS 480 civarında düşüşüyle batı tarzı kültürel gelişim, orta çağa kadar bir tür duraksama evresine girdi. Bizans İmparatorluğu toprakları yaklaşık 10 yüzyıl boyunca çevredeki islami dünyanın etkileri, bu alanın kültürel gelişimi için önemli bir faktör haline geldi. Zaten MÖ 800 yıllarında Arap Yarımadası ülkelerinde mür, sığla ve diğer aromatik ürünler yetiştirilip Akdeniz çevresindeki gelişmiş ülkelere de ihraç ediliyordu. Sofistike kokulu malzemelerinin yapımı ve kullanımı çok gelişmişti ve bu kültür birçok masalda anlatılıyordu. Yunanlılar ve Mısırlılar tarafından yapılan keşiflerin bilgisine ve bunların felsefi yorumuna

dayanarak Araplar deneme, damıtma, süblimasyon, filtrasyon ve şaraptan etanol üretimi ve konsantrasyonu gibi yeni teknikler keşfetmeye ve geliştirmeye başladılar. Bu araçların ve tekniklerin uygulanması farklı kokulu hammaddelerden çok sayıda kokulu malzemenin izolasyonunu da beraberinde getirdi. Uçucu malzemeleri katı maddeden ayırmak için Arap dünyasına ait bir icat olan buharlı distilasyon yöntemi hala yaygın olarak kullanılır (Takagi S. F., 1989., Vivino A. E., 1960).

Orta çağlarda Marco Polo, Kubilay Han'ın Çin'ini (1216-1295) ziyaret ettiğinde Han Krallığı için takasta kullanılmak üzere hoş kokulu ipek kağıt paranın kullanıldığını belirtmiştir (Boorstin D. J., 1985). Aynı dönemin Avrupa'sında ise kokulu esansiyel yağ kıtlığı yaşanıyor bazı esansiyel yağlara altın ve gümüş kadar değer biçiliyordu bu durum Rönesansa kadar devam etti (Verrill A. H., 1940).

1.3.Koku ve Tıptaki Gelişimler

Kokular ve tıp arasındaki yakın ilişki kayıtlı tarihten çok önce kurulmuştu ve sadece veba ve ölümle bağlantılı kötü kokularla değil, aynı zamanda uçucu yağların ve baharatların böcekleri ve mikropları savuşturmada da kullanılmıştı (Van der Veen, M., ve Morales, J., 2014). Gerçekten de antik dünyada parfüm ve baharatların uluslararası ticaretin başlıca nesneleri olmasının nedeni tıbbi özelliklerinden kaynaklanıyordu. Bu tür özellikler erken uygarlıklar için X-ışınının gelişimi veya penisilin keşfi kadar önemli olabilir çünkü modern çalışmalar çok sayıda esansiyel yağ ve baharatın staphylococcus ve tüberküloz basili dahil olmak üzere patojenleri kontrol etmede çok etkili olduğunu doğrulamaktadır. Bu gözlem ilk olarak 19. yüzyılın ikinci yarısında Fransa'nın Grasse kentindeki parfümeri işçilerinin Avrupa nüfusunun geri kalanından çok daha düşük kolera ve tüberküloz oranına sahip olduğu tespit edildiğinde Avrupalı bilim insanlarının dikkatini çekti (Morris E. T., 1984).

Tıp tarihinde hem koku hem de tat çeşitli zamanlarda hastalıkların tanısında kullanılmıştır (Whittle, C. E., 2007). Bugün bile dünyanın bazı bölgelerinde diyabet teşhisi hastanın aseton benzeri nefesi ve tatlı tadı olan idrarı temelinde konulmakla birlikte genel olarak koku ve tat kullanımının teşhiste kullanılması unutulmuş bir sanat haline gelmiştir. Ayrıca belirli koku ve tatların epilepsi ve histeri de dahil olmak üzere bazı hastalıkların semptomlarını ortaya çıkardığı biliniyordu. Örneğin Romalı tarihçi Plinius tarafından Historia Naturalis'te rapor edilmiştir; burada kükürt ve yanık

katranın nöbetleri tetiklediği bildirilmiştir. Bu fenomen daha modern zamanlarda da not edilmiştir (Bailey, K. C., 1932., West, S. E., ve Doty, R. L., 1995).

Tüm bunlara ek olarak kemosensöriyal disfonksiyon üzerine Rönesans öncesi incelemeler bulunmamakta ancak koku alma fonksiyonunun kaybı ile ilgili açıklamalar hem antik Yunanlıların hem de Romalıların yazıtlarında olduğu kadar İncil'de de bulunur (Stratton G. M., 1917). Fakat antik Yunanlılar poliplerin ve diğer burun içi obstrüktif problemlerin tedavisi için rutin olarak cerrahi müdahaleyi kullansalar da anosmiyi spesifik olarak tedavi etmek için cerrahi operasyonunun ilk tanımı Rönesans döneminde Forestus tarafından yapılmıştır (Lederer F. L. 1959).

Yazdıklarıyla genel olarak Batı tıbbı üzerinde büyük bir etki bırakan Claudius Galenus, anosmiye cribriform plaka içindeki foramenlerin tıkanmasının neden olduğunu (Platon ve Hipokrat da bu görüşe atıf yapmıştır) bildirmiştir. Galen havayı ısıtma ve filtrelemede burnun rolünü doğru bir şekilde tanımlamış ve cribriform plakanın etrafındaki dura materin hem suya hem de havaya geçirgenliğine dikkat çeken ampirik çalışmalara atıfta bulunmuştur. Ayrıca koku alma organının beynin ventriküllerinde bulunduğu ve koku alma duyularından sorumlu parçacıkların inhalasyon sırasında kribriform plakanın deliklerinden geçtiğine inanıyordu (Wright J., 1914).

1670 yılından sonra Robert Boyle, kuşlarda koku alma, köpeklerde koku takibi ve çeşitli kokulardan salınan maddelerin fiziksel doğası gibi konularda güçlü ve doğru gözlemler yaparak koku veren karışımlarla ilgili bazı basit konuları ele almış ve kokuların kalitesi ile yoğunluğu arasında ilişkili olabileceğini gözlemlemiştir (Boyle, R., 1675).

Rönesans sonrası dönemde koku duyusuna çok daha fazla ilgi gösterilmiştir çünkü koku alma işlevi, hastalık ve burun salgılarının incelendiği kavramsal çerçeveden kaynaklanmaktadır. Yani koku alma olgusunun gerçekleşmesi için odorantların (kokulu nesnelerin) beyne kribriform plakanın foramenleri yoluyla girmesi gerekiyordu ki bu da vücut sıvılarının nazal mukus üretmek için aktığı foramen ile aynıydı. Bu açıdan bakıldığında, bu geçiş yolundaki tıkanıklık veya değişiklikler (örneğin, sıvıların viskozitesindeki değişiklikler), anosmiye, burun akıntısına, yüksek

ateşe ve genel rahatsızlık hissine neden olan hastalıklarla yakından ilişkilidir (Haldane E. S., ve Ross, G. R. T., 1955).

1800'lü yılların sonuna doğru Schultze'nin olfaktör nöroepitelyuma ilişkin çalışmaları, modern boyaların ve sabitleyicilerin yokluğuna rağmen reseptör hücreleri ve destekleyici hücrelerin ilk kapsamlı doğru tanımı ve çizimleri önemlidir. Schultze, silyalardaki farklılıkları keşfetti ve lamina propria yakınındaki bazal hücrelerin yanı sıra siliyer olmayan destek hücrelerini tanımladı. Reseptör hücrelerin periferden çıkıp bulbusa doğru uzandığına dair kanıtlar ise His tarafından sağlanmıştır (Zippel H. P. (1993., His W. 1889).

19. yüzyılın sonlarının önde gelen karşılaştırmalı anatomisi, bir dereceye kadar insan koku alma duyusunun çok önemli olmadığı ve koku almanın beynin büyük ölçüde ilkel bir ögesi olduğu argümanını öne çıkardı. Broca, rhinal fissürü ayırıcı bir çizgi olarak kullanarak beyni bir bazal (rhinensefalon) ve bir üst (palyum) bölüme ayırdı. Böylece geniş bir bazal bölgeye sahip hayvanlar "ozmatik" olarak adlandırıldı ve keskin bir koku alma duyusuna sahip oldukları varsayıldı. Küçük bir bazal beyin bölgesine sahip olanlar "anozmatik" olarak adlandırıldı ve koku fonksiyonunun çok az olduğu veya hiç olmadığı varsayıldı. Broca bu kavramı insanın zihinsel gelişimi ile ilişkilendirerek beynin bazal yani limbik bölümünün kaba duyuları temsil ettiğini, daha yeni beyin loblarının ise zekanın gelişimini temsil ettiği sonucuna vardı (Broca P., 1878).

Olfaktometreyi icat eden ve adaptasyon ve çapraz adaptasyon dahil olmak üzere çok çeşitli konularda sofistike çalışmalar gerçekleştiren Zwaardemaker daha sonra su, alkol, mineral ve yağın seyreltici adımlarını kullanarak farklı konsantrasyonlarda koku solüsyonları hazırladı. Bu seyreltme serileri kişinin koku eşit düzeyinin tespit edilmesinde çok başarılı olmuştur (Zwaardemaker H. 1925).

1.4. Modern Yüzyılda Kokunun Bilimdeki Yeri

Son yüzyılda kemosenörîyel alanda gerçekleşen çığır açıcı ilerlemeler büyük ölçüde diğer bilim alanlarındaki eşzamanlı teknik ilerlemelerle birlikte gerçekleşti. Bu tür ilerlemeler arasında; kafa derisinden alınan EEG (elektroensefalografi) ölçümleri, tek hücreden ve hücre zarlarının izole bileşenlerinden alınan kayıtlar dahil olmak üzere sinir sisteminden çok küçük elektrik potansiyellerini kaydetmek için hassas yöntemlerin icadı, epidemiyoloji ve farmakolojide kullanılan istatistiksel

metodolojilerin ve deneysel tasarımların geliştirilmesi ve iyileştirilmesi, yeni ve hassas psikofiziksel tekniklerin geliştirilmesi, otoradyografide ve immünohistokimyada çeşitli takip ajanlarının kullanıldığı yeni histolojik boyaların ve yöntemlerin icadı, endokrin ve nörotransmitter reseptörleri değerlendirmek için biyokimyasal tekniklerin geliştirilmesi, elektron mikroskobu dahil olmak üzere mikro görüntüleme sistemlerinin sürekli geliştirilmesi ve iyileştirilmesi, bu tür görüntüleme teknolojisini optimize eden osmiyum preparatları ve dondurarak kırma teknikleri gibi doku hazırlama prosedürlerindeki ilerlemeler, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve beyin yapısını in vivo değerlendirmek için faydalı diğer invaziv olmayan görüntüleme araçlarının icadı, pozitron emisyon tomografisi (PET), tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve fonksiyonel MRI (fMRI) gibi fonksiyonel görüntüleme tekniklerinin geliştirilmesi, moleküler biyoloji ve moleküler genetik alanları da dahil olmak üzere biyolojide sayısız ilerlemeler, örneğin rekombinant DNA teknikleri ve gen manipülasyonları, koku ve tat alma fonksiyonu dahil olan birçok proteinin rollerini tanımlamayı ve doğrulamayı mümkün kılmıştır.

Bilimde özellikle son 30 yılda odorant moleküllerin reseptör hücreleri aktive ettiğinde meydana gelen ilk olayları tanımlama moleküler genetik veya biyokimyasal düzeyde gerçekleştirilmiştir. Yine tek bir hücrenin aktivasyonu da dahil olmak üzere reseptör aktivasyonunu takiben hücre zarında meydana gelen iletkenlik ve kanal aktivasyonu değişikliklerini değerlendirmek için biyokimyasal ve elektrofizyolojik yöntemler kullanmıştır. Teknik anlamda ilerlemeler, koku alma reseptörlerini tanımlamayı, ilgili ikinci habercileri ve iyon kanallarını saptamayı, filogenetik ilişkileri ve olası evrim modellerini anlamayı mümkün kılmıştır. Koku alma sırasında olfaktör reseptör hücrelerinde eksprese edilen ve olfaktör marker proteini olarak adlandırılan bir proteinin keşfi olfaktör transdüksiyon ve olfaktör yolların anatomisi çalışmaları çok önemlidir. Uyarıcı moleküllerin reseptör membranı ile etkileşiminin doğrudan veya dolaylı olarak ikinci haberci sistemleri aracılığıyla membran kanallarını açtığı veya kapattığı ve bunun sonucunda iyon akışında bir değişiklik ve hücrenin dinlenme potansiyelinin değişmesiyle sonuçlandığı bilinmektedir. Koku alma sırasında nöron, reseptör hücredir ve bu nedenle zar potansiyelindeki değişiklikler yeterli büyüklükteyse aksiyon potansiyellerini üretir. Bronshtein, bu etkileşimlerin olfaktör

silyalarda meydana geldiğine dair ilk bilimsel kanıtı sağlayarak sonraki çalışmalar için temel hazırlamıştır (Farbman A. I., ve Margolis F. L. 1980., Bronshtein A. A., Minor A. V. 1977).

1990'lı yıllarda olfaktör yolların mekanizmalarının araştırılması sonucu elde edilen bulgular bu alanda çığır açıcı olmuştur. Bir G proteinine bağlanan kalsiyuma duyarlı bir enzim olan adenil siklazin (tip III) olfaktör silyalarda oldukça aktif olduğu, odoranların doza bağlı bir şekilde olfaktör reseptör hücrelerinde hücre içi siklik adenosin 3',5'-monofosfatı (cAMP) artırarak cAMP kapılı katyon kanallarının açılmasını tetiklediği belirlenmiştir. cAMP'ye ek olarak cGMP'nin de koku adaptasyonu esnasında olfaktör reseptör nöronlarının duyarlılığının modülasyonunda rol oynadığı keşfedilmiştir. Bir odorantın kurbağa siliyer preparasyonunda adenil siklazi aktive etme yeteneği değerlendirildiğinde, kurbağa epitelinde ürettiği EOG yanıtının büyüklüğü ile insanlarda algılanan koku yoğunluğu arasında pozitif bir korelasyon olduğu kaydedildi. Bu da aktive edilmiş adenilat siklaz miktarı ve koku algısının yoğunluğu arasında büyük bir ilişki olduğunu düşündürdü (Bruch R. C., ve Teeter J. H., 1989., Leinders-Zufall, T. ve ark., 1996., Lowe G. ve ark., 1989).

Buck ve Axel omurgalılarda olfaktör transdüksiyondan sorumlu birincil reseptör ailesini tanımlayarak 2004 Nobel Tıp Fizyoloji Ödülü'ne layık görüldüler. Bu bilim insanları olfaktör reseptörlerin geniş bir yüzey reseptör süper ailesi ile ortak öğelere sahip olduğunu bunun da yedi transmembran bölgeye ve G-proteinleriyle ve ikinci haberci sistemleriyle bağlantılı olduğunu kanıtladı. Bu araştırmacılar olfaktör bölge dışındaki duyu sistemlerindeki reseptörler arasında bulunan, korunmuş amino asit dizilerini kodlayan oligonükleotitleri sentezledi. Bu oligonükleotitler daha sonra moleküler proplar olarak kullanılarak koku alma dokusu içinde yedi transmembran alanı olan proteinleri kodlayan ancak beyin, retina veya çeşitli nöral olmayan dokularda kodlanmayan on sekiz klon bulundu. Bu bilgilere dayanarak koku transdüksiyonunda çok sayıda farklı reseptörün yer aldığı ve bu tür reseptörlerin "gen ifadesi koku epiteli ile sınırlı olan yedi transmembran alan proteinini kodlayan" çok büyük bir multigen ailesinden oluştuğu sonucuna varılmıştır (Buck L., ve Axel R. 1991).

Zhao ve arkadaşları, sıçanlardaki olfaktör reseptörleri tanımlamak amacıyla sıçan koku epitelinde artan sayıda reseptör nöronunda spesifik bir reseptör geninin ekspresyonunu artırmak için adenovirüs aracılı bir gen transfer yöntemi kullandı ve EOG amplitütünde liganda özgü artışlar kaydetti (Zhao H., Ivic. L., ve ark., 1998).

Farelerde ve omurgalılarda çeşitli uçucu aminler için kemosenör reseptörler olarak işlev gören özel bir G-protein kenetli reseptör ailesi olan trace aminle ilişkili reseptörler (TAAR'lar) tanımlanmıştır. TAAR'lar olfaktör epitelde eksprese edilir, balıklarda en çok ve tetrapodlarda en az bulunur. İnsanlar bu tür 109 TAAR'ı eksprese eden zebra balıklarının aksine yalnızca 5 işlevsel TAAR'ı eksprese eder (Hashiguchi Y., ve Nishida M., 2007).

Yapılan önemli ampirik gözlemler olfaktör sinirin, virüslerin ve ekzojen ajanların burun boşluğundan beyne hareketi için bir kanal görevi görebileceğiydi. Bu yol direkt bir yoldur çünkü olfaktör nöronları alıcı eleman ile afferent yol arasında herhangi bir sinapstan yoksundur. Beynin viral enfeksiyonu için bu yolun varlığı bir dizi çalışma ile bilinmektedir. Örneğin, sıçrama hastalığı olarak bilinen MSS ensefalomyeliti virüsü ile intraperitoneal olarak aşılanmış farelerin olfaktör bulbusunda virüsün MSS lokalizasyonunun ilk belirtileri görülmüştür. Olfaktör mukozası sülfatla katerize edilmiş fareler bu tür enfeksiyonlara karşı kısmen korunmuştur. Primatların burunlarına yerleştirilen çocuk felci virüsü, sinir demeti kılıfları boyunca değil olfaktör sinirlerin aksoplazması yoluyla olfaktör bulbuslara gider. Armstrong ve arkadaşları, maymunların burnunun önceden alüminyum sülfat veya pikrik asit solüsyonları ile yıkanması yoluyla poliomyelitis virüsünün intranasal aşılara karşı korunabileceğini bildirmiştir (Bodian D. ve Howe H. A., 1941., Armstrong C., ve Harrison, W. T., 1935).

2. GENEL BİLGİLER

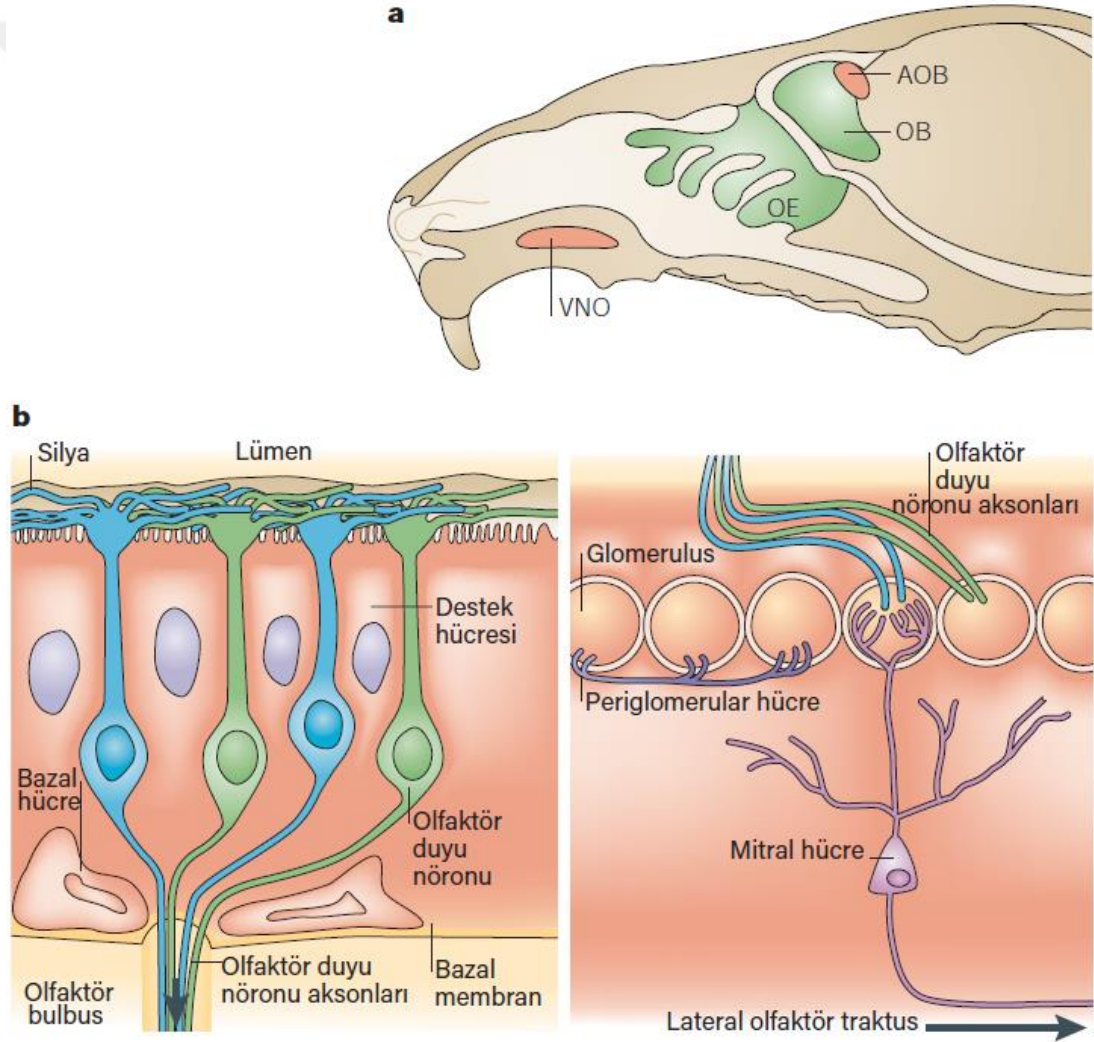
2.1.Olfaktör Sistemin Yapısı

Burnun yapısal tasarımı, solunan havayı arka burun boşluğunun (nazal kavite) çatısında bulunan koku alma (olfaktör) epiteline yönlendirir. Bu epitel burun boşluğuna ait lamina cribrosa'nın üzerini örter ve yaklaşık 10 cm² lik bir alandan oluşur. Kemirgenlerde burun yolakları, burun lümenine çıkıntı yapan dört kıvrımlı konka yapıları ile oldukça kıvrımlıdır. Bu karmaşık yapılar sadece kemosensör epitelin kapladığı yüzey alanını arttırmakla kalmaz aynı zamanda burun boşluğundaki hava akışını da etkiler. Koku alma epiteli; bazal hücreler, destekleyici hücreler, bez hücreleri ve olfaktör duyu nöronları (ODN'ler) dahil olmak üzere farklı hücre tiplerini içeren yalancı çok katlı silindirik bir epiteldir.

Bazal hücreler, koku alma epitelinin her 2-4 haftada bir yeniden oluşturulmasını sağlayan, sürekli olarak yeni ODN'ler üretebilen kök hücrelerdir. Yenileyici kapasitesi nedeniyle toksik dumanların solunması veya fiziksel yaralanma yoluyla olfaktör epitelde oluşan hasar genellikle geçicidir ve yalnızca aşırı durumlarda kalıcıdır ve anosmiye yol açar. Destekleyici hücreler, nöral glial hücrelere benzer şekilde ODN'ler için metabolik ve fiziksel destek olarak işlev görür ve apikal mikrovilluslara sahip uzun silindirik hücrelerdir. Bez hücreleri ise dentritlerin ucunda bulunan silyaların etrafını çevreleyen mukusu salgılar. (Kimbell J.S., Godo M.N., ve ark., 1997).

ODN'ler bipolar nöronlardır ve insanda yaklaşık 50 milyon kadar bulunur. Miyelinsiz aksonları kribriiform plakadaki foraminalardan geçerek beyindeki hedef alana - olfaktör bulbusa (OB) projeksiyon yapar ve koku alma sinirini (kraniyal sinir I) oluşturmak üzere birleşir. Tüm ODN'ler, lamina propriada yer alan Bowman bezlerinden salgılanan mukusla kaplı burun boşluğunun epitel yüzeyine yalnızca tek bir dendrit ile projeksiyon yapar. Dendrit mukus tabakasına doğru çıkıntı yapan ve

böylece yüzey alanını önemli ölçüde artıran bir dizi uzun, hareketsiz silya ile bezenmiş 1-2 mikrometre çapında yumru adı verilen küresel bir şişme ile son bulur (Menco B.P., Morrison E.E., 2003). Silyalar, kokulu moleküller ile etkileşime girebilen ve kimyasal sinyali elektriksel bir yanıtı dönüştürebilen hücrelerin özel bölümleri olarak kabul edildiğinden oldukça önemlidir (Şekil 1). Bu önem başlangıçta silyasız ODN'lerin odorantlara cevap vermediği gözlemine ve içe doğru büyük bir akımın sadece koku uyarınının silyalara yönlendirildiğinde ortaya çıktığı, oysa aynı uyarının soma'ya yönlendirildiğinde herhangi bir akımı indükleyemediği gözlemine dayanır (Kurahashi, T., Shibuya T., 1990).



Şekil 1. Memeli olfaktör sistemi. A. Fare kafasının şematik diyagramı. Olfaktör epiteldeki (OE) duyu nöronlarının aksonları olfaktör bulbusa (OB) ve vomeronazal organdaki (VNO)

duyu nöronlarının aksonları aksesuar olfaktör bulbusa (AOB) yansır. **B.** Olfaktör epitelin enine kesiti ve olfaktör bulbusun enine kesiti (Mombaerts P., 2004).

Daha sonra yapılan araştırmalarda silyaların olfaktör reseptör (OR) proteinleri ile donatıldığı ve ayrıca G proteini alfa alt birimi G_{olf} , adenilil siklaz tip III (ACIII), fosfodiesteraz PDE1C2 ve siklik nükleotid kapılı (CNG) kanallar dahil olmak üzere bir dizi sinyal elemanı içerdiği keşfedilmiştir (Menco B.P., Cunningham A.M., 1997).

Koku algılama süreci, uçucu kimyasallar (volatil) olan koku moleküllerini içeren hava akımının soluma ile burun boşluğunu kaplayan koku alma epitelini üzerine temas etmesiyle başlar. Kokulu bileşikler daha sonra koku bağlayıcı proteinler (OBP'ler) tarafından kolaylaştırıldığı varsayılan mukusa yayılır. Uygun kemoreseptör silyalar ile etkileşim sonucu kimyasal uyarıyı elektriksel bir tepkiye dönüştüren hücre içi reaksiyon zinciri tetiklenir.

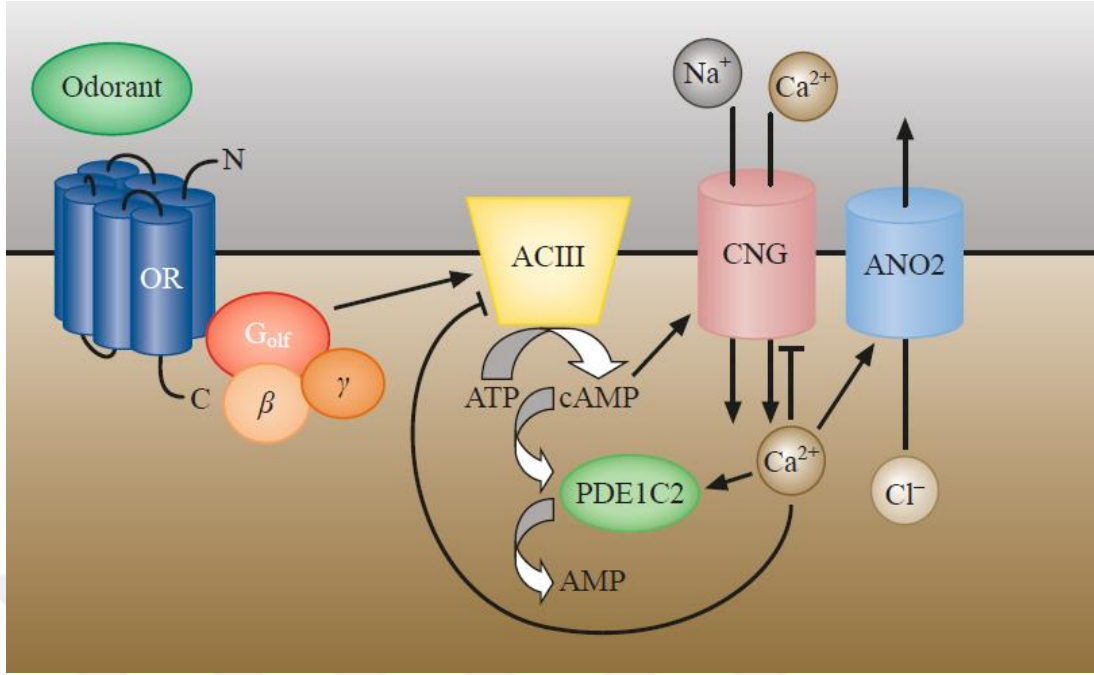
2.2.Olfaktör Kemoelektrik Transdüksiyon Kaskadı

Kemoelektrik transdüksiyon süreci, ikinci haberci siklik adenosin monofosfatı (cAMP) oluşturan bir transdüksiyon mekanizması aracılığıyla gerçekleşir, bu da duyu hücresinin depolarizasyonuna neden olur. Olfaktör sinyalizasyonunun kabul edilen cAMP yolu için ilk kanıt, odorantların olfaktör silya preparatlarında cAMP sentezini indüklediğini ve cAMP birikiminin bir saniyenin altındaki aralıkta meydana geldiğini gösteren biyokimyasal yaklaşımlardan elde edilmiştir. Bu durum, odorant uygulaması ile elektriksel cevap arasında birkaç yüz milisaniyelik bir gecikme olduğunu gösteren elektrofizyolojik kayıtlarla uyumludur (Firestein S., Shepherd G.M., 1990). Primer transdüksiyon sürecinin bir G protein-kenetli reaksiyon zincirine dayandığı fikri G_{olf} 'ün spesifik bir antikor tarafından inhibe edilmesinin veya var olan G_{olf} geninin susturulmasının odorantlar ile uyarılmış cevaplarda önemli bir azalmaya yol açtığı bulgularıyla doğrulanmıştır. G-proteini G_s 'ler ile yakından ilişkili olan G_{olf} 'ün olfaktör silyalarda ACIII'yi aktive etmesi beklenir çünkü transgenik farelerde ACIII geninin çıkarılması odorant ile uyarılmış elektrik cevapları ortadan kaldırır (M. Schandar, K.L. Laugwitz ve ark., S. Sinnarajah, P.I. Ezech ve ark., 1998). Yüksek cAMP konsantrasyonlarını duyu hücrelerinin elektrik akımlarına dönüştürmek için olfaktör silyalarda gerekli elementler olarak CNG kanalları tanımlanmıştır. ODN'lerin CNG

kanalı, üç farklı alt birimden oluşan bir tetramerdir: iki CNGA2, bir CNGA4 ve bir CNGB1b. Tetramerik kompleksteki iki CNGA2, cAMP tarafından gerçekleştirilen aktivasyonla ilgili ana kanal alt birimleridir. CNGA4 ve CNGB1b alt birimleri, cAMP duyarlılığına, iyon seçiciliğine ve geçirgenliğine ve ayrıca negatif geri bildirim kontrolüne katkıda bulunan modülatör olarak rol oynar (W. Bönnigk, J. Bradley ve ark., 1999., M.S. Shapiro, W.N. Zagotta ve ark., 2000). Olfaktör CNG kanalı sadece K^+ ve Na^+ iyonları için değil aynı zamanda Ca^{2+} iyonları için de geçirgendir. Kanalin iletkenliğinin nispeten düşük olmasına rağmen yine de Ca^{2+} 'un CNG kanalı tarafından iletkenliği, Ca^{2+} iyonlarının mukustan silyalara akmasına yol açar. Bu da siliyer Ca^{2+} konsantrasyonunda hızlı bir artışa neden olur. Siliyer membran, sitoplazmik Ca^{2+} konsantrasyonunun artmasıyla doğrudan açılabilen Ca^{2+} kapılı Cl^- kanallarına sahip olduğundan bu özellikle önemlidir. Ca^{2+} 'un silya içinde difüzyonu sınırlı görünse de ve Ca^{2+} iyonları Ca^{2+} bağlayıcı proteinler tarafından tamponlansa da CNG kanalları yoluyla odorant ile uyarılmış Ca^{2+} akışı, siliyer membranda Ca^{2+} 'a bağımlı Cl^- kanallarını aktive eder. Fizyolojik koşullar altında Ca^{2+} ile aktive olan Cl^- kanallarının açılması, depolarize edici bir içe doğru akıma ve bir Cl^- dışa akıma yol açar. Bu tür bir Cl^- iyon akışı ODN'lerde silyaları çevreleyen mukusun Cl^- konsantrasyonuna benzer bir aralıkta olan yüksek hücre içi Cl^- konsantrasyonuna dayanır. ODN'lerin bu denli yüksek hücre içi Cl^- konsantrasyonuna $Na^+K^+2Cl^-$ ortak taşıyıcısı Nkcc1'in aracılık ettiği düşünülmektedir (J. Reiser, J. Lai ve ark., 2005., H. Kaneko, I. Putzier ve ark., 2004). Olfaktör silyalarda Ca^{2+} kapılı Cl^- kanalları olarak hizmet edebilen iki aday protein tanımlanmıştır; bestrofin-2 ve transmembran protein 16B (TMEM16B) (anoktamin-2 (ANO2)). Özellikle yakın zamanda yapılan bir çalışma ANO2 eksikliği olan ODN'lerde Ca^{2+} ile aktive olan Cl^- akımlarının olmadığını göstermiştir. Siliyer Ca^{2+} ile aktive edilen Cl^- kanallarının, koku ile uyarılmış toplam akımın %90'ına kadar aracılık ettiği gösterilmiştir. Aslında yanıtın %80'inden fazlasının Cl^- kanal inhibitörü niflumik asit tarafından bloke edildiği bulunmuştur. Bu nedenle Cl^- akımının primer sinyalden daha yüksek bir sinyal-gürültü oranı sağlayan primer CNG aracılı katyonik akımın önemli bir amplifikasyonunu sağladığı öne sürülmüştür (G. Lowe, G.H. Gold, 1993).

Tekrarlanan stimülasyon ve zamansal bilgiyi kodlamak için ODN'lerde koku ile uyarılmış hücresel cevabın hızlı bir şekilde sonlandırılması esastır. Olfaktör reaksiyon

kaskadının sonlandırılmasına öncelikle Ca^{2+} 'ya bağlı süreçler aracılık eder. Yüksek Ca^{2+} konsantrasyonlarında, Ca^{2+} /kalmodulin bağlanması kanal kapanması yoluyla CNG kanallarını inaktive eder. Bu durum, Ca^{2+} /kalmodulin bağlanmasının kanalın cAMP için afinitesini 20 kata kadar azaltmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca başka bir Ca^{2+} /kalmodulin kontrollü protein – Ca^{2+} /kalmodulin bağımlı protein kinaz (CaM kinaz II) – sinyal sonlandırmada rol oynar. Artan Ca^{2+} konsantrasyonlarında CaM kinaz II tarafından fosforilasyon, olfaktör silya preparatlarında ACIII'yi etkisiz hale getirir; böylece siliyer cAMP oluşumunu sona erdirir. Kokulara karşı adaptasyon geliştirilmesinde Ca^{2+} iyonu önemli bir rol oynar. Ca^{2+} hücre içine girdikten sonra kalmodulin'e bağlanır (Şekil 2). Böylece Ca^{2+} - kalmodulin kompleksinin CNG kanallarına artan bağlanması bu kanalların cAMP'ye bağlanışını azaltır. Sonuç olarak CNG kanalları baskılanır ve saniyeler içinde kokuya karşı adaptasyon geliştirilir. Ayrıca ODN'lerin silyalarında bulunan kalmodulin bağımlı fosfodiesteraz alt tipi PDE1C2, sinyal sonlandırılmasında ve tekrarlanan stimülasyonlarda adaptasyona katkıda bulunur (J. Wei, A.Z. Zhao ve ark., 1998., G.A. Wayman, S. Impey ve ark., 1998). Ca^{2+} 'nın siliyer konsantrasyonu koku alma sinyali için merkezi bir öneme sahip olduğundan Ca^{2+} 'nın silyalardan hızlı bir şekilde uzaklaştırılması esastır. Bu süreç $Na^+/K^+/Ca^{2+}$ -değişim proteini 4 (NCKX4) (SLC24a4) aracılık eder. Ca^{2+} tarafından düzenlenen işlemlere ek olarak OR'lerin protein kinaz A (PKA) ve G-protein-kenetli reseptör kinaz 3 (GRK3) tarafından fosforilasyonunun, reseptör duyarsızlaştırma yoluyla ODN'lerde adaptasyona ve sinyal sonlandırılmasına katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (Şekil 2), (S. Schleicher, I. Boekhoff ve ark., 1993).



Şekil 2. Olfaktör duyu nöronlarında koku alma sinyalizasyonu kaskadı (G.A. Wayman, S. Impey ve ark., 1998)

2.3.Olfaktör Sistemde Odorantların Tanınması

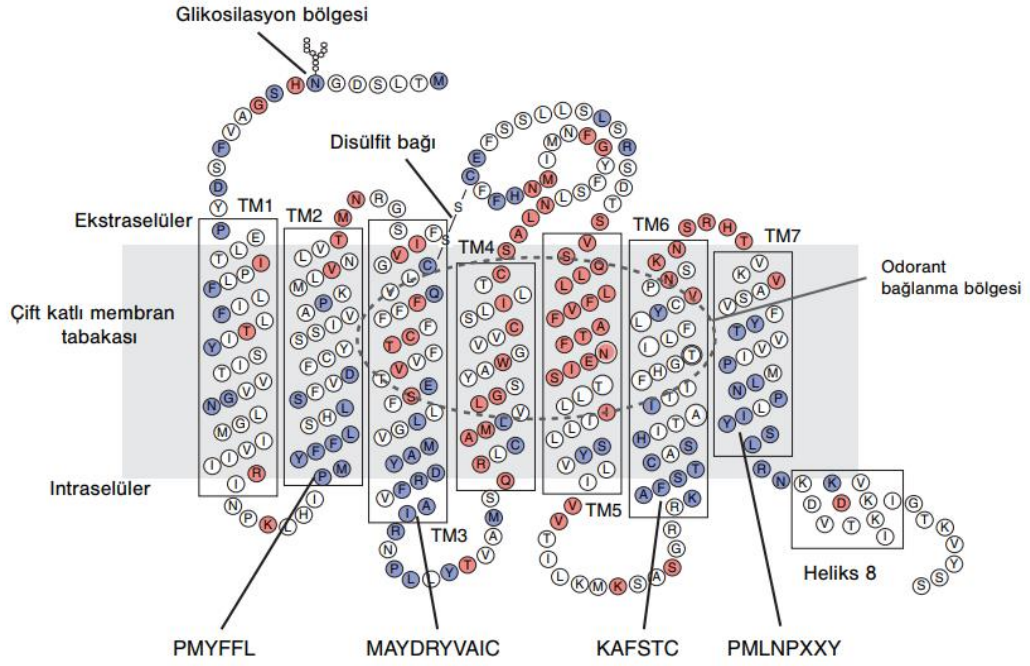
Koku algısının oluşumu çok sayıda farklı molekülün son derece hassas bir şekilde tanınmasına ve çevreden kesin olarak ayırt edilmesine dayanır. Bu görev çeşitli antijenlerin bağışıklık sistemi tarafından tanınmasına benzer. Koku alma sistemi ve bağışıklık sistemi birçok farklı reseptör aracılığıyla çalışır. Bağışıklık sisteminde reseptörler, sabit ve değişken immünoglobulin zincirlerinin kombinasyonel bir düzenlemesi tarafından üretilirken koku alma sisteminde ise sınırsız sayıda kokulu bileşikler toplu olarak tanıyabilen ve ayırt edebilen bir reseptör repertuarını kodlamak üzere binden fazla gen vardır (X. Zhang, S. Firestein, 2009).

Odorantların olfaktör epitelde ifade edilen yedi transmembran bölgeye G-protein-kenetli reseptörlerden (GPKR'ler) oluşan geniş bir aileyi içerir. Son dönemde yapılan araştırmalar tam genom dizilerinin ayrıntılı değerlendirmeleri ile OR gen ailesinin farelerde yaklaşık 1500 genden sorumlu olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle odorantlar için reseptörleri kodlayan multigen ailesi memeli genomlarındaki en büyük gen ailesini temsil eder; tüm genlerin %3'ünü temsil ederler. İnsanlar ve şempanze gibi diğer primatlar yaklaşık 800 OR genine sahipken mükemmel koku alma yeteneği ile tanınan köpeğin yaklaşık 970 OR geni vardır. Tavuğun OR repertuarı 554 genden

oluşur; sadece 78 tanesi sağlamdır. Balıklar gibi daha düşük omurgalılar sadece birkaç düzine OR genine sahiptir; kirpi balığı 40 OR'ye sahipken Zebra balığı 98 OR'ye sahiptir. İnsanlarda yaklaşık 800 OR geni olmasına rağmen bunların yaklaşık yarısı intak durumdadır ve 400 farklı odorant reseptörü ile yaklaşık 10 bin odorantı ayırt edebilme yeteneğine sahiptir. Bu denli yüksek koku tanıma kapasitesi, bir odorant reseptörün farklı afiniteler ile çok sayıda odoranta bağlanabilmesinden kaynaklanmaktadır. Aynı şekilde belirli bir odorant bir çok reseptörden oluşan özgün bir reseptör kombinasyonunu aktifleyerek kokuların ayırt edilmesini sağlar (G. Glusman, I. Yanai ve ark., 2001., I. Gaillard, S. Rouquier ve ark., 2004., T. Olender, T. Fuchs ve ark., 2004).

2.3.1.Odorant Reseptör Proteinlerin Moleküler Yapısı

OR genleri, N-terminal sinyal peptitlerinden yoksun 300-350 amino asitlik reseptör proteinlerini kodlar. Bunlar; yedi hidrofobik transmembran (TM) alanı, hücre dışı ilmekler 1 ve 2'deki korunmuş sisteinler arasında disülfid bağı, N-terminal bölgesinde korunmuş bir glikosilasyon bölgesi ve hücre içi fosforilasyon bölgeleri dahil olmak üzere GPCR'ler için tipik olan tüm yapısal özellikleri içerirler. Ayrıca bir omurgalı dizisini aday OR olarak sınıflandırmaya izin veren birkaç konsensüs motifi vardır. Özellikle TM3'ün sonundaki MAYDRY dizisi memeli OR ailesi için imza olarak kabul edilir. Yine TM6 üzerindeki FYVPAIFLSLTHRFGKHVPPLV motifi, sınıf I OR'ler için karakteristiktir ve MSPRVCVLLVAGSW (hücre içi ilmek 2-TM4) ve IFYGTAIFMY (TM6) motifleri sınıf II OR'lerin ayırt edici özellikleridir. TM alanları 3, 4 ve 5 özellikle değişkendir ve hiperdeğişken bölgeler ve ligand bağlama cebinin bir parçası olarak kabul edilir (Şekil 3). Bu alan içindeki farklı pozisyonların yüksek değişkenliği belirli bir OR tipi tarafından çok çeşitli ligandların tanınması için temel oluşturur (Y. Pilpel, D. Lancet, 1999., K.L. Pierce, R.T. Premont 2002., A.H. Liu, X. Zhang ve ark., 2003).



Şekil 3. Olfaktör reseptör (OR) proteininin yapısı ve topolojisi. OR ailesindeki korunmuş dizi motifleri, glikosilasyon bölgesi ve disülfid bağı gösterilmektedir. Odorant bağlama bölgesi, TM3-6 (noktalı daire) tarafından oluşturulan boşluktur. OR ailesindeki kırmızı bölgeler değişken amino asitleri, mavi bölgeler ise korunmuş amino asitleri gösterir. TM, transmembran alan (Touhara K., 2008).

2.3.1.2.Ligand Bağlanma Mekanizmaları

Koku molekülleri ve reseptör proteini arasındaki moleküller arası etkileşimleri keşfetmek hem moleküler tanıma ve ayrımının temelini anlamak hem de reseptör aktivasyonunun moleküler temelini yorumlamak için gereklidir. Bu özellikle önemlidir çünkü diğer çoğu GPKR'den farklı olarak OR'ler eksojen ve çoğunlukla hidrofobik moleküller tarafından aktive edilir. Ayrıca özgün reseptör tipleri birçok farklı odorant tarafından aktive edilir ve aynı odorant molekül birçok farklı OR'yi aktive edebilir. Bu nedenle farklı bir odorant grubu için özgül bir koku alma reseptörü tipinin özgüllüğünü belirleyen moleküler özellikler kodlama ve nihayetinde kokuların algılanması için anahtar parametrelerdir. Bununla birlikte OR proteinlerinin yüksek çözünürlüklü yapılarının henüz elde edilmemiş olması nedeniyle protein yapısının işlevini nasıl belirlediği yani reseptör proteininin hangi amino asit bölgelerinin odorant moleküllerle etkileşime girdiği ve bunun özgül OR tiplerinin farklı ligand profillerini

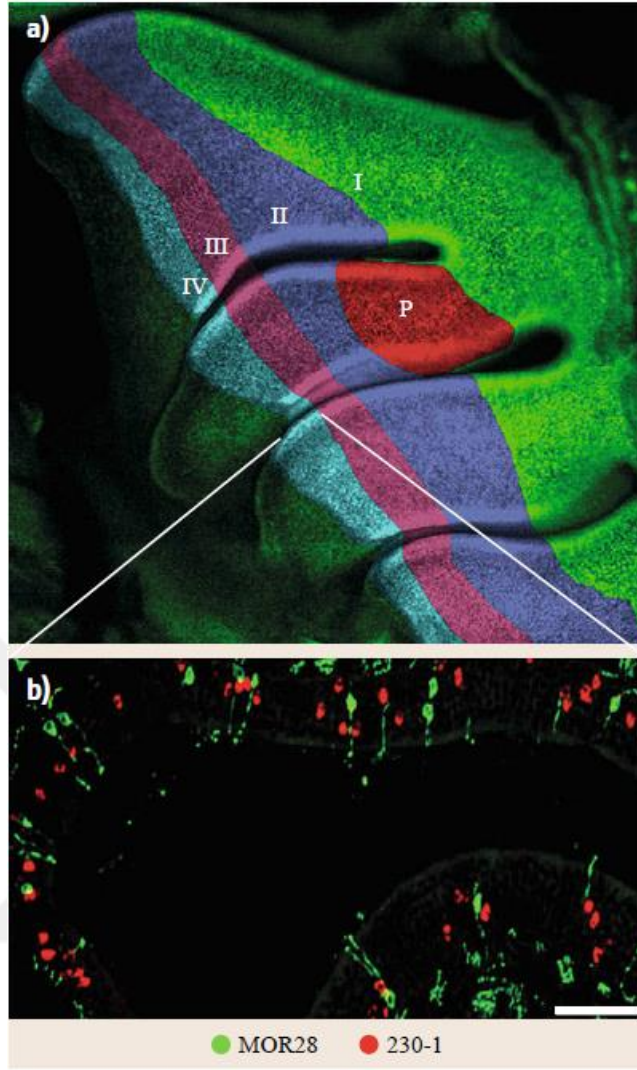
nasıl belirlediği hala bilinmemektedir. Yedi transmembran alanının üçündeki (TM3 5) oldukça değişken bölgeler, bu alanların farklı odorantlar için bağlanma cebine katkıda bulunduğu fikrine yol açmıştır. OR'lerin ligandı tanınması için kesin bir yapısal temel mevcut olmasa da moleküler modelleme yaklaşımlarını gerçekleştirmek için biyoinformatik metodolojisindeki son gelişmeler odorant/reseptör etkileşiminin moleküler temelini açıklamak için yeni yollar açmıştır. Diğer GPCR'lerin bilinen 3-D yapıları temelinde reseptör proteini ve odorant molekülleri arasındaki moleküler etkileşimlere dair fikir elde etmek için girişimlerde bulunulmuştur (A.H. Liu, X. Zhang ve ark., 2003., O. Baud, S. Etter ve ark., 2011). OR'ler büyük GPCR süper ailesinin A sınıfına aittir ve bu sınıftaki birkaç reseptörün yüksek çözünürlüklü yapıları, örneğin rodopsin'in yüksek çözünürlüklü protein yapısını veya β 2-adrenerjik reseptörü bir şablon olarak kullanarak OR bağlanma cebinin amino asit bölgelerini tahminleyebilmek için homoloji modelleme çalışmaları gerçekleştirmeyi olanaklı kılmıştır. İşlevsel olarak önemli olan amino asitlerin tahmini için hesaplama yöntemlerinin kombinasyonu, bölgeye yönelik mutagenез ve fonksiyonel değerlendirmelerle birlikte ligand bağlanma cebinin bir parçası olan ve bir reseptör proteininin aynı kökenli ligandları ile etkileşimine katkıda bulunan 11 amino asit kalıntısının tanımlanmasını olanaklı kılmıştır. Moleküler modellere göre bu kalıntıların 10'u TM3-TM6 transmembran sarmallarında ve biri de TM2 ve TM3 arasındaki hücre dışı kıvrımda bulunur. Moleküler modellere göre bu kalıntıların 10'u TM3-TM6 transmembran sarmallarında ve biri de TM2 ve TM3 arasındaki hücre dışı kıvrımda bulunur. Ayrıca çalışmalar bir odorantın reseptöre yönelik afiniteleri için bazı tahminlere izin vermiştir. Sonuçlar tanıma biçiminin, fırsatçı bir bağlanma tarzı göstererek daha spesifik sistemlerde karşılaşılanlardan farklı olduğunu göstermektedir. Reseptörler genellikle ligandlarını hidrojen bağları gibi yönlendirilmiş etkileşimler ağı yoluyla tanırken OR'lerin bağlanma özelliği fırsatçı etkileşimler yoluyla çoklu bağlanma modlarını destekleyen hidrofobik bağlantılar tarafından yönetilir (L. Charlier, J. Topin ve ark., 2013).

2.4.Odorant Genlerin Ekspresyonu

OR'leri kodlayan genler, konka üzerindeki olfaktör epitelde bulunan ODN'lerde eksprese edilir. Belirli bir OR geni epitelde bulunan birkaç milyon ODN'nin yalnızca

küçük bir bölümünde eksprese edilir; aynı OR genini eksprese eden bir nöron grubu tipik olarak birkaç bin hücre içerir.

Memelilerin olfaktör epitelinde her reseptöre özgü nöron grubu, ilgili OR geni için ekspresyon bölgesi adı verilen bir alanla sınırlıdır ve bu da epitel içinde karmaşık bir uzamsal modele yol açar. Ekspresyon bölgeleri burnun anterioposteriyör eksenini boyunca uzanan paralel şeritler olarak düzenlenmiştir. Her iki burun boşluğundan bakıldığında şeritler, burnun dorsomedial ile ventro-lateral eksenini boyunca farklı konumlarda bulunan yarım daire biçimli bir halka gibi dizilir. Bölgeler farklı OR türlerine sahip ODN'ler tarafından doldurulur ve bir bölge içinde aynı OR'ye sahip ODN'ler rastgele dağılmıştır (Şekil 4). Farklı bölgeler dorsalden ventrale doğru ardışık bantlar gibi düzenlenir ve bitişik bölgeler oldukça fazla örtüşür (Şekil 4), (C.L. Iwema, H. Fang ve ark., 2004., K. Miyamichi, S. Serizawa ve ark., 2005). OR gen ekspresyonunun bu uzamsal organizasyonu, farklı reseptör tiplerine sahip ODN grupları ile olfaktör epitelinin mozaik şeklinde organizasyonu ile sonuçlanır. Bu genel ilkenin birkaç istisnası vardır: OR37 alt ailesinden bir üyeyi eksprese eden ODN'ler nazal konkaların merkezindeki küçük bir yama gibi görünür. Burada bu ODN'ler diğer reseptör gruplarından çok daha yüksek yoğunlukta küçük bir alanda yoğunlaşmıştır. Farklı memeli türlerinde OR37 tipi reseptörleri eksprese eden ODN'ler, konkaların anatomik yapıları önemli ölçüde farklılık gösterse de benzer bir merkezi konumda bulunur. Türler arasında böyle benzersiz bir uzamsal organizasyonun korunması, ODN'lerin burun epiteli içindeki konumlarının olfaktör sisteminin doğru işlevi için önemlidir. Ayrıca burun boşluğunun dorsomedial bölgesi OR genlerinin ekspresyonu açısından benzersiz olarak kabul edilir. Bu alan içinde bölgesel ayrım yoktur. Bu nedenle tüm bölge genel olarak dorsal bölge olarak adlandırılır ve ventral kısımdan ayırt edilir (J. Strotmann, A. Beck ve ark., 1995).



Şekil 4. OR'lerin uzamsal ekspresyon paternleri. (a) Aynı reseptör tipini ifade eden nöronlar, dorsalden ventrale düzenlenen ve burnun ön-arka eksenı boyunca uzanan farklı bölgelere ayrılır. Her bölgede reseptör genlerinin ayrı bir alt kümesi eksprese edilir. P, bir istisna olan yama bölgesini belirtir. (b) Belirli bir bölge içinde farklı bir reseptör tipini eksprese eden nöronlar MOR28 ve MOR230-1 için gösterildiği gibi rastgele dağılır (Fuss S.H., Ray A., 2009).

2.5.Bir Nöron- Bir Reseptör Kuralı

Mevcut verinin çoğu şu anda her bir ODN'nin devasa repertuardan yalnızca tek bir OR genini eksprese ettiği kavramını desteklemektedir ve bu genin aleli, bir hücrenin ya babadan ya da anneden seçtiği genidir. Monoalelik ekspresyonunun, ODN'lerin dizilim açısından çok benzer iki OR'ye sahip olmasını engellediği düşünülür ancak yine de odorant cevap profillerinde farklılık gösterebilir. Tek bir ODN'nin yalnızca tek

OR geninin ekspresiyonunu sağlayan mekanizmalar henüz çalışılma aşamasındadır (A. Chess, I. Simon ve ark., 1994).

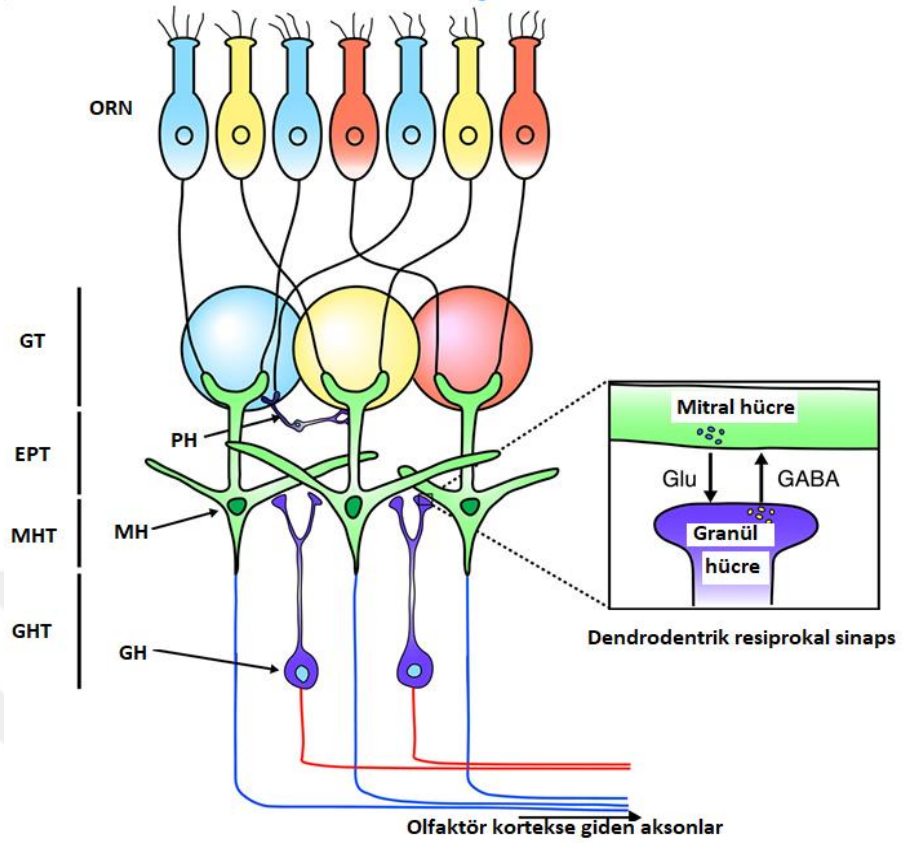
Aynı OR genini eksprese eden ODN'lerin olfaktör epitelin tanımlanmış bir bölgesinde yer alması ve bunun bireyler arasında farklılık göstermemesi bu topografyanın genetik olarak belirlendiği kavramını güçlendirmiştir. Bu kavram, epitel içinde belirli bir bölge içinde ekspresyon için uygun OR genlerinin alt kümesinin seçiminde etkili olan konumsal ipuçları olduğu anlamına gelir. Fakat bazı fare hatlarında bir OR transgeninin reseptöre özel bölgesinde değil epitelyum içindeki ektopik pozisyonlarda eksprese edildiği bildirilmiştir. Bu tür anormal uzamsal ifadenin nedeni belirsizdir. Bu durum bir OR gen kümesinin çevresine entegre edilen transgenin ve genomik lokusun transgen üzerinde önemli bir etki uyguladığı ve böylece karşılık gelen bir uzamsal ifade modeli ile sonuçlandığı varsayılmaktadır (B.M. Shykind, S.C. Rohani ve ark., 2004).Yapılan araştırmalar ekspresyon için ayrı bir OR geninin seçilmesinin altında yatan moleküler mekanizmanın genin tipik olarak eksprese edildiği bölge ile sınırlı olmadığını göstermektedir. Ayrıca yapılan son çalışmalar OR genlerinin başlangıçta epitelin daha geniş bölgelerinde ekspresyon için seçilebileceğini ve daha sonra sadece epitelin tanımlanmış bir bölgesi ile sınırlandırılabilceğini göstermektedir (A. Bader, V. Bautze 2010).

2.6.Olfaktör Duyu Nöronları- Olfaktör Bulbus Reseptör Bağlantısı

Her ODN, tek bir dallanmamış aksonu olfaktör bilginin işlendiği ilk aktarma merkezi olan OB'ye uzatır ve böylece koku bilgisi doğrudan beyne iletilir. OB içinde akson terminali glomerül adı verilen farklı anatomik yapılarda ikinci sıra nöronlarla sinapslar oluşturur. Glomerulus içinde ODN'ler tarafından iletilen bilgi, projeksiyon nöronları (mitral ve püsküllü hücreler) bilgiyi daha yüksek beyin merkezlerine aktarmadan önce bir internöron ağı tarafından işlenir. Glomerulusla ilgili devreler oldukça organize ve farklı hücre tipleri her glomerulusla silindirik bir yapı oluşturur. Birbiriyle ilişkili iki glomerülün altındaki nöronal ağlar püsküllü hücrelerin aracılık ettiği bir dizi intrabulbar projeksiyon yoluyla birbirine bağlanır (C. Lodovichi, L. Belluscio ve ark., 2003). Olfaktör bulbusda mitral, püskülsü, periglomerüler ve granül hücreleri bulunur. Mitral ve püskülsü hücreler uyarıcı tipte glutamat salgılayan projeksiyon nöronları, periglomerüler ve granül hücreleri ise baskılayıcı tipte GABA salgılayan ara

nöronlardır. Glomerüllerde olfaktör reseptör nöronlarının glutamaterjik aksonları olfaktör bulbusun mitral ve püskülsü hücrelerinin dentritleriyle uyarıcı tipte ile sinaps yaparlar. Bir glomerül ve o glomerülde bağlantı yapan tüm projeksiyon nöronları aynı odorant reseptöründen girdi alırlar. Glomerüllerin dışında bulunan periglomerüler hücrelerin dentritleri ile glomerülde bulunan mitral ve püskülsü hücrelerin dentritleri resiprokal bağlantı yaparak glutamat ve GABA salgılanır ve böylece olfaktör bulbusta koku bilgisi işlemde geçmiştir olur. İşlemde geçen koku bilgisi projeksiyon nöronlarının aksonları ile lateral olfaktör traktusu oluşturur ve bu yol ile olfaktör kortekse koku bilgisi gönderilir (Şekil 5.), (Mori K., Nagao H., ve ark. 1999).

Belirli bir glomerül yalnızca aynı OR'yi eksprese eden ODN'lerden gelen aksonları barındır ve aynı OR'ye sahip bir ODN grubu, biri OB'nin medial ve diğeri lateral yarım küresinde yer alan iki farklı glomerüle projeksiyon yapar. Bu genel ikili-glomerüler projeksiyon kuralının bir istisnası OR37 alt ailesinden bir üyeyi eksprese eden ODN'lerdir. Bu hücreler bulbusun ventral alanında yer alan yalnızca tek bir glomerulusu hedefler. OB içindeki reseptöre özgü glomerulusun yeri bireyler arasında çok benzerdir ancak tamamen sabit değildir; yaklaşık 20-30 glomerüllük bir alanda varyasyonlar gözlenmiştir. Ayrıca glomerüllerin birbirlerine göre konumları da değişebilir; bu yerel dizilimler, bir bireyde iki bulbusta bile farklı glomerül düzenlemeleri ile sonuçlanabilir. Bunun gelen bilgilerin işlenmesini nasıl etkilediği bilinmemektedir (P. Mombaerts, F. Wang ve ark., 1996., J. Strotmann, S. Conzelmann ve ark., 2000).

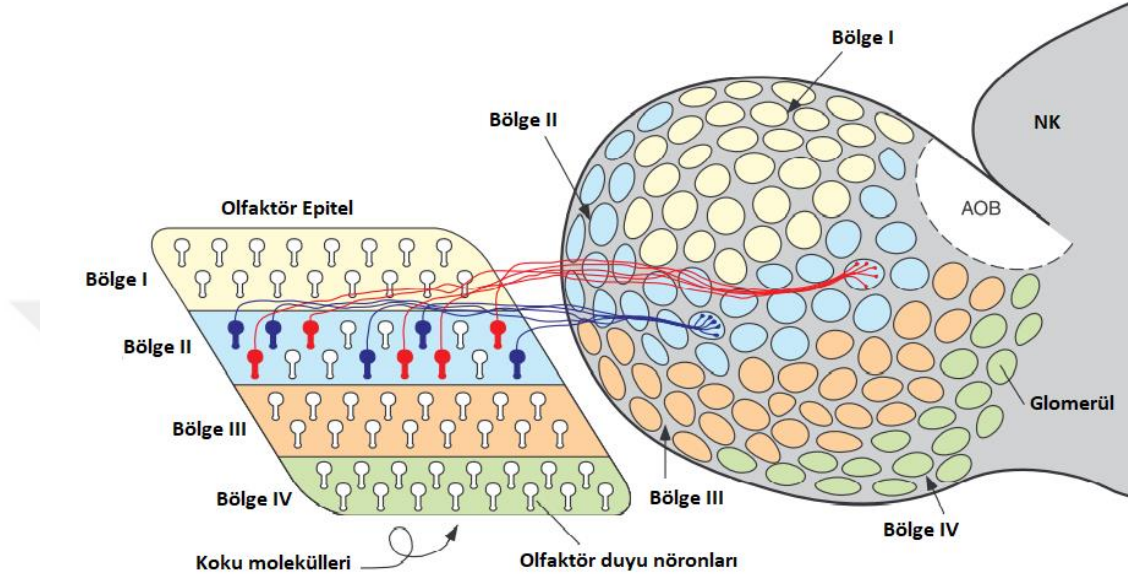


Şekil 5. Olfaktör bulbusun sinirsel devresi. Olfaktör bulbusun nöronal devresinin şematik diyagramı. Aynı odorant reseptörleri (mavi, sarı, kırmızı) eksprese eden ORN'ler aksonlarını aynı glomerüllere yansıtır ve birleştirir. ORN'ler mitral hücrelerle uyarıcı sinapslar oluşturur. Mitral hücreler aksonlarını olfaktör kortekse yansıtır. Mitral hücreler granül hücrelerle dendrodendritik sinapslar oluşturur. Granül hücreleri olfaktör korteksten santrifüj glutamaterjik girdiler alır. ORN; olfaktör reseptör nöronu, GT; glomerüler tabaka; EPT; dış pleksiform tabaka, MHT; mitral hücre tabakası, GHT; granül hücre tabakası, PH; periglomerüler hücre, MH; mitral hücre, GH; granül hücresi (Mori K., Nagao H., ve ark. 1999).

2.7.Olfaktör Epitel- Bulbus Haritasının Organizasyonu

Epitelden OB'ye aksonal projeksiyon modeli olfaktör duyu haritasının anatomik temelini oluşturur. Son yıllarda OB eksenleri boyunca ODN'lerin bu karmaşık projeksiyon modelinin oluşumu yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Kemirgen olfaktör epitelinde odorantların moleküler yapılarına göre 4 farklı bağlanma bölgesinde olduğu gibi olfaktör bulbusta da benzer şekilde 4 işlevsel bölge vardır. Epitelden çıkan

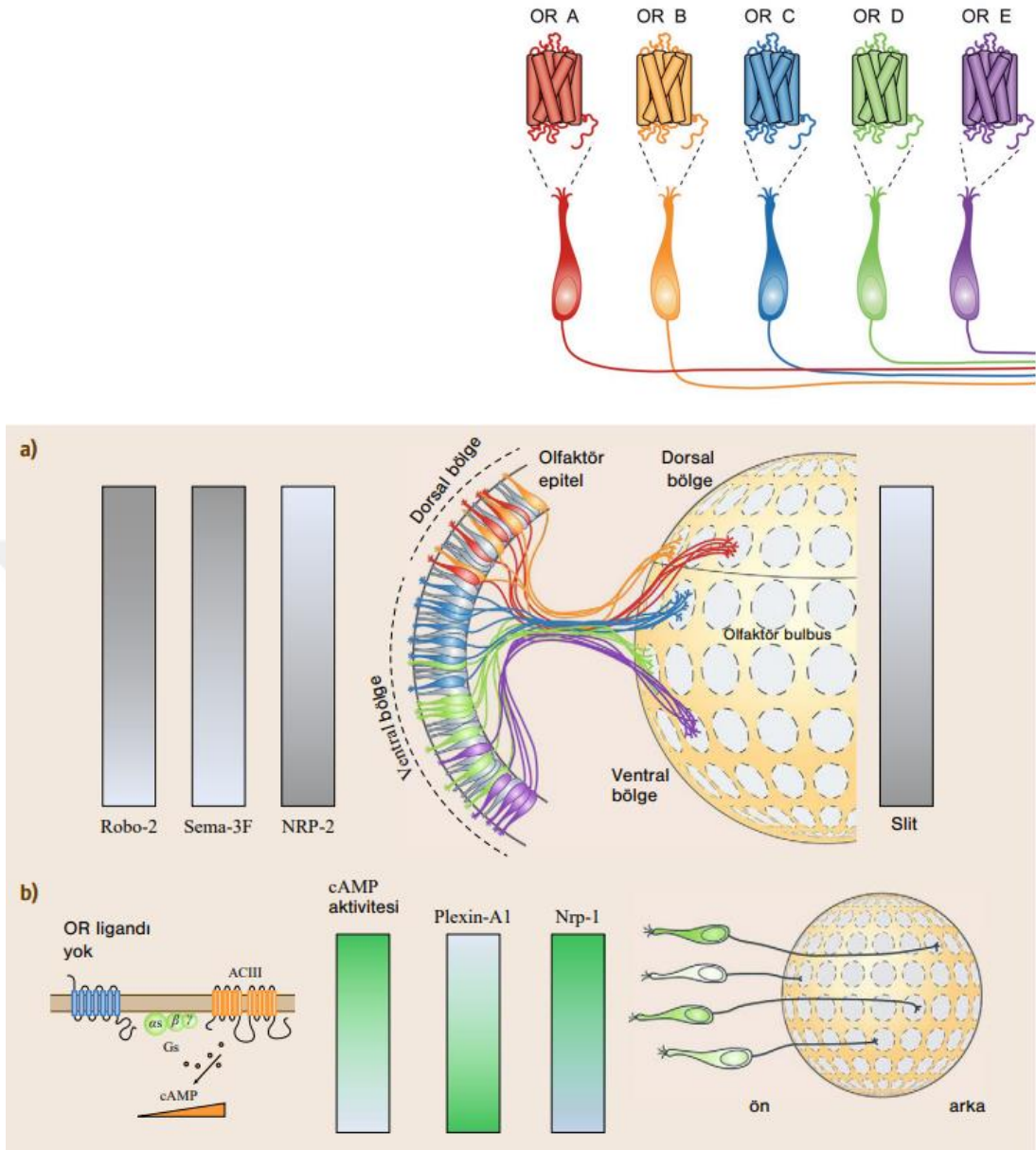
aksonlar ipsilateral olarak bulbusun bu alanlarına girdi yollarlar. Moleküler olarak yapısal benzerlik gösteren odorantlar benzer yerleşimli glomerülleri aktive ettiğinden olfaktör bulbusta her odorant için spesifik bir uzamsal aktivasyon haritası bulunur (Şekil 6), (Mori K, Takahashi Y. K., ve ark., 2006).



Şekil 6. Olfaktör epitel ve Olfaktör bulbus arasındaki aksonal bağlantı modelini gösteren şematik diyagram. Farelerde OE, olfaktör reseptörlerin ekspresyonu ile tanımlanan dört bölgeye (bölge I-IV) bölünmüştür. Epitelin belirli bir bölgesindeki olfaktör duyu nöronları, OB'nin karşılık gelen bir bölgesinde (I'den IV'e kadar olan bölgeler) bulunan glomerüllere projekte olur. Aynı odorant reseptörü (kırmızı veya koyu mavi) eksprese eden duyu nöronlarının aksonları yalnızca birkaç tanımlanmış glomerülde birleşir. Her glomerulus tek bir odorant reseptörünü temsil eder. NK; neokorteks, AOB; aksesuar olfaktör bulbusu (Mori K, Takahashi Y. K., ve ark., 2006).

Olfaktör epitelin dorsal kısmında yer alan ODN'ler aksonlarını OB'nin dorsal alanına gönderirken epitelin ventral bölgesinde yer alan nöronlar bulbusun ventral alanlarına projekte olurlar. Bu nedenle olfaktör epitelin reseptörle ilgili bölgesel organizasyonu OB'nin dorsoventral topografisinde korunur (bölgeden alana topografi). Belirli bir reseptör tipini ifade eden ODN'ler dorsoventral eksen boyunca epitelin uzamsal olarak tanımlanmış örtüşen bölgeleri içinde dağılmıştır ve aksonlarını bulbusdaki dorsoventral alanlar içinde karşılık gelen pozisyonda bir glomerulusa gönderir. Her glomerulus yalnızca aynı reseptör tipini ifade eden nöronlardan oluşur. Dorsoventral

eksen boyunca topografik projeksiyon modeli, gri çubuklarla gösterilen kemorepellent proteinlerin ve reseptörlerinin (Slits/Robo, Semaphorin/Neuropilin) tamamlayıcı gradyanları tarafından şekillendirilmiştir. Bir ODN'nin bulunduğu epitelyal bölgeye özgü işaretlerinin aksonal hedefleme sürecine katkıda bulunabileceği fikri karakteristik dorsal-ventral modeller oluşturan rehberlik faktörlerinin keşfiyle doğrulanmıştır (J.H. Cho, M. Lepine ve ark., 2007., H. Takeuchi, K. Inokuchi ve ark., 2010). Slit1/Robo2 ve Neuropilin 2/Semaphorin3F başta olmak üzere itici ligand/reseptör molekül setlerinin dorsal-ventral eksen boyunca aksonların projeksiyonunu etkilediği gösterilmiştir. Örneğin, Robo2 için pozitif olan aksonlar bulbusun ventral alanında bulunan Robo-ligand Slit1 ve Slit3'ün itici etkisinden dolayı bulbusun dorsal alanına yönelir (Şekil 7).



Şekil 7. Olfaktör sistemde alıcıya özgü bağlanma. Olfaktör epitelinin her bir ODN'si, 1000'den fazla genden oluşan bir repertuardan yalnızca bir olfaktör reseptör genini (OR A, OR B, OR C, vb.) eksprese eder. Belirli bir OR'yi ifade eden nöronlar olfaktör epitelin (OE) dorsal-ventral eksenini boyunca geniş bölgeler halinde düzenlenir ve olfaktör bulbusta (OB) karşılık gelen dorsal-ventral bölgelerde ortak bir glomerulusa gider. Böylece her glomerulus olfaktör duyu haritasının anatomik temelini sağlayan tek bir olfaktör reseptörü eksprese eden duyu nöronlarından innervasyon alır (Demaria S., Ngai J., 2010).

Akson yönünün ikinci boyutu, reseptöre özgü grubun glomerüllerinin oluşturulduğu bulbusun medial veya lateral tarafına projeksiyondur. Aksonların bu yönü daha az anlaşılmış olsa da medial glomerülün olfaktör epitelinin medial bölgesinde bulunan

ODN'ler ve lateral glomerulusun ilgili lateral bölgesinde bulunan ODN'ler tarafından innerve edildiği gösterilmiştir. Son araştırmalar ise insülin benzeri büyüme faktörünün (IGF1) bu süreçte rol oynadığı gösterilmiştir (J.A. Scolnick, K. Cui ve ark., 2008). Yapısal olarak dağılmış bir IGF1 sinyaline sahip fare mutantlarında, bulbusun lateral bölgesi üzerine çıkması beklenen aksonlar bulbusun ventro-medial bölgesinde ektopik pozisyonlarda bulunur. Olfaktör aksonların reseptöre özgü ağ modeli, reseptörün kendisinin, büyüyen sinir liflerinin yol ve hedef bulma sürecinde kritik bir belirleyici olabileceği de ileri sürülmüştür. Bu düşünce, bir reseptör tipi kodlama dizisinin başka bir reseptör tipininkiyle değiştirildiği deneylerle desteklenmiştir. Bu, ODN'lerin aksonlarını yeni bir reseptör ile yeni bir glomerulusa gönderdiğini ve böylece reseptörün glomerulusun konumlandırılmasında öğretici bir rol oynadığını gösterir. Olfaktör aksonların hedeflenmesinin altında yatan hücre içi mekanizmada cAMP seviyesi OB'nin ön-arka (a-p) eksenı boyunca glomerüller pozisyon için kritik bir belirleyicidir. Bulbusun ön-arka eksenı boyunca topografik izdüşüm modeli epitel içindeki bir nöronun konumu ile değil, bir OR tipinin spontan aktivitesi ile belirlenir. Bu agonistten bağımsız aktivite bir ODN'de hücre içi cAMP'nin karakteristik, reseptörle ilişkili konsantrasyonuna yol açar (D.J. Zou, A.T. Chesler ve ark., 2007). cAMP seviyesi de Neuropilin1 (Nrp1) gibi spesifik akson klavuz işaretlerinin ekspresyonunu kontrol eder ve böylece bir aksonun OB'ye projeksiyon yolu boyunca kılavuzluk işaretleri için hassasiyetini belirler. Düşük spontan aktiviteye sahip bir reseptörü eksprese eden olfaktör nöronlar bulbusun ön bölgesinde glomerülleri oluştururken yüksek aktiviteli reseptörlere sahip olanlar bulbusun arka bölgesinde glomerülleri oluşturur. ODN'lerde zayıflatılmış bir cAMP sinyali glomerüller pozisyonun öne kaymasıyla sonuçlanırken gelişmiş bir cAMP sinyali arkaya kayma ile sonuçlanır. Bu nedenle bir ODN popülasyonunun cAMP üretme kapasitesi hedef glomerülünün a-p eksenı boyunca konumunu belirler. Bu olgu cAMP seviyesinin itici Semaphorin 3A için bir reseptör olan Neuropilin 1 gibi akson klavuz işaretlerinin seviyesini belirlemesinden kaynaklanır. Neuropilin 1'in yüksek düzeylerine sahip ODN'ler bulbustaki arka pozisyonlara, düşük seviyelere sahip nöronlar ise ön pozisyonlara projeksiyon yapar (Şekil 7). Belirli bir ODN popülasyonunda OR'nin kendisi ligand kaynaklı bir aktivasyon olmadan cAMP seviyesini agonistten bağımsız aktivasyon ile belirlediği keşfedilmiştir. Yapılan moleküler araştırmalarda gerçekten

de belirli bir OR proteininin intrinsek aktivitesi karşılı gelen ODN'lerin glomerüler pozisyonu ile çok iyi korelasyon gösterir. Bu şekilde bir glomerülün ön-arka eksen boyunca konumu epitel içindeki karşılık gelen ODN'lerin konumuna dayanmaz, yalnızca OR proteininin intrinsek aktivitesi tarafından belirlenir (T. Imai, M. Suzuki ve ark., 2003., A. Nakashima, H. Takeuchi ve ark., 2013).

Olfaktör sistemin gelişimi sırasında belirli bir OR projeksiyonunu eksprese eden ODN'lerin aksonlarının muhtemel OB'ye projeksiyonu başlangıçta yetişkin evrelerindeki kadar kesin değildir. Erken aşamalarda bazı bitişik glomerüller hedeflenir, bu da heterojen glomerüller yani farklı ODN popülasyonlarından aksonlardan oluşan nörofil yapıları ile sonuçlanır. Bu heterojen glomerüller fazla sayıdadır ve doğumdan sonra glomerüler harita olgunlaştıkça elemine edilir. Örneğin koku ile uyarılan aktivite doğumda naris tıkanıklığı ile bloke edilirse heterojen glomerüller oluşum devam eder. Tersine erken doğum sonrası dönemde daha yüksek dozlarda koku verici maddeler sunulursa glomerüller daha hızlı olgunlaşır. Bu gözlemler koku kaynaklı aktivitenin innervasyonun iyileştirilmesinde rol oynadığını göstermektedir (M.A. Kerr, L. Belluscio 2006., D.J. Zou, P. Feinstein ve ark., 2004)

ODN'lerin yaklaşık 90 günlük sınırlı bir ömrü vardır ve yaşamları boyunca olfaktör epitelin tabanında bulunan küresel bazal hücreler olan kök hücreler tarafından sürekli olarak değiştirilirler. Yeni oluşturulan hücreler daha yüksek katmanlara göç eder ve uygun bir OR tipini ifade eden olgun ODN'lere farklılaşır. Normal koşullar altında yeni ODN'lerin üretimi belirli bir zamanda hücrelerin yalnızca %1-2'si asenkron olarak değiştirilerek gerçekleşir. Olfaktör epiteldeki hücrelerin büyük çoğunluğu hedef glomerüllerine bağlı olgun ODN'ler olduğundan yeni oluşturulan bir nöronun aksonunun yerleşik yollar boyunca büyüyebileceği ve büyük olasılıkla önceden var olan liflerle birleşebileceği düşünülür. Bu, aynı OR'ye sahip ODN'lerin aksonları arasında OR'nin kendisinin aracılık ettiği aynı uzama sahip bir çekime veya uygun hücre azhezyon moleküllerine dayanabilir (M. Caggiano, J.S. Kauer ve ark., 1994).

Olfaktör sistem, olfaktör epitelde büyük bir hasar oluşmasından sonra bile sistemi yeniden kurma konusunda önemli bir kapasiteye sahiptir. Bu neden bir yaralanma, bir virüs enfeksiyonu veya neredeyse tüm ODN'lerin kaybına neden olabilecek toksinlere maruz kalma nedeniyle olabilir. Makul bir süre boyunca tam bir ODN popülasyonu

yeniden üretilir ve sistem nöron sayısı ve uzamsal organizasyon açısından orijinalinden neredeyse ayırt edilemez bir seviyede yeniden kurulur. Ek olarak, aksonal projeksiyon modelleri yeniden oluşturulur ve koku algılama ve kokuları ayırt etme gibi temel koku alma işlevleri geri kazanılır. Sadece şiddetli olaylardan sonra olfaktör aksonların glomerüllere hedeflenmesi gelişim dönemindeki kusurlu projeksiyondan dolayı hatalı olmaktadır. Bununla birlikte rejenerasyon sırasında bu hatalar tamir edilmez ve reseptöre özgü nöron popülasyonları sadece iki glomerüle projekte olmaz, onunla birlikte çoklu glomerüller formlar oluşur. Bu yanlış hedeflemenin koku temsili üzerindeki etkisi büyük ölçüde belirsizdir fakat koku alma epitelinin ağır travmalarından sonra insanlarda koku yetersizliklerinin kalıcı olabileceği bildirilmiştir (J.E. Schwob, S.L. Youngentob ve ark., 1999., R.M. Costanzo 2000).

2.8.Kortikal Düzeyde Koku İşlemi

Koklama veya burun yoluyla havanın solunması olfaktör alginın fizyolojik ön koşuludur. Koklama, koku gibi kimyasallar tarafından tetiklenen bir refleks olarak tanımlanır. Bu olfaktomotor aktivite, kokuların burun boşluğunun üst kısmında bulunan olfaktör epitele taşınmasından sorumlu olan burun deliklerinde belirli bir düzeyde türbülansa neden olur. Koklama yalnızca koku alma yoğunluğunu değil aynı zamanda koku kimliğini ve niteliğini de etkiler ve koklama modelleri bireyler arasında ve koklama görevine bağlı olarak oldukça farklı olabilir. Koku molekülleri şekillerine bağlı olarak mukoza üzerinde belirgin bir emilim hızına sahiptir ve yüksek absorpsiyon hızına sahip odorantlar daha yüksek hızlarda daha iyi algılanır. İnsan burnu mukozanın bir burun deliğinden diğerine tıkanıklık ve dekonjesyon arasında değiştiği ve bu da burnun alınan havanın düşük ve yüksek hızlarına yol açtığı bir döngünün temelini oluşturur. Yani belirli bir zamanda tıkalı burun deliğinde düşük hızda ve düşük emilimdeki odorantların daha iyi alındığı, aynı şekilde tıkanıklığın giderildiği burun deliğinde bunun tersini görürüz. Sonuç olarak belirli bir zamanda her bir burun deliğinden farklı bir koku alma algısı iletilir. Normal düzeyde bir koklama optimal düzeyde kemosensöriyal algı sağlar ve bunun büyüklüğü büyük ölçüde koku alma duyusu ile ilgilidir. Dolayısıyla insanlar hoşlandığı bir kokuya kıyasla hoş olmayan bir kokuya tepki olarak daha az yoğun koku alır (N. Sobel, R.M. Khan ve ark., 1999).

Odorantların bilinçli algılanması için koklama gereklidir ancak koklama cevabının ayarlanması bilinçsiz koku algısı sırasında da ortaya çıkar. Bu nedenle koklama cevabının ölçümü, bilinçli olarak saptanamayan uyaranların işlenmesini incelemek için büyük bir fırsat sunar ve örneğin uyku sırasında kesin bir ölçümü mümkün kılar (A. Arzi, L. Shedlesky ve ark., 2012).

Koklama davranışının bir başka ilginç yönü de insanların bilinçsizce kendi türdeşlerinin koku alma davranışını taklit etmeleridir: Arzi ve ark. izleyicilerin filmdeki karakterler koklamaya başlar başlamaz kokladıklarını göstermek için 'Koku' filmini kullandılar. Bu ayna koklama etkisi, denekler koklamayı duyduklarında ve aynı zamanda koku yayan nesneyi görmediklerinde en güçlüydü. Ayna koklama; bir taklit biçimi, gülme veya esneme gibi bulaşıcı davranış veya bir tür yönlendirme tepkisi olarak yorumlanır (A. Arzi, L. Shedlesky ve ark., 2014).

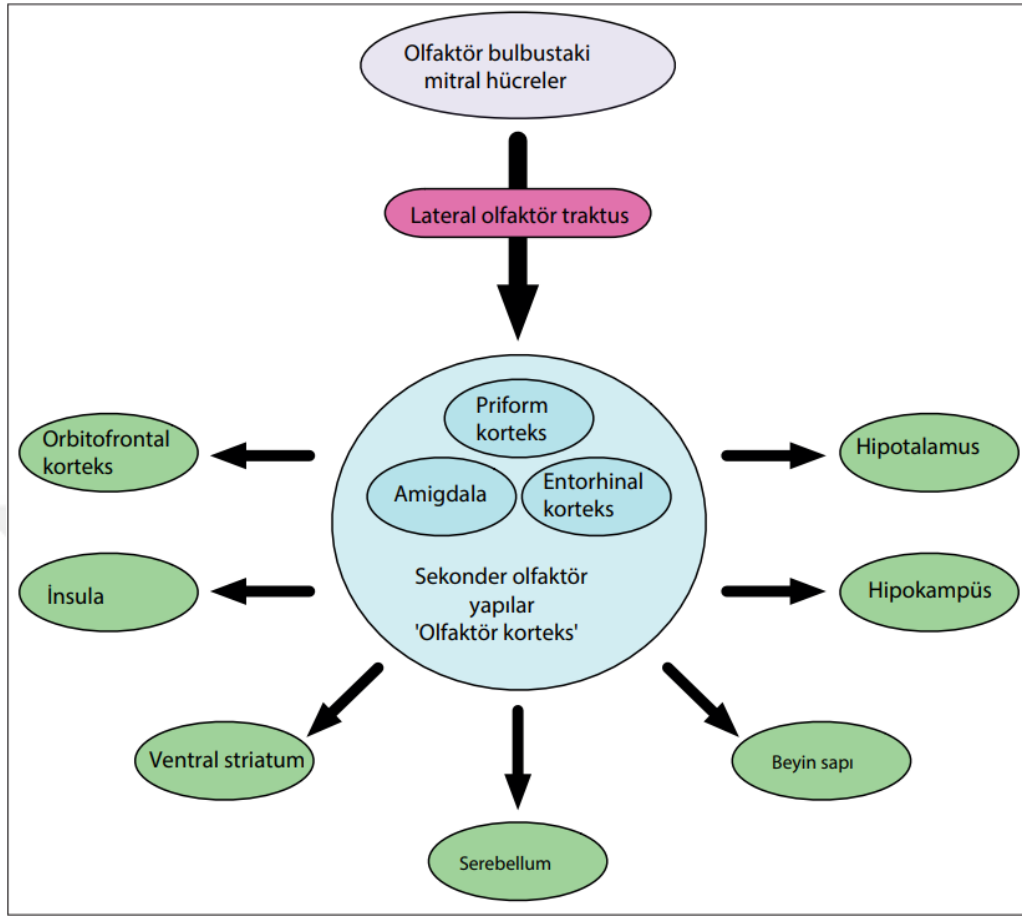
Beyin bölgelerinin aktivasyonu ile ilgili olarak, kokusuz havanın tek başına koklanması olfaktör bulbusun yanı sıra piriform ve orbitofrontal kortekslerde bir aktivasyona yol açar. Tipik olfaktör beyin bölgelerinin bu aktivasyonu, burun deliklerindeki hava akımı ile ilgilidir ve olfaktör bilginin hesaplanması için önemli ipuçları sağlar. Başka bir deyişle koklama, olfaktör kortikal ağını gelen kemosenör bilgi için hazırlar. Ayrıca hipokampus ve serebellum olfaktomotor tepkinin sinirsel kontrol merkezleri olarak kabul edilir. Hipokampus, entorhinal korteksten koku alma bilgisi alır ve solunum merkezlerine yansıtır. Olfaktör algı sırasında serebellumun aktivasyonu, koku konsantrasyonuna göre solunum hacmini ayarlayan bir geri bildirim mekanizması olarak yorumlanır (A. Kepecs, N. Uchida ve ark., 2005).

Koklama, koku algısı için gerekli olduğundan dolayı olfaktör disfonksiyonlara eşlik eden nörolojik veya psikiyatrik bozukluklar koklama bozukluklarına bağlı olabilir. En azından olfaktör disfonksiyon ile ilişkili olan koklama eksiklikleri Parkinson hastalığından mustarip hastalarda kanıtlanmıştır. Ayrıca otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar tipik gelişmekte çocuklara kıyasla değişmiş bir koklama cevabı göstermiştir ve koku hoşluğu açısından koklama boyutunu ayarlamamıştır. Bu nedenle koklama yanıtının ölçümü çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar için yeni tanı aracı ve biyobelirteç olarak kabul edilebilir (J. Mainland, N. Sobel 2005., N. Sobel, M.E. Thomason ve ark., 2001).

Olfaktör reseptör hücreleri bipolar hücrelerdir; apikal uçları odorantların reseptörlere bağlandığı burun mukozasında bulunur. Bu da reseptör hücresinin uzun aksonu boyunca lamina cribrosa ile doğrudan olfaktör bulbusa giden bir aksiyon potansiyeline neden olur.

Kombinasyon kod aracılığıyla binlerce farklı koku molekülünün nispeten az sayıda reseptör ile tanınması mümkündür. Son on yılların bilimsel literatüründe insanların yaklaşık 10.000 farklı kokuyu algılayabildiği varsayılmaktadır. Son yıllarda ayırt edilebilir kokuların gerçek sayısının tahmini için psikofiziksel testler kullanıldı. Mevcut literatürün aksine araştırmacılar, insanların koku alma duyusuyla bir trilyondan fazla farklı maddeyi ayırt edebileceklerini ve dolayısıyla koku alma sisteminin fiziksel olarak farklı algılanabilir uyaranların sayısı bakımından diğer duyu sistemlerinden daha iyi performans gösterdiğine dair kanıt sağlayabileceğini tahmin etmektedir (C. Bushdid, M.O. Magnasco ve ark., 2014).

İnsanlar bu kadar çok sayıda kokuyu ayırt edebilmelerine rağmen aşina oldukları olfaktör izlenimlerini adlandırmada şaşırtıcı derecede kötü bir performans sergilerler. Dil ve koku alma algısı arasındaki etkileşimler karmaşıktır. Koku alma deneyimine dair kelime belirleyebilmek diğer herhangi bir duysal deneyime göre daha zordur. Bu eksikliğin evrim sırasında dil sisteminin nispeten geç gelişmesine bağlı olarak koku alma sisteminin erken gelişimine dayandığı varsayılmaktadır. Öte yandan olfaktör uyaranları herhangi bir dilsel katılım olmadan işlenebilir - bir kokuyu tanımlamadan koklamak epizodik hafızada geri çağırmaya ve güçlü bir duygusal tepkiye yol açar. Bir kelime ve bir kokunun aynı anda sunulması ve dolayısıyla birbiriyle bağlantılı olması durumunda kelimeler ve sözlü bağlam, olfaktör bilginin diğer herhangi bir duysal modalitenin uyaranlarından daha güçlü modulatorleridir. Daha yakın tarihli çalışmalar koku-dil entegrasyon ağının, koku objesi kodlaması ve anlamsal entegrasyon için orbitofrontal korteks ve ön temporal lob/temporal uçtan ve koku adlandırma ve sözlü ifade için alt frontal giristan oluştuğunu ortaya koydu. Koku tanıma süreçleri için önemli olabilecek bir diğer alan da olfaktör bulbustur. Grafik simülasyon bazlı bir morfometri çalışmasında deneklerin olfaktör bulbus hacmi, bir koku tanıma testinde davranışsal performansı tahminleyebildi. Diğer bir deyişle olfaktör bulbus ne kadar büyükse kokuyu tanımlamada insanlar o kadar iyi performans sergilemiştir (J.K. Olofsson, J.A. Gottfried 2015., J. Seubert, J. Freiherr ve ark., 2013).



Şekil 8. Olfaktör bulbusun mitral hücrelerinden türetilen temel bulbufugal koku alma yollarının basitleştirilmiş şematik çizimi. Lateral olfaktör traktus yolu üçüncül olfaktör yapılara ulaşılmadan önce ikincil olfaktör yapılara ("olfaktör korteks") doğrudan bağlantılar taşır (J.K. Olofsson, J.A. Gottfried 2015).

2.8.1. Olfaktör Korteks- Olfaktör Bulbus İlişkisi

Olfaktör bulbus olfaktör sistemdeki ikinci istasyon olarak kabul edilir. Olfaktör bulbusun glomerüllerinde olfaktör bilgi birincil nörondan yani olfaktör reseptör hücresinden ikincil bir nörona yani mitral hücreye iletilir. Glomerüller belirli bir moleküler karakteristik modelini paylaşan bir dizi farklı kokuya tepki verir. Ayrıca benzer bir moleküler aralık grubuna ilişkin girdi alan glomerüller birlikte bulbusta moleküler özellikli kümeler oluştururlar. Bu nedenle reseptörlerin odoranta özgü aktivasyonu olfaktör bulbusta odoranta özgü bir uzaysal aktivasyon modeline çevrilir. Bu aşamada binlerce nörondan birkaç glomerül üzerinde yüksek düzeyde konverjans görülür (B.A. Johnson, M. Leon., 2000).

Olfaktör bulbus ayrıca komşu glomerüllere ve ayrıca kontralateral olfaktör bulbusa inhibitör sinyaller ileten periglomerüler nöronlar ve internöronlar içerir. Bu hücreler ayrıca yüksek dereceli beyin bölgelerinden geriye dönük engelleyici (retrograd inhibitör sinyaller) sinyaller alır. Bu hücrelerin işlevsel önemi olfaktör uyaranları ile arka plan gürültüsü arasındaki kontrastı arttırarak sistemin ayırt edilebilirliğini ve hassasiyetini arttırmaktır. Olfaktör bulbusun diğer birincil duyuşsal kortekslerle karşılaştırılabilir görevleri yerine getirdiği kabul edilmektedir. Olfaktör bulbusta sinyal yoğunlaştırılır ve güçlendirilir ve temel bir bilişsel işlem gerçekleşir. Böylece olfaktör bulbus odorantların kimyasal özelliklerini kodlayan ve onları uzaysal bir modelde organize eden birincil koku alma korteksi olarak hizmet eder (J.N. Lundström, S. Boesveldt ve ark., 2011., T. Weiss, N. Sobel 2012).

Olfaktör sisteminin anatomik olarak ayırt edici özelliklerinden biri, koku bilgisinin talamik bölgeye uğramadan kortikal alanlara iletilebilmesidir. Böylece kokular işlem gerektiren geçit bölgelerini atlama yeteneğine sahiptir. Olfaktör bulbus koku alma talamusu olarak da kabul edilebilir. Bu yapısal olgu da olfaktör bulbusun diğer duyuşsal uyaranların işlenmesinde talamusun işleviyle karşılaştırılabilir. Bu da korteksten önce bilgi işleme ile ilgili bir geçit ve uygun filtre işlevine sahip olması nedeniyle mantıklıdır (L.M. Kay, S.M. Sherman 2007).

Olfaktör bulbustan bir odorantın kimyasal yapısı hakkında bilgi lateral olfaktör traktusla bir dizi küçük yapıya iletilir: pirC, entorinal korteks, amigdala ve periamigdaloid korteks, olfaktör tüberkül ve anteriyör olfaktör nukleus (Şekil 8), (J. Mainland, N. Sobel 2005).

PirC, kortikal olfaktör sistemdeki anahtar bölgelerden biridir. Olfaktör beyin görüntüleme verinin yakın tarihli bir meta-analizinde pirC, dahil edilen tüm fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında en yüksek aktivasyon yoğunluğuna sahip bölge olarak belirlendi. PirC anatomik olarak farklı görevlerden sorumlu iki bölüme ayrılmıştır. PirC'nin anteriyör kısmı bir odorantın ilk nöral temsili ve moleküler özelliklerinin kodlanması ile ilgilidir. PirC'nin posteriyör kısmı ise bütünsel bir koku hedefinin oluşumundan, hedonik niteliğin kodlamasından ve kategorizasyonundan sorumludur. PirC'de bir kokunun algısal kalitesi dikkat, beklenti, öğrenme, tanıma ve hafızanın yanı sıra değerliliğe bağlı cevaplarla şekillenir. Dolayısıyla pirC, olfaktör

algıyı davranışsal, bilişsel ve bağlamsal bilgilerle birleştiren ilişkilendirme korteksi olarak düşünülebilir (Şekil 9), (T. Weiss, N. Sobel 2012).

Olfaktör bulbus ve pirC, bellek süreçlerinden sorumlu hipokampusa giden yolu oluşturan entorhinal kortekse projeksiyonlar gönderir. Kemirgenlerde yapılan çalışmalar, entorhinal korteksin pirC'ye ve olfaktör bulbusa geri yansıdığı ve böylece olfaktör kortikal fonksiyon ve koku algısının yukarıdan aşağıya doğru güçlü bir modülatörü olarak hizmet ettiği düşünülmüştür. Entorhinal kortekste özellikle transentorhinal bölge Alzheimer hastalarında nöropatoloji gösteren ilk beyin alanlarından biridir ve bu nedenle Alzheimer hastalarında görülen erken koku alma eksikliklerinden sorumludur (H. Braak, D.R. Thal ve ark., 2011).

Amigdala ve periamigdaloid korteks olfaktör bulbustan ve pirC'den girdi alır ve koku girdisinin bilişsel değerlendirmesinden sorumludur. Amigdala aktivasyonu ile ilgili yakın zamanda yapılan bir meta-analizde koku alma ve tat alma uyarısının diğer duyuşsal modalitelere kıyasla en yüksek amigdala aktivasyon olasılığına sahip olduğu tespit edilmiştir. Amigdala kokunun hoşluğu için nöral substrat olarak kabul edilir. Yakın zamandaki çalışmalar amigdala'nın kokunun hoş veya nahoş olduğu değerlendirildiğinde koku yoğunluğu kodlamasından sorumlu olduğuna dair kanıtlar ortaya çıkmıştır. Diğer bir ifadeyle duyuşsal veya davranışsal belirginlik kodlaması amigdalada gerçekleşirken koku hoşluğu veya değerliliği orbitofrontal kortekste kodlanır. Kemosensöriyal stimülasyon ile ilgili çalışmalar sırasında amigdala yanıtının; pirC, orbitofrontal korteks ve insula'daki cevap ile ilişkili olması kimyasal uyarının işlenmesinden sorumlu bu alanların bir ağına işaret eder (A. Patin, B.M. Pause 2015).

Olfaktör algının modelini tanımlama girişimi Jonas Olofsson'un olfaktör algı kademeli modelidir. Bu model koku tespitinin ilk ve en hızlı adım olduğunu ve ardından doğrudan koku değerlik tespitinin geldiğini belirtir. Dolaylı bir yol koku nesnesinin tanımlanması yoluyla koku tespiti ile koku değeri arasında bağlantı kurar. Bu nedenle olfaktör algı, olfaktör sistemin hiyerarşik ve paralel organizasyonuna dayanır (J.K. Olofsson 2014).

Olfaktör bilgi bu küçük beyin alanlarından koku alma işlemine özgü olmayan, daha ziyade kokuların algılanmasıyla ilgili bilişsel süreçleri ileten beyin alanlarına iletilir.

Bu alanlar orbitofrontal korteks (OFK), insula, hipokampus, talamus, hipotalamus , ventral striatum, singulat korteks ve serebellumdan oluşur.

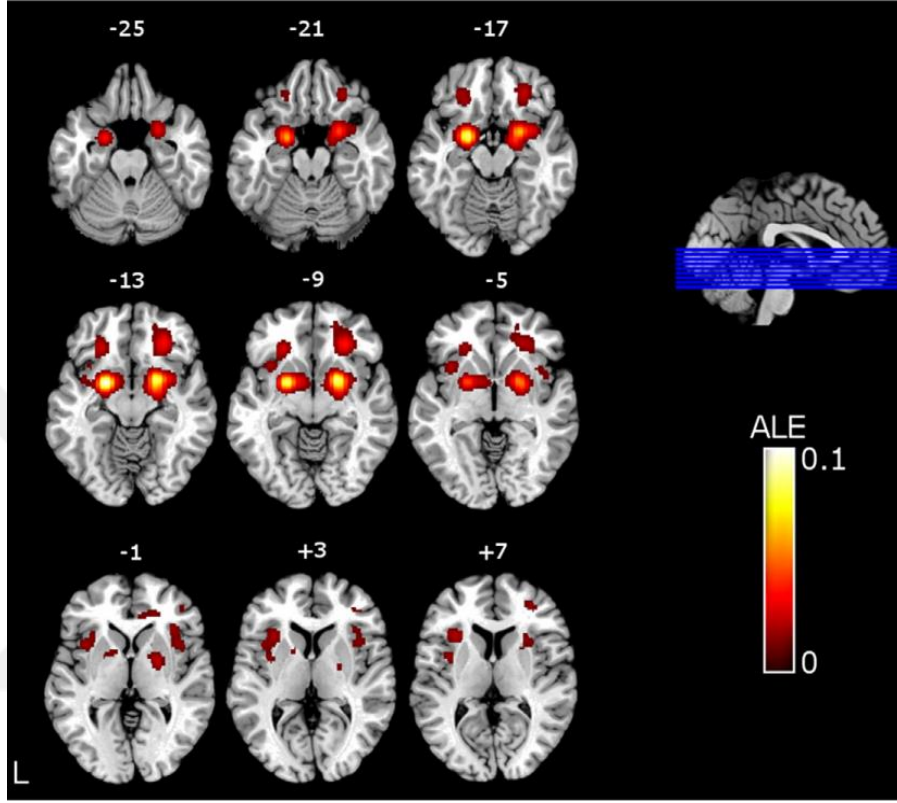
Olfaktör korteks alanlarından OFK kokunun bilişsel işlemi için çok önemli bir merkez olarak kabul edilir. OFK'de yüksek dereceli süreçler pirC'den gelen olfaktör sinyali şekillendirir ve nihai bilinçli olfaktör algıyı yaratır. Dolayısıyla OFK olfaktör duyarlılık ve ayırt etme görevleriyle ilgili süreçlere aracılık eder. OFK'nin, olfaktör bilginin diğer duysal modalitelerden ve dil sisteminden gelen bilgilerle bütünleştiği beyin alanı olduğu da bilinmektedir. Bu nedenle OFK yalnızca koku bilgisini işlemez aynı zamanda algısal karar verme ve duysal belirsizliği çözme için önemli olan süreçlerle de ilgilenir (J. Seubert, J. Freiherr ve ark., 2013).

İnsula genel olarak primer tat korteksi olarak kabul edilir; bununla birlikte kokulara cevap olarak da aktivasyon gösterir. Sadece pirC ve amigdaladan değil aynı zamanda OFK'den de girdi alır. Anterior insula'nın özellikle yemek ile ilgili olarak kemosenör bilgiyi entegre etmede rol oynadığına dair kanıtlar mevcuttur ve bu da entegre bir lezzet algısına yol açar. Ayrıca ön insula kaçınma davranışının ortaya çıkarılması için çok önemlidir ve bu nedenle yalnızca kötü koku veya trigeminal uyarıların algılanmasıyla değil aynı zamanda negatif çoklu algı ile ilgili uyarı kombinasyonlarıyla da ilişkilidir.

Olfaktör sistem duysal bilginin sadece iki sinaptan geçmesi ve duygu ve hafıza işleme ile ilgili beyin bölgelerine ulaşması bakımından benzersizdir. Hipokampus odorantlarla ilişkili belleği işlemeyi yönetir. Kokular çok canlı ve duygusal hatıraları canlandırabilir. Kokular bir zaman çizelgesinde, resimlere veya dile kıyasla erken yaşam anılarını uyandırma yeteneğine sahiptir yani resimlere veya dile kıyasla daha önceki olayları hatırlatır (J. Seubert, K. Ohla ve ark., 2015).

Olfaktör bilgiyi işlemenin ana yolu olfaktör bulbustan ve pirC'den neokortekse kadardır ancak mediodorsal talamustan neokortekse giden dolaylı bir yol da mevcuttur. Mediodorsal talamik çekirdek (MDT) pirC, amigdala, entorhinal korteksten afferentler aldığı ve OFK'ye projekte ettiği için kokuyu işlemeden sorumlu talamusun bir parçası olarak kabul edilir. Plailly ve arkadaşları bir kokuya yönelik dikkatin MDT ile neokorteks (OFK) arasındaki bağlantıyı güçlendirdiğini göstermiştir. Koku almada OB ve pirC, duysal kodlama, kazanç kontrolü ve duruma

bağlı modülasyon dahil olmak üzere primer duyuşal talamik kontrolün fonksiyonlarını devralır. Bu nedenle MDT daha yüksek dereceli olfaktör talamus olarak görülebilir (E. Courtiol, D.A. Wilson 2015).



Şekil 9. Olfaktör uyarım sırasında tipik beyin aktivasyonu. 45 fonksiyonel görüntüleme çalışmasında olfaktör beyin aktivasyonunun bir meta-analizinin sonuçları tasvir edilmiştir. pirC, OFK ve ayrıca anterior insula'nın iki taraflı aktivasyonu bulunabilir (Seubert J., Freiherr J., ve ark., 2012).

Singulat kortekste özellikle ön singulat genel olarak koku-tat entegrasyonunda yer alır ve bu nedenle tat ağının bir parçası olarak kabul edilir. Singulat korteks limbik sisteme aittir ve aktivasyonu da olfaktör uyarım sonrasında sıklıkla gerçekleşir ve bu nedenle kokularla ilgili dikkat süreçlerinde yer alabilir (- Y. Soudry, C. Lemogne 2011).

Serebellumun olfaktör işleme dahil olması, koklama derecesini koku konsantrasyonuna göre ayarlayan bir tür düzenleme merkezi olarak işlev gördüğüne işaretler. Serebellar lezyonu olan hastaların koklamaları koku konsantrasyonu

açısından değişmez olarak ve bu nedenle kokuyu tanımlamaları bozuk olarak belirlenmiştir (J.D. Mainland, B.N. Johnson 2005).

2.9.Olfaktör Disfonksiyon Türleri

Olfaktör kayıpla ilgili popülasyona dayalı çalışmalar olfaktör disfonksiyon prevalansının %22 (25-75 yaş), %19 (20 yaş) veya %24 (53 yaş) olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte koku disfonksiyonunun farkında olmama durumu da yaygındır. Koku duyusunun tam kaybının çok daha az sıklıkta görülür(%3-10). Hastalarda en sık koku kaybı etiyolojileri post viral üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) (%18-45) ve sinunazal hastalık (SNH) (%7-56), beyin travması (%8-20), toksinlere/ilaçlara maruz kalma (%2-6) ve konjenital anosmidir (%0-4) (S. Fonteyn, C. Huart ve ark., 2014).

Kokunun niteliği ile ilgili yani kalitatif bozuklukların prevalansı ise daha düşüktür. Genel popülasyonda fantosmi prevalansının %0:8 ile %2:1 arasında ve parosmi prevalansının yaklaşık %4 olduğu tahmin edilmektedir. Koku alma bozuklukları olan hastalar arasında parosmi sıklığı %10 ila %60 arasında değişmektedir (- S. Nordin, C. Murphy 1996).

Normosmi, normal olfaktör duyuyu ifade eder, hipozmi olfaktör fonksiyonda azalmayı gösterir ve anosmi olfaktör fonksiyonun kaybını gösterir. Genel anosminin yanı sıra çoğu kokunun algılandığı halde yalnızca belirli kokuların algılanamadığı özel anosmiler tanımlanmıştır. Fonksiyonel anosmi terimi, ciddi koku kaybı olan kişilerin birkaç kokuyu hala algılayabilmesini ifade eder (T.V. Getchell, R.L. Doty 1991).

Niteliksel olfaktör disfonksiyon terimi koku duyusunun niteliksel olarak değişen algısını yansıtır. Tanıları hastaların şikayetlerine dayanır. 0-3 aralığında dört dereceli olarak sınıflandırılırlar (oluşma sıklığı: günlük = 1 puan; yoğunluk: çok yoğun = 1 puan; sosyal/önemli diğer sonuçlar - kilo kaybı, günlük aktivitelerde değişiklik = 1 puan) (J. Reden, H. Maroldt ve ark., 2007).

Niteliksel olfaktör disfonksiyonlar sık görülmesine rağmen nicel koku alma bozuklukları ile ilişkili değildir. Parosmi, bir koku kaynağının varlığında kokuların çarpık algılanmasını tanımlar yani parosmiler kokular tarafından tetiklenir. Özellikle sıklıkla ÜSYE enfeksiyonlarından ve beyin travmasından sonra ortaya çıkarlar. Bozuk kokular çoğunlukla hoş olmayan olarak algılanır. Parosmilerin periferik veya merkezi

sinir seviyesindeki değişikliklerin sonucu olduğu düşünölmektedir. Niteliksel olfaktör disfonksiyon tanısı koku tanımlama testinde nispeten daha düşük puanlar veya parosmi/fantosmi olmayan hastalara kıyasla düşük olfaktör bulbus(OB) hacmi ile değerlendirilir (S. Nordin, C. Murphy ve ark., 1996., A. Mueller, A. Rodewald 2005).

Fantosmi, bir koku kaynağının yokluğunda kokuların çarpık algılanmasını tanımlar. Fantosmiler çoğunlukla travma veya ÜSYE sonrası ortaya çıkar. Strese bağlı fantosmiler de bildirilmiştir. Parosmiye benzer şekilde, fantosmiye yol ačan moleküler modifikasyonların kesin açıklaması henüz bilinmemektedir ve aynı zamanda oluşum yeri de belirsizliğini korumaktadır (J. Reden, H. Maroldt 2007).

2.9.1. Olfaktör Disfonksiyon Muayenesi

Hastanın değerlendirilmesi ayrıntılı bir öykü ile başlar. Bu demografik bilgileri, yeme, içme ve sigara içme alışkanlıklarını, başlıca hastalık ve yaralanmaların listesini, semptomların başlamasıyla ilgili olarak alınan ilaçları, mevcut hastalık öyküsünü, tiroid bezi ve diyabet gibi endokrin bilgileri, tıkanıklık, kapanma ve burun akıntısı ve koku alma duyusunda değişiklikler dahil genel burun sağlığını içermelidir. Spesifik burun muayenesi nazal endoskopiye içermelidir. Radyolojik değerlendirme, tümörlerin veya vasküler formasyonların varlığını belirlemek, OB'nin hacmini değerlendirmek, olfaktör sulkus derinliğini ölçmek ve paranazal sinüsleri araştırmak için yararlıdır. Özellikle OB'nin hacmi aynı zamanda prognostik bilgi taşır. Buna göre OB hacmi ne kadar büyükse iyileşme olasılığı o kadar yüksek olduğu değerlendirilir (C. Huart, T. Meusel ve ark., 2011., C. Huart, P. Rombaux ve ark., 2013).

2.9.2.Koku Değerlendirilmesinde Psikofiziksel Yöntemler

Koku almanın psikofiziksel testinin temel ilkesi, hastayı bir kokuya maruz bırakmak ve bu maruz kalmaya karşı oluşturulan cevapları toplamaktır. Olfaktör fonksiyon için çoğu koku tanımlamasına dayanan çok sayıda test mevcuttur. Bu testler olfaktör disfonksiyon için hızlı tarama araçları olarak hizmet eder. Tüm koku testleri güvenilir ve geçerli olmalıdır. Tarama araçlarından ayrı olarak bu testler sırasıyla; sağlıklı ve hastalıklı deneklerden oluşan örneklemeler üzerinde elde edilen ve doğrulanmış normatif verinin mevcudiyetini gerektiren, anosmik, hiposmik ve normosmik denekler arasında ayırım yapmalıdır. Bu gereksinimlerin çoğu yalnızca birkaç koku testi için geçerlidir. En iyi onaylanmış olfaktör testler arasında University of Pennsylvania koku tanımlama

testi (UPSIT), Connecticut Chemosensory Clinical Research Center testi ve Sniffin' Sticks yer alır (G.K.L. Kobal, M. Wolfensberger ve ark., 2000).

Koku tanımlama testi zorunlu bir seçim paradigması içinde sunulur. Denekler tanımlayıcı bir listeden eşik üstü konsantrasyonlardaki kokuları tanımlamalıdır. Örneğin deneklere bir gül kokusu verilir ve kokunun muz, balık, gül veya kahve olup olmadığı sorulur; bu tür görevlerin yerine getirilmesi sağlıklı insanlar için kolay iken koku kaybı olan insanlar için çok zordur. Zorunlu seçim prosedürü hastaların cevap eğilimini kontrol eder. Testin sonucu doğru tanımlanmış öğelerin toplamına karşılık gelir. Koku tanımlama testleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Test ne kadar çok koku içeriyorsa o kadar güvenilirdir. Tanımlama testleri çeşitli kültürlerle göre belirlenmelidir çünkü tüm kokular her yerde bilinmez; örneğin birçok Avrupalı kış yeşili ve kök birasının kokusunu bilmezken bu koku Amerika Birleşik Devletlerinde iyi bilinmektedir (R.L. Doty, A. Marcus 1996., I. Konstantinidis, A. Printza ve ark., 2008).

Eşik testlerinin amacı bir deneği aynı kokunun artan ve azalan konsantrasyonlarına tekrar tekrar maruz bırakarak bu koku için en az saptanabilir konsantrasyonu belirlemektir. Ayrım testleri, görevleri temel olarak üç alternatifli bir zorunlu seçim tekniğinden oluşur. Uygulanan kokulardan ikisi aynı, biri farklıdır. Deneklerin görevi farklı olanı bulmaktır. Koku eşiği ve koku ayırt etme testleri, koku tanımlama testleri ile birlikte tekrar tekrar kullanılabilir (I. Croy, K. Lange ve ark., 2009., R. Weierstall, B.M. Pause 2012).

Genel olarak tanımlama ve ayırt etme testlerinin merkezi olfaktör işlemi yansıttığına inanılırken eşik testlerin periferdeki olfaktör işlevi daha güçlü bir dereceye kadar yansıttığı düşünülür. Örneğin kronik rinosinüzitli hastalarda düşük eşik puanı ve normal tanımlama ve ayırım sıklıkla görülür (J. Lotsch, H. Reichmann ve ark., 2008).

2.9.3.EOG ve Odorant-Olaya İlişkin Potansiyeller

Elektroolfaktogramlar (EOG), koku alma uyarısına yanıt olarak ortaya çıkan olfaktör epitelin elektriksel potansiyelleridir. EOG, olfaktör reseptör nöronlarının (ORN'ler) jeneratör potansiyellerinin toplamını temsil eder. Bu teknik örneğin insan olfaktör epitelinin fonksiyonel karakterizasyonu için önemli olsa da insan EOG'si ile ilgili

sadece birkaç rapor bulunmaktadır. Özellikle hastalarda yayınlanmış bir araştırma bulunmamaktadır (T. Hummel, J. Mojet ve ark., 2006).

Olayla ilgili potansiyeller EEG'den türetilen sinyallerdir. Elektromanyetik alanlar oluşturan kortikal nöronların aktivasyonundan kaynaklanırlar. Arka plan elektroensefalogram (EEG) aktivitesinden olayla ilgili potansiyelleri (ERP) çıkarmak için uyaranlar tekrar tekrar sunulur ve daha sonra bireysel kayıtların ortalaması alınır, bu da sinyal-gürültü oranını iyileştirir (rastgele aktivasyon çıkarılır, rastgele olmayan etkinleştirme kalır). Uyaranlar tekdüze bir ortamda aşırı bir başlangıçla (< 20 ms) sunulur, öyle ki uyaran başlangıcı mümkün olduğu kadar çok kortikal nöronun aktivitesini senkronize eder. Olfaktör ERP, nöronal aktivasyonun doğrudan bağıntılarıdır; mikrosaniye aralığında yüksek bir zamansal çözünürlüğe sahiptirler ve deneğin yanıt eğiliminden bağımsız olarak elde edilebilirler ve adli incelemeler için çok uygundurlar (T. Hummel, G. Kobal, 2001).

Kobal ve arkadaşlarının geliştirdiği sistemde kokular burnun içinden verilir. Koku pulsasyonları sürekli akan bir hava akımına gömülü olduğundan kokulu uyaranların sunumu mekanik veya termal duyumlar üretmez. ERP'de pik noktalar erken veya geç oluşabilir. N1 gibi daha önceki pikler, eksojen uyarıcı özelliklerini daha büyük ölçüde kodlar (uyarıcının doğası ile ilgili), daha sonraları endojen bileşenler (uyarıcının anlamı ile ilgili) kodlama yapılır (B.M. Pause, B. Sojka ve ark., 1996).

Manyeto-ensefalografik teknikler kullanılarak CO₂ ile trigeminal stimülasyona verilen yanıtların kortikal merkezleri sekonder somato-duyusal kortekste lokalize edildi, olfaktör stimülasyona yanıt olarak lokalizasyonlar insulanın anterior-santral kısımlarında, para-insüler kortekste ve superior temporal sulkusta bulundu (B. Kettenmann, T. Hummel ve ark., 1996). EEG'ye dayanan bir çalışma, insanlarda olfaktör bilginin ilk olarak uyarılmış nostrile ipsilateral olarak işlendiğini ve ardından her iki yarıkürede olfaktör bilgiyi işlemedeki ana merkezleri sırayla aktive ettiğini ileri sürmektedir (A.M. Lascano, T. Hummel ve ark., 2010).

2.9.4.Olfaktör Bölge- fMRI ve PET

Beyin görüntüleme yöntemleri insan olfaktör sistemini ayrıntılı olarak incelemeyi sağlar. Elektroensefalogram (EEG) ve manyeto-ensefalogramın (MEG) aksine PET ve fMRI kan akışıyla ilgili değişiklikleri büyük ölçüde yansıtır. PET ve fMRI nispeten

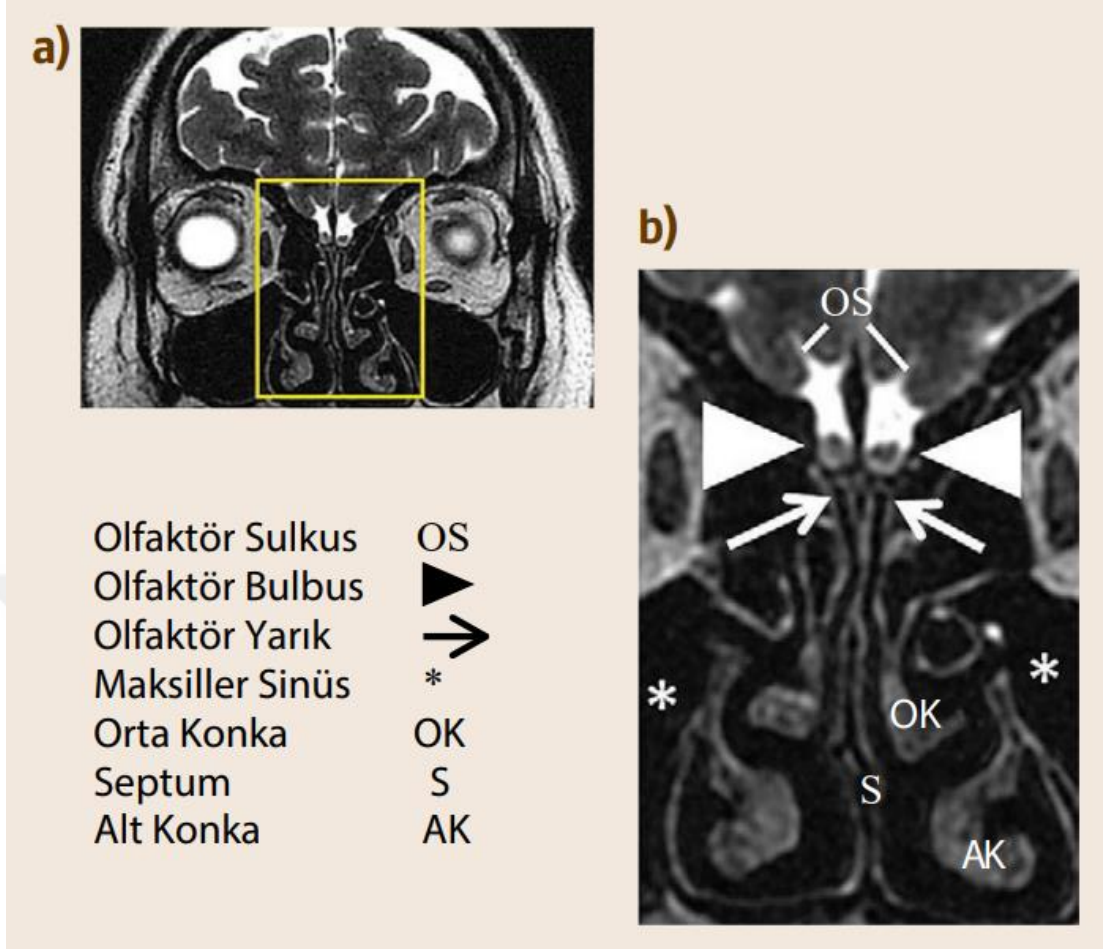
düşük bir zamansal çözünürlüğe sahipken EEG ve MEG'den daha iyi bir uzaysal çözünürlük sergilerler (E. Iannilli, T. Bitter ve ark., 2011).

2.9.5.Olfaktör Disfonksiyona Sebep Olan Hastalıklar

Hastaların öyküsü tipik olarak, koku alma duyularını kaybettikleri bir soğuk algınlığı epizoduyla başlar. Olfaktör bozukluklarından bakteriyel enfeksiyonlardan ziyade viral (grip, parainfluenza virüsleri tip III, rinovirüs, koronavirüs ve Epstein Barr) enfeksiyonlar sorumludur (M. Suzuki, K. Saito ve ark., 2007).

Travma sonrası koku alma bozukluklarının oksipital travmadan sonra ortaya düşünülmektedir. Darbe lezyonlarının veya fila olfaktörlerin yırtılmasının anosmiye veya hipozmiye yol açtığı belirtilmektedir. Travma sonrası koku kaybının varlığı tanımlanmış olmasına rağmen çoğu koku alma bozukluğu gibi sistematik olarak çok az ilgi görmüştür. Koku kaybı travmanın ciddiyeti ile ilişkilidir. Olfaktör sistemin hasarlı kısımları çoğunlukla kribriform plakayı geçen fila olfaktörlerdir. Ancak orbitofrontal korteks ve girus rektus gibi merkezi yapıların da kafa travmasından etkilendiği belirtilmiştir. ÜSYE sonrası koku alma bozukluğuna benzer şekilde bu hastalarda travmadan birkaç ay sonra parosmi ve fantosmi gelişmeye eğilimlidir. Travma sonrası koku alma bozukluğu olan hastaların çoğu, değişikliği bir miktar gecikmeyle fark ederler (V. Gudziol, I. Hoenck ve ark., 2014).

Sinunazal bozukluklar koku alma kaybının en sık nedenlerini oluşturur. Bu, nazal kavitenin mekanik obstrüksiyonuna (septal deviasyon, nazal polipozis, konjesyonal mukoza) ve kronik rinosinüzitin inflamatuvar bileşenine bağlıdır. Alerjik ve komplike olmayan kronik rinosinüzit gibi sinunazal bozuklukları olan diğer hasta gruplarında da hafif koku alma bozuklukları tanımlanabilir. Travma sonrası ve ÜSYE sonrası koku disfonksiyonlarının aksine bu hastalar nadiren parosmi veya fantosmi sergilerler (B.A. Stuck, A. Blum ve ark., 2003).



Şekil 10. Olfaktör bulbus dahil olmak üzere başın koronal kesitleri (MR taramaları): (a) tüm kafanın kesiti; (b) Baş bölümünün tamamında belirtilen dikdörtgen bölümün büyütülmesi.

Olfaktör kayıp idiyopatik Parkinson hastalığı (IPH) olan hastalarda yaygındır. Azalmış koklama hacmi, olfaktör işlevdeki azalmaya katkısı olsa da pasif koku alma uyarısına yanıt olarak alınan elektrofizyolojik kayıtlar IPD'de koku alma bozukluğunun varlığını açıkça ortaya koymuştur. Bu olfaktör eksiklik o kadar güvenilirdir ki IPD'nin bir belirteci olarak kullanılabilir. Başka bir deyişle koku alma fonksiyonu normal olan bir hasta IPH semptomları ile başvurursa tanı yeniden araştırılmalıdır. Koku kaybı, motor semptomların başlangıcından 4-6 yıl önce ortaya çıkar. Koku kaybı Alzheimer hastalığında da düzenli olarak gözlenir ve çoklu sistem atrofisi, Huntington hastalığı ve motor nöron hastalığında çok daha düşük sıklıkta/daha az belirgindir (G.W. Ross, H. Petrovitch ve ark., 2008., C. Hawkes 2006).

Diyabet, koku alma bozukluklarıyla ilgili olarak araştırılan endokrin hastalıkları arasındadır. Çalışmalar, diyabetik hastalarda özellikle olası bir diyabetik mikro-anjiyopati veya periferik polinöropati ile uyumlu bir periferik pato-mekanizma gösteren eşik seviyelerinde hafif koku eksiklikleri ortaya koymaktadır. Bununla birlikte diyabette koku alma bozukluğu nispeten hafiftir. Geniş çalışma örneklemelerinde tanımlama testleri ile yürütülen çalışmalar diyabetli hastaların sağlıklı kontrollere kıyasla kokuları tanımlama yeteneğinde azalma olmadığı bildirilmiştir ve koku alma kaybının komplike diyabet II'de en belirgin olduğunu gösteren kanıtlar vardır (A. Naka, M. Riedl ve ark., 2010).

Böbrek ve karaciğerin hastalıkları koku alma fonksiyonunun azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu hastalarda koku alma bozuklukları özel bir öneme sahiptir çünkü yetersiz beslenmenin potansiyel bir nedeni olarak tartışılmaktadır. İlaçlar koku alma kaybına neden olabilir. Bu kardiyovasküler ilaçlar arasında antihipertansif ilaçlar, antibiyotikler ve kemoterapötik ajanlardan söz edilmektedir. Bununla birlikte çoğu bilgi vaka raporları temelinde toplanmıştır (L. Hastings, M.L. Miller 2007).

İzole konjenital anosmi yaklaşık 1:8000'lik bir sıklıkta ortaya çıkar ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme daha kesin bir tanı ortaya konulur. Frontal görüntüleme düzlemlerinde yetersiz gelişim gösteren veya gelişim göstermeyen olfaktör bulbuslar görüntülenebilir. Bu düzlem aynı zamanda OB'nin olmaması veya az gelişmiş olması durumunda düzleşen olfaktör sulkusun değerlendirilmesine izin verir. Bu, özellikle bulbusun tanımlanması her zaman kolay olmadığı için doğuştan anosminin önemli bir göstergesidir. Bir sendromun parçası olarak konjenital/doğuştan anosmi Kallmann sendromudur; burada azalmış koku alma işlevi hipogonadotropik hipogonadizm ile ilişkilidir yani gonadotropinler olarak adlandırılan hormon düzeylerinin azalması nedeniyle gonadların gelişiminin olmaması/yavaşlaması ile karakterizedir (I. Croy, S. Negoias ve ark., 2012., H.G. Karstensen, N. Tommerup 2012).

2.9.6.Olfaktör Disfonksiyonlarda İyileşme ve Tedavi

Yaşa bağlı anosmi kendiliğinden iyileşme göstermez. Sinunazal koku bozuklukları zamanla kötüleşme eğilimindedir ve bu da tipik olarak koku alma duyusunun kademeli olarak kaybıdır. Bu da tüm sürecin fark edilemeyeceği veya hastaların retronazal koku

alma fonksiyon kaybından değil, sadece ortonazal kayıptan şikayetçi oldukları bir duruma yol açar. Toksik ve ilaca bağlı koku bozuklukları, ilaç alımı kesildiğinde düzelebilir (A. Welge-Luessen, M. Wolfensberger 2003).

Çalışmalar ÜSYE ve travma sonrası bozuklukların iyileşme oranlarının ilk yıl içinde en yüksek olarak bildirmiştir. Bu muhtemelen olfaktör nöronların yenilenme yeteneğinden kaynaklanmaktadır. ÜSYE sonrası bozukluklar anosmiden çok hipozmiye neden olmalarından dolayı travma sonrası bozukluklara kıyasla daha iyi bir prognoza sahiptir. Vakaların yaklaşık %5'inde tam iyileşme gözlemlenebilirken tüm hastaların %60'a varan kısmı takip eden yıllarda bazı koku alma fonksiyonlarında kısmi iyileşme yaşar (H.J. Duncan, A.M. Seiden 1995., J. Reden, A. Mueller ve ark., 2006).

Özellikle koku alma disfonksiyonunu tedavi etmek için cerrahi işlem nadiren yapılır. Ancak hastalarda postoperatif olfaktör fonksiyon düzelmesi bildirilmektedir. Koku alma fonksiyonu ölçüldüğünde preoperatif hiposmi olan hastaların %25'i ve preoperatif anosmi olan hastaların %5'inde farklı bir tablo ortaya çıkmaktadır. Koku duyusu açısından eozinofili ve yüksek derecede polipozisi olan hastalarda burun cerrahisi en yüksek başarı oranlarını sağlamıştır. Yine kadınlarda ve aspirin intoleransı olan hastalarda daha yüksek başarı oranları bulunmuştur (J. Pade, T. Hummel 2008., A. Minovi, T. Hummel ve ark., 2008).

Kortikosteroidler, etkileri lipokortinin indüksiyonu yoluyla fosfolipaz A2'nin inhibisyonu dahil olmak üzere bir dizi farklı yolla üretilen antiinflamatuvar ilaçlar olarak işlev görür. Submukozal ödem ve mukozal hipersekresyonu azaltırlar ve böylece nazal açıklığı arttırırlar. Sistemik olarak uygulanan steroidler birçok SND hastasında yardımcı etken olarak işlev görür. Anti-inflamatuvar aktiviteye ek olarak kortikosteroidlerin olfaktör Na-K-ATPaz üzerindeki etkileri yoluyla ORN fonksiyonunu modüle ederek koku alma fonksiyonunu doğrudan iyileştirdiği tahmin edilmektedir (M.H. Stevens 2001., V.A. Schriever, C. Merkonidis ve ark., 2012).

Steroidler sistemik veya yüzeysel olarak uygulanabilir. İdiyopatik koku alma disfonksiyonu ile ilgili olarak sistemik uygulama sıklıkla tanı amaçlı olarak uygulanır. Sistemik steroidler koku alma fonksiyonunu iyileştiriyorsa, tedaviye tipik olarak lokal olarak uygulanan steroidlerle devam edilir. Sistemik steroidlerin lokal steroidlere

kıyasla daha yüksek bir terapötik etkinliğe sahip olmasının nedeni, olfaktör yarığa ulaşan sadece birkaç damlacık ile spreyn burun boşluğunda birikmesiyle ilgili olabilir. Esasında burun boşluğunun etkin bir şekilde korunan bir bölgesinde yer alan olfaktör epitele sadece küçük bir miktar nazal olarak uygulanan ilacın ulaştığı gösterilmiştir. Bu durum spreyn olfaktör epitele daha etkili bir şekilde ulaşabilmesi için burun boşluğuna daha fazla erişimi sağlayan daha uzun araçların kullanılmasıyla giderilebilir (M.S. Benninger, J.A. Hadley ve ark., 2004., M. Scheibe, C. Bethge ve ark., 2008).

ÜSYE sonrası koku disfonksiyonu, hem fonksiyon hem de sayı olarak ORN'nin bozulmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. URTI sonrası anosmiye sayısız tedavi denenmiş olsa da şimdiye kadar hiçbir farmakolojik tedavi açıkça ortaya konmamıştır.

Olfaktör disfonksiyonun konservatif tedavisi için çok sayıda yöntem önerilmiştir. Bunlardan biri de diyabetik nöropati tedavisinde kullanılan alfa-lipoik asittir (ALA). ALA'nın etkisi hem deney hayvanlarında hem de insanlarda iyi tanımlanmıştır. Sinir büyüme faktörü, madde P ve nöropeptid Y'nin ekspresyonunu uyardığı bilinmektedir. Motor sinir iletim hızını ve ayrıca mikro sirkülasyonu artırır. ALA ayrıca nöroprotektif yeteneklere de sahiptir. Çalışmalar bunun ÜSYE sonrası koku kaybında faydalı olabileceğini göstermiştir. NMDA-antagonist caroverin ile ilgili çalışmalar da yapılmıştır. Bunun etkisi için mekanizma; hem NMDA antagonistik etkilerinin bir sonucu olarak OB'de azalmış geri beslemeli inhibisyonunu hem de glutamatın eksitotoksik etkisinin antagonizmini içerir (T. Hummel, S. Heilmann ve ark., 2002., C. Quint, A.F.P. Temmel ve ark., 2002).

Çok sayıda çalışma 12 veya daha fazla hafta boyunca gerçekleştirilen koku alma eğitiminin yararlılığını göstermektedir. Hastalar günde iki kez dört yoğun kokuya maruz kalırlar (gül, okaliptus: okaliptüs, limon, karanfil). Farklı laboratuvarlardan yapılan bir dizi çalışma, kokularla eğitim alan hastaların böyle bir eğitim almayan hastalara göre koku alma işlevinde önemli bir iyileşme yaşadığını göstermektedir. Bu eğitimin etkinliği hakkında koku alma epitelinde veya OB'de yenilenme kapasitelerinin olası uyarımı ile ilgilidir (T. Hummel, K. Rissom ve ark., 2009., I. Konstantinidis, E. Tsakiropoulou ve ark., 2013., K. Geissler, H. Reimann ve ark., 2014).

2.10. COVID-19 ve Olfaktör Disfonksiyonlar

2019 koronavirüs hastalığına (COVID-19) neden olan şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2 (SARS-CoV-2), 1918 influenza A virüsü alt tipi H1N1 influenza salgınından bu yana en büyük pandemiden sorumludur. Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanınan semptomlar öksürük, ateş, yorgunluk ve nefes almada zorluktur. Hasta tarafından bildirilen koku ve tat kaybı, COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir ve yakın tarihli bir meta-analiz COVID-19 hastalarının %45'inde koku alma bozukluğu olduğunu göstermiştir (Cheng X, Liu J. ve ark., Hoang M.P., Kanjanaumporn J. Ve ark. 2020). Olfaktör disfonksiyon dediğimiz bu fenomen COVID-19 geçiren hastalarda aniden başlar ve hastalıktan birkaç gün önce ile birkaç gün sonraya kadar süre içinde ortaya çıkabilir. Olfaktör disfonksiyon şiddetli hipozmiden anosmiye kadar değişebilir, parosmi veya fantozmi gibi niteliksel bir etkiye veya hipozmi veya anosmi gibi niceliksel etkilere sahip olabilir (Vaira LA, Salzano G. ve ark., 2020). Yakın tarihli ve iki milyondan fazla katılımcıyı içeren bir gözlemsel çalışmada koku ve tat kaybının yorgunluk, ateş veya öksürük dahil olmak üzere diğer tüm semptomlardan daha belirleyici olduğunu ortaya koymuştur (Menni ve ark., 2020).

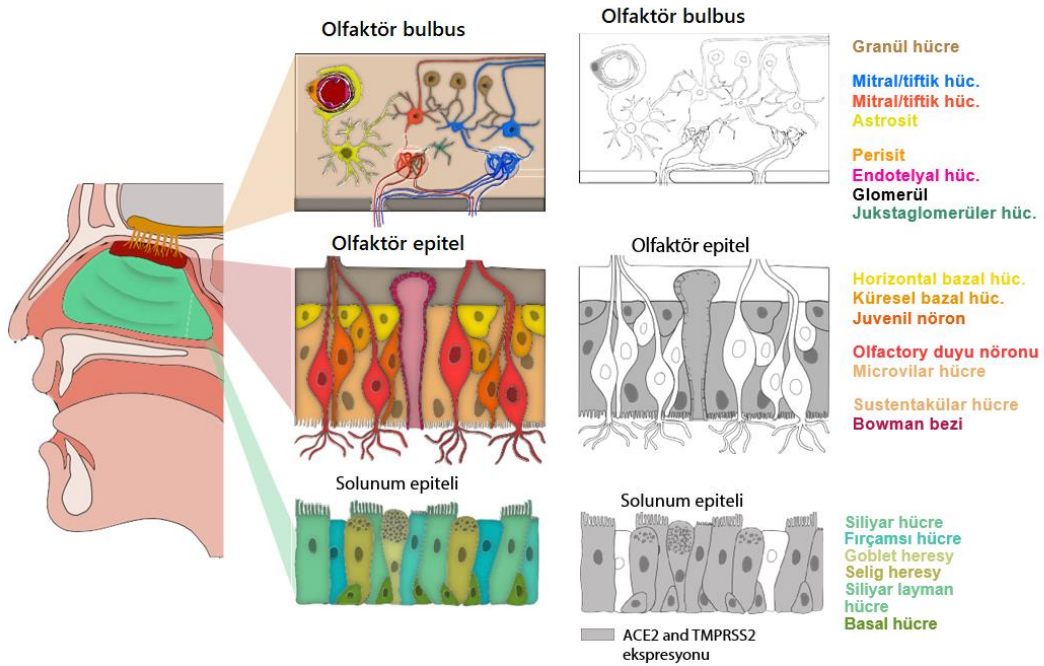
COVID-19 ile kimyasal duyulardaki değişiklikler arasındaki yakın ilişki, SARS-CoV-2'nin olfaktör uyarıları tespit etmek ve koku algısını oluşturmakla görevli hücreleri ve devreleri değiştiriyor olabilir. Bu patofizyolojik mekanizmaların belirlenmesi, olası tedavilerin geliştirilmesinin yanı sıra SARS-CoV-2 enfeksiyonunu tespit etmek için klinik kemosensöriyel değerlendirmelerin tasarımı için önemlidir. SARS-CoV-2, pandemik MERS-CoV ve SARS-CoV ile daha az bilinen ancak daha yaygın endemik koronavirüsler HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-229E ve HCoV-NL63'ü içeren koronavirüs ailesine aittir. Endemik koronavirüsler üst solunum yollarını enfekte edebilir ve sıklıkla soğuk algınlığına neden olur ve bu da koku ve tat hem akut hem de kronik değişikliklerle ilişkilidir (Rowan ve ark., 2015, Wood ve ark., 2011). Kokudaki akut viral aracılı değişiklikler için önerilen başlıca mekanizmalar; mukozanın şişmesi ve mukus üretiminin artmasına bağlı açıklık kaybının neden olduğu iletim bozuklukları, mukus bileşimindeki değişiklikleri ve sitokinler gibi

enflamatuar ara ürünlerin lokal salınımının neden olduğu koku alma sinyalizasyonundaki ikincil değişiklikleri içerir (Chen ve ark., 2019, Victores ve ark., 2018). Viral enfeksiyonlu hastalarda uzun süreli (yani aylar) viral sonrası anosmiye yol açar, bunun olfaktör epitelindeki (OE) koku tespitinden sorumlu olfaktör duyu nöronlarının (ODN'ler) doğrudan hasarından kaynaklandığı düşünülür. Bu hastalarda olfaktör fonksiyonunun kısmen veya tamamen iyileşmesi, olfaktör epitelde uzun zaman dilimlerinde hasarlı ODN'lerin yerini alabilen kök hücrelerin toplanmasından kaynaklanmaktadır. İyileşme sürecine genellikle juvenil ODN'ler ile olfaktör bulbus (OB) glomeruluslardaki sinaptik bağlantı hatalarıyla ilişkili parosmiler (koku algısının bozulmaları) eşlik eder (Rombaux ve ark., 2009). Fakat bazı post-viral anosmi vakalarının merkezi sinir sistemi yapılarına viral hasarın bir sonucu olduğu varsayılmıştır; bu durumlarda, koronavirüslerin ve diğer virüslerin doğrudan ODN aksonları yoluyla veya dolaylı olarak kribriform plakadaki deliklerden geçerek OB'ye erişim sağladığı düşünülmektedir (Van Riel ve ark., 2015).

Birçok COVID'li hasta anosmiyi ilk semptomları olarak rinore veya burun tıkanıklığı yokluğunda bildirir, bu da inflamasyonun patogenezin önemli bir bileşeniye, bunun genel olmaktan çok lokal olduğunu düşündürür (Giacomelli ve ark., Galougahi ve ark., 2020).

Koronavirüslerin yüzeyini kaplayan S (spike) proteinleri, konakçı hücrelere bağlanmak için spesifik hücresel reseptörlerle etkileşime girer; bağlanmayı, viral girişi mümkün kılan füzyonu teşvik eden alanları ortaya çıkaran proteaz aracılı S protein bölünmesi takip eder. SARS-CoV-2, S proteini ile hedef hücrelerdeki Anjiyotensin I Dönüştürücü Enzim 2 (ACE2) reseptörü arasındaki etkileşimler yoluyla hücreleri enfekte eder; ACE2, kan basıncını ve tuzlu su dengesini düzenleyen renin-anjiyotensin sisteminde önemli bir modülatör rol oynar. Enfeksiyon, konak hücrelerin serin proteaz TMPRSS2 tarafından S protein bölünmesini gerektirir ancak diğer proteazlar da buna dahil olabilir (Hoffmann ve ark., ; Zang ve ark., 2020). HCoV-NL63 dışında endemik koronavirüsler birincil hücresel reseptör olarak ACE2 kullanmaz bu da muhtemelen patofizyolojideki temel farklılıkların altında yatan moleküler bir ayrımdır. SARS-CoV ayrıca ACE2'yi ana reseptörü olarak kullanır ve bir vaka çalışmasında SARS-CoV enfeksiyonu anosmi ile ilişkilendirilmiştir (Hwang, 2006), ancak (COVID-19'dan farklı olarak) kemosensör rahatsızlıklar SARS'ın bir özelliği değildir. SARS-CoV ve

SARS-CoV-2 arasındaki kemosenör sistemler üzerindeki etkileri açısından farklılıklar, SARS-CoV-2 spike proteininin reseptör bağlama alanı, ACE2'yi SARS-CoV'unkinden daha yüksek afiniteyle ve farklı bir bağlanma moduyla bağladığından biyofiziksel farklılıklarla ilişkili olabilir. ACE2'nin protein dizisindeki tür varyasyonu bunun SARS-CoV-2 S proteinine olan afinitesini önemli ölçüde etkiler ve bu da farklı model organizmaları enfeksiyona farklı şekilde duyarlı hale getirir (Wan ve ark., 2020, Zhao ve ark., 2020). Hou ve Sunnak tarafından yapılan iki çalışma nazal solunum epitelindeki (SE) hücrelerin trakea veya akciğerleri kaplayan SE'deki hücrelere göre daha yüksek SARS-CoV-2 giriş gen ekspresyonuna sahip olduğunu bildirmiştir. Bu veri nazal epitelin virüs için büyük bir rezervuar görevi görebileceğini düşündürmektedir (Hou ve ark., Sunnak ve ark., 2020), (Şekil 11).



Şekil 11. Nazal Solunum Epitelinde, Olfaktör Epitelde ve Olfaktör Bulbusta ACE2-Pozitif Hücreler. Solunum ve olfaktör epitelin yanı sıra beyindeki olfaktör bulbusun renklendirildiği insan kafasının sagittal görünümünün şeması (solda). Her doku için anatominin bir şeması ve bilinen ana hücre tipleri gösterilmektedir (ortada). Burun hem solunum hem de olfaktör epitelini içerir. Olfaktör epitel üst konkanın medial kısmı ve nazal septumun üst kısmı ile sınırlıdır, solunum epitel ise üst hava yolu ile sürekli. Olfaktör epiteldeki olfaktör duyu nöronları kokuları algılamaktan sorumludur, farelerde ve insanlarda yaşam boyunca sürekli olarak yenilenirler. Olfaktör epitel ayrıca diğer destek ve nöronal olmayan hücre tiplerini ve

ayrıca yaralanmaya yanıt veren ve olfaktör epitel hücre tiplerini yeniden oluşturabilen horizontal bazal kök hücreleri rezerve eder. Solunum epitelinde; bazal progenitör hücreler, siliyer ve salgı hücreleri de dahil olmak üzere tüm epitel hücre tiplerini üretir. Beyindeki olfaktör bulbusta olfaktör duyu nöronlarından gelen aksonlar glomerül ve mitralde birleşir. (Durante ve ark., 2020, Schwob ve ark., 2017).

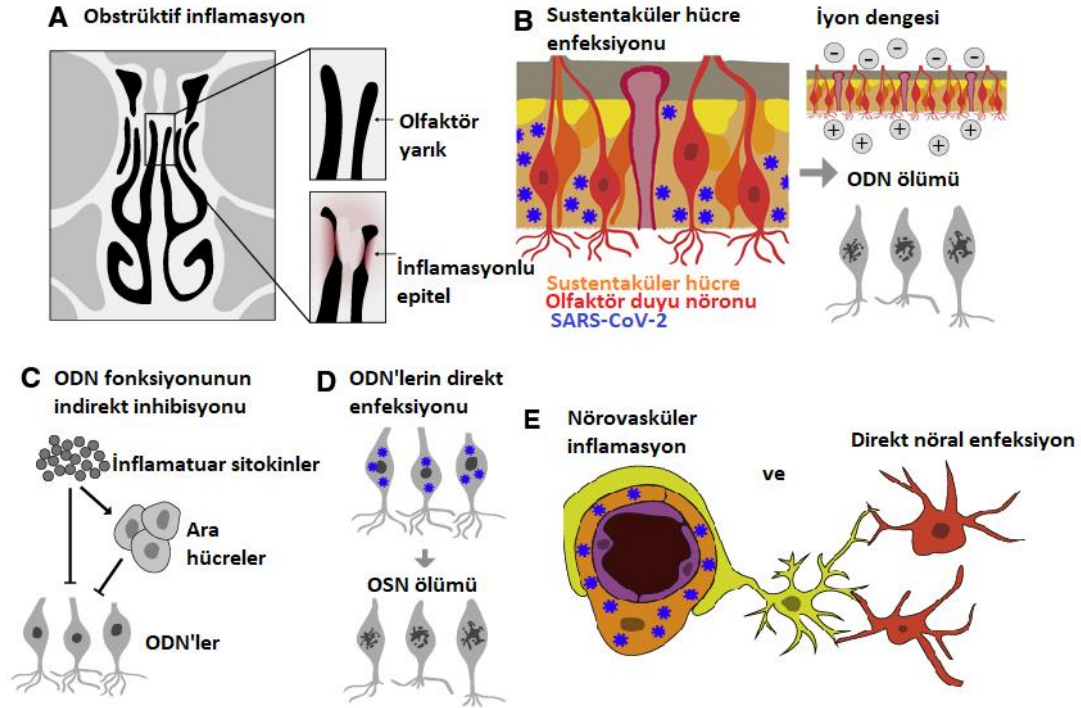
2.11. COVID-19 Sonrası Olfaktör Disfonksiyonların Olası Mekanizmaları

Olfaktör epitel; olgunlaşmamış ve olgun ODN'ler, sustentaküler, Bowman bezi ve mikrovillar hücreler gibi nöronal olmayan hücre tipleri ve küresel ve horizontal bazal hücreler ve kök hücreler dahil olmak üzere çoklu hücre tiplerinden oluşan karmaşık bir kemosensör dokudur. Sustentaküler hücreler özellikle ODN'lerle yakından ilişkilidir koku algılamayı sağlayan duyuşal dendritik silyaları sararlar. Fareden insana değişen türler kullanılarak yapılan çalışmalarda OE'de ACE2 ve diğer viral giriş genlerini eksprese eden hücre tipleri araştırıldı. Bu çalışmalara göre ODN'lerin ACE2'yi eksprese etmediği sonucuna varılmıştır. Bunun yerine ACE2 ve TMPRSS2'nin birlikte ekspresyonu destek hücrelerinde (sustentaküler, Bowman bezi ve mikrovillar hücreler dahil) ve hasardan sonra epiteli yeniden dolduran kök hücrelerde gözlenmiştir (Brann ve ark., 2020, Chen ve ark., 2020, Fodoulion ve ark., 2020, Ziegler ve ark., 2020). Dolayısıyla ACE2 ve TMPRSS2'nin birlikte ekspresyonu, OE destek hücrelerinin SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ilk hedefleri olabileceğini düşündürmektedir.

Olfaktör epiteldeki lokalize inflamasyon, insanlarda toplam nazal epitelyumun sadece %5'ini oluşturan OE'ye ulaşmak için havanın aktığı burun epitelinin üst bölgelerinde yer alan bir çift dar geçit olan olfaktör yarıkları bloke edebilir. Yapılan bir çalışmada anosmi ile başvuran bir COVID-19 hastasının yakın tarihli bir BT görüntüsü olfaktör yarıklarının tıklandığını ortaya koymuştur (Eliezer ve ark., 2020). Ayrıca destek hücrelerinin enfeksiyonu ve eşlik eden enflamasyon, ODN fonksiyonunu hücreden bağımsız bir şekilde etkilediği gösterilen sitokinler gibi enflamatuvar ara maddelerde lokal artışlara neden olabilir. Torabi ve ark.'larının yaptığı yakın tarihli bir çalışmada enfekte hastaların OE'sinde yüksek seviyelerde inflamatuvar sitokinler olduğunu göstermektedir (Torabi ve ark., 2020). Burada sitokinler ODN'ler tarafından olfaktör reseptör (OR) genlerinin ekspresyonunu dolaylı olarak düşürerek koku algısında

önemli değişikliklere neden olabilen inflamatuvar ara maddeler olarak işlev görmektedir.

Destek hücrelerinin SARS-CoV-2 enfeksiyonu, OE mikro-ortamının işlevini olumsuz yönde değiştirebilir. Örneğin Bowman bezleri normal koku tespiti için gerekli olan mukus salgılar. Sustentaküler ve mikroviller hücreler yapısal olarak duyuşal nöronları, fagositoz ve potansiyel olarak zararlı ajanları detoksifiye eder, inflamatuvar sitokinler üretir, glikozun ODN'lere verilmesi yoluyla enerjiyi yönetir ve yerel tuz ve su dengesini korur. Bu nedenle destek hücrelerine verilen hasar iyon gradyanlarını değiştirme potansiyeline sahiptir ve bu da ODN ateşleme oranlarını ciddi şekilde etkileyebilir (Baxter ve ark., 2020, Lemons ve ark., 2017). Normalde hareketsiz olan ancak hasarlı OE'nin yenilenmesinde özellikle önemli bir rol oynayan bazal hücreler de ACE2'yi eksprese eder. Bu hücrelerin enfeksiyonu bu nedenle uzun zaman ölçeklerinde fonksiyonel iyileşmeyi yavaşlatabilir (Şekil. 12).



Şekil 12. Olfaktör Bozuklukların Olası Mekanizmaları. A) COVID-19 hastaları yaygın burun iltihabı veya tıkanıklığı gibi üst solunum yolu enfeksiyonlarında ortak özelliklerin yokluğunda koku alma kaybı bildirmiştir. Bu semptomlar SARS-CoV-2 enfeksiyonunun olfaktör yarıklarda lokalize olan inflamasyona neden olabileceğini düşündüren son BT

görüntüleme ile tutarlıdır (Eliezer ve ark., 2020). B) Olfaktör epiteldeki sustentaküler hücreler, Bowman bezi hücreleri ve mikroviller hücreler hem ACE2 hem de TMPRSS2 eksprese eder ve doğrudan SARS-CoV-2 ile enfekte olabilir. Destek hücre enfeksiyonu olfaktör mukusta değişikliklere veya olfaktör sinyalleme engelleyebilecek iyon dengesizliklerine neden olabilir. Bu tür değişiklikler hızla tersine çevrilebilir. Hayvan modellerinde bu destek hücrelerinin kaybı, koku alma duyu nöronlarının ölümüyle de sonuçlanabilir. C) İnflamatuvar sitokinler ayrıca olfaktör duyu nöron fonksiyonunu doğrudan veya dolaylı olarak inhibe edebilir. D) Mevcut veri sustentaküler ve diğer destek hücrelerinin SARS-CoV-2'nin birincil hedefleri olduğunu öne sürse de olası bir durum da SARS-CoV-2'nin ODN'leri doğrudan enfekte etmesidir. E) Fare olfaktör bulbusunda ACE2 proteini için immün boyama ACE2 ekspresyonunun vasküler perisitlerle sınırlı olduğunu düşündürür, bu da doğrudan (perfüzyon değişiklikleri yoluyla) veya dolaylı olarak (inflamasyon yoluyla) beyindeki kemosenör algıyı etkileyebilir ((Brann ve diğerleri, 2020).

Yapılan manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları bir dereceye kadar merkezi tutulumla tutarlı olarak COVID-19 ile ilişkili anosmiye eşlik eden OB'de geçici değişiklikleri ortaya koymuştur. Bazı koronavirüsler OB'yi enfekte etmek için OE'den cribriform plakadan geçebilir. Post COVID'li anosmili hastalarda OB'deki vasküler perisitler, beyindeki ve tüm vücuttaki perivasküler hücrelerde bildirilen ACE2 ekspresyonu ile tutarlı olarak yüksek seviyelerde ACE2 proteinini eksprese ettiği gösterilmiştir (Chen ve ark., 2020, He ve ark., 2020). Perisitler, kan-beyin bariyerini korumak, yerel kan basıncını ayarlamak ve nöroimmün tepkilere aracılık etmek için kritik öneme sahiptir. Bu nedenle bu hücrelerin enfeksiyonu, her ikisi de nöral devrelerin işlevini dolaylı olarak etkileyebilen perfüzyonu değiştirme veya inflamasyonu başlatma potansiyeline sahiptir.

Deneyisel fare modellerinde koronavirüslerin OE'den OB'ye sıçrayabildiğini gösteren veriler atıfta bulunularak SARS-CoV-2'nin nöroinvaziv olabileceğini bildiren raporlar da mevcuttur (Baig ve ark., 2020, Li ve ark., 2020).

3. MATERYAL- METOD

Postviral veya postenfeksiyöz koku kaybı, bir üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra koku alma fonksiyonunun ani kaybı ve burun akıntısı veya tıkanıklığı olmayan semptomlar ile karakterizedir. COVID-19 anosmisi için çeşitli patolojik mekanizmalar tanımlanmış olsa da en yaygın kabul edilen mekanizma olfaktör yarık inflamasyonu/tıkanıklığı ve/veya olfaktör bulbus hasarıdır (Han A.Y., Mukdad L ve ark., Cooper K.W ve ark. 2020). Bunun için olfaktör sinirlere odaklanmış manyetik rezonans görüntüleme (MRG), postviral enfeksiyon, travma ve nörodejeneratif süreçlerle ilgili olfaktör disfonksiyonun değerlendirilmesi için yararlı bir anatomik görüntüleme yöntemidir. Yüksek teşhis doğruluğuna sahip özel MRG çalışması olfaktör bulbus hacminin, morfolojisinin ve sinyal yoğunluğunun değerlendirilmesine olanak tanır. Bu da, farklı etiyolojiler arasında ayırım yapmaya ve koku alma fonksiyonunun iyileşmesinin prognozunu tahmin etmeye yardımcı olur (Duprez T.P., Rombaux P. 2010).

COVID-19 ile ilişkili koku alma bozukluklarında olfaktör bulbus görüntülenmesi ile ilgili vaka raporlarından oluşan sınırlı literatür bulunmaktadır. Bildirilen bulgular, sinyal anormalliği, olfaktör bulbus mikrohemorajisi/artışı ve normal olfaktör bulbus sinyal yoğunluğunu içeren genişlemiş olfaktör bulbusları içermektedir (Galougahi M.K. ve ark., Laurendon T. ve ark., Aragão M. Ve ark. 2020). Bununla birlikte vakaların çoğunda görüntüler, olfaktör sinirlerine adanmış (özelleşmiş) bir MRG'nin parçası değil ve bu da bulguların güvenilirliğini sınırlamıştır. Ek olarak, raporların çoğunda olfaktör disfonksiyonun zamansal seyri ve objektif değerlendirmesi eksiktir. Çalışmalarda, manyetik rezonans görüntüleme yönteminde indirekt inflamasyon ve ödem bulgusu olarak değerlendirilen T2 ağırlıklı görüntüleme dizisinde tespit edilen sinyal yoğunluğu, hem COVID-19 ile ilişkili anosmili olgularda hem de postviral anosmili grupta kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum semptomatik akut COVID-19 ilişkili anosmili olgularda, olfaktör bulbus bölgesinde

de nöropatik hasarın meydana geldiğini ve aynı zamanda virüsün olfaktör traktus üzerinden nöropatik hasar oluşturduğunu göstermektedir (Sarbu N. ve ark. 2016).

Yaptığımız tez çalışmasında ‘ COVID-19 sonrası hastalarda koku kaybının psikofizik testlerle ve radyolojik görüntülemeler ile değerlendirilmesini amaçladık. Bunun için COVID-19 sonrası koku kaybı yaşayan, COVID-19 sonrası koku kaybı yaşamayan ve kontrol gruplarını karşılaştırarak değerlendirme yapmayı amaçladık.

3.1.Hasta Seçimi ve Dışlama Kriterleri-1. Aşama

Bunun için 01.01.2021- 30.06.2021 tarihleri arasında PCR-COVID-19 testi pozitif olan ve Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi KBB kliniğine koku kaybı şikayeti ile başvuran hastalarla çalışıldı. Denekler 18-55 yaş aralığında seçildi. COVID-19 sonrası koku kaybı yaşayan hasta grubu 29 kişi, COVID-19 sonrası herhangi bir koku kaybı yaşamayan sağlıklı 24 kişi ve COVID-19 olmayan 25 kişi olmak üzere toplam 78 kişi (51 kadın, 27 erkek) ile çalışıldı. Araştırmaya dahil olmama (dışlama) kriterleri şunlardır:

- Herhangi bir kronik hastalık geçmişine sahip olma.
- Nazal travma.
- Nazal polip.
- Allerjik ve vazomotor rinit.
- Kronik sinüzit.
- Intranazal tümörler.
- Mukozal destrüksiyon .
- Atrofik rinit.
- Kafa travmaları.

Araştırma için İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik kurulundan 30.06.2021 tarihinde etik kurulu onayı alındı.

Araştırmamızın 1. aşamasında araştırmaya katılan bütün gönüllülerin fiziki muayeneleri KBB kliniğinde yapılarak olası dışlama kriterlerine sahip denekler

Çalışmadan ıkarıldı. Bu amaçla bütün deneklerin burun içi endoskopik muayeneleri yapıldı.

3.2.Koku Değerlendirme Testleri- 2.Aşama

2. aşamada ise bütün gruplara Sniffin Sticks test kiti ile koku eşik testi, koku ayırım testi ve koku tanımlama testi yapılarak TDI skoru belirlendi. TDI skoru; eşik değerinin ayırım değerinin ve tanımlama değerinin toplamından elde edilir. Koku kaybının derecesini belirlemek ve seyrini takip edebilmek için kullanılan bu psikofizik test objektif bir yöntemdir. Koku testleri kişide meydana gelen hastalığı doğrulamada, derecesini belirlemede, gerçekten hasta olmayanları açığa çıkarmada ve hastalığın prognozu açısından yardımcı olur (Whitcroft KL. ve ark. 2020).

Koku kaybının derecesini belirlemek kullanılan psikofizik testlerden biri ‘‘Sniffin’ Sticks’’ testidir ve Avrupa lkelerinin koku kültürüne uygun olduğu için yaygın bir şekilde kullanılır. Kobal ve Hummel tarafından geliştirilen bu test, eşik aralığında bir testi (2-feniletanol için koku algılanma eşiğinin belirlenmesi) ve 2 eşik üstü testi (ayırıtma ve tanımlama) içermektedir. Bu test, uzun raf ömrü, tekrar kullanılabilme ve kısa sürede uygulanma gibi avantajlara sahiptir. Sniffin’ Sticks testi 3 ayrı test şeklinde uygulanır: Koku eşiği, koku ayırımı, ve koku tanımlama testi. Bu test l zorlu seçim testine dayanmaktadır. Testte kullanılan kalemmler 14 cm uzunluğunda ve 1.3 cm çapında olup yaklaşık 4 ml koku solüsyonu içermektedir (Eibenstein A. ve ark. 2005), (şekil 13).



Şekil 13: Genişletilmiş 2-feniletanol test kiti. Eşik testinde kalemler 1'den 16'ya kadar kırmızı rakamlarla etiketlenmiştir. Kırmızı kapaklı ve kırmızı numaralı kalemler belli seyreltme odorantı içerir. Deneklere öğretildiği üzere koku son derece düşük miktarda çözücü içeren diğer 2 kalemle beraber sunulur: "Amaç, 3 kalemde farklı olanı bulmak". Ayrım testinde kalemler 1'den 16'ya kadar yeşil numaralarla etiketlenmiştir. Hedef kalemler (ayrım için) yeşil kapaklara sahiptir. Deneklere aynı numaralarla etiketlenmiş 16 adet üçlü kalem sunulmaktadır. 2 kalem aynı kokuyu içerir, yeşil kapaklı kalem farklı koku içermektedir. "Amaç, kokular arasında ayrım yapabilmek". Tanımlama testinde kalemler 1'den 16'ya kadar mavi numaralarla etiketlenmiştir. Denek kokladığı kokuyu, en iyi açıklayan 4 öğeden birini seçer.

3.2.1.Koku algılama testi (Eşik testi)

Kişinin algılayabildiği en düşük konsantrasyondaki koku eşik değeri olarak isimlendirilir. Fakat bu konsantrasyon değeri sabit bir rakam değildir ve bir denemeden diğerine kolaylıkla değişebilir. Bu nedenle ortalama eşik değeri matematiksel olarak belirlenir. Kokunun başlangıç konsantrasyonu tespit edildikten sonra, seyreltme adımı hiç koku olmayan ayırt edici kalemlere gelinceye kadar belirlendi. Eşik Testinde hedef olarak gül kokusu (2-feniletanol) kullanıldı. Bu karşılaştırma 16 üçlü ile gerçekleştirildi. Kalemler 1 den 16 ya kadar kırmızı rakamlarla etiketlenmiştir. Kırmızı kapaklı ve kırmızı numaralı kalemler belli seyreltme odorantı içerir.

Denekler her zaman 3 kalem alır. Bunlardan iki tanesi çözücü içerir, üçüncü kalem (kırmızı kapaklı) but/pea içerir. Sniffin' Sticks, odorant ile doldurulmuş keçeli kalemlerdir. Kapağın çıkması ile koku yayılır. Kalem burun deliğinin yaklaşık 2 cm önünde tutulur, sözlü komut kullanarak (örn. kalem no'sunu söylemek) deneye koklatıldı. Deneyde gönüllülerin gözleri uyku maskesi ile kapatıldı.

Bu yöntemde artan konsantrasyon serileri şeklinde koku dizisi hastaya koklatıldı. Hastanın algılayamayacağı konsantrasyondan başlanarak ve azar azar arttırılarak hastanın algılayabileceği miktara kadar çıkıldı. Böylece kokunun algılandığı konsantrasyonların kesişme noktası eşik değerin saptamasından kullanıldı ve bu yöntem merdiven yöntemi denir (Tablo 1).

X	: but/pea doğru tanımlama	-	but/pea tanımlanmamış
---	---------------------------	---	-----------------------

SEYRELTME ADIMI	TUR 1	TUR 2	TUR 3	TUR 4	TUR 5	TUR 6	TUR 7
1							
2							
3							
4	1		3		5		7
5	X X		X X		X X		X X
6							
7		X X	X X				
8		X X		4		6	
9							
10	X -	2					
11							
12							
13							
14							
15							
16							

X	: but/pea doğru tanımlama	-	but/pea tanımlanmamış
---	---------------------------	---	-----------------------

SEYRELTME ADIMI	TUR 1	TUR 2	TUR 3	TUR 4	TUR 5	TUR 6	TUR 7
1							
2							
3							
4	1		3		5		7
5	X X		X X		X X		X X
6							
7		X X	X X				
8		X X		4		6	
9							
10	X -	2					
11							
12							
13							
14							
15							
16							

Tablo 1. Eşik testi için ‘merdiven yöntemi. Solda, skor formunda doğru bilinen her noktaya ‘X’, bilinmeyen her noktaya ‘-’ işaretleri konur. İki kez üst üste bilnen seyreltme dönüm noktası olarak kabul edilir. 7 eşik döngü noktasına ulaşıldıktan sonra eşit testi sonucu için matematiksel hesaplama yapılır. Sağda, testin sonucunu hesaplamak için, deneğin vermiş olduğu 7 eşik dönüm noktasının son dört tanesinin (dörtten yediye kadar olan) değerlerinin toplamının aritmetik ortalaması alınır. Örneğin ;

4. eşik döngü noktası = 6

5. eşik döngü noktası = 5

6. eşik döngü noktası = 6

7. eşik döngü noktası = 4

Bunların toplamının aritmetik ortalaması alınır. Yani; $[(6 + 5 + 6 + 4) / 4] = 5,25$

3.2.2.Koku diskriminasyon (ayırım) testi

Hastadan istenen kokuyu tanıması, belirlemesi ya da hatırlaması değil, sadece kokular arasında ayırım yapmasıdır. Kokuların ayırımı, 3 koku sunumunun karşılaştırmasına dayanır (üçlü). Bu amaçla, iki kez aynı koku (hedef olmayan) ve bir kez farklı kokulu bir (hedef) sunuldu. Deneğin görevi hangi kokunun farklı olduğunu bulmaktır. Bu karşılaştırma 16 üçlü ile gerçekleştirilmektedir. Kalem 1 den 16 ya kadar yeşil numaralarla etiketlenmiştir. Hastadan biri dışında aynı kokuları içeren bir koku seti içinden farklı olanı seçmesi istendi. Hedef kalemler (ayırarak için) yeşil kapaklara

sahiptir. Deneklere aynı numaralarla etiketlenmiş 16 adet üçlü kalem sunulmaktadır. 2 kalem aynı kokuyu içerir, yeşil kapaklı kalem farklı koku içermektedir. Sözlü komut kullanarak (örn. kalem numarasını söyleyerek) deneye koklaması söylendi. Bu test defalarca tekrarlandı ve doğru saptamaların yüzdesi diskriminasyon skoru olarak kabul edildi (Tablo 2).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Kırmızı																
Yeşil																
Mavi																

Tablo 2. Diskriminasyon Testi.

3.2.3.İdentifikasyon (Tanımlama) testi

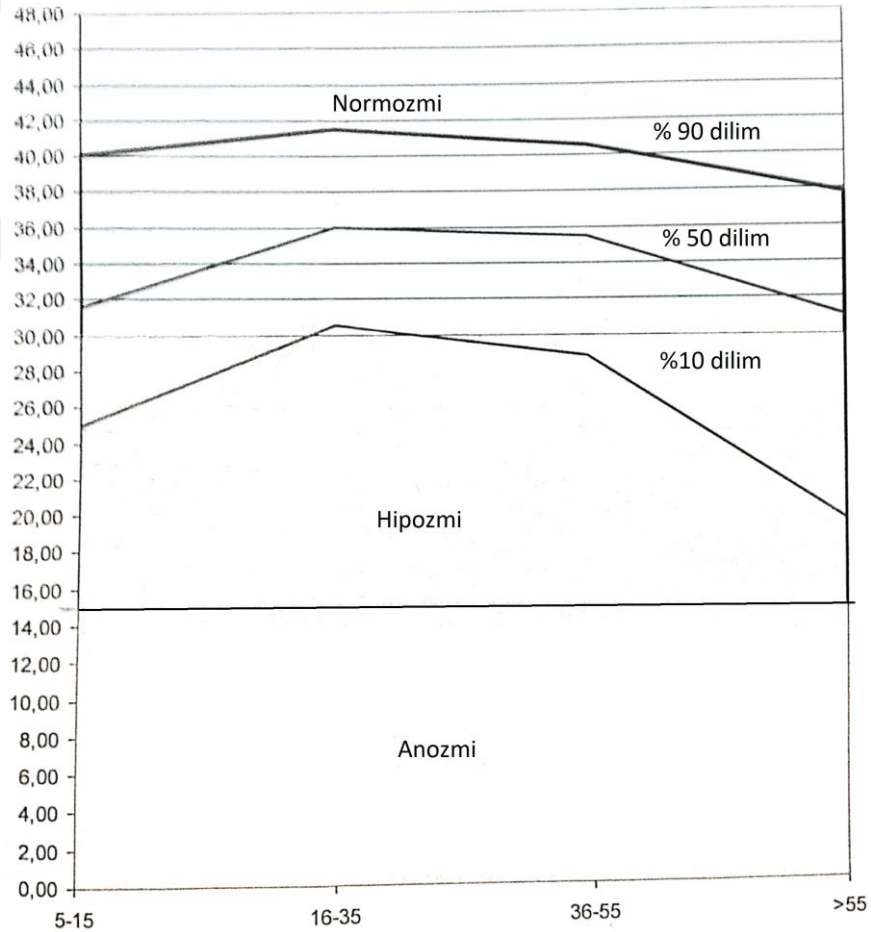
Daha karmaşık ve çoktan seçmeli bir testtir. Denek kendisine verilen kokunun ismini, kendisine verilen bir koku listesinden zorunlu olarak seçerek bulmaya çalışır. Kalemler 1 den 16 ya kadar mavi numaralarla etiketlenmiştir. Denek kokladığı kokuyu, en iyi açıklayan 4 öğeden birini seçer. Denekler koku alamadıklarını ya da çok az koku aldıklarını söyleseler dahi bu seçim yaptırılmalıdır (Tablo 3).

1-Portakal	Böğürtlen	Çilek	Ananas
2-Duman	Tutkal	Deri	Çimen
3-Bal	Vanilya	Çikolata	Tarçın
4-Yeşil soğan	Nane	Köknar	Soğan
5-Hindistan c.	Muz	Ceviz	Kiraz
6-Şeftali	Elma	Limon	Greyfurt
7-Meyan kökü	Kiraz	Nane	Kurabiye
8-Hardal	Lastik (kauçuk)	Mentol	Çam
9-Soğan	Lahana turşusu	Sarımsak	Havuç
10-Sigara	Kahve	Şarap	Duman
11-Kavun	Şeftali	Portakal	Elma
12-Karanfil	Biber	Tarçın	Hardal
13-Armut	Erik	Şeftali	Ananas
14-Papatya	Ahududu	Gül	Kiraz
15-Anason	Rom	Bal	Köknar
16-Ekmek	Balık	Peynir	Jambon

Tablo 3. Koku İdentifikasyon (Tanımlama) Testi.

Koku algılama testi (Eşik testi), Koku diskriminasyon testi (Ayrım testi) ve İdentifikasyon testinin (Saptama –tanımlama testi) hepsine birden ‘‘Genişletilmiş Test’’ (‘‘TDI-Testi‘‘) denir. Testin tamamı 30-40 dakika sürer. Tüm alt testlerin sonuçları ‘‘TDI-score’’u elde etmek için eklenir. Sonuç, koku fonksiyonunun detaylı bir değerlendirmesini sağlar.

Gönüllüler, TDI skorları belirlendikten sonra Sniffin Sticks testinin kullanım yönergesinde tıbbi istatistiklere göre hazırlanmış yaşa bağlı-TDI normatif değertablosuna göre normozmi, hipozmi veya anosmi olarak belirlendi (Sniffin Sticks instruction for use, extented test, sayfa 12), (Grafik 1).



Grafik 1. Yaşa bağlı normatif TDI değerleri. X ekseninde yaşı, Y ekseninde TDI skorunu ifade eder.

TDI toplamının > 30 olması durumunda, denek normosmi kabul edildi. TDI toplamının > 16 olması durumunda, denek hipozmi kabul edildi. TDI toplamın < 16 olduğu durumda, denek (fonksiyonel) işlevsel anosmi olduğu kabul edildi.

3. aşamada ise radyoloji anabilim dalında bütün deneklerin olfaktör bulbusa odaklanmış manyetik rezonans görüntüleri çekildi.

3.3.MRG Çekimi ve Protokolü- 3. Aşama

Manyetik rezonan görüntüleme nöral yapıların detaylı incelenmesinde belirgin bir üstünlüğe sahiptir. Günümüz teknolojisi ile BT ile de intrakranial yapılar görüntülenebilmektedir. Ancak olfaktör sinir gibi küçük yapıların net diskriminasyonunda MRG daha net ayırım sağlamakta ve spesifik değerlendirmelere olanak yaratmaktadır. Çalışmamızda bu sebeplere bağlı olarak MRG ile yürütülmüştür (Rombaux P. ve ark. 2009).

Görüntüleme radyoloji kliniğinde yer alan iki farklı MRG cihazı [1.5 Tesla GE Optima MR450w ve MR360 (General Electric, Chicago, Illinois, ABD)] ile yapılmıştır. Çalışmada rutin kranial MRG sekanslara (aksiyel ve sagittal T2 fast spin echo (FSE), aksiyel FLAIR, aksiyel T1, aksiyel gradient echo T2 star ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme) ek olarak sagittal CUBE T2 sekans ve yine sagittal CUBE T1 sekanslar eklenmiştir. Sekans parametreleri Tablo 4’de belirtilmiştir. Hacimsel çekimler olan CUBE sekanslar üzerinden aksiyel ve koronal reformat görüntüler oluşturularak çok yönlü ve volumetrik değerlendirme imkânı yaratılmıştır (Duprez TP, Rombaux P. 2020).

	T1A	T2A FSE	CUBE T2
Plan	Aksiyel	Aksiyel + Koronal	Sagittal
Yağ Baskılama	-	-	-
Repetition time-TR (ms)	400– 700	4748 - 5710	2500 - 6239
Echo time-TE (ms)	14	92-93	100-108

Flip Angle (°)	90	160	90
Kesit Kalınlığı (mm)	5	5	0,5
Field of view (mm)	240	240	270
Bandwidth (Hz)	15,63	41,6	31,25
Matriks (mm X mm)	256x192	256x192	256x192
Tarama Süresi (s)	63	93	224

Tablo 4. Olfaktör sinire yönelik manyetik rezonans görüntüleme protokolü. T1A = T1 ağırlıklı; T2A = T2 ağırlıklı; FSE = Fast spin echo; s = saniye; ms = milisaniye; mm = milimetre

3.3.1.MRG Değerlendirmeleri

MRG değerlendirmesinde esas parametreler, olfaktör bulbus sinyal özelliği, olfaktör bulbus kalınlığı, olfaktör bulbus uzunluğu, olfaktör bulbus hacmi, olfaktör sulkus derinliğinden oluşmuştur.

Olfaktör bulbus sinyali için, yüksek çözünürlüklü koronal T2 kesitleri kullanılmıştır. Sinyal değerlendirilirken referans olarak girus rektus alınmıştır. Hiperintens sinyal diffüz olarak görülürse patolojik olarak kaydedildi. Bu bulgu literatürde genellikle dejenerasyona sekonder olarak değerlendirilmiştir. Tek nokta şeklinde ise ve diğer düzlemlerde ayırt edilemiyorsa artefaktif olarak düşünüldü.

Olfaktör bulbusun morfometrik ölçümleri dört ve yirmi yıllık deneyime sahip iki radyolog tarafından yapıldı. Uzunluk ve kalınlık ölçümleri mevcut PACS sisteminde sagittal CUBE T2 sekans kullanılarak, gereklilik halinde tüm sinir trasesini en iyi şekilde görmek için multiplanar rekonstrüksiyon yapılarak milimetre cinsinden ölçüldü.

Hacimsel veri ise 3D Slicer yazılımı sürüm 4.11.2 kullanılarak elde edildi. Volümetrik CUBE sekanslar üzerinden olfaktör sinirin görüldüğü kesitler belirlendi. Ardından siniri içeren alan kesit kesit manuel konturlama yapılarak segmentasyon

gerçekleştirildi. Segmente edilen alanların 3D modelleri görülüp düzeltmeler yapıldıktan sonra her iki taraf için elde edilen hacim verisi ayrı ayrı kaydedildi.

Olfaktör sulkus derinliği ise yine koronal T2 görüntüleri üzerinden ölçüldü. Girus rektus ve medial orbital girusun alt sınırına teğet bir çizgi çizilerek olfaktör sulkusun en derin noktasına kadar olan mesafe hesaplandı. Böylece deneklerin psikofizik test sonuçları ile MRG veri karşılaştırılarak değerlendirildi (Yousem DM ve ark., 1998, Aragao M. Ve ark., 2020, Kandemirli SG. ve ark. 2021).

3.4.Olfaktör Terapi-4.Aşama

4. aşamada ise hasta grubuna 12 haftalık olfaktör eğitim verildi. Olfaktör eğitim için 4 temel koku sınıfına ait lavanta, limon, ökaliptus ve karanfil esansiyel yağları sabah ve akşam günde 2 defa 3'er dakika olmak üzere inhalasyon şeklinde kokladılar. Olfaktör terapi sonrasında hasta grubuna 1. 2. ve 3. aşamalar tekrar uygulanarak olfaktör eğitim öncesi ve sonrası veri karşılaştırıldı. Koku kaybı yaşayan hastalarda olfaktör terapi dediğimiz esansiyel yağların inhalasyonu şeklinde gerçekleştirilen yöntemle üst solunum yolu enfeksiyonunun neden olduğu koku bozukluklarını etkili bir şekilde iyileştirebildiği ve özellikle koku ayırt etme yeteneğini ve koku tanımlama yeteneğini önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir (Whitcroft KL ve ark., 2020).

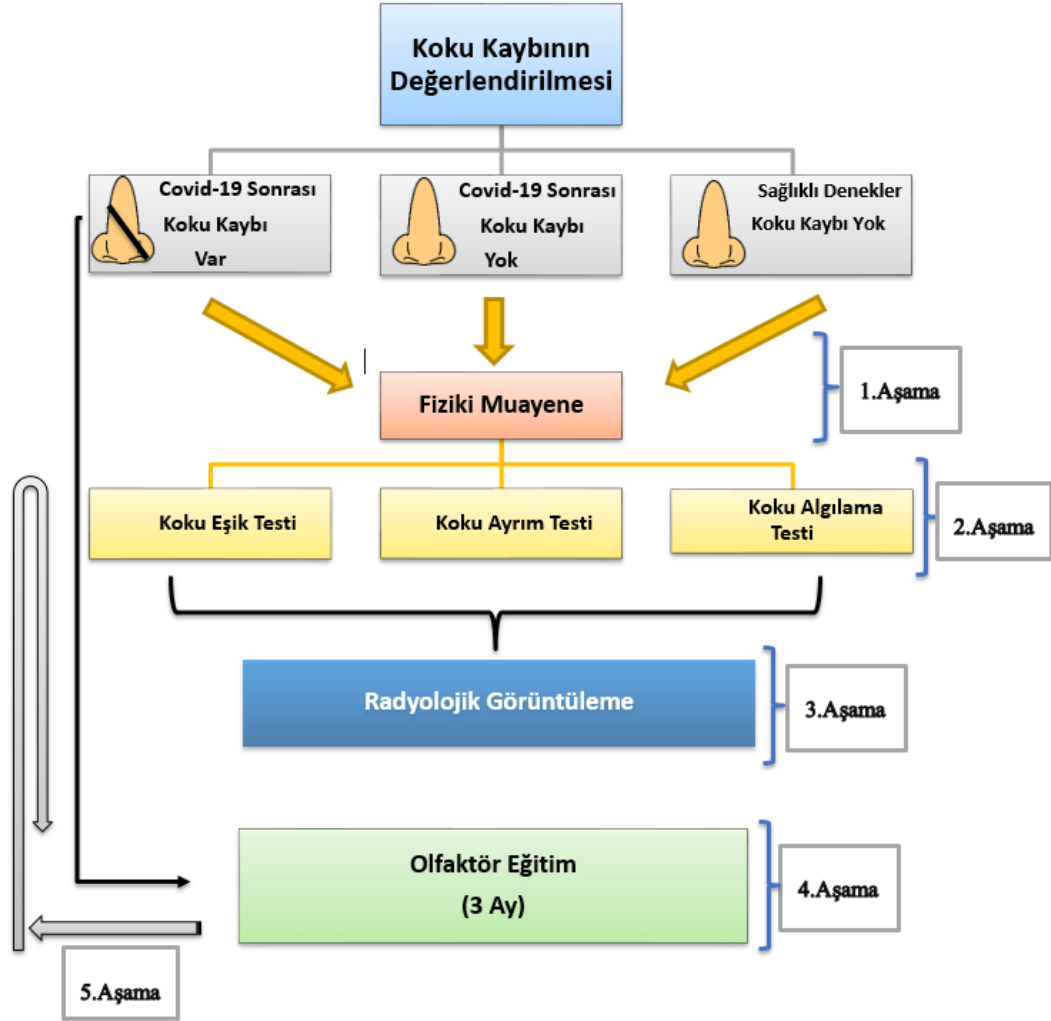
3.5.İstatiksel Analiz

Bu çalışmada değişkenlere ait tanımlayıcı istatistiksel veri ortalama, standart deviasyon, medyan, minimum ve maksimum değerler ile gösterilmiştir. Verin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Olfaktor signal varlığının karşılaştırılması McNemar testi ile yapılmıştır. Anosmisi olan hastaların tedavi öncesi sonrası olan koku test veri Wilcoxon testi, MR görüntüleme sonuçları ise paired Student t-Test i ile değerlendirildi. Bütün grupların koku testleri ve MRG de signal varlığının analizi Kruskal-Wallis testi ile yapılmış olup anlamlı sonuçlarda post-hoc ikili karşılaştırması değerlendirmeleri yapılmıştır. Bütün grupların diğer MR görüntüleme parametreleri ise oneway ANOVA (tek yönlü varyans analizi) ile değerlendirilmiştir. Anlamlı sonuçlarda ikili karşılaştırma için posthoc test olarak LSD kullanıldı.

Verin korelasyon analizi için ise Spearman korelasyon testi kullanıldı. Anlamlı korelasyon değerleri ve veri arasındaki korelasyon katsayıları belirlendi. Bütün verin

istatistiksel anlamlılık değeri 0,05 olarak belirlendi. Bütün istatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Mac v20, IBM®, USA) programı kullanıldı.

Çalışmamızın akış şeması gösterilmiştir (Şema 1).



Şema 1. Çalışmanın akış şeması.

Araştırmamızda KBB kliniğine gelen anosmili hastalara uygulanmış psikofizik test sonuçları ile radyoloji bölümündeki manyetik rezonans görüntülemeler ile elde edilen veri karşılaştırılarak olfaktör disfonksiyon durumunda olfaktör bulbus hacminin, yoğunluğunun, derinliğinin, kalınlığının ve uzunluğunun hasta ve kontrol gruplarında farklı olup olmadığı, bu farklılığın psikofizik testlerle uyumlu olup olmadığını tespit

etmeyi ve böylece bu alanda oldukça sınırlı olan çalışmalara objektif verilere katkıda bulunmayı amaçladık.



4.BULGULAR

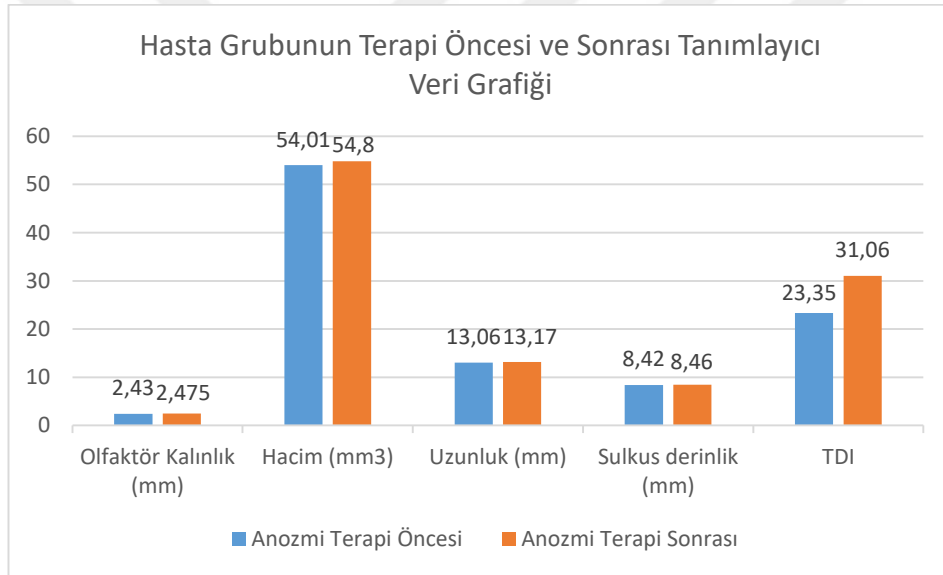
KBB kliniğine koku kaybı şikayeti ile başvuran hastaların manyetik rezonans görüntülemeleri ile olfaktör sinyal varlığı veya yokluğunun tespiti, olfaktör bulbus kalınlığı, olfaktör bulbus hacmi, olfaktör bulbus uzunluğu ve olfaktör sulkus derinliği parametrelerinin ölçümleri yapıldı. COVID-19 sonrası koku kaybı yaşayan hasta grubu (anosmi) 29 kişi, COVID-19 sonrası herhangi bir koku kaybı yaşamayan sağlıklı (normosmi) 24 kişi ve COVID-19 olmayan (normosmi) 25 kişi olmak üzere toplam 78 kişi (51 kadın, 27 erkek) ile çalışıldı. Bütün grupların Sniffin Sticks testi ile eşik, ayırım ve tanımlama testleri yapılarak TDI skorları belirlendi. Hasta grubuna olfaktör terapi verilerek 3 ay sonunda tekrar MRG ile koku testleri yapıldı. Bütün grupların tanımlayıcı veri elde edildi.

4.1. Tüm grupların olfaktör bulbus parametrelerinin tanımlayıcı özelliklere ait bulgular.

Olfaktör Bulbus		Terapi Öncesi	Terapi Sonrası	P Değeri
Kalınlık Sağ (mm)	Ortalama $\pm$ SS Medyan Min-Max	2.41 $\pm$ 0.42 2.4 1.60 - 3.1	2.48 $\pm$ 0.41 2.5 1.80 – 3.2	0.036
Kalınlık Sol (mm)	Ortalama $\pm$ SS Medyan Min-Max	2.45 $\pm$ 0.33 2.5 1.80 - 3.0	2.47 $\pm$ 0.33 2.5 1.80 – 3.0	0.24
Hacim Sağ (mm³)	Ortalama $\pm$ SS Medyan Min-Max	53.92 $\pm$ 3.3 54.6 46-58	54.89 $\pm$ 2.9 55 48-61.2	0.002
Hacim Sol (mm³)	Ortalama $\pm$ SS Medyan Min-Max	54.1 $\pm$ 2.55 54 50.4-57.6	54.7 $\pm$ 2.44 54 51-59.8	0.021
Uzunluk Sağ (mm)	Ortalama $\pm$ SS Medyan Min-Max	13.1 $\pm$ 0.85 13.2 11.4-14.5	13.24 $\pm$ 0.77 13.3 11.7-14.5	0.060
Uzunluk Sol (mm)	Ortalama $\pm$ SS Medyan Min-Max	13.03 $\pm$ 0.82 13 11.1-14.6	13.11 $\pm$ 0.81 13.2 11.4-14.6	0.222
Sulkus Derinlik Sağ (mm)	Ortalama $\pm$ SS Medyan Min-Max	8.54 $\pm$ 0.58 8.6 7.2-9.6	8.56 $\pm$ 0.59 8.6 7.3-9.6	0.729
Sulkus Derinlik Sol	Ortalama $\pm$ SS Medyan	8.3 $\pm$ 0.52 8.3	8.37 $\pm$ 0.48 8.3	0.137

(mm)	Min-Max	7.2-9.1	7.5-9.2	
Koku Eşik Testi	Ortalama $\pm$ SS Medyan Min-Max	6.6 $\pm$ 2.65 7.2 1.5-11.75	9.71 $\pm$ 2.56 9.5 4.5-14	< 0.000
Koku Ayrım Testi	Ortalama $\pm$ SS Medyan Min-Max	8.69 $\pm$ 1.96 8 6-13	10.65 $\pm$ 1.84 11 5-15	0.002
Koku Tanımlama Testi	Ortalama $\pm$ SS Medyan Min-Max	8 $\pm$ 2.57 7 4-13	10.73 $\pm$ 2.15 11 6-15	< 0.000
TDI skoru	Ortalama $\pm$ SS Medyan Min-Max	23.35 $\pm$ 5.59 22.5 14.25-37.75	31.06 $\pm$ 4.87 32.5 23-41	<0.000

Tablo 6. Anosmi grubunda terapi öncesi ve sonrası ölçülen parametrelerdeki değişikliklerin analizi . Min: Minimum, Max: maksimum. p<0.05



Grafik 2. Hasta grubunun terapi öncesi ve sonrası tanımlayıcı veri grafiği. p<0.05

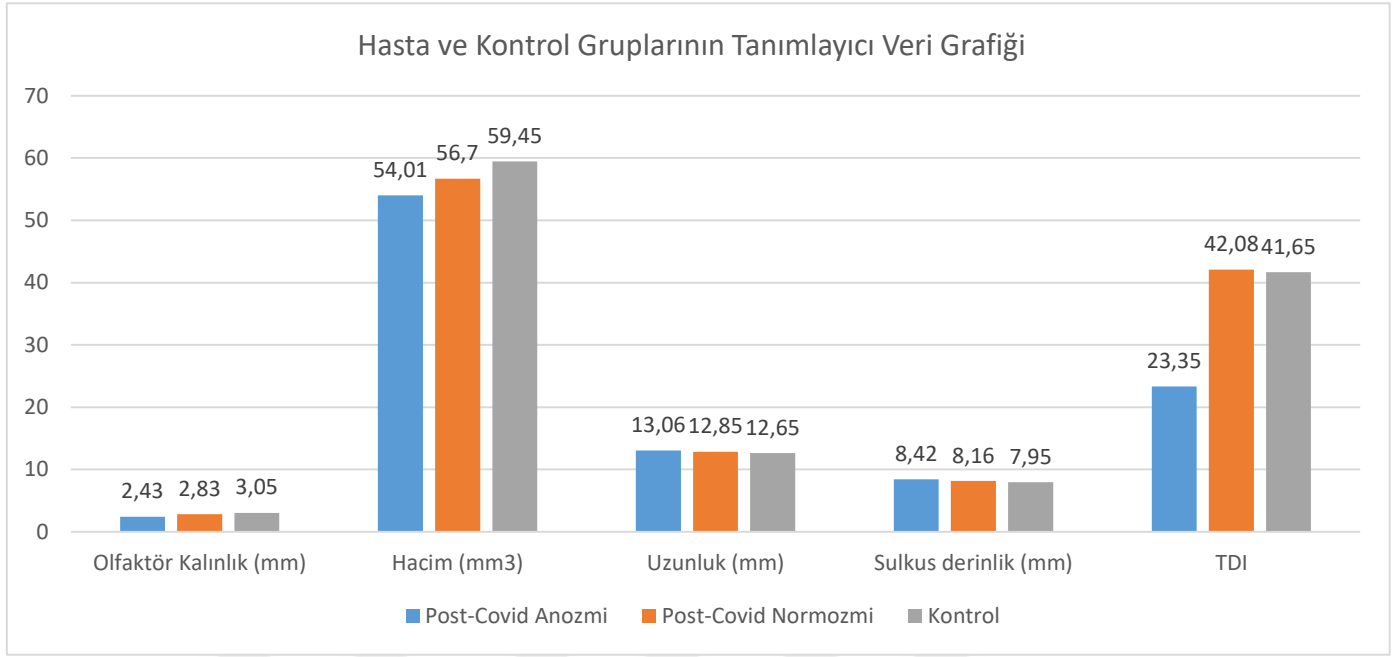
Olfaktör terapi alan anosmi grubunun terapi öncesi ve sonrası olfaktör hacimleri anlamlı arttı olarak değerlendirildi. Yine anosmi grubunun terapi öncesi ve sonrası sağ olfaktör kalınlığı anlamlı arttı olarak değerlendirildi. Koku eşik, ayırım ve tanımlama testi ile TDI skorları hasta gruplarında terapi öncesi ve sonrası çok anlamlı olarak arttığı değerlendirildi. Olfaktör uzunluk ve olfaktör sulkus gibi parametrik değerler hasta gruplarında terapi öncesi ve sonrası anlamlı değil olarak değerlendirildi. Bütün verin istatistiksel anlamlılık değerlendirmesi için $p < 0,05$ olarak belirlendi.

Olfaktör Bulbus		
Kalınlık Sağ (mm)	Ortalama $\pm$ SS	2.90 ± 0.24
	Medyan	2.9
	Min-Max	2.60 - 3.40
Kalınlık Sol (mm)	Ortalama $\pm$ SS	2.77 ± 0.33
	Medyan	2.8
	Min-Max	2.10 - 3.40
Hacim Sağ (mm³)	Ortalama $\pm$ SS	57.08 ± 2.82
	Medyan	57.2
	Min-Max	51.7-61.5
Hacim Sol (mm³)	Ortalama $\pm$ SS	56.32 ± 3.58
	Medyan	57
	Min-Max	49.4-60.8
Uzunluk Sağ (mm)	Ortalama $\pm$ SS	12.9 ± 0.78
	Medyan	13
	Min-Max	11.2-14.2
Uzunluk Sol (mm)	Ortalama $\pm$ SS	12.81 ± 0.79
	Medyan	12.9
	Min-Max	11-14.4
Sulkus Derinlik Sağ (mm)	Ortalama $\pm$ SS	8.13 ± 1.01
	Medyan	8.4
	Min-Max	5.1-9.2
Sulkus Derinlik Sol (mm)	Ortalama $\pm$ SS	8.2 ± 0.78
	Medyan	8.3
	Min-Max	6.9-9.7
Koku Eşik Testi	Ortalama $\pm$ SS	14.91 ± 1.08
	Medyan	15.5
	Min-Max	12.5-16
Koku Ayrım Testi	Ortalama $\pm$ SS	13.54 ± 1.32
	Medyan	14
	Min-Max	10-15
Koku Tanımlama Testi	Ortalama $\pm$ SS	13.61 ± 1.35
	Medyan	14
	Min-Max	10-15
TDI skoru	Ortalama $\pm$ SS	42.08 ± 2.48
	Medyan	42.5
	Min-Max	36.5-45.5

Tablo 7. COVID sonrası anosmi olmayan normosmi grubunun tanımlayıcı verisi. Min: Minimum, Max: maksimum. $p < 0.05$

Olfaktör Bulbus		
Kalınlık Sağ (mm)	Ortalama $\pm$ SS Medyan Min-Max	3.04 $\pm$ 0.24 3 2.70 - 3.50
Kalınlık Sol (mm)	Ortalama $\pm$ SS Medyan Min-Max	3.06 $\pm$ 0.23 3.05 2.7 - 3.6
Hacim Sağ (mm³)	Ortalama $\pm$ SS Medyan Min-Max	59.21 $\pm$ 2.61 58.95 56.1-64.2
Hacim Sol (mm³)	Ortalama $\pm$ SS Medyan Min-Max	59.7 $\pm$ 3.58 59.15 55.20-65.30
Uzunluk Sağ (mm)	Ortalama $\pm$ SS Medyan Min-Max	13.7 $\pm$ 0.56 13.8 12.6-14.8
Uzunluk Sol (mm)	Ortalama $\pm$ SS Medyan Min-Max	12.67 $\pm$ 0.50 13.7 12.5-14.5
Sulkus Derinlik Sağ (mm)	Ortalama $\pm$ SS Medyan Min-Max	7.96 $\pm$ 1.01 8.1 6.4-9.6
Sulkus Derinlik Sol (mm)	Ortalama $\pm$ SS Medyan Min-Max	7.9 $\pm$ 0.82 7.85 6-9
Koku Eşik Testi	Ortalama $\pm$ SS Medyan Min-Max	14.61 $\pm$ 1.81 15.5 9.25-16
Koku Ayrım Testi	Ortalama $\pm$ SS Medyan Min-Max	13.63 $\pm$ 1.13 13 11-16
Koku Tanımlama Testi	Ortalama $\pm$ SS Medyan Min-Max	13.4 $\pm$ 1.62 14 10-16
TDI skoru	Ortalama $\pm$ SS Medyan Min-Max	41.65 $\pm$ 3.55 42.5 33.25-47

Tablo 8. COVID olmayan normosmi grubunun tanımlayıcı verisi. Min: Minimum, Max: maksimum. p<0.05



Grafik 3. Hasta ve kontrol gruplarının tanımlayıcı veri grafiği. $p < 0.05$

4.2. Koku Testlerinin İkili Karşılaştırması

Gruplar	Anlamlılık
Anosmi var-Anosmi yok	<0.000
Anosmi var-Kontrol	<0.000
Anosmi yok -Kontrol	1

Tablo 9. Koku eşik testlerinin gruplar için ikili karşılaştırılması. Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. $p < 0.05$

Sniffin Sticks testi koku eşik değerleri COVID-19 sonrası koku kaybı yaşayan anosmi grubu ile COVID-19 sonrası koku kaybı yaşamayan normosmi grubu arasında çok anlamlı fark var olarak değerlendirildi. Yine COVID-19 sonrası koku kaybı yaşayan anosmi grubu ile COVID-19 olmayan sağlıklı normosmi grubu arasındaki eşik değeri arasında çok anlamlı fark var olarak değerlendirildi. COVID-19 sonrası koku kaybı yaşamayan normosmi grubu ile COVID-19 olmayan sağlıklı normosmi grubu arasında eşik değeri anlamlı değil yani denktir olarak değerlendirildi.

Gruplar	Anlamlılık
Anosmi var-Anosmi yok	<0.000
Anosmi var-Kontrol	<0.000
Anosmi yok -Kontrol	1

Tablo 10. Koku ayırım testlerinin gruplar için ikili karşılaştırılması. Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. $p < 0.05$

Sniffin Sticks testi ayırım değerleri COVID-19 sonrası koku kaybı yaşayan anosmi grubu ile COVID-19 sonrası koku kaybı yaşamayan normosmi grubu arasında çok anlamlı fark var olarak değerlendirildi. Yine COVID-19 sonrası koku kaybı yaşayan anosmi grubu ile COVID-19 olmayan sağlıklı normosmi grubu arasındaki ayırım değeri çok anlamlı fark var olarak değerlendirildi. COVID-19 sonrası koku kaybı yaşamayan normosmi grubu ile COVID-19 olmayan sağlıklı normosmi grubu arasında ayırım değeri anlamlı değil yani denktir olarak değerlendirildi.

Gruplar	Anlamlılık
Anosmi var-Anosmi yok	<0.000
Anosmi var-Kontrol	<0.000
Anosmi yok -Kontrol	1

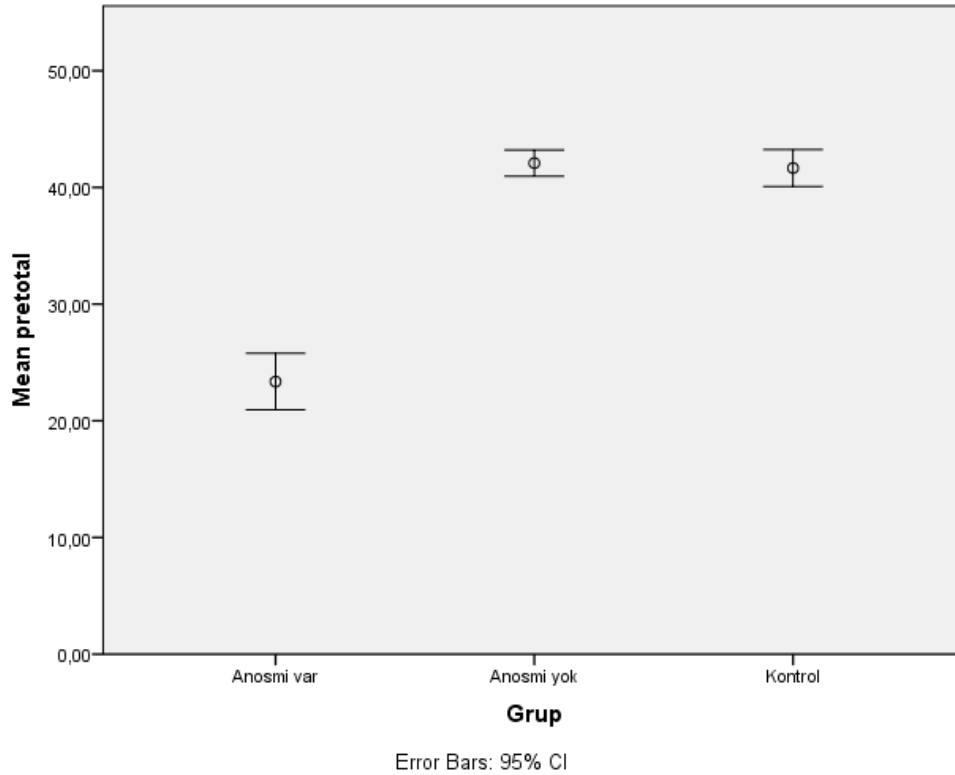
Tablo 11. Koku tanımlama testlerinin gruplar için ikili karşılaştırılması. Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. $p < 0.05$.

Sniffin Sticks testi tanımlama değerleri COVID-19 sonrası koku kaybı yaşayan anosmi grubu ile COVID-19 sonrası koku kaybı yaşamayan normosmi grubu arasında çok anlamlı fark var olarak değerlendirildi. Yine COVID-19 sonrası koku kaybı yaşayan anosmi grubu ile COVID-19 olmayan sağlıklı normosmi grubu arasında tanımlama değeri çok anlamlı fark var olarak değerlendirildi. COVID-19 sonrası koku kaybı yaşamayan normosmi grubu ile COVID-19 olmayan sağlıklı normosmi grubu arasında tanımlama değerleri anlamlı değil yani denktir olarak değerlendirildi.

Gruplar	Anlamlılık
Anosmi var-Anosmi yok	<0.000
Anosmi var-Kontrol	<0.000
Anosmi yok -Kontrol	1

Tablo 12. TDI skorlarının gruplar için ikili karşılaştırılması. Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. $p < 0.05$

Sniffin Sticks testi TDI değerleri COVID-19 sonrası koku kaybı yaşayan anosmi grubu ile COVID-19 sonrası koku kaybı yaşamayan normosmi grubu arasında çok anlamlı fark var olarak değerlendirildi. Yine COVID-19 sonrası koku kaybı yaşayan anosmi grubu ile COVID-19 olmayan sağlıklı normosmi grubu arasındaki TDI değeri çok anlamlı fark var olarak değerlendirildi. COVID-19 sonrası koku kaybı yaşamayan normosmi grubu ile COVID-19 olmayan sağlıklı normosmi grubu arasında TDI değeri anlamlı değil yani denktir olarak değerlendirildi.



Grafik 4. Post- Hoc LSD testi ile gruplar arası TDI skorlarının gruplar arası karşılaştırılması grafiği. $p < 0.05$

4.3. Grupların MRG Karşılaştırılması

Olfaktör Bölge	Anlamlılık
Olfaktör kalınlık sağ	0.036
Olfaktör kalınlık sol	0.248
Olfaktör hacim sağ	0.002
Olfaktör hacim sol	0.021
Olfaktör uzunluk sağ	0.060
Olfaktör uzunluk sol	0.222
Olfaktör sulkus derinlik sağ	0.729
Olfaktör sulkus derinlik sol	0.137

Tablo 13. Student t- Testi ile COVID sonrası anosmili hastaların olfaktör terapi öncesi ve sonrası değerleri. $p<0.05$.

Manyetik rezonans görüntülemelerde, COVID-19 sonrası anosmi grubundaki hastaların olfaktör terapi öncesi ve sonrası sağ ve sol olfaktör bulbus hacimleri çok anlamlı arttı olarak değerlendirildi. Yine anosmi grubunun terapi öncesi ve sonrası sağ olfaktör kalınlığı anlamlı arttı olarak değerlendirildi. Olfaktör uzunluk ve olfaktör sulkus gibi bölgelerin değerlerinin hasta gruplarında terapi öncesi ve sonrası anlamlı değil yani denktir olarak değerlendirildi. Bütün verin istatistiksel anlamlılık değerlendirmesi için $p<0,05$ olarak belirlendi.

Olfaktör Bölge	Anlamlılık
Sağ olfaktör bulbus sinyal varlığı (SYO)	0.018
Sol olfaktör bulbus sinyal varlığı (SYO)	0.24

Tablo 14. Nonparametrik test Kruskal-Wallis ile Anosmili grubun olfaktör bulbus sinyal varlığının kontrol grupları ile karşılaştırılması. $p<0.05$.

Manyetik rezonans görüntülemelerde COVID-19 sonrası anosmi grubundaki hastaların olfaktör bulbus bölgesinde sinyal varlığı diğer iki kontrol grubu ile

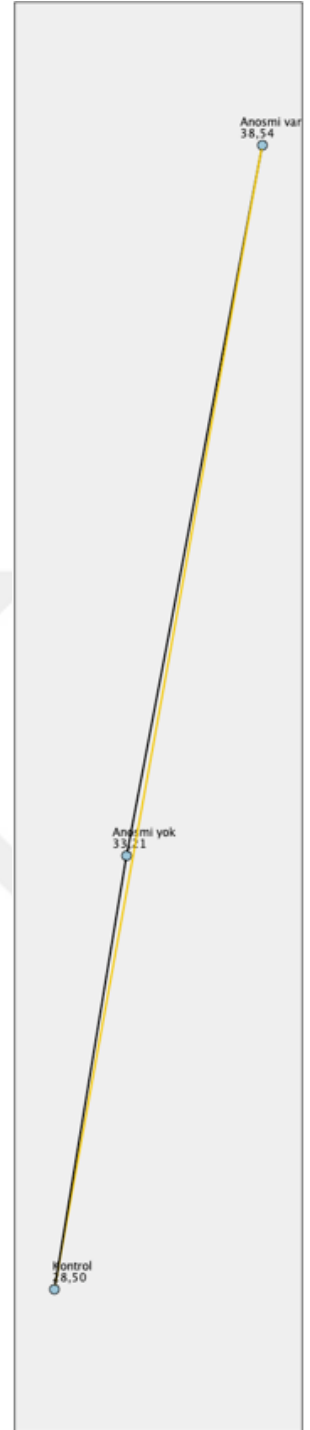
karşılaştırıldığında sağ olfaktör bulbus sinyal varlığında belirgin fark var olarak değerlendirildi.

Tablo 15. Nonparametrik test Kruskal-Wallis ile grupların sinyal varlığının ikili karşılaştırılması. $p<0.05$.

Gruplar	Anlamlılık
Kontrol-Anosmi yok	0.585
Kontrol-Anosmi var	0.014
Anosmi yok- Anosmi var	0.416

Manyetik rezonans görüntülemelerde COVID-19 sonrası anosmi grubundaki hastaların olfaktör bulbus bölgesinde sinyal varlığı COVID-19 sonrası anosmi olmayan grup ile karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı değerlendirildi. COVID-19 olmayan normosmi grubunun COVID -19 sonrası anosmi grubu ile karşılaştırıldığında olfaktör bulbus sinyal varlığı anlamlı fark var olarak değerlendirildi. COVID-19 sonrası anosmi olan grup COVID-19 olmayan normosmi grubu ile karşılaştırıldığında olfaktör bulbus sinyal varlığında anlamlı fark olmadığı değerlendirildi.

Grafik 5. Nonparametrik Kruskal-Wallis testi ile grupların sinyal varlığının ikili karşılaştırılması



Olfaktör sinyal sağ & Olfaktör sinyal sağ2

Grup	Olfaktör Sinyal Sağ	Olfaktör Sinyal Sağ2	
		Normal	Yaygın olarak artan sinyal
Anosmi var	Normal	19	0
	Yaygın olarak artan sinyal	4	5

Olfaktör sinyal sol & Olfaktör sinyal sol2

Grup	Olfaktör Sinyal Sol	Olfaktör Sinyal Sol2	
		Normal	Yaygın olarak artan sinyal
Anosmi var	Normal	22	1
	Yaygın olarak artan sinyal	3	2

Tablo 16. McNemar Testi ile Hasta grubunun terapi öncesi ve sonrası sinyal varlığı karşılaştırılması. (p<0.05)

Hasta gruplarına olfaktör terapi verildikten sonra bulbus sinyal yoğunluğu terapi öncesi ve sonrası fark yok olarak değerlendirildi.

Olfaktör Bölge	Karşılaştırma	Anlamlılık
Olfaktör kalınlık sağ	Gruplar arası	<0.000
Olfaktör kalınlık sol	Gruplar arası	<0.000
Olfaktör hacim sağ	Gruplar arası	<0.000
Olfaktör hacim sol	Gruplar arası	<0.000
Olfaktör uzunluk sağ	Gruplar arası	0.002
Olfaktör uzunluk sol	Gruplar arası	0.001
Olfaktör sulkus derinlik sağ	Gruplar arası	0.71
Olfaktör sulkus derinlik sol	Gruplar arası	0.188

Tablo 17. Oneway Anova testi ile gruplar arası olfaktör bulbus bölgelerinin karşılaştırılması. p<0.05.

COVID-19 sonrası anosmi grubunun olfaktör bulbus bölgelerinin verisi ile; sağ ve sol olfaktör bulbus kalınlığının diğer iki kontrol grubu ile karşılaştırıldığında çok anlamlı olduğu değerlendirildi. Sağ ve sol olfaktör hacimlerin kontrol grupları ile

karşılaştırıldığında çok anlamlı olduğu değerlendirildi. Sağ ve sol olfaktör uzunluklar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olmadığı değerlendirildi. Olfaktör sulkus derinliği kontrol grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı değil olarak değerlendirildi.

Olfaktör Bölge	Karşılaştırma	Anlamlılık
Olfaktör kalınlık sağ	Anosmi var –Anosmi yok Anosmi var – Kontrol Anosmi yok - Kontrol	<0.000 <0.000 0.180
Olfaktör kalınlık sol	Anosmi var –Anosmi yok Anosmi var – Kontrol Anosmi yok - Kontrol	<0.01 <0.000 0.03
Olfaktör hacim sağ	Anosmi var –Anosmi yok Anosmi var – Kontrol Anosmi yok - Kontrol	<0.000 <0.000 0.06
Olfaktör hacim sol	Anosmi var –Anosmi yok Anosmi var – Kontrol Anosmi yok - Kontrol	<0.000 <0.000 0.07
Olfaktör uzunluk sağ	Anosmi var –Anosmi yok Anosmi var – Kontrol Anosmi yok - Kontrol	0.274 0.014 0.01
Olfaktör uzunluk sol	Anosmi var –Anosmi yok Anosmi var – Kontrol Anosmi yok - Kontrol	0.920 0.014 0.01
Olfaktör sulkus derinlik sağ	Anosmi var –Anosmi yok Anosmi var – Kontrol Anosmi yok - Kontrol	0.679 0.080 0.188
Olfaktör sulkus derinlik sol	Anosmi var –Anosmi yok Anosmi var – Kontrol Anosmi yok - Kontrol	0.523 0.809 0.729

Tablo 18. Post Hoc- LSD testi ile tüm grupların olfaktör bulbus Mr verinin ikili karşılaştırılması. $p<0.05$.

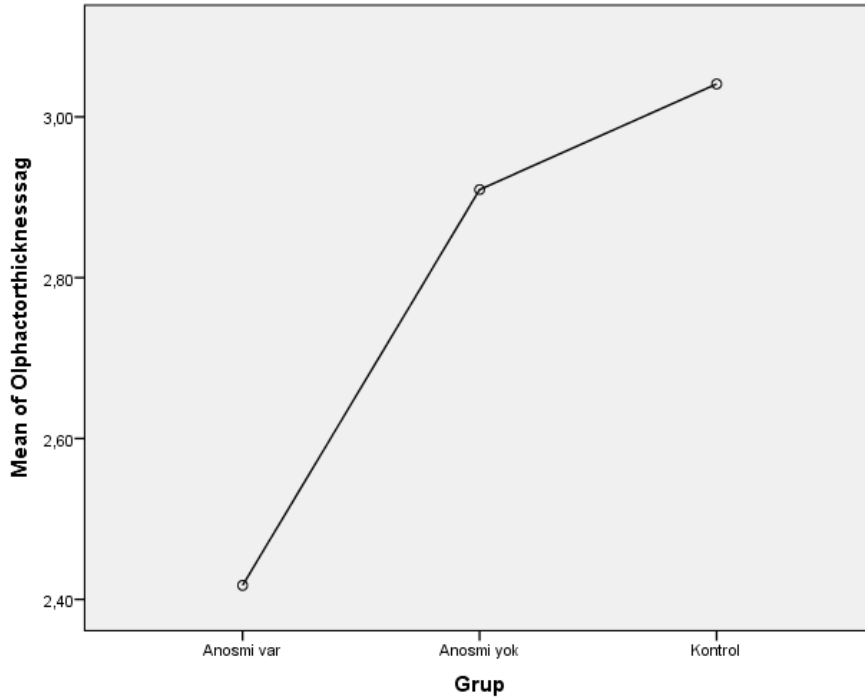
Tablo 18’de tüm grupların manyetik rezonans görüntülemelerinden elde edilen verinin ikili karşılaştırılması yapıldı. Buna göre:

- Olfaktör bulbus kalınlılığı sağ tarafında çok anlamlı bir fark mevcuttur ($p<0.000$). Anosmili grubun anosmisi olmayan grup ile ikili karşılaştırması oldukça anlamlı. Anosmili grubun kontrol grubu ile ikili karşılaştırması oldukça anlamlı. Anosmisi olmayan grubun kontrol grubu ile karşılaştırması arasında fark yok.
- Olfaktör bulbus kalınlılığı sol tarafında çok anlamlı bir fark mevcuttur ($p<0.000$). Anosmili grubun anosmisi olmayan grup ile ikili karşılaştırması oldukça anlamlı.

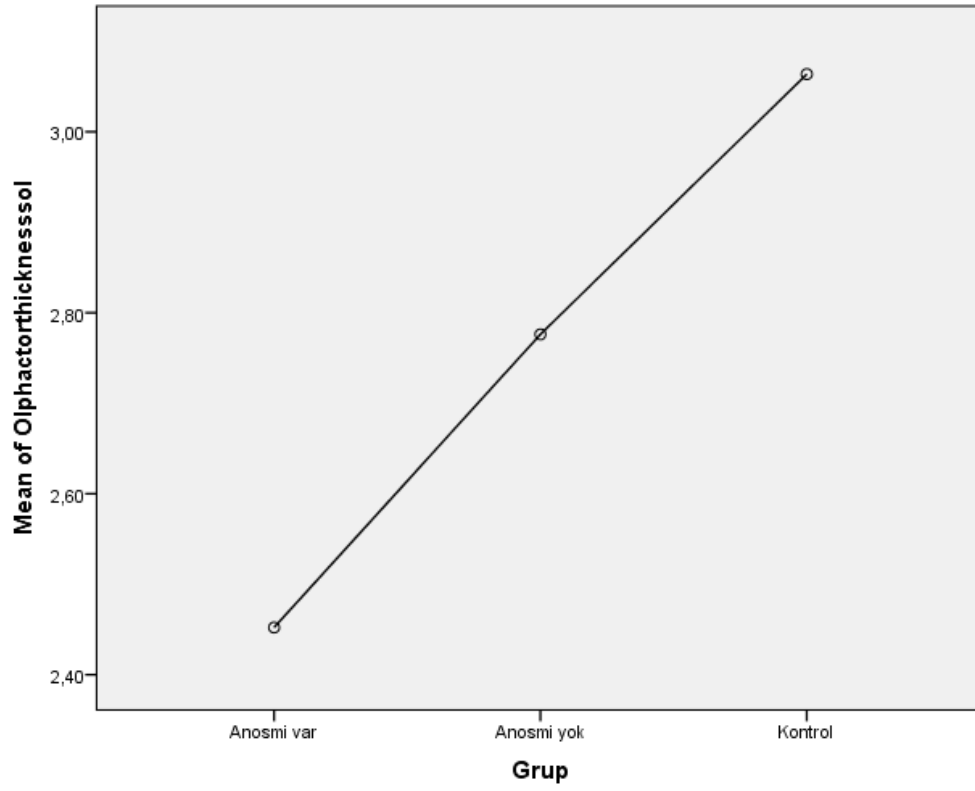
Anosmili grubun kontrol grubu ile ikili karşılaştırması oldukça anlamlı. Anosmisi olmayan grubun kontrol grubu ile karşılaştırması arasında anlamlı fark var olarak değerlendirildi.

- Olfaktör bulbus hacmi hem sağ hem de sol tarafında çok anlamlı bir fark mevcuttur ($p<0.000$). Anosmili grubun anosmisi olmayan grup ile ikili karşılaştırması oldukça anlamlı. Anosmili grubun kontrol grubu ile ikili karşılaştırması oldukça anlamlı. Anosmisi olmayan grubun kontrol grubu ile karşılaştırması arasında fark yok.

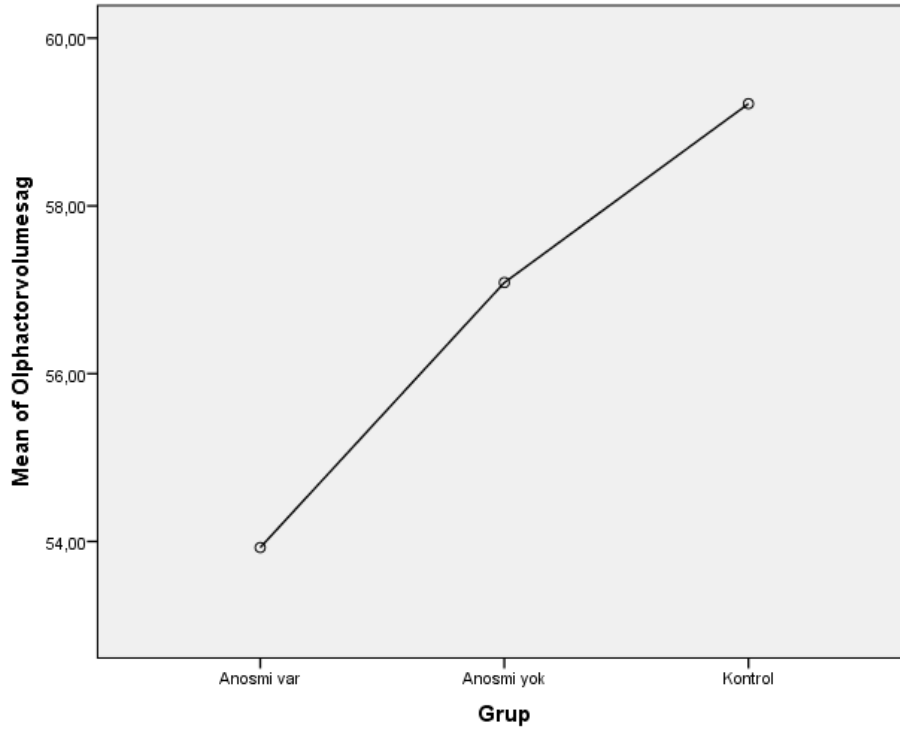
-Anosmisi olan grup ile anosmisi olmayan grup arasında olfaktör uzunluk açısından hem sağ hem de sol tarafta anlamlı bir fark olmadığı değerlendirildi. Anosmiden bağımsız olarak COVID geçirmiş olmak sağ ve sol taraf olfaktör sinir uzunluğunu anlamlı bir şekilde değiştiriyor.



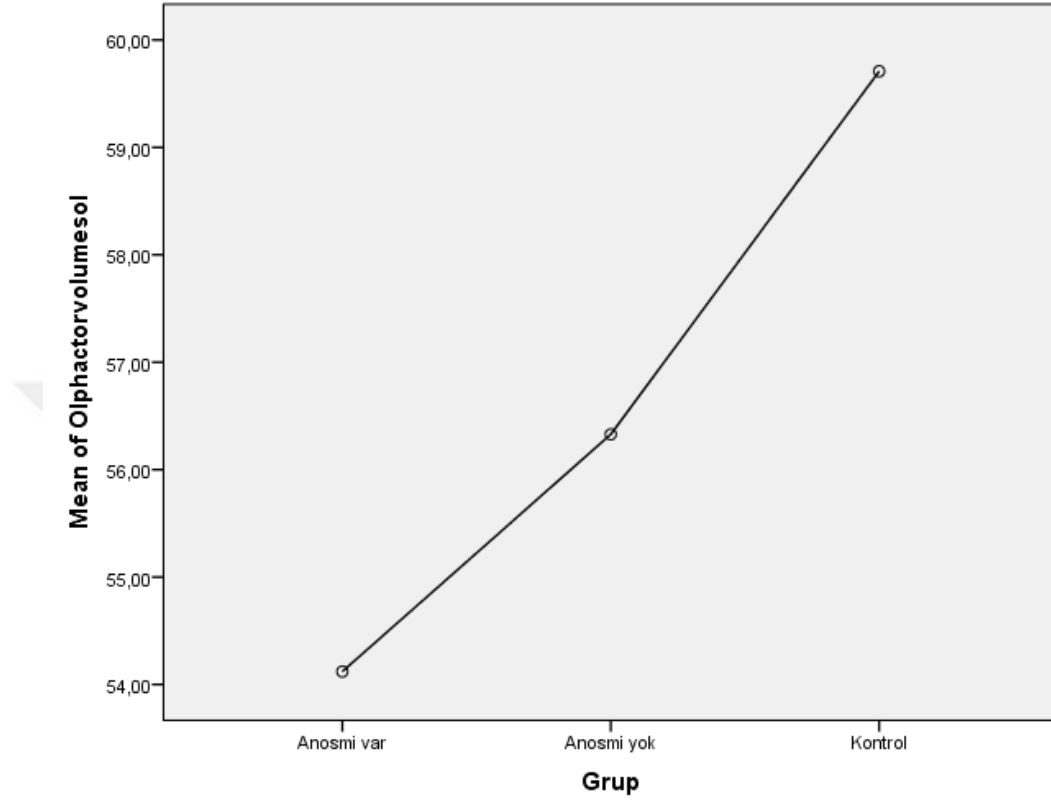
Grafik 6. Post- Hoc LSD testi ile grupların sağ olfaktör kalınlık değerlerinin karşılaştırılması grafiği. $p<0.05$.



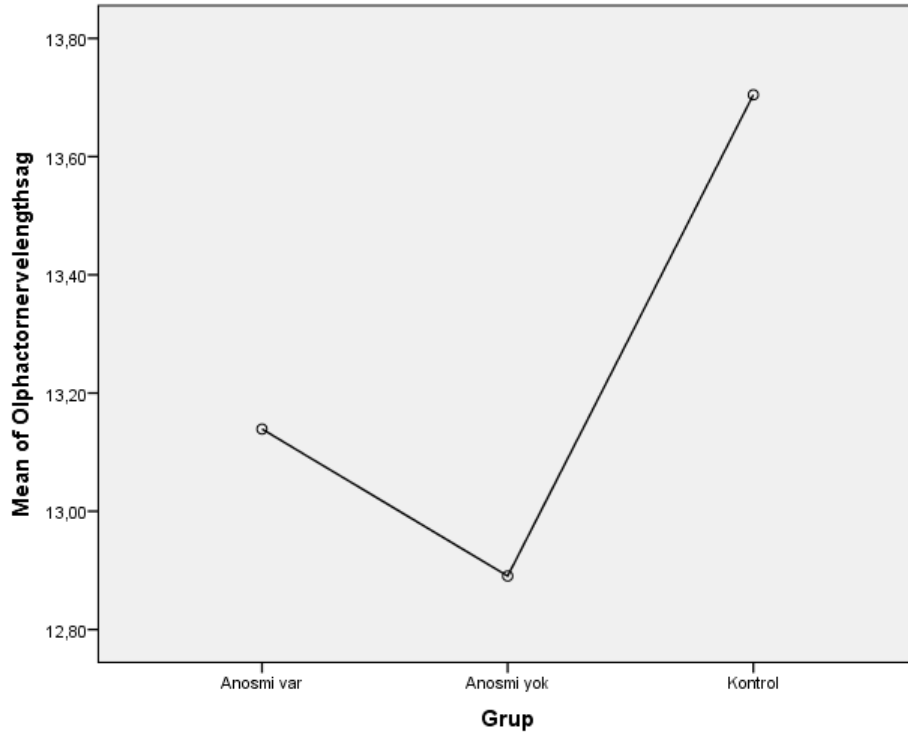
Grafik 7. Post- Hoc LSD testi ile grupların sol olfaktör kalınlık değerlerinin karşılaştırılması grafiği. $p < 0.05$.



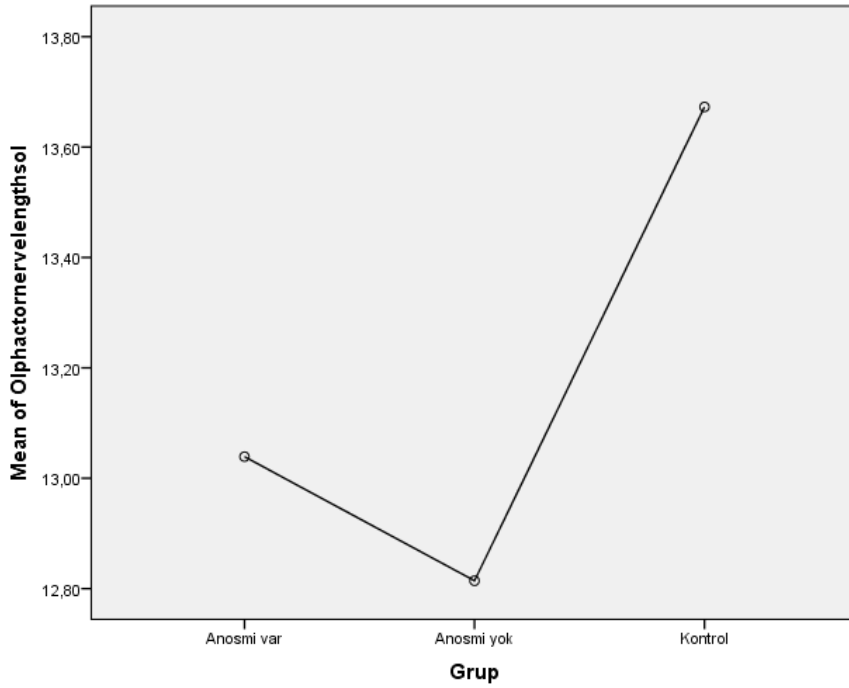
Grafik 8. Post- Hoc LSD testi ile grupların sağ olfaktör hacim değerlerinin karşılaştırılması grafiği. $p<0.05$.



Grafik 9. Post- Hoc LSD testi ile grupların sol olfaktör hacim değerlerinin karşılaştırılması grafiği. $p<0.05$.



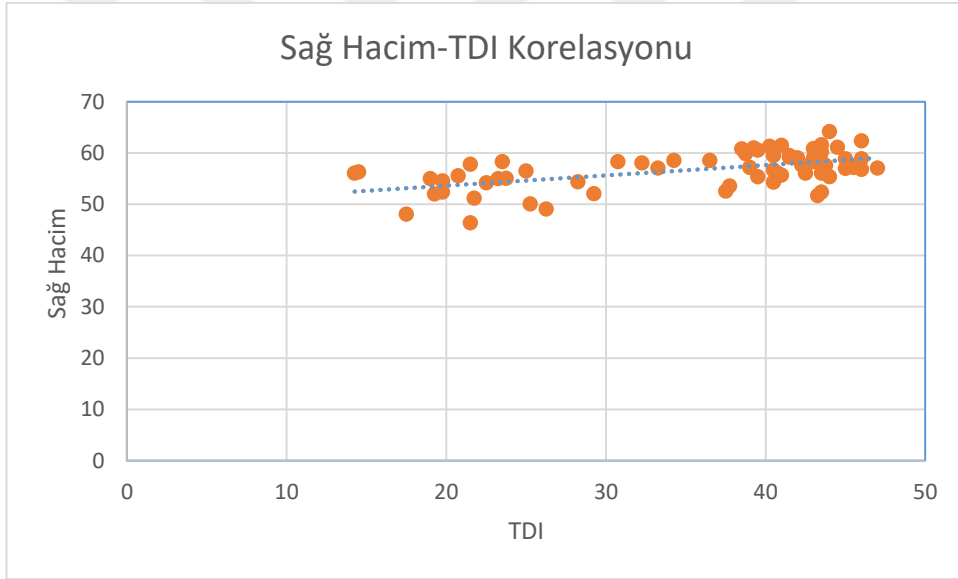
Grafik 10. Post- Hoc LSD testi ile grupların sağ olfaktör uzunluk değerlerinin karşılaştırılması grafiği. $p < 0.05$.



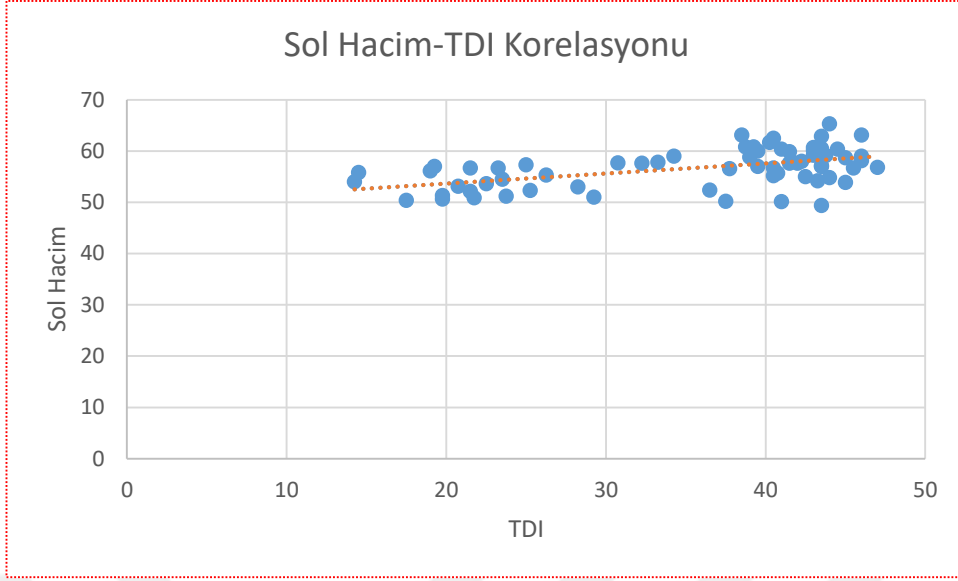
Grafik 11. Post- Hoc LSD testi ile grupların sol olfaktör uzunluk değerlerinin karşılaştırılması grafiği. $p < 0.05$.

Karşılaştırma	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri - N
Tüm grupların sağ olfaktör hacmi -TDI skoru	0.55	<0.000 78
Tedavi öncesi sol olfaktör hacim-TDI skoru	0.52	<0.000 78

Tablo 19. Speraman's rho korelasyon analizi. Grupların olfaktör bulbus hacmi ile koku fonksiyonları arasında anlamlı ve olumlu bir ilişki vardır. $p<0.05$



Grafik 12. Speraman's rho testi ile tüm grupların sağ olfaktör hacmi ile skorlarının korelasyon analizi.

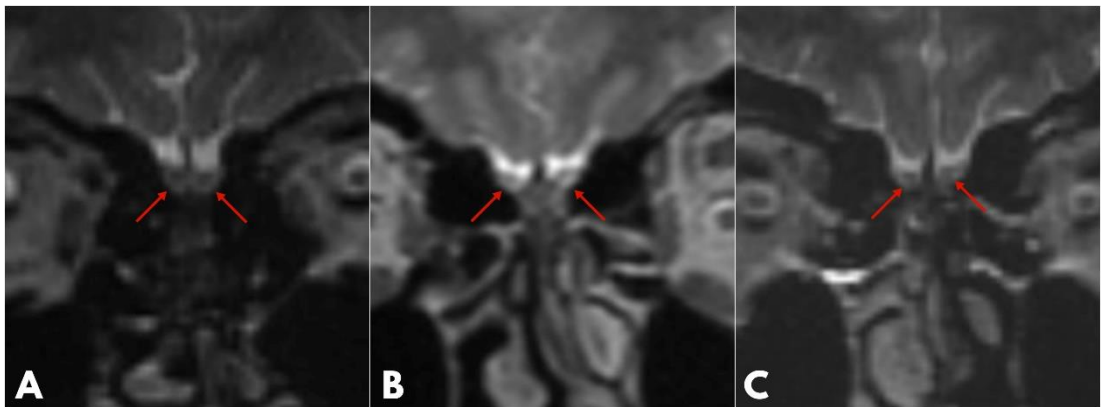


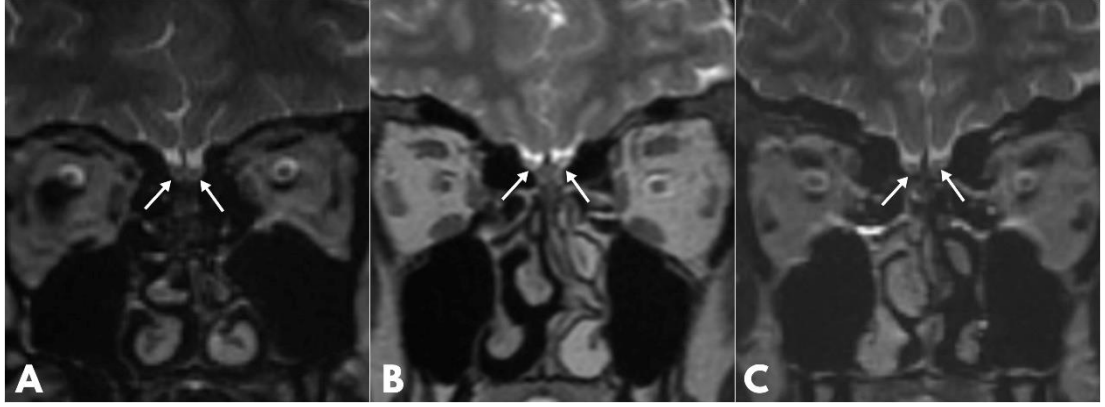
Grafik 13. Speraman's rho testi ile tüm grupların sol olfaktör hacmi ile skorlarının korelasyon analizi.

Tüm grupların olfaktör bulbus hacimleri değerlendirildiğinde hem sağ hem de sol olfaktör bulbus hacimleri hastaların toplam koku skorları olan TDI skorlarıyla anlamlı ve pozitif bir korelasyon var olarak değerlendirildi.

4.4. Manyetik rezonans görüntülemeler

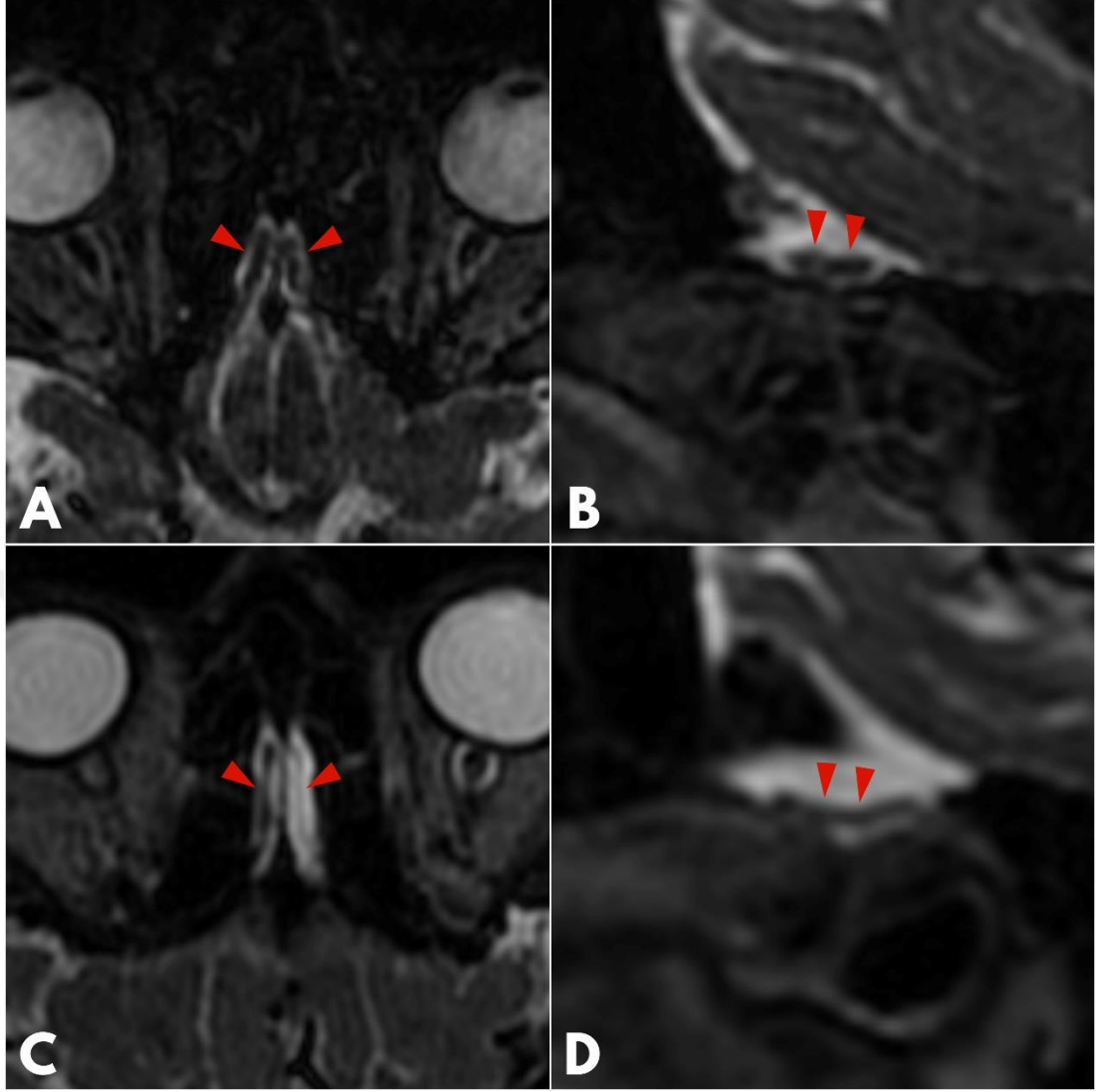
Olfaktör bulbus sinyali için, yüksek çözünürlüklü koronal T2 kesitleri kullanılmıştır. Sinyal değerlendirilirken referans olarak girus rektus alınmıştır. Hiperintens sinyal yaygın olarak görülürse patolojik olarak kaydedildi. Bu bulgu literatürde genellikle dejenerasyona sekonder olarak değerlendirilmiştir. Tek nokta şeklinde ise ve diğer düzlemlerde ayırt edilemiyorsa artefaktif olarak düşünüldü.





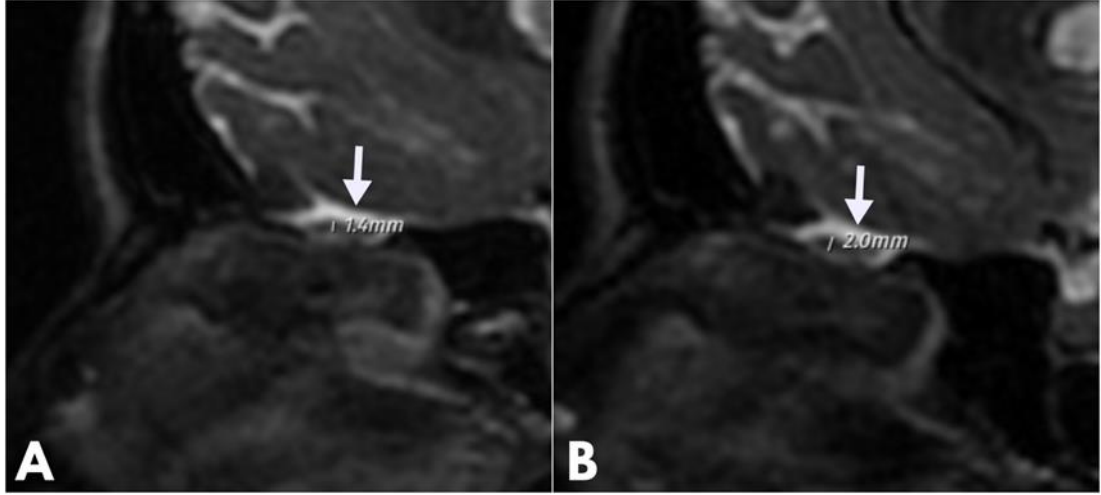
Şekil 14. Olfaktör bulbus sinyaline ait koronal T2 CUBE MR görüntüleri. Kontrol grubundan bir örnek (A), COVID-19 anosmisi ile gelen bir hasta (B) ve bu hastanın tedavi sonrası incelemesine (C) ait görüntüler mevcuttur. Kontrol grubunda olfaktör bulbusta (oklar) normal T2 sinyali (hipointens) görülürken hastaya ait görüntüde ise T2A seride diffüz ödeme bağlı artmış sinyal intensitesi izlenmektedir.

Olfaktör bulbusun morfometrik (uzunluk ve kalınlık) ölçümleri mevcut PACS sisteminde sagittal CUBE T2 sekans kullanılarak, gereklilik halinde tüm sinir trasesini en iyi şekilde görmek için multiplanar rekonstrüksiyon yapılarak milimetre cinsinden ölçüldü.

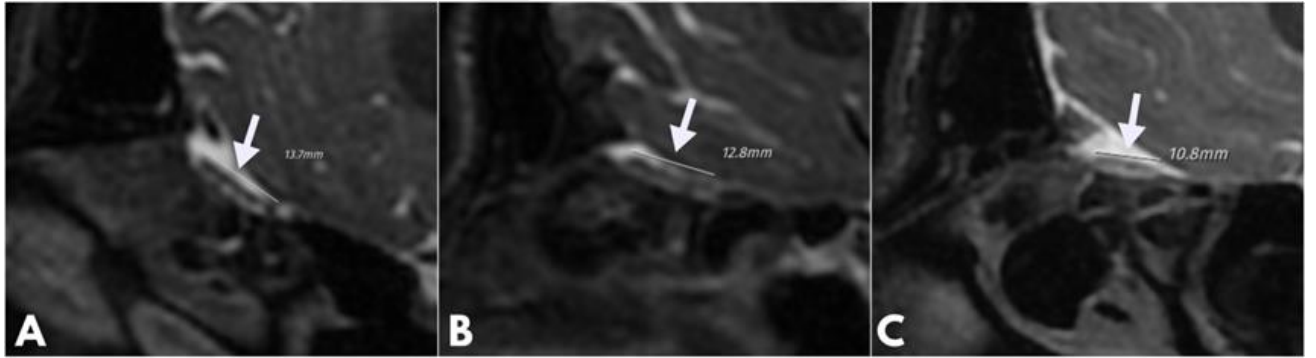


Şekil 15. Olfaktör bulbus kalınlığına ait aksiyel ve sagittal T2 CUBE MR görüntüleri.

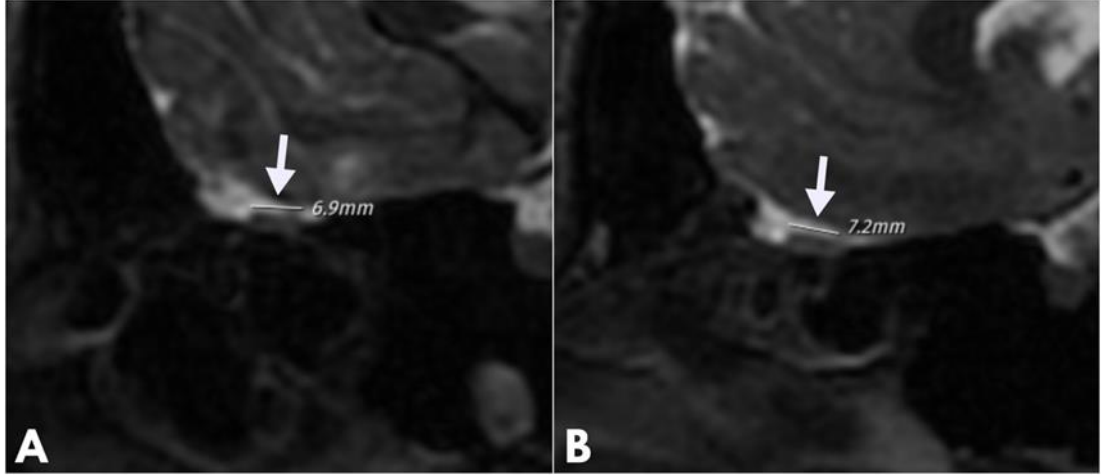
Kontrol grubundan seçilmiş örnekte aksiyel (A) ve sagittal (B) imajlarda normal kalınlıkta olfaktör sinirler görülmektedir. COVID-19 geçiren ve koku kaybı olan hastanın aksiyel (C) ve sagittal (D) MR görüntülerinde solda daha belirgin olan atrofi bulguları mevcuttur.



Şekil 16. Terapi sonrası olfaktör bulbus kalınlığına ait aksiyel ve sagittal T2 CUBE MR görüntüleri. COVID-19 anosmisi ile gelen bir hastada sagittal imajlarda atrofiye bağlı incelmış olfaktör bulbus görülmektedir (A). Koku kaybı olan hastanın tedavi sonrası olfaktör bulbus kalınlığı artmıştır (B).

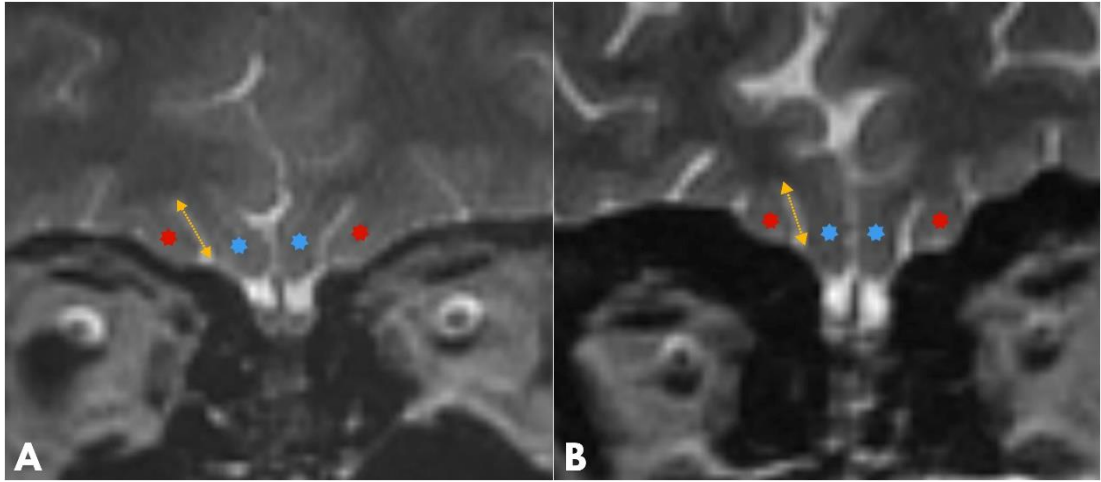


Şekil 17. Olfaktör bulbus uzunluğunu gösteren sagittal T2 CUBE MR görüntüleri. Kontrol grubundan bir örnek (A), COVID-19 geçiren ancak anosmi bulgusu olmayan bir hasta (B) ve COVID-19 sonrası anosmi saptanan hastanın incelemesine (C) ait görüntüler mevcuttur. Kontrol grubunda olfaktör bulbus (ok) uzunluğu normalken anosmi saptanan hastada sinir uzunluğu en azdır.

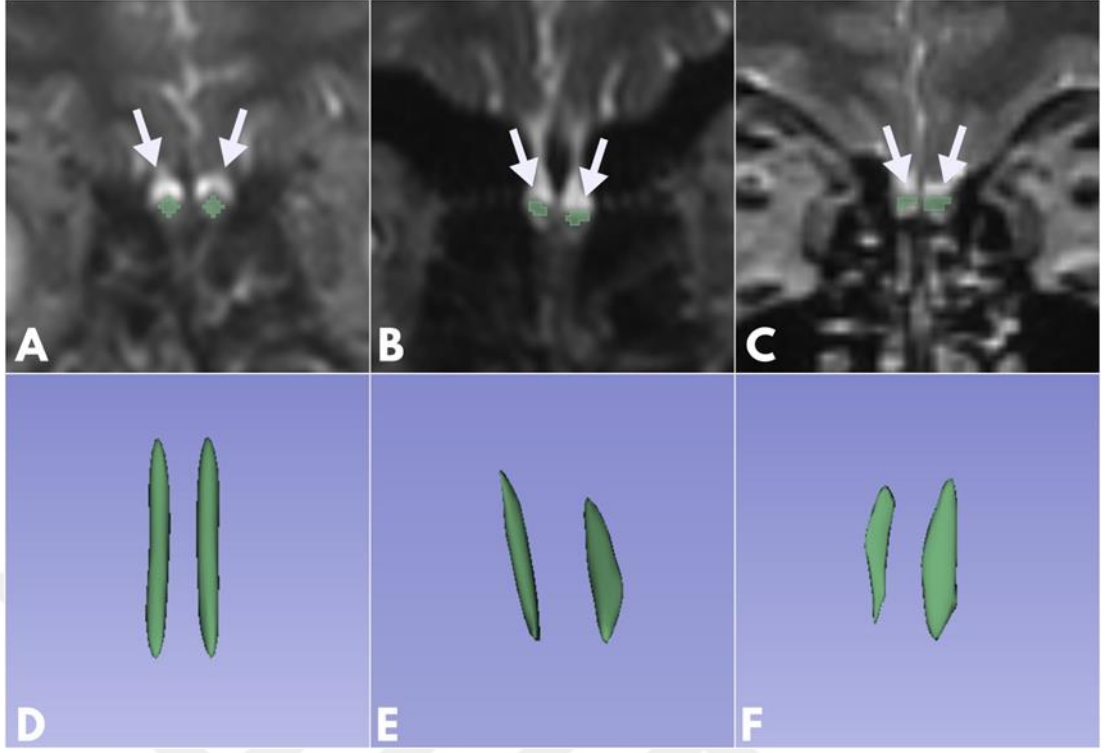


Şekil 18. Terapi sonrası olfaktör bulbus uzunluğunu gösteren sagittal T2 CUBE MR görüntüleri. COVID-19 sonrası anosmi saptanan hastanın terapi öncesi (A) ve sonrası (B) incelemesine ait görüntüler mevcuttur. Terapi sonrasında olfaktör bulbus (ok) uzunluğu kısmen daha uzundur.

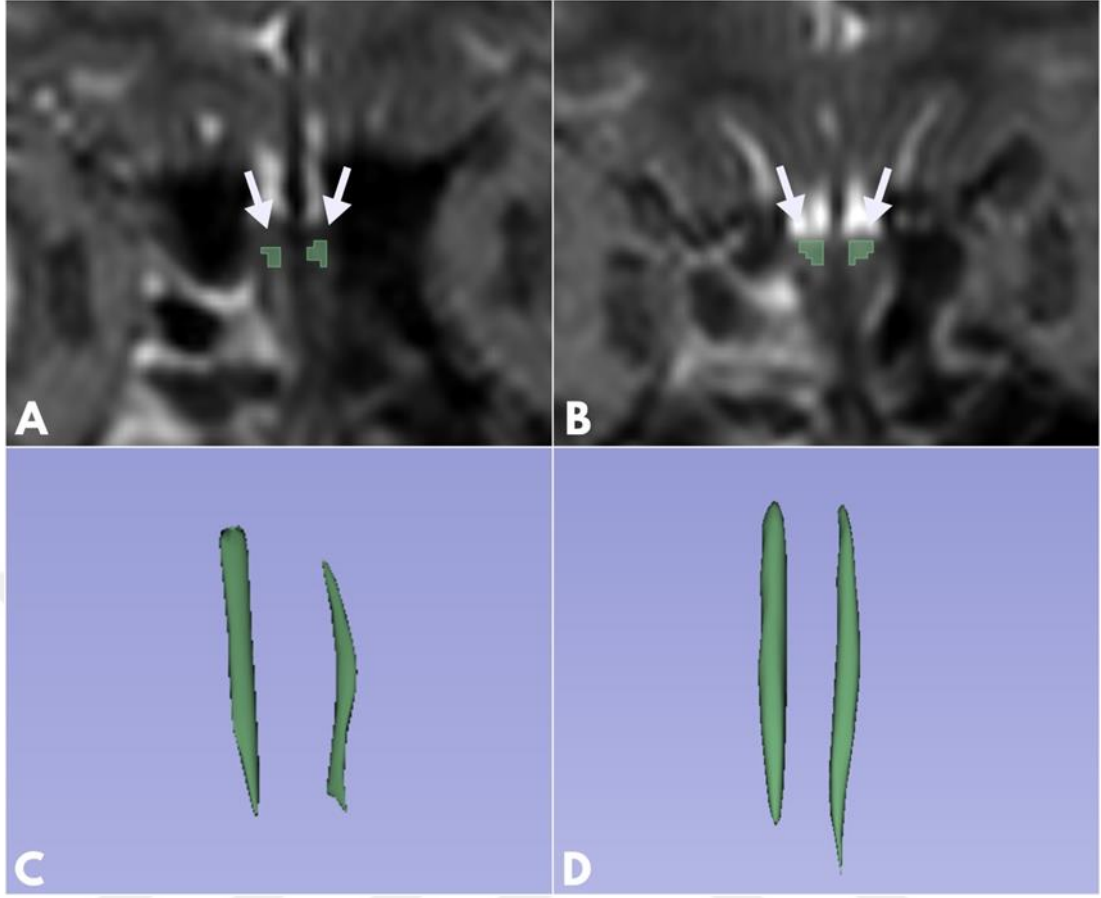
Olfaktör sulkus derinliği ise yine koronal T2 görüntüleri üzerinden ölçüldü. Girus rektus ve medial orbital girusun alt sınırına teğet bir çizgi çizilerek olfaktör sulkusun en derin noktasına kadar olan mesafe hesaplandı.



Şekil 19. Olfaktör sulkus derinliğini gösteren koronal T2 CUBE MR görüntüleri. A) Kontrol grubundan ve B) Hasta grubundan seçilen imajlarda olfaktör sulkus (sarı oklar), medial orbital girus (kırmızı yıldız) ve girus rektus (mavi yıldız) arasında hiperintens bir çizgi olarak görülür. Hasta ve kontrol grubu arasında belirgin bir fark seçilmemiştir.



Şekil 20. Olfaktör bulbus hacminin ölçümüne ait koronal T2 CUBE MR görüntüleri. Kontrol grubundan (A), COVID-19 geçiren ama anosmi bulgusu olmayan bir hasta (B) ve COVID-19'a bağlı anosmi bulgusu olan hastanın incelemesine (C) ait görüntüler mevcuttur. Ayrıca yine aynı sırayla bu hastaların olfaktör bulbuslarının 3 boyutlu modelleri izlenmektedir.



Şekil 21. Olfaktör sinir hacminin ölçümüne ait koronal T2 CUBE MR görüntüleri. COVID-19 sonrası anosmi saptanan hastanın tedavi öncesi (A) ve sonrası (B) incelemesinde olfaktör sinir hacminin ölçümüne ait görüntüler ve aynı sıra ile olfaktör sinirin 3 boyutlu modeli (C ve D) mevcuttur. Terapi sonrasında olfaktör sinir (ok) hacmi daha fazladır.

5.TARTIŞMA

2019 koronavirüs hastalığına (COVID-19) neden olan şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) pandemiye yol açmıştır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından bildirilen semptomlar öksürük, ateş, yorgunluk ve nefes almada zorluktur. COVID-19 ile ilişkili olfaktör disfonksiyon, izole bir semptom olarak veya diğer solunum semptomları ile birlikte giderek daha fazla tanınmaktadır. Hasta tarafından bildirilen koku ve tat kaybı, COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir ve yakın tarihli bir meta-analiz COVID-19 hastalarının %45'inde koku alma bozukluğu olduğunu göstermiştir (Cheng X, Liu J. ve ark., Hoang M.P., Kanjanaumporn J. Ve ark. 2020). Olfaktör disfonksiyon dediğimiz bu fenomen COVID-19 geçiren hastalarda aniden başlar ve hastalıktan birkaç gün önce ile birkaç gün sonraya kadar süre içinde ortaya çıkabilir. Olfaktör disfonksiyon şiddetli hipozmiden anosmiye kadar değişebilir, parosmi veya fantozmi gibi niteliksel bir etkiye veya hipozmi veya anosmi gibi niceliksel etkilere sahip olabilir. Yakın tarihli ve iki milyondan fazla katılımcıyı içeren bir gözlemsel çalışmada koku ve tat kaybının yorgunluk, ateş veya öksürük dahil olmak üzere diğer tüm semptomlardan daha belirleyici olduğunu ortaya koymuştur (Menni ve ark., 2020).

COVID-19 anosmisinin patogenezi tam olarak tanımlanmamıştır ancak olası mekanizmalar olfaktör yarık inflamasyonu/tıkanıklığı ve-veya olfaktör bulbus hasarındır. COVID-19 olfaktör disfonksiyonunda olfaktör bulbus görüntülemeleri ile ilgili vaka raporlarından oluşan sınırlı literatür bulunmaktadır. Altta yatan patogenezi daha iyi anlamak için COVID-19 anosmisinde objektif klinik korelasyona sahip görüntüleme çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Yaptığımız bu tez çalışmasında Ocak 2020 ile Haziran 2020 tarihleri arasında COVID-19 geçirmiş ve PCR testi pozitif çıkan anosmili hastaların olfaktör bulbus bölgesine odaklanmış manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemiyle bulbus bölgesinin hacminin, morfolojisinin ve sinyal yoğunluğunun değerlendirilmesini amaçladık. Hasta grupları ile birlikte COVID-19 sonrası olfaktör disfonksiyon belirtisi göstermeyen bir kontrol grubu ve COVID-19 geçirmemiş ikinci bir kontrol grubu ile çalıştık. Ayrıca hasta gruplarına 12 haftalık olfaktör terapi verilerek terapi sonrası MR görüntülemeleri tekrar değerlendirilmiştir. MR görüntülemeleri ile birlikte bütün

grupların koku eşik, ayırım ve tanımlama testleri de yapılarak TDI skorları MR görüntülemeleri ile birlikte değerlendirildi. Böylece farklı etiyolojiler arasında ayırım yapmayı ve olfaktör terapinin koku alma fonksiyonunun iyileşmesinin prognozunu tahmin etmeye yardımcı olmayı amaçladık.

Manyetik rezonans görüntülemeler sonucu elde ettiğimiz veriye göre hasta grubunda olfaktör bulbus bölgesinde sinyal artışı (hiperintens) gözlemlendi. Özellikle hasta grubunun bulbus bölgesinde sinyal varlığının kontrol grubuna göre her iki tarafta da daha fazla olması ve yine hasta grubu sağ olfaktör bulbus sinyal yoğunluğunun diğer iki kontrol grubuna göre daha fazla olması bu durumun diffüz ödeme bağlı olarak gerçekleştiği gerçeği ile açıklanabilir. Nöropatik hasarın sinyal yoğunluğuyla pozitif yönlü ilişkisi düşünüldüğünde bulbus bölgesinde kokunun bilgisinin keskinleştirilmesinde görev alan nöronların harabiyeti gerçekleşmiş olabilir.

Olfaktör bulbus bölgesinde hasta grubunun bulbus kalınlığı daha incedir. Hasta grubu ile kontrol gruplarının olfaktör kalınlık ölçümleri arasında anlamlı bir farkın elde edilmesi hasta grubunda virüsün bulbus bölgesinde atrofiye bağlı olarak bulbus kalınlığında incelmeye sebebiyet vermiş olabilir. Terapi sonrası ise sadece sağ olfaktör bulbusun kalınlığı anlamlı bir şekilde artmış ve normale yaklaşmıştır. Sadece sağ olfaktör bulbus kalınlığının normale yaklaşması bu tarafta virüs tutulumunun daha fazla olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Olfaktör sulkus derinliğinde ise hasta grubu ile kontrol grupları arasında anlamlı bir fark görülmedi. Terapi sonrası hasta gruplarında da anlamlı bir fark görülmedi. Bu da olası bulbus hasarının bulbusun üzerinde oturduğu sulkus derinliğinde herhangi bir değişikliğe sebep olmadığını göstermiştir.

Yine olfaktör uzunluklarında hasta grubu ile kontrol grubu arasında hasta grubunda daha az uzunlukta olfaktör sinir ölçüldü. Fakat aynı zamanda anosmisi olmayan ve COVID-19 geçirmiş normosmi grubu ile kontrol grubu arasında da uzunluk farklı ölçüldü. Anosmiden bağımsız olarak COVID geçirmiş olmak sağ ve sol taraf olfaktör sinir uzunluğunu kısaltıyor. COVID geçiren hastaların geçirmeyenlere göre olfaktör uzunluk ölçümleri arasında anlamlı bir farkın elde edilmesi virüsün bulbus bölgesinde atrofiye bağlı olarak bulbus uzunluğunda azalışa sebebiyet vermiş olabilir. Hasta

grubunda terapi öncesi ve sonrası bulbus uzunluğunda herhangi anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Tez çalışmamız sonucu elde ettiğimiz en önemli veri olfaktör bulbus hacmi ve morfolojisi ile ilgilidir. Hasta grubu ile kontrol gruplarının olfaktör bulbus hacimleri karşılaştırıldığında hasta grubu olfaktör hacmi kontrol gruplarına göre azalmış olarak ölçüldü. Terapi öncesi ve sonrası hasta gruplarında olfaktör hacim boyutu arasında da anlamlı bir fark görüldü. Ayrıca kontrol gruplarında bulbus morfolojisi oval veya ters J şekilli iken hasta grubunda bu görünüm daha çok dikdörtgensel bir şekil deformasyonuna uğramıştır. Postinfeksiyöz koku kaybı olan hastalarda bu çalışmanın en göze çarpan sonucu olfaktör bulbus hacminin koku alma derecesine göre değişmesidir. Bu çalışma, olfaktör kaybı olan hastalarda olfaktör bulbus hacminin olfaktör fonksiyonu yansıttığı söylenebilir. Bu korelasyon sadece anosmi ve hipozmi arasındaki farklılığı içermez aynı zamanda olfaktör bulbus hacmi de hipozmi derecesinin bir göstergesidir. Yapı ve işlev arasındaki bu korelasyon büyük olasılıkla olfaktör bulbusun sinaptogenezinde bulunan yüksek plastisiteden kaynaklanmaktadır.

Elde ettiğimiz bulgular duyuşal girdinin azalmasından sonra azalan olfaktör bulbus hacmiyle ilgili önceki araştırmaları desteklemektedir. Hastaların yaşına endekli korelasyonel analizler OB'lerin hacimlerinin koku fonksiyonuna paralel olarak azaldığını göstermektedir (Mueller A ve ark. 2005). Bu nedenle periferik olfaktör yapıların hasarının neden olduğu koku disfonksiyonunun varlığı karakteristik bir klinik bulgu olarak azalmış olfaktör bulbus hacimleri ile birliktelik gösteriyor olabilir.

Olfaktör bulbus hacmi ve koku alma fonksiyonu arasındaki korelasyon, hastalara hastalıklarının prognozu hakkında bilgi sağlamak için bir araç olarak da kullanılabilir. Fakat aynı zamanda postinfeksiyöz koku kaybı olan hastaların bir kısmı yıllar içinde bazı koku alma fonksiyonlarında kısmi iyileşme yaşar ve bunun sonucunda yenilenen koku alma reseptör nöronları olfaktör bulbusa duyuşal girdiyi yeniden artırabilir ve bu da hacimsel artışa neden olabilir. Bu nedenle olfaktör bulbus hacmi koku kaybının restorasyonu açısından prognostik bir işaret olarak klinik öneme sahip olabilir.

Burundan beyine geçiş yolunun en önemli geçiş noktası olan olfaktör yarık alanındaki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörü (ACE2) ve transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) yoğunluğu daha önceki araştırmalarda gösterilmiştir. Olfaktör yarıktaki

ACE2 ve TMPRSS2 reseptörlerinin yüksek insidansı aynı reseptörü kullanan SARS-CoV-2 virüsünün yüksek afinitesini açıklayabilir. Postinfeksiyöz olfaktör kaybının olfaktör reseptör nöronlarının hasarından kaynaklandığı gösteren çalışmalar da mevcuttur. Olfaktör disfonksiyon ya nöroepitelyumun virüslerden kaynaklanan toksik bir saldırısıyla ya da bulbusta konunun işlendiği mekanizmasal süreçlerle ilişkili olabilir. Nöroepitelyum ile yapılan biyopsi çalışmaları postenfeksiyöz olfaktör kaybı olan hastaların olfaktör epitelinde geniş bir kapanma alanı, olfaktör reseptör nöronundaki silya sayısında azalma ve olfaktör epitelin solunum epiteli ile yer değiştirdiği gösterilmiştir. Periferdeki bu tür hasarların olfaktör sinir ile lamina cribrosayı geçerek olfaktör bulbus hacmine etki etmiş olabilir. Olfaktör bulbus yaşam boyunca sinaptogenezi sürdür, bu yüzden yetişkin yaşamı boyunca olfaktör duyunun plastisitesinin temelidir. Enfeksiyöz ajanın olfaktör bulbusların yıkımına ve dejenerasyonuna neden olur. Hasar gören nöronların yerine olfaktör bulbusta plastisite ile yeni granüler ve periglomerüler nöronların olfaktör bulbusu doldurduğu düşünülmektedir. Viral partiküllerin hastaların olfaktör bulbusunda bulunduğu gösterilmiştir. Bu da viral ajanların OB'de bilgi işlemeyi etkilemek için kribriform plakadan nüfuz edebildiğini düşündürmektedir.

Olfaktör bulbusun plastisitesi iki ana nörobiyolojik mekanizmaya bağlıdır. Birincisi subventriküler bölgeden (SVZ) sürekli nöronal beslemedir. Burada nöroblastlar rostral akım boyunca göç eder ve olfaktör bulbustaki internöronların (periglomerüler hücreler, granüler hücreler) yerini alır. İkinci mekanizma da esas olarak olfaktör reseptör nöronlarının gelen aksonal projeksiyonları ile glomerüler seviyede mitral/püsküllü hücrelerin dendritleri arasında meydana gelen sürekli sinaptogenezi ile ilgilidir (Curtis ve ark., 2007).

Hayvanlarda olfaktör yoksunluğun en önemli etkilerinden biri hipoplazi sonucu olfaktör bulbus boyutunun küçülmesidir. Bulbar nöroplastisite, olfaktör reseptör nöronlarından gelen girdilerle ilgilidir. Ayrıca insan MSS'sinde de SVZ'den olfaktör bulbusa sürekli bir nöroblast akışı tanımlanmıştır. Bu nöronal girdiler çevresel etkilere duyarlı yapıcı bir nörojenez sürdürerek olfaktör bulbus hacminde bir değişikliğe ve duyuusal yeteneklerin gelişmesine yol açıyor olabilir (Lledo ve ark.,2004).

Olfaktör duyu nöronlarındaki kemoelektrik transdüksiyon sürecine ve beyne iletilen aksiyon potansiyellerinin üretilmesine yol açan hücre içi reaksiyon kaskadıdır. Tek bir olfaktör duyu nöronu aksonunu doğrudan olfaktör bulbusa uzatır ve burada duyuşal girdiyi, çıktı nöronları ve yerel modülatör ara nöronları ile birleştiren farklı bir küresel olfaktör glomerülü hedef alır. Bağlantı, sadece aynı reseptör tipine sahip nöronlardan gelen aksonların belirli bir glomerulusu innerve edecek kadar kesindir. Koku alma sisteminin reseptöre özgü ağ sistemine yol açan karmaşık aksonal yol bulma, ayırma ve hedefleme sürecini kontrol eden moleküler belirleyiciler ise hala çalışılmaktadır. Ayrıca kemirgenlerle yapılan çalışmalar plastisite ile göç eden nöronların olfaktör bulbus devresine dahil edilmesinin koku deneyimi ve öğrenme ile şekillendiğini ve bu yeni nöronların dahil edilmesinin koku hafızasına önemli ölçüde katkıda bulunduğunu göstermiştir (M. Sakamoto ve ark., 2014).

Koku bilgisi, merkezi sinir sisteminin ilk durağı olan olfaktör bulbusta (OB) büyük ölçüde modüle edilir. Başlıca OB internöronları, granül hücreleri (GH'ler) ve periglomerüler hücreler (PGH'ler), uyarıcı projeksiyon nöronları, mitral ve püsküllü hücreler ile dendrodendritik karşılıklı sinapslar olarak adlandırılan karakteristik sinaptik yapıları oluşturur. OB internöronlarının dendrodendritik sinaptik inhibisyonu, mitral/püsküllü hücrelere geri bildirim inhibisyonu, lateral inhibisyon ve senkronizasyonu indükler. Dendrodendritik sinaptik inhibisyon; olfaktör duyu girdileri, olfaktör korteksten (OK) yukarıdan aşağıya girdiler ve nöromodülatör sinyaller dahil olmak üzere çeşitli sinyaller tarafından düzenlenir. Mitral/püsküllü hücrelerden gelen çıktılar sırayla, OB internöronlarının dendrodendritik inhibisyonunun plastisitesi yoluyla bu sinyallerden büyük ölçüde etkilenir. Bu da OB internöronlarının yapısal ve fonksiyonel plastisitesinin koku bilgisi işlemede çok önemli roller oynadığını ve bu plastisitenin uygun koku alma davranışlarının ifadesine katkıda bulunduğunu göstermektedir.

OB nöron devrelerinin plastisitesi, OB internöronlarının ilginç bir özelliği ile daha da güçlendirilir. Yeni nöronların üretimi çoğu beyin bölgesinde sadece embriyonik ve neonatal dönemlerde gerçekleşse de OB'deki internöronlar yetişkinlikte bile sürekli olarak üretilir (Lledo ve ark. 2006). Olfaktör sistemde, olfaktör epiteldeki ODN'ler, eski hücrelerin kaybı ve yeni hücrelerin dahil edilmesiyle yaşam boyunca değişir. Bu döngüye rağmen belirli bir olfaktör reseptör tipini ifade eden ODN'lerin topografik

olarak sabitlenmiş glomerüllere aksonal hedeflemesi korunur (Gogos ve ark. 2000). ODN'ler sürekli olarak viral enfeksiyon ve kimyasallar gibi dış ortamdan gelen zararlı uyaranlara maruz kalırlar ve bu nedenle sürekli ODN üretiminin, hasarlı ODN'lerin sık kaybına rağmen nöronal devrelerin korunmasına yardımcı olduğu düşünülür. OB internöronları da yaşam boyunca üretilir. Bununla birlikte ODN'lerin aksine OB internöronlarının üretim döngüsü, OB nöronal devrelerinin nöronal bağlanabilirliğinin kapsamlı bir şekilde yeniden şekillenmesine fırsat sağlar.

OB internöronlarının öncüleri lateral ventrikülün subventriküler bölgesinde (SVZ) üretilir. Gangliyonik tepedeki ve neokorteksteki internöronların embriyonik öncüleri SVZ'ye göç eder ve yerleşir ve yaşam boyunca OB internöronları üretmeye devam eder (Young ve ark. 2007). SVZ'de yeni oluşturulan nöronal öncüler rostral göç akımı (RGA) olarak adlandırılan belirli bir yol boyunca OB'ye göç eder ve burada GH'ler ve PGH'ler olarak farklılaşırlar. SVZ'deki internöron öncülleri heterojendir ve SVZ'deki konumlarına bağlı olarak OB internöronlarının farklı alt tiplerine farklılaşır. GH'lerin ve PGH'lerin üretimi geç embriyonik ve erken neonatal dönemlerde zirve yapmasına rağmen yetişkinlikte büyük ölçüde devam eder. Yetişkinlerde doğan OB internöronlarının sayısı gerçekten çok fazladır: kemirgenlerde her gün en az on binlerce nöron OB'ye girer. Embriyonik ve yenidoğan kaynaklı GH'lere benzer şekilde yetişkin GH'ler aynı iki ana kaynaktan; EPT'deki dendrodendritik sinapslar yoluyla mitral veya püsküllü hücreler ve GHT'deki aksodendritik sinapslar yoluyla OK'deki piramidal hücrelerden glutamaterjik sinaptik bağlantı alır. Yetişkinlerde yeni oluşan GH'lerin sinaptik olarak dahil edilmesi, oluşumlarından sonra 1 ay içinde gerçekleşir. Aksodendritik OK piramidal hücrelerinden sinaptik bağlantılar ise yaklaşık 14. günde meydana gelir. Mitral/püsküllü hücre dendritlerinden sinaptik bağlantılar ise yaklaşık 21. günde ortaya çıkar ve 28. günde tüm sinaptik yapılar önceden var olan olgun GH'lerinkinden ayırt edilemez hale gelir (Young ve ark. 2007, Katagiri ve ark. 2011).

Yaptığımız tez çalışmasında hastalara uygulanan olfaktör terapi sonrası olfaktör hacimlerinin arttığı buna paralel olarak TDI skorlarının arttığı da gösterilmiştir. Bu pozitif ve anlamlı korelasyon bulbus morfolojisi ve koku alma derecesi arasındaki önemli bağlantıyı ortaya koymaktadır. Nöroplastisite çok önemli bir rol oynamasına rağmen olfaktör terapinin faydalı etkilerinin arkasındaki moleküler ve hücresel mekanizmalar hala belirsizliğini korumaktadır. Buna rağmen olfaktör terapi güçlü bir

bilimsel temele sahip olan post-viral koku kaybı için tek mevcut terapötik alternatif olarak kabul edilir (Hummel ve ark., 2016). Meta-analizler, bu terapinin enfeksiyon sonrası koku alma bozukluğundan sonra koku alma fonksiyonunu iyileştirdiğini göstermiştir. Fenil etil alkol, okaliptol, sitronella ve öjenol, koku spektrumundaki en önemli altı koku kalitesinden dördü olup, 12 hafta veya daha uzun süreli eğitimden sonra koku kaybını iyileştirmiştir. Whitcroft ve Hummel, COVID-19 ile ilişkili kalıcı anosmi tedavisi için en az 3 ay boyunca günde iki kez 20 saniye boyunca gül, limon ve okaliptüs ile koku alma eğitimini önermektedir (K.L. Whitcroft, T. Hummel, 2020). En yaygın olarak kullanılan olfaktör terapi, Dresden Üniversitesi'nden Profesör Thomas Hummel'in araştırmasına dayanmaktadır. Bu eğitim günde 2 kez 4 farklı kokunun yoğun olarak koklanmasından oluşur: Gül, okaliptüs, limon ve karanfil. Bu terapi 4 adet koku kalemi yardımı ile veya 4 adet yağ ile yapılabilir. Dr Hummel kokuları 4 ana sınıfa ayırmıştır. Bunlar; çiçeksi kokular (gül veya lavanta), meyveli kokular (limon), baharatlı kokular (karanfil) ve reçineli kokular (okaliptüs). Çalışmamızda kullandığımız bu esansiyel yağlar ile uyguladığımız olfaktör terapi programı bulbustaki işlevsel ağları yeniden düzenliyor olabilir. Bu bulgulara dayanarak, koku alma sisteminin yüksek fonksiyonel plastisitesi olfaktör terapi etkinliğinin ana nedeni olabilir.

Araştırmamızda kullandığımız Sniffin' Sticks testi de bir eşik, bir ayırım ve bir tanımlama testi içerdiğinden en kapsamlı değerlendirmeyi sunar ve böylece hem çevresel koku alma sisteminin işlevini hem de daha karmaşık merkezi işlemler hakkında bilgi veriyor olabilir.

COVID-19 sonrası olfaktör disfonksiyonlara karşı olfaktör terapi dışında farklı öneriler de getirilmiştir. Hosseini ve arkadaşları kafeinin COVID-19'lu kişilerde koku ve tat alma duyusunu geliştirdiğini bildirmiştir. Bu çalışmaya göre en düşük iyileşme oranı diyabet, hipertansiyon ve kalp hastalığı gibi komorbiditesi olan hastalarda görülürken, bu hastalıkları taşımayan kişiler kahve içtikten sonra daha çabuk iyileşmiştir. Kahvenin etkinliği, ayakta tedavi gören hastalar için 5-7 saatte ve komorbiditesi olan hastalar için 2 ila 4 gün arasında bildirilmiştir. Bu amaç için kafeinin kullanımı, adenosin A2a reseptörlerine olan afinitesine dayanmaktadır. Kafein, SARS-CoV-2'den etkilenen ana bölgelerden biri olan olfaktör bulbustaki adenosin A2a reseptörlerini antagonize eder. Bu yaklaşıma göre A2a adenosin

reseptörleri koku fonksiyonundaki eksiklik sürecine katılabilir ve kafeinin bu reseptörlerdeki antagonizma etkisi ile geçici olarak tersine çevrilebilir (Hosseini ve ark., 2020).

Kortikosteroidler de olfaktör disfonksiyonu olan hastaları, özellikle kronik rinosinüzit gibi üst solunum yolu enfeksiyonlarını tedavi etmek için farmakolojik bir yaklaşım olarak kullanılmıştır (Scangas A. ve ark., 2017). Kortikosteroidler, enfeksiyon sonrası koku alma disfonksiyonu olan hastalarda inflamatuvar bileşenleri ortadan kaldırmak için de kullanılmıştır (Whitcroft KL. et al, 2019). Fakat kullanımı genellikle koku duyusunu iyileştirse de bu etki genellikle tedavi sona erdikten sonra kaybolur. COVID-19 sonrası hastalar için kortikosteroidlerin kullanımına ilişkin kesin bir veri olmasa da bu ilaçların mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan şiddetli solunum sıkıntısı sendromu olan hastalarda anti-inflamatuvar aktiviteleri düzenleyerek -sitokin fırtınasını azaltmak ve solunum sistemindeki iltihabı azaltmak- gibi güçlü kanıtlar mevcuttur (Addison A.B. ve ark., 2021).

Yayınlanmış raporlar çinko eksikliğinin de koku ve tat işlev bozukluğuna neden olabileceğini bildirmiştir (Komai M. ve ark., 2000). Nazal çinko seviyelerindeki düşüşün, tat ve koku algısında yer alan çinkoya bağımlı karbonik anhidrazın (KA) aktivitesinin azalması nedeniyle geçici anosmiye neden olabileceği öne sürülmüştür. Buna göre başlangıçta çinko eksikliği olan kişiler, uzun süreli anosmi ve tip 1 interferon yanıtında bir azalma yaşayabilir (Equils O. ve ark., 2021). Böylece çinko alımı antiviral aktivitesini artıran alfa interferon üretimini pozitif olarak düzenler. Ayrıca RNA polimeraz aktivitesi çinko tarafından kısmen inhibe edilir (te Velthuis A.J ve ark., 2010).

Çinko tedavisi alan COVID-19 hastalarını içeren başka bir klinik çalışma, koku almada önemli ölçüde daha az iyileşme süresi göstermiştir ve bu da anosmi tedavisi için çinko takviyesinin yararları olabileceğini gösterir (Abdelmaksoud A.A. ve ark., 2021).

İnsanlarda olfaktör epitelyum ve olfaktör bulbusun mekanizması ve rejenerasyon derecesi tam olarak bilinmese de belirli sinyal yollarının gerekli olduğu iyi bilinmektedir. A vitamininin bir metaboliti ve tiroid hormon üst ailesinin bir üyesi olan

retinoik asit (RA), doku gelişimi ve rejenerasyonunda önemli bir transkripsiyonel düzenleyicidir (Balmer J.E ve ark., 2002). A Vitamini olfaktör nöroepitelyumu yenileme yeteneği nedeniyle koku alma nörojenezini destekleyebilir (Whitcroft ve ark., 2019, Yan C.H ve ark., 2020, Addison A.B. ve ark., 2021).

Retrospektif bir kohort çalışması, enfeksiyon sonrası olfaktör disfonksiyonlu hastalarda koku fonksiyonunda iyileşme ve travma sonrası koku alma kaybında, kontrol grubunun %23'üne kıyasla intranazal A vitamini ile tedaviden sonra %33'ünün iyileştiğini bildirdi. Koku alma eğitimine ek olarak intranazal A vitamininin uygulanması, tek başına koku alma eğitimine kıyasla daha yüksek oranda iyileşme ile sonuçlanmıştır (Hummel T. ve ark., 2017).

Torabi ve arkadaşları COVID-19 hastaların olfaktör epitelinde proinflamatuvar sitokin TNF- α 'nın daha yüksek seviyelerde olduğunu bildirmiş ve bu da koku alma epitelinin doğrudan iltihaplanmasının akut olfaktör kayıpta rol oynayabileceğini ileri sürmüştür (Torabi A. ve ark., 2020). Yayınlanmış raporlara göre alfa-lipoik asitin (ALA), SARS-CoV-2 replikasyonundan sonra ACE2 aktivitesini azaltabilir ve NADPH oksidaz aktivitesini azaltarak inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun baskılanmasına yol açabilir (Sayiner S. ve ark., 2020).

COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda olfaktör bozuklukların yaygınlığı yüksektir. Bu bozuklukların patofizyolojisi çok faktörlüdür ve COVID-19 enfeksiyonundan sonra koku fonksiyonlarını iyileştirmede az sayıda tedavinin etkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda kullandığımız olfaktör terapinin yanında literatürde yer alan vitamin A, çinko sülfat ve lipoik asitin de farklı çalışmalarda birlikte kullanımı sonucu daha etkili sonuçlar elde edilebilir. Yapılacak çalışmalarda hastaların örneklem büyüklüğü geniş tutularak ve hasta takipleri yapılarak düzenli aralıklarla manyetik rezonans görüntülemeleri çekilerek hastalığın seyri hakkında daha derinlikli bilgilere ulaşılabilir. Ayrıca olfaktör bulbus görüntüleme yöntemleri çeşitlendirilerek (fMRI, fNIRS gibi) ve bulbus bölgesinden elektrobulbografik kayıt alınarak bu yöndeki çalışmalara farklı perspektiften katkı sunulabilir.

6. Tez Etik Kurul Onayı

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU					
SAYI:		Tarih: 30.06.2021			
KONU: Etik Kurulu Kararı					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		COVID-19 sonrası hastalarda koku kaybının psikofizik testlerle ve radyolojik görüntülemeler ile değerlendirilmesi			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	TELEFON	216 570 91 90			
	FAKS	216 565 55 26			
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. M. Tayyar Kalcıoğlu- Dr Mustafa Baran- Dr Öğretim Üyesi Ahmet Mutlu-Dr. Öğretim Üyesi Başak Atalay			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kulak Burun Boğaz			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİL CİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐			
	İlaç dışı klinik araştırma	☐			
	Retrospektif	☒			
	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021/0379	Tarih: 30.06.2021			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

Etik Kurulu Üyesi/Unvanı/İmza:

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 30.06.2021

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	COVID-19 sonrası hastalarda koku kaybının psikofizik testlerle ve radyolojik görüntülemeler ile değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

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

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurulu
Unvanı
İmza:

Kaynakça

- A. Arzi, L. Shedlesky, L. Secundo, N. Sobel: Mirror sniffing: Humansmimic olfactory sampling behavior, *Chem. Senses* 39, 277–281 (2014).
- A. Arzi, L. Shedlesky, M. Ben-Shaul, K. Nasser, A. Oksenberg, I.S. Hairston, N. Sobel: Humans can learn new information during sleep, *Nat. Neurosci.* 15, 1460–1465 (2012).
- A. Bader, V. Bautze, D. Haid, H. Breer, J. Strotmann: Gene switching and odor induced activity shape expression of the OR37 family of olfactory receptor genes, *Eur. J. Neurosci.* 32, 1813–1824 (2010).
- A. Chess, I. Simon, H. Cedar, R. Axel: Allelic inactivation regulates olfactory receptor gene expression, *Cell* 78, 823–834 (1994).
- A. Hosseini, E. Mirmahdi, M.A. Moghaddam A new strategy for treatment of Anosmia and Ageusia in COVID-19 patients *Integrat Respir Med*, 1 (2) (2020), pp. 1-6.
- A. Hosseini, E. Mirmahdi, M.A. Moghaddam A new strategy for treatment of Anosmia and Ageusia in COVID-19 patients *Integrat Respir Med*, 1 (2) (2020), pp. 1-6.
- A. Kato, K. Touhara: Mammalian olfactory receptors: Pharmacology, G protein coupling and desensitization, *Cell. Mol. Life Sci.* 66, 3743–3753 (2009).
- A. Kepecs, N. Uchida, Z.F. Mainen: The sniff as a unit of olfactory processing, *Chem. Senses* 31(2), 167–179 (2005).
- A. Minovi, T. Hummel, A. Ural, W. Draf, U. Bockmuhl: Predictors of the outcome of nasal surgery in terms of olfactory function, *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 265, 57–61 (2008).
- A. Mueller, A. Rodewald, J. Reden, J. Gerber, R. von Kummer, T. Hummel: Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction, *Neuroreport* 16, 475–478 (2005).
- A. Naka, M. Riedl, A. Luger, T. Hummel, C.A. Mueller: Clinical significance of smell and taste disorders in patients with diabetes mellitus, *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 267, 547–550 (2010).
- A. Nakashima, H. Takeuchi, T. Imai, H. Saito, H. Kiyonari, T. Abe, M. Chen, L.-S. Weinstein, C.-R. Yu, D.-R. Storm, H. Nishizumi, H. Sakano: Agonist-independent GPCR activity

regulates anterior–posterior targeting of olfactory sensory neurons, *Cell* 154, 1314–1325 (2013).

A. Patin, B.M. Pause: Human amygdala activations during nasal chemoreception, *Neuropsychologia* 78, 171–194 (2015).

A. Scangas, B.S. Bleier Anosmia: differential diagnosis, evaluation, and management *American journal of rhinology & allergy*, 31 (1) (2017), pp. 3-7.

A. Sorokowska, E. Drechsler, M. Karwowski, T. Hummel Effects of olfactory training: a meta-analysis *Rhinology*, 55 (1) (2017), pp. 17-26.

A. Welge-Luessen, M. Wolfensberger: Reversible anosmia after amikacin therapy, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 129, 1331–1333 (2003).

A.A. Abdelmaksoud, A.A. Ghweil, M.H. Hassan, A. Rashad, A. Khodeary, Z.F. Aref, M. Sayed, M.K. Elsamman, S. Bazeed Olfactory disturbances as presenting manifestation among Egyptian patients with COVID-19: possible role of zinc *Biol. Trace Elem. Res.* (2021), pp. 1-8.

A.B. Addison, B. Wong, T. Ahmed, A. Macchi, I. Konstantinidis, C. Huart, J. Frasnelli, A.W. Fjaeldstad, V.R. Ramakrishnan, P. Rombaux, K.L. Whitcroft, E.H. Holbrook, S.C. Poletti, J.W. Hsieh, B.N. Landis, J. Boardman, A. Welge-Lüssen, D. Maru, T. Hummel, C.M. Philpott Clinical Olfactory Working Group consensus statement on the treatment of postinfectious olfactory dysfunction *J. Allergy Clin. Immunol.* (2021).

A.B. Addison, B. Wong, T. Ahmed, A. Macchi, I. Konstantinidis, C. Huart, J. Frasnelli, A.W. Fjaeldstad, V.R. Ramakrishnan, P. Rombaux, K.L. Whitcroft, E.H. Holbrook, S.C. Poletti, J.W. Hsieh, B.N. Landis, J. Boardman, A. Welge-Lüssen, D. Maru, T. Hummel, C.M. Philpott Clinical Olfactory Working Group consensus statement on the treatment of postinfectious olfactory dysfunction *J. Allergy Clin. Immunol.* (2021).

A.H. Liu, X. Zhang, G.A. Stolovitzky, A. Califano, S.J. Firestein: Motif-based construction of a functional map for mammalian olfactory receptors, *Genomics* 81, 443–456 (2003).

A.J. te Velthuis, S.H. van den Worm, A.C. Sims, R.S. Baric, E.J. Snijder, M.J. van Hemert Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture *PLoS Pathog.*, 6 (11) (2010), Article e1001176.

A.M. Lascano, T. Hummel, J.S. Lacroix, B.N. Landis, C.M. Michel: Spatio-temporal dynamics of olfactory processing in the human brain: An event-related source imaging study, *Neurosci.* 167, 700–708 (2010).

Aragao M, Leal MC, Cartaxo Filho OQ, et al Anosmia in COVID-19 associated with injury to the olfactory bulbs evident on MRI. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020; 41:1703–1706.

Aragão M., Leal M.C., Cartaxo Filho O.Q. Anosmia in COVID-19 associated with injury to the olfactory bulbs evident on MRI. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41:1703–1706.

Armstrong, C., and Harrison, W. T. (1935). Prevention of intranasally inoculated poliomyelitis of monkeys by instillation of alum into nostrils. *Public Health Rep.* 50: 725–730.

B. Kettenmann, T. Hummel, H. Stefan, G. Kobal: Multiple olfactory activity in the human neocortex identified by magnetic source imaging, *Chem. Senses* 22, 493–502 (1996).

B.A. Johnson, M. Leon: Modular representations of odorants in the glomerular layer of the rat olfactory bulb and the effects of stimulus concentration, *J. Comp. Neurol.* 422, 496–509 (2000).

B.A. Stuck, A. Blum, A.E. Hagner, T. Hummel, L. Klimek, K. Hormann: Mometasone furoate nasal spray improves olfactory performance in seasonal allergic rhinitis, *Allergy* 58, 1195 (2003).

B.M. Pause, B. Sojka, K. Krauel, R. Ferstl: The nature of the late positive complex within the olfactory event-related potential, *Psychophysiology* 33, 168–172 (1996).

B.M. Shykind, S.C. Rohani, S. O'Donnell, A. Nemes, M. Mendelsohn, Y. Sun, R. Axel, G. Barnea: Gene switching and the stability of odorant receptor gene choice, *Cell* 117, 801–815 (2004).

B.P. Menco, A.M. Cunningham, P. Qasba, N. Levy, R.R. Reed: Putative odour receptors localize in cilia of olfactory receptor cells in rat and mouse: A freeze-substitution ultrastructural study, *J. Neurocytol.* 26, 691–706 (1997).

B.P. Menco, E.E. Morrison: Morphology of the mammalian olfactory epithelium: Form, fine structure, function, and pathology. In: *Handbook of Olfaction and Gustation*, ed. by R.L. Doty (Marcel Dekker, Philadelphia 2003) pp. 17–49.

Baig, A.M., Khaleeq, A., Ali, U., and Syeda, H. (2020). Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 11, 995–998.

- Bailey, K. C. (1932). *The Elder Pliny's Chapters on Chemical Subjects*. Vol. II. E. Arnold and Company, London.
- Baxter, B.D., Larson, E.D., Feinstein, P., Polese, A.G., Bubak, A.N., Niemeyer, C.S., Merle, L., Shepherd, D., Ramakrishnan, V.R., Nagel, M.A., and Restrepo,
- Bodian, D. and Howe, H. A. (1941a). Experimental studies on intraneural spread of poliomyelitis virus. *Bull. John Hopkins Hosp.* 68: 248–267.
- Boorstin, D. J. (1985). *The discoverers*. N.Y.: Vintage Books.
- Boyle, R. 1675: *Experiments and Observations About the Mechanical Production of Odours*.
- Brann, D., Tsukahara, T., Weinreb, C., Lipovsek, M., Van den Berge, K., Gong, B., Chance, R., Macaulay, I.C., Chou, H.-j., Fletcher, R., et al (2020). Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia.
- Broca, P. (1878). Anatomie comparée des circonvolutions cérébrales. Le grand lobe limbique et la scissure dans la série des mammifères. *Rev. Anthropol. Ser. 2. I*: 385–498.
- Bronshtein, A. A., and Minor, A. V. (1977). The regeneration of olfactory flagella and restoration of electro-olfactogram after the treatment of the olfactory mucosa with Triton X–100. *Cytology* 19: 33–39.
- Bruch, R. C., and Teeter, J. H. (1989). Second messenger signalling mechanisms in olfaction. In *Chemical Senses: Receptor Events and Transduction in Taste and Olfaction*, J. G. Brand, J. H. Tetter, M. R. Kam, and R. H. Cagan (Eds.). Marcel Dekker, New York, pp. 283–298.
- Buck, L. B. The molecular architecture of odor and pheromone sensing in mammals. *Cell* 100, 611–618 (2000).
- Buck, L., and Axel, R. (1991). A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65: 175–187.
- Budge, E.A. (1960). *The Book of the Dead*. University Books, New Hyde Park, NY.
- Burket, W. (1970). Jason, hyppyle, and new fire at Lemnos. A study in myth and ritual. *Class. Q.* 20: 1–16.
- C. Bushdid, M.O. Magnasco, L.B. Vosshall, A. Keller: Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli, *Science* 343, 1370–1372 (2014).
- C. Hawkes: Olfaction in neurodegenerative disorder, *Adv. Otorhinolaryngol.* 63, 133–151 (2006).

- C. Huart, P. Rombaux, T. Hummel: Plasticity of the human olfactory system: The olfactory bulb, *Mol.* 18, 11586–11600 (2013).
- C. Huart, T. Meusel, J. Gerber, T. Duprez, P. Rombaux, T. Hummel: The depth of the olfactory sulcus is an indicator of congenital anosmia, *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 32, 1911–1914 (2011).
- C. Lodovichi, L. Belluscio, L.C. Katz: Functional topography of connections linking mirror-symmetric maps in the mouse olfactory bulb, *Neuron* 38, 265–276 (2003).
- C. Quint, A.F.P. Temmel, T. Hummel, K. Ehrenberger: The quinoxaline derivative caroverine in the treatment of sensorineural smell disorders: A proof of concept study, *Acta Otolaryngol.* 122, 877–881 (2002).
- C.H. Yan, F. Faraji, D.P. Prajapati, C.E. Boone, A.S. DeConde Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms *International forum of allergy & rhinology*, 10 (7) (2020), pp. 806-813.
- C.H. Yan, F. Faraji, D.P. Prajapati, C.E. Boone, A.S. DeConde Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms *International forum of allergy & rhinology*, 10 (7) (2020), pp. 806-813.
- C.L. Iwema, H. Fang, D.B. Kurtz, S.L. Youngentob, J.E. Schwob: Odorant receptor expression patterns are restored in lesion-recovered rat olfactory epithelium, *J. Neurosci.* 24, 356–369 (2004).
- Chen M., Reed R.R., Lane A.P. Chronic Inflammation Directs an Olfactory Stem Cell Functional Switch from Neuroregeneration to Immune Defense. *Cell Stem Cell.* 2019; 25: 501-513.e5.
- Chen, L., Li, X., Chen, M., Feng, Y., and Xiong, C. (2020). The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc. Res.* 116, 1097–1100.
- Cooper K.W., Brann D.H., Farruggia M.C. COVID-19 and the chemical senses: supporting players take center stage. *Neuron.* 2020;107:219–233 9.
- Curtis, M.A., Kam, M., Nannmark, U., et al, 2007. Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science* 315.
- D. (2020). Transcriptional profiling reveals TRPM5-expressing cells involved in viral infection in the olfactory epithelium.

D.J. Zou, A.T. Chesler, C.E. Le Pichon, A. Kuznetsov, X. Pei, E.L. Hwang, S. Firestein: Absence of adenylyl cyclase 3 perturbs peripheral olfactory projections in mice, *J. Neurosci.* 27, 6675–6683 (2007).

D.J. Zou, P. Feinstein, A.L. Rivers, G.A. Mathews, A. Kim, C.A. Greer, P. Mombaerts, S. Firestein: Postnatal refinement of peripheral olfactory projections, *Science* 304, 1976–1979 (2004).

Duprez TP, Rombaux P. Imaging the olfactory tract (cranial nerve #1). *Eur J Radiol* 2010; 74:288–298.

Durante, M.A., Kurtenbach, S., Sargi, Z.B., Harbour, J.W., Choi, R., Kurtenbach, S., Goss, G.M., Matsunami, H., and Goldstein, B.J. (2020). Single-cell analysis of olfactory neurogenesis and differentiation in adult humans. *Nat. Neurosci.* 23, 323–326.

E. Courtiol, D.A. Wilson: The olfactory thalamus: Unanswered questions about the role of the mediodorsal thalamic nucleus in olfaction, *Front Neural Circuits* 9, 49 (2015).

E. Iannilli, T. Bitter, H. Gudziol, H.P. Burmeister, H.J. Mentzel, A.P. Chopra, T. Hummel: Differences in anosmic and normosmic group in bimodal odorant perception: A functional-MRI study, *Rhinology* 49, 458–463 (2011).

Eliezer, M., Hautefort, C., Hamel, A.-L., Verillaud, B., Herman, P., Houdart, E., and Eloit, C. (2020). Sudden and Complete Olfactory Loss Function as a Possible Symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* Published online April 8, 2020.

Esther II, 12, 17.

Farbman, A. I. and Margolis, F. L. (1980). Olfactory marker protein during ontogeny: Immunohistochemical localization. *Dev. Biol.* 74: 205–215.

Fodouliau, L., Tuberosa, J., Rossier, D., Landis, B.N., Carleton, A., and Rodriguez, I. (2020). SARS-CoV-2 receptor and entry genes are expressed by sustentacular cells in the human olfactory neuroepithelium.

G. Glusman, I. Yanai, I. Rubin, D. Lancet: The complete human olfactory subgenome, *Genome Res.* 11, 685–702 (2001).

G. Lowe, G.H. Gold: Nonlinear amplification by calcium-dependent chloride channels in olfactory receptor cells, *Nature* 366, 283–286 (1993).

G.A. Wayman, S. Impey, D.R. Storm: Ca^{2+} inhibition of type III adenylyl cyclase in vivo, *J. Biol. Chem.* 270, 21480–21486 (1995).

G.K.L. Kobal, M. Wolfensberger, H. Gudziol, A. Temmer, C.M. Owen, H. Seeber, E. Pauli, T. Hummel: Multicenter investigation of 1036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds, *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 257, 205–211 (2000).

G.W. Ross, H. Petrovitch, R.D. Abbott, C.M. Tanner, J. Popper, K. Masaki, L. Launer, L.R. White: Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease, *Ann. Neurol.* 63, 167–173 (2008).

Galougahi M.K., Ghorbani J., Bakhshayeshkaram M. Olfactory bulb magnetic resonance imaging in SARS-CoV-2-induced anosmia: the first report. *Acad Radiol.* 2020;27:892–893).

Galougahi, M.K., Ghorbani, J., Bakhshayeshkaram, M., Naeini, A.S., and Ha-seli, S. (2020). Olfactory Bulb Magnetic Resonance Imaging in SARS-CoV-2- Induced Anosmia: The First Report. *Acad. Radiol.* 27, 892–893.

Giacomelli, A., Pezzati, L., Conti, F., Bernacchia, D., Siano, M., Oreni, L., Rusconi, S., Gervasoni, C., Ridolfo, A.L., Rizzardini, G., et al (2020). Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin. Infect. Dis.* Published online March 26, 2020.

H. Braak, D.R. Thal, E. Ghebremedhin, K. Del Tredici: Stages of the pathologic process in alzheimer disease: Age categories from 1 to 100 years, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 70, 960–969 (2011).

H. Kaneko, I. Putzier, S. Frings, U.B. Kaupp, T. Gensch: Chloride accumulation in mammalian olfactory sensory neurons, *J. Neurosci.* 24, 7931–7938 (2004).

H. Takeuchi, K. Inokuchi, M. Aoki, F. Suto, A. Tsuboi, I. Matsuda, M. Suzuki, A. Aiba, S. Serizawa, Y. Yoshihara, H. Fujisawa, H. Sakano: Sequential arrival and graded secretion of Sema3F by olfactory neuron axons specify map topography at the bulb, *Cell* 141, 1056–1067 (2010).

H. Wagenführ: *Dragoco Berichte* 3, 152 (1956), in German

H.G. Karstensen, N. Tommerup: Isolated and syndromic forms of congenital anosmia, *Clin. Genet.* 81, 210–215 (2012).

H.J. Duncan, A.M. Seiden: Long-term follow-up of olfactory loss secondary to head trauma and upper respiratory tract infection, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 121, 1183–1187 (1995).

Haldane, E. S., and Ross, G. R. T. (1955). *Philosophical Works Rendered into English*. Dover, New York.

Han A.Y., Mukdad L., Long J.L. Anosmia in COVID-19: mechanisms and significance. *Chem Senses*. 2020.

Hashiguchi, Y., and Nishida, M. (2007). Evolution of trace amine-associated receptor (TAAR) gene family in vertebrates: lineage-specific expansions and degradations of a second class of vertebrate chemosensory receptors expressed in the olfactory epithelium. *Mol. Biol. Evol.* 24: 2099–2107.

He, L., Mae, M.A., Sun, Y., Muhl, L., Nahar, K., Liebanas, E.V., Fagerlund, M.J., Oldner, A., Liu, J., Genove, G., et al (2020). Pericyte-specific vascular expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 – implications for microvascular inflammation and hypercoagulopathy in COVID-19 patients.

Heidel, A. (1949). *The Gilgamesh Epic and Old Testament Parallels*, 2nd ed. University of Chicago Press, Chicago.

Herodotus, *Histories* III.

His, W. (1889) Über die Entwicklung des Riechlappens und des Riechganglions und diejenige des verlängerten Markes. *Verh. Anat. Ges.* 3: 63–66.

Hoang M.P., Kanjanaumporn J., Aeumjaturapat S. Olfactory and gustatory dysfunctions in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;38:162–169.

Hoang M.P., Kanjanaumporn J., Aeumjaturapat S. Olfactory and gustatory dysfunctions in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;38:162–169.

Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., and Pöhlmann, S. (2020a). A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Mol. Cell* 78, 779–784.e5.

Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T.S., Herrler, G., Wu, N.H., Nitsche, A., et al (2020b). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181, 271–280.e8.

Hou, Y.J., Okuda, K., Edwards, C.E., Martinez, D.R., Asakura, T., Dinnon, K.H.,

- Hughes LF, McAsey ME, Donathan CL, Smith T, Coney P, Struble RG. Effects of hormone replacement therapy on olfactory sensitivity: cross-sectional and longitudinal studies. *Climacteric*. 2002;5(2):140-150.
- Hwang, C.-S. (2006). Olfactory neuropathy in severe acute respiratory syndrome: report of a case. *Acta Neurol. Taiwan*. 15, 26–28.
- I. Croy, K. Lange, F. Krone, S. Negoias, H.S. Seo, T. Hummel: Comparison between odor thresholds for phenyl ethyl alcohol and butanol, *Chem. Senses* 34, 523–527 (2009).
- I. Croy, S. Negoias, L. Novakova, B.N. Landis, T. Hummel: Learning about the functions of the olfactory system from people without a sense of smell, *PLoS One* 7, e33365 (2012).
- I. Gaillard, S. Rouquier, D. Giorgi: Olfactory receptors, *Cell. Mol. Life Sci.* 61, 456–469 (2004).
- I. Konstantinidis, A. Printza, S. Genetzaki, K. Mamali, G. Kekes, J. Konstantinidis: Cultural adaptation of an olfactory identification test: The Greek version of Sniffin' Sticks, *Rhinology* 46, 292–296 (2008).
- I. Konstantinidis, E. Tsakiropoulou, P. Bekiaridou, C. Kazantzidou, J. Konstantinidis: Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction, *Laryngoscope* 123, 85–90 (2013).
- J. Lotsch, H. Reichmann, T. Hummel: Different odor tests contribute differently to the evaluation of olfactory loss, *Chem. Senses* 33, 17–21 (2008).
- J. Mainland, N. Sobel: The sniff is part of the olfactory percept, *Chem. Senses* 31, 181–196 (2005).
- J. Pade, T. Hummel: Olfactory function following nasal surgery, *Laryngoscope* 118, 1260–1264 (2008).
- J. Reden, A. Mueller, C. Mueller, I. Konstantinidis, J. Frasnelli, B.N. Landis, T. Hummel: Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 132, 265–269 (2006).
- J. Reden, H. Maroldt, A. Fritz, T. Zahnert, T. Hummel: A study on the prognostic significance of qualitative olfactory dysfunction, *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 264, 139–144 (2007).
- J. Reden, H. Maroldt, A. Fritz, T. Zahnert, T. Hummel: A study on the prognostic significance of qualitative olfactory dysfunction, *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 264, 139–144 (2007).

J. Reisert, J. Lai, K.W. Yau, J. Bradley: Mechanism of the excitatory Cl(-) response in mouse olfactory receptor neurons, *Neuron* 45, 553–561 (2005).

J. Seubert, J. Freiherr, J. Djordjevic, J. Seubert, J. Freiherr, J. Frasnelli, T. Hummel, J.N. Lundstrom: Orbitofrontal cortex and olfactory bulb volume predict distinct aspects of olfactory performance in healthy subjects, *Cereb. Cortex* 23, 2448–2456 (2013).

J. Seubert, K. Ohla, Y. Yokomukai, T. Kellermann, J.N. Lundström: Superadditive opercular activation to food flavor is mediated by enhanced temporal and limbic coupling, *Hum. Brain. Mapp.* 36, 1662–1676 (2015).

J. Strotmann, A. Beck, S. Kubick, H. Breer: Topographic patterns of odorant receptor expression in mammals: A comparative study, *J. Comp. Physiol.* 177, 659–666 (1995).

J. Strotmann, S. Conzelmann, A. Beck, P. Feinstein, H. Breer, P. Mombaerts: Local permutations in the glomerular array of the mouse olfactory bulb, *J. Neurosci.* 20, 6927–6938 (2000).

J. Wei, A.Z. Zhao, G.C. Chan, L.P. Baker, S. Impey, J.A. Beavo, D.R. Storm: Phosphorylation and inhibition of olfactory adenylyl cyclase by CaM kinase II in neurons: A mechanism for attenuation of olfactory signals, *Neuron* 21, 495–504 (1998).

J.A. Scolnick, K. Cui, C.D. Duggan, S. Xuan, X. Yuan, A. Efstratiadis, J. Ngai: Role of IGF signaling in olfactory sensory map formation and axon guidance, *Neuron* 57, 847–857 (2008).

J.D. Mainland, B.N. Johnson, R. Khan, R.B. Ivry, N. Sobel: Olfactory impairments in patients with unilateral cerebellar lesions are selective to inputs from the contralesional nostril, *J. Neurosci.* 25, 6362–6371 (2005).

J.E. Amoore: Specific anosmias. In: *Smell and Taste in Health and Disease*, ed. by T.V. Getchell, R.L. Doty, L.M. Bartoshuk, J.B.J. Snow (Raven, New York 1991) pp. 655–664.

J.E. Balmer, R. Blomhoff: Gene expression regulation by retinoic acid *J. Lipid Res.*, 43 (11) (2002), pp. 1773–1808, 10.1194/jlr.r100015-jlr200.

J.E. Schwob, S.L. Youngentob, G. Ring, C.L. Iwema, R.C. Mezza: Reinnervation of the rat olfactory bulb after methyl bromide-induced lesion: Timing and extent of reinnervation, *J. Comp. Neurol.* 412, 439–457 (1999).

J.H. Cho, M. Lepine, W. Andrews, J. Parnavelas, J.F. Cloutier: Requirement for slit-1 and robo-2 in zonal segregation of olfactory sensory neuron axons in the main olfactory bulb, *J. Neurosci.* 27, 9094–9104 (2007).

- J.K. Olofsson, J.A. Gottfried: The muted sense: Neurocognitive limitations of olfactory language, *Trends Cogn. Sci.* 19, 314–321 (2015).
- J.K. Olofsson: Time to smell: A cascade model of human olfactory perception based on response time (RT) measurement, *Front Psychol.* 5, 33 (2014).
- J.N. Lundström: Statistical localization of human olfactory cortex, *Neuroimage* 66C, 333–342 (2012).
- J.N. Lundström, S. Boesveldt, J. Albrecht: Central processing of the chemical senses: An overview, *ACS Chem. Neurosci.* 2, 5–16 (2011).
- J.S. Kimbell, M.N. Godo, E.A. Gross, D.R. Joyner, R.B. Richardson, K.T. Morgan: Computer simulation of inspiratory airflow in all regions of the F344 rat nasal passages, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 145, 388–398 (1997).
- K. Geissler, H. Reimann, H. Gudziol, T. Bitter, O. Guntinas-Lichius: Olfactory training for patients with olfactory loss after upper respiratory tract infections, *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 271, 1557–1562 (2014).
- K. Miyamichi, S. Serizawa, H.M. Kimura, H. Sakano: Continuous and overlapping expression domains of odorant receptor genes in the olfactory epithelium determine the dorsal/ventral positioning of glomeruli in the olfactory bulb, *J. Neurosci.* 25, 3586–3592 (2005).
- K. Touhara: Structure, expression, and function of olfactory receptors. In: *The Senses: A Comprehensive Reference*, ed. by A.I. Basbaum (Elsevier, Amsterdam 2008).
- K.L. Pierce, R.T. Premont, R.J. Lefkowitz: Seven transmembrane receptors, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 3, 639–650 (2002).
- K.L. Whitcroft, T. Hummel: Clinical diagnosis and current management strategies for olfactory dysfunction: a review 2019 Jul 18 *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* (2019).
- K.L. Whitcroft, T. Hummel: Olfactory dysfunction in COVID-19: diagnosis and management *J. Am. Med. Assoc.*, 323 (24) (2020), pp. 2512.
- Kandemirli SG, Altundag A, Yildirim D, Tekcan Sanli DE, Saatci O. Olfactory Bulb MRI and Paranasal Sinus CT Findings in Persistent COVID-19 Anosmia. *Acad Radiol.* 2021;28(1):28-35.
- Katagiri H, Pallotto M, Nissant A et al (2011) Dynamic development of the first synapse impinging on adult-born neurons in the olfactory bulb circuit. *Neural Syst Circuits* 1:6.

Kensaku Mori, Yuji K Takahashi, Kei M Igarashi, Masahiro Yamaguchi: Maps of odorant molecular features in the Mammalian olfactory bulb. *Physiol Rev.* 2006 Apr;86(2):409-33.

L. Charlier, J. Topin, C.A. de March, P.C. Lai, C.J. Crasto, J. Golebiowski: Molecular modelling of odorant/olfactory receptor complexes, *Meth. Mol. Biol.* 1003, 53–65 (2013).

L. Hastings, M.L. Miller: Olfactory loss to toxic exposure. In: *Taste and Smell Disorders*, ed. By A.M. Seiden (Thieme, New York 1997) pp. 88–106.

L.M. Kay, S.M. Sherman: An argument for an olfactory thalamus, *Trends Neurosci.* 30, 47–53 (2007).

Laurendon T., Radulesco T., Mugnier J. Bilateral transient olfactory bulbs edema during COVID-19-related anosmia. *Neurology.* 2020;95:224–225.

Lederer, F. L. (1959). The problem of nasal polyps. *J. Allergy.* 30: 420–432.

Leinders-Zufall, T., Shepherd, G. M., and Zufall, F. (1996). Modulation by cyclic GMP of the odour sensitivity of vertebrate olfactory receptor cells. *Proc. Roy. Soc. Lond. B.* 263: 803–811.

-Lemons, K., Fu, Z., Aoude', I., Ogura, T., Sun, J., Chang, J., Mbonu, K., Matsu- moto, I., Arakawa, H., and Lin, W. (2017). Lack of TRPM5-Expressing Microvil- lous Cells in Mouse Main Olfactory Epithelium Leads to Impaired Odor-Evoked Responses and Olfactory-Guided Behavior in a Challenging Chemical Envi- ronment. *eneuro* 4, ENEURO.0135-0117.2017.

Li, W., Moore, M.J., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S.K., Berne, M.A., Somasun- daran, M., Sullivan, J.L., Luzuriaga, K., Greenough, T.C., et al (2003). Angio- tensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 426, 450–454.

Lledo, P.M., Saghatelian, A., Lemasson, M., 2004. Inhibitory interneurons in the olfactorybulb: from development to function. *Neuroscientist* 10, 292–303.

Lowe, G., Nakamura, T., and Gold, G. H. (1989). Adenylate cyclase mediates transduction for a wide variety of odorants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 5641–5645.

Lötsch J, Reichmann H, Hummel T. Different odor tests contribute differently to the evaluation of olfactory loss. *Chem Senses.* 2008;33(1):17–21.

M. Caggiano, J.S. Kauer, D.D. Hunter: Globose basal cells are neuronal progenitors in the olfactory epithelium: A lineage analysis using a replication- incompetent retrovirus, *Neuron* 13, 339– 352 (1994).

M. Komai, T. Goto, H. Suzuki, T. Takeda, Y. Furukawa Zinc deficiency and taste dysfunction; contribution of carbonic anhydrase, a zinc-metalloenzyme, to normal taste sensation *Biofactors*, 12 (1–4) (2000), pp. 65-70.

M. Sakamoto, N. Ieki, G. Miyoshi, D. Mochimaru, H. Miyachi, T. Imura, M. Yamaguchi, G. Fishell, K. Mori, R. Kageyama, I. Imayoshi: Continuous postnatal neurogenesis contributes to formation of the olfactory bulb neural circuits and flexible olfactory associative learning, *J. Neurosci.* 34, 5788–5799 (2014).

M. Schandar, K.L. Laugwitz, I. Boekhoff, C. Kroner, T. Gudermann, G. Schultz, H. Breer: Odorants selectively activate distinct G protein subtypes in olfactory cilia, *J. Biol. Chem.* 273, 16669–16677 (1998).

M. Scheibe, C. Bethge, M. Witt, T. Hummel: Intranasal administration of drugs, *Arch. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 134, 643–646 (2008).

M. Suzuki, K. Saito, W.P. Min, C. Vladau, K. Toida, H. Itoh, S. Murakami: Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction, *Laryngoscope* 117, 272–277 (2007).

M.A. Kerr, L. Belluscio: Olfactory experience accelerates glomerular refinement in the mammalian olfactory bulb, *Nat. Neurosci.* 9, 484–486 (2006).

M.H. Stevens: Steroid-dependent anosmia, *Laryngoscope* 111, 200–203 (2001).

M.S. Benninger, J.A. Hadley, J.D. Osguthorpe, B.F. Marple, D.A. Leopold, M.J. Derebery, M. Hannley: Techniques of intranasal steroid use, *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 130, 5–24 (2004).

M.S. Shapiro, W.N. Zagotta: Structural basis for ligand selectivity of heteromeric olfactory cyclic nucleotide-gated channels, *Biophys. J.* 78, 2307–2320 (2000).

Menni C.Valdes, A.M.Freidin M.B.,Sudre C.H., et al, Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19.*Nat. Med.* 2020.

Morfit, C. (1847). *Chemistry Applied to the Manufacture of Soap and Candles*. Carey and Hart, Philadelphia.

Mori K, Nagao H, Yoshihara Y: The olfactory bulb: Coding and processing of odor molecular information. *Science* 1999;286:711.

Morris, E. T. (1984). *Fragrance: The Story of Perfume from Cleopatra to Chanel*. Scribner, New York.

- Mucignat-Caretta C., Redaelli M., Caretta A. (2012). One nose, one brain: contribution of the main and accessory olfactory system to chemosensation. *Front. Neuroanat.* 6:46. 10.3389/fnana.2012.00046.
- Mueller A, Rodewald A, Reden J, et al Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *Neuroreport* 2005; 16:475–478.
- N. Sobel, M.E. Thomason, I. Stappen, C.M. Tanner, J.W. Tetrad, J.M. Bower, E.V. Sullivan, J.D. Gabrieli: An impairment in sniffing contributes to the olfactory impairment in Parkinson's disease, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98, 4154–4159 (2001).
- N. Sobel, R.M. Khan, A. Saltman, E.V. Sullivan, J.D. Gabrieli: The world smells different to each nostril, *Nature* 402, 35 (1999).
- O. Baud, S. Etter, M. Spreafico, L. Bordoli, T. Schwede, H. Vogel, H. Pick: The mouse eugenol odorant receptor: Structural and functional plasticity of a broadly tuned odorant binding pocket, *Biochemistry* 50, 843–853 (2011).
- O. Equils, K. Lekaj, A. Wu, S. Fattani, G. Liu, L. Rink Intra-nasal zinc level relationship to COVID-19 anosmia and type 1 interferon response: a proposal *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 6 (1) (2021), pp. 21-24.
- Ohloff, G: *Irdische Düfte, Himmlische Lust* (Birkhäuser Verlag Basel, Boston, Berlin 1992) p. 116.
- P. Mombaerts, F. Wang, C. Dulac, S.K. Chao, A. Nemes, M. Mendelsohn, J. Edmondson, R. Axel: Visualizing an olfactory sensorymap, *Cell* 87, 675– 686 (1996).
- P. Mombaerts: Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors, *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 263–278 (2004).
- Piesse, G. W. H. (1879). *Art of Perfumery*. Longmans, London.
- R. Aloni, T. Olender, D. Lancet: Ancient genomic architecture for mammalian olfactory receptor clusters, *Genome Biol.* 7, R88 (2006).
- R. Weierstall, B.M. Pause: Development of a 15- item odour discrimination test (Dusseldorf Odour Discrimination Test), *Perception* 41, 193–203 (2012).
- R.L. Doty, A. Marcus, W.W. Lee: Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT), *Laryngoscope* 106, 353–356 (1996).
- R.M. Costanzo: Rewiring the olfactory bulb: Changes in odor maps following recovery from nerve transection, *Chem. Senses* 25, 199–205 (2000).

- Raman B, Ito I, Stopfer M. Bilateral olfaction: two is better than one for navigation. *Genome Biology*. 2008;9.
- Rombaux P, Duprez T, Hummel T. Olfactory bulb volume in the clinical assessment of olfactory dysfunction. *Rhinology* 2009; 47:3–9.
- Rombaux, P., Martinage, S., Huart, C., and Collet, S. (2009). Post-infectious olfactory loss: a cohort study and update. *B-ENT* 5 (Suppl 13), 89–95.
- Rowan N.R., Lee S., Sahu N., The role of viruses in the clinical presentation of chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2015; 29: e197-e200.
- S. Demaria, J. Ngai: The cell biology of smell, *J. Cell Biol.* 191, 443–452 (2010).
- S. Firestein, G.M. Shepherd, F.S. Werblin: Time course of the membrane current underlying sensory transduction in salamander olfactory receptor neurons, *J. Physiol.* 430, 135–158 (1990).
- S. Fonteyn, C. Huart, N. Deggouj, S. Collet, P. Eloy, P. Rombaux: Non-sinonasal-related olfactory dysfunction: A cohort of 496 patients, *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 131, 87–91 (2014).
- S. Nordin, C. Murphy, T.M. Davidson, C. Quinonez, A.A. Jalowayski, D.W. Ellison: Prevalence and assessment of qualitative olfactory dysfunction in different age groups, *Laryngoscope* 106, 739–744 (1996).
- S. Sayiner, A.O. Sehirli, N. Serakinci Alpha lipoic acid as a potential treatment for COVID-19 - a hypothesis *Curr. Top. Nutraceutical Res.*, 19 (2) (2020), pp. 172-175.
- S. Schleicher, I. Boekhoff, J. Arriza, R.J. Lefkowitz, H. Breer: A γ -adrenergic receptor kinase-like enzyme is involved in olfactory signal termination, *Proc. Natl. Acad. Sci. US* 90, 1420–1424 (1993).
- S. Sinnarajah, P.I. Ezech, S. Pathirana, A.G. Moss, E.E. Morrison, V. Vodyanoy: Inhibition and enhancement of odorant-induced cAMP accumulation in rat olfactory cilia by antibodies directed against G alpha S/olf- and G alpha i-protein subunits, *FEBS Lett.* 426, 377–380 (1998).
- S.H. Fuss, A. Ray: Mechanisms of odorant receptors gene choice in *Drosophila* and vertebrates, *Mol. Cell Neurosci.* 41, 101–112 (2009).

Sarbu N, Shih RY, Jones RV, Horkayne-Szakaly I, Oleaga L, Smirniotopoulos JG. *Radiographics*. 2016 Sep-Oct; 36(5):1426-47. White Matter Diseases with Radiologic-Pathologic Correlation.

Schwob, J.E., Jang, W., Holbrook, E.H., Lin, B., Herrick, D.B., Peterson, J.N., and Hewitt Coleman, J. (2017). Stem and progenitor cells of the mammalian olfactory epithelium: Taking poietic license. *J. Comp. Neurol.* 525, 1034–1054.

Shepherd, G.M. (1988). *Neurobiology* (New York: Oxford University Press).

Stratton, G. M. (1917). *Theophrastus and the Greek Physiological Psychology before Aristotle*. George Allen & Unwin, London.

Sungnak, W., Huang, N., Be'cavin, C., Berg, M., Queen, R., Litvinukova, M., Talavera-Lopez, C., Maatz, H., Reichart, D., Sampaziotis, F., et al; HCA Lung Biological Network (2020). SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat. Med.* 26, 681–687.

T. Hummel, G. Kobal: Olfactory event-related potentials. In: *Methods and Frontiers in Chemosensory Research*, ed. by S.A. Simon, M.A.L. Nicolelis (CRC, Boca Raton 2001) pp. 429–464.

T. Hummel, J. Mojet, G. Kobal: Electro-olfactograms are present when odorous stimuli have not been perceived, *Neurosci. Lett.* 397, 224–228 (2006).

T. Hummel, K. Rissom, A. Hähner, J. Reden, M. Weidenbecher, K.B. Hüttenbrink: Effects of olfactory training in patients with olfactory loss, *Laryngoscope* 119, 496–499 (2009).

T. Hummel, K.L. Whitcroft, P. Andrews, A. Altundag, C. Cinghi, R.M. Costanzo, M. Damm, J. Frasnelli, H. Gudziol, N. Gupta, A. Haehner, E. Holbrook, S.C. Hong, D. Hornung, K.B. Hüttenbrink, R. Kamel, M. Kobayashi, I. Konstantinidis, B.N. Landis, D.A. Leopold, et al, A. Welge-Luessen Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology*, 56 (1) (2016), pp. 1-30.

T. Hummel, S. Heilmann, K.B. Hüttenbrink: Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract, *Laryngoscope* 112, 2076–2080 (2002).

T. Imai, M. Suzuki, H. Sakano: Odorant receptor-derived cAMP signals direct axonal targeting, *Science* 314, 657–661 (2006).

T. Kurahashi, T. Shibuya: Ca²⁺/-dependent adaptive properties in the solitary olfactory receptor cell of the newt, *Brain Res.* 515, 261–268 (1990).

T. Olender, T. Fuchs, C. Linhart, R. Shamir, M. Adams, F. Kalush, M. Khen, D. Lancet: The canine olfactory subgenome, *Genomics* 83, 361–372 (2004).

T. Weiss, N. Sobel: What's primary about primary olfactory cortex?, *Nat. Neurosci.* 15, 10–12 (2012).

T. Weiss, N. Sobel: What's primary about primary olfactory cortex?, *Nat. Neurosci.* 15, 10–12 (2012).

Takagi, S. F. (1989). *Human Olfaction*. University of Tokyo Press, Tokyo.

The Epic of Gigamesh, translated by Mauren Gallery Kovacs (Stanford Univ. Press, Stanford 1985).

The Holy Bible, New International Version (Zondervan, Grand Rapids 1989).

Torabi, A., Mohammadbagheri, E., Akbari Dilmaghani, N., Bayat, A.-H., Fathi, M., Vakili, K., Alizadeh, R., Rezaeimirghaed, O., Hajiesmaeili, M., Ramezani, M., et al (2020). Proinflammatory Cytokines in the Olfactory Mucosa Result in COVID-19 Induced Anosmia. *ACS Chem. Neurosci.* Published online June 11, 2020.

V. Gudziol, I. Hoenck, B. Landis, D. Podlessek, M. Bayn, T. Hummel: The impact and prospect of traumatic brain injury on olfactory function: A cross-sectional and prospective study, *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 271, 1533–1540 (2014).

V.A. Schriever, C. Merkonidis, N. Gupta, C. Hummel, T. Hummel: Treatment of smell loss with systemic methylprednisolone, *Rhinology* 50, 284–289 (2012).

Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G *Laryngoscope*. 2020 Jul; 130(7):1787. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients.

Van der Veen, M., and Morales, J. (2014). The Roman and Islamic spice trade: New archaeological evidence. *J. Ethnopharmacol.*

Van Riel, D., Verdijk, R., and Kuiken, T. (2015). The olfactory nerve: a shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system. *J. Pathol.* 235, 277–287.

Verrill, A. H. (1940). *Perfumes and Spices*. L. C. Page, Boston.

Victores A.J., Chen M., Smith A. Olfactory loss in chronic rhinosinusitis is associated with neuronal activation of c-Jun N-terminal kinase. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2018; 8: 415-420.

Vivino, A. E. (1960). *Perfumes and perfumery*. In *The Encyclopedia Americana*. Americana Corporation, New York, pp. 577–582.

- W. Bönigk, J. Bradley, F. Müller, F. Sesti, I. Boekhoff, G.V. Ronnett, U.B. Kaupp, S. Frings: The native rat olfactory cyclic nucleotide-gated channel is composed of three distinct subunits, *J. Neurosci.* 19, 5332–5347 (1999).
- Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R.S., and Li, F. (2020). Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J. Virol.* 94, e00127–e00120.
- Wang, H., et al (2020d). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 368, m1091.
- West, S. E. and Doty, R. L. (1995). Olfactory function in epilepsy and temporal lobe resection lobectomy: A review. *Epilepsia* 36: 531–542.
- Whitcroft KL, Hummel T *JAMA.* 2020 Jun 23; 323(24):2512-2514. Olfactory Dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management.
- Whittle, C. E., Fakharzadeh, S., Eades, J., and Preti, G. (2007). Human breath odors and their use in diagnosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1098: 252–266.
- Wilson, E.O. (1963). Pheromones. *Sci. Am.* 208, 100–114.
- Wood A.J., Antoszewska H., Fraser J., Douglas R.G. Is chronic rhinosinusitis caused by persistent respiratory virus infection?. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2011; 1: 95-100.
- Wright, J. (1914). *A History of Laryngology and Rhinology.* Lea&Febiger, Philadelphia.
- X. Zhang, S. Firestein: Genomics of olfactory receptors, *Results Probl. Cell Differ.* 47, 25–36 (2009).
- Xu F., Schafer M., Kida I., Schafer J., Liu N., Rothman D. L., et al . (2005). Simultaneous activation of mouse main and accessory olfactory bulbs by odors and pheromones. *J. Comp. Neurol.* 489, 491–500.
- Y. Pilpel, D. Lancet: The variable and conserved interfaces of modeled olfactory receptor proteins, *Protein Sci.* 8, 969–977 (1999).
- Y. Soudry, C. Lemogne, D. Malinvaud, S.-M. Consoli, P. Bonfils: Olfactory system and emotion: Common substrates, *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 128, 18–23 (2011).
- Young KM, Fogarty M, Kessaris N et al (2007) Subventricular zone stem cells are heterogeneous with respect to their embryonic origins and neurogenic fates in the adult olfactory bulb. *J Neurosci* 27:8286–8296.

Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, Doty RL. Olfactory bulb and tract and temporal lobe volumes. Normative data across decades. *Ann N Y Acad Sci* 1998;855:546–55.

Zhang, Y., Xiao, M., Zhang, S., Xia, P., Cao, W., Jiang, W., Chen, H., Ding, X., Zhao, H., Zhang, H., et al (2020). Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 382, e38.

Zhao, H., Ivic, L, Otaki, J. M., et al (1998). Functional expression of a mammalian odorant receptor. *Science* 279: 237–242.

Ziegler, C.G.K., Allon, S.J., Nyquist, S.K., Mbano, I.M., Miao, V.N., Tzouanas, C.N., Cao, Y., Yousif, A.S., Bals, J., Hauser, B.M., et al; HCA Lung Biological Network. Electronic address: lung-network@humancellatlas.org; HCA Lung Biological Network (2020). SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell* 181, 1016– 1035.e19.

Zippel, H. P. (1993). Historical aspects of research on the vertebrate olfactory system. *Naturwissenschaften* 80: 65–76.

Zwaardemaker, H. (1925). *L'Odorat*. Doin, Paris. 3rd, Kato, T., Lee, R.E., Yount, B.L., Mascenik, T.M., et al (2020). SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. *Cell*. Published online May 27, 2020.