



**T.C.  
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYOLOJİ ANABİLİM  
DALI**

**TÜTÜN İÇİCİLERDE OLFAKTÖR SİSTEMİN MANYETİK REZONANS  
GÖRÜNTÜLEME İLE KANTİTATİF ANALİZİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. İZZETTİN ÖZ**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. ALİ HAYDAR BAYKAN**

**ADYAMAN - 2023**



**T.C.  
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYOLOJİ ANABİLİM  
DALI**

**TÜTÜN İÇİCİLERDE OLFAKTÖR SİSTEMİN MANYETİK REZONANS  
GÖRÜNTÜLEME İLE KANTİTATİF ANALİZİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. İZZETTİN ÖZ**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. ALİ HAYDAR BAYKAN**



## ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Ali Haydar BAYKAN danışmanlığında Dr. İzzettin ÖZ tarafından yapılan “*Tütün İçicilerde Olfaktör Sistemin Manyetik Rezonans Görüntüleme İle Kantitatif Analizi*” başlıklı tez çalışması tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından **RADYOLOJİ ANABİLİM DALINDA** Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

**BAŞKAN.....: Prof. Dr. Hacı Taner Bulut**

**Adiyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Radyoloji Anabilim Dalı**

**ÜYE.....: Doç. Dr. Ali Haydar BAYKAN**

**Adiyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Radyoloji Anabilim Dalı**

**ÜYE.....: Doç. Dr. Mehmet ŞİRİK**

**Adiyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Radyoloji Anabilim Dalı**

**Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.**

**...../..... / 2023**

**Prof. Dr. Mehmet TURGUT  
Adiyaman Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekan V.**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi aldığım Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Radyoloji Anabilim Dalında, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniğinde ve asistanlık hayatımda bana emek veren ve görev alan tüm öğretim üyelerine,

Tez danışmanlığımı üstlenen ve her türlü desteği sunan Doç. Dr. Ali Haydar Baykana'ya,

Tez verilerinin işlenmesinde yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Şükrü Şahin'e,

Asistanlık eğitimi süresince beraber görev yaptığımız doktor arkadaşlarıma,

Görev süresinde her türlü desteği sağlayan teknisyen, sekreter ve hemşire arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca yanımda olan canım babam, annem ve kardeşlerime,

Uzmanlık eğitimi yolculuğunun başından sonuna kadar yer alan, fedakarlık gösteren, huzur veren sevgili eşim Servet Öz'e ve güzel kızımız Ferahnüma'ya teşekkürlerimle...

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 KOKU DUYUSUNUN ANATOMİSİ .....	2
2.1.1 Olfaktör Epitel.....	2
2.1.2 Olfaktör Bulbus ve Olfaktör Traktus.....	2
2.1.3 Olfaktör Korteks.....	3
2.2 OLFAKTÖR SİSTEMİN RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLENMESİ.....	4
2.3 OLFAKTÖR SİSTEM DİSFONKSİYONU VE SEBEPLERİ.....	6
3. MATERYAL VE METOD.....	8
3.1 ARAŞTIRMA GRUBU VE KATILIMCI SEÇİM ÖLÇÜTLERİ.....	8
3.2 MR GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ.....	9
3.3 MR ÇEKİMLERİN ANALİZİ.....	9
4. BULGULAR.....	11
5. TARTIŞMA.....	15
6. SONUÇ.....	17
KAYNAKLAR.....	18

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

**OB:** Olfaktör Bulbus

**OS:** Olfaktör Sulkus

**OT:** Olfaktör Traktus

**OBV:** Olfaktör Bulbus Volümü

**OTU:** Olfaktör Traktus Uzunluğu

**OSD:** Olfaktör Sulkus Derinliği

**MR:** Manyetik Rezonans

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**BT:** Bilgisayarlı Görüntüleme

**COVID-19:** Coronavirüs Disease- 2019

## ŞEKİLLER DİZİNİ

## Sayfa No

<b>Şekil 1</b> Olfaktör epitel ve olfaktör reseptörlerin şematik çizimi .....	2
<b>Şekil 2</b> OB tabakalarının şematik çizimi.....	3
<b>Şekil 3</b> Periferik ve santral olfaktör yolaklar.....	4
<b>Şekil 4</b> Olfaktör sistemin koronal düzlem MR görüntüsünün çizimi.....	5
<b>Şekil 5</b> OB'lerin normal anatomik yerlerinin koronal kemik pencere BT ve koronal MRG T2 sekansı görüntüsü.....	6
<b>Şekil 6</b> Çalışmaya dahil edilen hasta grubu akış şeması.....	8
<b>Şekil 7</b> 23 yaşında kontrol grubundaki bir erkeğin bilateral OB'lerinin koronal 3B FIESTA-C MR görüntüleri.....	10
<b>Şekil 8</b> 43 yaşındaki kontrol grubunda bir kadının sol OT'sini gösteren 3B FIESTA-C MR sagittal multiplanar rekonstrüksiyon görüntüleri.....	10
<b>Şekil 9</b> Hasta grubu ile kontrol grubunun sağ ve sol OBV karşılaştırması.....	12
<b>Şekil 10</b> Hasta grubu ile kontrol grubunun sağ ve sol OSD karşılaştırılması.....	13
<b>Şekil 11</b> Hasta grubu ile kontrol grubunun sağ ve sol OTU karşılaştırılması.....	13
<b>Şekil 12</b> 25 yaşında tütün kullanan bir kadının ve 23 yaşında kontrol grubundan bir erkeğin OB ve OS koronal kesit 3B FIESTA-C MR görüntüleri.....	14
<b>Şekil 13</b> 41 yaşında tütün kullanan bir kadın ve 43 yaşında kontrol grubundan bir kadının OT koronal 3B FIESTA-C MR görüntüleri.....	14

## TABLÖLAR DİZİNİ

## Sayfa No

<b>Tablo 1</b> Sigara içen ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	11
<b>Tablo 2</b> Sigara içen ve kontrol grubunun OBV, OTU ve OSD değerleri.....	11
<b>Tablo 3</b> Tütün kullanım süresi ile OBV, OTU ve OSD değerleri.....	12



## ÖZET

**Amaç:** MRG kullanarak tütün kullananlar ile kullanmayanların olfaktör anatomik yapılarının (OBV, OSD ve OTU) kantitatif ölçümlerini karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Adıyaman Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Radyoloji kliniğine 1 Nisan 2018 ve 1 Nisan 2022 tarihleri arasında başvuran ve tütün kullanan hastaların MR görüntüleri retrospektif olarak bakıldı. Bu çalışmaya tütün kullanım öyküsü olan 32 kişi ve kontrol grubunu tütün kullanmayan 70 kişi olmak üzere, 18-60 yaş arasında toplam 102 birey dahil edildi. Tütün kullanan ve kontrol grubundaki olguların olfaktör sistemlerine ait OBV, OSD ve OTU değerleri koronal 3D FIESTA-C MR sekansı kullanılarak analiz edildi.

**Bulgular:** Sigara içen bireylerde OBV, OTU ve OSD azalmıştır. Tütün kullanım süresi arttıkça OBV azalmaktadır. Tütün kullanım süresi ile OSD ile OTU arasında korelasyon yoktur.

**Sonuç:** Tütün kullanımı olfaktör sistem üzerinde baskılayıcı bir etkiye sahip olup, olfaktör yolaklarda hacimsel bir azalmaya neden olmaktadır. Bu durum koku fonksiyonunu olumsuz yönde ve kalıcı olarak etkileyebilir. Tütün maruziyeti ile olfaktör sistemdeki küçülme arasında pozitif korelasyon vardır.

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to compare the quantitative measurements of olfactory anatomical structures (OBV, OSD, and OTL) between tobacco users and non-users using MRI.

**Materials and Methods:** MRI images of tobacco-using patients who presented to the Adiyaman University Training and Research Hospital Radiology Clinic between April 1, 2018, and April 1, 2022, were retrospectively examined. The study included a total of 102 individuals aged 18 to 60, consisting of 32 individuals with a history of tobacco use and 70 individuals in the control group who did not use tobacco. The OBV, OSD, and OTL values of individuals in the tobacco-using group and the control group were analyzed using the coronal 3D FIESTA-C MRI sequence.

**Results:** Tobacco users showed a decrease in OBV, OTL, and OSD. As the duration of tobacco use increased, OBV decreased. There was no correlation between the duration of tobacco use and OSD or OTL.

**Conclusion:** Tobacco use has a suppressive effect on the olfactory system, leading to a volumetric decrease in olfactory pathways. This condition can negatively and permanently affect the sense of smell function. There is a positive correlation between tobacco exposure and shrinkage in the olfactory system.

## 1. GİRİŞ ve AMAC

Tütün kullanımı dünyanın karşılaştığı en büyük halk sağlığı tehditlerinden biridir ve dünyada yılda 8 milyondan fazla insanı öldürmektedir (1). Günümüzde dünya genelinde yaklaşık 1.3 milyar insan sigara içmektedir ve bu sayının 2025 yılında 1.7 milyara ulaşacağı tahmin edilmektedir (1,2). Tütün kullanımının olfaktör disfonksiyona neden olduğuna dair kanıtlar vardır (3–6). Tütün kullanmanın olfaktör epitelin rejenerasyon kapasitesini aşan olfaktör nöron kaybına yol açtığı için koku fonksiyonunu bozduğu düşünülmektedir (3,4). Tütün kullanmayı bıraktıktan sonra olfaktör fonksiyonlarında düzelme izlenebilmektedir (5,6). Bu düzelme tütün kullanma süresi ile ters orantılı olup süre arttıkça düzelme yetersiz olmaktadır (6).

Olfaktör sinir ve olfaktör yolları periferik burun boşluğundan santral olfaktör sisteme koku bilgisini iletir (7). Olfaktör sinir, dorsal burun boşluğunda bulunan koku mukozasından aldığı duyu bilgisini kribriform laminadan geçerek olfaktör bulbusa iletir (8). Her bir oval olfaktor bulbus (OB) frontal lobun alt yüzündeki olfaktör sulkusun (OS) altında ve etmoid kemiğin kribriform laminası üzerinde yer alan olfaktör olukta yer alır (9,10). OB, olfaktör traktus (OT) ile beyindeki olfaktör kortekse bağlanır (11). OB volümü (OBV) olfaktor fonksiyonu ölçmek için klinik olarak önemlidir (12). Olfaktör sistemin manyetik rezonans (MR) ile standart ölçümleri 1998 yılında Yousem ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (13). OBV, OT uzunluğu (OTU) ve olfaktör sulkus derinliği (OSD) manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılarak güvenilir bir şekilde değerlendirilebilir (14–19).

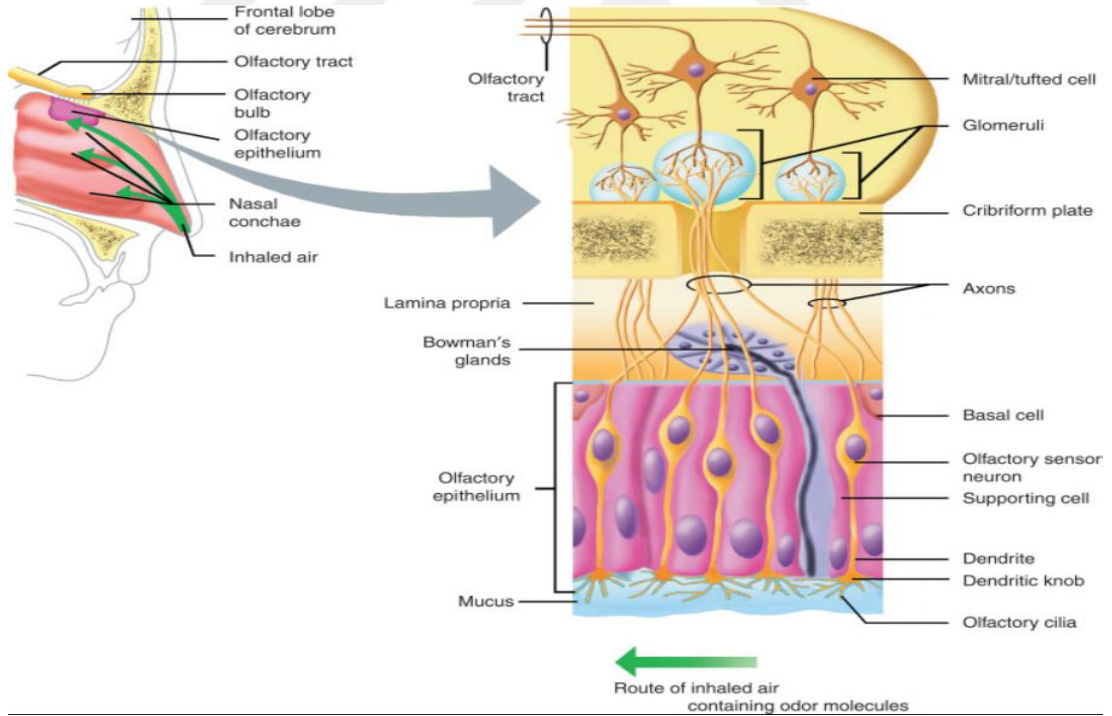
Literatürü gözden geçirdiğimizde, tütün kullananlarda olfaktör sisteminin görüntüleme bulguları (OBV ölçümü) ile ilgili bizim bildiğimiz yayınlanmış tek çalışma vardır (20). Bildiğimiz kadarıyla literatürde tütün kullananlarda olfaktör sistemin diğer öğelerinin (OBV, OTU, OSD ölçümü gibi) kantitatif analizini gösteren çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışmada tütün kullananlar ile tütün kullanmayanlar arasında olfaktör anatomik yapıların (OBV, OSD ve OTU) kantitatif ölçümlerini karşılaştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 KOKU DUYUSUNUN ANATOMİSİ

#### 2.1.1 Olfaktör Epitel

İnspire edilen havadaki aromatik moleküller her bir burun boşluğunun posterosuperior bölgesine, olfaktör nöroepitelyuma yönlendirilir (21). Olfaktör nöroepitelyum, 2.5 cm<sup>2</sup>'lik bir alanı kaplayan yaklaşık 6-10 milyon bipolar nörondan oluşur (22). Nöronlar, filya olfaktörya adı verilen sinir fasiküllerini oluşturmak üzere birleşir ve birlikte birinci kranyal sinirin ilk nöronlarını oluşturur. Bu nöronlar periferik ve santral olfaktör sistemleri arasında ara yüz görevi görür. Kribriform laminadaki deliklerden ön kranyal fossada intrakranyal alana yükselirler (21). Bipolar reseptör nöronları birkaç yönden benzersizdir. Birincisi, hasar gördükten sonra bazal hücrelerden yeniden üretilebilirler. İkincisi, her hücre hem bir reseptör hücre hem de birinci dereceden bir nöron olarak hizmet eder ve arada bir sinaps olmaksızın bir aksonu burun boşluğundan doğrudan beyne bilgiyi iletir (11).



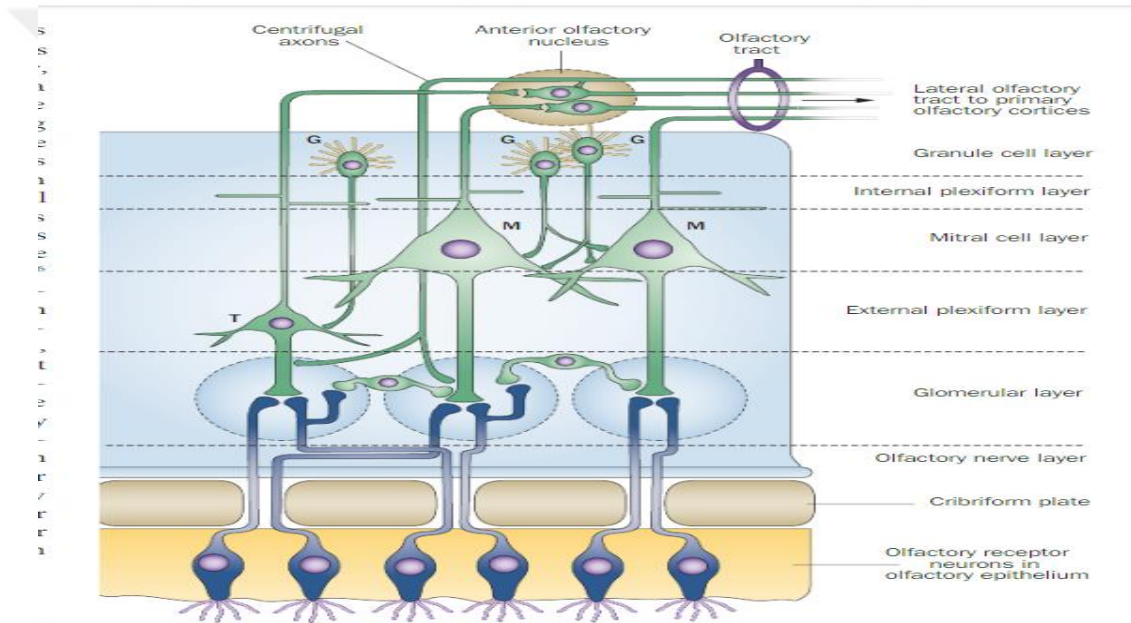
Şekil 1: Olfaktör epitel ve olfaktör reseptörlerin şematik çizimi (Daroff RB, Aminoff MJ.

Encyclopedia of the neurological sciences. Academic press; 2014.)

#### 2.1.2 Olfaktör Bulbus ve Olfaktör Traktus

Her iki OB beyin omurilik sıvısı ile çevrili olup olfaktör olukta yer alır (23). OB'nin hücresel elemanları altı konsantrik katmanda düzenlenmiştir. Olfaktör sinir

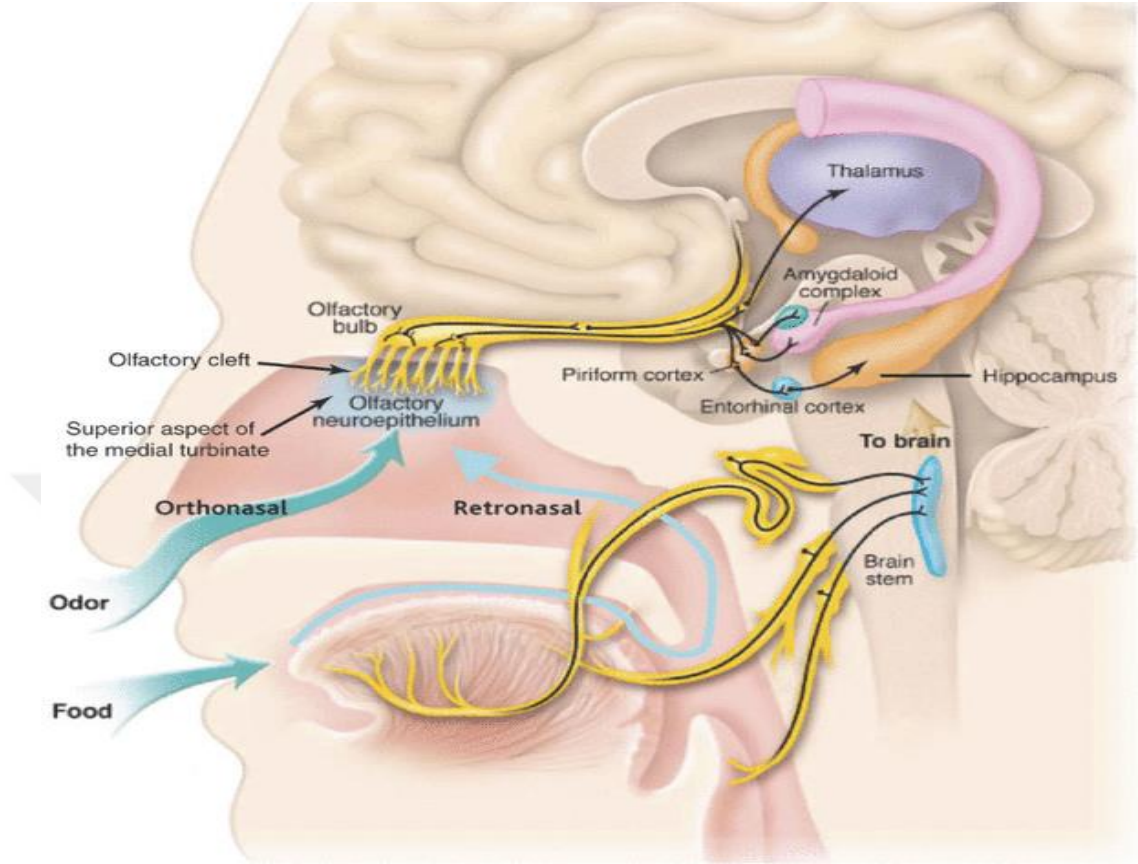
tabakası, glomerüler tabaka, dış pleksiform tabaka, mitral hücre tabakası, iç pleksiform tabaka ve granül hücre tabakası. İkinci katman, tüm bulbusun hacminin yaklaşık yarısını oluşturur. Reseptör hücre aksonları, tek veya çift katmanlar halinde düzenlenen sferik OB glomerüler tabakasında sinaps yapar. OB'den çıkan ilk nöronlar olfaktör sistemin ikinci nöronları olan mitral ve tufted hücrelerdir. Mitral ve tufted hücreleri olfaktör korteksle sinaps oluşturmak üzere OT'yi oluşturur (11). İkinci nöronları içeren OT, optik sinirler ve suprasellar sistem üzerinden süperolateral olarak geçer ve anterior klinoid çıkıntının hemen üzerinde yer alan olfaktör trigonda sonlanır (21). OS frontal lobun alt yüzünde ve medialinde girus rektus, lateralinde medial orbital girus yer alır (7).



**Şekil 2:** OB tabakalarının şematik çizimi (Permission obtained from Elsevier Ltd © Duda, J. E. J. Neurol. Sci. 289, 49–54, 2010)

### 2.1.3 Olfaktör Korteks

OT'yi oluşturan ikinci nöronlar olfaktör strialar olarak devam eder ve mesial temporal loba uzanır. Mezial temporal lob, entorhinal korteks, priform korteks, amigdala ve parahipokampus dahil olmak üzere olfaktör korteks bölgelerini barındırır (23). Bu olfaktör korteks bölgeleri ile mediodorsal talamus, orbitofrontal korteks, temporal korteks ve limbik sistemin diğer bölgeleri dahil olmak üzere beyin parankiminin geri kalanı arasında sayısız bağlantı vardır. Bu geniş intraserebral bağlantı ağı, kişinin koku alma duyusunun tat, hatıralar ve duygularla yakından bütünleşmesini sağlar (21).



**Şekil 3:** Periferik ve santral olfaktör yolları (Schmahmann, Jeremy D., Jeremy Schmahmann, and Deepak Pandya. *Fiber pathways of the brain*. OUP USA, 2009.).

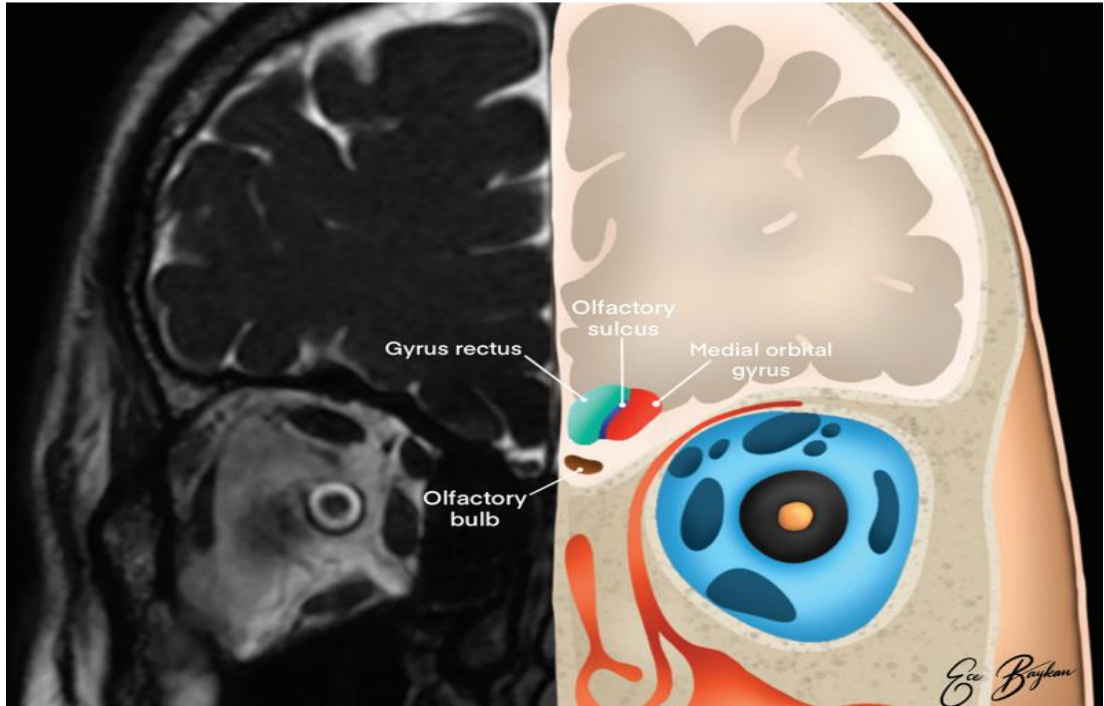
## 2.2 OLFAKTÖR SİSTEMİN RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLENMESİ

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG, koku ile ilişkili hastalıkların ayırıcı tanısını yapmada ve olfaktör yapıları değerlendirmede kullanılan değerli yöntemlerdir (24,25). BT tipik olarak, aromatik moleküller ve olfaktör epitelyum arasındaki etkileşimi sınırlayan sinonazal patolojiyi tanımlamak için kullanılan ilk görüntüleme yöntemidir (26). BT, etmoid çatı ve ön kafa tabanının bütünlüğünün değerlendirilmesi için gereken mükemmel kemik detayını sağlar ve diğer hastalık süreçlerine bağlı kafatası kaynaklı patolojilerinin veya ikincil kafatası tutulumunun dışlanmasını sağlar. BT inflamatuvar süreçler veya tümörlerle ilişkili kemiğin yeniden şekillenmesinin ve/veya yıkımının değerlendirilmesine katkı sunar (27). Konvansiyonel BT görüntüleme, sinonazal içeriklerin, ekstrakraniyal yumuşak

dokuların ve intrakraniyal içeriklerin değerlendirilmesine olanak tanıyan yumuşak doku bilgileri de sağlar (7).

MRG, koku alma yollarının hem periferik hem de merkezi bileşenlerinin daha ayrıntılı yumuşak doku değerlendirmesini sağlar (24,28). MRG postenfeksiyöz, posttravmatik, nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar gibi de koku ile ilişkili değişik hastalıkları değerlendirmek için yararlı bir anatomik görüntüleme yöntemidir (25). Ayrıca MRG, sinonazal ve nörodegeneratif hastalıklar gibi koku ile ilişkili hastalıkların prognozunu tahmin edebilir (24).

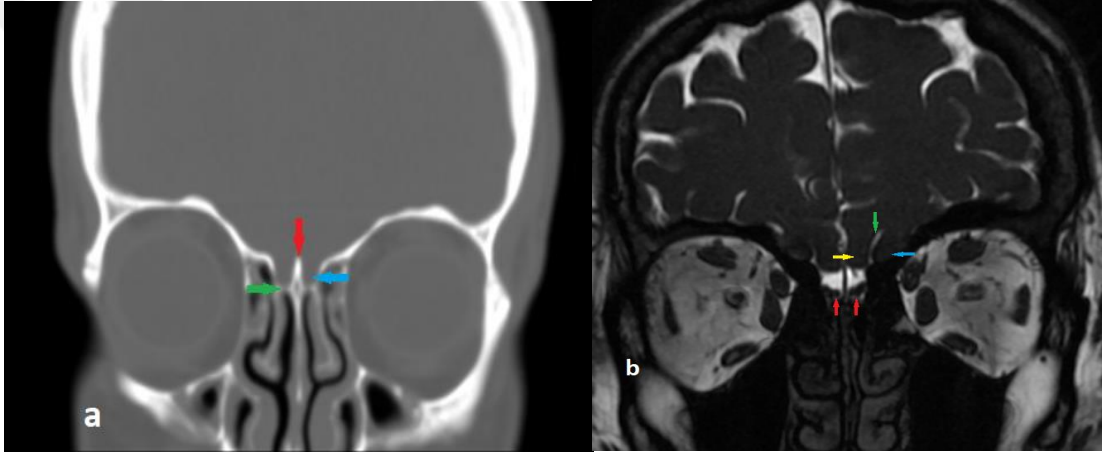
Yetişkinlerde OB, MRG ile kolayca tanımlanabilir (29). Olfaktör sistemin MR üzerinde tanımlanması ilk olarak Suzuki ve arkadaşları tarafından yapıldı (30) ve bu görüntüleme modalitesi için standart OBV ölçüm yöntemi Yousem ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (13). OSD, koku ile ilişkili hastalıkları değerlendirilmek için MR ile ölçülen başka bir parametredir (31). Ayrıca MRG'de görülen OB ve OT'nin yokluğu veya hipoplazisi doğumdan beri azalmış veya hiç olmayan koku duyusu ile ilişkilendirilmiştir (17,18).



**Şekil 4:** Olfaktör sistemin koronal düzlem MR görüntüsünün çizimi (Altunisik, E., et al.

"Quantitative analysis of the olfactory system in COVID-19: An MR Imaging study." *American Journal of Neuroradiology* 42.12 (2021): 2207-2214.).

Olfaktör sistemin MR görüntülemesinde koronal T2 sekansı elverişlidir. Koronal T2 sekansında OB olfaktör oluk içerisinde hiperintens BOS ile çevrili oval ya da yuvarlak hipointens bir yapı olarak izlenir. Koronal T2 sekansı ayrıca OB'nin volümünün ölçülmesi, OT'nin uzunluğunun değerlendirilmesi ve bu yapıların sinyal değişikliklerinin gösterilmesini sağlar. Koronal T2 sekansında OS, girus rektus lateralinde ve girus orbitalis medialinde hiperintens BOS ile dolu bir serebral sulkus olarak görülür (7). BOS sızıntısı şüphesi olan durumlarda gradient eko CISS (Constructive Interference in Steady State) sekansından, benign-malign sinonazal patolojilerin ayırt etmeye yardımcı olması için ise kontrastlı ve diffüzyon ağırlıklı sekanslardan yararlanmak gerekebilir (26).



**Şekil 5:** OB'lerin normal anatomik yerlerinin koronal BT (kemik penceresi) görüntüsü (a): Kribriform plate (yeşil ok), Crista galli (kırmızı ok), Olfaktör oluk (mavi ok). Koronal MRG T2 sekansı görüntüsü (b): OB'ler (kırmızı oklar), Girus rektus (sarı ok), OS (yeşil ok), Medyal orbital girus (mavi ok).

### 2.3 OLFAKTÖR SİSTEM DİSFONKSİYONU VE SEBEPLERİ

Koku algılama bozukluklarını tanımlamak için çeşitli terimler kullanılmaktadır. Normozmi normal koku alma fonksiyonudur. Kokulara duyarlılığın azalması hipozmi, artması hiperozmi, tamamen kaybolması anozmi olarak adlandırılır. Koku duyarlılığı değil de algısı bozulursa disozmi olarak adlandırılır. Kokuların kötü koku olarak algılanması parozmi, dışardan bir uyarı olmadan kötü koku algılanması fantozmi ise disozmi tipleridir. Normal fonksiyonlu olfaktör sisteme rağmen kokuları tanıyamama durumuna olfaktör agnozi adı verilir. Presbiozmi yaşa bağlı koku duyusunun azalmasıdır (11,32).

Olfaktör disfonksiyon yapan sebepler periferik sinonazal kompartman patolojiler ve santral sensörinöral patolojiler olmak üzere ikiye ayrılabilir (7).

Periferik sinonazal patolojiler havanın olfaktör epiteldeki reseptöre geçişi engelleyerek veya olfaktör epitelde enflamasyona yol açarak olfaktör disfonksiyona yol açabilir (24,33). Bu patolojiler arasında sinonazal polipozis, kronik rinosinüzit, alerjik non-invaziv fungal sinüzit, invaziv fungal sinüzit, granülomatöz polianjit ve sinonazal maligniteler sayılabilir (27,33–37).

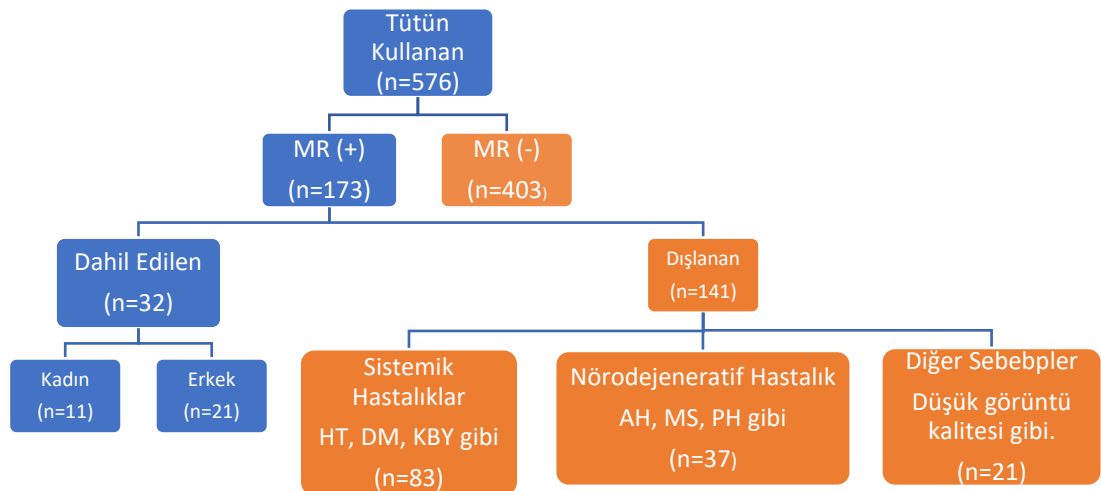
Santral sensörinöral patolojiler ise reseptör düzeyinde, periferik veya santral olfaktör yolakta olfaktör disfonksiyona yol açar (38). Bu grupta yer alan konjenital patolojiler arasında CHARGE (Coloboma, Heart defects, Atresia choanae, Growth retardation, Genital abnormalities, and Ear abnormalities) sendromu, Kallmann sendromu ve izole konjenital anosmi sayılabilir. (39–41). Ayrıca pestisitler, herbisitler, ve ağır metaller gibi havadaki çeşitli toksinlere maruz kalma tüm olfaktör disfonksiyon sebeplerinin yaklaşık %1-5'ini oluşturur (41). COVID-19 pandemisi nedeniyle son zamanlarda dikkat çeken postviral koku alma bozukluğu olan hastalarda MRG'de kontrol gruplarına kıyasla OBV'nin azaldığı ve sensörinöral olarak olfaktör disfonksiyon yaptığı gösterilmiştir (42,43). Travma koku alma bozukluğunun yaygın bir nedeni olup post-travmatik olfaktör disfonksiyon ile OBV'nin azaldığı güçlü bir şekilde gösterilmiştir (12,43). Olfaktör nöroblastom ve olfaktör oluk menenjiyomu olfaktör disfonksiyona yol açan kitlelerdir (44,45). Alzheimer hastalığı ve İdiyopatik Parkinson hastalığı koku alma bozukluğu ile prezente olabilen nörodejeneratif hastalıklardır (24,46). Paget hastalığı ve fibröz displazi gibi kemik anormallikleri ön kafa tabanında görüldüğünde periferik olfaktör yollarını etkileyerek olfaktör disfonksiyona yol açabilir (27,47).

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1 ARAŞTIRMA GRUBU VE KATILIMCI SEÇİM ÖLÇÜTLERİ

Çalışma, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 24/05/2022 tarihli ve 2022/5-2 sayılı karar ile onay alındıktan sonra Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yapıldı. Çalışma retrospektif özellikte olduğu için bilgilendirilmiş onam alınmadı.

Çalışmada 1 Nisan 2018 ve 1 Nisan 2022 tarihleri arasında hastane otomasyon sisteminden elde edilen epikrizler taranmış ve tütün kullanan 18-60 yaş arası bireyler süzölmüştür. Aşağıdaki hastalar çalışma dışı bırakıldı: Kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, romatolojik hastalığı, tiroid fonksiyon bozukluğu, hipertansiyon ve diyabet gibi sistemik ve endokrin hastalığı öyküsü olanlar; B12 eksikliği olanlar; kanser hastaları; epilepsi, Parkinson hastalığı, multipl skleroz ve Alzheimer hastalığı, ensefalit, inme gibi nörolojik hastalık öyküsü olanlar; kafa travması öyküsü olanlar; ve hamile kadınlar. Ayrıca alerjik rinit ve kronik sinüzit gibi sinonazal hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca kranyal MR’ında artefaktlı görüntüleri olan bireyler çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubundaki hastalar 18-60 yaş arası tütün kullanmayan ve çalışma dışlama kriteri taşımayan bireylerden oluşmaktadır. Çalışmaya bu kriterlere uyan hasta grubuna 11’i kadın ve 21’i erkek olmak üzere 32 kişi, kontrol grubuna 23’ü kadın 47’si erkek olmak üzere 70 kişi dahil edilmiştir.



**Şekil 6:** Çalışmaya dahil edilen hasta grubu akış şeması. HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitüs, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, AH: Alzheimer hastalığı, MS: Multiple skleroz, PH: Parkinson hastalığı.

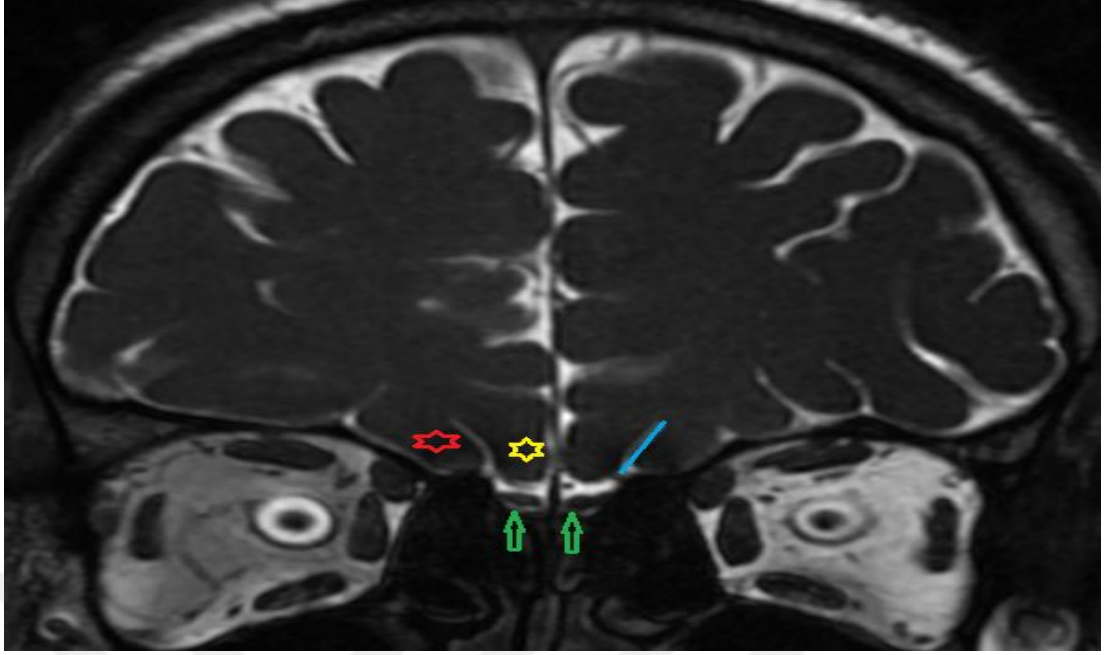
### **3.2 MR GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ**

Çalışmamıza dahil edilen tüm olguların MR çekimleri, 16 kanallı kafa koili olan Signa Explorer 1.5T MR görüntüleme cihazında (GE Healthcare) gerçekleştirilmiştir. Volümetrik ve morfometrik ölçümler için MR görüntüleri kullanıldı. Faz döngülü (cycling) koronal FIESTA (FIESTA-C) 3B T2-/T1 ağırlıklı görüntüler aşağıdaki protokol kullanılarak elde edilmiştir: TR = 7,6 ms; TE = 2,7 ms; FOV = 170x170 mm; NEX= 4; kalınlık =1,6 mm; Boşluk=0 mm; Matrix =300 x 300 mm.

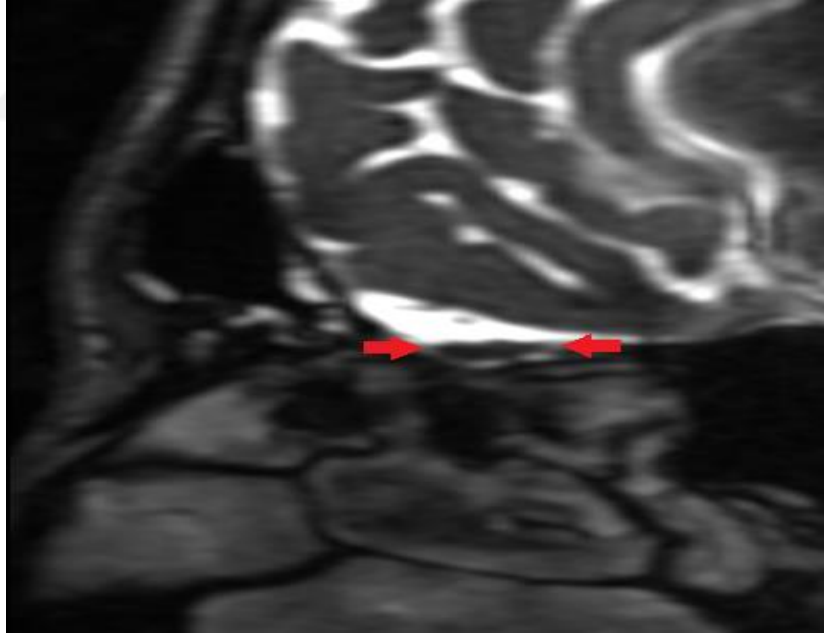
### **3.3 MR ÇEKİMLERİN ANALİZİ**

Tüm katılımcılara bilateral OBV, OTU ve OSD ölçümleri yapıldı. OB, koronal FIESTA-C serisinde kribriform plakaya dik açıyla elde edilen kesitlerde hiperintens BOS ile çevrili hipointens, oval bir yapı olarak gözlemlendi. Hacimsel ölçümler, bir 3B iş istasyonunda kontur hesap prensibi ilkesine dayalı olarak manuel segmentasyon ile elde edildi. OBV, mm<sup>3</sup> cinsinden hesaplandı. OTU ölçümü mm cinsinden ve tüm sinir izin en iyi görüntülediği kesitte 3B FIESTA-C sagittal görüntülerin multiplanar rekonstrüksiyonu kullanılarak ölçüldü. OSD, koronal FIESTA-C 3B görüntüleri üzerinde girus rektus ve medyal orbital girusun alt sınırlarına teğet bir çizgi çizilip ve bu giruslar arasındaki en derin noktaya olan uzaklık ölçülerek mm cinsinden kaydedildi.

Tüm hacimsel ve uzunluk analizleri baş boyun radyolojisi alanında 5 yıllık mesleki deneyime sahip bir radyolog tarafından yapıldı.



**Şekil 7:** 23 yaşında kontrol grubundaki bir erkeğin bilateral OB'lerinin koronal 3B FIESTA-C MR görüntüleri (yeşil oklar). Olfaktör sulkus (mavi çizgi), medial orbital girus (kırmızı yıldız) ile girus rektus (sarı yıldız) arasında hiperintens bir çizgi olarak görülür. OB'leri çevreleyen hiperintens BOS'a dikkat edin.



**Şekil 8:** 43 yaşındaki kontrol grubunda bir kadının sol OT'sini gösteren 3B FIESTA-C MR sagittal multiplanar rekonstrüksiyon görüntüleri (kırmızı oklar arası).

#### 4. BULGULAR

Bu çalışmaya dahil olan hasta grubunun  $20.90 \pm 18,62$  yıl tütün kullanım öyküsü olan bulunmaktadır. Tütün kullananlar, %34,4 kadından ve %65,6 erkekten oluşuyordu. Kontrol grubu ise %32,9 kadın ve %67,1 erkekten oluşuyordu. Tütün kullanan grubun yaş ortalaması 38,72 (SD, 7,88) yıl (21-55 yaş aralığı) iken kontrol grubunun yaş ortalaması 41,96 (SD, 11,85) yıl (18-60 yaş aralığı) olarak bulundu. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunamadı ( $P=0,162$ ). Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Sigara içen ve kontrol grubunun demografik özellikleri gösterilmiştir.

	Hasta	Kontrol	P
Cinsiyet			0,88 <sup>a</sup>
<i>Erkek</i>	21 (%65,6)	47 (%67,1)	
<i>Kadın</i>	11 (%34,4)	23 (%32,9)	
Yaş	38,72 $\pm$ 7,88	41.96 $\pm$ 11,85	0,162 <sup>b</sup>
Tütün Kullanım Süresi (paket/yıl)	20.95 $\pm$ 18,62		

<sup>a</sup>X<sup>2</sup> testi, <sup>b</sup>Student t testi.

Sigara içen bireylerde OBV azalmıştır (Tablo 2). Ayrıca bu bireylerde OTU ve OSD azalmıştır.

Tablo 2. Sigara içen ve kontrol grubunun OBV, OTU ve OSD değerleri karşılaştırılmıştır.

	Hasta	Kontrol	P*
R OBV (SS)	58,84(22,95)	68,99 (16,29)	0.012
L OBV (SS)	57,88 (19,36)	68,13 (17,86)	0.010
T OBV (SS)	116,72 (39,20)	137,12 (32,60)	0.007
R OTL (SS)	9,77 (1.44)	12,79 (2.16)	0.043
L OTL (SS)	9.86 (1.63)	12,86 (2.34)	0.007
R OSD (SS)	8,68 (1.13)	9,31 (1.57)	<0.001
L OSD (SS)	8,51 (1.13)	9,34 (1.52)	<0.001

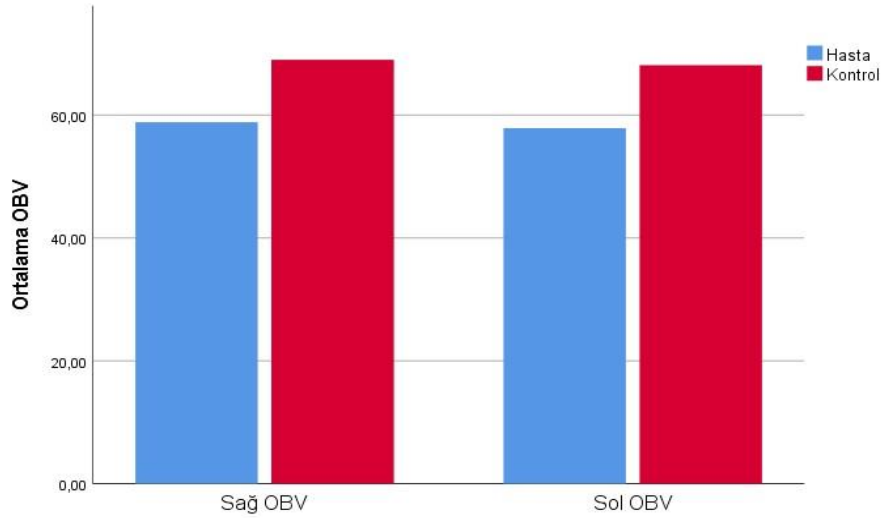
\*Student t test..SS, standart sapma; R, sağ; L, sol; OBV, olfaktor bulbus hacmi; OTU, olfaktor trakt uzunluğu; OSD, olfaktor sulkus derinliği.

Tütün kullanım süresi arttıkça OBV azalmaktadır (Tablo 3). Tütün kullanım süresi ile OBV arasında orta derecede negatif korelasyon vardı. OTU ve OSD ile tütün kullanım süresi arasında korelasyon yoktu.

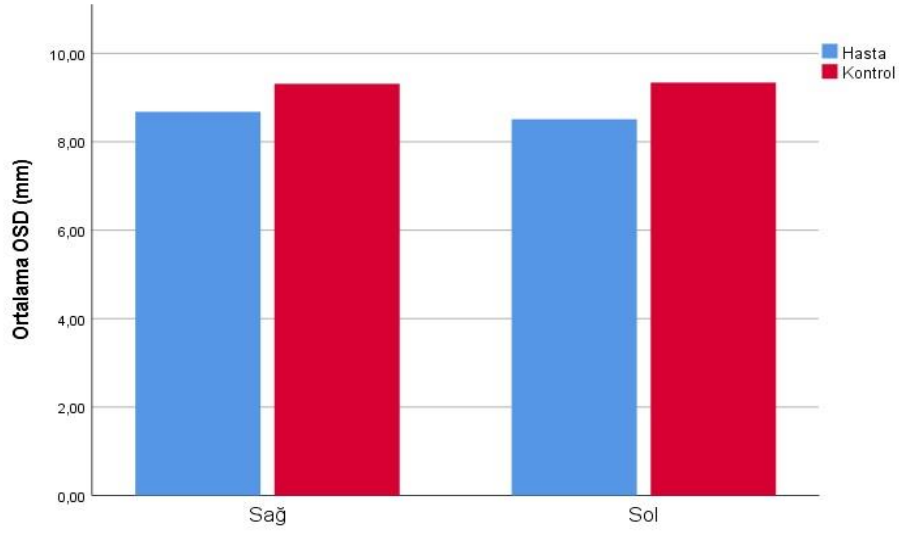
Tablo 3. Tütün kullanım süresi ile OBV, OTU ve OSD'deki değişim gösterilmektedir.

Değişken	Tütün kullanım süresi	
	Korelasyon katsayısı (r)	P*
R OBV	-0.504	0.003
L OBV	-0.502	0.003
T OBV	-0.543	0.001
R OTL	-0.191	0.139
L OTL	-0.139	0.305
R OSD	-0.268	0.294
L OSD	-0.187	0.448

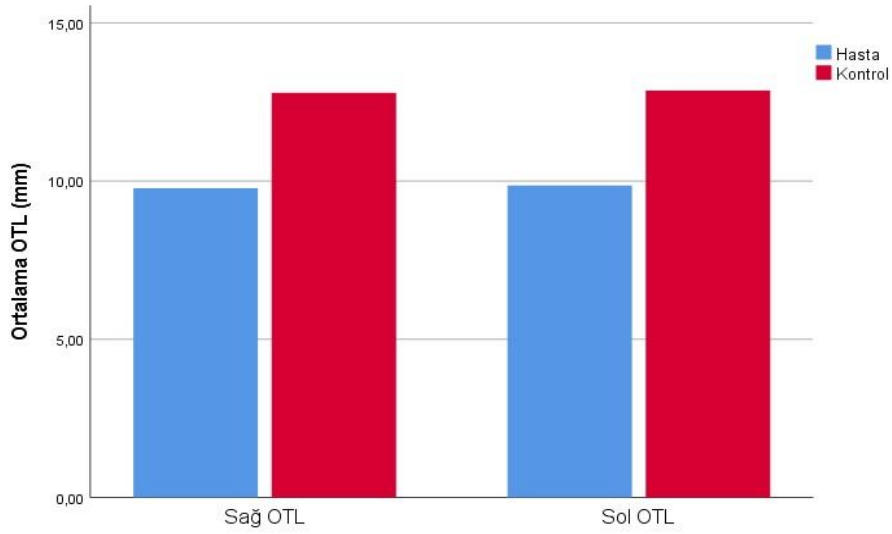
\*Pearson korelasyon



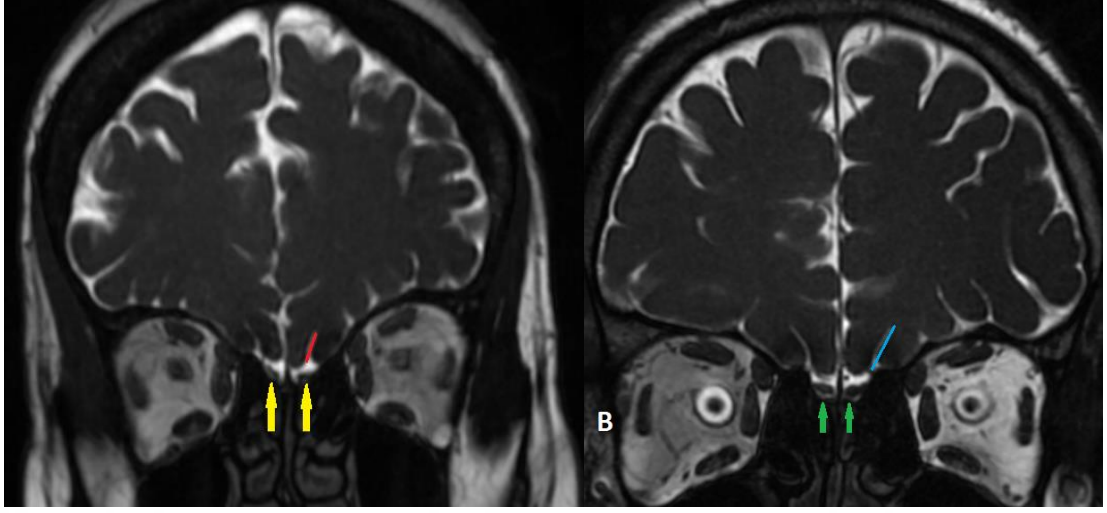
**Şekil 9:** Hasta grubu ile kontrol grubunun sağ ve sol OBV karşılaştırılması gösterilmiştir.



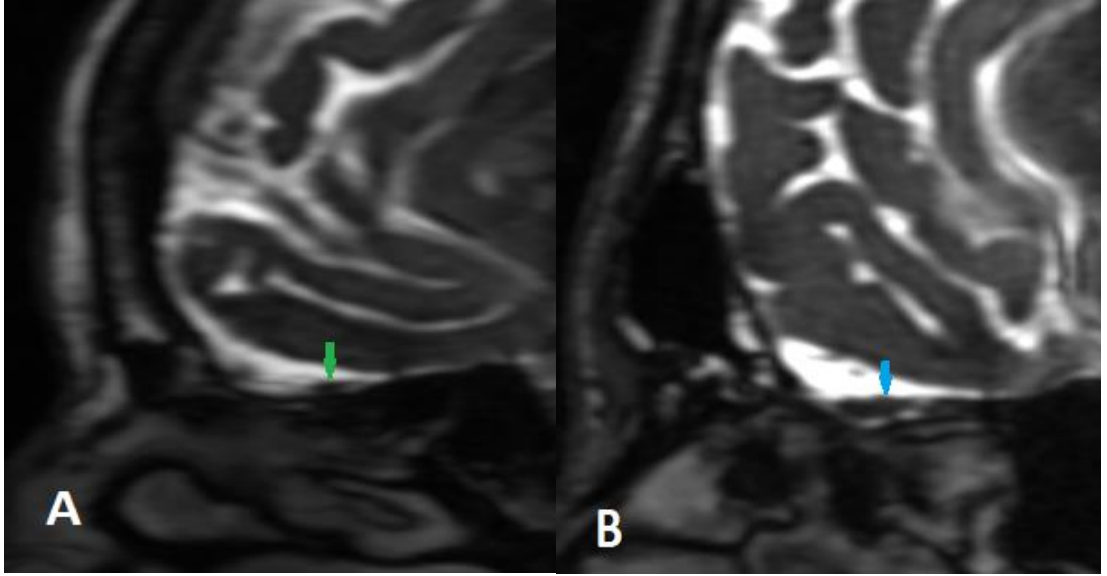
**Şekil 10:** Hasta grubu ile kontrol grubunun sağ ve sol OSD karşılaştırılması gösterilmiştir.



**Şekil 11:** Hasta grubu ile kontrol grubunun sağ ve sol OTU karşılaştırmasını göstermektedir.



**Şekil 12:** 25 yaşında tütün kullanan bir kadın (A) ve 23 yaşında kontrol grubundan bir erkeğin (B) anormal ve normal OB (sırasıyla sarı ve yeşil oklar) ve OS (sırasıyla kırmızı ve mavi çizgiler) koronal kesit 3B FIESTA-C MR görüntüleri.



**Şekil 13:** 41 yaşında tütün kullanan bir kadın (A) ve 43 yaşında kontrol grubundan bir kadının (B) anormal ve normal OT (sırasıyla yeşil ve mavi oklar) koronal 3B FIESTA-C MR görüntüleri.

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada elde ettiğimiz veriler, kontrol grubuna göre tütün kullananlarda OBV, OSD ve OTU ölçümlerin tamamının anlamlı olarak azaldığını göstermiştir.

OBV, olfaktör fonksiyonu değerlendirmek için önemli bir kriter olup hipozmisi olan hastalara göre anozmisi olan hastalarda daha küçük olduğu gösterilmiştir (48). OBV ile ilgili çalışmalar Parkinson ve Behçet gibi nörodejeneratif hastalıkların üzerinde yoğunlaşmıştır (14,49–51). Konjenital anozmide, posttravmatik ve postenfeksiyöz olfaktör disfonksiyon durumunda, mesial temporal lob epilepsisinde ve pediatrik epilepsi popülasyonunda OBV değeri azalmaktadır. (12,52–54). Majör depresyon, şizofreni, migren ve Parkinson hastalığı gibi bazı hastalıklarda OSD'nin azaldığı gösterilmiştir (49,50,55–57). Behçet hastaları, postenfeksiyöz ve alerjik rinite bağlı olfaktör disfonksiyonu olan hastalar ile yapılan çalışmalarda OBV'nin azalmış, ancak kontrol grubuna göre OSD'de anlamlı fark izlenmemiştir (51,58,59).

Literatürde tütün kullanımının olfaktör fonksiyonu bozduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (4,60–62). Ancak bunun aksini gösteren yani tütün kullanımı ile olfaktör disfonksiyon arasında ilişki olmadığını söyleyen çalışmalar da vardır (63–65). Elde ettiğimiz OBV bulguları Schriever VA ve ark. 2012 yılında yapmış olduğu tütün kullananlarda OBV ölçümünü araştıran ve literatürde yayımlanmış tek çalışma ile paraleldir (20). Çalışmamızda elde ettiğimiz OSD ve OTU verileri tütün kullananlarda olfaktör sistemin anatomik yapılarının literatürdeki ilk kantitatif analizidir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verileri, literatürde tütün kullanımının olfaktör sistem üzerine etkisini açıklayan iki farklı teori ile açıklayabiliriz. Birinci teoriye göre hava yolu kapatılarak ya da olfaktör epitel ablasyonu ile olfaktör reseptör nöronlarından gelen bilgi kısıtlandığında OBV hacmi azalmış, hava yolu açılarak bilgi kısıtlaması kaldırıldığında etki tersine dönmüştür (52,66–68). Tütün dumanı maruziyetinin bir proteolitik efektör enzim olan kaspaz-3 aktivasyonu ile olfaktör reseptör nöron apoptozunu artırması ve olfaktör epitelde skuamöz metaplazi ve morfolojik değişiklikler yapması bu teoriyi desteklemektedir (69–71). İkinci teoriye göre ise nikotin direkt etki (oral alım gibi) ile glial hücre oluşumunu destekleyip olfaktör nörojenezi baskılayarak OBV'yi azaltmaktadır (72,73). Kısaca tütün direk (nikotin içeriği gibi) ve indirekt (tütün dumanı ile koku fonksiyonunun baskılanması)

etkileri ile OB'ler üzerinde hacimsel bir azalmaya neden olmaktadır. Bu çalışmada tütün kullanımının sadece OB'ler üzerinde değil, olfaktör sistemin diğer ögelerinde de baskılayıcı bir etki oluşturduğunu gözlemledik. Bu sonuçlar tütün maruziyetinin koku yolları üzerindeki olası yıkıcı etkilerini göstermede değerli bir parametre olabilir.

Ayrıca bu çalışmada tütün maruziyeti arttıkça OBV'nin anlamlı olarak azaldığını gözlemledik. Bu veri tütüne maruziyet süresinin artması ile olfaktör sistemin etkilenimi arasında doğrudan bir ilişki olduğunu kanıtlar. Ancak belirli bir süre tütün kullanıp daha sonra tütün kullanımını bırakan olguların analizini yapmadık. Dolayısıyla tütün kullanımının olfaktör sistem üzerindeki baskılayıcı etkisinin geri dönüşümlü olup olmadığı, geri dönüşümlü ise ne kadar sürede rejenere olduğu konusu halen bir muammadır.

Retrospektif olması, görüntülerin tek radyolog tarafından incelenmesi, tek merkezli olması, tütün kullanmayı bırakan olgularda yeniden ölçüm yapılamaması ve koku testinin olmaması çalışmamızın limitasyonları arasındadır.

## 6. SONUÇ

Sonuç olarak tütün kullanımı olfaktör sistem üzerinde baskılayıcı bir etkiye sahip olup, olfaktör yolaklarda hacimsel bir büzüşmeye neden olmaktadır. Bu durum koku fonksiyonunu olumsuz yönde ve kalıcı olarak etkileyebilir. Tütün kullanım süresi arttıkça olfaktör sistemdeki küçülme arasında bir korelasyon vardır. Tütün kullanımı bırakıldıktan sonra bu ölçümlerin geriye dönüp dönmediğini anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Doktora başvuran hastalara, tütün içmenin olfaktör sisteme potansiyel etkisini anlatmamız ve tütün kullanmayı bırakmalarını tavsiye etmemiz gerekmektedir.



## KAYNAKLAR

1. Weekly CCDC. The 33rd World No-Tobacco Day—May 31, 2020.
2. Organization WH. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025. World Health Organization; 2019.
3. Vent J, Robinson AM, Gentry-Nielsen MJ, Conley DB, Hallworth R, Leopold DA, et al. Pathology of the olfactory epithelium: smoking and ethanol exposure. *Laryngoscope*. 2004;114(8):1383–8.
4. Katotomichelakis M, Balatsouras D, Tripsianis G, Davris S, Maroudias N, Danielides V, et al. The effect of smoking on the olfactory function. *Rhinology*. 2007;45(4):273.
5. Ajmani GS, Suh HH, Wroblewski KE, Pinto JM. Smoking and olfactory dysfunction: a systematic literature review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2017;127(8):1753–61.
6. Dinc AS, Sengezer T, Cayonu M, Sahin MM. Smoking cessation improves olfactory functions. *Laryngoscope*. 2020;130(2):E35–8.
7. Lie G, Wilson A, Champion T, Adams A. What’s that smell? A pictorial review of the olfactory pathways and imaging assessment of the myriad pathologies that can affect them. *Insights Imaging*. 2021;12(1):1–16.
8. Jafek B, Murrow B, Michaels R, ... DR-C, 2002 undefined. Biopsies of human olfactory epithelium. *academic.oup.com* [Internet]. [cited 2022 Jun 9]; Available from: <https://academic.oup.com/chemse/article-abstract/27/7/623/324059>
9. Kratskin IL, Belluzzi O. Anatomy and neurochemistry of the olfactory bulb. In: *Handbook of olfaction and gustation*. CRC Press; 2003. p. 305–46.
10. Shepherd GM. *The synaptic organization of the brain*. Oxford university press; 2004.
11. Doty RL. The olfactory system and its disorders. In: *Seminars in neurology*. © Thieme Medical Publishers; 2009. p. 74–81.
12. Rombaux P, Huart C, Deggouj N, Duprez T, Hummel T. Prognostic value of olfactory bulb volume measurement for recovery in postinfectious and posttraumatic olfactory loss. *Otolaryngol Neck Surg*. 2012;147(6):1136–41.
13. Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, Doty RL. Olfactory bulb and tract and

- temporal lobe volumes: normative data across decades a. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;855(1):546–55.
14. Hummel T, Witt M, Reichmann H, Welge-Luessen A, Haehner A. Immunohistochemical, volumetric, and functional neuroimaging studies in patients with idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2010;289(1–2):119–22.
  15. Kim JY, Lee WY, Chung EJ, Dhong H. Analysis of olfactory function and the depth of olfactory sulcus in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2007;22(11):1563–6.
  16. Altunisik E, Baykan AH, Sahin S, Aydin E, Erturk SM. Quantitative Analysis of the Olfactory System in COVID-19: An MR Imaging Study. *Am J Neuroradiol.* 2021;42(12):2207–14.
  17. Altunişik E, Baykan AH. Decreased olfactory bulb volume in patients with restless legs syndrome. *Anatol J Psychiatry/Anadolu Psikiyatr Derg.* 2020;21(5).
  18. Altunisik E, Baykan AH. Comparison of the olfactory bulb volume and the olfactory tract length between patients diagnosed with essential tremor and healthy controls: findings in favor of neurodegeneration. *Cureus.* 2019;11(10).
  19. Sahin S, Baykan AH, Altunisik E, Vural CA, Sahin FD, Inan I. Quantitative analysis of healthy olfactory sulcus depth, olfactory tract length and olfactory bulb volume in the paediatric population: a magnetic resonance study. *Folia Morphol (Warsz).* 2021;80(1):33–9.
  20. Schriever VA, Reither N, Gerber J, Iannilli E, Hummel T. Olfactory bulb volume in smokers. *Exp brain Res.* 2013;225(2):153–7.
  21. López-Elizalde R, Campero A, Sánchez-Delgadillo T, Lemus-Rodríguez Y, López-González MI, Godínez-Rubí M. Anatomy of the olfactory nerve: A comprehensive review with cadaveric dissection. *Clin Anat.* 2018;31(1):109–17.
  22. Hendrix P, Griessenauer CJ, Foreman P, Shoja MM, Loukas M, Tubbs RS. Arterial supply of the upper cranial nerves: a comprehensive review. *Clin Anat.* 2014;27(8):1159–66.
  23. Cardali S, Romano A, Angileri FF, Conti A, La Torre D, De Divitiis O, et al.

- Microsurgical anatomic features of the olfactory nerve: relevance to olfaction preservation in the pterional approach. *Neurosurgery* [Internet]. 2005 Jul [cited 2022 May 18];57(1 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15987566/>
24. Duprez TP, Rombaux P. Imaging the olfactory tract (cranial nerve# 1). *Eur J Radiol.* 2010;74(2):288–98.
  25. Rombaux P, Duprez T, Hummel T. Olfactory bulb volume in the clinical assessment of olfactory dysfunction. *Rhinology.* 2009;47(1):3.
  26. Hall JM, Powell J, Elbadawey MR, Birchall D, Zammit-Maempel I. Radiological appearances in olfactory dysfunction: pictorial review. *J Laryngol Otol.* 2015;129(6):529–34.
  27. Francies O, Makalanda L, Paraskevopolous D, Adams A. Imaging review of the anterior skull base. *Acta Radiol Open.* 2018;7(5):2058460118776487.
  28. Eggesbø HB. Imaging of sinonasal tumours. *Cancer Imaging.* 2012;136.
  29. Schneider JF, Floemer F. Maturation of the olfactory bulbs: MR imaging findings. *Am J Neuroradiol.* 2009;30(6):1149–52.
  30. Suzuki M, Takashima T, Kadoya M, Takahashi S, Miyayama S, Taira S. MR imaging of olfactory bulbs and tracts. *Am J Neuroradiol.* 1989;10(5):955–7.
  31. Çullu N, Yeniçeri İÖ, Güney B, Özdemir MY, Koşar İ. Evaluation of olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth by 3 T MR. *Surg Radiol Anat.* 2020;42(9):1113–8.
  32. Wrobel BB, Leopold DA. Clinical assessment of patients with smell and taste disorders. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004;37(6):1127–42.
  33. Rombaux P, Potier H, Bertrand B, Duprez T, Hummel T. Olfactory bulb volume in patients with sinonasal disease. *Am J Rhinol.* 2008;22(6):598–601.
  34. Maroldi R, Ravanelli M, Borghesi A, Farina D. Paranasal sinus imaging. *Eur J Radiol.* 2008;66(3):372–86.
  35. Philpott CM, Thamboo A, Lai L, Zheng G, Badri AV, Akbari A, et al. Olfactory dysfunction in allergic fungal rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 2011;137(7):694–7.
  36. Konstantinidis I, Triaridis S, Printza A, Vital V, Ferekidis E, Constantinidis J. Olfactory dysfunction in nasal polyposis: correlation with computed

- tomography findings. *ORL*. 2007;69(4):226–32.
37. Eggesbø HB. Imaging of sinonasal tumours. *Cancer Imaging* [Internet]. 2012 [cited 2023 Mar 24];12(1):136–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22571851/>
  38. Koç C. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş-boyun cerrahisi. Güneş Tıp Kitabevleri; 2013.
  39. Abolmaali ND, Hietschold V, Vogl TJ, Hüttenbrink K-B, Hummel T. MR evaluation in patients with isolated anosmia since birth or early childhood. *Am J Neuroradiol*. 2002;23(1):157–64.
  40. Booth TN, Rollins NK. Spectrum of clinical and associated MR imaging findings in children with olfactory anomalies. *Am J Neuroradiol*. 2016;37(8):1541–8.
  41. Huart C, Meusel T, Gerber J, Duprez T, Rombaux P, Hummel T. The depth of the olfactory sulcus is an indicator of congenital anosmia. *Am J Neuroradiol*. 2011;32(10):1911–4.
  42. Xydakis MS, Dehgani-Mobaraki P, Holbrook EH, Geisthoff UW, Bauer C, Hautefort C, et al. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(9):1015–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30293-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30293-0)
  43. Mueller A, Rodewald A, Reden J, Gerber J, von Kummer R, Hummel T. Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *Neuroreport*. 2005;16(5):475–8.
  44. Dublin AB. Imaging characteristics of olfactory neuroblastoma. *Skull Base*. 2007;17(S 1):A091.
  45. Welge-Luessen A, Temmel A, Quint C, Moll B, Wolf S, Hummel T. Olfactory function in patients with olfactory groove meningioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(2):218–21.
  46. Yousem DM, Oguz KK, Li C. Imaging of the olfactory system. In: *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. Elsevier; 2001. p. 456–72.
  47. Borges A. Skull base tumours: Part II. Central skull base tumours and intrinsic tumours of the bony skull base. *Eur J Radiol*. 2008;66(3):348–62.
  48. Haehner A, Rodewald A, Gerber JC, Hummel T. Correlation of olfactory

- function with changes in the volume of the human olfactory bulb. *Arch Otolaryngol neck Surg.* 2008;134(6):621–4.
49. Tanik N, Serin HI, Celikbilek A, Inan LE, Gundogdu F. Associations of olfactory bulb and depth of olfactory sulcus with basal ganglia and hippocampus in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2016;620:111–4.
  50. Li J, Gu C, Su J, Zhu L, Zhou Y, Huang H, et al. Changes in olfactory bulb volume in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(2):e0149286.
  51. Doğan A, Muluk NB, Asal N, Şahan MH, Inal M, Gündüz Ö, et al. Olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth in patients with Behçet's disease. *J Laryngol Otol.* 2018;132(12):1088–92.
  52. Gudziol V, Buschhüter D, Abolmaali N, Gerber J, Rombaux P, Hummel T. Increasing olfactory bulb volume due to treatment of chronic rhinosinusitis—a longitudinal study. *Brain.* 2009;132(11):3096–101.
  53. Baykan AH, Aydın E, Şahin Ş, Altunışık E. Quantitative analysis of the olfactory system in pediatric epilepsy: a magnetic resonance imaging study. 2021;
  54. Türk BG, Metin B, Tekeli H, Sayman ÖA, Kızılkılıç O, Uzan M, et al. Evaluation of olfactory and gustatory changes in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure.* 2020;75:110–4.
  55. Nishikawa Y, Takahashi T, Takayanagi Y, Furuichi A, Kido M, Nakamura M, et al. Orbitofrontal sulcogyral pattern and olfactory sulcus depth in the schizophrenia spectrum. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2016;266:15–23.
  56. Doğan A, Bayar Muluk N, Şahan MH, Asal N, Inal M, Ergün U. Olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth in migraine patients: an MRI evaluation. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2018;275:2005–11.
  57. Negoias S, Hummel T, Symmank A, Schellong J, Joraschky P, Croy I. Olfactory bulb volume predicts therapeutic outcome in major depression disorder. *Brain Imaging Behav.* 2016;10:367–72.
  58. Zhang Q, Liu G, Hang W. Olfactory bulb volume and depth of olfactory sulcus in patients with allergic rhinitis. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing*

- Wai Ke Za Zhi [Internet]. 2014 [cited 2023 May 20];28(24):1956–60.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25895315/>
59. Hang W, Liu G, Han T, Zhang J, Zhang Q. Olfactory bulb volume and depth of olfactory sulcus in olfactory dysfunction patients after upper respiratory tract infection. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2015 Jun 1;50(6):488–92.
  60. Frye RE, Schwartz BS, Doty RL. Dose-related effects of cigarette smoking on olfactory function. *Jama*. 1990;263(9):1233–6.
  61. Vennemann MM, Hummel T, Berger K. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J Neurol*. 2008;255:1121–6.
  62. Hubert HB, Fabsitz RR, Feinleib M, Brown KS. Olfactory sensitivity in humans: genetic versus environmental control. *Science* (80- ). 1980;208(4444):607–9.
  63. Berglund B, Nordin S. Detectability and perceived intensity for formaldehyde in smokers and non-smokers. *Chem Senses*. 1992;17(3):291–306.
  64. Orhan KS, Karabulut B, Keleş N, Değer K. Evaluation of factors concerning the olfaction using the Sniffin' Sticks test. *Otolaryngol Neck Surg*. 2012;146(2):240–6.
  65. Venstrom D, Amoore JE. Olfactory threshold, in relation to age, sex or smoking. *J Food Sci*. 1968;33(3):264–5.
  66. Caggiano AO, Brunjes PC. Microglia and the developing olfactory bulb. *Neuroscience*. 1993;52(3):717–24.
  67. Cummings DM, Henning HE, Brunjes PC. Olfactory bulb recovery after early sensory deprivation. *J Neurosci*. 1997;17(19):7433–40.
  68. Paskin TR, Iqbal TR, Byrd-Jacobs CA. Olfactory bulb recovery following reversible deafferentation with repeated detergent application in the adult zebrafish. *Neuroscience*. 2011;196:276–84.
  69. Sahin E, Ortug G, Ortug A. Does cigarette smoke exposure lead to histopathological alterations in the olfactory epithelium? An electron microscopic study on a rat model. *Ultrastruct Pathol*. 2018;42(5):440–7.
  70. Iskander NM, El-Hennawi DM, Yousef TF, El-Tabbakh MT, Elnahriry TA.

Evaluation of the effect of cigarette smoking on the olfactory neuroepithelium of New Zealand white rabbit, using scanning electron microscope. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2017;274:2461–8.

71. Yee KK, Pribitkin EA, Cowart BJ, Vainius AA, Klock CT, Rosen D, et al. Smoking-associated squamous metaplasia in olfactory mucosa of patients with chronic rhinosinusitis. *Toxicol Pathol*. 2009;37(5):594–8.
72. Chen WA, Parnell SE, West JR. Effects of alcohol and nicotine on developing olfactory bulb: loss of mitral cells and alterations in neurotransmitter levels. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999;23(1):18–25.
73. Bruijnzeel AW, Bauzo RM, Munikoti V, Rodrick GB, Yamada H, Fornal CA, et al. Tobacco smoke diminishes neurogenesis and promotes gliogenesis in the dentate gyrus of adolescent rats. *Brain Res*. 2011;1413:32–42.