



T.C

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ORTA VE AĞIR COVID-19 HASTALARINDA KOKU KAYBI VE/VEYA  
TAT KAYBI SEMPTOMU İLE KAN DEĞERLERİ ARASINDAKİ  
İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Burak ÇELİK**

ANKARA, 2022

T.C  
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ORTA VE AĞIR COVID-19 HASTALARINDA KOKU KAYBI VE/VEYA  
TAT KAYBI SEMPTOMU İLE KAN DEĞERLERİ ARASINDAKİ  
İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ  
**Dr. Burak ÇELİK**

TEZ DANIŞMANI  
**Prof. Dr. Hacı Hüseyin DERE**

ANKARA, 2022

**T.C**  
**ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ORTA VE AĞIR COVID-19 HASTALARINDA KOKU KAYBI VE/VEYA TAT KAYBI  
SEMPTOMU İLE KAN DEĞERLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Burak ÇELİK

Uzmanlık Tezi

Tez Savunma Sınav Tarihi

06 Temmuz 2022

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hacı Hüseyin DERE

Jüri Üyelerinin Ünvanı Adı Soyadı- İmzası

Prof. Dr. Mehmet Ali BABADEMEZ

Prof. Dr. Gökhan YALÇINER

Doç. Dr. Fatih GÜL

Okuduğumuz ve savunmasını dinlediğimiz bu tezin tıpta uzmanlık derecesi için gereken tüm kapsam ve kalite şartlarını sağladığını beyan ederiz.

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

01.07.2022

Burak ÇELİK

## TEŞEKKÜR

*Eğitimim sürecimde bilgi ve tecrübelerini her daim aktaran eğitim sorumlumuz ve tez danışman hocam Prof. Dr. Hacı Hüseyin DERE hocama,*

*Bize ilgiyle bilgi ve tecrübelerini aktaran, eğitimimiz için gece gündüz çaba gösteren, deneyim, bilgi ve ahlaki değerleri ile bana yol gösteren, sabır ve hoşgörü ile yaklaşan Prof. Dr. Muzaffer Kırış, Prof. Dr. Ahmet KUTLUHAN, Prof. Dr. Mehmet Ali BABADEMEZ, Prof. Dr. Ali Sami BERÇİN, Prof. Dr. Gökhan YALÇINER, Doç. Dr. Kazım BOZDEMİR, Doç. Dr. Elif ERSOY ÇALLIOĞLU ve Doç. Dr. Yüce İSLAMOĞLU hocalarıma,*

*Aklıma gelebilecek her konuda yardımını esirgemeyen ve her zaman yol gösteren, tezimde emeği çok olan Doç. Dr. Fatih GÜL abime,*

*Eğitim sürecime katkıları bulunan, tecrübe ve bilgilerini paylaşan ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli uzman abi ve ablalarım,*

*Kimi zaman keyifli kimi zaman yorucu olan uzmanlık eğitiminde beraber çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum, sürecin zorluklarını birbirimize destek olarak aştığımız kıdemlilerimden çömezlerime kadar bütün asistan arkadaşlarıma,*

*Abiliğini esirgemeyen Op. Dr. Kemal Caner DELİOĞLU abime,*

*Bulduğum konuma gelmemde emekleri olan; daima sevgi, özveri ve sabırla her zaman yanımda olan canım anneme, babama ve kardeşlerime, beni kendi çocukları, kendi kardeşleri gibi gören ve onlardan ayırmayan, aralarına girmekten onur duyduğum ESER ailesine,*

*Ve en önemlisi her türlü sıkıntıda yanımda olan, desteğini esirgemeyen, güçlü olmamı sağlayan, KBB asistanlığını benimle yapan, bana mutlu olmayı öğreten ve varlığına hep şükrettiğim eşim Lütfiye Fulya ESER ÇELİK'e,*

*Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.*

*Burak ÇELİK*

*2022*

*Ankara*

# İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
KISALTIMA DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Burun Embriyolojisi.....	2
2.2. Burun Anatomisi.....	2
2.2.1. Eksternal Burun Anatomisi.....	2
2.2.2. İnternal Burun Anatomisi.....	3
2.3. Burun Histolojisi.....	4
2.4. Burun Fizyolojisi.....	5
2.5. Koku Duyusu.....	6
2.5.1. Koku Fizyolojisi.....	6
2.5.2. Koku Bozukluklarının Değerlendirilmesi.....	8
2.5.3. Koku Testleri.....	9
2.5.3.1. Psikofizik (Subjektif) Koku Testleri.....	9
2.5.3.2. Elektrofizyolojik (Objektif) Koku Testleri.....	10
2.5.4. Koku Bozukluklarının Sınıflandırılması.....	11
2.5.5. koku Bozuklukları Etyolojisi.....	11
2.6. Tat Duyusu.....	12
2.6.1. Tat Anatomisi.....	13
2.6.2. Tat Fizyolojisi.....	13
2.6.3. Gustatuar Yapılar.....	15
2.6.3.1. Gustatuar Fizyoloji.....	15
2.6.3.2. Gustatuar İletim.....	15

2.6.3.3. Periferik Duyarlılık.....	16
2.6.3.4. Merkezi Gustatuar Yollar ve İşlevleri.....	17
2.6.4. Tükürük ve Tat Arasındaki İlişki.....	17
2.6.5. Tat Duyusunun Değerlendirilmesi.....	18
2.6.6. Tat Bozuklukları Etyolojisi.....	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	22
3.1. Hasta Seçimi.....	22
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	22
3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	22
3.2. Çalışma Planlanması.....	22
3.3. İstatistiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ.....	42
7. KAYNAKLAR.....	44
ETİK KURUL.....	54

## ÖZET

### ORTA VE AĞIR COVID-19 HASTALARINDA KOKU KAYBI VE/VEYA TAT KAYBI SEMPTOMU İLE KAN DEĞERLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

**Amaç:** Araştırmanın amacı, ‘Covid-19 hastalığı semptomlarından olan koku ve/veya tat kaybının, hastalığın ağırlığı ve kan değerleri arasında ilişki var mıdır?’ sorusuna cevap aramak istedik. Buradan yola çıkarak koku ve/veya tat kaybı oluşmasında veya iyileşmesinde incelediğimiz parametreler arasında öngörücü bir değer olup olmadığını araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** 1 Eylül 2020 - 1 Ocak 2021 tarihleri arasında Covid-19 servisimize yatışı uygun görülen ve takip ettiğimiz çoğunluğu orta ve ağır 324 Covid-19 hastası yatışları sırasında koku ve/veya tat kaybı yaşayıp yaşamadıkları soruldu. Koku ve/veya tat kaybı geçiren 53 hasta çalışmaya dahil edildi. Koku ve/veya tat kaybı yaşayan hastalar taburcu olduktan sonra tarafımızca telefonla aranarak bilgilerine ulaşıldı. Bu hastalara oluşturulan anket soruları soruldu. Hastalardan semptom şiddetini 0’dan 10’a kadar puanlaması istendi. Hastaların aldığı tedaviler kaydedildi. Covid-19 servislerinde rutin olarak alınan kan testleri kaydedildi. Koku ve tat kaybı olmayan, servisimizde takip ettiğimiz 43 Covid-19 hastası kontrol grubuna dahil edildi ve bu grubun da kan testleri kayıt edildi.

**Bulgular:** Koku ve/veya tat kaybı geçiren hastaların toraks CT skorları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük çıkmıştır. Yine bu hastaların minimum oksijen satürasyon değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Koku kaybı geçiren hastaların kontrol grubuna göre yaş değerleri anlamlı derecede daha küçük çıkmıştır. Tat kaybı geçiren hastaların kontrol grubuna göre yaş değerleri küçük çıkmıştır fakat anlamlı bulunmamıştır(p:0,052). Koku ve tat kaybı gelişmesinde ve iyileşmesinde inflamtuar değerler anlamlı derecede ilişkili bulundu.

**Sonuç:** Koku ve/veya tat kaybı olan Covid-19 hastaları hastalığı daha hafif geçirmekte olup ağır hastalık oluşma ihtimali azalmaktadır. Koku ve/veya tat kaybı olan hastaların hastaneye yatışı daha az gerekmede hastanede kalış süresi daha kısa olmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Covid-19, koku kaybı, tat kaybı

## **ABSTRACT**

### **INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE SYMPTOM OF LOSS OF ODOR AND/OR TASTE AND BLOOD VALUES IN MODERATE AND SEVERE COVID-19 PATIENTS**

**Purpose:** The aim of the study was to seek an answer to the question, "Is there a relationship between the loss of smell and/or taste, which is one of the symptoms of Covid-19 disease, the severity of the disease, and blood values?" From this point of view, it is to investigate whether there is a predictive value among the parameters we examined in the occurrence or recovery of odor and / or taste loss.

**Materials and Methods:** Between September 1, 2020 and January 1, 2021, 324 Covid-19 patients, mostly moderate and severe, who were admitted to our Covid-19 service and followed up, were asked whether they experienced loss of smell and/or taste during their hospitalization. 53 patients with loss of smell and/or taste were included in the study. After discharge, patients with loss of smell and/or taste were contacted by phone and their information was obtained. Questionnaires were asked to these patients. Patients were asked to rate the severity of symptoms from 0 to 10. The treatments received by the patients were recorded. Blood tests taken routinely in Covid-19 services were recorded. 43 Covid-19 patients, who were followed in our service, who had no loss of smell or taste, were included in the control group, and the blood tests of this group were also recorded.

**Results:** Thoracic CT scores of patients with loss of smell and/or taste were significantly lower than the control group. Again, the minimum oxygen saturation values of these patients were significantly higher than the control group. The age values of the patients with olfactory loss were significantly younger than the control group. The age values of the patients who had taste loss were lower than the control group, but it was not found significant ( $p:0.052$ ). Inflammatory values were found to be significantly associated with the development and recovery of smell and taste loss.

Conclusion: Covid-19 patients with loss of smell and/or taste have a milder illness and the probability of serious illness is reduced. Patients with smell and/or taste loss require less hospitalization and a shorter hospital stay.

Keywords: Covid-19, loss of smell, loss of taste



## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ACE-2</b>	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2
<b>KS</b>	: Kraniyal Sinir
<b>OBP</b>	: Odorant – Binding proteinler
<b>EOG</b>	: Elektro-olfaktografi
<b>CNV</b>	: Contingent Negative Variation
<b>NTS</b>	: Nükleus Traktus Solitarius
<b>ML-PEST</b>	: Maximum Likelihood Parameter Estimation by Squential Testing
<b>AS</b>	: Acil Servis
<b>RT-PCR</b>	: Ters Traskriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyon Testi
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>VAS</b>	: Visuel Analog Skala
<b>NLR</b>	: Nötrofil Lenfosit Oranı
<b>d-NLR</b>	: Düzeltilmiş Nötrofil Lenfosit Oranı
<b>LMR</b>	: Lenfosit Monosit Oranı
<b>NMR</b>	: Nötrofil Monosit Oranı
<b>PLR</b>	: Trombosit Lenfosit Oranı
<b>Sii</b>	: Sistemik İnflamatuvar İndeks
<b>KK</b>	: Koku Kaybı
<b>TK</b>	: Tat Kaybı
<b>K ve TK</b>	: Koku ve Tat Kaybı
<b>N</b>	: Kişi
<b>Hast</b>	: Hastalık
<b>OD</b>	: Olfaktör Disfonksiyon
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>LUC</b>	: Large Unstained Cell
<b>GD</b>	: Gustatuvar Disfonksiyon

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1:** Visuel Analog Skalası

**Şekil 2:** Lober tutulumlara göre puanlama

**Şekil 3:** Total puana göre puanalam



## TABLolar DİZİNİ

**Tablo 1:** COVID-19 Olgularında Sosyo-demografik Özellikler

**Tablo 2:** COVID-19 Olgularında Eşlik Eden Yandaş Hastalıklar

**Tablo 3:** Hastaların Toraks BT Skorlarına Göre Hastalık Şiddet Sınıflarına Ayrılması

**Tablo 4:** COVID-19 Olgularında Radyolojik ve Laboratuvar Bulguları

**Tablo 5:** Yaşın ve Toraks CT Skorunun Koku ve Tat Kaybının İyileşmesine Etkileri

**Tablo 6:** Koku ve Tat Kaybının İyileşmesinde Cinsiyetin Etkisi

**Tablo 7:** Koku ve Tat Kaybının İyileşmesinde Steroid Kullanımı Etkisi

**Tablo 8:** Toraks BT Şiddetinin Koku ve Tat Kaybı Gelişmesinde ve İyileşmesi Üzerine Etkisi

**Tablo 9:** Koku Kaybı Gelişmesi Üzerine Öngördürücü Olarak Anlamli Çıkan Değerler

**Tablo 10:** Koku Kaybı İyileşmesi Üzerine Anlamli Çıkan Öngördürücü Değerler

**Tablo 11:** Tat Kaybı Gelişmesi Üzerine Öngördürücü Olarak Anlamli Çıkan Değerler

**Tablo 12:** Tat Kaybı İyileşmesi Üzerine Anlamli Çıkan Öngördürücü Değerler

## GİRİŞ ve AMAÇ

Koku ve tat duyusunun, insanlar için açıklaması zor olan katkıları vardır. Bunlar arasında güvenlik, beslenme alışkanlıkları, yediği yemekten zevk alması, istek ve ilgi üzerine etkileri vardır. Koku ve tat bozukluğu çok sık karşılaşılan bir durum değildir ve olduğu zaman hayat kalitesini etkiler. Koku ve/veya tat bozuklukları nedenleri arasında sinonazal hastalıklar, kafa travması, üst solunum yolu enfeksiyonu, birçok nörolojik ve genel sistemik hastalığın olduğu bilinmektedir.(1)

2019 yılı sonlarına doğru Çin Halk Cumhuriyeti'nin Wuhan şehrinde görülmeye başlanan pnömoni vakaları incelenmiş, etken olarak tespit edilen yeni tip koronavirüse SARS-CoV-2, hastalığa ise Covid-19 Hastalığı (Coronavirus Disease-19) adı verilmiştir.(2) SARS-CoV-2 diken proteininin (spike-S) reseptör bağlayıcı gen bölgesi yoluyla konakçının respiratuvar epitelindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2)'e bağlanır ve üst solunum yoluna yerleşir.(3) Hastalık çoğunlukla üst solunum yolu enfeksiyonu bezen de atipik başlangıçlı olabilir.

Covid-19 Hastalığı, birçok semptom ve birçok organı tutarak karşımıza çıkmaktadır. Bu semptomlar arasında; koku ve/veya tat fonksiyonlarında değişikliklerde yer almaktadır. Bunlar arasında anosmi, hiposmi, parosmi, aguzi, paraguzi ve hipoguzi yer almaktadır.

Covid-19 hastalarında koku ve/veya tat kaybı oranı çok değişiklik göstermektedir. Literatürde %4 ila %85 arasında olduğunu gösteren çalışmalar vardır.(4)

Çalışmamızda; asemptomatik veya hafif hastalık geçirenlerde koku ve/veya tat bozukluğunun daha sık olduğunu, orta-ağır hastalığa doğru ise bu oranın azalmakta olduğunu gözlemledik. Buradan yola çıkarak 'Orta ve ağır hastalık tablosundaki kan değerleri ile bu semptomlar arasında ilişki var mıdır?' sorusuna cevap aramak istedik. Bu çalışmamızda; koku ve/veya tat kaybı olan hastaların kan tetkikleri sonucunda hastalık şiddetinin ilerleyici olup olmayacağına yönelik prediktif bir değerin olup olmadığını araştırmak istedik.

## GENEL BİLGİLER

### Burun Embriyolojisi

4. ve 8. haftalar arasında yüz gelişmeye başlar.(5) Nöral krest kökenli birinci faringeal arkus tarafından fasiyal çıkıntılar 4. hafta sonunda oluşturulur. Stomodeumun üst sınırını frontonazal çıkıntı oluşturur. Stomodeumun lateralinde maksiller çıkıntı, kaudalinde mandibular çıkıntı vardır. Frontonazal çıkıntının her iki yanında nazal plaklar meydana gelir. Nazal çukurlar; beşinci hafta sonunda nazal plakların invagine olmasıyla meydana gelir.(6) Bu çukurlar burun deliklerinin ve nazal boşlukların taslağıdır.(5) Bu çukurların çevresindeki dokular nazal çıkıntıları oluşturur.

Frontonazal çıkıntı, burun dorsumunu ve apeksini meydana getirir. Nazal çıkıntının laterali burun kanatlarını oluşturur. Medial nazal çıkıntı ise nazal septumu yapar.(5)

Lateral nazal duvarın çıkıntı yapmasıyla konkalar oluşur. Nazal kavitenin tavanındaki ektodermal epitel özelleşerek olfaktör epiteli oluşturur. Epitel hücrelerinin bazıları reseptör nöronlara farklılaşır. Bu nöronların aksonları N. olfaktorius'u yapar ve olfaktör bulbusa gider

### Burun Anatomisi

#### Eksternal Burun Anatomisi

Burunun dış iskeletini kemik ve kıkırdaklar yapar. Bu yapıların üzerinde kas, yumuşak bağ dokusu ve cilt yer almaktadır. Eksternal yapının ana gövdesini nazal kemik yapmaktadır. Süperiorde frontal kemikle, inferiorde üst lateral kartilajla, medialde etmoid perpendiküler laminayla ve nazal septum ile bağlantı halindedir. Üst lateralle alt lateral kartilaj arasında bulunan yumuşak dokular supratip desteğini sağlar ve şeklini oluşturmaya yardımcı olur.(7)

Eksternal burun kasları; M. Nazalis, M. Levator labii superioris alae nasi, M. Procerus, M. Dilator naris anterior ve posterior ve M. Depressor septi'dir.(8)

A.fasialis ve A.oftalmika dallarından gelen damarlar ile eksternal burnu besler. A.fasialis'in A.angularis dalı ve A.oftalmika'nın uç dalı olan A.dorsalis nasi, eksternal burnu besler. Venleri ise V.angularis ve V.fasialis ile V.jugularis interna'ya dökülür. Lenfatik drenajı ise submandibuler ve parotis lenf nodları ile juguler zincire dökülürler.(8)

Eksternal burun innervasyonunu; kaslarını N.fasialis, derisini ise N.oftalmicus'un dalları olan N.nazociliaris ile N.infratroklearis ve N.maksillaris'in dalı olan N.infraorbitalis innerve eder.(8)

## İnternal Burun Anatomisi

Nazal kavite septum araçlığı ile iki boşluğa ayrılır. Nazal kaviteler naresler ile dış ortama, koanayla nazofarenkse açılır.

Nazal kavitenin tavanını; anteriorda nazal kemik, frontal sinüs tabanı, frontal kemiğin nazal çıkıntısı oluşturur. Orta kısmın tavanını etmoid kemiğin lamina kribrosası yapar. Posteriorda doğru sfenoid kemiğin gövdesi ve sfenoid sinüsün ön duvarı ile birlikte koanalara doğru uzanır.(9)

Anteriorda  $\frac{3}{4}$ 'de maksiller kemiğin palatin çıkıntısı, posterior  $\frac{1}{4}$ 'de palatin kemiğin horizontal çıkıntısı nazal kavitenin tabanını yapar.

Nazal kavitenin lateralini alt lateral kartilaj, üst lateral kartilaj ve nazal kemik oluşturur. Postero-inferiorda maksiler kemiğin frontal proçesi, lakrimal kemik, etmoid kemik ve palatin kemiğin lamina perpendikularisi ile devam eder. Konkaların altındaki boşluklara meatus ismi verilir. Mealara paranasal sinüsler ve nazolakrimal kanal açılır. Sfenoid sinüs üst konkanın süperioposteriorda yer alan sfenoetmoid resese drene olur. Üst meaya posterior etmoid hücreler açılır. Orta meaya anterior etmoid hücrelerle birlikte frontal sinüs ve maksiller sinüs açılır. Alt meatusa nazolakrimal kanal hasner valvi vasıtasıyla açılır.(9)

Nazal septumun yapısına önden arkaya doğru membranöz septum, kartilaj septum ve kemik septum katılır. Nazal septumun kıkırdak parçasını kuadrangüler kartilaj oluşturur. Kuadrangüler kartilaj kaudalde anterior nazal spin ve maksiler krest üzerine oturur. Kuadrangüler kartilaj süperiorda üst lateral kartilaj ile komşudur.(10) Kuadrangüler kartilaj her iki ventral kenarda vomeronazal organ yer alır. Vemoronazal organ pek çok memelide olfaktör sistem ile birlikte bulunan, intranasal yerleşen kemoduyusal bir yapıdır. Vemoronazal organın yerleşim yeri kolumellanın 1-2 cm dorsalinde ve nazal tabanın 0,5-1 cm üzerinde septumun ön  $\frac{1}{3}$  kısmında yer alır. Hayvan türlerindeki fonksiyonu için az çok uzlaşma vardır. Anatomik olarak varlığı yetişkin insanlarda da gösterilmiş olmakla birlikte az sayıda birbiri ile çelişen veri vardır.(11) Nazal septumun kemik parçasını etmoid kemiğin perpendiküler laminası ve vomer oluşturur. Etmoid kemiğin perpendiküler laminası kemik septumun üst  $\frac{1}{3}$ 'ünü oluşturduktan sonra üstte frontal kemik ve kribriform plate ile devam eder.(10) Etmoid kemiğin perpendiküler laminası, nazal kemiklerin kaudal uçları ve üst lateral kartilajların birleşim noktası 'Keystone area' bölgesi olarak isimlendirilir, bu nokta orta çatının desteği için çok önemlidir.(8,12) Vomer inferiorda önden arkaya doğru maksiler krest ve palatin kemiklerle, süperiorda etmoid kemiğin perpendiküler laminası ve sfenoid kemikle bağlantılıdır. Önde ise kuadrangüler kartilajla bağlantı yapar.(10)

Nazal valv; septum, alt konkanın anterioru ve üst lateral kıkırdak arasında kalan alandır ve 10-15 derecelik açısı vardır. Nazal valv bölgesinde hava akımına karşı oluşan direnç en yüksek seviyeye ulaşır.(13)

Septumla orta-üst konkalar arasında bulunan nazal kavitenin süperiorunda bulunan yarığa yerleşmiş, 100-400mm<sup>2</sup> alana sahip, yalancı çok katlı kolumnar epitelle döşeli alana olfaktör bölge denmektedir.(14)

Burnun iç yüzünün kanlanması A.karotis'in internal ve eksternal dalları ile olur. A. karotis interna A.oftalmika dalını verdikten sonra bu dal A.etmoidalis anterior ve posterior dallarını verir. Bunlar septumun süperior kısmına ve lateral duvarına dağılır. Eksternal karotis arterin fasial dalı, A.labialis superior dalını verir. A.karotis eksterna'nın uç dalı olan sfenopalatin arter lateral nazal duvar ve septumun posteriorunu besler.(9)

Nazal kavitenin venöz drenajı ise, süperior kısımda etmoidal ve oftalmik venler aracılığıyla kavernöz sinüse, posterior kısımda sfenopalatin ven aracılığı ile pterigoid venöz pleksusa drene olur. Anterior kısmın drenajı, fasial ven aracılığıyla internal ve eksternal juguler venedir. Nazal kavitenin ön kısmının lenfatikleri submandibuler nodlara, arka kısmının lenfatikleri derin servikal nodlara doğru olur.(9)

Burun sensöriyel innervasyonunu trigeminal sinirin dalları olan oftalmik ve maksiller sinir yapar.(15) Burnun parasempatik innervasyonu nükleus salivatoriuslardan sağlanır ve fasiyal sinirle taşınır. Genikulat ganglion seviyesinde, parasempatik lifler fasiyal sinirden ayrılarak majör petrozal sinire katılır. Sempatik lifler içere derin petrozal sinir majör petrozal sinirle birleşir ve vidyan sinir adını alır. Vidyan sinir pterigopalatin gangliona ulaşır. Postganglionik parasempatik lifler sfenopalatin sinir vasıtasıyla nazal kaviteye ve paranazal sinüslere dağılır. Spinal kordu T1-T3 seviyesinde terk eden sempatik lifler sinaps yaptıkları süperior servikal sempatik gangliona ulaşırlar. Postganglionik sempatik uyarı içeren lifler internal karotid pleksususta ilerler, derin petrozal sinirle vidyan sinire ulaşır.(15)

1. kranial sinir (KS) olan N. Olfaktör ile olfaktör innervasyon olmaktadır. Nazal mukozadaki olfaktör nöroepitelde silyalı olfaktör nöronlar yerleşmiştir. Bu nöronların aksonları bipolar hücrelerdir ve kribriform tabakadaki deliklerden geçerek olfaktör bulbusa ulaşır. Buradan çıkan afferent lifler lateral olfaktör yol aracılığı ile primer olfaktör kortekse ulaşırlar.(15)

## **Burun Histolojisi**

Nazal kavitede; olfaktör bölge yalancı çok katlı kolumnar epitelle geri kalan kısımlar ise solunum yolu epiteli ile döşelidir. Nazal kavitenin vestibülü ile nazofarenkse geçiş bölgesi çok

katlı yassı epitel ile döşelidir. Solunum yolu epitelinde; silyalı ve silyasız silendirik epitel hücresi, kadeh hücresi ve bazal hücreler olmak üzere dört hücre türü bulunmaktadır.(16)

### **Burun Fizyolojisi**

Burumuz solunan havanın nemlendirilmesini, ısıtılmasını ve zararlı partiküllerden arındırılmasını sağlar. Solunan hava nostrillerden geçtikten sonra nazal valve iletilir. Nazal valv nazal kavitenin en dar yeridir ve hava akımına karşı en güçlü direncin olduğu yerdir. Shaida ve Kenyon yaptıkları çalışmada nazal valv alanını akustik rinometri ile ortalama  $0,63 \text{ cm}^2$  olarak ölçmüşlerdir.(17) Solunan hava nazal valv bölgesinde oluşan Bernoulli etkisiyle türbülant akıma dönüşür. Türbülant akıma dönüşen hava akımının bütün respiratuar mukoza ile temas etmesini ve olfaktör bölgeye daha fazla hava ulaşması sağlanır.

Burun içerisindeki konkalar erektil dokular olup, dinamik yapı oluşturur. Konkalar nazal hava akımı ile nazal direncin kontrolüne katkı sağlar. Burunda özellikle alt konkalarda bulunan venöz sinüzoidler otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır. Parasempatik uyarı ile dilate olurlar, sempatik uyarı ile vazokonstriksiyona uğrarlar. Böylelikle sempatik uyarı ile nazal dekonjesyon, parasempatik uyarının olması ile nazal konjesyon oluşur. Nazal mukoza ve konkalardaki bu değişiklikler sayesinde nazal kavitenin hacmi dolayısıyla nazal hava akımı otonom sinir sistemi kontrolü altında tutulmuş olur.(18)

Nazal konkaların kanlanması posteriordan anteriora doğru olup sfenopalatin arterden olur. Kanlanmanın hava akımına ters yönde olması nedeniyle ısı transferi daha etkili olmaktadır. Burun solunan havanın sıcaklığını  $31-37 \text{ }^\circ\text{C}$  arasına getirebilme yetisine sahiptir.(19)

Solunan havanın nemlendirilmesi seröz bezlerden salgılanan sekresyonlar, ekspiryumla gelen su buharı ve nazolakrimal kanaldan gelen sekresyonlar ile olur.(18)

Nazal siklus, yaklaşık 2 ila 6 saat arasında süren konkaların kanlanmalarının değişerek hava yolu direncinin belirlenmesidir. Bu süreçte bir tarafta konjesyon olurken diğer tarafta dekonjesyon olur. Tarafların nazal direnci bu süreçte değişirken total nazal direnç sabit kalır. Solunan hava dekonjesyon olan tarafta nemlendirilme, ısıtılma ve temizlenmesini sağlar.

Nazal mukoza submukozal bezler ve kadeh hücrelerinde üretilen mukus ile kaplıdır. Üstte koyu jel kıvamında tabaka ile altta sol tabakası denen daha ince seröz yapıdaki iki tabaka vardır. Nazal mukozadaki silyalar solunum tabakası içerisinde yer alırlar ve uçları jel tabakası ile temas halinde bulunur.(20) Silyalar etkin atımları sırasında jel tabasına uzanırlar ve toparlanma hareketini solunum tabakası içerisinde yaparlar. Bu hareket ile jel tabakası üzerinde tutulmuş olan toz, alerjenler, bakteriler, toksik maddeler gibi maddeler nazal kaviteden nazofarenkse doğru iletilir. Bu aktiviteye mukosilyer klirens adı verilmektedir.(21,117)

## **KOKU DUYUSU**

Koku ve tat duyusu, ilkel canlılardan gelişmiş canlılara kadar bütün canlılar için çevreyle ilgili önemli bilgi edinme yoludur. Bu duyular, kimyasal uyarının alınmasını ve sinirsel iletiye dönüşmesini sağlar. Bu özel duyu sistemi, çeşitli çevresel tehlikeler gibi durumlar karşısında insan hayatı için önemli bilgi sağlar. Bazı meslek grupları için bu duyular çok önemlidir. Bu önemine ek olarak bu duyular hayat kalitesine katkıları vardır ve bunların kaybı çok dayanılmaz olabilir.

Koku bozuklukları genel olarak poliklinik şartlarında objektif testlerle değerlendirilmezler, objektif testlerle değerlendirilmediği için hasta ve/veya hekimler tarafından ihmal edilebilmektedir.

### **Koku Fizyolojisi**

Solunan hava içerisinde yer alan koku moleküllerinin olfaktör reseptöre ulaşmasında hava fazı ve mukus fazı olmak üzere iki aşaması vardır. Hava fazı olfaktör mukozaya ulaşmaya kadar geçen fazdır, mukus fazı ise olfaktör mukozada çözündüğü fazdır.

Birinci safha, koku moleküllerinin olfaktör mukozaya taşındığı hava fazı, ikinci safha, koku moleküllerinin olfaktör mukozada çözündüğü mukus fazıdır.

Solunan havanın olfaktör bölgeye ulaşma yüzdesi çeşitli çalışmalarda %2 ila %14 arasında bulunmuştur. Nostrillerden geçen havanın yalnızca bir kısmı olfaktör mukozaya ulaşabilmektedir.(22,23,24)

Olfaktör epitelin altında bulunan lamina propria tabakasında Bowman bezleri yer alır ve bu bezler mukus salgılar. Olfaktör mukus tabakası içinde koku-reseptör bağlanmasını kolaylaştıran odorant-binding protein isimli şaperon proteinler bulunmaktadır.(25)

Laffort ve ark.'ı yaptıkları çalışmada, olfaktör mukus içerisinde çözünmeyen koku moleküllerinin koku reseptörleri ile etkileşime girebilecek kadar kuvvetli yakalanmadıklarını göstermişler.(26) Adrenerjik, kolinerjik uyarılar mukus yoğunluğunu ve içeriğini değiştirerek mukusla karşılaşan koku moleküllerinin mukus içerisindeki çözünme hızlarını etkiler.(27)

Hava akımını değiştiren nazal septum deviasyonu, nazal poliposis gibi etkenler koku kabiliyetini etkimektedir. Obstrüksiyon oluşturan patoloji ortadan kaldırıldıktan sonra koku olfaktör fonksiyonda artış olduğu gösterilmiştir. Nazal siklusun koku alma üzerinde etkili olmadığı gösterilmiştir.(28)

Olfaktör nöronlar, bir uçları nazal mukus içerisinde, bir uçları, olfaktör bulbusta olan bipolar hücrelerdir. Respiratuar hücrelerdeki gibi silyaları bulunmaktadır respiratuar silyaların aksine

bu silyalar hareketsizdir. Olfaktör bulbustaki uçlarına olfaktör glomerül adı verilir. Olfaktör nöronlar lamina propriadan sonra birleşirler ve myelin kılıfla sarılırlar ve kribriform platedeki deliklerden geçerek olfaktör bulbusa ulaşır.(29)

Destekleyici hücrelerin görevi net olarak bilinmemektedir. Bu hücrelerin hücre turnover regülasyonunda, kokuların uzaklaştırılmasında ve mukus sekresyonunda rol oynadıkları düşünülmektedir.(30)

Olfaktör epitelde en az bulunan hücreler mikrovillus hücreleridir. (29)

Bazal hücreler bir kök hücre gibidir. Gereklik halinde olfaktör epitelin tüm komponentlerini yeniden oluşturabilir, olfaktör bulbus ile yeni aksonal bağlantılar kurabilirler.(31)

Mukus salgılayan Bowman bezleri olfaktör epitelin altındaki lamina propriada bulunur.(29)

Koku duyusunu taşıyan lifler, limbik sistemin primitif bölümlerine ait olan frontotemporal kortekse gider.(32) Duyusal ve emosyonel tepkilerin koku duyusuyla olan ilişkisini limbik sistemle olan bağlantısı açıklar.

Koku molekülü, ilk olarak olfaktör reseptör nöronları tarafından algılanır.(33) Olfaktör reseptör nöronlarının proksimal ucunda miyelinsiz ince aksonlar yer alır. Bu aksonlar bir araya gelerek demet yaparlar ve daha sonra miyelinle kaplanır.(34,35) Bu miyelinli aksonlar fila olfaktoria'yı oluşturur. Fila olfaktoria etmoid kemikteki lamina kribrosadaki deliklerden geçerek bulbus olfaktoriusun birinci sinapsını yaparlar. Her iki tarafından gelen fila olfaktoriaların birleşmesi ile de olfaktör siniri oluşur.(33,36)

Koku yollarının birinci nöronu olfaktör reseptör nöronlardır. Bu nöronların aksonları, bulbus olfaktorius'a gelir. Bulbus olfaktorius telencephalon'un devamı niteliğinde olan tractus olfaktorius'ların ön taraftaki genişlemiş uzantıdır. Burada nöron değişimi olmadığı için koku duyusu diencephalona uğramaz ve doğrudan serebral kortekse yönelir(37,38)

Bulbus olfaktorius'un arka ucundan çıkan traktus olfaktorius beyaz cevher yapısında olup, frontal lobun alt yüzünde yer alan sulkus olfaktorius ismindeki sulkusta uzanır.

Olfaktör işlemlerde süperior temporal sulkus görev alır ve her iki hemisferde de bulunur. Primer olfaktör korteksi temporal lobda yer alan prepiriform ve periamigdaloid alanlar oluşturur. Hipokampus formasyonu (hipokampus, gyrus dentatus, alveus ve fimbria hippocampi) limbik sistemin önemli bir bölümüdür. Koku merkezlerinden talamusun dorsomedial çekirdeklerine daha sonra frontal lobun ön bölümündeki kortekse gelen bu lifler çeşitli davranışlarımızın oluşumunda önemlidir.

Koku duyusunun merkezi, posterior orbitofrontal korteks ve anteromedial temporal lobda bulunduğu kabul edilir. Bu bölgenin hasarı durumunda kokuların tanınmasında, ayırt edilmesinde ve depolanmasında bozukluk olur.(39)

Nazal kavitenin olfaktör bölgesine ulaşan hava içinde koku molekülleri olfaktör mukusta çözünür. Mukusta çözünen koku molekülü silya yüzeyindeki reseptör proteinlere tutunur. Transdüksiyon sürecinin G-proteini aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. İkinci haberci olarak cAMP kullanılır. Buradaki G proteini olfaktör epitele spesifik olup 'G<sub>olf</sub>' olarak adlandırılır. G-proteini aktive olduktan sonra intraselüler cAMP konsantrasyonunda artar. cAMP'nin artması ile duyu nöronunun depolarizasyonunu tetikler. Bu aşamayla kimyasal duyunun elektrikli aksiyon potansiyeline dönüşmesi sağlanır. Transdüksiyonun bu aşamasında sodyum ve potasyum iyon kanalları görev alır.

Solunan hava içersinde yer alan koku molekülünün çözünebilirliğini, emilimini, kimyasal reaktivitesini olfaktör mukusun içeriği sınırlar.

Koku bağlayıcı proteinler olarak adlandırılan odorant-binding-proteinler (OBP) hava solunumu yapan vertebralılarda gösterilmiştir. Bu proteinler sayesinde koku molekülü olfaktör reseptöre bağlanır.(40)

5., 9. Ve 10. KS'lerin serbest sinir uçları nazal kavitede ve farinkste kemoreseptör görevinde bulunur. Amonyak gibi bazı kokuların algılanması 'genel kimyasal duyu' olarak adlandırılır. Trigeminal sinir reseptörleri kimyasal duyunun algılanmasında daha önemlidir.

Uzun süre aynı kokuya maruz kalmayla koku duyusunda azalma olduğu, zamanla kokuya alışıldığı bilinmektedir.(41) İnsanlarda koku adaptasyonu yaklaşık 1-5 dakika içerisinde meydana gelmektedir. Bu adaptasyon çoğunlukla santral sistemlerde olmak üzere reseptör düzeyinde gerçekleşir.(42) Tek taraflı koklama devam ettiğinde, diğer tarafta da adaptasyon geliştiği gösterilmiştir bu olay santral merkezlerde adaptasyon geliştiği görüşünü destekler(42)

### **Koku Bozukluklarının Değerlendirilmesi**

Koku bozukluğu şikayetiyle gelen hastalar değerlendirilken, anamnez ve fizik muayene çok önem taşımaktadır. Hastanın hikayesi alınırken şikayetleri ne zaman başlamış, şiddeti, hangi kokulara karşı olduğu gibi etiyolojik nedenler sorgulanmalıdır.

Hastanın hikayesinde hangi tip koku bozukluğu olduğu sorgulanmalıdır. Koku duyusunun parsiyel bozulması veya aralıklı bozulması çoğunlukla alerjik hastalıklarda, enfeksiyonlarda, nazal poliposis veya tek taraflı nazal poliplerde, wegner granülamatozisi gibi enflamatuvar hastalıklara sekonder olarak nazal mukoza hasarlarında oluşabilir. Koku bozukluğu ile gelen her hastaya santral nedenler açısından nörolojik muayene mutlaka yapılmalıdır.

Fizik muayeneyle, nazal kavitede obstruksiyon oluşturabilecek tüm nedenler incelenmelidir. Her iki kavite endoskopik bakı ile değerlendirilmelidir. Her iki nostrilden koku testleri ayrı ayrı

test edilmelidir. Nazal kaviteyle çevre yapılarla kraniyal sinir yollarını incelemek için BT ve/veya MRG kullanılabilir. Çok nadiren olfaktör mukoza biyopsisi tercih edilir.

### **Koku Testleri**

Koku testleri, koku kaybını doğrulamak, derecesini belirlemek, simülasyon yapanları belirlemek ve hastalığın prognozunu belirlemek açısından önemlidir. Tek nostrilden veya bilateral olarak yapılabilir. Tek taraflı yapılacaksa diğer nostrilin kapatılması gerekir.(43,44)

Koku testleri iki çeşittir; psikofizik testler (subjektif) ve elektrofizyolojik (objektif) testlerdir. Subjektif testler daha çok koku kaybının klinik olarak değerlendirilmesinde, elektrofizyolojik testler, özellikle araştırma çalışmalarında kullanılır. Genelde koku testleri, özgün kokuların eşik değerlerini belirlemede ya da kokuların tanınma kabiliyetini ölçerek test yapılır.

### **Psikofizik (Subjektif) Koku Testleri**

Psikofizik testler yapılış prensipleri dört grupta toplanır.(44)

- \* Kokunun identifikasyonu
- \* Kokunun diskriminasyonu
- \* Kokunun tanınması
- \* Kokunun algılanması

**Kokunun algılanma testleri:** Eşik değeri ölçme temeline dayanan testlerdir. Kişinin kokuyu algılamaya başladığı en düşük konsantrasyon koku eşik değeri olarak belirlenir.

Günümüzde en sık butanolla hazırlanmış çözeltiler kullanılır. En yüksek konsantrasyon %4 n-butanolden başlar. Daha sonra konsantrasyon her seferinde  $\frac{1}{3}$  oranında dilüe edilerek 10 şişe butanol çözeltisi hazırlanır. Fenil etil alkol çözeltisi ile benzer olarak hazırlanabilir.(45) Kontrol şişesi ile teyit edilerek algılanan en düşük derişimli çözelti eşik değeri olarak kabul edilir.

**Kokunun diskriminasyon testleri:** Kokular arasında ayırım yapmasına dayanır.

**Koku tanıma testleri:** Hastadan kokladığı kokuyu doğru tanımlaması beklenir. Eşik değeri üstünde uyarı verilir.

**Kokunun identifikasyon testleri:** Hasta kendisine test için verilen kokuyu verilen listeden bulmaya çalışır. Birçok varyasyonu tanımlanmıştır. En çok kullanılan testlerdendir.

## **Elektrofizyolojik (Objektif) Koku Testleri**

### **Elektro-olfaktografi (EOG)**

1956 yılında Ottoson tarafından tariflenmiştir. Kurbağaların kokuyla uyarılmış olfaktor bölgelerinden yavaş, negatif ve monofazik potansiyeller elde etmiştir. Bunun yanında farklı uyaranlara karşı farklı yanıt verildiğini gösterilmiştir.(46)

EOG, endoskopik olarak olfaktör epitelin yüzeyine elektrot yerleştirilir ve bu yerleştirilen elektrotla ölçülür. Elektrot yerleştirilmesi hasta için rahatsızlık yaratabilir, hapşirmaya ve mukus deşarjına neden olabilir. Bu işlemler sırasında testin sonucunu etkileyebileceği için lokal anestezi maddeler kullanılmaz. Yaşla birlikte olfaktör epitelde meydana gelen metaplazi sonucu EOG ölçülemeyebilir. Bu test santral nedenlerle olfaktör mukoza hastalıklarını ayırt etmeye yardımcı olur.

Uyarılmış Olfaktör Potansiyeller: Koku uyarımı ile serebral uyarılmış potansiyeller 1966 yılında ilk kez Finkenzerler tarafından tanımlanmıştır. Koku uyarımı ile elektroensefalografide değişiklik ortaya çıkabileceği düşünülerek geliştirilmiş bir testtir.(47) Son teknolojiyle, uyarılmış potansiyellerden, topografik haritalama yapılmaya başlanmıştır. Auffermann tarafından 1993 yılında, koku bozukluklarının objektif tanısında kullanılabileceği bildirilmiştir.(48) Bu testte elektrotlar perkütan olarak yerleştirilir ve koklama ile oluşan beyin sapı potansiyelleri ölçülür.

Uyarılmış beyin aktivitesinin bir çeşidi de "contingent negative variation" (CNV) adı verilen endojen komponenttir. Değerlendirmede CNV ve olfaktör uyarılmış potansiyelinin ikisinin birden negatifse anosmiyi, olfaktör uyarılmış potansiyelin negatif CNV pozitif olması olfaktör hasarı, olfaktör uyarılmış potansiyelin negatif CNV'nin eşğin hemen üzerinde amplitüt gösterirse hiposmi olarak kabul edilir.

### **İntravenöz Koku Testi**

1988 yılında Furukawa ve ark tarafından geliştirilmiştir.(49) Vitamin B1 türevi olan tiamin profidisülfid kullanılır. Bu madde sarımsak kokusu verir. Metabolize olan tiamin alveollerden ekspiryum havasına geçer. Hastadan burun solunum yapması istenir. Enjeksiyon yapıldıktan sonra kokunun alınması sırasında geçen süreye latent süresi, algılama ile kokunun kaybolması arasında geçen süreye devam etme süresi denir. Latent süre olfaktör keskinliği, devam etme süresi kokuya olan adaptasyonu gösterir. Santral koku bozukluklarının ayırımında ve

prognozunun belirlenmesinde kullanılır. Santral bozukluklarda devam etme süresinde kısalma olur. Teste cevap yoksa prognozunun kötü olduğunu gösterir.

### **Koku Bozukluklarını Sınıflandırılması**

Hiposmi: Koku duyusunun parsiyel kaybıdır.

Anosmi: Koku duyusunun tam kaybıdır.

Parosmi: Kokunun farklı bir koku olarak algılanmasıdır.

Disosmi: Koku duyusunun azalması veya bozulmasıdır.

Fantosmi: Koku yokken koku algılanmasıdır.

Kakosmi: Koku uyarımından bağımsız kötü koku algılanmasıdır.

### **Koku Bozuklukları Etiyolojisi**

Koku bozuklukları üç grupta incelenebilir.(50):

1. Nöral
2. Sensöryal
3. İletim

İletim tipi koku bozuklukları en sık nedenleri arasında nazal poliposis ve inflame mukozanın eşlik ettiği üst solunum yolu gibi nazal pasajın hastalıklarında görülür. Sensöriyel grup ise duyu organının radyasyon, kimyasallar, neoplazi veya virüsler gibi çeşitli nedenlerle hasarlanması sonucu oluşur. Olfaktör yolakta meydana gelecek hasara bağlı olarak periferik ya da santral nöral bozukluk oluşabilir. Travma, cerrahi veya neoplazilere bağlı olabilir.

Anosmi konjenital nedeni de olabilir. Konjenital anosminin en sık nedeni Kallman Sendromudur. Kallman sendromunda bulbus olfaktorius yoktur. Bu sendromda ek anomaliler de eşlik edebilir. Turner Sendromu'nda da konjenital anosmi görülebilir, Singh'in tanımladığı familial anosmiye ise erken kellik ve vasküler baş ağrısı eşlik eder.(50)

Solunan hava olfaktör bölgeye en çok orta konkanın alt bölgesinin anteriomedialinden geçerek ulaşır. Bu bölgede meydana gelecek sineşiler bu yolu etkileyerek iyatrojenik koku bozukluğuna neden olabilir. Hava akımını etkileyen patolojinin cerrahi ile düzeltilmesinden sonra koku fonksiyonunda artma da görülebilir.(51) Allerjik rinit, vazomotor rinit, nazal polip koku yanında tat problemlerine de sebep olmaktadır.

Rinosinüzit, nazal mukozayı etkileyerek koku bozukluğuna neden olan en sık etkenlerden birisidir.(50) Tedavi sonrası koku fonksiyonları geri gelebilir. Steroid kullanımı(sistemik veya topikal) yukarıda bahsedilen patolojilerin tedavisinde kullanılır. Ancak çoğunluğu kadın

hastalardan oluşan, genelde 40-60 yaş arası kişilerde üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra koku duyusunun kalıcı olarak etkilendiği görülmüştür.(50) Henkin ve ark.'nın yaptığı çalışmada post-influenza benzeri hiposmi bildirilmiştir.(52) Bu hastalar geçirdikleri en ağır ve en uzun grip sonrası tat ve koku duyularında bozulma olduğunu tanımlamışlardır.(52)

Kafaya alınan travma sonrası koku kaybı erişkinlerde %10, çocuklarda ise %1,2 oranındadır. Özellikle frontal bölgeye alınan travma sonrası hastalarda koku duyusu kaybı siktir.(53) Parkinson ve Alzheimer hastalığı gibi bazı nörolojik hastalıkların erken teşhisinde koku bozukluğu kullanılabilir.(54)

Depresyon, şizofreni ve alkol bağımlılığı gibi bazı psikiyatrik hastalıklarda olfaktör bozukluklar görülebilmektedir.(55) Birçok ilacın ve toksik madde koku bozukluğu yapabildiği gösterilmiştir. Koku bozukluğunun derecesi maruz kalma süresine, alınan miktarına, konsantrasyonuna ve koku yollarına verdiği zararın derecesine bağlıdır.

Kronik böbrek yetmezliği, adrenal korteks yetmezliği, hipotiroidizm, akut viral hepatit, DM gibi çeşitli sistemik hastalıklarda koku kaybı meydana gelebilmektedir.(56) Çinko ve vitamin B12 eksikliğine neden olan beslenme bozukluklarında da koku kaybı olabilir. Replasman tedavisi ile düzelmeme ihtimali de olabilir. (57)

## **TAT DUYUSU**

Tat ile koku genellikle birbiri ile karıştırılır. Çünkü tat, çoğu kişi tarafından konuşma içinde aroma (lezzet) ile eş anlamlı bir kavram olarak kullanılmaktadır. Tat; dil, damak, farenks ve özefagusun üst kısmında bulunan tat tomurcukları vasıtası ile alınan bir duyudur. Aroma yani lezzet ise tat ve kokunun bir araya gelmesi olarak ifade edilebilir.

Koklama ile solunan hava nazal kaviteden geçerek olfaktör bölgeye gelir ve nazal olfaksiyon gerçekleşmiş olur. Yiyecekler, çiğneme ve yutuldukları sırada tat veren maddeler tat tomurcukları ile temas eder. Bu sırada yiyeceğin içindeki koku veren maddeler nazofarenksten geçerek olfaktör bölgeye gelir ve retrnazal olfaksiyon gerçekleşmiş olur. Olfaktör mukoza herhangi bir nedenden dolayı koku molekülünü alamazsa aromanın yani lezzetin olfaktör bileşeni eksik olacaktır. Bundan dolayı günlük yaşamda tat ve aromayı aynı anlamda kullanan insanlar kokuyu alamadıkları için tat alamadıklarını söylerler. Bu hastalara çikolatanın veya kahvenin acımsı tadını alıp alamadıkları sorulmalı, hasta eğer acımsı tadı alabiliyorsa tat kaybı yoktur sadece koku duyusu etkilenmiştir.(58)

## **Tat Anatomisi**

### **Dil Anatomisi**

Dil oral kavite ve orofarenks içinde yer alan, nötr pozisyonda oral kaviteyi dolduran, çizgili kaslardan yapılmış oldukça hareketli bir organdır. Dilin birçok görevi vardır. Bunlar arasında yutma, tat alma ve konuşma yer alır. Anatomik olarak dilin 3 parçadan oluşur. Bunlar corpus (gövde), radix (kökü) ve apex (ucu)'dır. Dilin gövdesi ve ucu hareketli, dil kökü ise hyoid kemikle mandibulaya tutunur. Sulcus lingualis ile oral ve faringeal olarak iki bölüme ayrılır. Bu sulkusun posterior medial bölümündeki çukurluğa foramen caecum linguae denir ve buradan embriyolojik olarak tiroid bezi gelişimi olur. Bundan dolayıdır ki lingual tiroid patolojisi dil kökünde tiroid dokusu gelişimidir.(59) Oral bölümde 4 çeşit papilla bulunur. Bunlar; papilla vallata, papilla filiformis, papilla fungiformis ve papilla foliata'dır. Bu papillalar uçta filiform papillalar, ön-yanda fungiform papillalar, arka-yanda foliat papillalar ve arkada sulkus terminalis boyunca sirkumvallat papillalar yer alır. Faringeal bölümde ise lingual tonsil olarak bilinen lenf nodları bulunur. Dil mukozası altında bağ dokusu içinde intrinsik dil kasları bulunur. Bu kaslar dile şeklini verirler. 3 tip kas vardır. Bunlar longitudinal, transvers ve vertikal intrinsik dil kaslarıdır. Dili çevre komşu yapılara bağlayan kaslara ekstrinsik dil kasları denir. Bunlar m. genioglossus, m. styloglossus, m. hyoglossus ve m. palatoglossus'dur. Bu kaslar dilin konumunu değiştirerek dili hareket ettirirler. M. palatoglossus (plexus pharyngeus) haricindeki dilin bütün kasları n. hypoglossus (12.KS) ile innerve olur. Anterior  $\frac{2}{3}$ 'ün duyusunu n. lingualis buradaki tat duyusu corda timpani yoluyla iletilir,  $\frac{1}{3}$  posterioru ise n. glossopharyngeus (9.KS) ile taşınır.

### **Tat Fizyolojisi**

Tat duyusu kimyasal bir duydur, hayat kalitesinde önemli bir yeri vardır. Tat duyusu gelişiminde genetik katkılar rol almakla birlikte deneyim ve yaşam tarzına göre değişebilir. Tat duyusunu koku, dokunma ve görme duyuları da etkiler. Tat duyusunun alınmasında reseptör hücreler, destek hücreler ve sinir liflerinden meydana gelen tat tomurcukları görevlidir. Tat tomurcuklarında 50-150 reseptör hücresi demet şeklinde yerleşmiştir. Tat tomurcuklarının apikal bölgesinde tat gözeneğine doğru uzanan mikrovilluslar yer alır. Bazal kısımda tat tomurcuğunu penetre eden afferent sinirlerin dalları reseptör hücrelerle sinaps yaparlar. Beslenme ve tükürüğün sinir liflerinin tat hücreleri üzerinde trofik etkisi vardır ve uyarılma kalkarsa hücre dejenere olur.(60) Sjogren sendromu gibi kronik olarak tükürüğün azaldığı hastalıklarda tat duyusuna ait eşikler yükselir. Akut olaylarda eşik yükselmesine daha az

rastlanır. Bazal hücreler reseptör hücrelere farklılaşabilir. Bu hücreler 10-14 günde kendini yeniler.(61)

**Papilla fungiformis:** Dilin anterior bölgesinde yoğunlaşmıştır ve posteriora gidildikçe yoğunluğu azalır. Orta hatta yer almazlar. 5 tat duyusuna da duyarlıdır. Genelde her bir papillada birkaç tat tomurcuğu içerir.(61)

**Papilla foliata:** Dilin lateraline yerleşmiştir. Ağız açıkken dil bir tarafa ekarte edildiği zaman görülmeleri daha rahattır. Mukozaları daha ince olduğundan dolayı çevre dokudan daha kırmızı boyanırlar. İnsanda yaklaşık 1300 tat tomurcuğu içerir. Foliat papillalar ekşi tada hassastır.(61)

**Papilla sirkumvallata:** Sulkus terminalisin hemen anteriorunda yer alır ve 8-12 papilladan oluşur. Az sayıda olmasına rağmen 2400 adet tat tomurcuğu içerir.(61) Daha çok dilin 1/3 posteriorunda yer alır. Ekşi ile acı tatların duyusuna daha hassastırlar.

**Papilla filiformis:** Sayıca en fazla olanıdır. İnsanda dokunma duyusu dışında önemi yoktur.(61)

Dilin anteriorunda daha çok bulunan papilla fungiformisde yer alan reseptörleri korda timpani(7. KS) inerve ederken, yumuşak damakta bulunan reseptörleri büyük süperfisiyal petrozal sinir (7. KS) inerve eder.

Genikulat ganglionda bulunan hücre gövdelerinden çıkan lifler nuc. tractus solitarius'da sonlanır. Papilla sirkumvallata ve papilla foliataların çoğunluğu glossofarengeal sinir tarafından innerve edilir. Papilla foliataların bir kısmı korda timpani tarafından da innerve edilir. Buradan çıkan lifler petrozal ganglion yoluyla nükleus traktus solitariusa gelir. Epiglot, farenksin kaudal bölümü ve özefagusdaki tat reseptörleri vagusun süperior larengeal dalının internal dalı ile inerve olur. Bu sinirin hücre gövdeleri ganglion nodozum'dadır ve yine bu lifler nükleus traktus solitarius'da sonlanır. Dilin ısı, ağrı, dokunma ve basınç hissi gibi diğer viseral duyularını trigeminal sinir alır.(61)

Tat tomurcukları özel bir innervasyonla düzenlenmiştir. Bir sinir lifi birden fazla reseptör hücre ile sinaps yapar ve bir reseptör hücreye birden fazla sinir lifi gelebilir. Böylece bir sinir lifi birden fazla reseptör hücreye giderken, bir reseptör hücreye birden fazla sinir lifi gelir. Böylelikle komşu tat tomurcukları birbiri ile etkileşim içine girmiş olur.(62)

## **Gustatuar Yapılar**

Yaklaşık 7900 adet tat reseptörü insan ağızında bulunur. Ağız içindeki konumlarına, morfolojileri ve innervasyonlarına göre çeşitleri vardır.(63) Bu reseptörlerin morfolojik yapıları benzer olmakla birlikte kimyasal uyarılara duyarlılıkları farklıdır. Tat tomurcuğu hücreleri tomurcuğun çevresinde ve tomurcuğun tabanında bulunurlar.(64) Reseptör hücreleri 10-14 gün içerisinde kendilerini yeniler.(65)

## **Gustatuar Fizyoloji**

Nörofizyolojik çalışmalarda gustatuar sistemin nöral elemanlarının çeşitli kimyasal uyarılara duyarlı olduğu gösterilmiştir. Reseptör hücreler farklı hisler uyaran çeşitli uyarılara cevap verir.

Son çalışmalarda, acı tatlı, tuzlu ve ekşi gibi tatları gustatuar nöronların duyu yollarının farklı seviyelerde yaptığı organizasyonlar ve nöron tiplerine göre olduğu konusunda odaklanmıştır. Nöronlar spesifik bir uyarana değil farklı uyarılara cevap vermesine karşın bir uyarana en iyi cevabı verir.(66)

## **Gustatuar İletim**

21. yüzyılın başından beri, özellikle son yıllarda, tat uyarısıyla alınan kimyasal enerjinin reseptör hücrelerde nasıl değişikliğe dönüştüğü büyük ölçüde gösterilmiştir. 1980'lerden sonra tat reseptörlerinin kromozom üzerindeki yerleri ve genetik sekansları gösterilmeye başlanmıştır. Bu reseptörler G-protein bağlı reseptörler olarak sınıflandırılabilir.(67)

Basit iyonik uyarılar ve asitlerin aksine amino asitler, karbonhidratlar ve acı tatların iletimi G-protein bağlı reseptör ailesinin farklı üyeleri tarafından iletilir. Acı niteliğe sahip "ürelerin, tiyürelerin ve organik ve inorganik tuzların, flovonoidlerin, terpenlerin, metilksantinlerin (kafein), sülfimidlerin (sakkarin), amino asitlerin, peptidlerin" geniş kimyasallara paralel olarak acı uyarının iletimi T2R adı verilen geniş bir reseptör ailesiyle etkileşimi içerir. Tatlı uyaran ve L-amino asitler de T1R adı verilen G-protein bağlı bir grup reseptör tarafından tespit edilir. Doğal olarak tatlı karbonhidratlar ve suni tatlandırıcılar T1R2 ve T1R3 adı verilen iki alt ünitelerden oluşan G protein bağlı bir dimerden oluşan tek bir reseptör tarafından tespit edilirler.(68) Amino asit tadının durumu diğerlerine göre daha belirsizdir. Bazıları glutamat gibi belli bazı amino asitlerin tadının, özellikle inosin mono fosfat gibi nükleotid bileşikleriyle birlikte olduğunda kendine has umami hissini ortaya çıkardığı, diğer aminoasitlerin ise diğer niteliklerin karmaşık bir bileşimi olduğu iddaa edilmiştir. Bu uyaran için reseptörlerin

bulunması bu tartışmaya olan ilgiyi tekrar uyandırmıştır ve "beşinci temel niteliğin" daha geniş kabul görmesini sağlamıştır.(67)

### **Periferik Duyarlılık**

İnsanlarda bir fungiform papillada ortalama dört adet tat tomurcuğu vardır.(69,70) Tat duyusunda da diğer duyu sistemlerinde olduğu gibi uyarılan alanla eşik konsantrasyonu arasında bir alış veriş vardır.Yapılan bir çalışmada papillalar teker teker yeterli olan yüksek konsantrasyonlarda uyarıldığında fungiform papillalardan çoğu birden fazla tat hissi algılamıştır. Test edilen fungiform papillalardan %66'sı dört standart tadın en az üçünü tanımlamıştır.(71) Yemek ağza girer girmez dil ucunda yer alan reseptörlerle temas eder ve yeme işleminin devam edip etmeyeceği kararında yardımcı olur.

Dilin posterior, lateralindeki ve damaktaki reseptörler çiğneme esnasında yiyecekler molar dişler arasında ezildiğinde uyarılırlar. Değişik tat reseptörü alt popülasyonları arasında kimyasal uyarana değişik duyarlılıkların olması tatların ayrılmasında katkı sağlar.

İnsanlarda ve birçok memeli türünde şekerlere ve diğer tatlı maddelere karşı dil ucunda yüksek duyarlılık vardır. Yumuşak damak da tatlı duyusuna yüksek oranda duyarlıdır. Çeşitli türlerde (sıçan, koyun, fare, maymun) dilin arkasındaki tat reseptörleri göreceli olarak dilin ön tarafında olanlara göre özellikle acı tatlar gibi rahatsız edici tatlara daha duyarlıdır.

Süperior laringeal sinirin (10. KS) kimyasal uyarana duyarlılığı, fasial ve glossofaringeal sinirin duyarlılığından farklıdır. Süperior laringeal sinirin innerve ettiği tat tomurcuklarının larinks ve epiglot yerleşimli olmasıyla, bu reseptörlerin tat duyusundan ziyade koruyucu refleks fonksiyonlara yaradığı düşünülmektedir. Genel olarak süperior laringeal sinir liflerinin innerve ettiği reseptörler sükroza ve tuza duyarsızdır fakat asitler, potasyum klorid, amonyum klorid ve suyla uyarılmaya duyarlıdır. Bu duyunun süperior laringeal sinire özel bir duyu olduğu ortadadır. Süperior laringeal sinir hava yolunu yutma işleminden koruyan özel olarak düşük eşik değere sahip bir sinirdir.(72)

Farklı tat uyarılarının tanımlanma eşikleri bölgesel olarak değişiklikler gösterir.(73) Dilin ön tarafındaki reseptörler tuzlu ve tatlı uyarılar için en hassas bölgesi iken, ekşi tat uyarısı foliate papillaların bulunduğu lateralde daha düşük eşik değere sahiptir. Çeşitli acı uyarıları için (kinin gibi) en düşük eşik değerinin dilin ön tarafında olmasına rağmen, çalışmalarda acı tat duyusunun dilin arka tarafında daha yoğun hissedildiğini göstermektedir. Dilin lateralinin ekşi tat duyusuna yüksek duyarlı olması dışında, dilde kimyasal uyarının eşik değerlerinin değişim ölçüsü dilin ön tarafının en duyarlı olduğu mekanik uyarının eşik değerlerini takip eder.

Korda timpaninin zarar görmesi kulak cerrahilerinde olası bir komplikasyondur. Korda timpaninin hasarlanması durumunda dilin ön tarafında tat duyusu kaybına neden olur. Bu durumda tuz alımının değiştiğine dair bir rapor yoktur.(74)

3. molar diş cerrahisinden sonra korda timpani zedelendiği zaman hastaların tuzlu tatların hafifçe daha fazla yanlı olarak tanımlamıştır.(75)

Larinjektomili hastaların daha az susuzluk yaşamaları ve yaşadıkları susuzluğu lokalize edememesini de süperior laringeal sinirin (10. KS) bir rolü olduğunu düşündürmektedir.(76)

### **Merkezi Gustatuar Yollar ve İşlevleri**

7., 9. ve 10. KS'lerin içerdiği afferent tat sinir lifleri medullada bulunan nükleus traktus solitariusta (NTS) rostralden kaudale doğru sinaps yapar.(77) Primatlarda tat bilgisi doğrudan ventroposteromedial nükleus oral somatosensoryal temsil alanının medialinde gustatuar talamusa gider. Talamustan çıkan tat bilgileri kortekte bulunan insular operkuler bölgesine yönelir.(78) Burada primer gustatuar korteks ve orbitofrontal korteksin önünde yer alan sekonder gustatuar korteks bulunur. Sekonder gustatuar korteksten ventral önbeyinin amigdala ve hipotalamus da içinde olduğu çeşitli alanlara uzanım vardır.(79)

Gustatuar yollar, otonomik sinir sistemi yollarına yakındır. Bu yakınlıktan dolayı gustatuar ve otonomik afferent yollar arasında iletişim sağlanır, limbik yapılarla tat yolları arasındaki sayısız bağlantının olduğu bir zemin hazırlar. Vücut durumundaki değişikliklerin tat uyarımı algısını değiştirebildiği gösterilmiştir.(80)

### **Tükrük ve Tat Arasındaki İlişki**

Tükrüğün sürekli olarak bazal bir seviyede salgılanması, düşük seviyede tuz iyonlarıyla tat reseptörlerinin sürekli uyarılmasına neden olur. İlişkili olarak, tuzu tanıma eşikleri dildeki tükrük seviyesinde tuz içeren solüsyonla adapte edildiğinde yükselir. Tükürüğün yapısını etkileyen hastalıklar veya ilaçlar sonrası tat duyarlılığında belirgin etkilenme görülür. Sjögren sendromunun, cerrahi işlemlerin veya baş boyun kanserlerinden sonra alınan radyoterapinin tükrük salgısını etkileyen iyi bilinen sebepleridir.(81) Sjögren sendromuyla tükrük salgısı azalan hastalarda, tat uyarımına karşı artmış algılama eşikleri gösterilmiştir. Bu hastalardan alınan biyopsilerde şiddetli tat tomurcuğu kaybı görülmüştür. Radyoterapi alan kanser hastalarında tat keskinliğinin kaybolmasının nedeni tat tomurcuklarının zarar görmesine ve azalmış tükrük salgısıdır. Deney hayvanlarında da tat yapılarının doğrudan ışınlanması sonucu tat tomurcuğu kaybına neden olmuştur.(82)

## **Tat Duyusunun Değerlendirilmesi**

Tat duyusunun değerlendirilmesine, ayrıntılı hikaye alınarak başlanır. Şikayetlerin ne zaman başladığı ve başlangıçtan önce bir olay olup olmadığı sorgulanmalıdır. Hastalarda koku kaybı olabileceği akla gelmeli ve bu konu üzerinde de inceleme yapılmalıdır. Genelde hastalar tat ile lezzet arasındaki farkı net ayırt edemediklerinden dolayı var olan tat problemlerini olduğundan fazla aktarırlar. Tat duyusu yanında koku duyusunu, dokunma veya termal duyuları da içeren lezzet algısı bozukluklarının herhangi birinde olabilecek bir kayıp sonucunda tat duyusu bozukluğu olarak raporlanabilir. Bundan dolayı spesifik tatlar ile ilgili sorulacak direkt sorular daha fazla bilgi verir. Ayrıca hastalar sistemik hastalıklar ve diğer şikayetleri konusunda ayrıntılı sorgulama yapılmalıdır.

Tat duyusunun da değerlendirilmesinde standardizasyon olması koku gibi çok önemlidir. Lakin tat ile ilgili testler genelde standardize edilebilmiş testler değildir.

Tat ölçülürken testler, "tüm ağza uygulanan testler" veya "lokal uygulanan testler" şeklindedir. Tüm ağza uygulanan testlerde dilin dorsal bölümünde sabit hızla uyarıcı madde uygulanır. Lokal uygulanan testlerde ise dilin farklı bölümlerine uyaran solüsyonlar uygulanır.(83)

Tat testleri genelde verilen uyarıyı tanımayla birlikte eşik belirleme testleridir. 1965'de Wetherill ve Levitt tarafından "bir yukarı-iki aşağı merdiven metodu" geliştirilmiştir.(84) Bu yöntemde, sabit sayıdaki uyarının çeşitli zamanlarda uygulanması gerektiği için pratik olarak kullanışlı bir yöntem değildir.

Başka bir test olan "Maximum likelihood parameter estimation by sequential testing (ML-PEST)"de 18 değişik konsantrasyondaki tuz kullanılır ve sonuçlar toplanır, bir bilgisayar programı yardımıyla bu sonuçlar analiz edilir.

Üç damla testindeyse bir tanesi uyarıcı madde olmak üzere diğer ikisi saf su içeren 3 damla hastaya uygulanır. Hastanın 3 kez arka arkaya tatları doğru bilmesiyle eşik değer belirlenir.

Bunun yanında, tat duyusunu alan farklı sinirlerin değerlendirilmesinde dilin çeşitli bölgelerine farklı tatların uygulanmasıyla mümkündür. Bu yöntemde uyaran solüsyonlar filtre kağıdı veya pamuklu çubuklarla uygulanır. Tadın kalitesinin ve yoğunluğunun ayırt edilmesi istenir.

Elektrogustometri de kullanılabilir. Bu testte dilin kenarına yerleştirilen elektrotla 1,5 sn süreyle doğrudan elektrik akımı uygulanarak tat duyusu uyarılır. Hastalar çoğunlukla metalik veya ekşi bir tat aldıklarını ve bunuda dillerine pil değmiş gibi ifade ederler. Bu test ile artmış tat duyusunu ölçmek azalmış tat duyusunu ölçmeye göre daha kolaydır.(85) Ancak tat duyusunu ölçmeye yarayan testler diğer duyuların ölçümünde kullanılan testler kadar iyi standardize edilememiştir.

Tükrük salgısının tat tomurcukları üzerindeki koruyucu etkisi ile birlikte gelen uyarıları tat tomurcuklarına taşınmasındaki görevi göz önünde bulundurulursa tat kaybı ile gelen hastalara sialometri testi yapılması faydalı olacaktır. Tat duyusuyla koku duyusu arasındaki yakın ilişki göz önünde tutularak, her iki duyuyu ölçen testler yapılabilir, bu şekilde simülasyon yapan hastaların tespit edilmesinde yararlı olacaktır. Hastalar tat ve lezzet arasında farkı bilmedikleri için lezzet bozukluğunu tat bozukluğu olarak ifade edebilirler. Lezzet tat, koku ve diğer duyarlarla birlikte oluşan bir histir. Çeşitli uyarılar kullanılarak bu durum tespit edilebilir. Bunlar arasında tadı olmayan sadece koklanan maddeler (parfüm, karanfil yağı gibi) ile hem tadı olan hem de koklanabilen maddeler (çikolata, çilek, hardal, muz, kahve, portakal gibi) kullanılır. İkinci grupta yer alan maddelerin tadılması istendiğinde hem koku yoluyla hem de tat yoluyla tanınırlar. Bu test sırasında önce dilin çeşitli bölgelerine uyarılar uygulanarak tat ölçülür, daha sonra koku duyusu ölçülür. Eğer hasta hiç koku alamadığını ifade ederse tat ve kokuyu uyaran uyarılar kullanılır. Eğer hasta koku alıyorsa verilen uyarıları gerçek tatları ile ayırt edebilir. Eğer koku almada bozukluk varsa çilek sadece tatlı olarak, hardal ekşi olarak, kahve de acı olarak ifade edilir.(85)

### **Tat Bozuklukları Etiyolojisi**

Tat bozuklukları ile koku bozuklukları genellikle bir arada görülür, tat bozukluğunun izole olarak görülme ihtimali daha düşüktür. Tat bozukluğu şikâyeti olan hastaların sadece 1/3'ünde ölçülebilecek bir tat bozukluğu vardır.(85) Hastalar tat ile lezzet kavramlarını karıştırdıkları için lezzet ile ilgili olan duysal bozuklukları tat bozukluğuymuş gibi ifade ederler. Lezzet bozukluğu olan hastalar bütün yiyeceklerin tadının aynı olduğunu ifade ederler.

Yaşın ilerlemesiyle koku almada bozukluk olduğu gibi tat alma fonksiyonunda da değişiklik olabilir. Genelde tat algılama eşiklerinde yükselme olur ve eşik üstü tatların algılanması normaldir. Bu değişikliğin sebebi tat tomurcuklarının kaybından ziyade iyon kanallarındaki değişimlerden kaynaklanır. Ek olarak bozulmuş ağız hijyeni ve kullanılan protezlerde tadın algılanmasında azalmaya yol açar.

Tat bozukluğu etiyolojisi arasında en sık olarak ağız ve diş ilgili nedenler, kafa travması, reflü, yeme bozuklukları, geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonları, yanıklar (özellikle ağız içi yanıklar), psikiyatrik ilaç kullanımı, cerrahi travmalar, nörolojik hastalıklar, madde bağımlılıkları ve idiyopatik grup görülür.

Kalıtsal bozukluk olan Tip I ailesel disotonomia (örneğin Riley-Day sendromu)'da tat tomurcukları olmadığı için şiddetli hipogeusia veya ageusia olur. Turner sendromunda koku

bozukluğu ile birlikte tat bozukluğu da olur. Oral kavite ve orofarenks mukozasını etkileyen hastalıklar, radyoterapi, enfeksiyonlar ve kötü ağız hijyeni gibi nedenler tat duyusunu olumsuz etkiler, hem tat duyusunda azalmaya hem de kötü tat alınmasına neden olabilir.

Sigaranın tat duyusu üzerine etkisi net olarak belirlenebilmiş değildir. Metodolojik olarak standardizasyonu olmayan farklı çalışmalarda birbirinin aksini söyleyen sonuçlar vardır.(86)

Periferik sinir sistemini etkileyebilen patolojiler tat bozukluğuna neden olabilir. En sık bilineni periferik fasiyal paralizidir ve tat bozukluğu hastalığının en erken semptomu olabilir. Serebellopontin köşede yer kaplayan lezyonlar, herpes zoster oticum, kafa tabanı ya da submandibular bölgeyi tutan neoplastik lezyonlar da kranial sinirleri etkileyerek tat bozukluğuna neden olabilir. Lingual sinirin tutulumuna bağlı olarak dilde hissizlik olabilir.

Trigeminal sinir lezyonlarında ise normal tat duyusu ile birlikte izole olarak dilde unilateral hissizlik görülür. Juguler foramen lezyonlarında foramen içinden geçen 9.,10., 11. kranial sinirler etkilerse Vernet sendromu görülür. Bu sendromda tat bozukluğu yanında ipsilateral faringeal duvarda, ipsilateral kord vokalde ve ipsilateral omuzda paralizi ve bu sinirlerin dağıldığı bölgede his kusuru görülür. Eğer tümör kafa tabanına doğru ilerleyip foramen magnumu da etkilenirse 12. sinir etkilenip ve aynı taraf dilde paralizi meydana gelir.

Santral sinir sistemi bozuklukları nadiren tat bozukluğuna neden olur. Fakat talamik lezyonlarda hastaların yedikleri yemekten zevk alması bozulur ve yeme alışkanlıkları değişir hatta yemek yememeye başlar.

Tat duyusu iyatrojenik olarak etkilenebilir. En çok bilineni kulak cerrahisi sonrasında görülen korda timpaninin zedelenmesiyle oluşur. Bu hastalar genelde metalik tattan şikâyet ederler. Bu durum tat duyusunu alan diğer sinirlerle kompanse edilir. Tonsillektomi veya uvulopalatofaringoplasti sonrası lingual sinirin zedelenmesi sonucu tat bozukluğu olabilir. Akustik nörinom cerrahisi sonrası fantoguesia bildirilmiş olup bu şikâyet genelde 6 ay içinde geçer.(87)

Bazı ilaçlar, toksik maddelere maruz kalınması ve kemoterapi tat bozukluğu nedenidir. Alınan ilaçlar ağız kuruluğu yaparak veya tat reseptörlerinin yenilenmesini bozarak etki ederler. Bu ilaçlar arasında asetazolamid, anti epileptikler, migren ilaçları, parkinson hastalığı ilaçları, diabet ilaçları ve antihipertansifler gösterilebilir.

Beslenme bozuklukları da tat duyusunda değişikliğe neden olabilir.

Endokrin hastalıklarda da tat bozukluğu görülebilir. Bu hastalıklara diabetes mellitus, hipogonadizm örnek verilebilir. Hipotiroidi ve adrenal korteks yetmezliğinde ise tat duyusunda artış olabilir.

Tat bozukluklarını niceliksel ve niteliksel olarak iki sınıfta toplanabilir. Tat bozukluklarına genel olarak disguzi olarak tanımlanır.

### **Niceliksel değişiklikler**

Aguzi: Hiç tat alınmamasıdır.

Hipoguzi: Bir veya daha fazla tat duyusuna karşı duyarlılığın azalmasıdır.

Hiperguzi: Bir veya daha fazla tat duyusuna karşı duyarlılığın artmasıdır.

### **Niteliksel değişiklikler**

Paraguzi: Tatları olduğundan farklı algılamasıdır.

Fantoguzi: Uyarı olmadan tat algısı olmasıdır.

Kakoguzi: Tatları kötü olarak algılanmasıdır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Ankara Şehir Hastanesi'nde (AŞH) 1 Eylül 2020 ile 31 Ocak 2021 tarihleri arasında yapıldı. Acil Servise (AS) Covid-19 semptomlarıyla gelen, SARS-CoV-2 ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyon testi (RT-PCR) pozitif olan ve toraks bilgisayarlı tomografisindeki (BT) tutulumuna göre çoğunluğu orta veya ağır Covid-19 hastası olarak servisimize yatırılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların, hastalık şiddetini belirlemek için Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı kılavuz kullanıldı.(88)

Hastaların yatışı, tedavisi, yönetimi ve taburculuk kararı T.C. Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı kılavuzlara göre yapıldı.(89)

AS'e Covid-19 hastalığı semptomları ile gelen hastalara rutin olarak kan tetkikleri, toraks BT ve PCR tetkiki yapılmıştır. Bu hastalar, ek hastalıklarının ve akciğer tutulumlarının olması nedeniyle orta veya ağır Covid-19 hastası olarak kabul edilmişler ve Covid Servislerine yatışları yapılmıştır.

Servisimize yatırılan hastaların detaylı olarak öyküsü alınmıştır. Bu öykü içinde; koku bozukluğu, tat bozukluğu, şikayetlerinin ne zaman başladığı, ek hastalıkları, geçirdiği sinonazal operasyonlar sorgulanıp kayıt altına alınmıştır. Visuel analog skala (VAS) (0:hiç alamıyorum, 10:mükemmel alıyorum) ile koku ve/veya tat kaybının şiddeti hastaların yatışı sırasında sorgulanmıştır. Kullanılan VAS skoru şekil 1'de gösterilmiştir. Bu bilgiler kayıt altına alınmıştır. Covid-19 riski nedeniyle hastaların fizik muayenesi yapılamamıştır. Yatış sonrasında tedavi protokolü Sağlık Bakanlığı kılavuzuna göre düzenlenip hemen başlanmıştır. Çalışmamız için Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 07.04.2021 tarih ve 43 sayılı karar ile onay alınmıştır.

Eylül 2020 ile Ocak 2021 tarihleri arasında takip ettiğimiz 324 hastanın 112'sinde yeni başlangıçlı koku ve/veya tat kaybı mevcuttu. Bu 112 hastadan www.randomizer.org aracılığıyla 53 hasta çalışma grubuna seçildi. Kontrol grubu olarak; aynı tarihler arasında servisimizde takip ettiğimiz, koku ve tat değişikliği olmayan 212 hastadan www.randomizer.org aracılığıyla 43 hasta seçildi. Çalışmaya katılan tüm hastaların aydınlatılmış onam belgesi alındı.

Çalışmaya, 18 yaşından küçük, 90 yaşından büyük hastalar, onamı alınamayan, iletişim kuramayan hastalar, malignensi öyküsü, radyoterapi ve kemoterapi öyküsü olan hastalar, gebe ve emziren kadın hastalar, geçirilmiş nazal cerrahi öyküsü olan hastalar, kronik rinosinüzit ve alerji gibi koku fonksiyonlarını etkileyecek herhangi bir patolojisi bulunan hastalar, psikiyatrik ilaç kullanım öyküsü olan hastalar, daha önce geçirilmiş kafa travması öyküsü olan hastalar ve daha önceden koku ve/veya tat bozukluğu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastaların hastanede kaldıkları süre boyunca günlük olarak tam kan, biyokimya, crp, d-dimer, prokalsitonin, inr, troponin ve inflamatuvar parametre (nötrofil lenfosit oranı(NLR), düzeltilmiş nötrofil lenfosit oranı(d-NLR), Lenfosit monosit oranı(LMR), nötrofil monosit oranı(NMR) trombosit lenfosit oranı (PLR) ve sistemik inflamtuvar indeks(Sİİ)) değerleri günlük takip edilmiştir. Bu veriler hastaların hastanede kaldığı sürece alınmış olup, yatış süreleri farklı olduğu için bu değerlerin en düşüğü, en yükseği ve ortalama değerleri karşılaştırılmıştır.

Hastaların yatışı sırasında çekilen toraks Bilgisayarlı Tomografilerini tek radyolog değerlendirmiş olup skorlama yapmıştır.

Hastalar taburcu edildikten ortalama 90 gün sonra tarafımızca telefonla aranarak koku ve tat kaybı ile ilgili şikayetleri ve VAS tekrar sorgulandı. Bilgiler kayıt altına alındı.

Şekil 1: VAS skoru

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Koku alma durumu (0:hiç alamıyorum, 10:mükemmel alıyorum)											
Tat alma durumu (0:hiç alamıyorum, 10:mükemmel alıyorum)											

Hastaların toraks BT görüntüleri, ilk olarak, Kuzey Amerika Radyoloji Derneği (RSNA)'nin konsensüs bildirisinde tanımlanan COVID-19 pnömonisinin tipik bulguları (bilateral, multilober, periferik buzlu cam opasiteleri gibi) için negatif veya pozitif olup olmadığı değerlendirildi. Daha sonra bütün hastaların toraks BT görüntüleri, aşağıdaki tablo 1 ve tablo 2'de gösterildiği gibi skorlama yapılarak "pnömoni yok", "hafif şiddetli tutulum", "orta şiddetli tutulum" ve ağır şiddetli tutulum" şeklinde sınıflandırıldı.(90)

Akciğerdeki her bir lobun tutulum yüzdesine göre puanlanması şekil 2'de gösterilmiştir.(90)

Şekil 2: Lober tutulumlara göre puanlama

Lober tutulum	Puan
% 5 veya daha az	1
% 5-% 25	2
% 26-% 49	3
% 50-% 75	4
>% 75	5

Beş lobun toplam skoru genel olarak akciğer tutulum ciddiyetini verir.(90) Şekil 3’de gösterilmiştir.

Şekil 3: Total puana göre akciğer tutulum sınıflaması

Toplam puan (sayısal)	Önem (kategori)
0	Pnömoni yok
7 veya daha az	Hafif şiddetli
8-17	Orta şiddetli
18 ve üzeri	Ağır şiddetli

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler macOS işletim sisteminde SPSS 27.00 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortalama ve minimum- maksimum) olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılken Ki Kare ( $\chi^2$  testi) test ya da Fisher exact test istatistiğiyle yapılmıştır. Normal dağılıma uygun olan ölçüm değerlerinde parametrik yöntemler

kullanılmıştır. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri), bağımsız üç veya daha fazla grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “ANOVA” test yöntemi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için non-parametrik yöntemler kullanılmıştır. Non-parametrik yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test bağımsız üç veya daha fazla grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis” test kullanılmıştır. Analizlerde kritik karar değerinin yani ‘p’ değerinin 0,05’in altında olması anlamlı olarak kabul edilmiştir.



## BULGULAR

Tablo 1’de çalışma kapsamındaki COVID-19 olgularının sosyo-demografik özellikleri verilmiştir.

Tablo 1: COVID-19 olgularında sosyo-demografik özellikler

	Genel N:96	KK Olanlar N:42	TK Olanlar N:44	K ve TK Olmayanlar N:43	<i>p</i>	
					koku kaybı	tat kaybı
Yaş(yıl)(X±s.s)	58,46±21,03	56,62±20,48	57,28±19,73	60,57±19,42	0,012	0,052
Erkek	55,26±23,25	53,79±21,15	54,53±20,31	59,78±20,61		
Kadın	60,84±22,39	58,49±21,83	59,02±19,37	62,49±19,27		
Cinsiyet(%)					0,36	0,43
Erkek	44(%45)	18(%42)	20(%46)	19(%44)		
Kadın	52(%55)	24(%58)	24(%54)	24(%56)		

KK(Koku Kaybı), TK( Tat Kaybı), K ve TK (Koku ve Tat Kaybı) N(Kişi)

T.C. Sağlık Bakanlığı’nın 3 Eylül 2020 tarihli COVID-19 Rehberi’ne göre COVID-19 tanısı alan, yatarak takip ve tedavi edilmekte olan 324 olgunun 112’sinde(%34,5) yeni başlangıçlı koku ve/veya tat kaybı mevcuttu. Olguların 212’inde (%65,4) koku ve tat alma fonksiyonları normaldi. Çalışmamıza randomize seçilen 53 hasta çalışma grubuna, yine randomize seçilen 43 hasta kontrol grubuna alındı.

Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı 58,46±21,03 idi. Koku kaybı olanların ortalama yaşı 56,62±20,48, tat kaybı olanların ortalama yaşı 57,28±19,73 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 60,57±19,42 idi. Yaşın koku kaybı yaşamada anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bulundu( $p=0,012$ ). Yaşın tat kaybı yaşamada anlamlı dereceye yakın ilişkili olduğu görüldü( $p=0,052$ ).

Erkek olguların yaş ortalaması 55,26±23,25 iken, koku kaybı yaşayan erkeklerin yaş ortalaması 53,79±21,15 iken tat kaybı yaşayan erkek hastaların yaş ortalaması 54,53±20,31 ve kontrol grubundaki erkek hastaların yaş ortalaması 59,78±20,61 bulundu.

Kadın olguların yaş ortalaması 60,84±22,39 iken, koku kaybı yaşayan kadınların yaş ortalaması 58,49±21,83 iken tat kaybı yaşayan kadın hastaların yaş ortalaması 59,02±19,37 ve kontrol grubundaki kadın hastaların yaş ortalaması 62,49±19,27 bulundu.

Olguların 44'ü (%45) erkek 52'si (%55) kadın idi. Koku kaybı yaşayan grubun 18'i (%43) erkek, 24'ü(%57) kadın cins iken; tat kaybı yaşayanların 20'si (%46) erkek, 24'ü (%54) kadındı. Kontrol grubunun 19'u (%44) erkek, 24'ü (%56) kadın cinsdi. Cinsiyetin koku veya tat kaybı yaşamakla anlamlı ilişkisi bulunmadı( $p=0,36, 0,43$ ).

Tablo 2'de olgularımızın eşlik eden yandaş hastalıkları tablo halinde verilmiştir.

Tablo 2: COVID-19 olgularında eşlik eden yandaş hastalıklar

	Genel N:96 N (%)	KK Olanlar N:42 N (%)	TK Olanlar N:44 N (%)	K ve TK Olmayanlar N:43 N (%)	<i>p</i>
Ek Hastalık	53(%55)	20(%47)	23(%52)	26(%60)	0,83
Hipertansiyon	29(%30)	12(%28)	13(%29)	16(%37)	0,69
DM	20(%20)	10(%23)	11(%25)	13(%30)	0,91
Renal Hast	6(%6)	3(%7)	3(%6)	3(%6)	0,83
Akciğer Hast	25(%26)	10(%23)	12(%27)	15(%34)	0,77
Kalp Hast	15(%15)	8(%19)	9(%20)	12(%27)	0,84
Nörolojik Hast	9(%9)	4(%9)	5(%11)	7(%16)	0,92

N(Sayı), Hast(Hastalıklar), KK(Koku Kaybı), TK(Tat Kaybı), K ve TK(Koku ve Tat Kaybı) N(Kişi)

Olguların 53'ünde (%55) ek hastalık vardı. Koku kaybı olanların 20'si (%47), tat kaybı olanların 23'ü (%52) ve kontrol grubunun 26'si (%60) ek hastalıklara sahipti. Ek hastalığı olanların koku ve/veya tat kaybı yaşamaları arasında anlamlı ilişki bulunmadı( $p= 0,83$ )

Olguların 29'unda (%30) hipertansiyon mevcuttu. Koku kaybı olanların 12'sinde (%28), tat kaybı olanların 13'ünde (%29) ve kontrol grubunun 16'sında (%37) hipertansiyon vardı. Hipertansiyonu olanların koku ve/veya tat kaybı yaşamaları arasında anlamlı ilişki bulunmadı( $p= 0,69$ ).

Olguların 20'sinde (%20) diyabet mevcuttu. Koku kaybı olanların 10'unda (%23), tat kaybı olanların 11'inde (%25) ve kontrol grubunun 13'ünde (%30) diyabet var idi. Diyabeti olanların koku ve/veya tat kaybı yaşamaları arasında anlamlı ilişki bulunmadı( $p=0,71$ ).

Olguların 6'sinde (%6) renal hastalık vardı. Koku kaybı olanların 3'ünde (%7), tat kaybı olanların 3'ünde (%6) ve kontrol grubunun 3'ünde (%6) renal hastalıklar vardı. Renal hastalığı olanların koku ve/veya tat kaybı yaşamaları arasında anlamlı ilişki bulunmadı( $p=0,83$ ).

Olguların 25'inde (%26) akciğer hastalığı vardı. Koku kaybı olanların 10'ünde (%25), tat kaybı olanların 12'sinde (%27) ve kontrol grubunun 15'inde (%34) akciğer hastalığı vardı. Akciğer hastalığı olanların koku ve/veya tat kaybı yaşamaları arasında anlamlı ilişki bulunmadı( $p=0,94$ ).

Olguların 15'inde (%16) kalp hastalığı vardı. Koku kaybı olanların 8'inde (%19), tat kaybı olanların 9'unda (%20) ve kontrol grubunun 12'sinde (%27) kalp hastalığı vardı. Kalp hastalığı olanların koku ve/veya tat kaybı yaşamaları arasında anlamlı ilişki bulunmadı( $p=0,84$ ).

Olguların 9'unda (%9) nörolojik hastalığı vardı. Koku kaybı olanların 4'ünde (%9), tat kaybı olanların 5'inde (%11) ve kontrol grubunun 7'sinde (%16) kalp hastalığı vardı. Nörolojik hastalığı olanların koku ve/veya tat kaybı yaşamaları arasında anlamlı ilişki bulunmadı( $p=0,92$ ).

Tablo 3'de olgularımızın Saeed ve Ark.'nın yaptığı hastalık şiddetine göre sınıflandırılması gösterilmiştir.(90)

Tablo 3: Hastaların toraks BT skorlarına göre hastalık şiddet sınıflarına ayrılması

	Toraks BT Şiddeti N	
	Hafif(<8)	Orta-ağır(8 ve 8+)
KK Olanlar	13	29
TK Olanlar	15	29
K ve TK Olmayanalar	3	40

KK(Koku Kaybı), TK( Tat Kaybı), K ve TK (Koku ve Tat Kaybı) N(Kişi)

Toplam olguların 20'sinde hafif hastalık,76'sında orta-ağır hastalık vardı. Koku ve/veya tat kaybı olanların 17'si hafif hastalık geçiriyor iken, koku ve tat kaybı olmayanların 3'ü hafif hastalık geçirmiştir. Çalışma grubunun 36'si orta veya ağır hastalık geçirmiştir. Kontrol grubunun 40'ı orta veya ağır hastalık geçirmiştir.

Koku kaybı olanların 13'ü hafif hastalığa, 29'u orta-ağır hastalıkları vardı. Tat kaybı olanların 15'i hafif hastalığa, 29'u orta-ağır hastalıkları vardı. Koku ve tat kaybı olmayan hastaların yalnız 3'ü hafif hastalığa geriye kalan 40 hastanın orta-ağır hastalığı vardı.

Tablo 4'da hastalarımızın radyolojik ve laboratuvar bulguları toplu halde verilmiştir.

Tablo 4: COVID-19 olgularında radyolojik ve laboratuvar bulguları

	Genel N:96	KK Olanlar N:42	<i>p</i>	TK Olanlar N:44	<i>p</i>	K ve TK Olmayanlar N:43	<i>p</i>
Toraks BT Skorları	10,63±3,34	9,23±3,21	0.00	9,28±3,15	0.00	12,32±3,53	0.00
Min Satürasyon Değerleri	78,73±5,58	81,73±4,71	0.00	81,66±4,79	0.00	75,09±6,42	0.00
<b>Albumin (g/L)</b>							
En Düşük Değer		35,37±3,94		34,49±3,71		35,24±3,81	
En Yüksek Değer		40,8±4,26		40,55±4,34		41,64±7,12	
Ortalama Değer		37,9±3,93		37,82±3,98		37,8±3,92	
<b>LDH (U/L)</b>							
En Düşük Değer		257,04±61,04		256,43±62,95		257,83±67,16	
En Yüksek Değer		401,52±112,6		408,13±113,5		423,47±198,41	
		5		6			
Ortalama Değer		317,47±74,81		316,96±77,23		322,03±87,96	
<b>CRP (g/L)</b>							
En Düşük Değer		0,02±0,02		0,01±0,02		0,02±0,03	
En Yüksek Değer		0,07±0,06		0,06±0,05		0,09±0,08	
Ortalama Değer		0,04±0,04		0,03±0,03		0,05±0,05	
<b>D Dİmer(mg/L)</b>							
En Düşük Değer		0,42±0,24		0,42±0,21		0,46±0,42	
En Yüksek Değer		1,15±1,14		1,32±1,6		1,21±1,1	
Ortalama Değer		1,07±0,7		0,73±0,54		0,74±0,62	
<b>Ferritin (ml/ng)</b>							
En Düşük Değer		273,18±272,6		288,85±243,5		393,94±341,85	
		3					
En Yüksek Değer		564,65±636,5		547,09±548,9		705,6±597,53	
		4					
Ortalama Değer		397,16±417,1		402,11±353,1		548,74±469,84	
				6			
<b>Prokalsitonin (mcg/L)</b>							
En Düşük Değer		0,03±0,02		0,04±0,04		0,06±0,08	
En Yüksek Değer		0,1±0,12		0,1±0,15		0,19±0,28	
Ortalama Değer		0,06±0,04		0,06±0,07		0,12±0,17	
<b>Lenfosit (x10<sup>9</sup>/L)</b>							
En Düşük Değer		0,86±0,45		0,88±0,42		0,84±0,5	

En Yüksek Değer	1,67±0,81	1,67±0,74	1,62±0,67
Ortalama Değer	1,24±0,59	1,26±0,55	1,22±0,57
<b>Nötrofil (x10<sup>9</sup>/L)</b>			
En Düşük Değer	3,27±1,7	3,27±1,81	3,24±1,46
En Yüksek Değer	6,89±3,16	6,38±2,66	30,03±154,75
Ortalama Değer	4,88±2,14	4,65±1,99	4,83±2,4
<b>Monosit (x10<sup>9</sup>/L)</b>			
En Düşük Değer	0,24±0,15	0,24±0,15	0,26±0,12
En Yüksek Değer	0,54±0,23	0,5±0,21	0,58±0,46
Ortalama Değer	0,37±0,17	0,36±0,16	0,4±0,21
<b>Trombosit (x10<sup>9</sup>/L)</b>			
En Düşük Değer	216,5±94,78	221,09±93,68	205,74±88,31
En Yüksek Değer	349,97±135,5	356,4±141,03	330,58±141,53
Ortalama Değer	280,29±114,5	284,93±113,6	264,3±112,75
	1	9	
	3		
<b>NLR (nötrofil lenfosit ratio)</b>			
En Düşük Değer	3,37±2,61	3,26±2,59	3,08±2,64
En Yüksek Değer	9,06±8,29	7,81±7,13	8,49±7,64
Ortalama Değer	5,73±4,81	5,14±4,36	5,25±4,36
<b>WBC (x10<sup>9</sup>/L)</b>			
En Düşük Değer	4,78±2,03	4,78±2,06	9,49±6,87
En Yüksek Değer	8,94±3,3	8,38±2,81	15,48±68,04
Ortalama Değer	6,69±2,37	6,45±2,21	7,15±4,41
<b>NMR (nötrofil monosit ratio)</b>			
En Düşük Değer	9,84±5,87	10,15±6,31	8,74±4,91
En Yüksek Değer	23,73±17,66	23,92±18,38	22,43±14,54
Ortalama Değer	15,74±10,17	15,79±10,65	14,4±8,07
<b>LMR (lenfosit monosit ratio )</b>			
En Düşük Değer	2,54±1,24	2,66±1,34	6,52±28,35
En Yüksek Değer	5,25±2,57	5,36±2,37	12,63±51,3
Ortalama Değer	3,67±1,43	3,81±1,54	3,37±1,39
<b>PLR (platellet lenfosit ratio)</b>			
En Düşük Değer	199,73±124,2	198,95±123,9	180,43±107,42
	2	7	

En Yüksek Değer	401,8±258,01	393,98±249,9	483,02±498,39
Ortalama Değer	290,49±178,9	283,25±171,9	292,61±191,15
	8	7	

Sİİ ( sistemik inflamatuvar indeks)

En Düşük Değer	224,87±171,8	232,75±163,6	214,07±141,94
	8	8	
En Yüksek Değer	589,89±477,4	583,43±413,8	498,45±301,52
	3	1	
Ortalama Değer	363,74±272,2	392,94±267,8	341,4±205,25
	6	9	

d-NLR (nötrofil lenfosit ratio)

En Düşük Değer	2,23±1,49	2,2±1,51	1,95±1,27
En Yüksek Değer	5,3±4,09	4,81±3,65	5,02±4,08
Ortalama Değer	3,5±2,5	3,29±2,38	3,24±2,3

KK(Koku Kaybı), TK( Tat Kaybı), K ve TK (Koku ve Tat Kaybı) N(kişi)

Olguların toraks CT skorları ortalaması 10,63±3,34, koku kaybı gelişenlerde 9,23±3,21, tat kaybı gelişenlerde 9,28±3,15 iken koku ve tat kaybı gelişmeyenlerde 12,32±3,53 idi. Koku ve/veya tat kaybı gelişmesinde toraks CT skorları anlamlı bulundu.( $p=0,00$ )

Olguların minimum satürasyon değerleri ortalaması 78,73 ±5,58, koku kaybı gelişenlerde 81,73 ±4,71, tat kaybı gelişenlerde 81,66 ±4,79 iken koku ve tat kaybı gelişmeyenlerde 75,09 ±6,42 ölçülmüştü. Koku ve/veya tat kaybı gelişmesinde minimum oksijen satürasyon değerleri anlamlı bulundu.( $p=0,00,0,00$ )

Bu sonuçlar bizim hipotezimizi destekleyip üst solunum yolları daha fazla tutulan hastalarda koku ve/veya tat kaybı gelişmesi daha muhtemeldir.

Tablo 5’de koku veya tat kaybı iyileşmesinde yaştan ve Toraks CT skorunun etkisi gösterilmiştir.

			<i>p</i>
Tablo 5:Yaştan ve Toraks CT skorunun Koku Kaybının İyileşmesine Etkileri			
Yaş	Kısmi İyileşme veya İyileşmeme N:14	58,64±12,72	
	Tam İyileşme N:28	57,56±13,53	0,79
BT Skoru	Kısmi İyileşme veya İyileşmeme N:14	9±2,25	
	Tam İyileşme N:28	9,35±3,48	0,72

			<i>p</i>
Yaş	Kısmi İyileşme veya İyileşmeme N:11	58,54±13,32	0,84
	Tam İyileşme N:33	57,66±13,33	
BT Skoru	Kısmi İyileşme veya İyileşmeme N:11	8,27±2,14	0,25
	Tam İyileşme N:33	9,52±3,38	
N(Kişi)			

Koku kaybı gelişen olgularda tam iyileşenlerin yaş ortalaması 57,56±13,53 iken, iyileşmeyen ve kısmi iyileşenlerin yaş ortalaması 58,64±12,72 olmuştur. Yaşın koku fonksiyonları iyileşmesi üzerine etkisi anlamlı bulunmamıştır. ( $p=0,79$ )

Tat kaybı gelişen olgularda tam iyileşenlerin yaş ortalaması 57,66±13,33 iken, iyileşmeyen ve kısmi iyileşenlerin yaş ortalaması 58,54±13,32 olmuştur. Yaşın tat fonksiyonları iyileşmesi üzerine etkisi anlamlı bulunmamıştır. ( $p=0,84$ )

Koku kaybı gelişen olgularda tam iyileşenlerin toraks CT skoru 9,35±3,48 iken, iyileşmeyen ve kısmi iyileşenlerin toraks CT skoru 9±2,25 olmuştur. Toraks CT skorunun koku fonksiyonları iyileşmesi üzerine etkisi anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,72$ )

Tat kaybı gelişen olgularda tam iyileşenlerin toraks CT skoru 9,52±3,38 iken, iyileşmeyen ve kısmi iyileşenlerin toraks CT 8,27±2,14 olmuştur. Toraks CT skorunun tat fonksiyonları iyileşmesi üzerine etkisi anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,25$ )

Cinsiyetin koku veya tat kaybının iyileşmesi üzerine etkisi tablo 6'de gösterilmiştir.

	Kısmi İyileşme veya Yok	Tam İyileşme	<i>p</i>
Kadın	8	14	0,91
Erkek	6	14	

	Kısmi İyileşme veya Yok	Tam İyileşme	<i>p</i>
Kadın	7	16	0,6
Erkek	4	17	

Cinsiyetin koku veya tat kaybını iyileştirme üzerine anlamlı etkisi bulunmamıştır ( $p=0,91-0,60$ )

Steroid kullanımının koku ve tat kaybı iyileşmesi üzerine etkisine tablo 7’da yer verilmiştir.

Tablo 7: Koku Kaybı İyileşmesinde Steroid Kullanımı Etkisi

Steroid Kullanımı(N:kişi)			Toplam	<i>p</i>
	İyileşmeme ve Kısmi İyileşme	Tam İyileşme		
Steroid Kullanılan	10	17	27	
Steroid Kullanılmayan	4	11	15	0,734
Toplam	14	28	42	

Tablo 7: Tat Kaybı İyileşmesinde Steroid Kullanımı Etkisi

Steroid Kullanımı(N:kişi)			Toplam	<i>p</i>
	İyileşmeme ve Kısmi İyileşme	Tam İyileşme		
Steroid Kullanılan	8	20	28	
Steroid Kullanılmayan	3	13	16	0,719
Toplam	11	33	44	

Steroid kullanımının koku veya tat kaybını iyileştirme üzerine anlamlı etkisi bulunmamıştır( $p=0,734, 0,719$ )

Tablo 8:Toraks BT şiddetine göre hastalığın oluşmasına ve iyileşmesine etkisi

Tablo 8: Toraks BT Şiddetinin Koku Kaybı Gelişmesi Üzerine Etkisi

		Yok	Var	<i>p</i>
BT Şiddeti	Hafif(0-7)	6	13	
	Orta (8-17)	43	28	0,03
	Ağır(18 ve üzeri)	5	1	

  

Toraks BT Şiddetinin Koku Kaybı İyileşmesi Üzerine Etkisi

		Kısmi iyileşme veya yok	Tam iyileşme	<i>p</i>
BT Şiddeti	Hafif(0-7)	4	9	
	Orta (8-17)	10	18	0,73
	Ağır(18 ve üzeri)	0	1	

  

Toraks BT Şiddetinin Tat Kaybı Gelişmesi Üzerine Etkisi

		Yok	Var	<i>p</i>
BT Şiddeti	Hafif(0-7)	5	14	
	Orta (8-17)	41	30	0,003
	Ağır(18 ve üzeri)	6	0	

Toraks BT Şiddetinin Tat Kaybı İyileşmesi Üzerine Etkisi		Kısmi iyileşme veya yok	Tam iyileşme	<i>p</i>
BT Şiddeti	Hafif(0-7)	4	10	0,72
	Orta (8-17)	7	23	
	Ağır(18 ve üzeri)	0	0	

Akciğer tutulumuna göre hastalarda koku ve tat kaybı tablosu yukarıdaki gösterilmiştir. Akciğer tutulumu az olan hastalarda koku ve tat kaybı olması üzerinde anlamlı etkisi olduğu görüldü. ( $p=0,03-0,003$ )

Koku ve tat disfonksiyonu olan hastaların iyileşmesi üzerine toraks BT şiddetinin etkisi olmadığı görüldü. ( $p=0,73-0,72$ )

Tablo 9’de koku kaybı gelişmesi üzerine öngördürücü çıkan parametreler gösterilmiştir.

Tablo 9: Koku Kaybı Gelişmesi Üzerine Öngördürücü Olarak Anlamlı Çıkan Değerler			<i>p</i>
Prokalsitonin min	Yok N:54	0,065±0,084	0,02
	Var N:42	0,030±0,024	
Prokalsitonin max	Yok N:54	0,19±0,276	0,06
	Var N:42	0,108±0,129	
Prokalsitonin ort	Yok N:54	0,116±0,162	0,019
	Var N:42	0,061±0,046	

Hastalarımızı servisimizde yatışı süresince takip ederken her gün alınan kan değerleri takip altına alındı. Bu değerlerden istatistik çıkarabilmek için en düşük değer, en yüksek değer ve yatışı boyunca olan değerlerin ortalaması alınıp değerlendirildi.

Prokalsitonin koku kaybının gelişmesinin öngürülebilmesinde olarak anlamlı çıkan tek değerdi.

Koku kaybı yaşayan olgularımızın prokalsitonin en düşük değeri 0,030±0,024 iken, koku kaybı yaşamayan olgularımızın 0,065±0,084 idi. Koku kaybı yaşayan olgularımızın prokalsitonin en yüksek değeri 0,108±0,129 iken, koku kaybı yaşamayan olgularımızın 0,19±0,276 idi. Koku kaybı yaşayan olgularımızın prokalsitonin ortalama değeri 0,061±0,046 iken, koku kaybı yaşamayan olgularımızın 0,116±0,162 idi. Koku kaybı yaşamada prokalsitonin anlamlı etkisi olduğu görüldü( $p=0,02-0,06-0,019$ ). Prokalsitoninin düşük olması koku kaybı geçirme öngörüsü olarak kullanılabilir.

Tablo 10'de koku kaybının iyileşmesinde öngördürücü olarak kullanabilecek parametreler gösterilmiştir.

Tablo 10: Koku Kaybı İyileşmesi Üzerine Anlamli Çıkan Öngördürücü Değerler			<i>p</i>
NLR min	İyileşmeme veya Kısmi İyileşme N:14	5,02±3,51	0,003
	Tam İyileşmeN:28	2,54±1,52	
NLR max	İyileşmeme veya Kısmi İyileşme N:14	13,89±11,51	0,006
	Tam İyileşmeN:28	6,65±4,75	
NLR ort	İyileşmeme veya Kısmi İyileşme N:14	8,66±6,44	0,004
	Tam İyileşmeN:28	4,26±2,92	
d_NLR min	İyileşmeme veya Kısmi İyileşme N:14	3,19±2	0,002
	Tam İyileşmeN:28	1,73±0,85	
d_NLR max	İyileşmeme veya Kısmi İyileşme N:14	7,77±5,64	0,004
	Tam İyileşmeN:28	4,07±2,31	
d_NLR ort	İyileşmeme veya Kısmi İyileşme N:14	5,14±3,4	0,002
	Tam İyileşmeN:28	2,68±1,35	
NMR min	İyileşmeme veya Kısmi İyileşme N:14	13,15±8,14	0,008
	Tam İyileşmeN:28	8,18±3,44	
NMR max	İyileşmeme veya Kısmi İyileşme N:14	34,08±25,91	0,006
	Tam İyileşmeN:28	18,56±8,19	
NMR ort	İyileşmeme veya Kısmi İyileşme N:14	21,8±14,87	0,005
	Tam İyileşmeN:28	12,7±4,7	
PLR min	İyileşmeme veya Kısmi İyileşme N:14	254,35±168,28	0,042
	Tam İyileşmeN:28	172,42±86,45	
PLR max	İyileşmeme veya Kısmi İyileşme N:14	516,51±323,21	0,04
	Tam İyileşmeN:28	344,44±201,38	
PLR ort	İyileşmeme veya Kısmi İyileşme N:14	368,74±227,87	0,044
	Tam İyileşmeN:28	251,36±137,42	

Koku kaybının iyileşmesi üzerine anlamlı çıkan değerler NLR, d-NLR, NMR ve PLR idi.

Koku kaybı yaşamış ve tamamen iyileşen olgularımızın NLR'nin en düşük değeri 2,54±1,52 iken, koku kaybı yaşamış ve kısmi iyileşen veya iyileşmeyen olguların NLR'nin en düşük değeri 5,02±3,51 idi. Koku kaybı tamamen düzelen hastaların NLR'nin en yüksek değeri 6,65±4,75 iken, kısmi iyileşen veya iyileşmeyen hastaların NLR'nin en yüksek değeri 13,89±11,51 idi. Koku kaybı tamamen düzelen hastaların ortalama NLR değeri 4,26±2,92 iken, kısmi iyileşen veya iyileşmeyen hastaların ortalama NLR değeri 8,66±6,44 idi. Koku kaybının iyileşmesi üzerine NLR'nin anlamlı etkisi olduğu görüldü( $p=0,003-0,006-0,004$ ).

Koku kaybı yaşamış ve tamamen iyileşen olgularımızın d-NLR'nin en düşük değeri 1,73±0,85 iken, koku kaybı yaşamış ve kısmi iyileşen veya iyileşmeyen olguların d-NLR'nin en düşük

değeri  $3,19 \pm 2$  idi. Koku kaybı tamamen düzelen hastaların d-NLR'nin en yüksek değeri  $4,07 \pm 2,31$  iken, kısmi iyileşen veya iyileşmeyen hastaların d-NLR'nin en yüksek değeri  $7,77 \pm 5,64$  idi. Koku kaybı tamamen düzelen hastaların ortalama d-NLR değeri  $2,68 \pm 1,35$  iken, kısmi iyileşen veya iyileşmeyen hastaların ortalama d-NLR değeri  $5,14 \pm 3,4$  idi. Koku kaybının iyileşmesi üzerine d-NLR'nin anlamlı etkisi olduğu görüldü ( $p=0,002-0,004-0,002$ ).

Koku kaybı yaşamış ve tamamen iyileşen olgularımızın NMR'nin en düşük değeri  $8,18 \pm 3,44$  iken, koku kaybı yaşamış ve kısmi iyileşen veya iyileşmeyen olguların NMR'nin en düşük değeri  $13,15 \pm 8,14$  idi. Koku kaybı tamamen düzelen hastaların NMR'nin en yüksek değeri  $18,56 \pm 8,19$  iken, kısmi iyileşen veya iyileşmeyen hastaların NMR'nin en yüksek değeri  $34,08 \pm 25,91$  idi. Koku kaybı tamamen düzelen hastaların ortalama NMR değeri  $12,7 \pm 4,7$  iken, kısmi iyileşen veya iyileşmeyen hastaların ortalama NMR değeri  $21,8 \pm 14,87$  idi. Koku kaybının iyileşmesi üzerine NMR'nin anlamlı etkisi olduğu görüldü ( $p=0,008-0,006-0,005$ ).

Koku kaybı yaşamış ve tamamen iyileşen olgularımızın PLR'nin en düşük değeri  $172,42 \pm 86,45$  iken, koku kaybı yaşamış ve kısmi iyileşen veya iyileşmeyen olguların PLR'nin en düşük değeri  $254,35 \pm 168,28$  idi. Koku kaybı tamamen düzelen hastaların PLR'nin en yüksek değeri  $344,44 \pm 201,38$  iken, kısmi iyileşen veya iyileşmeyen hastaların PLR'nin en yüksek değeri  $516,51 \pm 323,21$  idi. Koku kaybı tamamen düzelen hastaların ortalama PLR değeri  $251,36 \pm 137,42$  iken, kısmi iyileşen veya iyileşmeyen hastaların ortalama NMR değeri  $368,74 \pm 227,87$  idi. Koku kaybının iyileşmesi üzerine PLR'nin anlamlı etkisi olduğu görüldü ( $p=0,042-0,04-0,044$ ).

Tablo 11: Tat Kaybı Gelişmesi Üzerine Öngördürücü Olarak Anlamlı Çıkan Değerler

			<i>p</i>
Prokalsitonin min	Yok N:52	$0,063 \pm 0,078$	0,087
	Var :N:44	$0,040 \pm 0,048$	
Prokalsitonin max	Yok N:52	$0,193 \pm 0,271$	0,056
	Var :N:44	$0,108 \pm 0,150$	
Prokalsitonin ort	Yok N:52	$0,118 \pm 0,156$	0,023
	Var :N:44	$0,061 \pm 0,072$	
CRP min	Yok N:52	$0,026 \pm 0,032$	0,063
	Var :N:44	$0,015 \pm 0,023$	
CRP max	Yok N:52	$0,098 \pm 0,083$	0,013
	Var :N:44	$0,062 \pm 0,054$	
CRP ort	Yok N:52	$0,059 \pm 0,054$	0,022
	Var :N:44	$0,036 \pm 0,039$	

Tat kaybı gelişmesi üzerine öngördürücü olarak kullanabilecek değerler tablo 11’de gösterilmiştir.

Tat kaybı yaşamada prokalsitonin ve CRP öngördürücü olarak anlamlı çıkan değerlerdi.

Tat kaybı yaşayan olgularımızın prokalsitonin en düşük değeri  $0,040\pm 0,048$  iken, tat kaybı yaşamayan olgularımızın  $0,063\pm 0,078$  idi. Tat kaybı yaşayan olgularımızın prokalsitonin en yüksek değeri  $0,108\pm 0,150$  iken, tat kaybı yaşamayan olgularımızın  $0,193\pm 0,271$  idi. Tat kaybı yaşayan olgularımızın prokalsitonin ortalama değeri  $0,061\pm 0,072$  iken, tat kaybı yaşamayan olgularımızın  $0,118\pm 0,156$  idi. Tat kaybı yaşamada prokalsitonin değerlerinin ortalamasının anlamlı etkisi olduğu görüldü ( $p=0,087-0,056-0,023$ ).

Tat kaybı yaşayan olgularımızın CRP’nin en düşük değeri  $0,015\pm 0,023$  iken, tat kaybı yaşamayan olgularımızın  $0,026\pm 0,032$  idi. Tat kaybı yaşayan olgularımızın CRP’nin en yüksek değeri  $0,062\pm 0,054$  iken, tat kaybı yaşamayan olgularımızın  $0,098\pm 0,083$  idi. Tat kaybı yaşayan olgularımızın CRP’nin ortalama değeri  $0,036\pm 0,039$  iken, tat kaybı yaşamayan olgularımızın  $0,059\pm 0,054$  idi. Tat kaybı yaşamada CRP’nin değerlerinden en yüksek ve ortalama değerinin anlamlı etkisi olduğu görüldü ( $p=0,063-0,013-0,022$ ).

Tablo 12’de tat kaybının iyileşmesi üzerine öngördürücü olarak kullanabilecek parametreler gösterilmiştir.

Tablo 12: Tat Kaybı İyileşmesi Üzerine Anlamlı Çıkan Öngördürücü Değerler			<i>p</i>
NLR min	İyileşmeme veya Kısmi İyileşme N:11	4,38±3,27	0,097
	Tam İyileşme N:33	2,89±2,25	
NLR max	İyileşmeme veya Kısmi İyileşme N:11	11,87±11,37	0,027
	Tam İyileşme N:33	6,45±4,51	
NLR ort	İyileşmeme veya Kısmi İyileşme N:11	7,44±6,09	0,043
	Tam İyileşme N:33	4,38±3,4	
d_NLR min	İyileşmeme veya Kısmi İyileşme N:11	2,83±1,65	0,11
	Tam İyileşme N:33	1,99±1,42	
d_NLR max	İyileşmeme veya Kısmi İyileşme N:11	6,9±5,88	0,027
	Tam İyileşme N:33	4,11±2,26	
d_NLR ort	İyileşmeme veya Kısmi İyileşme N:11	4,63±3,44	0,03
	Tam İyileşme N:33	2,85±1,76	
NMR min	İyileşmeme veya Kısmi İyileşme N:11	13,38±9,11	0,049
	Tam İyileşme N:33	9,07±4,78	
NMR max	İyileşmeme veya Kısmi İyileşme N:11	33,97±28,23	0,035
	Tam İyileşme N:33	20,57±12,59	

NMR ort	İyileşmeme veya Kısmi İyileşme N:11	21,84±16,41	0,028
	Tam İyileşme N:33	13,77±7,17	

Tat kaybının iyileşmesi üzerine anlamlı çıkan değerler NLR, d-NLR ve NMR idi.

Tat kaybı yaşamış ve tamamen iyileşen olgularımızın NLR'nin en düşük değeri 2,89±2,25 iken, tat kaybı yaşamış ve kısmi iyileşen veya iyileşmeyen olguların NLR'nin en düşük değeri 4,38±3,27 idi. Tat kaybı tamamen düzelen hastaların NLR'nin en yüksek değeri 6,45±4,51 iken, kısmi iyileşen veya iyileşmeyen hastaların NLR'nin en yüksek değeri 11,87±11,37 idi. Tat kaybı tamamen düzelen hastaların ortalama NLR değeri 4,38±3,4 iken, kısmi iyileşen veya iyileşmeyen hastaların ortalama NLR değeri 7,44±6,09 idi. Tat kaybının iyileşmesi üzerine NLR'nin en yüksek değeri ve ortalama değerinin anlamlı etkisi olduğu görüldü ( $p=0,097-0,027-0,043$ ).

Tat kaybı yaşamış ve tamamen iyileşen olgularımızın d-NLR'nin en düşük değeri 1,99±1,42 iken, tat kaybı yaşamış ve kısmi iyileşen veya iyileşmeyen olguların d-NLR'nin en düşük değeri 2,83±1,65 idi. Tat kaybı tamamen düzelen hastaların d-NLR'nin en yüksek değeri 4,11±2,26 iken, kısmi iyileşen veya iyileşmeyen hastaların d-NLR'nin en yüksek değeri 6,9±5,88 idi. Tat kaybı tamamen düzelen hastaların ortalama d-NLR değeri 2,85±1,76 iken, kısmi iyileşen veya iyileşmeyen hastaların ortalama d-NLR değeri 4,63±3,44 idi. Tat kaybının iyileşmesi üzerine d-NLR'nin en yüksek değeri ve ortalama değerinin anlamlı etkisi olduğu görüldü ( $p=0,11-0,027-0,03$ ).

Tat kaybı yaşamış ve tamamen iyileşen olgularımızın NMR'nin en düşük değeri 9,07±4,78 iken, tat kaybı yaşamış ve kısmi iyileşen veya iyileşmeyen olguların NMR'nin en düşük değeri 13,38±9,11 idi. Tat kaybı tamamen düzelen hastaların NMR'nin en yüksek değeri 20,57±12,59 iken, kısmi iyileşen veya iyileşmeyen hastaların NMR'nin en yüksek değeri 33,97±28,23 idi. Tat kaybı tamamen düzelen hastaların ortalama NMR değeri 13,77±7,17 iken, kısmi iyileşen veya iyileşmeyen hastaların ortalama NMR değeri 21,84±16,41 idi. Tat kaybının iyileşmesi üzerine NMR'nin anlamlı etkisi olduğu görüldü ( $p=0,049-0,035-0,028$ ).

## TARTIŞMA

Anosmi, Covid-19 hastalığının karakteristik semptomlarından biri olarak tanımlanmıştır. Hatta Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi için Covid-19 teşhisi için anahtar bir belirteç olarak kabul edilmektedir.(91) 2020 yılında yayınlanmış bir meta-analizde olfaktör disfonksiyon (OD) prevalansın %52,7 olduğu söylenmektedir.(92) Yatan hastalar üzerinde yapılmış çalışmalar OD prevalansının %25 (93) ve %34 (94) olduğunu göstermektedir. Biz de çalışmamızda, OD için prevalansı %34,5 bulduk. Diğer serilerde olduğu gibi bizim çalışmamızda da OD'lu hastalar daha genç yaşta, kadın yüzdesi daha yüksek ve daha az komorbiteye sahiptirler.(92,95,96) Bénézit ve ark.'ı tarafından COVID-19 hastalarında koku alma ve tat alma bozuklukları sırasıyla %75 ve %92.65 olarak bildirilmiştir.(97) Bizim çalışmamıza katılan hastalar, hastaneye yatış gerektirecek komorbiditeye ve Covid-19 hastalık şiddetine sahip oldukları için, biz bu hastalarda daha düşük olfaktör ve gustatuar disfonksiyon prevalans oranı bulduk. Hastalığın daha hafif olduğu, hastalığı ayakta geçirenlerde bu disfonksiyonların prevalansının daha yüksek olduğunu düşünüyoruz.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporlarına göre, 25 Nisan 2022 tarihi itibari ile 510 milyonun üzerinde COVID-19 vakasının %47,55'i erkek, %52,45'si kadın cins olarak bildirilmiştir (WHO, 2022). Yapılan çalışmalarda COVID-19'un cinsiyete göre dağılım oranları benzer olmasına rağmen erkek hastaların klinik seyrinin daha kötü olduğu vurgulanmıştır.(98) Çalışmamızda ise hastaların %45'si erkek, %55'i kadın cins ve ortalama yaşı  $58,46 \pm 21,03$  idi. Sonuçlarımız, literatürdeki COVID-19 olgularının cinsiyete göre dağılım oranlarına benzerdi.

Gold ve ark.'nın yaptığı meta-analizde, COVID-19 hastalarının %40.80'inde eşlik eden komorbid hastalık bildirilmiştir. Ek olarak ölümcül seyreden hastalarda komorbid hastalık varlığı iki kat daha yüksek bulunmuştur.(99) Bizim çalışmamızda ise olguların %55'inde komorbid hastalık mevcuttu. Koku kaybı olan hastalarda bu oran %47 iken tat kaybı olanlarda bu oran %52'ydi. Kontrol grubunda ek hastalık hastaların %60'ında mevcuttu. Literatürdeki çok sayıda araştırmada komorbid hastalık varlığı ile COVID-19 şiddeti arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir.(99,100,101) Bu sonucu kontrol grubunun çalışma grubundan daha yaşlı olmasına bağlıyoruz.

Wuhan'da yapılan 46.248 vakalık geniş kohortlu meta-analizde ise %17 ile HT varlığı COVID-19'a eşlik eden en sık komorbid hastalık olarak vurgulanmıştır.(102) İtalya serilerinde ölen hastalar üzerinde yapılan 3200 vakalık bir çalışmada HT sıklığı %73,8 olarak

bulunmuştur.(103) Biz çalışmamızda yatan hastalardaki HT sıklığını %35,8 (116/324) olarak bulduk çalışmaya dahil edilenlerde bu oran %30 olarak bulduk.

Aziz ve ark.'nın yaptığı sistemik inceleme ve meta-analizde, koku kaybı olanların olmayanlara kıyasla ciddi hastalıkla daha az ilişkili olduğunu görmüşler.(104) Talavera ve ark.'nın yaptığı çalışmada, koku kaybı olanların daha genç, daha az komorbiditeye sahip ve kadın ağırlıklı olduklarını bulmuşlar ve anosmili hastaların mortalitesinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada anosmili hastaların daha yüksek hemoglobin, lenfosit sayılarına sahip olduğu, daha düşük d-dimer ve CRP değerlerine sahip olduğunu göstermişlerdir.(93) Biz de çalışmamızda, koku ve/veya tat kaybı olan hastalarda, laboratuvar değerlerinin benzer olduğunu gördük.

COVID-19 ile ilişkili kötü prognostik göstergelerden biri de mevcut olan kronik akciğer hastalıklarının varlığıdır.(105) Keddie ve ark.'nın yaptığı çalışmada IL-6, CRP, IL-10, LDH ve TNF- $\alpha$ 'nın COVID-19 hastalarında oksijen gereksinimi, ARDS gelişimi, diyaliz ve ventilasyon dahil yoğun bakım gerekliliği gibi farklı yönlerinin göstergesi olduğunu göstermişler. (106) IL-6, CRP'yi uyaran güçlü bir proinflamatuvar sitokindir ve kötü sonuçla ilişkili COVID-19 sitokin fırtınasının itici gücü olarak tanımlanmıştır.(107) Şanlı ve ark.'nın yaptığı çalışmada, koku kaybı olanların olmayanlara göre daha düşük IL-6 değerlerine sahip olduklarını ve düşük IL-6 seviyelerinin daha düşük hastalık seyri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.(108) Bizim de görüşümüz CRP ve prokalsitonin yüksekliği, şiddetli hastalığın göstergesidir ve bu hastalarda koku ve/veya tat kaybı gelişme olasılığı düşüktür. CRP yüksekliği, daha agresif müdahale gerektiren yüksek riskli vakaları tahmin etmek için izolasyonda potansiyel olarak yeterli olabilir ve daha özel sitokin testlerinin gerekliliğini ortadan kaldırır. Benzer şekilde, hücre ölümü üzerine çoklu dokulardan salınan ve T-hücre proliferasyonu yoluyla aktive edilen LDH, etkinliği CRP'den daha düşük olmasına rağmen, pratik ve kolayca ölçülebilen bir biyobelirteç olabilir.(106) Biz çalışmamızda, koku ve tat kaybıyla LDH değerleri arasında bağlantı bulamadık. Bir diğer çalışmada, hastalık şiddetinin öngörülmesine en yüksek katkıyı yaş, komorbidite varlığı ve başvuru sırasındaki semptomların yanı sıra %LUC (Large Unstained Cell), NLR, D-dimer ve CRP gibi laboratuvar parametrelerinin sağladığını göstermişler.(109) Bizim çalışmamızı destekleyecek olan noktaları; NLR ve CRP'nin yüksek olması ağır hastalık yönünden değerlendirilebilir ve ağır hastalarda koku veya tat kaybı gelişme ihtimali düşük olacaktır. Çalışmamızda, koku veya tat kaybının gelişmesinde veya iyileşmesinde D-dimer ile anlamlı bir ilişki bulamadık.

Cheng ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, hastaneye yatış verilen hafif-orta Covid-19 hastalarının koku kaybı olanlar ile olmayanlar karşılaştırılmıştır. İki grup arasındaki yaş dağılımındaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır( $p=0,012$ ) fakat iki grup arasında komorbidite, cinsiyet ve laboratuvar bulguları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.(110) Biz çalışmamızda, yaşı, koku kaybında istatistiksel olarak anlamlı, tat kaybında istatistiksel olarak anlamlıya yakın bir fark bulduk (koku kaybında  $p=0,012$ , tat kaybında  $p=0,052$ ). Çalışmamızda koku ve tat kaybıyla ek hastalıklar ve cinsiyet arasında bir ilişki görmedik. Cheng ve ark.'dan farklı olarak bazı inflamatuvar değerler ile koku ve tat kaybı gelişmesinde ve/veya iyileşmesinde anlamlı fark olduğunu gördük.(110)

Hopkins ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, koku kaybı iyileşme oranını birkaç haftalık takiplerde %80'lerde bulmuşlardır.(111) Babaei ve ark.'ı ise yaptıkları çalışmada, 4 haftalık ve 8 haftalık sürede anosminin iyileşme oranını %88,5 ve %93.2 olarak bulmuşlardır.(112) Biz de çalışmamızda, hastalarımızı ortalama 12 hafta takip ettik ve iyileşme oranını koku kaybında %97 ve tat kaybında %100 olarak gördük. Sadece koku kaybı yaşayan 1 hastamızda 12 haftalık takipte hiçbir iyileşme olmadı.

Printza ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, hafif-orta-ağır Covid-19 hastalarında koku ve tat kaybı prevalansı arasında fark görmemişlerdir.(113) Çalışmamızda, hastalık şiddeti arttıkça koku ve tat kaybı gelişme prevalansını düşük bulduk.

Von Bartheld ve ark.'nın ve Yan ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda, hastaneye yatışı gerekmeyen hastalarda, kemosensöryel eksiklik prevalansının daha fazla olduğunu göstermişlerdir.(114,115) Bizim çalışmamız sadece hastaneye yatan hastalarla sınırlı olduğu için bu konuda bir yorum yapamıyoruz, fakat hastalık şiddeti arttıkça kemosensöryel defisit prevalansının azaldığını yatan hastalarda gösterdik.

Koku bozukluğu prevalansının yüksek olduğu hastanede yapılan yatan hasta kohortunda Moein ve ark.'ı COVID-19 şiddeti ile koku bozukluğu arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmiştir.(116) Biz çalışmamızda hastalık şiddeti ile koku ve/veya tat kaybı oluşma arasında ilişki olduğunu gösterdik.

## SONUÇLAR

Kulak burun boğaz hastalıkları pratiğinde tat ve koku fonksiyonları pandemi öncesinde göz ardı edilebiliyorken, pandemi sonrasında sıklığının artması ile daha önemli bir problem haline gelmiştir. Covid-19 hastalığında çok sık koku ve tat kaybı yaşayan hastalarımız vardır. Bizim bu çalışmada amacımız koku ve tat kaybı yaşama ihtimalini veya iyileşmesini öngörece parametrelerin olup olmadığını araştırmaktır. Literatür taramalarımızda çalışmamıza benzer bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar:

1. Olfaktör disfonksiyon(OD) prevalansını %33,3 bulduk.
2. Gustatuar disfonksiyon(GD) prevalansını %32,4 bulduk.
3. Olfaktör ve/veya gustatuar disfonksiyon prevalansını %34,5 bulduk
4. Koku bozukluğunun hastalık şiddeti ile ters orantılı olduğunu bulduk. Hastalık şiddeti arttıkça koku bozukluğu yaşama ihtimali azalmaktadır.
5. Tat bozukluğunun hastalık şiddeti ile ters orantılı olduğunu bulduk. Hastalık şiddeti arttıkça tat bozukluğu yaşama ihtimali azalmaktadır.
6. Olfaktör veya gustatuar disfonksiyonun cinsiyet ile ilişkisi olmadığını bulduk.
7. Koku bozukluğu yaşamada yaş anlamlı derecede ilişkili çıkmıştır.
8. Tat bozukluğu yaşamada yaş anlamlı dereceye yakın ilişkili çıkmıştır.( $p:0,052$ )
9. Madde 7 ve 8'deki durumu yaş ilerledikçe hastalığı şiddetli geçirme ihtimalinin artmasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz.
10. Koku veya tat bozukluğunun ek hastalıklarla ilişkili olmadığını bulduk.
11. Disfonksiyonların iyileşmesinde yaşı, cinsiyeti ve toraks BT skorunu ilişkisiz bulduk.
12. Pulse steroidler de dahil olmak üzere hastalık esnasında verilen sistemik steroid tedavisinin koku veya tat fonksiyonlarının iyileşmesi üzerine etkisi olmadığını gördük.
13. Toraks BT skorunun koku veya tat bozukluğu yaşamada ilişkili olduğunu bulduk. Hastalık şiddeti arttıkça disfonksiyon oluşma ihtimali azalmaktadır.
14. Koku kaybı oluşmasında prokalsitonin değeri öngördürücü olarak kullanılabilir. Prokalsitonin değerlerinin düşük olması disfonksiyon gelişebileceğini düşündürülebilir.
15. Koku kaybının iyileşmesinde, NLR, d\_NLR, NMR ve PLR değerleri arttıkça iyileşme olasılığı düşmektedir.
16. Tat kaybı oluşmasında prokalsitonin ve CRP değeri öngördürücü olarak kullanılabilir. Prokalsitonin ve CRP değerlerinin düşük olması disfonksiyon gelişebileceğini düşündürülebilir.

17. Tat kaybının iyileşmesinde, NLR, d\_NLR ve NMR değerleri arttıkça iyileşme olasılığı düşmektedir.

Hastalığı hafif geçirenlerde koku veya tat kaybı olması daha muhtemeldir ve enfektif değerlerin düşük olmasıyla birlikte OD ve GD'nun düzelmesi daha muhtemeldir. Çalışmamızın sonucunda enfektif parametrelerin yükselmesi ve toraks tutulumunun artması ile koku ve tat kaybı yaşama ihtimali düştüğünü gözlemledik. Alt solunum yolu daha çok tutulan ve enfektif değerleri yükselen hastalarda koku ve tat kaybı geçirme ihtimali azalmaktadır, enfektif parametrelerin yükselmesinin iyileşme üzerine negatif etkileri vardır. Toraks BT skorunun ve hastalık seyri sırasında verilen sistemik steroidin koku ve tat kaybının iyileşmesi üzerine etkisi olmadığı gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda koku ve tat kaybı anamnezle tespit edilmiş olup VAS ile değerlendirilmiştir. Pandemi şartlarından dolayı subjektif testler yapılamamıştır. Subjektif yapılan daha kapsamlı ve daha geniş çalışmalar yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

## KAYNAKÇA

1. Landis BN, Hummel T, Lacroix JS. Basic and clinical aspects of olfaction. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2005;30:69-105. doi:10.1007/3-211-27208-9\_3
2. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
3. Altundag A, Yıldırım D, Tekcan Sanli DE, et al. Olfactory Cleft Measurements and COVID-19-Related Anosmia. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;164(6):1337-1344. doi:10.1177/0194599820965920
4. Zahra SA, Iddawela S, Pillai K, Choudhury RY, Harky A. Can symptoms of anosmia and dysgeusia be diagnostic for COVID-19?. *Brain Behav.* 2020;10(11):e01839. doi:10.1002/brb3.1839
5. Moore L.K, Persaud T.V.N. Klinik Yönleri İle İnsan Embriyolojisi (Çev.Ed:Yıldırım B., Okar İ., Dalçık H.). PalmeYayıncılık, İstanbul,2002,1. Baskı, S.236-240, Nobel Tıp Kitapevleri LTD STİ
6. Sadler T.W. Langmans Medikal Embriyoloji (Çev.Ed: Basaklar A.C.). Ankara, 1996, 7.Baskı, s.315-322.
7. Van Cauwenberge P, Sys L, De Belder T, Watelet JB. Anatomy and physiology of the nose and the paranasal sinuses. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24(1):1-17. doi:10.1016/S0889-8561(03)00107-3
8. Anderson KJ, Henneberg M, Norris RM. Anatomy of the nasal profile. *J Anat.* 2008;213(2):210-216. doi:10.1111/j.1469-7580.2008.00924.x
9. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. Güneş Kitapevi Ltd Sti.,Ankara, 2004,1.Basım, 2004s 455- 472
10. Ural A. Nazal Septumun Cerrahi Anatomisi. *Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisinde Güncel Yaklaşım* 2006;2(3):9-12.
11. Keverne EB. The vomeronasal organ. *Science.* 1999;286(5440):716-720. doi:10.1126/science.286.5440.716
12. Kim IS, Chung YJ, Lee YI. An anatomic study on the overlap patterns of structural components in the keystone area in noses of koreans. *Clinical and Experimental*

- Otorhinolaryngology. 2008 Sep;1(3):158-160. DOI: 10.3342/ceo.2008.1.3.158. PMID: 19434249; PMCID: PMC2671748
13. Cole P. The four components of the nasal valve. *Am J Rhinol.* 2003;17(2):107-110.
  14. Moran DT, Rowley JC 3rd, Jafek BW, Lovell MA. The fine structure of the olfactory mucosa in man. *J Neurocytol.* 1982;11(5):721-746. doi:10.1007/BF01153516
  15. Prendergast PM. Neurologic anatomy of the nose. *Advanced Aesthetic Rhinoplasty.* Springer, Berlin, Heidelberg, 2013;17-23.
  16. Uraih LC, Maronpot RR. Normal histology of the nasal cavity and application of special techniques. *Environ Health Perspect.* 1990;85:187-208. doi:10.1289/ehp.85-1568325
  17. Shaida AM, Kenyon GS. The nasal valves: changes in anatomy and physiology in normal subjects. *Rhinology.* 2000;38(1):7-12.
  18. Mlynski GH. Physiology and pathophysiology of nasal breathing. *Nasal Physiology and Pathophysiology of Nasal Disorders.* Springer, Berlin, Heidelberg, 2013;257-272.
  19. Keck T, Leiacker R, Kühnemann S, Rettinger G. Heating of air in the nasal airways in patients with chronic sinus disease before and after sinus surgery. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2001;26(1):53-58. doi:10.1046/j.1365-2273.2001.00429.x
  20. Ballenger JJ. Anatomy and Physiology of the Nose and Paranasal Sinuses. In: Snow Jr Jb, Ballenger JJ, editors. *Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery.* Hamilton: BC Decker Inc. ; 2003. P. 547-560
  21. Önerci M. Endoskopik sinüs cerrahisi, 1999, E-kitap:12-17 68.
  22. Zhao K, Dalton P, Yang GC, Scherer PW. Numerical modeling of turbulent and laminar airflow and odorant transport during sniffing in the human and rat nose. *Chem Senses.* 2006;31(2):107-118. doi:10.1093/chemse/bjj008
  23. Hahn I, Scherer PW, Mozell MM. Velocity profiles measured for airflow through a large-scale model of the human nasal cavity. *J Appl Physiol* (1985). 1993;75(5):2273-2287. doi:10.1152/jappl.1993.75.5.2273
  24. Kelly JT, Prasad AK, Wexler AS. Detailed flow patterns in the nasal cavity. *J Appl Physiol* (1985). 2000;89(1):323-337. doi:10.1152/jappl.2000.89.1.323
  25. Tegoni M, Pelosi P, Vincent F, et al. Mammalian odorant binding proteins. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1482(1-2):229-240. doi:10.1016/s0167-4838(00)00167-9

26. Laffort P, Patte F, Etcheto M. Olfactory coding on the basis of physicochemical properties. *Ann N Y Acad Sci.* 1974;237(0):193-208. doi:10.1111/j.1749-6632.1974.tb49854.x
27. Bouvet JF, Delaleu JC, Holley A. The activity of olfactory receptor cells is affected by acetylcholine and substance P. *Neurosci Res.* 1988;5(3):214-223. doi:10.1016/0168-0102(88)90050-8
28. Doty RL, Frye R. Influence of nasal obstruction on smell function. *Otolaryngol Clin North Am.* 1989;22(2):397-411.
29. Jafek BW. Ultrastructure of human nasal mucosa. *Laryngoscope.* 1983;93(12):1576-1599. doi:10.1288/00005537-198312000-00011
30. Zhuo X, Gu J, Behr MJ, et al. Targeted disruption of the olfactory mucosa-specific Cyp2g1 gene: impact on acetaminophen toxicity in the lateral nasal gland, and tissue-selective effects on Cyp2a5 expression. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;308(2):719-728. doi:10.1124/jpet.103.060301
31. Graziadei PP, Karlan MS, Graziadei GA, Bernstein JJ. Neurogenesis of sensory neurons in the primate olfactory system after section of the fila olfactoria. *Brain Res.* 1980;186(2):289-300. doi:10.1016/0006-8993(80)90976-2
32. Patestas MA, Gartner LP. *A Textbook of Neuroanatomy* Malden: Blackwell Publishing; 2006 p:336-343
33. Shipley MT, McLean JH, Zimmer LA, Ennis M, The Olfactory system In: SwansonLW, Hokfelt T, eds *Handbook of Chemical Neuroanatomy Vol12 Integrated Systems of the CNS PART III* Amsterdam, Elsevier 1996 p:469-554
34. Hadley K, Orlandi RR, Fong KJ. Basic anatomy and physiology of olfaction and taste. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004;37(6):1115-1126. doi:10.1016/j.otc.2004.06.009
35. Wrobel BB, Leopold DA. Clinical assessment of patients with smell and taste disorders. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004;37(6):1127-1142. doi:10.1016/j.otc.2004.06.010
36. Mendoza JE, Foundas AL, *Clinical Neuroanatomy; A Neurobehavioral Approach* New York, Springer 2008 p:114-118, 252-253
37. Patestas MA, Gartner LP. *A Textbook of Neuroanatomy* Malden: Blackwell Publishing; 2006 p:336-343

38. Hendelham WJ. Atlas of Functional Neuroanatomy 2nd ed. Boca Raton CRC Taylor & Francis 2006 p:232-233
39. Gottfried JA, Deichmann R, Winston JS, Dolan RJ. Functional heterogeneity in human olfactory cortex: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci.* 2002;22(24):10819-10828. doi:10.1523/JNEUROSCI.22-24-10819.2002
40. Hekmat-Safe DS, Steinbrecht RA, Carlson JR. Coexpression of two odorant-binding protein homologs in *Drosophila*: implications for olfactory coding. *J Neurosci.* 1997;17(5):1616-1624. doi:10.1523/JNEUROSCI.17-05-01616.1997
41. Dere F. Nöroanatomi: Fonksiyonel Nöroloji Atlas ve Ders Kitabı Cilt-3 (3.baskı) 2000, Nobel Tıp Kitabevi, Adana. S:42-44
42. Bailey BJ, Johnson JT. Baş ve Boyun Cerrahisi – Otolarengoloji. 2011 Lippincott Williams & Wilkins. Vol 1:21;289-305
43. Leopold Donald. Otolarengology Head & Neck Surgery. Vol 2 3rd ed. Ed. Charles W.Cummings. Mosby Year Book, Inc. 1993: 770-798
44. Wrobel BB, Leopold DA. Clinical assessment of patients with smell and taste disorders. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004;37(6):1127-1142. doi:10.1016/j.otc.2004.06.010
45. Yıldırım Y., Veyseller B., Yenigün B., Aksoy F., Özturan O. Evaluations of Smell Threshold Levels and Smell Identification Scores in Turkish Population, *Bezmialem Science* 2015; 3: 54-60
46. Ottoson D. The Electro-olfactogram. *Olfaction* 1971. pp 95-131
47. Finkenzeller P. Gemittelte EEG-Potentiale bei Olfactorischer Reizung. *Pfluegers Arch* 1966. 292:76-80
48. Matern G, Matthias C, Mrowinski D. Olfaktorisch evozierte Potentiale (OEP) und Contingent Negative Variation (CNV) bei der Begutachtung von Riechstörungen [Olfactory evoked potentials and contingent negative variation in expert assessment of disordered sense of smell]. *Laryngorhinootologie.* 1995;74(2):118-121. doi:10.1055/s-2007-997702
49. Furukawa M, Kamide M, Miwa T, Umeda R. Significance of intravenous olfaction test using thiamine propyldisulfide (Alinamin) in olfactometry. *Auris Nasus Larynx.* 1988;15(1):25-31. doi:10.1016/s0385-8146(88)80006-3

50. İncesulu A. Koku ve Tat. Can Koç. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, 2013, Güneş Kitabevi: 397-410.
51. Özcan M. Burun Anatomisi ve Fizyolojisi. Ankara 2004, Editör Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi, Güneş Kitabevi, Bölüm 5(3), 455-463
52. Henkin RI, Larson AL, Powell RD. Hypogeusia, dysgeusia, hyposmia, and dysosmia following influenza-like infection. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1975;84(5 Pt 1):672-682. doi:10.1177/000348947508400519
53. Howell J, Costanzo RM, Reiter ER. Head trauma and olfactory function. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2018;4(1):39-45. Published 2018 Mar 14. doi:10.1016/j.wjorl.2018.02.001.
54. Doty RL. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol Dis.* 2012;46(3):527-552. doi:10.1016/j.nbd.2011.10.026
55. Phillips KA, Menard W. Olfactory reference syndrome: demographic and clinical features of imagined body odor. *Gen Hosp Psychiatry.* 2011;33(4):398-406. doi:10.1016/j.genhosppsy.2011.04.004
56. Frasnelli JA, Temmel AF, Quint C, Oberbauer R, Hummel T. Olfactory function in chronic renal failure. *Am J Rhinol.* 2002;16(5):275-279.
57. Henkin RI, Schechter PJ, Friedewald WT, Demets DL, Raff M. A double blind study of the effects of zinc sulfate on taste and smell dysfunction. *Am J Med Sci.* 1976;272(3):285-299. doi:10.1097/00000441-197611000-00006
58. Bailey BJ, Johnson JT. Baş Boyun Cerrahisi Otolarengoloji 4th Ed. Kısım 41 Tat Lippincott Williams & Wilkins 2011 pp 567-578
59. Can Koç Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi , 2nd ed. p:825-849
60. Taylor M. Physiology of the nose, paranasal sinuses, and nasopharynx. English GM ed. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1988; 2.cilt, 3. Bölüm, sayfa 1 -75.
61. Koç C . Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Güneş Kitabevi Ankara 2013 2.baskı ; p:405-406.
62. Travers JB. Physiology. Ed. CW Cummings, Mosby Year Book, 2.baskı, 1993; Bölüm 65, s. 1113-1127.
63. Travers SP, Nicklas K. Taste bud distribution in the rat pharynx and larynx, *Anat Rec* 1990, 227; 373- 379
64. Witt M, Reutter K, Miller IJ. Morphology of peripheral taste system. Chapter 32. *Handbook of Olfaction and Gustation* 2003 pp:753-757

65. Beldler LM, Smallman RL. Renewal of cell within taste buds, *J Cell Biol*, 1965, 27:263-272
66. Travers JB, Travers SP, Norgren R. Gustatory neural processing in the hindbrain. *Annu Rev Neurosci.* 1987;10:595-632. doi:10.1146/annurev.ne.10.030187.003115
67. Gilbertson TA, Matgolskee RF, Molecular Physiology of gustatory transduction, Chapter 34 Handbook of Gustation and Olfaction 2003. Pp:534,536
68. Nelson G, Hoon MA, Chandrashekar J, Zhang Y, Ryba NJ, Zuker CS. Mammalian sweet taste receptors. *Cell.* 2001;106(3):381-390. doi:10.1016/s0092-8674(01)00451-2
69. Miller IJ Jr. Peripheral interactions among single papilla inputs to gustatory nerve fibers. *J Gen Physiol.* 1971;57(1):1-25. doi:10.1085/jgp.57.1.1
70. Inglis J. Miller, Jr, Frank E. Reedy, Jr, Quantification of fungiform papillae and taste pores in living human subjects, *Chemical Senses*, Volume 15, Issue 3, 1990, Pages 281-294, <https://doi.org/10.1093/chemse/15.3.281>
71. Bealer SL, Smith DV. Multiple sensitivity to chemical stimuli in single human taste papillae. *Physiol Behav.* 1975;14(6):795-799. doi:10.1016/0031-9384(75)90072-4
72. Miller AJ. Deglutition. *Physiol Rev.* 1982;62(1):129-184. doi:10.1152/physrev.1982.62.1.129
73. Collings VB, Human test responses as a function of locus of stimulation on the tongue and soft palate. *Percept Psychophys*, 1974, 16: 169-174
74. Jeppson P-H, Hallen O. The taste after operation for otosclerosis. *Proc Otol Rhinol J Laryngol* 1971 33: 215-221
75. Shafer DM, Frank ME, Gent JF, Fischer ME. Gustatory function after third molar extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;87(4):419-428. doi:10.1016/s1079-2104(99)70240-4
76. Miyaoka Y, Sawada M, Sakaguchi T, Shingai T. Sensation of thirst in normal and laryngectomized man. *Percept Mot Skills.* 1987;64(1):239-242. doi:10.2466/pms.1987.64.1.239
77. Hamilton RB, Norgren R. Central projections of gustatory nerves in the rat. *J Comp Neurol.* 1984;222(4):560-577. doi:10.1002/cne.902220408

78. Pritchard TC, Hamilton RB, Morse JR, Norgren R. Projections of thalamic gustatory and lingual areas in the monkey, *Macaca fascicularis*. *J Comp Neurol*. 1986;244(2):213-228. doi:10.1002/cne.902440208
79. Rolls ET, Scott TR. Central taste anatomy and physiology Chapter 33 Handbook of olfaction and gustation. 2003 pp: 782-787
80. Heck GL, Mierson S, DeSimone JA. Salt taste transduction occurs through an amiloride-sensitive sodium transport pathway. *Science*. 1984;223(4634):403-405. doi:10.1126/science.6691151
81. Hiiemae, K.M. Masticatory movements in primitive mammals. In "Mastication" 1976 Wright and Sons, Bristol. ( D.J. Anderson and B. Matthews, eds.), pp. 105–118.
82. Travers JB, Travers SP. Physiology of the Oral Cavity. Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery, 2005 4th ed. volume 2, Elsevier Mosby: 1421- 36.
83. Welge-Luessen A, Hummel T. Management of Taste and Smell Disorders. Thieme, 2014, Section 5. 78-84
84. WETHERILL GB, LEVITT H. SEQUENTIAL ESTIMATION OF POINTS ON A PSYCHOMETRIC FUNCTION. *Br J Math Stat Psychol*. 1965;18:1-10. doi:10.1111/j.2044-8317.1965.tb00689.x
85. Gil-Carcedo LM, Vallejo LA, Gil-Carcedo E. Structure of the principal olfactory tract. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122(1):129-138. doi:10.1016/S0194-5998(00)70161-6
86. Jias LM, Ellison G. Chronic nicotine induces a specific appetite for sucrose in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1990;35(2):489-491. doi:10.1016/0091-3057(90)90192-k
87. Heman-Ackah S, Pensak MA. Incidental finding of dysgeusia relieved by injections of botulinum toxin A. *Laryngoscope*. 2005 May;115(5):844-5. doi: 10.1097/01.MLG.0000157692.28929.1A. PMID: 15867651.
88. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is probable : interim guidance. Jan 11, 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330854>
89. Ministry TH. Turkish Health Ministry. Guidance To COVID-19 (SARS Cov2 Infection). [cited 2020 May 18]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/COVID-19-ingilizce-dokumanlar.html>

90. Saeed GA, Gaba W, Shah A, et al. Correlation between Chest CT Severity Scores and the Clinical Parameters of Adult Patients with COVID-19 Pneumonia. *Radiol Res Pract.* 2021;2021:6697677. Published 2021 Jan 6. doi:10.1155/2021/6697677
91. Symptoms of Coronavirus, US Centers for Disease Control and Prevention, 2020, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html> Published 2020. Accessed May 25, 2020.
92. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163(1):3-11. doi:10.1177/0194599820926473
93. Talavera B, García-Azorín D, Martínez-Pías E, et al. Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID-19. *J Neurol Sci.* 2020;419:117163. doi:10.1016/j.jns.2020.117163
94. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):889-890. doi:10.1093/cid/cia330
95. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA.* 2020;323(20):2089-2090. doi:10.1001/jama.2020.6771
96. Whitcroft KL, Hummel T. Olfactory Dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management. *JAMA.* 2020;323(24):2512-2514. doi:10.1001/jama.2020.8391
97. Bénézit F, Le Turnier P, Declerck C, et al. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(9):1014-1015. doi:10.1016/S1473-3099(20)30297-8
98. Tadiri CP, Gisinger T, Kautzy-Willer A, et al. The influence of sex and gender domains on COVID-19 cases and mortality [published correction appears in CMAJ]. 2021 Feb 16;193(7):E252]. *CMAJ.* 2020;192(36):E1041-E1045. doi:10.1503/cmaj.200971
99. Ng WH, Tipih T, Makoah NA, et al. Comorbidities in SARS-CoV-2 Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *mBio.* 2021;12(1):e03647-20. Published 2021 Feb 9. doi:10.1128/mBio.03647-20
100. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China

- [published correction appears in JAMA. 2021 Mar 16;325(11):1113]. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
101. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
  102. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91-95. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017
  103. Palmieri L, Andrianou X, Bella A, Bellino S, Boros S, Canevelli M, et al. 2020. Available at: [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019\\_20\\_marzo\\_eng.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_20_marzo_eng.pdf)
  104. Aziz M, Goyal H, Haghbin H, Lee-Smith WM, Gajendran M, Perisetti A. The Association of "Loss of Smell" to COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med Sci*. 2021;361(2):216-225. doi:10.1016/j.amjms.2020.09.017
  105. Leung JM, Yang CX, Tam A, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000688. Published 2020 May 14. doi:10.1183/13993003.00688-2020
  106. Keddie S, Ziff O, Chou MKL, et al. Laboratory biomarkers associated with COVID-19 severity and management. *Clin Immunol*. 2020;221:108614. doi:10.1016/j.clim.2020.108614
  107. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):128-136.e4. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.008
  108. Sanli DET, Altundag A, Kandemirli SG, et al. Relationship between disease severity and serum IL-6 levels in COVID-19 anosmia. *Am J Otolaryngol*. 2021;42(1):102796. doi:10.1016/j.amjoto.2020.102796
  109. Bastug A, Bodur H, Erdogan S, et al. Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe prognosis. *Int Immunopharmacol*. 2020;88:106950. doi:10.1016/j.intimp.2020.106950

110. Cheng MY, Hsih WH, Ho MW, et al. Younger adults with mild-to-moderate COVID-19 exhibited more prevalent olfactory dysfunction in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021;54(5):794-800. doi:10.1016/j.jmii.2021.01.006
111. Hopkins C, Surda P, Whitehead E, Kumar BN. Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic - an observational cohort study. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;49(1):26. Published 2020 May 4. doi:10.1186/s40463-020-00423-8
112. Babaei A, Iravani K, Malekpour B, Golkhar B, Soltaniesmaeili A, Hosseinialhashemi M. Factors associated with anosmia recovery rate in COVID-19 patients [published online ahead of print, 2021 Nov 2]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2021;6(6):1248-1255. doi:10.1002/lio2.690
113. Printza A, Katotomichelakis M, Valsamidis K, et al. Smell and Taste Loss Recovery Time in COVID-19 Patients and Disease Severity. *J Clin Med.* 2021;10(5):966. Published 2021 Mar 2. doi:10.3390/jcm10050966
114. von Bartheld CS, Hagen MM, Butowt R. Prevalence of Chemosensory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis Reveals Significant Ethnic Differences. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(19):2944-2961. doi:10.1021/acchemneuro.0c00460
115. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Ostrander BT, DeConde AS. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(7):821-831. doi:10.1002/alr.22592
116. Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(8):944-950. doi:10.1002/alr.22587
117. A. Drake-Lee. The physiology of the nose and paranasal sinuses. In: G.K. Alan (ed). *Scott Brown's Otolaryngology* (6th ed), 1997. Vol.1. Oxford. Butterworth-Hienemann, 1/6/1-1/6/21.