



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DIYABETİK HASTALARDA SANTRAL VE PERİFERİK KOKU
YOLLARININ MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Selmin Perihan KÖMÜRCÜ ERKMEN

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE-2020



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DİYABETİK HASTALARDA SANTRAL VE PERİFERİK KOKU
YOLLARININ MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Selmin Perihan KÖMÜRCÜ ERKMEN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç.Dr.Mikail İNAL

KIRIKKALE-2020

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın yürütülmesi sırasında ve asistanlığım süresince bana her zaman destek olan, tecrübe ve bilgisini esirgemeyen tez danışmanım Doç.Dr.Mikail İNAL'a büyük teşekkür borçluyum.

Uzmanlık eğitimim boyunca deneyimlerinden faydalanma olanağı bulduğum, eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşan, manevi desteklerini gördüğüm değerli hocalarıma sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık dönemince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm doktor arkadaşlarıma, bölüm sekreterlerine ve personellerine teşekkürlerimi sunuyorum.

Her zaman yanımda olan, tüm hayatım boyunca bana destek olan, bu günlere gelmemi sağlayan sevgili annem, babam ve kardeşime,

Sevgi, desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli eşim Fırat ERKMEN'e teşekkür ederim.

Dr. Selmin Perihan KÖMÜRCÜ ERKMEN

Kırıkkale-2020

TUTANAKTIR

Radyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlimiz Dr. Selmin Perihan KÖMÜRCÜ ERKMEN'in Doç.Dr.Mikail İnal danışmanlığında yürütülmüş olan "Diyabetik Hastalarda Santral ve Periferik Koku Yollarının Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile Değerlendirilmesi" isimli tezinin Tıp ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19.Maddesinin 4.Fıkrası "Jüri en geç bir ay içerisinde uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir." hükmü gereğince Araştırma Görevlisi Dr. Selmin Perihan KÖMÜRCÜ ERKMEN savunmasını vererek, uzmanlık eğitimi tezinde başarılı bulunmuştur.

Tez Savunma Tarihi: 03.07.2020

ÜYE

Doç.Dr.Mikail İNAL
Kırıkkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Kırıkkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hastanesi
Doç.Dr.Mikail İNAL
Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı
Dip.Tes.No: 75559

ÜYE

Doç.Dr.Mehmet Hamdi ŞAHAN
Gaziantep Üniversitesi
Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Doç.Dr.Öğr.Üyesi Mehmet H.ŞAHAN
Gaziantep Üniversitesi
Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı
Dip.No:69541 Tes.No:96587

ÜYE

Dr.Öğretim Üyesi Neşe ASAL
Kırıkkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Kırıkkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hastanesi
Yrd.Doç.Dr. Neşe ASAL
Radyoloji Anabilim Dalı
Dip.Tes.No: 87799

ÖZET

Diyabetes Mellitus (DM) dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen küresel bir halk sağlığı sorunudur. Diyabetes mellitusun makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarının yanında koku alma disfonksiyonuna yol açtığı bilinmektedir.

Çalışmamızın amacı Tip 2 DM tanılı hastaların santral ve periferik koku yollarında sağlıklı bireylere kıyasla beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) meydana gelen değişiklikleri araştırmaktır.

Bu çalışmada, geçmişe dönük olarak tarananlar bireyler arasından, beyin MRG'si olan DM tanılı 123 hasta ile DM tanısı olmayan 123 kontrol olmak üzere toplam 246 birey çalışmaya dahil edildi.

Olfaktor sulkus derinliği, olfaktor bulbus volümü, insular girus alanı, korpus amigdala alanı ölçümleri yapıldı. Elde edilen ölçümler istatistiksel olarak analiz edildi.

Araştırmaya dahil edilen tüm bireylerin yaş ortalaması 48.9 ± 6.9 (min:20-maks:65) yıl olup DM tanılı hastaların yaş ortalaması 48.9 ± 7.0 (min:20-maks:65) yıl ve sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması 48.8 ± 6.9 (min:20-maks:64) yıl idi. Çalışma grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

İncelenen tüm bireylerin %52.8'i kadın iken %47.2'si erkekti. Aynı şekilde hem DM tanılı hastaların hem de sağlıklı kontrollerin %52.8'i kadın ve %47.2'si erkekti. Çalışma grupları cinsiyet açısından benzerdi ($p > 0.05$).

Hastalar ortalama 9.2 ± 5.1 (min:2-maks:30) yıldır DM tanısına sahip iken HbA1c ortalaması yüzde 8.1 ± 1.0 (min:6.5-maks:10.0) idi. Hastaların %52.8'i insülin, %77.2'si ise oral antidiyabetik (OAD) ilaç kullanırken %30.1'i hem insülin hem de OAD ilaç kullanıyordu.

Araştırmaya dahil edilen bireylerde periferik koku merkezine ait yapılar olan olfaktor bulbusun volümü ve olfaktor sulkusun derinliği, santral koku merkezine ait yapılar olan insular girusun alanı ve korpus amigdalanın alanı değerlendirildi. Sağ olfaktor sulkus derinliği DM tanılı hastalarda 6.6 ± 0.7 ve kontrol grubunda 7.4 ± 0.7 'ydi ($p < 0.01$). Sol olfaktor sulkus derinliği DM tanılı hastalarda 6.2 ± 0.6 ve kontrol grubunda 6.9 ± 0.6 'ydi ($p < 0.01$). Sağ olfaktor bulbus volümü DM tanılı hastalarda 22.5 ± 7.1 ve kontrol grubunda 30.0 ± 7.0 'ydi ($p < 0.01$). Sol olfaktor bulbus volümü DM tanılı hastalarda 22.5 ± 6.9 ve kontrol grubunda 29.8 ± 6.1 'di ($p < 0.01$). Sağ insular girus alanı DM tanılı hastalarda 303.3 ± 22.4 ve kontrol grubunda 330.8 ± 27.0 'ydi

($p<0.01$). Sol insular girus alanı DM tanılı hastalarda 300.1 ± 21.8 ve kontrol grubunda 328.2 ± 29.7 'ydi ($p<0.01$). Sağ amigdala alanı DM tanılı hastalarda 120.3 ± 19.6 ve kontrol grubunda 149.9 ± 17.8 'di ($p<0.01$). Sol amigdala alanı DM tanılı hastalarda 121.7 ± 17.7 ve kontrol grubunda 149.0 ± 16.9 'du ($p<0.01$).

Araştırmaya dahil edilen DM tanılı hastalarla sağlıklı kontroller arasında tüm sağ ve sol olfaktor sulkus derinliği, olfaktor bulbus hacmi, insular girus alanı, korpus amigdala alanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). DM tanılı hastaların sağ ve sol olfaktor sulkus derinliği, olfaktor bulbus hacmi, insular girus alanı ve korpus amigdala alanı sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak düşüktü.

Bu çalışma DM ve koku yolları ile ilgili ilk konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışması olma özelliği taşımakta olup bu çalışmanın DM tanılı hastalarda sıklıkla göz ardı edilen koku bozukluğunun saptanabilmesinde radyolojik olarak yol gösterici olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Diyabetes Mellitus, Koku, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Beyin, Santral Koku Bölgesi, Periferik Koku Bölgesi

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is a global public health problem affecting millions of people worldwide. In addition to macrovascular and microvascular complications of diabetes mellitus, diabetes mellitus is known to cause olfactory dysfunction.

The aim of our study is to investigate changes in the central and peripheral regions of smell in adults with Type 2 DM compared to healthy adults by cranial magnetic resonance imaging (MRI).

In our study, changes Type 2 diabetes mellitus (DM) compared to healthy individuals were examined.

In this study, 246 adults, including 123 patients with DM with cranial MRI and 123 patients without DM, were included in the study.

Olfactory sulcus depth, olfactory bulb volume, insular gyrus area, corpus amygdala area measurements were made. The measurements obtained were statistically analyzed.

The average age of all individuals included in the study is 48.9 ± 6.9 (min: 20-max: 65) years and the average age of patients with DM was 48.9 ± 7.0 (min: 20-max: 65) years and the mean age of healthy controls was 48.8 ± 6.9 (min: 20-max: 64) years. There was not statistically significant difference between the study groups in terms of age ($p > 0.05$).

52.8% of all individuals examined were female, 47.2% were male. Similarly, 52.8% of patients with DM and healthy controls were female and 47.2% were male. The study groups were similar in gender ($p > 0.05$).

Patients with DM for an average of 9.2 ± 5.1 (min: 2-max: 30) years and the mean of HbA1c was 8.1 ± 1.0 percent (min: 6.5-max: 10.0). 58% of the patients were using insulin and 77.2% of the patients were using oral antidiabetic (OAD) medication. 30.1% were patients using both insulin and OAD medication.

In individuals included in the research, the volume of the olfactory bulb and the depth of the olfactory sulcus, which are the structures of the peripheral regions of smell, the area of the insular gyrus and the corpus amygdala, the structures of the central regions of smell were evaluated.

The right olfactory sulcus depth was 6.6 ± 0.7 in patients with DM and 7.4 ± 0.7 in the control group ($p < 0.01$). The left olfactory sulcus depth was 6.2 ± 0.6 in patients with DM and 6.9 ± 0.6 in the control group ($p < 0.01$). The right olfactory bulb volume was 22.5 ± 7.1 in

patients with DM and 30.0 ± 7.0 in the control group ($p < 0.01$). Left olfactory bulbus volume was 22.5 ± 6.9 in patients with DM and 29.8 ± 6.1 in the control group ($p < 0.01$). The right insular gyrus area was 303.3 ± 22.4 in patients with DM and 330.8 ± 27.0 in the control group ($p < 0.01$). Left insular gyrus area was 300.1 ± 21.8 in patients with DM and 328.2 ± 29.7 in the control group ($p < 0.01$). The right amygdala area was 120.3 ± 19.6 in patients with DM and 149.9 ± 17.8 in the control group ($p < 0.01$). The left amygdala area was 121.7 ± 17.7 in patients with DM and 149.0 ± 16.9 in the control group ($p < 0.01$).

A statistically significant difference was found between the patients with DM and healthy controls in terms of all right and left olfactory sulcus depth, olfactory bulbus volume, insular gyrus area, corpus amygdala area ($p < 0.05$). Right and left olfactory sulcus depth, olfactory bulbus volume, insular gyrus area and corpus amygdala area were significantly lower than healthy controls.

This study is the first conventional magnetic resonance imaging study on DM and smell pathways, and we believe that this study will be a radiological guide in detecting smell disorder, which is often overlooked in patients with DM.

Keywords: Diabetes Mellitus, Smell, Magnetic Resonance Imaging, Brain, Central Regions of Smell, Peripheral Regions of Smell

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÇİZELGE LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
1 GİRİŞ	1
2 GENEL BİLGİLER	2
2.1 Koku	2
2.1.1 Olfaktor Sistem	2
2.1.1.1 Olfaktor Alan	2
2.1.1.2 Olfaktor Sinir	5
2.1.1.3 Olfaktor Bulbus	6
2.1.1.4 Olfaktor Bulbus Projeksiyonları	8
2.1.2 Koku Fizyolojisi	10
2.1.3 Koku Bozuklukları	12
2.1.3.1 Koku Alma Bozukluklarının Etyolojisi	13
2.1.3.1.1 Burun ve Hava Yolundaki Lezyonlar	13
2.1.3.1.2 Enfeksiyonlar	14
2.1.3.1.3 Metabolik Nedenler	15
2.1.3.1.4 Tümörler	15
2.1.3.1.4.1 İntranazal Tümörler	16
2.1.3.1.4.2 İntrakranial Tümörler	17
2.1.3.1.5 Nörolojik Nedenler	17
2.1.3.1.6 Endokrin Nedenler	18
2.1.3.1.7 Konjenital Nedenler	19
2.1.3.1.8 Travma	19
2.1.3.1.9 İlaçlar	20
2.1.3.1.10 Kimyasal Gazlar	21
2.1.3.1.11 Endüstri Tozları	22
2.1.3.1.12 Kronik Sigara Kullanımı	22
2.1.3.1.13 Tıbbi Girişim	22
2.1.3.1.14 Psikiyatrik Nedenler	23
2.1.3.1.15 Presbiosmi	24
2.2 DİYABETES MELLİTUS	25
2.2.1 Tanımı	25
2.2.2 Tarihçe	25
2.2.3 Epidemiyoloji	25
2.2.4 Tarama	26
2.2.4.1 Tip 1 Diyabet Taraması	26

2.2.4.2	Tip 2 Diyabet Taraması	27
2.2.5	Tip 1 DM	30
2.2.6	Tip 2 DM	31
2.2.7	Gestasyonel Diyabetes Mellitus	31
2.2.8	Gençlerde Görülen Erişkin Tip Diyabet (Maturity Onset Diabetes of the Young; MODY).....	33
2.2.9	Diyabetes Mellitus Semptomları	34
2.2.10	Diyabetes Mellitus Komplikasyonları	34
2.2.10.1	Diyabetin Akut Komplikasyonları.....	35
2.2.10.2	DM Kronik Komplikasyonları.....	36
2.2.10.2.1	Makrovasküler Komplikasyonlar	36
2.2.10.2.1.1	Koroner Arter Hastalığı (KAH) ve Ateroskleroz	36
2.2.10.2.1.2	Serebrovasküler Olay (SVO).....	36
2.2.10.2.1.3	Periferik Vasküler Hastalık.....	37
2.2.10.2.1.4	Hipertansiyon (HT).....	37
2.2.10.2.2	Mikrovasküler Komplikasyonlar	37
2.2.10.2.2.1	Diyabetik Kardiyomyopati	37
2.2.10.2.2.2	Diyabetik Retinopati	38
2.2.10.2.2.3	Diyabetik Nefropati	38
2.2.10.2.2.4	Diyabetik Nöropati	38
2.2.10.2.2.5	Gastroparezi	39
2.2.11	Diyabet ve Koku	39
2.3	MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG)	42
2.3.1	Atomik Partiküller ve Manyetizma	43
2.3.2	Protonların Spin Hareketi	44
2.3.3	Atom ve Magnet	44
2.3.4	Salınım Hareketi (precession) ve Larmor Denklemi	44
2.3.5	Rezonans ve RF Puls	45
2.3.6	Relaksasyon ve Sinyal kaydı	46
2.3.6.1	Serbest indüksiyon kaybı, Alıcı sargı ve Sinyal kaydı.....	46
2.3.6.2	Relaksasyon	46
2.3.6.3	Transvers Relaksasyon	47
2.3.6.4	Longitudinal Relaksasyon (T1)	48
2.3.6.5	T1 ve T2 Relaksasyon Eğrileri	48
3	GEREÇ VE YÖNTEM.....	51
3.1	HASTA SEÇİMİ	51
3.2	ÖLÇÜMLER	53
3.3	İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	58
4	BULGULAR.....	59
5	TARTIŞMA.....	66
6	SONUÇLAR.....	74
	KAYNAKLAR.....	75

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Olfaktor Alanın Sagittal Görünütüsü	3
Şekil 2.2 Olfaktör reseptör nöronlarının olfaktör bulbusa projeksiyonlarını gösteren şematik çizim.....	5
Şekil 2.3 Olfaktör Epitel Ve Diğer Koku Hücrelerinin Görünümü.....	6
Şekil 2.4 Olfaktor Bulbus Tabakaları	7
Şekil 2.5 Olfaktor Yolaklar	9
Şekil 2.6 Koku Yolağı	10
Şekil 2.7 Diyabet ve Koku.....	42
Şekil 3.1 Koronal Planda T2 Ağırlıklı Görüntüde Olfaktor Sulkus Derinliği.....	54
Şekil 3.2 Koronal Planda T2 Ağırlıklı Görüntüde Olfaktor Bulbus.....	55
Şekil 3.3 Aksiyel Planda FLAIR Görüntüde İnsular Girus Alanı	56
Şekil 3.4 Aksiyel Planda T1 Ağırlıklı Görüntüde Korpus Amigdala Alanı.....	57

ÇİZELGE LİSTESİ

Tablo 2.1 Diyabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri(*).....	28
Tablo 2.2 Diyabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflaması	29
Tablo 2.3 Gestasyonel diyabet tanı kriterleri.....	32
Tablo 2.4 Hipoglisemi Sınıflaması.....	36
Tablo 4.1 Çalışma Grupları Arasında Yaşın Ve Cinsiyetin Dağılımı	59
Tablo 4.2 DM tanılı hastaların hastalıkları ile ilgili bazı özellikleri	60
Tablo 4.3 Çalışma gruplarının arasında santral ve periferik koku yollarına ait MRG parametrelerinin dağılımı.....	61
Tablo 4.4 DM tanılı hastaların DM süresi ve HbA1c düzeyi ile MRG parametreleri arasındaki ilişki.....	62
Tablo 4.5 DM Tanılı Hastaların Cinsiyetleri Arasında Santral Ve Periferik Koku Yollarına Ait MRG Parametrelerinin Dağılımı.....	63
Tablo 4.6 DM Tanılı Hastaların İnsülin Kullanma Durumları Arasında Santral Ve Periferik Koku Yollarına Ait MRG Parametrelerinin Dağılımı	64
Tablo 4.7 DM Tanılı Hastaların Oral Antidiyabetik Kullanma Durumları Arasında Santral Ve Periferik Koku Yollarına Ait MRG Parametrelerinin Dağılımı	65

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

DM: Diyabetes Mellitus

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

GABA: Gama Aminobütirik asit

cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

M.Ö.: Milattan Önce

M.S.: Milattan Sonra

TURDEP: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar
Prevalans Çalışması

APG: Açlık Plazma Glikozu

BKİ: Beden Kitle İndeksi

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

KB: Kan Basıncı

HDL: High Density Lipoprotein

PKOS: Polikistik Over Sendromu

BAG: Bozulmuş Açlık Glikozu

BGT: Bozulmuş Glikoz Toleransı

YRG: HbA1c'ye göre Yüksek Risk Grubu

PG: Plazma Glikozu

OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi

A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c

TEMED: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

HNF: Hepatosit Nükleer Faktör

MODY: Maturity Onset Diyabetes of the Young

IPF: İnsülin Promotör Faktör

NeuroD: Nörojenik Diferansiyasyon

BLK: Beta Lenfosit-spesifik Kinaz

DNA: Deoksiribonükleik Asit

HIV: İnsan immün Eksiklik Virüsü

DIDMOAD sendromu: Diyabetes insipidus, diyabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu),

KLF: Kruppel Like Factor

CEL: Carboxyl Ester Lipase (bile salt-dependent lipase),

PAX4: Paired box4

ABCC8: ATP-Binding Cassette C8

KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11

INS: İnsülin

LADA: Latent Autoimmune Diyabetes of Adult

DKA: Diyabetik Ketoasidoz

GLP-1: Glucagon Like Peptide-1

SGLT2: Sodium/Glucose co-Transporter 2

HAPO: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study

IADPSG: The International Association of Diyabetes and Pregnancy Study Groups

hsCRP: Yüksek duyarlıklı C-reaktif

HHD: Hiperozmolar Hiperglisemik Durum

ADA: American Diabetes Association

KAH: Koroner Arter Hastalığı

NO: Nitrik Oksit

SVO: Serebrovasküler Olay

PAH: Periferik arter hastalığı

LDL: Low Density Lipoprotein

HT: Hipertansiyon

ARB: Anjiotensin Reseptör Blokörleri

RAAS: Renin-Anjiotensin-Aldesteron Sistemi

GFH: Glomeruler filtrasyon hızı

eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate

DPN: Diyabetik Periferik Nöropati

MR: Manyetik Rezonans

Bo: Magnet Gücü

RF: Radyo Frekans

TR: time to repeat (tekrarlama zamanı)

TE: Echo time

1 GİRİŞ

Dünya çapında 400 milyondan fazla insanı etkileyen diyabetes mellitus, küresel bir halk sağlığı sorunudur(1). Diyabet, önemli morbiditeye, düşük yaşam kalitesine, erken ölüme yol açan ve yüksek sağlık maliyetleri ile ilişkili yıkıcı mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara neden olan bir hastalıktır. Diyabet komplikasyonlarının başlangıcı ve ilerlemesi, disglisemi ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır(2). Diyabette artan oksidatif stresin; retina, renal glomerüllere ve periferik sinirlere zarar verdiği bilinmektedir(3). Ayrıca diyabetin görme üzerindeki etkisi net olarak bilinmektedir ancak koku alma gibi diğer özel duyar üzerindeki etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Koku duyusu ve bozuklukları sıklıkla göz ardı edilir ve günlük klinik uygulamada değerlendirilmez(3).

Koku alma duyusu, özel duyarın en ilkellerinden biridir. Çevre hakkında kritik bilgiler sağlarken güvenlik, hayatta kalma, beslenme, sosyal etkileşimler, cinsel işlev ve yaşam kalitesinin korunmasında önemli bir rol oynar(4-6). Ayrıca koku ve tat duyarı kaybı depresyon ile sonuçlanabilir(7). Koku duyusu, benzersiz bir duyasal-algisal yöntemdir. Diğer duyulardan farklı olarak talamusu atlar ve bu özelliği nedeniyle koku duyusu, duyasal uyarıların entegrasyonundan ve yorumlanmasından sorumlu orbitofrontal korteksin işlevsel bütünlüğünü doğrudan değerlendirmek için bir araç olarak kullanılabilir. Ayrıca koku alma duyusunda ve koku ayırımındaki değişikliklerin, bazı durumlar ve hastalıklar için bir belirteç olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Olfaktör testler, Parkinson hastalığı, multi enfarkt demans, multipl skleroz ve Alzheimer hastalığı gibi hastalıkların gelişimini ve başlangıcını tahmin etmek için prelinik bir gösterge olarak kullanılmıştır(8-10). Klinik çalışmalarda olfaktör testlerle, koku alma disfonksiyonu ile diyabet arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir(11-15). Bazı yazarlar, koku işlev bozukluğu taramasının, diyabetik nöropati gibi diyabetik mikrovasküler komplikasyonların mevcudiyeti için erken bir dedektör görevi görebileceğini öne sürmüşlerdir(13, 14).

Koku disfonksiyonu ile ilişkili problemler diyabette yaşam kalitesinin azalmasının ötesine uzanabilir. Koklama, beslenme durumlarını değiştirdiğinden, koku disfonksiyonuna bağlı beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler uzun vadede metabolik kontrolü etkileyebilir(16).

2 GENEL BİLGİLER

2.1 KOKU

Koku, “nesnelere yayılan küçücük zerreciklerin burun zarı üzerindeki uyandırdığı duygudur” şeklinde tanımlanmaktadır(17).

Koku duyusu embriyolojik olarak en eski sistem olup günümüzde hala birçok bilinmeyen bulunmaktadır(18).

Koku duyusu canlının soluduğu hava ve yediği yiyecek hakkında önemli bilgiler sağlayarak bulunduğu ortamdaki tehlikenin farkına varmasını sağlar. Bu özel duyu sistemi yangın, bozuk gıda gibi tehlikelere karşı bilgiler sağlanmasına yardımcı olur. İtfaiyecilik, doğal gaz işçileri, gurmelik gibi mesleklerde koku duyusunun önemi daha da ön plandadır(19).

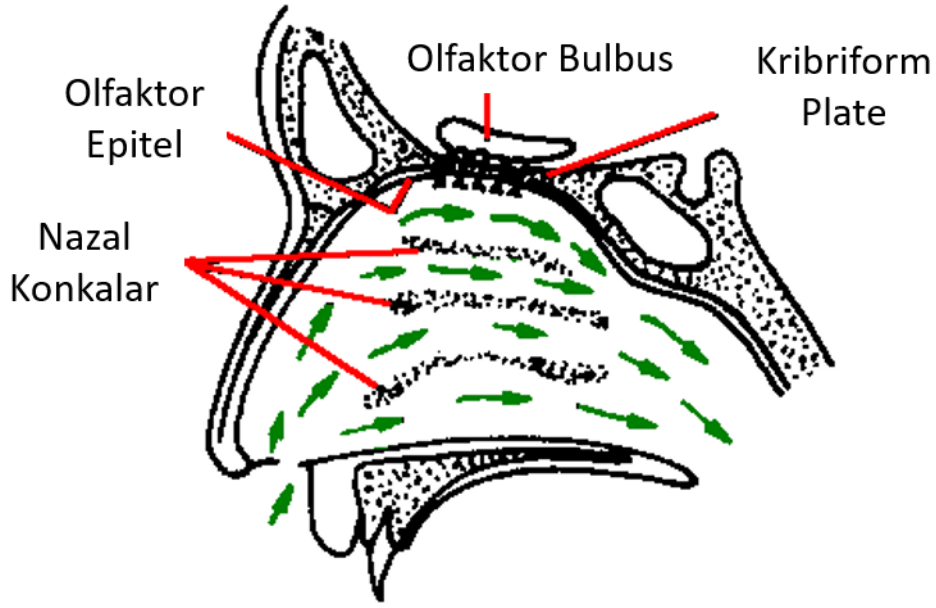
2.1.1 Olfaktor Sistem

Koku anatomisi oldukça karmaşık bir yapıya sahiptir. Olfaktor sistem; olfaktor alan, olfaktor epitel, olfaktor bulbus(OB), traktus olfaktorius, koku merkezinden oluşmaktadır(20, 21).

2.1.1.1 Olfaktor Alan

Nazal mukoza; olfaktor bölüm ve respiratuar bölüm olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır.

Olfaktor alan; üstte olfaktor epitelle kaplı nazal kavitenin çatısına, lateralde üst konka ve üzerinde kalan süperior türbinal alana, medialde nazal septumun 1/3 üst kısmına denk gelir. Bu bölüm yaklaşık 2-4 cm²lik alandır. Mukozanın diğer bölümlerinin pembemsi renginden farklı olarak kahverengi-sarı tonlardadır(22).



Şekil 2.1 Olfaktor Alanın Sagittal Görünütüsü

Koku moleküllerinin algılanmasından sorumlu reseptörler, olfaktor mukozada yer almaktadır. Olfaktor mukoza, olfaktor epiteli ve lamina propria tabakasını kaplamaktadır(23, 24).

Olfaktor epitel duyu epiteli özelliğinde olup dış çevreyle ilişkili tek nöroepitel olma özelliğine sahiptir(21).

Olfaktor epitel, yalancı çok katlı kolumnar epitel yapısındadır(24).

Olfaktor epitelde 4 farklı hücre tipi bulunmaktadır. Bunlar; silyalı olfaktor reseptörler, mikrovillus hücreleri, destekleyici(sustentakular) hücreler, bazal hücrelerdir(25).

İnsanda yaklaşık 50 milyon adet olfaktor nöron bulunur. Olfaktor reseptör nöronlarının yaklaşık 5 pikometre boyutunda bipolar gövdeleri mevcuttur. Epitelin üçte ikisinde bulunurlar. Her birinin ince apikal dendriti ile bazal yerleşimli miyelinsiz aksonu vardır. Apikal dendrit, epitelin yüzeyine uzanarak 10-30 hareketsiz silyanın çıktığı ve üzerinde mukus tabakasının uzandığı top benzeri olfaktor vezikülde sonlanır. Bu olfaktor silyalar koku molekülleri için reseptör barındırırlar(25).

Olfaktor reseptör nöronunun miyelinsiz aksonu çapı yaklaşık 0,2 pikometre olup sinir sisteminin en küçük yapılarından biridir. Bu aksonlar lamina propria üzerinden geçerler ve bir araya gelerek olfaktor siniri oluşturan olfaktor filyayı yaparlar. Olfaktor filya kribriform plağı geçerek olfaktor bulbusta sonlanır(20, 21).

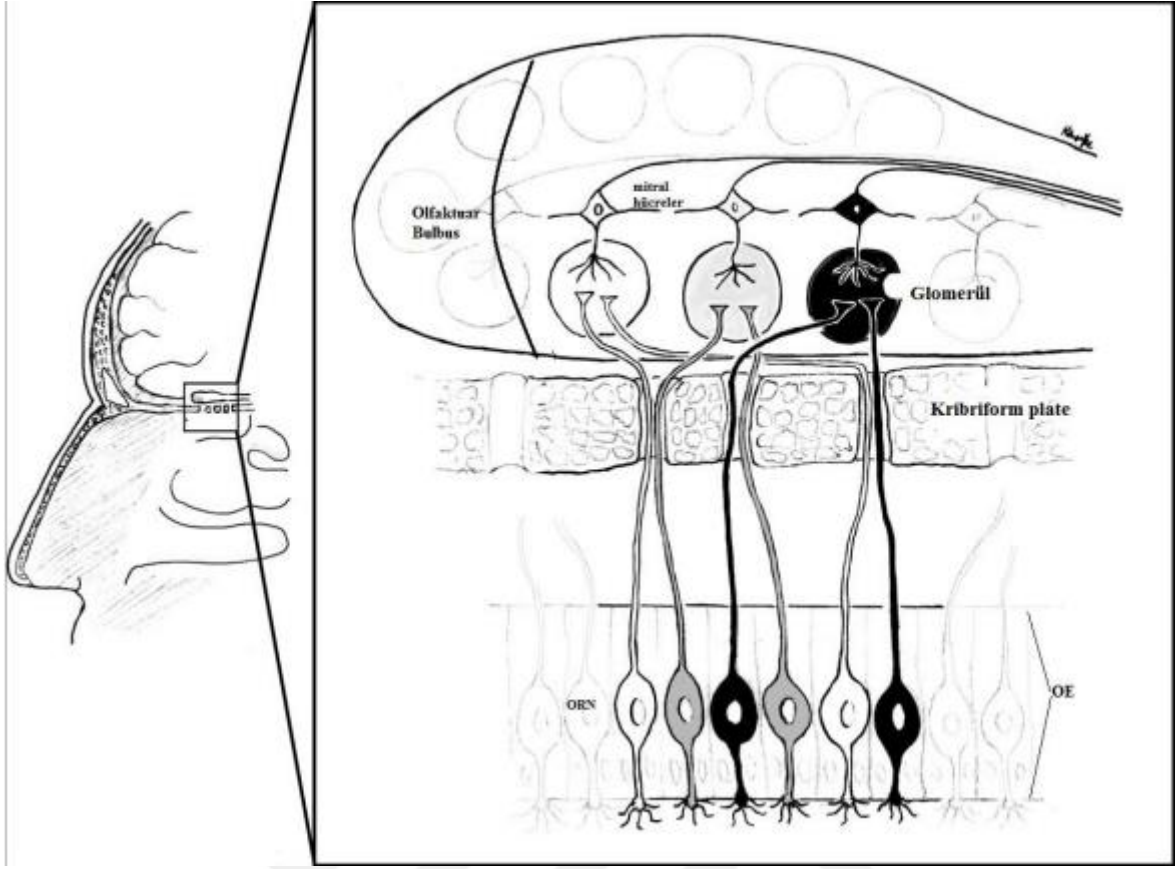
Olfaktor sinir hücreleri embriyolojik olarak merkezi sinir sisteminden köken alırlar. Olfaktor nöron dışında yenilenme özelliğine sahip başka nöron yoktur. Sürekli dönüşüm gösteren tek memeli siniri olma özelliği taşır. Her bir olfaktor sinir hücresinin 30-60 günlük ömrü olup mitoz bölünme ile diferansiye olmamış bazal hücrelerden kaynaklanan reseptörler tarafından yenilenirler. Yaşlanmayla birlikte yenilenme yeteneği azalmakta olup yerini solunum epiteline bırakmaktadır(20, 21).

Olfaktor epitelin bir diğer hücresi mikrovillar hücrelerin lamina propriaya doğru bazal yapıları, mukusa doğru apikal yapıları mevcuttur. Fonksiyonları net bilinmemekle birlikte kemoreseptör olarak görev yaptıkları düşünülmektedir(21, 26).

Destek hücreleri ise uzun kolumnar epiteldir. Olfaktor hücreler ile mikrovillar hücreler arasında bulunur. Epitelin yüzeyine doğru lamina propriadan genişler. Sitoplazmalarında sarı renkli granüller barındırırlar. Olfaktor hücrelere mekanik destek sağlamanın yanı sıra mukus salgısına katkısı vardır. Aksiyon potansiyeli taşımayan destek hücreleri koku iletiminde rol almazlar(20, 21).

Olfaktor epiteldeki bazal hücreler, bazal membranla temas halindedir. Kök hücre görevi görürler. Olfaktor reseptör hücreler ile destek hücrelerinin yenilenmesini sağlarlar.

Ayrıca lamina propriada çok sayıda bulunan bowman bezleri tübüloalveolar yapıda olup seröz salgı üretir. Bu salgılar, destek hücrelerinden gelen salgılarla birleşerek olfaktor mukozayı kaplayan mukusu oluştururlar(26).

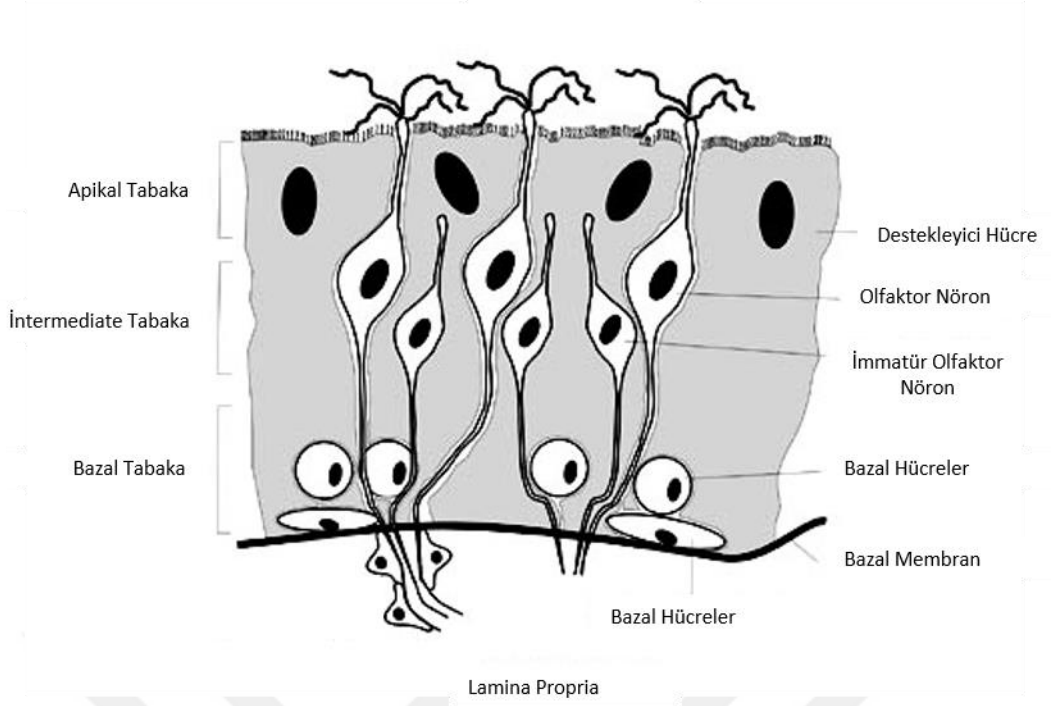


Şekil 2.2 Olfaktör reseptör nöronlarının olfaktör bulbusa projeksiyonlarını gösteren şematik çizim

2.1.1.2 Olfaktor Sinir

Olfaktor sinir bazı yönleriyle diğer kraniyal sinirlerden ayrılmaktadır. İlk olarak olfaktor sinirin, optik sinire benzer şekilde beyin sapında çekirdeği yoktur. Bu nedenle gerçek bir kraniyal sinir olmayıp beynin uzantısı olan bir yapı şeklinde kabul edilir(27). Koku duyusunu taşıyan lifler limbik sistemin primitif bölümlerine ait frontal ve temporal korteksin ilgili alanlarına giderler. Olfaktor sistemle limbik sistemin birbirleriyle bağlantılı olması duysal ve emosyonel tepkilerin koku duyusuyla ilişkisini açıklar(28).

Olfaktor yolağın birinci nöronu olan olfaktör reseptör nöronları tarafından koku molekülleri algılanır. Olfaktör reseptör nöronu bipolar olup silyalı Knob denen periferel yumağa sahiptir. Bu nöronun proksimali myelinsiz ince bir akson şeklinde olfaktör bulbusa kadar santimetrelerce uzanır. Bu aksonlar demetler halinde bir araya toplanarak schwann tip hücrelerin plazma membranları tarafından sarılıp miyelinle kaplanır. Oluşan bu yapı fila olfaktoria adını alır. Burun boşluğu sağ ve sol yarısından gelen fila olfaktorialar, ilgili tarafın olfaktör sinirini oluşturur. Fila olfaktorialar ethmoid kemiğin lamina kribrosasına ait 15-20 adet delikten geçerek ilk sinapsını bulbus olfaktoriusla yapar(19, 27, 29, 30).



Şekil 2.3 Olfaktör Epitel Ve Diğer Koku Hücrelerinin Görünümü

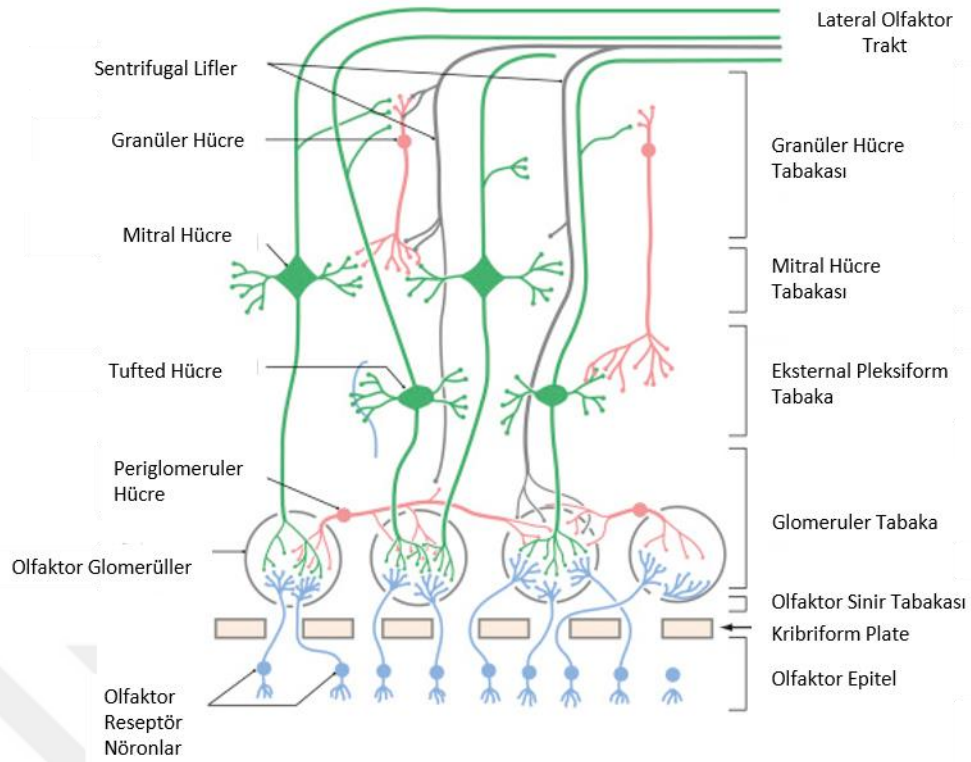
2.1.1.3 Olfaktor Bulbus

Olfaktor bulbus, ön kranial fossada frontal korteksin altına yerleşir. Beyin boşluğunu burun boşluğunun üst ucundan ayıran ethmoid kemiğin lamina kribrosasına oturan ovalimsi bir yapıdadır. Krista gallinin her iki yanında bulunur. Çok çeşitli sinir hücreleri içermektedir.

Olfaktor yolağın birinci nöronu olan olfaktör reseptör nöronlarının merkezi uzantıları olan aksonlar birinci sinapsı yapmak üzere olfaktör yolağın ikinci nöronunu içeren olfaktör bulbusa ulaşır. Bu olfaktör reseptör nöronlarının merkezi aksonları sıralı bir şekilde dizilim gösterirler(24, 31).

Olfaktör bulbus histolojik 5 tabakadan oluşmaktadır. Dıştan içe doğru tabakalar (Şekil 2.4):

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



Şekil 2.4 Olfaktor Bulbus Tabakaları

Olfaktor epitelden gelen afferentler olfaktor bulbusun yüzeyindeki olfaktor sinir tabakasını meydana getirir. Afferentleri oluşturan bu aksonların çoğu glomeruler tabakadaki olfaktor glomerüllerde sonlanır.

Olfaktor bulbusta en göze çarpan oluşum glomerüldür. Glomeruler tabaka, ismini böbrekteki sferik yapıya benzerliğinden alan olfaktor glomerülleri içeren tabakadır. Bir glomerülün merkezini mitral ve tufted hücrelerinin apikal (primer) dendritlerinin çalılığa benzer şekilde sonlanması ve bunlarla sinaps oluşturan olfaktor reseptör nöronlarının merkezi uzantıları olan aksonlardan meydana gelmektedir. Her olfaktor reseptör nöron bir glomerulu uyarır. Mitral ve tufted hücreler fonksiyon olarak aynı olup bulbusun efferent nöronunu meydana getirirler. Periglomeruler hücreler ise glomerule komşu internöronlardır(24).

Olfaktor glomerül düzeyinde yoğun sinaptik oluşumlar mevcuttur. Çok sayıda olfaktor reseptör hücresi, mitral, tufted, periglomeruler hücreler birbirleriyle aksodentritik sinapslar meydana getirirler. Ayrıca glomerül içerisinde başka bir majör sinaptik ağ mevcuttur. Bunlar mitral hücreler, tufted hücreleri ve periglomeruler hücreler arasındaki dendrodentritik sinaptik oluşumlarıdır. Mitral ve tufted hücrelerden periglomeruler hücrelere doğru olanların eksitatör (glutaminerjik) sinapslar olduğu düşünülürken, periglomeruler hücrelerden mitral ve tufted hücrelere doğru olanların inhibitör (GABAerjik) olduğu düşünülmektedir(31).

Dış pleksiform tabakayı tufted hücrelerinin gövdeleri ve primer-sekonder dendritleri, mitral hücrelerin primer ve sekonder dendritleri, granüler hücrelerin apikal dendritleri oluşturur. Bu tabakada tufted ve mitral hücrelerin sekonder dendritleri ile granül hücrelerinin apikal dendritleri dendrodentritik GABAerjik sinapslar oluşturur. Bu sinapslar negatif feedbackle mitral ve tufted hücrelerden veri çıkışını düzenler. Granül hücre dendritleri üzerinde mitral ve tufted hücrelerin eksitatör sinapsları vardır(31).

Mitral tabaka mitral hücrelerin gövdelerini içerir. Tufted hücrelerin aksonları, granül hücre yapıları, sentrifugal lifler bu tabakayı kateder.

İç pleksiform tabaka birkaç adet kısa akson hücresi, esas hücrelerin bazı aksonları, granül hücrelerinin periferal dendritlerinden oluşur.

Olfaktor bulbusun ana internöronları granüler hücrelerdir. Granül hücreleri olfaktor bulbusta sayıca en fazla hücrelerdir. Granüler hücre tabakası granüler hücre gövdelerini içerir.

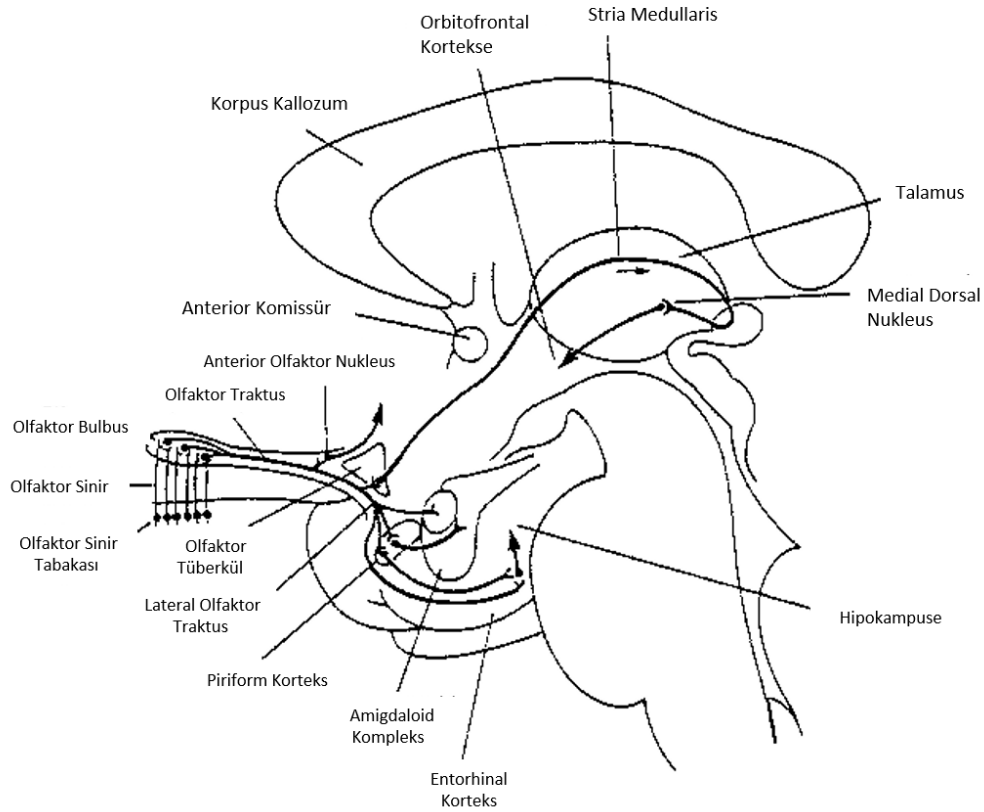
Granüler hücreler aksone sahip değildir. Dış pleksiform tabakada sonlanan kalın periferal dendrit içerir. Ayrıca mitral ve tufted hücrelerle dendrodentritik sinapslar üzerinden bağlantıları mevcuttur. Granül hücreler muhtemelen negatif feedback ile mitral ve tufted hücreleri baskılayarak olfaktor bulbus aktivitesini kontrol ettiği düşünülmektedir(19, 23, 25, 26).

2.1.1.4 Olfaktor Bulbus Projeksiyonları

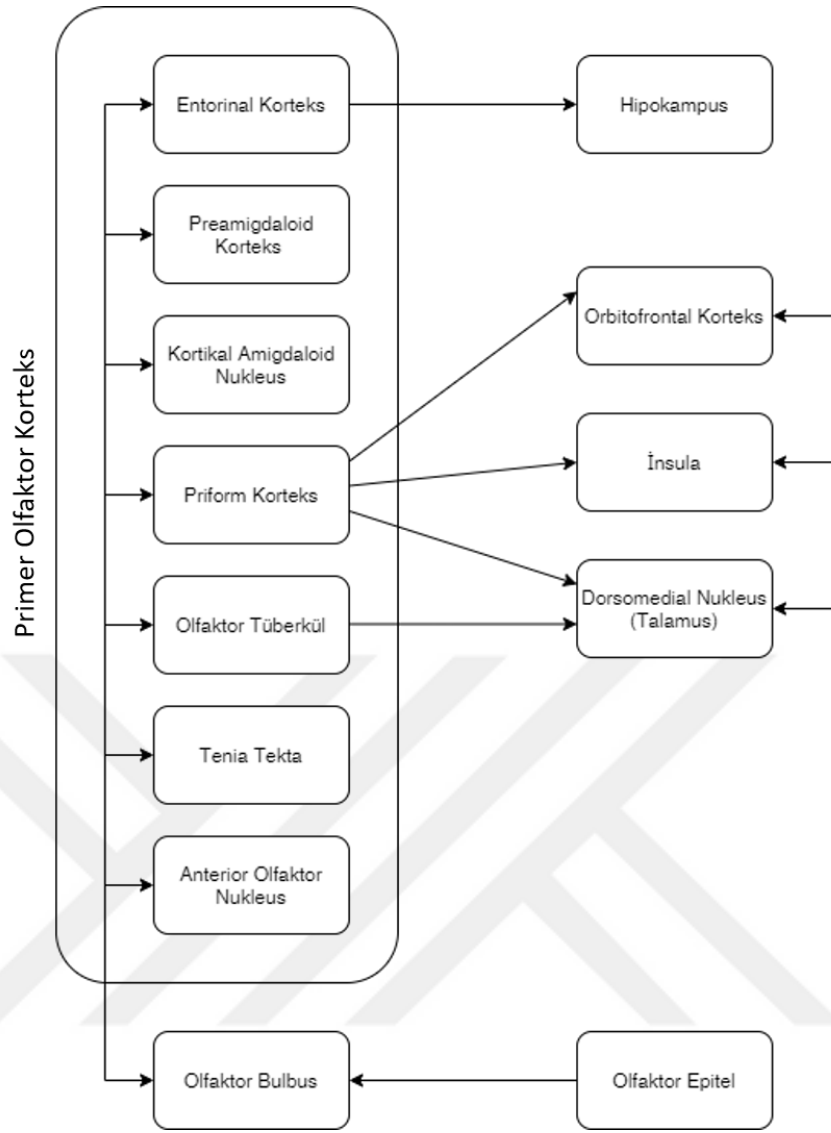
Olfaktor bulbustaki mitral ve tufted hücrelerinin aksonları birleşerek lateral olfaktor traktı oluşturmak üzere bulbusun kaudalinden çıkarlar. Traktus olfactoriusun dış kısmında seyreden lifleri stria olfactoria lateralis, iç kısmında seyreden lifleri stria olfactoria medialis olarak adlandırılır. Bu lifler primer olfaktor korteks olarak adlandırılan telensefalonun ventral yüzündeki alanda sonlanırlar. İnsanda olfaktor korteks, neokorteksin altında yerleşmiştir. Neokorteksin karakteristik özelliği olan altı tabakasına karşın olfaktor korteksin 3 tabakası vardır. Primer olfaktor korteksi temporal lobdaki priform ve amigdaloid alanlar oluşturur. Ayrıca priform korteks, olfaktor tüberkül, anterior olfaktor nükleus, amigdaloid korteks, kortikal amigdaloid nükleus, tenia tekta ve entorinal alanlar da primer olfaktor kortekse dahildir. Priform korteks armut yapısından dolayı bu şekilde isimlendirilmiş olup 3 tabakalı paleokorteks yapısındadır. Frontal ve temporal lob medial bileşkesinde bulunur. En büyük afferentleri bulber projeksiyonlardır. Prefrontal korteks, amigdala, peririnal ve entorinal kortekslerle geniş bir bağlantı ağına sahiptir. Bu bağlantılarla ve diğer primer olfaktor korteks bölümlerinden agranüler insula, hipokampus, hipotalamus, striatuma gelen inputlar kokunun öğrenme ve hafıza ilişkisinden sorumlu olup kokunun duyuşal bileşeni olduğunu gösterir. Tüm

bu yapılar, limbik ve paralimbik sistemi kapsayan olfaktor devre olarak adlandırılır(32-34).

Olfaktor sistemin bir diğer özelliği de sensoriyal input ve kortikal alanlar arasında talamik sinaptik bağlantıların olmamasıdır. Priform korteksten orbitofrontal kortekse uzanan projeksiyonlar koku bilgisini neokortekse ulaştırır. Bu şekildeki oluşumlar sebebiyle koku yollarında talamusun rolünü olfaktor bulbus veya priform korteksin üstlendiği düşünülmektedir. Aslında orbitofrontal korteksten sonra priform korteksten gelen liflerin mediodorsal talamusa ulaştığı indirekt bir transtalamik yolak tanımlanmış olsa da bu alanın insanlarda koku üzerinde nasıl bir rolü olduğu ortaya konulamamıştır. Son dönemlerde yapılmış olan fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ile orbitofrontal korteksin koku almanın yanısıra koku kalitesinde ve öğrenmede rolü olduğu tespit edilmiştir(34).



Şekil 2.5 Olfaktor Yolaklar



Şekil 2.6 Koku Yolağı

2.1.2 Koku Fizyolojisi

Koku molekülleri difüzyon ile olfaktor alana ulaşır. Burun içini döşeyen olfaktor epitel ve solunum epiteli kan akımı yönünden oldukça zengindir. Bu epiteller sürekli üretim halinde olan sulu bir mukus tabakası ile nazofarenkse kadar örtülmüş durumdadır. Burun içindeki oluşumlara kan götüren kapiller yataktaki kan akımının hızlı değişimi ile burun hava boşluğu saniyeler içinde çok hızlı değişebilir. Burun boşluklarındaki hacimsel ve yapısal değişimler hava akım güzergahlarını ve kavitenin çeşitli bölümlerinde hava akım özelliklerini (laminer, mikst, türbülant) değiştirebilir(35).

Nazal hava akımının yaklaşık %50'si orta meadan, %35'i alt meadan, %15'i olfaktor bölgeden geçer. Nefes alma, koklama, burun çekme sırasında hava nazal kaviteye girdiğinde türbülant hava akımı oluşur ve koku molekülleri mukusla kaplı olan olfaktor alana doğru

yönelirler. İkinci koku alma yöntemi ise yeme sırasında retronazal akım ile olmaktadır(35).

Her koku hücresinde kimyasal koku uyarılarına yanıt veren bölge silyumlardır. Olfaktor hücre ile temas eden koku molekülü silyumları örten mukus içinde çözünür. Çözünen koku molekülleri koku bağlayıcı protein ile bağlanarak moleküllerin silyum üzerindeki reseptörlere taşınmasını sağlar. Koku bağlayıcı proteinin bir diğer görevi de koku moleküllerinin uzaklaştırılmasını sağlamak ve böylece çok fazla miktarda kokunun reseptöre ulaşmasını engellemektir(20-22). Daha sonra koku bağlayıcı protein ile bağlı koku molekülü silyer reseptör proteinine bağlanır. Bu reseptör silyer zardan bir miktar taşan, içe ve dışa katlanarak membranı yedi kez kateden, iç yüzünde bir G proteini ile kenetlenmiş şekilde bulunur. Reseptör uyarıldığında G proteinine kenetli bir alfa alt birim buradan ayrılarak hücre gövdesi hizasında zarın iç yüzeyine yapışık olarak bulunan adenilat siklazı aktive eder. Aktive adenilat siklaz, hücre içindeki adenozin trifosfat moleküllerini siklik adenozin monofosfata (cAMP) çevirir. Oluşan cAMP'lar diğer bir zar proteini olan kapalı sodyum kanalını aktive eder. Aktive sodyum kanalları çok miktarda sodyum iyonlarının hücre sitoplazmasına akışına izin verir. Hücre içinde artan sodyum iyonları pozitif yük oluşturur ve koku nöronunun uyarımı gerçekleşmiş olur. Oluşan aksiyon potansiyelleri projeksiyonlar aracılığıyla merkezi sinir sistemine iletilir(31).

Koku fizyolojisinde diğer bir önemli konu adaptasyon mekanizmasıdır. Koku reseptörleri uyarılmalarını takiben ilk saniyede yaklaşık %50 oranında adapte olurlar. Sonraki süreçteki adaptasyon çok yavaş ve azdır. Beynin koku bölgelerinden olfaktor traktus boyunca geri dönen sentrifugal lifler olfaktor bulbusta yer alan inhibitör görev yapan granüler hücreler üzerinde sonlanırlar. Merkezi sinir sistemi, koku uyarımı başlamasından hemen sonra giderek artan negatif feedback ile olfaktor bulbusta koku sinyallerinin iletimini baskılar(36).

Olfaktor nöroepitelin uyarılması için kullanılan temel kimyasal mekanizmaya ek olarak uyarılmanın derecesini etkileyen faktörler(37);

- Molekülün uçucu özelliğinin olup olmaması
- İspirasyon havasındaki koku molekülünün konsantrasyonu
- Regio olfaktoriaya ulaşabilen havanın miktarı
- Regio olfaktoria'nın durumu
- Koku molekülünün lipid / su erime oranı
- Olfaktör yolların ve olfaktor kortikal yolların bütünlüğüdür.

2.1.3 Koku Bozuklukları

Olfaktör fonksiyonların yaşam kalitesine önemli katkıları bulunur. Koku duyusunun tam veya tama yakın kaybı hastanın hayat kalitesi önemli derecede düşürmektedir. Duman, doğal gaz gibi tehlikeli gazların, bozulan besin maddelerinin kokusunu alamayan anosmik kişiler hayati tehlikelerle karşı karşıya kalabilir. Koku algılamasının bozulmasından, sabit bir kokuyu kötü karakterde algılamaya kadar değişen birçok koku problemi tanımlanmıştır. Ayrıca koku fonksiyonları bozuk olanlarda malnütrisyon, obezite ve anoreksiya gibi bazı beslenme problemleri görülebilir(38).

Hekimler tarafından koku bozukluğuna genelde gereken önemi gösterilmemektedir. Hastalar da çoğu zaman sahip oldukları koku bozukluklarından habersizdirler.

Olfaktör bozuklukları üç ana gruba ayrılır(39):

1. İletim tipi olfaktör bozukluklar (nazal hava pasajında tıkanıklık yapan patolojilere bağlı)
2. Sensörinöral nedenli olfaktör bozukluklar (olfaktör nöroepitelin hasarına bağlı)
3. Santral nedenli olfaktör bozukluklar (santral sinir sistemi hastalıklarına bağlı).

Koku algılama bozukluklarını tanımlamak için çeşitli terimler kullanılmaktadır(20, 37):

- **Normosmi:** Normal koku alma fonksiyonudur.
- **Hiperosmi:** Koku duyarlılığının artmasıdır. Koku uyaranlarına karşı aşırı hassasiyet ile karakterize olup hormonal bozukluklarda da görülebilir.
- **Hiposmi:** Kokulara karşı duyarlılığın azalmasıdır. Genellikle nazal patolojilere bağlı olarak görülür.
- **Anosmi:** Koku duyusunun tam kaybıdır.
- **Olfaktor Agnozi:** Kokunun algılanması ve ayırt edilmesi normal olmasına karşın bunun sözel ifade edilememesidir.
- **Disosmi:** Koku algılama bozukluğudur(40, 41). Bunlar:
 - **Parosmi:** Kokuların kötü koku olarak algılanmasıdır. Endokrin bozukluklar, sifiliz ve epilepside görülebilmekle birlikte, genellikle mezensefalon lezyonlarında görülür.
 - **Fantosmi:** Koku olmaksızın koku alınmasıdır. Dışarıdan hiçbir uyarı olmadığı halde kötü koku duyulmasıdır. Epilepside, koku merkezini tutan bazı beyin tümörlerinde ve kafa travmalarından sonra görülebilir.
 - **Kakosmi:** Kokuları kötü algılamaktır.
 - **Heterosmi:** Kokuları birbirinden ayırt edememektir.

2.1.3.1 Koku Alma Bozukluklarının Etyolojisi

2.1.3.1.1 Burun ve Hava Yolundaki Lezyonlar

- Yapısal anomaliler
- Septum deviasyonu
- Ala nazi zayıflığı
- Nazal polip
- Allerjik rinit
- Vazomotor rinit
- Atrofik rinit-ozena
- Hipertrofik rinit
- Rinitis medikamentoza
- Kronik inflamatuvar hastalıklar
- Sifiliz
- Tüberküloz
- Sarkoidoz
- Skleroma
- Lepra
- Wegener granülomatozu
- Midline granülom
- Adenoid hipertrofisi
- Sjögren sendromu

Yapı Anomalileri: Koku moleküllerinin olfaktor alana ulaşımının mekanik olarak engellenmesi koku duyusunun azalması veya kaybolmasına neden olabilir.

Septum Deviasyonları: Burunda en sık görülen yapı anomalisidir. Ancak beklenilen aksine olfaktor mukozaya koku moleküllerinin ulaşımın engellenmesi çok sık değildir. Douek uzun süreli deviasyonların mukoza anomalilerine yol açabileceği ve koku kaybının gelişeceğini öne sürmektedir(42).

Ala Nazi Zayıflığı: Nazal vestibüldeki muskülokartilajinoz yapının zayıflamasıyla inspiyumda burun kanatları orta hatta doğru belirgin çekilir ve hava yolu engellenir. Nazal hava akımının azalmasıyla olfaktor mukoza uyarılamaz(42).

Nazal Polipozis: Nazal kavitenin üst kısmındaki mukozal kalınlaşmalar, polipler hiposmi, anosmiye neden olabilir. Bunlar havayolu ile koku moleküllerinin olfaktor mukozaya

ulaşmasını engeller(24).

Allerjik ve Vazomotor Rinit: Rinore, hapşırma, lakrimasyon artışı, burun, göz, nazofaringeal irritasyonun gibi semptomlar görülür. Bunun yanında anosmiye de neden olabilir. Nazal mukozanın vazomotor kontrolündeki yetersizlik nedeni ile meydana gelir. Konkalar nemli ve aşırı geniştir. Nazal sekresyon koku partiküllerinin olfaktör mukozaya temasını önler. Çoğunlukla semptomlar dalgalı seyir gösterir(43).

Atrofik Rinitler: İntranazal cerrahi sonrası ya da çocukluk çağında uzun süreli burun ve paranazal sinüslerin süpüratif enfeksiyonları sonrasında görülür. Mukozanın kronik irritasyonu sonucu gelişir. Bu nedenle anosmi kalıcı olabilmektedir. Nazal mukozada krutlanma ve kuruma mevcuttur. Koku moleküllerinin transportunu sağlayan mukus kuru olduğundan moleküller olfaktör mukozaya ulaşamaz ve koku bozuklukları olur. Krutlar kötü koku yanılığlarına da neden olabilmektedir(44).

Kronik İnflamatuvar Rinitler: Obstrüksiyon ve mukozal değişimlerle koku alımını olumsuz etkilemektedirler(24).

Rinitis Medikamentoza: Özellikle vazokonstrüktörlü lokal burun damlalarının uzun süre kullanımı ağır anosmilere neden olabilmektedir(42).

Adenoid Hipertrofisi: Nazal hava yolunu obstrükte edip buna ikincil gelişen mukozal değişiklikler koku alımını engelleyebilir(42).

Sjögren Sendromu: Mukozadaki kuruluk, koku partiküllerinin iletimini ve reseptörlerinin uyarımını engelleyerek koku duyusu kaybına neden olur(42).

2.1.3.1.2 Enfeksiyonlar

- Viral
- Bakteriyel rinosinüzit
- Enfekte diş, dişeti
- Tonsillit
- Bronşiektazi
- Akut viral hepatit
- Diğer enfeksiyonlar
- Fungal Riketsiyal Mikrofilaryal

Viral: Koku alma bozukluklarının en sık sebeplerinden biri üst solunum yolları enfeksiyonlarıdır. İnfluenza, rinovirus, herpes simpleks virüs ve diğer virüsler mukoza inflamasyonu ve artan burun içi sekresyon artışı ile hava yolunda tıkanıklık yaparak olfaktör

epitele daha az koku partikülü gitmesine neden olur. 1-3 gün sonra akut inflamasyonun geçmesiyle koku alma bozukluğu genellikle düzelir. Ancak bazı durumlarda koku alma bozukluğu kalıcı olur. Bazen de hastalığın prodromal döneminde hiperosmi görülebilir(45).

Şu an içinde bulunduğumuz COVID-19 pandemisinin etkeni SARS-CoV2(Covid-19) virüsüdür. Virüs ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkmıştır. Covid-19'un koku ve tat bozukluğuna sebep olduğu bilinmektedir. Hatta bazı vakalarda solunumsal semptomlar olmadan yalnızca koku ve tat bozukluğu ile ortaya çıktığı bildirilmektedir(46).

Bakteriyel Rinosinüzit: Sinüzitin postnazal veya nazal sekresyonu, burun mukozası değişikliği gibi nedenler koku bozukluğunun ortaya çıkmasına neden olabilir.

Tonsillit: Enfekte tonsillerin yaydığı kötü koku nedeniyle koku algısı bozulabilir(47).

2.1.3.1.3 Metabolik Nedenler

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

Çinko yetmezliği: Parotis salgısındaki majör proteinlerden Gustin-like olfactory proteinin çinko içerdiği saptanmıştır. Koku ve tat alma bozukluğu olan hastalarda erken dönemde parotis salgısında çinko konsantrasyonunun düştüğü tespit edilmiştir. Hızla bölünen hücrelerde yüksek çinko konsantrasyonları saptanmıştır. Henkin 106 koku ve tat bozukluğu olan hastanın serum çinko düzeylerinin düşük olduğunu saptamıştır. Bu hastalara ampirik olarak çinko iyonu vermiş ve semptomlarda düzelme olduğunu gözlemiştir. Serum çinko düzeyi düşük olmayan hastalar çinko tedavisinden yarar görmemişlerdir(48-50).

2.1.3.1.4 Tümörler

- İntranazal tümörler
 - Nöro-olfaktif tümörler
 - Esthesioneuroepithelioma

- Esthesioneuroblastoma
- Esthesioneurocytoma
- Esthesioepithelioma
- Nazofaringeal tümörler
- Paranasal tümörler
- Lösemik infiltrasyonlar
- Diğer benign ve malign tümörler
 - Adenokarsinoma
 - Schwannoma
 - Nörofibroma
- İntrakranial tümörler
- Osteomlar
- Kribriiform plate menengioma
- Frontal lob tümörleri, glioma
- Paraoptik kiazma tümörleri
 - Hipofizer tümörler
 - Kraniofarinjioma
 - Suprasellar meninjioma
- Temporal lob tümörleri
- Orta hat kranial tümörler
- Karsinomlar
 - Akciğer
 - Gastrointestinal sistem
 - Over, meme

2.1.3.1.4.1 İntranazal Tümörler

Nöro-Olfaktör Tümörler: Nöro-olfaktif dokudan köken alan ve oldukça nadir rastlanan tümörlerdir. Bunların malignite potansiyelleri düşük ancak lokal invazyon ve nüksleri fazladır.

Diğer Benign ve Malign Nazal Tümörler: En sık görülen burun içi tümörler inverted papillom, adenom, skuamöz hücreli karsinom, estesionöroblastomlar, adenokarsinom, schwannom, nörofibrom olup bu tümörler hava yolunu kapatarak (adenokarsinom) veya iletiyi engelleyerek (schwannoma, nörofibroma) koku alma bozukluğu yaparlar.

2.1.3.1.4.2 İntrakranial Tümörler

Osteomlar: Paranasal sinüslerin içinde ve kafatasının iç tabulasından gelişirler, asemptomatik büyük boyuta ulaşabilirler. Diğer belirtilerden önce vizüel ve tek taraflı koku kaybıyla ortaya çıkabilirler.

Meninjiomlar: İntrakranial tümörlerden içerisinde en sık anosmiye sebep olanıdır. Sıklıkla orta yaşlarda görülür. Anterior kranial fossada olfaktif alan yerleşimli tümörler tek taraflı anosmi veya hiposmi yapabilir.

Frontal lob tümörleri: Presantral lob tümörleri sıklıkla sadece baş ağrısına neden olur. Papil ödem ve kusma geç belirtilerendir. Frontal lob tümörleri aynı tarafta optik atrofi, karşı tarafta papil ödem, aynı tarafta anosmi bulgularına sebep olabilir ki Foster-Kennedy sendromu olarak bilinir.

Temporal lob tümörleri: Tat ve koku alma bozuklukları, auralar, işitme hallüsinasyonlarının görülmesine neden olabilirler. Tümörlerin %20 si fantosmiye yol açabilir.

Orta hat kranial tümörler: Parasagittal meninjiom ve korpus kallosum tümörleri bu grupta yer almaktadır.

2.1.3.1.5 Nörolojik Nedenler

- Familiyal disotonomi
- Refsum hastalığı
- Multipl skleroz
- Parkinson
- Alzheimer Hastalığı
- Temporal lob epilepsisi
- Myastenia gravis
- Retinitis pigmentosa
- Vasküler yetmezlikler
 - Transient iskemik atak
 - Subklavian steal sendromu
 - Serebrovasküler yetmezlik
- Serebral abse (frontal ve etmoidi tutan)
- Menenjit
- Siringomiyeli
- Paget hastalığı

- Korsakoff sendromu (kronik alkol alımı)
- Hidrosefali (3. ventrikül çökmesine bağlı koku bozukluğu)
- Migren

Refsum Sendromu: Otozomal resesif geçişlidir. Serebellar ataksi, ağır işitme kaybı, pupil anomalileri, retinitis pigmentosa, ihtiyozis, kronik polinevrit ve koku duyusunda azalmanın eşlik ettiği konjenital bir hastalıktır.

Multipl Skleroz: Birçok duyuşal ve motor nörolojik belirtinin yanında hiposmi-anosmiye neden olmaktadır(51).

Parkinson Hastalığı: Yapılan bir çalışmada olfaktör reseptör ve parkinson hastalığın seyri arasında yakın ilişki bulunmuş ve parkinsonun prognozu kötüleştikçe anosminin şiddetinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca hastalığın tedavisinde kullanılan L-Dopa'nın koku bozukluğuna yol açtığı bilinmektedir(52).

Epilepsi: Özellikle temporal lob epilepsileri koku hallüsinasyonları ile kendini gösterebilir. En belirgin özelliği psikomotor ataklar şeklinde ortaya çıkmasıdır. Bu sırada tat, koku, işitme, görme gibi çeşitli duyu organlarına yönelik hallüsinasyonlar görülebilir. Bazılarında ataklar olfaktif auraları ile başlar. Kokular nöbet öncesi duyulabildiği gibi nöbet sonrası saatler günler içinde parosmi şeklinde görülebilmektedir(53).

Vasküler Yetmezlik: Vasküler yetersizlik ve buna bağlı koku bozuklukları olabileceği belirtilmiştir.

Menenjit: Olfaktif hücreler nazal mukoza ile bulbus olfaktorius arasında köprü görevi yaparlar. Bu nöronal yol nörotropik virüslerin ve toksik maddelerin de beyne ulaşmasına neden olur(54).

2.1.3.1.6 Endokrin Nedenler

- Diyabetes mellitus (polinöropati)
- Hipertroidizm (olfaktif eşik düşer)
- Hipotiroidizm (olfaktif eşik yükselir, tiroksinin nazal sekresyon üzerine etkisine bağlı olarak bu değişim görünür)
- Adrenal korteks yetmezliği (Addison)
- Konjenital adrenal hiperplazi
- Cushing sendromu
- Primer amenore
 - Gonodal diskinezi-Turner

- Hipogonodotropik hipogonodizm
- Kallman sendromu
- Hipergonodotropik hipogonodizm
- Pseudohipoparatiroidizm
- Jigantizm
- Adipozogenital distrofi (Froelich sendromu)

Adrenal korteks yetmezliği (Addison): Tedavi edilmemiş adrenal kortikal yetmezlikli hastalarda hiperosmi görülebilmektedir(24).

Primer amenore: Gonadal diskinezi-Turner sendromunda hiposmi gözlenmiştir(24).

Hipogonodotropik hipogonodizm-Kallman sendromu konjenital hipogonodizm ve hiposminin görüldüğü olgularıdır. Hiposmi kalıcıdır(55).

Olfakto-genital displazi: Otozomal dominant geçişlidir. Hipogonadotropik gonodizm ve olfaktif lob agenezisi görülür. Erkekte nikoidizm, aspermi, anosmi, iskelet anomalileri; kadında primer amenore, infantil vulva, atrofik uterus ve anosmi vardır. Hipotalamus hipoplazisine bağlı gelişmektedir.

2.1.3.1.7 Konjenital Nedenler

- Hiposmi, hipoaguzi sendromu
- Pigmenter anomalite
- Genetik orijinli spesifik anosmi
- Orbital hipertelorizm
- Nazorinensefalik anomali

Nazorinensefalik anomali: Posterior koanal atrezi ve mezensefalon (orta beyin)'un bir bölümü olan rinensefalon (koku beyni) 'un doğuştan yokluğu (arinensefali) sendromudur. Otopside saptanır(56).

2.1.3.1.8 Travma

- Nazal fraktür
- Sinir ve yol hasarı
- Frontal lob hemorajisi
- Frontal fraktür
- Oksipital hasar

Travmalar hiposmilerde büyük oranda suçlanırlar. Kafa travmalı erişkin hastalar

üzerinde yapılmış büyük serilerde travması sonrası olfaktör kaybın %5 ile %10 arasında olduğu gösterilmiştir Travmanın şiddeti ve posttravmatik amnezi süresi ile anosmi riski doğru orantılı bulunmuştur(57).

Travmanın lokalizasyonu anosmi gelişiminde önemlidir. Frontal travmalar çok sık görülmesine karşın oksipital travmalar daha çok oranda anosmiye neden olur(58).

Travmatik anosmilerin 1/3'ü iyileşmekle birlikte posttravmatik amnezi 24 saati geçmişse olguların %90'ında kalıcı anosmi gelişmektedir.

Posttravmatik anosmilerde etyolojide olfaktör sinir kesilmesi, bazal frontal lobda kanama, olfaktör bulbus ve traktusun hasarı düşünülmektedir.

Kribriform plate fraktürler beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağına neden olabilir, olfaktif sinir lifleri buradaki kanallardan geçerken hasarlanabilir. Oksipital bölge travmalarında “contrecoup” etkiyle olfaktör sinir hasarlanması görülebilir. Fronto-etmoid bölge fraktürlerinde ise traktus olfaktorius hasarlanabilir veya traktus ve bulbus ödem, hematoma basısına maruz kalabilir(59).

Kortikal koku merkezlerinde direkt travmaların etkisi ile koku alma bozuklukları gelişebilir.

2.1.3.1.9 İlaçlar

- Steroidler (kronik kullanım)
- Antihistaminikler (kronik kullanım)
- İntranazal tuz solusyonu
- Antimikrobikler
 - Tetrasiklin
 - Streptomisin
 - Linkomisin
 - Neomisin
 - Tirotrisin
 - Griseofulvin
- Anestezikler
 - Prokain HCL
 - Kokain HCL
 - Tetrakain HCL
- Antitümörler

- Antiromatizmalar
 - Gümüş ve altın tuzları
 - D-penisilamin
- Antitiroidler
 - Metamizol
 - PTU (Piropil Tio Urasil)
- Antihiperlipoproteinemikler
 - Klofibrat
 - Kolestiramin
- Opiatlar, kodein, morfin
- Psikofarmasötikler
- Sempatomimetikler
- Aminoasit fazlalığı
 - Histidin, Sistein
- Diğer ilaçlar
 - Antiprin
 - Lokal vazokonstrüktörler
 - Simetidin
 - L-Dopa

Steroidler: Mukozanın onarımında topikal olarak kullanılmaktadır. Ancak kronik kullanımda hiposmiye yol açtığı gösterilmiştir(60).

Lokal anestezipler: Tetracain hidroklorürün kronik topikal kullanımının olfaktör reseptör harabiyetine yol açtığı bilinmektedir(60).

Antitümör ilaçlar: Metotreksatın hiposmiye yol açtığı gösterilmiştir(60).

2.1.3.1.10 Kimyasal Gazlar

- Sülfirik asit
- Hidrojen selenid
- Fosfor klorid
- Benzen
- Benzol
- Bütil asetat
- Karbon di sülfid

- Etil asetat
- Formaldehit
- Trikloretilen
- Hidrojen sülfid
- Nitröz gazlar

Sanayide kullanılan çeşitli maddelerin yıkım ürünlerinin kronik olarak solunması sonucu koku alım bozuklukları görülmektedir(61).

2.1.3.1.11 Endüstri Tozları

- Kokain
- Silikon dioksid
- Baharat
- Un
- Pamuk
- Kağıt
- Çimento
- Kadminyum Kül
- Kurşun Krom
- Nikel
- Tebeşir
- Potasyum
- Demir karboksit

2.1.3.1.12 Kronik Sigara Kullanımı

Kronik sigara nazal mukoza patolojilerine, hiposmi ve anosmiye yol açmaktadır(62).

2.1.3.1.13 Tıbbi Girişim

- Rinoplasti
- Paranasal sinüs operasyonları
- Larenjektomi
- Anterior kraniotomi
- Frontal lobotomi
- Temporal lobotomi
- Anestezi sonrası

- Radyoterapi
- Anjiografi
- İnfluenza aşılması
- Hemodializ
- Tiroidektomi
- Hipofizektomi
- Adrenalektomi
- Orşiektomi
- Ooferektomi
- Gastrektomi

Rinoplasti: Olfaktör alanın ve burnun fizyolojik fonksiyonlarını sağlayan anatomik yapıların tahrip edildiği rinoplastilerde anosmi geliştiği bilinmektedir. Diğer burun operasyonlarında ilk günlerde ödeme bağlı hiposmi görülse de ödem gerilediğinde koku normale dönmektedir(63).

Paranasal sinüs operasyonları: Özellikle etmoidektomilerden sonra koku duyusu kalıcı olarak bozulmaktadır.

Larenjektomi: Çeşitli fiziksel problemleri olan larenjektomili hastalarda bir süre sonra hiposmi gelişmektedir. Çeşitli çalışmalarda larenjektomililerde koku azalması, olfaktör epitelin anatomik, fizyolojik ve kimyasal olarak kullanılmamasına bağlanmıştır(64).

2.1.3.1.14 Psikiyatrik Nedenler

- Şizofrenik hastalıklar
- Olfaktör referans sendromu
- Depresif hastalıklar
- Histeri
- Alzheimer

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

- Koku illüzyonları
- Koku hallüsinasyonları (fonksiyonel gerçek, psödohallüsinasyonlar)
- Anormal koku belleği: Koku belleği, bir kokunun daha önceki bir kokuyu hatırlatmasıdır. Burada emosyonel uyarı çok yoğundur, sonuçta unutulmuş

materyaller hatırlanır.

Psikiyatrik hastalarda testlerin uygulanması oldukça zordur.

Şizofreni: Koku bozuklukları değişiklikler gösterir(65).

Depresyon: Hasta kötü kokuları ayırt edemeyeceğinden korkarak anosmiye girer(65).

Histeri: Hastaların şikayetleri genelde koku alamamadır. Öykü yararlı olmaz, testleri uygulamak güçtür. Kemosensöriyel uyarılmış potansiyeller tanıda kullanılabilir.

Olfaktif referans sendromu: Psikotik bozukluğu olmayan hastalardır. İçer dönük, genellikle 30 yaşın altında erkeklerde görülen ve vücuttan kötü koku yayılması yakınması olan koku hallüsinasyonudur.

Alzheimer hastalığı: Majör demans, olfaktör disfonksiyon ile karakterizedir. Koku bozuklukları hastalığın erken döneminde ortaya çıkar(66).

2.1.3.1.15 Presbiosmi

- Fizyolojik Nedenler
- Sirkadien değişim
- Menstrasyon
- Gebelik
- İdiyopatik

Diğer duyu sistemlerindeki gibi koku alma duyusu da yaşla birlikte geriler.

Fizyolojik nedenler: Cinsiyete göre koku duyusunun değiştiği tahmin edilmektedir ancak bu konuda henüz yeterli çalışma bulunmamaktadır. Hayvanlarda kastrasyon sonrası olfaktör bölgede ve tüm nazal mukozada hipertrofi saptanmıştır. Östrojenler respiratuar mukozada kanlanmayı arttırmaları. Progesteronlar ise konkalardaki erektil doku üzerine etki ederler. Kadınlarda menstrasyon dönemlerinde epistaksislerin arttığı ve koku alma eşikleri yükselmektedir. Gebelikte koku alma eşiği ilk iki ayda yükselir sonra normalleşir. Hormonal değişiklikler nazal sekresyonda yaptığı değişimler ile olfaksiyon üzerine etki ederler(67, 68).

İdiyopatik koku bozuklukları: Orta yaşlarda ve sebebi bulunamayan koku bozukluğu olan olgular idiyopatik olarak kabul edilir. Sanıldığından daha büyük bir oran idiyopatik grupta yer alır.

2.2 DİYABETES MELLİTUS

2.2.1 Tanımı

Diyabetes Mellitus, insülin salınımında, etkisinde veya her ikisindeki defekt sonucu insülinin dokulardaki etkisinin azalmasıyla, karbonhidrat, yağ, protein metabolizmasında bozukluklara neden olan, azalmış glikoz alımı ve kullanımıyla karakterize kan glikoz seviyesinin yüksekliği ile seyreden metabolik hastalıktır. Hiperglisemi ile ilişkili akut komplikasyonlar ve uzun dönemde ortaya çıkan retinopati, nefropati, nöropati, koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, periferik damar hastalıkları gibi kronik komplikasyonlar yaşam kalitesi ve süresi üzerine olumsuz etkilerde bulunur(69).

2.2.2 Tarihçe

Diyabetle ilişkili belgeler milattan önce (M.Ö.) 1500'lü yıllarda Eski Mısır'da Eber papirüsünde yer almakta olup bu kaynaklarda aşırı idrar atılımı ile giden bir hastalık olarak bahsedilmektedir. Hintli hekimler bazı hastaların idrarlarının karıncaları çektiğini gözlemlemiş ve yerel dilde bal içeren idrar anlamına gelen "madhumeha" şeklinde adlandırmışlardır. Yunancada "akıp giden" anlamına gelen diya+betes kelimesi ilk olarak milattan sonra (M.S.) 1-2. Yüzyılda Kapadokyalı Aretaeus tarafından kullanılmıştır. İbni Sina "Tıbbın Kanunu" adlı kitabında bozulmuş idrarı ve diyabetik semptomlara ait gözlemlerini paylaşmış ve bu hastalık için birkaç bitkiden oluşmuş ilaç önermiştir. 1789 yılında İngiliz hekim olan Thomas Willis, diyabetik semptomlara sahip hastaların idrarlarını tatmış ve idrarlarının tatlı olduğunu belirtmek üzere "mellitus" kelimesini eklemiştir. Karaciğerin kana glukoz salgıladığı gösterildikten sonra ilk dönemlerde hastalığın ortaya çıkmasında karaciğer suçlanmıştır. Ancak 1889'da Oscar Minkowski bir köpeğe yaptığı pankreatektomi sonrasında köpekte diyabet geliştiğini saptamasıyla birlikte nedenin pankreastan kaynaklandığı saptanmıştır. İnsülinin keşfi ise 1921 yılında olmuştur. 1960'lı yıllarda radyoimmünassay yöntemi sayesinde insülin ölçüm metodlarının geliştirilmesi sayesinde patogenezele ilgili günümüze kadar hızlı bilgi birikimi sağlandı(70).

2.2.3 Epidemiyoloji

21. yüzyılda tüm dünyada gıdaya erişimin kolaylaşması ve fiziksel inaktivite nedeniyle diyabetes mellitus ve obezite sıklığı hızla artan halk sağlığı sorunu haline gelmiştir(71).

Uluslararası Diyabet Vakfı (International Diabetes Foundation) verilerine göre dünya üzerinde, 20-79 yaş aralığında, DM'lu hasta sayısı 2000 yılında 151 milyon, 2009 yılında 285 milyon ve 2017'de 425 milyon olarak belirtilmiştir.2040 yılında 9 milyarlık dünya nüfusunda

642 milyon kişinin hasta olması öngörülmektedir. Yine aynı yaş aralığındaki hastalara ait verilerde 2017 yılında prevalans kadınlarda %8,4, erkeklerde %8,9 olarak kaydedilmiştir. 2040 yılında ise erişkin nüfustaki her 10 kişiden 1'inde hastalığın saptanması öngörülmektedir(71, 72).

Ülkemizde diyabet prevalansını belirlemek amacıyla ilk defa 1997-1998 yıllarında 29.050 kişinin katılımıyla TURDEP (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması) çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada kaba diyabet prevalansı %7,2 saptanmıştır. 2010 yılında yapılan ve 26.499 katılımcıyla gerçekleştirilen TURDEP II çalışmasında ise kaba diyabet prevalansı %16.5'e yükselmiştir. TURDEP I de ileriye dönük diyabet riskini öngören bozulmuş glukoz toleransı sıklığı % 6,7 saptanırken 12 yıl sonraki çalışmada, prediyabet oranı %30'lara çıkmıştır. Bu veriler analiz edildiğinde Türk toplumunda her 5 kişiden birinin diyabet ve her 3 kişiden birinin de prediyabet olduğu düşünüldüğünde ne kadar büyük bir sağlık sorunuyla karşı karşıya kalındığı açıkça görülmektedir(73, 74).

Diyabet ve komplikasyonları devlet ekonomisi üzerinde de büyük bir yük oluşturmaktadır. 18-99 yaş arası erişkin popülasyonda diyabet ilişkili harcamaların dünya genelinde 850 milyar doları geçtiği bildirilmektedir. Bu rakamlar devletlerin sağlık bütçelerinin %6-14'ünü oluşturmaktadır. Her geçen gün DM prevalansının artmasıyla yüksek maliyetlerin katlanarak artması kaçınılmazdır(71).

Uluslararası Diyabet Vakfı 2017 yılında dünya genelinde 5 milyon insanın diyabet ve diyabet ilişkili durumlardan öldüğünü bildirmiştir. Yani 10 ölümden biri diyabet sebebiyle olmaktadır(72).

2.2.4 Tarama

2.2.4.1 Tip 1 Diyabet Taraması

Rutin tarama için endikasyon yoktur. Ancak çeşitli topluluklarda araştırma amaçlı genel toplum veya aile taramaları (tip 1 diyabetlilerin birinci derece yakınlarında otoantikör taramaları) yapılmaktadır(75).

Klasik diyabet semptom ve bulguları (poliüri, polidipsi, ağız kuruluğu, polifaji, kilo kaybı, bulanık görme vb.) mevcut ise tanı amaçlı kan glukoz ölçümü yapılmalıdır(75).

Diyabeti akut veya kilo kaybı ile başlayan, zayıf, ailesinde tip 1 diyabet olan kişiler erişkin yaşta da olsalar tip 1 diyabet bakımından araştırılmalıdır(75).

Tip 1 diyabetli birinci derece akrabası olan nondiyabetik bir kişide ≥ 2 otoantikörün

sebat etmesi, klinik tip 1 diyabet riskinin yüksek olduğunu yansıtır. Bu kişiler, eğer mevcut ise, tip 1 diyabeti önleme amaçlı olarak tasarlanan klinik çalışmalara gönüllülük esasına göre katılmak için davet edilebilir(75).

2.2.4.2 Tip 2 Diyabet Taraması

1. Ülkemizde 40 yaş üzeri toplumun %10'dan fazlasında diyabet bulunduğu için kilosu ne olursa olsun, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen açlık plazma glikozu (APG) ile diyabet taraması yapılmalıdır(75).
2. Beden kitle indeksi (BKİ) ≥ 25 kg/m² olan asemptomatik kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık (örneğin yılda bir kez) diyabet yönünden araştırılmaları gerekir(75).

Tüm yetişkinler -demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak- tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir. Diyabet riski yüksek bireyler aşağıda verilmiştir(75).

Diyabet riski yüksek bireyler:

- Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
 - Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
 - Makrozomik (doğum tartısı 4.5 kg veya üzerinde olan) bebek doğuran veya daha önce gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) tanısı almış kadınlar
 - Hipertansif bireyler (kan basıncı (KB) $\geq 140/90$ mmHg)
 - Dislipidemikler [high density lipoprotein(HDL)-kolesterol < 35 mg/dL veya trigliserid ≥ 250 mg/dL]
 - Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar
 - İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
 - Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
 - Düşük doğum tartılı doğan kişiler
 - Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
 - Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
 - Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
 - Solid organ (özellikle renal) transplantasyonu yapılmış hastalar
 - Uzun süreli kortikosteroid ya da antiretroviral ilaç kullanan hastalar
3. Daha önce prediyabet [bozulmuş açlık glikozu (BAG), bozulmuş glikoz toleransı

(BGT) veya HbA1c'ye göre yüksek risk grubu (YRG)] saptanan bireylerde yılda bir kez diyabet taraması yapılmalıdır(75).

Tablo 2.1 Diyabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri(*)

	Aşık DM	İzole BAG **	İzole BGT	BAG+BGT	DM riski yüksek
APG ≥8 saat açlık	≥126mg/dl	100- 125 mg/dl	<100mg/dl	100-125 mg/dl	
OGTT 2.st PG 75 g glukoz	≥200mg/dl	<140 mg/dl	140- 199 Mg/Dl	140-199 mg/dl	
Rastgele PG	≥200mg/dl+ diyabet semptomları				
HbA1C**	≥6.5 (≥48mmol/mol)				%5.7-6.4 (39- 46 mmol/mol)

(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. (**) Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diyabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance)

TEM D Diyabetes Mellitus Çalışma Grubu. Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Kılavuzu

Tablo 2.2 Diyabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflaması

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır.)	
A. İmmün aracılıklı	
B. İdiyopatik	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.)	
III. Gestasyonel diyabetes mellitus (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur.)	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
<p>A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20. Kromozom, HNF-4 α (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1 α (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1 β (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) • 9. Kromozom, CEL (MODY8) • 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) • 11. Kromozom, INS (MODY10) • 8. Kromozom, BLK (MODY11) • Mitokondriyal DNA • 11. Kromozom, Neonatal DM (Kır6.2, ABCCB, KCNJ11 mutasyonu) • 11. Kromozom, KJN11 (MODY13) • 3. Kromozom, APLL1 (MODY14) • Diğerleri <p>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leprechaunism • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri <p>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri <p>D. Endokrinopatiler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akromegali • Aldosteronoma 	<p>E. İlaç ve kimyasal ajanlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • β-adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • α-İnterferon • Nikotik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Statinler • Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) <p>F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti insülin-reseptör antikoları • "Stiff-man" sendromu • Diğerleri <p>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiria • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri

<ul style="list-style-type: none"> • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri 	<p>H. İnfeksiyonlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)
---	---

HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a, MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11 (maturity onset diabetes of the young 1-11), HNF-4a: Hepatosit nükleer faktör-4a, HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a, IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1b: Hepatosit nükleer faktör-1b, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksiribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virüsü, DIDMOAD sendromu: Diyabetes insipidus, diyabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.

2.2.5 Tip 1 DM

Progresif beta hücre harabiyetine bağlı mutlak insülin eksikliği sonucu hiperglisemi ile seyreden diyabet formudur. Beta hücre yıkımında %90'ında otoimmün nedenler, %10 kadarında ise otoimmün olmayan nedenler söz konusudur. Genetik zeminde virüsler, toksinler, emosyonel stres gibi çevresel tetikleyici faktörlerin etkisiyle otoimmünite tetiklenerek beta hücre hasarı başlar. Genellikle semptomların başlangıcı 30 yaşından önce olur ve bu dönemde tanı alırlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) olmak üzere pik yaptığı üç yaş grubu vardır. Ancak son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen 'Latent otoimmün diyabet' (LADA: Latent autoimmune diabetes of adult) formu mevcut olup çocukluk çağı (<15 yaş) tip 1 diyabetli hastalarla aynı oranda görülmektedir(75).

Hiperglisemiye bağlı ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar(75).

Hastalar sıklıkla zayıftır ya da normal kilo aralığındadır. Son yıllarda ise fenotip açısından insülin direnci hakim kilolu/obez kişilerde görülen tip 2 diyabete benzeyen, 'Duble diyabet', 'Hibrid diyabet', 'Dual diyabet' veya 'Tip 3 diyabet' olarak adlandırılan tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır(75).

Tip 1 DM hastaları ketoasidoza yatkındırlar. Hatta diyabetik ketoasidoz (DKA), Tip I diyabetes mellitusun genellikle tanı anında ortaya çıkar(75).

2.2.6 Tip 2 DM

Tip 2 DM tüm diyabetik hastalar popülasyonunun %90'dan fazlasını oluşturmaktadır(76). Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak artan obezite problemiyle birlikte günümüzde giderek çocukluk çağı ve adölesan dönemde de sıklığı artmaktadır. Patofizyolojik değişiklikler insülin direnci, beta hücre disfonksiyonu, kronik inflamasyonu içermektedir. Karaciğerde ve kasta insülin direnci, pankreastan insülin salınımının azalması tip 2 DM gelişmesinde rol oynayan esas patofizyolojik mekanizmalardır. Pankreas beta hücrelerinde Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1)' e karşı direnç gelişimi ile birlikte ilerleyici beta hücre harabiyeti ortaya çıkar. İnsülinin primer etkisi karaciğerde glikojenolizi ve glikoneogenezi baskılayarak karaciğerde glikoz üretimini baskılamak, glikozun kas ve yağ dokusuna alınarak enerji kaynağı olarak kullanılmasını sağlamaktır. İnsülin seviyesinin azalması ve direncinin artması ile ayrıca glukagon seviyelerinde ve duyarlılığında artış sonucu karaciğerden glukoz üretimi artar. Adipositlerdeki insülin direnci, lipolize neden olur ve buna bağlı olarak plazmada serbest yağ asidi artar. Bu durumda kas ve karaciğerde insülin direncini daha da artırır ve beta hücre yetmezliğine katkıda bulunur. Sodium/Glucose co-Transporter 2 (SGLT2) aracılığı ile glukoz geri Emilimi artar ve bu da hiperglisemiye katkıda bulunmaktadır. İnsülin, leptin, GLP-1, amilin ve peptid YY gibi iştah baskılayıcı özellikleri olan hormonlara karşı direnç, beyinde düşük dopamin ve yükselmiş seratonin düzeyleri, kilo alımını arttırarak var olan insülin direncini şiddetlendirir. İnsülin direnci ile birlikte gerek geri Emilimin artması gerek karaciğerde üretimin artması sonucu ortaya çıkan hiperglisemiyi kontrol edebilmek için pankreastan daha fazla insülin salgılanır. Zamanla pankreas beta hücrelerinin fonksiyonu azaldıkça aşikar diyabetes mellitus semptomları ortaya çıkar(77). Tip 2 DM'da güçlü bir genetik yatkınlık mevcuttur ve hastalar sıklıkla obez veya kiloludur(78).

2.2.7 Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) ilk kez gebelik sırasında oluşan, glukoz intoleransı durumudur. Tüm gebeliklerin %7'sinde gestasyonel diyabet ortaya çıkmaktadır. Patofizyolojisinde genetik yatkınlık ve gebeliğin ortaya çıkardığı insülin direnci yer almaktadır(79). Gebeye ilk görüşmede risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Ortalama riskli olan tüm gebelere 24-28. gestasyon haftasında da OGTT ile tarama yapılmalıdır. Yüksek riskli gruba ise (ileri yaş, obezite, aile öyküsü, etnik grup, sigara kullanımı, iri bebek doğurma öyküsü ve önceki gebeliklerinde glukoz intoleransı ya da GDM) en erken zamanda glukoz tolerans testi ile değerlendirilme yapılmalıdır. GDM, fetüs, postnatal dönem için riskler oluşturur. GDM'li annenin bebeği makrozomi, neonatal hipoglisemi, sarılık, hipokalsemi, polisitemi, respiratuvar distres sendromu, ölü doğum ve konjenital malformasyonlar gibi pek çok komplikasyon

görülebilmektedir. GDM'li kadınlar tip 2 DM gelişimi için risklidirler(79, 80). GDM öyküsü olan kadınlara doğum sonrası 6-12. haftalarda oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapılmalıdır ve bu kadınlar 3 yılda bir diyabet taramasına alınmalıdır(81). GDM'li kadınların tedavisinde amaç normoglisemiye sağlamak, ketozisi önlemek, fetal iyilik halini devam ettirerek komplikasyonların önüne geçmektir(82). Tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz ile kan şekeri regülasyonunun sağlanamadığı gebelerde insülin tedavisine başlamak gerekebilir. GDM tanısı oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile koyulur. GDM araştırılması iki aşamalı veya tek aşamalı olarak yapılabilir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3 Gestasyonel diyabet tanı kriterleri

		APG	1. Saat PG	2. Saat PG	3.Saat PG
İki Aşamalı Test					
İlk Aşama	50 g Glukozlu Test	-	≥140	-	-
İkinci Aşama	100 g Glukozlu OGTT (En az 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥95	≥180	≥155	≥140
Tek Aşamalı Test					
IADPSG Kriterleri	75 g Glukozlu OGTT (En az 1 patolojik değer tanı koydurur)	≥92	≥180	≥153	-

A. İki Aşamalı Tanı Yaklaşımı(75);

1. 50 g glukozlu tarama testi: Gebeliğin 24.-28. haftalarında rastgele bir zamanda 50 g glukozlu sıvı içirildikten 1 saat sonra PG düzeyi ≥ 140 mg/dl ise diyabet açısından kuşkuludur, daha ileri bir testin (100 g veya 75 g glukozlu OGTT) yapılması gerekir. Genel olarak, 50 g glukozdan 1 saat sonraki PG > 180 mg/dl ise OGTT yapılması gerekli görülmemekte, bu vakaların GDM gibi izlenmesi ve tedavi edilmesi önerilmektedir.
2. OGTT: 50 g glukozlu tarama testi pozitif olan gebelerde tanıyı kesinleştirmek için 100 g glukozlu 3 saatlik OGTT yapılmalıdır. Alternatif olarak, tanı amaçlı OGTT'nin, 75 g glukoz ile 2 saatlik olarak da yapılabileceği ileri sürülmüşse de bu görüş çok taraftar bulmamıştır. Her iki testte de en az iki değer normal sınırı aşması GDM tanısı koydurur.

B. Tek Aşamalı Tanı Yaklaşımı(75);

75 g glukozlu OGTT: Sonuçları 2008 yılında açıklanan çok merkezli ve prospektif HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study)

çalışması, annedeki hiperglisemi ile bebekte makrozomi, hiperinsülinemi, neonatal hipoglisemi ve seksiyo arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Derneği (IADPSG: The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups), buna dayanarak gebeliğin 24-28. haftalarında 75 g glukozlu tek aşamalı OGTT ile GDM taraması yapılmasını önermiştir. Günümüzde gebelik diyabeti tanısında iki aşamalı test yerine, tek aşamalı tanı yaklaşımının kullanılması konusunda tam bir görüş birliğine varılamamıştır. Ülkemizde ise konu ile ilgili otoriteler, IADPSG kriterleri ile GDM tanısı alan gebe sayısının çok artacağına, bu durumun ekonomik ve emosyonel sorunları beraberinde getireceğine işaret ederek iki aşamalı (50 g glukozlu ön tarama testi ve ardından 100 g glukozlu OGTT) tanı yaklaşımına devam edilmesini benimsemektedirler. Bu sebeple, TEMD Diyabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, ülkemizde benimsenen iki aşamalı tanı yaklaşımının sürdürülmesini önermekle birlikte; kolay uygulanması, GDM tanısına standardizasyon getirmesi ve glukoz kesim noktalarının doğrudan fetusun komplikasyonlarına dayanarak belirlenmiş olması gibi nedenlerle alternatif olarak, 75 g glukozlu OGTT'nin de GDM tanısında kullanılabileceğini önermektedir.

2.2.8 Gençlerde Görülen Erişkin Tip Diyabet (Maturity Onset Diabetes of the Young; MODY)

Gençlerde görülen ve erişkin başlangıçlı diyabet gibi seyreden diyabet tipidir. MODY şüphesi olan hastalar genellikle genç (başlangıç yaşı <25) ve ailesinde iki veya daha fazla kuşakta diyabet olan (otozomal dominant geçişli), normal kilo aralığında, insülin direnci olmayan ve pankreas rezervi iyi olan hastalardır(75). Defekt, insülin sekresyon mekanizmasındadır. Bu hastalarda otoantikorlar negatiftir. Kan glukoz regülasyonu için sıklıkla insülin tedavisi gerekmez veya düşük doz insülinle kan şekeri regülasyonu sağlanır.

MODY vakaları, adolesan çağından sonra ortaya çıkan tip 1 diyabet ya da genç yaşta başlayan tip 2 diyabet vakaları ile karıştırılmamalıdır. Tip 1 diyabette otoantikor pozitifliği olması ile ayırıcı tanısı yapılabilir.

MODY şüphesi olan ailelerde genetik tarama testleri yapılabilir ancak bu testler oldukça pahalıdır. HNF-1a mutasyonuna bağlı MODY3 sık rastlanan MODY tiplerindedir ve bu tipte yüksek duyarlıklı C-reaktif (hsCRP) düzeyi; tip 1 DM, tip 2 DM ve diğer MODY tiplerinden daha düşük seviyede (<0.3 mg/L) bulunur(83).

2.2.9 Diyabetes Mellitus Semptomları

- Klasik Semptomlar
 - Poliüri
 - Polidipsi
 - Polifaji veya iştahsızlık
 - Halsizlik, çabuk yorulma
 - Ağız kuruluğu
 - Noktüri
- Daha Az Görülen Semptomlar
 - Bulanık görme
 - Açıklanamayan kilo kaybı
 - İnatçı infeksiyonlar
 - Tekrarlayan mantar infeksiyonları
 - Kaşıntı

2.2.10 Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

- Akut (Metabolik) Komplikasyonlar
 - Diyabetik Ketoasidoz
 - Hiperozmolar Hiperglisemik Durum
 - Laktik Asidoz
 - Hipoglisemi
- Kronik (Dejeneratif) Komplikasyonlar
 - Makrovasküler komplikasyonlar:
 - Koroner arter hastalığı
 - Serebrovasküler hastalıklar
 - Periferik arter hastalığı
 - Hipertansiyon
 - Mikrovasküler komplikasyonlar:
 - Diyabetik kardiyomyopati
 - Diyabetik retinopati
 - Diyabetik nefropati
 - Diyabetik nöropati
 - Gastroparezi

2.2.10.1 Diyabetin Akut Komplikasyonları

Diyabetik Ketoasidoz (DKA) ve Hiperozmolar Hiperglisemik Durum (HHD), DM'un hayatı tehdit eden komplikasyonlardır ve acil tedavi gerektirir. Her ikisi de hipergliseminin sonucudur. Her iki akut komplikasyon da hem tip 1 hem tip 2 DM hastalarında görülebilmektedir ancak DKA tip 1 DM'lu genç hastalarda, HHD ise ileri yaşta tip 2 DM'lu hastalarda daha sık izlenir. DKA da azalmış insülin sekresyonu, artmış kontr-regülatuar hormon aktivitesi (katekolaminler, büyüme hormonu, glukagon, kortizol) yağ dokuda hormon duyarlı lipoprotein lipazı aktifleştirir. Bunun sonucunda dolaşıma fazla miktarda serbest yağ asidi salınımı gerçekleşir. Yağ asitleri karaciğerde keton cisimlerine dönüştürülür. Kanda keton artışı bikarbonat konsantrasyonunda azalmaya neden olur ve metabolik asidoz ortaya çıkar. HHD da ise dolaşımdaki az miktarda bulunan insülin, DKA'daki ketogenez döngüsünü baskılar, metabolik asidoz engellenir. Her iki tabloda da hiperglisemiye bağlı osmotik diürez görülür ve bu durum sıvı-elektrolit dengesizliklerinin ortaya çıkmasına yol açar. Bunun sonucunda halsizlik, poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bulantı- kusmadan, letarji-komaya varan semptom ve bulgular ortaya çıkar. Laboratuvar bulguları olarak hiperglisemi, hipokalemi-hiperkalemi, hiponatremi, lökositoz görülür. Bunlara ek olarak DKA da metabolik asidoz ve HHD de asidozun yokluğu ile beraber yüksek serum osmolalitesi eşlik eder. Tedavide temel yaklaşım hipergliseminin düzeltilmesi, sıvı replasmanı, elektrolit bozukluklarının ve ketozisin düzeltilmesi ve tetikleyici faktörlerin saptanarak ortadan kaldırılmasına dayanır. HHD'de yaş ortalamasının yüksek olması ve eşlik eden komorbid durumların mevcudiyeti, DKA a göre daha yüksek mortal seyretmektedir(84, 85).

Laktik asidoz çeşitli nedenlerle kanda laktat ve proton miktarının arttığı durumdur. Anyon açığına sebep olur. Laktik asidoz; kalp yetmezliği, hipovolemik şok, sepsis, ciddi hipoksemi, maligniteler, enfeksiyonlar, DM, metformin ve kokain gibi ilaçlar ile meydana gelebilir(86). Genellikle altta yatan özellikle böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu, sepsis, şok gibi laktik asidoza yatkınlık oluşturan nedenler vardır(87). Tedavide altta yatan faktörlerin düzeltilmesi, hemodinamik stabilizasyon, oksijenizasyonun sağlanması, gerektiği takdirde hemodiyaliz önerilir. Mortalite oranı yüksek olup Moiola ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada %31 olarak saptanmıştır(88).

Bir diğer akut komplikasyon da hipoglisemidir. Özellikle insülin kullanan hastalarda sık görülür. American Diabetes Association (ADA), hipoglisemiyi 3 başlık altında sınıflamıştır (Tablo 2.4) (83).Hastalarda tremor, çarpıntı, terleme, açlık hissi gibi otonomik semptomlar ve/veya başağrısı, görmede bulanıklık, irritabilite, bilinç değişiklikleri gibi nöroglikopenik semptomlar görülür(89).

Tablo 2.4 Hipoglisemi Sınıflaması

Hipoglisemi Sınıflaması	Sınır Kan Şekeri Değerleri	Açıklama
Hipoglisemi alarm değeri	$\leq 70\text{mg/dl}$ ($<3,9\text{mmol/L}$)	Hızlı karbonhidrat alımı ve ilaç doz ayarlaması gerektiren düşük kan glukoz seviyesi
Klinik olarak belirgin hipoglisemi	$\leq 54\text{mg/dl}$ (3mmol/L)	Ciddi ve klinik olarak önemli hipoglisemi
Ciddi hipoglisemi	Belirlenmiş bir değer yok	Dışarıdan yardım gerektirecek kadar ağır kognitif bozukluk yaratan düşük kan glukozu

2.2.10.2 DM Kronik Komplikasyonları

2.2.10.2.1 Makrovasküler Komplikasyonlar

2.2.10.2.1.1 Koroner Arter Hastalığı (KAH) ve Ateroskleroz

Kardiyovasküler hastalıklar diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Koroner arter hastalığı riski, tip 2 diyabetlilerde, non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir(90). Hiperglisemi; insülin direnci, dolaşımda artan serbest yağ asitleri, oksidatif stresi ve inflamasyonu artırır. Hiperglisemi glikolizillenmiş son ürünlerin artışına ve dokularda birikmesine neden olur. Bunlar koroner arter aterosklerozu ve koroner mikrovasküler disfonksiyon gelişimine neden olmaktadır. Endotelde ilerlemiş glikozillenmiş son ürün birikimi, nükleer faktör gibi çeşitli faktörlerin salınımına yol açarak intravasküler inflamatuvar cevabı artırır. Metabolik imbalansı artırarak arter duvarlarının kalsifikasyonunu, arteryel rijiditeyi artırır. Endotel hücrelerinin ölümü ve fonksiyon kaybı nedeniyle NO (nitrik oksit) salınımı azalır ve arteryel vazodilatasyon bozulur. Endotel, düz kas hücresi ve kardiyomiyosit ölümü, otonomik disregülasyon, lipotoksisite, endomiyokardiyal fibrozis ve diğer mekanizmalar diyabetin iskemik kalp hastalığı geliştirmesine neden olur(91, 92).

2.2.10.2.1.2 Serebrovasküler Olay (SVO)

SVO, DM'un önemli majör komplikasyonlarından biridir. Diyabetik hastalarda, diyabetik olmayan hastalara göre inme riski, mortalite oranları artmıştır(93). Ayrıca diyabetik hastalarda vasküler tutulum, kognitif bozulma ile de ilişkilidir. Patofizyolojide hem makrovasküler hem mikrovasküler düzeyde bozukluk rol oynamaktadır. Makrovasküler düzeyde, artmış aterosklerozis, arteryel rijiditeye bağlı beyni besleyen arterlerde kan akımında azalmaya neden olurken; mikrovasküler düzeyde, hiperglisemiye bağlı bozulmuş endotel

fonksiyonu, artmış oksidatif stres beynin otoregülasyonunda bozulma sonucu perfüzyonunda azalmaya neden olur(94, 95).

2.2.10.2.1.3 Periferik Vasküler Hastalık

Periferik arter hastalığı (PAH) özellikle ileri yaşta görülen gelişiminde aterosklerozun önemli risk faktörü olduğu, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye sebep olan bir hastalıktır(96). Periferik arter hastalığının oluşumunda glikozile son ürünlerinin artışı, oksidatif strese, kronik inflamasyonda artış ve LDL (Low Density Lipoprotein) oksidasyonu rol oynamaktadır(97). Diyabetik hastalarda periferik arterlerde aterom plağı oluşumu, non-diyabetiklere göre daha erken başlar ve prognozu daha kötüdür. Diyabetin süresi, hastanın yaşı, kötü glisemik kontrol, sigara kullanımı, periferik nöropati varlığı, dislipidemi ve hipertansiyon varlığı periferik arter hastalığı riskini artırır(98).

2.2.10.2.1.4 Hipertansiyon (HT)

Hipertansiyon ve DM birlikteliği üzerine yapılan çeşitli derleme ve çalışmalarda DM hastalarında, normal populasyona göre HT prevalansının fazla olduğu gözlenmiştir(99, 100). Ayrıca HT, artmış kardiyovasküler hastalık ve diyabet gelişim riskini taşıyan metabolik sendromun da tanı kriterlerinden biridir(101, 102). Diyabetik hastalarda HT gelişimindeki muhtemel mekanizmalardan biri artmış insulin direncinin sodyum atılımında sebep olduğu azalmadır(103). Ayrıca Anjiotensin Reseptör Blokörleriyle (ARB), hidroklortiyazid ve beta bloörlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda, ARB kullanan hastalarda insülin duyarlılığının arttığı bildirilmiştir. Bu da Renin-Anjiotensin-Aldesteron Sisteminin (RAAS) HT ve DM patofizyolojisinde ortak yollardan biri olduğunu düşündürmektedir(104-106).

2.2.10.2.2 Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.2.10.2.2.1 Diyabetik Kardiyomyopati

Diyabetik kardiyomyopati, koroner arter hastalığından bağımsız kalpte endomiyokardiyal fibrozisle sonuçlanan bir hastalık sürecidir. İlk defa 1970 lerin başında, belirgin koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kapak hastalığı olmayan 4 diyabetli hastanın postmortem incelemesinde kardiyak hipertrofi saptanmasıyla fark edilmiştir(107). Hayvan deneylerinde, kardiyak miyositler içerisinde RAAS'ın aktifleşerek fibrozisi uyardığı tespit edilmiştir(108). İleri glikozile son ürünlerinin kollajenle birleşerek kollajen yıkımını engellemesi, hiperglisemi ile uyarılan artmış apoptozis, miyositlerde bozulmuş kalsiyum kullanımı, lipotoksisite, mitokondriyal disfonksiyon patogeneizde suçlanan diğer nedenlerdir. Tüm bu yolların kalp kasında sertleşmeye neden olması sonucunda sol ventrikül genişleyebilme kapasitesi azalır ve diastolik disfonksiyon gelişir(109).

2.2.10.2.2.2Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati ilerleyici nörovasküler bir hastalıktır. Diyabet hastalarında yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltmaktadır. Retinanın prekapiller arteriolleri, kapillerleri ve venülleri tutulur(110). Diyabetik retinopatinin erken tespiti, görme yeteneğinin kaybedilmemesi için oldukça önemlidir(111). Gelişmiş ülkelerde önlenebilir görme kaybı sebeplerinin başında gelir. Vitreus içerisinde yeni damarların oluşup oluşmamasına göre nonproliferatif diyabetik retinopati ve proliferatif diyabetik retinopati şekline iki gruba ayrılır. Görmeyi olumsuz yönde etkileyen faktörler yeni damar oluşumu ve retinal ödemdir(112).

Bir meta-analizde 23.000 hastalık bir hasta grubu incelenmiş, diyabetik retinopati prevalansı %34.6 olarak hesaplanmış bu rakamların HbA_{1c}, kan basıncı, diyabet süresi ile de pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir(113). Diyabetik retinopati taramasında göz dibi muayenesi; tip 1 DM'de tanıdan 5 yıl sonra veya puberteden itibaren, tip 2 DM'de tanıdan itibaren yılda bir kez yapılmalıdır(75).

2.2.10.2.2.3Diyabetik Nefropati

ADA klavuzuna göre Tip 1 DM'lu hastalarda 5. yıldan sonra, Tip 2 DM'lu hastalarda tanı anından itibaren diyabetik nefropati için risk altındadır ve yıllık olarak üriner albumin ve GFH (glomeruler filtrasyon hızı) takibi yapılmalıdır(114). Diyabetik nefropati taramasında eGFR ve idrar albumin/kreatinin oranından yararlanılmaktadır(115). Diyabetik nefropatide, başka nedenlerle açıklanamayan albüminüri ve/veya GFH düşüklüğü saptanır(114). Diyabetik nefropatinin en erken tanısı idrarda normal olmayan miktarda albumin (mikroalbuminüri) görülmesi ile konur (≥ 30 mg/gün veya ≥ 20 μ g/dakika veya ≥ 30 μ g/mg kreatinin)(116). Patogeneizde RAAS uygunsuz aktivasyonu, artmış oksidatif stres, glikozilasyon son ürünlerinin artışı ve uygunsuz hafif şiddette inflamasyon gibi bir çok mekanizma suçlanmaktadır. Bu veriler ışığında RAAS blokajının, diyabetik nefropati tedavisinde yeri oldukça fazladır(117).

2.2.10.2.2.4Diyabetik Nöropati

Diyabetik Nöropati, bir dışlama tanısı olup; Diyabetik Periferik Nöropati (DPN), DM hastalarında diğer nedenler dışlandıktan sonra periferik sinir disfonksiyonunun semptom ve/veya bulgularının olması olarak tariflenir(118). Hiperglisemi; insülin direncine, yağ hücreleri toksisitesine, endotel hasarına ve mikrovasküler bozukluklara bağlı gelişen aksonal hasarla nöron iskemisine ve infarktına yol açmaktadır. Diyabetes mellitusun nitrik oksit yetersizliğine ve endotel kaynaklı gevşetici faktör değişikliklerine yol açarak diyabetik nöropatiyi ağırlaştırır fonksiyonel bozukluklara neden olabileceği bildirilmiştir(119).

En sık klinik tablo duysal simetrik periferik nöropati şeklindedir. Eldiven çorap tarzı

ağrı yanma uyuşma karıncalanma tarzı duyuşal semptomlar görölür. Diyabetik nöropati duyu, motor, otonom sinirlerin farklı şekillerde etkilenmesi ile heterojen bir kliniğe yol açabilir. Kardiyovasküler otonom nöropati tutulumunda istirahat taşıkardisi, ortostatik hipotansiyon görülebilir(120).

2.2.10.2.2.5 Gastroparezi

Kan şeker regölasyonu çok bozuk hastalarda ortaya çıkabilen bir komplikasyondur. Gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü tutabilir. Sıklıkla gastrointestinal sistemde peristaltizmde yavaşlamaya neden olmakla birlikte en sık semptomu konstipasyondur, diyare de görülebilir(121).

2.2.11 Diyabet ve Koku

Diyabette koku alma fonksiyon bozukluğunun potansiyel gelişimi ve ilerlemesinde altta yatan mekanizmalar henüz net olarak aydınlatılabilmiş değildir. Diyabete bağlı mikrovasküler ve makrovasküler değişiklikler, direkt olfaktor nöronlarda ve olfaktor bulbusta dejenerasyon ya da koku yollarının asendan subkortikal yolları üzerinde değişiklikler, değişen hormonal denge, tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olabileceğine dair çok sayıda hipotez mevcuttur(11-14, 122, 123).

Koku alma sistemi, vücudun enerji dengesini düzenleyen ve değiştiren endokrin sistemlere bağlantılıdır. Endokrin ve metabolik sistem; gıda alımı, enerji dengesi, insülin direnci, kronik inflamasyon ve hipotalamus-hipofiz-adrenal aks değişiklikleri ile koku yollarının düzenlenmesinde rol oynamaktadır (şekil 2.7)(16).

Koku fonksiyon bozukluğunun glikoz toksisitesi ve mikro ve makrovasküler komplikasyonların da altında yatan oksidatif stres ile hızlanabileceği hipotezine ek olarak, Gouveri ve ark. koku fonksiyon bozukluğunun diyabetik nöropatinin santral belirtisi olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca diyabetli kişilerde santral sinir sisteminin vasküler tutulum ve beyin atrofisi ile olan bozukluğu tanımlanmış olup Tip 2 diyabetle ilişkili bilişsel bozukluklarda rol oynayabileceği düşünölmüştür(13).

İzole kraniyal nöropati (mononöropati) diyabetik nöropatinin iyi bilinen tutulum şekli olmakla birlikte, diyabette çoklu kraniyal sinir felci varlığının orta beyin iskemisini (örn. Beyin sapı enfarktüsü) temsil edebileceği düşünölmüştür(124).

Olfaktor bulbus ve olfaktor mukoza çeşitli moleküllerden etkilenebilmektedir, bu da metabolik modölasyonun duyuşal düzeyde başlayabileceğini düşündörmektedir(125). Gıda alımı ve koku alma fonksiyonunun düzenlenmesinde rol oynayan grelin, oreksinler

(hipokretinler), nöropeptit Y, insülin, leptin ve kolesistokin gibi çeşitli moleküllerin etkileri, diyabet, obezite ve diğer metabolik bozukluklarda değişmektedir. Sonuç olarak, koku alma fonksiyonu bu moleküllerin değişen seviyelerine yanıt olarak modüle edilir(126-129).

Grelın reseptörü (büyüme hormonu sekretagog reseptörü 1a) koku alma nöronları üzerinde eksprese edilir ve eksojen intranazal grelin koku alma nöronlarının duyarlı hale gelmesine neden olur; bununla birlikte grelin kendiliğinden koku alma epitelinde bulunmaz.

Adipositokinlerden biri olan yağ hücreleri tarafından salınan adiponektinin de, koku nöronları üzerinde grelin ile benzer bir etkisi olduğu görülmektedir(130).

Lateral hipotalamus, glikoz duyarlılığı, glikoz regülasyonu ve koku alma için önemli bir beyin alanıdır. Lateral hipotalamustan olfaktor bulba uzanan projeksiyonlarda oreksin(hypokretin) nöronları rol alır. Bir uyku bozukluğu olan narkolepside, oreksin nöronlarının kaybı söz konusudur(131). Narkolepside koku alma fonksiyon bozukluğunun intranazal oreksin A (hipokretin 1) ile tersine döndüğü bildirilmiştir(132).

Hayvan çalışmaları, orexin nöronlarının glikoz algıladığını, glikoz tarafından inhibe edildiğini gözlemlemiştir(133); bu nedenle, diyabetik hastalardaki hiperglisemi, lateral hipotalamustaki oreksin nöronları üzerinden koku fonksiyonunu etkileyebilir. Melanin concentrating hormon güçlü bir oreksinojenik peptiddir. Santral sinir sisteminde en çok lateral hipotalamusta bulunan nöromlardan salınır. Melanin concentrating hormon nöronları glikoz tarafından uyarıldığı ve koku alma fonksiyonu üzerinde potansiyel bir rol aldığı gösterilmiştir. Melanin concentrating hormon eksikliği olan farelerde koku alma bozuklukları, yiyecek bulma, çiftleşme, annelik içgüdülerinde azalma saptanmıştır(134). Kemirgenlerde hem diyet hem de genetik kaynaklı obezite modellerinde yapılan hayvan çalışmaları, olfaktor bulbusta insülin direncinin geliştiğini göstermiştir(135).

Figlewicz ve ark., obez sıçanlarda, yağ oranı düşük kontrol grubuyla kıyaslandığında olfaktor bulbusta insülin bağlanmasında azalma olduğunu saptamıştır. Ayrıca obez, insüline dirençli sıçanlarında hipokampus, piriform korteks ve olfaktor bulbusta fosfotirozin içeren protein miktarında belirgin azalma saptamıştır(136).

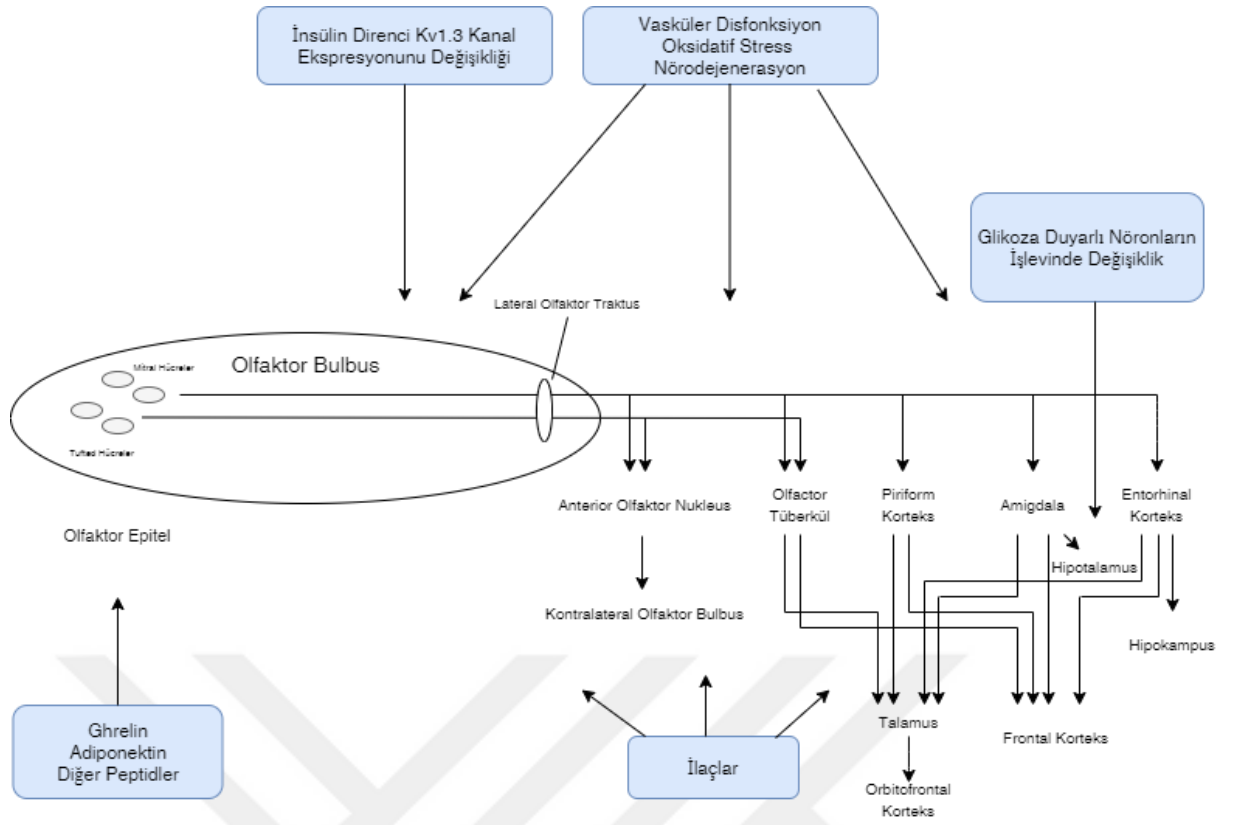
İmmünoreaktif insülin konsantrasyonlarının hipotalamus ve olfaktor bulbusta diğer beyin bölgelerinden daha yüksek olduğu gösterildikten sonra(137), Baskin ve ark. ayrıca genetik olarak obez sıçanları, immünoreaktif insülin konsantrasyonlarının bu bölgelerde de olmak üzere azaldığını saptamış olup kusurlu insülin metabolizmasını ortaya koymuştur. Bu tespit, insanların olfaktor bulbusunun kemirgenlere benzer bir şekilde insülin direnci geliştirebileceği hipotezini desteklemektedir. Bu şekilde diyabetli ve obezlerde koku alma fonksiyon kaybında

rol alabileceği düşünülmektedir(138).

Voltaj kapılı potasyum kanalı olan Kv1.3, insüline duyarlı birçok dokuda eksprese edilir(139), bu dokularda glikoz alımı ve insülin duyarlılığının düzenlenmesinde rol oynarlar(140).

Bir genotip-fenotip ilişkilendirme çalışması, insanlarda Kv1.3 geninde, transkripsiyonun başlaması için görev yapan DNA üzerinde yer alan promoter bölgesinin bir varyantının, glukoz intoleransı ve insülin duyarlılığında azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir(141).

Fadool ve ark. yaptığı kemirgen çalışmalarında olfaktor bulbusta, insülinin etkisiyle Shaker iyon kanalında (voltaj kapılı K⁺ kanalının bir tipi) çoklu fosforilasyon ortaya çıktığını ve bunun sonucunda potasyum akımının baskılandığı bir Kv1.3 kanalı tanımlamışlardır(16, 142). Ayrıca Kv1.3 eksprese eden gende delesyon olan farelerde insülin duyarlılığının arttığı ve glikoz metabolizmasının hızlandığı saptanmıştır(143). Bu bulgu ile tutarlı olarak, insan Kv1.3'ün bir polimorfizminin (ilave bir Kv1.3 kanalı) erkek homozigot taşıyıcılarında, koku fonksiyonunun bozulduğu saptanmıştır(144). Yağ oranı düşük farelerden elde edilen bulbus olfaktorius düzeyindeki mitral hücrelere akut insülin uygulanması, hücrenin tirozin fosforilasyonu yoluyla Kv1.3'e bağımlı bir şekilde uyarılabilirliğinin artmasına neden olmuştur(16, 145). Ancak diyetle bağlı obezite ile prediyabetik hale getirilen farelerde intranasal insülin uygulanmasının Kv1.3'ün otofosforilasyonunu önlediği, mitral hücrelerin bazal aksiyon potansiyelini değiştirdiği, koku alma fonksiyonunun modülasyonunda görevli Kv1.3'ün fonksiyonunu azalttığı gözlemlenmiştir. Kronik olarak intranasal insülinin uygulanan farelerde, bazal aksiyon potansiyeli frekansında bir yükselme veya tek bir aksiyon potansiyeli kümesinin frekansında artış saptanmıştır. Hormonun uzun süreli kronik uygulamasından sonra, mitral hücreler uyarılabilir olmaktan ziyade insülin uygulanmasıyla inhibe edildiği gözlenmiştir(146). Bu bulgular olfaktor bulbusta Kv1.3 kanallarının bol miktarda ekspresyonu ile birlikte, bu kanalın diyabetli kişilerde koku alma fonksiyonunda önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir(142).



Şekil 2.7 Diyabet ve Koku

Koku sisteminin metabolik modülasyonunda öngörülen yollar. Çeşitli patofizyolojik mekanizmalar diyabet ve koku alma disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi etkileyebildiği bilinmektedir. Bunlar, hiperglisemi, insülin direnci, Kv1.3 kanal ekspresyonundaki değişiklikler, vasküler disfonksiyon, hipoksemi ve oksidatif stres, nörodejenerasyon ve ilaçların etkisi dahil olmak üzere metabolizmadaki değişikliklerin bir sonucu olarak peptit hormonları, adipositokinler ve nörotransmitterlerdeki değişiklikleri içerir.

2.3 MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG)

Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin çok hızla gelişmekte olduğu bu çağda MRG tüm dünyada üzerinde birçok çalışma ve araştırmaların yapıldığı, çok hızlı gelişmelerin elde edildiği ve rutin radyolojik incelemeler arasında en çok başvurulan yöntemlerdendir.

MRG, yumuşak doku kontrastı en yüksek olan görüntüleme yöntemidir. MRG’de iyonizan radyasyon kullanılmaz. Bu özelliği nedeniyle, yöntem normal deneklerde, çocukluk yaş grubunda kullanılabilme ve aynı hastada tekrarlanabilme avantajına sahiptir.

Yöntemin kendine özgü bazı artefaktları olmakla beraber, diğer görüntüleme yöntemlerinde bulunan (bilgisayarlı tomografideki kemik / hava artefaktı gibi) birtakım

artefaktlar bu yöntemde görülmez. Bu nedenle diğer teknikler ile iyi görüntülenemeyen pek çok anatomik bölge ve yapının MRG ile değerlendirilmesi mümkündür(147).

Manyetik Rezonans (MR) görüntüleri yorumlayan radyologların, görüntü verisi oluşturmak için kullanılan mekanizmaları anlaması son derece önemlidir. Verilerin nasıl elde edildiğine bağlı olarak görüntünün özelliklerinin değişebildiği MR görüntüleme önemlidir(148).

2.3.1 Atomik Partiküller ve Manyetizma

Doğadaki tüm maddeler (gaz, katı ve sıvı) atomlardan oluşmaktadır. Atomlar ise proton, nötron ve elektron denilen partiküllerden meydana gelmektedir. Proton ve nötronlar (bunlara nükleon da denmektedir) atomun nükleusunda (çekirdek) bulunurlar; elektronlar ise nükleus çevresinde seviyeler şeklinde ilerleyen çemberlerde yer alırlar (bunlara orbit veya shell denmektedir). Nükleustaki proton ve nötronların toplamı ise atomun kütle numarasını verir(149).

Nükleustaki proton ve nötronları beraberce belli mesafede tutan bir nükleer güç mevcuttur. Bu güç protonlar ile nötronlar arasında söz konusu olduğu gibi nötronlar arasında da vardır. Yani nükleustaki protonlar ile nötronlar arasında ve nötronların birbirleri arasındaki mesafeleri rastgele olmayıp belli bir güç tarafından düzenlenmektedir (attractive force).

Atomu oluşturan partiküller sabit olmayıp hareket etmektedirler. Atom nükleusundaki protonlar ve nötronlar kendi etraflarında, nükleus çevresinde belirli orbitlerdeki elektronlar ise hem kendi etraflarında hem de belli yörüngelerde dönmektedirler(149).

Manyetizma atomda bulunan elektrik yüklü partiküllerin hareketleri sonucu oluşmaktadır. Atom nükleusundaki proton ve nötronların hareketleri ile ortaya çıkan manyetizmaya “Nükleer Manyetizma” adı verilmektedir ve MRG’de bu manyetizmadan faydalanılarak görüntü elde edilmektedir. Fakat nükleer manyetizmanın oluşup oluşmayacağını atomun belli bazı özellikleri belirler. Protonu veya nötronu tek sayı olan veya her ikisinin birlikte tek sayı olduğu durumlarda atomda Nükleer manyetizma oluşmaktadır.

Nükleustaki partiküllerin oluşturduğu manyetizma çok zayıf olduğundan dolayı, görüntü elde etmek için milyarlarca atoma gereksinim vardır. Bu nedenle nükleusunda sadece bir proton olan, nötronu bulunmayan hidrojen izotopu (H1) insan vücudunda (özellikle su ve yağ dokusunda) çok miktarlarda bulunduğundan (tüm atomların %80’i) MRG için en uygun atomdur. Günümüzdeki MRG sistemlerinde görüntü oluşturmak için en sıklıkla kullanılan atom hidrojen atomudur. Hidrojenin en yüksek MR sensitivitesine sahip olması da MRG için tercih

edilmesinin bir diğere sebebidir(150).

2.3.2 Protonların Spin Hareketi

Hidrojen atomunun nukleusundaki protonların kendi etrafında dönmesine spin hareketi olarak adlandırılır. Protonların oluşturduğu manyetik moment direk olarak protonların spin hareketi ile ilişkilidir. Protonun manyetik momenti rotasyon aksisine paralel olarak meydana gelmektedir. Manyetik moment, manyetik alanın gücünü ve yönünü gösteren vektörel sistem ile tanımlanır.

Normal bir dokuda protonların bu manyetik vektörlerinin yönleri belirli bir düzen göstermeyip, dağınık halde bulunurlar(151).

2.3.3 Atom ve Magnet

Yaptığı spin hareketine bağlı manyetik vektörleri olan ancak bu manyetik vektörlerin düzensiz yönlerde olduğu protonları güçlü manyetik alan (Magnet) içine konulursa; güçlü manyetik alan bu küçük atomik magnetleri düşük veya yüksek enerji seviyelerine ulaştırır. Bunun sonucunda protonların bir bölümü magnet vektörüne paralel, bir bölümü anti-paralel dizilim gösterir. Magnet vektörüne paralel dizilen protonlar düşük enerji seviyesinde; antiparalel dizilim gösterenler için ise yüksek enerji seviyesindedir.

Güçlü manyetik alan vektörüne paralel ve anti-paralel dizilim gösteren protonların sayıları birbirleri eşit olmayıp paralel dizilen protonların sayıları, anti-paralel dizilen protonlara göre daha fazladır. Bu fark fazla olmayıp, manyetik alanının (magnetion) gücüne (Bo) bağlı olarak da değişiklik göstermektedir. Magnet gücü artış gösterdikçe paralel dizilen protonların miktarı da artmaktadır. Paralel ve antiparalel dizilim gösteren protonlar arasındaki ufak fark ile dokunun net manyetik vektörü oluşmakta ve MR görüntüsü bundan elde edilmektedir. Gücü yüksek magnetlerde paralel dizilim gösteren protonların sayısı daha fazladır ve güçlü sinyal elde edilir. Buna karşın düşük manyetik güçlü cihazlarda fark daha az olduğundan zayıf sinyal elde edilmektedir(148).

2.3.4 Salınım Hareketi (precession) ve Larmor Denklemi

Aslında protonların oluşturduğu manyetik vektörler güçlü manyetik alan (Magnet) vektörüne tam paralel veya anti-paralel şekilde oluşmaz. Bunun nedeni güçlü manyetik alanın protonlara ikinci bir etki olarak salınım (precession) hareketi yaptırmasıdır. Manyetik alan etkisinde proton kendi etrafında dönmenin yanında, Bo vektörü çevresinde de topağın salınma hareketine benzer şekilde hareket yapmaktadır ve Bo çevresinde belli bir çemberde olan bu harekete “salınım (precession) hareketi” denmektedir(148).

Larmor Denklemi $W_o = \gamma \cdot B_o$

W_o : Salınım (precession) frekansı

B_o : Magnet Gücü

γ : Gyromanyetik sabite

Larmor denklemindeki γ (gyromanyetik sabite) değeri her atom çeşidi için aynı değildir. Vücudumuzda bulunan atom çeşitleri arasında farklılıklar göstermektedir.

Larmor denkleminden anlaşılabilirdiği gibi; salınım frekansı gyromanyetik sabite bağlı olduğu gibi, magnetin gücü ile de doğrudan ilişkilidir(151).

Protonların magnetin güçlü manyetik etkisi ile B_o çevresinde yaptıkları salınım hareketi belli bir düzen göstermez; protonların bu hareketi birbirleri ile uyumlu değildir. Aynı anda vektör uçları salınım çemberinin değişik noktalarında olduğu, protonların salınım frekanslarının belli bir düzen göstermediği bu konuma “out-of-phase” denmektedir. Buna bağlı olarak magnet vektörü B_o 'a paralel longitudinal manyetizasyon oluşur. Longitudinal manyetizasyonun oluşması (B_o 'a paralel) protonların out-of-phase konumu ile ilişkilidir. Eğer protonların salınım hareketinde belli bir uyum olursa, dokunun net manyetik vektörü B_o 'a paralel olmayacaktır veya protonlar arası oluşacak uyum ile B_o 'dan sapacaktır, çünkü protonlar B_o çevresinde salınım hareketi yapmaktadırlar(148).

2.3.5 Rezonans ve RF Puls

Güçlü manyetik alan içine konan dokunun net manyetik vektöründen faydalanarak dokudan sinyal edilmesi için radyo dalgası kullanılması gerekmektedir. Radyo dalgası amplitüdü ve frekansı olan elektromanyetik bir dalgadır. Salınım hareketi yapmakta olan bazı protonların radyo dalgasından enerji absorbe edip konum değiştirmeleri ve bir süre sonra absorbe ettikleri enerjiyi ortama vererek eski konumlarına dönmelerine rezonans denmektedir(151).

MRG'de radyo dalgası uygulaması devamlı olmayıp, belli sürede ve belli güçte demetler halinde olduğundan dolayı uygulamaya RF (radyo frekans) puls denmektedir. Uygulanan radyo dalgası ile protona enerji transferi gerçekleşmesine bağlı düşük enerji seviyesindeki protonların bir kısmı yüksek enerji seviyesine ulaşarak paralel konumdan anti-paralele yer değiştirirler(151).

Ayrıca radyo dalgası ile aynı frekansta ancak düzensiz biçimde salınım hareketi (out-of-phase) yapan protonlar in-phase konumuna ulaşırlar. Protonların manyetik vektör uçları aynı anda, salınım çemberinin aynı noktasındadır(151).

Bunun sonucunda daha önce dokunun net manyetik vektörü B_o vektörüne paralel iken

(Longitudinal Manyetizasyon), RF puls uygulamasından sonra net manyetik vektör 90 derece yön değiştirmektedir. Yeni oluşan manyetik vektöre transvers manyetizasyon adı verilmektedir. Protonlar "in-phase" konumunda salınım hareketine devam ettikleri için, dokuda yeni oluşan manyetik vektör (transvers manyetizasyon) artık X-Y düzleminde dönmektedir. Longitudinal manyetizasyon amplitüdü ile, X-Y düzleminde dönmekte olan yeni oluşan transvers manyetizasyon amplitüdü aynıdır. Sonuç olarak 90 °RF puls uygulaması ile sadece manyetik vektör yön değiştirmektedir(152).

Bazı protonların radyo dalgası (RF puls) enerjisini absorbe edip paralel konumdan anti-paralel konuma geçişi ve bir süre sonra absorbe ettikleri bu enerjiyi verip eski konumlarına geri dönmeleri için (rezonans), protonun salınım frekansı ile radyo dalgası frekansının aynı olması gerekmektedir; aksi takdirde RF puls ile protonlar arasında enerji transferi gerçekleşmez(151).

RF puls, dokunun manyetik vektörünü 0 ile 180 derece arasında değiştirebilmektedir. Bu açı (dokunun net manyetik vektöründeki sapma açısı) "Flip angle" (sapma açısı) olarak bilinir ve RF pulsun uygulama süresine ve amplitüdüne bağlı olarak değişir, yani bu RF puls süresi ve amplitüdü değiştirilerek farklı açılar elde edebilmektedir(151).

2.3.6 Relaksasyon ve Sinyal kaydı

2.3.6.1 Serbest indüksiyon kayboluşu, Alıcı sargı ve Sinyal kaydı

Güçlü manyetik alan içindeki, net manyetik vektörü magnetin manyetik vektörü ile paralel olan dokuya 90°RF puls uygulandığında, dokunun net manyetik vektörü Z ekseninden 90 derece saparak X-Y düzleminde dönmeye başlamaktadır. Bu anda sisteme "Alıcı sargı" (receiver coil) ekleyecek olursak belirli frekansta devamlı dönmekte olan bu manyetik vektör, alıcı sargıda elektrik akımına (sinyal) neden olmaktadır.

Elde edilen bu sinyalin amplitüdü çok hızlı biçimde azalmaktadır. Sinyal amplitüdü zamana karşı grafiklenirse, manyetik vektör frekansı ile uyumlu amplitüdü gittikçe hızlı biçimde azalan bir grafik elde edilir ve bu olaya "Free induction decay" (serbest indüksiyon kayboluşu) denir(151).

2.3.6.2 Relaksasyon

Relaksasyonun anlamı RF puls ile konum değiştiren protonların eski konumlarına yani, "out-of-phase" konumuna ulaşmalarıdır. Bunun için X-Y düzleminde dönmekte olan manyetik vektörün ortadan kaybolması ve B_0 ile paralel eski manyetik vektörün tekrar oluşması gerekmektedir(148).

2.3.6.3 Transvers Relaksasyon

Transver relaksasyon ile X-Y düzleminde dönmekte olan manyetik vektörün (Transvers manyetizasyon) zaman ile azalması ve ortadan kaybolmasıdır. RF puls etkisi ile “in-phase” konumunda olan protonların konumlarının bozulması sonucu transvers manyetizasyon da kaybolacaktır(148).

“In-phase” konumunda salınım yapan protonlardan bazılarının daha hızlı, bazılarının daha yavaş salınım yapmaları nedeniyle, zaman içerisinde protonlar arasındaki bu uyum (in-phase) kaybolmaktadır. Sonuçta, protonlar arasındaki uyum bozulmakta (out-of-phase) ve transvers manyetizasyon ortadan kalkmaktadır(148).

Görüntü oluşturmak için gradiyent sargı sistemlerinin kullanılması güçlü manyetik alanın homojen olmamasına neden olur. Güçlü manyetik alanın homojen olmaması ve doku içindeki mikroskobik manyetik çevre farklılıkları gibi nedenlerden dolayı protonlar arasındaki “in-phase” kısa sürede bozulmaktadır; böylece sinyal kaydı bitmektedir. Magnet inhomojenitesi ve mikroskobik manyetik çevre farklılıklarının neden olduğu bu transvers relaksasyon zamanına $T2^*$ ($T2$ star) adı verilmektedir. 90 derece RF pulsü sonrası oluşan maksimum güçteki transvers manyetizasyon anı ile bu gücün %63'ünün kaybedildiği ana kadar geçen süreye karşılık gelmektedir. Yani $T2^*$ kadar zaman geçtiğinde ilk transvers manyetizasyonun %63 kadarı kaybolur, %37 kadarı kalır ve her $T2^*$ zamanında transvers manyetizasyon bu hızla kaybolmaya devam eder(148).

Eğer magnetin inhomojenitesi minimale indirilebilirse, transvers manyetizasyonu oluşturan protonlar arasındaki “in-phase”in bozulması (de-phase), sadece mikroskobik manyetik çevre inhomojenitesine bağlı olarak meydana gelecektir. Magnetin inhomojenitesine bağlı olmayıp, sadece mikroskobik manyetik çevre inhomojenitesine bağlı olarak meydana gelen bu transvers relaksasyon ise $T2$ ile tanımlanmaktadır (veya Spin-eko relaksasyon). $T2^*$ hem magnet (B_0) inhomojenitesi, hem de mikroskobik manyetik çevreye bağlı olmakla birlikte, $T2$ sadece mikroskobik manyetik çevreye bağlı olarak oluşmaktadır. Magnetin neden olduğu inhomojeniteyi ortadan kaldırmak amacıyla 180 derece RF puls kullanılmaktadır. 90 derece RF puls sonrası 180 derece RF pulsün kullanıldığı bu yöntem veya sekansa “Spin-eko sekansı” denmektedir. 180° RF pulsün protonlar üzerine olan etkisi protonların bulunduğu konum veya ortamda transvers manyetizasyon mevcut olup olmamasına bağlı olarak değişmektedir. Örneğin 90° RF puls öncesi 180° derece RF puls uygulanır ise ortamda mevcut longitudinal manyetizasyon 180 derece dönecek; manyetik vektör ucu Z aksisinin pozitif kısmından negatif kısmına yer değiştirecektir. Ancak bu 180° RF puls 90° RF puls sonrası uygulanır ise, etkisi daha farklı olarak ortaya çıkar. 180 derece RF puls etkisi ile protonlar

arasındaki “de-phase”, sistemin tam ters dönmesi ile yavaş salınım göstermekte olan protonlar hızlı salınım gösteren protonların önüne geçeceğinden protonlar arasındaki “in-phase” tekrar elde edilmektedir. Bu da tekrar sinyal elde edilmesini sağlamaktadır. Tekrar elde edilen bu sinyale “Spin-eko” denir. 90 derece RF puls ile 180 derece RF puls uygulaması arasındaki zaman ile 180° RF puls ile sinyal elde edildiği an arasındaki zamanın aynı olmalıdır. Çünkü 180° RF puls ile sistemi bir anda ters çevrildiğine göre, 90° RF puls ile 180° RF puls arasında ne kadar süre geçti ise, protonlar yine aynı sürede in-phase konumuna ulaşacaklardır. Bu sürenin toplamına “Echo time (TE)” denmektedir(148).

2.3.6.4 Longitudinal Relaksasyon (T1)

Magnet içine konulan dokulardaki protonların net manyetik vektörü (longitudinal manyetizasyon) B_0 ile paralel olmaktadır. Longitudinal manyetizasyonu ortadan kaldıran neden, RF puls ile bazı protonların paralelden anti-paralele (yüksek enerji seviyesine) geçişleri ve protonların “in-phase” konumuna ulaşmalarıdır. Dolayısıyla, RF puls ile ortadan kaybolan longitudinal manyetizasyonun tekrar oluşması için anti-paralele geçmiş olan protonlar, yüksek enerji seviyesinden düşük enerji seviyesine geçerken ortama enerji vererek eski konumlarına (düşük enerji seviyesine) geri dönerler. Bu olay “lattice” olarak bilinir. Longitudinal relaksasyona Spin-Lattice relaksasyon da denmektedir(151).

2.3.6.5 T1 ve T2 Relaksasyon Eğrileri

Longitudinal relaksasyon, transvers relaksasyondan daha uzun sürede tamamlanmaktadır. T1, hemen her zaman için T2’den daha uzundur. Daha açık bir şekilde ifade etmek istersek; 90° RF puls ile oluşan protonların “in-phase” konumu kısa sürede bozulduğunda transvers manyetizasyonun kaybolması kısa sürede gerçekleşmektedir. Ancak longitudinal manyetizasyonu tekrar oluşturacak olan, anti-paralele geçmiş bazı protonların tekrar eski konumlarına dönmeleri daha uzun zaman almaktadır(151).

“T1” longitudinal relaksasyon, 0 noktasından %63’e kadar longitudinal manyetizasyon’un oluştuğu an arasındaki süreyi temsil etmektedir. “T2” transvers relaksasyon 90° RF puls sonrası oluşan maksimum güçteki transvers manyetizasyon anı ile, bu gücün % 63 oranında azaldığı an arasındaki zamanı temsil etmektedir(150, 151).

Transvers relaksasyon zamanı etkileyen 2 önemli sebep magnetin neden olduğu inhomojenite ve mikroskobik manyetik çevre farklılıklarıdır. Bir dokuda su miktarı ne kadar fazla ise mikroskobik manyetik çevrenin neden olduğu inhomojenite o kadar az belirgin olacak ve T2 uzun olacaktır. Sudaki moleküllerin çok hızlı biçimde hareket halindedirler. Dokuda su miktarı az olduğunda ise protonlar, makromoleküllere kovalen ile bağlı olduklarından,

protonların çok hızlı biçimde hareket etmeleri mümkün olmamaktadır. Bunun sonucunda mikroskobik manyetik çevre farklılıkları belirginleşecek ve T2 daha kısa olacaktır(151).

Longitudinal relaksasyonda ise longitudinal manyetizasyonun tekrar oluşması için anti-paralele geçmiş olan protonların eski konumlarına geri dönmeleri gerekmektedir. Bu işlem sırasında ortama enerji salındığından incelenen dokuda su fazla ise (ödemli doku gibi) protonların hızlı biçimde hareket etmelerinden dolayı enerji değişimi kolay olmayacak ve T1 uzun olacaktır. Dokuda makromoleküller fazla ise, protonların hareketi daha az olacağından enerji transferi daha kolay gerçekleşecektir ve T1 kısa olacaktır(152).

Dokuda su oranı arttıkça hem T1 hemde T2 uzun olmaktadır. Su oranının az olduğu kemik gibi dokularda veya protonların kompleks bağlar oluşturduğu yağ doku gibi dokularda hem T1 hemde T2 kısadır(152).

Dokulardaki proton miktarlarının farklılıklarına bağlı olarak elde edilen görüntülere “Proton dansite” görüntüler, dokuların T1 sürelerinin farklılığına bağlı elde edilen görüntülere “T1 ağırlıklı” ve dokuların T2 sürelerinin farklılığına bağlı elde edilen görüntülere ise “T2 ağırlıklı” görüntüler denmektedir. Ancak bu ayırım çoğu zaman tam olarak mümkün olmamaktadır(152).

Bir kesit görüntüsünün dahi elde edilebilmesi için dokudan çok sayıda sinyal elde etmek yani RF puls uygulamalarını yüzlerde defa tekrar etmek gerekmektedir. Tekrarlar arasındaki süreye, “time to repeat (TR)” (tekrarlanma zamanı) ve belli zaman aralıkları ve şiddette uygulanan RF puls demetlerine “Pulse sekansları” denmektedir (Spin-eko, Saturation recovery, inversion recovery vs gibi)(152).

Longitudinal relaksasyon süreleri farklı iki dokuya 90° RF puls gönderildiğinde her iki dokuda da aynı amplitüdde transvers manyetizasyonlar elde edilmektedir. İlk RF puls sonrası elde edilen sinyalde iki doku arasında fark yok iken, ikinci RF puls ile elde edilen sinyal amplitüdüleri arasında fark ortaya çıkacaktır. Dokuların T1 sürelerinin farklı olmasından faydalanıldığından elde edilen görüntüler T1 ağırlıklı olacaktır. İkinci RF puls daha geç uygulanırsa her iki dokuda da longitudinal manyetizasyonlar tamamlanmış olacağından, ikinci RF puls ile her iki dokudan da aynı amplitüdde sinyal elde edilir, görüntü T1 ağırlıklı olmaz. Ancak her dokuda proton yoğunluğu aynı olmadığından; oluşan longitudinal manyetizasyon amplitüdüleri aynı olmayacaktır. Dokuların proton yoğunluklarının farklı olmasından faydalanılarak elde edilen görüntüler “Proton dansite” ağırlıklı görüntü olacaktır(150).

T2 ağırlıklı görüntü elde etmek için spin-eko sekansından faydalanılır. Spin-eko sekansında 90° RF pulsü gönderildikten TE /2 kadar zaman sonra, 180° RF pulsü gönderilir.

180° RF puls ile $TE/2$ kadar zaman sonra protonlarda yeniden “in-phase” konumuna gelecektir. Elde edilecek eko-sinyalin amplitüdü 90° RF puls ile elde edilenden daha düşüktür. Elde olunan sinyalin amplitüdü dokuların transvers relaksasyon sürelerine bağlı olarak değişiklikler göstermektedir. Dokuların transvers relaksasyon süreleri farkından yararlanarak elde edilen görüntü “T2 ağırlıklı” görüntü olacaktır. TE süresi belli bir uzunlukta olunca dokular arasındaki transvers relaksasyon sürelerindeki farklılık belirginleşmektedir. Bu nedenle T2 sürelerinin farklı olmasından faydalanarak görüntü elde edilmek istendiğinde TE süresinin uzun olması gerekmektedir(152).



3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 HASTA SEÇİMİ

Bu çalışmada, Kırıkkale Üniversitesi (KKÜ) Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.08.2019 tarih ve 07.11 karar nolu onayı (EK-1) ile, Kırıkkale Üniversitesi (KKÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Kliniği'nde 01.07.2014-01.07.2019 tarihleri arasında herhangi bir şikayetle beyin MRG çekilen 1135 hasta, son tarihten başlanarak geçmişe doğru retrospektif olarak tarandı. Retrospektif bir çalışma olduğu için çalışma bütçesi yoktu. Taranan hastalar arasında çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 123 diyabetes mellitus tanılı birey çalışmaya alındı. Çalışmaya APG ≥ 126 mg/dl, OGTT 2.saat PG ≥ 200 mg/dl, Rastgele PG ≥ 200 mg/dl+ diyabet semptomları, HbA1C ≥ 6.5 (≥ 48 mmol/mol) olmak üzere 4 kriterden en az birini karşılayıp aşikar DM tanısı alan bireyler dahil edildi. Aynı şekilde yapılan retrospektif taramada çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan, yaş ve cinsiyet olarak hasta grubu ile eşleşen 123 bireyden kontrol grubu oluşturuldu.

Bu iki grubun beyin MR görüntülerinde merkezi koku bölgeleri (temporal lob insular girus, korpus amigdala) ve periferik koku bölgeleri (olfaktor sulkus, olfaktor bulbus) incelendi. Ölçümler, görüntülerin optimal olduğu kesitlerden yapılmıştır. Görüntüsü değerlendirilmeye uygun olmayan ve dışlanma kriterlerini barındıran olgular çalışma dışı bırakıldı.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri, hasta grubu için aşağıdaki gibidir:

- Hastanemiz PACS sisteminde 01.07.2014-01.07.2019 tarihleri arasında diyabetes mellitus tanılı beyin MRG görüntüleri ve sekansları tam olan bireyler
- 18-65 yaş aralığındaki bireyler
- Diyabetten başka koku fonksiyon bozukluğu yapacak hastalığı olmayanlar
- Çok şiddetli septum deviasyonu olmayanlar

Araştırmaya dahil edilme kriterleri, kontrol grubu için aşağıdaki gibidir:

- Hastanemiz PACS sisteminde 01.07.2014-01.07.2019 tarihleri arasında diyabetes mellitus tanılı beyin MRG görüntüleri ve sekansları tam olan bireyler
- 18-65 yaş aralığındaki bireyler
- Bilinen koku fonksiyon bozukluğu yapacak hastalığı olmayanlar
- Çok şiddetli septum deviasyonu olmayanlar

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri, hasta grubu için aşağıdaki gibidir:

- 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük bireyler
- Ölçüm yapılacak yapılacak noktalarla ilgili olarak morfolojiyi belirgin bozacak şekilde travma geçirmiş hastalar.
- Hareket veya metal (cerrahi, protez) artefaktlarından dolayı tetkiklerinin diagnostik kalitesi düşük olan hastalar
- Ölçüm yapılacak noktaları etkileyen malignitesi olan hastalar
- Nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıkları olanlar
- Geçirilmiş serebral enfeksiyon öyküsü olan hastalar
- Kronik rinosinüziti olan hastalar
- 1 yıldan kısa süreli yeni tanı diyabetik hastalar
- Gebeler ve emzirenler

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri, kontrol grubu için aşağıdaki gibidir:

- 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük bireyler
- Ölçüm yapılacak yapılacak noktalarla ilgili olarak morfolojiyi belirgin bozacak şekilde travma geçirmiş hastalar.
- Hareket veya metal (cerrahi, protez) artefaktlarından dolayı tetkiklerinin diagnostik kalitesi düşük olan hastalar
- Ölçüm yapılacak noktaları etkileyen malignitesi olan hastalar
- Nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıkları olanlar
- Geçirilmiş serebral enfeksiyon öyküsü olan hastalar
- Kronik rinosinüziti olan hastalar
- 1 yıldan kısa süreli yeni tanı diyabetik hastalar
- Gebeler ve emzirenler

3.2 ÖLÇÜMLER

Çalışmada kullanılan MR incelemeleri standart kafa sarmalı kullanılarak 1,5 Tesla MR cihazı (Philips Medical Systems, Achieva Release 3.2 Level 2013-10-21, The Netherlands) ile elde olundu.

MR incelemeleri;

Aksiyel planda FLAIR görüntüler (TR msn/ TE msn; 6000/120, “field of view” (FOV) 230x183 mm ve matriks 256x173mm),

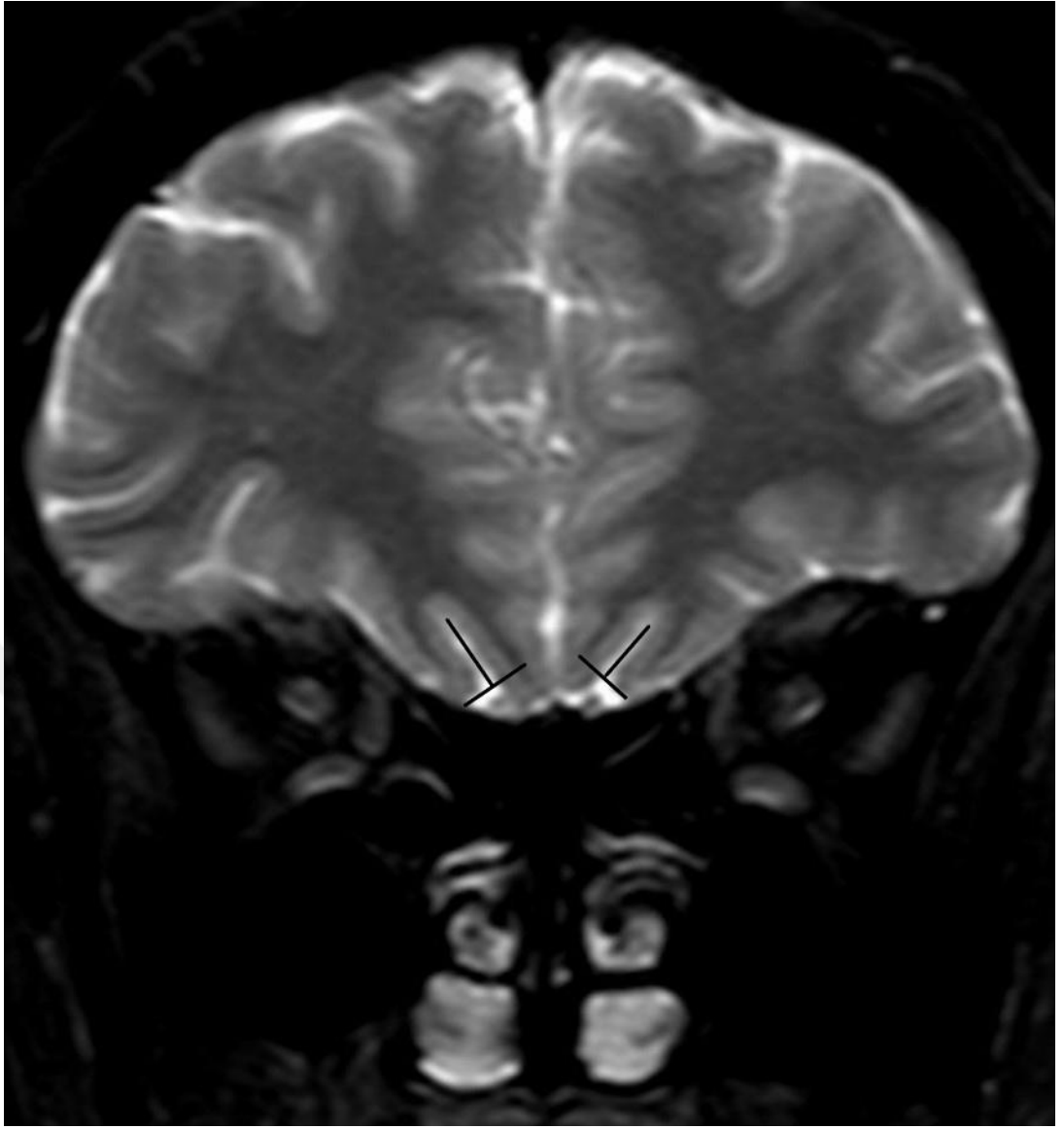
Aksiyel planda T1 ağırlıklı görüntüler (TR msn/ TE msn; 603/13, “field of view” (FOV) 230x177 mm ve matriks 192x119 mm),

Aksiyel T2 ağırlıklı görüntüler (TR msn/ TE msn; 5026/100, “field of view” (FOV) 230x176 mm ve matriks 256x160 mm),

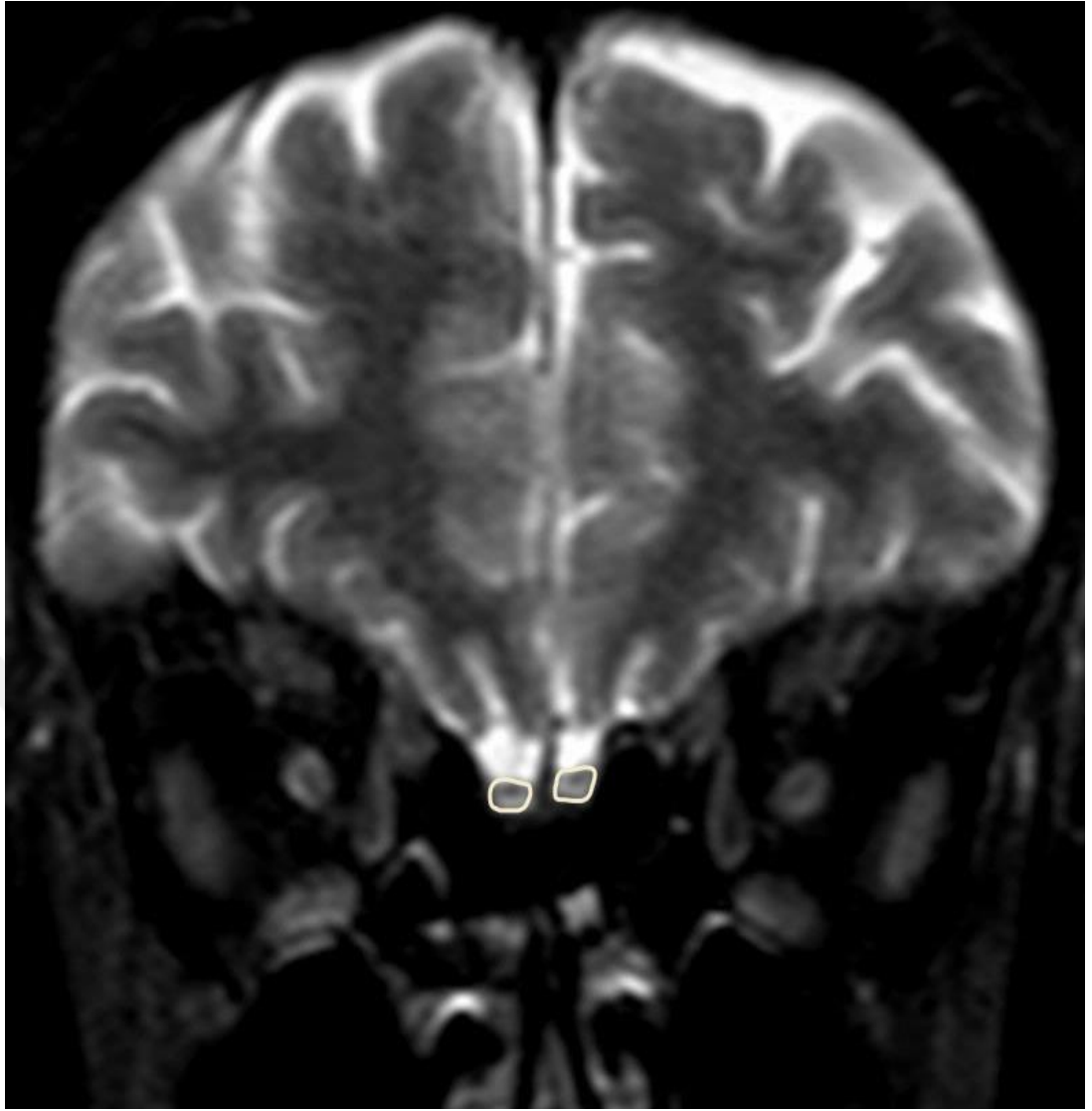
Koronal planda yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntüler (TR msn/ TE msn; 6120/100, “field of view” (FOV) 200x182 mm ve matriks 224x165 mm)’den elde edildi.

Kesit kalınlığı 5 mm, “intersection gap” 1 mm, olacak şekilde 20-28 kesit elde edildi.

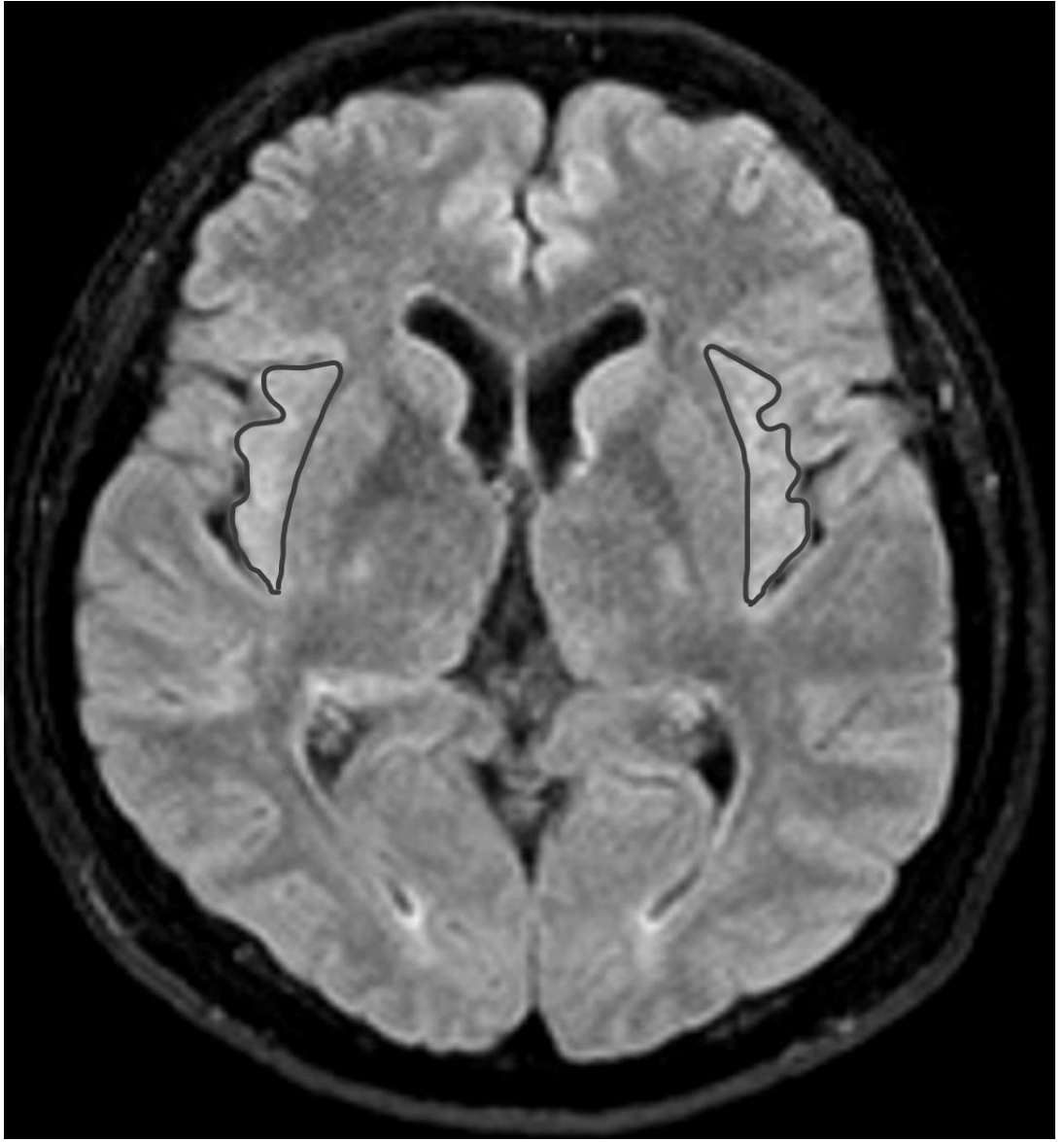
Çalışmamızda olguların klinik ve radyolojik görüntüleme bulguları değerlendirildi. Olguların demografik özellikleri not edildi. Beyin MR görüntülerinde santral koku merkezi (temporal lob insular girus, korpus amigdala) ve periferik koku merkezi (olfaktor sulkus, olfaktor bulbus) incelendi. Olfaktor sulkus derinliği koronal planda T2 ağırlıklı görüntüde optimal olarak en geniş görüldüğü kesitten ölçüldü. Olfaktor bulbus volümü, olfaktor bulbusun koronal planda T2 ağırlıklı görüntüde optimal olarak en geniş görüldüğü kesitte alanı ölçülüp 5mm kesit kalınlığı ile çarpılarak elde edildi. Korpus amigdala aksiyel planda T1 ağırlıklı görüntüde optimal olarak en geniş görüldüğü kesitten ölçüldü. İnsular girus alanı aksiyel planda FLAIR görüntüde kaudat nukleusun baş kesiminin ve putamenin görüldüğü kesitten ölçüldü. Periferik koku merkezleri olan olfaktor sulkus derinliği ve olfaktor bulbus volümü ölçümleri Asal ve ark. çalışmasına(153) ve Doğan ve ark. çalışmalarına(154-156) benzer şekilde, santral koku merkezleri olan insular girus alanı ve korpus amigdala alanı Kandemir ve ark.’larının çalışmasına benzer şekilde yapıldı(40). Elde edilen ölçümler, istatistiksel olarak analiz edildi.



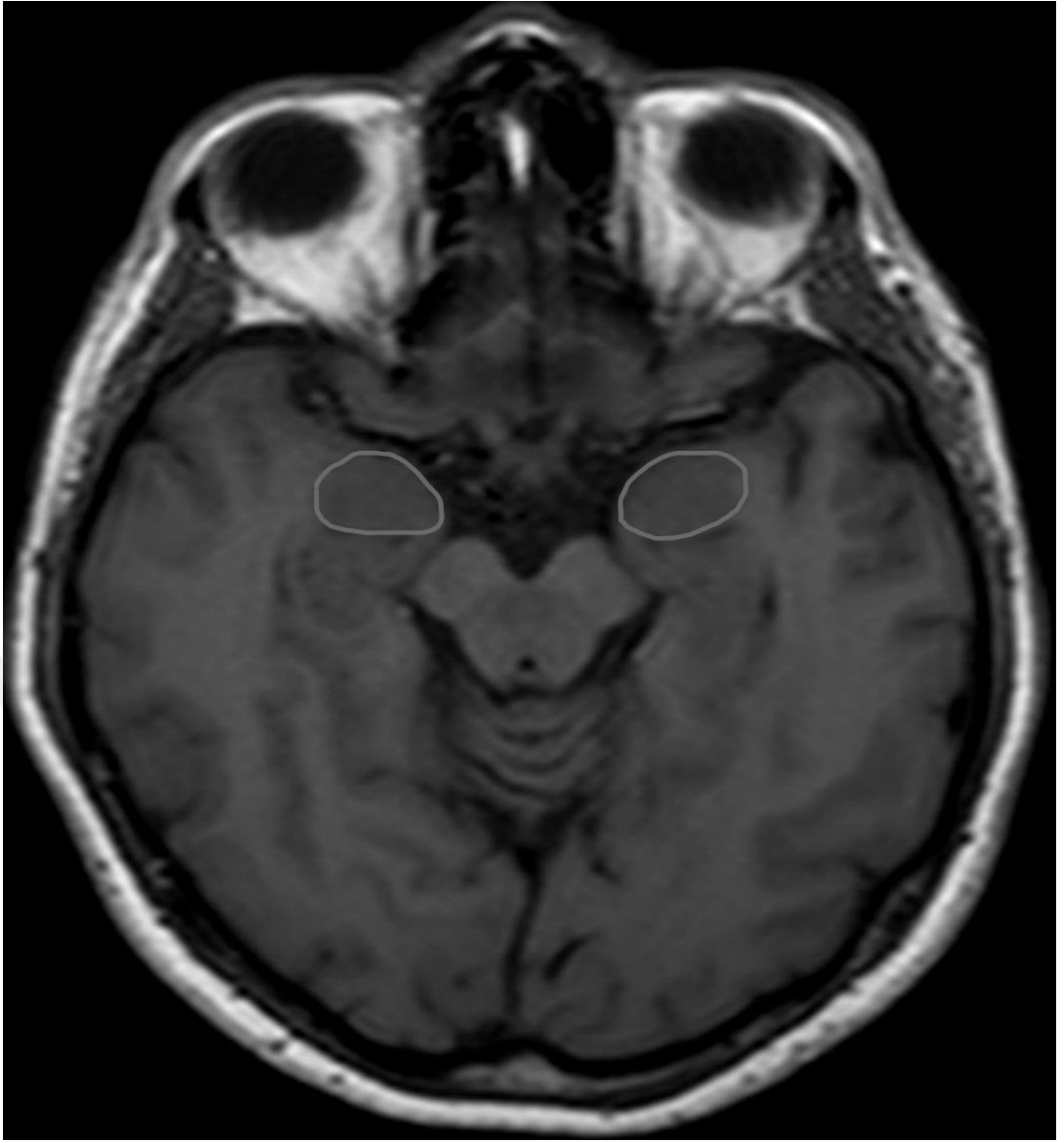
Şekil 3.1 Koronal Planda T2 Ağırlıklı Görüntüde Olfaktor Sulkus Derinliği



Şekil 3.2 Koronal Planda T2 Ağırlıklı Görüntüde Olfaktor Bulbus Alanı



Şekil 3.3 Aksiyel Planda FLAIR Görüntüde İnsular Girus Alanı



Şekil 3.4 Aksiyel Planda T1 Ağırlıklı Görüntüde Korpus Amigdala Alanı

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov Testi/Shapiro Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, iki bağımlı grup arasında Wilcoxon İşaretili Sıralar Testi (Wilcoxon Signed Rank Test) istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Student’s T Testi, iki bağımlı grup arasında Eşleştirilmiş Örneklem T Testi (Paired Sample T Test) istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirildi. Korelasyon katsayısı 0-0.25 arası “zayıf düzeyde”, 0.26-0.50 arası “orta düzeyde”, 0.51-0.75 arası “güçlü düzeyde” ve 0.76-1.00 arası “çok güçlü düzeyde” ilişki olarak yorumlandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4 BULGULAR

Araştırma kapsamında 123'ü diyabetes mellitus (DM) tanılı hastalar, 123'ü ise sağlıklı kontroller olmak üzere toplam 246 birey incelendi. DM ve kontrol grupları çalışma grupları olarak kabul edildi. Çalışma grupları arasında yaşın ve cinsiyetin dağılımı **Tablo 4.1**'de sunulmuştur.

Araştırmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 48.9 ± 6.9 (min:20-maks:65) yıl olup DM tanılı hastaların yaş ortalaması 48.9 ± 7.0 (min:20-maks:65) yıl ve sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması 48.8 ± 6.9 (min:20-maks:64) yıl idi. Çalışma grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). (**Tablo 4.1**).

İncelenen tüm bireylerin %52.8'i kadın iken %47.2'si erkekti. Aynı şekilde hem DM tanılı hastaların hem de sağlıklı kontrollerin %52.8'i kadın ve %47.2'si erkekti. Çalışma grupları cinsiyet açısından benzerdi ($p = 1.000$) (**Tablo 4.1**).

Tablo 4.1 Çalışma Grupları Arasında Yaşın Ve Cinsiyetin Dağılımı

	Toplam (n=246)	DM (n=123)	Kontrol (n=123)	<i>p</i>
Yaş (yıl), ort±SD (min-maks)	48.9±6.9 (20-65)	48.9±7.0 (20-65)	48.8±6.9 (20-64)	1.000 ^a
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	116 (47.2)	58 (47.2)	58 (47.2)	1.000 ^b
Kadın	130 (52.8)	65 (52.8)	65 (52.8)	

n: Birey sayısı; %: Yüzde; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; DM: Diyabetes mellitus; ^aMann-Whitney U Testi; ^bPearson Ki-Kare Testi

DM tanılı hastaların hastalıkları ile ilgili bazı özellikleri **Tablo 4.2**'de sunulmuştur.

Hastalar ortalama 9.2 ± 5.1 (min:2-maks:30) yıldır DM tanısına sahip iken HbA1c ortalaması yüzde 8.1 ± 1.0 (min:6.5-maks:10.0) idi. Hastaların %52.8'i insülin, %77.2'si ise oral antidiyabetik (OAD) ilaç kullanırken %30.1'i hem insülin hem de OAD ilaç kullanıyordu (**Tablo 4.2**).

Tablo 4.2 DM tanılı hastaların hastalıkları ile ilgili bazı özellikleri

DM Süresi (yıl), ort±SD (min-maks)	9.2±5.1 (2-30)
HbA1c (%),ort±SD (min-maks)	8.1±1.0 (6.5-10.0)
İnsülin Kullanma Durumu, n (%)	
Kullanıyor	65 (52.8)
Kullanmıyor	58 (47.2)
Oral Antidiyabetik (OAD) Kullanma Durumu, n (%)	
Kullanıyor	95 (77.2)
Kullanmıyor	28 (22.8)

n: Birey sayısı; %: Yüzde; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; DM: Diyabetes mellitus

Çalışma gruplarının arasında santral ve periferik koku yollarına ait MRG parametrelerinin dağılımı **Tablo 4.3**'te sunulmuştur.

Araştırmaya dahil edilen DM tanılı hastalarla sağlıklı kontroller arasında sağ ve sol olfaktor sulkus derinliği, olfaktor bulbus volümü, insular girus alanı, korpus amigdala alanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). DM tanılı hastaların sağ ve sol olfaktor sulkus derinliği, olfaktor bulbus volümü, insular girus alanı, korpus amigdala alanı sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak düşüktü (Tablo 4.3).

Grupların kendi içinde sağ ve sol ölçümleri değerlendirildiğinde; DM tanılı hastaların sağ ve sol tarafı arasında olfaktor sulkus derinliği, insular girus alanı ve korpus amigdala alanı ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). DM tanılı hastaların sağ taraf olfaktor sulkus mesafesi ve insular girus alanı sol taraftan anlamlı olarak yüksek iken amigdala alanı anlamlı olarak düşüktü (**Tablo 4.3**).

Diğer taraftan DM tanılı hastaların kendi koku yollarında sağ ve sol tarafları arasında olfaktor bulbus volümü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 4.3**).

Sağlıklı kontrollerin de sağ ve sol tarafları arasında olfaktor sulkus derinliği ve insular girus alanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Kontrol grubunun sağ tarafının olfaktor sulkus derinliği ve insular girus alanı sol tarafından anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 4.3**).

Diğer taraftan kontrol grubunda sağ ve sol taraflar arasında olfaktor bulbus volümü, korpus amigdala açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 4.3**).

Tablo 4.3 Çalışma gruplarının arasında santral ve periferik koku yollarına ait MRG parametrelerinin dağılımı

		DM (n=123)	Kontrol (n=123)	<i>p</i>
		ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
Olfaktor Sulcus Derinliği (mm)	Sağ	6.6±0.7 (4.9-8.6)	7.4±0.7 (5.5-9.1)	<0.001 ^{a***}
	Sol	6.2±0.6 (4.7-8.4)	6.9±0.6 (5.4-8.5)	<0.001 ^{b***}
	<i>p</i>	<0.001 ^{c***}	<0.001 ^{d***}	
Olfaktor Bulbus Volümü (mm ³)	Sağ	22.5±7.1 (10.0-42.0)	30.0±7.0 (14.5-56.5)	<0.001 ^{b***}
	Sol	22.5±6.9 (10.0-42.5)	29.8±6.1 (14.5-45.0)	<0.001 ^{a***}
	<i>p</i>	0.976 ^c	0.623 ^d	
İnsular Girus Alanı (mm ²)	Sağ	303.3±22.4 (227-368)	330.8±27.0 (260-396)	<0.001 ^{b***}
	Sol	300.1±21.8 (212-351)	328.2±29.7 (231-391)	<0.001 ^{b***}
	<i>p</i>	0.043 ^{d*}	0.016 ^{e*}	
Korpus Amigdala Alanı (mm ²)	Sağ	120.3±19.6 (76-170)	149.9±17.8 (107-200)	<0.001 ^{b***}
	Sol	121.7±17.7 (84-164)	149.0±16.9 (109-194)	<0.001 ^{b***}
	<i>p</i>	0.015 ^{d*}	0.331 ^c	

n: Birey sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; ^aStudent's T Testi; ^bMann-Whitney U Testi; ^cEşleştirilmiş Örneklem T Testi; ^dWilcoxon İşaretli Sıralar Testi; **p*<0.05; ***p*<0.01

DM tanılı hastaların DM süresi ve HbA1c düzeyi ile MRG parametreleri arasındaki ilişki Tablo 4.4'te sunulmuştur.

Araştırmaya dahil edilen DM tanılı hastaların yaşı ile sağ korpus amigdala (*r*= -0.54) ve sol korpus amigdala (*r*= -0.59) alanları arasında negatif yönde güçlü düzeyde, sağ insular girus (*r*= -0.38) ve sol insular girus (*r*= -0.26) alanları arasında ise yine negatif yönde orta düzeyde, son olarak sağ olfaktor sulkus (*r*= -0.18) derinliği arasında negatif yönde zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken (*p*<0.05), DM tanılı hastaların yaşı ile sol olfaktor sulkus derinliği, sağ ve sol olfaktor bulbus volümü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (*p*>0.05) (Tablo 4.4).

Diğer taraftan DM tanılı hastaların DM süresi ve HbA1c değeri arasında tüm sağ ve sol taraf MRG ölçümleri olan olfaktor sulkus derinliği, olfaktor bulbus volümü, insular girus alanı, korpus amigdala arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (*p*>0.05) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 DM tanılı hastaların DM süresi ve HbA1c düzeyi ile MRG parametreleri arasındaki ilişki

DM (n=123)	Yaş (yıl)		DM süresi (yıl)		HbA1c (%)	
	r	p	r	p	r	p
Sağ Olfaktor Sulkus Derinliği (mm)	-0.184	0.042*	0.049	0.589	-0.126	0.165
Sol Olfaktor Sulkus Derinliği (mm²)	-0.073	0.420	0.068	0.452	-0.013	0.888
Sağ Olfaktor Bulbus Volümü (mm³)	-0.083	0.361	0.091	0.319	0.129	0.155
Sol Olfaktor Bulbus Volümü (mm³)	-0.072	0.432	0.136	0.134	0.155	0.087
Sağ İnsular Girus Alanı (mm²)	-0.376	<0.001**	-0.013	0.884	0.071	0.433
Sol İnsular Girus Alanı (mm²)	-0.264	0.003**	-0.062	0.495	0.111	0.223
Sağ Korpus Amigdala Alanı (mm²)	0.542	<0.001**	-0.044	0.632	-0.158	0.081
Sol Korpus Amigdala Alanı (mm²)	-0.587	<0.001**	-0.086	0.345	-0.161	0.075

n: Hasta sayısı; r: Spearman korelasyon katsayısı; *p<0.05; **p<0.01

DM tanılı hastaların cinsiyete göre MRG parametre farkları arasındaki ilişki **Tablo 4.5'**de sunulmuştur. Araştırmaya dahil edilen DM tanılı erkekler ve kadınlar arasında olfaktor sulkus derinliği, olfaktor bulbus volümü, korpus amigdala alanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). DM tanılı erkekler ve kadınlar arasında insular girus alanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05).

DM tanılı erkeklerde sağ ve sol taraflar arasında insular girus alanı ve korpus amigdala alanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Diğer taraftan olfaktor sulkus derinliği, olfaktor bulbus hacmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05).

DM tanılı kadınlarda sağ ve sol taraflar arasında yalnızca olfaktor sulkus derinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05).

Tablo 4.5 DM Tanılı Hastaların Cinsiyetleri Arasında Santral Ve Periferik Koku Yollarına Ait MRG Parametrelerinin Dağılımı

DM		Erkek (n=58)	Kadın (n=65)	p
		ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
Olfaktor Sulkus Derinliği (mm)	Sağ	6.6±0.7 (5.2-8.0)	6.6±0.8 (4.9-8.6)	0.737 ^a
	Sol	6.2±0.7 (4.7-8.4)	6.2±0.6 (4.7-7.9)	0.798 ^a
	p	<0.001 ^{c**}	<0.001 ^{c**}	
Olfaktor Bulbus Volümü (mm ³)	Sağ	22.5±7.7 (10-42)	22.5±6.6 (10-40)	0.972 ^b
	Sol	23.7±7.0 (11.5-42.5)	21.5±6.7 (10-36)	0.081 ^a
	p	0.033 ^{d*}	0.098 ^c	
İnsular Girus Alanı (mm ²)	Sağ	307.4±18.3 (265-362)	299.7±25.0 (227-368)	0.080 ^b
	Sol	305.0±16.7 (259-351)	295.7±24.8 (212-344)	0.041 ^{b*}
	p	0.129 ^d	0.167 ^d	
Korpus Amigdala Alanı (mm ²)	Sağ	123.2±21.5 (76-170)	117.7±17.4 (76-165)	0.124 ^a
	Sol	125.2±20.1 (85-161)	118.7±14.6 (84-164)	0.098 ^b
	p	0.117 ^d	0.379 ^c	

n: Birey sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; ^aStudent's T Testi; ^bMann-Whitney U Testi; ^cEşleştirilmiş Örneklem T Testi; ^dWilcoxon İşaretili Sıralar Testi; *p<0.05; **p<0.01

DM tanılı hastaların insülin kullanma durumuna göre MRG parametre farkları arasındaki ilişki **Tablo 4.6**'de sunulmuştur. Araştırmaya dahil edilen DM tanılı hastalardan insülin kullanan ve kullanmayanlar arasında olfaktor sulkus derinliği, olfaktor bulbus volümü, korpus amigdala alanı, insular girus alanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05).

DM tanılı hastalarda insülin kullananlarda sağ ve sol taraflar arasında olfaktor sulkus derinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05).

DM tanılı hastalarda insülin kullanmayanlarda sağ ve sol taraflar arasında olfaktor sulkus derinliği, korpus amigdala alanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05).

Tablo 4.6 DM Tanılı Hastaların İnsülin Kullanma Durumları Arasında Santral Ve Periferik Koku Yollarına Ait MRG Parametrelerinin Dağılımı

DM	İnsülin Kullanma Durumu		p	
	Kullanıyor (n=65)	Kullanmıyor (n=58)		
	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)		
Olfaktor Sulcus Derinliği (mm)	Sağ	6.7±0.7 (5.4-8.6)	6.5±0.7 (4.9-8.3)	0.124 ^a
	Sol	6.2±0.7 (4.7-8.4)	6.1±0.6 (4.8-7.2)	0.204 ^a
	p	<0.001 ^{c**}	<0.001 ^{c**}	
Olfaktor Bulbus Volümü (mm ³)	Sağ	22.9±6.8 (10-40)	22.0±7.5 (10.5-42.0)	0.481 ^a
	Sol	23.2±6.7 (10.5-36.5)	21.8±7.2 (10.0-42.5)	0.250 ^a
	p	0.629 ^c	0.668 ^c	
İnsular Girus Alanı (mm ²)	Sağ	304.5±25.5 (227-368)	302.0±18.3 (255-344)	0.753 ^b
	Sol	301.1±21.7 (235-351)	298.9±22.1 (212-339)	0.853 ^b
	p	0.192 ^d	0.208 ^d	
Korpus Amigdala Alanı (mm ²)	Sağ	120.7±20.3 (76-170)	119.9±18.8 (76-165)	0.719 ^b
	Sol	121.3±17.1 (84-161)	122.3±18.4 (85-164)	0.749 ^b
	p	0.328 ^d	0.011 ^{d*}	

n: Birey sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; ^aStudent's T Testi; ^bMann-Whitney U Testi; ^cEşleştirilmiş Örneklem T Testi; ^dWilcoxon İşaretli Sıralar Testi; *p<0.05; **p<0.01

DM tanılı hastaların oral antidiyabetik kullanma durumuna göre MRG parametre farkları arasındaki ilişki **Tablo 4.7**'de sunulmuştur. Araştırmaya dahil edilen DM tanılı hastalardan oral antidiyabetik kullanan ve kullanmayanlar arasında olfaktor sulkus derinliği, olfaktor bulbus hacmi, korpus amigdala alanı, insular girus alanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05).

DM tanılı hastalarda oral antidiyabetik kullananlarda sağ ve sol taraflar arasında olfaktor sulkus derinliği, korpus amigdala açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05).

DM tanılı hastalarda oral antidiyabetik kullanmayanlarda sağ ve sol taraflar arasında olfaktor sulkus derinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05).

Tablo 4.7 DM Tanılı Hastaların Oral Antidiyabetik Kullanma Durumları Arasında Santral Ve Periferik Koku Yollarına Ait MRG Parametrelerinin Dağılımı

DM	OAD Kullanma Durumu			<i>p</i>
		Kullanıyor (n=95)	Kullanmıyor (n=28)	
		ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
Olfaktor Sulkus Derinliği (mm)	Sağ	6.6±0.7 (4.9-8.3)	6.8±0.8 (5.4-8.6)	0.280 ^a
	Sol	6.2±0.6 (4.7-7.9)	6.2±0.7 (4.7-8.4)	0.680 ^a
	<i>p</i>	<0.001 ^{c**}	0.003 ^{c**}	
Olfaktor Bulbus Volümü (mm ³)	Sağ	22.3±6.8 (10.5-42.0)	23.1±8.3 (10.0-40.0)	0.594 ^a
	Sol	22.4±6.8 (10.0-42.5)	22.9±7.3 (10.5-35.0)	0.771 ^a
	<i>p</i>	0.825 ^c	0.763 ^c	
İnsular Girus Alanı (mm ²)	Sağ	303.2±21.1 (227-368)	303.8±26.7 (248-362)	0.990 ^b
	Sol	299.8±21.0 (212-344)	301.2±24.8 (250-351)	0.777 ^b
	<i>p</i>	0.092 ^d	0.245 ^d	
Korpus Amigdala Alanı (mm ²)	Sağ	118.8±17.5 (76-165)	125.6±25.0 (76-170)	0.133 ^b
	Sol	120.7±16.8 (85-164)	125.4±20.4 (84-161)	0.311 ^b
	<i>p</i>	0.026 ^{c**}	0.793 ^d	

n: Birey sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; ^aStudent's T Testi; ^bMann-Whitney U Testi; ^cEşleştirilmiş Örneklem T Testi; ^dWilcoxon İşaretli Sıralar Testi; **p*<0.05; ***p*<0.01

5 TARTIŞMA

Diyabetes Mellitus, insülin salınımında, etkisinde veya her ikisindeki defekt sonucu insülinin dokulardaki etkisinin azalmasıyla, karbonhidrat, yağ, protein metabolizmasında bozukluklara neden olan, azalmış glikoz alımı ve kullanımıyla karakterize kan glikoz seviyesinin yüksekliği ile seyreden metabolik hastalıktır(69).

Artan diyabet mellitus prevalansı, günümüzde sağlık sistemleri için önemli bir zorluktur. Diyabetik retinopati, nefropati ve nöropati, diyabetin iyi bilinen komplikasyonları olsa da, disgliseminin koku sistemi üzerindeki etkisini inceleyen araştırmalar sınırlıdır. Koku alma, çevre hakkında kritik bilgiler sağlar ve güvenlik, hayatta kalma, beslenme, sosyal etkileşimler, cinsel işlev ve yaşam kalitesinin korunmasında önemli bir rol oynar(4-6).

Burundaki mukoza tabakasındaki koku reseptörleri kokuyu alır ve buradan kalkan sinir lifleri ile santral sinir sistemine (SSS) taşınır. Olfaktor bulbuslar koku duyusunun işlenmesinde önemli rol oynar. Primer olfaktor nöronlar ile sekonder olfaktor nöronlar olfaktor bulbusta sinaps yaparlar. Olfaktor bulbuslar anterior kranial fossada kribriform plate üzerinde yer alan bir çift oval yapı şeklindedir. OB olfaktor sistemin periferel alanını oluşturur. Periferel olfaktor sistem koku eşliğinden sorumlu iken daha santral yapılar koku ayırımından sorumludur(157).

Fonksiyonel MR görüntülemesine göre, koku stimülasyonu ile ilgili olan bölgeler frontal korteks ve medial ve posterior temporal kortekste frontal (orbitofrontal) ve singulat gyrus olarak saptanmıştır(158). Bizim çalışmamızda Konvansiyonel Beyin MRG'de koku ile ilgili Olfaktör Sulkus, Olfaktör Bulbus, Temporal lobda İnsular Girus, Korpus Amigdala incelenmiştir.

Literatürde, koku alma disfonksiyonu ile diyabet arasında bir ilişki olduğu, sınırlı sayıda klinik çalışmalarla belirlenmiş olup konvansiyonel MRG çalışmasına rastlanmamıştır.

Bizim çalışmamız diyabet ve koku yolları ile ilgili ilk konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışması olma özelliği taşımaktadır.

Son yıllarda olfaktor bulbusun anatomik özelliklerini ve çeşitli nedenlerle yapısal değişikliklerinin gelişimini incelemek için yapılan çalışmalara ilgi artmıştır.

Koku bozuklukları ve OB volüm değişikliklerinin ilişkisi literatürdeki çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir.

Koku bozukluğuna sebep olduğu bilinen çeşitli nörodejeneratif, psikiyatrik, romatolojik, enfeksiyöz hastalıklarda ve posttravmatik hastalarda olfaktor bulbusun değerlendirildiği MRG çalışmaları mevcuttur.

Doğan ve ark. 200 migren tanılı hasta ve 100 sağlıklı kontrol grubunu MRG'de olfaktor bulbus volümü ve olfaktor sulkus derinliği ölçümleri yönünden karşılaştırılmış, migren hastalarında olfaktor bulbus volümü ve olfaktor sulkus derinliğininin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu saptamıştır. Ayrıca migren tanılı hastalar içerisinde osmofobisi olanların olfaktor bulbus volümü ve olfaktor sulkus derinliği diğerlerinden daha düşük bulunmuştur. Koku testleri ve MRG'de olfaktor bulbus volümü ve olfaktor sulkus derinliğinin değerlendirilmesi ile migren hastalarında koku bozukluğunun daha erken saptanabileceğini savunmuşlardır(154).

Doğan ve ark. behçet hastaları ile yaptığı bir başka çalışmada 27 Behçet hastası ve 27 kontrol grubunu MRG'de olfaktor bulbus volümü ve olfaktor sulkus derinliği açısından karşılaştırmıştır. Behçet hastalarında bilateral olfaktor bulbus volümünü ve sağ olfaktor sulkus derinliğini kontrol grubuna kıyasla düşük saptanmıştır(155).

Doğan ve ark. obstrüktif uyku apneli hastalarla yaptığı çalışmada ise 58 obstrüktif uyku apneli hasta ve 29 sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. İki grup MRG'de olfaktor bulbus volümü ve olfaktor sulkus derinliği açısından karşılaştırmıştır. Obstrüktif uyku apneli hastalarda olfaktor bulbus volümü kontrol grubuna kıyasla düşük saptanmıştır. Olfaktor sulkus derinliğinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır(156).

Asal ve ark. 30 psikotik hasta, 37 anksiyete bozukluğu/depresyon tanılı hasta ve 30 sağlıklı birey MRG'de olfaktor bulbus volümü ve olfaktor sulkus derinliği açısından değerlendirilmiştir. Psikotik hasta grubunda ve anksiyete/depresyon tanılı hasta grubunda olfaktor bulbus volümü kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Ayrıca anksiyete bozukluğu/depresyon tanılı hasta grubunda sol olfaktor sulkus derinliği kontrol grubuna kıyasla düşük bulunmuştur(153).

Posttravmatik-postinfeksiyöz olfaktor defisit, konjenital anosmi ve nörodejeneratif hastalıklarda OB volümü ile koku fonksiyonları arasındaki ilişkinin araştırıldığı çeşitli çalışmalarda; olfaktor bulbus volüm değişikliklerinin koku fonksiyonu ile paralellik gösterdiği, koku fonksiyonlarının azaldığı durumlarda OB volümünün azaldığı, koku bozukluğu olan hastaların koku bozukluğu olmayan hastalara göre daha küçük hacimli olfaktor bulbusa sahip olduğu gösterilmiştir(159-161).

Veyseller ve ark. yaptığı çalışmada total larenjektomi yapılan 15 hasta preoperatif ve postoperatif dönemde olfaktor bulbus hacmi, koku (butanol) eşik testi ve koku ayırt etme testi (the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test (CCCRC)), yönünden karşılaştırılmış, olfaktor bulbus hacmi, koku eşik testi, koku ayırt etme testi yönünden

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır(162).

Wang ve ark. yaptığı çalışmada 29 parkinson hastası ve 29 sağlıklı kontrol grubu koku eşik testi yönünden ve olfaktör bulbus hacmi yönünden karşılaştırılmış ve gruplar arasında hem koku eşik testi hem de OB hacmi yönünden anlamlı farklılık saptanmıştır. Ayrıca hastalarda olfaktör disfonkiyon ile korele olarak olfaktör sulkus derinliği ve olfaktör bulbus hacminde azalma olduğu saptanmıştır(163).

Brodoehl ve ark. yaptığı çalışmada 16 idiopatik Parkinson hastası ile 16 sağlıklı kontrol grubu olfaktör bulbus hacim ölçümleri yönünden ve koku testleri yönünden karşılaştırılmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır(164).

Veyseller ve ark. yaptığı çalışmada 15 lepra hastası ve 15 sağlıklı kontrol grubu koku fonksiyon testleri ve olfaktör bulbus hacmi yönünden karşılaştırılmıştır. Hasta ve sağlıklı kontrol grup arasında OB volümü ve ortonazal koku testleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır(165).

Haehner ve ark. çalışmalarında koku fonksiyonu ile OB volümü arasında korelasyon olduğu göstermişlerdir(161).

Rombaux ve ark. idiopatik koku kaybı olan hastalarda kontrol grubuna göre OB volümlerinin belirgin olarak azaldığını belirtmişlerdir(166).

Jennings ve ark. anosmi ve OB volüm değişiklikleri ilişkisi hakkında deneysel bir çalışma yapmışlardır ve bu çalışmada koku sinir transeksiyonu sonrası 12. ve 16. günlerde, OB volümünde 50% ve 60% azalma olduğunu göstermişlerdir(167).

Yousem ve ark. posttravmatik koku fonksiyonu kaybı olanların beyin MRG'lerinde OB'da atrofi saptamışlardır(168).

Sinonazal hastalıklara bağlı koku bozukluğu olan hastalarda da OB volümlerinin azaldığı gösterilmiştir. Gudziol ve ark. kronik rinosinüziti olan hastaların tedavi sonrası OB volümlerinin arttığını göstermişlerdir(169).

Herzallah ve ark. sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında koku disfonksiyonu olan bilateral sinonasal polipozis olan hastalarda OB volümlerinin belirgin olarak azaldığını belirtmişlerdir(170).

Yapılan çalışmalarda depresyon, alzheimer hastalığı, şizofreni, multiple skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklarda koku alma kaybı ve OB volüm değişikliğinin olduğu gösterilmiştir(171).

Haehner ve ark. idiyopatik koku bozukluğu olan 30 hastanın 2 tanesinde Parkinson hastalığına rastlamış olmakla birlikte buna karşılık idiyopatik Parkinson hastalarında koku bozukluklarının motor belirtilerden daha erken olabileceğini ortaya koymuşlardır(172).

2014 yılında Altundağ ve ark. yapmış olduğu çalışmada nazal septal deviasyonu olan hastalarda deviasyon olan tarafta koku fonksiyonlarının ve OB volümlerinin belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir(173).

Kandemir ve ark. multiple skleroz tanılı hastalarla yaptığı çalışmada ise olfaktor bulbus ve olfaktor sulkus gibi yalnızca periferik koku merkezine ait yapıların yanında çalışmamıza benzer şekilde santral koku merkezine ait temporal lobda insular girus ve korpus amigdala da değerlendirilmiştir. 20 MS tanısı almış hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubu MRG'de olfaktor bulbus volümü, olfaktor bulbus çapı, olfaktor sulkus alanı, olfaktor sulkus çapı, insular girus alanı, insular girus çapı, korpus amigdala alanı, korpus amigdala çapı açısından değerlendirilmiştir. Gruplar arasında santral koku merkezi bilateral insular girus çapı ve bilateral insular girus alanı, sol korpus amigdala çapı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmamıştır. Santral koku merkezi bilateral korpus amigdala alanı, sağ korpus amigdala çapı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmıştır. Bu değerler MS grubu bireylerde kontrol grubu bireylere göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Periferik koku merkezi bilateral olfaktor bulbus çapı, olfaktor bulbus alanı, bilateral olfaktor sulkus çapı ve olfaktor sulkus alanı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmamıştır(40).

Bugüne kadar, diyabet ile koku işlev bozukluğunun gelişimi ve ilerlemesi arasındaki ilişkiyi inceleyen geniş kapsamlı bir çalışma yoktur. Koku disfonksiyonu ve diyabetes mellitus arasındaki ilişkiyi sınırlı sayıda çalışma ile gösterilmiştir.

Weinstock ve ark. 111 DM tanılı yetişkinde yaptığı çalışmada, katılımcılarda makrovasküler hastalık (koroner arter hastalığı ve periferik vasküler hastalık) varlığıyla çeşitli kokuları tanımlamada azalma olduğunu saptamıştır. Glisemik kontrol, diyabetin tipi / süresi ve diyabetin mikrovasküler komplikasyonları (nöropati, retinopati, nefropati) ile ilişkili bulunmadı. Bu bulgular, diyabetteki koku işlev bozukluğunun, koku alma sisteminde iskemik hasara bağlı olabileceğini düşündürmektedir(11).

Le Floch ve ark. 68 DM tanılı hastanın ve 30 kontrolün yer aldığı çalışmada, Weinstock ve ark' larının çalışmasının aksine, koku disfonksiyonu diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Koku tanıma, mikroalbuminüri ve periferik nöropati ile ilişkili olduğu bulunmuş, ancak retinopati varlığı ile

arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır(12).

Gouveri ve ark. Tip 2 DM tanılı hastalarla yaptığı çalışmada; hastaların, DM tanısı olmayanlara kıyasla koku algısının, koku ayırt etmesinin düşük olduğunu saptamıştır. Bu çalışmada ayrıca koku disfonksiyonu ile vücut ağırlığı, diyabet süresi, HbA1c değeri, tedavi çeşidi (oral hipoglisemik ajan veya insülin) arasında ilişkili saptanmamıştır(13).

Çalışmamızda da Gouveri ve ark. çalışmasına benzer şekilde MRG'de santral (insular girus alanı, korpus amigdala alanı) ve periferik (olfaktor bulbus volümü ve olfaktor sulkus derinliği) koku alanı ile hastalık süresi, HbA1c değerleri, tedavi çeşidi (oral hipoglisemik ajan veya insülin) arasında ilişki saptanmamıştır($p>0.05$).

Tip 1 DM tanılı hastalardan oluşan bir başka çalışmada koku kaybının nöropati ile ilişkili olduğu saptanmıştır(174). (Z41).

Diyabetik nefropati ve koku alma arasındaki ilişkileri incelemek amacıyla, Gascon ve ark' larının yaptığı çalışmada, HbA 1c ile koku fonksiyonu arasında ilişki saptanmamış olup , koku fonksiyonu ile albuminüri arasında ters korelasyon, GFR ile pozitif korelasyon olduğunu bildirmiştir(122).

Duda - Sobczak ve ark. Tip 1 DM tanılı hastalar ve kontrol grubundan oluşan çalışmasında mikrovasküler komplikasyonlardan nöropati ve retinopatili hastalarda daha düşük koku skorları elde edilmiştir. Koku disfonksiyonun tespitinin DM'da nöropatinin ve retinopatinin belirleyicisi olabileceği düşünülmüştür(174).

Brady ve ark. diyabetik periferik nöropatinin neden olduğu nörolojik ağrının koku alma fonksiyonu üzerindeki potansiyel etkisini değerlendirmeyi amaçlayan çalışmasında nöropatik ağrısı olanların daha önceki çalışmalarla benzer şekilde genel koku alma kaybı yaşadığını ve koku tespitlerini azalttığını, koku nitelikleri arasında ayrımı azalttığını göstermiştir(14).

Çalışmaların çoğu, diyabet komplikasyonu olan hastalarda, komplikasyon gelişmeyenlere kıyasla daha fazla koku işlev bozukluğu olduğunu saptamıştır.

Çalışmamızda günlük pratikte klinisyen ve radyologlar tarafından çalışılması ve değerlendirilmesi kolay olan konvansiyonel MRG'de, koku yolları incelenerek, diyabetik hastalardaki koku yolları bozukluklarının tanısının kolaylaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda DM tanılı hastalarla sağlıklı kontroller arasında santral koku merkezi temporal lobda insular girus alanı, korpus amigdala alanı; periferik koku merkezi olfaktor sulkus derinliği ve olfaktor bulbus volümü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). DM tanılı hastaların sağ ve sol olfaktor sulkus derinliği, olfaktor bulbus hacmi, insular

girus alanı, korpus amigdala alanı sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak düşüktü.

Koku duyusu diğer duyularla karşılaştırıldığında önemi genellikle göz ardı edilmektedir. Sonuç olarak, koku disfonksiyonu sıklıkla teşhis edilememektedir. Diyabetin koku alma gibi özel duyular üzerindeki etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir.

Diyabette koku alma işlev bozukluğunun potansiyel gelişimi ve ilerlemesi ile ilgili altta yatan mekanizmalar net bilinmemekle birlikte oksidatif stres, mikrovasküler, makrovasküler değişiklikler, çeşitli hormonal faktörlerin koku duyusunda rol alan kemoreseptör düzeyinden başlayıp santral sinir sisteminde koku yollarına kadar etkileri çeşitli deneysel yöntemlerle belirlenmiştir.

Çeşitli çalışmalarda, nörodejeneratif hastalıklarda (parkinson hastalığı, multiple skleroz, Alzheimer hastalığı, multienfarkt demans) koku alma disfonksiyonunun hastalığın klinik belirtilerinden önce geldiği gösterilmiştir(8-10). Buradan yola çıkarak bu çalışma ile diyabetik hastalarda santral ve periferik koku yollarındaki değişimleri beyin MRG ile erken dönemde saptayıp, diyabetik hastanın rutin değerlendirmesinde dikkatten kaçabilen; beslenme alışkanlıkları üzerinde değişikliklere neden olarak kan şekeri regülasyonun bozulmasıyla sonuçlanıp diyabetik komplikasyonlara gidişin hızlanmasına kadar uzanabilen koku fonksiyon bozukluğunun saptanmasına dikkat çekip hastaların yaşam kalitesinin artacağı öngörülmektedir.

Önceki çalışmalarda koku alma disfonksiyonu ile diyabet arasında bir ilişki olduğu, ayrıca koku alma ile diyabetik komplikasyonların varlığı arasında ters bir ilişki saptandığı bildirilmiştir. Bazı yazarlar, koku işlev bozukluğu taramasının, diyabetik nöropati gibi diyabetik komplikasyonların mevcudiyeti için erken bir dedektör görevi görebileceğini öne sürmüşlerdir(12-14, 122).

Koku disfonksiyonu ile ilişkili problemler diyabette yaşam kalitesinin azalmasının ötesine uzanabilir. Koklama, beslenme durumlarını etkilemektedir. Koku alma duyusundaki değişiklikler gıda seçimine, beslenme alışkanlıklarındaki değişikliklere eşlik edeceğinden, koku disfonksiyonunun erken süreçte bilinmesi, hastanın ilerleyen dönemde kan şekeri regülasyonu, metabolik kontrolü açısından olumlu etkiler yaratacaktır(16).

Çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda olfaktor testler, hastalıkların gelişimini ve başlangıcını tahmin etmek için prelinik bir gösterge olarak kullanılabilir ya da koku alma duyusundaki değişiklikler bazı durumlar ve hastalıklar için bir belirteç olabilir.

Diyabetik hastalarda da koku bozukluğunun ve santral-periferik koku yollarındaki değişikliklerin taranması ve saptanması hastalığın komplikasyonlarının gelişiminden önce bir

gösterge olabileceğini düşünmekteyiz.

Koku bozukluklarının teşhisinin en zor tarafı koku duyusunun değerlendirilmesine yönelik testlerin subjektif olmasıdır. Koku uyarınının akış hızı, uygulama süresi ve konsantrasyonu testin uygulanmasında önemlidir. Koku testleri psikofizik testler ve elektrofizyolojik testler olmak üzere iki gruba ayrılır. Psikofizik testler pratikte koku patolojisinin klinik değerlendirmesi için kullanılırken, elektrofizyolojik testler öncelikli olarak bilimsel araştırma amacı ile uygulanmaktadır. Elektrofizyolojik testler ileri derecede teknik, mekanik ve uzmanlık gerektiren testlerdir. Elektrofizyolojik testler objektif olup bu testler ile koku ile ilişkili potansiyeller değerlendirilir. Elektro-olfaktogram (EOG) ya da uyarılmış olfaktör potansiyeller (OERPs) en sık kullanılan elektrofizyolojik testlerdir(37, 40).

Yapılan çalışmalarda olfaktor fonksiyonu değerlendiren bazı çalışmalarda subjektif koku testleri ile MRG'de OB volümü ölçümü karşılaştırılmış olup koku bozukluğu ile olfaktor bulbus hacmi arasında korelasyon saptanmıştır. Ancak koku testlerinden en önemlisi objektif olfaktometredir. Goektas ve arkadaşlarına göre objektif olfaktometre değerleri ile MRG' de ölçülen OB volüm değerleri arasında korelasyon saptanmıştır(175). OERPs kortekste ortaya çıkan geç potansiyellerdir ve uygun koku stimülasyonundan sonra elde edilirler(176). OERPs koku kaybını objektif olarak teşhis etmek için geçerli olan tek yöntemdir(177). Bu durum koku duyusu kaybı ile OB volümünün korele edilebileceğini göstermektedir. Ayrıca bu çalışmada başka bir çalışmanın aksine(160), subjektif olfaktometri (psikofiziksel test) ile MRG'deki OB volümü arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tüm bu verilerden yola çıkarak; koku testlerinden klinikte uygulanabilir olan psikofizik testler birçok değişkenden etkilenebilmektedir ve sonuçları objektif değildir. Objektif olan elektrofizyolojik testlerin ise rutin uygulamaya girmesi mümkün değildir. Günlük pratikte çeşitli etyolojilerle sıkça başvuru alan beyin MRG gerek koku bozukluğuna neden olacak lezyonların tanımlanmasında gerekse diğer altta yatacak patolojilerin saptanmasında en değerli görüntüleme yöntemidir. Ayrıca günümüzde OB volüm değişikliklerini göstermede altın standart yöntem MR'dır(20-22, 37, 159-161). Literatürde olfaktor bulbus ile koku fonksiyonları arasında ilişki olduğunun saptandığı çok sayıda çalışma ışığında; pratikte çokça karşılaştığımız beyin MRG, koku yollarının görüntülenmesi ile hastalardaki koku bozukluğunun değerlendirilmesinde subjektif bir yöntem olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışma ile diyabetik hastalara çeşitli nedenlerle yapılan beyin MRG incelemesinde saptanacak olan santral ve periferik koku yolları değişiklikleriyle; diyabetli kişilerde sağlık ve yaşam kalitesindeki iyileşmeye yönelik gelecekteki çalışmalara yön vereceğini düşünmekteyiz.

Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle hastaların, hastalıklarıyla ilgili bazı bilgilerine ulaşamaması ve hastane bilgi sisteminde istatistiksel analiz için yeterli olacak sayıda Tip 1 DM hastası saptanamaması, hastalara koku testi yapılamaması ve koku kaybının klinik olarak saptanamaması araştırmada sınırlılıklar oluşturmuştur.

Çalışmamız ışığında; santral ve periferik koku yollarını ve bunlardaki değişikliklerin kliniğe yansımalarının, terapötik karar vermeye etkilerinin ve prognostik katkılarının değerlendirileceği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



6 SONUÇLAR

123 Tip 2 Diyabetes Mellitus tanılı hasta ve 123 sağlıklı kontrol grubunda beyin MRG’de santral ve periferik koku bölgeleri ölçümleri yapılmıştır. Ayrıca DM hastalarının hastalık süresi, HbA1c değeri, tedavi çeşidi (oral hipoglisemik ajan veya insülin) ile santral ve periferik koku yolları arasında arasındaki ilişkili değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda DM tanılı hastaların santral koku merkezi insular girus alanı, santral koku merkezi korpus amigdala alanı, periferik koku merkezi olfaktor sulkus derinliği ve periferik koku merkezi olfaktor bulbus volümü sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak düşük bulunmuştur. DM tanılı hastalarda beyin MRG’de insular girus alanı, korpus amigdala alanı, olfaktor sulkus derinliği, olfaktor bulbus volümü ile hastalık süresi, HbA1c değerleri, tedavi çeşidi (oral hipoglisemik ajan veya insülin) arasında ilişki saptanmamıştır.

Düşük olfaktor bulbus volümü ve olfaktor sulkus derinliğinin koku kaybı veya koku bozukluğu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Hekimler diyabetes mellitus tanılı hastalarda koku bozukluğunun farkında olmalıdır. Koku bozukluğu yaşam kalitesini, beslenme alışkanlıklarını, iştahı etkilemekte özellikle diyabetik hastalarda kan şekeri regülasyonunu zorlaştırmaktadır. Kan şekeri regülasyonunun sağlanamaması diyabetik komplikasyonlara gidişi hızlandırmaktadır. Rutin beyin MRG’de DM tanılı hastalarda ve diğer koku bozukluğuna sebep olacak hastalıklarda santral ve periferik merkezlerinde değişiklik, atrofi tespit edilmesi, hastada koku bozukluğunun erken farkedilmesini sağlayarak yaşam kalitesini arttıracaktır.

Sonuç olarak pratikte sıkça değerlendirilen beyin MRG’nin koku bozuklarının tespitinde subjektif bir yöntem olarak kullanılabileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Federation ID, Atlas I. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas, 6th edn Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2013.
2. Control TD, Group CDR. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney International*. 1995;47(6):1703-20.
3. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiological reviews*. 2013;93(1):137-88.
4. Croy I, Nordin S, Hummel T. Olfactory disorders and quality of life—an updated review. *Chemical senses*. 2014;39(3):185-94.
5. Smeets MAM, Veldhuizen MG, Galle S, Gouweloos J, de Haan AJA, Vernooij J, et al. Sense of smell disorder and health-related quality of life. *Rehabilitation psychology*. 2009;54(4):404-12.
6. Hummel T, Nordin S. Olfactory disorders and their consequences for quality of life. *Acta otolaryngologica*. 2005;125(2):116-21.
7. Miwa T, Furukawa M, Tsukatani T, Costanzo RM, DiNardo LJ, Reiter ER. Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2001;127(5):497-503.
8. Siderowf A, Jennings D, Eberly S, Oakes D, Hawkins KA, Ascherio A, et al. Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome Study. *Movement Disorders*. 2012;27(3):406-12.
9. Gray AJ, Staples V, Murren K, Dhariwal A, Bentham P. Olfactory identification is impaired in clinic-based patients with vascular dementia and senile dementia of Alzheimer type. *International journal of geriatric psychiatry*. 2001;16(5):513-7.
10. Lutterotti A, Vedovello M, Reindl M, Ehling R, DiPauli F, Kuenz B, et al. Olfactory threshold is impaired in early, active multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011;17(8):964-9.
11. Weinstock RS, Wright HN, Smith DU. Olfactory dysfunction in diabetes mellitus. *Physiology & behavior*. 1993;53(1):17-21.
12. Le Floch J-P, Le Lièvre G, Labroue M, Paul M, Peynegre R, Perlemuter L. Smell dysfunction and related factors in diabetic patients. *Diabetes care*. 1993;16(6):934-7.
13. Gouveri E, Katotomichelakis M, Gouveris H, Danielides V, Maltezos E, Papanas N. Olfactory dysfunction in type 2 diabetes mellitus: an additional manifestation of microvascular disease? *Angiology*. 2014;65(10):869-76.
14. Brady S, Lalli P, Midha N, Chan A, Garven A, Chan C, et al. Presence of neuropathic pain may explain poor performances on olfactory testing in diabetes mellitus patients. *Chemical senses*. 2013;38(6):497-507.
15. Naka A, Riedl M, Luger A, Hummel T, Mueller CA. Clinical significance of smell and taste disorders in patients with diabetes mellitus. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 2010;267(4):547-50.
16. Palouzier-Paulignan B, Lacroix M-C, Aimé P, Baly C, Caillol M, Congar P, et al. Olfaction under metabolic influences. *Chemical senses*. 2012;37(9):769-97.
17. Kurumu TD. Güncel türkçe sözlük. 2017.
18. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia A-S, McNamara JO, et al. *Neuroscience*. Sunderland, MA: Sinauer Associates. 2004;773.

- 19.Hadley K, Orlandi RR, Fong KJ. Basic anatomy and physiology of olfaction and taste. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2004;37(6):1115-26.
- 20.Koç C. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş-boyun cerrahisi: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013.
- 21.BAKANLIĞI TS, HASTANESİ ŞE. SEPTUM DEVIASYONLU HASTALARIN SEPTOPLASTİ OPERASYONU ÖNCESİ VE SONRASI AKUSTİK SES ANALİZİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ. 2008.
- 22.OK A. Paranasal sinüslerin anatomisi ve fizyolojisi. Koç C Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, Ankara; Güneş Kitabevi. 2004:427-39.
- 23.Byron JB. H&N surgery-otolaryngology second edition. USA; 1998.
- 24.Leopold DA, Holbrook EH. Physiology of olfaction. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2nd ed St Louis: Mosby Year Book. 1993:640-64.
- 25.Haines DE. *Fundamental neuroscience-Churchill Livingstone*. Philadelphia, PA. 2002;582.
- 26.Shepherd GM. *The synaptic organization of the brain: Oxford university press*; 2004.
- 27.Mendoza JE, Foundas AL. The cerebral cortex. *Clinical neuroanatomy: a neurobehavioral approach: Springer*; 2008. p. 271-499.
- 28.Patestas M, Gartner L. *A Textbook of Neuroanatomy (Malden, MA. Blackwell Science*; 2006.
- 29.Wrobel BB, Leopold DA. Olfactory and sensory attributes of the nose. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2005;38(6):1163-70.
- 30.Keller A, Yagodin S, Aroniadou-Anderjaska V, Zimmer LA, Ennis M, Sheppard NF, et al. Functional organization of rat olfactory bulb glomeruli revealed by optical imaging. *Journal of Neuroscience*. 1998;18(7):2602-12.
- 31.Hadley K, Orlandi RR, Fong KJ. Basic anatomy and physiology of olfaction and taste. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2004;37(6):1115-26.
- 32.Su C-Y, Menuz K, Carlson JR. Olfactory perception: receptors, cells, and circuits. *Cell*. 2009;139(1):45-59.
- 33.Chen S, Murakami K, Oda S, Kishi K. Quantitative analysis of axon collaterals of single cells in layer III of the piriform cortex of the guinea pig. *Journal of Comparative Neurology*. 2003;465(3):455-65.
- 34.Dade LA, Zatorre RJ, Jones-Gotman M. Olfactory learning: convergent findings from lesion and brain imaging studies in humans. *Brain*. 2002;125(1):86-101.
- 35.Nathan RA, Eccles R, Howarth PH, Steinsvåg SK, Togias A. Objective monitoring of nasal patency and nasal physiology in rhinitis. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(3):S442-S59.
- 36.Guyton A. Olfactory physiology. *Text Book of Medical Physiology*. Guyton AC, Hall CE (ed). 10's edn. WB Saunders company; 2001.
- 37.Kandemir S, Muluk NB. Koku fizyolojisi ve koku testleri: Derleme. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*. 2016;7(2):48-53.
- 38.Mattes RD, Cowart BJ, Schiavo MA, Arnold C, Garrison B, Kare MR, et al. Dietary evaluation of patients with smell and/or taste disorders. *The American journal of clinical nutrition*. 1990;51(2):233-40.
- 39.Mott AE, Leopold DA. Disorders in taste and smell. *Medical Clinics of North America*. 1991;75(6):1321-53.
- 40.Kandemir S, Muluk NB, Melikoglu B, Dag E, Inal M, Sarin O. Smell functions in patients with multiple sclerosis: a prospective case-control study. *B-ent*. 2016;12(4):323-31.
- 41.Wrobel BB, Leopold DA. Clinical assessment of patients with smell and taste disorders. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2004;37(6):1127-42.

42. Douek EE. Smell: recent theories and their clinical application. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1967;81(4):431-9.
43. JJ B. Burun ve paranazal sinüslerin klinik anatomi ve fizyolojisi. *Otorinolaringoloji Bas ve Boyun Cerrahisi*(Çev D Senocak) Istanbul, Nobel Tıp Kitapevi. 2000;15:1-18.
44. Kimmelman CP. The risk to olfaction from nasal surgery. *The Laryngoscope*. 1994;104(8):981-8.
45. Goodspeed RB, Gent JF, Catalanotto FA. Chemosensory dysfunction: clinical evaluation results from a taste and smell clinic. *Postgraduate medicine*. 1987;81(1):251-60.
46. Hjelmessaeth J, Skaare D. Loss of smell or taste as the only symptom of COVID-19. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2020;140(7).
47. Seiden AM, Duncan HJ. The diagnosis of a conductive olfactory loss. *The Laryngoscope*. 2001;111(1):9-14.
48. Henkin R, Schecter P, Friedewald W, Demets D, Raff M. A double blind study of the effects of zinc sulfate on taste and smell dysfunction. *The American journal of the medical sciences*. 1976;272(3):285-99.
49. Henkin RI. Decreased parotid saliva gustin/carbonic anhydrase VI secretion: an enzyme disorder manifested by gustatory and olfactory dysfunction. *The American journal of the medical sciences*. 1999;318(6):380-91.
50. Bossak K, Goch W, Piatek K, Fraczyk T, Poznański J, Bonna A, et al. Unusual Zn (II) affinities of zinc fingers of poly (ADP-ribose) polymerase 1 (PARP-1) nuclear protein. *Chemical research in toxicology*. 2015;28(2):191-201.
51. Doty RL, Li C, Mannon LJ, Yousem DM. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: relation to longitudinal changes in plaque numbers in central olfactory structures. *Neurology*. 1999;53(4):880-.
52. Ansari K, Johnson A. Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *Journal of chronic diseases*. 1975;28(9):493-7.
53. West SE, Doty RL. Influence of epilepsy and temporal lobe resection on olfactory function. *Epilepsia*. 1995;36(6):531-42.
54. Landis BN, Vodicka J, Hummel T. Olfactory dysfunction following herpetic meningoencephalitis. *Journal of neurology*. 2010;257(3):439-43.
55. Dewes W, Krahe T, Klingmuller D, Harder T. [MR tomography of Kallmann's syndrome]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 1987;147(4):400-2.
56. Jafek B, Gordon A, Moran D, Eller P. Congenital anosmia. *Ear, nose, & throat journal*. 1990;69(5):331-7.
57. Zusho H. Posttraumatic anosmia. *Archives of otolaryngology (Chicago, Ill : 1960)*. 1982;108(2):90-2.
58. Hendriks A. Olfactory dysfunction. *Rhinology*. 1988;26(4):229-51.
59. Levin H, High W, Eisenberg H. Impairment of olfactory recognition after closed head injury. *Brain*. 1985;108(3):579-91.
60. Henkin RI. Drug-induced taste and smell disorders. *Drug safety*. 1994;11(5):318-77.
61. Scott A. Clinical characteristics of taste and smell disorders. *Ear, nose, & throat journal*. 1989;68(4):297-8, 301, 4-10 passim.
62. Frye RE, Schwartz BS, Doty RL. Dose-related effects of cigarette smoking on olfactory function. *Jama*. 1990;263(9):1233-6.
63. Champion R, Clarkson P. Anosmia associated with corrective rhinoplasty. *Plastic and*

Reconstructive Surgery. 1966;38(4):377.

64.Reed GF. The long-term follow-up care of laryngectomized patients. JAMA. 1961;175(11):980-5.

65.Kopala L, Good K, Honer W. Olfactory hallucinations and olfactory identification ability in patients with schizophrenia and other psychiatric disorders. Schizophrenia research. 1994;12(3):205-11.

66.Murphy C, Gilmore MM, Seery CS, Salmon DP, Lasker BR. Olfactory thresholds are associated with degree of dementia in Alzheimer's disease. Neurobiology of aging. 1990;11(4):465-9.

67.Vierling JS, Rock J. Variations in olfactory sensitivity to exaltolide during the menstrual cycle. Journal of Applied Physiology. 1967;22(2):311-5.

68.Stevens JC, Cain WS. Old-age deficits in the sense of smell as gauged by thresholds, magnitude matching, and odor identification. Psychology and Aging. 1987;2(1):36.

69.Gavin III JR, Alberti K, Davidson MB, DeFronzo RA. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2001;24:S5.

70.Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. Sultan Qaboos University Medical Journal. 2013;13(3):368.

71.Cho N, Shaw J, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes J, Ohlogge A, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes research and clinical practice. 2018;138:271-81.

72.Ogurtsova K, da Rocha Fernandes J, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. Diabetes research and clinical practice. 2017;128:40-50.

73.Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. European journal of epidemiology. 2013;28(2):169-80.

74.Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes care. 2002;25(9):1551-6.

75.ME EEV, DERNEĞİ A. TANI ve TEDAVİ KILAVUZU.

76.Alberti K, Davidson MB, DeFronzo RA, Drash A, Genuth S, Harris MI, et al. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 1998;21(S1):S5-S19.

77.DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. Nature reviews Disease primers. 2015;1(1):1-22.

78.Hemminki K, Li X, Sundquist K, Sundquist J. Familial risks for type 2 diabetes in Sweden. Diabetes care. 2010;33(2):293-7.

79.Association AD. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of medical care in diabetes—2019. Diabetes care. 2019;42(Supplement 1):S34-S45.

80.Moses RG, Morris GJ, Petocz P, San Gil F, Garg D. The impact of potential new diagnostic criteria on the prevalence of gestational diabetes mellitus in Australia. Medical Journal of Australia. 2011;194(7):338-40.

81.Association AD. Gestational diabetes mellitus. Diabetes care. 2004;27:S88.

82.Caughey AB. Gestational diabetes mellitus: Obstetric issues and management. 2014.

83.Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2019. Diabetes Care. 2019;42(Supplement 1):S13-S28.

84.Nyenwe EA, Kitabchi AE. The evolution of diabetic ketoacidosis: an update of its etiology,

- pathogenesis and management. *Metabolism*. 2016;65(4):507-21.
85. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Medical Clinics*. 2017;101(3):587-606.
86. Mizock BA. Lactic acidosis. *Disease-A-Month*. 1989;35(4):237-300.
87. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. 2016;65(2):20-9.
88. Moioli A, Maresca B, Manzione A, Napoletano AM, Cocclite D, Pirozzi N, et al. Metformin associated lactic acidosis (MALA): clinical profiling and management. *Journal of nephrology*. 2016;29(6):783-9.
89. Iqbal A, Heller S. Managing hypoglycaemia. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;30(3):413-30.
90. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *Jama*. 1979;241(19):2035-8.
91. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. Harrison iç hastalıkları prensipleri. Cilt. 2004;1:90-4.
92. Johnston MT, Kinzfohl GP. Diabetes mellitus and heart disease. *Diabetes and Cardiovascular Disease: Springer*; 2005. p. 579-628.
93. Lukovits TG, Mazzone T, Gorelick PB. Diabetes mellitus and cerebrovascular disease. *Neuroepidemiology*. 1999;18(1):1-14.
94. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and stroke: epidemiology, pathophysiology, pharmaceuticals and outcomes. *The American journal of the medical sciences*. 2016;351(4):380-6.
95. Hardigan T, Ward R, Ergul A. Cerebrovascular complications of diabetes: focus on cognitive dysfunction. *Clinical Science*. 2016;130(20):1807-22.
96. Şatiroğlu Ö, Bostan M, Çiçek Y, Çetin M, Bozkurt E. Periferik arter hastalığı yaygınlığıyla aterosklerotik risk faktörleri arasında ilişki. *Selçuk Üniv Tıp Derg*. 2011;27(4):213-8.
97. Yang Sl, Zhu Ly, Han R, Sun Ll, Li Jx, Dou Jt. Pathophysiology of peripheral arterial disease in diabetes mellitus: 糖尿病周围动脉疾病的病理生理机制. *Journal of diabetes*. 2017;9(2):133-40.
98. Vriens B, D'Abate F, Ozdemir B, Fenner C, Maynard W, Budge J, et al. Screening for peripheral artery disease in people with diabetes: authors' reply. *Diabetic Medicine*. 2019;36(2):257-8.
99. Tatsumi Y, Ohkubo T. Hypertension with diabetes mellitus: significance from an epidemiological perspective for Japanese. *Hypertension Research*. 2017;40(9):795-806.
100. Group TS. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1735-41.
101. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
102. Alberti K, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
103. Facchini FS, DoNascimento C, Reaven GM, Yip JW, Ni XP, Humphreys MH. Blood pressure, sodium intake, insulin resistance, and urinary nitrate excretion. *Hypertension*. 1999;33(4):1008-12.
104. Oktay AA, Akturk HK, Jahangir E. Diabetes mellitus and hypertension: a dual threat.

Current opinion in cardiology. 2016;31(4):402-9.

105.Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Trevano FQ, Bombelli M, Scopelliti F, et al. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *Journal of hypertension*. 2003;21(9):1761-9.

106.Olsen MH, Wachtell K, Neland K, Bella JN, Rokkedal J, Dige-Petersen H, et al. Losartan but not atenolol reduce carotid artery hypertrophy in essential hypertension. A LIFE substudy. *Blood pressure*. 2005;14(3):177-83.

107.Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *American Journal of Cardiology*. 1972;30(6):595-602.

108.Singh VP, Le B, Khode R, Baker KM, Kumar R. Intracellular angiotensin II production in diabetic rats is correlated with cardiomyocyte apoptosis, oxidative stress, and cardiac fibrosis. *Diabetes*. 2008;57(12):3297-306.

109.Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia*. 2014;57(4):660-71.

110.Heng L, Comyn O, Peto T, Tadros C, Ng E, Sivaprasad S, et al. Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments. *Diabetic Medicine*. 2013;30(6):640-50.

111.Yalçın N, Alver S, Uluhatun N, editors. Classification of retinal images with deep learning for early detection of diabetic retinopathy disease. 2018 26th Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU); 2018: IEEE.

112.Aydın K, Gürlek A. 'Diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarında biyobelirteçlerin yeri. *İç Hastalıkları Dergisi*. 2013;20(2):65-72.

113.Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes care*. 2012;35(3):556-64.

114.Association AD. 11. Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement 1):S124-S38.

115.Atasoy A, Atay A, Ahabab S, Hanedar M, Yenigün M. Diyabetik nefropatiye genel bir bakış. *Haseki Tıp Bülteni*. 2015;53:16-9.

116.Kurt M, Atmaca A, Gürlek A. Diyabetik nefropati. *Acta Medica*. 2004;35(1):12-7.

117.Fu Y, Wu N, Zhao D. Function of NLRP3 in the Pathogenesis and Development of Diabetic Nephropathy. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2017;23:3878.

118.Boulton A, Gries F, Jervell J. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetic Medicine*. 1998;15(6):508-14.

119.Koçak FA, Kurt EE, Koçak Y, Şaş S, Tuncay F, Erdem HR. Diyabetik nöropatik ağrılı hastalarda kaplıca tedavisinin ağrı, uyku ve yaşam kalitesi üzerine etkisi. *Van Tıp Dergisi*.26(2):186-94.

120.BÖRü üT, ALP R, SARGIN H, KOÇER A, SARGIN M, LüLECI A, et al. Prevalence of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients attending a diabetes center in Turkey. *Endocrine journal*. 2004;51(6):563-7.

121.Kumar M, Chapman A, Javed S, Alam U, Malik RA, Azmi S. The investigation and treatment of diabetic gastroparesis. *Clinical therapeutics*. 2018;40(6):850-61.

122.Gascón C, Santaolalla F, Martínez A, Sanchez del Rey A. Usefulness of the BAST-24 smell and taste test in the study of diabetic patients: a new approach to the determination of renal function. *Acta oto-laryngologica*. 2013;133(4):400-4.

123.Várkonyi T, Körei A, Putz Z, Kempler P. Olfactory dysfunction in diabetes: a further step

in exploring central manifestations of neuropathy? : SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA; 2014.

124.Greco D, Gambina F, Pisciotta M, Abrignani M, Maggio F. Clinical characteristics and associated comorbidities in diabetic patients with cranial nerve palsies. *Journal of endocrinological investigation*. 2012;35(2):146-9.

125.Lacroix MC, Badonnel K, Meunier N, Tan F, Poupon CSL, Durieux D, et al. Expression of insulin system in the olfactory epithelium: first approaches to its role and regulation. *Journal of neuroendocrinology*. 2008;20(10):1176-90.

126.Wren AM, Small CJ, Abbott CR, Dhillon WS, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes*. 2001;50(11):2540-7.

127.Wren A, Small C, Ward H, Murphy K, Dakin C, Taheri S, et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology*. 2000;141(11):4325-8.

128.Taheri S, Hafizi S. The orexins/hypocretins: hypothalamic peptides linked to sleep and appetite. *Psychological medicine*. 2002;32(6):955-8.

129.Taheri S, Bloom S. Orexins/hypocretins: waking up the scientific world. *Clinical endocrinology*. 2001;54(4):421-9.

130.Loeh D, Heide C, Breer H, Strotmann J. Adiponectin enhances the responsiveness of the olfactory system. *PloS one*. 2013;8(10).

131.Burdakov D, Luckman SM, Verkhratsky A. Glucose-sensing neurons of the hypothalamus. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2005;360(1464):2227-35.

132.Baier PC, Weinhold SL, Huth V, Gottwald B, Ferstl R, Hinze-Selch D. Olfactory dysfunction in patients with narcolepsy with cataplexy is restored by intranasal Orexin A (Hypocretin-1). *Brain*. 2008;131(10):2734-41.

133.Kosse C, Gonzalez A, Burdakov D. Predictive models of glucose control: roles for glucose-sensing neurones. *Acta Physiologica*. 2015;213(1):7-18.

134.Adams AC, Domouzoglou EM, Chee MJ, Segal-Lieberman G, Pissios P, Maratos-Flier E. Ablation of the hypothalamic neuropeptide melanin concentrating hormone is associated with behavioral abnormalities that reflect impaired olfactory integration. *Behavioural brain research*. 2011;224(1):195-200.

135.Figlewicz D, Ikeda H, Hunt T, Stein L, Dorsa D, Woods S, et al. Brain insulin binding is decreased in Wistar Kyoto rats carrying the 'fa' gene. *Peptides*. 1986;7(1):61-5.

136.Figlewicz D, Dorsa D, Stein L, Baskin D, Paquette T, Greenwood M, et al. Brain and liver insulin binding is decreased in Zucker rats carrying the 'fa' gene. *Endocrinology*. 1985;117(4):1537-43.

137.BASKIN DG, PORTE JR D, Guest K, DORSA DM. Regional concentrations of insulin in the rat brain. *Endocrinology*. 1983;112(3):898-903.

138.Baskin DG, Stein LJ, Ikeda H, Woods SC, Figlewicz DP, Porte Jr D, et al. Genetically obese Zucker rats have abnormally low brain insulin content. *Life sciences*. 1985;36(7):627-33.

139.Stühmer W, Ruppertsberg JP, Schröter K, Sakmann B, Stocker M, Giese K, et al. Molecular basis of functional diversity of voltage-gated potassium channels in mammalian brain. *The EMBO journal*. 1989;8(11):3235-44.

140.Xu J, Wang P, Li Y, Li G, Kaczmarek LK, Wu Y, et al. The voltage-gated potassium channel Kv1.3 regulates peripheral insulin sensitivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101(9):3112-7.

141.Tschritter O, Machicao F, Stefan N, Schäfer S, Weigert C, Staiger H, et al. A new variant

- in the human Kv1. 3 gene is associated with low insulin sensitivity and impaired glucose tolerance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(2):654-8.
- 142.Fadool DA, Levitan IB. Modulation of olfactory bulb neuron potassium current by tyrosine phosphorylation. *Journal of Neuroscience*. 1998;18(16):6126-37.
- 143.Fadool D, Tucker K, Perkins R, Fasciani G, Thompson R, Parsons A, et al. Kv1. 3 channel gene-targeted deletion produces “Super-Smeller Mice” with altered glomeruli, interacting scaffolding proteins, and biophysics. *Neuron*. 2004;41(3):389-404.
- 144.Guthoff M, Tschritter O, Berg D, Liepelt I, Schulte C, Machicao F, et al. Effect of genetic variation in Kv1. 3 on olfactory function. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2009;25(6):523-7.
- 145.Fadool D, Tucker K, Phillips J, Simmen J. Brain insulin receptor causes activity-dependent current suppression in the olfactory bulb through multiple phosphorylation of Kv1. 3. *Journal of neurophysiology*. 2000;83(4):2332-48.
- 146.Fadool DA, Tucker K, Pedarzani P. Mitral cells of the olfactory bulb perform metabolic sensing and are disrupted by obesity at the level of the Kv1. 3 ion channel. *PloS one*. 2011;6(9).
- 147.Yüksel Z. Manyetik Rezonans Görüntüleme Fizik Temelleri ve Sistem Bileşenleri. *Black Sea Journal of Engineering and Science*.2(2):57-65.
- 148.Pooley RA, Jacobs MA, Ibrahim TS, Ouwerkerk R. *MR Imaging Physics Tutorial*.
- 149.Ford KW. *Basic Physics: Solutions to the Exercises*: World Scientific Publishing Company; 2016.
- 150.Plewes DB, Kucharczyk W. *Physics of MRI: a primer*. *Journal of magnetic resonance imaging*. 2012;35(5):1038-54.
- 151.Currie S, Hoggard N, Craven IJ, Hadjivassiliou M, Wilkinson ID. Understanding MRI: basic MR physics for physicians. *Postgraduate medical journal*. 2013;89(1050):209-23.
- 152.Radue E-W, Weigel M, Wiest R, Urbach H. Introduction to magnetic resonance imaging for neurologists. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. 2016;22(5):1379-98.
- 153.Asal N, Bayar Muluk N, Inal M, Sahan MH, Dogan A, Buturak SV. Olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth in psychotic patients and patients with anxiety disorder/depression. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2018;275(12):3017-24.
- 154.Dogan A, Bayar Muluk N, Sahan MH, Asal N, Inal M, Ergun U. Olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth in migraine patients: an MRI evaluation. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2018;275(8):2005-11.
- 155.Dogan A, Bayar Muluk N, Asal N, Sahan MH, Inal M, Gunduz O, et al. Olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth in patients with Behcet's disease. *The Journal of laryngology and otology*. 2018:1-5.
- 156.Dogan A, Bayar Muluk N, Sahin H. Olfactory Bulb Volume and Olfactory Sulcus Depth in Patients With OSA: An MRI Evaluation. *Ear Nose Throat J*. 2019:145561319881571.
- 157.Taner D, Atasever A, Durgun B. *Fonksiyonel nöroanatomi: ODTÜ Geliştirme Vakfı*; 2008.
- 158.Levy LM, Henkin RI, Hutter A, Lin CS, Schellinger D. Mapping brain activation to odorants in patients with smell loss by functional MRI. *Journal of computer assisted tomography*. 1998;22(1):96-103.
- 159.Rombaux P, Duprez T, Hummel T. Olfactory bulb volume in the clinical assessment of olfactory dysfunction. *Rhinology*. 2009;47(1):3.
- 160.Mueller A, Rodewald A, Reden J, Gerber J, von Kummer R, Hummel T. Reduced olfactory

- bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *Neuroreport*. 2005;16(5):475-8.
- 161.Haehner A, Rodewald A, Gerber JC, Hummel T. Correlation of olfactory function with changes in the volume of the human olfactory bulb. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery*. 2008;134(6):621-4.
- 162.Veyseller B, Ozucer B, Aksoy F, Yildirim YS, Gürbüz D, Balikçi HH, et al. Reduced olfactory bulb volume and diminished olfactory function in total laryngectomy patients: a prospective longitudinal study. *American journal of rhinology & allergy*. 2012;26(3):191-3.
- 163.Wang J, You H, Liu J-F, Ni D-F, Zhang Z-X, Guan J. Association of olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth with olfactory function in patients with Parkinson disease. *American journal of neuroradiology*. 2011;32(4):677-81.
- 164.Brodoehl S, Klingner C, Volk GF, Bitter T, Witte OW, Redecker C. Decreased olfactory bulb volume in idiopathic Parkinson's disease detected by 3.0-Tesla magnetic resonance imaging. *Movement disorders*. 2012;27(8):1019-25.
- 165.Veyseller B, Aksoy F, Yildirim YS, Açikalin RM, Gürbüz D, Özturan O. Olfactory dysfunction and olfactory bulb volume reduction in patients with leprosy. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2012;64(3):261-5.
- 166.Rombaux P, Potier H, Markessis E, Duprez T, Hummel T. Olfactory bulb volume and depth of olfactory sulcus in patients with idiopathic olfactory loss. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 2010;267(10):1551-6.
- 167.Jennings RA, Keiger CJH, Walker JC. Time course of reinnervation of the olfactory bulb after transection of the primary olfactory nerve in the pigeon. *Brain research*. 1995;683(2):159-63.
- 168.Özkiris M, Gencer ZK, Aydin R, Açikgöz M, Saydam L. Olfactory bulb volume changes in patients with nasal septal deviation. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2017;28(3):e203-e7.
- 169.Gudziol V, Buschhüter D, Abolmaali N, Gerber J, Rombaux P, Hummel T. Increasing olfactory bulb volume due to treatment of chronic rhinosinusitis—a longitudinal study. *Brain*. 2009;132(11):3096-101.
- 170.Herzallah IR, Askar SM, Amer HS, Ahmed AF, El-Anwar MW, Eesa MH. Olfactory bulb volume changes in patients with sinonasal polyposis: a magnetic resonance imaging study. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2013;148(4):689-93.
- 171.Nguyen AD, Pelavin PE, Shenton ME, Chilakamarri P, McCarley RW, Nestor PG, et al. Olfactory sulcal depth and olfactory bulb volume in patients with schizophrenia: an MRI study. *Brain imaging and behavior*. 2011;5(4):252-61.
- 172.Haehner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S, Reichmann H. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Movement disorders*. 2007;22(6):839-42.
- 173.Altundag A, Salihoglu M, Tekeli H, Saglam M, Cayonu M, Hummel T. Lateralized differences in olfactory function and olfactory bulb volume relate to nasal septum deviation. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2014;25(2):359-62.
- 174.Duda-Sobczak A, Araszkievicz A, Urbas M, Borucki L, Kulas K, Chudzinski M, et al. Impaired olfactory function is related to the presence of neuropathy in adults with type 1 diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2017;14(2):139-43.
- 175.Goektas O, Fleiner F, Sedlmaier B, Bauknecht C. Correlation of olfactory dysfunction of different etiologies in MRI and comparison with subjective and objective olfactometry. *European journal of radiology*. 2009;71(3):469-73.
- 176.Kobal G. Olfactory evoked potentials in humans. *Smell and taste in health and disease*. 1991:255-75.

177.Kobal G, Hummel T. Olfactory and intranasal trigeminal event-related potentials in anosmic patients. *The laryngoscope*. 1998;108(7):1033-5.



EKLER

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Tarihi: 07.08.2019
Toplantı Sayısı: 2019/12
Karar No: 2019.07.11

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu 07.08.2019 Çarşamba günü saat 11:00'de Prof. Dr. Berkant ÖZPOLAT başkanlığında toplanarak Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji A.D. Doç. Dr. Mikail İNAL'ın "Diyabetik Hastalarda Santral ve Periferik Koku Yollarının Manyetik Rezonans Görüntüleme İle Değerlendirilmesi" isimli başvurusunu görüştü.

KARAR:

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji A.D. Doç. Dr. Mikail İNAL'ın "Diyabetik Hastalarda Santral ve Periferik Koku Yollarının Manyetik Rezonans Görüntüleme İle Değerlendirilmesi" isimli başvurusu Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesinde belirtilmiş olan Etik İlkelere uygun bulunmuştur.



Prof.Dr. Berkant ÖZPOLAT
Başkan

Prof.Dr.Ali Ahmet DOĞAN
(Katılmadı) Başkan Vekili



Prof.Dr. Murat DEMİRBAŞ
Üye

Prof.Dr. Teoman Zafer APAN
(Katılmadı) Üye



Doç. Dr. Meral SERTEL
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Funda ERDUGAN
(Katılmadı) Üye



Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Zahit ADIŞEN
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Oktay AYDIN
Üye



Dr. Öğr. Üyesi Birhan OKTAŞ
Üye