



Review Article / Derleme Makale

Drug Induced Taste and Smell Disorders

İlaçların Neden Olduğu Tat ve Koku Alma Bozuklukları

Mustafa Mert Başaran¹, Merve Bacanlı^{2*}

ABSTRACT

Odor and taste are important in vital functions. With taste-taking, human social life and dietary habits are affected all kinds. Besides, odor and taste have quite complex structures at the molecular level. It is claimed that most of the drugs used in the treatment of different diseases lead to disturbances in taste and smell as an undesirable effect. Changes in smell and taste sensations are not considered as medical necessity. This situation does not only cause the patient to live with taste or smell disorder, but also make person to be disaffected by the food and not to enjoy the social aspects of the person's life. The purpose of this review is to describe the effects of drugs on taste and smell sensations and to provide information about the drugs that can cause these effects.

Keywords: drug, taste, smell, olfactory disorder

ÖZET

Koku ve tat almanın yaşamsal fonksiyonlarda önemi büyüktür. İnsanın sosyal yaşantısı ve diyet alışkanlıkları; tat alma ile etkilenmektedir. Ayrıca tat alma duyusu ile koku duyusu yakın bir ilişki içindedir. Bu durumun nedeni koku ve tat duyusunun moleküler düzeyde oldukça karmaşık yapılara sahip olmasıdır. Farklı hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların çoğunun istenmeyen yan etki olarak tat ve koku duyusunda bozukluğa yol açtığı öne sürülmektedir. Koku ve tat duyularındaki değişiklikler tıbbi olarak gerektiği kadar dikkate alınmamaktadır. Bu durum, hem hastanın tat veya koku alma bozukluğu ile yaşamasına yol açmakta, hem de hastalar yemeklerden hoşnutsuz olmak, keyif alamamak gibi sosyal açılardan da olumsuz etkilenmektedir. Bu derlemenin amacı, ilaçların tat ve koku duyularında neden olduğu etkileri tanımlamak ve bu etkilere neden olabilecek ilaçlar hakkında bilgi sunmaktır.

Anahtar Kelimeler: ilaç, tat, koku, olfaktör bozukluk

Received date / Geliş tarihi: 13.09.2019, Accepted date/ Kabul tarihi: 07.01.2020

¹ Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Ankara, TÜRKİYE.

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Ankara, TÜRKİYE.

*Address for Correspondence / Yazışma Adresi: Mustafa Mert Başaran, Ufuk Üniversitesi, Dr. Rıdvan Ege Hastanesi, Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE.

E-mail: mbasaran88@gmail.com

Başaran MM, Bacanlı M. İlaçların Neden Olduğu Tat ve Koku Alma Bozuklukları. TJFMPC, 2020;14(1): 153-162.

DOI: [10.21763/tjfm.616997](https://doi.org/10.21763/tjfm.616997)

1. GİRİŞ

Koku ve tat almanın özellikle hayvanlarda beslenme, korunma ve üreme gibi yaşamsal fonksiyonlarda önemi büyüktür. İnsanlarda daha az gelişmiş gibi görünmekle birlikte tat alma ile insanın sosyal yaşantısı ve diyet alışkanlıkları her türlü etkilemektedir. Koku ve tat duyusu moleküler düzeyde de oldukça karmaşık yapılarla sahiptir. Koku ve tat duyularına, doğrudan reseptöre bağlanma, iyon kanalları veya siklik nükleotitler ve fosforile edilmiş inositol kullanan ikincil haberci sistemler aracılığıyla ortaya çıkan uyarıcı kimyasallara yanıt veren kemosenşöryel sinirler aracılık eder. Birkaç ilaç bu hücre sel süreçleri artırır ve bu yüzden kemosenşasyon sırasındaki ani değişikliklerle ilişkilendirilir. Bu tür değişiklikler, tat ya da kokunun yokluğundan süregelen hayali tatlara ve kişilerin sağlık uzmanlarından tavsiye almasına neden olabilecek rahatsız edici kokulara kadar etkileyebilmektedir.^[1]

Son 75 yılda, ilaç endüstrisinde çok sayıda yeni ilacın ortaya çıkmasıyla birçok hastalığın tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), 1950 ve 2013 arasında Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından 1300'den fazla yeni ilaç onaylanmıştır.^[2] Bu ilaçlardan çoğunun da istenmeyen etki olarak tat ve koku duyusunda bozukluğa yol açtığı öne sürülmektedir. Klinik raporlar, ilaç referans kitapları, ilaç ekleri ve klinik çalışmalar, tat duyusunda bozukluğa neden olan 350'den fazla ilaç ve koku duyusunda değişikliğe neden olan 70'in üzerinde ilaç bulunduğunu göstermiştir.^[3-8]

Koku ve tat duyularındaki değişiklikler tıbbi olarak gerektiği kadar dikkate alınmamaktadır. Bu durum, sadece hastanın tat veya koku alma bozukluğu ile yaşamasına yol açmamakta, yemeklerden hoşnutsuz olmak, keyif alamamak gibi sosyal açılardan da kişinin hayatını olumsuz etkilemektedir. Kişilerin tat ve koku duyularındaki meydana gelebilecek bozulmalar; kişileri toksik etkenlere maruziyet, depresyon, anoreksi ve kilo kaybına karşı risk altında bırakmaktadır.^[9]

Bu derlemenin amacı, ilaçların tat ve koku duyularında neden olduğu etkileri tanımlamak ve bu etkilere neden olabilecek ilaçlar hakkında bilgi sunmaktır.

2. Tat Alma Duyusu

Tat tomurcukları, dilin ön kısmı, arka kısmı, damak ve epiglotta bulunan orofarengeal tat alanlarında bulunur. Tat uyarıcılarının, özel kimyasal uyarıcıların

özelliklerini kullanan birçok mekanizmayı içerdiği düşünülmektedir. Acı, tuzlu, tatlı, ekşi ve umami yani glutamat tadını almak amacıyla tat tomurcukları içerdikleri tada duyarlı hücreler vasıtasıyla algılama işlemini başlatmaktadır.

Dil üzerinde bu tat tomurcuklarının uyarılması ile tetiklenen gustatuar refleks ile tükürük bezleri aktive olarak sekresyon artışına neden olmaktadır. Özellikle umami ve ekşi tatların daha fazla sekresyona yol açtığı belirtilmiştir. Aynı zamanda acı tat duyusu dışında diğer tatların algılanması sırasında kan akımının da arttığı gösterilmiştir.^[10] Ardından gustatuar verilerin kaydı amacıyla prefrontal ve insular korteks işlev görmektedir. Özellikle insular korteks tat hafızası olarak görev yapmaktadır.^[11]

Tat tomurcukları üzerinde yaklaşık 50-100 adet ayrı ayrı yer alan tat hücreleri bulunmaktadır. Genel olarak üç tip hücre yer görev almaktadır. Tip 1 hücreler; tad tomurcuğunun yarısını oluşturmakta; transmitter aktivasyonu ve inaktivasyon için enzimler ile glutamat taşıyıcısı GLAST içermektedir.^[12] Tip 2 hücreler ise reseptör hücreleri olarak adlandırılmakta ve G protein bağlı tat reseptörleri ile acı, tatlı ve umami içeriklerinin iletiminden sorumludur. Tip 3 hücreler sinaptik hücre olarak da adlandırılmakta ve serotonin, norepinefrin içermekte ve GAD67 sentezi yaparak GABA biyosentezinde sorumlu olmaktadır.^[13]

Tat uyarıcıları tatlı ve acı gibi iyonik veya tuzlu ve ekşi gibi iyonik olmayan uyarıcılar şeklinde olabilir. İyonik reseptörlerden IR76b tuzlu tatların algılanmasında önemli bir göreve sahiptir. Aynı zamanda IR76b reseptörleri koku algılanmasında da rol oynamaktadır.^[14] Tatlı, acı ve umami tat duyuları G proteinine bağlı reseptörler ile uyarılma sonucunda iyon kanallarının açılarak depolarizasyona neden olmaktadır. Bu olay sırasında G-protein bağlı reseptörlerin TRPM5 kanallarının aktivasyonuna neden olarak etki ettiği gösterilmiştir.^[15] Ekşi ve tuzlu tatlar ise iyon kanallarını vasıtasıyla depolarizasyona neden olmaktadır.

Ekşi tatların aktivasyon potansiyelinin oluşmasında sodyum kalsiyum kanallarının rolü büyük olmakla beraber henüz tam olarak aydınlatılmış bir yolak bulunamamıştır. Ancak çalışmalar; intrasellüler ve ekstrasellüler proton aktivasyonu ile ilişkili olabileceğini belirtmektedir. Tuzlu tatların algılanmasında da sodyum klor kanallarının seçici geçirgen

olması ile beraber tat hücrelerinin bazolateral ve apikal uçlarındaki membranları üzerinde yer alan sodyumun transferi ile olabileceği belirtilmektedir. Sukroz tatlı duyusunda önemlidir. G protein bağlı reseptörlerin alt grubu olan T1 ve T2 reseptörler önemli rol oynamaktadır. Acı tatların algılanmasında ise; G protein bağlı reseptörlerin alt grubunda T2 reseptörler yer almakta olup umami tatlarının algılanmasında T1 ve T3 reseptörler görev almaktadır. G protein ile aktive olarak siklik adenosin monofosfat uyarımı gerçekleşerek hücre içi uyarılma başlar. Diğer bir yolak da inositol trifosfat uyarımı (IP3) ile hücre içi kalsiyum salınımı gerçekleşerek fosfolipaz C uyarımıdır. IP3 artması ve hücre içi kalsiyum artması depolarizasyonu tetiklemektedir. Tat hücrelerinin ekspres ettikleri G protein bağlı reseptörler sadece tatlı, acı olabilmektedir.^[16]

Tat alma duyularından gelen tat alma duyusu VII, IX, X. kranial sinirler boyunca beyin sapındaki çekirdeğe taşınır. Duyu daha sonra talamus ve kortekse iletilir. Tat alanları beyin sapında ve ön beyinde tanımlanmıştır.^[17]

3. Koku Alma Duyusu

Koku alma sırasında nazal kavitede yer alan koku ile ilgili kemoreseptör adı verilen özelleşmiş hücreler görev almaktadır. Bu noktalar sinir sisteminin çevre ile doğrudan teması olan ve sinir rejenerasyon yeteneğine sahip noktalarıdır. Olfaktör nöroepiteli olarak adlandırılan bu kısım; nazal kavitede kribriform lamina ile üst konka ve septumun üst kısmını kaplayan yaklaşık 2-4 cm²'lik bir alanda yer almaktadır. Bu aşamaya havanın sadece %10-15'lik kısmının ulaştığı belirtilmektedir. Bu epitelde koku için özelleşmiş sinir hücreleri, yabancı maddelere karşı koruma ve mukus üretimini düzenlemekten görevli olan destek hücreleri ile hücrelerin yenilenmesi için görev yapan bazal hücreler yer almaktadır. Koku alma ile özelleşmiş hücreler; çevre kirliliği ve toksik maddelere bağlı olarak yenilenme özelliği bulunan olfaktör nöronlar, moleküler düzeyde emilimi arttıran mikroviller hücrelerdir. Bu hücrelerden derinde, epitelin derin kısmında lamina propiada mukus salgılayan Bowman bezleri bulunmaktadır. Olfaktör bulbul mitral hücrelerin dendritleri arasında sinapslar oluşturarak olfaktör glomerüller oluşturmaktadır. Bu hücre sonları olfaktör kortekste sonlanmaktadır. Korteks içerisinde; koku verilerinin koordinasyonunu sağlayan ön olfaktör çekirdek, kokunun bilinçli algılanması ve koku ayırt edilmesi ile sorumlu priform korteks, olfaktör çıkıntı, koku uyarılarına yanıt vermeden sorumlu kortikomedial

amigdala ve koku belleği ile ilişkili transiyonel entorinal korteks yer almaktadır. Medial amigdala; beyinde yer alan, hem vomeronazal sinyal ve koku duyusunu ayarlamaktan sorumlu olmakta hem de sosyal davranıştan da sorumlu bir merkezdir.

Koku bağlayıcı proteinler (KBPlar) koku moleküllerinin derişimlerini artırır ve koku moleküllerinin reseptör hücrelere ulaşmasını ve reaksiyona girmesini sağlamaktadır. Bu proteinler G-protein reseptör ailesine dahildir. Bu ailede G-olf, G-s benzeri G proteinler de yer almaktadır. Koku moleküllerinin KBP'ye bağlanması ile iletim mekanizması başlamaktadır. KBP vasıtasıyla hücre içinde adenilat siklaz uyarılır ve ikincil haberci mekanizması uyarılmış olur. Bu mekanizma ile; siklik adenosin monofosfat (cAMP) miktarının artmasına neden olmaktadır. Böylelikle hücre içinde sodyum, potasyum, kalsiyum kanallarının açılmaktadır ve hücrenin depolarizasyonu meydana gelmektedir. Bu aşamada klor hücre dışına çıkmakta ve aktivasyon potansiyeli oluşmaya başlamaktadır. Membran bağımlı fosfolipaz enzim C aktivasyonu başlamaktadır. Bu enzimin aktivasyonu ile membranda yer alan lipid fosfatidilinositol 4,5-bifosfat hidrolize olur ve inozitol trifosfat (IP3) ve diasil gliserol (DAG) oluşarak iyon kanalları ve hücre içi kalsiyum depolarizasyonu etkiler. Koku bağlayıcı proteinler iletimde görev yapmalarının dışında reseptör koruyucu olarak da görev yaparlar ve böylelikle aşırı miktardaki kokunun reseptörlere ulaşmasını engelleyebilirler.

Olfaktör epitelinde çok sayıda G-proteinleri bulunmaktadır. G-s benzeri olan G-olf; adenilat siklaz aktivitesinde ve dolayısıyla da koku almada önemli bir göreve sahiptir. Reseptöre bağlanan koku molekülü ile birlikte adenilat siklazın aktive olması intrasellüler cAMP seviyesinde artmaya neden olmaktadır. Artan cAMP kalsiyum bağlı klor kanallarını aktive ederek klorun hücre dışı göçüne neden olmakta ve hücrede depolarizasyon meydana gelmektedir.

Koku ile ilgili koku alma teorileri de geliştirilmiştir. Bu teoriler arasında günümüzde en yaygın olanı koku molekülünün mukusta çözünerek reseptöre bağlandığı ve meydana gelen uyarının merkeze iletildiğidir. Olfaktör mukus hidrofiliktir; bu nedenle suda çözünebilir moleküller reseptörler ile etkileşime girmektedir. Hidrofobik moleküller ise bağlayıcı proteinler aracılığıyla suda çözünür hale getirilir ve derişimleri havadakinin binlerce katına çıkarılır. Olfaktör

sinirin uyarılması yani depolarizasyonu; G protein yolu ile cAMP veya IP3 yoluyla uyarılması ile oluşmaktadır. Titreşim teorisine göre reseptörler titreşim derecelerine göre aktive olabilmektedir. Bu teoride sıklıkla 2 kT altı veya 500 cm⁻¹ titreşim yayması gereklidir. Bu uyarılma sırasında G-protein bağlı adenilat siklaz mekanizması etkinleşmektedir. G-protein bağlı reseptörlerin; koku nöroepitellerine ve hidrofobik bölgeye sahip olduklarını bilinmektedir. Koku bağlayıcı sinirler (olfaktör reseptör nöronları); NADPH diaforaz olarak görev yapmaktadır. Bu nedenle metal bağlayıcı alanların varlığı uyarılma için oldukça önem taşımaktadır. Bu alanda önemli bir diğer element de çinkodur. Çinko; koku almada oldukça kritik bir yere sahiptir. Diyet, histidin veya kaptopril kullanımına bağlı olarak meydana gelebilecek çinko eksikliği durumlarında hızlı geri dönebilen anosmi meydana gelmektedir. Çinko proteinler arasında bağlantı kurarak alkol dehidrogenaz enzimi gibi elektron transfer enzimi olarak görev yapmaktadır. G-protein ile elektron transferi arasındaki adrenerjik reseptörlerde de çinko görev yapmaktadır. Çinko; G-protein ile g(olf) reseptörleri arasında disülfid bağ kurulmasına yardımcı olarak koku moleküllerinin reseptöre bağlanmasını sağlamaktadır.

Moleküller mukus içerisinde çözünmektedir. Yüksek oranda emilen kimyasallar düşük koku etkinliği oluşturmaktadır. Olfaktör alana ulaşan koku molekülleri kribriiform tabakadaki epitel üzerinde yer alan olfaktör nöron ile olfaktör bulbusa taşınır. Burada yer alan glomeruller yardımıyla olfaktör trakta ulaşmaktadır. Buradan anterior olfaktör nükleus, piriform korteks uyarılmaktadır.

4. Tat ve Koku Bozuklukları

Koku fonksiyonu ile ilgili herkes tarafından kabul edilen bir sınıflama bulunmamakla birlikte genel olarak şiddet ve formuna göre ve altta yatan lezyona bağlı bir sınıflama yapılmaktadır.

(i) Şiddet ve formuna göre koku bozuklukları

a. Koku alma hastalıkları

i. Normosmi: Normal fonksiyon

ii. Hiposmi: Koku alma yeteneğinde azalmadır.

iii. Anosmi: Koku alamamadır.

iv. Hiperosmi: Kokulara karşı duyarlılık artışıdır.

b. Kokuları algılama hastalıkları

i. Parosmi: Kokulu uyarandan farklı koku almadır.

ii. Fantosmi: Kokulu uyarandan farklı koku almadır.

iii. Kakosmi: Kokuyu kötü olarak algılamadır.

iv. Heterosmi: Kokuları birbirinden ayırt etme güçlüğüdür.

(ii) Altta yatan lezyona göre koku bozuklukları

a. İletim tipi

b. Sensöriyel tip

c. Nöral tip^[18]

Sinonazal hastalıklar, mukoza bozuklukları; iletim tipi koku bozukluklarına yol açmakta iken; toksinler, ilaçlar veya viral enfeksiyonlara bağlı sensöriyel koku bozuklukları olabilir. Tümör veya kitlelerin olfaktör traktusa bası yapması ile nöral tip koku bozuklukları görülebilmektedir.^[19] Sigara dumanı gibi solunum yolu ile alınan kimyasal toksinlerin, olfaktör epitelde değişikliklere yol açtığı bilinmektedir.^[20]

Tat duyusundaki bozukluklar ise niceliksel ve niteliksel bozukluklar olarak sınıflandırılmaktadır.

(i) Niceliksel tat bozuklukları

a. Aguzi: Tat duyusunun yokluğudur.

b. Hipoguzi: Tat alma duyarlılığında azalmadır.

c. Disguzi: Tat duyusunun bozulmasıdır.

d. Hiperaguzi: Tat duyusunda artıştır.

e. Seçici ageuzi/hipoguzi: Sadece belli bir tadın algılanması veya diğer tatlarla göre daha az algılanmasıdır.

(ii) Niteliksel tat bozuklukları

a. Paraguzi: Tat uyarınının yanlış algılanmasıdır.

b. Kakoguzi: Tatların kötü olarak algılanmasıdır.

c. Fantom tat: Sabit tat hissedilmesidir.^[21]

5. İlaçların Neden Olduğu Tat ve Koku Bozuklukları

İlaçların neden olduğu tat bozukluklarının sıklığı tam olarak saptanamamasına rağmen oldukça sık görüldüğü bilinmektedir. Bu

durum temel olarak belirtilerin kişilerin yapısından ve hastalığının tanımına, genellikle kafa karıştırıcı ve yanıtıcı olan açıklamasına bağlı olmasından kaynaklanmaktadır.^[1]

İlaçların neden olduğu tat ve/veya koku bozukluklarına ait olan mekanizmalar iki grupta sınıflandırılabilir: (i) birincil mekanizmalar, ilacın doğrudan etkisinden kaynaklanır (agonizm veya antagonizm gibi ilaç-reseptör etkileşimleri, afferent ve efferent nöronların hücre zarlarında aksiyon potansiyel yayılımını bozması, nörotransmitter fonksiyonun bozulması ve algılamayla ilişkili beyin bölgelerindeki nöral ağın bozulması) ; (ii) ikincil mekanizmalar, ilacın yan etkilerinden kaynaklanır. Örnek vermek gerekirse; kimyasalların algı alıcılarına erişiminin sınırlandırılması (mukoza kuruluğu, nazal konjesyonun artışı, tat alma tomurcuklarının kapatılması) ve algı reseptörlerinin kimyasal veya iyonik ortamının değiştirilmesi (mukus veya salya içeriğinin değişmesi) olarak belirtilebilir.^[22] İlaçların neden olduğu tat bozukluklarından en yaygın görüleni olan disguzi, tuzlu tadı algılayan iyon kanallarını içeren tat alıcılarının veya nöronların işlevsizliği veya sıklık nükleosid ve inositol trifosfat içeren ikinci habercil sisteminin değişmesi nedeniyle oluşur. Bu durum dilde kalıcı metalik bir tada neden olur.^[1,23] Asetazolamid, amilorid, lityum ve tetrasiklinler gibi ilaçlar da aynı mekanizmayla disguziye neden olabilir.^[23] Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, β -blokörler, penisilinler, metimazol ve propiltiourasil gibi sülfidril grubu taşıyan ilaçların kullanımı da çinko ve bakır eksikliğine yol açarak tat alma değişikliğine yol açabilir.^[24] Kaptopril ve lisinopril; lokal bradikinin düzeylerini artırarak da tatla ilgili değişiklikler oluşturabilir.^[25] Verapamil, diltizem ve nifedipin gibi kalsiyum kanal blokörleri de kalsiyum akışını bloke ederek tat vericilerin salınımını engeller ve tat hissini etkiler.^[26] Birçok diüretik de tat bozukluklarına neden olduğu bilinmektedir. Amilorid, asetazolamid, spironolakton ve furosemid gibi diğer diüretikler kötü tat oluşturması nedeniyle önemlidir.^[5,27] Sisplatin, metotreksat, siklofosfamid, doksorubisin, doksetaksel ve paklitaksel gibi antimetabolik ilaçlar da tat bozuklukları oluşturmaları açısından dikkat edilmesi gereken ilaçlardandır.^[5,28] Asiklovir, amantadin, proteaz inhibitörleri gibi antiviral ilaçlar da tat almayla ilgili sorun oluşturabilir. Benzer şekilde amitriptilin ve imipramin gibi antidepresanların da tat alma duyusunu etkiledikleri bildirilmiştir.^[5]

İlaçların çoğu hem hidrofobik hem de hidrofilik bileşenler içeren amfipatik bileşikler olduğundan, hücrenin fosfolipit zarlarında nüfuz edebilir veya birikebilir.^[29] Ayrıca, tat hücrelerinin fosfolipit zarının ilaçlar tarafından geçirgenliği, G proteinleri ve TRPM5 gibi zarın yan tarafının sitozolik yüzeyinde G-proteinleri ve TRPM5 gibi kinaz sinyal mekanizmaları ile etkileşime girerek tat sinyallerini değiştirebilir.^[30-32]

Sıvı formülasyonlarda (veya çiğnenmiş katı formlarda) oral yoldan alınan ilaçlar, dil üzerindeki tat alıcılarını ve yeme sırasında yemek borusunun ilk üçte birlik kısmını doğrudan uyarır. Yapılan bir çalışmada; psikotropik, kardiyovasküler, analjezik, antiinflamatuvar, antihistaminik, sedatif, antiemetik, antimikrobiyal ve antiviral ilaç gruplarından 62 ilacın dile lokal uygulamasının tat alma duyusuna olan etkileri incelenmiştir. Bu ilaçlardan büyük çoğunluğunun acı bir tadı olduğu, bazılarının ise metalik ve ekşi bileşenleri olduğu saptanmıştır. Tat eşikleri, antiviral bir ilaç olan sakonavir için 2.9 $\mu\text{mol/L}$ 'den (0.0029 mmol/L) insan immün yetmezlik virüsüne (HIV) karşı kullanılan bir ilaç olan didanosin için 24 mmol/L 'ye kadar değişmektedir. Hoş olmayan acı tatlar bile fizyolojik yan etkilere neden olabilir. Örneğin, sakonavirin tek dozu, sinirlilik ile ilişkili bir hormon olan plazma norepinefrin düzeylerini önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur.^[4]

İlaçlar; bağırsaktan emildikten sonra ağız boşluğuna taşındıkları genel dolaşım ile acı tatları uyarabilir. Yani ilaçlar, emilim sonrası tat alıcılarını doğrudan aktive edebilecekleri lingual kan damarları ile difüzyondan sonra tükürüğe aktarılır. Bazı ilaçlar için, plazma ve tükürükteki konsantrasyonlar, acı tatlarını açıklayan tat eşikliğini aşabilir.^[8] İlaçların kronik kullanımlarında, acı bir tadı tetiklemek için yeterince yüksek seviyelerde alınmasıyla zamanla lezzet tomurcuklarında birikebilir. Tükürükte salgılanan ilaç tadlarının algılanmasında rol oynayan diğer bir faktör de ağız kuruluğudur. Özellikle yaşlı kişilerde hiposalivasyona yol açan ilaçlar sık kullanılmaktadır.^[33]

Oral yoldan kullanılan bazı ilaçlar, ağız boşluğu üzerindeki reseptörleri lokal olarak aktivelemesinden dolayı (ilişkili acı tat varlığında ya da yokluğunda) istenmeyen metalik tat ortaya çıkarabilir. Örnekler arasında antibiyotik olan enoksasin, nonsteroidal antiinflamatuvar fenoprofen ve kas gevşetici baklofen sayılabilir.^[7] Dental prosedürlerde kullanılan hemostatik Ankaferd Kanama

Durdurucu (ABS) gibi şifalı bitkiler ayrıca geçici metalik tat şikayetlerini ortaya çıkarabilir.^[34] Mineral takviyeleri lingual yüzeyle temas ettiklerinde metalik tat meydana gelebilir.^[35] Metalik tadın, tat alıcılarının aracılık ettiği bir tat hissi olup olmadığı ya da oral kavite içindeki duyu sinir uçlarında bulunan geçici alıcı potansiyel katyon kanalı alt-ailesi V üyesi 1 (TRPV1) aktivasyonu ile indüklenen bir duyu olup olmadığı henüz belirlenmemiştir. TRPV1 geninde meydana gelen genetik polimorfizmler, muhtemelen hastalar arasındaki metalik tat algılama değişkenliğini açıklar.^[36]

Bazı ilaçlar oral yoldan ziyade intravasküler (i.v.) yoldan uygulandığında çok kısa süre içinde metalik veya acı tat duyularını indükleyebilir. Lokal anestezi ve antiaritmik lidokain, lokal anestezi ropivakain, demir preparatları, tirotropin salgılayan hormon, nikotik asit (B-vitamin) ve argininin (amino asit) i.v. enjeksiyonları metalik tat duyusunda artış şikayetlerine neden olabilir. Yarı sentetik safra asidi sodyum dehidrokolatın i.v. olarak tatlandırılması acı bir tat verir. "i.v. tat"tan sorumlu mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır. i.v. yoldan verilen ilaçların metalik veya acı tatlar üretebileceği çok sayıda mekanizma vardır: 1) lingual epiteli bazolateral kısmından tükürüğe nüfuz etme, 2) tat hücrelerinin bazal taraftaki serbest sinir uçlarıyla etkileşime girme 3) apikal tat reseptörlerinin etkileşimiyle aktive edilen tat hücrelerinin içindeki sinyal mekanizmaları ile etkileşim.^[8]

Dilin epitel sodyum kanalını (ENaC) bloke eden diüretik amilorid maruz bırakılması, sodyum klorür (NaCl) ve diğer sodyum tuzları, lityum klorür (LiCl) ve sakaritler, glikozitler ve dipeptitler dahil olmak üzere tatlandırıcıların tat yoğunluğunu azalttığı saptanmıştır.^[3]

Önemli sayıda tat ve/veya koku duyusu bozukluğu, tek bir ilacın alınmasından ziyade, ikiden fazla ilacın birlikte kullanımı anlamına gelen polifarmasi kaynaklı ilaç etkileşimlerinin bir sonucudur.^[37] Polifarmasi durumunda, bir ilaç ile birlikte verilen ilacın biyoyararlanımını ve/veya farmakolojik etkilerini değiştirebilir. Yaşlı, kardiyovasküler hastalarla yapılan bir çalışmada; en fazla ilaç alan hastaların eşik seviyesinde en yüksek tat kaybına ve aynı zamanda en fazla değişen tat şikayetlerine sahip oldukları görülmüştür. Bununla birlikte ilaç-ilaç etkileşimleri sonucunda ilaç plazma düzeylerinin artışı tat bozukluklarına da neden olabilir.^[38]

İlaçların koku alma üzerine etkileriyle ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Elde edilen veriler, bazı ilaçların hipozmiye neden olabileceğini göstermektedir.^[8] Bununla birlikte, bazı ilaç türlerinin de kokulara duyarlılığı artırdığı bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, 18-92 yaş arası 1006 hastaya, 12 maddelik bir koku tanımlama testi yapılmış, α_{A1} adrenerjik blokajı hedefleyen ilaç kullanan kişilerin, hafif ama önemli ölçüde daha yüksek koku skorları olduğunu bulunmuştur. Ayrıca, levotiroksininin daha iyi bir koku skoruyla da ilişkili olduğu gösterilmiştir. N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonisti karoverinin, n-bütanol kokusuna karşı duyarlılığının ve kokuları teşhis etme yeteneğinin artmasına neden olduğu ve metakolinin de koku duyarlılığını artırdığı rapor edilmiştir.^[39]

Makrolit grubu antibiyotiklerin sistemik kullanımları hem nazal hem de salya salgılarına erişebilir.^[40] Bu durumda, tat ve koku alıcılarının doğrudan uyarılması veya tükürük tadında bir değişiklik söz konusu olabilir.^[17]

Özetlemek gerekirse koku bozukluğuna yol açan ilaçlar; anksiyete ve depresyon için kullanılan alprazolam, amitriptilin, buspiron, desipramin, doksepin, flurazepam, imipramin, klomipramin, lityum, nortriptilin; epilepsi, migren ve santral sinir sistemini etkileyen ilaçlardan amfetamin, antikolinergik, dihidroergotamin mesilat, eszopiklon, fenitoin, karbamazepin, klozapin, levodopa, metilfenidat, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, topiramet, trifluoperazin, zolpidem yer almaktadır.

Antimikrobiyal ilaçlardan amantadin, ampisilin, asiklovir, azitromisin, siprofloksasin, klaritromisin, enoksasin, etambutol, gansiklovir, griseofulvin, interferon, metronidazol, ofloksasin, oseltamivir, pirodavid, sulfametoksazol, terbinafin, tetrasiklin, tikarsilin, zalsitabin ilaçlar koku almada bozukluğa neden olabilmektedir.

Antienflamatuar ilaçlardan da auranofin, beklometazon, budenosid, kolşisin, deksametazon, flunisolid, flutikazon propiyonat, altın, penisilamin koku üzerinde etkili olabilmektedir. Klorfeniramin, loratadin, psödoefedrin gibi antihistaminikler de koku almayı etkileyebilmektedir.

Kardiyolojik ilaçlardan antihipertansif, antilipidemik etkili olanlardan amiodaron, amilorid, asetazolamid, atorvastatin, bepridil, betaksazol, kaptopril, diltiazem, enalapril, fluvastatin, hidroklorotiyazid, losartan,

lovastatin, nifedipin, nisoldipin, nitrogliserin, propafenon, pravastatin, propranolol, spironolakton, tokainid ilaçlarıdır. Kas gevşetici olarak anesteziye kullanılan baklofen, dantrolen; bronkodilatör olarak verilen bitolterol, pirbuterol; tiroid bozukluklarında sıklıkla kullanılan karbimazol, levotiroksin sodyum ve ilişkili bileşikler, propiltiourasil, tiamazol koku almayı da etkiledikleri bildirilmiştir.

Antineoplastik ilaçlardan doksorubisin, fluorourasil, karboplatin, levamisol, metotreksat, siklofosfamid, sisplatin, tegafur, vinkristin koku bozukluklarına yol açmaktadır.

6. Tat ve Koku Alma Bozukluğu Olan Kişilerde Klinik Tanı

Genel olarak kişilerin tıbbi öyküleri alınarak tatlı, tuzlu, ekşi ve acı tatları nasıl duyumsadıklarını değerlendirmeleri istenir. Öykü alımını takiben kolay tedavi edilebilir sorunları dışlamak için kapsamlı oral kavite ve dişlerin değerlendirmesi yapılır. Yumuşak dokular, periodontal kemik ve dişlerin incelemesi yapılır. Kişilerdeki tat alma niteliği ve miktarını kontrol etmek amacıyla bazı uyarılar kullanılır. Tuzlu algısını test etmek için sodyum klorür, tatlı algısını kontrol etmek için sukroz, ekşi algısını test etmek için sitrik asit, acı algısını kontrol etmek için kahve bunlardan bazılarıdır. Tat algısı değerlendirmesi için ağız her iki tarafında değerlendirme yapılmalıdır.^[17]

Tat algısı eşiklerini tanımak için, büyüklük eşleştirme ve uzamsal test olmak üzere iki test yöntemi kullanılır. Büyüklük eşleştirmesi; normal olarak değerlendirilen bir duyunun (genellikle işitme duyası kullanılmaktadır) eşik değerlerinin etkilenmiş bir duyu olan tat duyası ile karşılaştırılmasıdır. Uzamsal testte lezzet fonksiyonu dilin çeşitli bölgelerinde ve ağız boşluğunda ölçülür.^[17] Kimyasal uyarı vererek yapılan kemogustometri veya elektrik uyarı vererek yapılan elektrogustometri testleri mevcuttur. Enjektör, damlalık veya mikropipetler ile maddeler tükürerek veya yutarak tattırılır. Bu vesileyle özellikle elektrogustometri ile 7. kranial sinir (ön fungiform papilla, ön folat papilla ve yumuşak damak); 9. kranial sinir ile innerve edilen sirkumvallat ve posterior folat papilla, 10. kranial sinir ile epiglot ve özafagal yüzey innervasyonu gözlemlenebilir.^[41] Tat alma testleri de giderek azalan konsantrasyon yöntemleriyle yapılmaktadır. Settle ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada 14 maddenin azalan konsantrasyonlarıyla yapılan uygulamadan 12

ve daha fazla tadın doğru tanımlanmasını istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır.^[42] Elektrogustometri, zayıf bir elektriksel uyarıcı kullanarak tada bağlı rahatsızlıkları tanımlamak için kullanılan başka bir araçtır. Ancak, ekşi tat değerlendirmesinde daha faydalıdır.^[17] Elektrogustometri ayrıca Bell paralizi ve Ramsay Hunt sendromunda ve tonsillektomi, kemoterapi, diyabet komplikasyonları ve korda timpani cerrahisi yapılan hastaların değerlendirilmesinde de kullanılabilir. Her iki yöntemde de uyarıların cinsiyet, yaş, sigara kullanımı gibi bireysel faktörlere bağlı olduğu belirtilmiştir.^[41] Diğer tat tanımlama testleri ise sukroz, sodyum klorid, kafein, sitrik asit gibi maddelerin selüloz ile kombine edilerek mikropipet yardımıyla sol, sağ, anterior ve posterior dil kısımlarına verilmesi ile test edilmesi prensibine dayanmaktadır. Bir diğer yöntem de tat stripleri kullanılarak tatların bir parça kağıt üzerine damlatılması ile kağıdın sol, sağ dil önüne konması prensibine dayanmaktadır.

Başka bir test, gerçek uyarı ve hayali tat arasındaki farkı ayırt etmektir. Gerçek tat duyasını ortadan kaldırmak için lokal etkili anestetik kullanılır ve hayali tat olması durumunda sorun daha fazla fark edilir.^[17]

Bilgisayarlı tomografi (BT) taraması veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi nörogörüntüleme teknikleri, yapısal beyin hastalıklarını ve kranial sinirlerin hastalıklarını değerlendirmek için yardımcı olacaktır.^[17]

7. İlaçların Neden Olduğu Tat ve Koku Bozukluklarının Tedavisi

Yüzlerce ilaç diğer medikal tedavilerle birlikte veya tek başına tat bozukluklarının tedavisinde kullanılabilir. Medikal tedavilerin yaklaşık %5'inde koku bozuklukları görülmüş olmasına ^[7] rağmen insomniya tedavisinde kullanılan eszopiklon tedavisinde bu yan etki %66 oranında belirtilmiştir.^[43] Ayrıca geriatri yaş grubunda olan hastalarda ilaç kullanımına bağlı olarak tat bozukluklarının görülme sıklığının 4,4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. İleri yaş ile hiçbir tedavi kullanmayan kişilerde dahi tat ve koku bozukluklarının görülme sıklığının arttığı da bildirilmiştir.^[8]

Tat ve koku bozukluklarının standart bir tedavisi henüz bulunmamıştır. Ancak tat ve koku alma bozukluklarının etyolojisinde ilaç veya ilaç etkileşimi yer aldığına ilaç tedavisinin kesilmesi zamanla duyarların geri dönmesini sağlamaktadır. Özellikle kanser

tedavisinde kullanılan antiproliferatif ilaçlar dildeki tat ve burundaki koku reseptör hücrelerinin döngüsünü etkileyerek şikayetlere yol açmaktadır. Sık karşılaşılan bu durumlarda ilaçların bitirilmesini beklemek hasta açısından en yararlı olacağından bu yan etkileri tolere edebilir olarak değerlendirilmesi gereklidir.

Çinko; sülfür hidrojen grubu ile etkileşime girebildiğinden, A vitamini ve B3 (niazin) vitamini eksikliklerinde meydana gelebilecek koku ve tat bozukluklarının tedavisinde kullanılabilir.^[8]

Tatlandırıcılar kişilerin hayat kalitesini arttırabilmeleri nedeniyle önerilmektedir; ancak yapay organofosfat yapılı olan sukraloz ilaçların yan etkilerini arttırabildiğinden kesilmelidir. Tatlandırıcıların tükürük akışını arttırdığı, immunoglobulin A sentezini arttırabildiği, lenfosit oranlarını arttırabildiği de bildirilmiştir. Ayrıca hastalara daha çok sakız çiğnemeleri gerektiği söylenmeli ve sakız çiğnenmesinin, sodyum bikarbonat ile ağız bakımı yapılmasının geçici çözümler sağladığı belirtilmektedir.^[8]

Öte yandan topikal ve sistemik kortikosteroid tedavilerinin de verilebileceği belirtilmektedir. Ancak özellikle sistemik steroid tedavisinin uzun süre kullanım gerektirmesi, olası yan etkilerinden dolayı pek önerilmemektedir. Bu durum topikal steroid tedavisinin kullanımını sıklaştırırsa da üst nazal pasajda mevcut olan koku alanlarına etki edemeyeceğinden etkisiz olabilmektedir. Öte yandan tuzlu su spreylerinin de verilebileceği bildirilmiştir.

Koku eğitimi özellikle üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası, travmatik veya idiyomatik kökenli koku bozukluklarına verilebilmektedir. Koku eğitiminin bu tip hastalarda etkili olduğu belirtilmiş olsa da ilaç toksik etkisine yönelik tedavi ediciliği henüz ispatlanamamıştır.^[44]

8. İlaçların Neden Olduğu Tat ve Koku Bozukluklarının Sonuçları

Hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve proteinüri ile birlikte seyreden diyabeti olan hastalar disgezi geliştirdiğinde, dildeki istenmeyen tat, yemeğin normal tadını maskeler. Tattaki bu değişimler beslenme alışkanlıklarına etki etmektedir. Azalan tuz algısı, tuz tercihinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Hipertansiyonu olan bireyler için, tuz algısındaki bu kayıp, düşük tuz diyetine uymayı zorlaştırabilir. Aynı şekilde tatlı tat algısındaki değişiklikler, diyabetli yetişkinlerin fazla sakaroz tüketmeye daha yatkın hale gelmesine yol açabilir. Bu

nedenle, etkilenen hastalar sağlıklarını ve iyileşmelerini olumsuz yönde etkileyecek daha fazla miktarda tuz ve/veya şeker alma eğiliminde olabilir.^[23]

9. Sonuç ve Tartışma

Giderek artan sayıda ilaç kullanımını nedeniyle bu ilaçların istenmeyen ya da doğrudan etkileri nedeniyle tat ve/veya koku bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, koku ve tat bozukluklarına neden olabilecek ilaçların bilinmesi ve ilaçların etkilerine karşı önlemlerin alınması oldukça önemlidir. Özellikle ilaçların neden olduğu tat ve koku bozukluklarının tanısının daha erken koyulması, bozukluklar ortaya çıkmadan önlem alınması ve/veya bozukluklar ortaya çıktıktan sonra bozukluğu gidermek için gerekli tedavi yöntemleri hakkında daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

10. KAYNAKLAR

1. Ackerman BH, Kasbekar N. Disturbances of taste and smell induced by drugs. *Pharmacotherapy*. 1997; 17(3): 482-496.
2. Kinch MS, Haynesworth A, Kinch SL, Hoyer D. An overview of FDA-approved new molecular entities: 1827–2013. *Drug Discovery Today*. 2014; 19(8): 1033-1039.
3. Schiffman S. Taste and smell in disease. Part I and Part II. *N The New England Journal of Medicine*. 1983; 38: 1275-1279.
4. Schiffman SS, Zervakis J. Taste and smell perception in the elderly: Effect of medications and disease. *Advances in Food and Nutrition Research*. 2002; 44: 247-346.
5. Doty RL, Shah M, Bromley SM. Drug-induced taste disorders. *Drug Safety*. 2008; 31(3): 199-215.
6. Lötsch J, Knothe C, Lippmann C, Ultsch A, Hummel T, Walter C. Olfactory drug effects approached from human-derived data. *Drug Discovery Today*. 2015; 20(11): 1398-1406.
7. Schiffman SS. Influence of drugs on taste function. *Handbook of Olfaction and Gustation*. 2015: 911-926.
8. Schiffman SS. Influence of medications on taste and smell. *World Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2018; 4(1): 84-91.

9. Mann, NM. Management of smell and taste problems. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2002; 69(4): 329-336.
10. Satoh-Kuriwada S, Shoji N, Miyake H, Watanabe C, Sasano T. Effects and Mechanisms of Tastants on the Gustatory-Salivary Reflex in Human Minor Salivary Glands. *Biomed Res Int*. 2018; 3847075.
11. Kobayashi M, Sasabe T, Shigihara Y, Tanaka M, Watanabe Y. Gustatory Imagery Reveals Functional Connectivity from the Prefrontal to Insular Cortices Traced with Magnetoencephalography. 2011; 6(7): e21736.
12. Bartel DL, Sullivan SL, Lavoie EG, Sévigny J, Finger TE. Nucleoside triphosphate diphosphohydrolase-2 is the ecto-ATPase of type I cells in taste buds. *Journal of Comparative Neurology*. 2006; 497(1):1-12.
13. Vandenbeuch A, Tizzano M, Anderson CB, Stone LM, Goldberg D, Kinnamon SC. Evidence for a role of glutamate as an efferent transmitter in taste buds. *BMC Neuroscience*. 2010; 11: 77.
14. Hussain A, Zhang M, Ucounar HK, Svensson T, Quillery E, Gompel N, Ignell R, Kadow CG. Ionotropic Chemosensory Receptors Mediate the Taste and Smell of Polyamines. *PLoS Biology*. 2016; 14(5): e1002454.
15. Zhang Y, Hoon MA, Chandrashekar J, Mueller KL, Cook B, Wu D, Zuker CS, Ryba NJ. Coding of sweet, bitter, and umami tastes: different receptor cells sharing similar signaling pathways. *Cell*. 2003; 112(3): 293-301.
16. Roper SD. Signal transduction and information processing in mammalian taste buds. *Pflugers Archiv*. 2007; 454(5): 759-776.
17. Naik BS, Shetty N, Maben E. Drug-induced taste disorders. *European Journal of Internal Medicine*. 2008; 21(3): 240-243.
18. Çırpar Ö, Muluk NB, Arıkan OK. Koku Bozuklukları. *Bidder Tıp Bilimleri Dergisi* 2012; 4(1): 37-44.
19. Doty RL, Bromley SM, Panganiban WD. Koku Alma Duyusu ve Fonksiyon Bozuklukları. Bölüm 21;Baş & Boyun Cerrahisi Otolarengoloji. eda Bailey BJ, Johnson JT, Newlands SD. Çeviri ed. Korkut N. 4. Baskı; 2011; Ankara, Güneş Tıp Kitabevi
20. Schwartz BS, Doty RL, Monroe C, et al. Olfactory function in chemical workers exposed to acrylate and methacrylate vapors. *Am J Pub Health*. 1989;79:613-18.
21. Kurtuldu E, Miloğlu Ö, Derindağ G, Özdoğan A. Tat Duyu Bozukluklarına Genel Bakış. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2018; 28(2): 277-283.
22. Tuccori, M, Lapi F, Testi A, Ruggiero E, Moretti U, Vannacci A, Bonaiuti R, Antonioli L, Fornai M and Giustarini G. Drug-induced taste and smell alterations. *Drug Safety*. 2011; 34(10): 849-859.
23. Loesche W, Bromberg J, Terpenning M, Bretz W, Dominguez B, Grossman N, Langmore S. Xerostomia, xerogenic medications and food avoidances in selected geriatric groups. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1995; 43(4): 401-407.
24. Jackson B, Maher D, Matthews P, McGrath B, Johnston CI. Lack of cross sensitivity between captopril and enalapril. *Australian and New Zealand Journal of Medicine* . 1988; 18(1): 21-27.
25. Ljunggren Ö, Fredholm BB, Nordstedt C, Ljunghall S, Lerner UH. Role of protein kinase C in bradykinin-induced prostaglandin formation in osteoblasts. *European Journal of Pharmacology: Molecular Pharmacology*. 1993; 244(2): 111-117.
26. Coulter DM. Eye pain with nifedipine and disturbance of taste with captopril: a mutually controlled study showing a method of postmarketing surveillance. *British Medical Journal*. 1988; 296(6629): 1086-1088.
27. Briggs, E. Taste disturbances related to medication use. *The Consultant Pharmacist*. 2009; 24(7): 538-543.
28. Strasser F, Demmer R, Böhme C, Schmitz SFH, Thuerlimann B, Cerny T, Gillessen S. Prevention of docetaxel-or paclitaxel-associated taste alterations in cancer patients with oral glutamine: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *The Oncologist*. 2008; 13(3): 337-346.
29. Chen J, Korostyshevsky D, Lee S, Perlstein EO. Accumulation of an antidepressant in vesiculogenic membranes of yeast cells triggers autophagy. *PLoS One*. 2012; 7(4): e34024.

- 30.** Zubare-Samuelov M, Shaul ME, Peri I, Aliluiko A, Tirosh O, Naim M. Inhibition of signal-termination-related kinases by membrane-permeant bitter and sweet tastants: potential role in taste-signal termination. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2005; 289(2): C483-C492.
- 31.** Naim M, Shaul ME, Spielman AI, Huang L, Peri I. Permeation of Amphipathic Sweeteners into Taste-Bud Cells and Their Interactions with Post-Receptor Signaling Components: Possible Implications for Sweet-Taste Quality. *Sweetness and Sweeteners*, American Chemical Society. 2008; 979: 241-255.
- 32.** Gao N, Lu M, Echeverri F, Laita B, Kalabat D, Williams ME, Hevezi P, Zlotnik A, Moyer BD. Voltage-gated sodium channels in taste bud cells. *BMC Neuroscience*. 2009; 10(1): 20.
- 33.** Persson RE, Izutsu KT, Truelove EL, Persson R. Differences in salivary flow rates in elderly subjects using xerostomatic medications. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1991; 72(1): 42-46.
- 34.** Ercetin S, Haznedaroglu IC, Mevlut K, Aktaş A, Goker H, Ozdemir O, Kirazlı S, Fırat HC. Safety and efficacy of Ankaferd Blood Stopper in dental surgery. *International Journal of Hematology and Oncology*. 2010; 27(4): 001-005.
- 35.** Riera CE, Vogel H, Simon SA, Coutre J. Artificial sweeteners and salts producing a metallic taste sensation activate TRPV1 receptors. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2007; 293(2): R626-R634.
- 36.** Xu H, Tian W, Fu Y, Oyama TT, Anderson S, Cohen DM. Functional effects of non-synonymous polymorphisms in the human TRPV1 gene. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2007; 293(6): F1865-F1876.
- 37.** Schiffman SS. Effects of aging on the human taste system. *Annals of the new york Academy of Sciences*. 2009; 1170(1): 725-729.
- 38.** Schiffman SS. Critical illness and changes in sensory perception. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2007; 66(3): 331-345.
- 39.** Lötsch J, Daiker H, Hähner A, Ultsch A, Hummel T. Drug-target based cross-sectional analysis of olfactory drug effects. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2015; 71(4): 461-471.
- 40.** Del ABR, Nobre GF, Baglie S, Lopes RM, Simões R, Rosalen P, Franco L, Moreno R, Abib JE, Groppo F. A PK/PD approach on the effects of clarithromycin against oral and nasal microbiota of healthy volunteers. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2009; 47(2): 96-103.
- 41.** Doty RL. Measurement of chemosensory function. *World Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. 2018; 4(1): 11-28.
- 42.** Settle R.G. The alcoholic's taste perception of alcohol: preliminary findings. *Alcohol Research:Current Reviews*. 1979; 5: 257-267.
- 43.** Doty RL, Treem J, Tourbier I, Mirza N. A double-blind study of the influences of eszopiclone on dysgeusia and taste function. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2009; 94: 312e318.
- 44.** Altundag A, Cayonu M, Kayabasoglu G, Salihoglu M, Tekeli H, Saglam O, Hummel T. Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope*. 2015; 125(8):1763-6.