

AĞIZ KOKUSUNU ANLAMAK VE SINIFLAMAK



Aydın M. Ağız kokusunu anlamak ve sınıflamak. Türkiye Klinikleri J Oral Maxillofac Surg-Special Topics 2016;2(1):5-16

ÖZET

Literatürde, ağız kokusunun uluslar arası kabul görmüş net bir tanımı yoktur, Ayrıca literatürdeki sınıflandırması yeterli ve tatmin edici değildir değildir.

Bu çalışmada tek defalık halitometre ölçümlerinden; geçici olarak ortaya çıkan diyet kokularından; ve subjektif terimlerden (balık, küf kokusu vs) bağımsız olarak ağız kokusunun tanımı yapılmıştır. Bu tanıma göre patolojik ağız kokusu; Tip 1 (oral), Tip 2 (havayolu), Tip 3(gastroözefajiyal), Tip 4 (kan gazları-nefes), Tip 5 (subjektif) olmak üzere 5 tipe ayrıldı. Bunların fizyolojik kısımlarının farklı kombinasyonda üstüste binmesiyle Tip 0 (fizyolojik) ağız kokusu oluşur.

Bu etyolojik sınıflama ağız kokusunu doğru anlamaya ve multifaktöryel şikayetleri teşhis etmeye izin verir. Ağız kokusunu en doğru şekilde yansıtır, klinikte hasta muayene ederken izlenebilecek sistematik bir sıra oluşturur.

Dr Murat Aydın draydinmurat@gmail.com
<https://drmurataydin.com>

ABSTRACT

In te literature, there is no internationally accepted, precise definition or appropriate classidifcation of halitosis.

This paper makes a new definition, free from subjective descriptions (fecal, fish odor, etc.), one time sulfide detector readings and excludes temporary exogenous odors (e.g. from dietary sources).

Pathologic halitosis is also divided into Type 1 (oral), Type 2 (airway), Type 3 (gastroesophageal), Type 4 (blood-borne) and Type 5 (subjective) while Type 0 physiological halitosis.

This etiological classification system allows for multiple diagnoses in the same patient, reflecting the multifactorial nature of the complaint. It represents the most accurate model to understand halitosis and forms an efficient and logical basis for clinical management of the complaint.

Keywords: halitosis, classification

AĞIZ KOKUSUNUN TANIMI VE ÇERÇEVELENMESİ

Ağız kokusu tanımının bu günkü durumu:

Literatürde ağız kokusunun kapsamlı bir tanımı yoktur. Örneğin; birisinin diğerinin ağzını koklayarak edindiği kötü bireysel algı¹, nefesteki hoş gitmeyen koku², ağız boşluğunda devamlı olarak ortaya çıkan hoş gitmeyen koku ile karakterize bir sağlık durumu³, nefesteki hoş gitmeyen kokuyu kaynağından bağımsız olarak tanımlayan genel deyim⁴, ağız boşluğundaki hoş olmayan koku⁵ şeklinde tanımları yapılmıştır.

Bu tanımlar subjektif verilere dayanır. Örneğin hoş gitmeyen koku kime göre hoş gitmiyor olmalıdır? Bireyin kendisine göre mi?, doktora göre mi? hastanın sosyal çevresine göre mi? Eğer hastanın sosyal çevresinden bir kişi ağzı koktuğunu söylese birey ağız kokusu hastası olarak mı tanımlanmalıdır? Veya bireyin çevresinden kaç kişinin bunu söylemesi hastalık tanımlamaya yeterli olacaktır? Ayrıca ne kadar süre için bireyin kokusu bulunursa ağız kokusu olarak kabul edilecektir? Örneğin bir defa ağzı kokusu tespit edilmiş olsa veya 3 saat boyunca bireyin ağız kokusu meydana gelmiş olsa birey ağız kokusu hastası olarak mı tanımlanacaktır? Bütün bu soruların cevabı verilmemiştir. Literatür tanımlamaları ağız kokusunun sınırlarını çizmek konusunda yeterli değildir.

Mevcut ağız kokusu tanımlarında kapsam belirsizliği de mevcuttur. Örneğin bir kişi kereviz yediğinde ağzındaki koku şahısın veya başka biri(leri)nin hoşuna gitmezse bu bir ağız kokusu olarak mı tanımlanır? Veya bir şahıs sarımsak yediğinde hoş gitmeyen bir koku duyuluyor diye bu şahıs ağız kokusu hastası mıdır? Ne olduğu, neden olduğu ve birkaç saat sonra geçeceği bilinmesine rağmen sarımsak kokusu bir ağız kokusu hastalığı mıdır? Birçok literatür tanımına göre sarımsak ağız kokusu yapmaktadır. Bu tanım, dışarıdan isteyerek vücuda

alınan bir besin sebebi ile bireyi hasta olarak tanımlamış olmaktadır. Bir besin maddesinin bilinen ve geçici kokusunun hastalık olarak tanımlanması isabetli değildir. Benzer uyumsuz tanımlara soğan, sigara ve baharatlar için de göz yumulmaktadır. Mevcut ağız kokusu tanımları dışarıdan alınan maddeleri ağız kokusu hastalığı için yeterli görmüş olmaktadır. Gömleğin birinci düğmesi yanlış iliklendiğinde bütün düğmeler yanlış ilikleneceği için, mevcut tanımlar isabetsiz olduğu için, bu gün ağız kokusu ne doğru teşhis ne de tatmin edici şekilde tedavi edilebilmektedir.

Yukarıda bir kısmı özetlenen uygunsuzlukları gidermek, kavramları yerine oturtmak için ağız kokusunun yeniden tanımlanmasını zorunlu olmuştur.

Ağız kokusunun tanımı:

Ağız kokusunun en kapsamlı ve pratiğe en uygun tanımı aşağıdaki şekilde yapılabilir.⁶

- Bireyin kendisi veya sosyal çevresi tarafından algılanan,
- Bireyin kendisi veya sosyal çevresi tarafından kabul edilemez seviyede ve çirkin olarak yorumlanan,
- Vücudun içerisinde (endojen) üretilen,
- A- Ağızdan, B- burundan veya C- nefesten veya bu üç yolun farklı kombinasyonları ile vücudun dışına atılan,
- Kronik (en az 2 ay veya buna yakın süre kadar kesintili veya kesintisiz olarak devam etmiş) olan kokulara **ağız kokusu** adı verilir. Bu kokuyu yayan canlıya **ağız kokusu hastası** denir.
- Eğer ağız kokusuna sebep olan çirkin kokulu gaz(lar)ın vücuttan dışarı atılım yolları arasında akciğer ekspirasyon havası (nefes) var ise bu özel duruma **nefes kokusu** adı verilir.

Yukarıda açıklanan tanımına göre ağız kokusu kavramında şu özellikler vurgulanmaktadır:

Bir kişi ağız kokusundan yakınıyorsa başka hiçbir ilave teste gerek olmaksızın o birey ağız kokusu hastasıdır. Ağız kokusu ağrı gibi düşünülmelidir. Hasta var diyorsa vardır. En azından subjektif ağız kokusu vardır. Bireyin sadece kendisinin ağız kokusundan yakınması hastalık tanımlanması için yeterlidir.

Hastanın sosyal çevresi kabul edilemez seviyede çirkin bir ağız kokusu tespit ediyorsa, bireyin kendisinin bu kokuyu duyup duymadığına bakmaksızın bu birey ağız kokusu hastası kabul edilir.

Hem bireyin kendisi hem de sosyal çevresi çirkin koku tespit edemiyor ise halitometre ile yapılan gaz ölçümü patolojik olduğu düşünülen seviyenin üzerinde olsa bile ağız kokusu yoktur.

Bireyin hem kendisi hem de sosyal çevresi bireyde devam eden bir kokunun varlığını tespit ediyor fakat bu kokuyu rahatsız edici bulmuyorsa ağız kokusu yoktur.

Hayvanlar da ağız kokusu hastası olabilir.

Akut ağız kokusu yoktur. Geçici oral flora değişiklikleri (tonsillit, rinit, akut farenjit, antibiyotik kullanılması vs) sebebi ile ortaya çıkan ve “en az iki ay” devam etmemiş olan kokular, ağız kokusu hastalığı tanımına girmez.

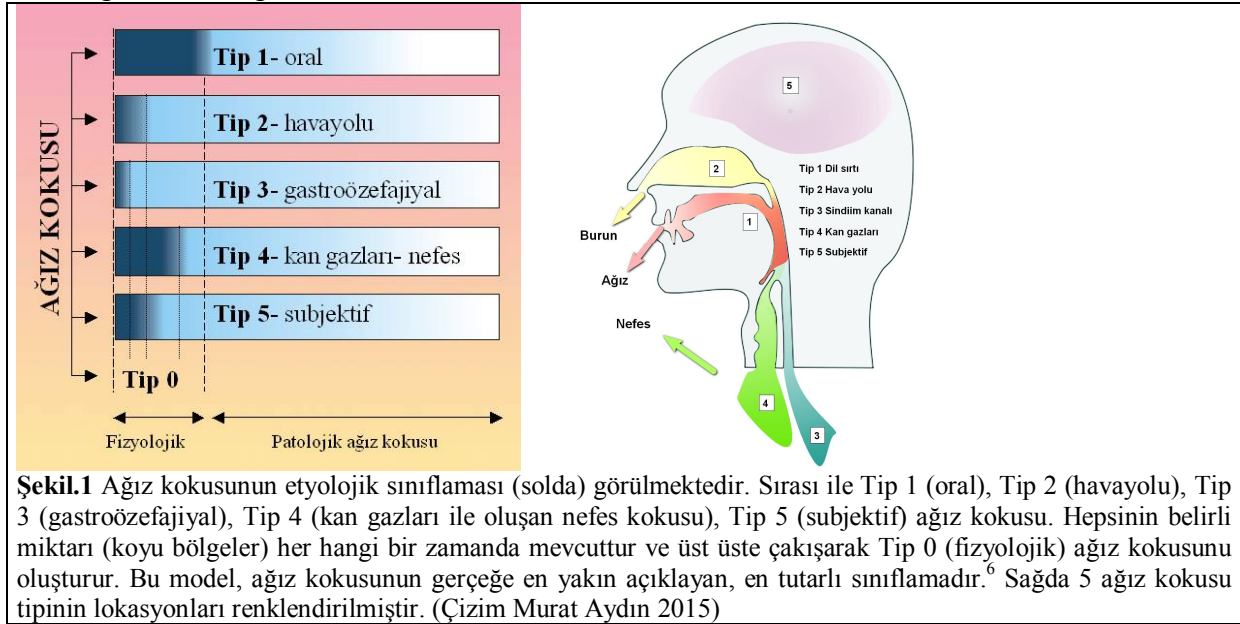
Yemek kokuları ağız kokusu değildir. Sarımsak ağız kokusu yapmaz, sarımsak kokusu yapar. Sigara ağız kokusu yapmaz, sigara kokusu yapar.

Ağız kokusu tanımı halitometrik ölçümlerden bağımsızdır. Halitometre ağızdaki kokulu gaz konsantrasyonunu kaç gösteriyor olursa olsun ağız kokusu için belirleyici değildir. Sadece halitometrik ölçüme bakarak ağız kokusu var/yok denemez. Bireyin kendisi veya çevresi rahatsız oluyorsa, halitometre sıfır gösterse bile ağız kokusu vardır. Ki böyle vakalar nadir değildir.

AĞIZ KOKUSU ÇEŞİTLERİ ve SINIFLANDIRILMASI

Ağız kokusu sınıflandırması

Etyolojik olarak ele alındığında patolojik ağız kokusu 5 ana gruba ayrılır. Her bir grup ve etyolojik sebepleri Şekil 1’de ifade edilmiştir.⁶



Tip 0 (fizyolojik ağız kokusu)

Tip 0 ağız kokusu, ağız, havayolu, gastroözefajiyal, kan gazları ve subjektif ağız kokusunun fizyolojik porsiyonlarının toplamıdır. Her sağlıklı bireyde her an, her hangi bir kombinasyonda bu cins kokulardan ihmal edilebilir miktarda mevcuttur.

Her sağlıklı bireyin ağızında ve solunum mukozasında belirli bir bakteri faaliyeti vardır. Ayrıca potansiyel olarak ihmal edilebilir miktarda gastroözefajiyal gaz sızıntısı da mevcuttur ve kan gazları gaz değişimi sırasında akciğer ekspirasyon havasına dahil olmaktadır. Bu şekilde minimal seviyede Tip 1+2+3+4+5 ağız kokusu bulunur ve fizyolojik ağız kokusunu oluşturur. Fizyolojik ağız

kokusuna, hangi koku cinsinlerinin ne oranda katkısı olduğu bireyden bireye ve aynı birey için her an değişim gösterir. Bir veya birden çok sayıda koku tipleri her hangi bir anda muhtelif kombinasyonlar şeklinde bulunabilir. Hidrasyon, oral hijyen, mikrobiyota profili, salya akış hızı, son yenen besinin kimyası, biyokimyasal, hormonal, mekanik aktivite, açlık, uykusuzluk, bağırsağın sindirim enzimleri profili, serumda o sıradaki bulunan amino asit ve elektrolit profili vs. fizyolojik ağız kokusunun şiddet ve çeşidini etkiler. Fizyolojik ağız kokusu tedavi edilemez, çünkü bir hastalık değildir. Bu ayırım, hastalığın başladığı sınır olduğu için klinik önem arz eder. Fizyolojik ağız kokusu ile patolojik olan Tip 1 ağız kokusunun ayırımı Tablo.1 de özetlenmiştir.

Tablo.1 Fizyolojik (Tip 0) ağız kokusu ile oral (Tip 1) ağız kokusu birbirine karıştırılmamalıdır. Özellikleri şunlardır.		
	Tip 0	Tip 1
Bulunma süresi	Dalgalanarak daima vardır	Sebepler var iken vardır
Kaynağı	Ağız ve vücudun diğer dokuları	Sadece ağız
Bulunduğu yer	Ağız havası ve nefes	Ağız havası
Rahatsız edici mi?	Hayır	Evet
Tedavi edilebilir mi?	Hayır	Evet
Engellenebilir mi?	Hayır	Evet
Halitometre ölçer mi?	Evet	Evet

Tip 1 (oral) ağız kokusu

Tip 1 (oral) ağız kokusuna katılan gazlar en yüksekte en düşük konsantrasyona doğru uçucu kükürt bileşikler (UKB), uçucu organik bileşikler (UOB) ve uçucu azotlu bileşikler (UAB)dir.⁷ Başlıca UKB'ler hidrojen sülfid (H_2S), metil sülfid (CH_3SH veya diğer ismi ile metil merkaptan, MM) ve dimetil sülfid ($(CH_3)_2S$) tir. Bu üç baskın kükürtlü gazın yanında ağız kokusuna katılan 400-700 arasında UOB⁸ bulunur. Bunlara indol, skatol, asetik asit ve kısa zincirli asitler (butyric, valeric, isovaleric, lactic, caproic, propionic ve succinic acid) dahildir. Ağız

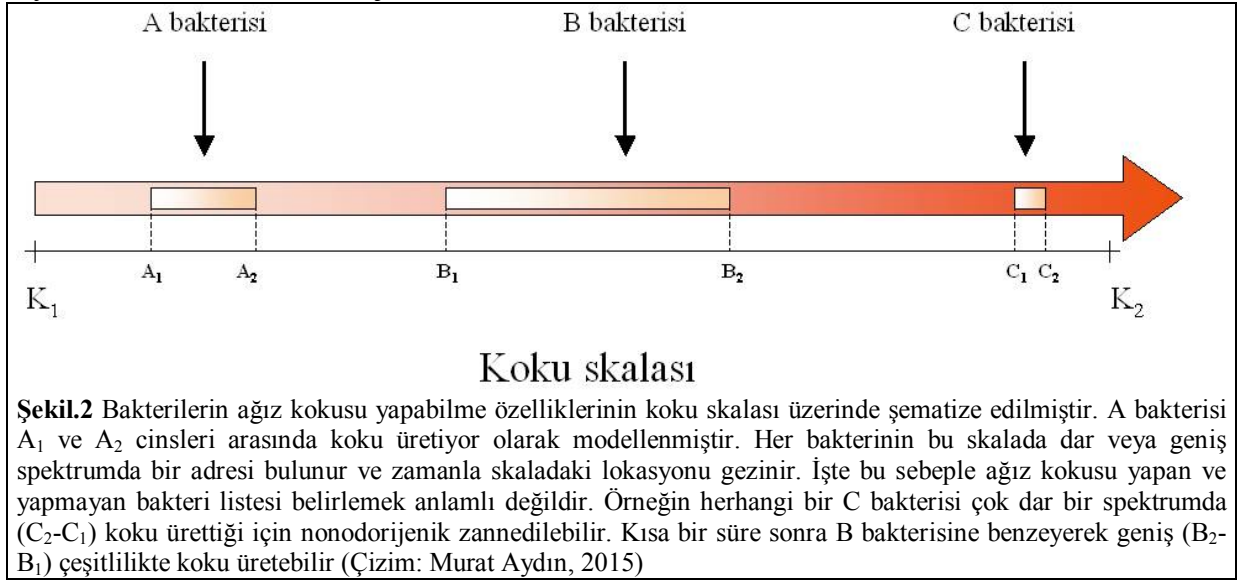
kokusu hastalarında en bol rastlanan ilk 30 gaz: alkanlar ve alkan derivatlarıdır, bunların içerisinde en sık rastlanan ilk 3 tanesi methyl benzene, tetramethyl butane ve ethanoldur.⁹ Alkanlar inflamasyon halinde hücrelerin reaktif oksijenden ortaya çıkardıkları aromatik yıkım ürünleridir.⁹ Literatürdeki raporlar en bol bulunanları acetone, methenamine, isoprene, phenol ve *D*-limonene olarak bildirmiştir. Ağız kokusunun organoleptik seviyesi ile UKB⁸ ve aminler¹⁰ arasında bir ilişki rapor edilmiştir.

Oral ağız kokusundan sorumlu gazlar, protein ve glikoproteinlerin ağız mikrobiyotasındaki bakteriler tarafından yıkılması ile ortaya çıkarlar. Dilin sırtı en halitogenik (ağız kokusu yapıcı) bölgedir. Hem yüzeyi geniştir hem de bakteri tutunabilecek girinti çıkıntılı bir yüzeydir. Burada yoğun bir biyofilm tabakası daima bulunur.^{11,12} Zayıf ağız hijyeni, dil kaplaması, ağızın muhtelif yerlerinde plak tutucu bölgeler ve (periodontit değil) gingivitis bulunması vakaların %~85inde sık görülen ağız kokusu sebebidir.¹³ Fakat mükemmel temizlenen ağızlarda bile minimal bir bakteri faaliyeti daima bulunur. İşte bu faaliyet Tip 1 ağız kokusunun fizyolojik porsiyonunu oluşturur. (Şekil.2)

Belirli bazı bakterilerin, bilhassa anaeroplara ağız kokusuna sebep oldukları öne sürülmektedir.¹⁴ Fakat nerdeyse bütün oral bakteriler potasyel odoriyenik (koku yapıcı) tir, UKB, UOB, UAB üretirler. Hangi gazların serbestleyeceği bakterinin cinsine ve ağızdaki ekolojik faktörlere bağlıdır.¹⁵ Mikrobiyotadaki kompozisyonel dalgalanmalar, bakterilerin o sırada bulabildikleri beslenme menüsü, bakterilerin metabolizması, ağız kokusunun şiddet ve cinsini anlık olarak etkiler ve hatta belirler. Böylece her hangi bir zamanda hastanın ağızında tespit edilen kokunun ne kokusu olduğu önemsizleşir. Kokunun neye benzediğinin (lağım, fare, çürümüş yumurta, yanık kağıt, küf, leş, idrar veya dışkı kokusu vs) teşhis bakımından değeri yoktur. Bir insana küf

kokusu gibi gelen bir aromatik bileşik diğer bir insanda ıspanak kokusu intibası uyandırabilir. Bu tür subjektif tarif ve

sınıflamaların bilimsel hiçbir değeri olamaz.



Bakterilerin oluşturdukları koku, ürettikleri gazın kimyasal özelliğinden ibarettir. Bazı bakterileri odorijenik (koku yapan) diğer bazılarını nonodoriyenik (koku yapmayan) olarak sınıflamak fazla basittir ve mikrobiyolojik gerçeklerden kopuktur. Aslında her bakteri odorijeniktir.¹⁵ Çünkü bakteriler transformasyon, konjugasyon, transdüksiyon ve mutasyonlar ile ve daha birçok fenotipik adaptasyonlarla her saat biraz daha fazla veya daha az odorijenik formlarına dönüşebilirler. Bu bizim bir bakteriyi odorijenik veya nonodoriyenik olarak sınıflandırmamıza engel olur. Bir ağız kokusu hastasından kültür yaparak bakteri listesi tespit etmek bu sebeple anlamlı değildir. Literatürde bu hata sık tekrarlanmış, ağız kokusu yapan sihirli bir bakteri veya bakteri grubunun peşine düşülmüştür.¹⁵

Tip 1 ağız kokusunun en sık rastlanan sebeplerinden bir tanesi (belkide birincisi) gövdesinin altı kapalı yapılan köprülerdir. Tip 1 ağız kokusunun diğer muhtemel sebepleri nekrozlu gingivitis, nekroz ile seyreden alveolit, ekspozite pulpit, enfekte olmuş veya olmamış çekim soketleridir. İlginçtir ki periodontal hastalıklar ilerlediğinde kemik kaybı başladığında ağız kokusuna daha az sebep olmaktadır. Bu enteresan tespit henüz yeterince incelenmemiştir.

Tip 1 ağız kokusunun diğer ağız kokularından ayırt edilmesi:

Tip 1 ağız kokusu dil sırtında biriken gazlar soğuk uygulanmak suretiyle kondanse edildiğinde (ağıza buz parçası alındığında) koku kaybolur. Bu basit bir fizik kuralıdır, yol gösterici bir testtir. Ayrıca ağız kapalı iken Tip 1 ağız kokusu hasta tarafından algılanmaz. Ağız kapalı iken koku algısını sormak bast ve faydalıdır. En kesin ayırt edici teşhis, ağızın içerisine çinkolu bir solüsyon verip 1 dakika bekletmek suretiyle kokunun kaybolmasını izlemektir. Eğer çinkolu solüsyon kokuyu etkili ve keskin bir şekilde saatlerce engelliyorsa bu bir Tip 1 ağız kokusu vakasıdır. Tip 1 ağız kokusu hastaları ağızlarında genellikle 1 çeşit koku ayırt ederler. Kaç tane ağız kokusu duyarsınız sorusu faydalıdır. Bunu klinikte ayırt etmeye yarayan bazı kritik sorular ve hastanın vermesi muhtemel cevaplar Tablo 2 de listelenmiştir.

Tablo.2 Tip 1 ağız kokularını diğerlerinden ayırmak için kritik sorular		
Anamnez sorusu	Hastanın cevabı	
	Tip 1	Diğer
Ağzınız kapalı iken ağız kokusu duyar mısınız?	Hayır	Evet
Ağzınıza buz parçası koysanız ağız kokunuz kaybolur mu?	Evet	Hayır
Ağız kokunuz 1-2 saat kesilir mi?	Evet.	Hayır
Çinkolu solüsyon kokuyu engelledi mi?	Evet	Hayır
Ağzınızda kaç farklı ağız kokusu ayırt edebiliyorsunuz	1	>1

Tip 2 (havayolu) ağız kokusu

Tip 2 ağız kokuları kaynağını solunum lümeninden alır. Rinosinüzit, rinit, tonsillit, farinjit, larinjit, trakeit, bronşit, pnömoni, tüberküloz ve burundan alveollere kadar olan kanal üzerindeki her hangi bir organ veya dokunun apse, inflamasyon, neoplazi, yabancı cisim reaksiyonu ve alerjisinden kaynaklanan kokulu gazlar nefese karışarak ağız ve buruna gelirler. Bu durum, kokulu gazların kandan geldiği Tip 4 ağız kokusundan ayrılmalıdır. Muhtelif çalışmalar üst solunum yolu patolojisine bağlı ağız kokularının sıklığını %2.9 ile %10 arasında rapor ederler.^{13,16,17} Rinosinüzitlerin lokal belirtisidir ve vakaların %50-70'i ağız kokusundan yakınıdır.¹⁸ Pediyatrik hastalarda öksürük ve burun akıntısından sonra en sık rastlanan belirtidir¹⁹, hatta burun tıkanması, postnasal akıntı, ağrı, hapşırık ve sekresyonun bulunmadığı durumlarda bile ağız kokusu belirtisi bulunabilir.²⁰ Sinonasal patolojiler (aggenasi hücreleri, pnömotize septum veya konka, septum deviasyonu, konka hipertrofisi) ve alerji rinosinüzite genellikle eşlik eder.^{18,21} Post nasal akıntı dil sırtında proteinöz bir birikinti oluşmasına sebep olur, daha fazla putrefaksiyon ve daha fazla ağız kokusu demektir. Fakat ağız kokusu ile post nasal

akıntı arasındaki ilişki formal biçimde incelenmemiştir. Rinosinüzite ve diğer nasal patolojilere eşlik eden burun tıkanması bireyi ağız solunumu yapmaya mecbur bırakır ve ağız mukozasındaki kurumaya (xerostomia) bağlı olarak ağız kokusu kaçınılmaz olur.²⁰

Kronik tonsillitler de sık rastlanan sebeplerden birisidir. Tonsil kripleri arasındaki yüzey sekresyonu, deskuame epitel hücreleri ve bakteri kümeleri birleşerek magma adı verilen çirkin kokulu kısmen kalsifiye oluşumları başlatır.¹⁶ Bu mineralizasyonun mekanizması diş taşı oluşumuna benzerdir. Tonsil taşı (tonsillolith) adını alır, toplumun %10 unda asemptomatik olarak vardır²², tedirgin edicidir, fakat ağız kokusu yaptığına dair elimizde bir delil yoktur.

Tonsil kriplerine yerleşen proteolitik bakteriler lokal olarak dil sırtındakine benzer bir mekanizma ile proteinleri putrifiye ederek UOB ve UKB oluştururlar. Bu gazların kompozisyonları ağız kokusu gazları ile eşleşme gösterir.¹⁷ Ayrıca tonsil taşları üzerinde tespit edilen anaerob bakteriler *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Selenomonas* ve *Tanarella* spp., türleri ağız kokusu ile ilişkilendirilmektedir.²² Bu sebeple tonsillitin ve tonsil taşlarının ağız kokusu yaptığını söylemek mümkün olur.

Oronasal sekresyonlar olfaktör organı uyarıp çirkin bir koku varmış algısı uandırabilir.²³ Bu durumda hastanın ağız kokusunun varlığını, sosyal çevresinin ifadesi ve halitometre ile doğrulamak mümkün olmaz. Bu duruma "retronasal olfaction" adı verilir genellikle yanlış teşhis edilip, ağız kokusunun psikolojik sebeplerle meydana geldiği zannedilir.

Reflu ile mide içeriğindeki asitlerin ağıza ve boğaza kadar yükseldiği, orta kulağa sinüslere girdiği ve ağız kokusu yaptığı söylenmektedir fakat hiç inandırıcı olmayan, fantastik ve kredisi düşük bir senaryo olduğu için burada yer verilmeyecektir. Tip 2 ağız kokusunu klinikte ayırt etmeye yarayan bazı kritik sorular Tablo 3 te listelenmiştir.

Tablo.3 Tip 2 ağız kokularını diğerlerinden ayırmak için kritik sorular		
Anamnez sorusu	Hastanın cevabı	
	Tip 2	Diğer
Ağzınız kapalı iken ağız kokusu duyar mısınız?	Evet (Bazı Tip 4 vakalar da evet der)	Hayır
Hapşurunca ağız kokusu duyar mısınız?	Evet	Hayır
Genzinize kokulu sümük gelir mi?	Evet	Hayır

Tip 3 (gastroözefajiyal) ağız kokusu

Tip 3 ağız kokusu kokulu gazların özefagus aracılığı ile mideden ağıza ve buruna gelmesi ile oluşur. Bunun gerçekleşmesi için midede bulunan gazın kokulu olması gerekir ve ayrıca özefagus ile mide arasındaki kapakcığın normalden fazla sızıntı yapıyor olması gerekir. 14 sağlıklı bireyin mideleri CO₂ gazı ile dolurulmuş, yatar pozisyonda 1.2 ml/10 min, oturur pozisyonda 6.8 ml/10 min debisinde hava sızıntısı tespit edilmiştir.²⁴ Bu sebeple Tip 3 ağız kokusu vakaları sırtüstü yattıklarında sızıntı azalır ve ağız kokuları azalır veya kaybolur.

Her gün birkaç defa geçirmenin fizyolojik olduğu²⁴ düşünülürse Tip 3 ağız kokusunun fizyolojik porsiyonunun nasıl meydana geldiği açıklanabilir.

Patolojik seviyedeki gastroözefajiyal ağız kokusu i) gastroözefajiyal reflü (GÖR) hastalığı, ii) *Helicobacter pylori* gastriti, iii) diğer hastalıklar (gastrocolic fistulae, *Zenker* diverticulum ve hypopharyngeal diverticulae vs) sebebi ile ortaya çıkabilir.²⁴ Ayrıca gastrointestinal hastalıklar tat reseptörlerinin algısında bozulmalara sebep olabilir ve bu durum ağız kokusu şikayeti ile kliniğe yansiyabilir.²⁵

GÖR ile ilişkili ağız kokuları üzerine farklı yönde raporlar vardır. Bazı raporlar sıkı bir ilişikiden bahseder²⁶ ve hatta gastroözefajiyal hastalıkların %50den fazlasında ağız koku bulunduğunu bildirirken²⁷ diğer bazı kaynaklar ise bu ilişkinin %5 ten az olduğunu belirtir.¹³ *H.*

pylori infeksiyonu ve eroziv gastritler ile ağız kokusu arasında bir ilişki gösterilmiştir.²⁸ Eroziv gastrit vakalarında mide öz suyunun gaz kromatografisi ile incelemesi ile 7.5 ppm H₂S 'in çözünmüş olarak bulunduğu gösterilmiştir.²⁸ Bu enetersan bir tespittir. Mide öz suyunda çözünmüş halde H₂S gazı bulunması ve bu rezervuardan yavaşça çözünerek ağza yükseliyor olma ihtimali, bize Tip 3 ağız kokusu vakalarının zannedilenden daha sık ortaya çıkabileceğini düşündürülebilir. Bazıları ise bunun tam tersini bulmuşlardır.²⁹

H. pylori infeksiyonunun ağız kokusuna katkısı belirsizdir. Bu bakterinin kültür ortamında H₂S ve MM üretebildiği gösterilmiştir³⁰, ağız ortamında dimetilsülfid gazının konsantrasyonu ile bu bakterinin mevcudiyeti ilişkilendirilmiştir³¹, nefeste hidrojen siyanit ve nitrat gazlarına sebep olduğu gösterilmiştir³² fakat bakteri mide içerisindeyken ağız kokusuna katkısı net değildir. Belkide ağız içerisine yerleşerek ağız kokusuna sebep olmaktadır. Çünkü midesinde bu bakteriyi taşıyanların %80 den fazlasının ağızlarında zengin bir *H. pylori* rezervuarı bulunur.³³ Tip 3 ağız kokusunu klinikte ayırt etmeye yarayan bazı kritik sorular ve hastanın vermesi muhtemel cevaplar Tablo 4 de listelenmiştir.

Tablo.4 Tip 3 ağız kokularını diğerlerinden ayırmak için kritik sorular		
Anamnez sorusu	Hastanın cevabı	
	Tip 3	Diğer
Tok iken ağız kokunuz olur mu?	Evet	Hayır
Mide yanması olur mu?	Genellikle evet	Hayır
Hissettiğiniz ağız kokusu hep aynı çeşit midir?	Genellikle değişir	Net bir sayı verir
15 dakika boyunca sırt üstü yatağa uzansanız ağız kokunuz azalır mı?	Evet	Hayır

Tip 4 (kangazları ile oluşan) ağız kokusu (nefes kokusu)

Tip 4 ağız kokusu sistemik dolaşımdaki kimyasal maddelerin alveolar gaz değişimi sırasında akciğerden atılan nefes gazlarına karışması ve nefeste kokuya sebep olması ile ortaya çıkar. Uçucu kimyasallar biyokimyasal metabolik olaylardan endojen olarak üretilirler veya metabolizmanın ara ürünü olarak açığa çıkarlar.³³ Nefesteki her uçucu madde aslında o andaki arteriyel konsantrasyonları yükseldiği için nefese çıkarlar.³⁴ Sağlıklı bireylerde nefese 3481 tane UOB

bulduğu tespit edilmiştir³⁵, bu gazların bazıları (Tablo 5) kokusuz, bazıları algılama eşik değerinin altında, bazıları ise özgün kokulu olabilir, Tip 4 ağız kokusunun fizyolojik porsiyonunu oluştururlar.

Metillenmiş veya düşük sayıda karbon içeren alkanlar, siklik hidrokarbonlar, alkoller ve aldehytler nefesteki bazı keskin kokulu gazlardır, bunların konsantrasyonları bireyi veya sosyal çevresini rahatsız ettiğine Tip 4 ağız kokusu, yani nefes kokusu oluşur.

Tablo 5: Sağlıklı bireylerin nefeslerinde bulunan kokulu gazlar.⁶

Gaz	Normal seviye(ppb)	Ne ile ilgili
Ammonia	833 422-2390 688	Protein veya amino asit metabolizması, azot metabolizması
Acetone	477 661.3 462 293-870	Lipid metabolizması
Methanol	461 32-1684	Anormal bağırsak Mikrobiyotası, renal veya pankreatik yetmezlik, karbonhidrat malabsorpsiyonu
Ethanol	112 27-153 184 (7-18 age)	Bağırsakta aşırı bakteri üremesi
Isoprene	106 117.6 212	Kolesterol sentezi ara ürünü
Propanol	18 20	Pankreatik yetmezlik
Acetaldehyde	22 10 24	Alkol metabolizması ürünü
Butane	2.4	Protein oksidasyonu/colonik bakteri faaliyetleri
Alkane C13-C20	1.5 x10 ⁻¹⁰ M/l	Oksidatif stres
Dimethyl Sulfide	0.2 nMol/l	Hepatik metabolizma artışı

Her hangi bir kokulu kimyasalın koku eşik değeri, kokudaki yoğunluk değişimi ve koku karakterine indekslidir. Kişiler arası farklılıklar da vardır. Bilinen bir kokulu gaz, nefes gibi binlerce gazın bulunduğu bir karışımda diğer odoranlar ile kimyasal olarak etkileşeceği ve olfaktör reseptör üzerine topluca uyarı yapacağı için beklenenden daha düşük konsantrasyonlarda koku algısını başlatabilir. Bu sebeple nefesteki kokulu

gazların konsantrasyonlarının koku alma eşik değerinden daha düşük olması nefesin kokusuz olması için yeterli sebep oluşturmayabilir. Bu fiziko-kimyasal gerçekten yola çıkarak belirli bir gazın değil bir gaz karışımının koku paternini algılayan cihazlar geliştirilmiştir.³⁶ Bu grup cihazlar elektronik burun (e-nose) olarak bilinir, nefes kokusu tespiti için daha isabetlidir.

Patolojik ağız kokusunda akciğerden nefes ile emisyonla uğrayan

gazların profili ve konsantrasyonları mevcut patolojiye bağlı olarak değişir. Diyabet, uyku apnesi, *H. pylori* enfeksiyonu, orak hücre anemisi, astım, göğüs veya akciğer kanseri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kistik fibroz, başta siroz ve diğer karaciğer hastalıkları, üremi ve diğer böbrek hastalıkları, trimetilaminüri (TMAU) hastalığı bunlardan bazılarıdır³⁴. Nefeste alkanlar bağırsakta inflamasyon³⁷, ülseratif kolit, Crohn's hastalığı³⁸, akciğer tüberkülozu³⁹, şizofreni⁴⁰, pnömoni⁴¹, asbest ilişkili pnömokonyozlar⁴², mide kanseri⁴³, angina pectoris⁴⁴ durumlarında yükselir ve nefesin hastalığa özgün bir kokusu bulunur. Hamilelik, ve pre-eclampsia hastalarında undecane, 6-methyltridecane, 2-methylpentane, 5-methyltetradecane and 2-methylnonane⁴⁵, karaciğer hastalıklarında dimetilsülfit, acetone, 2-butanone and 2-pentanone gazları⁴⁶ nefeste özgün bir koku oluşturarak Tip 4 ağız kokusu yapar.

Vücut kokusu Tip 4 ağız kokusuna en sık eşlik eden rahatsızlıktır. Çünkü kan gazları sadece nefes değil aynı zamanda deriden, ter, vücut salgılarından da atılır. En güzel örnek idrarda balık kokusu ile karakterize trimetilaminüri (TMAU) hastalığıdır.

Kana giren odoran maddeler koku alma organına hematojen yol ile ulaşabilir ve koku algısına sebep olabilirler.^{25,47} Trakeotomi yapılarak nasal pasaja hava trafiği engellenmiş deney hayvanlarına kokulu kimyasallar damar yolu ile verildiği zaman, hayvanların koku algıladıkları elektroensefalografi ile tespit edilmiştir. O halde Tip 4 ağız kokusunun meydana çıkması için kanda kokulu madde bulunması yeterlidir, bu maddelerin kan gazları ile nefese geçmesine gerek olmayabilir. Bu çok enetersan bir bulgudur. Neden bazı ilaçların koku algısını değiştirebildiklerine yeni bir açıklama getirmeyi mümkün kılar.

Tip4 ağız kokusu vakaları nefes verirken, ekspirasyonun ikinci yarısından itibaren, ekspirasyon sonuna kadar olan saniyeler içerisinde gaz emisyonu yaparlar.

Bu sebeple birey eforlandıkça hissettiği ağız kokusu artar. Diğer ağız kokusu çeşitlerinde eforlanma sırasında hava yoluna giren temiz hava volümünün artması ve kokulu gazın dilüe olması sebebi ile ağız kokusunu azalır.

Bir başka özellik ekshale edilen gaz genellikle organik bir hidrokarbon olacağı için burun ve ağız çevresinde kümüle olur, ve bireyin konjuktivasına temas eder. Bu gazların çoğu göz yaşında çözünerek konjuktivayı tahriş eder ve birey sebepsiz göz yanması ve sulanması hisseder. (Benzer bir olay soğan soyarken de meydana gelir. Soğandan buharlaşan kükürtlü gazlar, bireyin konjuktivasına ulaşır, göz yaşında çözünü sülfürik asite dönüşür ve tahriş ederek göz yaşarmasına sebep olur.) Tip 4 ağız kokusu (ve bazen Tip 2) vakalarında gerçekleşen sebepsiz göz yaşarmasının mekanizması budur. Koku havayolundan geldiği için ağız kapalı iken hissedilir. Tip 4 ağız (nefes) kokusunu klinikte ayırt etmeye yarayan bazı kritik sorular ve hastanın vermesi muhtemel cevaplar Tablo 6'da listelenmiştir.

Tablo.6 Tip 4 ağız kokularını diğerlerinden ayırmak için kritik sorular		
Anamnez sorusu	Hastanın cevabı	
	Tip 4	Diğer
Sebepsiz göz yaşarmanız olur mu?	Evet (Tip 2 vakalarda da olabilir)	Hayır
Spor yapıp eforlanınca ağız kokunuz kayboluyor mu?	Hayır kaybolmaz, hatta belki artar.	Evet kaybolur
Ağzınız kapalı iken ağız kokusu duyar mısınız?	Evet (Tip 2 ve 5 vakalarda da olabilir)	Hayır

Tip 5 (subjektif) ağız kokusu

Objektif olarak diğer insanlar ve halitometreler tarafından doğrulanamayan şikayetlere subjektif ağız kokusu denir.⁷ Mental sağlıklı bireyin bile kendisinde ağız kokusu bulunduğuna üzülmesi normaldir.⁴⁸ Çoğu birey stres yaratan bu senaryodan kurtulmak üzere bu düşüncüyü kompanse

edecek zihinsel savunmalar geliştirip kafasından uzaklaştırabilir. Buna psikolojik rezilyens adı verilir ve subjektif ağız kokusunun fizyolojik porsiyonunu oluşturur. Patolojik subjektif ağız kokusunun sebepleri iki kategoride incelenir:

Nörojenik sebepler

İki yüze yakın hastalık kemosensor disfonksiyonlara sebep olabilir.²⁵ Tat ve koku algısı beyinde birbirleri ile nöronal seviyede sıkı ilişkilendirilmiş duyulardır. Tat uyarısı sadece nöronal seviyede değil, aynı zamanda reseptör seviyesinde ortonasal ve retronasal koku algısına sebep olmaktadır.²³ Birçok birey bu ikisini birbirine karıştırıp ağız kokusundan yakınlık müracaat etmektedir. Hem halitometreler hem de başka bireyler böyle bir ağız kokusunu tespit edemeyeceklerdir. Bunlar Tıp 5 ağız kokusunun nörojenik kaynaklarıdır.

Ayrıca, bazı ilaçların yan etkileri, hipotiroidizm, hiposalivasyon, beslenme yetersizliği (Zn, Fe, Cu, Vit B12), travma ve tümörler, nörodejeneratif hastalıklar (Parkinson, Alzheimer ve Huntington hastalıkları), sigara, narkotik, antiseptik ağız gargaraları farklı mekanizmalar ile geçici veya uzun süren subjektif ağız kokusu algısına sebep olabilir.^{25,49} Daha önce ifade edildiği gibi, diyabet, GÖR, kan yolu ile tat ve koku reseptör uyarıları subjektif ağız kokusuna yardım eder.^{25,47}

Psikojenik sebepler

Objektif ağız kokusu uzun süre tedavi edilemediğinde hasta sosyal bir izolasyon ve içe büzülme ile psikotik rahatsızlıkları başlatabilir. Bu aşamadan sonra objektif ağız kokusu ortadan kalksa bile hastada psikososyal bir sekel bırakacaktır. Bu sebeple bir hastaya objektif ağız kokusu ve subjektif ağız kokusu şeklinde siyah beyaz düşünce ile teşhis koymak her zaman doğru olmayabilir. Her hasta objektif ve subjektif

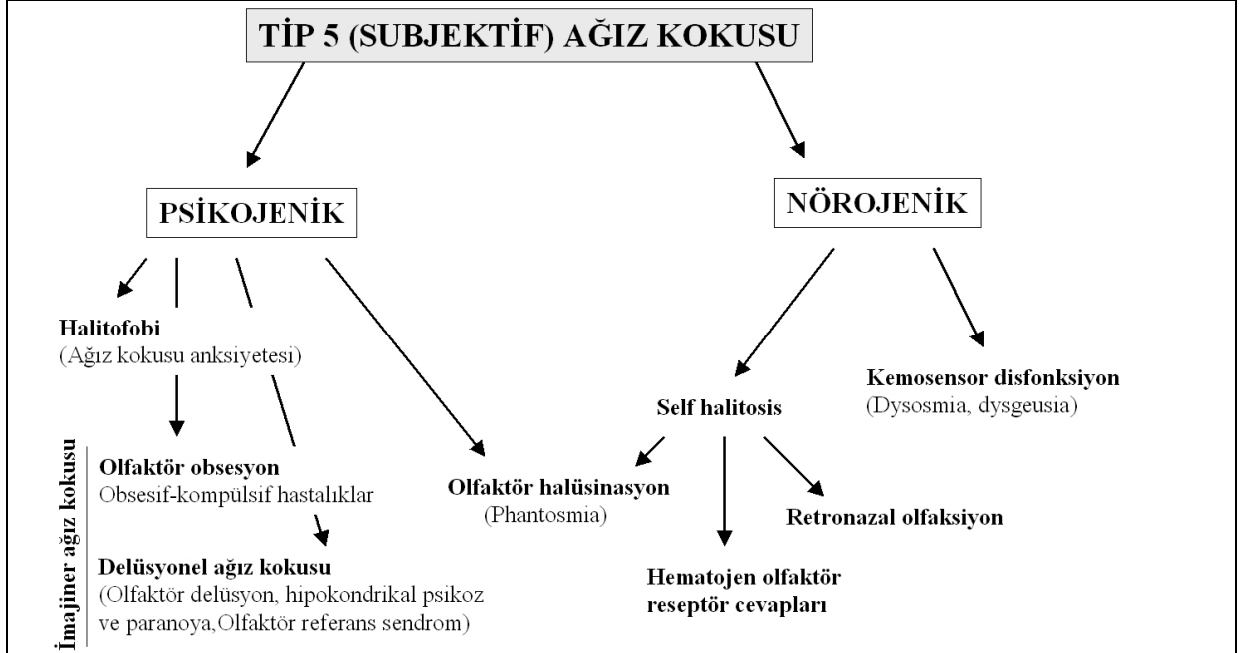
ağız kokusunun yer aldığı iki kutuplu bir skalada belirli bir noktaya isabet eder. Bu nokta sabit kalmayabilir, belirli zaman aralıklarında skala üzerinde ileri geri yönde gezebilir. Bu durum hem teşhisi hem de tedaviyi zorlaştırabilir.

Bireyin psikolojik rezilyens sınırlarını zorlayan ve direncini aşan durumlarda hafiften ağıra doğru hiyerarşik sırada şu psikolojik rahatsızlıklar ortaya çıkabilir.

“Bende ağız kokusu yok, fakat ya varsa?” bu düşünce psikolojik gerilmenin başlangıç noktasıdır. Tedavi edilse bile uzun süre bu düşünce varlığını kourur. Buna **ağız kokusu anksiyetesi** veya **halitofobi** adı verilir. Bir hekim “ağzınızda koku yok” derse iyileşir.

Bir sonraki aşamada birey tekrarlayan davranışlar veya nakarat düşünceler başlatır. Örneğin gün içerisinde kabul edilemez sayıda diş fırçalamak, sık aralıklarla avucuna üfleyerek ağız kokusunun varlığını yoklamak, sık-sık yakınlarına ağzını koklatmak gibi. Nakarat davranışlara düşüncelerin gevşetilmesi eşlik edebilir. Şu anda ağız kokum var mı? Şu anda ağız kokumu başkaları duyuyor mu? Merkezinde zihinsel bir girdap oluşturur. Bu bir **obsesif kompulsif rahatsızlıktır**.⁴⁸ Hastanın iş gücü kaybına sebep olur. Birey bütün gün bununla uğraşır, kendini işine veremez olur.

Bir sonraki aşama ise, hastalık tablosuna başkalarının refere edildiği düşüncelerin ilave olmasıdır. Hasta şikayet beyan ederken başkasını refere eder, hastalığına destek olarak başkasının düşünce ve davranışlarını gösterir. Çevredeki bireylerin her hangi sebeplerle elini burnuna götürmesi, yüzünü bir başka tarafa çevirmesi, arabanın veya odanın penceresini açması gibi davranışları kendi ağız kokusu sebebi ile bu davranışların yapıldığı şeklinde yorumlayabilir.



Şekil.3 Subjektif ağız kokusunun nörojenik ve psikojenik olan klinik formları şematize edilmiştir. Bu şema literatürdeki kavram karmaşasına son verecek kadar açıktır.

Kendi ağız kokusunun rahatsızlık verdiği sebebi ile çevresindeki bireylerin bu davranışları yaptıklarını düşünür. Hatta yolda yürürken karşı kaldırımdaki bireylerin kendi ağız kokusu sebebi ile kendisine baktıklarını ve yollarını değiştirdiklerini bile düşünebilir. Otobüsten inen yolcuların kendi ağız kokusu sebebi ile otobüsü terk ederek kaçtıklarını düşünür ve söyler. Bu hastalar kendilerini sosyal izole ederek işsiz kalabilir, evlenmek istemeyebilir, evliyse boşanabilir, hatta intihar edebilirler.⁵⁰ Bunlara **monosemptomatik hipokonriyal psikoz**²⁵, kronik paranoid olfaktör sendrom, veya **olfaktör referans sendrom (ORS)** adı verilir. Topluca **delüsyonel ağız kokusu** oluşturur. ORS hastalarının %75 i ağız kokusundan şikayetçidir⁵⁰, vücudun diğer bölgelerinden de gerçek olmayan kokular ağız kokusu şikayetine eşlik edebilir. Delüsyonel ve obsesif grup ağız kokusunun ikisine birden **imajiner ağız kokusu** denir. (Şekil 3)

Bu tür hastalıkların subseleler mekanizması serotonin adı verilen bir kimyasal maddenin beyin hücrelerinin içine geri alınmasına dayanır. Ekstraselüle ortama salınan serotonin aslında hücre içerisine geri dönmemesi gerektiği halde

hücre içerisine sızıntı şeklinde geri dönerse bu tür hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Psikiyatristler, serotonin geri alım inhibitörü ilaçlar ile bu tür hastalıkları 6 hafta – 2 sene gibi değişen sürelerde tedavi ederler.

Tablo.7 Tip 5 ağız kokularını diğerlerinden ayırmak için kritik sorular		
Anamnez sorusu	Hastanın cevabı	
	Psikojenik Tip 5	Diğer
Ne kadar zamandan beri ağzınız kokuyor?	Kendimi bildiğimden beri, doğduğumdan beri, 30 seneden beri	Makul bir takvim verir
Size göre başkaların ağzı kokuyor mu?	Hayır kokmuyor.	Evet kokuyor. Veya bilmiyorum
Evde yalnızken ağzınız kokuyor mu?	Hayır kokmuyor.	Evet kokuyor.
Bu güne kadar ağız kokunuz 1-2 saat kesildi mi?	Hayır 1 saniye bile kesilmedi	Evet

Diş hekimlerinin bunu klinikte ayırt etmeye çalışması, teşhis ve tedaviye teşebbüs etmesi yanlıştır. Basit bir ön teşhis konulur ve hasta psikiyatri uzmanına yollanır. Tablo 7 bu konuda yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Quirynen M, Van den Velde S, Vandekerckhove B, and Dadamio J in Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA (editors) Carranza's clinical periodontology 11th edition 2012 Elsevier/Saunders, St. Louis, Mo. pp. 331-338
2. Winkel EG in Lindhe J, Lang NP, Karring T (editors) Clinical periodontology and implant dentistry 5th edition 2008 Blackwell Munksgaard Oxford pp.1325-1337
3. Cortelli JR, Barbosa MD, Westphal MA. Halitosis: a review of associated factors and therapeutic approach. *Braz Oral Res.* 2008;22 Suppl 1:44-54.
4. Outhouse TL, Al-Alawi R, Fedorowicz Z, Keenan JV. Tongue scraping for treating halitosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD005519.
5. Fedorowicz Z, Aljufairi H, Nasser M, Outhouse TL, Pedrazzi V. Mouthrinses for the treatment of halitosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4):CD006701.
6. Aydın M , Harvey-Woodworth CN. Halitosis: a new definition and classification. *British Dental Journal*, 2014; 217: E1 doi 10.1038/sj.bdj.2014.552
7. Aydın M. Ağız kokusu. In: Ağız mikrobiyolojisi. Aydın M, Mısırlıgil A (eds). 2012 Ankara: MN Medical & Nobel, p.97-104.
8. Van den Velde S, van Steenberghe D, Van Hee P, Quirynen M. Detection of odorous compounds in breath. *J Dent Res.* 2009 Mar; 88(3):285-9.
9. Phillips M, Cataneo RN, Greenberg J, Munawar M, Nachnani S, Samtani S. Pilot study of a breath test for volatile organic compounds associated with oral malodor: evidence for the role of oxidative stress. *Oral Dis.* 2005;11 Suppl 1:32-4.
10. Dadamio J, Van Tornout M, Van den Velde S, Federico R, Dekeyser C, Quirynen M. A novel and visual test for oral malodour: first observations. *J Breath Res.* 2011 Dec;5(4):046003.
11. Hartley M G, El-Maaytah M A, McKenzie C and Greenman J 1996 The tongue microbiota of low odour and malodourous individuals *Micro. Ecol. Health Dis.* 9 215–23
12. Aydın M. Mikrobiyal biyofilmler, aerosollar In: Tıp ve diş jekimliğinde mikrobiyoloji Cengiz T, Mısırlıgil A, Aydın M (editors). 2004 Ankara: Güneş Medical, pp. 569-576.
13. Bollen CM, Beikler T. Halitosis: the multidisciplinary approach. *Int J Oral Sci.* 2012 Jun;4(2):55-63.
14. Persson S, Edlund MB, Claesson R et al. The formation of hydrogen sulphide and methylmercaptan by oral bacteria. *Oral Microbiol Immunol* 1990; 5(4): 195–201
15. Aydın M. Odorijenik bakteriler. In Ağız kokusu. 2008 İstanbul, Nobel medikal, pp: 65-82.
16. Ferguson M, Aydın M, Mickel J. Halitosis and the Tonsils A Review of Management. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014, 151(2): 0194599814544881
17. Bollen CM, Rompen EH, Demanez JP. [Halitosis: a multidisciplinary problem]. *Rev Med Liege.* 1999 Jan;54(1):32-6. Review. French.
18. Lanza DC. Diagnosis of chronic rhinosinuitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2004 May;193:10-4.
19. Tatli MM, San I, Karaoglanoglu M. Paranasal sinus computed tomographic findings of children with chronic cough. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001 Sep 28;60(3):213-7.
20. Schlosser RJ, Harvey RJ. Diagnosis of Chronic Rhinosinuitis. In: Rhinosinuitis. Thaler ER, Kennedy DW, editors. NewYork: Springer LLC, 2008, p.43.
21. Yücel A, Dereköy FS, Yılmaz MD, Altuntaş A. [Effects of Sinonasal Anatomical Variations on Paranasal Sinus Infections]. *The Medical Journal of Kocatepe*, 2004;5: 43-47.
22. Stoodley P, Debeer D, Longwell M, Nistico L, Hall-Stoodley L, Wenig B, Krespi YP. Tonsillolith: not just a stone but a living biofilm. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Sep;141(3):316-21.
23. Welge-Lüssen A, Husner A, Wolfensberger M, Hummel T. Influence of simultaneous gustatory stimuli on orthonasal and retronasal olfaction. *Neurosci Lett.* 2009 Apr 24;454(2):124-8.
24. Hirano I, Kahrilas PJ, Pandolfino JE, Richter JE, Soll AH, Graham DY. In Yamada T, Alpers DH, et al. (editors) Textbook of gastroenterology 5th edition 2009 Blackwell Pub. Chichester, West Sussex pp. 732,742,772,951
25. Falcao DP, Vieira CN, Batista de Amorim RF. Breaking paradigms: a new definition for halitosis in the context of pseudo-halitosis and halitophobia. *J Breath Res.* 2012 Mar;6(1):017105.
26. Di Fede O, Di Liberto C, Occhipinti G, Vigneri S, Lo Russo L, Fedele S, Lo Muzio L, Campisi G. Oral manifestations in patients with gastro-oesophageal reflux disease: a single-center case-control study. *J Oral Pathol Med.* 2008 Jul;37(6):336-40.
27. Kinberg S, Stein M, Zion N, Shaoul R. The gastrointestinal aspects of halitosis. *Can J Gastroenterol.* 2010 Sep;24(9):552-6.
28. Yoo SH, Jung HS, Sohn WS, Kim BH, Ku BH, Kim YS, Park SW, Hahm KB. Volatile sulfur compounds as a predictor for esophagogastroduodenal mucosal injury. *Gut Liver.* 2008 Sep;2(2):113-8.
29. Kislig K, Wilder-Smith CH, Bornstein MM, Lussi A, Seemann R. Halitosis and tongue coating in patients with erosive gastroesophageal reflux disease versus nonerosive gastroesophageal reflux disease. *Clin Oral Investig.* 2013 Jan;17(1):159-65.
30. Lee H, Kho HS, Chung JW, Chung SC, Kim YK. Volatile sulfur compounds produced by *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol.* 2006 May-Jun;40(5):421-6.
31. Suzuki N, Yoneda M, Naito T, Iwamoto T, Masuo Y, Yamada K, Hisama K, Okada I, Hirofuji

- T. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in the saliva of patients complaining of halitosis. *J Med Microbiol.* 2008 Dec;57(Pt 12):1553-9.
32. Lechner M, Karlseder A, Niederseer D, Lirk P, Neher A, Rieder J, Tilg H. *H. pylori* infection increases levels of exhaled nitrate. *Helicobacter.* 2005 Oct;10(5):385-90.
33. Polonczyk PJ, Konturek SJ, Karczewska E, et al. Oral cavity as permanent reservoir of *Helicobacter pylori* and potential source of reinfection. *J Physiol Pharmacol.* 1996, 47:121-129.
33. Tangerman A. Halitosis in medicine: a review. *Int Dent J.* 2002 Jun;52 Suppl 3:201-6
34. Whittle CL, Fakhrazadeh S, Eades J, Preti G. Human breath odors and their use in diagnosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Mar;1098:252-66.
35. Phillips M, Herrera J, Krishnan S, Zain M, Greenberg J, Cataneo RN. Variation in volatile organic compounds in the breath of normal humans. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1999 Jun 11;729(1-2):75-88.
36. Bofan M, Mores N, Baron M, Dabrowska M, Valente S, Schmid M, Trovè A, Conforto S, Zini G, Cattani P, Fuso L, Mautone A, Mondino C, Pagliari G, D'Alessio T, Montuschi P. Within-day and between-day repeatability of measurements with an electronic nose in patients with COPD. *J Breath Res.* 2013 Mar;7(1):017103.
37. Kokoszka J, Nelson RL, Swedler WI, Skosey J, Abcarian H. Determination of inflammatory bowel disease activity by breath pentane analysis. *Dis Colon Rectum.* 1993; 36(6):597-601.
38. Pelli MA, Trovarelli G, Capodicasa E, De Medio GE, Bassotti G. Breath alkanes determination in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 1999; 42(1):71-76.
39. Phillips M, Dalay VB, Bothamley G, Cataneo RN, Lam PK, Natividad MPR, Schmitt P, Wai J. Breath biomarkers of active pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis.* 2010; 90(2):145-151.
40. Phillips M, Erickson GA, Sabas M, Smith JP, Greenberg J. Volatile organic compounds in breath of patients with schizophrenia. *J Clin Pathol.* 1995; 48:466-469.
41. Julak J, Stranska E, Rosova U, Geppert H, Spánel P, Smith D. Bronchoalveolar lavage examined by solid phase microextraction, gas chromatography-mass spectrometry and selected ion flow tube mass spectrometry. *Journal of Microbiological Methods.* 2006; 65:76-86
42. Chapman EA, Thomas PS, Yates DH. Breath analysis in asbestos-related disorders: a review of the literature and potential future applications. *J Breath Res.* 2010 Sep;4(3):034001.
43. Ligor T, Szeliga J, Jackowski M, Buszewski B. Preliminary study of volatile organic compounds from breath and stomach tissue by means of solid phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. *J Breath Res.* 2007 Sep;1(1):016001.
44. Phillips M, Cataneo RN, Greenberg J, Grodman R, Salazar M. Breath Markers of Oxidative Stress in Patients with Instable Angina. *Hearth Diseases.* 2003;5(2):85-99.
45. Moretti M, Phillips M, Abouzeid A, Cataneo RN, Greenberg J. Increased breath markers of oxidative stress in normal pregnancy and in preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2004, 190:1184-1190.
46. Van den Velde S, Nevens F, Van Hee P, van Steenberghe D, Quirynen M. GC-MS analysis of breath odor compounds in liver patients. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2008 Nov 15;875(2):344-8.
47. Maruniak JA, Silver WL, Moulton DG. Olfactory receptors respond to blood-borne odorants. *Brain Res.* 1983 Apr 18;265(2):312-6.
48. Stein DJ, Le Roux L, Bouwer C, Van Heerden B. Is olfactory reference syndrome an obsessive-compulsive spectrum disorder?: two cases and a discussion. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1998 Winter;10(1):96-9.
49. Bromley SM. Smell and taste disorders: a primary care approach. *Am Fam Physician.* 2000 Jan 15;61(2):427-36, 438.
50. Phillips KA, Menard W. Olfactory reference syndrome: demographic and clinical features of imagined body odor. *Gen Hosp Psychiatry.* 2011 Jul-Aug;33(4):398-406.