

**T.C.**  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**ANESTEZİ İNDÜKSİYONUNUN KOKU İŞLEVİNE VE KOKU HAFIZASI**  
**ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ**

**Dr. Üstün SEZER**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Yrd. Doç. Dr. Rahşan Dilek OKYAY**

**ZONGULDAK**

**2014**

**T.C.**  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**ANESTEZİ İNDÜKSİYONUNUN KOKU İŞLEVİNE VE KOKU HAFIZASI**  
**ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ**

**Dr. Üstün SEZER**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Yrd. Doç. Dr. Rahşan Dilek OKYAY**

**ZONGULDAK**

**2014**

## TEZ ONAY TUTANAĞI

**Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte:** Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Tez Başlığı** : Anestezi İndüksiyonunun Koku İşlevine ve Koku Hafızası Üzerine Olan Etkileri

**Tez Yazarı** : Arş. Gör. Dr. Üstün SEZER

**Tez Savunma Tarihi** : 14/03/2014

**Tez Danışmanı** : Yrd. Doç. Dr. Rahşan Dilek OKYAY

Doç. Dr. Hilal AYOĞLU  
Jüri Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Rahşan Dilek OKYAY  
Üye



Yrd. Doç. Dr. Bengü Gülhan AYDIN  
Üye



UYGUNDUR  
09/06/2014

Prof. Dr. Mustafa AYDIN  
Dekan, Yetkili



## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, hekimliğin ve anesteziyolojinin ilkelerini öğrendiğim hocalarım başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Doç. Dr. Hilal Peri AYOĞLU, Sayın Yrd. Doç. Dr. Rahşan Dilek OKYAY, Sayın Yrd. Doç. Dr. Gamze KÜÇÜKOSMAN, Sayın Yrd. Doç. Dr. Özcan PİŞKİN, Sayın Yrd. Doç. Dr. Bengü Köksal AYDIN, Yrd. Doç. Dr. Murat ÇİMENCAN'a, tanıma fırsatı bulduğum ve beraber çalıştığım aramızdan ayrılan hocalarım Prof. Dr. Işıl Özkoçak TURAN, Doç. Dr. Volkan HANCI, Doç. Dr. Serhan YURTLU'ya

Tezimin her aşamasında yanımda olan çok değerli hocam, Sayın Yrd. Doç. Dr. Rahşan Dilek OKYAY'a

Tez çalışmasının istatistiksel olarak planlanması ve analizinde katkıda bulunan Doç. Dr. Ferruh Niyazi AYOĞLU'na,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, eğitimim süresince acı tatlı birçok anıyı paylaştığım değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma, anestezi teknikerlerimize, ameliyathane, yoğun bakım ünitesi, derlenme ünitesi, hemşire ve personelleri ile bölüm sekreterine ve tanıma fırsatı bulduğum tüm hastanemiz çalışanlarına,

Sevgi ve saygılarımla sonsuz teşekkür ederim.

**Dr. Üstün SEZER**

**Zonguldak 2014**

## ÖZET

**Sezer Ü., Anestezi indüksiyonunun koku işlevine ve koku hafızası üzerine olan etkileri Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Tezi Zonguldak 2014.**

Bu çalışmada rutin genel anestezi uygulamalarının postoperatif koku işlevi ve koku hafızasına olan etkilerini araştırmayı amaçladık. Genel anestezi altında ASA I-II risk grubunda elektif şartlarda opere edilecek, endotrekeal entübasyon gerektiren, operasyon süresi 40-180 dakika arasında olması planlanan, 18-60 yaş arası 97 olgu çalışmamıza dahil edildi. Hastalar rastgele 3 gruba ayrıldı. Grup PP (Propofol-Propofol grubu n=33), Grup PS (Propofol-Sevofluran grubu n=34), Grup SS (Sevofluran-Sevofluran grubu n=30). Hastalara operasyondan 30 dakika önce (T1) butanol eşik testi ve koku idendifikasyon testi uygulandı. Rutin monitörizasyonu takiben anestezi indüksiyonu Grup PP ve Grup PS'de propofol 2-2,5 mg/kg ve remifentanil 1 µg/kg ile Grup SS'de yüz maskesi ile %7 konsantrasyonda sevofluran ve remifentanil 1 µg/kg ile sağlandı. Tüm gruplara 0,6 mg/kg rokuronyum uygulandı ve entübasyon sağlandı. Anestezi idamesi Grup PP'de ilk 10 dk 10 mg/kg/s, sonraki 10 dk 8 mg/kg/s daha sonraki sürede 6 mg/kg/s propofol ve 0,2 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile Grup PS ve Grup SS'de ise 1 MAC sevofluran ve 0,20 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile sağlandı. Tüm gruplarda %50:50 O<sub>2</sub>:hava şeklinde 4L/dk taze gaz akımı uygulanarak, Et CO<sub>2</sub> 30-35mmHg olacak şekilde tidal volüm ve frekans ayarlandı. Postoperatif 30. dakikada (T2), postoperatif 8. saat (T3) ve postoperatif 24. saatlerde (T4) koku eşik ve koku identifikasyon testleri yeniden uygulandı. Olguların demografik verileri (yaş, cinsiyet, kilo), ASA değerleri ile koku identifikasyon ve koku eşik test değerleri kaydedildi. Her üç anestezi uygulama yönteminin de operasyondan 30 dakika sonraki dönemde koku eşik değerini bazal değerlerine göre arttırdığı, diğer dönemlerde SS ve PS grubunda koku eşik değerlerindeki bozulmanın postoperatif 24 saat boyunca devam ettiği, PP grubunda ise postoperatif 8. saatten itibaren koku eşik değerlerinin bazal seviyeye döndüğü gözlemlendi. Koku identifikasyon test değerlerinde PP grubunun da postoperatif 8. ve 24. saatlerde bazal değerlere göre artış gözlemlendi. SS ve PS gruplarında postoperatif 30. dakikada koku identifikasyon test değerlerinde azalma olduğu postoperatif 8. saatte ise bazal değerlerine döndüğü gözlemlendi. Postoperatif 24. saatte ise bazal

değerlerine göre artış olduğu gözlemlendi. Çalışma sonunda anestezi indüksiyonu ve idamesinde sevofluran kullanılan gruplarda koku algılanmasını olumsuz yönde etkilediği, koku hafızasında ise geçici bir bozukluğa yol açtığı, indüksiyon ve idamede propofol kullanımının ise koku algılamasında yalnızca erken dönemde geçici bozukluk meydana getirdiği, koku hafızasında ise herhangi bir bozukluğa yol açmadığı hatta koku hafızasını düzeltebileceği kanısına varılmıştır. Geçimi ve güvenliği koku alma ile yakından ilgili olan insanlarda ve özellikle de postoperatif erken dönemde derlenme önemi sağlayacağı gününbirlik cerrahiler gibi işlemlerde genel anestezi uygulamalarında mümkünse anestezi indüksiyonu ve idamesinde propofolün tercih edilmesinin uygun olacağı düşünülmüştür. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Anestezi indüksiyonu, koku işlevi, koku hafızası, sevofluran, propofol.

## ABSTRACT

**Sezer Ü., Effects of induction of anesthesia on olfactory function and olfactory memory. Bülent Ecevit University, Thesis of Anesthesia and Reanimation. Zonguldak 2014.**

In this study we aimed to investigate the effects of general anesthesia applications on olfactory function and olfactory memory. Our study was performed on 97 patients, ASA physical status I–II, between 18-60 years of age undergoing a planned elective surgery under general anesthesia. All patients were intubated and operation time ranged from 40 to 180 minutes. Patients were divided into three groups randomly as Group PP (propofol- propofol group, n=33), Group PS (propofol-sevoflurane group, n=34), Group SS (sevoflurane-sevoflurane group, n=30). Butanol threshold test and odor identification tests were administered to the patients 30 minutes before the operation (T1). After routine monitorization, anesthesia induction was administered to Group PP and Group PS with propofol 2-2.5 mg/kg and remifentanil 1 µg/kg, and in Group SS inhalation induction with %7 sevoflurane and remifentanil 1 µg/kg was administered. For all groups 0.6 mg/kg of rocuronium was administered and intubation was performed. In Group PP maintenance of anesthesia was performed as in the first 10 minutes 10 mg/kg/h, the next 10 minutes 8 mg/kg/h and in the later period 6 mg/kg/h propofol and 0,2 µg/kg/min remifentanil infusion. In Group PS and Group SS maintenance of anesthesia was performed with 1 MAC sevoflurane and 0.2 µg/kg/min remifentanil infusion. Fresh gas flow of 4L/min in 50:50% O<sub>2</sub>:air were administrated to all groups. Tidal volume and frequency parameters were set as Et CO<sub>2</sub> 30–35mmHg. Odor threshold and identification tests were applied in following 30<sup>th</sup> minutes (T2), 8<sup>th</sup> hour (T3) and 24<sup>th</sup> hour (T4) after the operation. The demographic data of the cases (age, sex, height, weight) and ASA value were recorded. It was observed that in all three anesthetic techniques, the odor threshold value increased compared to the baseline values in postoperative 30 minutes, in Group PS and Group SS the deterioration in odor threshold values continued following postoperative 24 hours but in Group PP, odor threshold values returned to baseline values after 8 hour postoperative. In Group PP odor identification test values increased compared to baseline values in postoperative 8<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup> hour. In Group

SS and PS odor identification test values decreased in postoperative 30 minutes and in postoperative 8<sup>th</sup> hour these values returned to baseline values. In postoperative 24<sup>th</sup> hour values increased compared to baseline values. It is concluded that using sevoflurane in induction and maintenance of anesthesia may affect the odor perception adversely and cause temporary disturbances in odor memory, while using propofol in induction and maintenance of anesthesia may cause a temporary disturbance in odor perception just for early postoperative stages, and it didn't effect the odor memory furthermore it would repair the memory. It is thought that propofol can be preferred for induction and maintenance of anesthesia for the patients whose safety and livelihood are closely related to their odor function and especially for the ambulatory surgery in which early postoperative recovering have an important role. Further studies are necessary in this issue.

**Keywords:** Induction of anesthesia, olfactory function, olfactory memory, sevoflurane, propofol.



## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ .....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	viii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
TABLO DİZİNİ .....	xiii
ŞEKİL DİZİNİ .....	xiv
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Anestezi Kavramı.....	3
2.2. Genel Anestezi .....	3
2.3. Uygulama Yönünden Anestezi Safhaları .....	4
2.3.1. Anestezi İndüksiyonu.....	4
2.3.1.2. İntravenöz İndüksiyon.....	4
2.3.1.3. İnhalasyon Anestezisi İndüksiyonu.....	4
2.3.1.4. İntramusküler İndüksiyon .....	5
2.3.1.5. Rektal İndüksiyon .....	5
2.3.2. Anestezi İdamesi .....	5
2.4. İnhalasyon Anestezisi.....	5
2.4.1. İnhalasyon Anestezikleri.....	6
2.4.1.1. Sevofluran .....	7
2.4.1.1.1 Farmakokinetiği .....	8
2.4.1.1.2. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri.....	8
2.4.1.1.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri .....	8
2.4.1.1.4. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri .....	9
2.4.1.1.5. Renal Sistem Üzerine Etkileri.....	9
2.4.1.1.6. Hepatik Sistem Üzerine Etkileri.....	9
2.5. Total İntravenöz Anestezi .....	10
2.5.1. Propofol.....	10
2.5.1.1. Tarihçesi.....	11

2.5.1.2. Fizikokimyasal Özellikleri .....	11
2.5.1.3. Metabolizması .....	11
2.5.1.4. Farmakokinetiği .....	11
2.5.1.5. Sistemlere Etkileri .....	12
2.5.1.5.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri .....	12
2.5.1.5.2. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri.....	12
2.5.1.5.3. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri .....	13
2.5.1.5.4. Diğer Etkileri.....	13
2.5.1.6. Klinik Kullanımı .....	14
2.5.2. Remifentanil .....	14
2.5.2.1. Fizikokimyasal Özellikleri .....	14
2.5.2.2. Metabolizması .....	15
2.5.2.3. Sistemlere Etkileri .....	16
2.5.2.3.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri .....	16
2.5.2.3.2. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri.....	16
2.5.2.3.3. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri .....	16
2.6. Burun Fizyolojisi.....	17
2.7. Koku.....	17
2.7.1. Koku Fizyolojisi.....	18
2.8. Koku Alma Bozuklukları .....	20
2.9. Koku Testleri.....	27
2.9.1. Psikofizyolojik Testler .....	27
2.9.2. Elektrofizyolojik Testler .....	30
2.9.3. Biyopsi .....	31
2.9.4. Olfaktometri .....	31
2.9.5. İntravenöz Koku Testi.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	33
3.1. Butanol Eşik Testi .....	33
3.2. Koku İdentifikasyon Testi.....	34
3.3. Peroperatif İşlemler .....	38
3.4. İstatistiksel İncelemeler.....	40

4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	45
6. KAYNAKLAR .....	50
7. EKLER.....	57
Ek 1: Etik Kurul Onayı .....	57

## KISALTMALAR DİZİNİ

ASA	: American Society of Anesthesiologists
B-SIT	: The Brief Smell Identification Test
cAMP	: Siklik Adenozin Mono Fosfat
CCCRC	: Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test
DAB	: Diastolik Arter Basıncı
Dk	: Dakika
EEG	: Elektroensafalogram
EOG	: Elektro-olfaktogram
EtCO <sub>2</sub>	: End-Tidal Karbondioksit
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
HFIP	: Hexafluoroisopropanol
IP3	: İnositol Tirfosfat
i.v.	: İntravenöz
KAH	: Kalp Atım Hızı
kg	: Kilogram
MAC	: Minimum Alveolar Konsantrasyon
µgr	: Mikrogram
mg	: Miligram
N <sub>2</sub> O	: Azot Protoksit
NSAII	: Non-Steroidal Anti-İnflamatuar İlaçlar
O <sub>2</sub>	: Oksijen
OAB	: Ortalama Arterial Basınç
OERPs	: Uyarılmış Olfaktör Potansiyeller
Ort ± SS	: Ortalama Standart Sapma
OSİT	: Odor Stick İdentification Test
SAB	: Sistolik Arter Basıncı
SpO <sub>2</sub>	: Periferik Oksijen Satürasyonu
St	: Saat
T1	: Operasyondan 30 dakika önce
T2	: Operasyondan 30 dakika sonra

T3	: Operasyondan 8 saat sonra
T4	: Operasyondan 24 saat sonra
TİVA	: Total İntra Venöz Anestezi
UPSIT	: University of Pennsylvania Smell Identification Test
VAS	: Visual Analog Scale

## TABLO DİZİNİ

<b><u>Tablo</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>Tablo 1.</b> Koku Hastalıklarında Etiyoloji.....	24
<b>Tablo 2.</b> Çilek Kokusuna Ait Kelime Testi. ....	36
<b>Tablo 3.</b> Muz Kokusuna Ait Kelime Testi.....	36
<b>Tablo 4.</b> Gül Kokusuna Ait Kelime Testi. ....	36
<b>Tablo 5.</b> Nane Kokusuna Ait Kelime Testi.....	36
<b>Tablo 6.</b> Karanfil Kokusuna Ait Kelime Testi.....	37
<b>Tablo 7.</b> Tarçın Kokusuna Ait Kelime Testi.....	37
<b>Tablo 8.</b> Limon Kokusuna Ait Kelime Testi. ....	37
<b>Tablo 9.</b> Portakal Kokusuna Ait Kelime Testi.....	37
<b>Tablo 10.</b> Lavanta Kokusuna Ait Kelime Testi.....	38
<b>Tablo 11.</b> Sarımsak Kokusuna Ait Kelime Testi.....	38
<b>Tablo 12.</b> Çalışma Gruplarının Demografik Verileri, ASA Risk Sınıflaması ve Operasyon Süreleri (ort±SS). ....	41
<b>Tablo 13.</b> Çalışma Gruplarının Eğitim Durumlarına Göre Dağılımı .....	41
<b>Tablo 14.</b> Çalışma Gruplarının Kronik Hastalık Öykülerine Göre Dağılımı .....	42
<b>Tablo 15.</b> Grupların Koku Eşik Değerleri (Ort±SS) .....	42
<b>Tablo 16.</b> Grupların Koku İdentifikasyon Değerleri (Ort±SS) .....	43

## ŞEKİL DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Propofolün Kimyasal Yapısı .....	10
Şekil 2. Remifentanilin Kimyasal Yapısı.....	15
Şekil 3. UPSIT Test .....	29
Şekil 4. Sniffin' Sticks.....	30
Şekil 5. Olfaktometre.....	32
Şekil 6. Roll-on Kapak.....	34
Şekil 7. Boş Şişe.....	34
Şekil 8. Koku İdentifikasyon Testinin Yapılışı.....	35

## 1. GİRİŞ

Dünya üzerindeki canlıların büyük bölümünde koku temel bir yaşamsal fonksiyondur. Buna karşılık koku alma duyusunda azalma sosyal bir varlık olan insan üzerinde oldukça önemli etkilere neden olur. Son derece önemli olmasına karşın subjektif olması sebebiyle koku duyusu üzerine yapılan araştırmaların sayısı sınırlı kalmıştır (1).

Koku, maddelerin havaya yaydıkları uçucu ve kimyasal moleküller olup havaya dağılmış olan bu moleküllerin duyumsanması ise koku almadır. Duyumsanan tek bir koku aslında çok sayıda farklı molekülün birlikte meydana getirmiş olduğu etkidir (2).

Olfaktör hafıza, gıda arayan, koruma, üreme ve çocuk-anne yakınlaşması gibi işlevlere aracılık eden, memelilerde önemli bir serebral işlevdir. Olfaktör bellek amigdala, entorinal korteks, piriform korteksi içerir ve uygun anılarla kokuların tanımlanmasını sağlar (3).

Koku fonksiyonunun doğru olarak değerlendirilmesi; hastalığın yapısının ve derecesinin değerlendirilmesi, seyrinin izlenmesi açısından önemlidir. Koku alma problemi ile gelen hastaların çoğunun yaş ve cinsine göre normal koku alma fonksiyonuna sahip olduğu, bazılarının ise koku alma problemi olduğu halde bunun farkında olmadığı unutulmamalıdır (2).

Koku duyusu insan hayatına farklı birçok katkı sağlar; parfümden hoşlanmak, kahveden zevk almak, kötü koku ve yangından sakınmak gibi. Anestezik ilaçların hedefleri olan adrenerjik ve gama-amino butirik asit (GABAerjik) sistemlerin koku hafızası ile ilişkili sistemler olduğu belirtilmektedir (2).

Kokuları belirleme yeteneğindeki azalma; anosmi (tamamen koku alamama) ve hiposmi (koku almada azalma) olarak iki gruba ayrılmaktadır (4). Canlıların bazı maddelerin zararlı etkilerinden korunması, beslenmesi ve seksüel etkinliklerinde kokuya duyarlılık önemli bir rol oynar (5). Burunun önemli bir işlevi olan koku işlevi hem hekim hem de hastalar tarafından yeterince önemsenmemektedir (4). Anestezik ilaçların, ameliyat sonrası olfaktör disfonksiyondan sorumlu tutulduğu çalışmalarda gösterilmekle beraber, hiposmi veya anosmiye neden olduğu net olarak kanıtlanmamıştır (6, 7).



Koku fonksiyonlarının postoperatif dönemde bozulması özellikle günübirlik cerrahi işlem uygulanacak hastalarda soruna neden olabilir. Özellikle aşılar, itfaiyeciler, şarap tüccarları, parfmcler gibi geçimi ve güvenliği koku alma ile yakından ilgili olan insanlarda koku fonksiyonlarının postoperatif dönemde bozulması hayati olumsuz olarak etkileyen sonuçlara neden olabilir. Genel anestezi sonrasında oluşabilecek koku ile ilgili morbidite sadece yaşam kalitesini düşürmekle kalmayıp, gaz kaçakları gibi tehlikeli uyarılara karşı farkındalığın azalmasına da yol açabilecektir. Literatürde genel anestezi sonrası koku işlev bozuklukları ile ilgili olgu sunumları ve araştırmalar bulunmakla birlikte, bu konu hakkında yapılmış çalışmaların sayısı oldukça azdır (6-8).

Bu çalışmada rutin genel anestezi uygulamalarının postoperatif koku işlevi ve hafızasına olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Anestezi Kavramı

Anestezi sözcüğü eski Yunanca kökenli olup hissizlik, duyarsızlık karşılığında kullanılmıştır (9).

Anestezinin orijinal tanımı inhale edilen anestezi ajanlarının artan dozlarına verilen fizyolojik yanıtlar baz alınarak yapılmıştır (10-12). Prys-Roberts 1987 yılında ağrıyı, ağrılı uyarıların bilinçli olarak algılandığı durum şeklinde tanımlamış ve anesteziyi hastaların böyle bir uyarıyı hissetmedikleri ve hatırlamadıkları durum olarak ifade etmiştir (13).

1993 yılında Kisin, anestezi terimini farklı bir şekilde ele alarak anestezinin anksiyolizis, analjezi, hipnoz, kas gevşemesi, ağrılı uyarana karşı somatik ve otonomik yanıtların kaybedilmesi gibi kısımlardan oluştuğunu belirtmiştir (14).

### 2.2. Genel Anestezi

Genel anestezi, geçici bilinç kaybı ile birlikte duyu fonksiyonlarının ortadan kalkmasıdır. Bilinç ilaçları yardımı ile ortadan kaldırılır ve böylelikle tüm vücut anestezi etkisinde olur. Genel anestezi sıklıkla başlangıç olarak damardan verilen bir ilaç yardımı ile anestezi indüksiyonu sağlanır. Daha sonra hastanın ağzından nefes borusuna bir tüp yerleştirilir. Bu tüp sayesinde anestezi makinesinden oksijen ve diğer anestezi gazları akciğerlerden kan dolaşımına geçerek anestezi durumunun devamını sağlar. Aynı zamanda ağrı kesici ilaçlar verilerek hastaların ağrı duymaları engellenir. Ameliyat sonunda makineden anestezi gazlarının verilmesi sonlandırılır, hastanın bilinci ve solunumu tekrar geri dönünce nefes borusundaki tüp çıkarılır. Bu tüp anestezi yöntemi geniş alanları kapsayan ameliyatlarda uygulanmaktadır (15).

### **2.3. Uygulama Yönünden Anestezi Safhaları**

Uygulama yönünden genel anestezide induksiyon idame ve ayılma olarak 3 safha bulunmaktadır (15).

#### **2.3.1. Anestezi İndüksiyonu**

Anestezinin başlangıç safhası olup, hasta için mümkün olduğunca rahat ve hoş gidecek şekilde yapılması gerekir.

Anestezi induksiyonu; intravenöz (i.v.) induksiyon, inhalasyon anestezi induksiyonu ve nadiren intramuskuler, rektal induksiyon ile sağlanabilir (15).

##### **2.3.1.2. İntravenöz İndüksiyon**

Yetişkinlerde anestezi induksiyonu sıklıkla hızlı, bilinçsizlik sağlayan ilaçların (propofol, tiyopental, etomidat, barbituratlar, ketamin vb.) i.v. uygulanması yolu ile sağlanır (15-16).

Hasta için yaklaşık dozaj mg/kg olarak hazırlanır. Ancak ilaç gereksini hastadan hastaya göre değişebilir.

İ.v. induksiyonun özellikle yaşlı ve/veya genel durumu düşük hastalarda solunum ve dolaşım depresyonu, ekstasyon, allerjik ve anafilaktik reaksiyon, enjeksiyon yerinde ağrı, damar dışı ve arter içi enjeksiyon gibi sakıncaları vardır (15).

##### **2.3.1.3. İnhalasyon Anestezisi İndüksiyonu**

Küçük çocuklarda, şoktaki, çok yaşlı ya da damar bulmanın güç olduğu hastalarda doğrudan inhalasyon yolu ile de induksiyon yapılabilir. Sevofluran (%7-8), halotan (%1-3), enfluran (%1-2), izofluran (%1-2) oksijen/azot protoksit (O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O) karışımı içinde kullanılabilir. %8 sevofluran solunduğunda bilinç kaybı 1 dakika içinde meydana gelir. Genellikle yüz maskesi ile %7 sevofluran uygulamasından sonra iki dakika içinde laringeal maske başarılı olarak yerleştirilebilir (15-16).

İnhalasyon indüksiyonun, soluk tutma, laringeal spazm ve tükürük sekresyonunda artma gibi sakıncıları vardır (15).

#### **2.3.1.4. İntramüsküler İndüksiyon**

Çocuklarda i.v. yol bulmanın zor olduğu durumlarda, sahra koşullarında kullanılır. Ancak bu durumda i.v. yol açmanın yolları aranmalıdır. Bu amaçla ketamin kullanılır (10 mg/kg) daha önce birlikte atropin verilmelidir (15).

#### **2.3.1.5. Rektal İndüksiyon**

Çok az da olsa kullanılmaktadır. Daha çok çocuklarda, anestezi öncesi veya bazı tanısal girişimlerde sedasyon/yüzeysel anestezi sağlamak üzere barbitüratlar verilebilir (15).

#### **2.3.2. Anestezi İdamesi**

İndüksiyondan sonra, anestezinin cerrahi girişim boyunca ve bu girişimlerin gerektirdiği derinlikte belirli bir düzeyde sürdürüldüğü safhadır. Solunum şekli (spontan veya kontrole), hava yolunun kontrolü (maske ya da endotrakeal entübasyon), anestezi ajanları (inhalasyon veya i.v. ajanlar), i.v. ajanların verilme şekli (bolus enjeksiyon ve infüzyon) yöntemin özelliklerini oluşturur.

#### **2.4. İnhalasyon Anestezisi**

Solunum yoluyla alınan anestezi gaz ve buharları alveollere, oradanda kana diffüze olur. Beyne ulaşan anestezi miktarı belirli seviyelere vardığında genel anestezi meydana gelir. İnhalasyon anestezi ajanlarının meydana getirdiği genel anestezinin derinliği doğrudan doğruya bu maddelerin beyindeki parsiyel basıncına; uyuma ve uyanmanın hızı da basıncın değişim hızına bağlıdır.

Bu basınçları kontrol eden etmenler:

- 1.İnspire edilen gaz içindeki anesteziğin yoğunluğu,
- 2.Anesteziğin maddelerin akciğerlere ulaştırılmasını sağlayan pulmoner ventilasyon,
- 3.Anesteziğin maddenin alveollerden arteriyel kana geçmesi,
- 4.Anesteziğin maddelerin arteriyel kandan dokulara dağılmasıdır.

İnhalasyon anesteziği oda sıcaklığı ve basıncındaki fizik durumlarına göre gaz ve sıvı olmak üzere ikiye ayrılabilir. Anesteziğin verilmesinin ardından anesteziğin dokulardan venöz kana, buradan da alveollere geçerek dışarı atılmakta olup bu atılımın hızına bağlı olarak da farklı ajanlarla değişik hızlarda olmak üzere uyanıklık sağlanır. İnhalasyon ajanlarının önemli bir bölümü akciğerlerden atılırken az bir kısmı da metabolize olmakta ve ciltten atılmaktadır. Günümüzde çok sayıda inhalasyon ajanının kullanıma girmiş olmasıyla beraber ideal bir inhalasyon ajanından beklenen bütün özelliklere sahip bir ajan henüz bulunamamıştır (15).

#### **2.4.1. İnhalasyon Anesteziği**

Anesteziğin ajanlar 150 yıldan daha fazla süredir kullanılmasına karşın halen en uygun ajanlar için çalışmalar devam etmektedir. Burada istenen özellikleri hızlı etki, hızlı ve tahmin edilebilir metabolizma, hepatik ve renal fonksiyondan bağımsız eliminasyon, istenmeyen ilaç etkileşimleri, yan etkiler ya da toksisitenin olmamasıdır.

N<sub>2</sub>O klinikte kullanılan tek inorganik anesteziğin maddesidir. Renksiz ve kokusuzdur. Normal şartlarda gaz halindedir basınç ile sıvılaşır. İyi bir analjezik ancak zayıf bir anesteziğdir. Çok hafif bir kokusu vardır solunum yollarını irrite etmez. Kapalı boşluklara diffüzyon etkisi gösterir (15, 17) Halotan, halojenli bir hidrokarbondur ve 1956'da ilk olarak tanımlanmış olup modern inhalasyon anesteziği arasında yer almıştır. Yanmayan, iyi bir indüksiyon ve hızlı eliminasyon, diğer ajanlara oranla düşük insidanslı yan etkiye sahiptir. İntravenöz indüksiyonun mümkün olmadığı yahut kontrendike olduğu durumlarda halotanın inhalasyon indüksiyonu oldukça iyi bir seçenektir. Zamanla izofluran ve enfluran gibi anesteziğler halotanın yerini almıştır (18).

Sevofluran ve desfluran klor ve brom iyonlarını içermemesi sebebiyle çevre ile dost olup diğer volatil ajanlardan farklı olarak ozon tabakasını etkilememektedir. Sevofluran ilk olarak Regan tarafından 1968 yılında sentezlenmiştir. Holiday ve Smith tarafından 1981 yılında ilk klinik uygulaması bildirilmiş, 1990 yılında da Japonya'da klinik onay almıştır (18). Xenon renksiz, kokusuz, tatsız, yanıcı ve patlayıcı olmayan, anestezi özelliğine sahip monoatomik (tek atomlu) bir gazdır. 1946'da Lawrence ve ark. xenonun narkotik etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Ozon tabakasına zarar vermez ve sera gazı etkisi yoktur (19).

İnhalasyon anesteziğinin anestezi gücü çoğunlukla minimum alveolar konsantrasyon (MAC) ile gösterilmektedir. Eger ve ark. (1965), minimum alveolar konsantrasyonu; ağrılı uyarıya yanıt olarak hastaların %50'sinin hareketini önlemek için dinlenme durumunda gerekli olan inhale anesteziğinin minimum alveolar konsantrasyonu olarak tanımlamışlardır (18).

#### **2.4.1.1. Sevofluran**

Sevofluran renksiz, oda sıcaklığında yanıcı, patlayıcı olmayan, hoş kokulu, solunum yolları için iritan olmayan bir inhalasyon anesteziğidir. Kaynama sıcaklığı 58.5°C olup sature buhar basıncı 20°C'de 160 mmHg'dir. Bu durum sevofluranın konvansiyonel buharlaştırıcılarda kullanılabilir olduğunu göstermektedir (18). Partisyon katsayıları; Kan-gaz: 0.68, beyin-kan: 1.7, yağ-gaz: 47.2'dir (20, 21). Düşük olan kan-gaz çözünürlüğü anestezi uyanmanın ve anestezi indüksiyonunun daha hızlı gerçekleşmesini ve anestezi derinliğinin daha iyi kontrol edilmesini sağlar (20, 22). İnhalasyon ajanının kanda fazla çözünür olması akciğerden yüksek oranda ajan alınmasını gerektirmekte olup bu durumda dengeye ulaşma da uzun bir zaman diliminde gerçekleşir. Anestezinin hızlı etkisinin ortaya çıkması için kan:gaz partisyon katsayısının düşük olması gerekmektedir ki bu durum da ilacın hızlı atılımını sağlar (18).

Sevofluran güçlü asitler tarafında yıkıma karşı dirençlidir. Güçlü bir baz olması durumunda yıkıma uğrar. Sodalime, baralime gibi karbondioksit absorbanları ile doğrudan temas neticesinde Compound A ve az miktarda Compound B meydana gelmektedir (18, 21, 22).

Yüksek sevofluran konsantrasyonu taze gaz akımının 2L/dk'nın altında olması ve sodalime ya da baralime'in kuru olması sevofluran yıkımını artırıcı etkiye sahiptir. Bu nedenle Compound A yapımında da artış gerçekleşir (22, 23). Sevofluranın kauçuk ve plastikler ile çözünürlüğü düşük olduğu için anestezi devresinde daha az oranda absorbe olmaktadır (22).

#### **2.4.1.1.1 Farmakokinetiği**

Bazı metabolizmalar gerçekleşse de sevofluranın primer eliminasyonu akciğerler vasıtasıyla olmaktadır. Metabolizma oranı tahmini olarak %1.6-4.9 arasındadır. Karaciğerde sitokrom P 450 2E1 enziminin katalizörlüğünde metabolize olmaktadır. Metabolize olması sonucunda hexafluoroisopropanol (HFIP) ortaya çıkmakta olup HFIP de glukronik asit ile konjuge olarak HFIP-glukronid meydana gelir. Bu da daha sonra idrar vasıtasıyla dışarı atılır (18).

#### **2.4.1.1.2. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri**

Tüm volatil ajanlarda olduğu gibi sevofluran da doza bağımlı solunum depresyonuna neden olur. Sağlıklı hastalarda doz bağımlı olarak tidal volümü düşürür, dakika ventilasyonunu azaltır, karbondioksit yanıtını baskılar, bununla birlikte solunum hızını artırır. Solunumu deprese edici etkisi halotana göre daha belirgindir (24, 25).

Sevofluran diğer anestezi ajanları ile karşılaştırıldığında hava yollarına irritan değildir (18). Bronşial düz kaslarda histamin ya da asetil kolinin yol açtığı kontraksiyonları gevşetebilmektedir (22). Sevofluranın yüksek inspirasyon konsantrasyonunda yan etki olmaksızın uygulanabilmesi, keskin kokulu ve hava yollarına irritan olmaması sebebiyle maske ile indüksiyonu olası hale getirmektedir (20, 21).

#### **2.4.1.1.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri**

Sevofluranın kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi depresan özellikte değildir. Adrenalin varlığında kardiyak aritmileri uyarmaması daha kararlı kardiyak profil

çizmesine neden olmaktadır. Doza bağımlı olarak arteriyel kan basıncını azaltır. Koroner kan akımı üzerindeki etkisi oldukça düşüktür, koroner çalma sendromuna yol açmaz (20, 26).

#### **2.4.1.1.4. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri**

İzofluran ve desflurana benzer şekilde merkezi sinir sistemi etkilerine sahiptir. Sevofluran yüksek inspiratuar konsantrasyonlarda intrakranial basıncı yükseltir, bununla birlikte 0.5-1 MAC aralığında bu etki minimum düzeydedir. Serebral metabolik hızı ve serebral vasküler direnci azaltır. Serebral otonöregülasyonu korur. Konvülsif ya da epileptik aktivite oluşturmaz. Elektroensafalogram (EEG)'da doza bağımlı değişiklikler yapar (21, 26).

#### **2.4.1.1.5. Renal Sistem Üzerine Etkileri**

Sevofluran, renal kan akımını önemsiz derecede düşürür. Metabolitleri renal tüp fonksiyonlarını bozar (konsantrasyon yeteneğini azaltır) (17). Sodalime ile oluşan eser miktardaki bileşiklerin yanında compound A toksitide potansiyeli olan bir metabolittir. Ratlarda insanlara göre sevoflurane çok fazla metabolize olması, insanda klinik toksitite olmayacağı compound A'nın böbrek metabolizmasında görevli enzim sitokrom P450-2E1'in ve betaliyaz aktivitesinin insanda daha düşük olduğu ileri sürülmektedir (9).

#### **2.4.1.1.6. Hepatik Sistem Üzerine Etkileri**

Sevofluranın metaboliti olan HFIP'nin karaciğer makromoleküllerine affinitesi bulunmakta olup bu durum immun bir yanıtı başlatabilir. Fakat klinik çalışmalar neticesinde hepatik hasar bildirilmemiştir (20).



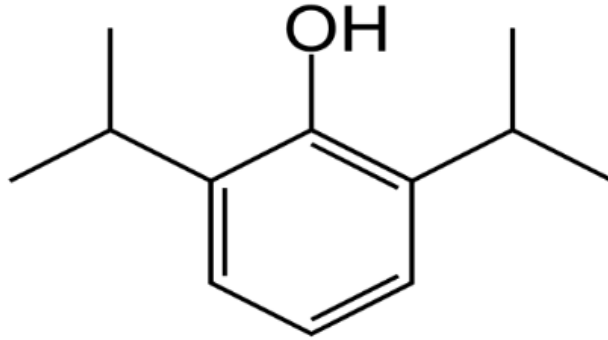
## 2.5. Total İntravenöz Anestezi

Total intravenöz anestezi (TİVA) O<sub>2</sub>/hava karışımı ile ventile edilen hastalarda hipnotik ve analjezik ajanların kombine olarak infüzyon şeklinde verildiği bir anestezi tekniğidir. Aralıklı uygulama yerine belli bir hızla sürekli i.v. infüzyon uygulandığında ilaçların titrasyonu daha kolay olur. TİVA'da en sık kullanılan ajanlar; propofol, opioidler ve benzodiazepinlerdir. Propofol hızlı indüksiyon, uyanma ve derlenme sağladığından TİVA'da sık kullanılan ajanlardan biridir (27, 28).

İdeal bir i.v. anestezi ajanının; hızlı, düzgün ve güvenilir bir hipnoz ve derlenme sağlaması; vital fonksiyonlar üzerine minimal etki göstermesi analjezik etkisinin olması; birikici etki göstermemesi; inaktif metabolitlere yıkılması; hipersensitivite, enjeksiyon yerinde ağrı, bulantı, kusma gibi yan etkilerinin olmaması; stabil bir solüsyon halinde olması; tercihen sudaki solüsyonun bulunması, travma ve cerrahi strese uygun yanıt oluşturması, oksidatif-antioksidatif durumu hastanın lehine çevirmesi istenir (28).

### 2.5.1. Propofol

Kimyasal adı 2, 6-diisopropilfenol olan i.v. anestezi ajanıdır (Şekil 1).



Şekil 1. Propofolün Kimyasal Yapısı (27).

### **2.5.1.1. Tarihçesi**

Propofol, 1970'lerin ilk yarısında fenol deriveleri ve hipnotik etkileri ile ilgili çalışmalar sonucunda bulunmuştur. İlk klinik uygulama 1977'de Kay ve Rolly tarafından anestezi indüksiyonu amacı ile kullanılmasıyla gerçekleşmiştir. Suda erimediği için kromofor EL %16 içinde hazırlanan ilk preparatı, çözücüsüne bağlı meydana gelen anaflaktik reaksiyonlar ve ağrılı enjeksiyonu nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır. Emülsiyon şeklindeki yeni formülü 1984 yılında geliştirilmiştir (27, 28).

### **2.5.1.2. Fizikokimyasal Özellikleri**

Propofol % 10 soya yağı, % 1,2 yumurta fosfatidil, % 2,25 gliserol içinde % 1'lik emülsiyon şeklinde bulunur. Bu solüsyon hafif visköz, süt görünümünde ve nötral pH (pH=7)'dadır. Oda ısısında stabildir, dondurulmamalıdır. Işığa duyarlı değildir (29).

### **2.5.1.3. Metabolizması**

Propofol karaciğerde hızla glukronid ve sülfatlarla konjuge edilerek metabolize olur. Metabolitleri suda eriyebilir olmaları nedeniyle böbrekler yoluyla atılırlar. Propofolün % 1'inden az bir kısmı değişmeden idrarla ve % 2'si feçesle atılır. Metabolitlerinin anestezik aktivitesi yoktur. Propofolün klirensi karaciğer kan akımından fazla olduğundan, ekstrahepatik metabolizması veya ekstrarenal eliminasyonu olduğu düşünülmektedir (30).

### **2.5.1.4. Farmakokinetiği**

Sadece i.v. yoldan kullanılan propofol etkisini bir kol beyin dolaşım zamanı içerisinde gösterir. Tek doz bolus enjeksiyonu takiben kan seviyesi oldukça hızlı bir şekilde düşer. Bunun nedeni başlangıç (2–8 dk) ve yavaş dağılım (30–70 dk) fazlarının oldukça kısa sürmesidir. Ancak eliminasyon yarı ömrü 4–23.5 saat olarak bulunmuştur. Bunun nedeni zayıf perfüzyonu olan derin kompartmanlardan (yağ

dokusu vb) kana salınımının yavaş olmasıdır. Tekrarlayan bolus enjeksiyonları veya uzun süreli infüzyonlarında kümülatif etkisi görülebilir (29, 30).

Propofolün farmakokinetiği; yaş, cinsiyet, kilo, eşlik eden hastalıklar, birlikte kullanılan ilaçlarla değişebilir. Kadınlarda daha geniş dağılım volümü ve daha hızlı klirens söz konusudur fakat eliminasyon yarı ömrü erkeklerle benzerdir. Yaşlılarda klirens hızı azalmıştır, ancak daha düşük santral kompartman volümleri vardır.

Çocuklar ise daha geniş santral kompartman volümüne ve çok daha hızlı klirens sahiptir. Karaciğer hastalıklarında klirens değişme de eliminasyon yarı ömrü hafifçe uzamıştır. Böbrek hastalıklarında propofolün farmakokinetiği değişmez (28, 29, 31). Cerrahi anestezi için propofolün kan düzeyi 2-5 µg/ml olmalıdır. Kan seviyesinin 1.5 µg/ml'nin altına düştüğü durumlarda hasta uyanır (28, 29).

#### **2.5.1.5. Sistemlere Etkileri**

##### **2.5.1.5.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri**

Propofolün en belirgin etkisi, anestezi induksiyonu sırasında arteriyel kan basıncını düşürmesidir. Kardiyovasküler hastalıktan bağımsız olarak 2-2,5 mg/kg induksiyon dozu sonrası kan basınçları % 25-40 azalır. Arteriyel kan basıncındaki düşmeye kardiyak debi (%10–15) ve sistemik vasküler rezistanstaki düşmelerde eşlik eder. Sistemik arter basıncındaki azalmanın nedeni vazodilatasyon ve miyokardial depresyondur. Koroner damarlar da dahil olmak üzere kan damarlarında vazodilatasyona neden olur. Vazodilatatör etkisi, hem sempatik aktiviteyi azaltmasına hem de düz kas  $Ca^{++}$  mobilizasyonuna direkt etkisi nedeniyledir. Propofole bağlı gelişen hemodinamik değişiklikler, yaşlı, kardiyovasküler performansı bozuk hastalarda ve özellikle sol ventrikül fonksiyonu bozulmuş hastalarda daha belirgindir (30).

##### **2.5.1.5.2. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri**

Propofolün induksiyon dozu sonrası görülen apne insidansı ve süresi induksiyon dozuna, enjeksiyon hızına ve premedikasyona bağlıdır. İndüksiyon dozu %25-30

oranında apneye neden olur. Opioidlerin varlığında apne süresi uzar. Propofol ile uzamış apne insidansı diğer indüksiyon ajanlarından fazladır. Propofolün 2-2,5mg/kg indüksiyon dozundan sonra solunum hızı 2 dakika içinde önemli ölçüde azalır. Dakika volümünde anlamlı derecede azalma 4 dakikaya kadar sürer. Propofol infüzyonu sırasında CO<sub>2</sub> yanıt eğrisi % 40–60 oranında deprese olmakta ve fonksiyonel rezidüel kapasite azalmaktadır. Propofol üst solunum yolu reflekslerini deprese ederek paralizi olmaksızın entübasyon ve laringeal maske yerleştirilmesine olanak sağlamaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda bronkodilatasyon yapmaktadır. Fakat bu özelliği halotan kadar belirgin değildir (28, 30).

#### **2.5.1.5.3. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri**

Propofol gama amino bütirik asidin (GABA)  $\beta$ 1 subünitesini etkileyerek klor kanallarını aktive eder ve böylece sinaptik geçişe engel olur. Propofol SSS'nin fonksiyonlarında doza bağlı depresyon yapar. Düşük dozlarda sedasyon meydana gelirken dozun artırılması ile hipnoz gelişmektedir. Hipnotik sedatif ilaçlar, inhalasyon anesteziikleri ve opioidler propofolün SSS depresyonunu artırır. Propofol uygulamasını takiben epileptik karakterde olmayan subkortikal kaynaklı distonik hareketler, kas seğirmesi, hıçkırık olabilir. Propofol kafa içi basıncını ve serebral kan akımını azaltır. Serebral metabolik oksijen ihtiyacını düşürür (28).

#### **2.5.1.5.4. Diğer Etkileri**

Propofol, tiyopental gibi depolarizan ve nondepolarizan kas gevşeticilerin etkilerini potansiyalize etmez. Propofol karaciğer, böbrek fonksiyonlarını değiştirmez. Hematolojik ve fibrinolitik sistem üzerine olumsuz etkisi yoktur. Propofol malign hipertermiyi tetiklemez, plazmada histamin, immünglobulin ve kompleman C 3 seviyelerinde değişikliğe neden olmaz.

Yenidoğanda hiporefleksi ve düşük apgar skorlarına neden olabilir. Ayrıca uterus kan akımını azaltır, plasentayı geçer, analjezik etkisi yoktur. Antiemetik ve antipruritiktir. İntraoküler basıncı azaltır (28).

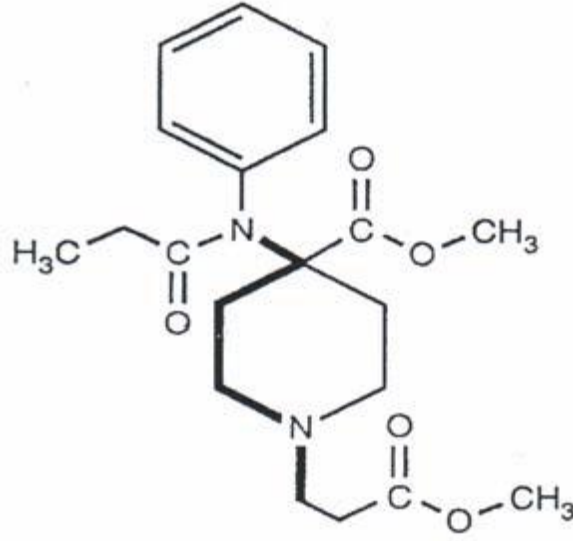
### **2.5.1.6. Klinik Kullanımı**

Propofol intravenöz indüksiyon ajanı olarak farklı anestezi protokollerinde kullanılmaktadır. Bolus dozunu takiben infüzyon şeklinde, O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O ile birlikte ve opioidlerle kombine edilerek genel anestezide, yoğunbakım ünitelerinde sedasyon sağlamada ve status epileptikus kontrolünde kullanılmaktadır. İndüksiyon dozu 1-2.5mg/kg'dır. Opioid veya benzodiazepinlerle premedikasyon yapıldığında propofolün indüksiyon dozu azalmaktadır. Yaş arttıkça indüksiyon için gerekli doz miktarı azalmaktadır. Propofol dozu 60 yaş üzerindeki hastalarda premedikasyon yapılanlarda 1mg/kg, premedikasyon yapılmayanlarda ise 1.75 mg/kg'dır. Çocuklarda doz gereksinimi artmaktadır (2-3 mg/kg). İnfüzyon şeklindeki uygulamalarında; bilinç kaybı için kan konsantrasyonunun 2.5-4.5 µg/ml, cerrahi için 2.5-8 µg/ml olması gerekmektedir. Sedasyon dozu 30-60 µg/kg/dk'dır (28).

### **2.5.2. Remifentanil**

#### **2.5.2.1. Fizikokimyasal Özellikleri**

Yeni bir sentetik piperidin türevi, 3-4 metoksikarbonil-4[(L-oksopropil)-fenilamino]-L-piperidin] propanoik asit, metil esterdir (Şekil 2). Remifentanil hidroklorür olarak, beyaz liyofize toz halinde üretilip saklanmaktadır. Remifentanil selektif µ reseptör agonistidir. Naloksan remifentalin etkilerini yarışmalı olarak antagonize etmektedir. Reseptör aktivasyonu, nosiseptif nöronlardan presinaptik eksitatör nörotransmitterlerin salınımını ve postsinaptik yanıtı inhibe ederek analjezik etki oluşturur. Bu nöromodülasyon için hücre sel mekanizma ile cAMP salınımını azaltarak potasyum ve kalsiyum iyonu iletimindeki değişikliklere yol açar (32, 33).



Şekil 2. Remifentanilin Kimyasal Yapısı (34).

#### 2.5.2.2. Metabolizması

Eliminasyon yarı ömrü 10 dakikadan daha az, çok kısa etkili bir opioid olan remifentanil tek ester yapıdadır ve iki şekilde metabolize olur. Minör metaboliti N-dealkilasyon yolu ile oluşan GI-94219 iken major metaboliti de nonspesifik plazma ve doku esterazları ile ekstrahepatik yoldan hidrolize olarak oluşan karboksilik asit metaboliti olan remifentanil asittir (GI-90291). Spesifik plazma esterazlarınca hidrolize olmadığı için pseudokolinesteraz diğer adıyla butirilkinesteraz aktivitesinin azaldığı durumlarda veya antikolinerjik ilaç kullanılması halinde doz ayarlaması gerekmez. Remifentanilin ana metaboliti renal yolla atılır ve ana bileşikten binlerce kez daha az potenttir ve fark edilebilir bir opioid etkiye neden olmaz. Ağır karaciğer hastalıkları bile remifentanilin farmakokinetik yada farmakodinamik özellikleri üzerinde etkili olmaz. Remifentanilin plazma ile etkide bulunduğu bölüm arasındaki dengeleme yarı ömrü kısadır (32).

### **2.5.2.3. Sistemlere Etkileri**

#### **2.5.2.3.1. Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkileri**

Remifentanilin hemodinamik etkileri diğer opioidlere benzemektedir. Doza bağımlı olarak kalp atım hızı, kan basıncı ve kardiyak outputu düşürmekte olup bu etkilerin santral olarak vagal sinirin aktivitesinin artmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Kardiyak kontraktiletiyi deprese etmez. Remifentanil 5µg/kg ve daha düşük dozlarda histamin salınımına neden olmaz. Histamin salınımı yavaş infüzyon, yeterli intravasküler volüm ile azaltılabilir. Açık kalp cerrahisinde hızlı ekstübasyona izin verdiği için total intravenöz ajan tekniğinde fentanilin yerini almıştır (35).

#### **2.5.2.3.2. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri**

Remifentanil doza bağımlı solunum depresyonuna yol açar. Remifentanil dozundan kaynaklanan solunum depresyonunun derecesi sadece doza bağlı değil yaş, genel tıbbi durum ve ağrı gibi faktörlere de bağlıdır. Etki süresinin kısa olması sebebiyle solunum depresyonu da kısa sürelidir. Diğer opioidlerde olduğu gibi remifentanil de doza bağlı olarak kas rijiditesi insidansını ve şiddetini artırmaktadır. Ventilasyonu önleyebilecek şiddette göğüs duvarı rijiditesine neden olabilmektedir (36).

#### **2.5.2.3.3. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri**

Remifentanilin santral sinir sistemine etkisi diğer opioid ajanlara benzemektedir. Serebral kan akımını ve intrakranial basıncı azaltır. Serebral oksijen tüketimi üzerine etkisi bulunmamaktadır. Remifentanil kullanımı ile gelişen nöbet aktivitesi bildirilmemiştir (36).

## 2.6. Burun Fizyolojisi

Burun çeşitli fizyolojik fonksiyonlara sahip olup bunlar arasında solunum ve koku alma ilk sırada yer almaktadır. Solunan havanın ısıtılıp nemlendirilmesi, havada bulunan partiküllerin filtrasyonu, havayolu direncinin sağlanması, salgılamış olduğu IgA sayesinde bağışıklık sistemine katkı sağlaması gibi çok sayıda fizyolojik özelliğe sahiptir (37).

Burun dış ortamdan aldığı  $-50^{\circ}\text{C}$  ve  $+50^{\circ}\text{C}$  arasındaki havayı  $31^{\circ}\text{C}$  -  $37^{\circ}\text{C}$  arasına getirmektedir. Bu işlem nazal konkalar ile gerçekleşir. Hava iletimi ile konkalardaki kan akımının farklı yönlerde olmasından dolayı daha etkin bir ısıtma işlemi sağlanmış olur. Burun havayı ısıtmasının yanın sıra nemlendirme işlemi de gerçekleştirmektedir. Dış ortamdan alınan hava nazofarenkse ulaşana dek hemen hemen %100'e kadar nemlendirilir.

Solunum yolu ile alınan havadaki 3 mm'den daha büyük olan partiküller burun kılları vasıtasıyla, 0.5-3 mm arasında büyüklüğe sahip olan partiküller ise nazal mukoza yüzeyini örten mukus vasıtasıyla filtrasyona uğrar (38).

Nazal rezistans sayesinde burun hava akımının akciğerlerde uzun bir müddet kalmasını sağlar. Solunum sistemi rezistansının yaklaşık %50'sinden burun sorumlu olup bu işlemi de otonom sinir sisteminin kontrolü altında bilhassa alt konkalardaki kapasitans damarları ile gerçekleştirir. Sempatik sistem nazal dekonjesyon yaparak hava akımını artırırken parasempatik sistem de nazal konjesyon yaparak hava akımını azaltır.

## 2.7. Koku

Koku, maddeler tarafından havaya devamlı olarak yayılan uçucu, kimyasal moleküllerdir. Koku alma ise havada dağılmış olan bu moleküllerin duyumsanması olarak adlandırılmaktadır. Duyumsanan tek bir koku aslında çok sayıda farklı molekülün meydana getirmiş olduğu bir etkidir (39).

Burun koku alma denildiği zaman ilk akla gelen şey olmasına karşın aslında koku almanın sadece %5'lik kısmı burunda, geri kalan %95'lik kısmı ise, beyinde gerçekleşir. Uçucu moleküller burnun iç kanallarında nemli olfaktör epitel dokuda bulunan yaklaşık 6–10 milyon sinir hücresi (nöron) tarafından elektriksel titreşimlerle beyindeki koku merkezine iletilir. Böylece koku beyinde duyum haline gelir (39).



### 2.7.1. Koku Fizyolojisi

Fizyolojik olarak burundan geçen hava akımının %15'i olfaktor bölgeden, %35'i alt meadan yaklaşık %50'si ise orta meadan geçmektedir. Koku içeren hava olfaktor bölgeden geçerken olfaktor epitelde bulunan koku hücrelerini uyarır (40). Silyumlar her koku hücresinde kimyasal koku uyarılarına yanıt veren hücre bölgeleridir. Kokulu maddeler koku yüzeyi ile temasa geçince, öncelikli olarak silyumları örten mukus içerisine sızarlar. Daha sonra bu madde silyer zardan dışarı taşan bir reseptör proteinine bağlanır. Bu reseptör, membran boyunca içe ve dışa katlanarak membranı 7 kez delen uzun bir moleküldür ve koku maddesi reseptörün dışarı katlanmış olan kısmına bağlanır. Katlanmış olan reseptörün iç yüzü ise üç alt birimin birleşmesi ile oluşmuş bir G-proteinine kenetlenmiştir. Reseptör uyarıldığı zaman, G-proteininden bir alfa alt birimi koparak uzaklaşır ve reseptör hücre gövdesi yakınında silyer zarın iç yüzüne yapışık olarak bulunan adenil siklazı aktive eder. Aktif hale gelen siklaz ise daha sonra çok sayıda hücre içi adenozi trifosfat molekülünü siklik adenozin monofosfata (cAMP) çevirir.

Son olarak oluşan bu cAMP reseptör bir zar proteini olan, hücre sitoplazmasında çok sayıda sodyum iyonlarının akışına olanak tanıyan kapalı sodyum kanalını aktifleştirir. Sodyum iyonları hücre zarının üç yüzüne pozitif yük kazandırarak koku nöronunu uyarır. Ortaya çıkan aksiyon potansiyelleri ise bir koku siniri vasıtasıyla merkezi sinir sistemine iletilir (41, 42).

Koku hücrelerinin uyarılması için kullanılan temel kimyasal mekanizmaya ilave olarak uyarılma derecesi üzerinde etkili çok sayıda fizyolojik etken de bulunmaktadır. İlk olarak yalnızca burun deliklerine çekilebilen uçucu maddeler koklanabilirken ikinci olarak ise uyarıcı maddenin en azından bir miktar suda eriyebilir olması ve koku hücrelerine ulaşabilmek için mukusu aşabilmesi gerekir. Üçüncü olarak ise silyum zarının yağda çözünmeyen koku maddelerini zar reseptör proteinlerinden uzaklaştırılması sebebiyle bu koku maddesinin en azından bir miktar yağda da çözünmesi gerekmektedir (42).

Koku fizyolojisindeki bir diğer önemli konu ise adaptasyondur. Koku reseptörleri uyarılmalarının 1.saniyesinde yaklaşık %50 oranında adapte olmaktadır. Daha sonraki adaptasyon ise oldukça az ve yavaştır. Çok sayıda sentrifugal sinir lifleri beynin koku

bölgelerinden olfaktor traktus boyunca geri dönerek olfaktor bulbustaki özel inhibitör hücreler olan granüler hücreler üzerinde sonlanır. Bir koku uyarının başlamasının ardından olfaktor bulbus içindeki koku sinyallerinin iletilmesini deprese etmek için, merkezi sinir sisteminin gittikçe artan şiddette bir feed-back inhibisyon geliştirdiği düşünülmektedir (42).

Olfaktör sinirin burun mukozasında serbest bir şekilde sonlanmaları onlara ilaveten kemoreseptör özelliği sağlar. Olfaktör nöroepitel trigeminal sinirden miyelinli lifler de almaktadır. trigeminal sinirin miyelinize olmayan lifleri ise olfaktor epitelin destek hücreleri arasında yer alır. Trigeminal sinir, acı biber kokusu ve amonyak kokusunu almaktadır ancak sert ve kimyasal iritan stimulusları ağırlı uyarın olarak algılayabilir. Trigeminal sinir dokunmaya, ısıya, ağrı uyarınına ve çok sayıda kötü kokuya yanıt verir (43, 44).

Havadaki kokunun algılanması ile ilgili olarak çok sayıda görüş ileri sürülmüş olmasına karşın herkesin üzerinde birleştiği bir teori bulunmamaktadır. Kokunun algılanması ile ilgili teoriler iki ana başlık altında toplanabilir:

**1. Dalga Teorisi:** Kokulu maddelerin ışık ve ses gibi bazı dalgalar yayması ilkesine dayanmaktadır.

**2. Korpüsküler Teori:** Kokulu madde partiküllerinin havada taşınması sonrası olfaktor yüzey membranında bazı kimyasal değişimlere neden olması temeline dayanmaktadır. Bu teori çeşitli alt gruplara sahip olup bunlar aşağıdaki gibidir (45):

**a)Fiziksel Teori:** Moleküllerdeki elektrik potansiyelin reseptör moleküllerini ve böylelikle olfaktor sinirin uyarılması esasına dayanır

**b)Kimyasal Teori:** Olfaktif mukozaya ulaşan koku partikülleri mukus tabakasında erir; lipit/su erime oranına bağlı olarak bir bölümü lipit tabakasına geçer ve burada meydana gelen kimyasal bir reaksiyon neticesinde olfaktor sinir uyarılır.

**c)Elektrokimyasal Teori:** Koku partiküllerinin mukozada erimesi olayı molekül bağlarında değişime, elektrostatik değişime neden olarak reseptörlerin uyarılmasını sağlar.

**d)Koku Bağlayıcı Protein Teorisi:** Koku molekülleri olfaktör mukus içerisindeki koku bağlayıcı proteinlere bağlanmaktadır. Bu proteinler koku moleküllerinin yoğunluğunu 10 bin kat artırarak koku moleküllerinin reseptör hücrelerine ulaşmasını sağlar.

**e)Penetrasyon teorisi:** Koku moleküllerinin hücre zarına teması sonrasında hücre zarındaki iyon alış-verişi temeline dayanır.

Koku moleküllerinden sağlanan kimyasal bilginin elektriksel aksiyon potansiyeline dönüştürülmesi, olfaktör silyalar arasındaki reseptör proteinler ile koku molekülleri arasındaki kimyasal etkileşimler sonucunda olmaktadır. Son yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar göstermiştir ki koku diskriminasyonunun ilk evreleri primer nöron düzeyinde gerçekleşmekte olup bu süreç 100 gen tarafından kodlanan 7 transmembran protein tarafından sağlanmaktadır.

Transdüksiyon reseptör hücre membranından içeri doğru ilerlerken çok sayıda ikinci iletici sistem aracılığıyla hücre depolarizasyonu ve aksiyon potansiyeli meydana gelir. İnositol tirifosfat (IP3) ve cAMP, kokulara ve türlere bağlı olarak oluşan koku transdüksiyonuna aracılık eden primer sinyal ileticileridir. Memelilerde olfaktör reseptörler G-protein-birleşik reseptörlerinin (Golf) üyesi olup bu G proteini yalnızca olfaktör epitelde bulunmaktadır. Reseptör kokuya bağlandığında adenilat siklaz Golf proteini tarafından aktifleştirilerek ATP, cAMP'ye dönüştürülür. Daha sonra cAMP, sodyum, kalsiyum iyon kanallarına bağlanır ve bu iyonlar içeri girer. Daha fazla kanal açıldıkça hücre depolarizasyona uğrayarak aksiyon potansiyeli gerçekleşir. Yüksek kokuya maruz kalınması durumunda aktif hale gelen nitrik oksit, siklik guanozin monofosfatı içeren bir diğer ikincil iletim sistemi bulunmaktadır (45).

## **2.8. Koku Alma Bozuklukları**

Koku fonksiyonu ile ilgili hastalıklar pek çok seviyede görülebilir. Herkes tarafından kabul görmüş bir sınıflama yoktur. Sıklıkla hastalık şiddeti ve hastalık formuna göre sınıflandırma kullanılmaktadır (2, 4):

Koku alma hastalıkları;

- **Normosmi:** Normal fonksiyon
- **Anosmi:** Koku alamama
- **Hiposmi:** Kokuları alma yeteneğinde azalma
- **Hiperosmi:** Kokulara karşı aşırı duyarlılık

Kokuları algılama hastalıkları (disosmi);

- **Fantosmi:** Odör yokken koku alma
- **Parosmi:** Odör varken farklı koku alma
- **Kakosmi:** odörü kötü koku olarak algılama
- **Heterosmi:** Kokuları birbirinden ayırt etme güçlüğü

Klasik olarak olfaktor bozukluklar iletim tipi ya da sensori-nöral tip kayıp şeklinde ikiye ayrılmaktadır:

1. **İletim Tipi Hastalıklar:** İletim tipi hastalıklar koku verici maddelerin olfaktor nöron reseptörlerine ulaşmasını fiziksel olarak engellemektedirler. Allerjik rinit, kronik rinosinüzit, nasal polip ve nasal tümörler bu türden hastalıklar arasındadır.
2. **Sensori-nöral Hastalıklar:** Sensori-nöral hastalıklar, olfaktor sinirinin uyarılma yolunu ve uyarının merkezi işleme sürecindeki bozukluğu içermektedirler. Üst solunum yolu enfeksiyonları, nörodejeneratif hastalıklar ve kafa travmaları bu türe örnek olarak verilebilir (2).

Konu üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde koku bozukluklarına neden olan 200'den fazla hastalık tanımlanmış olup klinik yaşam kolaylığı bakımından koku bozuklukları aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir (2, 3).

**Obstrüktif Sinonazal Hastalıklar:** Olfaksiyon için hava akımının bilhassa septum ile orta konkanın anteromedialinden geçen havanın major rol oynadığı düşünülmektedir. Hava akımının olfaktor yarığa ulaşmasına engel olan patolojiler doğal olarak koku bozukluğuna neden olur (46). Ödemli mukoza, polipler, tümörler veya major kemik deformiteleri, olfaktor sahaya olan hava akımına engel olurlar. Atrofik rinit, krutlardan dolayı kokuyu azaltır. Allerjik ve vazomotor rinit, nasal polip, genel olarak progresif hiposmiye yol açar. Tüberküloz, Sarkoidoz, lepra, sifiliz mukozayı etkileyerek rinite yol açar. Bütün bu durumların yoğun bir şekilde tedavi edilmesi ile koku geri dönebilir.

**Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları:** Olfaktör kayıplar nazal hava yolu obstrüksiyonuna bağlıdır ve nasal hava yolu açıldığında 1-3 gün içerisinde geriye dönecektir. Nadiren bazı kişilerde üst solunum yolu enfeksiyonun diğer semptomlarının düzelmesine karşın olfaktör fonksiyonlar geri dönmeyebilir (47).

**Kafa Travması:** Geçirilmiş olan minör yahut major kafa travmalarından sonra koku bozukluğu literatürlerde çocuklarda ise %1-3, erişkin bireylerde %5-10, olarak bildirilmiştir (48-50). Oksipital bölgede olan travmalar ise anosmiye, frontal bölgede gerçekleşen travmalar hiposmiye neden olur. Travmaya bağlı olarak koku bozukluklarında fizyopatolojik olarak olfaktör liflerin kribriiform tabakada zedelenmesi, kribriiform tabaka fraktürü ve olfaktör bulbus kontüzyonu ve serebral kontüzyon sorumlu tutulmaktadır (51).

**Yaşlanma:** Olfaktör tanımlama kabiliyetinde 6. ve 7. dekatlarda ani bir düşüş görülmekte ve bu grubun yarısında ileri düzeyde koku kaybı gözlenmektedir (52). 25 yaşından 95 yaşına kadar olfaktör bulbustaki mitral hücrelerin sayısında ve total olfaktör bulbus volümünde lineer bir azalma meydana gelmektedir (2, 3).

**Konjenital Nedenler:** Genel olarak söz konusu spesifik bir anosmidir. Fizyopatolojik olarak olfaktör epitel yahut bulbusun konjenital dejenerasyonu sorumlu tutulmaktadır. Hastaların büyük bir kısmı irritan, keskin ve acı kokuları ayırt edebilmektedir. Konjenital anosmi en fazla Kallman Sendromu'nda daha sonra da Turner Sendromu'nda görülmektedir (53).

**Toksinler:** Çevresel ve endüstriyel gazların inhalasyonu ve bilhassa sigara, koku bozukluklarına neden olabilir. Burada olfaktör zedelenmenin derecesi zararlı etkenin toksisitesine, konsantrasyonuna ve etkilenme süresine göre değişir. Sigara, uzun süren ancak geri dönüşlü bir hiposmiye neden olur. Sülfirik asit, hidrojen siyanid gibi ajanlara bir kez maruziyet bile kalıcı anosmiye yol açabilirken, formaldehit ve uçucu çözücülere uzun süreli maruziyetlerde hiposmi gelişir (2, 3).

**Tümörler:** Hem intranasal hem de intrakranial tümörler koku bozukluğuna yol açarlar. İntranasal tümörler içinde yassı hücreli karsinom, inverted papillom, adenomlar sayılabilir. İntrakranial tümörler arasında meningiomlar, hipofiz tümörleri ve gliomlar olfaktör yapıda lokal destrüksiyona neden olurlar. Temporal lob tümörlerinin %25'inde de koku bozukluğu olur (2, 3).

**İlaçlar:** Birçok ilaç yan etki olarak geçici yahut kalıcı koku bozukluğuna yol açabilmektedirler (2, 3). Anestezik ilaçlarında koku bozukluğuna yol açtığı düşünülmektedir (6, 7).

**Nörolojik Hastalıklar:** Olfaktör testlerin uygulandığı birçok nörodejeneratif hastalıkta olfaktör disfonksiyon saptanmıştır. Alzheimer hastalığı erken tanısal bir belirtisi olarak koku almada kayıpla kendini belli eder. Alzheimer'lı hastalardan alınan otopsi materyalinin analizinde, olfaktör bulbuslar ve olfaktör sinirler içinde nöropil lifleri ve nörofibriler düğümler bulunmuş ve bunların sayılarının hastalığın klinik evresiyle korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu histolojik bulgular normal ya da hafif kognitif bozukluğu olan hastaların 1/3'ün de gözlenmiştir. Bu durum Alzheimer hastalığının erken dönem tanısında olfaktör biyopsilerin kullanılma ihtimalini göstermektedir (54). Parkinson hastalığı, hastalığın prodromal veya prelinik bir belirtisi olarak olfaktör kayıpla yakından ilişkilidir (55).

**Cerrahi:** Respiratuar hava akımı değişikliğine neden olan yahut olfaktör reseptörlere yakın bölgelerde yapılacak olan cerrahi girişimlerin koku fonksiyonunu etkileyeceği yadsınamaz bir gerçektir. Hava akımında tıkanıklığa neden olan adenoid dokusunun çıkarılmasının ardından çocuklarda artan hava akımı ile beraber koku algılamalarının da arttığı görülmüştür (56).

**Radyoterapi:** Özellikle kafa tabanı ve olfaktör bölgeyi içine alan radyoterapi uygulamalarının koku fonksiyonu üzerinde negatif etkisi vardır (57).

**İdiyopatik nedenler:** Hastaların belirli bir bölümünde etyoloji saptanmadan koku bozukluğu bulunur, bu duruma genellikle daha önceden sağlıklı, genç orta yaşlı bireylerde rastlanır.

Koku hastalıklarında etiyoloji aşağıdaki Tablo 1’de görülmektedir.

**Tablo 1.** Koku Hastalıklarında Etiyoloji (2, 3).

<b>Burundaki Lezyonlar</b>	
Yapısal anomaliler	Kronik inflamatuvar hastalıklar
Septum deviasyonu	Sifiliz
Ala nazi zayıflığı	Tüberküloz
Nazal polip	Sarkoidoz
Allerjik rinit	Skleroma
Vazomotor rinit	Lepra
Atrofik rinit-ozena	Wegener granülomatozu
Hipertrofik rinit	Midline granülom
Rinitis medikamentoza	Adenoid hipertrofisi
Sjögren sendromu	
<b>Enfeksiyonlar</b>	
İnfluenza	Akut viral hepatit
Bakteriyel rinosinüzit	Diğer enfeksiyonlar
Enfekte diş, dişeti	Fungal
Tonsillit	Riketsiyal
Bronşiektazi	Mikrofilaryal
<b>Metabolik Nedenler</b>	
A, B6, B12 avitaminozu	Kistik fibrozis
Çinko yetmezliği	Abetalipoproteinemi
Bakır yetmezliği	Kronik renal yetmezlik
Protein-kalori malnütrisyonu	Gut
Total parenteral beslenme	Whipple hastalığı
<b>Tümörler</b>	
İntranazal tümörler	Osteomlar
Nöro-olfaktif tümörler	Kribriiform plate menengioma
Estezyonöroepitelyoma	Frontal lob tümörleri, glioma
Estezyonöroblastoma	Paraoptik kiazma tümörleri
Estezyonörositoma	Hipofizer tümörler
Estezyoepitelyoma	Kraniofaringioma
Nazofaringeal tümörler	Suprasellar menengioma
Paranasal tümörler	Temporal lob tümörleri
Lösemik infiltrasyonlar	Orta hat kranial tümörler
Diğer benign ve malign tümörler	Karsinomlar
Adenokarsinoma	Akciğer
Schwannoma	Gastrointestinal sistem
Nörofibroma	Over, meme
İntrakranial tümörler	

<b>Nörolojik Nedenler</b>	
Familyal disotonomi	Subklavian steal sendromu
Refsum hastalığı	Serebrovasküler yetmezlik
Multipl skleroz	Serebral abse (frontal ve etmoidi tutan)
Parkinson	Menenjit
Temporal lob epilepsisi	Siringomiyeli
Myastenia gravis	Paget hastalığı
Retinitis pigmentosa	Korsakoff sendromu (kronik alkol alımı)
Vasküler yetmezlikler	Hidrosefali (3. ventrikül çökmesine bağlı koku bozukluğu)
Transien iskemik atak	Migren
<b>Endokrin Nedenler</b>	
<b>Diabetes mellitus</b>	<b>Primer amenore</b>
Hipertroidizm	Gonadal diskinezi - Turner
Hipotiroidizm	Jigantizm
Addison	Hipergonodotropik hipogonodizm
Konjenital adrenal hiperplazi	Pseudohipoparatiroidizm
Adipozogenital distrofi (Froelich sendromu)	Hipogonodotropik hipogonodizm - Kallman sendromu
Cushing sendromu	
<b>Konjenital Nedenler</b>	
Hiposmi, hipoaguzi sendromu	Orbital hipertelorizm
Pigmenter anomalite - Genetik orijinli spesifik anosmi	Nazorinensefalik anomali
<b>Travma</b>	
Nazal fraktür	Frontal fraktür
Sinir ve yol hasarı	Oksipital hasar
Frontal lob hemorajisi	
<b>İlaçlar</b>	
Steroidler (kronik kullanım)	L-Dopa
Antihistaminikler (kronik kullanım)	Antitiroidler
İntranazal tuz solusyonu	D-penisilamin
Antimikrobikler	Metamizol
Tetrasiklin	Propil tiourasil
Streptomisin	Antihiperlipoproteinemikler
Linkomisin	Klofibrat
Neomisin	Kolestiramin
Tirotrisin	Opiatlar, kodein, morfin
Griseofulvin	Psikofarmasötikler
Anestezikler	Sempatomimetikler



Prokain HCL	Aminoasit fazlalığı
Kokain HCL	Histidin, Sistein
Tetrakain HCL	Diğer ilaçlar
Antitümörler	Antiprin
Antiromatizmalar	Lokal vazokonstrüktörler
Gümüş ve altın tuzları	Simetidin
<b>Kimyasal Gazlar</b>	
Sülfirik asit	Karbon disülfid
Hidrojen selenid	Etil asetat
Fosfor klorid	Formaldehit
Benzen	Trikloretilen
Benzol	Hidrojen sülfid
Bütil asetat	Nitröz gazlar
<b>Endüstri Tozları</b>	
Kokain	Kadmiyum
Silikon dioksit	Kül
Baharat	Kurşun
Un	Krom
Pamuk	Nikel
Kağıt	Tebeşir
Çimento	Potasyum
Demir karboksit	
<b>Kronik sigara kullanımı</b>	
<b>Tıbbi Girişim</b>	
Rinoplasti	İnfluenza aşılması
Paranasal sinüs operasyonları	Hemodializ
Larenjektomi	Tiroidektomi
Anterior kraniotomi	Hipofizektomi
Frontal lobotomi	Adrenalektomi
Temporal lobotomi	Orşiektomi
Anestezi sonrası	Ooferektomi
Radyoterapi	Gastrektomi
Anjiyografi	

<b>Psikiyatrik Nedenler</b>	
Şizofrenik hastalıklar	Histeri
Olfaktör referans sendromu	Alzheimer
Depresif hastalıklar	
<b>Presbiosmi</b>	
<b>Fizyolojik Nedenler</b>	
Sirkadien değişim	
Menstrasyon	
Gebelik	
<b>İdiyopatik</b>	

## 2.9. Koku Testleri

Koku testleri bireylerde meydana gelen hastalığı doğrulamada, derecesini belirlemede, hasta olmadığı halde kendini hasta görenlerin ortaya çıkarılmasında ve hastalığın prognozunda yardımcı olmaktadır. Tek taraflı veya çift taraflı koku testinin kullanılması ile ilgili karar hastanın özgeçmişi ve fiziksel muayenesi neticesinde önceden belirlenebilir. Tek taraflı test uygulanacak ise test edilmeyen nostrilin tıkanması önerilebilir (2, 58, 59).

Koku testlerinin genel itibarıyla iki çeşidi bulunmakta olup bunlar psikofizyolojik testler ve elektrofizyolojik testlerdir. Psikofizyolojik testler koku kaybının klinik değerlendirmesinde kullanılırken elektrofizyolojik testler ise öncelikli olarak araştırma amacıyla kullanılmaktadır. Koku testlerinin çoğunluğu özgün kokuların eşiklerinin belirlenmesinin ya da çok sayıda kokunun tanımlanması kabiliyetinin ölçümüne dayanmaktadır.

### 2.9.1. Psikofizyolojik Testler

Kokunun klinik olarak değerlendirilmesinde kullanılan bu testler 4 grupta toplanabilir (2, 58, 59).

**1.Koku Algılama Testleri:** Kişinin algılayabildiği en düşük konsantrasyondaki koku eşik değeri olarak adlandırılmakta olup bu testler eşik değeri hakkında bilgi vermektedir.

**2.Koku Diskriminasyon Testleri:** Kokuları ayırt etmek için kullanılır. Burada hastadan istenen yalnızca kokular arasında ayırım yapmasıdır. Verilen kokuyu tanıması, belirlemesi ya da hatırlaması kullanılmaz.

**3.Koku Tanıma Testleri:** Eşik üstü bir test olup kişiden kokuyu koklaması ve bunları doğru bir şekilde söylemesi istenir. Deneğe, kokunun eşik değerinin üstündeki konsantrasyonda stimulus verilir.

**4.İdentifikasyon Testleri:** En çok kullanılan testler arasında yer almaktadır. Hasta kendisine verilen kokunun ismini kendisine verilen bir koku listesinden seçerek bulmaya çalışır. Çoktan seçmeli testin çok farklı varyasyonları tanımlanmıştır.

Yukarıdaki testlerin yanı sıra klinisyenler için basit testler de bulunmaktadır. Bunlardan birinde alkol emdirilmiş olan ped hastanın gözleri kapalı iken buruna yaklaştırılır. Hasta kokuyu algıladığında bildirir. Ped ile burun arasındaki mesafe olfaktör hasarın derecesi ile ilişkilidir (60).

Kokuların nazal olfaktör reseptörlere gelişi burun deliklerinden ya da posterior koanadan olmaktadır. Hastanın diline konan kokular vasıtasıyla her 2 koku yolu fonksiyonuda test edilebilir (61).

**Koku Eşik Testleri:** Kişinin algılayabildiği en düşük konsantrasyondaki koku eşik değeri olarak adlandırılmaktadır. Fakat bu konsantrasyon sabit bir rakam olmayıp tekrarlayan denemelerde farklı sonuçlar elde edilebilir. Bu nedenle ortalama eşik değeri matematiksel olarak hesaplanır. Uygulanan testte zorunlu-seçimli prosedür kullanılır. Eşik belirlemede testin genel olarak fenil etil alkol veya butil alkol %4 gibi kokulandırıcılar farklı konsantrasyonlardaki bir koklama şişesi ve diğerinde su olan bir şişe halinde sunulur. Bu kokular suda rahat çözülmeleri ve kolay tanımları sebebiyle sık kullanılırlar. Hastadan kokulandırıcıyı içeren şişeyi tanımlaması istenir.

**Koku İdentifikasyon Testleri:** Bu testler kantitatif testler olup hastalardan eşik üstü düzeydeki kokulandırıcıları tanımlamaları istenir.

**Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test (CCCRC):** CCCRC içinde hem koku algılama hem de identifikasyon testerini içermektedir. Algılama eşikleri deiyonize su ile dilue edilmiş 9 ayrı butanol seri dilüsyonu ile ölçülmektedir. Sonuç normal insanlar ile karşılaştırılır (62, 63).

**University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT):** Klinik uygulamalarda koku testi için en yaygın olarak kullanılan araç Doty ve arkadaşları tarafından geliştirilen Pensilvanya Üniversitesi'nin koku identifikasyon testidir. UPSIT yaygın olarak kullanılmakta olup 4 bin kişide yapılmış olan testlere dayanan standartları bulunmaktadır (Şekil 3) (64).



Şekil 3. UPSIT Test

**The Brief Smell Identification Test (B-SIT):** Cross-cultural smell identification test (CC-SIT) olarak da bilinmektedir. UPSIT'in bir varyantı olup 12 maddeden oluşmaktadır. Bu uyarıcılar farklı ülkeleri temsil eden hastalar tarafından en tutarlı şekilde tanımlanan kokulandırıcılardır. Hastaların bu testi tamamlamaları yaklaşık olarak 5 dakika sürmektedir (65).

**Odor Stick Identification Test (OSIT):** Sachiko ve ark.ın geliştirdikleri yeni bir koku prezantasyon setidir. Kokulandırıcı maddelerin mikro kapsülleri sabit/dayanıklı bir krem içerisinde birleştirilmektedir. Bu set, testin hedef kitlesine tanıdık gelen çok sayıda farklı kokuyu içermesi için tasarlanmıştır, sabittir ve kullanımı da kolaydır (66, 67).

**Sniffin' Sticks Test:** Avrupa'da yaygın bir şekilde kullanılan testlerden birisi de Sniffin Sticks testi olup Kobal ve Hummel tarafından geliştirilmiştir. Eşik aralığında bir testi ve iki eşik üstü testi bulunmaktadır (Şekil 4) (68, 69).



**Şekil 4.** Sniffin' Sticks.

Yukarıda belirtilen psikofizyolojik testler tedavi öncesi ve sonrası hastaların olfaktör kabiliyetlerinin belirlenmesi/değerlendirilmesi ve hastalığın gelişiminin izlenmesi için kullanılmaktadır.

### **2.9.2. Elektrofizyolojik Testler**

Elektro-olfaktogram (EOG) veya uyarılmış olfaktör potansiyeller (OERPs) gibi elektrofizyolojik testler genel olarak araştırma amaçlı kullanılır. Bunlar ileri dercede teknik, mekanik ve uzmanlık gerektiren cihazlardır.

**Elektro-olfaktogram:** EOG, olfaktör epitelinin yüzeyine yerleştirilen elektrot ile ölçülmektedir. Endoskopik görüntüleme ile yapılan elektrod yerleşimi hasta için rahatsızlık verici olabilir ve hapşırma ile mukus deşarjına yol açabilir. Bu işlem sırasına testin sonucunu bozmaması için herhangi bir lokal anestezi maddesi kullanılmaması da kişinin konforunu negatif yönde etkileyen bir durumdur. Bu test olfaktör mukoza hastalıklarını santral hastalıklardan ayırmaya yarar (70).

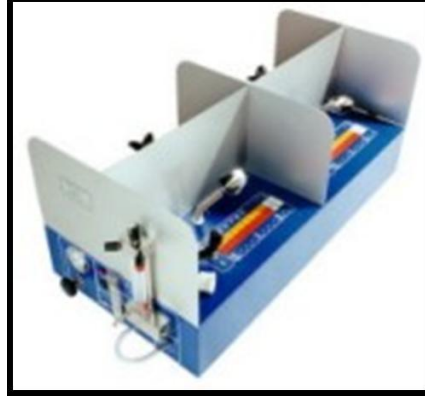
**Uyarılmış olfaktör potansiyeller:** Bu testte kokulu madde ile uyarımlara bağı beyin sapı yanıtları ölçülür. Bu amaçla perkütanöz elektrotlar skalpe yerleştirilir. Kokulandırıcıların sunumunun ardından tüm elektroensefalografik aktivite kaydedilir. Amplitud yani genişlik ve OERPs'lerin latens süresine bakılır. OERPs'ler hastalık simülasyonlarının ortaya çıkarılmasında faydalı olabilir (71, 72).

### **2.9.3. Biyopsi**

Koku epitelinde meydana gelen hasarı belirlemek için nadiren biyopsi yapılmaktadır. Prosedürde nazal septumun superiorundan biyopsi alınmaktadır. Bu teknikte doğru olfaktör nöroepitelini elde etmek temel problemdir. Çünkü olfaktör nöroepitel bölgesindeki solunum epitelinin yaş ile alakalı metaplazisi sebebiyle çoklu biyopsiler gerekmektedir.

### **2.9.4. Olfaktometri**

Olfaktometri, temel olarak kokulu gazın kontrollü bir şekilde belli konsantrasyonlarda insan burnuna sunulması ve bu kokunun insanın koku alma duyusu üzerinde meydana getirmiş olduğu etkinin ölçülmesi yöntemidir. Bilinen belli bir kokuyu bilinen konsantrasyonlarda insan burnuna sunarak ve meydana getirmiş olduğu etkiyi ölçerek burnun koku alma kabiliyetini kalibre etmek ve insan burnunu bir dedektör olarak kullanarak bilinmeyen koku konsantrasyonlarını tespit etmek şeklinde 3 temel prensibi bnulunmaktadır. Olfaktometri yöntemi kullanılarak koku konsantrasyonunun ölçülmesini sağlayan cihazlar "olfaktometre" olarak adlandırılmaktadır (Şekil 5) (73).



**Şekil 5.** Olfaktometre.

### **2.9.5. İntravenöz Koku Testi**

Furukawa ve ark. tarafından geliştirilen bir koku testidir. Tiamin propyldisulfide vitamin B<sub>1</sub> türevidir. Sarımsak kokusu vermektedir. Bu test esnasında 10mg 2ml Alinamin sabit hızda sol kolda mediyan ven içine 20 saniyede verilir. Metabolize olan alinamin pulmoner alveollerden atılır. Buradan ekspirasyon havasına karışır ve nazofarenkse gelir. Test esnasında hastaya burnundan normal nefes alıp vermesi için direktif verilir. Enjeksiyon ile kokunun algılanması esnasında geçen süre "latent süre"; algılama ile kokunun kaybolması arasında geçen süre de "devam etme zamanı" olarak belirlenir. Latent süre koku keskinliği, devam etme zamanı kokuya adaptasyon ile ilişkilidir. Normal durumlarda latent süresi 7-8 saniye ve ortadan kaybolma süresi ise 1-2 dakikadır. Bu test santral koku bozukluklarının ayırt edilmesinde ve prognoz tayininde kullanılabilir (74).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı (22.01.2013, Toplantı karar no: 2013/02) ve yazılı hasta onamları alınarak Ocak 2013-Haziran 2013 yılında Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı ameliyathane ünitesinde gerçekleştirildi. Genel anestezi altında ASA (American Society of Anesthesiologists) I-II risk grubunda, elektif şartlarda opere edilecek, endotrekeal entübasyon gerektiren, operasyon süresi 40-180 dakika arasında olması planlanan, 18–60 yaş arası 120 olgu çalışmamıza dahil edildi.

İntrakranial, endokrin (tiroidektomi, paratiroidektomi, sürrenal cerrahi vb.) nazal (septoplasti, rinoplasti, endoskopik sinüs cerrahisi, nazal valv cerrahisi, konka laterilizasyonu vb.) cerrahi geçirecek hastalar, gebelik, solunum yolu hastalıkları (allerjik astım, allerjik rinit, yeni geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu vb.), psikiyatrik hastalık öyküsü olan, koku alma ve algılama bozukluğu, sigara ve kronik alkol kullanım öyküsü olan hastalar, nazogastrik sonda takılması gereken, eşik testini geçemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Olgular randomize üç eşit gruba ayrıldı. Grup PP (n=40) (Propofol-Propofol grubu), Grup PS (n=40) (Propofol-Sevofluran grubu), Grup SS (n=40) (Sevofluran-Sevofluran grubu).

Hastalara servislerinde premedikasyon uygulanmadı. Hastalara operasyondan 30 dakika önce (T1) butanol eşik testi ve koku idendifikasyon testleri uygulandı.

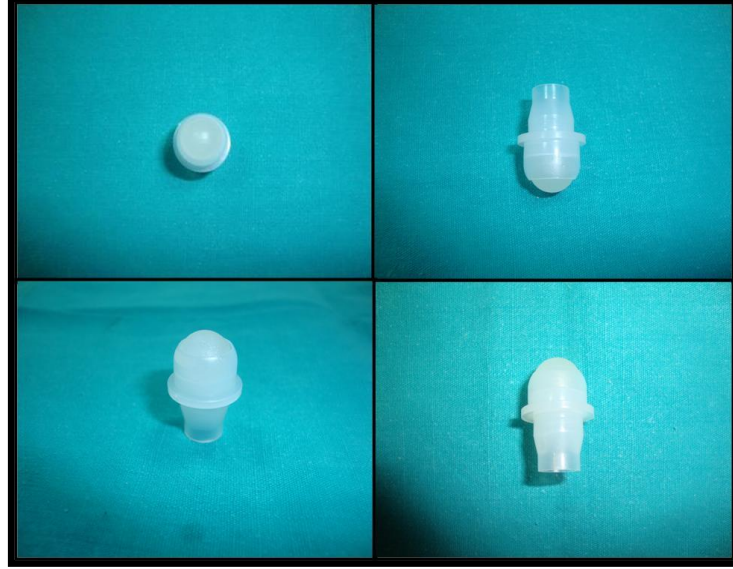
#### 3.1. Butanol Eşik Testi

Butanol %4'lük çözeltisi % 50 olarak distile su ile dilüe edildi. Tekrarlayan % 50 dilüsyonlarla 9 ayrı butanol şişesi hazırlandı. En yüksek konsantrasyondaki şişe 9 numaralı şişe, en düşük konsantrasyondaki şişe 1 numaralı şişe olarak belirlendi. En düşük dilüsyondan itibaren 3-5 cm mesafeden şişeler koklatılmaya başlandı. 5 numaralı şişe ve daha altı dilüsyonlardakini bilen kişiler çalışmaya dahil edildi. 6 numaralı şişe ve daha az seyreltilmiş (daha konsantre) diğer kokuları alabilen ama ilk 5 şişedeki kokuları alamayanlar koku alma eşikleri yüksek olduğundan çalışma dışı bırakıldı. Hastaların preoperatif butanol eşik test değerleri kaydedildi.



### 3.2. Koku İdentifikasyon Testi

Koku identifikasyon testinin hazırlanması için 10 adet içinde parfüm olmayan roll-on cinsteki tıpalı (Şekil 6), kendine ait kapağı olan cam şişeler (Şekil 7) temin edildi. Şişeler yıkandı, etilen oksitte sterilize edildi.



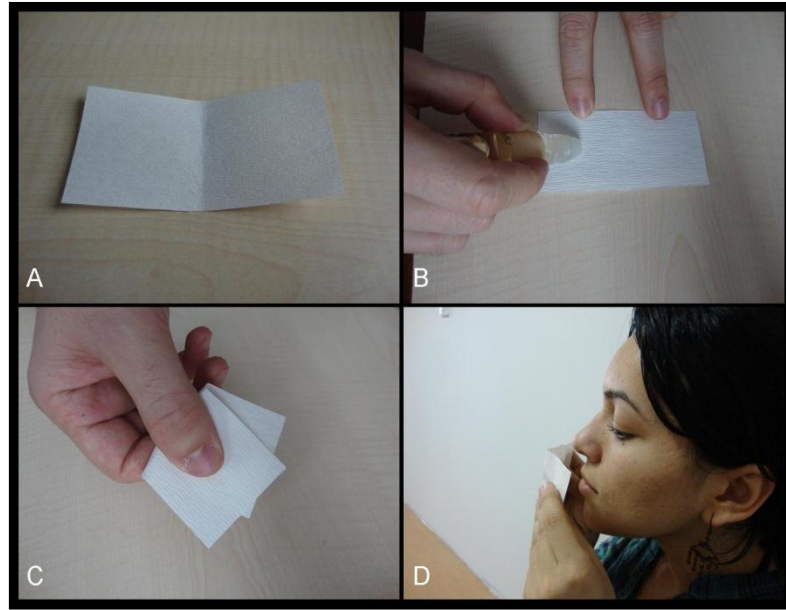
Şekil 6. Roll-on Kapak.



Şekil 7. Boş Şişe.

Her sosyokültürel gruptan insanın tanıma olasılığının olduğu, Türk halkı için anlamlı olarak değerlendirilen, %65'in üzerinde tanıma oranlarına sahip olan çilek, muz, gül, nane, karanfil, tarçın, limon, portakal, lavanta ve sarımsak kokuları seçildi (75).

Kokuların yağları şişelere 10 ml olarak konuldu, roll-on tıplar ile kapakları kapatıldı. Tüm şişeler birden ona kadar numaralandırıldı. Kurutma kağıdı 5 x 10 cm ölçülerinde hazırlandı. Kağıt hafifçe ikiye katlandı. Ardından katlı bir tarafın iç yüzüne roll-on tıpa 3 tur dönecek şekilde test edilecek koku sürüldü. Devamında kâğıt kendi üzerine kapatıldı. Kişilere mevcut kağıt, 3-5 cm'lik mesafeden buruna değdirilmeden ve kağıt hafifçe hareket ettirilerek 1-2 dakika koklattırıldı. İşlem her hasta ve her koku için ayrı ayrı tekrar edildi (Şekil 8).



**Şekil 8.** Koku İdentifikasyon Testinin Yapılışı.

Koklamada kişinin kokuya konsantre olması sağlandı. Gözleri kapayarak tüm dikkat koku üzerine toplatıldı. Her 5 koku kokladıktan sonra 1-2 dakika ara verildi. Koklama testi kokusuz bir ortamda yapıldı. Ortalama oda sıcaklığı 20-25°C arasındaydı.

Her bir koku için hastalarımıza toplam 6 seçenekli kelime testi hazırlandı. Bu kelime testlerinde; ilk 4 seçenekte mevcut kokunun doğru cevabının da içinde olduğu seçenekler sunuldu. 5. seçenek “kokuyu tanımadım”, 6. seçenek ise “kokuyu alamadım” olarak belirlendi. Hastalardan kelime testlerine cevap verilmesi istendi. Testler hep aynı kişi tarafından yapıldı. Çift kör yöntemi ile çalışıldı.

Her bir kokuya ait kelime testi tablolarda sunulmuştur (Tablo 2-11).

**Tablo 2.** Çilek Kokusuna Ait Kelime Testi.

1	A.Çilek
	B.Vişne
	C.Nar Çiçeği
	D.Böğürtlen
	<i>E.Kokuyu tanımadım.</i>
	<i>F.Kokuyu alamadım.</i>

**Tablo 3.** Muz Kokusuna Ait Kelime Testi.

2	A.Nane
	B.Avakado
	C.Muz
	D.Hindistan Cevizi
	<i>E.Kokuyu tanımadım.</i>
	<i>F.Kokuyu alamadım.</i>

**Tablo 4.** Gül Kokusuna Ait Kelime Testi.

3	A.Şeftali
	B.Gül
	C.Elma
	D.İğde
	<i>E.Kokuyu tanımadım.</i>
	<i>F.Kokuyu alamadım.</i>

**Tablo 5.** Nane Kokusuna Ait Kelime Testi.

4	A.Avakado
	B.Nane
	C.Greyfurt
	D.Bergamut
	<i>E.Kokuyu tanımadım.</i>
	<i>F.Kokuyu alamadım.</i>

**Tablo 6.** Karanfil Kokusuna Ait Kelime Testi.

5	A.Tarçın
	B.Yasemin
	C.Elma
	D.Karanfil
	<i>E.Kokuyu tanımadım.</i>
	<i>F.Kokuyu alamadım.</i>

**Tablo 7.** Tarçın Kokusuna Ait Kelime Testi.

6	A.Karanfil
	B.Bergamut
	C.Tarçın
	D.Yasemin
	<i>E.Kokuyu tanımadım.</i>
	<i>F.Kokuyu alamadım.</i>

**Tablo 8.** Limon Kokusuna Ait Kelime Testi.

7	A.Çilek
	B.Limon
	C.Mersin
	D.Şeftali
	<i>E.Kokuyu tanımadım.</i>
	<i>F.Kokuyu alamadım.</i>

**Tablo 9.** Portakal Kokusuna Ait Kelime Testi.

8	A.Papatya
	B.Elma
	C.Portakal
	D.Havuç
	<i>E.Kokuyu tanımadım.</i>
	<i>F.Kokuyu alamadım.</i>

**Tablo 10.** Lavanta Kokusuna Ait Kelime Testi.

9	A.Fesleğen
	B.Elma
	C.Nar Çiçeği
	D.Lavanta
	<i>E.Kokuyu tanımadım.</i>
	<i>F.Kokuyu alamadım.</i>

**Tablo 11.** Sarımsak Kokusuna Ait Kelime Testi.

10	A.Benzin
	B.Anason
	C.Sarımsak
	D.Tütün
	<i>E.Kokuyu tanımadım.</i>
	<i>F.Kokuyu alamadım.</i>

### 3.3. Peroperatif İşlemler

Ayılma ünitesinde hastalara ilk koku testinden sonra 0.01 mg/kg dozunda i.v. midazolam uygulandı. Hastalara rutin monitörizasyondan sonra 18 G (Gauge) branül ile antekubital ven veya el sırtı venlerinden kanülasyon yapılarak damar yolu açıldı ve ilk saat için 10 ml/kg/saat, daha sonrası için 5 ml/kg/saat hızında % 0,9'luk NaCl infüzyonu başlandı. Hemodinamik veriler (sistolik arterial kan basıncı (SAB), diastolik arterial kan basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen saturasyonu (SPO<sub>2</sub>)) kaydedildi.

Tüm hastalara 3 dakika boyunca 4 L/dk preoksijenasyon uygulandı. Sonrasında anestezi indüksiyonu Grup PP ve Grup PS'de propofol 2-2,5 mg/kg ve remifentanil 1 µg/kg ile Grup SS'de yüz maskesi ile %7 konsantrasyonda sevofluran ve remifentanil 1 µg/kg ile sağlandı. Tüm gruplara 0,6 mg/kg rokuronyum uygulandı ve entübasyon sağlandı.

Anestezi idamesi Grup PP'de ilk 10 dk 10 mg/kg/s, sonraki 10 dk 8 mg/kg/s daha sonraki sürede 6 mg/kg/s propofol ve 0,2 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile, %50:50 O<sub>2</sub>:hava şeklinde 4L/dk taze gaz uygulanarak sağlandı. KAH ve OAB'da

bazal değerlerin % 20 üzerinde bir artış olduğunda remifentanil infüzyon hızında 0,05 µg/kg/dk'lık ilave bir artış uygulandı. Ardışık infüzyon hızı artırılması işlemleri en az 2 dakikalık aralıklarla yapıldı. Yetersiz durumlarda propofol infüzyonu 2 mg/kg artırıldı. KAH ve OAB'da anestezi öncesi bazal değerlere göre %20 lik bir azalma durumunda 10 ml/kg'dan izotonik salin uygulanması arttırıldı. Durum devam ederse, remifentanil infüzyon hızı %50 azaltıldı. Hala durum kontrol edilememiş ise, OAB düzelinceye kadar propofol infüzyonu 2 mg/kg/dk azaltıldı ya da tamamen kesildi. Gereklik halinde hastaya ek ilaç uygulandı ve hasta çalışmadan çıkarıldı.

Grup PS'de ve Grup SS'de ise anestezi idamesi 1 MAC sevofluran ile %50:50 O<sub>2</sub>:hava şeklinde 4L/dk taze gaz uygulanarak ve 0,20 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile sağlandı. KAH ve OAB'da bazal değerlerin %20 üzerinde bir artış olduğunda remifentanil infüzyon hızında 0.05 µg/kg/dk 'lık ilave bir artış yapıldı. Ardışık infüzyon hızı artırılması işlemleri en az 2 dakikalık aralıklarla yapıldı. Durum devam ediyorsa, sevofluran % 1 artırıldı. KAH ve OAB da anestezi öncesi bazal değerlere göre %20 lik bir azalma durumunda 10ml/kg'dan izotonik verildi. Eğer durum devam ederse, remifentanil infüzyon hızı %50 azaltıldı. Hala durum kontrol edilememiş ise, hipotansiyon düzelinceye kadar sevofluran inhalasyonu %1 azaltıldı ya da tamamen kesildi. Gereklik halinde hastaya ek ilaç uygulandı ve hasta çalışmadan çıkarıldı.

Operasyon esnasında tüm gruplara Et CO<sub>2</sub> 30–35mmHg olacak şekilde tidal volüm ve frekans ayarlandı.

Her üç grupta kas gevşetici idamesinde 0.1mg/kg rokuronyum i.v. bolus uygulandı.

Tüm olguların intraoperatif hemodinamik verileri, anestezi ve cerrahi süreleri hesaplanarak kaydedildi. Operasyon bitmeden son cilt sütürüne başlandığında anestezi idamesi sonlandırıldı. Operasyon bitiminde rezidüel blok 0,02 mg/kg atropin ve 0,05 mg/kg neostigmin kullanılarak antagonize edildi. Kas gevşetici antagonize edildikten sonra ekstübasyon gerçekleştirildi. Operasyon bitiminde hastalara analjezi sağlamak amacıyla i.v. tramadol 1 mg/kg i.v. yapıldı. Tüm hastalara antiemetik olarak 10 mg i.v. metoklopramid HCL uygulandı.

Postoperatif derlenme odasına alınan olguların 30. dakikada (T2) Aldrete derlenme skorlarına ve VAS değerlerine bakıldı. Aldrete derlenme skorları 9-10 ise VAS < 4 ise T2 koku eşik ve koku identifikasyon testleri yeniden uygulandı.

VAS > 4 ise ilave analjezik uygulandı. Aldrete derlenme skorları < 9 ise bu hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara postoperatif dönemde VAS > 4 ise ilgili cerrahi bölümde non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAI) (parasetamol, diklofenak sodyum) uygulanması planlandı. Olgulara postoperatif 8. saat (T3) ve postoperatif 24. saatlerde (T4) butanol eşik ve koku identifikasyon testleri yeniden uygulandı.

Olguların demografik verileri (yaş, cinsiyet, kilo) ve ASA risk sınıflaması değerleri, operasyon süreleri, eğitim durumları ve kronik hastalık öyküleri, induksiyonda kullanılan ilaçlar kaydedildi. Olguların preoperatif 30. dakika (T1), postoperatif 30. dakikada (T2), postoperatif 8. saat (T3) ve postoperatif 24. saatte (T4) butanol eşik ve koku idendifikasyon testlerine verdikleri yanıtlar kayıt edildi.

### **3.4. İstatistiksel İncelemeler**

Araştırma kapsamında toplanan veriler SPSS for Windows 16.0 (Statistical Package for Social Sciences) programına aktarılarak değerlendirildi. Ortalama değerler aritmetik ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Gruplara ait niteliksel veriler olan cinsiyet, ASA, kronik hastalık öyküsü, eğitim durumu dağılımlarını değerlendirmek için ki-kare testi kullanıldı.

Sürekli değişkenler olan koku eşik değerleri, koku identifikasyon değerleri, yaş, boy, vücut ağırlığı ve operasyon süresinin gruplar arası karşılaştırmalarında Anova Varyans analizi kullanıldı. Koku eşik ve koku identifikasyon test değerlerinin grup içinde preoperatif bazal değerleri ile karşılaştırılmasında Paired-Samples T testi kullanıldı.

Analiz sonuçları %95 güven aralığında değerlendirildi, “p<0,05” değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya katılan hastalardan 2'si operasyon süresinin 180 dakikadan uzun sürmesi, 12'si intraoperatif ek ilaç kullanımı gereksinimi olması, 9'u postoperatif bulantı kusma şikayeti olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. 97 hasta çalışmaya alındı.

Gruplara ait demografik veriler, ASA risk sınıflaması ve operasyon süreleri değerlendirildiğinde gruplar arasında belirtilen değişkenler yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 12).

**Tablo 12.** Çalışma Gruplarının Demografik Verileri, ASA Risk Sınıflaması ve Operasyon Süreleri (ort±SS).

	<b>Grup PP (n=33)</b>	<b>Grup PS (n=34)</b>	<b>Grup SS (n=30)</b>	<b>P</b>
<b>Cinsiyet(K/E)</b>	18/15	23/11	24/6	0,099
<b>Yaş (yıl)</b>	38,84±10,82	40,00±10,42	38,20±10,89	0,792
<b>Boy (cm)</b>	167,84±7,83	165,02±20,21	166,30±5,78	0,684
<b>Vücut ağırlığı (kg)</b>	75,24±14,42	75,55±12,31	73,53±15,62	0,831
<b>ASA (I/II)</b>	24/9	24/10	17/13	0,344
<b>Operasyon süresi (dk)</b>	86,8±19,8	83,7±24,6	86,0±21,4	0,082

Çalışma gruplarının eğitim durumlarına göre dağılımları değerlendirildiğinde gruplar arasında eğitim düzeyi açısından anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,526) (Tablo 13).

**Tablo 13.** Çalışma Gruplarının Eğitim Durumlarına Göre Dağılımı

	<b>Grup PP</b>	<b>Grup PS</b>	<b>Grup SS</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>İlkokul</b>	12	19	14	46,4
<b>Ortaokul</b>	9	6	5	20,6
<b>Lise</b>	9	6	6	21,6
<b>Önlisans</b>	2	2	1	5,2
<b>Lisans</b>	1	1	4	6,2
<b>Toplam</b>	33	34	30	100,0



Çalışma gruplarının kronik hastalık öykülerine göre dağılımları değerlendirildiğinde gruplar arasında kronik hastalık öyküleri açısından anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p=0,771$ ) (Tablo 14).

**Tablo 14.** Çalışma Gruplarının Kronik Hastalık Öykülerine Göre Dağılımı

	Grup PP	Grup PS	Grup SS	Total
<b>Yok</b>	23	24	20	67
<b>Diabetes Mellitus</b>	3	1	1	5
<b>Koroner Arter Hastalığı</b>	3	4	2	9
<b>Hipertansiyon</b>	4	5	7	16
<b>Toplam</b>	33	34	30	97

**Tablo 15.** Grupların Koku Eşik Değerleri (Ort±SS)

	Grup PP (n=33)	p <sup>1</sup>	Grup PS (n=34)	p <sup>1</sup>	Grup SS (n=30)	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
<b>T<sub>1</sub></b>	3,30±0,98	-	3,29±0,85	-	3,03±0,85	-	0,395
<b>T<sub>2</sub></b>	3,75±1,00	<b>0,000</b>	4,91±0,96*	<b>0,000</b>	5,30±1,11*	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
<b>T<sub>3</sub></b>	3,42±0,93	0,103	3,88±0,68	<b>0,000</b>	4,06±0,78*	<b>0,000</b>	<b>0,006</b>
<b>T<sub>4</sub></b>	3,30±0,88	1,000	3,61±0,88	<b>0,003</b>	3,93±0,86*	<b>0,000</b>	<b>0,021</b>

T1: Preoperatif 30.dakika T2: Postoperatif 30.dakika T3: Postoperatif 8. saat T4: Postoperatif 24. Saat

P<sup>1</sup>: Grup kendi içinde T1 değerleri ile karşılaştırıldığında

P<sup>2</sup>: Gruplar arası karşılaştırma

\* : Grup PP ile karşılaştırıldığında  $p<0,05$

Çalışma gruplarının T1 koku eşik değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p=0,395$ ).

Çalışma gruplarının T2 koku eşik değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası fark gözlenirken ( $p=0,000$ ), Grup PP değerlerinin Grup PS ( $p<0,05$ ) ve Grup SS'ye ( $p<0,05$ ) göre düşük olduğu gözlemlendi.

Çalışma gruplarının T3 koku eşik değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası fark gözlenirken ( $p=0,006$ ), Grup PP değerlerinin Grup SS'ye göre düşük olduğu ( $p<0,05$ ) gözlemlendi.

Çalışma gruplarının T4 koku eşik değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası fark gözlenirken ( $p=0,021$ ), Grup PP değerlerinin Grup SS'ye göre düşük olduğu ( $p<0,05$ ) gözlemlendi.

Her çalışma grubu kendi içinde karşılaştırıldığında ise;

Grup PP'de yalnızca T1 eşik değeri ile T2 eşik değeri arasında ( $p=0,000$ ) fark gözlemlendi. Grup PS ve Grup SS'de ise T1 değerleri ile tüm zamanlarda ölçülen değerler arasında grup içi karşılaştırmalarda fark olduğu gözlemlendi ( $p<0,05$ ) (Tablo 15).

**Tablo 16.** Grupların Koku İdentifikasyon Değerleri (Ort±SS)

	Grup PP (n=33)	p <sup>1</sup>	Grup PS (n=33)	p <sup>1</sup>	Grup SS (n=33)	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
T <sub>1</sub>	8,57±0,50	-	8,32±0,94	-	8,30±0,85	-	0,331
T <sub>2</sub>	8,60±0,86	0,839	6,20±1,29*	<b>0,000</b>	5,60±1,40*	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
T <sub>3</sub>	9,24±0,70	<b>0,000</b>	8,52±1,10*	0,182	8,10±1,21*	0,199	<b>0,000</b>
T <sub>4</sub>	9,30±0,72	<b>0,000</b>	9,11±1,00	<b>0,000</b>	8,73±0,90*	<b>0,001</b>	<b>0,040</b>

T1: Preoperatif 30.dakika T2: Postoperatif 30.dakika T3: Postoperatif 8. saat T4: Postoperatif 24. Saat

P<sup>1</sup>: Grup kendi içinde T1 değeri ile karşılaştırıldığında

P<sup>2</sup>: Gruplar arası karşılaştırma

\* : Grup PP ile karşılaştırıldığında  $p<0,05$

Çalışma gruplarının T1 ortalama koku identifikasyon değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p=0,331$ ).

Çalışma gruplarının T2 ortalama koku identifikasyon değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası fark gözlenirken ( $p=0,000$ ), Grup PP değerlerinin Grup PS ( $p<0,05$ ) ve Grup SS'ye ( $p<0,05$ ) göre yüksek olduğu gözlemlendi.

Çalışma gruplarının T3 ortalama koku identifikasyon değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası fark gözlenirken ( $p=0,000$ ), Grup PP değerlerinin Grup PS ( $p<0,05$ ) ve Grup SS'ye ( $p<0,05$ ) göre yüksek olduğu gözlemlendi.

Çalışma gruplarının T4 ortalama koku identifikasyon değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası fark gözlenirken ( $p=0,040$ ), Grup PP değerlerinin Grup SS'ye ( $p<0,05$ ) göre yüksek olduğu gözlemlendi.

Her çalışma grubu kendi içinde karşılaştırıldığında ise;

Grup PP de T1 koku identifikasyon değeri ile T3 ve T4 koku identifikasyon değeri arasında fark gözlemlendi ( $p<0,05$ ).

Grup PS ve Grup SS'de; T1 koku identifikasyon değeri ile T2 ve T4 zamanlarında ölçülen koku identifikasyon değeri arasında fark gözlemlendi ( $p<0,05$ ) (Tablo 16).

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Genel anestezi uygulamalarının koku fonksiyonları üzerine olan etkilerini araştırdığımız çalışmamızda her 3 anestezi uygulama yönteminin de operasyondan 30 dakika sonraki dönemde koku eşik değerlerini bazal değerlerine göre arttırdığı, diğer dönemlerde Grup SS ve Grup PS'de koku eşik değerlerindeki bozulmanın postoperatif 24 saat boyunca devam ettiği, Grup PP'de ise postoperatif 8. saatten itibaren koku eşik değerlerinin bazal seviyeye döndüğü gözlemlendi.

Koku identifikasyon test değerlerinde Grup PP'de postoperatif 8. ve 24. saatlerde bazal değerlere göre artış gözlemlendi. Grup SS ve Grup PS'de postoperatif 30. dakikada koku identifikasyon test değerlerinde azalma olduğu postoperatif 8. Saatte bazal değerlerine döndüğü, postoperatif 24. saatte ise bazal değerlerine göre artış olduğu gözlemlendi.

Doğadaki canlıların çok büyük bir bölümünde koku alma en önemli temel yaşam fonksiyonlarından birisi iken insanlarda önemi nispeten daha azdır. Bununla birlikte koku alma duyusunda meydana gelen azalma insanların yaşamsal fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. Bu kadar önemli olmasına karşın subjektif olması sebebiyle koku duyusu üzerine yapılan çalışmalar diğer duyu üzerine yapılan çalışmalara göre oldukça azdır (76).

Koku alma bozukluğu genel popülasyonda yaklaşık olarak %5 oranında görülmektedir (77). Kronik rinosinüzit, viral enfeksiyonlar, kraniyofasiyal travma, nörolojik bozukluklar, sistemik bozukluklar ve ilaçlar etiolojide etkilidir (77). Litaratürde çok sayıda ilacın koku alma bozukluklarına neden olduğu bildirilmiştir (78). Bu çalışmaların birçoğu hayvan çalışmasıdır. Anestezide kullanılan ilaçların koku alma bozukluklarına neden olup olmama konusu halen tartışılmaktadır. Lokal anesteziklerin veya genel anesteziklerin koku alma bozukluklarına neden olduğunu gösteren çeşitli olgu sunumları ve az sayıda çalışma bulunmaktadır (6,7,8,79).

Sistemik veya topikal uygulanan ilaçlar sonrası gelişen kemosensöriyal bozukluğun patofizyolojisi net değildir. Halen hangi ilaçların hangi bölgeler üzerinden bu etkisini gösterdiği ile ilgili çok az bilgi mevcuttur. Anestezik ilaçlar koku alma fonksiyonlarını; santral sinir sistemi üzerinden ya da periferel düzeyde nazal vazodilatasyon, mukus hipersekresyonu ve olfaktör nöroepitele toksisite ile hasar oluşturarak etkileyebilmektedir (80). Bu nedenle çalışmamızda çeşitli genel anestezi uygulama yöntemlerinin koku işlevi ve koku hafızasına olan etkisini araştırmayı amaçladık.

Salvinelli ve ark. %4'lük lidokain ile endonazal lokal anestezi sonrası, olfaktör yarıktaki olfaktör epitele lokal anesteziğin toksik etkisi sonucu kalıcı olfaktör disfonksiyonuna neden olduğunu belirttikleri bir olguyu sunmuşlardır (81).

Welge-Lusen ve ark. meatus nasi medius'a lokal anestezik uygulanmasından sonra psikometrik testlerde geçici bir düşüklük (koku eşliğinde yükselme ve koku ayırımında azalma) olduğunu belirtmişlerdir. Lokal anesteziğin (%4'lük lidokain) olfaktör kleft'e damlalık ile damlatıldığında baş ağrısı ve geçici lokal inflamasyona neden olduğu belirtilmiştir. İntranazal anestezi uygulamalarının intranazal hassasiyeti azaltarak subjektif koku duyusu değerlendirilmesinde anlamlı bir değişikliğe yol açtığını belirtmişlerdir (79).

Salmi ve ark. sevofluran ve propofolun subkortikal ve kortikal  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) reseptör ligand bağlanmasını etkilediğini göstermişlerdir (82). GABA insan beynindeki ana inhibitör nörotransmitterdir ve beyindeki deafferentasyon plastisitesinden sorumludur. Singulat girus bulbus olfaktoryus'daki sinapslar da dahil olmak üzere koku sisteminin birçok bölgesinde aktiftir. Singulate girus, santral sinir sistemine girdileri düzenlemek ve bilişsel süreç ile kısa süreli hafıza üzerinde önemli rol oynamaktadır (83). Levy ve Henkin pantosmisi olan hastalarda beyin GABA düzeylerinde önemli miktarda düşüklük olduğunu saptamışlardır. Bu nedenle GABA bağımlı yolları etkileyen faktörler, olfaktör sistemin santral bölgelerine koku stimulusu iletimini etkileyebilir (83).

Konstantinidis ve ark. üriner inkontinans nedeniyle vajinal tape yapılması planlanan 60 yaşındaki sigara içmeyen kadın olguya induksiyonda 180 mg propofol, 100 µgr fentanil ve idamede 2 MAC sevofluran kullanarak genel anestezi uygulamışlardır. Olguda operasyonundan hemen sonra ortaya çıkan ve 4 ay kadar süren parosmi (koku ayırt etmede bozukluk) ve disgusi (bozulmuş tat alma duyusu) geliştiğini bildirmişlerdir. Bunu kullanılan genel anesteziye bağlamışlardır (6). Sevofluran ile olfaktor disfonksiyon arasında kesin bir ilişki kurulamamakla beraber bu maddenin volatil formunun, olfaktor epiteli direkt olarak etkileyebileceği bu nedenle periferel tipte disfonksiyon açısından potansiyel bir risk kaynağı olabileceğini belirtmişlerdir (6). Bizim çalışmamızda sevofluran kullanımının koku eşliğini bozduğunu ve koku identifikasyon değerlerinde ise geçici bir bozukluk meydana getirdiğini gözlemledik. Özellikle hiç propofol kullanılmayan grupta (Grup SS), hiç sevofluran kullanılmayan gruba (Grup PP) göre bu bozukluk daha belirgindi. Maske ile sevofluran induksiyonunun benzer şekilde periferel tipte disfonksiyona neden olarak olfaktor epiteli etkilemiş olabileceğini düşündük.

Bilinci açık ratların serebral ventriküllerine verilen 4 anestezi ilacın (pentobarbital, propofol, fentanil ve midazolam) davranışsal ve elektrofizyolojik etkilerini inceleyen bir çalışmada; propofolün daha kuvvetli ölçüde olmak üzere propofol ve pentobarbitalin koku duyusunuda içeren subkortikal yapılara olan beyin kan akımını azaltarak azalmış olfaktor yanıtı neden olabileceği gösterilmiştir (78). Bizim çalışmamızda benzer şekilde propofol ile induksiyonda erken derlenme döneminde koku eşik değerinde bir bozulma meydana gelmiş ancak kalıcı olmamıştır. Diğer dönemlerde koku eşik değerleri normal sınırlarına geri dönmüştür. Bunun propofolün yarılanma ömrünün kısa olmasına bağlı olabileceğini düşündük. Propofol postoperatif koku hafızasında düzelme meydana getirmiştir.

Kısa bir olgu sunumunda ilginç olarak propofol, morfin, vekuronyum ve isofluran kullanarak genel anestezi uygulanan abdominal histerektomi yapılan 77 yaşındaki bayan olguda operasyonun 5. gününde 20 yıldır kayıp olan koku duyusunun geri döndüğünde bildirilmiştir (84).

Bizim çalışmamızda da propofol ile erken derlenme döneminde koku eşik değerinde bir artış meydana gelmiştir. Diğer dönemlerde eşik değeri normal sınırlarına geri dönmüştür ve koku hafızasında bir düzelme meydana getirmiştir.

Kostopanagiotou ve ark. propofol, epidural ve sevoflurane ile anestezi uyguladıkları hastalarında postoperatif dönemde sevofluran grubunda, propofol ve epidural hasta gruplarına kıyasla kokuların yanlış tanınma oranlarının daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışma postoperatif dönemdeki koku hafızasındaki değişiklikleri gösteren ilk çalışma olarak sunulmuştur. Koku hafızasındaki değişikliklerin, koku eşik değerlerinin yükselmesi ile ilişkili olmadığını, altta yatan mekanizmanın sevofluran anestezisinde görülen plazma melatonin seviyelerindeki azalmaya bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (8). Aynı çalışmada olfaktör hafızanın ne zaman geri döneceğinin bilinemeyeceği, plazma melatonin seviyelerinin ancak 24 saat beklenirse normal seviyelere gelebileceği, bu çalışmayı sınırlayan noktanın çalışmanın 3 saat gibi erken bir saatte sonlandırılmış olmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir.

Genel anestezinin plazma melatonin seviyeleri üzerine etkilerini araştıran çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Ram ve ark. tiopental, fentanil ve izofluran kullanarak genel anestezi uyguladıkları 20 hastada plazma melatonin seviyelerinin operasyon gecesi bazal değerlerine göre anlamlı olarak düşük olduğunu bundan 24 sonra bakılan melatonin düzeylerinin ise bazale göre yüksek olduğunu belirtmişlerdir Melatonin düzeyindeki değişikliklerin kullanılan anestezi ajanlarına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (85). Dispersyn ve ark. 120mg/kg propofol ile genel anestezi uyguladıkları 56 farede yaptıkları bir çalışmada derlenmeden 4 saat sonra periferik melatonin seviyelerinde azalma, 20 saat sonra ise artış gözlemişler ve bunu melatonin sirkadiyen ritmine bağlamışlardır (86). Bizim çalışmamızda da propofolün postoperatif erken dönemde koku eşik değerini yükselttiğini, 8. saatte normal eşik değerine geri döndüğünü, koku identifikasyonunu ise bozmadığını hatta arttırdığını gözledik bu artışın plazma melatonin seviyeleri ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Arai ve ark. %5 konsantrasyondaki izofluran ve %7 konsantrasyondaki sevofluran ile induksiyon yaptıkları 18 hastada izofluranın melatonin seviyesini arttırdığını sevofluranın ise azalttığını gözlemişlerdir. İzofluranın, sevofluranın aksine sempatik sinir sistemini uyararak, melatonin seviyelerinde artışa neden olduğunu öne sürmüşlerdir (87). Fassoulaki ve ark. 26 hastada yaptıkları sevofluranın plazma melatonin ve endorfin seviyelerine etkisini araştırdıkları bir çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmasada melatonin seviyelerinde bazal değerlere göre postoperatif 0. ve 4. saatlerde azalma, 24. saatte ise bazal değerlere göre artış gözlemişlerdir (88). Bizim çalışmamızda da

sevofluranın tek başına uygulanması ya da propofol ile beraber uygulanmasının koku eşik değerinde 24 saat süren bir bozulma meydana getirdiğini, koku identifikasyonunu erken dönemde bozduğunu, 24 saat sonraki dönemde ise arttırdığı gözlemledik. Yukardaki çalışmalarla benzer şekilde koku identifikasyondaki erken dönemdeki düşüşünün sevofluranın melatonin seviyelerindeki azalmayla, 24 saat sonraki artışın ise melatonin seviyelerindeki artma ile ilişkili olabileceğini düşündük. Bizim çalışmamızı sınırlayan faktörlerden birinin melatonin seviyelerinin çalışılmaması olduğunu düşündük.

Kullanılan ilaçların ayrı ayrı rolü kesin ortaya konulamamaktadır. Spesifik anestezi ilaçlarının koku duyusu üzerine etkilerini ve mekanizmalarını saptamak için ileri düzey çalışmalar gereklidir. Bu yan etkinin insidansını ortaya koymak ve bunun hastadan onam alınırken hastaya özellikle belirtilmesinin gerekip gerekmediği ve özellikle hangi ilaçlarda oluştuğunun netlik kazanabilmesi için kanıt seviyesi yüksek yayınlar ile klinisyenlerin olgu sunumlarının derlenip değerlendirilmesi gereklidir.

Çalışma sonunda anestezi indüksiyonu ve idamesinde sevofluran kullanımının koku algılanmasını olumsuz yönde etkilediği, koku hafızasında ise geçici bir bozukluğa yol açtığı, propofol kullanımının ise koku algılamasında yalnızca erken dönemde geçici bozukluk meydana getirdiği, koku hafızasında ise herhangi bir bozukluğa yol açmadığı hatta koku hafızasını düzelttiği kanısına varılmıştır. Geçimi ve güvenliği koku alma ile yakından ilgili olan insanlarda ve özellikle de postoperatif erken dönemde derlenmenin önem sağlayacağı gününbirlik cerrahiler gibi işlemlerde genel anestezi uygulamalarında mümkünse anestezi indüksiyonu ve idamesinde propofolün tercih edilmesi önerilmektedir.



## 6. KAYNAKLAR

1. Briner HR, Simmen D, Jones N. Impaired sense of smell in patients with nasal surgery. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2003; 28: 417-9
2. Wrobel BB, Leopold DA. Clinical assessments of patients with smell and taste disorders. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004; 37(6):1127-42
3. Doty RL, Bromley SM. Effects of drugs on olfaction and taste. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004 ; 37(6): 1229-54
4. Çırpar Ö, Muluk NB, Arıkan OK. Koku bozuklukları. *Bidder Tıp Bilimleri Dergisi.* 2012; 4(1): 37-44
5. <http://www-psych.stanford.edu/~lera/psych115s/notes/lecture11/>
6. Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Iakovou I, Douvantzi A, Metaxas S. Anosmia after general anaesthesia: a case report. *Anaesthesia* 2009; 64(12): 1367-70
7. Henkin RI. Altered taste and smell after anesthesia: cause and effect. *Anesthesiology* 1995; 83: 648-9
8. Kostopanagiotou G, Kalimeris K, Kesidis K, Matsota P, Dima C, Economou M, Papageorgiou C. Sevoflurane impairs post-operative olfactory memory but preserves olfactory function. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28(1): 63-8
9. Erhan ÖL. İnhalasyon anesteziikleri ve uygulanmaları. Tüzüner F (editör). *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. Birinci Baskı, Ankara, N Medikal & Nobel, 2010; 157-79*
10. Snow JO. The inhalation of the vapors of ether in surgical operations. *St. Georges and Universty College Hospitals.* 1959
11. Guedel AE. *Inhalational anesthesia. A fundamental guide.* New York: Macmillan. 1937
12. Artusio JF, Jr. Diethyl ether analgesia. *J Pharmacol Exp Ther* 1954; 111: 343
13. Prys-Roberts C. Anesthesia: A practical or impractical construct. *Br J Anaesth.* 1987; 59: 1341-5
14. Kissin I. General anesthetic action. *Anesth Analg.* 1993; 76: 215-18

15. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. Baskı. İstanbul: Logus Yayıncılık Tic. A.Ş., 2004; 75-97
16. Miller RD, Stoelting RK. Temel anestezi 5. Baskı. Güneş Tıp Kitabevi 2010; 97-111
17. Morgan GE, Mikhail MS. Inhalation anesthetics. USA The McGraw-Hill Companies, Inc. 2013; 153-73
18. Keeffe NJ, Healy TEJ. The role of new anesthetic agents: A review. Pharmacology Therapeutics, 1999; 84: 233-48
19. Orhan ME. Anestezide xenon geçmiş ve günümüz. Anestezi Dergisi 2008; 16 (3): 125-9
20. Smith I, Nathanson M, White PF. Sevoflurane-a long-awaited volatile anesthetic: A review. Br J Anaesth. 1996; 76: 435-45
21. Sanjay S, Patel L, Karen L. Sevoflurane: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anesthesia. Drugs 1996; 51: 658-99
22. Eger EI. II. New inhaled anesthetics: A review, Anesthesiology 1994; 80: 906-22
23. Jones RM. Inhalational anesthetics: An Update, Acta Anaesth Belg. 1996; 47: 3-6
24. Doi M, Ikeda K. Respiratory effects of sevoflurane. Anesth Analg. 1987; 66(3): 241-4
25. Doi M, Takahashi T, Ikeda K. Respiratory effects of sevoflurane used in combination with nitrous oxide and surgical simulation. J Clin Anesth. 1994; 6(1): 1-4
26. Wallin RF, Regan BM, Napoli MD, Stern JJ. Sevoflurane: A new inhalasyon anesthetic agent. Anesth Analg. 1975; 54(6): 758-66
27. Morgan GE, Mikhail MS. Intravenous anesthetics. USA The McGraw-Hill Companies, Inc. 2013; 175-88
28. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. Baskı. İstanbul: Logus Yayıncılık Tic. A.Ş., 2004; 97-123

29. Shafer A, Doze VA, Shafer SL, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69: 348-56
30. Smith I, White PF, Nathanson M, et al. Propofol. An update on its clinical use, *Anesthesiology*. 1994; 81: 1005-43
31. Kanto J, Gepts E. Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: 308-26
32. Demir S. Doğum analjezisinde intravenöz hasta kontrollü remifentanil uygulaması. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi. Adana, Türkiye, 2002
33. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B), *Anesth Analg*. 1993; 77: 1031-40
34. Egan TD. Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. *Clin Pharmacokinet*. 1995; 29(2): 80-94
35. Morgan GE, Mikhail MS. Analgesic agents. USA The McGraw-Hill Companies, Inc. 2013; 189-98
36. Burkle H, Dunbar S, Van Aken H. Remifentanil: a novel, short-acting, mu-opioid, *Anesth Analg*. 1996; 83: 646-51
37. Jones N. The nose and paranasal sinuses physiology and anatomy. *Adv Drug Deliv Rev* 2001; 51: 5-19
38. Önerci M, Ünal ÖF. Konka hastalıkları ve cerrahisi. Ankara 2001; 9-24
39. [www.kali.com.tr](http://www.kali.com.tr)
40. Nathan RA, Eccles R, Howarth PH et al. Objective monitoring of nasal patency and nasal physiology in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115: 442-59
41. Guyton AC. Olfactory physiology. Text book of medical physiology. Guyton AC, Hall CE (ed). 10's edn. W.B. Saunders company. 2001; 616-9
42. Hadley K, Orlandi RR, Fong KJ. Basic anatomy physiology of olfaction and taste. *Otolaryngol Clin N Am*. 2004; 37: 1115-26

43. Leopold DA. Koku fizyolojisi. Cummings otolaringoloji baş boyun cerrahisi, Cummings CW (ed), (Çeviri: Koç C), 4.Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri 2007; 865-97
44. Çukruk C, Yılmaz O. Koku ve koku alma bozuklukları. Ankara: Ankara Basım Yayım ve Matbaacılık Hizmetleri Ltd. 1995; 19-20
45. Breer H, Sheperd GM: Implications of the NO/cGMP system for olfaction, Trends Neurosci 1993; 16(1): 5-9
46. Leopold DA. The relationship between nasal anatomy and human olfaction. Laryngoscope 1988; 1232-5
47. Leopold DA, Hornung DE, Youngentob SL. Olfactory loss after upper respiratory infection. In Getchell T and others editors: Smell and taste in health and disease, New York, 1991, Raven press.
48. Summer D. Post traumatic anosmia. Brain 1964; 87: 107-11
49. Zusho H. Posttraumatic anosmia. Arch Otolaryngol 1982, 108: 90-5
50. Jacobi G, Rtiz A, Emrich R. Cranial nerve damage after pediatric head trauma: a long term follow up study of 741 cases. Acta Paediatrica Hung 1986; 27: 173-6
51. Kern RC, Quinn B, Rosseu G. Posttraumatic olfactory dysfunction. Laryngoscope 2000; 110: 2106-9
52. Doty RL and others: Smell identification ability: changes with age, Science 1984; 226(4681): 1441-3
53. Rienzo L, Artuso A, Colosimo C. Isolated congenital agenesis of the olfactory bulb and tracts in a child without Kallmann Syndrome. Ann Otol Rhino Laryn 2002; 111: 657-9
54. Attems J, Lintner F, Jellinger KA. Olfactory involvement in aging and Alzheimer's disease: an autopsy study. J Alzheimers Dis 2005; 7: 149-57
55. Ponsen MM, Stoffers D, Booiij J, et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. Ann Neurol 2004; 56: 173-81
56. Crysdale WS, Cole P, Emergy P. Cephalometric graphics, nasal airway resistance and effect of adenoidectomy. J Otolaryngol 1985; 14: 92-4

57. Wai-Kuen Ho, Dora LW Kwong. Change in olfaction after radiotherapy for nasopharyngeal cancer. *Am J Otolaryng.* 2002; 209-14
58. Leopold Donald. *Otolaryngology Head & Neck Surgery. Volume Two. Third Edition.* Ed. Charles W. Cummings. Mosby year book, Inc. 1993; 770-98
59. İleri F. *Burun Paranasal Sinüs Hastalıklarında Öykü ve Muayene* Ed. Onur Çelik. Turgut Yayıncılık 2002; 339-56
60. Davidson TM, Freed C, Healy MP, Murphy C. Rapid clinical evaluation of anosmia in children: the Alcohol Sniff Test. *Ann N Y Acad Sci.* 1998 Nov 30; 855:787-92
61. Hoseman W, Goertzen W, Wohlleben R. Olfaction after endoscopic endonasal ethmoidectomy. *Am J Rhinol* 2000; 7: 11-5
62. Cain WS, Gent J, Catalanotto FA, Goodspeed RB. Clinical evaluation of olfaction. *Am J Otolaryngol.* 1983; 4(4): 252-6
63. Kobayashi M, Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. A new clinical olfactory function test: cross-cultural influence. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 133(4): 331-6
64. Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, Dann MS. University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope.* 1984; 94(2 Pt 1): 176-8
65. Doty RL, Marcus A, Lee WW. Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). *Laryngoscope.* 1996; 106(3 Pt 1): 353-6
66. Saito S, Ayabe-Kanamura S, Takashima Y, Gotow N, Naito N, Nozawa T, Mise M, Deguchi Y, Kobayakawa T. Development of a smell identification test using a novel stick-type odor presentation kit. *Chem Senses.* 2006; 31(4): 379-91
67. Kobayashi M, Nishida K, Nakamura S, Oishi M, Shiozaki T, Majima Y, Maeda T, Furuta S, Takashima Y, Saito S. Suitability of the odor stick identification test for the Japanese in patients suffering from olfactory disturbance. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2004; (553): 74-9
68. Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology.* 1996; 34(4): 222-6

69. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*. 1997; 22(1): 39-52
70. Hummel T, Knecht M, Kobal G. Electro-olfactogram in man. *Soc Neurosci abstr* 1996; 22: 653
71. Leopold DA, Hummel T, Schwob JE, Hong SC, Knecht M, Kobal G. Anterior distribution of human olfactory epithelium. *Laryngoscope*. 2000; 110(3 Pt 1): 417-21
72. Doty RL, Deems DA. Olfactory function and dysfunction. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*, Bailey BJ, Calhoun KH, Healy GB, Pillsbury HC, Johnson JT, Jackler RK, Tardy EM eds. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2001; 247-60
73. Zusho H. Olfactometry in Japan. *Rhinology* 1983; 21: 281-5
74. Furukawa M, Kamide M, Miwa T, Umeda R. Significance of intravenous olfaction test using thiamine propyldisulfide (Alinamin) in olfactometry. *Auris Nasus Larynx*. 1988; 15(1): 25-31
75. Yiğit VB. Türk Koku Testi (Tıpta Uzmanlık Tezi). Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, KBB AD. Zonguldak, 2010
76. Guyton A.C, Hall J.E. Tıbbi Fizyoloji (Çev. Ed. Çavuşoğlu H.),s. 678-681, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd Şti. İstanbul, 1996
77. Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2004; 114: 1764-9
78. Jugovac I, Imas O, Hudetz AG. Supraspinal anesthesia: behavioral and electroencephalographic effects of intracerebroventricularly infused pentobarbital, propofol, fentanyl, and midazolam. *Anesthesiology* 2006; 105: 764-78
79. Welge-Lussen A, Wille C, Renner B, Kobal G. Anesthesia affects olfaction and chemosensory event-related potentials. *Clinical Neurophysiology* 2004; 115: 1384-91
80. Doty RL, Bartoshuk LM, Snow JB. Causes of olfactory and gustatory disorders. In: Getchell TV, ed. *Smell and Taste in Health and Disease*. New York: Raven Press, 1991: 450-4

81. Salvinelli F, Casale M, Hardy JF, D'Ascanio L, Agro F. Permanent anosmia after topical nasal anaesthesia with lidocaine 4%. *British Journal of Anaesthesia* 2005; 95: 838–9
82. Salmi E, Kaisti KK, Metsahonkala L, et al. Sevoflurane and propofol increase 11C-flumazenil binding to gammaaminobutyric acidA receptors in humans. *Anesthesia and Analgesia* 2004; 99: 1420–6
83. Levy L, Henkin R. Brain gamma-aminobutyric acid levels are decreased in patients with phantageusia and phantosmia demonstrated by magnetic resonance spectroscopy. *Journal of Computer Assisted Tomography* 2004; 28: 721–7
84. Cooper GM. Unexpected benefits of anaesthesia, *Anaesthesia* 1998; 53: 830
85. Ram E, Vishne TH, Weinstein T, Beilin B, Dreznik Z. General anesthesia for surgery influences melatonin and cortisol levels. *World J Surg.* 2005; 29(7): 826-9
86. Dispersyn G, Pain L, Touitou Y. Propofol anesthesia significantly alters plasma blood levels of melatonin in rats. *Anesthesiology.* 2010; 112(2): 333-7
87. Arai YC, Ueda W, Okatani Y, Fukaya T, Manabe M. Isoflurane increases, but sevoflurane decreases blood concentrations of melatonin in women. *J Anesth.* 2004; 18(3): 228-31
88. Fassoulaki A, Kostopanagiotou G, Meletiou P, Chasiakos D, Markantonis S. No change in serum melatonin, or plasma beta-endorphin levels after sevoflurane anesthesia. *J Clin Anesth.* 2007; 19(2): 120-4

## 7. EKLER

### Ek 1: Etik Kurul Onayı



**T.C.**  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**

**TOPLANTI TARİHİ** : 22/01/2013  
**TOPLANTI NO** : 2013/02

#### **KARARLAR :**

12- B.E.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Raşan Dilek OKYAY'ın sorumluluğunda yapılacak olan 2013-09-22/01 Protokol no'lu "Anestezi İndüksiyonunun Koku İşlevine ve Koku Hafızası Üzerine Olan Etkileri" konulu çalışmanın Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

**A S L I G İ B İ D İ R**

**Doç. Dr. Sadık TOPRAK**  
**B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı**