

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

KOKU TERAPİSİNİN EPİLEPSİ NÖBETLERİNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

YASİN YILMAZ

DANIŞMAN
PROF. DR. ÇİĞDEM ÖZKARA

SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
İLERİ NÖROLOJİK BİLİMLER DOKTORA PROGRAMI

İSTANBUL-2022

İTHAF

Bende emeği geçen herkese ithaf
ediyorum.

TEŞEKKÜR

Eğitim hayatım boyunca bana yol gösteren, verilen emekleri takdir eden ve insana yüreği olduğu için değer veren İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitü müdürümüz ve İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Zeynep Karakaş hocama ve onun nezdinde tüm hocalarıma,

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yardımcı olan, bu ve diğer çalışmalarımın fikrinin ortaya atılmasından uygulanmasına kadar büyük emekleri olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Çiğdem Özkara hocama,

Asistanlık sırasında bana doktora eğitimi fırsatı sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Feyza Darendeliler hocama,

Her daim deneyimlerinden yararlandığım ve yanımda hissettiğim, bana her türlü desteği gösteren kıymetli Prof. Dr. Serap Karaman hocama,

Kliniğinde destek aldığım ve bana çalışma için kapılarını açan Sayın Prof. Dr. Serap Teber hocama,

Tez çalışmasının başından itibaren tüm fedakarlıkları gösteren kıymetli meslektaşım Uzm. Dr. Bengi Gül Türk'e,

Doktora eğitimim boyunca fedakâr ve samimi yardımları ve emekleri için sevgili PhD. Canan Ulusoy'a,

Hayatımın bir anlam ifade ettiğini, elini tuttuğumda anladığım eşim Feyza'ma ve bana baba olduğumu hatırlatan mutluluk kaynağım oğlum Ömer'e

Bana her zaman destek olan anneme, babama ve kardeşlerime saygı ve sevgilerimi sunarım.

Uzm. Dr. Yasin YILMAZ

İstanbul 2022

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
BEYAN	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
İTHAF	İİ
TEŞEKKÜR	İİİ
İÇİNDEKİLER.....	İV
TABLolar LİSTESİ	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	Vİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Vİİİ
ÖZET	İX
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Koku Duyusunun Anatomisi	3
2.1.1. Priiform Korteks	5
2.1.2. Olfaktör Nörogenezi	6
2.2. Koku Duyusunun Fizyolojisi.....	7
2.3. Koku Duyusu Bozuklukları.....	9
2.3.1. Niceliksel Koku Duyusu Bozuklukları.....	9
2.3.2. Niteliksel Koku Duyusu Bozuklukları	10
2.3.3. Koku Duyusu Bozukluklarının Patofizyolojisi.....	10
2.4. Koku Duyusunun Değerlendirilmesi	10
2.5. Koku Duyusunun Epilepsi ile İlişkisi.....	12
2.5.1. Epilepsi Hastalarında Koku Duyusu.....	12
2.5.2. Koku Terapisinin Nöbet Önleyici Özelliği.....	13
2.6. Epilepsi Tedavisinde Kullanılabilecek Aromalar.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Çalışma Yöntemi	17
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	17
3.3. Çalışmanın Yürütülmesi.....	18
3.3.1. Çalışmada Kullanılan Aroma ve Uygulanması	19

3.4. Yaşam Kalitesi Anketleri	20
3.4.1. Kısa Form-36 (Short Form 36) Anketi	20
3.4.2. Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği Formu (ÇİYKÖ / PedsQL)	20
3.5. İstatistiksel Analiz	20
4. BULGULAR	22
4.1. Sosyodemografik Veriler.....	22
4.2. Epileptik Nöbet Sıklığının Koku Terapisi Öncesi ve Sonrasına Göre Değişim....	24
4.3. Epileptik Nöbet Süresinin Koku Terapisi Öncesi ve Sonrasına Göre Değişimi ...	24
4.4. Yaşam Kalitesinin Koku Terapisi Öncesi ve Sonrasına Göre Değişimi	25
4.5. Koku Alma Bozukluğunun Koku Terapisi Öncesi ve Sonrasına Göre Değişimi..	28
5. TARTIŞMA.....	30
KAYNAKLAR.....	35
ETİK KURUL KARARI.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	44
ÖZGEÇMİŞ.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların Klinik ve Sosyodemografik Özellikleri.....	10
Tablo 2. Koku Terapisi Öncesi ve Sonrası Epileptik Nöbet Sıklığı	12
Tablo 3. Koku Terapisi Öncesi ve Sonrası Pediyatrik Hastaların Koku Testi Skoru ve Yaşam Kalitesi Ölçeği Skoru.....	15
Tablo 4. Koku Terapisi Öncesi ve Sonrası Yetişkin Hastaların Koku Testi Skoru ve Yaşam Kalitesi Ölçeği Skoru.....	27



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Olfaktör Reseptör Nöronlar ve Olfaktör Bulbus.....	2
Şekil 2. Santral Sinir Sisteminde Koku Duyusu Merkezleri.....	31
Şekil 3. Olfaktör Epitel ve Nörogenez.....	32



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ORN: Olfaktör Reseptör Nöron

GABA: Gama Amino Bütirik Asit

NMDA: N-Metil-D-Aspartat

MS: Multipl Skleroz

IGF-1: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-1

EGF: Epidermal Büyüme Faktörü

FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü

TGF: Transforme Edici Büyüme Faktörü

MTS: Meziyal Temporal Skleroz

DNET: Disembriyoplastik Nöroepitelyal Tümör

ÖZET

Yılmaz, Y. (2022). Koku Terapisinin Epilepsi Nöbetlerine Etkisinin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Epilepsi, tekrarlayan nöbetlerle karakterize, dünyada yaygın olarak görülen nörolojik bir bozukluktur. Çeşitli nöbet önleyici ilaçlara rağmen epilepsi tedavisine direnç halen yüksektir. Bu direnç epilepsi tedavisinde multidisipliner yaklaşımı ve alternatif tedavileri gündeme getirmektedir.

Çalışmamızda, dirençli epilepsi tanısı ile izlenen hastalarda, nöbet önleyici etkisi kanıtlanmış koku (aroma) ile üç aylık terapi uygulanarak, epilepsi nöbetleri üzerine etkisi araştırılmıştır.

Çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniği, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi polikliniği ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji polikliniğinde takip edilen dirençli epilepsi tanılı 24 hasta (7 kız ve 17 erkek) (yaş ortalaması: 20.8 ± 12.6 yıl) alındı. Olguların 14'ü pediyatrik, 10'u erişkin hasta idi. Katılımcılara, nöbet önleyici etkisi kanıtlanmış bir aroma olan saf lavanta (*Lavandula Angustifolia*) yağı standart şişelerde verilerek sabah ve akşam olmak üzere iki dozda ikişer dakika süreyle koklaması istendi. Çalışma öncesi ve üç aylık süre sonunda katılımcıların nöbet sayısı, nöbet süresi, yaşam kalitesi ve koku duyusu fonksiyonları değerlendirildi. Sonuçlar istatistiksel olarak analiz edildiğinde, koku terapisinin, epileptik nöbet sıklığını hem erişkin hem pediyatrik hastalarda azalttığı (pediyatrik $p=0.005$, $z=-2.80$; erişkin $p=0.027$, $z=-2.21$) ayrıca epileptik nöbet süresini de azalttığı gösterildi ($p=0.02$; $z=-2.20$). Koku terapisinin, epilepsi hastalarında yaşam kalitesini olumlu yönde artırdığı ($p=0.003$; $z=-2.94$) ve koku alma bozukluğunu hem pediyatrik hem erişkin hastalarda düzelttiği saptandı ($p=0.017$; $z=-2.37$; $p=0.05$; $z=-1.95$). Bununla birlikte hastalarda herhangi bir yan etki görülmedi. Nöbet sıklığında artış veya nöbet karakterinde değişiklik saptanmadı.

Sonuç olarak, herhangi bir yan etkisi bildirilmeyen, bir tedavi yöntemi olan koku terapisinin dirençli epilepsi hastalarında etkili olduğu gösterildi. Daha fazla katılımcının olduğu, daha uzun süre hastaların izlendiği çalışmalar ile koku terapisinin epilepsi hastalarında kullanılması sağlanabilecektir

Anahtar Kelimeler: koku duyusu, epilepsi, koku terapisi

ABSTRACT

Yılmaz, Y. (2022). The Investigation of Olfactory Training on Epileptic Seizure. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Neuroscience. Doctoral Thesis İstanbul.

Epilepsy, characterized by recurrent seizure is a neurological disorder seen worldwide. Despite miscellaneous anticonvulsant drugs, resistance to treatment is still high. This resistance brings about the multidisciplinary approach and complementary treatments.

In this study, we aimed to investigate the effect of olfactory training on epileptic seizures with anticonvulsant aromas among patients diagnosed with intractable epilepsy. A total of 24 patients (seven female and seventeen male; mean age: 20.8 ± 12.6 years) with epilepsy who were under follow up at Cerrahpaşa Medical Faculty Neurology Outpatient Clinics, Kanuni Sultan Süleyman Research and Training Hospital Pediatric Neurology Outpatient Clinics and Ankara University Medical Faculty Pediatric Neurology Outpatient Clinics were recruited for the study. Fourteen patients were pediatric and ten patients were adult. Participants were asked to inhaled the standardized bottle filled with lavender aroma (*Lavandula Angustifolia*) twice a day (morning and evening) for two minutes in three months. In the beginning and at the end of third month, the number of seizure, duration and character of seizure of participants, the quality of life and olfactory function were re-assessed.

Statistical analysis showed that olfactory training decreased the epileptic seizure frequency in both pediatric and adult patients (for pediatric $p=0.005$, $z=-2.80$; for adult $p=0.027$, $z=-2.21$) and also decreased the epileptic seizure duration ($p=0.02$; $z=-2.20$). Moreover, olfactory training increased the quality of life ($p=0.003$; $z=-2.94$) and improved the olfaction in both pediatric and adult patients ($p=0.017$; $z=-2.37$; $p=0.05$; $z=-1.95$). On the other hand, none of patients indicated adverse reaction and no increase in seizure frequency or no alteration in seizure character were seen.

As a result, it has been shown that olfactory training is a successful complementary therapy without adverse reaction in patients with intractable epilepsy. Large cohort studies and long follow-up periods are needed for providing of olfactory training as a therapy modality in patients with epilepsy.

Key Words: sense of smell, epilepsy, olfactory training

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi, öngörülemeyen ve tekrarlayan nöbetlerle karakterize, dünyada yaygın olarak görülen ve psikososyal yönleri olan nörolojik bir bozukluktur (Fisher ve ark. 2014). Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) epilepsiyi, nöbet tipi (fokal, jeneralize başlangıçlı), etiyolojisi (yapısal, genetik, enfeksiyöz, metabolik), bilincin korunup korunmaması gibi faktörlere göre yeniden sınıflandırmıştır (ILAE, 2017). Çeşitli antikonvülzan (nöbet önleyici) ilaçlara rağmen epilepsi tedavisine direnç %30 kadardır (Kalilani ve ark. 2018). Bu direnç epilepsi tedavisinde multidisipliner yaklaşımı ve tamamlayıcı tedavileri gündeme getirmektedir.

Koku duyusunun nörolojik bilimler alanında önem kazanması ile hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılabilirliği araştırma konusu olmuştur (Doty 2007). Koku alma bozukluğu, Parkinson hastalarında erken tanısal bir araç olarak kullanılmaktadır (Kranick ve Duda 2008). İdiyopatik Parkinson hastalığını diğer birtakım nörodejeneratif hastalıklarından (esansiyel tremor, vasküler parkinsonizm) ayırt etmede koku bozukluğunun kullanılması (Katzenschlager ve ark. 2004), ve Parkinson hastalarının yakınlarında eğer koku bozukluğu varsa, Parkinson olma risklerinin arttığına gösterilmesi (Ponsen ve ark. 2004) nörodejeneratif hastalıklarda koku bozukluğunun tanı aracı olarak kullanılmasını sağlamıştır. Bazı çalışmalarda koku bozukluğu, Parkinson hastalığının şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (Tissingh ve ark. 2001). Epilepsi hastalarında da koku duyusu ile ilgili çalışmalar yapılmış olup koku hassasiyetinin ve koku tanımlama fonksiyonunun bozulduğu gösterilmiştir (Hummel ve ark. 2013). Bununla birlikte, koku inhalasyonu ile bazı nöbetlerin kontrol altına alınabildiği deney hayvanları çalışmalarında gösterilmiştir (Koutroumanidou ve ark. 2013). Aromaların, mezensefalonda GABA artışı sağlayarak, glutamat ekspresyonunu düzenleyerek veya NMDA blokajı yaparak nöbet önleyici etki gösterdiği bildirilmiştir (Koutroumanidou ve ark. 2013). Bazı çalışmalarda ise, belirli tür kokuların deney hayvanlarında nöbetleri tetiklediği gösterilmiştir (Nguyen ve ark. 2012).

Alzheimer hastalarında sabah ve akşam uygulanan koku terapisi ile kognitif fonksiyonlarda (konsantrasyonda ve hafızada) iyileşme sağlanmıştır (Jimbo ve ark. 2009). Geriatrik popülasyon üzerinde uygulanan 4 haftalık aromaterapi ile stres ve kaygı duygu durumlarında önemli derecede azalma saptanmıştır (Tang ve ark. 2014).

Koku inhalasyonu ile nöbetlerinin sonlanabilmesi veya kontrol altına alınabilmesi, epilepsi hastalarının koku terapisinden fayda görebileceği düşüncesini ortaya çıkarmıştır. Sık ve uzun süreli koku inhalasyonu (olfactory training) ile epileptik nöbet sıklığının azalabileceğinin veya kontrol altına alınabileceğinin gösterilmesi, çalışmamızda birinci amacı oluşturmaktadır.

Çalışmanın amaçları;

- Koku terapisinin hastaların nöbet sıklığı ve süresi üzerine etkisinin araştırılması
- Koku terapisi ile hastaların yaşam kalitelerindeki değişikliğin gözlenmesi
- Koku terapisi sonrası koku alma fonksiyonu üzerindeki değişikliğin gözlenmesi

Çalışma Sonunda Beklenen Yararlar;

Epilepsi tedavisine direnç, epilepsi hastalarının hayat kalitelerini ve beklentilerini düşürdüğü gibi, epileptik nöbet sıklığı ve süreleri santral sinir sistemi üzerinde irreversibl hasara yol açabilmektedir. Ayrıca, nöbet önleyici tedavinin olası yan etkileri, hastalara yük getirebilmektedir. Koku terapisinin deney hayvanlarında nöbetleri kontrol altına almada etkili olduğunun gösterilmesi, araştırmacıları klinik çalışmaya sevk etmiştir. Bu anlamda, uygulanması kolay ve pratik olan ve yan etki açısından güvenilir bir terapi olan koku terapisinin, epilepsi hastalarının nöbetlerini kontrol altına almada, koku alma fonksiyonlarının düzenlenmesinde ve hayat kalitelerini artırmada yararlı olacağı düşünülmektedir. Bu çalışma, koku terapisinin nöbet önleyici tedaviye kombine bir terapi olabileceği konusunda katkıda bulunabilir.

2. GENEL BİLGİLER

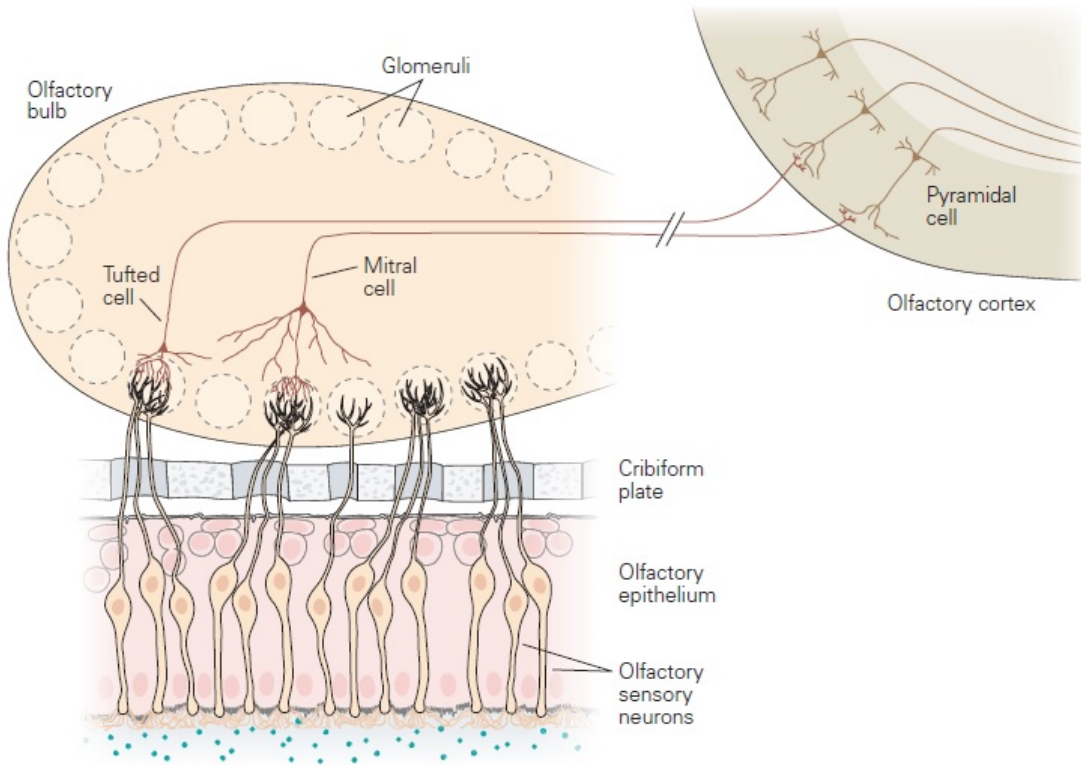
Tıp dünyasının “yitik duyusu”, son zamanlarda popüler bir araştırma konusu olmuştur. Nörogörüntüleme teknikleri ve koku fonksiyonu değerlendirme yöntemlerinin gelişmesi ile koku duyusunun sadece bir duyu değil, nöropsikiyatrik hastalıklarla yakından ilişkili önemli bir ağ olduğu ortaya çıkarılmıştır (Osman ve ark. 2015).

Koku duyusunu diğer duyular arasında önemli ve seçkin hale getiren özellikler; talamus’u sinyal/uyaran aktarma istasyonu (röle istasyonu) olarak kullanmaması ve her iki-üç ayda bir yenilenerek (plastisite) ömür boyu kendini yenileyen duyu olmasıdır. Olfaktör hücrelerin nöroenez özelliği, sinir sisteminin gelişimi hakkında bizlere önemli ipuçları sunmaktadır (Turetsky ve ark. 2009).

2.1. Koku Duyusunun Anatomisi

Burundan başlayıp neokorteks ve beyin sapına kadar iletilen elektrokimyasal ağın anatomisi, hastalıklar ile ilişkisini anlamak açısından önem taşımaktadır.

Kokunun algılanmasında kilit rol oynayan olfaktör epitelyum, kribriform plaka üzerine yayılmış, üst konka ile burun kemiği düzeyinde bulunan ve üzeri yoğun mukus tabakası ile kaplı yaklaşık 5 cm² çapında nöroepitel dokudur. Yoğun mukus salgısı içerisinde Bowman hücrelerinden salgılanan, koku moleküllerinin çözünmesini kolaylaştıran ve reseptör nöron ile buluşmasını sağlayan özel salgılar da bulunmaktadır (Buck ve ark. 2013).

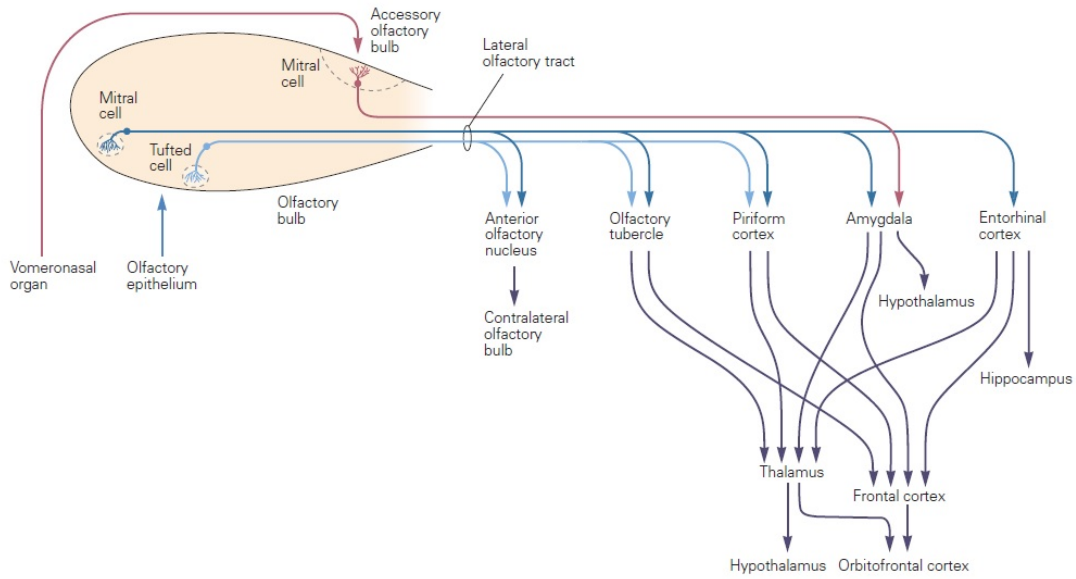


Şekil 1. Olfaktör Reseptör Nöronlar ve Olfaktör Bulbus (Buck ve ark. 2013'ten alıntıdır)

Olfaktör epitelyum içerisinde bulunan olfaktör reseptör nöronlar (ORN), koku algılanmasında esas rolü oynarlar. Yaklaşık 2-3 aylık ömrü olan bu hücreler, kribriform plakaya yapışmış bazal kök hücrelerden (nörogenez ile) yeniden yapılırlar (Mackay-Sim ve ark. 2015). ORN hücreleri bipolar hücre gövdesi ve olfaktör mukozaya uzanım gösteren dendritlerden oluşmaktadır. Dendritler topuz yaparak sonlanmakta ve buradan mukus içerisinde bulunan silya uzantılarını vermektedir. Koku molekülleri, mukus içerisinde bu silyalar ile temasa geçip, silyer membrandaki reseptörleri uyararak koku algılanma kaskadını başlatmaktadır. Silyer membranın lipid içeriği olfaktör mukozadaki diğer hücrelere göre farklıdır ve bunun koku algılanmasında etkili olduğu düşünülmektedir. (Ding ve ark. 2015).

Kribriform plaka üzerine yerleşik ORN hücreleri, myelin kılıfsız aksonlarını kribriform plakada bulunan süngerimsi boşluklar arasından geçirerek, olfaktör bulbus içerisinde mitral ve tufted hücre dendritleri ile sinaps yapmaktadır. Bu sinaptik bileşke glomerul olarak adlandırılmaktadır. Her bir ORN, sadece bir glomerul içinde sonlanmaktadır ve aynı şekilde mitral ile tufted hücreleri de sadece bir glomerul içinde sinaps yapmaktadır. Her bir glomerul içerisinde, binlerce olfaktör reseptör nöronlarının

birleştigi yaklaşık 40-50 adet ara nöron (relay neuron) bulunmaktadır. Bu ara nöronlar sayesinde düzensiz olfaktör sinyaller belirli bir düzen içerisinde santral sinir sistemine iletilmektedir. Olfaktör bulbustan ayrılan mitral ve tufted hücre aksonları primer olfaktör kortekslere uzanan lateral olfaktör traktus olarak yoluna devam etmektedir (Ennis ve ark. 2015) (Şekil 1).



Şekil 2. Santral Sinir Sisteminde Koku Duyusu Merkezleri (Buck ve ark. 2013'ten alıntıdır)

Lateral olfaktör traktusun uzanım gösterdiği koku duyusu merkezleri anterior olfaktör nükleus, olfaktör tuberkül, priform korteks, amigdala ve entorinal kortekstir. Anterior olfaktör nükleustan yola çıkan piramidal hücreler, anterior komissura aracılığıyla ipsilateral ve kontralateral beyin yapılarına uzantılar göndermektedir. Entorinal korteksten çıkan fiberler ise direkt olarak hipokampusa uzanım göstermektedir. (Buck ve ark. 2013) (Şekil 2).

2.1.1. Priform Korteks

Koku duyusunun primer korteksi priform kortekstir. Limbik sistem merkezlerinden birisi olan priform korteks, kokunun algılanmasından ayırt edilmesine ve diğer merkezlere iletilmesinde görev almaktadır (Gottfried ve ark. 2010; Nigri ve ark. 2013).

Anterior priform korteks (APC), kokunun moleküler özelliğini kodlarken, posterior priform korteks kokunun kalitesini kodlamaktadır (Gottfried ve ark. 2006).

Priform korteks, kokunun kendisi olmadan da, kokunun hayali veya kokuyu çağrıştıracak resim/kelime ile uyarılabilmektedir (Bensafi ve ark. 2007; Gonzalez ve ark. 2006). Priform kortekste olfaktör bilgiler üst merkez olan ve çoklu duyu integrasyonun olduğu orbitofrontal kortekse iletilir (Kringelbach ve ark. 2004). Talamusun mediadorsal nükleusu, priform korteks ve orbitofrontal korteks arasında bağlantı kurarak olfaktör dikkatin oluşturulmasını sağlamaktadır (Tham ve ark. 2011).

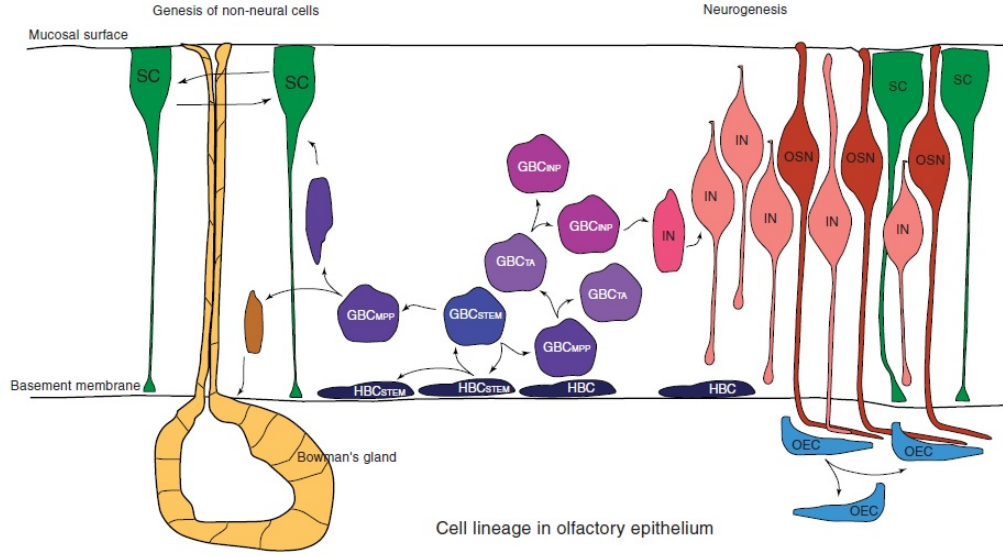
Olfaktör ağın beynin diğer bölgeleri ile (talamus, amigdala, hipotalamus, inferior frontal, lateral ve medial temporal bölgeler) kompleks bağlantıları, kokunun tanımlanması (olfactory identification), ayırt edilmesi (discrimination) ve hassasiyeti (sensitivity) için önem taşımaktadır (Kareken ve ark. 2003).

2.1.2. Olfaktör Nörogenezi

Koku duyusunun diğer duylardan en önemli farkının, olfaktör reseptör nöronların yeniden yapılabilme (nörogenez) özelliğidir. Olfaktör epitelyum içerisinde bulunan bazal kök hücrelerden, olfaktör nöronlar sürekli bir oluşum içerisinde (Dennis ve ark. 2015).

Olfaktör reseptör nöronlar (ORN), bipolar nöronlardır. Olfaktör epitelyuma uzanan dendritlerde her bir nöron üzerinde yaklaşık 1000 kadar olfaktör reseptör bulunmaktadır (Mombaerts 2004). Bazal lamina üzerine yerleşik durumda Bazal hücreler bulunmaktadır ki; bu hücreler nöroblast kök hücre olarak görev yapmaktadır. Bazal hücreler, düzenli aralıklarla (2-3 ay) veya travmadan sonra bölünerek olfaktör reseptör nöronları oluşturur. Oluşan olfaktör nöronlar yaklaşık 3 ay boyunca olfaktör bulbus ile bağlantısını sürdürür ve olfaktör epiteldeki diğer hücreler gibi apoptozise uğrayarak yerine yenisi oluşur. Oluşan yeni olfaktör nöronun yaşayabilmesi için olfaktör bulbus düzeyinde sinaptik boşluk ve mukozal yüzeyde dendritik boşluk bulması gereklidir. Olfaktör nörogenezin sağlanması, endokrin, otokrin ve parakrin faktörlerle mümkün olabilmektedir. IGF, TGF, EGF, FGF gibi büyüme faktörleri ile dopamin, retinoik asit ve atrial natriüretik peptik gibi moleküller nörogenezde rol oynamaktadır (Mackay-Sim ve ark. 2015).

Nazal mukoza içerisinde olfaktör nöronların sürekli yenilenmesi ve yapılması, nörogenezin yaşamın sonuna kadar devam ettiğinin en önemli kanıtıdır (Suzuki ve ark. 2013; Dennis ve ark. 2015) (Şekil 3).



Şekil 3. Olfaktör Epitel ve Nörogenez (Mackay-Sim ve ark. 2015'ten alıntıdır)

2.2. Koku Duyusunun Fizyolojisi

Koku molekülü burun boşluğunda üst konka ile burun kemiği arasında mukus tabakası ile karşılaştıktan sonra ORN hücrelerinin uçlarında bulunan silyer membranlardaki Olfaktör Reseptör (OR) proteinleri ile karşılaşmaktadır. OR proteinleri G-protein bağlı reseptör proteinleri olup membranı yedi kez geçmektedir.

Her ORN, sadece bir tip reseptör sunmaktadır ve her reseptör multipl koku moleküllerini karşılayabilmektedir. Her koku molekülü ise, farklı ve belirli tür reseptörler tarafından algılanabilmektedir. Birbirine yakın koku molekülleri, olfaktör bulbus içerisinde aynı alt bölgeleri uyarmaktadır. Ayrıca, sadece koku molekülünün varlığı değil, konsantrasyon derecesi de farklı reseptör kombinasyonlarını uyarak farklı kokuların algılanmasına neden olmaktadır. Bu reseptör-molekül eşleşmesi sonucu insan, 10.000'den fazla koku molekülünü tanıyabilmektedir. (Buck ve ark. 2013).

Nazal mukoza, koku moleküllerinin tutulması, olfaktör nöronlara hızlı ve dens bir şekilde iletilmesinde önemli rol oynamaktadır. Mukoza içerisinde çözünen koku molekülü, OR proteinine bağlandıktan sonra membranda şekil değişikliğine uğrayarak sinyal üreten kaskadı aktive etmektedir. G-proteini, adenilil siklazı aktive ederek ATP molekülünden siklik AMP molekülü oluşmaktadır. Sonrasında siklik nükleotit bağlı kanallar açılıp, Na ve Ca hücre içine girerek depolarizasyona yol açmaktadır. Diğer

ikincil mesaj enzimi İnositol Trifosfat-3'dür. Ayrıca kalsiyum ve siklik AMP, çeşitli protein kinazları (PK) aktive ederek sinyali sonlandırabilmektedir. Siklik nükleotit bağımlı iyon kanallarının modülasyonu ile koku çeşitliliğine hızlı adaptasyon sağlanabilmektedir (Yoshikawa ve ark. 2015). Olfaktör reseptör nöron üzerinde G-protein bağı reseptörler yanında muskarinik asetilkolin reseptörü de olfaktör bulbusa sinyal iletiminde rol oynamaktadır (Li ve ark. 2011).

Nazal mukozada ve olfaktör reseptör nöronlarda eser elementleri de sinyal kaskadı için önem taşımaktadır. Yeterli miktarda bakır iyonunun bulunması, sülfür içeren kokuların reseptör düzeyinde stabilizasyonunda ve böylelikle daha hızlı algılanmasında rol oynamaktadır. Günlük hayatta, doğal gaz içerisine uyarıcı olarak eklenen bileşenlerin sülfür içermesi ve mukozada hızla çözülüp reseptörde hızlı sinyal kaskadını başlatması da bu hipotez üzerine kurulmuştur (Duan ve ark. 2012).

Olfaktör reseptörler, koku molekülleri arasında yüksek selektivite göstermektedir. Reseptörlerin geniş moleküler algı spektrumları ve hidrofobik bağlantıları, birbirine benzer kokuların algılanması ve ayırt edilmesinde rol oynamaktadır (Yoshikawa ve ark. 2015).

ORN hücrelerinde, hücre içine pozitif katyon girmesiyle oluşan membran depolarizasyonu aksiyon potansiyelini başlatmakta ve ORN aksonu boyunca glomerule kadar ilerlemektedir. Nasıl ki her koku molekülü belirli reseptör kombinasyonları tarafından algılanıyorsa, koku molekülleri aynı şekilde belirli glomerulleri aktive etmektedir. Olfaktör glomerul içerisinde ORN aksonundan glutamat salınmakta ve karşı tarafta mitral hücre ile tufted hücre dentritini sinaptik transmisyon ile ileti sağlamaktadır. Olfaktör bulbusta ayrıca, GABAerjik internöronlar bulunmaktadır ki bu nöronlar kokunun kortikal merkezlerinden geri bildirim alarak mitral ve tufted hücre üzerinde inhibitör etki yaratmaktadır. Bu geri bildirim, beynin kortikal merkezlerinin koku duyusunun daha işleme sırasında devreye girdiği ve koku algısını değiştirebileceğini göstermektedir. Sinaptik ileti, daha sonra lateral olfaktör traktus boyunca beyinde ilgili merkezlere taşınmaktadır (Buck ve ark. 2013).

Kokunun algılanması iki düzeyde olur. Birinci düzey, priform ve entorinal kortekste olurken ikinci düzey orbitofrontal, mezialtemporal, talamik ve hipotalamik bölgelerde olmaktadır (Kohler ve ark. 2001).

Anterior olfaktör traktus, bazal ön beyindeki olfaktör sulkusun içerisinde frontal lob ve dorsomedial temporal loba olfaktör bilgiler sağlamaktadır. Bu ön beyindeki yapılara primer olfaktör korteks denilmektedir. Medial temporal yüzeyde ilerleyen olfaktör traktus, priform korteks, amigdala ve entorinal kortekse bağlanmaktadır. Priform kortekste, lateral olfaktör traktus korteksin piramidal hücreleri ile glutamerjik sinaps yapmaktadır. Olfaktör traktüsün diğer bir uzantısı olfaktör tuberküle ulaşmaktadır. Tüm bu merkezlerden en son olarak orbitofrontal kortekse bilgiler gitmekte ve koku ile ilişki, duygu, düşünce, beslenme ve davranış değişikliği oluşturmaktadır (Wilson ve ark. 2015)

2.3. Koku Duyusu Bozuklukları

Koku duyusu bozuklukları, koku moleküllerinin algılanmasının çeşitli aşamalarda (olfaktör epitel düzeyinde, olfaktör bulbus düzeyinde, lateral olfaktör traktus düzeyinde, korteks düzeyinde ve diğer merkezlerle bağlantı düzeyinde) sekteye uğramasıyla oluşmaktadır.

Sınıflanmaya çalışıldığında koku duyusu bozuklukları iki kategoride incelenebilmektedir. İletim tipi bozuklukta nazal pasajdaki tıkanıklık (polip, nazal inflamasyon) etkili iken, sensonörial bozuklukta olfaktör nöroepitel hasarı veya santral olfaktör nöron hasarı (nörodejeneratif hastalıklar, tümör vs.) ön plana çıkmaktadır (Doty R 2015).

Koku duyusu bozuklukları, koku algısının birkaç yönde bozulmasıyla oluşabilmektedir. Koku şiddetinin azalması (niceliksel) ile koku hassasiyetinin azalması (hiposmi) ve tamamen kaybolması (anosmi) ve koku algılanmasındaki (niteliksel) değişiklikler (disosmi) koku duyusu bozukluklarını oluşturmaktadır (Hummel ve ark. 2011).

2.3.1. Niceliksel Koku Duyusu Bozuklukları

Anosmi: Kokunun algılanmasının kaybolduğu durumlarda kullanılan bir terimdir. Eğer bu durum, sadece bir tür kokuya özgü ise, spesifik anosmi durumundan bahsedilir. Belirli koku molekülleri için belirlenmiş reseptörlerin olmamasından kaynaklanır (Menashe ve ark. 2003).

Hiposmi: Koku algılanmasında azalma olduğu durumlarda kullanılmaktadır.

Hiperosmi: Koku algılanmasında artma olduğu durumlarda kullanılmaktadır.

2.3.2. Niteliksel Koku Duyusu Bozuklukları

Parosmi: Mevcut kokuyu farklı, sıklıkla hoş olmayan olarak algılanmasıdır

Fantosmi: Olmayan kokunun algılanmasıdır.

Kakosmi: Sürekli kötü koku algılamaktır.

2.3.3. Koku Duyusu Bozukluklarının Patofizyolojisi

Koku moleküllerinin burun boşluğu içerisinde mukus tabakasında çözünmesiyle nöroepitel dokuların silyaları ile karşılaşp, ORN depolarizasyonu ile devam eden ve primer olfaktör kortekse giden yolda herhangi bir engel koku algılanmasında sorun oluşturmaktadır. Nöroepitel doku ile karşılaşma ve moleküllerin çözülmesindeki engeller iletim (çevresel) tipi koku bozukluğuna yol açarken, nöron hasarı ve kortekste sinaps yaptığı merkezlerdeki sorunlar sensorörial (merkezi) tip koku bozukluğuna yol açmaktadır (Doty R 2015).

İletim tipi (çevresel) koku bozukluğunda nazal mukozada inflamasyon mevcut olup bu duruma yol açabilecek nedenler akut veya kronik rinit, nazal travma, nazal polip, cerrahi müdahale, trakeostomi (nazal hava akımının azalmasından dolayı) gibi sinonazal hastalıklardır.

Sensorörial (merkezi) koku bozukluğunda, nöroepitel dokudaki reseptörleri ve ORN hücreleri ile aksonu etkileyen durumlar bulunmaktadır. Nöroepiteli etkileyen viral enfeksiyonlar, aksonu etkileyen multipl skleroz (MS), kafa travması, olfaktör bulbusdaki fiberlerin yaşa bağlı azalması, nöron kaybı ile giden kılman sendromu, sigara içenlerde ORN hücrelerinde artmış apoptozis, nöronal dejeneratif süreçlerde (parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı) koku bozukluğu oluşabilmektedir. Koku bozukluklarına genel olarak bakıldığında en sık neden olan hastalıklar nazal ve paranazal hastalıklar (üst solunum yolu enfeksiyonu, nazal travma, viral enfeksiyon, sinüzit) akabinde nörolojik hastalıklardır (Doty RL 2015).

2.4. Koku Duyusunun Değerlendirilmesi

Koku duyusu bozukluğundan bahsedebilmek için koku duyusunu çeşitli metotlarla ölçmek gerekmektedir. Koku duyusunun hangi özelliklerinin olduğu ve bu özelliklerinin nasıl ölçülebileceği çeşitli klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

Koku duyusunun değerlendirilmesi temelde psikofizik ve elektrofizyolojik testler ile sağlanmaktadır. Çocuklarda 6 yaşından sonra psikofizik testler daha güvenli

sonuçlar vermektedir. Dört yaşından sonra ise elektrofizyolojik testler (olfaktör uyarılmış potansiyeller) kullanılarak çocuklarda koku duyusu ölçülebilmektedir (Hummel ve ark. 2007).

Psikofizik testlerde katılımcıya bağımlı şekilde uygulanmaktadır. Katılımcılara standart tüpler/kazınmış materyal içerisindeki aromalar koklatıldıktan sonra koku materyalini algılayıp algılamadığı (koku eşiğı) ve kokunun isimlendirilmesi (koku tanımlanması) ile kokuyu diğerk kokulardan ayırt edip edemediğı (koku diskriminasyonu) ölçölür. Bu testler zamanla standart kokular haline getirilmiş ve bazı bölgelerde modifiye edilerek o kültürün etkisi en aza indirilmeye çalışılmıştır (Tourbier ve Doty 2007).

Elektrofizyolojik testler ise (olfaktör uyarılmış potansiyeller), kokunun algılanması sonrası kortekste oluşan aktivasyonu EEG aracılığıyla ölçme yöntemine dayanır (Rombaux ve ark. 2006). Daha objektif metot olduğı için temaruz durumlarında (adli tıp), ocuk hastalarda ve afazik hastalarda kullanılabilir (Hummel ve Welge-Luessen 2006).

Güncel klinik uygulamalarda pratik olması nedeniyle en sık psikofizik testler kullanılmaktadır. Bunların en yaygın kullanılanları Sniffin Sticks Test (SST) (Hummel ve ark. 1997) ve University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) (Doty ve ark. 1984) dir.

Sniffin Sticks Testinde koku duyusunun üç özelliğı ölçölür. Bunlar; koku eşiğı (hassasiyeti), koku tanımlanması ve koku ayırt edilmesi özelliğidir. Bu özellikler, 16 adet yaygın olarak bilinen kokuların standart tüpler içinde konulup, hastalara koklatılarak cevapların alınması prensibine dayanır. Toplam 48 testten oluştuğı için maksimum 48 puan alınabilir. Hastanın normosmi olabilmesi için 30 puan ve üzeri alması gerekmektedir. 15-30 puan alan hastalar hiposmik ve 15 puandan az alan hastalar anosmik olarak değerkendirilmektedir (Kobal ve ark. 2000).

Diğerk yaygın olarak kullanılan test ise UPSIT testidir. Bu test ile kokunun tanımlanması özelliğı ölçülebilmektedir (Doty ve ark. 1984). Özel bir kağıt üzerinde

olan 40 adet aroma, kalemle kazıldıktan sonra hastalara koklatılır ve cevaplar alınır. Bu testte maksimum 40 puan alınabilir. Normosmi için kadınlarda 34 ve erkeklerde 33 puan yeterlidir. 19 puana kadar hiposmi olarak değerlendirilirken, 18 puan ve altı anosmi olarak değerlendirilir.

Çocuk hastalarda Pediatric Smell Wheel (PSW) testi, günlük klinik koşullarda kolayca uygulanabilen bir testtir. Çark şeklinde olan testte, her bir soruda dört adet seçenek bulunmaktadır ve kazıyarak koklamasını sağlayıp bu seçenekler gösterilerek hangi koku olduğu sorulmaktadır. Bu 11 adet koku kutucuklarında soğan, sabun, patlamış mısır, sakız, muz, kiraz, gül, çikolata, duman, nane ve tarçın bulunmaktadır. Kazıyarak koklanmasını sağlayacak 11 kokudan oluşan testte 9 ve üzeri kokuyu tanımanın koku alma fonksiyonunun korunduğunu göstermektedir. (Cameron ve Doty 2013).

Koku eşiğinin çevresel (iletim tipi) koku fonksiyonunu; koku tanımlaması ile kokunun ayırt edilmesi özelliğinin merkezi (sensonörial) koku fonksiyonunu yansıttığına inanılmaktadır. Nitekim, sinonazal hastalığı olanlarda koku hassasiyeti bozulurken, santral sinir sistemi hastalıklarında genellikle koku eşiği değişmemekte ve koku tanımlaması ile koku ayırt edilmesi bozulmaktadır (Hummel ve Welge-Luessen 2006). Ancak bu özellik genel geçer değildir ve çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklarda değişiklik göstermektedir.

2.5. Koku Duyusunun Epilepsi ile İlişkisi

2.5.1. Epilepsi Hastalarında Koku Duyusu

Epilepsi hastalarında duyu algılanmasının bozulduğu çeşitli çalışmalarla saptanmıştır. Temporal lob epilepsilerde koku duyusu etkilenirken, oksipital lob epilepsilerde görme duyusu etkilenmiştir. Temporal lob epilepsi ve koku arasındaki bağlantı, olfaktör sistem ile limbik sistem arasındaki anatomik yakınlıktan kaynaklanmaktadır (Grant 2005). Yapılan çalışmalarda epilepsi hastalarında koku hassasiyeti (eşiği) ve koku tanımlaması özelliğinin bozulduğu gösterilmiştir (Kohler ve ark. 2001; Hummel ve ark. 2013).

Epilepsi hastalarında koku duyusu çalışılırken özellikle temporal lob epilepsi hastaları seçilmiştir. Bunun nedeni koku merkezlerinin temporal lob içine dağılmış olması ve limbik sistem ile yakından ilişkide olmasıdır.

Dirençli temporal lob epilepsi (TLE) hastalarında cerrahi rezeksiyon sonrası, koku tanımlama ve ayırt etme özelliklerinde bozulma saptanmıştır (Haehner ve ark. 2012). Epilepsi hastalarında olfaktör bulbus hacmi önemli ölçüde azalma da tespit edilmiştir (Hummel ve ark. 2013). Ayrıca, koku bozukluğu olan epilepsi hastalarında da olfaktör bulbus hacimleri anlamlı derecede azalmıştır (Türk ve ark. 2020). TLE hastalarında priform korteks ile amigdala ve anterior insular kortekste aroma inhalasyonu sonrası gerekli aktivasyonun olmadığı görülmüştür (Ciumas ve ark. 2008). Ayrıca bu yapıların limbik sistem içerisinde bulunduğu da göz önüne alındığında, TLE hastalarında limbik sistem ağ yapılanmasının bozulması ve koku duyusu bozukluğunun patofizyolojisi anlaşılabilmektedir.

Kang ve ark. (2020) yaptığı çalışmada, dirençli epilepsi hastalarında koku tanımlamanın bozulduğunu ve laser intersitisyel termal terapiye yanıt konusunda koku bozukluğunun bir belirti olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Khurshid ve ark. (2019) tarafından yapılan meta-analizde, koku duyusunun sadece temporal lob değil frontal lob epilepsi tanılı hastalarda da aşırı bozulduğu, yaş ile birlikte epilepsi hastalarında koku bozukluğunun arttığı, kadınlarda ve sağ elini kullanan epilepsi hastalarında koku bozukluğunun daha belirgin olduğu saptanmıştır.

Koku duyusunun kortekste merkezlerindeki bilgi akışı ve bilgi işleme süreci, yakından anlamak amacıyla iki kısımda incelenebilir. Birinci basamakta, lateral olfaktör traktus boyunca gelen bilgilerin priform ve entorinal kortekste işleme süreci işlemektedir. İkinci işlem basamağında ise bu merkezlerden bir üst merkezlere bilginin aktarılmasıdır ki, bu merkezler orbitofrontal korteks, talamus ve hipotalamustur (Kohler ve ark. 2001). Bu merkezlerdeki işleme sonucu koku ile ilişki, duygu, düşünce, beslenme ve davranış değişikliği oluşmaktadır.

2.5.2. Koku Terapisinin Nöbet Önleyici Özelliği

Koku duyusunun kortekste merkezlerinin limbik sistem ile geniş ağı ve temporal lob epilepsi tanılı hastalarda limbik devrenin bozulması, epileptik uyarıların koku duyusu aracılığıyla limbik sistem içerisinde başlaması ve yayılması fikrini akıllara

getirmektedir.

Koku duyusunun pirmer merkezi olan priform korteksin nöbet oluşturma özelliği, epilepsi üzerine araştırmalarda kullanılmasına neden olmuştur. Deneysel hayvan çalışmalarında bu bölgenin uyarılması ile deneysel epilepsi oluşturulmuştur. Özellikle “area tempestas” denilen ve anterior priform korteksin derininde yer alan bu alan, epileptojenik uyarılara çok hassastır ve bu noktaya uyarı ile nöbet oluşabilmektedir (Gale 1988). Bu bölgede, GABAerjik internöronlar inhibe olup, hipereksitabilite sonucu nöbet aktivitesi oluşabilmektedir. Posterior priform korteks, peririnal korteks ve mediodorsal talamus; area tempestas bölgesinde oluşan nöbetin yayılmasında etkin rol oynamaktadır (Halonen ve ark. 1994).

Amigdala epileptojenik alanlardan bir diğeridir. Temporal lob epilepsilerin hayvan modellerinde (amigdala-kindling) nöbetler oluşturulmuştur. Amigdala’da oluşan nöbet aktivitesi, limbik sistemin diğer bölgelerine priform korteks aracılığıyla aktarılmakta ve çoğaltılmaktadır (Löscher ve ark. 1996). Deneysel hayvan çalışmalarında %1-10 konsantrasyonunda oktanal koklatıldığında, deney hayvanlarının büyük çoğunluğu tonik-klonik nöbet geçirmiştir (Nguyen ve ark. 2012).

Koku duyusu merkezlerinin uyarılmasının epileptik aktiviteye yol açmasının yanında koku moleküllerinin türlerine göre epileptik aktivitenin sonlandırılması veya önlenmesi ayrı bir araştırma alanıdır. Ebert ve ark. (2000) çalışmada priform korteksi güçlü bir olfaktör uyarı ile uyarıp meşgul ederek, amigdala’da oluşan paroksizmal aktivitenin diğer limbik bölgelere yayılmasını engellemek istemişlerdir. Nitekim çalışmalarında amonyak ve tolüen kullanarak, nöbet eşiğini % 25 oranında arttırmayı ve nöbetleri durdurmayı başarmıştır.

Başka bir çalışmada deney hayvanlarına tolüen koklatıldığında büyük çoğunluğunda nöbet durmuştur (Ebert ve ark. 2000). Aynı çalışmada, tolüen veya amonyak koklatma ile amigdalanın nöbet oluşturma eşiği yükseltilmiş ve nöbet süresi kısalmıştır. Böylece, olfaktör uyarının nöbet önleyici tedavi olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Amonyak, hem aversif hem de iritan madde olarak trigeminal duyu reseptörünü uyararak nöbete duyarlılığı azalttığı iddia edilmektedir (Doty ve ark. 1978).

Yasemin yağı (*Jasminum*) ve lavanta yağının (*lavandula*) inhalasyon sonrası sedatif etkisi insanlar üzerinde gösterilmiştir (Kuroda ve ark. 2005). Deneysel hayvan

çalışmalarında yasemin yağının epileptik nöbet sıklığını azalttığı bildirilmiştir (Addae ve ark. 2017). Bu çalışmada, ratlarda epilepsi modeli bicuculline enjeksiyonu yapılarak oluşturulmuştur. Bicuculline bileşiği, kortekste GABA-A reseptörlerini bloke ederek epileptiform deşarja neden olmaktadır. Yasemin yağının ise GABA-erjik iletiyi hızlandırarak veya glutamat reseptörlerini inhibe ederek nöbet oluşumunu engellediği ve bunu da moleküler yapısında bulunan flavonoid ve terpenlerin (özellikle de linalool) sayesinde yaptığı ileri sürülmüştür (Addae ve ark. 2017).

Lavanta (*lavandula*) yağının deney hayvanlarında epileptik nöbeti engellediğine dair çalışmalar uzun zamandır devam etmektedir (Yamada ve ark. 1994). GABA-erjik transmisyonu artırdığına veya kalsiyum kanal blokajı üzerinden nöbeti engellediğine dair hipotezler kurulmuştur. Lavanta yağının majör aktif bileşeni linalool'dur (Bahr ve ark. 2019). Linalool, terpenler grubundan bir alkol türüdür ve GABA-A fonksiyonunu artırdığı bilinmektedir (Milanos ve ark. 2017; Souto-Maior ve ark. 2017). Diğer taraftan, linalool'un NMDA reseptörlerini bloke ettiğini gösteren ve voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarına etkidiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (Brum ve ark. 2001; Narusuye ve ark. 2005; Schuwald ve ark. 2013). El Alaoui ve ark. (2017) tarafından yapılan çalışmada, lavanta yağının ana bileşeni olan linalool'un T-Tipi kalsiyum kanallarını inhibe ettiğini ve bunun da lavantanın nöbet önleyici ve nöroprotektif etkisine katkı sağladığını öne sürmüşlerdir.

Koku terapisinin epilepsi hastalarında kullanıldığı ilk klinik gözlem Betts ve ark. (2003) tarafından yapılmıştır. Çalışmaya yüz kişiden oluşan gönüllü epilepsi tanılı hasta dahil edildi. Hastaların yarısı, çeşitli aromaları (yasemin, lavanta, ylang ylang, papatya) hem inhale ederek hem de masaj yaparak kullandı. Hastaların üçte biri, birinci yılın sonunda nöbetsiz olarak seyretti (kullanmakta olduğu nöbet önleyici ilaçlara devam edildi). Hastaların üçte ikisinde en azından nöbet sayısında yarı yarıya azalma görüldü. Bu çalışma ile koku terapisinin epilepsi hastaları için tamamlayıcı bir tedavi seçeneği olabileceği gösterilmiş oldu

2.6. Epilepsi Tedavisinde Kullanılabilecek Aromalar

Aromatik bitkilerin çeşitli kimyasal aşamalardan geçirilerek elde edilen esans yağları (aromaları) genel olarak terpenler ve fenilpropanoidler olmak üzere iki kısma ayrılmaktadır. Terpenlerin sıklıkla GABA-A reseptörlerine etkidiği bilinmektedir (Milanos ve ark. 2017). İnhalasyon sonucu nöbet önleyici özelliği saptanmış aromaların

kimyasal yapıları incelendiğinde, reseptörlere etkiyen asıl bileşenlerinin alfa-terbineol, linalool, eugenol, citronellol ve carvacrol gibi bioaktif bileşenlerin olduğu tespit edilmiştir. (deAlmeida ve ark. 2011; Bahr ve ark. 2019).

Kokunun nöbeti durdurabilme etkisi, yine olfaktör korteksin güçlü şekilde uyarılması ile gerçekleşebilmektedir (Vaughan ve ark. 2014). Yapılan deneysel hayvan çalışmalarda nöbet önleyici özelliği saptanmış aromalar şunlardır: Lavanta yağı (Lavender), Yasemin yağı (Jasmine), Safran yağı (Safranal), Limonotu yağı (Lemongrass), Karanfil (Eugenol) ve Fesleğen (Ocimum basilicum) (deAlmeida ve ark. 2011; Addae ve ark. 2017; Bahr ve ark. 2019).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Yöntemi

Bu tez çalışması, Haziran 2018- Temmuz 2021 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniği, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi polikliniği ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji polikliniğine başvuran dirençli epilepsi tanılı ve en az 6 ay süreyle takip edilen hastalar arasında koku terapisinin epilepsi nöbetlerine etkisinin incelendiği, hastayla birebir görüşme verileri, dosya taraması, bilgisayar kayıtları ve EEG laboratuvar verilerinden faydalanıldığı girişimsel olmayan kontrol grubu içermeyen prospektif klinik bir araştırmadır.

Araştırma süresince, her merkezin poliklinik günlerinde proje dosyaları ile birlikte hazır bulunuldu, hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan (ailelerinden) aydınlatılmış onam alındı. Çalışma sonunda hasta dosyalarının taranması, bilgisayar kayıtları ile eşleştirilmesi ve çalışmaya dahil olma kriterlerinin sağlanması sonucu toplam 24 dirençli epilepsi hastası çalışma grubunu oluşturmuştur.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmanın adı sayılan merkezlerinde takip edilen **8-18 yaş** ve **18-65 yaş** arasındaki dirençli epilepsi tanılı hastalar araştırma örneklemini oluşturmuştur. Belirtilen yaş aralıklarında, nörolog tarafından dirençli epilepsi tanısı konulmuş, ilgili poliklinikten en az 6 aydır takipli, nöbet önleyici ilaçlarını düzenli kullanan ve kriterleri karşılayan hastalar örneklem kümesini oluşturmuştur. Çalışmaya dahil edilme kriterleri arasında, herhangi bir akut enfeksiyonunun (Üst solunum yolu enfeksiyonu, alt solunum yolu enfeksiyonu, akut sinüzit, akut gastroenterit gibi) bulunmaması, burun cerrahisi geçirmemiş olması, allerjik rinit öyküsünün olmaması, diyabet hastalığının olmaması bulunmaktadır. Belirlenen kriterleri karşılayan hastalardan gönüllülük esasına dayalı olarak çalışma koşullarını kabul eden bireyler çalışma grubuna oluşturmuştur. Katılımcılardan, pediyatrik yaş grubunda ebeveynlerinin onamları, erişkinlerde kendi onamları sağlandıktan sonra çalışmaya dahil edildiler.

Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri:

Çalışma öncesi: Çalışma öncesi, epilepsi yanında başka herhangi bir akut veya kronik hastalığı bulunan; akut veya kronik rinosinüziti bulunan; burun ile ilgili herhangi bir tıbbi operasyon geçirmiş olan; obezitesi veya yeme bozukluğu olan; parfümlere veya oda kokusuna aşırı hassasiyeti olan; ileri derece uyku sorunu olan; erişkinler için mesleği aşçı veya parfümeri/kozmetik işinde çalışan hastaların çalışma grubuna alınmaması planlanmıştır.

Çalışma sırasında: Çalışma sırasında, koku terapisinden herhangi bir şekilde olumsuz etkilenen, nöbetlerinde artış olduğunu bildiren, kokulara karşı hassasiyet geliştiren bireylerin çalışmadan çıkartılması planlanmıştır.

Çalışma sonunda: Çalışma sonlandığında, herhangi bir şekilde verilerinin yayına dönüşmesine izin vermeyen veya herhangi bir mazeret belirtmeksizin çalışmadan ayrılmak isteyen bireylerin çalışmadan çıkartılması planlanmıştır.

3.3. Çalışmanın Yürütülmesi

Çalışmanın adı sayılan merkezlerinde takipli ve düzenli ilaç tedavisi alan dirençli epilepsi tanımlı hastalardan kriterleri karşılayan hastalardan gönüllü olanlar çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya başlamadan önce hastaların koku fonksiyonları pediatrik yaş grubu hastalar için Pediatric Smell Wheel® (PSW; Sonsonics, Inc. NJ, USA) (Pediatrik Koku Çarkı) ve erişkin hastalar için Sniffin' Sticks Test (SST; Wedel, Germany) (Genişletilmiş SST testi: eşik, ayırım ve saptama testi) kullanıldı.

Çalışma grubunda bulunan hastalardan sabah ve akşam olmak üzere 2 dakika boyunca standart şişelerde tutulan lavanta aromalarından (*Lavandula Angustifolia*) aralıklı olarak (30 saniye süreyle sağ-sol ve her iki burun deliğine değişimli olarak) koklaması istenmiştir. 3 ay boyunca izlenen hastaların, epileptik nöbet sıklıkları, nöbet süresi ile yaşam kalitesi ve koku alma fonksiyonları değişiklikleri değerlendirilmiştir.

Çalışma için temel veriler başlık altında şunlardır:

- Klinik dosyası verileri
- Yaşam Kalitesi Ölçeği (SF-36) / Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği Formu (Çiykö)
- Psikofizik Koku Testi (Sniffin' Sticks Test ve Pediatric Smell Wheel)

-EEG Laboratuvarı verileri

Bu araştırmaya katılan hastalara (ve ailelerine) hasta takip formuna uygun sorular sorularak hastalık hakkında bilgiler alındı ve ayrıca hastaların poliklinik dosya kayıtlarından faydalanıldı. Çalışmaya başlamadan önce bireylerden (ve ailelerden) yazılı onam alınmıştır. Hastalara çalışma başlamadan önce hayat kalitelerini değerlendirmek üzere Yaşam Kalitesi Ölçeği (SF-36) / Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği Formu (Çiykö) uygulanmıştır. EEG laboratuvar verileri, klinik dosyasından veya yoksa EEG laboratuvarından alınıp hasta takip dosyasına konulmuştur. Çalışmaya katılan bireylere koku fonksiyonlarını değerlendirmek için pediatrik yaş grubu hastalar için Pediatric Smell Wheel® (PSW; Sonsonics, Inc. NJ, USA) (Pediatrik Koku Çarkı) ve erişkin hastalar için Sniffin' Sticks Test (SST; Wedel, Germany) (Genişletilmiş SST testi: eşik, ayırım ve saptama testi) uygulanmıştır. Hastaların koku fonksiyonu, uygun oda koşullarında (iyi havalandırılmış) değerlendirilmiştir. Uygun oda sıcaklığı ve iyi havalandırılmış ortam sağlandıktan sonra koku testileri ile koku fonksiyonu değerlendirilmiştir. Sniffin' Sticks Testi, kokunun ortonazal yolla burundaki koku bölgesine ulaşması prensibine dayanır. Gönüllülere koku bataryasında 3 grup halinde bulunan test kalemleri sıra ile koklatılır. Önce batarya kapsamında olan 16 kokudan oluşan tanımlama testi, sonra yine 16 kokudan oluşan ayırt etme testi ve en son da koku eşik değerlendirme testi yapılmıştır. Toplam 48 puan üzerinden değerlendirme yapıldı. 3 ayın sonunda hastaların koku fonksiyonu ölçümü ve yaşam kalitesi ölçümü yeniden değerlendirilmiştir. İlaç tedavisi almalarından dolayı düzenli aralıklarla çekilen EEG'leri, EEG laboratuvarından sağlanmıştır.

3.3.1. Çalışmada Kullanılan Aroma ve Uygulanması

Çalışmada kullanılan aromaların nöbet önleyici özelliğinin deneysel çalışmalarla kanıtlanmış olması gerekmektedir. Bundan dolayı Lavanta yağı (Lavender / *Lavandula Angustifolia*) kullanılmıştır. Hazır olarak 5 ml şişelerde ticari olarak satılan %100 esans yağları kriterlere en uygun ve GMP (İyi Üretim Koşulları) sertifikasına sahip firmadan tedarik edildi ve her hastaya 1 adet şişe verildi. Hastaların sabah ve akşam olmak üzere 2 seansta; aroma şişesinden buruna 2 cm yakınlıktaki mesafeden 10-15 sn süreyle sırasıyla sağ burun deliği, sonrasında 10-15 sn süreyle sol burun deliği ve en sonunda 10-15 sn süreyle burnun her iki burun deliğinin ortasına olmak üzere toplamda 30-45

saniye aromayı koklaması istendi. Hastaların aromaları ilk kez koklamaları hastanede hekim eşliğinde yapıldı ve herhangi bir olumsuz durumda (alerjik durum) o koku o hastada kullanılmadı. Hastaların bu şekilde 3 ay boyunca her gün sabah ve akşam olmak üzere yarımşar dakika koku terapisini uygulaması istenmiştir. Bu terapi yöntemi Hummel ve ark. (2009), örnek alınarak modifiye edilmiştir.

3.4. Yaşam Kalitesi Anketleri

3.4.1. Kısa Form-36 (Short Form 36) Anketi

SF-36 formu, 36 maddeden oluşan ve genel sağlıkla ilgili 8 fonksiyonu sorgulayan (fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel rol kısıtlaması, duygusal rol kısıtlaması, mental sağlık, enerji, beden ağrısı ve genel sağlık durum) uluslararası geçerliği ve güvenirliği kanıtlanmış bir ankettir (Demiral ve ark. 2006). SF-36 anketi Türkçe'ye çevrilmiş olup geçerlilik çalışmaları 1999 yıllarında yapılmıştır (Kocyigit ve ark. 1999). Alt ölçeklerin puanları 0 ile 100 arasında değişmektedir. Yüksek puan iyi sağlık durumunu göstermektedir. Her alt ölçek için ayrı ayrı puanlar elde edilmiştir.

3.4.2. Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği Formu (ÇİYKÖ / PedsQL)

ÇİYKÖ Formu, The Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 (PedsQL) formunun Türkçe'ye kazandırılmış şeklidir. Anket 23 maddeden oluşmaktadır ve 4 sağlık fonksiyonunu (fiziksel, duygusal, sosyal ve okul ile ilgili) ölçmektedir (Varni ve ark. 2003). Psikososyal durum, duygusal, sosyal ve okul ile ilgili fonksiyon skorlarının toplamından oluşmaktadır. Türkçeye çevrilmesi ve geçerlilik çalışmaları 2007 yılında gerçekleşmiştir (Memik ve ark. 2007). Her dört grupta maddeler 0 (her zaman) ve 100 (asla) olarak kodlanmıştır ve alt ölçekler içinde toplam puanlar kullanılmıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (Version 22.0, IBM Corp) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (minimum, maksimum, medyan, ortalama, standart sapma), iki grup kıyaslamalarında T Testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde ki kare testi kullanıldı. Korelasyon analizi için pearson testi ve spearman testleri kullanıldı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası parametre değişimlerinin analizlerinde Wilcoxon bağımlı örneklem testi uygulandı. Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde ve $p < 0,01$ $p < 0,001$ ileri anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Veriler

Çalışmaya belirtilen sürelerde 28 hasta (17 pediatrik, 11 erişkin) gönüllü oldu. Bir merkezdeki 2 pediatrik hasta kokuyu sevmediği için kullanmadığından çalışma dışı bırakıldı. Diğer merkezdeki erişkin bir hasta da kokunun kısa süreli kullanmasından sonra koku terapisine gönüllü olarak devam etmediğinden çalışma dışı bırakıldı. Diğer merkezdeki pediatrik bir hastanın verileri eksik girildiğinden çalışma dışı bırakıldı. Üç aylık koku terapisini tamamlayan toplam 24 hasta (14 pediatrik (%58), 10 erişkin (%42)) değerlendirmeye alındı. Bu hastalardan 7'si kız hasta (%30), 17'si erkek hasta idi (%70). Hastaların yaş ortalaması 20.8 ± 12.6 yıl, medyan yaşı 16.5 yıl bulundu. Yaş aralıkları 9-65 yıl olarak saptandı. Pediatrik grubun yaş ortalaması 13.5 ± 2.9 yıl, medyan yaşı 14.5 yıl, erişkin grubun yaş ortalaması 31.1 ± 14.0 yıl, medyan yaşı 27.5 yıl bulundu. Hastalık süresi ortalaması 10.7 ± 10.2 yıl, medyan 9.5 yıl saptandı. Tanı konulma yaşı ortalaması 10.0 ± 5.8 yıl, medyan 9 yıl olarak bulundu.

Hastaların %80'i (n=19) sağ elini kullanırken, %20'si (n=5) sol elini kullandığı öğrenildi. Beş hasta (%20) düzenli egzersiz yaparken, kalan hastaların düzenli egzersiz yapmıyordu. Hastaların %75'i (n=18) epilepsiye yönelik iki sistemik oral nöbet önleyici ilaç kullanırken, %25'i (n=6) üç ila beş arasında değişen sayılarda ilaç kullanmakta idi.

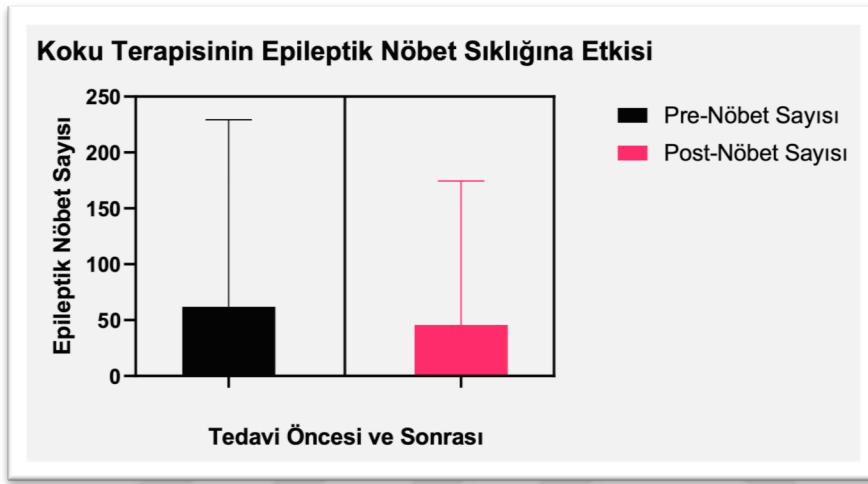
Hastaların epileptik nöbetleri ILAE-2017 sınıflamasına göre gruplandırıldığında %80'i (n=19) fokal başlangıçlı nöbet, %20'si (n=5) jeneralize başlangıçlı nöbet olarak değerlendirildi. Fokal epilepsilerin lokalizasyonuna bakıldığında %63'ü temporal (n=12), %27'si oksipital lob (n=5), %10'ü frontal lob (n=2) kökenli idi. Epilepsi etiyolojisine bakıldığında %63'ü idiyopatik (n=15), %37'si yapısal (n=9) (MTS, DNET) olarak sınıflandırıldı (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların Klinik ve Sosyodemografik Verileri

Özellikler	Çalışma Grubu (n=24)
Cinsiyet (k)	7 (30%)
Yaş ort ± SD yıl (medyan)	20.8 ± 12.6 (16.5)
Hastalık Süresi ort ± SD yıl (medyan)	10.7 ± 10.2 (9.5)
Tanı Yaşı ort ± SD yıl (medyan)	10.0±5.8 (9)
Yaş Grubu Pediatrik Yetişkin	14 (58%) 10 (42%)
El Kullanımı Sağ Sol	19 (80%) 5 (20%)
Düzenli Egzersiz Evet Hayır	5 (20%) 19 (80%)
Sistemik Tedavi 2 ilaç 3-5 ilaç	18 (75%) 6 (25%)
Epileptik Nöbetler (ILAE-2017) Fokal Başlangıçlı Nöbetler Jeneralize Başlangıçlı Nöbetler	19 (80%) 5 (20%)
Fokal Başlangıçlı Nöbetler Farkındalığın Bozulduğu Farkındalığın Korunduğu	n=19 14 (74%) 5 (26%)
Fokal Başlangıçlı Nöbetler Motor Motor Olmayan Fokal Başlangıçlı Bilateral Tonik-Klonik	n=19 12 (63%) 4 (21%) 3 (16%)
Jeneralize Başlangıçlı Nöbetler Motor	n=5 5 (100%)
Fokal Epilepsi Lokalizasyonu Temporal Lob Oksipital Lob Frontal Lob	n=19 12 (63%) 5 (27%) 2 (10%)
Epilepsi Etiyolojisi Yapısal (MTS, DNET) İdiyopatik	9 (37%) 15 (63%)

4.2. Epileptik Nöbet Sıklığının Koku Terapisi Öncesi ve Sonrasına Göre Değişim

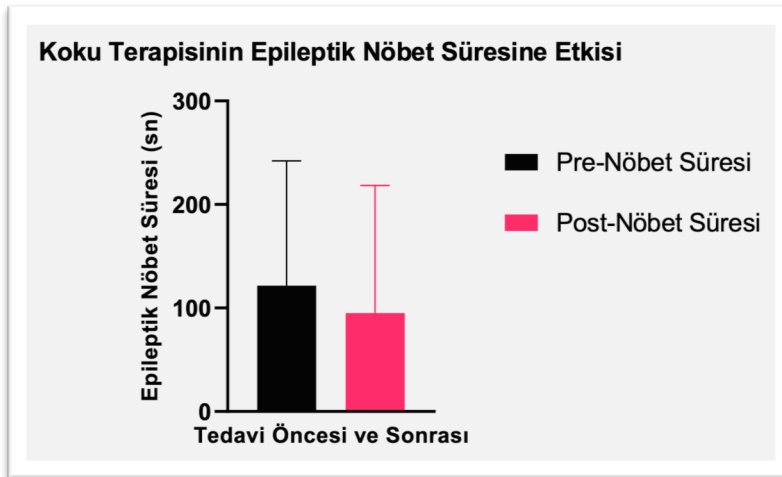
Hastaların koku terapisi başlamadan önceki son üç ayda geçirdikleri toplam epileptik nöbet sayısı ortalama 62.0 ± 167.3 iken, koku terapisi kullandıkları üç aylık süre sonundaki toplam epileptik nöbet sayısı ortalama 45.7 ± 128.7 saptandı ($p < 0.001$; $z = -3.52$) (Tablo 2). Epileptik nöbet sıklığındaki azalma hem pediatrik yaş grubu için ($p = 0.005$, $z = -2.80$) hem de erişkin yaş grubu için ($p = 0.027$, $z = -2.21$) geçerli idi (Grafik 1).



Grafik 1: Koku Terapisinin Epileptik Nöbet Sıklığına Etkisi

4.3. Epileptik Nöbet Süresinin Koku Terapisi Öncesi ve Sonrasına Göre Değişimi

Hastaların koku terapisi başlamadan önceki bir epileptik nöbet süresi ortalama 121.6 ± 120.4 saniye iken, koku terapisi kullandıkları üç aylık süre sonundaki bir epileptik nöbet süresi ortalama 95.2 ± 123.0 saniye bulundu ($p = 0.02$; $z = -2.20$) (Tablo 2). Nöbet süresinde azalma sadece pediatrik grup için anlamlı idi ($p = 0.04$; $z = -2.02$) (Grafik 2).



Grafik 2: Koku Terapisinin Epileptik Nöbet Süresine Etkisi

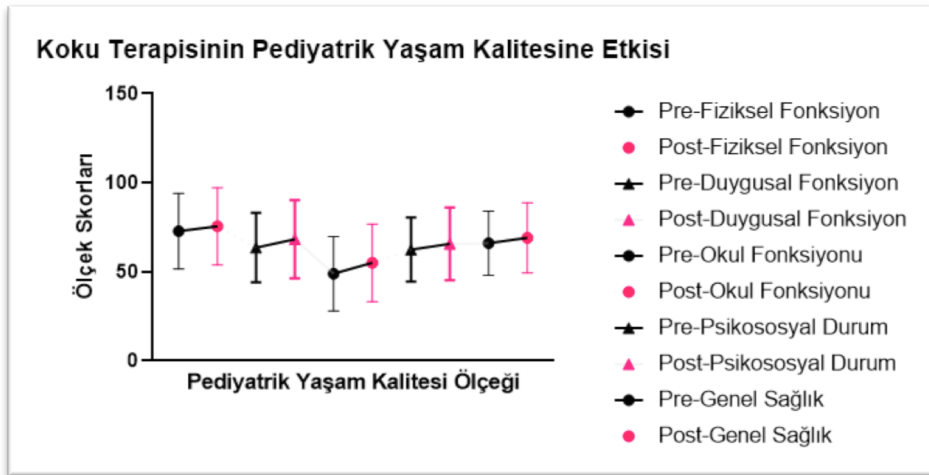
Tablo 2. Koku Terapisi Öncesi ve Sonrası Epileptik Nöbet Sıklığı

Özellikler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	<i>p</i> Değeri
[ortalama (SD)]			(Wilcoxon Z değeri)
Sıklık	62.00 (167.36)	45.71 (128.71)	p<0.001 ; Z=-3.52
Süre (sn)	121.67 (120.45)	95.21 (123.07)	p=0.02 ; Z=-2.20

Sıklık; son 3 aydaki toplam epileptik nöbet sıklığını ifade etmektedir. Süre; bir epileptik nöbette geçirilen süreyi saniye cinsinden ifade eder.

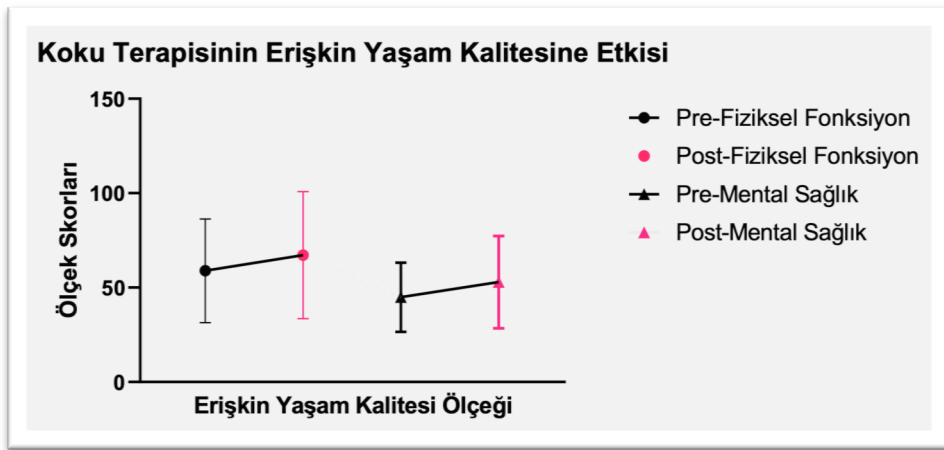
4.4. Yaşam Kalitesinin Koku Terapisi Öncesi ve Sonrasına Göre Değişimi

Pediyatrik yaş grubu için koku terapisi öncesi yaşam kalitesi alt ölçeklerinden (Çiykö) fiziksel fonksiyon 69.58 ± 23.90 iken koku terapisi sonrası 72.11 ± 24.12 puan ($p=0.028$; $z=-2.19$); duygusal fonksiyon 61.00 ± 21.23 iken koku terapisi sonrası 65.38 ± 23.49 puan ($p=0.004$; $z=-2.87$); okul fonksiyonu 45.66 ± 23.74 iken koku terapisi sonrası 51.92 ± 23.67 puan ($p=0.011$; $z=-2.53$); psikososyal sağlık 58.88 ± 22.33 iken koku terapisi sonrası 61.79 ± 24.06 puan ($p=0.005$; $z=-2.80$) ve genel sağlık 62.60 ± 21.95 iken koku terapisi sonrası 65.38 ± 23.12 puan ($p=0.003$; $z=-2.94$) saptandı (Grafik 3; Tablo 3).



Grafik 3: Koku Terapisinin Pediyatrik Yaşam Kalitesine Etkisi

Erişkin yaş grubu için koku terapisi öncesi yaşam kalitesi alt ölçeklerinden (SF-36) fiziksel fonksiyon 58.88 ± 27.47 iken koku terapisi sonrası 67.22 ± 33.64 puan ($p=0.04$; $z=-2.03$); mental sağlık 44.88 ± 18.30 iken koku terapisi sonrası 52.88 ± 24.39 puan ($p=0.04$; $z=-2.03$) bulundu (Grafik 4; Tablo 4).



Grafik 4: Koku Terapisinin Yaşam Kalitesine Etkisi

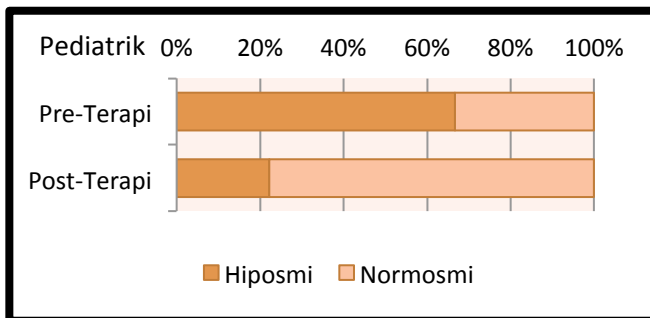
Tablo 3. Koku Terapisi Öncesi ve Sonrası Pediyatrik Hastaların Koku Testi Skoru ve Yaşam Kalitesi Ölçeği Skoru

Özellikler [ortalama (SD)]	Terapi Öncesi	Terapi Sonrası	<i>p</i> değeri (Wilcoxon Z değeri)
Koku Testi Skoru	7.5 (1.5)	9.6 (1.2)	p=0.017 ; Z=-2.37
Çiykö Ölçeklerin			
Fiziksel Fonksiyon	69.58 (23.90)	72.11 (24.12)	p=0.028 ; Z=-2.19
Duygusal Fonksiyon	61.00 (21.23)	65.38 (23.49)	p=0.004 ; Z=-2.87
Sosyal Fonksiyon	70.00 (35.20)	68.07 (37.50)	p=0.71; Z=-0.36
Okul Fonksiyonu	45.66 (23.74)	51.92 (23.67)	p=0.011 ; Z=-2.53
Psikososyal Durum	58.88 (22.33)	61.79 (24.06)	p=0.005 ; Z=-2.80
Genel Sağlık Durumu	62.60 (21.95)	65.38 (23.12)	p=0.003 ; Z=-2.94

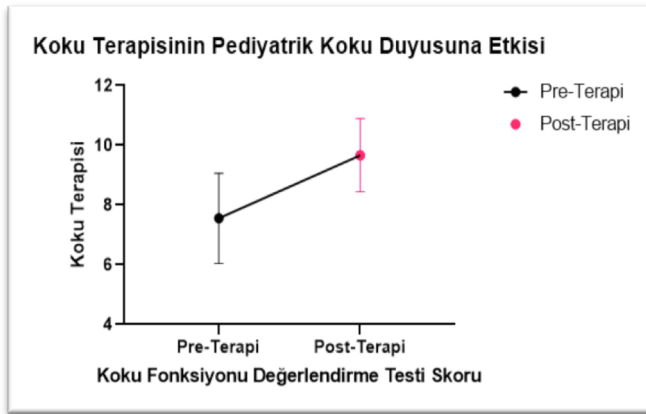
Koku test skorunda büyük değer iyi koku almayı ifade etmektedir. Yaşam kalitesi ölçeğinde yüksek değerler, iyi yaşam kalitesini ifade etmektedir.

4.5. Koku Alma Bozukluğunun Koku Terapisi Öncesi ve Sonrasına Göre Değişimi

Pediyatrik yaş grubu için Pediatric Smell Wheel testi ile yapılan koku fonksiyonu ölçümünde koku terapisi öncesi test skoru 7.5 ± 1.5 iken koku terapisi sonrası 9.6 ± 1.2 puan ($p=0.017$; $z=-2.37$) ölçüldü (Grafik 5-6; Tablo 3).

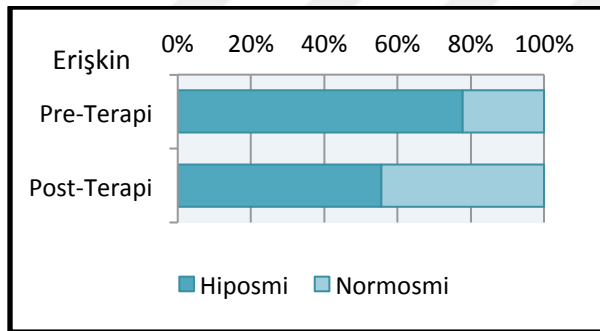


Grafik 5: Pediatrik Grubun Tedavi Öncesi ve Sonrası Koku Alma Fonksiyonları

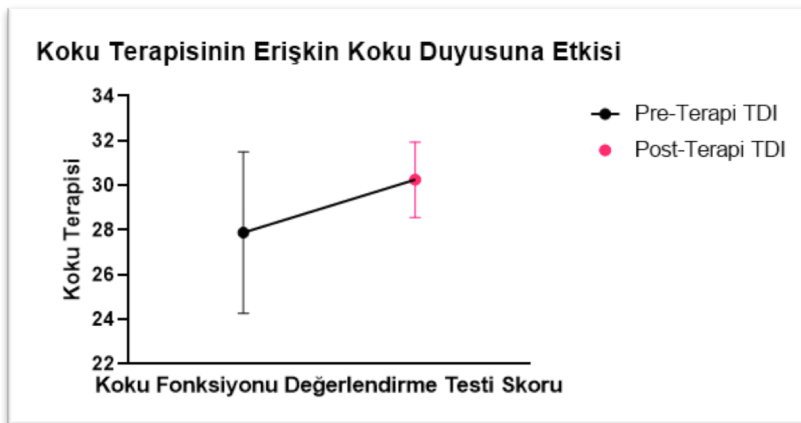


Grafik 6: Koku Terapisinin Pediyatrik Koku Duyusuna Etkisi

Erişkin yaş grubu için Sniffin' Sticks Testi ile yapılan koku fonksiyonu ölçümünde koku terapisi öncesi Total Skor (TDI; threshold-discrimination-identification) 27.88 ± 3.61 iken koku terapisi sonrası 30.25 ± 1.68 puan ($p=0.05$; $z=-1.95$) saptandı (Grafik 7-8; Tablo 4).



Grafik 7: Erişkin Yaş Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası Koku Alma Fonksiyonları



Grafik 8: Koku Terapisinin Erişkin Koku Duyusuna Etkisi

Tablo 4. Koku Terapisi Öncesi ve Sonrası Yetişkin Hastaların Koku Testi Skoru ve Yaşam Kalitesi Ölçeği Skoru

Özellikler [ortalama (SD)]	Terapi Öncesi	Terapi Sonrası	<i>p</i> değeri (Wilcoxon Z değeri)
Koku Testi Birimleri			
Koku Eşiği	10.22 (2.15)	11.47 (1.79)	<i>p</i> =0.08; <i>Z</i> =-1.73
Koku Diskriminasyonu	9.66 (2.29)	10.22 (1.71)	<i>p</i> =0.26; <i>Z</i> =-1.12
Koku İdentifikasyonu	8.00 (1.87)	8.55 (1.42)	<i>p</i> =0.38; <i>Z</i> =-0.87
Toplam Skor (TDI)	27.88 (3.61)	30.25 (1.68)	<i>p</i>=0.05 ; <i>Z</i> =-1.95
SF-36 Birimleri			
Fiziksel Fonksiyon	58.88 (27.47)	67.22 (33.64)	<i>p</i>=0.04 ; <i>Z</i> =-2.03
Fiziksel Rol Kısıtlaması	33.33 (33.07)	41.66 (37.50)	<i>p</i> =0.25; <i>Z</i> =-1.13
Duygusal Rol Kısıtlaması	29.33 (25.79)	51.66 (41.22)	<i>p</i> =0.07; <i>Z</i> =-1.76
Enerji	49.44 (22.97)	54.44 (24.03)	<i>p</i> =0.14; <i>Z</i> =-1.47
Mental Sağlık	44.88 (18.30)	52.88 (24.39)	<i>p</i>=0.04 ; <i>Z</i> =-2.03
Sosyal Fonksiyon	66.66 (16.53)	70.83 (18.75)	<i>p</i> =0.33; <i>Z</i> =-0.96
Ağrı	53.61 (38.75)	58.33 (36.14)	<i>p</i> =0.59; <i>Z</i> =-0.53
Genel Sağlık	41.11 (24.46)	47.22 (25.99)	<i>p</i> =0.08; <i>Z</i> =-1.72

Koku test skorunda büyük değer iyi koku almayı ifade etmektedir. Yaşam kalitesi ölçeğinde yüksek değerler, iyi yaşam kalitesini ifade etmektedir.

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, 14 pediatrik 10 erişkin yaş grubu dirençli epilepsi tanılı hastalarda aldıkları sistemik nöbet önleyici tedavilere ilave olarak nöbet önleyici etkinliği kanıtlanmış Lavanta yağı (*Lavandula Angustifolia*) günde iki dozda (sabah ve akşam) yarımşar dakika süre ile toplam 3 ay koklamaları sağlanarak epileptik nöbet geçirme sıklığı, nöbet süresi, koku duyusu fonksiyonu ve yaşam kalitesi üzerine etkileri izlenmiştir. Çalışmanın sonunda yapılan istatistiki değerlendirmede, koku terapisi sonrası hastaların nöbet sıklığında ve süresinde anlamlı bir azalma görülmüştür ($p<0.05$). Koku terapisinin hastaların yaşam kalitesini de artırdığı gösterilmiştir ($p=0.003$). Ayrıca, koku terapisi sonrası hastaların koku alma fonksiyonlarında belirgin iyileşme saptanmıştır ($p=0.01$).

Koku terapisi, son zamanlarda klinik koşullarda sıklıkla kullanılmakta ve tedavilere ilave bir seçenek olarak hastalara sunulmaktadır. Jimbo ve ark. (2009) Alzheimer hastaları üzerine yaptığı çalışmada, 28 Alzheimer hastasına bir ay boyunca sabah biberiye ve limon esansları, akşam lavanta ve portakal esansları koklatıldı. Hastaların koku terapisi sonrası yapılan testlerinde kognitif fonksiyonlarında ilerleme saptandı. Çalışma süresi boyunca herhangi bir yan etki bildirilmedi. Alzheimer hastalığında görülen kognitif disfonksiyonların koku terapisi ile düzelmesi, koku duyusunun hipokampal girusta nöropoezi indüklemesi ile mümkün olduğuna dair hipotezi güçlendirmektedir (Eriksson ve ark. 1998).

Tang ve ark. (2014), geriyatrik popülasyon üzerine yaptıkları çalışmada, dört haftalık koku terapisi sonrası hastaların ağrı, depresyon, kaygı ve stres durumlarında azalma olduğunu saptadı ve herhangi bir yan etki görülmedi. Aroma olarak lavanta ve bergamot esansı kullanan araştırmacılar, ağrı ve olfaktör yolların santral sinir sisteminde birbiri ile ilişkili olduğu hipotezinden yola çıkarak kronik ağrısı olarak hastaların ağrı şiddetinin koku terapisi ile azaldığını gösterdi.

Hummel ve ark. (2009) tarafından, koku alma bozukluğu olan kırk hastaya 3 ay boyunca günde 2 kere (sabah ve akşam) dört farklı koku (gül, ökaliptus, limon, karanfil) koklatarak koku alma fonksiyonları değerlendirildi. Çalışma sonunda, hastaların koku hassasiyetinde (eşik) iyileşme ve yaklaşık %30 hastada koku fonksiyonlarında düzelme görüldü. Çalışma sırasında hastaların koku alma bozukluklarının nedenleri

sınıflandırıldığında enfeksiyöz nedenler, post-travmatik nedenler ve idiyopatik olarak ayrıldı. Çalışma sonunda koku fonksiyonlarında iyileşme tüm grupta görüldü. Buradan hareketle araştırmacılar, koku terapisinin hem birinci basamaktaki olfaktör epitel düzeyinde hem de ikinci basamaktaki santral sinir sistemi düzeyinde etkili olduğunu ileri sürdüler.

Pellegrino ve ark. (2019), post-travmatik nedene bağlı koku alma bozukluğu olan otuz yedi hasta üzerinde koku terapisinin etkinliğini çalıştılar. Altı ay boyunca günde 2 kere (sabah ve akşam) dört farklı koku ile (gül, ökaliptus, limon, karanfil) terapi uygulandı. Ayrıca aynı çalışmada fonksiyonel MR (manyetik rezonans) görüntülemesi çekildi ve anterior singulat girus ile süperior frontal grusta aktivasyon artışı olduğu görüldü. Çalışma sonunda hem periferik koku duyusu (eşik) hem de santral koku duyusu fonksiyonu (tanımlanması) iyileşmesi görülmesi ve santral sinir sisteminin spesifik bölgelerinde aktivasyonlar saptanması, koku terapisinin santral sinir sisteminde koku işlenmesini etkilediğini göstermiş oldu.

Mahmut ve ark. (2020) tarafından yapılan çalışmada, idiyopatik koku bozukluğu olan 27 hastaya 6 ay boyunca günde iki kere dört farklı koku ile (gül, ökaliptus, limon, karanfil) terapi uygulandıktan sonra koku fonksiyonlarında anlamlı bir iyileşme ve olfaktör bulbus volümlerinde görüntüleme ile anlamlı bir artış saptandı. Bu çalışmada, koku terapisinin nöronal plastisiteyi artırdığı ve koku işlenmesinin üst basamaklarda da etkili olduğu gösterildi.

Santral sinir sisteminde koku duyusu yolları ile epileptojenik yollar arasında ortak anatomik ve fonksiyonel ağ olması nedeniyle epilepsi hastalarında koku duyusu son zamanlarda sıklıkla araştırılmıştır. Özellikle temporal lob epilepsilerinde priform korteks, amigdala, hipokampus, frontotemporal korteks ve entorinal korteks olfaktör sistem ile iç içe geçen santral sinir sistemi yapılarıdır (Hwang ve ark. 2020). Hwang ve ark. (2020) tarafından yazılan derlemede, temporal lob epilepsi tanılı hastalarda koku tanımlanmasında (identifikasyon) ve ayırt edilmesinde (diskriminasyon) önemli derecede bozulmalar yaşandığı, koku eşik fonksiyonunun sıklıkla değişmediği ancak özelliğin de bozulduğunu gösteren çalışmaların olduğunu belirtilmiştir.

Desai ve ark. (2015) tarafından yapılan çalışmada, temporal lob epilepsi tanılı 25 hastanın koku tanımlama fonksiyonları UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) testi kullanılarak ölçüldü ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede

düşük saptandı. Ancak nöbet süresi, nöbet sıklığı ve kullanılan ilaç sayısı ile ilişkisi saptanmadı.

Espinosa-Jovel ve ark. (2019) tarafından yapılan çalışmada, hipokampal sklerozu olan mezial temporal lob epilepsi tanılı hastalarda koku tanımlama ve ayırt etme yeteneklerinde önemli oranda bozulma olduğu saptandı. Bu çalışmada, temporal ve frontal loblar arasında kalan priform korteksin, primer olfaktör korteksin ana bileşeni olması yanında fokal epilepsilerde epileptik aktivitenin dağılmaya başladığı yer olması hipotezinden yola çıkılmıştır. Ayrıca, bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak nöbet sıklığındaki artışın koku alma fonksiyonunu etkilediği gösterildi.

Doty ve ark. (2018), temporal lob epilepsi tanılı hastalarda, temporal lob cerrahisinin koku duyusu fonksiyonları üzerine etkisini araştırdığı çalışmada, hastaların sağlıklı bireylere göre koku eşik, tanımlama ve ayırt etme yeteneklerinde anlamlı azalma olduğu saptandı. Temporal lob rezeke edilen hastalarda koku duyusu fonksiyonlarının daha fazla etkilendiği gösterildi. Bu çalışmada, epilepsinin kendisi kadar epilepsi cerrahisinin de hastalarda koku alma duyusunu azalttığı gösterilmiştir.

Türk ve ark. (2020) mezial temporal lob epilepsi tanılı 48 hastanın koku ve tat fonksiyonlarını görüntülemelerle birlikte değerlendirdiği çalışmada, hastaların koku eşik, tanımlama ve ayırt etme fonksiyonlarında sağlıklı bireylere kıyasla önemli oranda azalma ve olfaktör bulbus hacimlerinde radyolojik değerlendirmelerinde anlamlı küçülme saptandı. Olfaktör bulbus hacimi, koku disfonksiyonu açısından daha objektif bir veri olmasından dolayı Türk ve ark. (2020) yaptığı çalışma, epilepsi hastalarında koku bozukluğunun önemli bir antite olduğu ve epilepsi ile ilişkisini açıklayabilmesi açısından yol gösterici bir çalışma olduğu yöndedir.

Olfaktör bulbusun epileptogenez ile ilişkisine dair deneysel hayvan çalışmasında, bilateral olfaktör bulbektomi yapılan ratlarda, bir hafta sonra epilepsi geliştiği gösterildi (Jiang ve ark. 2015). Olfaktör ve priform kortekslerin epileptogeneze yatkın olduğu ve nöbet uyarılarına hassas olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (Restrepo ve ark. 2014).

Santral priform korteksin tek taraflı düşük frekanslı uyarısı ile epileptik nöbetin progresyonunun inhibisyonu deney hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (Yang ve ark. 2006). Koku duyusunun en önemli merkezlerinden birisi olan priform korteksin tek

tarafı uyarılmasının nöbetin süresini kısaltması ile sonuçlanması, anti-epileptik tedavilerin koku duyusu aracılığıyla düzenlenebileceğini bir kez daha göstermektedir.

Epilepsi hastalığının tarihi kadar koku duyusu aracılığıyla epilepsi tedavisinin de tarihi önemi bulunmaktadır. Aversif (tikindirici) kokuların, epileptik atak sırasında hastalara koklatılarak nöbetlerinin sonlandırılmaya çalışılması hastalığın tarihi boyunca özellikle doğu toplumlarında uygulanmıştır (Jaseja 2010). Akustik uyarılarla absans nöbet baskılanması (Rajna ve ark. 1989), periferik sensori uyarı (vagus sinir stimülasyonu) dirençli epilepsi tedavisi (Gonzalez ve ark. 2019), aromaların kullanılarak nöbet aktivitelerinin engellenmesi (Wang ve ark. 2018), harici uyarılarla (koku, ses, duyuusal uyarı) epileptik nöbetlerin engellenmesi çabalarının günümüz dünyasında da devam ettiğini göstermektedir.

Koku tedavisinin epilepsi hastalarında kullanıldığı ilk klinik çalışma 2003 yılında gözlem Betts ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Çalışmaya yüz kişiden oluşan gönüllü epilepsi tanılı hasta dahil edildi. Çalışmada sadece koku tedavisi değil aroma esansları ile masaj yolu ile terapi de uygulanmıştır. Kullanılan aromalar sakinleştirici özelliği bilinen aromalardır (yasemin, lavanta, ylang ylang, papatya). Hastaların üçte ikisinde yıl sonunda nöbet sayısında en azından %50 azalma saptandı (sistemik nöbet önleyici ilaçlarına devam edildi). Çalışma sistematik bir düzen içerisinde yapılmaktan çok hastaların bireysel tercihlerine bırakılarak yapılan bir gözlem çalışması niteliğinde idi. Bununla birlikte, bu çalışma ile koku tedavisinin epilepsi hastaları için tamamlayıcı bir tedavi seçeneği olabileceğinin yolu açılmış oldu. Ancak o tarihten itibaren klinik olarak prospektif bir çalışma örneğine literatürde rastlanılmadı.

Deney hayvanları çalışmalarında koku tedavisinin nöbet önleyici etkisinin GABAerjik sistemi potansiyelize etme, sodyum ve kalsiyum kanallarını bloke etme, NMDA reseptör blokajı üzerinden yaptığına dair kanıtlar bulunmaktadır (Wang ve ark. 2018; Addae ve ark. 2017). Lavanta yağının sedatif etkisinin yanında nöbet önleyici etkinliğinin deney hayvanları çalışmalarında gösterilmesinden sonra ekibimiz olarak dirençli epilepsi hastalarında klinik çalışması yapılmıştır.

Çalışmamızda lavanta yağı (*Lavandula Angustifolia*) ile üç aylık dönemde yapılan koku tedavisi sonucunda epileptik nöbet sıklığını belirgin olarak azalmış, hayat kalitesi artmış ve koku alma bozukluğu anlamlı olarak düzelmiştir. Çalışmamız, klinik olarak sistemli bir şekilde, koku tedavisinin epilepsi hastalarına uygulandığı ve

sonucunun gösterildiği bir çalışmadır. Epilepsi tedavisinde, sistemik nöbet önleyici tedavinin yanında koku terapisinin de tedaviye tamamlayıcı bir çözüm olabileceği gösterilmiştir.



KAYNAKLAR

- Acharya V, Acharya J, Luders H. Olfactory epileptic auras. *Neurology*.1998; 51:56–61.
- Addae JI, Pingal R, Walkins K, Cruickshank R, Youssef FF, Nayak SB. Effects of *Jasminum multiflorum* leaf extract on rodent models of epilepsy, motor coordination and anxiety. *Epilepsy Res*. 2017;131:58-63.
- Bahr TA, Rodriguez D, Beaumont C, Allred K. The Effects of Various Essential Oils on Epilepsy and Acute Seizure: A Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019;2019:6216745.
- Bensaï M, Sobel N, Khan RM. Hedonic-specific activity in piriform cortex during odor imagery mimics that during odor perception. *J Neurophysiol*. 2007;98(6):3254-62
- Betts T, Fox C, MacCallum R. Using olfactory stimuli to abort or prevent seizures: countermeasure or cue controlled arousal manipulation? Is there something special about smell? *Epilepsia*.1995; 36 (Suppl. 3):S25.
- Betts T. Use of aromatherapy (with or without hypnosis) in the treatment of intractable epilepsy--a two-year follow-up study. *Seizure*. 2003;12(8):534-8.
- Brum LF, Elisabetsky E, Souza D. Effects of linalool on [(3)H]MK801 and [(3)H] muscimol binding in mouse cortical membranes. *Phytother Res*. 2001;15(5):422-5
- Buck LB, Bargman CI. Smell and Taste: The Chemical Senses. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ.(editors). *Principles of Neural Science*. The McGraw-Hill Companies. USA, 5th ed., 2013; p. 712-735.
- Cameron EL, Doty RL. Odor identification testing in children and young adults using the smell wheel. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(3):346-50.
- Chen C, Shih YH, Yen DJ, Lirng JF, Guo YC, Yu HY, Yiu CH. Olfactory auras in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2003; 44:257–60.
- Ciomas C, Lindström P, Aoun B, Savic I. Imaging of odor perception delineates functional disintegration of the limbic circuits in mesial temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*. 2008;39(2):578-92.
- De Almeida RN, AgraMde F, Maior FN, de Sousa DP. Essential oils and their constituents: anticonvulsant activity. *Molecules*. 2011;16(3):2726-42.
- Demiral Y, Ergor G, Unal B, et al. Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population. *BMC Public Health* 2006;6:247.

- Dennis JC, Aono S, Vodyanoy VJ, Morrison EE. Development, Morphology, and Functional Anatomy of the Olfactory Epithelium. In: Doty RL.(editor). Handbook of Olfaction and Gustation. The Wiley Blackwell Publishing. USA, 3th ed., 2015; p. 93-107.
- Desai M, Agadi JB, Karthik N, Praveenkumar S, Netto AB. Olfactory abnormalities in temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurosci*. 2015;22(10):1614-8.
- Ding X, Xie F. Olfactory Mucosa: Composition, Enzymatic Localization, and Metabolism. In: Doty RL.(editor). Handbook of Olfaction and Gustation. The Wiley Blackwell Publishing. USA, 3th ed., 2015; p. 63-91.
- Doty RL, Brugger WE, Jurs PC, Orndorff MA, Snyder PJ, Lowry LD. Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiol Behav*. 1978 ;20(2):175-85.
- 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.
- Doty RL. Olfaction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007; 13 (Suppl 3):S225-8.
- Doty RL. Clinical Disorders of Olfaction. In: Doty RL.(editor). Handbook of Olfaction and Gustation. The Wiley Blackwell Publishing. USA, 3th ed., 2015; p. 375-401.
- Doty RL, Tourbier I, Neff JK, Silas J, Turetsky B, Moberg P, Kim T, Pluta J, French J, Sharan AD, Sperling MJ, Mirza N, Risser A, Baltuch G, Detre JA. Influences of temporal lobe epilepsy and temporal lobe resection on olfaction. *J Neurol*. 2018;265(7):1654-1665.
- Duan X, Block E, Li Z, Connelly T, Zhang J, Huang Z, Su X, Pan Y, Wu L, Chi Q, Thomas S, Zhang S, Ma M, Matsunami H, Chen GQ, Zhuang H. Crucial role of copper in detection of metal-coordinating odorants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(9):3492-7.
- Ebert U, Löscher W. Strong olfactory stimulation reduces seizure susceptibility in amygdala-kindled rats. *NeurosciLett*. 2000;287:199–202.
- El Alaoui C, Chemin J, Fechtali T, Lory P. Modulation of T-type Ca²⁺ channels by Lavender and Rosemary extracts. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186864.

- Ennis M, Holy TE. Anatomy and Neurobiology of the Main and Accessory Olfactory Bulbs. In: Doty RL.(editor). Handbook of Olfaction and Gustation. The Wiley Blackwell Publishing. USA, 3th ed., 2015; p. 157-82.
- Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998; 4: 1313–1317.
- Espinosa-Jovel C, Toledano R, Jiménez-Huete A, Aledo-Serrano Á, García-Morales I, Campo P, Gil-Nagel A. Olfactory function in focal epilepsies: Understanding mesial temporal lobe epilepsy beyond the hippocampus. *Epilepsia Open*. 2019;4(3):487-492.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
- Gale K. Progression and generalization of seizure discharge: anatomical and neurochemical substrates. *Epilepsia*.1988;29:S15–34.
- González J, Barros-Loscertales A, Pulvermüller F, et al. Reading cinnamon activates olfactory brain regions. *Neuroimage*. 2006;32(2):906-12.
- González HFJ, Yengo-Kahn A, Englot DJ. Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy. *Neurosurg Clin N Am*. 2019;30(2):219-230.
- Gottfried JA, Winston JS, Dolan RJ. Dissociable codes of odor quality and odorant structure in human piriform cortex. *Neuron*. 2006;49(3):467-79.
- Gottfried JA. Central mechanisms of odour object perception. *Nat Rev Neurosci*. 2010;11(9):628-41.
- Grant AC. Interictal perceptual function in epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2005;6(4):511-519.
- Haehner A, Henkel S, Hopp P, Hallmeyer-Elgner S, Reuner U, Reichmann H, Hummel T. Olfactory function in patients with and without temporal lobe resection. *Epilepsy & Behavior* 2012;25(4): 477-480.
- Halonen T, Tortorella A, Zrebeet H, Gale K. Posterior piriform and perirhinal cortex relay seizures evoked from the area tempestas: role of excitatory and inhibitory amino acid receptors. *Brain Res*. 1994;652:145–8.

- 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.
- Hummel T, Welge-Luessen A. Assessment of olfactory function. *Adv Otorhinolaryngol* 2006;63:84-98.
- Hummel T, Bensafi M, Nikolaus J, Knecht M, Laing DG, Schaal B. Olfactory function in children assessed with psychophysical and electrophysiological techniques. *Behav Brain Res* 2007;180(2):133-8.
- Hummel T, Rissom K, Reden J, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink KB. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope*. 2009;119(3):496-9.
- Hummel T, Landis BN, Hüttenbrink KB. Smell and taste disorders. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2011;10:Doc04.
- Hummel T, Henkel S, Negoias S, Galván JR, Bogdanov V, Hopp P, Hallmeyer-Elgner S, Gerber J, Reuner U, Haehner A. Olfactory bulb volume in patients with temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology*.2013;260(4):1004-1008.
- Hwang BY, Mampre D, Penn R, Anderson WS, Kang J, Kamath V. Olfactory Testing in Temporal Lobe Epilepsy: a Systematic Review. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020;20(12):65.
- Jaseja H. Scientific basis behind traditional practice of application of "shoe-smell" in controlling epileptic seizures in the eastern countries. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008;110(6):535-8.
- Jaseja H. Application of 'shoe-smell' in controlling epileptic attacks: its origin. *Med Hypotheses*. 2010;74(1):210.
- Jiang Y, Pun RY, Peariso K, Holland KD, Lian Q, Danzer SC. Olfactory Bulbectomy Leads to the Development of Epilepsy in Mice. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138178.
- Jimbo D, Kimura Y, Taniguchi M, Inoue M, Urakami K. Effect of aromatherapy on patients with Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*. 2009;9(4):173-9.
- Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2018;59(12):2179-2193.
- Kang JY, Yenokyan G, Hwang BY, Chen M, Penn R, Mampre D, Sperling MR, Kamath V. Odor identification predicts postoperative seizure control following

- magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy. *Epilepsia*. 2020;61(9):1949-1957.
- Kareken DA, Mosnik DM, Doty RL, Dziedzic M, Hutchins GD. Functional anatomy of human odor sensation, discrimination, and identification in health and aging. *Neuropsychology*. 2003;17(3):482-95
- Katzenschlager R, Zijlmans J, Evans A, Watt H, Lees AJ. Olfactory function distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(12):1749-52.
- Khurshid K, Crow AJD, Rupert PE, Minniti NL, Carswell MA, Mechanic-Hamilton DJ, Kamath V, Doty RL, Moberg PJ, Roalf DR. A Quantitative Meta-analysis of Olfactory Dysfunction in Epilepsy. *Neuropsychol Rev*. 2019;29(3):328-337.
- Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257(4):205-11.
- Kocyigit H, Aydemir O, Fisek G, Olmez N, Memis A. Validity and reliability of Turkish version of Short form 36: A study of a patients with romatoid disorder. *Journal of Drug and Therapy (in Turkish)* 1999;12:102-106.
- Kohler CG, Moberg PJ, Gur RE, O'Connor MJ, Sperling MR, Doty RL. Olfactory dysfunction in schizophrenia and temporal lobe epilepsy. *Cognitive and Behavioral Neurology* 2001;14(2):83-88.
- Koutroumanidou E, Kimbaris A, Kortsaris A, Bezirtzoglou E, Polissiou M, Charalabopoulos K, Pagonopoulou O. Increased seizure latency and decreased severity of pentylenetetrazol-induced seizures in mice after essential oil administration. *Epilepsy Res Treat*. 2013;2013:532657.
- Kranick SM, Duda JE. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Neurosignals*. 2008;16(1):35-40.
- Kringelbach ML, Rolls ET. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol*. 2004;72(5):341-72
- Kuroda K, Inoue N, Ito Y, Kubota K, Sugimoto A, Kakuda T, Fushiki T. Sedative effects of the jasmine tea odor and (R)-(-)-linalool, one of its major odor

- components, on autonomic nerve activity and mood states. *Eur J Appl Physiol.* 2005;95(2-3):107-14.
- Li YR, Matsunami H. Activation state of the M3 muscarinic acetylcholine receptor modulates mammalian odorant receptor signaling. *Sci Signal.* 2011;4(155):ra1.
- Löscher W, Ebert U. The role of the piriform cortex in kindling. *Prog Neurobiol.* 1996;50(5-6):427-81.
- Mackay-Sim A, John J, Schwob JE. Olfactory Receptor Function. In: Doty RL.(editor). *Handbook of Olfaction and Gustation.* The Wiley Blackwell Publishing. USA, 3th ed., 2015; p. 133-156.
- Mahmut MK, Musch M, Han P, Abolmaali N, Hummel T. The effect of olfactory training on olfactory bulb volumes in patients with idiopathic olfactory loss. *Rhinology.* 2020;58(4):410-412.
- Memik NC, Ağaoğlu B, Coşkun A, Uneri OS, Karakaya I. The Validity and Reliability of the Turkish Pediatric Quality of Life Inventory for Children 13-18Years Old. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2007; 18(4):353-363
- Menashe I, Man O, Lancet D, Gilad Y. Different noses for different people. *Nat Genet.* 2003;34:143-144
- Milanos S, Elsharif SA, Janzen D, Buettner A, Villmann C. Metabolic Products of Linalool and Modulation of GABAA Receptors. *Front Chem.* 2017;5:46.
- Mombaerts P. Odorant receptor gene choice in olfactory sensory neurons: the one receptor-one neuron hypothesis revisited. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2004;14: 31–36.
- Narusuye K, Kawai F, Matsuzaki K, Miyachi E. Linalool suppresses voltage-gated currents in sensory neurons and cerebellar Purkinje cells. *J Neural Transm (Vienna).* 2005; 112(2):193±203.
- Nigri A, Ferraro S, D'Incerti L, Critchley HD, Bruzzone MG, Minati L. Connectivity of the amygdala, piriform, and orbitofrontal cortex during olfactory stimulation: a functional MRI study. *Neuroreport.* 2013;24(4):171-5.
- Nguyen MQ, Ryba NJ. A smell that causes seizure. *PLoSOne.* 2012;7:e41899.
- Osman A, Silas J. Electrophysiological Measurement of Olfactory Function. In: Doty RL.(editor). *Handbook of Olfaction and Gustation.* The Wiley Blackwell Publishing. USA, 3th ed., 2015; p. 261-277.

- Pellegrino R, Han P, Reither N, Hummel T. Effectiveness of olfactory training on different severities of posttraumatic loss of smell. *Laryngoscope*. 2019;129(8):1737-1743.
- Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, vanEck-Smit BL, Wolters E, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2004; 56(2):173-81.
- Rajna P, Lona C. Sensory stimulation for inhibition of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1989;30(2):168-74.
- Restrepo D, Hellier JL, Salcedo E. Complex metabolically demanding sensory processing in the olfactory system: implications for epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2014 Sep;38:37-42.
- Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Guerit JM, Hummel T. Assessment of olfactory and trigeminal function using chemosensory event-related potentials. *Neurophysiol Clin* 2006;36(2):53-62.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521.
- Schuwald AM, Noldner M, Wilmes T, Klugbauer N, Leuner K, Muller WE. Lavender oil-potent anxiolytic properties via modulating voltage dependent calcium channels. *PLoS One*. 2013; 8(4):e59998.
- Souto-Maior FN, Fonsêca DV, Salgado PR, Monte LO, de Sousa DP, de Almeida RN. Antinociceptive and anticonvulsant effects of the monoterpene linalool oxide. *Pharm Biol*. 2017;55(1):63-67.
- Suzuki J, Yoshizaki K, Kobayashi T, Osumi N. Neural crest derived horizontal basal cells as a tissue stem cells in the adult olfactory epithelium. *Neurosci. Res*. 2013;75: 112–120.
- Tang SK, Tse MY. Aromatherapy: does it help to relieve pain, depression, anxiety, and stress in community-dwelling older persons? *Biomed Res Int*. 2014;2014:430195.
- Tham WW, Stevenson RJ, Miller LA. The impact of mediodorsal thalamic lesions on olfactory attention and flavor perception. *Brain Cogn*. 2011;77(1):71-9.

- Tissingh G, Berendse HW, Bergmans P, DeWaard R, Drukarch B, Stoof JC, Wolters EC. Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis. *Mov Disord.* 2001;16(1):41-46.
- Tourbier IA, Doty RL. Sniff magnitude test: relationship to odor identification, detection, and memory tests in a clinic population. *Chemical Senses* 2007; 32(6): 515-23.
- Turetsky BI, Hahn CG, Borgmann-Winter K, Moberg PJ. Scents and nonsense: olfactory dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 2009;35(6):1117-1131.
- Türk BG, Metin B, Tekeli H, Sayman ÖA, Kızılkılıç O, Uzan M, Özkara Ç. Evaluation of olfactory and gustatory changes in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure.* 2020;75:110-114.
- Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr.* 2003;3(6):329-41.
- Vaughan DN, Jackson GD. The piriform cortex and human focal epilepsy. *Front Neurol.* 2014;5:259.
- Wang ZJ, Heinbockel T. Essential Oils and Their Constituents Targeting the GABAergic System and Sodium Channels as Treatment of Neurological Diseases. *Molecules.* 2018;23(5):1061.
- Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care* 1992;30(6):473-483
- Wilson DA, Chapuis J, Sullivan RM. Cortical Olfactory Anatomy and Physiology. In: Doty RL.(editor). *Handbook of Olfaction and Gustation.* The Wiley Blackwell Publishing. USA, 3th ed., 2015; p. 209-23.
- Woronuk G, Demissie Z, Rheault M, Mahmoud S. Biosynthesis and therapeutic properties of Lavandula essential oil constituents. *Planta Med.* 2011 Jan;77(1):7-15.
- Yamada K, Mimaki Y, Sashida Y. Anticonvulsive effects of inhaling lavender oil vapour. *Biol Pharm Bull.* 1994;17(2):359-60.
- Yang LX, Jin CL, Zhu-Ge ZB, Wang S, Wei EQ, Bruce IC, Chen Z. Unilateral low-frequency stimulation of central piriform cortex delays seizure development induced by amygdaloid kindling in rats. *Neuroscience.* 2006;138(4):1089-96.

Yoshikawa K, Touhara K. Olfactory Receptor Function. In: Doty RL.(editor). Handbook of Olfaction and Gustation. The Wiley Blackwell Publishing. USA, 3th ed., 2015; p. 109-21.



İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

KOKU TERAPİSİNİN EPİLEPSİ NÖBETLERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% 4	% 3	% 1	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 1
2	Sorokowska, A., V. A. Schriever, V. Gudziol, C. Hummel, A. Hähner, E. Iannilli, C. Sinding, M. Aziz, H. S. Seo, S. Negoias, and T. Hummel. "Changes of olfactory abilities in relation to age: odor identification in more than 1400 people aged 4 to 80 years", European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 2015. Yayın	<% 1
3	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
4	tez.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
5	jnbs-journal.com İnternet Kaynağı	<% 1
6	acikerisim.pau.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1